

核准日期：2018年04月28日

修订日期：2019年08月20日
2020年03月31日
2025年04月08日
2020年01月17日
2023年09月15日
2025年05月30日
2020年02月28日
2023年09月20日
2025年10月14日
2022年07月01日
2023年11月09日
2025年11月22日
2022年05月08日
2024年01月05日
2022年08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

| |
|---|
| 【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（GARDASIL9） |
| 英文名称：Recombinant Human Papillomavirus 9-Valent (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) Vaccinia |
| 汉语拼音：Jiadaixiu9RenmoutoulingbuguYimiao（Niangjiu Jiaomu） |

【成份】
本品系采用酿酒酵母菌CANADÉ 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、冻干后在制剂中的疫苗。

活性成份：本品每剂0.5mL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20μg、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含有含500μg铝（无定型氢氧化铝凝胶载体盐类），9.56mg氯化钙，0.78mg L-蛋氨酸，50μg明矾和羧基，35μg磷酸钙和注射用水。本品不含防腐剂或抗生素。

【性状】
本品为供肌肉注射的无色制剂。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预防病毒的人群有预防疾病的效果。随着年龄增长，感染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，因此建议及早接种本品。

【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 6型、18型、31型、33型、45型、52型、58型引起的宫颈病变，以及由HPV 6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/级，以及宫颈原位癌变（AIS）。
• 宫颈上皮内瘤样病变（CIN）1级。
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】
0.5mL/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20μg、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。

【免疫程序剂量】
本品适用于4~5岁女性和16~26岁男性于0、2和6个月分别接种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2个月，所有3剂应在一年内完成。

9~14岁女性可选择接种两剂，即于0和6~12个月分别接种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。首剂接种部位为上臂三角肌。
2.本品使用前应充分摇匀。
3.本品充分摇匀后应呈白色混悬液，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。
4.预防接种应在接种前进行，不可同时进行。
5.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。
6.预防接种应在接种前进行，不可同时进行。
7.单剂接种避免注射器的使用：将注射器与疫苗全部进行销毁。

【不良反应】
根据美国医学科学组织委员会（CIOMS）发表的不良反应发生率分类：1. 十分罕见（<0.1%），常见（1%~10%），罕见（0.1%~1%），罕见（0.1%~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III期临床试验（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报告卡（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）
十分罕见：晕厥
常见：发热、恶心、头痛、疲劳、腹泻
偶见：淋巴结病、眩晕、腹痛、上腹痛、呕吐、乏力、酸痛、寒战、不适、感觉异常、流感样疾病、皮疹、荨麻疹、过敏性鼻炎、鼻窦炎、上呼吸道感染、支气管炎、背痛、骨痛/骨疼痛、肌痛、酸痛、肢体疼痛、头痛、嗜睡、鼻塞、便秘、腹泻、低血压、口腔疼痛、多汗、瘙痒、皮疹、背痛/腰痛、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：痒痒、瘀青
偶见：疼痛、消化不良、口腔疼痛、鼻炎、肌无力、肌肉骨骼疼痛、腰痛、鼻窦炎、倦怠、流泪、过敏、注射部位炎、皮疹

接种部位不良反应（每剂接种后第1~5天）
十分罕见：晕厥
常见：疼痛、消化不良、口腔疼痛、鼻炎、肌无力、肌肉骨骼疼痛、腰痛、鼻窦炎、倦怠、流泪、过敏、注射部位炎、皮疹

（2）东亚人群数据
本品在境外开展的2项III期临床试验（V503-001、002）中，分别有624名16~26岁女性和198名16~26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、口服、感到寒冷、嗜痰、肌肉骨骼疼痛、肌无力、肢体不协调、皮疹、荨麻疹、过敏、注射部位炎、皮疹
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、注射部位炎症
偶见：瘀青
以上大部分不良反应程度为轻度至中度，且短期内可自行缓解。

2.27~45岁女性
1.不良反应
本说明书（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：口腔疼痛
偶见：耳痛、消化不良、口腔疼痛、鼻炎、肌无力、肌肉骨骼疼痛、腰痛、鼻窦炎、倦怠、流泪、过敏、注射部位炎、皮疹
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.既往接种应价HPV疫苗的女性再接种本品
1项境外III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岁女性再接种本品的安全性。该试验共60名受试者接种了至少5剂本品，305名受试者接种了至少2剂本品并进行了评估。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）
十分罕见：晕厥
常见：发热、恶心、头痛、疲劳、腹泻
偶见：不良寒、上腹痛、呕吐、头痛、鼻窦炎、口腔疼痛、腹痛、肌痛、咳嗽、肢体疼痛、乏力、感觉异常、流涕、鼻塞、关节痛、哮喘、鼻窦炎、哮喘、腰痛、腹痛、鼻窦炎、荨麻疹、眩晕、嗜睡、便秘、腹泻、上呼吸道感染、潮热、疲乏
接种部位不良反应（每剂接种后第1~5天）
十分罕见：晕厥
常见：疼痛、肿胀、红斑
偶见：痒痒、瘀青
偶见：疼痛、消化不良、口腔疼痛、鼻炎、肌无力、肌肉骨骼疼痛、腰痛、鼻窦炎、倦怠、流泪、过敏、注射部位炎、皮疹、运动障碍、皮疹
以上大部分不良反应程度为轻度至中度。

（1）汇总数据
汇总本品在境外开展的4项III期临床试验（V503-002、003、005、007）*，共计3193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。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）
十分罕见：晕厥
常见：发热、恶心、疲劳、头痛、腹痛、倦怠、上腹痛、呕吐、头痛、鼻窦炎、口腔疼痛、腹痛、肌痛、咳嗽、肢体疼痛、乏力、感觉异常、流涕、鼻塞、关节痛、哮喘、鼻窦炎、哮喘、腰痛、腹痛、鼻窦炎、荨麻疹、眩晕、嗜睡、便秘、腹泻、上呼吸道感染、潮热、疲乏
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：痒痒
偶见：过敏反应、晕眩、昏厥、血肿、出血、注射部位炎症、感觉减退、水疱、皮疹、注射部位反应、肿胀、运动障碍、皮疹
以上大部分不良反应程度为轻度至中度。

（2）东亚人群数据
在境外开展的2项III期临床试验（V503-064、066）中，529名16~26岁日本男性和103名9~15岁日本男性接种了至少1剂本品并且有安全性随访结果。使用VRC监测不良事件。与上述大部分女性数据相比，在东亚男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）
十分罕见：晕厥
常见：发热、恶心、疲劳、头痛、腹痛、倦怠、上腹痛、呕吐、头痛、鼻窦炎、口腔疼痛、腹痛、肌痛、咳嗽、肢体疼痛、乏力、感觉异常、流涕、鼻塞、关节痛、哮喘、鼻窦炎、哮喘、腰痛、腹痛、鼻窦炎、荨麻疹、眩晕、嗜睡、便秘、腹泻、上呼吸道感染、潮热、疲乏
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：痒痒
偶见：过敏反应、晕眩、昏厥、血肿、出血、注射部位炎症、感觉减退、水疱、皮疹、注射部位反应、肿胀、运动障碍、皮疹
以上大部分不良反应程度为轻度至中度。

（3）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（4）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（5）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（6）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（7）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（8）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（9）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（10）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（11）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（12）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（13）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（14）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（15）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（16）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（17）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（18）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（19）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（20）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（21）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（22）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（23）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（24）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（25）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（26）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（27）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（28）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（29）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

（30）其他疫苗
在3193名9~26岁男性中，整个试验期间观察到1例接种相关的严重不良事件：哮喘恶化；已痊愈，无需治疗。

2. 接种本品前医务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反应）并进行体格检查，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. 所有有注射性疫苗一样，需要适当的应急处理措施和监测手段，以保证及时处置接种本品后发生严重过敏反应。
4. 不良反应：任何一剂疫苗接种后可能会出现晕厥（晕倒），导致跌倒并受伤。尤其是在青少年及年轻成人中。因此，建议采取预防晕倒至少15分钟按接种规范要求。

据报道，接种本品后可能会出现与强直-阵挛性发作和癫痫发作有关的癫痫。强直-阵挛性发作有关的癫痫通常为一次性，保持身体直立头部后仰的姿势。待癫痫发作复后症状自行消失。部分受种者可能在接种前/后出现心性因性发作，需采取措施以避免重复造成的伤害。

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疾病而定。仅有低热和轻度的上呼吸道感染并不接种的绝对禁忌。

6. 本品严禁静脉注射或内注射。接种本品应遵循的临床指南。

7. 血小板减少症患者及任何凝血功能异常患者接种本品需谨慎，因此类人群中肌肉接种后可能会出现出血危险。

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相关疾病，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型别的人群预防疾病的效果。

10. 本品不能预防所有高危型HPV感染所致疾病。接种本品不能预防疫苗不包含的HPV型别感染导致的病变以及非HPV感染引起的病变。

11. 本品在无疣状HIV感染者中使用的数据有限，尚无在免疫功能低者（例如使用免疫抑制剂）中使用的数据。与普通人一样，免疫力低下人群接种本品可能无法诱导充分免疫应答。与免疫抑制剂同时使用，包括化疗、抗代谢药、放疗剂、免疫调节药物）可能进一步降低产生免疫应答的能力。

12. 目前尚未完全确定本品的保护期限。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；在高风险宫颈病变的保护效力研究中接种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
动物实验中未发现接种本品对生殖、妊娠、胎前/胎后发育、分娩或出生后发育造成显著不良影响。在4项妊娠、分娩、安胎和哺乳的I期和非妊娠动物试验中，未发现本品对胚胎发育造成不良影响。动物毒性试验并不完全等同于人体的反应，因此在接种期间应继续妊娠。

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接种本品会增加流产或早产、早产或过期妊娠风险，但妊娠期仍应避免接种本品。建议在妊娠或备孕期间，推迟接种本品再进行妊娠。

母乳喂养
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接种本品会增加早产或早产、早产或过期妊娠风险，但妊娠期仍应避免接种本品。建议在妊娠或备孕期间，推迟接种本品再进行妊娠。

避孕
动物数据
动物实验中未发现接种本品对生殖、妊娠、胎前/胎后发育、分娩或出生后发育造成显著不良影响。在4项妊娠、分娩、安胎和哺乳的I期和非妊娠动物试验中，未发现本品对胚胎发育造成不良影响。动物毒性试验并不完全等同于人体的反应，因此在接种期间应继续妊娠。

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接种本品会增加早产或早产、早产或过期妊娠风险，但妊娠期仍应避免接种本品。建议在妊娠或备孕期间，推迟接种本品再进行妊娠。

在既往接种过四价HPV疫苗的女性人群中再接种本品的安全性、免疫性、安慰剂对照的安全性、免疫原性和耐受性
表3：接种对象

表4：安全性

表5：免疫原性

表6：免疫原性

表7：免疫原性

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99-15岁女性，并与来自试验1的16-26岁的中国香港/中国台湾/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) | n | GMC (95%CI) | n | GMC (95%CI) | n | GMC (95%CI) | n | GMC (95%CI) | n | GMC (95%CI) |
| HPV 6 | 104 | 100.0 (74.5, 145.5) | 82 | 2047.2 (1024.2, 4074.2) | 86 | 1950.9 (967.0, 3914.6) | 1929 | 734.6 (367.0, 1461.2) | 94 | 800.1 (694.3, 917.1) | 3993 | 893.1 (871.7, 915.1) |
| HPV 11 | 104 | 957.7 (822.9, 1114.5) | 82 | 1407.0 (788.6, 2385.9) | 186 | 1134.7 (610.3, 2019.1) | 230 | 496.5 (243.1, 973.3) | 94 | 670.0 (598.3, 749.9) | 3993 | 666.3 (649.6, 683.4) |
| HPV 16 | 105 | 5738.9 (4994.4, 6594.4) | 83 | 7402.9 (6293.1, 8708.3) | 186 | 6421.6 (5174.3, 7714.5) | 237 | 2054.6 (1232.2, 2943.1) | 103 | 2611.6 (2232.2, 3033.7) | 4302 | 3311.1 (3057.1, 3206.9) |
| HPV 18 | 107 | 1698.2 (1448.4, 1991.2) | 82 | 2302.9 (1917.9, 2795.3) | 169 | 1938.2 (1077.4, 2765.3) | 389 | 634.9 (351.0, 1097.9) | 109 | 619.3 (531.0, 709.0) | 4539 | 804.6 (782.7, 827.0) |
| HPV 31 | 106 | 1641.0 (1404.6, 1972.0) | 81 | 2103.7 (1773.2, 2518.3) | 167 | 1831.1 (1029.4, 2657.8) | 407 | 607.4 (324.1, 1091.3) | 113 | 563.9 (465.4, 673.8) | 4466 | 658.4 (636.2, 680.9) |
| HPV 33 | 107 | 873.3 (696.3, 947.2) | 83 | 1945.0 (1730.0, 2160.6) | 166 | 2465.5 (1745.5, 3185.5) | 385 | 383.5 (239.2, 437.1) | 102 | 337.1 (297.1, 376.9) | 4102 | 475.9 (405.6, 426.4) |
| HPV 45 | 107 | 733.4 (603.2, 891.8) | 83 | 841.5 (680.9, 1039.9) | 166 | 778.8 (675.1, 888.3) | 250 | 234.6 (206.2, 266.7) | 114 | 213.8 (183.0, 249.6) | 4792 | 252.8 (246.2, 259.6) |
| HPV 52 | 106 | 876.5 (689.3, 972.0) | 83 | 1963.1 (1707.9, 2217.7) | 169 | 2179.9 (1765.8, 2593.0) | 319 | 313.0 (274.0, 352.1) | 100 | 300.5 (262.0, 338.0) | 4455 | 379.7 (371.6, 388.0) |
| HPV 58 | 107 | 1657.3 (1401.7, 1955.8) | 82 | 1477.7 (1252.0, 1720.0) | 166 | 1736.7 (1429.4, 2102.9) | 422 | 104.0 (68.3, 148.5) | 104 | 420.1 (361.3, 488.5) | 4486 | 465.3 (455.3, 475.3) |
| 检测方法 (cLIA) | m | 血清阳转率 (%) | m | 血清阳转率 (%) | m | 血清阳转率 (%) | m | 血清阳转率 (%) | m | 血清阳转率 (%) | m | 血清阳转率 (%) |
| HPV 6 | 103 | 99.0 (94.8, 100) | 82 | 100 (95.6, 100) | 185 | 99.5 (97.0, 100) | 99 | 92.7 (96.9, 99.9) | 92 | 91.9 (92.5, 99.7) | 3985 | 99.8 (99.6, 99.9) |
| HPV 11 | 104 | 100 (96.5, 100) | 82 | 100 (98.0, 100) | 186 | 100 (99.6, 100) | 226 | 99.6 (99.7, 100) | 103 | 100 (100, 100) | 3994 | 100 (99.9, 100) |
| HPV 16 | 105 | 100 (96.5, 100) | 83 | 100 (95.7, 100) | 186 | 100 (98.1, 100) | 237 | 100 (98.5, 100) | 103 | 100 (100, 100) | 4303 | 100 (99.9, 100) |
| HPV 18 | 107 | 100 (96.6, 100) | 82 | 100 (95.5, 100) | 169 | 100 (98.1, 100) | 389 | 100 (99.7, 100) | 109 | 100 (99.9, 100) | 4539 | 99.8 (99.7, 99.9) |
| HPV 31 | 106 | 100 (96.6, 100) | 81 | 100 (95.5, 100) | 167 | 100 (98.1, 100) | 407 | 100 (99.9, 100) | 113 | 100 (99.9, 100) | 4466 | 99.5 (99.5, 99.9) |
| HPV 33 | 107 | 100 (96.6, 100) | 83 | 100 (95.5, 100) | 166 | 100 (98.1, 100) | 385 | 100 (99.7, 100) | 102 | 100 (99.9, 100) | 4102 | 99.9 (99.9, 100) |
| HPV 45 | 107 | 100 (96.6, 100) | 83 | 100 (95.7, 100) | 166 | 100 (98.1, 100) | 250 | 100 (99.7, 100) | 114 | 100 (99.9, 100) | 4792 | 99.6 (99.6, 99.9) |
| HPV 52 | 106 | 100 (96.6, 100) | 83 | 100 (95.7, 100) | 169 | 100 (98.1, 100) | 319 | 100 (99.7, 100) | 100 | 100 (99.9, 100) | 4455 | 99.8 (99.8, 99.9) |
| HPV 58 | 107 | 100 (96.6, 100) | 82 | 100 (95.7, 100) | 166 | 100 (98.1, 100) | 422 | 100 (99.7, 100) | 104 | 100 (99.9, 100) | 4486 | 99.8 (99.6, 99.9) |

*PPI人群是指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次分析的HPV型别血清学阴性的受试者人数。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=黏膜单位。
(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 6、11、16、31、33、45、52和58型cLIA抗体GMC非等效于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也达到了非等效标准，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 (95%CI) mMU/mL | GMC比值相对于16-26岁女性 (95%CI)† | |
|----------|----------|-----|--------------------|---------------------------|-------------------|
| 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)* |
| 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)* |
| 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)* |
| 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)* |
| 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)* |
| 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)* |
| 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)* |
| 16-26岁女性 | 570 | 451 | 428.0 | - | |

*PPI人群是指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，满足第6个月与第7个月接种的时间间隔，且在基线血清学检测分析的HPV型别血清学阴性的受试者人数。该数据来自V503-024试验。
*非等效性计算标准为GMC比值的双侧95%CI下限大于0.50。
†p值<0.001。
N=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=黏膜单位。

(3) 9-14岁女性疫苗免疫程序的免疫应答
试验9中，在(0, 6)月和(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个月时，抗-HPV GMC非等效于(0, 2, 6)月接种了3剂本品的16-26岁女性，GMC比值可低至0.60。对于所有疫苗HPV型别，接种(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血清阳转率为99.3%~100%。通过与16-26岁女性的免疫原性比较，从而推断本品在接种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)月免疫程序最后一剂疫苗接种后1个月疫苗HPV型别的cLIA GMC (PPI*人群† (试验9))

| 人群 (免疫程序) | N | n | GMC (95%CI) mMU/mL | GMC比值相对于(0, 2, 6)月免疫程序女性 (95%CI)† | |
|----------------------------------|------------------------------|-----|--------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 抗-HPV 6 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 258 | 1,657.9 | 2.15(1.83, 2.53)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 123 | 2,685.7 | 3.48(2.81, 4.31)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 238 | 770.9 | - | |
| 抗-HPV 11 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 258 | 1,388.9 | 2.39(2.03, 2.82)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 123 | 2,915.9 | 5.02(4.00, 6.10)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 238 | 580.5 | - | |
| 抗-HPV 16 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 272 | 8,004.9 | 2.54(1.34, 3.00)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 129 | 18,828.1 | 4.38(3.55, 5.42)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 249 | 3,154.0 | - | |
| 抗-HPV 18 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 272 | 1,872.8 | 2.46(2.05, 2.96)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 129 | 2,676.0 | 3.54(2.79, 4.50)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 267 | 761.5 | - | |
| 抗-HPV 21 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 272 | 1,436.3 | 2.51(2.10, 3.00)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 132 | 2,086.4 | 3.65(2.88, 4.61)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 264 | 572.1 | - | |
| 抗-HPV 33 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 273 | 1,030.0 | 2.96(2.50, 3.50)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 132 | 2,037.4 | 5.85(4.74, 7.22)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 279 | 348.1 | - | |
| 抗-HPV 45 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 274 | 357.6 | 1.67(1.38, 2.03)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 132 | 439.6 | 2.06(1.61, 2.63)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 280 | 213.6 | - | |
| 抗-HPV 52 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 272 | 581.1 | 1.60(1.36, 1.87)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 131 | 1,028.2 | 2.82(2.31, 3.45)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 271 | 364.2 | - | |
| 抗-HPV 58 | 9-14岁女性 (0, 6)月 ¹ | 301 | 270 | 1,251.2 | 2.55(2.15, 3.01)* |
| 9-14岁女性 (0, 12)月 ² | 150 | 129 | 2,244.7 | 4.57(3.71, 5.64)* | |
| 16-26岁女性 (0, 2, 6)月 ³ | 314 | 261 | 491.1 | - | |

*PPI人群是指在预先设定的时间内接种了所有疫苗，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次分析的HPV型别血清学阴性的受试者人数。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=黏膜单位。
(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。开始接种时本品的时间与第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98.2%~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) 抗体持久性
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。
本品在四价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
在接种了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岁女性接种3剂免疫程序接种本品后的抗-HPV 抗体GMC进行了非等效比较。第7个月时，本品在16-26岁HM中诱导的抗-HPV抗体GMC非等效于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)† | |
|----------|----------|-------|------------------------|---------------------------|------------------|
| 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(531.6, 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(302.3, 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人群是指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个月血样样本。在入组第1次分析的HPV型别血清学阴性的受试者人数。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=黏膜单位。

东亚人群数据
在试验11的52名16-26岁日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 (%) | 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(733.3, 919.2) |
| 抗-HPV 33 | 529 | 451 | 99.8(98.1, 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人群是指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次分析的HPV型别血清学阴性的受试者人数。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=黏膜单位。

(二) 境内临床试验
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I期随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验 (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。结果显示在接种70个月时四价HPV疫苗对HPV 16和18型相关疾病(AI5或宫颈癌)的保护效力为100% (95%CI: 32.3, 100)，对HPV 6、11、16和18型相关的CIN1/2/3、AI5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
(1) 9-45岁女性
在境内开展的III期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。该试验共入组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，比较9-19岁与20-26岁年龄组接种HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58型cLIA抗体