

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天疫苗相关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 = 毫默克单位

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 (562.8, 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 = 毫默克单位
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48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人群约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人群约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岁女性受试者在首剂接种后第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 (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、宫颈原位癌和宫颈瘤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p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。
1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。
2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%。
3入组于相关年龄组且接种至少1剂疫苗的受试者人数。
4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 = 毫默克单位

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岁年龄组减去20~26岁年龄组）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)	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。

1入组于相关年龄组且接种至少1剂疫苗的受试者人数。

2纳入分析的受试者人数。

3GMT = 血清中和抗体滴度为半数抑制剂量（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 = 几何平均滴度；PBNA = 假病毒中和试验

【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】

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

【有效期】

36个月

【执行标准】

JS20220014

【批准文号】

0.5mL/支（预填充注射器）：国药准字SJ20170037
0.5mL/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

