

在研究7的扩展阶段中，主体阶段接种本品的369名9～15岁女性和326名9～15岁男性接受了长期随访。在PPE人群中约10.7年（中位随访时间为10.0年）的随访中，未观察到女性出现HPV 6、11、16或18相关的任何分级CIN和生殖疣；在10.6年（中位随访时间为9.9年）的随访中，未观察到男性出现HPV 6、11、16或18相关的外生殖器病变。

在研究8的扩展阶段中，主体阶段接种本品的917名16～26岁男性接受了长期随访。在PPE人群中约1.5年（中位随访时间为0.5年）的随访中，未观察到HPV 6、11相关的生殖疣疣及HPV 6、11、16或18相关的外生殖器病变或高级别AIN（仅MSM人群中观察到1例HPV6、58型相关AIN1）。

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岁女性受试者在首次接种后第14年、入组年龄为9～15岁的女性和男性受试者在首次接种后第10.5年、入组年龄24～45岁女性受试者在首次接种后第10年以及入组年龄为16～26岁的男性受试者在首次接种后第10年的型别特异性抗体水平。结果显示，随着时间的递进，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79.9%～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%。

2. 2剂免疫程序的长期研究

研究11评估了第18、24和36个月的cLIA抗体持久性。在研究11后续120个月的扩展阶段，接种了2剂本品的受试者，第120个月的HPV6、11和16型cLIA抗体的阳性率>95%，HPV 18型cLIA抗体的阳性率>80%（n=35）。

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14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14：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 % (95%置信区间)
	N	病例数	N	病例数	
HPV 16或18相关的CIN 2、CIN 3、宫颈原位癌和宫颈瘤	1265	0	1237	7	100 (32.3, 100)
HPV 6、11、16或18相关的CIN 1、CIN 2、CIN 3、宫颈原位癌和宫颈瘤	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 (83.8, 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个月随访，CIN 1、CIN 2、CIN 3、宫颈原位癌和宫颈瘤的保护效力数据截止至第78个月随访。

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p值均小于0.0001）（表15）。

表15：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，在规定的时间内接种完3剂疫苗，在规定的时间内提供了第7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别呈血清学阴性的受试者。

[†] 非劣效设计学标准为GMC比值（9～19岁女性/20～26岁女性）的双侧95% CI下限大于1.07。

[‡] 非劣效设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 = 毫微克单位

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型别血清阳转均为100%，血清阳转率差值（9～19岁年龄组减去20～26岁年龄组）的95% CI下限均大于-5%（表16）。

表16：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 [‡]	GMT	血清	血清阳转
			(95% CI)	相对于20 - 26岁女性 (95% CI)	阳转率% (95% CI)	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)	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，在规定的时间内接种完3剂疫苗，在规定的时间内提供了第7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别呈血清学阴性的受试者。

[†] 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。
[‡] GMT = 血清中和抗体浓度为半数抑制剂量（ID50），即抑制50%假病毒感染的血清样本稀释倍数的倒数。

CI = 置信区间；GMT = 几何平均浓度；PBNA = 假病毒中和试验

3. 9～15岁男性人群的免疫原性结果

在一项随机、双盲、安慰剂对照研究（P030）中评估了本品在9～15岁中国男性中的免疫原性，该研究入组了100名9～15岁男性受试者，疫苗组接种本品后第7个月和第42个月的抗HPV cLIA 抗体GMC和血清阳性率见表17。

表17：本品在9～15岁中国男性中抗HPV cLIA抗体应答数据汇总（P030, PPI人群）

HPV型别	时间点	N [†]	n [‡]	血清阳性率%（95% CI）	GMC （95% CI）mMU/mL
抗HPV 6	第7个月	51	50	92.00 (80.77, 97.78)	580.4 (373.6, 901.7)
	第42个月	51	38	97.37 (86.19, 99.93)	122.4 (90.5, 165.7)
抗HPV 11	第7个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	1040.2 (775.8, 1394.7)
	第42个月	51	39	100.00 (90.97, 100.00)	123.3 (89.2, 170.3)
抗HPV 16	第7个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	4031.5 (2872.9, 6080.8)
	第42个月	51	39	100.00 (90.97, 100.00)	495.0 (368.1, 678.6)
抗HPV 18	第7个月	51	51	100.00 (93.02, 100.00)	1365.3 (983.8, 1894.7)
	第42个月	51	39	92.31 (79.13, 98.38)	98.8 (69.4, 140.7)

^{*} 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，在规定的时间内接种完3剂疫苗，在规定的时间内提供了第7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别呈血清学阴性的受试者。

[†] 随机分配到接种组，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。

[‡] mMU = 毫微克单位

cLIA = 竞争性Luminex免疫分析法；CI = 置信区间；GMC = 几何平均浓度

【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】

0.5 mL/支（预填充注射器）：

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

0.5 mL/瓶（西林瓶）：

1瓶/盒，每个包装中包含1个单剂量（0.5 mL）西林瓶。
10瓶/盒，每个包装中包含10个单剂量（0.5 mL）西林瓶。

【有效期】

36个月

【执行标准】

JS20220014

【批准文号】

0.5 mL/支（预填充注射器）：国药准字SJ20170037

0.5 mL/瓶（西林瓶）：国药准字SJ20170038

【上市许可持有人】

名称：Merck Sharp & Dohme LLC

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

【生产企业】

企业名称：Merck Sharp & Dohme LLC

生产地址：770 Summeytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, U.S.A.

【包装厂】

名称：Merck Sharp & Dohme B.V.

地址：Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, Netherlands

【境内联系机构】

名称：默沙东（中国）投资有限公司

地址：上海市徐汇区古美路1582号总部园区二期A幢1F、3–4F、6–14F

联系方式：021-22118888

传 真：021-22118899

