

附件 1

人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则
（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2022 年 10 月

目 录

一、概述	3
二、适用范围	4
三、总体考虑	4
(一) 适应症	4
(二) 研发策略	5
1. 型别选择	5
2. 疫苗迭代	6
(三) 适用人群	7
四、临床试验设计和评价	8
(一) 早期探索性临床试验	8
1. 研究人群	8
2. 试验设计	8
3. 安全性评价	9
4. 免疫原性评价	9
(二) 确证性临床试验	10
1. 研究人群	10
2. 试验设计	11
3. 样本量估算	13
4. 有效性评价	14
5. 免疫原性评价	17
6. 安全性评价	17
(三) 免疫桥接试验	18
1. 扩展适用人群	18
2. 免疫程序优化	19
五、上市后研究	20
参考文献	20

1 **一、概述**

2 人乳头瘤病毒（HPV）属于乳头瘤病毒科，为嗜上皮组
3 织的无包膜双链环状 DNA 病毒，主要通过性行为或密切接
4 触传播。根据致癌潜力，HPV 分为低危型和高危型。高危
5 型包括 HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 型，其持续
6 感染可引起子宫颈、肛门、外阴、阴道等部位的癌前病变或
7 癌症。低危型包括 HPV6/11 型等，主要引起肛门-生殖器疣
8 和良性病变。绝大多数 HPV 感染为无症状的一过性感染，
9 组织学表现为子宫颈低级别鳞状上皮内病变（LSIL）或低
10 级别外阴、阴道或肛门上皮内病变（VIN1、VaIN1、AIN1）。
11 仅少数持续感染发展为癌前病变甚至癌症。

12 研究发现几乎 100%的子宫颈癌、88%的肛门癌、
13 65%~70%的阴道癌、50%的阴茎癌、40%以上的外阴癌等肿
14 瘤均与高危型 HPV 持续感染有关。整体上，HPV 感染与全
15 球约 4.5%的癌症新发病例相关，其中子宫颈癌所占比例最
16 高。通常子宫颈 LSIL 随诊观察，高级别鳞状上皮内病变
17 （HSIL）和原位腺癌（AIS）需进行消融性治疗或切除性治
18 疗，如发展至子宫颈癌则需制定手术、放疗或化疗的个性化
19 综合治疗方案。外阴、阴道、肛门等部位的癌前病变及癌症
20 治疗原则大体上与子宫颈类似。HPV 感染所致疾病负担巨
21 大，严重威胁着人类健康。此外，肛门-生殖器疣在人群中

1 的发生率约 1%，除治疗花费巨大外还给患者造成沉重的心理负担。
2

3 由于 HPV 的嗜上皮性，不存在血源性感染，因此并不会引起强烈的免疫反应，自然感染后能否预防再感染尚无确切结论。接种疫苗预防 HPV 持续感染及相关疾病是子宫颈等部位的癌症预防策略中最为经济、有效的手段。为指导疫苗企业规范研发 HPV 疫苗，加快相关产品的上市，特制定本指导原则。
4
5
6
7
8

9 **二、适用范围**

10 HPV 主要衣壳蛋白 L1 的五邻体结构具有明显的抗原性且是免疫细胞清除 HPV 的主要靶点，以其作为靶抗原刺激机体产生特异性体液免疫反应的预防用病毒样颗粒（VLP）疫苗已经取得了成功。本指导原则适用于拟在中国上市注册、以 HPV 主要衣壳蛋白 L1 组装为 VLP 的预防用疫苗；
11
12
13
14
15 其他类型的预防用 HPV 疫苗（如以次要衣壳蛋白 L2 为靶点的预防用疫苗、嵌合 VLP 疫苗等）可参考执行。本指导原则不适用于治疗性 HPV 疫苗。随着科学认识的不断深入，
16
17
18 以及相关研究数据的积累，本指导原则的内容将不断完善和
19 适时更新。

20 **三、总体考虑**

21 **（一）适应症**

22 宫颈癌在 HPV 感染相关的新发癌症病例中占比最高

1 (>80%), 因此高危型 HPV 疫苗的适应症首选子宫颈癌。
2 肛门癌、外阴癌、阴道癌等发病率较低, 以其为适应症的研
3 发策略难度较大。覆盖低危型别的 HPV 疫苗还可选择肛门-
4 生殖器疣(尖锐湿疣)适应症。根据适应症的不同, 临床研
5 发策略、研究人群、样本量等均存在显著差异。故本指导原
6 则主要阐述以子宫颈癌为目标适应症的临床试验考虑, 其他
7 适应症可参考执行。

8 从 HPV 感染进展为子宫颈癌一般需要 10~20 年, 故以
9 子宫颈癌作为临床终点的临床试验基本不具可行性。HSIL
10 (中/重度子宫颈上皮内瘤变 CIN2+) 和 AIS 分别是宫颈鳞
11 状细胞癌和腺癌的直接和必然的癌前病变, 也是筛查子宫颈
12 癌时的治疗指征, 因此可作为 HPV 疫苗预防子宫颈癌的替
13 代终点指标。与之类似, 高级别外阴/阴道上皮内病变
14 (VIN2+、VaIN2+) 可作为预防外阴癌和阴道癌的替代指标;
15 AIN1+ 可作为预防肛门癌的替代指标。综上, HPV 疫苗保护
16 效力试验一般使用以下病理学终点或复合终点结合病毒检
17 测和分析来评估有效性: 生殖器疣; CIN2+、AIS 或子宫颈
18 癌; VIN2+ 或外阴癌; VaIN2+ 或阴道癌; AIN1+ (含生殖器
19 疣) 或肛门癌; 1/2/3 级阴茎/会阴/肛周上皮内瘤样病变
20 (PIN1+)。

21 (二) 研发策略

22 1. 型别选择

1 全球范围内 HSIL 患者常见的 HPV 感染型别为
2 16/52/31/58/33/18/51 等，子宫颈癌患者为
3 16/18/45/33/58/31/52 等。我国 HSIL 及子宫颈癌患者中常见
4 的 HPV 感染型别为 16/18/52/58/33 等。虽然 HPV 感染型别
5 分布在不同地区、不同人群以及不同级别的子宫颈病变中有
6 所差别，但随着病变严重程度的升高，HPV16/18 的比例显
7 著升高。研究发现全球约 70%的子宫颈癌与 HPV16/18 有关
8 （其中约 60%由 HPV16 导致，约 10%由 HPV18 导致）。与
9 之类似，在 HPV 阳性的肛门癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、
10 头颈部癌中 HPV16/18 所占比例约为 64%~87%。此外，据
11 估计 90%的肛门-生殖器疣由 HPV 6/11 引起。

12 鼓励疫苗企业根据我国 HPV 型别分布特征，结合防控
13 需求，合理选择疫苗型别。建议优先考虑覆盖重点型别的疫
14 苗，如需研发更高价次的疫苗，应结合其型别分布的流行病
15 学、致癌潜力等，综合考虑研发的必要性及临床试验的可行
16 性。

17 2.疫苗迭代

18 根据有无 HPV 疫苗研发平台基础，可大致分为第一代
19 疫苗和迭代疫苗。第一代疫苗是疫苗企业首次研发的 HPV
20 疫苗，一般情况下覆盖的 HPV 型别有限；迭代疫苗是疫苗
21 企业基于第一代疫苗研发平台开发的疫苗，与第一代疫苗相
22 比，除增加 HPV 型别覆盖范围外，生产设备/设施、生产工

1 艺、工艺过程控制、质量标准等与第一代疫苗原则上相同或
2 高度相似。迭代疫苗的临床试验可在一定程度上进行简化或
3 加速，但若较第一代疫苗发生了重大药学变更，则需根据变
4 更的具体情况以及第一代疫苗数据的支持程度，具体问题具
5 体分析。本指导原则主要针对第一代疫苗临床试验设计的关键
6 技术要点进行讨论，同时涵盖迭代疫苗的研发策略。

7 (三) 适用人群

8 HPV 感染主要通过性行为传播，其感染率高低与人群
9 的年龄和性行为习惯密切相关。年轻的性活跃女性子宫颈部
10 位 HPV 感染率最高(感染高峰在 20 岁左右)，故已上市 HPV
11 疫苗一般以 16 或 18 岁以上的年轻女性作为保护效力研究的
12 主要人群（起始年龄与不同社会文化环境下首次性行为年
13 龄、法律法规、伦理因素等有关）。

14 低龄人群接种 HPV 疫苗的效果优于大龄人群，世界卫
15 生组织（WHO）推荐主要目标接种人群为性暴露前的青春
16 期女性。然而是否推荐大龄人群接种 HPV 疫苗，不同监管
17 机构/组织间尚存争议。一般情况下，随着年龄增长子宫颈
18 HPV 感染率明显下降，但以我国人群为基础的大样本流行
19 病学调查数据显示，我国女性还存在 40~45 岁的第二个感染
20 高峰。考虑到我国女性 HPV 感染的流行病学特点，加之尚
21 未将 HPV 疫苗纳入免疫规划和子宫颈癌筛查覆盖率低等国
22 情，如疫苗企业拟将大龄女性纳入适用人群，则建议保护效

1 力试验纳入该人群，以获得针对其的保护效力直接证据。

2 **四、临床试验设计和评价**

3 (一) 早期探索性临床试验

4 1. 研究人群

5 早期探索性研究应涵盖目标人群各年龄层，按照成年
6 人、未成年人的顺序逐步开展。原则上应获得成年人初步研
7 究数据后再启动未成年受试者入组。

8 一般情况下，早期临床试验无需对受试者进行 HPV 感
9 染状态或抗 HPV 抗体等基线筛查，但需排除妊娠期女性或
10 研究期间有妊娠计划的女性以及哺乳期妇女，建议采取灵敏
11 度更高的血妊娠试验替代尿妊娠检测。

12 2. 试验设计

13 虽然我国已有 HPV 疫苗上市，但尚未纳入国家免疫规
14 划且部分地区（尤其是经济欠发达地区）可及性仍较差，故
15 现阶段试验疫苗可选择安慰剂、阴性对照、价次/型别或抗
16 原含量和配方等最为相近的已上市疫苗或申请人自行研发
17 的上一代疫苗（如适用）作为对照。

18 I 期临床试验重点考察试验疫苗的安全性，应采取合理
19 措施保证受试者的安全，如由低剂量到高剂量顺序开展；控
20 制受试者入组速度；人群、剂量组间应根据试验疫苗的创新
21 程度设立充足的安全性观察期。迭代疫苗可选择上一代疫苗
22 作为对照，以探索新增型别是否显著增加其安全性风险。如

1 引进新的佐剂或佐剂系统，必要时可增设佐剂或佐剂系统对
2 照。

3 II 期临床试验应结合非临床研究结果、研发平台数据，
4 既往同类产品研发和使用经验，以及试验疫苗 I 期临床试验
5 结果，综合确定免疫剂量、免疫程序（剂次、间隔）、抗原
6 配比（如适用）探索计划。建议选择价次/型别、抗原含量
7 和配方等最为相近的已上市疫苗和/或申请人自行研发的上一
8 代疫苗（如适用）为对照进行免疫原性分析（鼓励免疫原
9 性非劣效比较），以遴选合适的免疫剂量和程序及抗原配比。

10 3.安全性评价

11 应根据试验疫苗自身特性、受试人群特点、非临床研究
12 结果提示的安全性风险以及同类产品临床试验或上市后监
13 测到的安全性风险信息，确定早期临床试验征集性不良事件
14 和实验室检测指标。实验室指标检测通常在每剂接种后早期
15 （第 3 或 4 天）开始，如出现异常，应加大检测频率并延长
16 随访时间直至恢复正常。必要时（如引进新的佐剂或佐剂系
17 统）应延长系统性观察时间并确保足够的监测频次。建议自
18 早期临床试验开始监测新发自身免疫性疾病等相关安全性
19 风险信号。此外，长期安全性观察还应收集研究期间所有妊
20 娠事件及其结局，包括对新生儿的长期随访。

21 4.免疫原性评价

22 免疫程序、剂量的探索主要在成年人群中进行，建议尽

1 早关注免疫原性评价指标，并建立、验证评估抗体水平的分
2 析方法。现阶段常用的血清抗体检测方法主要包括基于类病
3 毒颗粒的中和试验（PBNA）、竞争性免疫试验（CI）以及
4 VLP-IgG 结合试验，其中最能反映抗体生物活性的方法是
5 PBNA。

6 参照既往疫苗的研发经验，推荐以末次免后 14 天和/
7 或 28 天的抗体水平作为免疫原性终点；关注不同目标人群
8 间由于生理/病理状态不同而造成的免疫应答差异，鼓励自
9 早期临床试验开始未成年人的免疫剂量和程序的探索；同
10 时，建议在早期临床试验中一并考虑免疫持久性探索。值得
11 注意的是，高价次 HPV 疫苗应重点关注抗原配比研究，尤
12 其探索新增型别是否干扰原有重点型别的免疫反应。

13 (二) 确证性临床试验

14 1. 研究人群

15 根据 HPV 感染流行病学数据，确证性保护效力研究一
16 般在 16 或 18 岁以上性行为活跃的年轻女性中开展。鉴于不
17 同年龄人群流行病学及免疫应答能力的不同，建议受试者按
18 年龄分层均衡入组。

19 为真实反映 HPV 疫苗预期使用情况，临床试验入选受
20 试者时一般不考虑其基线状态（细胞学、HPV 核酸或血清
21 学状态），但如果受试者正处于或既往感染试验疫苗所含
22 HPV 型别，则不被计入该型别的有效性评估中。因此，确

1 证性临床试验入选排除标准对既往宫颈组织活检史、细胞学
2 检查史、HPV 检测史，以及 HPV 相关外生殖器、阴道或肛
3 门病变、癌症史的要求较早期临床试验更为严格，且所有受
4 试者均需采集基线核酸和血清样本用于后续有效性评估的
5 人群划分。

6 2. 试验设计

7 鉴于 HPV 持续感染 (PI) 与组织病理学改变的相关性
8 尚未完全确认，且 HPV 疫苗尚未建立免疫-保护相关性，故
9 无论第一代疫苗还是迭代疫苗均应以 CIN2+、AIS 或宫颈癌
10 等组织病理学改变为主要研究终点进行设计和实施。

11 (1) 第一代疫苗

12 随机、双盲、安慰剂对照设计仍是目前确证第一代疫苗
13 保护效力的最佳策略。基于伦理考虑，安慰剂组受试者在研
14 究结束后应补种已上市 HPV 疫苗作为补偿。同时，研究者
15 应确保所有受试者定期进行相关筛查，以便及时发现异常和
16 进行医学干预，保护受试者权益。

17 受试者随机接种试验疫苗或安慰剂后，定期开展妇科筛
18 查、宫颈细胞学检查、HPV 核酸检测，必要时行阴道镜检
19 查及活检、病理诊断。对于下生殖道可疑病变，建议进行有
20 指征的阴道镜检查，推荐阴道镜指示下有目标的多点活检。
21 研究为事件驱动设计，一般以试验疫苗所含 HPV 型别相关
22 (来自与病理切片相同组织块的相邻切片的核酸分型) 的

1 CIN2+、AIS 或宫颈癌等组织病理学改变病例为主要研究终
2 点。当收集到预计的主要终点病例数时进行保护效力分析，
3 但同时需保证充足的随访时间，保护效力分析时应获得不少
4 于全程免后 36 个月的有效性随访数据。

5 临床试验方案需详细规定不同样本采集、处理和检测的
6 标准操作程序。建议设立中心实验室统一制备切片和检测
7 HPV 分型，并设立独立的病理学专家组阅片，以确保其标
8 准化和一致性。组织病理学改变以病理学专家组达成的一致
9 意见为依据。研究期间，病理学专家组应对受试者的组别以
10 及组织标本的 HPV 分型结果保持盲态。必要时，还可增设
11 终点判定委员会。

12 (2) 迭代疫苗

13 以安慰剂为对照时，试验设计基本同上。此外，迭代疫
14 苗还可以选择自行研发的生产工艺可比，价次、型别、抗原
15 含量和配方等方面最为接近的上一代已上市疫苗作为对照，
16 无需再独立设置安慰剂组。以自行研发的上一代疫苗作为对
17 照时，共有型别开展保护效力研究已不具可行性，可基于免
18 疫原性比较进行有效性评价；新增型别可视为采用了安慰剂
19 对照，仍以 CIN2+、AIS 或宫颈癌等组织病理学改变为主要
20 研究终点，试验设计基本同第一代疫苗。

21 考虑到新增型别所致子宫颈癌等疾病的发病率可能进
22 一步降低，以及 PI 是导致组织病理学改变的发病和进展机

1 制。因此，若上一代疫苗采用公认的组织病理学终点完成保
2 护效力试验，经评估符合要求的迭代疫苗可接受以病毒学终
3 点 12 个月 PI (PI12) 提前申报上市，以缩短获批上市时间。
4 此时，临床试验方案需严格制定 PI12 的定义，包括但不限
5 于采样时间间隔、样本来源、检测方法、是否存在访问缺失
6 等可能影响试验质量的因素。一般情况下，PI12 定义为同
7 一解剖部位间隔 6 个月或更长时间的连续 3 次及以上检出相
8 同型别 HPV 核酸阳性。另外，为保证试验的完整性和可靠
9 性，建议成立数据和安全监查委员会审阅临床试验过程中收
10 集的有效性和安全性数据，并确保在继续随访获得以 CIN2+
11 等组织病理学为主要研究终点的保护效力数据过程中的盲
12 态维持。

13 3.样本量估算

14 HPV 疫苗保护效力试验为事件驱动型设计，样本量主
15 要由不同 HPV 型别或型别组合相关主要研究终点的发生
16 率、试验现场既往暴露或感染情况、疫苗预期保护效力水平
17 等决定，同时还应兼顾安全性评价需求。

18 虽然迭代疫苗可使用 PI12 进行阶段性申报，但最为关
19 键的主要终点指标仍是 CIN2+等组织病理学改变。因组织病
20 理学改变的发生率较 PI12 更低，因此，确证性临床试验应
21 基于 CIN2+等组织病理学改变的发生率进行样本量估算，确
22 保满足研究假设。值得注意的是，迭代疫苗在估算针对新增

1 型别的保护效力时，需考虑上一代疫苗所含型别对新增型别
2 可能的交叉保护。举例来说，如上一代疫苗含 HPV 16/18
3 型，相较于未接种者，其对 HPV 31/33/45/52/58 型感染和相
4 关疾病的交叉保护可能高达 30%。

5 4.有效性评价

6 现阶段 HPV 疫苗的有效性评价采取部分型别组合评
7 价，免疫原性、持续感染与组织病理学改变相结合的模式。
8 一般情况下，HPV 疫苗基于不同型别/型别组合分别定义的
9 符合方案有效性（PPE）人群进行主要有效性分析。PPE 人
10 群一般指基线相关型别/型别组合 HPV 核酸阴性且血清学阴
11 性、按照程序完成全程接种、主要终点病例收集前相关型别
12 /型别组合核酸阴性、没有严重的方案偏离的人群。然而，
13 研究发现，与上述人群相比，HPV 疫苗用于既往感染过或
14 正处于 HPV 感染状态人群的保护效力有所下降。因此，除
15 基于 PPE 人群的保护效力外，还需关注无论入组时或既往
16 是否暴露于试验疫苗所含 HPV 型别人群的保护效力，以及
17 接种期间发生的 HPV 感染。

18 除针对试验疫苗型别相关组织病理学改变的保护效力
19 外，建议同时探索针对任何型别、任何组织病理学改变程度
20 的保护效力；同步监测相关型别的病毒学持续感染指标和免
21 疫原性指标；收集突破病例，分析组织病理学终点和病毒学
22 /免疫原性指标的相关性。

1 (1) 第一代疫苗

2 参照已上市 HPV 疫苗以及 HPV 不同型别的流行病学数
3 据，一般划分为型别组合 HPV6/11、HPV16/18、HPV
4 31/33/45/52/58 和其他新增型别。有效性评价标准如下：

5 **子宫颈癌**：试验疫苗针对 HPV16/18 型相关 CIN2+、AIS
6 或子宫颈癌复合终点的保护效力 95% 置信区间 (CI) 下限 \geq
7 30%；针对 HPV 31/33/45/52/58 型相关复合终点的保护效力
8 95% CI 下限 \geq 25%；其他新增型别相关复合终点的保护效
9 力 95% CI 下限 $>$ 0%。

10 **生殖器疣**：试验疫苗针对 HPV6/11 型相关生殖器疣的
11 保护效力 95% CI 下限 \geq 25%。

12 由于外阴癌、阴道癌、肛门癌等发病率更低，评价时不
13 再进一步划分型别组合，评价标准为试验疫苗针对所有疫苗
14 型别相关的 VIN2+或外阴癌、VaIN2+或阴道癌、AIN1+或
15 肛门癌复合终点的保护效力 95% CI 下限 $>$ 0%。

16 现实生活中，受试者可能会同时确诊为不同程度/类型
17 的组织病理学改变、同时感染两种及以上 HPV 型别或感染
18 某种 HPV 型别后再感染其他型别。对于复合终点来说，不
19 管病例满足其中一条还是多条标准最多计数一次。但是人为
20 地将研究终点划分为不同型别组合时可能会导致归因困难，
21 因此建议同时采用两种方法进行分析。一是不同型别组合分
22 别计数一次，如某确诊为 CIN2+的病例核酸分型发现同时感

1 染 HPV 16、31 和 33 型，在分析针对所有型别的保护效力
2 时该病例只计数一次，但在分析 HPV16/18、
3 HPV31/33/45/52/58 相关复合终点病例时分别计数一次；二
4 是混合感染病例不纳入任何型别组合的敏感性分析。

5 (2) 迭代疫苗

6 在上一代疫苗充分证实保护效力的前提下，迭代疫苗与
7 上一代疫苗的共有型别可基于在血清中可测量的中和抗体
8 的免疫原性比较来进行有效性评价(详见本章节 5.免疫原性
9 评价)。共有型别达到免疫原性非劣效后，可桥接其在上一
10 代疫苗中获批的适应症,但仍建议针对共有型别所致的 PI12
11 或 CIN2+等组织病理学改变进行监测和描述性分析,以防新
12 增型别对共有型别的保护效力有所干扰。

13 对于新增型别，阳性对照可视同安慰剂，其优效性比较
14 仍采取部分型别组合评价模式。新增型别若含
15 HPV31/33/45/52/58 型别组合，合计的 CIN2+等组织病理学
16 改变保护效力 95% CI 下限应 $\geq 25\%$ ，其他新增型别合计的
17 保护效力应达到统计学意义，即 95%CI 下限 $> 0\%$ 。

18 因 HPV 感染具有自限性，不同型别 PI12 对 CIN2+等组
19 织病理学终点的预测作用尚未明确，故针对 PI12 的保护效
20 力可能会高于针对组织病理学终点的效力。故采用 PI12 提
21 前申报上市时应采用更为严格的统计学界值。例如，新增型
22 别的 HPV31/33/45/52/58 型别组合，其 PI12 95% CI 下限应 \geq

1 40%。

2 以 PI12 提前申报上市时，说明书【作用与用途】将注
3 明共有型别在上一代疫苗中获批的适应症，并提示针对新增
4 型别的 CIN2+等组织病理学终点保护效力尚在研究中。上市
5 后应继续随访以获得针对组织病理学终点的保护效力数据，
6 并及时提交终版研究报告以充分证实其有效性和安全性。

7 5.免疫原性评价

8 迭代疫苗与上一代疫苗共有型别的免疫原性主要分析
9 应当基于免前抗体阴性者。免疫原性检测方法需进行验证，
10 建议采用类病毒颗粒的中和试验（PBNA）或竞争性免疫试
11 验（CI）。参照既往疫苗的研发经验，建议以抗体阳转率和
12 GMT 作为免疫原性主要终点指标，并合理制定抗体阳转标
13 准。免疫原性非劣效界值为试验疫苗与对照疫苗抗体阳转率
14 差值的 95%CI 下限 $\geq -5\%$ ，GMT 比值的 95%CI 下限 ≥ 0.67 。

15 免疫原性持久性可通过在试验疫苗组设立免疫原性亚
16 组获得。

17 6.安全性评价

18 除预防用生物制品临床试验中的一般性安全性考虑外，
19 HPV 疫苗临床试验还应关注该类疫苗的特殊性。由于尚不
20 清楚该类疫苗对于妊娠和胎儿的影响，而受试者大多为育龄
21 期女性，故整个试验期间一般要求受试者避免妊娠。从既往
22 研究结果看，试验期间（尤其是接种期间）发现妊娠后多以

1 药物或人工流产为结局，一方面给受试者带来伤害，另一方
2 面也影响了临床试验的实施，而且难以评价 HPV 疫苗对妊
3 娠的安全性影响。因此做好受试者的妊娠控制以及入组时的
4 妊娠筛查就显得尤为重要，建议采取灵敏度更高的血检代替
5 现行的尿检方式进行；同时加强妊娠检查时的监督、管理和
6 长期安全性随访。

7 此外，HPV 疫苗与新发慢性疾病、新发自身免疫性疾
8 病的相关性尚不清楚，需进行长期和系统观察。研发者应充
9 分利用 HPV 疫苗临床试验的大样本量和长试验周期条件，
10 从一开始就进行相关安全性观察。

11 (三) 免疫桥接试验

12 除迭代疫苗与上一代疫苗的共用型别可采用免疫原性
13 作为主要研究终点外，对于伦理或其他因素无法开展临床保
14 护效力试验的人群也可以通过免疫原性桥接确证性临床试
15 验研究人群的保护效力，用以支持上市批准。此外，免疫桥
16 接还可用于免疫程序的优化。

17 1. 扩展适用人群

18 (1) 不同年龄人群间的免疫桥接

19 出于伦理考虑，尚未开始性生活的青春期女性无法开展
20 保护效力试验，或该人群从感染到发展为组织病理学改变的
21 时间太长，保护效力试验很难实施。因此，该人群基于免疫
22 原性桥接进行有效性评价已是国际通行标准。

1 疫苗企业应结合保护效力研究人群的年龄划分，参考
2 WHO 和/或我国卫生健康主管部门等权威机构发布的指导
3 意见，合理确定桥接试验中青春期女性的年龄段。对照组应
4 选择具有保护效力数据且年龄最为接近的人群。鉴于目前
5 HPV 抗体的阳转标准尚未确定，建议同时以 GMT 作为免疫
6 原性终点指标。免疫桥接非劣效标准为试验组与对照组抗体
7 阳转率差值的 95%CI 下限 $\geq -5\%$ ，GMT 比值的 95%CI 下限
8 ≥ 0.67 。

9 (2) 不同特征人群间的免疫桥接

10 HPV 疫苗预防相关肛门疾病的保护效力试验一般选择
11 男-男性行为或免疫缺陷等高危人群。HPV 相关肛门疾病在
12 男性和女性中的相似性支持桥接女性预防相关肛门疾病的
13 适应症，其桥接的评价标准可参考“不同年龄人群间的免疫
14 桥接”。

15 2.免疫程序优化

16 研究发现 HPV 疫苗在低龄女性中可诱导更强的免疫反
17 应。与保护效力研究人群相比，即使减少接种剂次仍可达到
18 免疫原性非劣效。减少接种剂次有助于节省成本、提高接种
19 率，因此 WHO 等监管机构推荐进一步优化免疫程序。低龄
20 人群的免疫程序优化研究可与不同年龄人群间的免疫桥接
21 研究一并开展，其评价标准可参考“不同年龄人群间的免疫
22 桥接”。

1 低龄人群接种 HPV 疫苗的时间距离子宫颈病变高发年
2 龄时间间隔更长，应持续进行免疫持久性观察，以确定是否
3 需要加强免疫，何时需要加强免疫。

4 **五、上市后研究**

5 HPV 疫苗上市后应继续开展保护/免疫（含组织病理学
6 改变、持续感染）持久性研究，受试者的随访应至少持续至
7 全程免后 72 个月，其中，免疫持久性可通过在试验疫苗组
8 设立免疫原性亚组获得，鼓励更长期的有效性和安全性观
9 察。

10 上市后安全性监测和药物警戒计划相关考虑基本同其
11 他疫苗，但建议长期安全性随访重点关注新发慢性疾病、新
12 发自身免疫性疾病及对妊娠结局的影响。此外，建议尽早开
13 展免疫功能缺陷（如艾滋病患者）、合并其他生殖器病原体
14 感染等高危人群研究。

15 **参考文献**

16 1.WHO. HPV vaccines: WHO position paper, May 2017[J].
17 Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92 (19) :241–268.

18 2. WHO. Recommendations to assure the quality, safety
19 and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like
20 particle vaccines, Annex 4, TRS, No. 999.

21 3.Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Human
22 papillomavirus and related diseases in the world[R]. Barcelona:

- 1 ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, 2019.
- 2 4.子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识
- 3 [J].中华预防医学杂志,2019(12):1218-1235.
- 4 5.人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J].协和医
- 5 学杂志,2021,12(12):189-201.
- 6 6.国家食品药品监督管理局.《疫苗临床试验技术指导原
- 7 则》
- 8 7.国家食品药品监督管理局.《预防用疫苗临床可比性研
- 9 究技术指导原则》