

核准日期：2018 年 4 月 28 日

修订日期：2019 年 8 月 20 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

【药品名称】

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、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。

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：本品每剂 0.5mL 约含 HPV 6 型 L1 蛋白 30 μ g，HPV 11 型 L1 蛋白 40 μ g，HPV 16 型 L1 蛋白 60 μ g，HPV 18 型 L1 蛋白 40 μ g，HPV 31 型 L1 蛋白 20 μ g，HPV 33 型 L1 蛋白 20 μ g，HPV 45 型 L1 蛋白 20 μ g，HPV 52 型 L1 蛋白 20 μ g，HPV 58 型 L1 蛋白 20 μ g。

非活性成份：本品每 0.5ml 剂量约含 500 μ g 铝(无定型羟基磷酸铝硫酸盐佐剂)，9.56 mg 氯化钠，0.78 mg L-组氨酸，50 μ g 聚山梨醇酯 80，35 μ g 硼酸钠和注射用水。本品不含防腐剂或抗生素。

【接种对象】

本品适用于 16~26 岁女性的预防接种。

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，因此在 16-26 岁年龄范围的低龄人群接种本品的获益会提高。

国际多中心临床试验所提供的免疫原性替代终点数据显示，本品可用于 9~15 岁女孩接种。中国 9~15 岁人群接种本品的临床研究尚在进行中。

【作用与用途】

本品适用于预防由本品所含的 HPV 型别引起的下列疾病（详见【临床试验】）：

- HPV16 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 型引起的感染。

【规格】

0.5 mL/支；每 0.5mL 剂量约含 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】

本品每剂接种 0.5 mL。按照 0, 2, 6 月的免疫程序接种 3 剂。

根据临床研究数据，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。

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) 推荐的发生率: 十分常见 ($\geq 10\%$), 常见 ($1\% \sim 10\%$, 含 1%), 偶见 ($0.1\% \sim 1\%$, 含 0.1%), 罕见 ($0.01\% \sim 0.1\%$, 含 0.01%), 十分罕见 ($< 0.01\%$), 对本品境内外临床研究进行如下描述:

1. 境外临床研究

汇总本品在境外开展的 7 项 III 期临床研究 (V503-001, 002, 003, 005, 006, 007, 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; 上述研究中入组的男性不在本说明书的讨论范围。在接种本品后使用疫苗接种报告卡 (VRC) 收集安全性数据并进行评估。在女性人群中观察到如下征集性和非征集性不良反应:

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、眩晕、腹痛、上腹痛、呕吐、虚弱、腋窝疼痛、寒战、不适、感觉热、流感样症状、萎靡、疼痛、胃肠炎、流感、鼻咽炎、上呼吸道感染、关节痛、背痛、肌肉骨骼痛、肌痛、颈痛、四肢痛、偏头痛、嗜睡、晕厥、痛经、咳嗽、鼻充血、口咽痛、多汗、瘙痒、皮疹、荨麻疹、潮红

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、过敏、感觉减退、硬结、关节痛、肿块、活动障碍、结节、丘

疹、感觉异常、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 名女性中，整个研究期间观察到 3 例接种相关的严重不良事件：发热、疫苗过敏、头痛；均痊愈，无后遗症。

* V503-003 是一项在 16~26 岁男性和女性受试者中进行的耐受性和免疫桥接研究。

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研究。

V503-007 是一项在 11~15 岁的女性和男性受试者中进行的与 REPEVAX™ 同时接种的免疫原性和耐受性研究。

‡ 发生频率随接种剂次增加而升高。

2. 东亚人群临床研究

本品在境外开展的两项 III 期临床研究 V503-001 和 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）、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卡（VRC）收集安全性数据并进行评估。在女性人群中观察到如下征集性和非征集性不良反应：

全身不良反应（每剂接种后第 1~15 天）

十分常见：无

常见：发热、恶心、头晕、疲乏、肌痛、头痛

偶见：呕吐、皮疹、荨麻疹、消化不良、上腹痛、腹痛、口渴、不适、流感样症状、感到寒冷、寒战、乏力、上呼吸道感染、咽炎、鼻咽炎、肢端疼痛、肌肉骨骼强直、肌无力、肌肉骨骼疼痛、肢体不适、关节痛、晕厥、嗜睡、偏头痛、感觉减退、睡眠过度、子宫不规则出血、痛经、口咽疼痛、玫瑰糠疹、眼睑水肿、淋巴结病、眩晕、发热感、潮热、呼吸困难

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、出血、感觉减退、肿块、发热

偶见：硬结、皮疹、不适、血肿、过敏、疼痛、活动障碍、感觉异常、疤痕

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。

3. 境外上市后监测

四价 HPV 疫苗在境外上市使用后自发报告了以下不良事件，这些不良事件可能也会出现在本品的上市后自发报告中。由于四价 HPV 疫苗和本品在成分上有相同之处，都含有四种 HPV 共有型别的 L1 蛋白，因此本品与四价 HPV 疫苗上市后的安全性经验有关。由于这些事件来自数量难以确定的人群的自发报告，因此无法准确地估计其发生频率或确定其与四价 HPV 疫苗接种之间的因果关系。

感染和传染：蜂窝织炎

血液和淋巴系统：原发性血小板减少性紫癜、淋巴结病

神经系统：急性播散性脑脊髓炎（ADEM）、头晕、格林巴利综合征、头痛、晕厥（有时伴有强直-阵挛性发作）

消化系统：恶心、呕吐

肌肉骨骼和结缔组织：关节痛、肌痛

全身性异常和接种部位反应：乏力、寒战、疲劳、不适

免疫系统：超敏反应（包括速发过敏反应和类速发过敏反应）、支气管痉挛、荨麻疹

【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. 接种本品前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. 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。
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接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 引起的疾病。
11. 本品在无症状 HIV 感染者中使用的数据有限；尚无在免疫系统受损者（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。
12. 目前尚未完全确定本品的保护时限。在研究 001 的长期扩展研究中，抗体持久性在接种 3 剂之后长达 5 年；对高度宫颈病变的保护效力在接种 3 剂之后长达 7.6 年（中位数 4.4 年）。

【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. 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。在全球研究中，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. 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 疫苗接种后需要接种本品，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】

尚无本品接种超过推荐剂量的报告。

【临床试验】

（一）全球临床研究结果

在境外 5 项 III 期临床研究（表 1）中，在 9~26 岁女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。

表 1. 在 9-26 岁女性人群中评价本品保护效力和免疫原性的全球临床研究

研究 [PN]	研究设计和随访时间	女性受试者	
		N	年龄（岁）

研究 1 [P001]	多中心、随机、双盲、以四价 HPV 疫苗作为阳性对照、剂量探索的保护效力、免疫原性和安全性研究 保护效力随访: 第 3 剂之后 67 个月(中位随访时间: 43 个月)。免疫持久性随访: 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
研究 2 [P002]	多中心、免疫原性、安全性和批间一致性研究 免疫原性: 第 3 剂之后 1 个月 免疫持久性: 第 3 剂之后 60 个月 长期保护效果: 6.4 年 (中位数: 5.9 年)	总数: 2,405 9-15 岁, 本品: 1,935 16-26 岁, 本品: 470	9~26
研究 3 [P006]	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研究 免疫原性: 第 3 剂之后 1 个月	总数:924 本品: 618 安慰剂: 306	12~26
研究 4 [P009]	随机、双盲、以四价 HPV 疫苗作为阳性对照的免疫原性和安全性研究 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
研究 5 [P021] *	本研究为研究 1 的长期随访研究, 在研究 1 基础研究阶段结束后再随访 10 年, 以评价本品的保护效果、免疫原性和安全性。	总数: 4,065 本品: 2,029 四价 HPV 疫苗: 2,036	16~26 (基础研究 入组时年龄)

N: 每个研究中随机入组的女性受试者数量。

* 该方案号(021)与基础研究的方案号(001)不同, 目的是为了建立一个新的、独立的临床数据库。

1. 本品对 HPV 6, 11, 16 和 18 型的保护效力

四价 HPV 疫苗已获得对 HPV 6, 11, 16 和 18 型的保护效力数据: 1) 在 4 项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期和 III 期临床研究中, 分析了 20,541 位 16~26 岁的女性, 结果显示四价 HPV 疫苗对 HPV 16 和 18 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 HPV6、11、16 和 18 相关的 CIN 或 AIS 的保护效力为 96.0% (95%CI: 92.3, 98.2)。2) 在一项长期扩展研究中, 证实了本品在 9~15 岁女性人群中对 HPV6, 11, 16 和 18 相关宫颈癌及其癌前病变的保护效果。在符合方案保护效力 (PPE) 人群中, 369 名女性在长达 10.7 年的随访期内(中位随访时间: 10.0 年)未发现 HPV6/11/16/18 相关的 CIN (任何级别)。

在研究 1 的 16~26 岁女性和研究 4 的 9~15 岁女性中比较了本品和四价 HPV 疫苗的免疫原性, 对符合方案免疫原性 (PPI) 人群的第 7 个月血清学结果进行分析, 比较接种本品和四价 HPV 疫苗的受试者中 HPV6, 11, 16 和 18 型 cLIA 抗体的 GMTs。结果显示本品诱导的免疫应答非劣效于四价 HPV 疫苗 (表 2)。各组抗体阳转率为 98.2%~100%;

推断本品对 HPV 6, 11, 16 和 18 型相关的持续感染、宫颈癌及其病变的保护效力与四价 HPV 疫苗相当。

表 2. 9~26 岁女性在符合方案免疫原性人群(PPI)*中比较
本品和四价 HPV 疫苗对 HPV 6, 11, 16 和 18 型的 cLIA 免疫应答 (研究 1 和 4)

抗体/人群	本品			四价 HPV 疫苗			本品/ 四价 HPV 疫苗	
	N† (n‡)	% 阳转率 (95% CI)	GMT (95% CI) mMU§/mL	N† (n‡)	%阳转率 (95% CI)	GMT (95% CI) mMU§/mL	GMT 比值	(95% CI)
抗-HPV 6								
9~15 岁女性	300 (273)	100 (98.7, 100)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
16~26 岁女性	6792 (3993)	99.8 (99.6, 99.9)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	99.8 (99.7, 99.9)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06)¶
抗-HPV 11								
9~15 岁女性	300 (273)	100 (98.7, 100)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
16~26 岁女性	6792 (3995)	100 (99.9, 100)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	99.9 (99.8, 100)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83)¶
抗-HPV 16								
9~15 岁女性	300 (276)	100 (98.7, 100)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	100 (98.6, 100)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11)¶
16~26 岁女性	6792 (4032)	100 (99.9, 100)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	100 (99.8, 100)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03)¶
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)¶
16~26 岁女性	6792 (4539)	99.8 (99.7, 99.9)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	99.7 (99.5, 99.8)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23)¶

*PPI 人群包括在预先设定的时间内接种了所有 3 剂疫苗、没有严重偏离研究方案、在入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性、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 (仅适用于 16~26 岁女性) 的受试者。

†N=随机入组研究并接种了至少 1 剂的受试者人数。‡n=纳入分析的受试者人数。

§mMU=milli-Merck 单位 ¶P 值 <0.001。

抗HPV 6, 11, 16, 18,抗体的阳性界值分别为30, 16, 20,和24 mMU/mL。

CI=置信区间; GMT=几何平均滴度; cLIA= 竞争性 Luminex 免疫分析法。

2. 本品对 HPV 31, 33, 45, 52 和 58 型的保护效力

在一项随机、双盲、以四价 HPV 疫苗作为阳性对照的临床研究 (研究 1) 中评价了本品在 16~26 岁女性中的保护效力。受试者随访至第 3 剂接种后 67 个月, 中位随访时间是第 3 剂接种后 43 个月。结果显示了本品对于预防 HPV 31, 33, 45, 52, 58 型相关的持续感染和宫颈癌及其病变的保护效力 (表 3)。本品也降低了 HPV 31, 33, 45, 52, 58 型相关的宫

颈细胞学异常、宫颈和外生殖器活检及确定性治疗的发生率（表 3）。

表 3. 本品在 16~26 岁女性 PPE[‡]人群中对 HPV 31, 33, 45, 52, 58 的保护效力（研究 1）

疾病终点	本品 N=7099		四价 HPV 疫苗 N=7105		%保护效力** (95% CI)
	n	病例数*	n	病例数*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的 CIN 2/3, AIS 或宫颈癌 ^α	5,949	1	5,943	35	97.1 (83.5, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的 6 个月持续感染 [§]	5,941	41	5,955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的 12 个月持续感染 [¶]	5,941	23	5,955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的宫颈细胞学异常 [#]	5,883	37	5,882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的 CIN 1	5,949	1	5,943	87	98.9 (94.1, 99.9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的 CIN2	5,949	1	5,943	32	96.9 (81.5, 99.8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的 CIN3	5,949	0	5,943	7	100 (39.4, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的宫颈活检	6,013	6	6,014	253	97.7 (95.1, 99.0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 型相关的宫颈确定性治疗 [†]	6,013	4	6,014	41	90.2 (75.0, 96.8)

[‡]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、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，3 剂接种后 1 个月开始评价保护效力。

N=随机入组研究并接种了至少 1 剂的受试者人数。n=纳入分析的受试者人数。CI=置信区间。

[§]相隔 6 个月（±1 月）的连续 2 次或 2 次以上访视采集的标本中发现持续感染。

[¶]相隔 6 个月（±1 月）的连续 3 次或 3 次以上访视采集的标本中发现持续感染。

[#]巴氏检查为 ASC-US（意义不明的不典型鳞状上皮细胞）且高危 HPV 阳性和更严重的病变。

* 第 7 个月后有至少一次随访结果的受试者人数。

** 受试者第 3 剂接种后随访长达 67 个月（中位随访时间：第 3 剂接种后 43 个月）。

^α 在该 PPE 人群中未发现宫颈癌病例。[†] 宫颈环形电切术 (LEEP)或锥形切除术。

在研究 2 中，通过对 PPI 人群中 9~15 岁女性和 16~26 岁女性接种本品之后的 GMTs 进行非劣效比较，可以推断本品在 9~15 岁女性中预防 HPV 31, 33, 45, 52, 58 型相关的持续感染和宫颈癌及其病变的保护效力。在 9~15 岁女性中，第 7 个月时本品各型 HPV 抗

体的 GMTs 非劣效于 16~26 岁女性中的 GMTs (表 4)。

表 4. 比较本品对 16~26 岁女性与 9~15 岁女性 HPV 31, 33, 45, 52 和 58 型 cLIA 抗体免疫应答(PPI*人群, 研究 2)

抗体/人群	N [†]	n [‡]	GMT mMU [§] /mL	GMT 比值 (相较于 16~26 岁女性的结果) (95% CI) [¶]
抗 HPV 31				
9~15 岁女性	646	522	1891.6	2.51 (2.21, 2.85)
16~26 岁女性	468	340	753.9	1
抗 HPV 33				
9~15 岁女性	646	534	980.4	2.10 (1.87, 2.36)
16~26 岁女性	468	354	466.8	1
抗 HPV 45				
9~15 岁女性	646	534	714.4	2.62 (2.27, 3.03)
16~26 岁女性	468	368	272.2	1
抗 HPV 52				
9~15 岁女性	646	533	932.9	2.22 (1.97, 2.51)
16~26 岁女性	468	337	419.6	1
抗 HPV 58				
9~15 岁女性	646	531	1286.7	2.18 (1.93, 2.45)
16~26 岁女性	468	332	590.5	1

* PPI 人群包括在预先设定的时间内接种了所有 3 剂疫苗、没有严重偏离研究方案、在入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性、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 (仅适用于 16~26 岁女性) 的受试者数据来自研究 2 (NCT00943722)。

[†] N=随机入组研究并接种了至少 1 剂的受试者人数。

[‡] n=纳入分析的受试者人数。

[§] mMU=milli-Merck 单位。

[¶] GMT 比值的 95%置信区间下限大于 0.67 则认为是免疫原性非劣效。

抗HPV31, 33, 45, 52 和58抗体的阳性界值分别为10, 8, 8, 8和 8 mMU/mL。

CI=置信区间; GMT=几何平均滴度; cLIA= 竞争性 Luminex 免疫分析法。

3. 本品的长期保护效果

参与本品临床研究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 型相关宫颈病变的保护效果。

在研究 1 和研究 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：在入组后 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 天疫苗相关 HPV 血清学阴性、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。

在研究 1 的长期扩展研究（研究 5）中，在入组年龄为 16~26 岁的女性人群中 (n=1,782)，随访至第 3 剂之后长达 7.6 年（中位随访时间：4.4 年），未发现 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 和 58 相关的宫颈高度上皮内瘤样病变的病例。

在研究 2 的长期扩展研究中，在入组年龄为 9~15 岁的女性人群中(n=753)，随访至第 3 剂之后 6.4 年（中位随访时间：5.9 年），未发现高度上皮内瘤样病变的病例。

4. 免疫原性结果

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，在临床研究中，采用自行建立的多重竞争性 Luminex 免疫分析法（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 相应抗体呈血清学阳性的受试者比例，以及（2）几何平均滴度（GMT）。

4.1 9-26 岁人群的免疫原性

在 5 项临床研究中，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 5）。在汇总分析中，不同年龄组女性接种本品后针对 9 种疫苗 HPV 型别的血清阳转率在 99.6%-100%之间。9~15 岁女性的 GMTs 高于 16~26 岁女性的 GMTs。

表 5. 在 PPI*人群中第 7 个月抗-HPV cLIA 免疫应答 (研究 1, 2, 4 和另 2 项研究 **)

人群	N [†]	n [‡]	血清阳转率 (95% CI)	GMT (95% CI) mMU [§] /mL
抗-HPV 6				
9-15 岁女性	2,805	2,349	99.7 (99.4, 99.9)	1,744.6 (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)	1,289.7 (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)	7,159.9 (6919.7, 7408.5)
16-26 岁女性	7,260	4,361	100 (99.9, 100)	3,159.0 (3088.6, 3231.1)
抗-HPV 18				
9-15 岁女性	2,805	2,420	99.9 (99.6, 100)	2,085.5 (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、没有严重偏离研究方案、在入组第 1 天疫苗相关 HPV 血清学阴性、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（仅适用于 16~26 岁女性）的受试者。

** 另两项研究指的是 V503-005（与 Menactra™ 和 Adacel™ 同时接种的免疫原性和耐受性研究，女性 N=621）和 V503-007（与 REPEVAX™ 同时接种的免疫原性和耐受性研究，女性 N=528）。

† 随机入组并接种至少 1 剂疫苗的受试者人数。‡ 纳入该分析的受试者人数。

§ mMU=毫默克单位；cLIA=竞争性 Luminex 免疫分析法；CI=置信区间；GMT=几何平均滴度。

抗 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 和 58 抗体的阳性界值分别为 20, 16, 20, 24, 10, 8, 8, 8 和 8 mMU/mL。

4.2 既往接种四价 HPV 疫苗女性再接种本品的免疫原性

研究 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 型抗体 GMTs 相对较高，而 HPV 31、33、45、52 及 58 型抗体 GMTs 相对较低。尚不明确相关临床意义。

4.3 本品的抗体持久性

研究 1 和研究 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研究，整体研究计划随访 10 年。

在 16~26 岁的女性人群中(研究 1)，免疫持久性在研究结束时至少达 5 年；78%~100% 受试者对不同型别的血清抗体仍然维持阳性。

在 9~15 岁的男性和女性人群中(研究 2)，免疫持久性达 5 年；90%~99%的受试者对不同型别的血清抗体仍然维持阳性。

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

(二) 东亚人群亚组分析结果

在研究 1 中分析了来自中国香港/中国台湾、韩国、日本共 20 个研究中心的 1,252 名 16~26 岁东亚女性。同时对中国香港和中国台湾两个地区的受试者进行了合并分析。在 PPE 人群中，本品在 16~26 岁东亚女性中对 HPV 31、33、45、52、58 型相关的持续感染和宫颈相关病变的保护效力如表 6。

在研究 2 中分析了来自中国台湾 (N=109) 和韩国 (N=89) 的 9~15 岁女性，并与来自研究 1 的 16~26 岁的中国香港/中国台湾和韩国女性进行比较，如表 7。

表 6. 本品在 16~26 岁东亚女性 PPE[‡]人群中对 HPV 31/33/45/52/58 型的保护效力 (研究 1)

疾病终点	本品 N=626		四价 HPV 疫苗 N=626		%保护效力 (95% CI)
	n	病例数*	n	病例数*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 相关的 6 个月持续感染 [§]	527	2	530	48	96.1 (85.9, 99.3)
中国香港和中国台湾	291	0	300	17	100 (78.2, 100)
日本	112	2	117	20	90.4 (62.4, 98.4)

韩国	124	0	113	11	100 (71.2, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 相关的 12 个月持续感染[¶]	527	2	530	35	94.6 (79.1, 99.1)
中国香港和中国台湾	291	0	300	12	100 (70.1, 100)
日本	112	2	117	16	87.9 (53.3, 98.0)
韩国	124	0	113	7	100 (46.9, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 相关的宫颈细胞学异常[#]	524	1	525	19	94.9(70.8, 99.7)
中国香港和中国台湾	290	0	300	7	100 (39.4, 100)
日本	110	1	114	6	83.0 (<0, 99.3)
韩国	124	0	111	6	100 (41.2, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 相关的 CIN1, CIN2/3, AIS 或宫颈癌^α	529	0	528	6	100 (33.5, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 相关的 CIN1	529	0	528	5	100 (1.1, 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58 相关的 CIN2/3, AIS 或宫颈癌	529	0	528	1	100 (<0, 100)

[‡]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、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，3 剂接种后 1 个月开始评价保护效力。

N=随机化到相应接种组的女性人数； n=纳入分析的人数。

[§]相隔 6 个月（±1 月）的连续 2 次或 2 次以上访视采集的标本中发现持续感染。

[¶]相隔 6 个月（±1 月）的连续 3 次或 3 次以上访视采集的标本中发现持续感染。

[#]巴氏检查为 ASC-US（意义不明的不典型鳞状上皮细胞）且高危 HPV 阳性或更严重的病变。

CI=置信区间。

^α 在该 PPE 人群中未发现宫颈癌病例。

表 7. 东亚受试者和全球受试者第 7 个月抗 HPV cLIA GMTs 和血清阳转率的比较 (PPI 人群) (研究 1 和 2)

研究 2: 本品 (9-15 岁女性)												研究 1: 本品 (16-26 岁女性)				
检测方法 (cLIA)	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=6792)	
	n	GMT(95%CI) mMU/mL	n	GMT(95%CI) mMU/mL	n	GMT(95%CI) mMU/mL	n	GMT(95%CI) mMU/mL	n	GMT(95%CI) mMU/mL	n	GMT(95%CI) mMU/mL	n	GMT(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, 2,943.1)	103	2641.6 (2323.2, 3003.7)	4,032	3,131.1 (3,057.1, 3,206.9)				
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)	3985	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)	3994	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)	4031	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)	108	99.1 (95.0, 100)	4532	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)	4457	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)	4689	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)	4773	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)	4446	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)	4476	99.8 (99.6, 99.9)				

符合方案免疫原性分析 (PPI) 人群: 第 1 天时相关 HPV 型别的血清学阴性, 从第 1 天到第 7 个月所有宫颈阴道/外生殖器拭子、活检标本和确定性治疗标本的 PCR 结果显示特定 HPV 型别阴性 (针对 16~26 岁年轻女性受试者); 受试者在规定的访视窗内接种了 3 剂疫苗, 受试者在规定的访视窗内必须有可评价的第 7 个月血清学结果; 未发生可能影响免疫原性评价的方案违背。

血清阳转率指通过 cLIA 方法检测的抗 HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 抗体滴度大于等于 30、16、20、24、10、8、8、8、8 mMU/ml 的受试者比例。

N=随机入组并接种了至少一剂的受试者人数; n=纳入分析的受试者数量; m=血清抗体阳转的受试者数量。

【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】

0.5mL/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】

JS20150033

【进口药品注册证号】

S20180008

【生产企业】

公司名称：

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

1 Merck Drive, P.O. Box 100,

Whitehouse Station, NJ 08889

USA

生产厂名称：

Merck Sharp & Dohme Corp.*

770 Sumneytown Pike

West Point, Pennsylvania 19486

USA

*：用于 2018 年 12 月 31 日前的紧急供应

MSD Ireland (Carlow)

Dublin Road

Carlow Co.

Carlow

Ireland

包装厂名称:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

HAARLEM, 2031BN

Netherlands

Merck Sharp & Dohme Corp.*

770 Sumneytown Pike

West Point, Pennsylvania 19486

USA

Merck Sharp & Dohme Corp.*

4633 Merck Road

Wilson, NC 27893

USA

*: 用于 2018 年 12 月 31 日前的紧急供应

国内联系方式

电话: 021 2211 8888

传真: 021 2211 8899

网址: www.msdcchina.com.cn