

## 人乳头瘤病毒疫苗国外注册的关键性临床试验简介

艾 星,王朝云,杨志敏,杨 焕

(国家食品药品监督管理局药品审评中心,北京 100038)

**[摘要]** 本文汇总和介绍国外上市人乳头瘤病毒疫苗的临床效力试验设计、结果和批准情况,以便于国内相关研发机构、生产企业和公共健康工作者了解人乳头瘤病毒(HPV)疫苗监管机构对临床研发的要求和原则。目前,基于所申请的适应证,国外二价、四价和九价 HPV 疫苗的保护效力试验是以中、重度组织病理学病变作为替代终点进行评价;对于无法进行保护效力试验的低龄人群可以使用免疫原性替代终点桥接其他年龄段的效力试验结果。新疫苗在一定的条件下,可仅对原有疫苗的新增 HPV 型别进行临床保护效力的评估。

**[关键词]** 人乳头瘤病毒;疫苗;临床试验;终点

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** C **[文章编号]** 1003-3734(2016)18-2085-05

### Brief introduction of pivotal clinical trials for the human papillomavirus vaccines approved abroad

AI Xing, WANG Zhao-yun, YANG Zhi-min, YANG Huan

(Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China)

**[Abstract]** We introduced the designs, results and approval information of clinical trials for human papillomavirus vaccine approved abroad, so as to help domestic R&D institutes, manufactures, and public health providers to better understand the requirement of national regulatory administrations (NRAs) and the principle of clinical research of HPV vaccines. Currently, based on the claimed indications, the disease endpoint of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 or worse (CIN2+) is taken as surrogate endpoint applied in clinical efficacy trials to evaluate 2, 4 and 9 valent HPV vaccines. When efficacy study is not feasible in adolescence, results of immunobridging studies compared with those from efficacy trials done in other age populations are used. In given conditions, evaluation of the efficacy of new vaccines on additional HPV types in original vaccines is a common choice.

**[Key words]** human papillomavirus; vaccine; clinical trial; endpoint

乳头瘤病毒(papillomaviruses, PVs)为一组无包膜双链 DNA 病毒,病毒基因组大小约 8 kb。人乳头瘤病毒(human papillomaviruses, HPV)其衣壳呈正二十面体,含主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2。目前有 190 多个基因型 HPV 已经被识别和鉴定。根据其诱发癌变的潜力,HPV 被划分为高危基因型组和低危基因型组。国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)目前已确定 12 种与人类癌症相关的高危 HPV 基因型(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 和 59)<sup>[1]</sup>。

宫颈癌是全球范围女性中排名第 4 的高发恶性肿瘤,在欠发达区域女性中排位第 2。全球范围内 90% 的宫颈癌死亡病例发生在欠发达地区。2012 年全球宫颈癌发病达到 52 万多例,造成 26 万余例宫颈癌相关的死亡,占到全球女性肿瘤死亡病例的 7.5%<sup>[2]</sup>。宫颈癌是我国 15~44 岁女性中第二大常见癌症<sup>[3]</sup>。HPV16 和 18 是最主要的高危致癌型,

宫颈癌是全球范围女性中排名第 4 的高发恶性肿瘤,在欠发达区域女性中排位第 2。全球范围内 90% 的宫颈癌死亡病例发生在欠发达地区。2012 年全球宫颈癌发病达到 52 万多例,造成 26 万余例宫颈癌相关的死亡,占到全球女性肿瘤死亡病例的 7.5%<sup>[2]</sup>。宫颈癌是我国 15~44 岁女性中第二大常见癌症<sup>[3]</sup>。HPV16 和 18 是最主要的高危致癌型,

**[作者简介]** 艾星,男,主管医师,主要从预防用生物制品临床技术审评工作。联系电话:(010)68921563, E-mail: aix@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 杨焕,女,研究员,主要从预防用生物制品临床技术审评工作。联系电话:(010)68921561, E-mail: yangh@cde.org.cn。

导致了全世界范围内大约 70% 的宫颈癌<sup>[4]</sup>。国内开展的一项多中心研究(对石蜡标本块随机采样)中发现,HPV16 和 HPV18 是最常见的 HPV 型,84.5% 的鳞状细胞癌是因其所致(HPV16 和 HPV18 分别为 76.7% 和 7.8%)。宫颈上皮内瘤样病变 CIN3 与 CIN2 中最常见 HPV 基因型为 HPV16,58,33,31,52 和 18<sup>[5]</sup>。另一项国内 HPV 疫苗临床试验中,基线数据显示高度鳞状上皮内病变(HSIL)中最常见的高危 HPV 型为 HPV16(63.0%) 和 HPV18(17.4%)<sup>[6]</sup>。

2008 年诺贝尔医学奖获得者德国科学家 Harald zur Hausen 由于发现了 HPV 与宫颈癌的相关性,并对其机制进行深入研究,进一步证明了 HPV 感染是引起宫颈癌发生的主要病因。这一重大发现为预防性宫颈癌疫苗的研发奠定了基础。Zhou 等<sup>[7]</sup>制备了病毒样颗粒(virus-like particles, VLP),使得预防性 HPV 疫苗的研发得以实现。迄今为止,全球已有 3 种 HPV 疫苗在国外多国获准上市,并已在国内申报进口注册并开展临床试验。

### 1 人乳头瘤病毒疫苗研发概述

国外疫苗企业研发的预防宫颈癌和生殖器疣的四价(HPV6,11,16 和 18) HPV 疫苗和预防宫颈癌的两价(HPV16 和 18) HPV 疫苗相继于 2006 年和 2007 年获准上市,已在多个国家注册使用。2014 年随着九价(HPV6,11,16,18,31,33,45,52 和 58) HPV 疫苗在美国上市,国内相关研究机构和研发企业愈加关注 HPV 疫苗的临床研发,目前国内已有多家申请人陆续提交了临床注册申请获得临床试验批件,并启动临床研究。由于 HPV 疫苗是首个申请适应证为预防癌症的疫苗,回顾近 10 年国外临床研发结果和注册上市历程,其关键性临床试验的设计和研究成果备受关注,更值得国内 HPV 疫苗研发机构和企业研讨和借鉴。

### 2 国外已上市疫苗关键性注册临床试验

**2.1 四价 HPV 疫苗** 全球首个四价 HPV 疫苗(GARDASIL<sup>®</sup>)系由默沙东公司(Merck/MSD)研发并于 2006 年 6 月 1 日首先在墨西哥获批注册,随后 2006 年 6 月 8 日在美国上市<sup>[8]</sup>。该疫苗抗原由酵母系统表达,包括 HPV6,11,16 和 18 型的病毒样颗粒(VLPs),每剂 0.5 mL 含各型 L1 蛋白分别为 20,40,40 和 20 μg,采用非晶形铝的羟基磷酸硫酸盐为佐剂。免疫程序为按 0,2,6 月接种 3 剂,接种于上臂三角肌。

GARDASIL<sup>®</sup>注册临床效力试验是以组织病理学确认的宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2 级以上及原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)作为预防宫颈癌的主要临床终点指标,以外阴上皮内瘤样病变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 2 级以上和阴道上皮内瘤样病变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 2 级以上作为预防 HPV 相关的外阴、阴道部位癌症的临床终点,同时观察外阴部病变来评价预防生殖器疣(genital warts, GW)的保护效力。其临床设计中采用了中、重度组织病理学病变作为预防宫颈癌的替代终点进行有效性评价。

此疫苗共进行了 4 项 III 期注册关键性的临床保护效力试验,采用随机双盲对照设计,符合入选标准的受试者按 1:1 随机接种试验疫苗或铝佐剂对照,按 0,2,6 月程序接种 3 剂。符合方案数据集从全程免疫后 1 个月开始随访观察保护效力<sup>[8]</sup>。

其中 2 项以 16~26 岁女性为受试者的 III 期临床疗效试验(FUTURE1 和 FUTURE2)。FUTURE1 共入组 5 442 例受试者,其预防 HPV16,18 相关 CIN2+ 的效力为 100% (95% CI: 89.2,100.0),预防 HPV16,18 相关 VIN2+ 的效力为 100% (95% CI: 14.4,100.0),预防 HPV16,18 相关 VaIN2+ 的效力为 100% (95% CI: -10.1,100.0),预防 HPV6,11,16,18 相关 CIN1+ 的效力为 100% (95% CI: 95.1,100.0)。预防 HPV6,11,16,18 相关尖锐湿疣的效力为 100% (95% CI: 93.5,100.0)。另一项 FUTURE2 试验共入组 12 157 例受试者,其预防 HPV16 或 HPV18 相关 CIN2+ 的效力为 96.9% (95% CI: 88.2,99.6),预防 HPV16 或 HPV18 相关 VIN2+ 的效力为 100% (95% CI: -50.3,100.0),预防 HPV16 或 HPV18 相关 VaIN2+ 的效力为 100% (95% CI: -50.3,100.0)。预防 HPV6,11,16,18 相关 CIN1+ 效力为 93.8% (95% CI: 88.0,97.2)。预防 HPV6,11,16,18 相关尖锐湿疣的效力为 98.5% (95% CI: 94.5,99.8)。60 个月延长的保护效力研究对此 4 个型 HPV 相关的宫颈和生殖系统疾病的保护效力是 100% (95% CI: 12.3%,100%)。

还有一项以 16~26 岁男性受试者的 III 期临床试验,共入组 4 055 例男性受试者。预防尖锐湿疣的效力为 89.3% (95% CI: 65.3,97.9),预防 HPV6,11,16,18 相关阴茎上皮内瘤样病变(penile intraepithelial neoplasia, PIN) 1 级及以上的效力为 100%

(95% CI: -52.1, 100.0), 预防 HPV6, 11, 16, 18 相关湿疣和外生殖器病变的效力分别为 89.3% (95% CI: 65.3, 97.9) 和 90.6% (95% CI: 70.1, 98.2)。

另外一项 III 期临床试验共入组 27~45 岁女性受试者 3 253 例, 以疫苗所含 HPV 型别相关的持续感染、尖锐湿疣、外阴和阴道病变、CIN1+、原位癌和宫颈癌作为联合终点指标。经随访本品预防疫苗 HPV 型别相关持续感染、CIN1+ 和尖锐湿疣的效力分别为 80.5% (95% CI: 68.3, 88.6), 85.8% (95% CI: 52.4, 97.3) 和 87.6% (95% CI: 7.3, 99.7)。预防 HPV16, 18 相关 CIN2+ 和 AIS 的效力未达到统计学显著性差异。

此外, 对于无法进行保护效力试验的低年龄人群(9~15 岁女孩和男孩) 使用了免疫原性(血清抗体水平) 替代终点与 16~26 岁年龄段免疫原性进行比较桥接效力试验结果。同时还进行了长期保护效力、免疫持久、联合疫苗接种的临床研究。

美国 2006 年 6 月 FDA 批准 GARDASIL<sup>®</sup> 上市, 适用于 9~26 岁女性预防宫颈癌、尖锐湿疣、AIS、CIN2/3、VIN2/3、VaIN2/3 和 CIN1<sup>[9]</sup>。随后根据企业提供的临床试验结果更新扩大适应证范围, 2008 年 9 月批准增加预防外阴癌和阴道癌<sup>[10]</sup>; 2009 年 10 月批准增加 9~26 岁男性适用人群<sup>[11]</sup>; 2010 年 12 月本品被批准用于 9~26 岁人群预防本品相关 HPV 型别相关 1 级及以上的肛门上皮内瘤变(anal intraepithelial neoplasia, AIN) 及 HPV16 和 HPV18 型引起的肛门癌<sup>[12]</sup>。

GARDASIL<sup>®</sup> 于 2006 年 9 月在欧盟上市, 批准用于 9~26 岁女性预防疫苗所含 HPV 型别所致宫颈、外阴和阴道等部位病变以及宫颈癌, 特定型别 HPV 引起的尖锐湿疣。2008 年 7 月批准增加阴道上皮内瘤样病变(VaIN2/3) 及扩大生殖器癌前病变范围。2010 年 8 月适用人群由 9~26 岁扩大为 9 岁及以上。2014 年 6 月增加肛门癌及癌前病<sup>[13]</sup>。

**2.2 二价 HPV 疫苗** 国外二价 HPV 疫苗(CERVARIX<sup>®</sup>) 系葛兰素史克(GSK) 公司研发。2007 年 5 月 16 日首次在澳大利亚获批上市, 并于 2009 年 10 月 16 日在美国注册批准<sup>[14]</sup>。该疫苗采用新型杆状病毒表达系统制备, 包括 HPV16 和 HPV18 的 VLPs。每剂 0.5 mL 含 HPV16, HPV18 型的 L1 蛋白均为 20 μg, 使用氢氧化铝和 AS04 专利佐剂系统。按 0.1, 6 月免疫程序接种 3 剂, 接种于上臂三角肌。

CERVARIX<sup>®</sup> 注册的 2 项关键性 III 期临床效力

试验同样以组织病理学证实的 CIN(2 级以上) 及宫颈原位癌(adenocarcinoma in situ, AIS) 作为预防宫颈癌的主要终点指标。同时也将 HPV16, 18 相关的持续感染(12 个月) 作为终点指标。两项效力试验合计招募了 19 778 例 15~25 岁的女性受试者, 均采用随机、双盲、对照设计。

一项研究中招募的受试者符合接种前宫颈标本中高危型 HPV 阴性, HPV16, 18 型血清学抗体阴性且细胞学检测结果正常; 该试验共纳入 1 113 例 15~25 岁合格受试者, 至平均随访时间为 5.9 年时的预防 HPV16, 18 相关 CIN2+ 的效力为 100% (98.67% CI: 28.4, 100), 预防 HPV16, 18 相关 12 个月持续感染的效力为 100% (98.67% CI: 74.4, 100)。

另一项研究中招募受试者不考虑接种前是否感染 HPV, 接种前采集宫颈标本和血清学标本用于 HPV DNA、细胞学和抗体检测。分析时按是否感染分不同数据集进行效力评价。共 18 665 例受试者按 0.1, 6 月免疫程序接种了试验疫苗或甲肝疫苗。经过平均约 33 个月的随访发现, 在符合方案数据集人群中该疫苗预防 HPV16 或 HPV18 相关的 CIN1+、CIN2+ 和 CIN3+ 的效力分别为 91.7% (95% CI: 82.4, 96.7), 92.9% (95% CI: 79.9, 98.3) 和 80.0% (96.1% CI: 0.3, 98.1)。至临床试验方案规定的研究结束时(48 个月) 预防 HPV16、18 相关 CIN2+、CIN1+ 和 CIN3+ 的效力分别为 94.9% (95% CI: 87.7, 98.4), 92.8% (95% CI: 87.1, 96.4) 和 91.7% (95% CI: 66.6, 99.1)。预防 12 个月持续感染的效力为 91.4% (96.1% CI: 86.1, 95.0), 至临床试验方案规定的研究结束时(48 个月) 预防 12 个月持续感染的效力为 92.9% (95% CI: 89.4, 95.4)<sup>[14]</sup>。

据此 2 项试验结果, 2007 年 CERVARIX<sup>®</sup> 最初在澳大利亚上市, 批准用于 10~45 岁女性感染预防宫颈癌、持续感染以及细胞学异常(atypical squamous cells of undermined significance, ASC-US); 其中通过免疫原性桥接增加 10~14 岁和 26~45 岁女性为目标人群。2009 年 10 月在美国获批上市, 批准用于 15~25 岁女性接种以预防 HPV16, 18 相关宫颈癌、宫颈上皮内瘤样病变 2 级或以上(CIN2+)、原位癌(AIS) 和宫颈上皮内瘤样病变 1 级(CIN1)<sup>[15]</sup>。2011 年 7 月美国 FDA 批准通过免疫原性桥接试验结果将适用人群扩展至 9 岁, 同时还要求 GSK 公司在美国进行不少于 50 000 例的疫苗接种后自身免

疫疾病发生情况的随访研究<sup>[16]</sup>。

欧盟 EMA 于 2007 年 9 月 20 日批准 CERVAR-IX<sup>®</sup> 上市,并于 2011 年 5 月批准本品扩展至 9 岁及以上预防疫苗相关 HPV 型别引起宫颈、外阴和阴道部位病变以及某些致癌型 HPV 引起的宫颈癌<sup>[17]</sup>。9~14 岁之间接种 2 剂,第 2 剂须在第 1 剂接种后 5~13 个月内接种。15 岁及以上应按 0,1,6 个月免疫程序接种 3 剂。

**2.3 九价 HPV 疫苗** 九价 HPV 疫苗(GARDASIL<sup>®</sup> 9) 系由 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型 HPV 主要衣壳(L1)蛋白组成的病毒样颗粒经高度纯化、混合制得。由 Merck/MSD 公司在已上市四价 HPV 疫苗(GARDASIL<sup>®</sup>) 基础上新增 5 个 HPV 型别抗原并调整抗原含量和配比研制。有效成分:每 0.5 mL 含各型别 L1 蛋白约为 HPV 6 型 30 μg,HPV 11 型 40 μg,HPV 16 型 60 μg,HPV 18 型 40 μg,HPV 31,33,45,52,58 型各 20 μg。按 0,2,6 个月免疫程序肌肉注射 3 剂<sup>[18]</sup>。

九价 GARDASIL<sup>®</sup> 9 通过 5 个效力/免疫原性临床试验进行了评价。关键性 III 期临床效力试验采用随机、双盲、对照设计,以四价 GARDASIL<sup>®</sup> 为对照评价新增 HPV 型别 31,33,45,52 和 58 的临床保护效力。主要临床终点指标包括 CIN2+、宫颈浸润癌、VIN2+、VaIN2+、外阴癌和阴道癌,以及预防男性 HPV6,11,16,18 相关肛门病变,其他终点包括宫颈、外阴和阴道任何级别病变、持续感染和细胞学异常等;通过免疫原性桥接 HPV6,11,16,18 的临床效力试验结果<sup>[18]</sup>。

主要临床效力试验(V503-001)中分别接种 GARDASIL<sup>®</sup> 9 和 GARDASIL<sup>®</sup> 的受试者为 7 106 例和 7 109 例,为期 42 个月的随访显示,预防新增 HPV 型别(HPV31,33,45,52,58)相关的 CIN2+、宫颈癌、VIN2+、VaIN2+、外阴癌和阴道癌等联合终点的效力为 96.7%(95% CI: 80.9,99.8),预防新增 HPV 型别相关的 CIN1+ 的效力为 98.6%(95% CI: 92.4,99.9),预防新增 HPV 型别相关的 CIN2+ 的效力为 96.3%(95% CI: 79.5,99.8),预防新增 HPV 型别相关的外阴和阴道疾病的效力为 93.8%(95% CI: 61.5,99.7) 本品预防新增 HPV 型别相关的 6 个月和 12 个月持续感染的效力分别为 96.2%(95% CI: 94.4,97.5)、96.1%(95% CI: 93.7,97.9)<sup>[18]</sup>。

2014 年 12 月 10 日,美国 FDA 批准 GARDASIL<sup>®</sup> 9 用于 9~26 岁女性用于 HPV16,18,31,

33,45,52 和 58 相关的宫颈癌、外阴癌、阴道癌和肛门癌;HPV6,11 相关的尖锐湿疣,以及相关型别引起的癌前病变和不典型增生;还批准 GARDASIL<sup>®</sup> 9 用于 9~15 岁男性预防肛门癌及相关 HPV 型别引起的尖锐湿疣<sup>[19]</sup>。2015 年 6 月 10 日 EMA 批准 GARDASIL<sup>®</sup> 9 上市用于 9 岁及以上人群,预防子宫颈、外阴、阴道和肛门部位癌症及癌前病变,还包括预防特定型别相关的尖锐湿疣<sup>[20]</sup>。

**2.4 HPV 疫苗的安全性和使用的局限性** 以上 3 种 HPV 疫苗注册临床试验数据显示,非常常见的全身不良反应有疲乏、头痛、肌痛;常见的全身不良反应有发热( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )、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。非常常见的局部不良反应有注射部位疼痛、发红和肿胀,偶见硬结。以上大部分不良反应程度为轻至中度,且短期内可自行缓解。

说明书中警示接种 HPV 疫苗可能导致晕厥或血管迷走神经反应,有时还伴有强直-阵挛性发作。为防摔倒,建议受种者接种后观察 15 min。

2013 年因发生复合型局部疼痛综合征事件,日本厚生劳动省最终将 HPV 疫苗接种策略由 EPI 调整为自愿接种。2015 年 7 月 EMA 考虑 HPV 疫苗接种与复合型局部疼痛综合征(CRPS)和体位性心动过速(POTS)的可疑潜在风险,启动了对 HPV 疫苗的安全性再评价工作;2016 年 4 月 EMA 通过审查来自上市前临床试验和上市后监测报告的药物警戒数据,认为尚没有证据表明 HPV 疫苗与 CRPS 或 POTS 间存在因果关系,并认为接种 HPV 疫苗的获益仍旧大于风险。

由于目前研发上市的 HPV 疫苗未涵盖所有的高危型别,接种以上所述 3 种 HPV 疫苗不能保护所有高/低危型别所致相关肿瘤或疾病;因此美国 FDA 批准上市 HPV 疫苗说明书中明确以下 9 个局限性:① 接种本疫苗不能取消/终止女性长期持续的宫颈癌筛查(二级预防措施)。② 接种本疫苗不能取消/终止推荐的肛门癌筛查。③ 本疫苗不能保护已感染 HPV 的个体。④ 本疫苗不能保护对应型别以外其他型别的相关疾病。⑤ 本疫苗不能治疗说明书所描述部位相关型别导致的疾病。⑥ 本疫苗尚未证实能够保护对应型别以外 HPV 导致的外阴、阴道和肛门癌。⑦ 本疫苗不能保护非 HPV 导致的相关疾病。⑧ 本疫苗不能保护所有受种者。⑨ 本疫苗对于 26 岁以上人群的 CIN2+ 保护效果尚

未得到证实。

### 3 小结

由于2级及以上中、重度组织病理学病变(包括 CIN2+、VIN2+、VaIN2+)和 AIS 是发生鳞癌和腺癌的必经过程,发现并处置病变可预防癌症发生,因此采用 CIN2/3 和 AIS 癌前病变作为预防宫颈癌的替代终点。

世界卫生组织最新的2014年版 HPV 疫苗立场文件中推荐9~13岁的女孩作为该疫苗首要的接种人群,较大的女性青少年和年轻妇女作为次要考虑的人群。同时还明确临床效力试验可以证明有效预防 CIN3,但目前尚缺乏该疫苗预防宫颈癌效力的数据<sup>[21]</sup>。Crosbie 等<sup>[4]</sup>认为 CIN3 在临床上与宫颈癌最为相关,是用于筛查和疫苗临床试验最好的宫颈癌替代终点指标。

综上所述,3个已上市的 HPV 疫苗国外注册临床试验时均采用2级及以上中、重度组织病理学病变(包括 CIN2+、VIN2+、VaIN2+ 和 AIS 等)作为可接受的替代终点,评估预防相关癌症的临床保护效力,这也是目前全球主流国家监管机构对 HPV 疫苗普遍认可的临床终点评价指标。值得关注的是,国外最近上市的九价 HPV 疫苗仍然采用同样的组织病理学替代终点开展临床保护效力试验用于支持上市申请。

对于因为伦理学考虑等原因无法进行临床保护效力试验的青少年人群可以通过免疫原性桥接其他年龄段的效力试验结果;当在已上市 HPV 疫苗基础上新增其他 HPV 型别抗原以扩大疫苗保护范围时,可仅对疫苗新增 HPV 型别的临床保护效力进行评估。

HPV 疫苗是首个批准预防癌症的疫苗,通过回顾3个已上市疫苗近10年国外关键性临床试验的设计思路和分析研究数据结果,为国内同类 HPV 疫苗的临床研发提供参考。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens [J]. *Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2012, 100( PtB): 255-295.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [3] FERLAY J, SHIN H, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.

- [4] CROSBIE EJ, EINSTEIN MH, FRANCESCHI S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. *Lancet*, 2013, 382(9895): 889-899.
- [5] CHEN W, ZHANG X, MOLIJN A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18 [J]. *Cancer Causes & Control*, 2009, 20(9): 1705-1713.
- [6] ZHAO F, ZHU F, CHEN W, et al. Baseline prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Chinese women aged 18~25 years enrolled in a clinical trial [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(11): 2604-2611.
- [7] ZHOU J, SUN XY, STENZEL DJ, et al. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles [J]. *Virology*, 1991, 185(1): 251-257.
- [8] FDA. Gardasil-Human Papillomavirus Quadrivalent (types 6, 11, 16 and 18) Vaccine, Recombinant Package Insert [EB/OL]. [2016-06-01]. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM11263.pdf>.
- [9] Approval Letter-Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant [EB/OL]. (2006-06-08). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm11283.htm>.
- [10] Approval Letter-Gardasil [EB/OL]. (2008-09-12). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm11270.htm>.
- [11] Approval Letter-Gardasil [EB/OL]. (2009-10-16). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm186991.htm>.
- [12] Approval Letter-Gardasil [EB/OL]. (2010-12-22). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm238074.htm>.
- [13] EMA. Gardasil product information [EB/OL]. (2009-09-25). [2016-06-01]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf).
- [14] FDA. Cervarix-Human Papillomavirus Bivalent (types 16 and 18) Vaccine, Recombinant Package Insert [EB/OL]. [2016-06-01]. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM186981.pdf>.
- [15] Approval Letter-Cervarix [EB/OL]. (2009-10-16). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm186959.htm>.
- [16] Approval Letter-Cervarix [EB/OL]. (2011-07-19). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm264440.htm>.
- [17] EMA. Cervarix product information [EB/OL]. (2009-12-02). [2016-06-01]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf).
- [18] FDA. Gardasil9-Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant Package Insert [EB/OL]. [2016-06-01]. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>.
- [19] Approval Letter-GARDASIL 9 [EB/OL]. (2014-12-10). <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426520.htm>.
- [20] EMA. Gardasil9 product information [EB/OL]. (2015-07-03). [2016-06-01]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003852/WC500189111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf).
- [21] Human papillomavirus vaccines. WHO position paper [J]. *Weekly Epidemiol Record*, 2014, 89(43): 465-492.

编辑:王宇梅/接受日期:2016-07-20

