核准日期：2017年05月18日
修改日期：2018年06月14日
2020年04月03日
2020年09月01日
2020年11月09日
2021年03月27日
2022年04月07日

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

【商品名称】

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)

【成分和性状】

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，本品呈自色混悬液。

活性成分：本品每0.5 mL剂量的含20μg HPV 6 L1蛋白，40μg HPV 11 L1蛋白，40μg HPV 16 L1蛋白和20μg HPV 18 L1蛋白。

非活性成分：本品每0.5mL剂量的含225μg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，50μg聚山梨酯80，35μg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。

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】

本品适用于预防因高危HPV16/18型所致下列疾病（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。

【规格】

0.5 mL/支，0.5 mL/瓶；每0.5mL剂量的含20μg HPV6 L1蛋白，40μg HPV11 L1蛋白，40μg HPV16 L1蛋白和20μg 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。
2. 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、消毒剂和杂污剂的无菌针头和注射器，从单剂量瓶装中抽取0.5mL疫苗。一旦到入单剂量瓶装中，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：

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8096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全气管痉挛十分罕见。

2. 境内临床研究

在境内注射临床保护性研究（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

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。

新发癌症

在整个研究期间，收集受试者的新发癌症。新发癌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，未对新发癌症进行疫苗相关性及严重程度的评估。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。

3. 境外上市后监测

除了上述临床试验中报告的不良反应以外，本品在境外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：

超敏反应（包括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、荨麻疹、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、鼠反射下降或消失。
- 异常感觉（包括感觉减退）
- 痫病

感染和传染：蜂窝组织炎、鼻咽炎。

血液和淋巴系统：原发性血小板减少性紫癜、淋巴结病。

胃肠道消化系统：恶心、呕吐。

肌肉骨骼和结缔组织：关节痛、肌痛、肌无力。

全身性异常和接种部位反应：头晕、无力、寒战、疲劳、不适、胸痛。

耳及迷路类疾病：眩晕

呼吸系统、胸及纵隔疾病：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，待脑灌注恢复后应状自行消失。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。若治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宫颈癌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剂后分别进行了的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。
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。
3. 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。

4. 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。
5. 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

在境外女性人群中开展的临床研究见表1。

表1. 境外9～45岁女性人群中开展的临床研究汇总

研究[方案号]	分期	研究设计和随访时间	女性受试者	
			N	年龄（岁）
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
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
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
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
研究5[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
研究6[P016]	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）。	936	9～15

N：入组研究并接种了至少1剂的受试者人数。

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HPV6、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，本品降低宫颈癌及外阴/阴道相关的下列疾病发生率：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。
	N	例数	N	例数	%（95%置信区间）
HPV 16或18相关CIN 2/3或AIS					
研究1[1] [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[2]	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
HPV 16相关CIN 2/3或AIS					
合并数据[2]	7402	2	7205	93	97.9 (92.3, 99.8)
HPV 18相关CIN 2/3或AIS					
合并数据[2]	7382	0	7316	29	100.0 (86.6, 100.0)
HPV 16或18相关VIN 2/3					
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[2]	7772	0	7744	10	100.0 (55.5, 100.0)
HPV 16 或18相关VaIN 2/3					
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[2]	7772	0	7744	9	100.0 (49.5, 100.0)
HPV 6、11、16或18相关CIN (CIN 1, CIN 2/3)或AIS					
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[2]	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
HPV 6、11、16或18相关生殖器疣					
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[2]	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
HPV 6和11相关生殖器疣					
合并数据[2]	6932	2	6856	189	99.0 (96.2, 99.9)

[1] 仅评估疫苗的HPV 16 L1 VLP成份。
[2] 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个月后至少有一次随访的受试者数量。
注 1：根据随访人时开点估计值及置信区间进行调整。
注 2：表中的第1部分析（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 = 无定型铝基磷酸硫酸羟基

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5 [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估计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。
	N	病例数	N	病例数	%（95%置信区间）
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 = 无定型铝基磷酸硫酸羟基

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. 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。

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4）和抗体应答的持久性（表5）。

表4. 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
抗-HPV6				
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)
抗-HPV11				
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)
抗-HPV16				
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)
抗-HPV 18				
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天至首剂及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 = 毫摩尔单位

表5. 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
抗-HPV 6								
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§	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¶	–	–	2514	73.8 (70.9, 76.8)	391	58.8 (52.9, 65.3)	616	62.0 (57.0, 67.5)
抗-HPV 11								
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§	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¶	–	–	2538	89.4 (85.9, 93.1)	391	67.4 (60.9, 74.7)	616	62.7 (57.8, 68.0)
抗-HPV 16								
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§	353	642.2 (562.9, 732.8)	–	–	399	291.5 (262.5, 323.8)	631	276.7 (254.5, 300.8)
第48个月¶	–	–	2474	326.2 (311.8, 341.3)	394	211.8 (189.5, 236.8)	628	192.8 (176.5, 210.6)
抗-HPV 18								
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§	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¶	–	–	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 = 毫摩尔单位
§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。
¶16－26岁女性的第48个月或最后一次访视一般早于第46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

尚未确定本品在完成全程免疫后的免疫持久性。

4. 长期保护效果与免疫原性

研究4、5、6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5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人群的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6的扩展阶段中，主体阶段接种本品的369名9－15岁女性接受了长期随访。在PPE人群的10.7年（中位随访时间为10.0年）的随访中未出现HPV 6、11、16或18相关的任何分级CIN和生殖器疣。

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岁女性受试者首剂接种后第14年、入组年龄为9－15岁的女性受试者在首剂接种后第10.5年及入组年龄24－45岁女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85.0%～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6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6. 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
	N	病例数	N	病例数	% (95%置信区间)
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0值均小于0.0001）（表7）。

表7. 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†	n‡	GMC mMU/mL (95% CI)	GMC比值相对于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	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，在规定的时间窗内接种完3剂疫苗，在规定的时间窗内提供了第7个月血清样本，且第1天对分析的HPV型别呈血清学阴性的受试者。
† 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。
‡ 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%。
§ 入组于相关年龄组且接种至少1剂疫苗的受试者人数。
¶ 纳入分析的受试者人数。
cLIA = 竞争性Luminex免疫分析法；CI = 置信区间；GMC = 几何平均浓度；mMU = 毫摩尔单位

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8）。

表8. 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†	n‡	GMT # (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)