核准日期：2018年4月28日
修订日期：2019年8月20日　2023年3月31日　2025年4月8日
2020年1月17日　2023年9月15日　2025年5月30日
2020年2月28日　2023年9月20日
2020年7月1日　2023年11月9日
2022年5月8日　2024年1月5日
2022年8月23日　2024年12月13日

九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

【商品名称】
通用名称：九价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）
商品名称：佳达修 9（GARDASIL 9）
英文名称：Recombinant Human Papillomavirus 9-Valent (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) Vaccine
汉语拼音：Jiujia Renrutouliubingdu Yimiao (Niangjiu Jiaomu)

【成份】
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、31、33、45、52和 58型L1蛋白的病毒样颗粒（VLP），经纯化，添加铝佐剂制成的九价疫苗。
活性成份：本品每剂0.5mL含HPV 6型L1蛋白30μg，HPV 11型L1蛋白40μg，HPV 16型L1蛋白60μg，HPV 18型L1蛋白40μg，HPV 31型L1蛋白20μg，HPV 33型L1蛋白20μg，HPV 45型L1蛋白20μg，HPV 52型L1蛋白20μg，HPV 58型L1蛋白20μg。
非活性成份：本品每0.5mL剂量约含500 μg铝（无定型羟基磷酸铝磷酸盐佐剂），9.56mg 氯化钠，0.78 mg L-组氨酸，50μg聚山梨酯酯80，35 μg烟酸钠和注射用水。本品不含防腐剂或抗生素。

【性状】
本品为供肌内注射的无菌制剂。充分摇匀后，本品呈白色混悬液。

【接种对象】
本品适用于9-45岁女性和16-26岁男性的预防接种。
目前尚未证实本品对已感染疫苗所含HPV型别病毒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，特别是随着性生活开始后暴露于HPV的风险更为显著，因此建议尽早接种本品。

【作用与用途】
1. 本品适用于女性预防由本品所含的HPV型别引起的下列疾病（详见【临床试验】）：
• HPV 16型、18型、31型、33型、45型、52型、58型引起的宫颈癌；
以及由HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型、58型引起的下列癌前病变或不典型病变：
• 宫颈上皮内瘤样病变（CIN）2/3级，以及宫颈原位腺癌（AIS）。
• 宫颈上皮内瘤样病变（CIN）1级。
以及HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型、58型引起的持续感染。
2. 本品适用于男性预防由HPV 6型、11型、16型、18型引起的下列疾病（相关支持性临床试验数据主要来源于其四价HPV疫苗，详见【临床试验】）：
• 由HPV 6型、11型引起的生殖器疣（尖锐湿疣）。
• 由HPV 16型、18型引起的肛门癌。
• 由HPV 6型、11型、16型、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；每0.5mL剂量的含HPV 6型L1蛋白30μg，HPV 11型L1蛋白40μg，HPV 16型L1蛋白60μg，HPV 18型 L1蛋白40μg，HPV 31型 L1蛋白20μg，HPV 33型 L1蛋白20μg，HPV 45 型L1蛋白20μg，HPV 52型 L1蛋白20μg和HPV 58 型L1蛋白20μg。

【免疫程序和剂量】
本品推荐9-45岁女性和16-26岁男性于0、2和6月分别接种1剂次，共接种3剂，每剂0.5mL。
根据3剂免疫程序的临床试验数据，第2剂与首剂的接种间隔至少为1个月，而第3剂与第2剂的接种间隔至少为3个月，所有3剂应在一年内完成。
9-14岁女性也可选择2剂免疫程序，即于0月和6-12月分别接种1剂，共接种2剂。根据2剂免疫程序的临床试验数据，如果第2剂与首剂的接种间隔少于5个月，则应进行第3剂的接种。
尚未确定本品是否需要加强免疫。

接种说明：
1. 本品为肌肉注射，首选接种部位为上臂三角肌。
2. 本品使用前应充分摇匀。
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。
3. 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。
4. 预填充注射器仅限单次使用，不可重复使用。
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）推荐的不良反应发生率分类：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%），对本品境内外临床试验观察到的不良反应进行如下描述：

（一）境外临床试验
1. 9~26岁女性
（1）汇总数据
汇总本品在境外开展的7项临床试验（V503-001、002、003、005、006、007和009）[*]，共12,583名9~26岁女性接种了至少1剂本品并且有安全性随访结果。在接种本品后使用疫苗接种报告（VRC）收集安全性数据并进行评估，观察到如下不良反应：

全身不良反应（每剂接种后第1~15天）
十分常见：头痛
常见：发热、恶心、头晕、疲劳、腹泻
偶见：淋巴结病、鼓晕、腹痛、上腹痛、呕吐、乏力、腰痛、寒战、不适、感觉热、流感样疾病、难受、疼痛、胃肠炎、流行性感冒、鼻咽炎、上呼吸道感染、关节痛、背痛、骨骼肌肉疼痛、肌痛、颈痛、肢体疼痛、痛头痛、喘息、晕厥、痛经、咳嗽、鼻充血、口咽疼痛、多汗、瘙痒、皮疹、荨麻疹、潮热

接种部位不良反应（每剂接种后第1~5天）
十分常见：疼痛、肿胀、红斑[*]
常见：瘙痒、瘀青
偶见：血肿、出血、超敏反应、感觉减退、硬结、关节痛、肿块、运动障碍、结节、丘疹、异常感觉、皮疹、注射部位发热
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。
在12,583名9~26岁女性中，整个试验期间观察到3例接种相关的严重不良事件：发热、疲劳过敏、头痛；均痊愈，无后遗症。

（2）东亚人群数据
本品在境外开展的2项盲期临床试验（V503-001、002）中，分别有624名16~26岁女性和198名9~15岁女性来自东亚地区（中国香港和中国台湾、日本和韩国）。与上述9~26岁女性汇总数据相比，在东亚女性人群中观察到新增或发生率更高的不良反应如下：

全身不良反应（每剂接种后第1~15天）
常见：肌痛
偶见：消化不良、口渴、感到寒冷、咽炎、肌肉骨骼强直、肌无力、肢体不适、感觉减退、睡眠过度、子宫不规则出血、玫瑰糠疹、眼睑水肿、呼吸困难

接种部位不良反应（每剂接种后第1~5天）
常见：感觉减退、肿块、注射部位发热
偶见：瘙痒
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。

2. 27~45岁女性
1项境外盲期临床试验（V503-004）评价了本品在27~45岁女性中的安全性。该试验共640名27~45岁女性接种了至少1剂本品并且有安全性随访结果。在接种本品后使用VRC收集安全性数据并进行评估。与9~26岁女性汇总数据相比，该人群中新增或发生率更高的不良反应如下：

全身不良反应（每剂接种后第1~15天）
常见：口咽疼痛
偶见：耳痛、消化不良、口腔疱疹、鼻炎、肌无力、肌肉骨骼强直、震颤、易激惹、倦怠、流涕、红斑、瘙痒

接种部位不良反应（每剂接种后第1~5天）
常见：血肿
在640名27~45岁女性中，整个试验期间没有观察到与本品接种相关的严重不良事件。

3. 既往接种四价HPV疫苗的女性再接种本品
1项境外盲期临床试验（V503-006）评估了既往接种过3剂四价HPV疫苗的12~26岁女性再次接种本品的安全性。该试验共608名受试者接种了至少1剂本品，305名受试者接种了安慰剂（生理盐水）。所有受试者均接受了安全性随访。最后一剂四价HPV疫苗至接种第1剂本品的时间间隔大约为12~36个月。与既往未接种过任何HPV疫苗的受试者（V503-001）相比，除接种部位肿胀和红斑的发生率在数值上较高之外，其他安全性特征类似。

4. 9~26岁男性
（1）汇总数据
汇总本品在境外开展的4项盲期临床试验（V503-002、003、005、007）[*]，共计3193名9~26岁男性接种了至少1剂本品并且有安全性随访结果。接种本品后使用VRC收集不良事件，观察到如下不良反应：

全身不良反应（每剂接种后第1~15天）
十分常见：头痛
常见：发热、恶心、疲劳、头晕
偶见：难受、上腹痛、呕吐、腹泻、鼻咽炎、口咽疼痛、腹痛、肌痛、咳嗽、肢体疼痛、乏力、感觉热、流行性感冒、流涕、耳痛、关节痛、嗜睡、鼻充血、皮疹、腹部不适、寒战、疼痛、鼻炎、荨麻疹、眩晕、流感样疾病、胃肠炎、上呼吸道感染、背痛、颈痛

接种部位不良反应（每剂接种后第1~5天）
十分常见：疼痛、肿胀、红斑
常见：瘙痒、瘀青
偶见：血肿、出血、超敏反应、感觉减退、硬结、关节痛、肿块、运动障碍、结节、丘疹、异常感觉、皮疹、注射部位发热
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。
在12,583名9~26岁女性中，整个试验期间观察到3例接种相关的严重不良事件：发热、疲劳过敏、头痛；均痊愈，无后遗症。

（2）东亚人群数据
本品在境外开展的2项盲期临床试验（V503-001、002）中，分别有624名16~26岁女性和198名9~15岁女性来自东亚地区（中国香港和中国台湾、日本和韩国）。与上述9~26岁女性汇总数据相比，在东亚女性人群中观察到新增或发生率更高的不良反应如下：

全身不良反应（每剂接种后第1~15天）
常见：肌痛
偶见：消化不良、口渴、感到寒冷、咽炎、肌肉骨骼强直、肌无力、肢体不适、感觉减退、睡眠过度、子宫不规则出血、玫瑰糠疹、眼睑水肿、呼吸困难

接种部位不良反应（每剂接种后第1~5天）
常见：感觉减退、肿块、注射部位发热
偶见：瘙痒
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。

[*] V503-005是一项在11~15岁的女性和男性受试者中进行的与Menactra™ 和 Adacel™同时接种的免疫原性和耐受性试验。
V503-007是一项在11~15岁的女性和男性受试者中进行的与HEPEVAX™同时接种的免疫原性和耐受性试验。
其他临床试验详见【临床试验】。
[1]发生频率随接种剂次增加而升高。

（二）境内临床试验
在境内开展的盲期免疫原性和安全性临床试验（V503-024）中，1,988名9~45岁中国女性接种了至少1剂本品并且有安全性随访结果；在接种本品后使用VRC收集每剂接种后第1~31天的安全性数据并进行评估。与境外临床试验观察到的安全性特征相比，本试验中观察到新增或发生率更高的不良反应如下：

全身不良反应（每剂接种后第1~31天）
十分常见：发热
偶见：牙疼、下腹痛、便秘、口腔溃疡、月经量过少、月经不调、月经不规律、过敏性皮炎、冷疼、出汗不良性湿疹

接种部位不良反应（每剂接种后第1~31天）
常见：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。

（三）境内外上市后使用经验
由于上市后自发性报告的不良事件来自数量难以确定的人群，因此无法准确地估计其发生频率或确定其与疫苗接种之间的因果关系。
本品的安全性与四价HPV疫苗类似。由于四价HPV疫苗和本品在成份上有相同之处，部分在四价HPV共有型别的L1蛋白，因此本品与四价HPV疫苗上市后的不良事件可相互参考。

九价HPV疫苗
除了在临床试验中报告的不良反应外，还在本品批准后使用过程中自发报告了以下不良事件：
全身性疾病及给药部位各种反应：外周肿胀
心脏器官疾病：心悸
皮肤及皮下组织类疾病：过敏性紫癜
血管与淋巴管类疾病：苍白
生殖系统及乳腺疾病：阴道分泌物、阴道出血、乳头疼痛
各类神经系统疾病：晕厥（有时伴有强直-阵挛性发作）、意识丧失、惊厥发作

四价HPV疫苗
除上述本品上市后不良事件外，四价HPV疫苗批准后使用过程中还自发报告了以下不良事件：
全身性疾病及给药部位各种反应：胸痛
感染及侵染类疾病：蜂窝织炎
血液及淋巴系统疾病：特发性血小板减少性紫癜
免疫系统疾病：速发严重过敏反应和类过敏反应（其症状包括支气管痉挛、血管性水肿等）
各类神经系统疾病：
• 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瘫痪症状、腱反射减弱或消失
• 瘫痪
呼吸系统、胸及纵膈疾病：呼吸窘迫
已有报道在接种四价HPV疫苗后，某些受种者可能会出现不局限于注射部位的剧痛（如肌痛、关节痛和皮肤痛）、麻木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. 对本品或四价HPV疫苗的活性成份或任何辅料成份有超敏反应者禁用。
2. 注射本品或四价HPV疫苗后有超敏反应症状者，不应再次接种本品。

【注意事项】
1. 接种本品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. 接种本品需医疗人员应询问和查看受种者的病史（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狭直-阵挛性发作和癫痫发作有关的晕厥。强直-阵挛性发作有关的晕厥通常为一过性，保持仰卧状态或头低脚高体位，待脑灌注恢复后应获得自行清失。部分受种者可能在接种前/后出现心跳性反应，需采取措施以避免晕厥造成的伤害。
5. 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以及病因。仅有低热和轻度的上呼吸道感染并非接种的绝对禁忌。
6. 本品严禁静脉或皮内注射。尚无本品皮下接种的临床数据。
7. 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。
8. 与任何疫苗一样，无法确保本品对所有受种者均产生保护作用。
9. 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。目前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。
10. 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不包含的HPV型别感染导致的病变以及非HPV感染引起的疾病。
11. 本品在无症状HIV感染者中使用的数据有限；尚无在免疫功能受损者（例如使用免疫抑制剂）中使用的数据。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（全身性类固醇治疗、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。
12. 目前尚未完全确定本品的保护时限。在试验V503-001的长期扩展研究（V503-021）中，抗体持久性在接种3剂之后长达5年；对真宠宫颈病变的保护效力在接种3剂之后长达13.6年（中位数10.4年）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
妊娠
动物数据
动物实验中没有发现接种本品对生殖、妊娠、胚胎/胎仔发育、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。
人体数据
临床试验期间和上市后收集到超过1,000例的妊娠暴露事件，已有数据未显示妊娠期间接种本品会增加疫苗相关的重大出生缺陷和自然流产风险，但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。
临床试验数据
临床试验中，女性受试者在接种本品前均进行了血清或尿液妊娠检测。尽管进行了妊娠筛查，但有受试者在接种本品后才检测出妊娠。在完成本品3剂免疫程序之前发现妊娠的女性受试者均推迟了本品的接种直至妊娠结束。
在境外四价HPV疫苗的妊娠女性中为14.4%（187/1,303）。试验中观察到的不良妊娠结局比例与在一般人群妊娠中观察到的不良妊娠结局比例一致。
进一步的至组分析评估了在接种本品或四价HPV疫苗30天内或30天后发生的妊娠情况。对于预估妊娠目期在疫苗接种后30天内的女性受试者，接种本品或四价HPV疫苗后未观察到无无性异常病例。对于预估妊娠目期在疫苗接种30天后的女性受试者，接种本品和四价HPV疫苗后分别观察到30例和24例无无性异常病例。试验中观察到的异常类型（无论妊娠与疫苗接种的时间关系如何）与在一般人群妊娠中通常观察到的异常类型一致。
上市后使用经验
本品在美国开展的一项为期6年的妊娠登记研究招募了185例临床确认妊娠的女性，她们在未改月经（LMP）前一个月内或妊娠期内任何时间无意中暴露于本品。其中180例接受了前瞻性随访。排除选择性终止妊娠（n=1）、异位妊娠（n=0）和失访（n=116）后，共有69例妊娠结局已知。其中流产占已知妊娠结局的6.8%（11/1,640）。重大出生缺陷占活产婴儿的2.4%（37/1,527）。该前瞻性人群的上述评估结局的发生率与美国估计背景发生率一致。
再项四价HPV疫苗的上市后研究（一项在美国进行，另一项在北欧国家进行）分别回顾性评估了在LMP前一个月内或妊娠期间任何时间接种四价HPV疫苗受试者的妊娠结局。其中美国研究对2,678例妊娠进行了不良妊娠结局评估。在暴露于四价HPV疫苗的结局已知的妊娠中（n=1,740），从电子达到的633例流产病例中随机抽样75例，经病例审查委员会评估确认流产的发生率为12.5%（9/75）。重大出生缺陷占活产婴儿的3.6%（24/665）。北欧登记研究对409例活产婴儿进行了重大出生缺陷评估，其发生率为5.4%（27/499）。综合上述两项研究，在LMP前一个月内或在妊娠期间任何时间接种四价HPV疫苗未发现相关风险增加。

哺乳期妇女
在临床试验中，尚未观察本品感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. 接种本品前三个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品。
2. 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。在全球试验中，7,269名女性（16-26岁）中有60.2%在接种疫苗期间使用了激素类避孕药。使用激素类避孕药并未影响针对本品的型特异性免疫应答。
3. 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。
4. 境内尚未开展本品与其他疫苗联合接种的临床试验，暂不推荐本品与其他疫苗同时接种。
5. 目前尚无临床数据支持本品与其他HPV疫苗互换使用。如果完成3剂四价HPV疫苗接种后拟接种本品，则至少间隔12个月后才能开始接种本品，且接种剂次为3剂。

【药物过量】
尚无本品基础种超过推荐剂量的报告。

【临床试验】
（一）境外临床试验
境外11项盲期临床试验，在9~45岁女性和16~26岁男性人群中评价了接种3剂本品的保护效力、免疫原性、长期保护效果和抗体持久性；1项盲期临床试验，在9~14岁女性人群中评价了接种2剂本品的免疫原性和抗体持久性（表1）。

表1. 评价本品保护效力和免疫原性的境外临床试验

试验（方案号）	试验设计和随访时间[a]	受试者 N	受试者 年龄和性别
试验1 [P001]	多中心、随机、双盲、以四价HPV疫苗作为对照、剂量探索的保护效力、免疫原性和安全性试验 保护效力：第3剂之后67个月（中位随访时间：43个月） 免疫持久性：第3剂之后60个月	总数：14,215 本品：7,106 四价HPV疫苗：7,109	16-26岁女性
试验2 [P002]	多中心、免疫原性、安全性和耐受一致性试验 免疫原性：第3剂之后1个月 免疫持久性：第3剂之后120个月 长期保护效果：第3剂之后10年	总数：2,405 本品：2,405	9~15岁女性：1935 16-26岁女性：470
试验3 [P008]	在既往接种过四价HPV疫苗的女性人群中再接种本品的随机、双盲、安慰剂对照的安全性和免疫原性试验 免疫原性：第3剂之后1个月	总数：924 本品：618 安慰剂：306	12~26岁女性
试验4 [P009]	随机、双盲、以四价HPV疫苗作为对照的免疫原性和安全性试验 免疫原性：第3剂之后1个月	总数：600 本品：300 四价HPV疫苗：300	9~15岁女性
试验5 [P021][*]	本试验为试验1的长期随访研究，在试验1主体试验阶段结束后再随访10年，以评价本品的保护效果。免疫原性和安全性 长期保护效果：第3剂之后14年	总数：4,065 本品：2,029 四价HPV疫苗：2,036	16-26岁女性（主体试验入组时年龄）
试验6 [P004]	开放性免疫原性和安全性试验 免疫原性：第3剂之后1个月	总数：1,212 本品：1,212	16-45岁女性
试验7 [P003]	开放性、多中心、免疫原性和安全性试验 免疫原性：第3剂之后1个月	总数：2,520 本品：2,520	16-26岁女性：1,101 16-26岁男性：1,419
试验8 [P022]	随机、双盲、以四价HPV疫苗作为对照的免疫原性和安全性试验 免疫原性：第3剂之后1个月	总数：500 本品：249 四价HPV疫苗：251	16-26岁男性
试验9 [P010]	本品2剂免疫程序的开放性、免疫原性和安全性试验 免疫原性：最后一剂接种后1个月 免疫持久性：最后一剂接种之后30个月（0, 2, 6)免疫程序和(0, 6)免疫程序）	总数：1,067 本品：1,067	9~14岁女性：753 16-26岁女性：314
试验10 [P017]	开放性、免疫原性和安全性试验 免疫原性：第3剂之后1个月	总数：201 本品：201	9~26岁女性：135 9~26岁男性：66
试验11 [P064]	在日本男性中随机、双盲、安慰剂对照的保护效力、免疫原性和安全性试验 保护效力：第36个月 免疫原性：最后一剂接种后1个月	总数：1,059 本品：529 安慰剂：530	16-26岁男性

N=每个试验中接种入组的受试者数量。
[a]发生频率随接种剂次增加而升高。
[*]V503-021试验正在进行中之外，其他均为实际随访时间。

1. 本品对HPV 6、11、16 和 18型的保护效力
（1）女性人群
四价HPV疫苗已获得在9~45岁女性人群中对HPV 6、11、16和18型的保护效力和/或疫苗效能。在4项随机、双盲、安慰剂对照的盲期和盲期临床试验（V501-005、V501-007、V501-013、V501-015）（N=20,541）中验证了四价HPV疫苗在16~26岁女性人群中对HPV 6、11、16和18型相关疾病的保护效力。结果显示四价HPV疫苗对HPV 16和18型相关的CIN2/3、AIS或宫颈癌的保护效力为98.2%（95%CI: 93.5, 99.8）。对HPV 6、11、16 和18型相关的CIN1/2及AIS的保护效力为96.0%（95%CI: 92.3, 98.2）。在1项长期扩展研究中（V501-015），2,536名接种过四价HPV疫苗的16~23岁女性接受了长期随访。在符合方案保护效力（PE）人群中，第3剂接种后长达14年的随访期内（中位随访时间：12.9年）未发现HPV 16和18型相关的CIN2/3、AIS、宫颈癌、外阴癌、阴道癌或生殖器疣病例。
1项在3.25岁至27~45岁女性人群中开展的四价HPV疫苗保护效力试验（V501-019）证实，在PE人群中四价HPV疫苗对HPV 6、11、16和18型相关的持续感染、生殖器疣、外阴上皮内瘤变（VIN）1/2/3、阴道上皮内瘤变（VaIN）1/2/3、CIN1/2/3、AIS或宫颈癌的保护效力为87.7%（95%CI: 75.4, 94.6）。在该试验（V501-019）的长期随访阶段，在主体阶段接种四价HPV疫苗的600名荷兰比亚受试者接受了长期随访。在PPE人群中，第3剂接种后长达10.1年的随访期内（中位随访时间：8.9年）未发现HPV 6、11、16和18型相关的CIN1/2/3、AIS、宫颈癌或生殖器疣病例。
此外，在1项试验（V501-018）的长期扩展研究中，证实了四价HPV疫苗在9~15岁女性人群中对HPV 6、11、16和18型相关疾病的保护效果。在PPE人群中，369名女性在第3剂接种后长达10.7年的随访期内（中位随访时间：10.0年）未发现HPV6、11、16和18型相关的CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、宫颈癌、外阴癌、阴道癌或生殖器疣病例。
1项在3.25岁至27~45岁女性人群中开展的四价HPV疫苗保护效力试验（V501-019）证实，在PPE人群中四价HPV疫苗对HPV 6、11、16和18型相关的持续感染、生殖器疣、外阴上皮内瘤变（VIN）1/2/3、阴道上皮内瘤变（VaIN）1/2/3、CIN1/2/3、AIS或宫颈癌的保护效力为87.7%（95%CI: 75.4, 94.6）。在该试验（V501-019）的长期随访阶段，在主体阶段接种四价HPV疫苗的600名荷兰比亚受试者接受了长期随访。在PPE人群中，第3剂接种后长达10.1年的随访期内（中位随访时间：8.9年）未发现HPV 6、11、16和18型相关的CIN1/2/3、AIS、宫颈癌或生殖器疣病例。
此外，在1项试验（V501-018）的长期扩展研究中，证实了四价HPV疫苗在9~15岁女性人群中对HPV 6、11、16和18型相关疾病的保护效果。在PPE人群中，369名女性在第3剂接种后长达10.7年的随访期内（中位随访时间：10.0年）未发现HPV6、11、16和18型相关的CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、宫颈癌、外阴癌、阴道癌或生殖器疣病例。

16-26岁女性	6,792 (4,032)	100 (99.9, 100)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6,795 (4,062)	100 (99.8, 100)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99 (0.96, 1.03)[f]		
16-26岁男性	249 (234)	100 (98.4, 100)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	100 (98.5, 100)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04 (0.89, 1.21)[f]		
抗-HPV 18									
9~15岁女性	300 (276)	100 (98.7, 100)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	100 (98.6, 100)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08 (0.91, 1.29)[f]		
16-26岁女性	6,792 (4,539)	99.8 (99.7, 99.9)	804.6 (762.7, 827.1)	6,795 (4,541)	99.7 (99.5, 99.8)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19 (1.14, 1.23)[f]		
16-26岁男性	249 (234)	99.6 (97.6, 100)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	99.6 (97.7, 100)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12 (0.91, 1.37)[f]		

[a]PPI人群包括在预先设定的时间内接种了所有3剂疫苗、没有严重偏离试验方案、在预先设定的时间内提供了第7个月样本、在入组第1天分析的HPV型别呈血清学阴性、入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月（第7个月）对同一HPV型别保持PCR阴性（仅适用于16-26岁女性）的受试者。
[b]P值<0.001。
抗-HPV 6、11、16和18 cLIA抗体的阳性界值分别为30、16、20和24 mMU/mL。
N=随机入组并接种至少1剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。
cLIA=竞争性Luminex免疫分析法；CI=置信区间；GMC=几何平均浓度；mMU=毫摩克单位。

在1项随机、双盲、安慰剂对照的盲期临床试验中分析了本品在16~26岁日本男性PPE人群中预防HPV 6、11、16、和18型相关的持续感染和外生殖器疣病的保护效力（试验11）（表6）。

表6. 本品在16~26岁日本男性PPE[a]人群中对HPV 31、33、45、52、58型相关江门生殖器持续感染和外生殖器疾病的保护效力分析（试验11）

HPV 31、33、45、52、58型相关终点	本品（N=529）		安慰剂（N=530）		%保护效力（95% CI）
	n	病例数	n	病例数	
6个月持续感染[b]	505	6	493	16	63.5 (2.7, 86.0)
外生殖器疾病	505	0	493	1	100 (-1767.0, 100)

[a]PPE人群包括在预先设定的时间内接种了所有3剂疫苗、没有严重偏离试验方案、在预先设定的时间内提供了第7个月样本、在入组第1天分析的HPV型别呈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（第7个月）对同一HPV型别PCR检测持续阴性的受试者。
[b]相隔6个月（±1月）的连续2次或2次以上诊视采集的标本中发现持续感染。
N=随机至每个接种组并接种至少1剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。
CI=置信区间。

3. 长期保护效果
参与本品临床试验的部分受试者参加了为期10~14年的随访，以评价疫苗的长期安全性、免疫原性和对HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58型相关疾病的保护效果。
在试验1和试验2的长期扩展研究中，通过PPE人群观察到了疫苗的保护效果。PPE人群包括：在入组1年内完成所有3剂接种、没有严重偏离试验方案、在试验入组第1天分析的HPV型别呈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（仅适用于16-26岁）的受试者。
在试验1的长期扩展研究（试验5）中，入组年龄为16~26岁的女性人群（n=1,797）随访至第3剂之后长达13.6年（中位随访时间：10.4年），未发现HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58型相关的CIN1/2/3、AIS、宫颈癌、外阴癌或阴道癌病例。
在试验2的长期扩展研究中，入组年龄为9~15岁的女性人群（n=872）随访至第3剂之后11.0年（中位随访时间：10.0年），未发现HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58型相关的CIN2/3、VIN2/3、VaIN2/3、AIS、宫颈癌、外阴癌、阴道癌或生殖器疣病例。

4. 免疫原性
一般认为，本品的保护效力是通过诱导体液免疫来介导的。由于本品尚未确定具有保护作用的最低抗-HPV抗体滴度，在临床试验中，采用自行建立的多重检测方法即cLIA检测HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及58型中和抗体应答。本品的免疫原性评价指标包括（1）HPV相应抗体呈血清学阴性的受试者比例，以及（2）GMC。

（1）9~26岁女性
汇总数据
在9~26岁女性人群中开展的5项临床试验的结果显示，本品在第7个月可以诱导HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及58型的免疫应答（表7）。在汇总分析中，接种本品的不同年龄组女性第7个月时99%疫苗HPV型别的cLIA抗体血清阳转率在99.6%~100%之间。9~15岁女性的cLIA抗体GMC高于16~26岁女性的cLIA抗体GMC。试验2证明了本品在9~15岁女性中请得的9种疫苗HPV型别cLIA抗体的GMC和血清阳转率均非劣于16-26岁女性。通过与16-26岁女性的免疫原性比较，从而推断本品在9~15岁女性中预防HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及58型相关的持续感染和疾病的保护效力。

表 7. 在PPI[a]人群中第7个月抗-HPV cLIA抗体应答（试验 1、2、4和另2项试验[*]**）**

人群	N	n	血清阳转率 (95% CI)	GMC (95% CI) mMU/mL
抗-HPV 6				
9~15岁女性	2,805	2,349	99.7 (99.4, 99.9)	1744.6 (1684.7, 1806.7)
16~26岁女性	7,260	4,321	99.8 (99.6, 99.9)	893.7 (873.5, 914.3)
抗-HPV 11				
9~15岁女性	2,805	2,350	99.9 (99.7, 100)	1289.7 (1244.3, 1336.8)
16~26岁女性	7,260	4,327	100 (99.9, 100)	669.3 (653.6, 685.4)
抗-HPV 16				
9~15岁女性	2,805	2,405	99.9 (99.7, 100)	7159.9 (6919.7, 7408.5)
16~26岁女性	7,260	4,361	100 (99.9, 100)	3159.0 (3088.6, 3231.1)
抗-HPV 18				
9~15岁女性	2,805	2,420	99.9 (99.6, 100)	2085.5 (2002.2, 2172.3)
16~26岁女性	7,260	4,884	99.8 (99.7, 99.9)	809.9 (789.2, 831.1)
抗-HPV 31				
9~15岁女性	2,805	2,397	100 (99.8, 100)	1883.3 (1811.3, 1958.1)
16~26岁女性	7,260	4,806	99.8 (99.6, 99.9)	664.8 (647.4, 682.6)
抗-HPV 33				
9~15岁女性	2,805	2,418	99.9 (99.7, 100)	960.6 (927.5, 994.9)
16~26岁女性	7,260	5,056	99.7 (99.5, 99.8)	419.2 (409.6, 429.1)
抗-HPV 45				
9~15岁女性	2,805	2,430	99.8 (99.6, 100)	728.7 (697.6, 761.2)
16~26岁女性	7,260	5,160	99.6 (99.4, 99.7)	254.1 (247.0, 261.5)
抗-HPV 52				
9~15岁女性	2,805	2,426	99.9 (99.7, 100)	978.2 (942.8, 1015.0)
16~26岁女性	7,260	4,792	99.8 (99.6, 99.9)	382.4 (373.0, 392.0)
抗-HPV 58				
9~15岁女性	2,805	2,397	99.9 (99.7, 100)	1306.0 (1259.8, 1354.0)
16~26岁女性	7,260	4,818	99.8 (99.6, 99.9)	489.2 (477.5, 501.2)

[*] PPI人群包括在预先设定的时间内接种了所有3剂疫苗、没有严重偏离试验方案、在预先设定的时间内提供了第7个月样本、在入组第1天分析的HPV型别呈血清学阴性、入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月（第7个月）对同一HPV型别保持PCR阴性（仅适用于16-26岁女性）的受试者比例，以及（2）GMC。
** 另两项试验指的是V503-005（与Menact

东亚人群数据

在试验2中分析了来自中国台湾（N=109）和韩国（N=89）的9–15岁女性，并与来自试验1的16–26岁的中国香港/中国台湾和韩国女性进行免疫原性比较，如表8。

表8. 东亚受试者和全球受试者第7个月抗–HPV cLIA抗体GMC和血清阳转率的比较（PPI*人群）（试验1和2）

检测方法(cLIA)	试验2；本品（9–15岁女性）						试验1；本品（16–26岁女性）					
	中国台湾（N=109）		韩国（N=89）		合计（N=198）		中国香港/中国台湾（N=313）		韩国（N=152）		全球总人群（N=6,792）	
	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL
HPV 6	104	1304.0 (1098.1, 1548.5)	82	2047.2 (1728.9, 2424.2)	186	1590.9 (1404.2, 1802.4)	229	734.6 (660.0, 817.7)	94	820.1 (684.3, 982.8)	3,993	893.1 (871.7, 915.1)
HPV 11	104	957.7 (822.9, 1114.5)	82	1407.0 (1188.6, 1665.6)	186	1134.7 (1011.3, 1273.1)	230	496.5 (443.1, 556.2)	94	613.0 (518.3, 724.9)	3,995	666.3 (649.6, 683.4)
HPV 16	105	5738.9 (4994.4, 6594.4)	83	7402.9 (6293.1, 8708.3)	188	6421.6 (5774.3, 7141.5)	237	2654.6 (2394.3, 2943.1)	103	2641.6 (2323.2, 3003.7)	4,032	3131.1 (3057.1, 3206.9)
HPV 18	107	1698.2 (1448.4, 1991.2)	82	2302.9 (1917.9, 2765.3)	189	1938.2 (1717.4, 2187.3)	245	790.6 (698.5, 894.7)	109	634.9 (531.0, 759.1)	4,539	804.6 (782.7, 827.1)
HPV 31	106	1641.0 (1404.6, 1917.2)	81	2113.7 (1773.7, 2518.7)	187	1831.1 (1629.4, 2057.8)	247	607.4 (524.1, 703.9)	113	553.9 (455.4, 673.8)	4,466	658.4 (636.7, 680.9)
HPV 33	107	813.3 (698.3, 947.2)	83	945.2 (793.0, 1126.6)	190	868.5 (774.5, 973.9)	245	383.5 (339.2, 433.6)	112	337.2 (297.1, 382.6)	4,702	415.9 (405.6, 426.4)
HPV 45	107	733.4 (603.2, 891.8)	83	841.5 (680.9, 1039.9)	190	778.8 (675.1, 898.3)	250	234.6 (206.7, 266.2)	114	213.8 (183.0, 249.6)	4,792	252.8 (246.2, 259.6)
HPV 52	106	816.5 (689.3, 967.2)	83	963.1 (806.3, 1150.4)	189	877.9 (776.8, 992.2)	231	313.4 (279.0, 352.1)	100	310.5 (262.0, 368.0)	4,455	379.7 (371.6, 388.0)
HPV 58	107	1160.7 (993.7, 1355.8)	83	1417.7 (1195.0, 1682.0)	190	1266.7 (1129.2, 1420.9)	236	487.2 (429.4, 552.8)	104	420.1 (361.3, 488.5)	4,486	482.5 (469.9, 495.3)

检测方法(cLIA)	m	血清阳转率(95% CI), %	m	血清阳转率(95% CI), %	m	血清阳转率(95% CI), %	m	血清阳转率(95% CI), %	m	血清阳转率(95% CI), %	m	血清阳转率(95% CI), %
HPV 6	103	99.0 (94.8, 100)	82	100 (95.6, 100)	185	99.5 (97.0, 100)	227	99.1 (96.9, 99.9)	92	97.9 (92.5, 99.7)	3,985	99.8 (99.6, 99.9)
HPV 11	104	100 (96.5, 100)	82	100 (95.6, 100)	186	100 (98.0, 100)	229	99.6 (97.6, 100)	94	100 (96.2, 100)	3,994	100 (99.9, 100)
HPV 16	105	100 (96.5, 100)	83	100 (95.7, 100)	188	100 (98.1, 100)	237	100 (98.5, 100)	103	100 (96.5, 100)	4,031	100 (99.9, 100)
HPV18	107	100 (96.6, 100)	82	100 (95.6, 100)	189	100 (98.1, 100)	244	99.6 (97.7, 100)	106	99.1 (95.0, 100)	4,532	99.8 (99.7, 99.9)
HPV 31	106	100 (96.6, 100)	81	100 (95.5, 100)	187	100 (98.0, 100)	245	99.2 (97.1, 99.9)	112	99.1 (95.2, 100)	4,457	99.8 (99.6, 99.9)
HPV 33	107	100 (96.6, 100)	83	100 (95.7, 100)	190	100 (98.1, 100)	242	98.8 (96.5, 99.7)	112	100 (96.8, 100)	4,689	99.7 (99.5, 99.9)
HPV 45	107	100 (96.6, 100)	83	100 (95.7, 100)	190	100 (98.1, 100)	246	98.4 (96.0, 99.6)	113	99.1 (95.2, 100)	4,773	99.6 (99.4, 99.8)
HPV 52	106	100 (96.6, 100)	83	100 (95.7, 100)	189	100 (98.1, 100)	229	99.1 (96.9, 99.9)	100	100 (96.4, 100)	4,446	99.8 (99.6, 99.9)
HPV 58	107	100 (96.6, 100)	83	100 (95.7, 100)	190	100 (98.1, 100)	234	99.2 (97.0, 99.9)	104	100 (96.5, 100)	4,476	99.8 (99.6, 99.9)

*PPI人群包括在预先设定的时间内接种了所有3剂疫苗，没有严重偏离试验方案、在预先设定的时间内提供了第7个月血清样本。在入组第1天分析的HPV型别显血清学阴性，入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月（第7个月）对同一HPV型别保持PCR阴性（仅适用于16–26岁女性）的受试者。

血清阳转率指通过cLIA方法检测的抗–HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58抗体滴度大于等于20、16、20、24、10、8、6、8、6、8 mMU/ml的受试者比例。

N=随机入组并接种至少一剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数；m=血清抗体阳转的受试者人数。

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

（2）27–45岁女性

试验6的数据显示，本品在27–45岁女性中诱导的第7个月抗–HPV 16、18、31、33、45、52和58型cLIA抗体GMC非劣于16–26岁女性，GMC比值为0.66–0.73。在事后分析中，HPV 6和11型别的cLIA抗体GMC也达到了非劣效标准，GMC比值分别为0.81和0.76。此外，本品在27–45岁女性中诱导的第7个月9种疫苗HPV型别的cLIA抗体血清阳转率均超过99%。通过与16–26岁女性的免疫原性比较，从而推断本品在27–45岁女性中预防HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及58型相关的持续感染和疾病的保护效力（表9）。

表9. 在PPI*人群中比较27–45岁女性和16–26岁女性人群中的抗–HPV cLIA 抗体应答

人群	N	n	GMC mMU/mL	GMC比值相较于16–26岁女性 (95% CI)[a]
抗–HPV 6				
27–45岁女性	640	448	638.4	0.81 (0.73, 0.90)
16–26岁女性	570	421	787.8	–
抗–HPV 11				
27–45岁女性	640	448	453.5	0.76 (0.69, 0.83)
16–26岁女性	570	421	598.7	–
抗–HPV 16				
27–45岁女性	640	448	2147.5	0.70 (0.63, 0.77)[b]
16–26岁女性	570	436	3075.8	–
抗–HPV 18				
27–45岁女性	640	471	532.1	0.71 (0.64, 0.80)[b]
16–26岁女性	570	421	744.5	–
抗–HPV 31				
27–45岁女性	640	488	395.7	0.66 (0.60, 0.74)[b]
16–26岁女性	570	447	596.1	–
抗–HPV 33				
27–45岁女性	640	493	259.0	0.73 (0.67, 0.80)[b]
16–26岁女性	570	457	354.5	–
抗–HPV 45				
27–45岁女性	640	515	145.6	0.68 (0.60, 0.76)[b]
16–26岁女性	570	470	214.9	–
抗–HPV 52				
27–45岁女性	640	496	244.7	0.71 (0.64, 0.78)[b]
16–26岁女性	570	456	346.5	–
抗–HPV 58				
27–45岁女性	640	478	296.4	0.69 (0.63, 0.76)[b]
16–26岁女性	570	451	428.0	–

*PPI人群包括在预先设定的时间窗内接种完3剂疫苗，没有严重偏离试验方案，满足第6个月与第7个月间窗的时间间隔，且在第1剂疫苗接种前分析的HPV型别显血清学阴性的受试者。该数据来源自V503–004试验。

[a]非劣效统计学标准为GMC比值的95% CI下限大于0.50。

[b]值 <0.001。

N=入组相应年龄组并接种至少1剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。

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

（3）9–14岁女性2剂免疫程序的免疫应答

试验9中，在（0,6月或0,12月）接种了2剂本品的9–14岁女性最后一剂疫苗接种后1个月的抗HPV GMT非劣效于在（0,2,6月）接种了3剂本品的16–26岁女性，GMT比值可参见表10。对于所有疫苗HPV型别，接受（0,6月）免疫程序和（0,12月）免疫程序的受试者最后一剂疫苗接种后1个月的抗HPV血清转换率为99.3%–100%。通过与16–26岁女性的免疫原性比较，从而推断本品在接受2剂免疫程序的9–14岁女性中预防HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及58型相关的持续感染和疾病的保护效力。

表10. 比较9–14岁女性（0, 6月和0, 12月）免疫程序与16–26岁女性（0,2,6月）免疫程序是后一剂疫苗接种后1个月疫苗HPV型别的cLIA GMT（PPI人群*）（试验9）

人群 （免疫程序）	N	n	GMT mMU/mL	GMT 比值相较于（0, 2, 6）免疫程序女性 (95% CI)
抗HPV 6				
9 –14岁女性 (0, 6) †	301	258	1,657.9	2.15 (1.83, 2.53)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	123	2,685.7	3.48 (2.81, 4.31)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	238	770.9	–
抗HPV 11				
9 –14岁女性 (0, 6)†	301	258	1,388.9	2.39 (2.03, 2.82)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	123	2,915.9	5.02 (4.10, 6.15)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	238	580.5	–
抗HPV 16				
9 –14岁女性 (0, 6)†	301	272	8,004.9	2.54 (2.14, 3.00)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	129	13,828.1	4.38 (3.55, 5.42)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	249	3,154.0	–
抗HPV 18				
9 –14岁女性 (0, 6)†	301	272	1,872.8	2.46 (2.05, 2.96)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	129	2,696.0	3.54 (2.79, 4.50)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	267	761.5	–
抗HPV 31				
9 –14岁女性 (0, 6)†	301	272	1,436.3	2.51 (2.10, 3.00)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	132	2,086.4	3.65 (2.88, 4.61)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	264	572.1	–
抗HPV 33				
9 –14岁女性 (0, 6)†	301	273	1,030.0	2.96 (2.50, 3.50)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	132	2,037.4	5.85 (4.74, 7.22)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	279	348.1	–
抗HPV 45				
9 –14岁女性 (0, 6)†	301	274	357.6	1.67 (1.38, 2.03)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	132	439.6	2.06 (1.61, 2.63)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	280	213.6	–
抗HPV 52				
9 –14岁女性 (0, 6)†	301	272	581.1	1.60 (1.36, 1.87)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	131	1,028.2	2.82 (2.31, 3.45)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	271	364.2	–
抗HPV 58				
9 –14岁女性 (0, 6)†	301	270	1,251.2	2.55 (2.15, 3.01)[b]
9 –14岁女性 (0, 12)†	150	129	2,244.7	4.57 (3.71, 5.64)[b]
16–26岁女性 (0, 2, 6)‡	314	261	491.1	–

*PPI人群包括在预先设定的时间内接种了所有疫苗，没有严重方案偏离，最后一剂疫苗接种后在预先设定的时间内提供了血液样本，在第一剂接种前相关HPV型别（6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52和58型）血清学阴性。

†2剂免疫程序（0, 6）：第1天和第6个月接种疫苗；2剂免疫程序（0, 12）：在第1天和第12个月接种疫苗；3剂免疫程序（0, 2, 6）：第1天、第2个月和第6个月接种疫苗。

‡GMT比值的95%CI下限大于0.67符合非劣效标准

[a]探索性分析: 非劣效标准没有提前设定

N = 随机入组并接种至少1剂疫苗的受试者人数

n = 纳入分析的受试者人数

cLIA=竞争性Luminex 免疫分析法; CI=置信区间; GMT=几何平均浓度; mMU=毫靶克单位

（4）既往接种四价HPV疫苗女性再接种本品

试验3评估了既往接种过四价HPV疫苗的女性（12–26岁）接种本品的免疫原性。开始接种3剂本品的时间与第3剂四价HPV疫苗接种时间至少间隔12个月（时间间隔大约为12至36个月）。

接种本品的受试者第7个月的HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及58型cLIA抗体阳性率为98.3%–100%。与未接种过四价HPV疫苗的人群相比，接种过四价HPV疫苗的受试者接种本品后产生的HPV 6、11、16及18型cLIA抗体GMC相对较高，而HPV 31、33、45、52及58型cLIA抗体GMC相对较低。尚不明确相关临床意义。

（5）既往持久性3剂免疫程序试验

试验1和试验2亚组人群中已阶段性完成本品全程免疫后的抗体持久性试验，其中试验1在主体试验结束后继续随访10年，试验2在最后一剂疫苗接种后随访10年。

在16–26岁的女性人群中（试验1），免疫持久性在试验结束时至少达5年；77.5%–100%受试者不同型别的cLIA抗体仍然维持阳性。

在9–15岁的男性和女性人群中（试验2），免疫持久性达10年；81.3%–97.7%的受试者不同型别的cLIA抗体仍然维持阳性。

本品和四价HPV疫苗在接种3.5年后，抗–HPV 6、11、16、18型cLIA抗体的GMC基本相当。

2剂免疫程序试验

在接受了2剂免疫程序的9–14岁女性中（试验9），cLIA抗体应答可持续至第36个月。接受（0, 6月）免疫程序的女性，第36个月时83.6%–98%的受试者不同HPV型别的cLIA抗体维持阳性。接受（0, 12月）免疫程序的女性，第36个月时91.4%–100%的受试者cLIA抗体维持阳性。

（6）16–26岁男性汇总数据

在试验7的PPI人群中，对16–26岁异性恋男性（HM）与16–26岁女性按3剂免疫程序接种本品后的抗–HPV 抗体GMC进行了非劣效比较。第7个月时，本品在16–26岁HM中诱导的抗–HPV抗体GMC非劣效于16–26岁女性（表11）。

表11. 在PPI*人群中比较16–26岁女性和16–26岁男性（HM）人群中的抗–HPV cLIA 抗体应答（试验7）

人群	N	n	GMC （95%CI）mMU/mL	GMC比值相对于16–26岁女性（95% CI）[1]
抗–HPV 6				
16–26岁HM	1,103	847	782.0 (738.0, 828.7)	1.11 (1.02, 1.21)
16–26岁女性	1,099	708	703.9 (660.6, 749.9)	–
抗–HPV 11				
16–26岁HM	1,103	851	616.7 (582.4, 653.0)	1.09 (1.00, 1.19)
16–26岁女性	1,099	712	564.9 (530.6, 601.3)	–
抗–HPV 16				
16–26岁HM	1,103	899	3346.0 (3158.9, 3544.1)	1.20 (1.10, 1.30)
16–26岁女性	1,099	781	2788.3 (2621.4, 2965.8)	–
抗–HPV 18				
16–26岁HM	1,103	906	808.2 (754.9, 865.4)	1.19 (1.08, 1.31)
16–26岁女性	1,099	831	679.8 (633.1, 730.1)	–
抗–HPV 31				
16–26岁HM	1,103	908	708.5 (662.7, 757.6)	1.24 (1.13, 1.37)
16–26岁女性	1,099	826	570.1 (531.5, 611.5)	–
抗–HPV 33				
16–26岁HM	1,103	901	384.8 (362.5, 408.4)	1.19 (1.10, 1.30)
16–26岁女性	1,099	853	322.0 (302.9, 342.3)	–
抗–HPV 45				
16–26岁HM	1,103	909	235.6 (219.0, 253.6)	1.27 (1.14, 1.41)
16–26岁女性	1,099	871	185.7 (172.3, 200.2)	–
抗–HPV 52				
16–26岁HM	1,103	907	386.8 (363.4, 411.6)	1.15 (1.05, 1.26)
16–26岁女性	1,099	849	335.2 (314.3, 357.6)	–
抗–HPV 58				
16–26岁HM	1,103	897	509.8 (479.9, 541.6)	1.25 (1.14, 1.36)
16–26岁女性	1,099	839	409.3 (384.5, 435.7)	–

*PPI人群包括在预先设定的时间内接种了所有3剂疫苗、没有严重偏离试验方案、在预先设定的时间内提供了第7个月血清样本、在入组第1天分析的HPV型别显血清学阴性的受试者。

N=随机入组并接种至少1剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。

[1]非劣效性的统计学标准为GMC比值的95% CI下限大于0.67。

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

东亚人群数据

在试验11的529名16–26岁目本男性中评估了本品按3剂免疫程序接种后第7个月的免疫原性（表12）。

表12. 在16–26岁日本男性中第7个月抗–HPV cLIA抗体应答（PPI人群*）（试验 11）

检测方法(cLIA)	N	n	血清阳转率 (95% CI)	GMC (95% CI) mMU/mL
抗–HPV 6	529	399	99.7 (98.6, 100.0)	927.3 (850.2, 1011.3)
抗–HPV 11	529	399	99.7 (98.6, 100.0)	716.5 (654.4, 784.5)
抗–HPV 16	529	449	99.6 (98.4, 99.9)	3491.6 (3196.5, 3814.0)
抗–HPV 18	529	417	99.3 (97.9, 99.9)	998.0 (904.3, 1101.4)
抗–HPV 31	529	435	98.9 (97.3, 99.6)	832.1 (753.3, 919.2)
抗–HPV 33	529	451	99.8 (98.8, 100.0)	489.8 (448.6, 534.7)
抗–HPV 45	529	439	98.9 (97.4, 99.6)	326.6 (293.7, 363.2)
抗–HPV 52	529	437	98.9 (97.4, 99.6)	390.5 (356.3, 428.0)
抗–HPV 58	529	456	99.3 (98.1, 99.9)	588.3 (537.7, 643.6)

* PPI人群包括在预先设定的时间内接种了所有3剂疫苗、没有严重偏离试验方案、在预先设定的时间内提供了第7个月样本、在入组第1天分析的HPV型别显血清学阴性、入组第1天至第7个月对同一HPV型别保持PCR阴性的受试者。

N = 随机入组并接种至少1剂疫苗的受试者人数；n = 纳入分析的受试者人数。

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

（二）境内临床试验

本品境内男性人群的临床试验尚未完成。

境内女性人群临床试验数据如下：

1. 本品对HPV 6、11、16和18型的保护效力

在境内开展的1项随机、双盲、安慰剂对照的里程临床试验（V501–041, N=3,006）中验证了四价HPV疫苗在20–45岁中国女性人群中预防HPV 6、11、16和18型相关疾病的保护效力。结果显示随访至第78个月时四价HPV疫苗对HPV16和18型相关的CIN2/3、AIS或宫颈癌的保护效力为100%（95%CI：32.3，100）。对HPV6、11、16和18型相关的CIN1/2/3、AIS或宫颈癌的保护效力为100%（95%CI：70.9，100）。境外试验通过与四价HPV疫苗的免疫原性比较，从而推断本品对HPV 6、11、16 和18型相关的持续感染和疾病的保护效力（表2）。

2. 免疫原性

在境内开展的里程免疫原性和安全性临床试验（V503–024）中，评价了本品在中国女性中的免疫原性。该试验纳入组1,990名9–45岁女性受试者，将本品在9–19岁女性和27–45女性人群中诱导的免疫应答分别与20–26岁女性进行了比较。

通过cLIA检测分别9–19岁、20–26岁和27–45岁年龄组受试者的HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58型cLIA抗体GMC和血清阳转率，试验目的是在PPI人群中证明本品在9–19岁、27–45岁女性中诱导的第3剂疫苗接种后1个月的cLIA抗体GMC及血清阳转率非劣效于20–26岁女性。

在第3剂疫苗接种后1个月，本品在9–19岁、27–45岁女性中诱导的cLIA抗体GMC和血清阳转率均非劣效于20–26岁女性（表13）。

表13. 本品在9–45岁中国女性中第3剂接种后1个月的抗–HPV cLIA抗体应答数据汇总（V503–024，PPI人群*）

人群	N	n	GMC (95% CI) mMU/mL	GMC比值相对于20–26岁女性 (CI)[相对]	血清阳转率 (%) (95% CI)[A]	血清阳转率 (%) 差值相对于20–26岁女性 (97.5% CI)[B]
抗–HPV 6						
9–19岁女性	688	640	1129.7 (1069.8, 1193.0)	1.31 (1.20, 1.43)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.9)
20–26岁女性	650	567	861.7 (817.5, 908.4)	–	100.0 (99.4, 100.0)	–
27–45岁女性	650	517	784.1 (738.9, 832.1)	0.91 (0.84, 0.98)	100.0 (99.3, 100.0)	0.0 (–1.0, 0.9)
抗–HPV 11						
9–19岁女性	688	640	926.7 (876.4, 979.8)	1.32 (1.20, 1.45)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.9)
20–26岁女性	650	567	702.6 (662.7, 744.9)	–	100.0 (99.4, 100.0)	–
27–45岁女性	650	517	634.7 (596.1, 675.8)	0.90 (0.83, 0.98)	100.0 (99.3, 100.0)	0.0 (–1.0, 0.9)
抗–HPV 16						
9–19岁女性	688	662	4972.3 (4696.9, 5263.9)	1.34 (1.22, 1.47)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.8)
20–26岁女性	650	595	3723.7 (3513.0, 3946.9)	–	100.0 (99.4, 100.0)	–
27–45岁女性	650	575	3175.0 (2983.0, 3379.5)	0.85 (0.78, 0.93)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.9, 0.8)
抗–HPV 18						
9–19岁女性	688	630	1438.4 (1349.0, 1533.6)	1.39 (1.25, 1.55)	100.0 (99.4, 100.0)	0.2 (–0.6, 1.2)
20–26岁女性	650	574	1031.6 (964.4, 1103.6)	–	99.8 (99.0, 100.0)	–
27–45岁女性	650	575	838.9 (783.8, 897.8)	0.81 (0.74, 0.89)	100.0 (99.4, 100.0)	0.2 (–0.7, 1.2)
抗–HPV 31						
9–19岁女性	688	657	1161.5 (1003.2, 1234.2)	1.41 (1.28, 1.56)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.8)
20–26岁女性	650	587	821.9 (770.5, 876.7)	–	100.0 (99.4, 100.0)	–
27–45岁女性	650	576	699.9 (658.3, 744.1)	0.85 (0.78, 0.93)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.9, 0.8)
抗–HPV 33						
9–19岁女性	688	642	664.3 (626.3, 704.7)	1.34 (1.21, 1.47)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.8)
20–26岁女性	650	589	497.5 (468.1, 528.8)	–	100.0 (99.4, 100.0)	–
27–45岁女性	650	569	422.7 (396.9, 450.1)	0.85 (0.78, 0.93)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.9, 0.8)
抗–HPV 45						
9–19岁女性	688	655	442.9 (415.0, 472.7)	1.48 (1.33, 1.65)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.8)
20–26岁女性	650	598	299.1 (279.8, 319.9)	–	100.0 (99.4, 100.0)	–
27–45岁女性	650	598	245.1 (229.8, 261.5)	0.82 (0.75, 0.90)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.8)
抗–HPV 52						
9–19岁女性	688	649	505.9 (478.4, 535.0)	1.27 (1.16, 1.40)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.9)
20–26岁女性	650	572	397.8 (374.4, 422.8)	–	100.0 (99.4, 100.0)	–
27–45岁女性	650	578	342.1 (322.2, 363.2)	0.86 (0.79, 0.94)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.9, 0.9)
抗–HPV 58						
9–19岁女性	688	645	725.3 (685.6, 767.4)	1.35 (1.23, 1.49)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (–0.8, 0.9)
20–26岁女性	650	580	535.9 (503.2, 570.8)	–	100.0 (99.4, 100.0)	–
27–45岁女性	650	534	435.2 (408.1, 464.2)	0.81 (0.74, 0.89)	100.0 (99.3, 100.0)	0.0 (–0.9, 0.9)

*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，在规定的时间窗内接种完3剂疫苗，在规定的时间窗内提供了第3剂疫苗接种后1个月的血清样本，且第1天分析的HPV型别呈cLIA抗体血清学阴性的受试者（在HPV6和11型的分析中，受试者必须同时对HPV 6和11型呈血清学阴性）。

[A]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。

[B]血清学阳转定义为受试者的血清学状态从第1天的cLIA抗体血清学阴性转变为第3剂疫苗接种后1个月的PBNA抗体血清学阳性。受试者的PBNA抗体滴度大于或等于对应HPV型别血清学阳性界值且大于或等于牛乳头瘤病毒假病毒阴性对照检测值的2倍即被认为是该HPV型别血清学阳性。抗–HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58型PBNA抗体血清学阳性的界值分别为>131、133、36、33、49、57、145、93和176。

n=纳入分析的受试者人数。

CI = 置信区间；GMT = 平均几何滴度；PBNA=假病毒中和试验。

该试验同时使用假病毒中和试验（PBNA）在部分受试者中（分别从9–19岁、20–26岁、27–45岁年龄组中随机选择200名受试者，共600名受试者）评估了本品的免疫应答。

在第3剂疫苗接种后1个月，检测分析了PBNA抗体几何平均滴度（GMT），疫苗所含所有HPV型别的PBNA抗体血清阳转率均达到了100%（表14）。

表14. 本品在9–45岁中国女性中第3剂接种后1个月的抗–HPV PBNA抗体应答数据汇总（V503–024，PPI人群*）

人群	n	GMT (95% CI)[a]	血清阳转率 (%) (95% CI)[A]
抗–HPV 6			
9–19岁女性	187	38505.7 (33337.9, 44474.7)	100.0 (98.0, 100.0)
20–26岁女性	170	28620.7 (24757.2, 33087.2)	100.0 (97.9, 100.0)
27–45岁女性	158	23742.8 (20248.1, 27840.7)	100.0 (97.7, 100.0)
抗–HPV 11			
9–19岁女性	187	4533.5 (3961.9, 5187.6)	100.0 (98.0, 100.0)
20–26岁女性	170	3841.7 (3354.2, 4400.0)	100.0 (97.9, 100.0)
27–45岁女性	158	3128.4 (2689.3, 3639.1)	100.0 (97.7, 100.0)
抗–HPV 16			
9–19岁女性	194	42381.7 (36904.4, 48671.9)	100.0 (98.1, 100.0)
20–26岁女性	184	36372.3 (31579.2, 41893.0)	100.0 (98.0, 100.0)
27–45岁女性	176	26813.8 (22808.2, 31522.8)	100.0 (97.8, 100.0)
抗–HPV 18			
9–19岁女性	183	30224.3 (25988.0, 35151.1)	100.0 (98.0, 100.0)
20–26岁女性	179	23253.0 (20049.5, 26968.3)	100.0 (98.0, 100.0)
27–45岁女性	181	16706.4 (14223.2, 19623.2)	100.0 (98.0, 100.0)
抗–HPV 31			
9–19岁女性	190	18338.8 (15932.3, 21108.8)	100.0 (98.1, 100.0)
20–26岁女性	178	15125.2 (13072.2, 17500.5)	100.0 (97.9, 100.0)
27–45岁女性	169	11818.7 (10260.5, 13613.6)	100.0 (97.8, 100.0)
抗–HPV 33			
9–19岁女性	192	43430.9 (37520.1, 50272.8)	100.0 (98.1, 100.0)
20–26岁女性	180	31139.1 (26828.6, 36142.2)	100.0 (98.0, 100.0)
27–45岁女性	167	21853.7 (18486.8, 25833.7)	100.0 (97.8, 100.0)
抗–HPV 45			
9–19岁女性	192	14723.6 (12376.1, 17516.3)	100.0 (98.1, 100.0)
20–26岁女性	183	11115.2 (9387.2, 13161.4)	100.0 (98.0, 100.0)
27–45岁女性	181	7898.4 (6735.3, 9262.4)	100.0 (98.0, 100.0)
抗–HPV 52			
9–19岁女性	192	29937.6 (26176.5, 34239.1)	100.0 (98.1, 100.0)
20–26岁女性	175	23303.8 (20413.5, 26603.4)	100.0 (97.9, 100.0)
27–45岁女性	178	17381.6 (15064.8, 20054.7)	100.0 (97.9, 100.0)
抗–HPV 58			
9–19岁女性	188	29735.2 (25824.2, 34238.4)	100.0 (98.1, 100.0)
20–26岁女性	174	25585.1 (21878.6, 29919.4)	100.0 (97.9, 100.0)
27–45岁女性	167	17303.0 (14725.1, 20332.1)	100.0 (97.8, 100.0)

*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，在规定的时间窗内接种完3剂疫苗，在规定的时间窗内提供了第3剂疫苗接种后1个月的血清样本，且第1天分析的HPV型别呈cLIA抗体血清学阴性的受试者（在HPV6和11型的分析中，受试者必须同时对HPV 6和11型呈血清学阴性）。

[a]探索性分析: 非劣效标准没有提前设定

N = 随机入组并接种至少1剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。

CI = 置信区间；GMT = 平均几何滴度；PBNA=假病毒中和试验。

【贮藏】

2至8℃避光贮存，不可冷冻。自冷藏室中取出后，应尽快接种。

【包装】

0.5mL/支（预填充注射器）：

1支/盒，每个包装中包括1个单剂量（0.5mL）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（0.5mL）预填充注射器和10个针头。

【有效期】

36个月

【执行标准】

JS20200022

【批准文号】

国药准字SJ20180008

【药品上市许可持有人】

名　　称：Merck Sharp & Dohme LLC

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

**【生