





**表7. 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 mIU/mL	GMC比值相较于 16-26岁女性 (95% CI) <sup>a</sup>
<b>抗-HPV 6</b>				
27-45岁女性	640	448	638.4	0.81 (0.73, 0.90)
16-26岁女性	570	421	787.8	–
<b>抗-HPV 11</b>				
27-45岁女性	640	448	453.5	0.76 (0.69, 0.83)
16-26岁女性	570	421	598.7	–
<b>抗-HPV 16</b>				
27-45岁女性	640	448	2147.5	0.70 (0.63, 0.77) <sup>b</sup>
16-26岁女性	570	436	3075.8	–
<b>抗-HPV 18</b>				
27-45岁女性	640	471	532.1	0.71 (0.64, 0.80) <sup>b</sup>
16-26岁女性	570	421	744.5	–
<b>抗-HPV 31</b>				
27-45岁女性	640	488	395.7	0.66 (0.60, 0.74) <sup>b</sup>
16-26岁女性	570	447	596.1	–
<b>抗-HPV 33</b>				
27-45岁女性	640	493	259.0	0.73 (0.67, 0.80) <sup>b</sup>
16-26岁女性	570	457	354.5	–
<b>抗-HPV 45</b>				
27-45岁女性	640	515	145.6	0.68 (0.60, 0.76) <sup>b</sup>
16-26岁女性	570	470	214.9	–
<b>抗-HPV 52</b>				
27-45岁女性	640	496	244.7	0.71 (0.64, 0.78) <sup>b</sup>
16-26岁女性	570	456	346.5	–
<b>抗-HPV 58</b>				
27-45岁女性	640	478	296.4	0.69 (0.63, 0.76) <sup>b</sup>
16-26岁女性	570	451	428.0	–

\*PPI人群包含在规定的时间内接种完3剂疫苗，没有严重不良反应发生，满足第6个月与第7个月设观的时间间隔，且在第1剂疫苗接种前分组的HPV亚型呈血清学阴性的受试者。该数据源自V503-04研究。

<sup>a</sup>非效应统计标准为GMC比值的95% CI下限大F0.50。

<sup>b</sup>值 <0.001。

N=纳入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；mIU=毫国际单位。

#### 4.3 9-14岁女性2剂免疫程序的免疫应答

研究7年，在（0，6月8日，12月1）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1）接种了3剂本品的16-26岁女性。GMT比值可参见表8。对于所有疫苗HPV亚型，接受（0，6）免疫程序和（0，12）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8. 比较9-14岁女性（0，6R0，12）免疫程序与16-26岁女性（0，2，6）免疫程序最后一剂疫苗接种后1个月疫苗HPV亚型的cLIA GMT（PPI人群）（研究7）

人群（免疫程序）	N	n	GMT mIU/mL	GMT 比值相较于 （0，2，6）免疫程序女性 （95% CI) <sup>a</sup>
<b>抗-HPV 6</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	258	1,657.9	2.15 (1.83, 2.53) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	123	2,685.7	3.48 (2.81, 4.31) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	238	770.9	1
<b>抗HPV 11</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	258	1,388.9	2.39 (2.03, 2.82) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	123	2,915.9	5.02 (4.10, 6.15) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	238	580.5	1
<b>抗HPV 16</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	272	8,004.9	2.54 (2.14, 3.00) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	129	13,828.1	4.38 (3.55, 5.42) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	249	3,154.0	1
<b>抗HPV 18</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	272	1,872.8	2.46 (2.05, 2.96) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	129	2,696.0	3.54 (2.79, 4.50) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	267	761.5	1
<b>抗HPV 31</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	272	1,436.3	2.51 (2.10, 3.00) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	132	2,086.4	3.65 (2.88, 4.61) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	264	572.1	1
<b>抗HPV 33</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	273	1,030.0	2.96 (2.50, 3.50) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	132	2,037.4	5.85 (4.74, 7.22) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	279	348.1	1
<b>抗HPV 45</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	274	357.6	1.67 (1.38, 2.03) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	132	439.6	2.06 (1.61, 2.63) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	280	213.6	1
<b>抗HPV 52</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	272	581.1	1.60 (1.36, 1.87) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	131	1,026.2	2.82 (2.31, 3.45) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	271	364.2	1
<b>抗HPV 58</b>				
9-14岁女性 (0, 6)	301	270	1,251.2	2.55 (2.15, 3.01) <sup>b</sup>
9-14岁女性 (0, 12)	150	129	2,244.7	4.57 (3.71, 5.64) <sup>b</sup>
16-26岁女性 (0, 2, 6)	314	261	491.1	1

\*PPI人群包括在预先设定的时间内接种了所有疫苗，没有严重不良反应，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亚型（6，11，16，18，31，33，45，52和58型）血清学阴性。

<sup>a</sup>2剂免疫程序（0，6）：第1天和第6个月接种疫苗；3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。

<sup>b</sup>GMT比值的95% CI下限大F0.50符合非劣效标准。

<sup>c</sup>探索性分析：非劣效标准没有预先设定

N= 接种入组并接种至少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；mIU=毫国际单位

**4.4 既往接种四价HPV疫苗女性再接种本品**
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）。接种本品的受试者接种7个月的HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及58型cLIA抗体转换率为98.3%~100%。从未接种过四价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。尚不明确临床意义。

#### 4.5 抗体持久性3剂免疫程序研究

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，其中研究1在主体研究结束后继续随访10年，研究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（研究1），抗体持久性在研究结束时至少达5年；77.5%~100%受试者不同亚型的cLIA抗体仍维持阳性。

在9-15岁的男性和女性人群中（研究2），免疫持久性达10年；81.3%~97.7%的受试者不同亚型的cLIA抗体仍维持阳性。

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剂免疫程序研究

在接受了2剂免疫程序的9-14岁女性中（研究7），cLIA抗体应答可持续至第36个月。接受（0，6）免疫程序的女性，第36个月时83.6%~98%的受试者不同HPV亚型的cLIA抗体维持阳性。接受（0，12）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。

#### （二）境内临床研究

**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III期临床研究（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CM2c、AIS或宫颈癌的保护效力为100%（95%CI：32.3，100），对HPV6、11、16和18相关的CM1/2/3、AIS或宫颈癌的保护效力为100%（95%CI：70.9，100），额外研究通过与四价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III期免疫原性和安全性临床研究（V503-024）中，评价了本品在中国女性中的免疫原性。该研究入组1,990名9-45岁女性受试者，该研究本品在9-19岁女性和27-45岁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检测分析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。研究目的是在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9）。

表9. 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 <sup>a</sup> ）						
人群	N	n	GMC (95% CI) <sup>b</sup>	GMC比值 相对于 20-26岁 女性 (95% CI) <sup>b</sup>	血清阳转率 (%) (95% CI) <sup>a</sup>	血清阳转率 相对于 20-26岁女性 (97.5% CI) <sup>b</sup>
<b>抗-HPV 6</b>						
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)
<b>抗-HPV 11</b>						
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	702.5 (662.7, 744.5)	–	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)
<b>抗-HPV 16</b>						
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)
<b>抗-HPV 18</b>						
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)
<b>抗-HPV 31</b>						
9-19岁女性	688	657	1161.5 (1093.2, 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 (668.3, 744.1)	0.85 (0.78, 0.93)	100.0 (99.0, 100.0)	0.0 (-0.9, 0.8)
<b>抗-HPV 33</b>						
9-19岁女性	688	642	664.3 (626.3, 704.7)	1.34 (1.21, 1.47)	100.0 (99.0, 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)
<b>抗-HPV 45</b>						
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	246.1 (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)	0.88 (0.78, 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3剂接种后1个月的血清标本，且第1次分析的HPV亚型呈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HPV 6和11型呈血清学阴性）。注：因COVID-19疫情影响，大部分受试者在第1剂疫苗接种后第9个月接种了第3剂，但是均符合方案1年之内完成3剂接种的要求。

<sup>a</sup>对于19岁年龄组及20-26岁年龄组的GMC比值的97.5%CI。计算27-45岁年龄组与20-26岁年龄组的GMC比值的95%CI。非劣效统计标准为GMC比值（9-19岁女性/20-26岁女性）的双侧97.5% CI下限大于0.67。

<sup>b</sup>对于所有疫苗HPV亚型，比较9-19岁与20-26岁年龄组GMC的均值<0.001。

<sup>c</sup>血清学阳转定义为基线血清学阴性的受试者在第3剂疫苗接种后1个月时转变为血清学阳性。

抗-HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58型cLIA抗体的血清学阳性率分别为≥90%、≥90、41、59、29、22、15、20和15 mIU/mL。

<sup>d</sup>非劣效统计标准为血清阳转率差值（9-19岁女性–20-26岁女性或27-45岁女性–20-26岁女性）的双侧97.5% CI下限大于–5%。

<sup>e</sup>对于所有疫苗HPV亚型，比较9-19岁与20-26岁年龄组及27-45岁年龄组与20-26岁年龄组的血清阳转率的均值<0.001。

N=纳入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；mIU=毫国际单位。

该研究同时使用假病毒中和试验（PBNA）在部分受试者中（分别从9-19、20-26、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抗体几何平均浓度（GMT），疫苗所含所有HPV亚型的PBNA抗体血清阳转率均达到了100%（表10）。

#### 表10. 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<sup>a</sup>）

人群	n	GMT (95% CI) <sup>a</sup>	血清阳转率 (%) (95% CI) <sup>b</sup>
<b>抗-HPV 6</b>			
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)
<b>抗-HPV 11</b>			
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	