

嘉喜[®]

[九價人類乳突病毒(第6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58型)基因重組疫苗]

GARDASIL[®] 9

[Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

Tracer number: -V503-TWN-2018-016816
usp1-v503-i-1610r004

衛部函疫輸字第001001號
本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途

女孩及女性

GARDASIL 9為一適合9-26歲之女孩及女性施打之疫苗，可用以預防下列由人類乳突病毒(HPV)所引起的病變：

- 第16, 18, 31, 33, 45, 52及58型 HPV所引起的子宮頸癌
- 第6及11型 HPV所引起的生殖器疣(尖型濕疣)
- 第6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52及58型HPV所引起的第1級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 1)、第2級與第3級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 2/3)
- 第6, 11, 16, 18型HPV所引起的子宮頸原位腺癌(AIS)、第2級與第3級外陰上皮內贅瘤(VIN 2/3)、第2級與第3級陰道上皮內贅瘤(VaIN 2/3)

男孩與男性

GARDASIL 9適用於9-26歲的男孩與男性，藉以預防第6與11型HPV所引起的生殖器疣(尖形濕疣)

1.2 使用及有效性的限制

健康照護人員應告知病患、父母或監護人，接種疫苗並不能排除女性繼續接受建議之子宮頸癌篩檢的必要性。接種GARDASIL 9的女性應依據照規範繼續接受子宮頸癌篩檢[參見病患諮詢須知(14)]。

曾被健康照護人員建議進行肛門癌篩檢的人，接種GARDASIL 9後不可停止肛門癌篩檢[參見病患諮詢須知(14)]。

對先前已因性行為而感染疫苗HPV型別的人，GARDASIL 9尚未證實可預防該HPV型別所引起的疾病。

GARDASIL 9尚未證實可預防由第6、11、16、18、31、33、45、52及58型以外之HPV型別所引起的疾病。

GARDASIL 9並不適用於治療外生殖器病變、子宮頸癌、外陰癌、陰道癌、肛門癌、子宮頸上皮內贅瘤、外陰上皮內贅瘤、陰道上皮內贅瘤、肛門上皮內贅瘤。

GARDASIL 9並不能預防非由HPV所引起的生殖器疾病。

接種GARDASIL 9疫苗可能無法對所有的疫苗接種者都產生保護作用。

目前尚未評估過GARDASIL 9用於超過26歲者的安全性及有效性。

2 用法用量

2.1 劑量

GARDASIL 9應依下列時間表以肌肉注射的方式施打劑0.5毫升的劑量。

年齡	施打方案	施打時間
9至14歲	2劑	0, 6–12個月*
	3劑	0, 2, 6個月
15至26歲	3劑	0, 2, 6個月

* 若第二劑施打時間距離第一劑小於5個月，則需於距離第二劑施打後至少4個月後施打第三劑 [請見臨床試驗章節 12.2及12.6]。

GARDASIL 9 應按照公定建議施打方式使用。

2.2 用法

僅供肌肉注射使用。

使用前請充分搖勻。在使用之前必須徹底搖勻，使疫苗保持懸浮液的狀態。GARDASIL 9不可稀釋使用或與其他疫苗混合使用。在徹底搖勻之後，GARDASIL 9會形成白色的混濁液體。在溶液與容器許可的情況下，注射用的藥品在使用前應先目視檢查是否有微粒異物或變色的現象。如果該產品有微粒異物或出現變色的現象，請勿使用。

GARDASIL 9應以肌肉注射的方式施打於上臂的三角肌區域，或是大腿前外側區域較高的部位。

施打後應觀察15分鐘 [參見警語及注意事項(5)]。

單劑裝小瓶的用法

使用一套無菌的針頭與針筒從單劑裝小瓶中抽出0.5毫升劑量的疫苗，並立即使用。

預充填充式針筒的用法

本包裝不含針頭。使用前請充分搖勻。以順時鐘方向旋轉的方式安裝針頭，直到針頭牢牢固定在針筒上。依標準程序將全部內容物注入體內。

2.3 對先前曾接種GARDASIL[®]的人施打GARDASIL 9

已接種GARDASIL 9的人，建議以GARDASIL 9完成整個疫苗施打療程。

曾針對先前已完成GARDASIL 3劑接種系列的人評估GARDASIL 9的安全性及免疫生成性[參見不良反應(6.1)與臨床研究(12.4)]。目前尚未針對GARDASIL 9進行過混合使用HPV疫苗以評估可交換性的研究。

3 劑型與含量規格

GARDASIL 9為一肌肉注射用懸液劑，有0.5毫升單劑裝小瓶和預充填充式針筒兩種產品。完整的組成請參見性狀說明(9)。

4 禁忌

過敏反應，包括對酵母菌(疫苗組成之一)嚴重過敏反應，或先前曾於接種一劑GARDASIL 9或GARDASIL 9之後出現過敏反應[參見性狀說明(9)]。

5 警語及注意事項

5.1 畢厥

由於接種疫苗的人可能會發生畢厥的現象，有時並會導致跌倒受傷，因此，建議施打疫苗後應觀察15分鐘。曾有在接種HPV疫苗後出現畢厥並伴有強直陣攣性動作及其他類似癲癇發作的報告。當發生畢厥並伴有強直陣攣性動作時，其持續時間通常很短暫，並且在維持平躺或頭垂仰臥姿勢(Trendelenburg position)使腦部血流灌注恢復之後，通常都可恢復正常。

5.2 過敏反應的處置

應隨時備妥適當的醫療及監督措施，以因應接種GARDASIL 9後發生過敏性反應。

5.3 患有血小板減少症或任何凝血障礙的個案

該疫苗施打於血小板減少症或任何凝血障礙的病患須謹慎，因為在這些個案肌肉內給藥後可能發生出血。

6 不良反應

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種疫苗之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種疫苗之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

有7項臨床研究曾評估過GARDASIL 9的安全性，這些研究共涵蓋15,703位接種至少一劑GARDASIL 9並接受安全性追蹤的受試者。研究1與研究3也包含3,378位接種至少一劑GARDASIL (對照疫苗)並接受安全性追蹤的受試者。受試者皆於加入試驗當天施打疫苗，並於大約2個月後及6個月後施打後續的劑次。每次施打GARDASIL 9或GARDASIL 9之後都使用疫苗接種紀錄卡(VRC)進行14天的監視，並據以評估安全性。

接受VRC輔助監視的受試者包括接種GARDASIL 9的,099位加入試驗時之年齡為16至26歲的女性及1,394位男孩及男性與5,212位9至15歲的女孩與男孩(3,436位女孩與1,776位男孩)，以及接種GARDASIL 的7,078位加入試驗時之年齡為16至26歲的女性與300位9至15歲的女孩。在GARDASIL 9的整合安全性分析族群中，16–26歲的女性受試者的種族分佈情形(56.8%為白人；25.24%為其他種族或多重種族；14.1%為亞洲人；3.9%為黑人)和9–15歲的女孩及男孩(62.0%為白人；19.2%為其他種族或多重種族；13.5%為亞洲人；5.4%為黑人)以及16–26歲男性(62.1%為白人；22.6%為其他種族或多重種族；9.8%為亞洲人；5.5% 為黑人)大致相當。在GARDASIL 9直接與GARDASIL比較的二項研究(研究1與研究3)的安全性分析族群中，GARDASIL的種族分佈情形(57.0%為白人；26.3%為其他種族或多重種族；13.6%為亞洲人；3.2%為黑人)與GARDASIL 9相當。

注射部位不良反應與全身性不良反應

在臨床研究期間，每次施打GARDASIL 9之後都進行5天的VRC輔助監視，藉以徵集(solicited)注射部位反應(疼痛、腫脹及紅斑)和口溫等方面的資料。在研究1 (16至26歲的女孩和女性)與研究3 (9至15歲的女孩)中，投予每劑GARDASIL 9後5天內所發生的這些徵集而得之不良反應的發生率與嚴重度，以及和GARDASIL比較的結果如表1所示。在接種GARDASIL 9的受試者中，3個通報時間的注射部位疼痛發生率大致相同。注射部位腫脹與注射部位紅斑的發生率在每次施打後續劑次的GARDASIL 9之後都有升高的現象。接種GARDASIL 9者的注射部位反應發生率在數值上高於接種GARDASIL的人。

表1：接種每劑GARDASIL 9後5天內所發生的徵集而得之注射部位不良反應與全身性不良反應的發生率(%)與嚴重度，以及和GARDASIL比較的結果(研究1和3)

	GARDASIL 9				GARDASIL			
	第1劑後	第2劑後	第3劑後	任一劑後	第1劑後	第2劑後	第3劑後	任一劑後
16至26歲的女孩和女性								
注射部位不良反應	N=7069	N=6997	N=6909	N=7071	N=7076	N=6992	N=6909	N=7078
疼痛，任何程度	70.7	73.5	71.6	89.9	58.2	62.2	62.6	83.5
疼痛，重度	0.7	1.7	2.6	4.3	0.4	1.0	1.7	2.6
腫脹，任何程度	12.5	23.3	28.3	40.0	9.3	14.6	18.7	28.8
腫脹，重度	0.6	1.5	2.5	3.8	0.3	0.5	1.0	1.5
紅斑，任何程度	10.6	18.0	22.6	34.0	8.1	12.9	15.6	25.6
紅斑，重度	0.2	0.5	1.1	1.6	0.2	0.2	0.4	0.8
全身性不良反應	n=6995	n=6913	n=6743	n=7022	n=7003	n=6914	n=6725	n=7024
體溫≥100°F	1.7	2.6	2.7	6.0	1.7	2.4	2.5	5.9
體溫≥102°F	0.3	0.3	0.4	1.0	0.2	0.3	0.3	0.8
9至15歲的女孩								
注射部位不良反應	N=300	N=297	N=296	N=299	N=299	N=299	N=294	N=300
疼痛，任何程度	71.7	71.0	74.3	89.3	66.2	66.2	69.4	88.3
疼痛，重度	0.7	2.0	3.0	5.7	0.7	1.3	1.7	3.3
腫脹，任何程度	14.0	23.9	36.1	47.8	10.4	17.7	25.2	36.0
腫脹，重度	0.3	2.4	3.7	6.0	0.7	2.7	4.1	6.3
紅斑，任何程度	7.0	15.5	21.3	34.1	9.7	14.4	18.4	29.3
紅斑，重度	0	0.3	1.4	1.7	0	0.3	1.7	2.0
全身性不良反應	n=300	n=294	n=295	n=299	n=299	n=297	n=291	n=300
體溫≥100°F	2.3	1.7	3.0	6.7	1.7	1.7	0	3.3
體溫≥102°F	0	0.3	1.0	1.3	0.3	0.3	0	0.7

16至26歲之女孩和女性的資料係源自研究1 (NCT00543543)，9至15歲之女孩的資料則是源自研究3 (NCT01304498)。

N=接種疫苗並接受安全性追蹤的受試者人數

n=有體溫資料的受試者人數

疼痛，任何程度=輕度、中度、重度或嚴重度不明

疼痛，重度=失能，無法工作或進行日常活動

腫脹，任何程度=任何大小或大小不明

腫脹，重度=最大直徑超過2英寸

紅斑，任何程度=任何大小或大小不明

紅斑，重度=最大直徑超過2英寸

在研究1與研究3中，於GARDASIL 9或GARDASIL 9接種者中所觀察到的非徵集而得且發生率至少為1%的注射部位不良反應與全身性不良反應(由研究者評估與疫苗相關)列於表2。有少數受試者於接種其中一種疫苗後因發生不良反應而停止參與研究(GARDASIL 9為0.1% vs. GARDASIL 9為0.1%)。

表2：接種每一劑GARDASIL 9後之發生頻率高於1.0%的非徵集而得之注射部位不良反應與全身性不良反應的發生率(%)，以及和GARDASIL比較的結果(研究1和3)

	16至26歲的女孩和女性		9至15歲的女孩	
	GARDASIL 9 N=7071	GARDASIL N=7078	GARDASIL 9 N=299	GARDASIL N=300
注射部位不良反應(接種疫苗後1至5天，任一劑次)				
搔癢	5.5	4.0	4.0	2.7
瘀傷	1.9	1.9	0	0
血腫	0.9	0.6	3.7	4.7
腫塊	1.3	0.6	0	0
出血	1.0	0.7	1.0	2.0
硬塊	0.8	0.2	2.0	1.0
溫熱感	0.8	0.5	0.7	1.7
其他注射部位反應	0.6	0.6	0.3	1.0
全身性不良反應(接種疫苗後1至15天，任一劑次)				
頭痛	14.6	13.7	11.4	11.3
發燒	5.0	4.3	5.0	3.7
噁心	4.4	3.7	3.0	2.7
暈眩	3.0	2.8	0.7	0.7
疲憊	2.3	2.1	0	2.7
腹瀉	1.2	1.0	0.3	0
口腔疼痛	1.0	0.6	2.7	0.7
肌痛	1.0	0.7	0.7	0.7
上腹痛	0.7	0.8	1.7	1.3
上呼吸道感染	0.1	0.1	0.3	1.0

16至26歲之女孩和女性的資料係源自研究1 (NCT00543543)，9至15歲之女孩的資料則是源自研究3 (NCT01304498)。

N=接種疫苗並接受安全性追蹤的受試者人數

在一項針對639位男孩與1,878位女孩(9至15歲)所進行的非對照性臨床試驗中(研究2)，在接種每劑GARDASIL 9後所發生的徵集而得之不良反應的發生率與嚴重度方面，男孩與女孩大致相同。在9至15歲的女孩中，徵集而得與非徵集而得之注射部位不良反應與全身性不良反應的發生率及9至15歲的女孩大致相同。這項研究中之男孩所通經的徵集而得與非徵集而得之不良反應如表3所示。

在另一無對照性的臨床試驗(研究7)，1394位男孩及男性與1075位女孩及婦女(16–26歲)，接種每劑GARDASIL 9後，16至26歲之女孩和婦女所發生的徵集而得與非徵集而得之不良反應發生率與研究1相似。此試驗中16至26歲男孩和男性所發生的徵集而得與非徵集而得之不良反應發生率列於表3。

表3：在接種Gardasil 9的9至15及16–26歲的男孩與男性中，徵集而得與非徵集而得*之注射部位不良反應與全身性不良反應的發生率(%) (研究2和7)

	GARDASIL 9
16–26歲男孩及男性	
N=1394	
徵集而得的不良反應(任何一劑量接種後1–5天)	
任何注射部位疼痛	63.4
注射部位嚴重疼痛	0.6
任何注射部位紅斑	20.7
注射部位嚴重紅斑	0.4
任何注射部位腫脹	20.2
注射部位嚴重腫脹	1.1
口溫≥100.0°F†	4.4
口溫≥102°F	0.6
非徵集而得的注射部位之不良反應(任何一劑量接種後1–5天)	
注射部位過敏	1.0
注射部位發癢	1.0
非徵集而得的全身性不良反應(任何一劑量接種後1–15天)	
頭痛	7.3
發燒	2.4
疲勞	1.4
頭昏	1.1
噁心	1.0
9–15歲男孩	
N=639	
徵集而得的不良反應(接種疫苗後1–5天，任一劑次)	
任何注射部位疼痛	71.5
注射部位嚴重疼痛	0.5
任何注射部位紅斑	24.9
注射部位嚴重紅斑	1.9
任何注射部位腫脹	26.9
注射部位嚴重腫脹	5.2
口溫≥100.0°F†	10.4
口溫≥102°F	1.4
非徵集而得的注射部位不良反應(接種疫苗後1–5天，任一劑次)	
注射部位血腫	1.3
注射部位硬塊	1.1
非徵集而得的全身性不良反應(接種疫苗後1–15天，任一劑次)	
頭痛	9.4
發燒	8.9
噁心	1.3

GARDASIL 9 9–15歲男孩的資料係源自研究2 (NCT00943722)；GARDASIL 9 之16–26歲男孩的資料係源自研究7 (NCT01651949)

* 通報頻率高於1%的非徵集而得的不良反應

N=接種疫苗並接受安全性追蹤的受試者人數

† 口溫：9–15歲男孩口溫資料的受試者人數N=637；16–26歲男孩及男性口溫資料受試者人數：N=1386

任何疼痛：輕微、中度、嚴重、或未知強度

嚴重疼痛：失去工作或執行日常活動的能力

任何腫脹：任何規模大小或未知規模大小

嚴重腫脹：最大尺寸大於2英寸時

任何紅斑：任何規模大小或未知規模大小

嚴重紅斑：最大尺寸大於2英寸時

臨床研究中的嚴重不良事件

曾就7項整合在一起的GARDASIL 9臨床研究，收集整個研究期間(接種最後一劑後1個月至48個月)所發生的嚴重不良事件。在15,705位接種GARDASIL 9並接受安全性追蹤的受試者中，有354位通報發生嚴重不良事件；相當於受試族群的2.3%。做為比較，在7,378位接種GARDASIL 9並接受安全性追蹤的受試者中，有185位通報發生嚴重不良事件；相當於受試族群的2.5%。有4位GARDASIL 9接種者各通報發生至少一種確定與疫苗相關的嚴重不良事件。與疫苗相關的嚴重不良反應包括發燒、對疫苗過敏、氣喘惡化及頭痛。

整體研究族群中的死亡病例

在各項臨床研究中曾發生10個死亡病例(GARDASIL 9組與GARDASIL 9組各有5例)；並無任何病例被評定為與疫苗相關。GARDASIL 9組中的死亡導因包括交通意外1例、自殺1例、急性淋菌性白淋病1例、低血容性敗血性休克1例、以及1個在接種最後一劑GARDASIL 9的678天後不明原因猝死的病例。GARDASIL對照組中的死亡導因包括交通意外1例、飛機失事1例、腦出血1例、糖傷1例、以及胃癌惡1例。

全身性自體免疫疾病

所有的GARDASIL 9臨床試驗都曾針對受試者評估是否發生可能意味全身性免疫疾病的新症狀。整體而言，有2.2% (351/15,703)的GARDASIL 9接種者與3.3% (240/7,378)的GARDASIL 9接種者曾通報發生可能意味全身性免疫疾病的新症狀，這和過往臨床試驗中接種GARDASIL 9或AAHS對照劑或食鹽水安慰劑後的通報率大致相當。

對先前曾接種GARDASIL 9的人施打GARDASIL 9的臨床試驗經驗

有一項臨床研究(研究4)曾針對先前接種過3劑GARDASIL 9的12至26歲的女孩及女性評估GARDASIL 9的安全性。最後一次施打GARDASIL 9與首次施打GARDASIL 9之間的時間間隔約為12至36個月。受試者分別施打GARDASIL 9或食鹽水安慰劑，這些受試者在每次施打GARDASIL 9或食鹽水安慰劑之後都進行14天的疫苗接種紀錄卡(VRC)輔助監視，藉以評估安全性。接受監視的受試者包括608位接種GARDASIL 9的受試者及305位接種食鹽水安慰劑的受試者。僅有少數(0.5%)接種GARDASIL 9的受試者因發生不良反應而中斷試驗。在GARDASIL 9接種者中，發生率至少為1.0%且高於食鹽水安慰劑接種者中之發生率的疫苗相關不良反應如表4所示。整體而言，除了先前曾接種GARDASIL 9中之注射部位腫脹及紅斑的發生率在數值上較高之外，先前曾接種GARDASIL 9之GARDASIL 9接種者中的安全性概況和先前未曾接種HPV疫苗之GARDASIL 9接種者大致相同(表1和表4)。

表4：在先前曾接種GARDASIL 9並於試驗中接種GARDASIL 9或食鹽水安慰劑的受試者(12至26歲的女孩與女性)中，徵集而得與非徵集而得*之注射部位不良反應與全身性不良反應的發生率(%) (研究4)

	GARDASIL 9 N=608	食鹽水安慰劑 N=305
徵集而得的不良反應(接種疫苗後1–5天，任一劑次)		
注射部位疼痛	90.3	38.0
注射部位紅斑	42.3	8.5
注射部位腫脹	49.0	5.9
口溫≥100.0°F†	6.5	3.0
非徵集而得的注射部位不良反應(接種疫苗後1–5天，任一劑次)		
注射部位發癢	7.7	1.3
注射部位血腫	4.8	2.3

注射部位反應	1.3	0.3
注射部位腫塊	1.2	0.7
非徵集而得的全身性不良反應(接種疫苗後1–15天，任一劑次)		
頭痛	19.6	18.0
發燒	5.1	1.6
噁心	3.9	2.0
暈眩	3.0	1.6
上腹痛	1.5	0.7
流行性感冒	1.2	1.0

GARDASIL 9與食鹽水安慰劑的資料係源自研究4 (NCT01047345)

* 通報頻率高於1%的非徵集而得的不良反應

N=接種疫苗並接受安全性追蹤的受試者人數

† 口溫：有體溫資料的受試者人數，GARDASIL 9組N=604，食鹽水安慰劑組N=304

與Menactra及Adacel併用的安全性

一項隨機分組研究(研究5)曾針對1,241位平均年齡為12.2歲的男孩(n=620)和女孩(n=621)評估將GARDASIL 9與Menactra [四價腦膜炎雙球菌(A、C、Y及W-135型)多醣體與白喉類毒素結合疫苗]及Adacel [破傷風破傷風類毒素、減量白喉類毒素、非細胞型百日咳混合疫苗(Tdap)]同時施打時的安全性[參見臨床研究(12.5)]。

在1,237位接種疫苗的男孩和女孩中，有1,220位接受注射部位不良反應安全性追蹤。除了同時施打組中的GARDASIL 9注射部位腫脹通報率(14.4%)較非同時施打組(9.4%)升高之外，同時施打組與非同時施打組(接種GARDASIL 9的時間與接種Menactra及Adacel的時間間隔1個月)的注射部位不良反應發生率大致相當。注射部位腫脹方面的不良反應大部份都屬於輕至中度的反應。

6.2 上市後的使用經驗

蛋白、20微克的HPV第33型L1蛋白、20微克的HPV第45型L1蛋白、20微克的HPV第52型L1蛋白、以及20微克的HPV第58型L1蛋白。

每0.5毫升劑量的疫苗中也含有約500微克的鈉(AAHS)、9.56毫克氯化鈉、0.78毫克之L-組胺酸、50微克的聚山梨醇酯80、35微克的碳酸鈉以及注射用水。本品不含防腐劑或抗生素。

徹底搖勻後的GARDASIL 9為白色的混濁液體。

10 臨床藥理學

10.1 作用機轉

HPV只會感染人類。以類似之動物乳突病毒所進行的動物研究顯示，L1 VLP疫苗的預防效果可能和引發體液免疫反應有關。在人類方面，GARDASIL 9對疫苗HPV型別所引起的肛門生殖器疾病的預防效果一般認為可歸因於疫苗所誘發的體液免疫反應，但確切的保護機轉仍然不明。

11 非臨床毒理學

11.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未評估過GARDASIL 9引發致癌性或基因毒性的可能性。

生殖力

對母鼠施打一劑約相當於240倍人類劑量(以毫克/公斤為比較基礎)的GARDASIL 9之後，對交配能力、生育力、或胚胎/胎兒的存活能力皆無任何影響。

發育

對母鼠施打一劑約相當於160倍人類劑量(以毫克/公斤為比較基礎)的GARDASIL 9之後，對子代的發育、行為、繁殖能力或生育力皆無任何影響。可對肛門9種HPV型別的抗體在懷孕期間與哺乳期間會轉移至子代體內。

12 臨床研究

在這些研究中，血清陽性的定義為特定HPV型別之抗HPV抗體的效價大於或等於預設的血清狀態分界點。血清陰性的定義則為特定HPV型別之抗HPV抗體的效價低於預設的血清狀態分界點。血清狀態分界點係指高於分析定置下限並可確實區別血清樣本的抗體效價，分類的標準為臨床上升發生HPV感染的可能性，以及舊版競爭性Luminex免疫分析(cLIA)的陽性或陰性狀態。9種疫苗HPV型別之定量下限與血清狀態分界點如表5所示。PCR陽性的定義為可檢出特定HPV型別的DNA。PCR陰性的定義為無法檢出特定HPV型別的DNA。複合式HPV PCR分析對9種疫苗HPV型別的檢測下限為每次試驗5至34套(限兩管DNA)。

表5：GARDASIL 9之HPV型別的競爭性Luminex免疫分析(cLIA)定量下限與血清狀態分界點

HPV型別	cLIA定量下限 (mMU [‡] /mL)	cLIA血清狀態分界點 (mMU [‡] /mL)
HPV 6	16	30
HPV 11	6	16
HPV 16	12	20
HPV 18	8	24
HPV 31	4	10
HPV 33	4	8
HPV 45	3	8
HPV 52	3	8
HPV 58	4	8

^{*} mMU=milli-Merck Units

12.1 GARDASIL的預防效果相關資料

請參見GARDASIL仿單。

12.2 GARDASIL 9的臨床試驗

有7項臨床試驗曾針對GARDASIL 9施打三劑的預防效果及/或免疫生成性進行評估。研究1乃是評估GARDASIL 9對於HPV相關之子宮頸、外陰及陰道疾病的預防效果，並使用GARDASIL做為對照疫苗。

GARDASIL 9之預防效果分析的評估對象為符合計畫書預防效果分析條件(PPE)的族群，亦即一年內接受完整三劑疫苗接種且未明顯偏離研究計畫書規定事項，以及接種第一劑前未感染相關HPV型別(依據血清檢查與子宮頸陰道樣本的PCR試驗結果)，且一直到接種第3劑後1個月(即第7個月)仍維持相關HPV型別PCR陰性的16至26歲之女孩及女性。整體而言，第一劑時約有52%的受試者在所有疫苗HPV型別的PCR試驗與血清檢查中皆呈陰性反應。

針對第31、33、45、52及58型HPV的主要預防效果分析係以一個綜合終點指標為基礎，此綜合終點指標包含子宮頸上皮內贅瘤(CIN) 2、CIN 3、原位腺癌(AIS)、侵襲性子宮頸癌、外陰上皮內贅瘤(VIN) 2/3、陰道上皮內贅瘤(VaIN) 2/3、外陰癌和陰道癌。其他的終點評估指標包括任何等級的子宮頸、外陰和陰道疾病、持續性感染、細胞學異常及侵入性治療。在所有的終點指標中，GARDASIL 9對第31、33、45、52及58型HPV的預防效果都是以和GARDASIL比較的方式進行評估。因為發生率低的緣故，並未評估GARDASIL 9對第31、33、45、52及58型HPV所引起之肛門病變的預防效果。

針對接種GARDASIL 9後與接種GARDASIL後之型別特异性抗體的幾何平均效價(GMTs)進行比較，藉以評估對第6、11、16及18型HPV所引起之疾病的預防效果(研究1與研究3)。GARDASIL 9對9至15歲之女孩的有效性是依照針對與16至26歲之女孩及女性接種GARDASIL 9後之型別特异性抗體的GMTs相比較結果來推斷。免疫生成性分析的進行對象為符合計畫書免疫生成性分析條件(PPI)的族群，亦即在加入研究1年內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、於試驗計畫書規定期間接受血清抗體檢測，於接種第1劑前未感染相關HPV型別【PCR試驗成陰性(16至26歲女孩及女性；研究1及2)與血清檢查呈陰性(研究1、2、3、5,7及8)；在16至26歲之女孩及女性(研究1及2)尚須維持PCR試驗呈現HPV陰性至第7個月。

關於3劑的施打方案，第二劑為兩個月(±三週)，第三劑為六個月(±四週)；關於2劑施打方案，第二劑為6或12個月(±四週)。用於評估抗體反應的血清收集的預定日範圍是最後一次給藥後21至49天。

研究1係針對16至26歲之女孩及女性評估GARDASIL 9的免疫生成性，以及對第6、11、16、18、31、33、45、52和58型HPV所引起之感染與疾病的預防效果。研究2係針對9至15歲的男孩與女孩及16至26歲之女性評估GARDASIL 9的免疫生成性。研究3係針對9至15歲之女孩評估GARDASIL 9的免疫生成性，並和GARDASIL進行比較。研究4係評估對12至26歲且先前曾接種GARDASIL之女孩及女性施打GARDASIL 9的效果。研究5則是針對11至15歲的男孩與女孩評估將GARDASIL 9與Menactra及Adacel同時併用的效果。這5項臨床試驗一共評估了12,233位接種GARDASIL 9的受試者(8,048位加入研究時之年齡為16至26歲[平均年齡為21.8歲]的女孩及女性；2,927位加入研究時之年齡為9至15歲[平均年齡為11.9歲]的女孩；以及1,258位加入研究時之年齡為9至15歲[平均年齡為11.9歲]的男孩)。研究7評估了GARDASIL 9在男孩和男性的免疫抗原性，其中包括1,106自我認為為異性戀男性(HM)和313自我認為有與男性發生性行為的男性(MSM)。16至26歲的受試者(平均年齡分別為20.8歲及22.2歲)以及1,101女孩和女性16至26歲受試者(平均年齡21.3歲)。研究9評估了GARDASIL 9與GARDASIL於16至26歲男性的免疫抗原性，249人接種GARDASIL 9 (平均年齡為20.8歲)，251人名接種GARDASIL (平均年齡為21.3歲)。

臨床試驗中的16至26歲之女孩及女性中的種族分佈情形如下：56.8%為白人；25.24%為其他種族；14.1%為亞洲人；3.9%為黑人。臨床試驗中的9至15歲之女孩中的種族分佈情形如下：60.3%為白人；19.3%其他種族；13.5%亞洲人；7.0%為黑人。臨床試驗中的9至15歲之男孩中的種族分佈情形如下：46.6%為白人；34.3%其他種族；13.3%亞洲人；5.9%為黑人。在臨床試驗中的16至26歲的男孩和女性的種族分佈如下：62.1%為白人；22.6%為其他種族；9.8%為亞洲人；和5.5%為黑人。

有一項評估施打兩劑GARDASIL 9的臨床試驗(Study 8)：此試驗評估9到14歲接種2劑GARDASIL 9的男孩跟女孩，及9-14歲與16-26歲接種3劑GARDASIL 9 的女孩與婦女；(N=1518；753名女孩；451名男孩和314名婦女)。9-14歲的男孩和女孩的平均年齡為11.5歲；16至26歲女孩及婦女的平均年齡為21.0歲。在此試驗中，種族分佈情形如下：61.1%為白人、16.3%為亞洲人、13.3%為其他人種、8.9%為黑人。

12.3 在16至26歲之女孩及女性中對第31、33、45、52及58型HPV的預防效果

佐證GARDASIL 9對第31、33、45、52及58型HPV之預防效果的研究

有一項活性疫苗對照性、雙盲、隨機分組的臨床研究(研究1)曾針對16至26歲之女孩及女性評估GARDASIL 9的預防效果。這項研究共涵蓋14,204位(GARDASIL 9組7,099位；GARDASIL組7,105位)加入研究並接種疫苗但尚未預先篩檢是否感染HPV的女性。受試者在接種最後一劑疫苗後的中位追蹤時間為40個月(範圍：0至64個月)。

主要的預防效果評估係以一個綜合臨床終點指標為基礎，此項綜合終點指標包含第31、33、45、52及58型HPV所引起的子宮頸癌、外陰癌、陰道癌、CIN 2/3或AIS、VIN 2/3及VaIn 2/3。預防效果的評估對象為PPE族群，亦即接種第1劑前的相關HPV型別血清檢查與子宮頸陰道樣本PCR試驗皆呈陰性反應，且一直到第7個月仍維持相關HPV型別PCR陰性的16至26歲之女孩及女性。並進一步針對第31、33、45、52及58型HPV所引起的CIN 1、外陰與陰道疾病(任何等級)等臨床終點指標評估預防效果。此外，這項研究也評估了GARDASIL 9對與第31、33、45、52及58型HPV相關之Papanicolaou (Pap)檢驗異常、子宮頸與外生殖器切片檢查及確定性治療(包括環狀電燒切除術(LEEP)與錐狀切除術)之發生率之影響。自第9個月的回診之後開始評估所有終點指標的預防效果。

GARDASIL 9可預防第31、33、45、52及58型HPV所引起的疾病，亦可降低與第31、33、45、52及58型HPV相關的Pap檢驗異常、子宮頸與外生殖器切片檢查及確定性治療的發生率(表6)。

表6：在16至26歲之女孩及女性的PPE族群中，GARDASIL 9對第31、33、45、52及58型HPV之預防效果的分析(研究1)

疾病終點指標	GARDASIL 9 N†=7099		GARDASIL N†=7105		GARDASIL 9 的預防效果 % (95% CI)
	n‡	病例數	n‡	病例數	
第31、33、45、52、58型HPV所引起的CIN 2/3、子宮頸癌、VIN 2/3、VaIn 2/3、外陰癌及陰道癌	6016	1	6017	30	96.7 (80.9, 99.8)
第31、33、45、52、58型HPV所引起的CIN 1	5948	1	5943	69	98.6 (92.4, 99.9)
第31、33、45、52、58型HPV所引起的CIN 2/3或AIS	5948	1	5943	27	96.3 (79.5, 99.8)
第31、33、45、52、58型HPV所引起的外陰或陰道疾病	6009	1	6012	16	93.8 (61.5, 99.7)
與第31、33、45、52、58型HPV相關的ASC-US HR-HPV陽性或不良Pap[‡]檢驗異常	5881	35	5882	462	92.6 (89.7, 94.8)
與第31、33、45、52、58型HPV相關的切片檢查	6016	7	6017	222	96.9 (93.6, 98.6)
與第31、33、45、52、58型HPV相關的確定性治療[‡]	6012	4	6014	32	87.7 (85.7, 96.0)

^{*} PPE族群包含在加入研究1年內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、於接種第1劑前未感染相關HPV型別(第31、33、45、52及58型)(PCR試驗與血清檢查者呈陰性反應)，且一直到接種第3劑後1個月(第7個月)仍維持相關HPV型別PCR陰性的受試者；資料來源為研究1 (NCT00543543)。

[†] N=隨機分配至各疫苗接種組且至少接種過1劑的人數。

[‡] n=參與分析的人數。

[‡] Papanicolaou檢驗

[‡] 包括環狀電燒切除術(LEEP)與錐狀切除術

CI=信賴區間

CIN=子宮頸上皮內贅瘤；VIN=外陰上皮內贅瘤，VaIn=陰道上皮內贅瘤，AIS=原位腺癌，ASC-US=意義不明的非典型鱗狀細胞

HR=高風險

12.4 免疫生成性

具保護效力的最低抗HPV抗體效價目前尚未確定。

研究人員係採用具型別專一標準的型別特异性免疫分析法(如cLIA)來評估各疫苗HPV型別的免疫生成性。這些分析法可針對個別HPV型別檢測體內所生成的可對抗中性位表的抗體。由於這些分析法對各HPV型別的檢測標準都不相同，因此並不適合進行跨型別的比較，或是和其它分析法進行比較。免疫生成性的評估依據為(1)在相關疫苗HPV型別抗體的檢測中呈血清陽性反應的受試者比例，以及(2)幾何平均抗體效價(GMT)。

佐證GARDASIL 9對第6、11、16、18型HPV之預防效果的研究

GARDASIL 9對第6、11、16或18型HPV所引起之疾病的預防效果乃是根據研究1 (16至26歲之女孩及女性)、研究3 (9至15歲之女孩)與研究9(16至26歲男孩及男性)針對接種GARDASIL 9後與接種GARDASIL後之GMTs進行不劣性比較的結果推斷而得。在兩個疫苗接種組中，與第6、11、16或18型HPV相關之預防效果終點指標的病例數都很少，因此無法利用與這些HPV型別相關的疾病終點指標進行有意義的預防效果評估。主要分析進行對象為符合計畫書條件的族群，亦即在加入研究1年內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、且未感染HPV的受試者。未感染HPV的定義為接種第1劑前的相關HPV型別血清檢查呈陰性反應，且(研究1的16至26歲之女性受試者)接種第1劑前至第7個月期間的子宮頸陰道樣本相關HPV型別PCR試驗皆呈陰性反應。

在GARDASIL 9組的9至15歲之女孩與16至26歲的年輕女性中，第7個月的抗HPV 6、11、16及18型抗體的GMTs並不劣於GARDASIL組的對應族群(表7)。納入各HPV型別之分析的受試者都有至少99.7%在第7個月轉變為血清陽性。

在GARDASIL 9組的16至26歲男孩及男性中，第7個月的抗HPV 6、11、16及18型抗體的GMTs不劣於GARDASIL組對應族群(表7)。

 表7：在9至15歲之女孩及16至26歲女性以及男性的PPI[†]族群中，GARDASIL 9與GARDASIL在

族群	GARDASIL 9		GARDASIL		GARDASIL 9/ GARDASIL	
	N† (n‡)	GMT mMU [§] /mL	N† (n‡)	GMT mMU [§] /mL	GMT 比率	(95% CI) [¶]
抗HPV 6抗體						
9至15歲之女孩	300 (273)	1679.4	300 (261)	1565.9	1.07	(0.93, 1.23)
16至26歲之女孩及女性	6792 (3993)	893.1	6795 (3975)	875.2	1.02	(0.99, 1.06)
16至26歲男性	249 (228)	758.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	618.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45) [¶]
抗HPV 11抗體						
9至15歲之女孩	300 (273)	1315.6 (273)	300 (261)	1417.3 (261)	0.93	(0.80, 1.08)
16至26歲之女孩及女性	6792 (3995)	666.3 (3995)	6795 (3982)	830.0 (3982)	1.00	(0.77, 0.83)
16至26歲男性	249 (228)	681.7 (608.9, 763.4)	251 (226)	769.1 (683.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04) [¶]
抗HPV 16抗體						
9至15歲之女孩	300 (276)	6739.5 (276)	300 (270)	6887.4 (270)	0.97	(0.85, 1.11)
16至26歲之女孩及女性	6792 (4032)	3131.1 (4032)	6795 (4062)	3156.6 (4062)	0.99	(0.96, 1.03)

16至26歲男性	249 (234)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21) [¶]
抗HPV 18抗體						
9至15歲之女孩	300 (276)	1956.6 (276)	300 (269)	1795.6 (279)	1.08	(0.91, 1.29)
16至26歲之女孩及女性	6792 (4539)	804.6 (4539)	6795 (4541)	678.7 (4541)	1.19	(1.14, 1.23)
16至26歲男性	249 (234)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) [¶]

^{*} PPI族群包含在預設天數內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、符合於第6與第7個月間之回診間隔預設規定、於接種第1劑前未感染相關HPV型別(第6、11、16及18型)(PCR試驗[16至26歲之間的女孩及女性]與血清檢查皆呈陰性反應)、且(16至26歲之女孩及女性)直到接種第3劑後1個月(第7個月)仍維持相關HPV型別PCR陰性的受試者。16至26歲之女孩及女性的資料係源自研究1 (NCT00543543)、9至15歲之女孩的資料係源自研究3 (NCT01304498)、16至26歲男孩及男性的資料係源自於研究9 (NCT02114385)。

[†] N=隨機分配至各疫苗接種組且至少接種過1劑的人數。

[‡] n=參與分析的人數

[§] mMU=milli-Merck Units

[¶] GMT比率的95% CI下限必須大於0.67才表示具有不劣性。

CI=信賴區間

GMT=幾何平均抗體效價

cLIA=競爭性Luminex免疫分析

佐證GARDASIL 9在9至15歲之女孩及男孩中對疫苗HPV型別之預防效果的研究

GARDASIL 9在9至15歲之女孩中對疫苗HPV型別所引起之疾病的預防效果乃是根據研究2針對9至15歲之女孩接種GARDASIL 9後的GMTs和16至26歲之女孩及女性的GMTs進行其PPI族群的不劣性比較的結果推斷而得。主要分析的進行對象為符合計畫書條件的族群，亦即在加入研究1年內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、且未感染HPV的受試者。未感染HPV的定義為接種第1劑前的相關HPV型別血清檢查呈陰性反應，且(16至26歲之女性受試者)接種第1劑前至第7個月期間的子宮頸陰道樣本相關HPV型別PCR試驗皆呈陰性反應。在9至15歲的男孩中，第7個月的抗HPV抗體GMTs並不劣於16至26歲之女孩及女性中的抗HPV抗體GMTs (表8)。

GARDASIL 9在9-15歲男孩對疫苗HPV型別所引起之疾病的預防效果是根據研究2中9-15歲男孩之GMTs與研究9中GARDASIL 9組16-26歲男孩及男性的GMTs進行比較。在9至15歲的男孩中，第七個月的HPV抗體GMTs不劣於16-26歲男孩及男性的抗HPV抗體GMTs。

 表8：在16至26歲之女孩及女性與9至15歲之女孩以及9至15歲男孩的PPI[†]族群中，所有GARDASIL 9疫苗HPV型別的免疫反應比較(根據cLIA分析的結果)(研究2)

族群	N [†]	n [‡]	GMT (95% CI) mMU [§] /mL	與16至26歲之女性相比較的GMT比率(95% CI) [¶]
抗HPV 6抗體				
9至15歲之女孩	630	503	1703.1	1.89 (1.68, 2.12)
9至15歲的男孩	641	537	2083.4	
16至26歲之女孩及女性	463	328	900.8	1
抗HPV 11抗體				
9至15歲之女孩	630	503	1291.5	1.83 (1.63, 2.05)
9至15歲的男孩	641	537	1486.3	
16至26歲之女孩及女性	463	332	706.6	1
抗HPV 16抗體				
9至15歲之女孩	630	513	6933.9	1.97 (1.75, 2.21)
9至15歲的男孩	641	546	8683.0	
16至26歲之女孩及女性	463	329	3522.6	1
抗HPV 18抗體				
9至15歲之女孩	630	516	2148.3	2.43 (2.12, 2.79)
9至15歲的男孩	641	544	2855.4	
16至26歲之女孩及女性	463	345	882.7	1
抗HPV 31抗體				
9至15歲之女孩	630	506	1894.7	2.51 (2.21, 2.86)
9至15歲的男孩	641	543	2255.3	
16至26歲之女孩及女性	463	340	753.9	1
抗HPV 33抗體				
9至15歲之女孩	630	518	985.8	2.11 (1.88, 2.37)
9至15歲的男孩	641	544	1207.4	
16至26歲之女孩及女性	463	354	466.8	1
抗HPV 45抗體				
9至15歲之女孩	630	518	707.7	2.60 (2.25, 3.00)
9至15歲的男孩	641	547	912.1	
16至26歲之女孩及女性	463	368	272.2	1
抗HPV 52抗體				
9至15歲之女孩	630	517	962.2	2.21 (1.96, 2.49)
9至15歲的男孩	641	545	1055.5	
16至26歲之女孩及女性	463	337	419.6	1
抗HPV 58抗體				
9至15歲之女孩	630	516	1288.0	2.18 (1.94, 2.46)
9至15歲的男孩	641	544	1593.3	
16至26歲之女孩及女性	463	332	590.5	1

^{*} PPI族群包含在預設天數內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、符合於第6與第7個月間之回診間隔預設規定、於接種第1劑前未感染相關HPV型別(PCR試驗呈陰性反應[16至26歲之間的女孩及女性]與血清檢查呈陰性反應)、且(16至26歲之女孩及女性)於接種第3劑後1個月(第7個月) 仍維持相關HPV型別PCR陰性的受試者。資料來源為研究2 (NCT00943722)。

[†] N=隨機分配至各疫苗接種組且至少接種過1劑的人數。

[‡] n=參與分析的人數

[§] mMU=milli-Merck Units