

保蓆人類乳突病毒第 16/18 型疫苗

(基因重組；使用 AS04 佐劑)

CERVARIX Human Papillomavirus Vaccine Type 16/18

(recombinant, AS04 Adjuvanted)

衛署菌疫輸字第 000856 號

定性及定量組成

注射用懸浮液

每 1 劑(0.5 毫升)含有：

人類乳突病毒第 16 型的 L1 蛋白 ¹	20 微克
人類乳突病毒第 18 型的 L1 蛋白 ¹	20 微克
3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) ²	50 微克
水合氫氧化鋁 ²	0.5 毫克 Al ³⁺

¹利用一種桿狀病毒表現系統(Baculovirus Expression System)以 DNA 重組技術製造而得的非感染性類病毒粒子(VLPs)形式的 L1 蛋白。

²葛蘭素史克公司的專利 AS04 佐劑系統係由氫氧化鋁及 3-O-desacyl-4'- monophosphoryl lipid A (MPL)所組成(參見藥效學)。

臨床相關資訊

適應症

Cervarix 為一適合 9-25 歲女性施打之疫苗，可用以預防致癌性人類乳突病毒(HPV)第 16 型、第 18 型所引起之病變：

- 子宮頸癌
- 第 2 級與第 3 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)和子宮頸原位腺癌(AIS)
- 第 1 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)
- 第 1 級外陰上皮內贅瘤及第 1 級陰道上皮內贅瘤(VIN/VaIN)

Cervarix 亦可用於 26 歲以上女性預防致癌性人類乳突病毒(HPV)第 16 型、第 18 型所引起之第 1 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)。

劑量與用法

本藥須由醫師處方使用，疫苗接種時程根據受試者年齡而定。

首次注射年齡	接種時程
9 到 14 歲	2 劑(每劑 0.5 毫升)，第二劑在接種第一劑後 5-13 個月間施打或 3 劑(每劑 0.5 毫升)，在第 0、1 和 6 個月接種*
15 歲以上	3 劑(每劑 0.5 毫升)，在第 0、1 和 6 個月接種**

*假如第二劑在第一劑接種後 5 個月內施打，則需再施打第三劑。

**若有必要調整疫苗接種時程，則可以在第一劑之後的 1 與 2.5 個月之間給予第二劑，同時在第一劑之後的 5 至 12 個月之間給予第三劑。

雖然接種追加劑的必要性尚未確立，但曾在施打一劑刺激劑量(challenge dose)之後觀察到出現免疫記憶反應(anamnestic response)的現象(參見藥效學)。

建議第一劑接種 Cervarix 的人應以 Cervarix 完成接種程序(參見警語)。

由於缺乏安全性及免疫原性資料，目前不建議 9 歲以下兒童使用 Cervarix。

Cervarix 應以肌肉注射的方式施打於上臂三角肌部位(參見警語和注意事項及交互作用)。

禁忌症

Cervarix 不可用於已知對此疫苗之任何成分過敏者(參見定性及定量組成與賦形劑)。

警語和注意事項

在施打疫苗之前，最好先審閱接種者的病歷(特別是有關其先前之疫苗接種與可能發生之不良事件的記錄)，並進行臨床診察。

和所有的注射用疫苗一樣，應隨時備妥適當的醫療與監督措施，以防接種此疫苗之後發生極罕見的過敏性反應。

在施打任何疫苗之後(甚至之前)都可能因對針頭注射產生心理性反應而發生暈厥(昏倒)的現象。因此一定要在適當的場所施打疫苗，以免因昏倒而受傷。

和其它疫苗一樣，有急性嚴重發燒性疾病的病人應延後接種 Cervarix。不過，如果只是出現像感冒這類的輕度感染，並不須因而延後接種疫苗。

在任何情況下都不可以靜脈注射或皮內注射的方式施打 Cervarix。目前並無任何經皮下注射投予 Cervarix 的相關資料。

和其它的肌肉注射用疫苗一樣，為患有血小板減少症或任何凝血障礙的病人施打 Cervarix 時應小心，因為這些病人在接受肌肉注射之後可能會發生出血的現象。

和其它任何疫苗一樣，並非所有的接種者都會產生具保護性的免疫反應。

Cervarix 是一種預防性疫苗。此疫苗並不能用於預防接種疫苗時已存在之 HPV 相關病變的惡化。

Cervarix 並不能預防所有的致癌性 HPV 類型(參見藥效學)。接種疫苗乃是初級預防的一環，因此並不能取代定期的子宮頸篩檢(次級預防)，也不能取代其它用以避免感染 HPV 及性病的預防措施。

除了感染無症狀人類免疫不全病毒(HIV)的病人有免疫原性資料外(參見藥效學)，目前並無任何對免疫反應能力減弱的病人(如 Human Immunodeficiency virus 的病人或正在接受免疫抑制治療的病人)使用 Cervarix 的資料。此類病人可能無法產生足夠的免疫反應。

保護作用的持續時間目前尚未充分確立。目前的觀察結果顯示，保護效果的持續時間可長達接種第 1 劑後 9.4 年。確立保護效果之持續時間的長期研究目前正在進行當中(參見藥效學)。

交互作用

和其他疫苗併用

Cervarix 可與下列任何疫苗同時接種：抗原減量的白喉-破傷風-無細胞性百日咳疫苗(dTpa)、去活性小兒麻痺病毒疫苗(IPV)，以及 dTpa-IPV 混合疫苗；A、C、W-135 及 Y 型接合型流行性腦脊髓膜炎疫苗(MenACWY-TT)、A 型肝炎(去活性)疫苗(HepA)、B 型肝炎(核糖體去氧核糖核酸(rDNA))疫苗(HepB)及 HepA-HepB 混合疫苗。

同時給予 Cervarix 及 Twinrix (HepA-HepB 混合疫苗)時，已顯示對於 HPV 與 A 型肝炎抗原的抗體反應並未表現出臨床上的相關干擾。B 型肝炎抗體(Anti-HB)幾何平均抗體效價在合併給予時較低，但是由於

血清保護率未受影響，因而不清楚此項觀察的臨床顯著性。達到 B 型肝炎抗體(Anti-HB) ≥ 10 mIU/ml 的合併接種疫苗受試者比例為 98.3%，而單獨接受 Twinrix 時的此項比例則為 100%。

如果要將 Cervarix 和另一種注射用疫苗同時施打，一定要施打於不同的注射部位。

和荷爾蒙類避孕藥併用

在臨床預防效果研究中，接種 Cervarix 的婦女約有 60% 同時也在使用荷爾蒙類避孕藥。並無任何證據顯示使用荷爾蒙類避孕藥會對 Cervarix 的預防效果造成任何影響。

和全身作用性免疫抑制藥物併用

和其它疫苗一樣，接受免疫抑制治療的病人可能無法產生足夠的免疫反應。

懷孕與授乳

懷孕

目前並未特別進行過對孕婦施打本疫苗的研究。在取得藥證許可前的臨床研發期間，曾有受試者懷孕的報告。研究人員曾在大鼠的試驗中評估過 Cervarix 對胚胎/胎兒、周產期及出生後之存活率與發育的影響。在此類動物研究中，無任何跡象顯示 Cervarix 會對生殖力、懷孕、胚胎/胎兒的發育、分娩或出生後的發育造成直接或間接的傷害。

從臨床試驗、懷孕資料庫和流行病學試驗中的懷孕婦女資料中，並無發現接種 Cervarix 會增加新生兒包括生育缺陷在內的不正常情況。並無足夠的資料顯示接種 Cervarix 是否會增加流產的風險。預計懷孕或懷孕婦女應將接種疫苗的時間延後到懷孕狀態結束之後。

授乳

目前尚未有臨床研究評估母親接種 Cervarix 對餵哺母乳之嬰兒的影響。

只有在潛在效益超越可能面臨之風險時，才可於餵哺母乳期間使用 Cervarix。

大鼠試驗的血清學數據顯示，在授乳期間，抗 HPV16 型抗體與抗 HPV18 型抗體可能會經由乳汁轉移到仔鼠身上。不過，目前並不確知疫苗所誘發的抗體是否會分泌至人類的乳汁。

對駕駛及操作機械之能力的影響

目前尚未進行過任何探討此疫苗對駕駛能力或機械操作能力之影響的研究。

不良反應

臨床研究的數據

在臨床研究中，曾針對近 16,000 名 9-72 歲的受試者施打了 45,000 劑左右的 Cervarix。追蹤這些受試者，藉以評估此疫苗的安全性。

接種疫苗後最為常見的反應為注射部位疼痛；在所有的疫苗劑次中，有 78% 於施打之後發生此類反應。這些反應的嚴重性大部份都是輕至中度，且持續時間並不長。

被認為至少可能和接種疫苗有關的不良反應已依照發生頻率分類如下。

發生頻率的表示方式為：

極常見 ($\geq 1/10$)

常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)

不常見 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)

罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)

感染與寄生蟲侵染：

不常見：上呼吸道感染

血液與淋巴系統疾患：

不常見：淋巴結病變

神經系統疾患：

極常見：頭痛

不常見：頭暈

胃腸道疾患：

常見：胃腸道症狀，包括噁心、嘔吐、腹瀉及腹痛

皮膚及皮下組織疾患：

常見：發癢/搔癢、皮疹、蕁麻疹

肌肉骨骼及結締組織疾患：

極常見：肌痛

常見：關節痛

全身性症狀與注射部位反應：

極常見：注射部位反應，包括疼痛、發紅、腫脹、疲倦

常見：發燒($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

不常見：其它注射部位反應，如硬結、局部感覺異常

上市後的使用

免疫系統疾患：

罕見：過敏反應(包括全身過敏性與類過敏性反應)、血管水腫

神經系統疾患：

罕見：對注射產生暈厥反應或血管迷走神經性反應，有時會伴隨出現強直陣攣性運動。

過量

現有資料不足

藥理學特性

藥效學

藥物治療分類：乳突病毒疫苗，J07BM02

作用機制

持續感染致癌性 HPV 類型已證實是幾乎全世界所有子宮頸癌病例的主要導因。

Cervarix 是一種將致癌性 HPV 第 16/18 型之主要外殼 L1 蛋白經高度純化而得之類病毒粒子(VLPs)所製成的非感染性基因重組疫苗。由於 VLPs 不含病毒 DNA，因此並不會感染細胞、複製或導致疾病。動物研究顯示，L1 VLP 疫苗的效果主要是源自引發體液免疫反應及細胞免疫記憶所產生的作用。

Cervarix 係以 AS04 做為佐劑。臨床試驗證實，和僅使用鋁鹽 $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ 做為佐劑的相同抗原相比較，AS04 可引發較高且長期的免疫反應。

侵入性子宮頸癌包括子宮頸鱗狀細胞癌(84%)與腺癌(16%，在實施篩檢計劃的已開發國家中最高可達20%)。

在全世界所有的區域中，有70%左右的子宮頸癌、90%的肛門癌、70%的HPV相關高級別外陰(VIN 2/3)與陰道上皮內贅瘤(VaIN 2/3)與78%的HPV相關高級別肛門(AIN 2/3)上皮內贅瘤可歸因於HPV第16/18型。其它的致癌性HPV類型(HPV-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68型)也會導致肛門生殖器癌。HPV-16、-18、-45與-31型是子宮頸鱗狀細胞癌(約76%)與腺癌(約91%)中最常檢出的4種類型。

出現免疫記憶反應的證據

於施打第一劑疫苗平均6.8年後再施打一劑刺激劑量(challenge dose)，可於第7天誘發對HPV-16型與HPV-18型的抗體記憶反應(依據ELISA分析及類病毒粒子中和作用分析的評估結果)。施打刺激劑量一個月後所達到的GMTs要高於完成基礎疫苗接種程序一個月後所達到的GMTs。通過ELISA還觀察到HPV-31和HPV-45的抗體記憶反應。

預防效果

15至25歲婦女的臨床療效

曾在兩項合計涵蓋19,778位15至25歲之婦女的對照性、雙盲、隨機臨床試驗(HPV-001/007與HPV-008)中，評估過Cervarix的預防功效。

臨床試驗HPV-001/007係於北美洲和拉丁美洲進行，臨床試驗HPV-023追蹤來自於HPV-001/007試驗的巴西世代族群，研究的納入條件為：

- 子宮頸樣本的致癌性HPV DNA (第16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66與第68型)檢測呈陰性反應
- HPV第16、18型的血清抗體檢驗呈陰性反應
- 細胞學檢查結果正常

這些特性所代表的是推測在接種疫苗前未曾接觸過致癌性HPV類型的族群。

臨床試驗HPV-008係於北美洲、拉丁美洲、歐洲、亞太地區和澳洲進行。在施打疫苗前先收集樣本進行致癌性HPV DNA (HPV第16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66與第68型)檢測與HPV-16型及HPV-18型抗體血清檢測。然後在不考慮疫苗接種前的細胞學檢查結果及HPV的血清學與DNA狀態的情況下為婦女施打疫苗。這些特性所代表的是包含有證據顯示過去及(或)目前曾感染HPV之婦女在內的族群。

和在任何預防效果研究中一樣，開始即感染某一特定HPV類型的受試者即不適合進行該類型的預防效果評估。

在臨床試驗中係採用第2級與第3級的子宮頸上皮內贅瘤(CIN2/CIN2+)做為子宮頸癌的替代指標。

持續至少6個月以上的感染也已證實是子宮頸癌的相關替代指標之一。雖然CIN第1級並非子宮頸癌的替代指標，但此類病變也須予以追蹤。

1. 在未曾感染致癌性HPV型別之族群中的HPV第16/18型感染預防效果(研究HPV-001/007/023)

HPV-001/007研究(全體受試對象，亦即至少接種一劑疫苗的婦女)中對HPV-16型及(或)HPV-18型(HPV-16/18型)所造成之組織學終點評估指標的預防效果如表1所示。

表 1：疫苗對 HPV-16/18 型所引發之 CIN2+與 CIN1+的預防效果

HPV-16/18 型 終點指標	Cervarix N = 481	對照組(鋁鹽) N = 470	預防效果(%) (95% CI)
	病例數		
CIN2+(¹)	0	9	100% (51.3;100)
CIN1+(²)	0	15	100% (73.4;100)

(¹)子宮頸上皮內贅瘤第 2 級和更高級別的病變
(²)子宮頸上皮內贅瘤第 1 級和更高級別的病變

對 HPV-16/18 型細胞學變異的預防效果為 96.7% (95% CI : 87.3;99.6)。

在採用 6 個月及 12 個月之定義的情況下，對 HPV-16/18 型持續感染的預防效果分別為 98.2% (95% CI : 89.5;100)與 96.9% (95% CI : 81.4;99.9)。

在 HPV-023 研究中，受試婦女(N=437)必須接受自施打第一劑後算起長達 9.4 年(約 113 個月)的預防效果追蹤。在接種疫苗的婦女中沒有與 HPV-16/18 型相關的感染或病理組織病灶的新個案出現。在對照組中，有 4 位婦女發生 6 個月的持續性感染，有 1 位發生 12 個月的持續性感染和 1 位出現與 HPV-16/18 型相關的 CIN1+。

在 HPV-001/007/023 的綜合描述性分析中，對 HPV-16/18 型的預防效果為 91.0% (95% CI : 80.2;96.5)，對 HPV-16/18 型的 6 個月持續感染的預防效果分別為 96.8% (95% CI : 80.4;99.9)。

雖然和對照組一樣，在接種疫苗的婦女中也有不斷接觸到 HPV 感染的現象，但並無任何證據顯示疫苗的保護效果會因而有所減弱。

2. 疫苗在有證據顯示過去及(或)目前曾感染 HPV 之婦女中的預防效果(研究 HPV-008)

2.1 在未曾感染 HPV 第 16/18 型之婦女中的預防效果

在 HPV-008 研究中，主要預防功效分析的進行對象為計劃書預設族群(ATP 族群：包括接種 3 劑疫苗且於第 0 與第 6 個月時皆未檢出相關 HPV 類型的婦女)與整體疫苗接種族群(TVC-1 族群：包括至少接種 1 劑疫苗且於第 0 個月時未檢出相關 HPV 類型的婦女)。

這兩個族群都包含基礎期之細胞學檢查結果正常或有低度變異的婦女，且僅排除出現高度細胞學變異的婦女(0.5%)。

此外，也針對範圍更廣的全體疫苗接種族群(TVC)與 TVC naïve 族群進行療效分析。

在研究 HPV-008 中，基礎期時約有 26%的婦女有證據顯示目前及(或)先前曾經感染 HPV-16/18 型，並有不到 1%的婦女在 HPV-16 型與 HPV-18 型的 HPV DNA 檢測中皆呈陽性反應。

HPV-008 試驗的最終分析為事件導向型式，即當 ATP 族群至少累計 36 件與 HPV-16/18 型相關的 CIN2+個案時進行。第 1 劑接種後的平均追蹤時間大約 39 個月。

4 年追蹤期結束時(亦即：第 1 劑接種後 48 個月)進行試驗結束分析，並納入 TVC 內所有的受試者。

計劃書預設分析的結果顯示，疫苗在 ATP 與 TVC-1 族群中對 HPV-16/18 型所引起之 CIN1+與 CIN2+的預防效果皆具有統計學上的意義。

進一步的探查發現，許多 CIN3+、CIN1+與 CIN2+病例的病灶中都檢出多種致癌性 HPV 類型。為了將最可能引發病變的 HPV 類型和只是暫時相關的 HPV 類型區別開來，研究人員另外進行了一種 HPV 類型指定分析(探索性分析)。除了在病灶中所檢出的類型之外，HPV 類型指定分析將前述兩次細胞學檢驗樣本中至少有一次透過聚合酶連鎖反應法(PCR)檢出的 HPV 類型也納入考慮。以這種

HPV 類型限定分析為基礎，未被認定為在試驗期間感染 HPV-16 型或 HPV-18 型所引起的病例(包括疫苗組與對照組中的病例)便被排除於分析之外。

這兩種分析(即計劃書預設分析與 HPV 類型指定分析)的結果如表 2 所示。

表 2：疫苗對 HPV-16/18 型所引起之 CIN1+、CIN2+與 CIN3+的預防效果

HPV 16/18 型終點指標		最終試驗分析					試驗結束分析				
		Cervarix		對照組		預防效果% (96.1% CI)	Cervarix		對照組		預防效果% (95% CI)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
計劃書預設分析(ATP 與 TVC-1)											
CIN3+	ATP ⁽¹⁾	7344	2	7312	10	80.0% (0.3;98.1)	7338	2	7305	24	91.7% (66.6;99.1)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	22	90.9% (60.8;99.1)	8068	2	8103	40	95.0% (80.7;99.4)
CIN2+	ATP ⁽¹⁾	7344	4	7312	56	92.9% (79.9;98.3)	7338	5	7305	97	94.9% (87.7;98.4)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	5	8080	91	94.5% (86.2;98.4)	8068	6	8103	135	95.6% (90.1;98.4)
CIN1+	ATP ⁽¹⁾	7344	8	7312	96	91.7% (82.4;96.7)	7338	12	7305	165	92.8% (87.1;96.4)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	11	8080	135	91.8% (84.5;96.2)	8068	15	8103	210	92.9% (88.0;96.1)
HPV 類型指定分析(探索性分析)(ATP 與 TVC-1)											
CIN3+	ATP ⁽¹⁾	7344	0	7312	8	100% (36.4; 100)	7338	0	7305	22	100% (81.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	0	8080	20	100% (78.1;100)	8068	0	8103	38	100% (89.8;100)
CIN2+	ATP ⁽¹⁾	7344	1	7312	53	98.1% (88.4;100)	7338	1	7305	92	98.9% (93.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	87	97.7% (91.0;99.8)	8068	2	8103	128	98.4% (94.3;99.8)
CIN1+	ATP ⁽¹⁾	7344	2	7312	90	97.8% (91.4;99.8)	7338	3	7305	154	98.1% (94.3;99.6)
	TVC-1 ⁽²⁾	8040	5	8080	128	96.1% (90.3;98.8)	8068	6	8103	196	97.0% (93.3;98.9)

N = 各研究組所收錄的受試者人數
n = 病例數
(¹) 接種 3 劑疫苗，且第 0 個月時，相關 HPV 類型(HPV-16 型或 HPV-18 型)的 DNA 檢測和血清檢測均呈陰性反應，第 6 個月時則為 DNA 檢測呈陰性反應。
(²) 至少接種 1 劑疫苗，第 0 個月時，相關 HPV 類型(HPV-16 型或 HPV-18 型)的 DNA 檢測呈陰性反應，血清檢測也呈陰性反應。

此外，進行最終試驗分析時，各項分析的結果都顯示，在這兩個族群中，疫苗對 HPV-16 型與 HPV-18 型個別引起的 CIN2+都可呈現出具統計意義的預防效果。

另外也評估了疫苗對 HPV-16/18 型所引起之 6 個月與 12 個月持續感染及細胞學變異(≥ASCUS)的預防效果。在這兩個族群中，疫苗對各個終點評估指標所呈現的預防效果都具有統計意義：

最終試驗分析時：

- 6 個月持續感染：在 ATP 族群中為 94.3% (91.5;96.3)，在 TVC-1 族群中為 90.2% (87.3;92.6)
- 12 個月持續感染：在 ATP 族群中為 91.4% (86.1;95.0)，在 TVC-1 族群中為 85.3% (79.9;89.4)
- 細胞學變異(≥ASCUS)：在 ATP 族群中為 89.0% (84.9;92.1)，在 TVC-1 族群中為 86.7% (82.8; 89.8)

試驗結束分析時：

- 6 個月持續感染：在 ATP 族群中為 94.3% (92.0;96.1)，在 TVC-1 族群中為 91.0% (88.5;93.0)
- 12 個月持續感染：ATP 族群中為 92.9% (89.4;95.4)，在 TVC-1 族群中為 88.2% (84.5%;91.2%)
- 細胞學變異(≥ASCUS)：在 ATP 族群中為 90.7% (87.8;93.1)，在 TVC-1 族群中為 88.6% (85.6;91.0)

最終試驗分析時，在這兩個族群中，疫苗對 HPV-16/18 型所引起的 VIN1+ (外陰上皮內贅瘤第 1 級和更高級別的病變)或 VaIN1+ (陰道上皮內贅瘤第 1 級和更高級別的病變)都可呈現出具統計意義的預防效果：在 ATP 族群中為 80.0% (96.1% CI : 0.3;98.1)，在 TVC-1 族群中為 83.2% (96.1% CI :

20.2;98.4)。試驗結束分析時，ATP 族群中疫苗對 HPV-16/18 型所引起的 VIN1+或 VaIN1+之預防效果為 75.1% (95% CI：22.9;94.0)，在 TVC-1 族群中為 77.7% (95% CI：32.4;94.5)。試驗結束分析時，ATP 族群中疫苗組與 HPV 16 型或 HPV 18 型相關的 VIN2+或 VaIN2+有 2 例，而對照組內有 7 例。試驗的檢定力不足，無法針對以上終點評估指標，展現疫苗組與對照組之間的差異性。

對受試者進入研究時在 HPV DNA 檢測中呈陽性反應之 HPV 類型所引起的疾病，並無任何證據顯示可產生預防的效果。不過，對接種疫苗前已感染其中一種疫苗相關 HPV 類型的人，仍可預防另一種疫苗 HPV 類型所引起的臨床疾病。

2.2 疫苗對 HPV 相關疾病負擔的整體影響

研究 HPV-008 曾針對不考慮病灶中之 HPV DNA 類型並依基礎 HPV DNA 及血清檢測狀態進行分層的整體疫苗預防效果進行評估。

在包含所有接種疫苗婦女的 TVC 與 TVC naïve 族群中，已證實疫苗對 CIN3+、CIN2+與 CIN1+均具備預防效果(表 3)。相同族群別中亦證實 Cervarix 對於減少局部子宮頸治療(線圈電燒切除術、錐狀切除術、開刀手術或雷射手術)方面具備效果(表 3)。

除此之外，HPV-008 研究中也觀察到在不考慮病灶中之 HPV DNA 類型下，疫苗對原位腺癌(adenocarcinoma in situ)具有顯著的預防效果：在 TVC naïve 族群中為 100% (95% CI：31.0;100.0)和在 TVC 族群中為 76.9% (95% CI：16.0;95.8)

TVC naïve 族群為 TVC 族群的次族群，包含基期細胞學檢查結果正常，且在 14 種致癌性 HPV 類型(HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68 型)的 DNA 檢查均呈陰性以及 HPV-16 型與 HPV-18 型呈血清陰性的婦女。

表 3：不考慮病灶中之 HPV DNA 類型，也不考慮最初之血清檢測狀態的疫苗預防效果

HPV 16/18 型終點指標		最終試驗分析					試驗結束分析				
		Cervarix		對照組		預防效果% (96.1% CI)	Cervarix		對照組		預防效果% (95% CI)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
CIN3+	TVC naïve ⁽¹⁾	5449	3	5436	23	87.0% (54.9;97.7)	5466	3	5452	44	93.2% (78.9;98.7)
	TVC ⁽²⁾	8667	77	8682	116	33.4% (9.1;51.5)	8694	86	8708	158	45.6% (28.8;58.7)
CIN2+	TVC naïve ⁽¹⁾	5449	33	5436	110	70.2% (54.7;80.9)	5466	61	5452	172	64.9% (52.7;74.2)
	TVC ⁽²⁾	8667	224	8682	322	30.4% (16.4;42.1)	8694	287	8708	428	33.1% (22.2;42.6)
CIN1+	TVC naïve ⁽¹⁾	5449	106	5436	211	50.1% (35.9;61.4)	5466	174	5452	346	50.3% (40.2;58.8)
	TVC ⁽²⁾	8667	451	8682	577	21.7% (10.7;31.4)	8694	579	8708	798	27.7% (19.5;35.2)
局部子宮頸治療	TVC naïve ⁽¹⁾	5449	26	5436	83	68.8% (50.0;81.2)	5466	43	5452	143	70.2% (57.8;79.3)
	TVC ⁽²⁾	8667	180	8682	240	24.7% (7.4;38.9)	8694	230	8708	344	33.2% (20.8;43.7)

N = 各研究組所收錄的受試者人數
n = 病例數
⁽¹⁾ TVC-naïve：包含所有基期細胞學檢查正常，且在 14 種致癌性 HPV 類型的 DNA 檢查均呈陰性以及 HPV-16 型與 HPV-18 型呈血清陰性的疫苗接種(至少接種 1 劑疫苗)受試者。
⁽²⁾ TVC：包含所有接種疫苗的受試者(至少接種 1 劑疫苗)。

2.3 對 HPV-16 型及 HPV-18 型以外之致癌性 HPV 類型所造成之感染的預防效果

在研究 HPV-008 中，曾針對 ATP 與 TVC-1 族群評估疫苗對 12 種非疫苗致癌性 HPV 類型(HPV-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68 型)的預防效果。

最終試驗分析時，證實疫苗對 HPV 第 16 型與第 18 型以外之所有 HPV 類型(HPV-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68 型)所引起之 CIN2+的綜合預防效果也具有統計意義；在 ATP 族群中為 54.0% (96.1% CI：34.0;68.4)，在 TVC-1 族群中為 46.0% (96.1% CI：27.0;60.3)。試

驗結束分析時，ATP 族群疫苗對 HPV 第 16 型與第 18 型以外之所有 HPV 類型所引起之 CIN2+ 的綜合預防效果為 46.8% (95% CI : 30.7; 59.4)，在 TVC-1 族群中為 40.8% (95% CI : 25.5; 53.1)。

最終試驗分析時，觀察到疫苗對下列個別 HPV 類型所引起的 6 個月持續感染與 CIN2+ 亦可呈現具統計意義的預防效果：

- 6 個月持續感染：在 ATP 族群中為第 31、33、45 型；在 TVC-1 族群中為第 31、33、45、51。
- CIN2+：在 ATP 族群中為第 31、51、58 型；在 TVC-1 族群中為第 31、33、35、51 型。

試驗結束分析時已累積更多個案，且 ATP 與 TVC-1 族群在 6 個月持續性感染與 CIN2+ 方面均觀察到 HPV 第 31、33、45 與 51 型的 95% CI 下限大於 0 之結果。

26 歲以上婦女的臨床療效

在共納入 5778 名 26 至 72 歲 (中位數：37.0 歲) 婦女的雙盲、隨機、第 III 期臨床試驗 (HPV 015) 中，已評估了 Cervarix 的療效。該試驗於北美、拉丁美洲、亞太地區與歐洲所進行，在接受第 1 劑 Cervarix 後 7 年，於研究結束時進行最終分析。

主要療效指標是結合病毒學及組織病理學的終點指標：HPV16/18 型相關 6 個月持續感染及/或 CIN1+。針對有關療效的 ATP 族群與 TVC 進行的主要療效分析，其中 TVC 包括高達 15% 具有 HPV 相關感染或病史的女性的子群體。

研究結束時得到的疫苗療效總結於下表。

表 4：試驗 HPV-015 研究結束時總結的疫苗療效

終點指標	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix	對照組	預防效果% (96.2% CI)	Cervarix	對照組	預防效果% (96.2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV16/18 型						
6M PI 及/或 CIN1+	7/1,852	71/1,818	90.5% (78.6; 96.5)	93/2,768	209/2,778	56.8% (43.8; 67.0)
6M PI	6/1,815	67/1,786	91.4% (79.4; 97.1)	74/2,762	180/2,775	60.0% (46.4; 70.4)
ASC-US+	3/1,852	47/1,818	93.8% (79.9; 98.9)	38/2,727	114/2,732	67.3% (51.4; 78.5)
交叉保護力						
HPV-31 6M PI	10/2,073	29/2,090	65.8% (24.9; 85.8)	51/2,762	71/2,775	29.0% (<0; 52.5)
HPV-45 6M PI	9/2,106	30/2,088	70.7% (34.2; 88.4)	22/2,762	60/2,775	63.9% (38.6; 79.6)
HPV-31 ASC-US+	5/2,117	23/2,127	78.4% (39.1; 94.1)	34/2,727	55/2,732	38.7% (2.0; 62.3)
HPV-45 ASC-US+	5/2,150	23/2,125	78.7% (40.1; 94.1)	13/2,727	38/2,732	66.1% (32.7; 84.1)
N = 各組的受試者人數 n = 每組通報至少一項事件的受試者人數 6M PI = 6 個月持續感染 CI = 信賴區間 ASC-US = 意義不明的異型細胞 (異常細胞學) (1) 接種 3 劑疫苗，且第 0 個月時，相關 HPV 類型 (HPV 16 型和/或 HPV 18 型) 的 DNA 檢測和血清檢測均呈陰性反應 (除非另有說明)，第 6 個月時則為 DNA 檢測呈陰性反應。 (2) 至少一劑疫苗，不考慮第 0 月的 HPV DNA 及血清檢測狀態 (除非另有說明)。包括 15% 曾患有 HPV 疾病/感染的受試者						

疫苗誘發性免疫生成反應

用以檢測 HPV-16 型與 HPV-18 型所誘發之抗體反應的方法是一種中和作用分析法(包括由美國國家癌症研究院發展出來的類病毒粒子中和作用分析法)密切相關的類型特異性 ELISA 分析法。抗體從血清滲入子宮頸黏膜的現象已在臨床試驗中獲得證實。

研究人員曾針對超過 5,000 位 9 至 55 歲的女性受試者評估 3 劑 Cervarix 所誘發的免疫生成反應。

在臨床試驗中，原先呈血清陰性反應的受試者在接種第 3 劑疫苗的一個月後，有超過 99% 對 HPV 第 16 型與第 18 型皆產生血清轉換反應。疫苗所誘發之 IgG 抗體的幾何平均效價(GMT)要遠高於在先前曾受感染但 HPV 感染現象已經消退(自然感染)之婦女中所測得的濃度。接種疫苗之後，原先呈血清抗體陽性反應與呈血清抗體陰性反應之受試者所達到的濃度大致相當。

15 至 25 歲之婦女中的免疫生成反應

在 HPV 001/007 研究中，曾針對接種疫苗時之年齡為 15 至 25 歲的婦女對 HPV 第 16 型與 HPV 第 18 型的免疫生成反應，進行最長達接種第 1 劑後 76 個月(自接種第 1 劑後算起)的評估。在 HPV-023 研究中，曾針對一組源自 HPV-001/007 研究的受試族群繼續評估此免疫反應至接種第一劑後 9.4 年。

在 HPV-023 研究中，接種第一劑疫苗 9.4 年後，依據 ELISA 分析或類病毒粒子中和作用分析(PBNA)的結果，有 100% 的婦女在 HPV-16 型與 HPV-18 型抗體的檢測中皆呈血清陽性反應。

疫苗所誘發的 HPV 第 16 型與 HPV 第 18 型之 IgG 抗體幾何平均效價(GMT)皆於第 7 個月達到尖峰值，然後會逐漸降低，並於第 18 個月達到穩定狀態，此後一直到追蹤終點(第 113 個月)期間皆無任何明顯的降低現象。在第 113 個月時，HPV 第 16 型抗體與 HPV 第 18 型抗體的 GMTs 仍要比先前曾感染 HPV 但已獲得清除(自然感染)之婦女中所觀察到的抗體濃度高出至少 10 倍，並有 100% 的婦女在這兩種抗體的檢測中皆呈血清陽性反應。

在研究 HPV-008 中，長達 48 個月的免疫生成反應和在研究 HPV-001/007 中所見者大致相當。中和性抗體的動力學表現也大致相同。

將 Cervarix 在 15 至 25 歲之婦女中所呈現的預防效果延伸到其他年齡群

在一項匯集分析(HPV 029、030 和 048)中，分別有 99.7% 與 100% 的 9 歲女性在第三劑(第 7 個月)後對 HPV 16 與 18 型產生血清轉換反應，且 GMT 要比在 10 至 14 歲及 15 至 25 歲女性中所見者分別高出至少 1.4 倍與 2.4 倍。

在兩項針對 10 至 14 歲之女童所進行的臨床試驗(HPV 012 和 013)中，完成第 3 劑疫苗接種(第 7 個月)後，所有的受試者對 HPV 16 與 18 型同時產生血清轉換反應，且 GMT 要比在 15 至 25 歲的婦女中所見者高出至少 2 倍。

在一項正在進行的臨床試驗(HPV 070)中，受試者為接受 2 劑疫苗(0、6 個月或 0、12 個月)的 9 至 14 歲女童，所有受試者在第二劑一個月後對 HPV 16 型與 18 型同時產生血清轉換反應。顯示 9 至 14 歲女性接受 2 劑疫苗後的免疫反應不劣於 15 至 25 歲女性接受 3 劑後的免疫反應。

Cervarix 的療效是根據觀察 9 至 14 歲接種疫苗女童的免疫生成反應資料所推測得出。

26 歲以上婦女的免疫反應持續時間

在針對 26 歲以上婦女所進行的第 III 期試驗(HPV 015)中，所有受試者在接種第 3 劑後一個月均發生血清轉換反應，於 84 個月的時間點，即：完成全部接種疫苗程序後 78 個月，原本血清陰性的婦女分別有 99.3% 與 95.9% 維持抗 HPV 16 型與抗 HPV 18 型抗體的血清陽性反應。抗體效價在第 7 個月達到最高，然後逐漸下降最長至第 18 個月，並且穩定達到平原期直到第 84 個月。

在另一項針對 15 至 55 歲婦女所進行的臨床試驗(HPV-014)中(15-25 歲，229 位；26-45 歲，226 位；46-55 歲，211 位)，所有的受試者在接種第 3 劑疫苗後(第 7 個月)對 HPV 16 型與 18 型同時產生血清轉換反應。然而，與 15 至 25 歲族群相比，26 至 55 歲族群的 GMT 較低。

接種 3 劑並完成臨床試驗 HPV-014 的受試者(15-25 歲，142 位；26-45 歲，172 位；46-55 歲，156 位)在延伸試驗(HPV-060)中接受長達 10 年的追蹤。接種第 1 劑後 10 年，15 至 25 歲組中 100% 的受試者、26-45 歲組中 99.2% 的受試者和 46-55 歲組中 96.3% 受試者仍呈現 HPV 16 型血清陽性，99.2%、93.7% 與 83.8% 呈現 HPV 18 型血清陽性。在所有年齡的組別中，HPV 16 型的 GMT 為 5-32 倍、HPV 18 型的 GMT 為 3-14 倍高於清除自然感染的婦女。

HIV 感染婦女的免疫生成反應

有兩項臨床研究曾評估 Cervarix 的安全性和免疫原性：

1. 在南非進行的研究 HPV-020 中，有 22 位未感染 HIV 的受試者與 42 位已感染 HIV 的受試者(WHO 臨床分期 1；有進行免疫原性評估之 ATP 族群)接種 Cervarix。
2. 研究 HPV-019，這是一項在巴西、愛沙尼亞、印度和泰國針對 289 位(ATP 族群=157 位)未感染 HIV 和 257 位(ATP 族群=166 位)已感染 HIV 的 15-25 歲女性受試者所進行的 Cervarix 與四價 HIV 疫苗比較研究。

在進入研究時，這兩項研究中的 HIV 感染受試者都必須：沒有症狀，不論先前的臨床分期為何；在接受抗反轉錄病毒療法治療的情況下至少 6 個月未檢出病毒(亦即病毒量 < 400 copies/ml) (HPV-020)，或在接受高活性抗反轉錄病毒療法(HAART)治療 1 年的情況下至少 6 個月未檢出病毒(HPV-019)；未診斷出活動性結核病(TB)或沒有正在接受 TB 治療；CD4 細胞計數 > 350 cells/mm³ (僅 HPV-019)。

在這兩項研究中，就 ATP 族群的 2 種抗原而言，感染 HIV 並接種 Cervarix 之受試者的第 7 個月血清轉換率皆為 100%。在 HPV-019 中，就 HPV-16 抗體而言，接種 Cervarix 後第 24 個月的血清陽性率為 100%，就 HPV-18 抗體而言則為 >96%。

在這兩項研究中，感染 HIV 之受試者的抗體 GMCs 比 HIV 陰性的受試者低(95% 信賴區間無重疊)。在 HPV-019 中，在 7 個月的 HIV 感染者中，與四價 HPV 疫苗相比，Cervarix 證明了對 HPV-16 和 HPV-18 抗原的免疫反應(中和抗體的 GMT 比率)均優越(此試驗中和抗體的檢測方法為類病毒粒子中和作用分析法 [PBNA])。目前並不確知這些觀察結果的臨床關聯性。在預防感染 HIV 之婦女發生持續感染或癌前病變方面，目前並無任何相關的臨床療效資料。

在感染 HIV 之婦女所觀察到的 Cervarix 的反應原性與安全性資訊，和健康受試者的已知安全性資訊相符(參見不良反應)。

藥物動力學

疫苗不須進行藥物動力學特性評估。

臨床試驗

參見藥效學

臨床前的安全性資料

在探討安全性藥理學、急性與重複劑量毒性、局部耐受性、生殖與發育毒性(直到哺乳期結束)試驗中所獲得的非臨床資料顯示，本疫苗並不會對人體造成任何特殊傷害。

藥劑學特性

賦形劑

氯化鈉(NaCl)、二水合磷酸二氫鈉($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)、注射用水。

有效期限

本疫苗的有效日期標示於標籤及外盒上。

特殊貯存注意事項

請貯存於冰箱中($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$)。切勿冷凍。

請存放於原始外盒中，以避免光線照射。

將 Cervarix 自冰箱中取出後應儘快施打。

現有的安定性數據顯示，單劑裝的 Cervarix 如果存放於冰箱之外，在 8°C 至 25°C 的溫度下可維持安定達 3 天，且仍可施打，在 25°C 至 37°C 的溫度下可維持安定達 1 天。

不相容性

由於缺乏相容性方面的研究，因此不可將本疫苗和其它藥品混合使用。

容器的性質與內容物

0.5 毫升懸浮液，預先充填於附有推桿活塞(丁基橡膠製)的注射器(第 I 型玻璃製)中，附或不附針頭。

Cervarix 為混濁白色懸浮液。在貯存期間可能會形成白色的微粒沉澱物與澄清無色的上層液。

並非所有的產品規格在每一國家都會上市。

使用/操作指示

小瓶或預充填型注射器中的疫苗在貯存期間可能會形成白色的微粒沉澱物與澄清無色的上層液。這並不表示出現變質的現象。

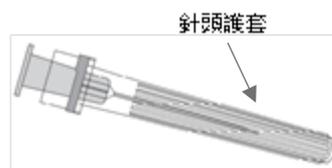
準備施打時，搖動前與搖動後都應目視檢查針筒/小瓶的內容物中是否有任何微粒異物及(或)物理外觀異常的現象。

如果發現任一異常現象，即應將此疫苗丟棄不用。

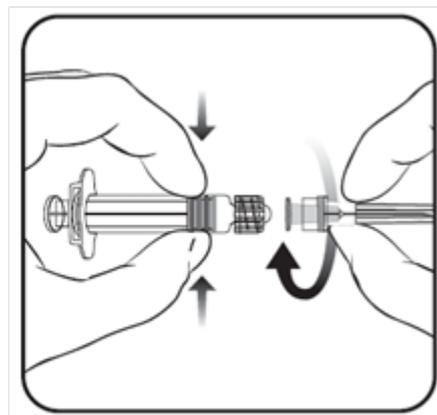
本疫苗在使用前應先充分搖勻。

預充填型針筒裝之疫苗的使用指示

針頭



針筒



1. 一手握住針筒筒身(不要握住針筒推桿)，以逆時鐘方向旋轉的方式取下針筒蓋。
2. 將針頭接上針筒；依順時鐘方向將針頭轉入針筒，直到您感覺到鎖住為止。(參見附圖)

3. 移除針頭護套，有時可能會有點緊。
4. 施打疫苗。

任何未使用的疫苗或廢棄物都應依照當地的規定處理。

Trade marks are owned by or licensed of to the GSK group of companies.

©2020 GSK group of companies or its licensor

版本編號：GDS27/IPI021

核發日期：2019年10月14日

製造廠(調液、充填及包裝作業)

廠名：GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

地址：Parc de la Noire Epine, Rue Fleming 20, B-1300 Wavre, Belgium

放行廠：GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

地址：Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium

委託包裝廠：裕利股份有限公司(貼標作業)

地址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段66號24樓