

---

核准日期:

修改日期:

## 四价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：四价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）

商品名称：佳达修（GARDASIL）

英文名称：Recombinant Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine

汉语拼音：Sijia Renrutouliubingdu Yimiao (Niangjiu Jiaomu)

### 【成份和性状】

本品系用重组酿酒酵母 CANADE 3C-5（菌株 1895）分别表达重组人乳头瘤病毒（HPV）6、11、16、18 型 L1 蛋白的病毒样颗粒（VLP），经纯化，添加铝佐剂等制成的四价疫苗。

本品为供肌肉注射的无菌制剂。充分摇匀后，本品呈白色混悬液。

**活性成份：**本品每 0.5 mL 剂量约含 20 $\mu$ g HPV 6 L1 蛋白，40 $\mu$ g HPV 11 L1 蛋白，40 $\mu$ g HPV 16 L1 蛋白和 20 $\mu$ g HPV 18 L1 蛋白。

**非活性成份：**本品每 0.5mL 剂量约含 225 $\mu$ g 铝剂（无定形羟基磷酸硫酸铝佐剂），9.56mg 氯化钠，0.78mg L-组氨酸，50 $\mu$ g 聚山梨酯 80，35 $\mu$ g 硼酸钠及注射用水。本品不含防腐剂和抗生素。

### 【接种对象】

本品适用于 9~45 岁女性和 9~26 岁男性。

---

尚未证实本品对已感染疫苗所含 HPV 型别的人群有预防疾病的效果。  
随着年龄增长暴露于 HPV 的风险升高，因此建议尽早接种本品。

### 【作用与用途】

本品适用于 9~45 岁女性预防因高危 HPV16、18 型所致疾病（详见【临床试验】）：

- 宫颈癌
- 2 级、3 级宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3）和宫颈原位腺癌（AIS）
- 1 级宫颈上皮内瘤样病变（CIN1）

境内女性临床试验尚未证实本品对低危 HPV6、11 型相关疾病的保护效果。

本品适用于 9~26 岁男性预防因本品所含 HPV 型别所致疾病（详见【临床试验】）：

- 由 HPV 16、18 型引起的肛门癌
- 由 HPV 6、11 型引起的生殖器疣（尖锐湿疣）
- 由 HPV 6、11、16、18 型引起的以下癌前病变或不典型病变：1 级、2 级、3 级肛门上皮内瘤样病变（AIN）

### 【规格】

0.5 mL/支，0.5 mL/瓶；每 0.5mL 剂量约含 20 $\mu$ g HPV6 L1 蛋白，40 $\mu$ g HPV11 L1 蛋白，40 $\mu$ g HPV16 L1 蛋白和 20 $\mu$ g HPV18 L1 蛋白。

### 【免疫程序和剂量】

1. 本品肌肉注射，首选接种部位为上臂三角肌。
2. 本品推荐于 0、2 和 6 月分别接种 1 剂次，共接种 3 剂，每剂 0.5mL。

根据境外临床研究数据，首剂与第 2 剂的接种间隔至少为 1 个月，而第 2 剂与第 3 剂的接种间隔至少为 3 个月，所有 3 剂应在一年内完成。

尚未确定本品是否需要加强免疫。

---

## 接种说明:

1. 本品使用前应充分摇匀。用前充分摇匀以保持疫苗的混悬状态。

本品充分摇匀后呈白色混悬液。应在使用前肉眼观察有无颗粒或变色，如出现上述情况，不得使用。

2. 本品禁止进行血管内注射。因本品尚未研究皮下或皮内接种，故不作推荐。

3. 预填充注射器仅限单次使用，不可重复使用；对于单剂瓶装，每名接种者必须使用单独的无菌注射器和针头。

单剂量瓶装的使用：使用不含防腐剂、消毒剂和去污剂的无菌针头和注射器，从单剂量瓶装中抽取 0.5mL 疫苗。一旦刺入单剂量瓶装中，应立即抽取疫苗并接种，使用后应将瓶丢弃。

单剂量预填充注射器的使用：将注射器内疫苗全部进行注射。

## 【不良反应】

按国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐的发生率表示为：十分常见(≥10%)，常见(1%~10%，含1%)，偶见(0.1%~1%，含0.1%)，罕见(0.01%~0.1%，含0.01%)，十分罕见(<0.01%)，对境内外临床研究进行如下描述：

### 9~45 岁女性

#### 1. 境外临床研究

汇总 6 项境外的随机、双盲、安慰剂对照临床研究 (P007、P013、P015、P016、P018 和 P019)，共 13822 名受试者接种了至少 1 剂本品。其中 6996 名 9~45 岁女性在接种本品后 14 天内使用疫苗接种报告卡 (VRC) 监测对安全性进行评估，其余受试者使用一般监测方法。观察到如下征集性不良反应：

#### 全身不良反应

十分常见：头痛、发热

常见：腹泻、恶心、呕吐、关节痛、肌痛、疲劳、咳嗽

偶见：超敏反应、皮疹、荨麻疹

#### 局部不良反应

十分常见：红斑、疼痛、肿胀

常见：瘙痒

---

偶见：硬结

以上大部分不良反应程度为轻至中度，且短期内可自行缓解。作为严重不良事件报告的支气管痉挛十分罕见。

## 2. 境内临床研究

在境内注册临床保护效力研究（P041）中，共入组 3006 名 20~45 岁的健康女性，其中 1499 名接种了至少 1 剂本品，使用 VRC 监测不良事件。

观察到如下征集性不良反应：

### 全身不良反应

十分常见：发热、疲劳、肌痛、头痛

常见：腹泻、超敏反应、咳嗽、恶心、呕吐

偶见：皮疹、荨麻疹、丘疹性荨麻疹

### 局部不良反应

十分常见：疼痛、红斑、肿胀

常见：硬结、瘙痒

在境内开展的III期免疫原性和安全性研究（P213）中，共入组 766 名 9~26 岁女性受试者，所有受试者均接种了至少 1 剂本品，使用 VRC 监测不良事件。

在 383 名 9~19 岁女性受试者中观察到如下征集性不良反应：

### 全身不良反应

十分常见：发热

常见：疲劳、头痛、肌痛、腹泻、恶心

偶见：咳嗽、超敏反应

### 局部不良反应

十分常见：疼痛

常见：瘙痒、肿胀、红斑、硬结

除以上征集性不良反应，在 383 名 9~19 岁女性受试者中还观察到头晕、注射恐惧、失眠、口咽部疼痛、瘙痒、皮疹、湿疹等非征集性不良反应（均为偶见）。

在以上观察到的所有不良反应中，1 级、2 级、3 级不良反应分别占 78.8%、20.6%、0.6%；其中 60.8%发生在疫苗接种当天，88.7%发生在疫苗接种后 5 天内；48.1%的不良反应在 1 天内恢复，97.8%在 1 周内恢复。

---

## 新发病症

在整个研究期间，收集受试者的新发病症。新发病症是指受试者在进入临床研究之前从未出现的、在进入临床研究之后每剂接种后第 1 天-第 31 天期间之外发生的任何新的不利的医学事件。与不良事件不同，未对新发病症进行疫苗相关性及其严重程度的评估。在 P213 研究中，9~19 岁女性受试者报告的常见新发病症（发生率≥1%）包括流涕、上呼吸道感染、咳嗽、发热、口咽部疼痛、鼻塞、腹痛。

## 9~26 岁男性

### 1. 境外临床研究

汇总 5 项境外临床研究（P016、P018、P020、P122 和 P200），共 3746 名 9~26 岁男性受试者接种了至少 1 剂本品，使用 VRC 监测不良事件。观察到如下征集性不良反应：

#### 全身不良反应

常见：头痛、发热

偶见：恶心、腹泻、肌痛、疲劳、咳嗽、关节痛、呕吐、皮疹、荨麻疹

#### 局部不良反应

十分常见：疼痛、红斑、肿胀

常见：瘙痒、硬结

除以上征集性不良反应外，还观察到如下非征集性不良反应：

常见：接种部位血肿

偶见：接种部位的水肿、肿块、发热、感觉异常、感觉过敏、感觉减退、瘀青、变色、运动障碍，以及头晕、难受、嗜睡、困倦、腹痛、上腹痛、流行性感冒、流感样疾病、上呼吸道感染、口咽部疼痛、鼻充血、鼻咽炎、肢体疼痛、背痛、肌肉骨骼不适、颈痛、肢体不适、晕动病、淋巴结病、体温过低、感觉减退、全身性瘙痒、疼痛。

大多数不良反应为轻度至中度。在整个研究期间未发生疫苗相关的严重不良事件。

---

## 2. 境内临床研究

在境内开展的III期免疫原性和安全性研究（P030）中，共51名9~15岁中国男性受试者接种了至少1剂本品。使用VRC监测不良事件。观察到如下征集性不良反应：

### 全身不良反应

十分常见：发热

常见：疲劳、头痛、肌痛

### 局部不良反应

十分常见：疼痛

常见：瘙痒、肿胀、红斑、硬结

大多数不良反应为轻度至中度。在整个研究期间未观察到非征集性不良反应，也未发生严重的疫苗相关不良事件。

## 上市后监测

除了上述临床试验中报告的不良反应以外，本品在上市使用后自发报告了以下不良事件。由于这些事件来自数量难以确定的人群的自发报告，无法准确地估计其发生频率或确定其与本品接种之间的因果关系。

### 免疫系统疾病：

速发过敏反应和类速发过敏反应（其症状包括过敏性皮炎、支气管痉挛、血管性水肿）。

### 神经系统疾病：

- 接种导致的晕厥或血管迷走神经反应（有时还伴有意识丧失、强直-阵挛性发作和癫痫样发作）。
- 急性播散性脑脊髓炎（ADEM）：接种后数天至2周左右，有可能会出现发热、头痛、惊厥、运动障碍性疾病或意识障碍。
- 格林巴利综合征：表现为诸如从肢体远端开始的弛缓性麻痹症状、腱反射下降或消失。
- 异常感觉
- 瘫痪

**感染和传染：**蜂窝组织炎。

**血液和淋巴系统：**原发性血小板减少性紫癜。

**肌肉骨骼和结缔组织：**肌无力。

**全身性异常和接种部位反应：**乏力、寒战、胸痛。

---

**耳及迷路类疾病：眩晕**

**呼吸系统、胸及纵膈疾病：呼吸窘迫**

已有报道在接种本品后，某些受种者可能会出现不局限于注射部位的剧痛（如肌肉痛、关节痛和皮肤痛）、麻木、无力感等并且持续较长时间，但发生机制尚未明确。因此，如果出现此类异常，应采取适当的措施，如到能够进行神经学和免疫学鉴别诊断并提供专业诊疗的医疗机构就诊。

### 【禁忌】

1. 对疫苗的活性成份或任何辅料成份有超敏反应者禁用。
2. 注射本品后有超敏反应症状者，不应再次接种本品。

### 【注意事项】

1. 本疫苗接种不能取代常规宫颈癌筛查，也不能取代预防 HPV 感染和性传播疾病的其他措施。因此，按照相关部门建议常规进行宫颈癌筛查仍然极为重要。
2. 接种本品前医疗人员应询问和审阅受种者的病史（尤其是既往接种史和先前是否发生过与疫苗接种有关的不良反应）并进行临床检查，评估接种本品的获益与风险。本品不推荐用于本说明书【接种对象】以外人群。
3. 与所有注射性疫苗一样，需备好适当的医疗应急处理措施和监测手段，以保证及时处置在接种本品后发生罕见的超敏反应。
4. 晕厥反应：任何一剂疫苗接种后可能会出现晕厥（昏厥），导致跌倒并受伤，尤其是在青少年及年轻成人中。因此，建议接种本品后留观至少 15 分钟或按接种规范要求。

据报道，接种本品后可能会出现与强直-阵挛性发作和其他癫痫样发作有关的晕厥。强直-阵挛性发作有关的晕厥通常为一过性，保持仰卧体位或头低脚高体位，待脑灌注恢复后症状自行消失。部分受种者可能在接种前/后出现心因性反应，需采取措施以避免晕厥造成的伤害。

5. 乳胶反应：本品预充式注射器的针帽可能含有天然乳胶，会引起乳胶敏感人群的过敏反应。
6. 与其他疫苗一样，在受种者患有急性严重发热疾病时应推迟接种本品。若当前或近期有发热症状，是否推迟疫苗接种主要取决于症状的严重性及其病因。仅有低热和轻度的上呼吸道感染并非接种的绝对禁忌。
7. 本品严禁静脉或皮内注射。尚无本品皮下接种的临床数据。
8. 血小板减少症患者及任何凝血功能障碍患者接种本品需谨慎，因为此类人群肌肉接种后可能会引起出血。

- 
9. 与任何疫苗一样，无法确保本品对所有接种者均产生保护作用。
  10. 本品仅用于预防用途，不适用于治疗已经发生的 HPV 相关病变，也不能防止病变的进展。
  11. 本品不能预防所有高危型 HPV 感染所致病变。尚未证实本品能预防疫苗所含型别以外的其他 HPV 感染导致的病变以及非 HPV 引起的疾病。
  12. 免疫系统受损者可能会降低对主动免疫的抗体应答，无论这种损害是由使用免疫抑制剂、遗传缺陷、HIV 感染还是其他原因所导致。与其他疫苗一样，当上述人群接种本品时，可能无法产生足够的免疫应答。
  13. 目前尚未完全确定本品的保护时限。在两项境外临床研究中接种 3 剂后分别进行了约 14 年（中位随访时间为 11.9 年）和 10.1 年（中位随访时间为 8.9 年）的长期随访，可观察到本品长期的保护效力。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠

目前尚未进行研究评估本品对妊娠期妇女的影响。在妊娠妇女中收集到的有限数据（包括妊娠登记资料、流行病学研究和临床试验期间的意外妊娠）尚不足以判断接种本品后是否导致发生不良妊娠（包括自然流产）的风险。妊娠期间应避免接种本品。若女性已经或准备妊娠，建议推迟或中断接种，妊娠期结束后再进行接种。

动物实验中没有发现接种本品对生殖、妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或出生后发育造成直接或间接的不良影响。因动物生殖实验并不能完全预测人体的反应，故在本品接种期间应避免妊娠。

#### 哺乳期妇女

在临床试验中，尚未观察本品诱导的抗体经母乳分泌情况。由于许多药物可经母乳分泌，因此，哺乳期妇女应慎用。

### 【药物相互作用】

1. 由于境内尚未进行本品与其他疫苗联合接种的临床试验，目前暂不推荐本品



- 与其它疫苗同时接种。接种本品前三个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品。
- 尚无临床证据显示使用镇痛药、抗炎药、抗生素和维生素制剂以及激素类避孕药会影响本品的预防效果。
  - 与其他疫苗一样，免疫力低下人群接种本品可能无法诱导充分的免疫应答。与免疫抑制药物（全身性多剂量的类固醇、抗代谢药、烷化剂、细胞毒性药物）同时使用可能不会产生最佳的主动免疫应答。
  - 由于缺乏配伍禁忌研究，因此本品禁止与其他医药产品混合注射。
  - 目前尚无临床数据支持本品与其他 HPV 疫苗互换使用。

## 【药物过量】

已有注射超过推荐剂量的报告。接种过量报告的不良事件与接种推荐剂量时发生的情况相当。

## 【临床试验】

### 一、境外临床研究

在表 1 列出的 10 项境外临床研究中，在 9~45 岁女性和 9~26 岁男性中评价了本品的保护效力和/或免疫原性。

表 1：评估本品保护效力和/或免疫原性的境外临床研究

研究[方案号]	分期	研究设计和随访时间	受试者	
			N	年龄和性别
研究 1 [P005]	IIa 期	随机双盲、安慰剂对照、多中心研究，平均随访 4.0 年。	2391	16~26 岁女性
研究 2 [P007]	IIb 期	随机双盲、安慰剂对照、多中心、剂量研究。平均随访 3.0 年。	551	16~26 岁女性
研究 3 [P013]	III 期	随机双盲、安慰剂对照、多中心研究，平均随访 3.0 年。	5442	16~26 岁女性
研究 4 [P015]	III 期	随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。平均随访 3.0 年（主体阶段）。	12157	16~26 岁女性
研究 5 [P016]	III 期	非随机、开放性、多中心研究。随访 12 个月	1525	10~23 岁女性：1017 10~15 岁男性：508
研究 6 [P019]	III 期	随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。平均随访 4.0 年（主体阶段）。	3817	24~45 岁女性

研究 7 [P018]	III 期	随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。随访 18 个月（主体阶段）。	1775	9~15 岁女性: 936 9~15 岁男性: 839
研究 8 [P020]	III 期	随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。随访 2.9 年（主体阶段）。	4055	16~26 岁男性
研究 9 [P122]	III 期	随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。随访 36 个月（主体阶段）。	1123	16~26 岁男性
研究 10 [P200]	III 期	非随机、开放性、单臂、多中心研究。随访 30 个月。	100	9~15 岁男性

N: 入组研究并接种了至少 1 剂的受试者人数。

## （一）保护效力结果

### 1. 本品对 16~26 岁女性人群的 HPV 6、11、16 和 18 型保护效力

在当前或既往未感染相应 HPV 型别的女性中，对符合方案保护效力(PPE)人群进行有关 HPV 6、11、16 和 18 的主要保护效力分析，PPE 人群包括符合下列条件的受试者：在入组后 1 年内完成所有 3 剂接种；没有严重偏离试验方案并且在试验入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且试验入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别 PCR 检测持续阴性的受试者，从入组第 7 个月后开始评价保护效力。

PPE 人群中，本品降低疫苗所含 HPV 型别引起的下列疾病发生率：宫颈上皮内瘤样病变（CIN）、宫颈原位腺癌（AIS）、生殖器疣、外阴上皮内瘤样病变（VIN）和阴道上皮内瘤样病变（VaIN），见表 2。

表 2: 本品对 16~26 岁女性人群不同疾病终点的保护效力汇总(PPE 人群)

人群	本品		AAHS 对照		保护效力, % (95%置信区间)
	N	例数	N	例数	
<b>HPV 16 或 18 相关 CIN 2/3 或 AIS</b>					
研究 1 <sup>‡</sup> [P005]	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
研究 2 [P007]	231	0	230	1	100.0 (-3744.9, 100.0)
研究 3 [P013]	2201	0	2222	36	100.0 (89.2, 100.0)
研究 4 [P015]	5306	2	5262	63	96.9 (88.2, 99.6)
合并数据 <sup>§</sup>	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
<b>HPV 16 相关 CIN 2/3 或 AIS</b>					
合并数据 <sup>§</sup>	7402	2	7205	93	97.9 (92.3, 99.8)
<b>HPV 18 相关 CIN 2/3 或 AIS</b>					
合并数据 <sup>§</sup>	7382	0	7316	29	100.0 (86.6, 100.0)
<b>HPV 16 或 18 相关 VIN 2/3</b>					

研究 2 [P007]	231	0	230	0	不可评估
研究 3 [P013]	2219	0	2239	6	100.0 (14.4, 100.0)
研究 4 [P015]	5322	0	5275	4	100.0 (-50.3, 100.0)
合并数据 <sup>‡</sup>	7772	0	7744	10	100.0 (55.5, 100.0)
<b>HPV 16 或 18 相关 VaIN 2/3</b>					
研究 2 [P007]	231	0	230	0	不可评估
研究 3 [P013]	2219	0	2239	5	100.0 (-10.1, 100.0)
研究 4 [P015]	5322	0	5275	4	100.0 (-50.3, 100.0)
合并数据 <sup>§</sup>	7772	0	7744	9	100.0 (49.5, 100.0)
<b>HPV 6、11、16 或 18 相关 CIN (CIN 1, CIN 2/3)或 AIS</b>					
研究 2 [P007]	235	0	233	3	100.0 (-138.4, 100.0)
研究 3 [P013]	2241	0	2258	77	100.0 (95.1, 100.0)
研究 4 [P015]	5388	9	5374	145	93.8 (88.0, 97.2)
合并数据 <sup>§</sup>	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
<b>HPV 6、11、16 或 18 相关生殖器疣</b>					
研究 2 [P007]	235	0	233	3	100.0 (-139.5, 100.0)
研究 3 [P013]	2261	0	2279	58	100.0 (93.5, 100.0)
研究 4 [P015]	5404	2	5390	132	98.5 (94.5, 99.8)
合并数据 <sup>§</sup>	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
<b>HPV 6 和 11 相关生殖器疣</b>					
合并数据 <sup>§</sup>	6932	2	6856	189	99.0 (96.2, 99.9)

<sup>‡</sup>仅评估疫苗的 HPV 16 L1 VLP 成份。

<sup>§</sup>对研究进行的汇总分析是预先计划好的，并且使用类似的研究入选标准。

N = 在第 7 个月至少有一次随访的受试者数量。

注 1：根据随访人时点对点估计值及置信区间进行调整。

注 2：表中的第 1 项分析（即 HPV 16 或 18 相关的 CIN 2/3, AIS 或更严重疾病）是疫苗研究项目的主要终点。

注 3：本表不包括非疫苗 HPV 型别所导致的病例。

AAHS 对照 = 无定型羟基磷酸硫酸铝盐；

尚未证实本品对既往暴露于疫苗所含 HPV 型别的人群有预防疾病的效果。

## 2. 本品对 27~45 岁女性人群的 HPV 6、11、16 和 18 型保护效力

在研究 6 [P019] 主体阶段随访 4 年中评估了 3253 名 27~45 岁女性接种本品后对 HPV 6、11、16 或 18 相关的持续感染、生殖器疣、任何分级外阴和阴道不典型病变、任何分级 CIN，AIS 和宫颈癌的复合终点保护效力。以复合终点作为保护效力的有效性结论主要根据对持续感染的预防作用，如表 3 所示。

表 3：在 27~45 岁的女性人群的保护效力（疫苗相关 HPV 型别阴性人群）

HPV 6、11、16 或 18 相关的终点	本品		AAHS 对照		保护效力，% (95% 置信区间)
	N	病例数	N	病例数	

持续感染	1550	20	1547	100	80.5 (68.3, 88.6)
CIN (任何分级)	1555	3	1551	21	85.8 (52.4, 97.3)
CIN 2/3、宫颈原位腺癌或宫颈癌	1555	3	1551	7	57.4 (-86.9, 92.9)
生殖器疣	1571	1	1565	8	87.6 (7.3, 99.7)

疫苗相关 HPV 型别阴性人群：至少接种 1 剂、在第 1 天未感染疫苗相关 HPV 型别（即血清学阴性和 PCR 阴性）的受试者。在第 1 剂接种后 1 个月开始病例计数。N = 第 1 天后至少有 1 次随访的受试者数量。AAHS 对照 = 无定型羟基磷酸硫酸铝盐；

主体阶段随访 4 年的结果未证实本品在 27~45 岁的女性中预防 HPV 16 和 18 以及非疫苗包含 HPV 型别相关的 CIN 2/3、AIS 或宫颈癌的有效性。本研究扩展阶段随访 10.1 年结果见长期保护效果和免疫原性章节。

### 3. 本品对 16~26 岁男性人群的 HPV 6、11、16 和 18 型保护效力

在研究 8 的 PPE 人群中进行主要保护效力分析。PPE 人群中，本品降低疫苗所含 HPV 型别引起的外生殖器病变（尖锐湿疣和阴茎/会阴/肛周上皮内瘤样病变（PIN）1/2/3 级）和持续感染的发生率（表 4）。

研究 8 包括 598 名男男性行为（MSM）受试者亚组。MSM 的 PPE 人群中，本品降低疫苗所含 HPV 型别引起的肛门上皮内瘤变（AIN）1/2/3 级和肛门内持续感染的发生率（表 5）。

表 4：本品对 16~26 岁男性的保护效力分析（PPE\*人群）（研究 8）

HPV 6、11、16 或 18 型相关终点	本品		AAHS 对照		保护效力，% (95% CI)
	n <sup>†</sup>	病例数	n <sup>†</sup>	病例数	
外生殖器病变	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
湿疣	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)
持续感染 <sup>#</sup>	1390	21	1402	140	85.5 (77.0, 91.3)

\*PPE 人群：在入组 1 年内接种所有 3 剂疫苗、未发生重大研究方案偏离且在试验入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且试验入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别 PCR 检测持续阴性的受试者。

<sup>†</sup> 在第 7 个月至少接受 1 次随访的受试者人数

<sup>#</sup> 持续感染定义为在至少间隔 6 个月（±1 个月）进行的连续 2 次或以上访视采集的肛门生殖器部位的拭子或活检样本中通过 PCR 检测出同一 HPV 型别（6、11、16 或 18 型）。

AAHS 对照 = 无定型羟基磷酸硫酸铝盐；CI = 置信区间

表 5：在 MSM 亚组中本品对 16~26 岁男性肛门上皮内瘤变（AIN）1/2/3 级和肛门内持续感染的保护效力分析（PPE\*人群）（研究 8）

HPV 6、11、16 或 18 型相关终点	本品		AAHS 对照		保护效力，% (95% CI)
	n†	病例数	n†	病例数	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
AIN 1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)
尖锐湿疣	194	0	208	6	100.0 (8.2, 100.0)
非尖锐湿疣	194	4	208	11	60.4 (-33.5, 90.8)
肛门内持续感染#	193	2	208	39	94.9 (80.4, 99.4)

\*PPE 人群：在入组 1 年内接种所有 3 剂疫苗、未发生重大研究方案偏离且在试验入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且试验入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别 PCR 检测持续阴性的受试者。

† 第 7 个月后至至少接受 1 次随访的受试者人数

# 持续感染定义为在至少间隔 6 个月（±1 个月）进行的连续 2 次或以上访视采集的肛门部位的拭子或活检样本中通过 PCR 检测出同一 HPV 型别（6、11、16 或 18 型）。

AAHS 对照 = 无定型羟基磷酸硫酸铝盐；CI = 置信区间

研究 9 为在日本 16~26 岁男性受试者中开展的保护效力研究。PPE 人群中，本品降低疫苗所含 HPV 型别引起的持续感染和外生殖器病变的发生率（表 6）。

表 6：本品对 16~26 岁日本男性的保护效力分析（PPE\*人群）（研究 9）

HPV 6、11、16 或 18 型相关终点	本品		安慰剂对照		保护效力，% (95% CI)
	n†	病例数	n†	病例数	
6 个月持续感染#	497	3	498	21	85.9 (52.7, 97.3)
肛门内持续感染	494	0	498	9	100 (49.3, 100)
外生殖器持续感染	493	3	492	20	85.2 (50.0, 97.2)
在≥12 个月内连续 3 次阳性结果的持续感染	465	0	468	13	100 (67.5, 100)
6 个月持续感染和外生殖器病变	498	3	498	22	86.5 (55.2, 97.4)

\* PPE 人群：在入组后 1 年内接种所有 3 剂疫苗、没有重大研究方案偏离、第 7 个月后有 1 个或多个随访数据且在在试验入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且试验入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别 PCR 检测持续阴性的受试者。

† 纳入分析的受试者人数。

# 6 个月持续感染定义为在至少间隔 6 个月（±1 个月）进行的连续 2 次或以上访视采集的肛门生殖器部位的拭子或活检样本中通过 PCR 检测出同一 HPV 型别（6、11、16 或 18 型）。

CI = 置信区间

## （二）免疫原性结果

目前尚未确定本品接种产生的 HPV 抗体保护水平（界值）。

应用多重竞争性 Luminex 免疫分析法 (cLIA) (由默沙东公司研发) 测定了针对 HPV 6、HPV 11、HPV 16 和 HPV 18 的免疫应答。该检测方法可以同时检测针对疫苗中每种 HPV 型别 VLP 上某一中和表位的型别特异性中和抗体。由于检测方法的特异性, 不适合进行型别间的相互比较或与其他检测方法进行比较。

### 1. 9~45 岁女性人群的免疫原性结果

在 23951 名 9~45 岁女性 (疫苗组 N=12634; AAHS 对照组或生理盐水对照组 N=11317) 中评估了本品在首剂接种后第 7 个月的免疫原性 (表 7) 和抗体应答的持久性 (表 8)。

表 7: 9~45 岁女性人群第 7 个月的 HPV cLIA 抗体总结 (PPI 人群)

人群	N	n	% 血清阳性率 (95%置信区间)	几何平均浓度 (GMC) (95%置信区间) mMU/mL
<b>抗-HPV6</b>				
9~15 岁	1122	917	99.9 (99.4, 100.0)	929.2 (874.6, 987.3)
16~26 岁	9859	3329	99.8 (99.6, 99.9)	545.0 (530.1, 560.4)
27~34 岁	667	439	98.4 (96.7, 99.4)	435.6 (393.4, 482.4)
35~45 岁	957	644	98.1 (96.8, 99.0)	397.3 (365.2, 432.2)
<b>抗-HPV11</b>				
9~15 岁	1122	917	99.9 (99.4, 100.0)	1304.6 (1224.7, 1389.7)
16~26 岁	9859	3353	99.8 (99.5, 99.9)	748.9 (726.0, 772.6)
27~34 岁	667	439	98.2 (96.4, 99.2)	577.9 (523.8, 637.5)
35~45 岁	957	644	97.7 (96.2, 98.7)	512.8 (472.9, 556.1)
<b>抗-HPV16</b>				
9~15 岁	1122	915	99.9 (99.4, 100.0)	4918.5 (4556.6, 5309.1)
16~26 岁	9859	3249	99.8 (99.6, 100.0)	2409.2 (2309.0, 2513.8)
27~34 岁	667	435	99.3 (98.0, 99.9)	2342.5 (2119.1, 2589.6)
35~45 岁	957	657	98.2 (96.8, 99.1)	2129.5 (1962.7, 2310.5)
<b>抗-HPV 18</b>				
9~15 岁	1122	922	99.8 (99.2, 100.0)	1042.6 (967.6, 1123.3)
16~26 岁	9859	3566	99.4 (99.1, 99.7)	475.2 (458.8, 492.1)
27~34 岁	667	501	98.0 (96.4, 99.0)	385.8 (347.6, 428.1)
35~45 岁	957	722	96.4 (94.8, 97.6)	324.6 (297.6, 354.0)

PPI 人群: 包括在预先设定的时间内接种所有 3 剂疫苗, 没有严重偏离研究方案, 满足预先设定第 6 个月和第 7 个月的随访间隔标准, 在入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别保持 PCR 阴性的受试者。

N = 随机分配到接种组, 且至少接种 1 剂的受试者人数; n = 纳入分析的受试者人数。

cLIA = 竞争性 Luminex 免疫分析法; GMC = 几何平均浓度; mMU = 毫默克单位

表 8： 9~45 岁女性人群 HPV cLIA 抗体的持久性（PPI 人群， 48 个月）

分析时间点	9~15 岁 (N = 1122)		16~26 岁 (N = 9859)		27~34 岁 (N = 667)		35~45 岁 (N = 957)	
	n	GMC (95%置信区间) mMU/mL	n	GMC (95%置信区间) mMU/mL	n	GMC (95%置信区间) mMU/mL	n	GMC (95%置信区间) mMU/mL
<b>抗-HPV 6</b>								
第 07 个月	917	929.2 (874.6, 987.3)	3329	545.0 (530.1, 560.4)	439	435.6 (393.4, 482.4)	644	397.3 (365.2, 432.2)
第 24 个月	214	156.1 (135.6, 179.6)	2788	109.1 (105.2, 113.1)	421	70.7 (63.8, 78.5)	628	69.3 (63.7, 75.4)
第 36 个月 <sup>§</sup>	356	129.4 (115.6, 144.8)	-	-	399	79.5 (72.0, 87.7)	618	81.1 (75.0, 87.8)
第 48 个月 <sup>¶</sup>	-	-	2514	73.8 (70.9, 76.8)	391	58.8 (52.9, 65.3)	616	62.0 (57.0, 67.5)
<b>抗-HPV 11</b>								
第 07 个月	917	1304.6 (1224.7, 1389.7)	3353	748.9 (726.0, 772.6)	439	577.9 (523.8, 637.5)	644	512.8 (472.9, 556.1)
第 24 个月	214	218.0 (188.3, 252.4)	2817	137.1 (132.1, 142.3)	421	79.3 (71.5, 87.8)	628	73.4 (67.4, 79.8)
第 36 个月 <sup>§</sup>	356	148.0 (131.1, 167.1)	-	-	399	81.8 (74.3, 90.1)	618	77.4 (71.6, 83.6)
第 48 个月 <sup>¶</sup>	-	-	2538	89.4 (85.9, 93.1)	391	67.4 (60.9, 74.7)	616	62.7 (57.8, 68.0)
<b>抗-HPV 16</b>								
第 07 个月	915	4918.5 (4556.6, 5309.1)	3249	2409.2 (2309.0, 2513.8)	435	2342.5 (2119.1, 2589.6)	657	2129.5 (1962.7, 2310.5)
第 24 个月	211	944.2 (804.4, 1108.3)	2721	442.6 (425.0, 460.9)	416	285.9 (254.4, 321.2)	642	271.4 (247.1, 298.1)
第 36 个月 <sup>§</sup>	353	642.2 (562.8, 732.8)	-	-	399	291.5 (262.5, 323.8)	631	276.7 (254.5, 300.8)
第 48 个月 <sup>¶</sup>	-	-	2474	326.2 (311.8, 341.3)	394	211.8 (189.5, 236.8)	628	192.8 (176.5, 210.6)
<b>抗-HPV 18</b>								
第 07 个月	922	1042.6 (967.6, 1123.3)	3566	475.2 (458.8, 492.1)	501	385.8 (347.6, 428.1)	722	324.6 (297.6, 354.0)
第 24 个月	214	137.7 (114.8, 165.1)	3002	50.8 (48.2, 53.5)	478	31.8 (28.1, 36.0)	705	26.0 (23.5, 28.8)
第 36 个月 <sup>§</sup>	357	87.0 (74.8, 101.2)	-	-	453	32.1 (28.5, 36.3)	689	27.0 (24.5, 29.8)
第 48 个月 <sup>¶</sup>	-	-	2710	33.2 (31.5, 35.0)	444	25.2 (22.3, 28.5)	688	21.2 (19.2, 23.4)

N = 随机分配到接种组，至少接种 1 剂的受试者人数；n = 相应免疫原性人群的受试者人数；mMU = 毫默克单位

<sup>§</sup>9~15 岁女性为第 37 个月。此时间点没有采集 16~26 岁女性人群的血清样本。

<sup>¶</sup>16~26 岁女性的第 48 个月或最后一次访视一般早于第 48 个月。平均随访时间为 44 个月。9~15 岁女性的研究按照计划在第 48 个月前结束，因此没有采集该时间点的血清样本。

cLIA = 竞争性 Luminex 免疫分析法； GMC = 几何平均浓度

## 2. 9~26 岁男性人群的免疫原性结果

在研究 5、7、8 的 5417 名 9~26 岁男性（疫苗组 N=3109；AAHS 对照组或生理盐水对照组 N=2308）中评估了本品在首剂接种后第 7 个月的免疫原性（表 9）和抗体应答的持久性（表 10）。

**表 9：9~26 岁男性人群第 7 个月的抗 HPV cLIA 抗体总结（PPI\*人群）（研究 5、7、8）**

人群	N <sup>†</sup>	n <sup>‡</sup>	% 血清阳性率 (95% CI)	GMC (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL
<b>抗-HPV6</b>				
9~15 岁	1072	884	99.9 (99.4, 100.0)	1037.5 (963.5, 1117.3)
16~26 岁	2026	1093	98.9 (98.1, 99.4)	447.8 (418.9, 478.6)
<b>抗-HPV11</b>				
9~15 岁	1072	885	99.9 (99.4, 100.0)	1386.8 (1298.5, 1481.0)
16~26 岁	2026	1093	99.2 (98.4, 99.6)	624.3 (588.4, 662.3)
<b>抗-HPV16</b>				
9~15 岁	1072	882	99.8 (99.2, 100.0)	6056.5 (5601.3, 6548.7)
16~26 岁	2026	1136	98.8 (97.9, 99.3)	2403.3 (2243.4, 2574.6)
<b>抗-HPV 18</b>				
9~15 岁	1072	887	99.8 (99.2, 100.0)	1357.4 (1249.4, 1474.7)
16~26 岁	2026	1175	97.4 (96.3, 98.2)	402.6 (374.6, 432.7)

\*PPI 人群：在预先规定的天数范围内接种所有 3 剂疫苗、在预先规定的天数范围内提供了进行血清学检测的血样、未发生重大研究方案偏离且在入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别保持 PCR 阴性的受试者。

<sup>†</sup>随机分配到接种组，且至少接种 1 剂的受试者人数。

<sup>‡</sup>纳入分析的受试者人数。

<sup>§</sup>mMU = 毫默克单位

CI = 置信区间；cLIA = 竞争性 Luminex 免疫分析法；GMC = 几何平均浓度

**表 10：9~26 岁男性人群抗 HPV cLIA 抗体的持久性（PPI \*人群，48 个月）（研究 5、7、8）**

分析时间点	9~15 岁男性 (N <sup>†</sup> = 1072)		16~26 岁男性 (N <sup>†</sup> = 2026)	
	n <sup>‡</sup>	GMC (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL	n <sup>‡</sup>	GMC (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL
<b>抗-HPV 6</b>				
第 07 个月	884	1037.5 (963.5, 1117.3)	1093	447.8 (418.9, 478.6)
第 24 个月	323	134.1 (119.5, 150.6)	942	79.8 (74.6, 85.4)



第 36 个月 <sup>¶</sup>	385	130.1 (117.1, 144.5)	848	71.5 (66.6, 76.7)
<b>抗 HPV 11</b>				
第 07 个月	885	1386.8 (1298.5, 1481.0)	1093	624.3 (588.4, 662.3)
第 24 个月	324	188.5 (168.3, 211.2)	942	94.6 (88.5, 101.1)
第 36 个月 <sup>¶</sup>	385	156.1 (140.4, 173.6)	848	82.6 (76.9, 88.7)
<b>抗 HPV 16</b>				
第 07 个月	882	6056.5 (5601.3, 6548.7)	1136	2403.3 (2243.4, 2574.6)
第 24 个月	322	938.2 (824.3, 1067.9)	980	342.6 (318.1, 369.0)
第 36 个月 <sup>¶</sup>	384	726.6 (644.4, 819.3)	878	293.1 (270.8, 317.4)
<b>抗 HPV 18</b>				
第 07 个月	887	1357.4 (1249.4, 1474.7)	1175	402.6 (374.6, 432.7)
第 24 个月	324	131.9 (112.1, 155.2)	1012	38.4 (35.0, 42.1)
第 36 个月 <sup>¶</sup>	387	113.3 (97.5, 131.7)	906	33.1 (30.0, 36.5)

\*PPI 人群：在预先规定的天数范围内接种所有 3 剂疫苗、在预先规定的天数范围内提供了进行血清学检测的血样、未发生重大研究方案偏离且在入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别保持 PCR 阴性的受试者。

<sup>†</sup>随机分配到接种组，至少接种 1 剂的受试者人数。

<sup>‡</sup>相应免疫原性人群的受试者人数。

<sup>§</sup>mMU = 毫默克单位

<sup>¶</sup>16~26 岁男性的时间点为第 36 个月；9~15 岁男性的时间点为第 37 个月。

CI = 置信区间；cLIA = 竞争性 Luminex 免疫分析法；GMC = 几何平均浓度

研究 9 在 561 名 16~26 岁日本男性、研究 10 在 100 名 9~15 岁日本男性中评估了本品在首剂接种后第 7 个月的免疫原性（表 11）和抗体应答的持久性（表 12）。

**表 11：9~26 岁日本男性人群中第 7 个月抗 HPV cLIA 抗体总结（PPI\*人群）（研究 9 和 10）**

人群	N <sup>†</sup>	n <sup>‡</sup>	% 血清阳性率 (95% CI)	GMC (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL
<b>抗 HPV 6</b>				
9~15 岁	100	98	94.9 (88.5, 98.3)	482.9 (351.1, 664.1)
16~26 岁	561	436	99.3 (98.0, 99.9)	384.1 (361.8, 407.8)
<b>抗 HPV 11</b>				
9~15 岁	100	98	99.0 (94.4, 100.0)	1052.8 (851.3, 1302.0)
16~26 岁	561	436	99.8 (98.7, 100.0)	458.3 (432.9, 485.2)
<b>抗 HPV 16</b>				
9~15 岁	100	99	99.0 (94.5, 100.0)	3878.3 (2908.5, 5171.6)
16~26 岁	561	428	100.0 (99.1, 100.0)	2264.4 (2126.5, 2411.2)
<b>抗 HPV 18</b>				
9~15 岁	100	98	99.0 (94.4, 100.0)	1114.5 (871.6, 1425.1)
16~26 岁	561	450	97.1 (95.1, 98.5)	365.2 (335.7, 397.3)

\* PPI 人群：在预先规定的天数范围内接种所有 3 剂疫苗、在预先规定的天数范围内提供了进行血清学检测的血样、未发生重大研究方案偏离且在入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别保持 PCR 阴性的受试者。

† 随机分配到接种组，至少接种 1 剂的受试者人数。

‡ 相应免疫原性人群的受试者人数。

§mMU = 毫默克单位

CI = 置信区间；cLIA = 竞争性 Luminex 免疫分析法；GMC = 几何平均浓度

**表 12：9~26 岁日本男性人群抗 HPV cLIA 抗体的持久性（PPI\*人群）（研究 9 和 10）**

分析时间点	9~15 岁男性 (N† = 100)		16~26 岁男性 (N† = 561)	
	n‡	GMC (95% CI) mMU§/mL	n‡	GMC (95% CI) mMU§/mL
<b>抗 HPV 6</b>				
第 07 个月	98	482.9 (351.1, 664.1)	436	384.1 (361.8, 407.8)
第 18 个月	97	222.0 (181.8, 271.3)	-	-
第 30 个月	98	177.5 (145.0, 217.2)	-	-
第 36 个月	-	-	436	67.5 (62.0, 73.5)
<b>抗 HPV 11</b>				
第 07 个月	98	1052.8 (851.3, 1302.0)	436	458.3 (432.9, 485.2)
第 18 个月	97	259.9 (210.7, 320.7)	-	-
第 30 个月	98	181.5 (146.3, 225.2)	-	-
第 36 个月	-	-	436	42.9 (39.0, 47.1)
<b>抗 HPV 16</b>				
第 07 个月	99	3878.3 (2908.5, 5171.6)	428	2264.4 (2126.5, 2411.2)
第 18 个月	98	1154.1 (937.3, 1421.0)	-	-
第 30 个月	99	831.3 (680.7, 1015.1)	-	-
第 36 个月	-	-	428	203.0 (182.1, 226.4)
<b>抗 HPV 18</b>				
第 07 个月	98	1114.5 (871.6, 1,425.1)	450	365.2 (335.7, 397.3)
第 18 个月	97	212.1 (165.6, 271.7)	-	-
第 30 个月	98	144.2 (112.2, 185.2)	-	-
第 36 个月	-	-	450	32.6 (29.7, 35.8)

\* PPI 人群：在预先规定的天数范围内接种所有 3 剂疫苗、在预先规定的天数范围内提供了进行血清学检测的血样、未发生重大研究方案偏离且在入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性并且入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别保持 PCR 阴性的受试者

† 随机分配到接种组，至少接种 1 剂的受试者人数。

‡ 相应免疫原性人群的受试者人数。

§mMU = 毫默克单位

CI = 置信区间；cLIA = 竞争性 Luminex 免疫分析法；GMC = 几何平均浓度

---

### (三) 女性和男性人群中长期保护效果与免疫原性

研究 4、6、7 和 8 的扩展阶段对本品的长期保护效果与免疫原性进行了评价。

在研究 4 的扩展阶段中，主体阶段接种本品的 2536 名 16~23 岁女性受试者接受了长期随访。在 PPE 人群长达 14 年（中位随访时间为 11.9 年）的随访中，未出现任何 HPV 6、11、16 或 18 相关的高级别 CIN 病变。

在研究 6 的扩展阶段中，主体阶段接种本品的 685 名 24~45 岁女性受试者接受了长期随访。在 PPE 人群约 10.1 年（中位随访时间为 8.9 年）的随访中，未出现新的 HPV 6、11、16 或 18 相关的任何分级 CIN 和生殖器疣。

在研究 7 的扩展阶段中，主体阶段接种本品的 369 名 9~15 岁女性和 326 名 9~15 岁男性接受了长期随访。在 PPE 人群约 10.7 年（中位随访时间为 10.0 年）的随访中，未观察到女性出现 HPV 6、11、16 或 18 相关的任何分级 CIN 和生殖器疣；在 10.6 年（中位随访时间为 9.9 年）的随访中，未观察到男性出现 HPV 6、11、16 或 18 相关的外生殖器病变。

在研究 8 的扩展阶段中，主体阶段接种本品的 917 名 16~26 岁男性接受了长期随访。在 PPE 人群 11.5 年（中位随访时间为 9.5 年）的随访中，未观察到 HPV 6、11 相关的生殖器疣及 HPV 6、11、16 或 18 相关的外生殖器病变或高级别 AIN（仅 MSM 人群中观察到 1 例 HPV6、58 型相关 AIN1）。

在上述研究扩展阶段的最终报告中，分别分析了入组年龄 16~23 岁女性受试者在首剂接种后第 14 年、入组年龄为 9~15 岁的女性和男性受试者在首剂接种后第 10.5 年、入组年龄 24~45 岁女性受试者在首剂接种后第 10 年以及入组年龄为 16~26 岁的男性受试者在首剂接种后第 10 年的型别特异性抗体水平。结果显示，随着时间的进展，HPV 6、11、16 和 18 cLIA 抗体 GMC 水平出现下降；HPV 6 型 cLIA 抗体血清阳性率为 78.7%~91.0%，HPV 11 型 cLIA 抗体阳性率为 79.9%~91.1%，HPV 16 型 cLIA 抗体阳性率为 93.9%~98.3%，HPV 18 型 cLIA 抗体阳性率为 35.9%~61.4%。

## 二、境内临床研究

## 1. 20~45 岁女性人群的保护效力结果

在中国女性中评价本品保护效力的 III 期临床试验是一项随机双盲、安慰剂对照的研究，共纳入 3006 名 20~45 岁受试者，疫苗组和安慰剂组各 1503 名，保护效力随访至第 78 个月。

按照方案定义的 HPV 16 或 18 型相关的 CIN 2+病例，在 20~45 岁 PPE 人群中，随访至第 78 个月时，本品预防 HPV16 或 18 型相关的 CIN 2+的保护效力为 100%（95%CI: 32.3%, 100%）。如表 13 所示，在 20~45 岁 PPE 人群中，本品对不同疾病终点均具有良好的保护效力。

表 13: 本品对 20~45 岁中国女性人群不同疾病终点的保护效力汇总 (PPE 人群)

研究终点	本品		安慰剂		保护效力% (95%置信区间)
	N	病例数	N	病例数	
HPV 16或18相关的CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈癌	1265	0	1237	7	100 (32.3, 100)
HPV 6、11、16 或18相关的CIN 1、CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈癌	1272	0	1243	14	100 (70.9, 100)
HPV 6、11、16 或18相关的6个月持续感染	1275	7	1245	28	75.9 (43.5, 91.1)
HPV 6、11、16 或18相关的12个月持续感染	1275	1	1245	17	94.3 (63.8, 99.9)

N= 被纳入分析的受试者人数。

注：6 个月及 12 个月持续感染的保护效力数据截止至第 30 个月访视，CIN 1、CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈癌的保护效力数据截止至第 78 个月访视。

## 2. 9~26 岁女性人群的免疫原性结果

在一项 III 期开放式免疫桥接研究 (P213) 中评价了本品在中国女性中的免疫原性，该研究共入组 766 名 9~26 岁女性受试者。

对第 3 剂接种后 1 个月 (第 7 个月) 的 HPV 6、11、16 和 18 型 cLIA 抗体 GMC 和血清阳转率进行了评估，并对 9~19 岁和 20~26 岁年龄组间进行了比较。在第 7 个月，两个年龄组中疫苗所含 HPV 型别的 cLIA 抗体血清阳转率均达到了 100%。疫苗所含 HPV 型别的 cLIA 抗体 GMC 和血清阳转率均达到了预先设定的统计学非劣效标准，即 9~19 岁女性接种完 3 剂免疫程序之后 1 个月时诱导的 HPV 6、11、16 和 18 抗体应答非劣效于 20~26 岁女性 (所有 p 值均小于 0.0001) (表 14)。

表 14: 本品在 9~26 岁中国女性中第 7 个月抗-HPV cLIA 抗体应答数据汇总 (PPI 人群\*)

人群	N <sup>†</sup>	n <sup>‡</sup>	GMC mMU/mL (95% CI)	GMC 比值 相对于 20~26 岁女性 (95% CI) <sup>†</sup>	血清阳转率% (95% CI)	血清阳转率差值 相对于 20~26 岁 女性 (95% CI) <sup>#</sup>
抗-HPV 6						
9~19 岁女性	383	343	975.2 (905.6, 1050.2)	1.42 (1.28,1.58)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26 岁女性	383	315	686.6 (635.5, 741.7)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0
抗-HPV 11						
9~19 岁女性	383	343	807.4 (749.8, 869.4)	1.39 (1.25,1.55)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26 岁女性	383	315	580.2 (537.0, 626.8)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0
抗-HPV 16						
9~19 岁女性	383	354	4573.7 (4244.5, 4928.3)	1.53 (1.37,1.70)	100.0 (99.0, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26 岁女性	383	330	2989.2 (2766.7, 3229.6)	1	100.0 (98.9, 100.0)	0
抗-HPV 18						
9~19 岁女性	383	333	1176.5 (1069.0, 1294.8)	1.66 (1.45,1.90)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26 岁女性	383	318	708.6 (642.4, 781.6)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0

\*符合方案免疫原性 (PPI) 人群包含没有发生可能干扰疫苗免疫应答评估的方案偏离, 在规定的时间内接种完 3 剂疫苗, 在规定的时间内提供了第 7 个月血清标本, 且第 1 天对分析的 HPV 型别呈血清学阴性的受试者。

<sup>†</sup> 非劣效统计学标准为 GMC 比值 (9~19 岁女性/20~26 岁女性) 的双侧 95% CI 下限大于 0.67。

<sup>#</sup> 非劣效统计学标准为血清阳转率差值 (9~19 岁女性 - 20~26 岁女性) 的双侧 95% CI 下限大于 -5%。

<sup>†</sup> 入组于相关年龄组且接种至少 1 剂疫苗的受试者人数。

<sup>‡</sup> 纳入分析的受试者人数。

cLIA = 竞争性 Luminex 免疫分析法; CI = 置信区间; GMC = 几何平均浓度; mMU = 毫默克单位

该研究同时使用假病毒中和试验 (PBNA) 评估研究人群中疫苗的免疫应答。事后分析, 在第 7 个月疫苗所含 HPV 型别 PBNA 抗体的几何平均滴度 (GMT) 比值 (9~19 岁年龄组/20~26 岁年龄组) 的 95% CI 下限均大于 0.67; 疫苗所含 HPV 型别血清学阳转均为 100%, 血清阳转率差值 (9~19 年龄组减去 20~26 年龄组) 的 95% CI 下限均大于 -5% (表 15)。

表 15: 本品在 9~26 岁中国女性中第 7 个月抗-HPV PBNA 抗体应答数据汇总 (PPI 人群\*)

人群	N <sup>†</sup>	n <sup>‡</sup>	GMT <sup>#</sup> (95% CI)	GMT 相对于 20~26 岁女性 (95% CI)	血清阳转率% (95% CI)	血清阳转率差值 相对于 20~26 岁女性 (95% CI)
抗-HPV 6						
9~19 岁女性	383	343	8711.8 (7841.3, 9679.0)	1.73 (1.49,2.02)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26 岁女性	383	315	5024.8 (4502.0, 5608.3)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0
抗-HPV 11						
9~19 岁女性	383	343	2835.4 (2585.9, 3109.0)	1.40 (1.23,1.60)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26 岁女性	383	315	2023.1 (1837.7, 2227.2)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0
抗-HPV 16						
9~19 岁女性	383	354	43505.4 (38780.8, 48805.6)	1.79 (1.52,2.12)	100.0 (99.0, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26 岁女性	383	330	24264.1 (21540.5, 27332.2)	1	100.0 (98.9, 100.0)	0
抗-HPV 18						
9~19 岁女性	383	333	28645.3 (24993.9, 32830.2)	2.07 (1.70,2.51)	100.0 (98.9, 100.0)	0.0 (-1.1, 1.2)
20~26 岁女性	383	318	13846.7 (12043.3, 15920.2)	1	100.0 (98.8, 100.0)	0

\* 符合方案免疫原性 (PPI) 人群包含没有发生可能干扰疫苗免疫应答评估的方案偏离, 在规定的时间内接种完 3 剂疫苗, 在规定的时间内提供了第 7 个月血清标本, 且第 1 天对分析的 HPV 型别呈血清学阴性的受试者。

<sup>†</sup> 入组于相关年龄组且接种至少 1 剂疫苗的受试者人数。

<sup>‡</sup> 纳入分析的受试者人数。

<sup>#</sup> GMT = 血清中和抗体滴度为半数抑制剂量 (ID50), 即抑制 50% 假病毒感染的血清样本稀释倍数的倒数。

CI = 置信区间; GMT = 几何平均滴度; PBNA = 假病毒中和试验

### 3. 9~15 岁男性人群的免疫原性结果

在一项随机、双盲、安慰剂对照研究 (P030) 中评估了本品在 9~15 岁中国男性中的免疫原性, 该研究入组了 100 名 9~15 岁男性受试者, 疫苗组接种本品后第 7 个月和第 42 个月的抗 HPV cLIA 抗体 GMC 和血清阳性率见表 16。

表 16: 本品在 9~15 岁中国男性中抗 HPV cLIA 抗体应答数据汇总 (P030, PPI\*人群)

HPV 型别	时间点	N <sup>†</sup>	n <sup>‡</sup>	血清阳性率% (95% CI)	GMC (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL
抗 HPV 6	第 7 个月	51	50	92.00 (80.77, 97.78)	580.4 (373.6, 901.7)
	第 42 个月	51	38	97.37 (86.19, 99.93)	122.4(90.5, 165.7)
抗 HPV 11	第 7 个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	1040.2 (775.8, 1394.7)
	第 42 个月	51	39	100.00 (90.97, 100.00)	123.3(89.2, 170.3)
抗 HPV 16	第 7 个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	4031.5 (2672.9, 6080.6)
	第 42 个月	51	39	100.00 (90.97, 100.00)	493.0(358.1, 678.6)
抗 HPV 18	第 7 个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	1365.3 (983.8, 1894.7)
	第 42 个月	51	39	92.31 (79.13, 98.38)	98.8(69.4, 140.7)

\* 符合方案免疫原性 (PPI) 人群包括没有发生可能干扰疫苗免疫应答评估的方案偏离, 在规定的时间内接种完 3 剂疫苗, 在规定的时间内提供了第 7 个月血清标本, 且第 1 天对分析的 HPV 型别呈血清学阴性的受试者。

† 随机分配到接种组, 且接种至少 1 剂疫苗的受试者人数。

‡ 纳入分析的受试者人数。

§ mMU = 毫默克单位

cLIA = 竞争性 Luminex 免疫分析法; CI = 置信区间; GMC = 几何平均浓度

## 【贮藏】

2 至 8 °C 避光贮存, 不可冷冻。自冷藏室中取出后, 应尽快接种。

## 【包装】

0.5 mL/支 (预填充注射器):

1 支/盒, 每个包装中包括 1 个单剂量 (0.5 mL) 预填充注射器和 1 个针头。

10 支/盒, 每个包装中包括 10 个单剂量 (0.5 mL) 预填充注射器和 10 个针头。

0.5 mL/瓶 (西林瓶):

1 瓶/盒, 每个包装中包括 1 个单剂量 (0.5 mL) 西林瓶。

10 瓶/盒, 每个包装中包括 10 个单剂量 (0.5 mL) 西林瓶。

---

**【有效期】**

36 个月

**【执行标准】**

JS20220014

**【批准文号】**

0.5 mL/支（预填充注射器）：国药准字 SJ20170037

0.5 mL/瓶（西林瓶）：国药准字 SJ20170038

**【上市许可持有人】**

名称：Merck Sharp & Dohme LLC

注册地址：126 E. Lincoln Avenue, P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065, US

**【生产企业】**

企业名称：Merck Sharp & Dohme LLC

生产地址：770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, U.S.A.

**【包装厂】**

名称：Merck Sharp & Dohme B.V.

地址：Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherlands



---

**【境内联系机构】**

名称：默沙东（中国）投资有限公司

地址：上海市徐汇区古美路 1582 号总部园区二期 A 幢 1F、3-4F、6-14F

联系方式：021-22118888

传真：021-22118899