

核准日期: 2018年07月12日  
修订日期: 2018年07月02日, 2018年10月29日, 2020年09月29日, 2021年04月21日, 2021年08月10日, 2022年05月10日



## 双价人乳头瘤病毒吸附疫苗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名: 双价人乳头瘤病毒吸附疫苗  
商品名: 希瑞适 (CERVARIX)  
英文名: Human Papillomavirus (Types 16/18) Vaccine, Adsorbed  
汉语拼音: Shuangjia Renroutoulu Bingdu Xifu Yimiao

### 【成份和性状】

性状: 白色混悬液  
规格: 0.5ml 含  
人乳头瘤病毒16和18蛋白\* 20 µg  
人乳头瘤病毒18和L1蛋白\* 20 µg  
\* L1蛋白, 以非感染性的病毒样颗粒 (VLPs) 形式存在, 通过DNA重组技术用杆状病毒表达系统在来源于秋蚕夜蛾的P1-5 Rix446细胞中表达而获得。

### 辅料

AS04佐剂系统, 1剂量 (10.5ml) 含:  
3-O-去乙酰-4'-单磷酸脂A (MPL) 50 µg  
氢氧化铝水合物 Al<sup>3+</sup> 总量0.5mg

### 其它辅料

氯化钠, 二水合磷酸二氢钠, 注射用水

### 性状

0.5ml注射用混悬液, 装于玻璃瓶注射器中。

本品静置时为无色上清液和白色沉淀, 摇匀后呈混浊液。

### 【接种对象】

本品适用于9-45岁的女性。  
目前尚无真实世界数据证实对感染高危型HPV亚型别病毒的人群有预防疾病的效果。随着年龄增长暴露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, 建议在以上低龄适宜人群接种本品, 提高获益。

对于26-45岁人群的境内临床数据有限, 尚待进行与保护效果相关的研究。

### 【作用与用途】

本品适用于预防高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 16、18型所致下列疾病 (详见【临床试验】):

- 宫颈癌
- 2级、3级宫颈上皮内瘤样病变 (CIN2/3) 和原位癌 (AIS)
- 1级宫颈上皮内瘤样病变 (CIN1)

### 【规格】

0.5 ml 支 (含HPV-16 L1蛋白和HPV-18 L1蛋白各20 µg)。

### 【免疫程序和剂量】

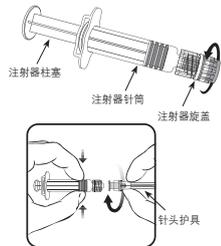
1. 本疫苗于0、1和6个月分别接种1剂次, 共接种3剂次, 每剂0.5ml。  
根据本项境外研究数据, 第2剂可在第1剂后1-2.5个月之间接种, 第3剂可在第1剂后5-12个月之间接种。

2. 根据本项临床试验结果 (详见【临床试验】) 并参考2017年WHO《HPV疫苗立场文件》推荐, 对于9-14岁女性也可以选择采用0、6个月分别接种1剂次的免疫程序, 每剂0.5ml。

3. 尚未确定本品是否需要加强免疫。

### 【接种说明】

1. 本品肌肉注射, 首选接种部位为上臂三角肌。
2. 注射本品前需充分振摇, 摇匀后为白色均质混悬液, 目视检查可见针筒或变色, 或其其它异常情况应弃用本品。
3. 单手握住注射器套筒, 勿握住注射器针筒, 逆时针旋转取下注射器旋盖。
4. 顺时针旋转针头到注射器上, 直到感觉两者已经锁紧。
5. 取下针头护盖接种疫苗。



### 【不良反应】

按国际医学科学组织委员会 (ICMIS) 推荐不良反发生率, 十分常见 (>10%), 常见 (1%-10%), 少见 (0.1%-1%), 含0.1%), 罕见 (0.01%-0.1%), 含0.01%), 十分罕见 (<0.01%) 进行如下描述。

### 1. 境外临床试验

汇总42项对照或非对照的临床试验 (部分数据随访9.4年), 5780例9-72岁女性受试者中, 33339例受试者接种了本品, 观察到如下不良反应:

### 全身不良反应

十分常见: 疲乏, 头痛, 肌痛。  
常见: 发热 (>38 °C), 胃肠道症状 (包括恶心、呕吐、腹泻和腹痛), 关节痛, 瘙痒, 皮疹和荨麻疹。  
偶见: 上呼吸道感染, 头晕。

### 局部不良反应

十分常见: 注射部位疼痛、发红和肿胀。  
偶见: 注射部位的其他反应, 如硬结, 局部感觉异常。  
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。

严重不良事件: 合并分析对照和非对照试验中的安全性数据发现, 本品组和对照组分别有7.9%和9.3%的受试者报告了至少1次严重不良事件 (不论与疫苗接种是否相关)。

免疫介导疾病包括了不同严重程度、多种病因引起的一系列疾病。在整个疫苗临床试验中潜在的免疫介导疾病的发生率在本品与对照组均为0.2%。

### 2. 境内临床试验

在境内注射临床保护效力研究 (HPV-039) 入组6053例18-25岁女性, 免疫原性桥接研究 (HPV-058) 入组750例9-17岁女性, 另有免疫原性和安全性研究 (HPV-069) 入组121例26-45岁女性。在这些研究中, 共有4006例受试者接种了本品, 参与效力研究的受试者随访时间达8年, 观察到下列征象性不良反应:

### 全身不良反应

十分常见: 疲乏, 肌痛, 头痛, 发热 (>37 °C)。  
常见: 关节痛, 胃肠道症状 (包括恶心、呕吐、腹泻和腹痛), 荨麻疹和皮疹。

### 局部不良反应

十分常见: 注射部位反应疼痛、发红、肿胀。  
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。

### 3. 境外上市后监测

除了上述临床试验中报告的不良事件以外, 自本品上市 (2007年), 从全球收集了以下不良事件报告 (包括严重不良事件和可能与本品接种相关的事件)。由于这些事件来自自发报告的无法确定总数的人群, 因此无法准确地估计其发生率或确定其与本品接种之间的因果关系。

### 免疫系统异常

- 过敏反应 (包括速发过敏反应和迟发过敏反应)
- 血管性水肿
- 血小板减少性紫癜

### 神经系统异常

- 接种导致的晕厥或血管迷走神经反应 (有时还伴有视觉-阵发性发作)
- 急性播散性脊髓炎 (ADEM), 接种后数天至2周左右, 有可能会发生发热、头痛、惊厥、运动障碍性疾病或意识障碍, 具体频率不详。
- 格林巴利综合征, 表现为诸如从肢体远端开始的弛缓性麻痹症状, 腱反射下降或消失, 具体频率不详。

### 血液及淋巴系统异常

- 淋巴细胞减少

### 全身性异常

- 寒战

有报道在接种本品后, 某些受试者可能会出现局限于注射部位的副痛 (如肌肉痛、关节痛和皮肤痛)、麻木、无力感等并且持续较长时间, 但发生机制尚未明确。因此, 如果出现此类异常, 应采取适当的措施, 如前性能够进行神经学和免疫学鉴别诊断并提供专业治疗的医疗机构就诊。

### 【禁忌】

对本品中任一活性成分或辅料严重过敏者。

### 【注意事项】

1. 接种本品前医务人员应询问和审阅受试者的病史 (尤其是既往接种史和是否发生过与疫苗接种相关的不利反应) 并进行临床检查, 评估接种本品的获益与风险。本品不推荐用于该说明书【接种对象】以外的人群。

2. 与其他注射用疫苗一样, 需准备适当的医疗应急处理措施和监测手段, 以保证在接种本品后发生过敏反应者能够及时得到处置。

3. 过敏反应: 接种疫苗后可能会出现晕厥, 导致跌倒并受伤。因此, 建议接种后留观至少15分钟或按接种程序要求留观。

据报道, 接种本品后可能会出现与强直-阵挛性发作和其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, 保持仰卧位或头低脚高位, 待晕厥注液复后症状自行消失。部分受试者可能在接种前/后出现心源性反应, 需采取预防措施以避免晕厥造成伤害。

4. 母乳喂养: 本品预防注射器的针筒可能含有天然乳胶, 会引起乳胶敏感人群过敏反应。

5. 与其他疫苗一样, 在接种者患有急性严重发热疾病时应推迟接种本品。如果仅为感冒等轻微感染, 则无需推迟接种。

6. 本品严禁静脉或皮下注射。尚无本品皮下接种的临床数据。受试者为血小板减少症患者或在任何凝血功能紊乱患者中均应谨慎使用本品。

7. 与其他疫苗一样, 接种本品可能无法对所有受试者产生100%的保护作用。

8. 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。

9. 本品不能预防所有高危型HPV感染所致病变。在临床试验中可观察到本品对疫苗所含型别以外的部分其他高危型HPV有一定的交叉保护作用。

10. 疫苗接种不能取代常规宫颈筛查, 也不能取代预防HPV感染和性传播疾病的其他措施。因此, 按照相关部门建议定期进行宫颈筛查仍极为重要。

11. 除在无症状的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染受试者中获得的有限免疫原性数据外, 尚无免疫功能低下患者 (如接受免疫抑制治疗的患者) 接种本品的临床数据, 与其他疫苗一样, 当上述人群接种本品时, 可能无法产生足够的免疫应答。

12. 目前尚未完全确定本品的保护时长。在临床研究中观察到首次接种后长达9.4年的持续保护效力。

### 【妊娠妇女用药】

1. 目前尚未进行研究评估本品对妊娠妇女的影响。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。

2. 动物试验中没有发现接种本品对生殖、妊娠、胎儿发育、分娩或出生后发育造成直接或间接的不良影响。

3. 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程序, 妊娠期间结束后再进行接种。

4. 非临床研究中的血清学数据表明, 大鼠哺乳期间HPV-16和HPV-18的抗体可通过乳汁分泌。在临床试验中, 尚未观察到本品诱导的抗体经母乳分泌情况。由于许多药物可通过乳汁分泌, 因此, 哺乳期妇女接种本品时应谨慎。

### 【药物相互作用】

1. HPV-039研究尚未进行本品与其他疫苗联合接种的临床试验。目前暂不推荐本品与其他疫苗同时接种。接种本品后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激素类避孕药会影响本品的预防效果。

3. 与其他疫苗一样, 免疫效力低下人群, 如接受免疫抑制药物治疗的人群, 接种本品可能无法诱导足够的免疫应答。

4. 目前已有的安全性、免疫原性和效力数据不支持本品与其他HPV疫苗互换使用。

5. 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。

### 【临床试验】

一、境外临床试验

在境外进行的主要临床试验见表1。

研究序号	研究介绍	受试者例数	受试者人群
HPV-008	III期, 随机, 双盲, 安慰剂对照	18666例	15-29岁女性
HPV-001	III期, 随机, 双盲, 对照临床试验 (延长研究分别是HPV-007和HPV-023)	HPV-001: 1113例 HPV-007: 776例 HPV-023: 437例	15-25岁女性
HPV-015	III期, 随机, 双盲, 对照临床试验	5778例	>26岁女性
HPV-070	III期, 开放, 随机, 年龄分层, 多中心研究	1447例	9-14岁女性 (965例) 15-25岁女性 (482例)

### 1. 保护效力试验结果

(1) 15-25岁女性的保护效力试验  
HPV-008研究的主要终点为组织病理学终点, 即上皮内瘤样病变 (CIN1/2/3) 及宫颈原位癌 (AIS)。CIN2/3或AIS分别是鳞状细胞癌和宫颈腺癌的前驱病变。因此CIN2/3和AIS作为预防宫颈癌的替代指标, 以PCR检测宫颈标本中HPV持续性感染 (6个月和12个月) 作为病毒学观察指标。

该试验包括了15-25岁女性的基线HPV阴性 (目前无感染且既往未感染过) 的女性, 也包括了基线HPV非阴性 (目前有感染和/或既往感染过) 的女性人群。接种前, 评估了宫颈标本的高危型HPV DNA (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66和68型) 及HPV-16和HPV-18抗体的血清学状态。

研究人群基线宫颈标本中HPV-16和HPV-18 DNA (HPV DNA阳性) 的女性视为目前感染了相应型别的HPV。如果用PCR法未检出HPV DNA, 则视为HPV DNA阴性。此外, 评估了宫颈标本是否存在细胞学异常。基线时进行了HPV-16和HPV-18抗体血清学检测。HPV血清抗体阳性的女性视为既往感染过HPV。HPV-16和HPV-18血清阴性但细胞学阳性/HPV DNA为阴性的女性视为既往感染过HPV但未被清除。HPV-16和HPV-18抗体血清学阴性/血清学阳性。疫苗接种前, 约73%的受试者的HPV-16和/或HPV-18 DNA和血清抗体均为阴性。

基线受试者在研究DNA状态、血清学抗体水平等指标。在研究分析中将受试者按照以下定义分组, 见表2。

DNA状态	血清学	细胞学	疫苗接种
符合人群A (ATP)	基线时6个月时HPV-16和/或HPV-18 DNA阴性	基线HPV-16和HPV-18血清状态为阴性	接种过3剂次本品
符合人群B (TVC)	不论基线时其HPV DNA状态	不论基线时其血清学状态	至少接种过1剂次本品
符合人群C (ATP+TVC)	不论基线时其HPV DNA状态	不论基线时其血清学状态	至少接种过1剂次疫苗

在4年随访结束时, 对包括TVC中的所有受试者按计划进行了研究分析。接种第1剂本品后随访时间平均为44个月, 包括至第48个月随访的约1500例女性。本品在ATP人群中预防HPV-16和HPV-18相关的癌前病变或组织病理学异常的有效性, 见表3。

研究分析	本品组		对照组		效力 % (95% CI)
	N	n	N	n	
CIN2/3或AIS*	7338	5	7305	97	94.9 (87.7, 98.4)
CIN1/2/3或AIS*	7338	12	7305	165	92.8 (87.1, 96.4)
12个月持续性感染	7082	26	7038	354	92.9 (89.4, 95.4)
6个月持续性感染	7182	35	7137	588	94.3 (92.0, 96.1)

注: CI = 置信区间; n = 病例数。  
\* CIN2/3或AIS = I级及以上宫颈上皮内瘤变或原位癌。  
\* CIN1/2/3或AIS = I级及以上宫颈上皮内瘤变或原位癌。

• 预防HPV引起的CIN2或AIS的总体保护效力  
本品对所有研究人群的总体保护效力, 见表4。

表4 本品预防HPV引起的CIN2或AIS的总体保护效力 (HPV-008研究 TVC人群)

研究分析	本品组		对照组		效力 % (95% CI)
	N	n	N	n	
CIN1/2/3或AIS	5466	174	5452	346	50.3 (40.2, 58.8)
TVC阴性人群	8694	579	8708	798	27.7 (19.5, 35.2)

注: CI = 置信区间; n = 病例数。  
\* CIN2/3或AIS = I级及以上宫颈上皮内瘤变或原位癌。  
\* CIN1/2/3或AIS = I级及以上宫颈上皮内瘤变或原位癌。

• 对其它非癌前病变交叉保护作用  
HPV-008研究也对其非癌前病变HPV相关的组织病理学和病毒学终点进行了评估。在ATP人群中本品针对HPV-31, 33, 45型引起的6个月持续性感染和CIN2+效力具有一致性, 见表5。

HPV分型	6个月持续性感染	CIN2+
HPV-18相关型别	本品组: n=58, 效力% (95% CI) 24.7 (18.9, 30.6)	本品组: n=5, 效力% (95% CI) 87.5 (68.3, 96.1)
HPV-31	本品组: n=65, 效力% (95% CI) 117.4 (44.6, 246.6)	本品组: n=13, 效力% (95% CI) 68.3 (39.7, 84.4)
HPV-45	本品组: n=24, 效力% (95% CI) 73.6 (51.1, 103.9)	本品组: n=2, 效力% (95% CI) 81.9 (17.0, 98.1)

注: n=病例数。  
仅在HPV-31中观察到对CIN2的效力。尚无证据表明对任何型别HPV相关的AIS的效力。

该研究探索性分析了本品对降低宫颈高级别病变的结果。发现本品疫苗接种和/或CIN1+性宫颈癌的预防效力, 并评估了其对其它高危型交叉保护作用。冷刀锥切术 (LLETZ) 分别降低了33.2% (95% CI: 20.8, 43.7) 和70.2% (95% CI: 57.8, 79.3)。

(2) 对26岁及以上女性的保护效力  
在HPV-015研究评估了5778例26-72岁女性接种本品后对HPV-16/18相关的6个月持续性感染和/或CIN1+性宫颈癌的预防效力, 并评估了其对其它高危型交叉保护作用。分析对象为效力ATP人群及包含有HPV感染/疾病史亚组的TVC人群。

表6 本品对26岁及以上女性的保护效力及交叉保护效力 (HPV-015研究)

终点	ATP <sup>a</sup>		TVC <sup>b</sup>		效力% (96.2% CI)
	本品组 n/N	对照组 n/N	本品组 n/N	对照组 n/N	
	HPV-16/18				
GM PI	7/1852	71/1818	90.5%	93/2768	209/2778 (43.6, 67.0)
和/或CIN1+	6/1815	67/1786	91.4% (79.4, 97.1)	74/2762	180/2775 (46.4, 70.4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83.7% (<0, 99.7)	33/2733	51/2735 (<0, 61.0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93.8% (79.9, 98.9)	38/2727	114/2732 (51.4, 78.5)
基线血清抗体阳性受试者的GM PI	3/851	13/837	78% (15.0, 96.4)	42/1211	65/1192 (6.3, 60.4)
	交叉保护效力				
HPV-31	10/2073	29/2090	65.8%	51/2762	71/2775 (29% CI: 52.5)
GM PI	9/2106	30/2088	70.7% (34.2, 88.4)	22/2762	60/2775 (38.6, 79.6)
HPV-31	5/2117	23/2127	78.4% (39.1, 94.1)	34/2727	55/2732 (2.0, 62.3)
ASC-US+	5/2150	23/2125	78.7% (40.1, 94.1)	13/2727	38/2732 (32.7, 84.1)

n = 每组受试者人数。  
 n = 每组至少报告了1例事件的受试者数。  
 GM PI = 6个月持续性感染。  
 CI = 置信区间。  
 ASC-US+ 意义尚不明确的非典型细胞 (细胞学异常)。  
 + 同数。

目前尚未证实本品在26岁及以上女性中预防HPV16和18相关的CIN 2/3、AIS或宫颈癌的保护效力。

(3) 保护效力持久性研究  
 在另外一项独立的保护效力研究 (HPV-001) 及其延长研究 (HPV-007) 中, 对15-25岁女性受试者的随访时间长达4年 (详见表7)。针对HPV-16型和HPV-18型交叉保护的效力为100% (98.6% CI: 28.4, 100)。<sup>a</sup> 针对12个月持续性感染HPV-16或HPV-18的效力为100% (98.6% CI: 74.4, 100)。<sup>b</sup>

2. 免疫原性试验结果  
 目前尚未确定接种本品达到预防保护效力所需的最低抗-HPV滴度水平。

(1) 15-25岁女性免疫原性研究  
 在HPV-008研究中, 使用型别特异性结合ELISA法 (由葛兰素史克公司研发) 测定了针对HPV-16和HPV-18的免疫原性, 并发现ELISA法与IFA法 (免疫毒中和试验) 对特定型别和方法具有相关性。但不适用于不同型别HPV或方法进行比较。初始血清阴性的15-25岁女性受试者的抗-HPV-16/18的血清阳性和抗体几何平均滴度 (GMT) 在接种后不同随访时间点的情况, 见表7。

表7 15-25岁女性的免疫持久性数据 (ATP免疫原性人群)<sup>a</sup>

时间点	N	血清阳性率%	GMT (95% CI)
抗HPV-16 ELISA <sup>b</sup> (EL.U./ml)			
第7个月	816	99.5	9120.0 (8504.9, 9779.7)
第12个月	793	99.7	3266.3 (3043.3, 3505.6)
第24个月	755	99.9	1587.7 (1484.8, 1697.7)
第36个月	759	100	1281.7 (1198.3, 1370.9)
第48个月	746	100	1174.3 (1096.1, 1258.0)
抗HPV-18 ELISA <sup>b</sup> (EL.U./ml)			
第7个月	879	99.4	4682.9 (4388.8, 4996.7)
第12个月	853	100	1514.7 (1422.3, 1613.0)
第24个月	810	99.9	702.2 (655.2, 752.6)
第36个月	817	100	538.1 (502.0, 576.8)
第48个月	806	99.8	476.2 (443.2, 511.6)

<sup>a</sup> 接种了3剂疫苗且已获得至少一次接种后抗体检测结果的受试者 (N)。  
<sup>b</sup> 除了研究期间感染了HPV-16或HPV-18的受试者。  
<sup>c</sup> 阳性: 酶联免疫吸附测定法 (间接法) 检测HPV-16和HPV-18抗体, 血清抗体阳性判定的临界值分别为8 EL.U./ml和7 EL.U./ml。  
<sup>d</sup> 7个月: 接种第3剂本品后1个月, 后续类推。

免疫原性持续时间: 在HPV-001的延长研究 (HPV-007和HPV-023) 中, 对304例15-25岁女性受试者接种第3剂本品后进行了为期4年的随访。结果显示接种本品后, 抗体几何平均滴度 (GMTs) 在第7个月时达到峰值, 之后下降并达到相对稳定状态。在9.4年时针对HPV-16和HPV-18的GMT水平分别为418.3 (95%CI: 344.0, 508.6) 和242.6 (95%CI: 199.3, 295.2), 高于清晨自然感染后女性的GMT水平10倍。在所有时间点, 98%以上的受试者HPV-16和HPV-18血清抗体均为阳性。

(2) 青少年女性免疫原性研究  
 在HPV-012研究中, 接种本品第7个月时 (接种第3剂本品后1个月) 比较了初始血清阴性的10-14岁少女与15-25岁女性免疫原性 (GMT和血清阳性率)。结果显示10-14岁少女的GMT水平是15-25岁女性的2倍以上。见表8。

表8 10-14岁与15-25岁女性第7个月免疫应答水平的比较 (ATP免疫原性人群)<sup>a</sup>

抗体检测	10-14岁女性			15-25岁女性		
	N	GMT <sup>b</sup> ± EL.U./mL (95% CI)	血清阳性率% <sup>c</sup>	N	GMT <sup>b</sup> ± EL.U./mL (95% CI)	血清阳性率% <sup>c</sup>
HPV-16	143	17272.5 (11511.9, 19734.1)	100	118	7438.9 (6324.6, 8749.6)	100
HPV-18	141	6863.8 (5976.3, 7883.0)	100	116	3070.1 (2600.0, 3625.4)	100

<sup>a</sup> 接种了3剂疫苗且已获得至少一次接种后抗体检测结果的受试者 (N)。  
<sup>b</sup> GMT比值 (15-25岁女性/10-14岁少女) 的双侧95% CI上限<2。  
<sup>c</sup> 10-14岁少女与15-25岁女性的血清阳性率非劣效的双侧95% CI上限<10%。

(3) 9-14岁女性接种2剂次免疫原性桥接研究  
 研究HPV-070对9-14岁女性接种2剂次 (0, 6月各接种1剂) 与15-25岁女性接种3剂次 (0, 1, 6月各接种1剂) 进行免疫原性桥接研究 (ELISA法) 两组中所有初始血清阴性的受试者在末剂次接种后1个月时针对HPV 16型和18型均发生血清阳转, 并在第36个月时HPV-16仍保持血清阳性。对于HPV-18, >99.7%的受试者直至第36个月仍保持血清阳性。9-14岁女性与15-25岁女性对HPV 16型和18型的抗体GMT水平相似。见表9。

表9 9-14岁女性2剂程序与15-25岁女性3剂程序 (基线血清阴性) 未剂1个月的免疫原性比较 (ATP人群)

抗体检测 (ELISA)	9-14岁 2剂程序 (0, 6月)			15-25岁 3剂程序 (0, 1, 6月)		
	N	GMT <sup>a</sup> ± EL.U./mL (95% CI)	血清阳转率% <sup>b</sup> (95% CI)	N	GMT <sup>a</sup> ± EL.U./mL (95% CI)	血清阳转率% <sup>b</sup> (95% CI)
抗HPV 16	488	9400.1 (8818.3, 10020.4)	100	352	10234.5 (9258.3, 11313.6)	100
抗HPV 18	493	5909.1 (5509.9, 6339.4)	100	382	5002.6 (4572.6, 5473.1)	100

N = 已获得接种后抗体检测结果的受试者数。  
<sup>a</sup> 非劣效性: GMT比值 (3剂次接种程序/2剂次接种程序) 的双侧95% CI上限<2。  
<sup>b</sup> 非劣效性: 血清阳转率非劣 (3剂次接种程序 - 2剂次接种程序) 的双侧95% CI上限<5%。

(4) 26岁及以上女性免疫原性研究  
 在26岁及以上女性中进行的III期研究 (HPV-015) 中, 所有受试者在接种第3剂本品后1个月均为血清阳性。在第84个月时间点, 即完成全部接种程序后76个月, 89.3%和95.9%的初始血清阴性的女性的抗HPV-16和抗HPV-18抗体分别保持阳性。所有初始血清阴性的女性的上述2种抗体仍保持阳性。抗体滴度在第7个月时达到峰值, 之后逐渐降低, 至第18个月时达到稳定状态并保持至第84个月。

表10 26岁及以上女性的免疫持久性数据 (ATP免疫原性人群)<sup>a</sup>

时间点	N	血清阳性率%	GMT (95% CI)
抗HPV-16 ELISA <sup>b</sup> (EL.U./ml)			
第7个月	376	100	5236.0 (4761.7, 5757.6)
第12个月	372	100	1553.1 (1398.0, 1725.4)
第18个月	366	100	989.4 (889.9, 1100.1)
第24个月	352	100	807.7 (724.1, 900.9)
第36个月	348	100	616.5 (552.6, 687.8)
第48个月	316	100	530.5 (473.9, 593.9)
第60个月	275	100	447.1 (394.3, 507.0)
第72个月	277	99.6	412.8 (364.0, 468.1)
第84个月	275	99.3	381.0 (334.7, 433.8)
抗HPV-18 ELISA <sup>b</sup> (EL.U./ml)			
第7个月	371	100	2523.3 (2292.3, 2777.7)
第12个月	369	99.7	664.6 (591.9, 746.2)
第18个月	359	100	408.3 (363.1, 459.0)
第24个月	355	99.4	314.7 (278.8, 355.2)
第36个月	337	99.4	252.9 (223.7, 285.9)
第48个月	305	99.3	220.0 (193.6, 251.7)
第60个月	268	99.3	174.9 (151.2, 200.8)
第72个月	269	97.0	177.3 (154.1, 204.8)
第84个月	268	95.9	166.2 (143.4, 192.7)

<sup>a</sup> 接种了3剂疫苗且已获得至少一次接种后抗体检测结果的受试者 (N)。除了研究期间感染了HPV-16或HPV-18的受试者。

<sup>b</sup> 阳性: 酶联免疫吸附测定法 (间接法) 检测HPV-16抗体和HPV-18抗体。第7, 12, 18, 24, 36, 48, 60个月血清抗体阳性判定的临界值分别为8 EL.U./ml和7 EL.U./ml。<sup>c</sup> 第7, 12, 24, 36, 48, 60个月血清抗体阳性判定的临界值分别为19 EL.U./ml和18 EL.U./ml。  
<sup>c</sup> 7个月: 接种第3剂本品后1个月, 后续类推。

二. 境内临床试验  
 在境内进行的3个主要临床试验见表11。

表11 境内主要临床试验汇总表

研究序号	研究介绍	受试者数	受试者人群
HPV-039	III期随机双盲, 对照临床试验评价本品6033例 品效力、免疫原性和安全性。	6033例	18-25岁女性
HPV-058	III期随机双盲, 对照免疫原性桥接试验	750例	9-17岁女性
HPV-069	III期随机盲法, 对照免疫原性试验	1212例	26-45岁女性

18-45岁女性人群上市保护效力的研究尚在进行中。

1. HPV-16/18相关终点保护效力试验结果  
 在HPV-039研究中, 截至第18个月, 分别在18-25岁女性人群ATP效力人群和TVC效力亚人群中评价了本品预防HPV-16/18相关终点的效力。见表12。

表12 本品对18-25岁女性的保护效力

HPV-16/18 相关终点	ATP效力人群		TVC效力亚人群 <sup>b</sup>		
	本品组 n/N	对照组 n/N	效力% (95% CI)	效力% (95% CI)	
CIN2/3 或AIS	1/2523	8/2534	67.3% (5.5, 99.7)	1/2567	9/2587 (18.5, 99.7)
CIN1/2/3 或AIS	1/2523	15/2534	93.3% (56.2, 99.8)	2/2567	17/2587 (88.1%, 98.7%)
GM PI/CIN1/2/3 或AIS <sup>c</sup>	2/2523	69/2534	97.1% (89.1, 99.7)	5/2567	87/2587 (86.1, 98.2)
12M PI <sup>d</sup>	1/2428	32/2458	96.3% (81.2, 99.9)	3/2518	41/2536 (76.9, 89.5)
6M PI <sup>e</sup>	2/2483	63/2492	96.8% (88.0, 99.6)	4/2551	80/2571 (86.7, 98.7)

n = 病例数。  
 TVC效力亚人群: TVC效力人群中, 基线HPV相关型别DNA阴性和基线血清反应阴性受试者。  
 GM PI/CIN1/2/3或AIS<sup>c</sup> = 6个月持续性感染和/或及以上宫颈上皮内瘤变或原位癌。  
 12M PI = 12个月持续性感染。  
 6M PI = 6个月持续性感染。

2. 免疫原性试验结果  
 (1) 18-25岁女性免疫原性结果  
 HPV-039研究评价了初始血清阴性女性的抗HPV-16和抗HPV-18的几何平均滴度 (GMT) 和血清阳性率的持久性数据。见表13。

表13 18-25岁女性的免疫持久性数据 (ATP免疫原性人群)<sup>a</sup>

时间点	N	血清阳性率%	GMT (95% CI)
抗HPV-16 ELISA <sup>b</sup> (EL.U./ml)			
接种前	236	0.0	4.0 (4.0, 4.0)
第7个月	236	100.0	6964.3 (6164.3, 7868.2)
第12个月	222	100.0	3451.3 (3055.5, 3898.4)
第24个月	207	100.0	1253.2 (1120.6, 1405.5)
第36个月	183	100.0	1074.6 (958.0, 1201.4)
第48个月	197	99.0	828.4 (728.4, 942.2)
第72个月	160	95.6	678.1 (552.9, 831.5)
抗HPV-18 ELISA (EL.U./ml)			
接种前	279	0.0	3.5 (3.5, 3.5)
第7个月	279	99.6	3357.4 (2974.7, 3789.4)
第12个月	264	99.6	1318.9 (1166.2, 1491.4)
第24个月	250	99.6	711.7 (629.6, 804.6)
第36个月	218	100.0	525.1 (467.2, 590.3)
第48个月	234	98.7	387.7 (342.6, 438.8)
第72个月	191	95.8	343.7 (291.9, 404.8)

<sup>a</sup> 接种了3剂疫苗且已获得至少一次接种后抗体检测结果的受试者 (N)。  
<sup>b</sup> 酶联免疫吸附测定法 (间接法) 检测HPV-16和HPV-18抗体, 血清抗体阳性判定的临界值分别为8 EL.U./ml和7 EL.U./ml。  
<sup>c</sup> 8 EL.U./ml适用于接种前, 48, 72个月。  
<sup>d</sup> 7 EL.U./ml适用于接种前, 第7, 12, 24个月。  
<sup>e</sup> 18 EL.U./ml适用于接种前, 48, 72个月。

(2) 9-17岁女性的免疫原性结果  
 在HPV-058研究中, 初始血清阴性的受试者接种本品第7个月时抗HPV-16和抗HPV-18的血清阳转率分别为100%和99.4%, 9-17岁女性GMT水平比18-25岁女性 (HPV-039研究) 高2-3倍。见表14。

表14 9-17岁女性与18-25岁女性免疫应答水平的比较 (ATP免疫原性人群)

抗体水平 (EL.U./ml)	18-25岁女性		9-17岁女性		比值 LL	UL
	N	GMT	N	GMT		
抗HPV-16	244	6996.2	326	18682.4	0.37	0.32
抗HPV-18	289	3309.4	338	7882.4	0.42	0.36

GMT = 抗体几何平均滴度。  
 N = 接种本品后结果可用于分析的受试者数。  
 95% CI = GMT比值的95%置信区间 (合并方差分析); LL = 下限; UL = 上限。

(3) 26-45岁女性的免疫原性结果  
 在HPV-069研究中, 初始血清阴性的受试者接种本品第7个月时抗HPV-16和抗HPV-18的血清阳转率分别为100%和99.5%, 26-45岁女性与HPV-039研究中18-25岁女性的GMT水平相似。见表15。

表15 26-45岁女性与18-25岁女性免疫应答水平的比较 (免疫原性ATP人群)

抗体水平 (EL.U./ml)	18-25岁女性		26-45岁女性		比值 LL	UL
	N	GMT	N	GMT		
抗HPV-16	247	7016.0	345	7000.4	1.00	0.87
抗HPV-18	299	3334.0	365	3656.3	0.91	0.78

GMT = 抗体几何平均滴度。  
 N = 接种本品后结果可用于分析的受试者数。  
 95% CI = GMT比值的95%置信区间 (方差分析); LL = 下限; UL = 上限。

【贮藏】  
 冷藏保存于2°C-8°C, 避光保存于原包装盒内, 不得冻结。如发生冻结应予以废弃。贮藏期间, 可能会观察到疫苗中存在白色小沉淀和无色澄清上清液, 这并不代表疫苗变质。

【包装】  
 本品以0.5 ml单剂量包装于一次性预充注射器 (1型玻璃) 中 (包装盒中含有针头), 每盒1支或10支。

【有效期】  
 48个月。

【执行标准】  
 进口药品注册标准: JS20120047

【批准文号】  
 药品批准文号: 国药准字J20160025

【上市许可持有人】  
 名称: GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
 注册地址: Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium

【生产企业】  
 企业名称: GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
 生产地址: Parc de la Noire Epine, Rue Fleming 20, Wavre 1300, Belgium

电话: 0032-2-6568111  
 传真: 0032-2-6568000

【境内联系人】  
 名称: 葛兰素史克 (中国) 投资有限公司  
 地址: 北京市朝阳区东四环中路56号华润901单元901, 902, 903, 905, 906, 909, 910房间  
 邮编: 100025  
 电话号码: 800-820-3383/400-183-3383  
 传真号码: (86 21) 23019801

网址: <https://www.gsk-china.com>  
 版本编号: Q35024  
 商标为葛兰素史克集团拥有或授权使用。  
 © [2023] 葛兰素史克集团或其授权人。