

当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则（试行）》的通告（2023年第40号）

发布日期：20230711

为指导人乳头瘤病毒疫苗临床试验设计，药审中心组织制定了《人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心
2023年7月10日

相关附件	
序号	附件名称
1	人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则（试行）.pdf

人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则

（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 7 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) 临床试验主要研究终点	5
(三) 研发策略	5
1. 型别选择	5
2. 疫苗迭代	6
(四) 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
(二) 确证性临床试验	10
1. 试验设计	10
2. 有效性评价	13
3. 免疫原性评价	17
4. 安全性评价	17
(三) 免疫桥接试验	18
1. 不同年龄人群间的免疫桥接	18
2. 不同特征人群间的免疫桥接	19
五、上市后研究	19
参考文献	20

一、概述

人乳头瘤病毒（HPV）属于乳头瘤病毒科，为嗜上皮组织的无包膜双链环状 DNA 病毒，主要通过性行为或密切接触传播。根据致癌潜力分为高危型和低危型。高危型持续感染（PI）可引起子宫颈、肛门、外阴、阴道及头颈等部位的癌前病变或癌症，包括 HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 型；低危型主要引起肛门-生殖器疣（尖锐湿疣）和复发性乳头瘤等良性病变，包括 HPV6/11 型等。绝大多数 HPV 感染为无症状的一过性感染，组织学表现为子宫颈低级别鳞状上皮内病变（LSIL）或低级别外阴、阴道或肛门上皮内病变；仅少数持续感染发展为癌前病变甚至癌症。

研究发现几乎 100%的子宫颈癌、88%的肛门癌、65%~70%的阴道癌、50%的阴茎癌、40%以上的外阴癌等均与高危型 HPV 持续感染有关。整体上，HPV 感染与全球约 4.5%的癌症新发病例相关，其中子宫颈癌所占比例最高。通常子宫颈 LSIL 需随诊观察，高级别鳞状上皮内病变（HSIL，即部分中度和重度子宫颈上皮内瘤变，也可简称 CIN2+）和原位腺癌（AIS）需进行消融性治疗或切除性治疗，如发展至子宫颈癌则需制定手术、放疗或化疗的个性化综合治疗方案。外阴、阴道、肛门等部位的癌前病变及癌症治疗原则大

体上与子宫颈类似。HPV 感染所致疾病负担大，严重威胁人类健康。此外，肛门-生殖器疣在人群中的发生率约 1%，除治疗花费巨大外还给患者造成沉重的心理负担。

HPV 感染一般局限于粘膜上皮层，因此自然感染并不会引起强烈的免疫反应，感染后仍可再次感染。接种疫苗是预防 HPV 感染所致疾病最为经济、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。

二、适用范围

HPV 主要衣壳蛋白 L1 的五聚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；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）根据具体情况也可参考。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，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适时更新。

三、总体考虑

（一）适应症

子宫颈癌在 HPV 感染相关的新发癌症病例中占比最高

(> 80%), 一般情况下覆盖高危型别的 HPV 疫苗适应症首选子宫颈癌, 肛门癌、外阴癌、阴道癌等发病率较低, 以其为适应症的研发难度较大。覆盖低危型别的 HPV 疫苗可选择肛门-生殖器疣适应症。根据目标适应症的不同, 临床研发策略、研究人群等均存在差异。鉴于子宫颈癌在 HPV 相关癌症中的重要性, 本指导原则主要阐述以子宫颈癌为目标适应症的临床试验考虑, 其他适应症可参考执行。

(二) 临床试验主要研究终点

从 HPV 感染进展为子宫颈癌一般需要 10~20 年, 故以子宫颈癌作为临床终点的临床试验难以实施。CIN2+和 AIS 分别是宫颈鳞状细胞癌和腺癌的癌前病变, 也是子宫颈癌筛查时的治疗指征, 因此可作为 HPV 疫苗预防子宫颈癌的替代终点指标。与之类似, 高级别外阴/阴道上皮内病变 (VIN2+、VaIN2+) 可作为预防外阴癌和阴道癌的替代指标; AIN1+可作为预防肛门癌的替代指标。综上, 目前已上市 HPV 疫苗保护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测和分析来评估有效性: 生殖器疣; CIN2+、AIS 或子宫颈癌; VIN2+或外阴癌; VaIN2+或阴道癌; AIN1+ (含生殖器疣) 或肛门癌; 1/2/3 级阴茎/会阴/肛周上皮内瘤样病变 (PIN1+)。

(三) 研发策略

1. 型别选择

全球范围内 HSIL 患者常见的 HPV 感染型别为 16/52/31/58/33/18/51 等，子宫颈癌患者常见的 HPV 感染型别为 16/18/45/33/58/31/52 等；我国 HSIL 及子宫颈癌患者中常见的 HPV 感染型别为 16/18/52/58/33/31 等。虽然 HPV 感染型别分布在不同地区、不同人群以及不同级别的子宫颈病变中有所差别，但随着病变严重程度的升高，HPV16/18 的比例显著升高。研究发现全球约 70% 的子宫颈癌与 HPV16/18 有关（其中约 60% 由 HPV16 导致，约 10% 由 HPV18 导致），其他型别如 HPV45/31/33/52/58 在子宫颈癌中分别占比 6%、4%、4%、3%、2%。与之类似，在 HPV 阳性的肛门癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、头颈部癌中 HPV16/18 所占比例约为 64%~87%。此外，90% 的肛门-生殖器疣由 HPV 6/11 引起。

疫苗企业应根据我国 HPV 型别分布的流行病学、致癌潜力等特征，合理选择疫苗覆盖型别。鼓励优先考虑覆盖我国 HSIL 及子宫颈癌患者中常见的 HPV 高危型别，应慎重考虑研发更高价次疫苗的科学性与必要性。

2. 疫苗迭代

根据有无 HPV 疫苗研发平台基础，可大致分为第一代疫苗和迭代疫苗。第一代疫苗是疫苗企业首次研发的 HPV 疫苗，一般情况下覆盖的 HPV 型别有限；迭代疫苗是疫苗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

比，除改变 HPV 型别覆盖范围外，生产设备/设施、生产工艺、工艺过程控制、质量标准等与第一代疫苗原则上相同或高度相似。为鼓励 HPV 疫苗的研发，迭代疫苗可在一定程度上简化或加速临床试验，但若较第一代疫苗发生了重大药学变更，则需根据变更的具体情况以及第一代疫苗数据的支持程度，具体问题具体分析。

（四）适用人群

HPV 感染主要通过性行为传播，其感染率高低与人群年龄和性行为习惯密切相关。年轻的性活跃女性子宫颈部位 HPV 感染率最高，故已上市 HPV 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主要人群（起始年龄与不同社会文化环境下首次性行为年龄、法律法规、伦理因素等有关）。

未发生性行为的女孩接种 HPV 疫苗将获得最佳的预防效果。因此，世界卫生组织（WHO）将未发生性行为的 9~14 岁女孩作为接种 HPV 疫苗的主要目标人群。

一般情况下，随着年龄增长子宫颈 HPV 感染率明显下降，但 1999~2008 年在我国女性中开展的大样本流行病学调查数据显示还存在 40~45 岁的第二个感染高峰。考虑到我国女性 HPV 感染的流行病学特点，加之尚未将 HPV 疫苗纳入免疫规划和子宫颈癌筛查覆盖率低等国情，如疫苗企业拟将大龄女性纳入适用人群，则建议保护效力试验纳入该人群，

以获得针对其的保护效力直接证据。

四、临床试验设计和评价

（一）早期探索性临床试验

早期临床试验应涵盖目标人群各年龄层，原则上应按照成年人、未成年人的顺序逐步开展，并在获得成年人的初步研究数据后再启动未成年受试者入组。一般情况下，早期临床试验无需对受试者进行细胞学、HPV 核酸和血清学状态等筛查，但需排除妊娠期女性或研究期间有妊娠计划的女性及哺乳期妇女，建议选择灵敏度更高的妊娠检测方法和试剂。

I 期临床试验重点考察安全性。试验疫苗可选择安慰剂或阴性对照，如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照。迭代疫苗也可增设上一代疫苗作为对照，以探索新增型别是否显著增加其安全性风险。早期临床试验应采取合理措施保证受试者安全，如由低到高剂量的顺序开展；控制受试者入组速度；人群、剂量组间根据试验疫苗的创新程度设立充足的安全性观察期等。

早期临床试验征集性不良事件和实验室检测指标应根据试验疫苗自身特性、受试人群特点、非临床研究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测到的安全性风险信息确定。实验室检测通常在每剂接种后早期（第 3 或 4 天）开始，如出现异常，应加大检测频率并延长随访

时间直至恢复正常。系统安全性观察应至少覆盖至全程免后 1 个月，必要时（如引进新的佐剂或佐剂系统）应延长系统性观察时间并确保足够的监测频次。长期安全性观察应至少覆盖至全程免后 6 个月。建议自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风险信号，并收集首剂至全程免后 12 个月内发生的妊娠事件及其结局，包括对新生儿的长期随访（主要关注新生儿出生缺陷或先天畸形）。

II 期临床试验应结合非临床研究结果、研发平台数据，既往同类产品研发和使用经验，以及试验疫苗 I 期临床试验结果，综合确定免疫剂量、免疫程序（剂次、间隔）、抗原配比探索计划。在采用价次/型别或抗原含量和配方等最为相近的已上市疫苗对照的基础上，也可考虑与申请人自行研发的上一代疫苗（如适用）进行免疫原性比较（鼓励开展免疫原性非劣效比较），以遴选合适的免疫剂量和程序及抗原配比。值得注意的是，增加型别覆盖范围追求边际效益的前提是不干扰 HPV16/18 等重要型别抗原诱导的免疫反应，因此高价次 HPV 疫苗应充分重视抗原配比研究。

免疫剂量、程序的探索主要在成年人群中进行（必要时也可在未成年人中开展），建议尽早关注免疫原性评价指标，并建立、验证评估抗体水平的分析方法。现阶段常用的血清抗体检测方法主要包括假病毒中和抗体检测法（PBNA 法）、竞争性免疫试验（CI）以及 HPV 型特异性 VLP-IgG 结合试

验，其中最能反映血清抗体中和活性的方法是 PBNA 法。

参照既往疫苗的研发经验，建议关注不同目标人群间由于生理状态不同而造成的免疫应答差异；推荐以末次免后 14 天和/或 28 天的抗体水平作为免疫原性终点，并自早期临床试验开始考虑免疫持久性探索。

（二）确证性临床试验

1. 试验设计

（1）第一代疫苗

虽然我国已有 HPV 疫苗上市，但尚未纳入国家免疫规划且部分地区（尤其是经济欠发达地区）可及性仍较差，故随机、双盲、安慰剂对照设计仍是目前确证第一代疫苗保护效力的最佳策略。基于伦理考虑，安慰剂组受试者在研究结束后应补种 HPV 疫苗。同时，研究者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进行医疗干预，保护受试者权益。

确证性保护效力试验一般在性行为活跃的女性中开展，考虑到不同年龄人群流行病学及免疫应答能力的不同，建议受试者按年龄分层均衡入组。为真实反映 HPV 疫苗预期使用情况，一般不把细胞学、HPV 核酸和血清学状态列为入选/排除标准，但如果受试者正处于或既往感染试验疫苗所含 HPV 型别，则不被计入该型别的有效性评估中。因此，确证性临床试验入选/排除标准对既往宫颈 HPV 检测史、细

胞学检查史、组织活检史，以及 HPV 相关宫颈、阴道、外生殖器或肛门病变、癌症史的要求较早期临床试验更为严格，且所有受试者均需采集基线样本进行 HPV 核酸检测、基因分型，细胞学检查及血清抗体检测用于后续有效性评估的人群划分。

现阶段第一代疫苗应以 CIN2+、AIS 或宫颈癌等组织病理学改变为主要研究终点进行设计和实施。一般采用事件驱动设计，以试验疫苗所含 HPV 型别相关（来自与病理切片相同组织块的相邻切片的核酸分型）的 CIN2+、AIS 或宫颈癌等组织病理学改变病例为主要研究终点，当收集到预计的主要终点病例数时进行保护效力分析。因此，保护效力试验的样本量主要由不同 HPV 型别或型别组合相关主要研究终点的发生率、试验现场既往暴露或感染情况、疫苗预期保护效力水平等决定，同时还应兼顾安全性评价需求。

受试者随机接种试验疫苗或安慰剂后，定期开展妇科筛查、宫颈细胞学检查、HPV 核酸检测，必要时行阴道镜检查及活检、病理诊断。对于下生殖道可疑病变，建议进行有指征的阴道镜检查，推荐阴道镜指示下有目标的多点活检。根据临床诊断，必要时行子宫颈环形电切术（LEEP）等切除性治疗。

临床试验方案需详细规定不同样本采集、处理和检测的标准操作程序，建议设立中心实验室统一制备切片和检测

HPV 分型，并设立独立的病理学专家组阅片，以确保其标准化和一致性。病理学专家组按事先制定的工作章程对组织切片进行判读，专家组的合意诊断作为研究的最终诊断。研究期间，病理学专家组应对受试者的疫苗接种情况、组织样本的 HPV 分型、宫颈搔刮术及其他样本的分型结果保持盲态。考虑到 HPV 混合感染等因素导致的终点病例诊断的复杂性，建议必要时增设终点判定委员会。

（2）迭代疫苗

迭代疫苗建议优先选择自行研发的生产工艺可比，价次、型别、抗原含量和配方等方面最为接近的上一代疫苗作为对照，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照时，共有型别开展保护效力研究已不具可行性，可基于免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对照，试验设计基本同第一代疫苗。

考虑到新增型别所致子宫颈癌等疾病的发病率可能进一步降低，以及 PI 是导致组织病理学改变的发病和进展机制，因此，若上一代疫苗采用公认的组织病理学终点完成保护效力试验，经评估上一代疫苗的保护效力符合上市要求，且试验疫苗经药学评估确属迭代疫苗，则可接受以病毒学终点 12 个月 PI（PI12）申报上市，以缩短迭代疫苗获批上市时间。

考虑到 HPV 感染具有自限性，不同型别 PI12 对 CIN2+

等组织病理学终点的预测作用尚未完全明确，故以 PI12 申报上市后，应继续随访以获得针对 CIN2+、AIS 或宫颈癌等组织病理学终点的保护效力数据，并及时提交终版研究报告以充分证实其有效性和安全性。为保证试验的完整性和可靠性，建议成立数据监查委员会（DMC）审阅临床试验过程中收集的有效性和安全性数据，并确保在继续随访过程中的盲态维持。

采取上述研发策略时，临床试验方案需严格制定 PI12 的定义，包括但不限于采样时间间隔、样本来源、检测方法、是否存在访问缺失等可能影响试验质量的关键要素。一般情况下，PI12 定义为在相隔 6（ ± 1 ）个月采集的宫颈/阴道/外生殖器拭子、活检组织中，连续 3 次及以上经聚合酶链式反应（PCR）发现同一 HPV 型别核酸阳性。

迭代疫苗在样本量估算时还需考虑上一代疫苗所含型别对新增型别可能的交叉保护。举例来说，如上一代疫苗含 HPV 16/18 型，相较于未接种者，其对 HPV 31/33/45/52/58 型感染和相关疾病的交叉保护可能高达 30%。

2. 有效性评价

现阶段 HPV 疫苗的有效性评价采取部分型别组合评价，免疫原性、持续感染与组织病理学改变相结合的模式。通常情况下，HPV 疫苗基于不同型别/型别组合分别定义的符合方案有效性（PPE）人群进行主要有效性分析。PPE 人

群一般是指基线相关型别/型别组合 HPV 核酸阴性且血清学阴性、按照程序完成全程接种、开始收集主要终点病例前相关型别/型别组合核酸阴性、没有严重的方案偏离的人群。然而研究发现,与上述人群相比,既往感染过或正处于 HPV 感染状态人群接种 HPV 疫苗的保护效力有所下降。因此,除基于 PPE 人群的保护效力外,还需关注无论入组时或既往是否暴露于试验疫苗所含 HPV 型别人群的保护效力,以及首剂接种至完成全程接种期间发生的 HPV 感染或组织病理学改变。

除针对试验疫苗型别相关 CIN2+、AIS 或宫颈癌等组织病理学改变的保护效力外,建议同时探索针对任何型别、任何组织病理学改变程度的保护效力;同步监测相关型别的病毒学持续感染指标和免疫原性指标;收集突破病例,分析组织病理学终点和病毒学/免疫原性指标的相关性。

(1) 第一代疫苗

参照已上市 HPV 疫苗以及 HPV 不同型别的流行病学数据,一般划分为型别组合 HPV6/11、HPV16/18、HPV 31/33/45/52/58 和其他型别(无法涵盖的其他情形,需具体问题具体分析),有效性评价标准如下:

子宫颈癌: 试验疫苗针对 HPV16/18 型别相关 CIN2+、AIS 或子宫颈癌复合终点的保护效力 95%置信区间(CI)下限 $\geq 30\%$; 针对 HPV 31/33/45/52/58 型别相关 CIN2+、AIS

或子宫颈癌复合终点的保护效力 95% CI 下限 $\geq 25\%$ 。更高价次的 HPV 疫苗需在此基础上进一步提供其他型别的额外获益（例如其他型别相关 CIN2+、AIS 或子宫颈癌复合终点的保护效力 95% CI 下限 $> 0\%$ ），鼓励疫苗企业在获得早期临床试验结果后、开展确证性临床试验前，就试验疫苗其他型别额外获益相关试验设计、获益/风险评估等问题与药品审评机构进行沟通交流。

生殖器疣：试验疫苗针对 HPV6/11 型别相关生殖器疣的保护效力 95% CI 下限 $\geq 25\%$ 。

由于外阴癌、阴道癌、肛门癌等发病率更低，评价时不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型别相关的 VIN2+或外阴癌、VaIN2+或阴道癌、AIN1+或肛门癌复合终点的保护效力 95% CI 下限 $> 0\%$ 。

现实生活中，受试者可能会同时确诊为不同程度/类型的组织病理学改变、同时感染两种及以上 HPV 型别或感染某种 HPV 型别后再感染其他型别。对于复合终点来说，不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，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别计数一次，如某确诊为 CIN2+的病例核酸分型发现同时感染 HPV 16、31 和 33 型，在分析针对所有型别的保护效力时该病例只计数一次，但在分析 HPV16/18、

HPV31/33/45/52/58 相关复合终点病例时分别计数一次；二是混合感染病例不纳入任何型别组合的敏感性分析(即敏感性分析排除所有混合感染病例)。

(2) 迭代疫苗

在上一代疫苗充分证实保护效力的前提下,迭代疫苗与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免疫原性比较来进行有效性评价(详见本章节 3.免疫原性评价)。共有型别达到免疫原性非劣效后,可桥接其在上一代疫苗中获批的适应症,但仍建议针对共有型别所致的 PI12 或 CIN2+等组织病理学改变进行监测和描述性分析,以防新增型别对共有型别的保护效力有所干扰。

对于新增型别,阳性对照可视同安慰剂。同第一代疫苗有效性评价方式,新增型别的评价也采取部分型别组合模式。例如,若含 HPV31/33/45/52/58 型别组合,其 PI12 95% CI 下限应 $\geq 25\%$ 。出现混合感染时,针对不同型别组合 PI12 的分析方法可参考第一代疫苗相关章节。

以 PI12 申报上市时,说明书【作用与用途】将注明共有型别在上一代疫苗中获批的适应症,并提示针对新增型别的 CIN2+等组织病理学终点保护效力尚在研究中。原则上,上市后继续随访获得的针对 CIN2+、AIS 或宫颈癌等组织病理学终点的保护效力数据应满足参照第一代疫苗进行型别划分的保护效力评价标准。

3.免疫原性评价

建议设置免疫原性亚组，定期采集血样进行免疫原性评估，并进行免疫-保护相关性探索。免疫原性检测方法需进行验证。

迭代疫苗与上一代疫苗共有型别的免疫原性主要分析应当基于免前抗体阴性者。参照既往疫苗的研发经验，HPV 疫苗接种后阳转率极高，难以观察到组间差异，因此建议以 GMT 作为主要终点指标，抗体阳转率作为关键次要终点指标。免疫原性非劣效界值为试验疫苗与对照疫苗抗体 GMT 比值的 95%CI 下限 ≥ 0.67 ，且阳转率差值的 95%CI 下限 $\geq -5\%$ 。

免疫持久性可通过设立免疫原性亚组获得。如果 CI 或 HPV 型特异性 VLP-IgG 与 PBNA 间的相关性经过验证，也可考虑采用 CI 或 HPV 型特异性 VLP-IgG 进行免疫持久性评估。

4.安全性评价

除预防用生物制品临床试验中的一般性安全性考虑外，HPV 疫苗临床试验还应关注该类疫苗的特殊性。由于缺乏妊娠妇女的临床数据，而受试者大多为育龄期女性，故做好受试者的妊娠控制以及入组时的妊娠筛查尤为重要。一方面，应高度关注妊娠检测方法和试剂的灵敏度；另一方面，要求受试者至少在全程免后 1 个月之内采取有效避孕措施

（若试验疫苗采用新的佐剂或佐剂系统，则还应根据其佐剂特性决定采取有效避孕措施的具体时长）。对于接种期间意外妊娠或妊娠期间无意接种了疫苗的受试者，应加强妊娠检查时的监督、管理和妊娠结局的长期随访。此外，研发者应充分利用 HPV 疫苗临床试验的大样本量和长试验周期条件，收集整个研究期间的严重不良事件（SAE）、新发急性和慢性疾病（尤其是新发自身免疫性疾病），并建立特别关注不良事件（AESI）清单。

（三）免疫桥接试验

除迭代疫苗与上一代疫苗的共用型别可采用免疫原性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验研究人群的保护效力，用以支持上市批准。

1. 不同年龄人群间的免疫桥接

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

疫苗企业应结合保护效力研究人群的年龄划分，参考 WHO 和/或我国卫生健康主管部门等权威机构发布的指导意见，合理确定桥接试验中青春期女性的年龄段。对照组应选择具有保护效力数据且年龄最为接近的人群。如前所述，

建议以 GMT 作为主要终点指标，抗体阳转率作为关键次要终点指标。免疫桥接非劣效标准为试验组与对照组抗体 GMT 比值的 95%CI 下限 ≥ 0.67 ，且阳转率差值的 95%CI 下限 $\geq -5\%$ 。

2.不同特征人群间的免疫桥接

HPV 相关生殖器疣、肛门疾病等在男性和女性中的相似性，支持不同性别间的免疫桥接。举例来说，HPV 疫苗预防相关肛门疾病的保护效力试验一般选择男-男性行为或免疫缺陷等高危人群。在该人群中确证保护效力后，女性可通过免疫原性研究桥接预防肛门相关疾病的适应症，其桥接的评价标准可参考“不同年龄人群间的免疫桥接”。

五、上市后研究

HPV 疫苗上市后应继续开展保护/免疫持久性研究，保护持久性主要关注组织病理学改变等疾病终点，免疫持久性可通过在试验疫苗组设立免疫原性亚组获得，同时应进一步探索组织病理学终点和病毒学/免疫原性指标间的相关性。

受试者的随访应至少持续至全程免后 72 个月，鼓励更长期的有效性和安全性观察，尤其是低龄人群接种 HPV 疫苗的时间距离子宫颈病变高发年龄的时间间隔更长，更应持续进行免疫持久性观察，以确定是否需要加强免疫，何时需要加强免疫。

上市后安全性监测和药物警戒计划相关考虑基本同其

他疫苗,但建议长期安全性随访重点关注疫苗接种对妊娠结局、新发急性和慢性疾病(尤其是新发自身免疫性疾病)的影响。此外,建议尽早开展免疫功能缺陷(如艾滋病患者)、合并其他生殖器病原体感染等高危人群研究。

参考文献

1. Zhao FH, Adam KL, Hu SY, et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies[J]. Int J Cancer, 2012,131(12): 2929-2938.

2.WHO. HPV vaccines: WHO position paper (2022 update) [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2022, 97 (50) :645–672.

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

4.Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Human papillomavirus and related diseases in the world[R]. Barcelona: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, 2019.

5.子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识 [J].中华预防医学杂志,2019(12):1218-1235.

6.人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J].协和医学杂志,2021,12(12):189-201.

7.国家食品药品监督管理局.《疫苗临床试验技术指导原

则》[S]. 2004.

8.国家食品药品监督管理局.《预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则》[S].2019.