嘉喜®

[四價人類乳突病毒(第6、11、16、18型)基因重組疫苗]

GARDASIL®

[Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine]

V501-TWN-2017-015442　　衛署菌疫輸字第000827號
WPC-V501-I-022015　　本藥須由醫師處方使用

說明

GARDASIL®四價人類乳突病毒(第6、11、16、18型)基因重組疫苗為一非感染性基因重組四價疫苗，本疫苗乃是將第6、11、16及第18型人類乳突病毒(HPV)之主要外鞘蛋白(L1)所形成的類病毒微粒(VLPs)予以純化後製備而得。L1蛋白係於基因重組酵母菌*Saccharomyces cerevisiae*中經分離發酵的步驟製得，並且會自我聚集成VLPs。發酵的過程主要為在化學性確定的發酵培養基中培養*S. cerevisiae*，此培養基中含有維他命、胺基酸、礦物鹽和碳水化合物。利用細胞崩解技術讓VLPs自酵母菌細胞中釋出，並透過一系列的物理及化學步驟將其純化。再將純化後的VLPs吸附於預先製備的含鋁佐劑[非晶形羥基磷酸鋁硫酸鹽(Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate; AAHS)]上。此四價HPV VLP疫苗乃是一種由已吸附佐劑的各型HPV VLPs、額外的含鋁佐劑、以及最終純化步驟的緩衝溶液混合而成的無菌懸浮液劑。

GARDASIL為一肌肉注射用無菌懸液劑。每0.5毫升劑量中含有約20微克的HPV 6型 L1蛋白、40微克的HPV 11型 L1蛋白、40微克的HPV 16型 L1蛋白、以及20微克的HPV 18型 L1蛋白。每0.5毫升劑量的疫苗中含有約225微克的鋁(AAHS；非晶形的羥基磷酸鋁硫酸鹽佐劑)、9.56毫克的氯化鈉、0.78毫克的L-組胺酸、50微克的聚山梨醇酯80、35微克的硼酸鈉、每劑少於 7微克的酵母蛋白、以及注射用水。本品不含防腐劑或抗生素。

充分搖動之後，GARDASIL呈白色混濁的液體。

臨床藥理學

疾病負擔

人類乳突病毒(HPV)會引發鱗狀細胞子宮頸癌(及其組織學前驅病變，包括第1級子宮頸上皮內贅瘤[Cervical Intraepithelial Neoplasia; CIN]或輕度細胞變性，以及第2/3級CIN或中至高度細胞變性)和子宮頸腺癌(cervical adenocarcinoma及其前驅病變原位腺癌[adenocarcinoma *in situ*; AIS])。外陰癌與陰道癌也有部份可歸因於HPV。第2/3級外陰上皮內贅瘤(Vulvar Intraepithelial Neoplasia; VIN)與第2/3級陰道上皮內贅瘤(Vaginal Intraepithelial Neoplasia; VaIN)乃是這些癌症的直接前驅病變。

子宮頸癌預防工作的重點在於定期篩檢與早期介入治療。藉著監控及切除癌前變性病灶，此項策略已使順從病患(compliant individuals)的子宮頸癌發生率降低了75%左右。

HPV也會導致生殖器疣(尖型濕疣；condyloma acuminata)，這是一種發生於子宮頸陰道、陰唇及外生殖器的腫瘤，但極少進展為癌症。常見的HPV型別包括第6、11、16與第18型。

肛門癌與HPV感染相關，大部分的肛門癌為鱗狀細胞癌，80至90%男性及女性的肛道鱗狀細胞癌為HPV陽性，HPV 16 (73%)及HPV 18 (5%)為最相關的型別。估計全球每年約有十萬個肛門癌的新案例，肛門癌的發生率逐年上升。對於健康人，目前沒有針對此癌症的篩檢方法。

從國際上大規模流行病學調查得知

1. HPV 16或18型可檢測於約70%的侵襲性子宮頸癌、AIS、CIN 3、VIN 2/3及VaIN 2/3 ；約50%的CIN 2；約90% HPV相關的肛門癌；約70% HPV相關的第2/3級肛門上皮內贅瘤(anal intraepithelial neoplasia; AIN)。
2. CIN 1、VIN 1及VaIN 1的病人中約有35-50%檢測出HPV 6、11、16或18型。
3. HPV6或11型可檢測於約90%生殖器疣之病例和復發性呼吸道乳突瘤(Recurrent Respiratory Papillomatosis，RRP)病例；及約 9至12% 的CIN 1病例。

台灣地區子宮頸癌與HPV流行病學資料

1. 依據近年國內統計資料顯示，侵襲性子宮頸癌(不含子宮頸原位癌)在婦女癌症發生率和死亡率均居第五位。國民健康署公佈的92年癌症登記有2061個新發生個案(粗估發生率18.6/每10萬婦女)；94年死因統計則有874個死亡個案(粗估死亡率為7.9/每10萬婦女)。
2. 依據新光醫院、長庚醫院、國家衛生研究院、各大醫學中心及國民健康署分別於不同時間執行之不同規模的醫院及社區篩檢研究之資料顯示：台灣地區子宮頸癌個案檢測出16及18型HPV的比例約為51.8% - 88.7%。

作用機轉

雖然HPV只會感染人類，但以類似之動物乳突病毒所進行的動物研究顯示，L1 VLP疫苗可能是透過引發體液免疫反應的作用來產生預防效果的。雖然未知確實的保護機轉，人類接種疫苗後會立即引發體液免疫反應。

臨床前研究

致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未評估過GARDASIL引發致癌性或基因毒性的可能性。

對母鼠施打一劑總蛋白含量為120 mcg的GARDASIL (相當於人類建議劑量)，結果對交配能力、生育力、或胚胎/胎兒的存活率皆無任何影響。

曾對公鼠肌肉注射0.5 mL/鼠/次(總蛋白含量為120 mcg，相當於人類建議劑量)，以研究GARDASIL對男性生育力的影響。一組公鼠在交配的前三天注射一次GARDASIL，另一組公鼠則於交配前六週、三週及三天各注射一次GARDASIL。對包含生育力、精蟲數、及精蟲活動力等生殖相關表現，沒有治療相關的影響。在這些試驗中，沒有治療相關的總體或組織型態及體重變化。

臨床研究

第2/3級子宮頸上皮內贅瘤(Cervical Intraepithelial Neoplasia; CIN)與原位腺癌(adenocarcinoma *in situ*; AIS)分別為鱗狀細胞子宮頸癌和子宮頸腺癌的直接前驅病變。偵測與清除這些病灶已證實可預防癌症的發生；因此，它們可做為子宮頸癌預防效果的替代指標。在16至26歲女孩及年輕女性的臨床試驗中，以發生CIN 2/3與AIS的病例數作為評估預防子宮頸癌保護效力的指標。此外，第2/3級外陰上皮內贅瘤(Vulvar Intraepithelial Neoplasia; VIN)與第2/3級陰道上皮內贅瘤(Vaginal Intraepithelial Neoplasia; VaIN)的病例數則作為評估預防外陰癌及陰道癌保護效力的指標，而對外生殖器病變的觀察則為預防生殖器疣的效力指標。

在16至26歲男孩及年輕男性的臨床研究中，用來評估保護效力的指標如下：外生殖器疣(external genital warts)及第1/2/3級陰莖/會陰/肛周上皮內贅瘤[penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN)]或陰莖/會陰/肛周癌。此外，第1/2/3級AIN和肛門癌的病例數作為評估預防HPV相關的肛門癌綜合保護效力的指標。

未針對婦女進行以肛門HPV感染、AIN、及肛門癌為終點指標的研究。

有6個以AAHS為安慰劑對照、雙盲、隨機分組的第II期與第III期臨床研究曾評估過GARDASIL的預防效果。第一個第II期研究的評估目標為GARDASIL中的HPV 16型成分(計畫書005，研究一，N=2391女孩及年輕女性)，第二個研究係針對GARDASIL中的所有成分進行評估(計畫書007，研究二，N=551女孩及年輕女性)。兩項第III期研究則是分別針對5442名(計畫書013，FUTURE I，研究三) 及12,157名(計畫書015，FUTURE II，研究四)16至26歲女孩及年輕女性進行GARDASIL的評估。另一項第III期研究(計畫書020，研究五)，針對4055名16至26歲男孩及年輕男性，其中包括598位(299位於GARDASIL組；299位於安慰劑組)自稱與男性有性行為(MSM族群)，進行GARDASIL的評估。第四項第III期研究(計畫書019，FUTURE III)針對3817位24至45歲的女性進行GARDASIl的評估。這六項研究一共評估了28413個人(20,541位加入試驗時為16至26歲、平均年齡為20.0歲的女孩及年輕女性和4055位加入試驗時為16至26歲、平均年齡為20.5歲的男孩及年輕男性及3817位加入試驗時為24至45歲、平均年齡為34.3歲的女性)。女孩及年輕女性研究受試者的人種分布如下：70.4%白人、12.2%西班牙裔(黑人及白人)、8.8% 其他人種、4.6%黑人、3.8%亞洲人、及0.2%美國印地安人。16至26歲男孩及年輕男性研究受試者的人種分布如下：35.2%白人、20.5%西班牙裔(黑人及白人)、14.4%其他人種、19.8%黑人、10.0%亞洲人、及0.1%美國印地安人。24至45歲女性研究受試者的人種分布如下：20.6%白人、43.2%西班牙裔(黑人及白人)、0.2% 其他人種、4.8%黑人、31.2%亞洲人、及0.1%美國印地安人。

計畫書005、計畫書007、FUTURE I、FUTURE II和計畫書20的中位追蹤期間分別為4.0、3.0、3.0、3.0和2.3年。受試者皆於加入試驗當天與其後的第2和第6個月接種疫苗或含AAHS的對照劑。根據一項前瞻性的臨床計畫，逐一針對各項女孩及年輕女性的研究分析預防的效果，並針對所有的研究進行綜合分析。

整體而言，在進入研究時有73% 16至26歲的女孩及年輕女性、67% 24至45歲女性和83% 16至26歲的男孩及年輕男性未曾感染過疫苗中所含的4種HPV任一型(亦即4種疫苗HPV型別的聚合酶連鎖反應[Polymerase Chain Reaction; PCR]試驗結果與血清檢查結果皆呈陰性反應)。

共有27% 16至26歲的女孩及年輕女性、33% 24至45歲女性和17% 16至26歲的男孩及年輕男性先前曾經感染或持續感染至少1種以上的疫苗HPV型別。在這些人當中，有74% 16至26歲的女孩及年輕女性、71% 24至45歲女性和78% 16至26歲的男孩及年輕男性先前僅曾感染或持續感染4種疫苗HPV型別中的1種型別，但未曾感染另外3種型別(PCR試驗陰性，且血清檢查陰性)。

在24至45歲的人當中，有0.4%曾感染過所有四型疫苗所含HPV型別。

針對未曾感染4種疫苗HPV型別中任何一型(PCR試驗陰性，且血清檢查陰性)者，因感染任一疫苗HPV型別而引起之CIN、生殖器疣、VIN、VaIN、PIN及持續感染即視為終點指標。

對於加入試驗第1天對任一疫苗HPV型別之檢測呈陽性反應(PCR試驗陽性，且[或]血清檢查陽性)者，發生與該型別相關的終點指標不被納入預防效果的分析。若該名受試者發生與受試之初未感染(PCR試驗陰性，且血清檢查陰性)之其它型別有關的終點指標則被納入分析。

例如，就加入試驗第1天檢測出HPV 18型呈陽性反應(PCR試驗陽性，且[或]血清檢查陽性)者而言，產生由HPV 18型所引起的病變即不納入預防效果評估。而由HPV 6、11及16型所引起的病變就會被納入預防效果評估。對其它型別也是採取同樣的分析方式。

預防效果 - 第6、11、16及18型HPV於16至26歲女孩及年輕女性

在預防效果試驗中，施打GARDASIL前並未預先篩檢是否已感染HPV，收錄女孩及年輕女性時也未考慮其基礎HPV狀態(即PCR狀態或血清狀態)。不過，感染或曾感染任何疫苗所含HPV型別的女孩及年輕女性即不適合納入該型別的預防效果評估。

針對符合計畫書之預防效果分析條件(PPE)的受試對象進行針對第6、11、16及18型HPV的主要預防效果分析，亦即在進入研究後1年內完整接種3劑疫苗、未明顯偏離研究計畫規定事項、並且在接種第1劑前至接種第3劑後1個月(第7個月)期間皆未感染相關HPV型別(第6、11、16及第18型)(子宮頸陰道組織樣本PCR試驗結果呈陰性反應，血清檢查結果亦呈陰性反應)的女孩及年輕女性。自第7個月的回診之後開始進行預防效果評估。

對於在基礎期的PCR試驗與血清檢查中皆呈陰性反應的受試者，GARDASIL可有效地降低疫苗HPV型別所引起之CIN (任何等級，包括CIN 2/3)、AIS、生殖器疣、VIN (任何等級)和VaIN (任何等級)的發生率(表1)。

此外，對於在接種疫苗前已感染一型或以上疫苗所含HPV型別的女孩及年輕女性，得免於罹患其他疫苗型別所引起的癌前子宮頸病變及外生殖器病變。

表1、在16至26歲女孩及年輕女性PPE*受試對象中的GARDASIL對疫苗所含型別預防效果分析**

受試對象	GARDASIL N	GARDASIL 病例數	AAHS對照劑 N	AAHS對照劑 病例數	預防效果% (95% CI)
由HPV 16或18型所引起的CIN 2/3或AIS					
計畫書005***	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
計畫書007	231	0	230	1	100.0 (-3744.9, 100.0)
FUTURE I	2201	0	2222	36	100.0 (89.2, 100.0)
FUTURE II	5306	2	5262	63	96.9 (88.2, 99.6)
綜合計畫書‡	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
由HPV 16型所引起的CIN 2/3 或AIS					
綜合計畫書‡	7402	2	7205	93	97.9 (92.3, 99.8)
由HPV 18型所引起的CIN 2/3或AIS					
綜合計畫書‡	7382	0	7316	29	100.0 (86.6, 100.0)
由HPV 16、18型所引起的VIN 2/3					
計畫書007	231	0	230	0	未計算
FUTURE I	2219	0	2239	6	100.0 (14.4, 100.0)
FUTURE II	5322	0	5275	4	100.0 (-50.3, 100.0)
綜合計畫書‡	7772	0	7744	10	100.0 (55.5, 100.0)
由HPV 16、18型所引起的VaIN 2/3					
計畫書007	231	0	230	0	未計算
FUTURE I	2219	0	2239	5	100.0 (-10.1, 100.0)
FUTURE II	5322	0	5275	4	100.0 (-50.3, 100.0)
綜合計畫書‡	7772	0	7744	9	100.0 (49.5, 100.0)
由HPV 6、11、16或18型所引起的CIN 1、CIN 2/3或AIS					
計畫書007	235	0	233	3	100.0 (-138.4, 100.0)
FUTURE I	2241	0	2258	77	100.0 (95.1, 100.0)
FUTURE II	5388	9	5374	145	93.8 (88.0, 97.2)
綜合計畫書‡	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
由HPV 6、11、16或18型所引起的生殖器疣					
計畫書007	235	0	233	3	100.0 (-139.5, 100.0)
FUTURE I	2261	0	2279	58	100.0 (93.5, 100.0)
FUTURE II	5404	2	5390	132	98.5 (94.5, 99.8)
綜合計畫書‡	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
由HPV 6及11型所引起的生殖器疣					
綜合計畫書‡	6932	2	6856	189	99.0 (96.2, 99.9)

* PPE受試對象係指在進入研究後1年內完整接種3劑疫苗、未明顯偏離研究計畫規定事項、並且在接種第1劑前至接種第3劑後1個月(第7個月)期間皆未感染相關HPV型別(第6、11、16及第18型)(PCR試驗陰性，且血清檢查陰性)的受試者。
** 疫苗對一般大眾影響的分析請參見表3。
*** 僅針對GARDASIL中的HPV 16 L1 VLP疫苗成分進行評估。
‡ 針對這些試驗所進行的綜合分析乃是依照預先擬訂的計畫，並且採用相同的研究納入條件。
N = 第7個月後回診追蹤至少1次以上的受試人數。
CI = 信賴區間
註1：時間點估計值與信賴區間已依個人追蹤時間進行校正。
註2：表中的第一項分析(亦即HPV 16或18所引起的CIN 2/3、AIS或更為嚴重的病變)乃是此項疫苗發展計畫的主要終點指標。
註3：FUTURE I 為計畫書013；FUTURE II 為計畫書015。
註4：表1不包括非疫苗所含HPV型別所引起的案例
AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

在研究二的延伸期，對於未曾感染疫苗所含HPV型別並符合計畫書(per protocol population)的女孩及年輕女性預防HPV 6, 11, 16, 18型引起的所有子宮頸及生殖器疾病的效力，包含60個月的數據為100% (95% CI: 12.3%, 100.0%)。

對於在加入試驗時未曾感染過HPV 6、11、16及18型的女孩及年輕女性，GARDASIL可有效預防任何HPV 6、11、16及18型所引起的HPV疾病。

預防效果-第6、11、16及18型HPV於16至26歲男孩及年輕男性

主要預防效果分析係針對符合計畫書之預防效果分析條件(PPE)的受試對象所進行。PPE族群包含在進入研究後1年內完整接種3劑疫苗、未明顯偏離研究計畫規定事項、並且在接種第1劑前至接種第3劑後1個月(第7個月)期間皆未感染相關HPV型別(第6、11、16及第18型)的男孩及年輕男性。自第7個月的回診後開始進行預防效果評估。

對於在基礎期的PCR試驗與血清檢查中皆呈陰性反應的男性受試者，GARDASIL可有效地降低疫苗HPV第6及11型所引起之生殖器疣的發生率(表2)。至於預防PIN 1/2/3或陰莖/會陰/肛周癌的效力則因發生人數太少，統計上沒有顯著差異。

表2、在16至26歲男性PPE*受試對象中的GARDASIL所含型別預防效果分析

終點指標	GARDASIL N**	GARDASIL 病例數	AAHS對照劑 N	AAHS對照劑 病例數	% 預防效果 (95% CI)
HPV 6、11、16及18型相關的外生殖器病變					
外生殖器病變	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
生殖器疣	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100 (-52.1, 100.0)

* PPE族群包含在加入研究一年內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、且於接種第1劑之前至接種第3劑之後一個月(即第7個月)均未感染(PCR及血清反應呈陰性)相關的HPV型別(第6、11、16及18型)。
** N =第7個月後回診追蹤至少1次以上的人數。
CI = 信賴區間
AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

對於16至26歲女孩及年輕女性的總體預防效果

GARDASIL對於16至26歲在加入試驗時或之前曾經發生感染疫苗所含HPV型別之女孩及年輕女性預防HPV 6、11、16及18型所引起之生殖器疾病的效果

有多項研究收錄在進入研究時不論是否感染或曾感染疫苗所含HPV型別的女孩及年輕女性，並進行了一系列的分析，藉以評估GARDASIL對HPV 6、11、16及18在這些女孩及年輕女性所引起之子宮頸病變及生殖器病變的影響。這些分析的目標包括加入研究時不論PCR及血清結果的女孩及年輕女性在開始接種疫苗前之HPV感染所引發的事件，以及開始接種疫苗後之感染所引發的事件。

GARDASIL對不論感染或曾感染任何疫苗所含型別之女孩及年輕女性的影響如表3所示。研究人員於接種第1劑後1個月開始評估疫苗所造成的影響。預防效果(prophylactic efficacy)係指疫苗對第1天接種疫苗前未曾感染相關HPV型別(PCR試驗陰性，且血清檢查陰性)之女孩及年輕女性所產生的效果。表中亦列有疫苗對於呈現感染疫苗所含HPV型之女性的影響，以及不論基礎疫苗HPV PCR狀態與血清狀態之女性所造成的影響。在接種GARDASIL之受試者中檢出與HPV型別有關的CIN、生殖器疣、VIN及VaIN，大部份都是接種疫苗第1天時即已出現之相關HPV型別感染所造成的結果。

目前沒有確切證據證明，對於在加入研究時，PCR試驗呈陽性且不論血清結果的女性其發生HPV型別所引起的疾病具保護效力。

表3、GARDASIL對於16至26歲在加入試驗時或之前曾經發生感染疫苗所含HPV型別之女孩及年輕女性預防HPV 6、11、16及18型所引起之生殖器疾病的效果

終點指標	分析	GARDASIL或HPV 16 L1 VLP疫苗 N	GARDASIL或HPV 16 L1 VLP疫苗 病例數	AAHS對照劑 N	AAHS對照劑 病例數	發生率降低程度% (95% CI)
HPV 16或18所引起的CIN 2/3或AIS	預防效果*	9346	4	9407	155	97.4 (93.3, 99.3)
	在第1天呈HPV 16及(或) HPV 18陽性者**	2870	142	2898	148***	--†
	已感染或曾感染HPV 16或18型的女孩及年輕女性‡	9836	146	9904	303	51.8 (41.1, 60.7)
HPV 16或18所引起的VIN 2/3及VaIN 2/3	預防效果*	8642	1	8673	34	97.0 (82.4, 99.9)
	在第1天呈HPV 16及(或) HPV 18陽性者**	1880	8	1876	4	-†
	已感染或曾感染HPV 16或18型的女孩及年輕女性‡	8955	9	8968	38	76.3 (50.0, 89.9)
HPV 6、11、16、18所引起的CIN (CIN 1、CIN 2/3)或AIS	預防效果*	8630	16	8680	309	94.8 (91.5, 97.1)
	在第1天呈HPV 6、HPV 11、HPV 16及(或) HPV 18陽性者**	2466	186#	2437	213#	--†
	已感染或曾感染疫苗所含HPV型別的女孩及年輕女性‡	8819	202	8854	522	61.5 (54.6, 67.4)
HPV 6、11、16或18所引起的生殖器疣	預防效果*	8761	10	8792	252	96.0 (92.6, 98.1)
	在第1天呈HPV 6、HPV 11、HPV 16及(或) HPV 18陽性者**	2501	51§	2475	55§	--†
	已感染或曾感染疫苗所含HPV型別的女孩及年輕女性‡	8955	61	8968	307	80.3 (73.9, 85.3)
HPV 6或11所引起的生殖器疣	預防效果*	7769	9	7792	246	96.4 (93.0, 98.4)
	在第1天呈HPV 6及(或) HPV 18陽性者**	1186	51	1176	54	--†
	已感染或曾感染疫苗所含HPV型別的女孩及年輕女性‡	8955	60	8968	300	80.1 (73.7, 85.2)

* 包括所有在第1天檢測疫苗所含HPV型別呈陰性反應(即PCR試驗陰性、血清檢查陰性)、且至少接種1劑疫苗的受試者。於接種第1劑後1個月開始統計病例數。
** 包括所有在第1天對一種以上疫苗所含HPV型別呈陽性反應或未知HPV感染狀態、且至少接種1劑疫苗的受試者。於第1天開始統計病例數。
*** 在AAHS對照組的148位發生16/18型CIN 2/3的女性案例中，有兩位遺漏第一天之血清檢查 或PCR結果。
† 預期不會有預防效果，因為GARDASIL對於接種疫苗前，即經由性接觸感染疫苗所含HPV型別所引起的疾病，尚未證實可提供保護。
‡ 包括所有至少接種1劑疫苗的受試者(不論第1天的基礎HPV狀態為何)。於接種第1劑後1個月開始統計病例數。
# 包括2名遺漏第1天之血清檢查/PCR試驗數據的AAHS女性對照組。
§ 包括1名遺漏第1天之血清檢查/PCR試驗數據的女性。
CI = 信賴區間
N = 試驗第1天後回診追蹤至少1次以上的受試人數。
註1：以HPV 16和18所引起之CIN 2/3或AIS綜合為終點指標，評估範圍涵蓋了研究005、007、013及015的數據。其它所有終點指標的評估範圍都僅涵蓋研究007、013及015的數據。
註2：第1天呈陽性狀態係指第1天在個別HPV型別的PCR試驗中呈陽性反應，且(或)在血清檢查中呈陽性反應。
註3：表3並未涵蓋非疫苗HPV型別所引起的病變。
AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

GARDASIL對於16至26歲在加入試驗時或之前曾經感染疫苗所含或未含HPV型別之女孩及年輕女性受試者預防任何HPV型別相關生殖器疾病的效果

GARDASIL對於預防所有不論是否檢測到HPV的分化不良或乳突狀子宮頸、外陰及陰道疾病的結果顯示於綜合疫苗所含型別的預防效力、於接種疫苗時已呈現疫苗所含型別感染所引起的疾病、非疫苗所含型別引起的疾病、以及未檢測到HPV的疾病的預防效力。

另以下列兩族群執行效力分析：(1)一般未感染HPV族群[加入試驗第一天對於14個常見的HPV型別呈陰性反應及抹片檢查無鱗狀上皮內病灶(Squamous Intraepithelial Lesion; SIL)]，相當於無性經驗的女孩及婦女族群；以及(2)無論加入試驗時HPV感染狀態的女孩及婦女所組成之一般研究族群，其中有些在第一天時已罹患HPV相關疾病。

在未感染HPV的女孩及年輕女性族群及試驗女孩及年輕女性族群(包含第一天時已感染HPV)，GARDASIL可降低所有與CIN 2/3或AIS、VIN 2/3或VaIN 2/3、CIN (任何等級)或AIS、及/或生殖器疣相關的發生率 (表4)。這些發生率的降低主要歸因於未感染HPV的婦女族群(血清及PCR呈陰性)發生疫苗所含型別HPV 6、11、16及18型所引起的病灶較低。在第1天接種疫苗時已感染的女孩及年輕女性，亦可能已罹患CIN 2/3或AIS，且在回診期演變為 CIN 2/3或AIS，這些病灶或為第1天接種疫苗時即呈現感染疫苗所含型別所致或非疫苗所含型別所引起的，或是接種疫苗時未呈現感染的非疫苗所含HPV型別所導致。

表4、GARDASIL對於16至26歲在加入試驗時或之前曾經感染疫苗所含或未含HPV型別之女孩及年輕女性受試者預防任何HPV型別相關生殖器疾病的效果

疫苗所含或未含型別導致的終點	分析	GARDASIL n	GARDASIL 病例數	AAHS對照劑 n	AAHS對照劑 病例數	% 降低 (95% CI)
CIN 2/3 或 AIS	預防效力*	4616	77	4680	136	42.7 (23.7, 57.3)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的女孩及年輕女性**	8559	421	8592	516	18.4 (7.0, 28.4)
VIN 2/3及VaIN 2/3	預防效力*	4688	7	4735	31	77.1 (47.1, 91.5)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的女孩及年輕女性**	8688	30	8701	61	50.7 (22.5, 69.3)
CIN (任何等級)或AIS	預防效力*	4616	272	4680	390	29.7 (17.7, 40.0)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的女孩及年輕女性**	8559	967	8592	1189	19.1 (11.9, 25.8)
生殖器疣	預防效力*	4688	29	4735	169	82.8 (74.3, 88.8)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的女孩及年輕女性**	8688	132	8701	350	62.5 (54.0, 69.5)

* 包括加入試驗第一天的抹片檢查無SIL及未感染任何14種常見的HPV型別，並接種至少一劑的所有受試者。病例的起算點為第一劑接種後一個月。
** 包括所有接種至少一劑疫苗的受試者(不論加入試驗第一天的HPV感染狀態或抹片結果)。病例的起算點為第一劑接種後一個月。
CI = 信賴區間
AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

對於16至26歲男孩及年輕男性的總體預防效果

GARDASIL對於16至26歲在加入試驗時或之前曾經發生感染疫苗所含HPV型別之男孩及年輕男性預防HPV 6、11、16及18型所引起之肛陰部疾病的效果

計畫書20的研究收錄在進入研究時不論是否感染或曾感染疫苗所含HPV型別的男孩及年輕男性，並進行了一系列的分析，藉以評估GARDASIL對HPV 6、11、16及18在這些男孩及年輕男性所引起的肛陰部疾病之影響。這些分析標的包括加入研究時不論PCR及血清結果的男孩及年輕男性，在開始接種疫苗前之HPV感染所引發的事件，以及開始接種疫苗後之感染所引發的事件。

GARDASIL對不論感染或曾感染任何疫苗所含型別之男孩及年輕男性的影響如表5所示。自第一天即開始評估疫苗所造成的影響。預防效果(prophylactic efficacy)係指疫苗對第一天時未曾感染相關HPV型別(PCR試驗陰性，且血清檢查陰性)之男孩及年輕男性所產生的效果。表中亦顯示疫苗對於呈現感染疫苗所含HPV型之男孩及年輕男性的影響，以及不論基礎疫苗HPV PCR狀態與血清狀態之男孩及年輕男性所造成的影響。接種GARDASIL者而檢出與疫苗HPV型別相關的肛陰部疾病，大部份是第1天時即已呈現之相關HPV型別感染所造成的結果。

目前沒有確切證據證明，對於在加入研究時，PCR試驗呈陽性且不論血清結果的男孩及年輕男性發生HPV型別所引起的疾病具保護效力。

表5、GARDASIL對於16至26歲在加入試驗時或之前曾經發生感染疫苗所含HPV型別之男孩及年輕男性預防HPV 6、11、16及18型所引起之肛陰部疾病的效果

終點指標	分析	GARDASIL N	GARDASIL 病例數	AAHS對照劑 N	AAHS對照劑 病例數	發生率降低程度% (95% CI)
外生殖器病變	預防效果*	1775	13	1770	54	76.3 (56.0, 88.1)
	在第1天呈HPV 6、11、16及(或) 18陽性者**	460	14	453	26	--***
	已感染或曾感染疫苗或非疫苗所含HPV型別的男孩及年輕男性†	1943	27	1937	80	66.7 (48.0, 79.3)
濕疣	預防效果*	1775	10	1770	49	80.0 (59.9, 90.9)
	在第1天呈HPV 6、11、16及(或) 18陽性者**	460	14	453	25	--***
	已感染或曾感染疫苗或非疫苗所含HPV型別的男孩及年輕男性†	1943	24	1937	74	68.1 (48.8, 80.7)
PIN 1/2/3	預防效果*	1775	4	1770	5	20.7 (-268.4, 84.3)
	在第1天呈HPV 6、11、16及(或) 18陽性者**	460	2	453	1	--***
	已感染或曾感染疫苗或非疫苗所含HPV型別的男孩及年輕男性†	1943	6	1937	6	0.3 (-272.8, 73.4)
AIN 1/2/3	預防效果*	259	9	261	39	76.9 (51.4, 90.1)
	在第1天呈HPV 6、11、16及(或) 18陽性者**	103	29	116	38	--***
	已感染或曾感染疫苗或非疫苗所含HPV型別的男孩及年輕男性†	275	38	276	77	50.3 (25.7, 67.2)
AIN 2/3	預防效果*	259	7	261	19	62.5 (6.9, 86.7)
	在第1天呈HPV 6、11、16及(或) 18陽性者**	103	11	116	20	--***
	已感染或曾感染疫苗或非疫苗所含HPV型別的男孩及年輕男性†	275	18	276	39	54.2 (18.0, 75.3)

* 包括所有在第1天檢測對疫苗HPV 型別呈陰性反應(即血清檢查陰性且PCR試驗陰性)、且至少接種1劑疫苗的受試者。於第1天開始統計病例數。
** 包括所有在第1天對一種以上疫苗所含HPV型別呈陽性反應或未知HPV感染狀態、且至少接種1劑疫苗者。於第1天開始統計病例數。
*** 預期不會有預防效果，因為GARDASIL對於接種疫苗前，即經由性接觸感染疫苗所含HPV型別所引起的疾病，未證實可提供保護。
† 包括所有至少接種1劑疫苗者。於第1天開始統計病例數。
CI =信賴區間
AAHS對照 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

GARDASIL對於16至26歲在加入試驗時或之前曾經感染疫苗所含或未含HPV型別之男孩或年輕男性預防任何HPV型別相關肛陰部疾病的效果

GARDASIL對於預防不論是否檢測到HPV的所有分化不良或乳突狀肛陰部疾病的效果是由於疫苗所含型別的預防效力、於接種疫苗時已呈現疫苗所含型別感染所引起的疾病、非疫苗所含型別引起的疾病以及未檢測到HPV的疾病的預防效力綜合而成。

計畫書20中另以下列兩族群執行效力分析：(1)一般未感染HPV族群，其組成包含加入試驗第一天對於HPV 6、11、16及18型以及HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58及59型之血清檢測及PCR皆呈陰性反應的男孩及年輕男性，相當於無性經驗的男孩及年輕男性族群；以及(2)無論加入試驗時HPV感染狀態的男孩及年輕男性所組成之一般研究族群，其中有些在第一天時已罹患HPV相關疾病。

計畫書20中，一般未感染HPV的男孩及年輕男性及所有參與試驗的男孩及年輕男性(包含第一天時已感染HPV的男孩及年輕男性)，GARDASIL可降低所有肛陰部疾病的發生率(表6)。這些發生率的降低主要歸因於未感染HPV的男孩及年輕男性(血清及PCR呈陰性)發生疫苗所含型別HPV 6、11、16及18型所引起的病灶較低。在第一天接種疫苗時已感染的男孩及年輕男性，可能在第一天即已罹患肛陰部疾病，或在回診期間進展為肛陰部疾病。這些疾病或為第一天接種疫苗時即呈現感染疫苗所含型別所致或非疫苗所含型別所引起的，或是接種疫苗時未呈現感染的非疫苗所含HPV型別所導致。

表6、GARDASIL對於16至26歲在加入試驗時或之前曾經感染疫苗所含或未含HPV型別之男孩及年輕男性預防任何HPV型別相關肛陰部疾病的效果

終點指標	分析	GARDASIL N	GARDASIL 病例數	AAHS對照劑 N	AAHS對照劑 病例數	% Reduction (95% CI)
外生殖器病變	預防效果*	1275	7	1270	37	81.5 (58.0, 93.0)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的男孩及年輕男性**	1943	38	1937	92	59.3 (40.0, 72.9)
濕疣生殖器疣	預防效果*	1275	5	1270	33	85.2 (61.8, 95.5)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的男孩及年輕男性**	1943	33	1937	85	61.8 (42.3, 75.3)
PIN 1/2/3	預防效果*	1275	2	1270	4	50.7 (-244.3, 95.5)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的男孩及年輕男性**	1943	8	1937	7	-13.9 (-269.0, 63.9)
AIN 1/2/3	預防效果*	129	12	126	28	54.9 (8.4, 79.1)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的男孩及年輕男性**	275	74	276	103	25.7 (-1.1, 45.6)
AIN 2/3	預防效果*	129	8	126	18	52.5 (-14.8, 82.1)
	已感染或曾感染疫苗所含或未含之HPV型別的男孩及年輕男性**	275	44	276	59	24.3 (-13.8, 50.0)

* 包括加入試驗時，血清檢測陰性且對HPV 6, 11, 16, 18 型及HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 和59型呈PCR陰性反應，並接種至少一劑的所有受試者。病例的起算點為第一天。
** 包括所有接種至少一劑疫苗的受試者。病例的起算點為第一天。
CI = 信賴區間
AAHS對照 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

整體族群的預防效果

不同族群的HPV感染盛行率受族群特性(如一生中的性伴侶、地理分布)的影響，因此，效益也會因族群不同而有差異。

GARDASIL的整體效力會依加入研究時HPV感染率及相關疾病發生率、已證實GARDASIL可預防的感染率、以及GARDASIL尚未顯示具有保護力的感染率而變化，已證實GARDASIL可預防感染，但對於已感染的，GARDASIL未顯示具有保護力。

GARDASIL對於未含於疫苗的HPV型別的效力(跨型別保護效力)，顯現為疫苗對所有HPV引起的疾病的整體影響。綜合FUTURE I及FUTURE II的數據顯示，非疫苗所含型別相關疾病不具跨型別保護效力。

GARDASIL並不能預防非HPV所引起的生殖器疾病。FUTURE I有一名接種GARDASIL的女性，在第24個月時，發生高度分化的外生殖器鱗狀細胞癌。研究期間由病灶採樣的檢體或其他檢體均未檢測出HPV DNA。

在18,150位收錄於計畫書007、FUTURE I及FUTURE II的女孩及年輕女性中，GARDASIL使確定性子宮頸治療手術的施行率減少23.9% (95% CI: 15.2%, 31.7%)。

於27~45歲女性的研究

研究6評估3253位27至45歲女性HPV 6，11，16或18相關的持續性感染，尖型濕疣，外陰和陰道分化不良病變、各級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)、子宮頸原位腺癌(AIS)和子宮頸癌的綜合療效指標。這些婦女被1：1隨機分配接受GARDASIL或AAHS安慰劑對照疫苗組。其綜合療效指標呈現的統計差異主要是來自預防HPV 6, 11, 16或18相關的持續性感染。研究顯示CIN 2/3，AIS，或子宮頸癌無統計學顯著療效。在以評估綜合療效指標中影響Gardasil的個別獨立事件之事後分析中，在基礎值HPV相關型別檢測呈陰性反應婦女族群(接種疫苗前基礎HPV感染狀態為陰性)的結果如下：預防HPV 6, 11, 16或18型相關的持續感染(80.5%[95%CI：68.3，88.6])、預防HPV 6, 11, 16或18型相關的CIN(任何級別) (85.8%[95%CI的：52.4， 97.3])，及預防HPV 6, 11, 16或18型相關的生殖器疣(87.6%[95%CI的：7.3，99.7])。

在不論基礎HPV感染狀態為陰性或陽性(全分析集)下評估接種Gardasil疫苗對24~45歲女性的影響，其綜合療效指標傾向接種疫苗減少疾病發生率。在全分析集(FAS)中，無法證明接種Gardasil疫苗具以下療效：預防HPV的16和18型相關的CIN 2/3、AIS或子宮頸癌及預防HPV 6和11型相關的尖型濕疣。對無關HPV疫苗株型別(FAS任何類型的分析)的一般族群預防CIN 2/3、AIS或子宮頸癌的療效無法證實。

免疫生成性

檢測免疫反應的分析方法

具保護效力的最低抗HPV抗體濃度尚未經確定。

由於基礎期疫苗HPV型別檢測呈陰性反應(PCR試驗陰性，且血清檢查陰性)的GARDASIL接種組受試者中發生病變的案例仍在少數，因此一直無法確立可預防HPV 6、11、16及(或)18所引起之臨床病變的抗HPV 6抗體、抗HPV 11抗體、抗HPV 16抗體及抗HPV 18抗體的最低濃度。

曾針對23,951位9至45歲的女孩和女性(GARDASIL組N=12,634；AAHS對照組或食鹽水安慰劑組N=2308)及5417位9至26歲的男孩及年輕男性(GARDASIL組N=3109；AAHS對照組或食鹽水安慰劑組N=2308)評估GARDASIL的免疫生成性。

研究人員係採用具型別專一標準的型別特異性免疫分析法來評估各疫苗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和性表位的抗體。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。

GARDASIL所引發的免疫反應

針對符合計畫書之免疫生成性分析條件(per-protocol immunogenicity)的族群進行主要免疫生成性分析。此族群係指進入研究時之相關HPV型別檢測呈血清陰性反應及PCR陰性反應、相關HPV型別的檢測結果直到接種第3劑後1個月(第7個月)仍維持HPV PCR陰性、完整接種3劑疫苗、並且未偏離研究計畫規定事項至可能影響疫苗效果之程度的受試者。

免疫生成性係以下列方式檢測(1)對相關疫苗型別抗體呈血清陽性反應的受試者比例(2)幾何平均抗體(Geometric Mean Titer; GMT)。

在參與臨床研究的16至26歲的女孩和年輕女性中，於接種GARDASIL第3劑的1個月後分別有99.8%、99.8%、99.8%和99.4%對抗HPV 6抗體、抗HPV 11抗體、抗HPV 16抗體及抗HPV 18抗體的血清檢測呈陽性反應。

在參與臨床研究的27至45歲的女性中，於接種GARDASIL第3劑的1個月後分別有98.2%, 97.9%, 98.6%和97.1%對抗HPV 6抗體、抗HPV 11抗體、抗HPV 16抗體及抗HPV 18抗體的血清檢測呈陽性反應。

參與臨床研究的16至26歲的男孩及年輕男性中，於接種GARDASIL第3劑的1個月後分別有98.9%、99.2%、98.8%和97.4%對抗HPV 6抗體、抗HPV 11抗體、抗HPV 16抗體及抗HPV 18抗體的血清檢測呈陽性反應。

所有族群的抗HPV 6抗體、抗HPV 11抗體、抗HPV 16抗體及抗HPV 18抗體GMTs在第7個月達到高峰(表7及表8)。然後，到第24個月GMTs會逐漸下降，此後一直到第36個月都穩定維持在高於基礎值的程度。表9為依性別及年齡層顯示持續抗HPV的競爭性Luminex免疫分析(Competitive Luminex immunoassay; cLIA) GMT。依時程完整接種GARDASIL後所產生之免疫力的持續時間目前尚未確立。

表7、女孩及女性於第7個月時PPI*受試對象之抗HPV抗體的cLIA分析幾何平均濃度摘要

族群	N**	n***	% 血清陽性率 (95% CI)	GMT (95% CI) mMU†/mL
抗HPV 6				
9至15歲的女孩	1122	917	99.9 (99.4, 100.0)	929.2 (874.6, 987.3)
16至26歲的女孩及年輕女性	9,859	3,329	99.8 (99.6, 99.9)	545.0 (530.1, 560.4)
27至34歲女性	667	439	98.4 (96.7, 99.4)	435.6 (393.4, 482.4)
35至45歲女性	957	644	98.1 (96.8, 99.0)	397.3 (365.2, 432.2)
抗HPV 11				
9至15歲的女孩	1122	917	99.9 (99.4, 100.0)	1304.6 (1224.7, 1389.7)
16至26歲的女孩及年輕女性	9859	3353	99.8 (99.5, 99.9)	748.9 (726.0, 772.6)
27至34歲女性	667	439	98.2 (96.4, 99.2)	577.9 (523.8, 637.5)
35至45歲女性	957	644	97.7 (96.2, 98.7)	512.8 (472.9, 556.1)
抗HPV 16				
9至15歲的女孩	1122	915	99.9 (99.4, 100.0)	4,918.5 (4,556.6, 5,309.1)
16至26歲的女孩及年輕女性	9859	3249	99.8 (99.6, 100.0)	2409.2 (2309.0, 2513.8)
27至34歲女性	667	435	99.3 (98.0, 99.9)	2,342.5 (2,119.1, 2,589.6)
35至45歲女性	957	657	98.2 (96.8, 99.1)	2,129.5 (1,962.7, 2,310.5)
抗HPV 18				
9至15歲的女孩	1122	922	99.8 (99.2, 100.0)	1042.6 (967.6, 1123.3)
16至26歲的女孩及年輕女性	9859	3566	99.4 (99.1, 99.7)	475.2 (458.8, 492.1)
27至34歲女性	667	501	98.0 (96.4, 99.0)	385.8 (347.6, 428.1)
35至45歲女性	957	722	96.4 (94.8, 97.6)	324.6 (297.6, 354.0)

* PPI族群包含在事先規定的天數內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、符合事先規定於第6及第7個月間回診、且於接種第1劑之前至接種第3劑之後一個月(即第7個月)均未感染(PCR及血清反應呈陰性)相關的HPV型別(第6、11、16及18型)。
** 隨機分配至各組並至少接種過一劑的人數。
*** 參與分析的人數
cLIA =競爭性Luminex免疫分析(Competitive Luminex immunoassay)
CI = 信賴區間
GMT =幾何平均抗體效價(Geometric mean titers)
† mMU = milli-Merck units

表8、男孩及男性於第7個月時PPI*受試對象之抗HPV抗體的cLIA分析幾何平均濃度摘要

族群	N**	n***	% 血清陽性率 (95% CI)	GMT (95% CI) mMU†/mL
抗HPV 6				
16至26歲的男孩及男性	2026	1093	98.9 (98.1, 99.4)	447.8 (418.9, 478.6)
抗HPV 11				
16至26歲的男孩及男性	2026	1093	99.2 (98.4, 99.6)	624.3 (588.4, 662.3)
抗HPV 16				
16至26歲的男孩及男性	2026	1136	98.8 (97.9, 99.3)	2403.3 (2243.4, 2574.6)
抗HPV 18				
16至26歲的男孩及男性	2026	1175	97.4 (96.3, 98.2)	402.6 (374.6, 432.7)

* PPI族群包含在事先規定的天數內完成3劑疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、符合事先規定於第6及第7個月間回診、且於接種第1劑之前至接種第3劑之後一個月(即第7個月)均未感染(PCR及血清反應呈陰性)相關的HPV型別(第6、11、16及18型)。
** 隨機分配至各組並至少接種過一劑的人數。
*** 參與分析的人數
cLIA =競爭性Luminex免疫分析(Competitive Luminex immunoassay)
CI =信賴區間
GMT =幾何平均抗體效價(Geometric mean titers)
† mMU = milli-Merck units

表9、9至45歲女孩及女性的抗HPV抗體的cLIA 分析幾何平均濃度持續性

分析 (cLIA)/ 時間點	9至15歲的女孩 (N* = 1122) n**	9至15歲的女孩 GMT (95% CI) mMU***/mL	16至26歲的女孩及年輕女性 (N* = 9859) n**	16至26歲 GMT (95% CI) mMU***/mL	27至34歲的女性 (N* = 667) n**	27至34歲 GMT (95% CI) mMU***/mL	35至45歲的女性 (N* = 957) n**	35至45歲 GMT (95% CI) mMU***/mL
抗HPV 6								
第7個月	917	929.2 (874.6, 987.3)	3329	545.0 (530.1, 560.4)	439	435.6 (393.4, 482.4)	544	397.3 (365.2, 432.2)
第24個月	214	156.1 (135.6, 179.6)	2788	109.1 (105.2, 113.1)	421	70.7 (63.8, 78.5)	528	69.3 (63.7, 75.4)
第36個月†	356	129.4 (115.6, 144.8)	-	-	399	79.5 (72.0, 87.7)	618	81.1 (75.0, 87.8)
第48個月‡	-	-	2514	73.8 (70.9, 76.8)	391	58.8 (52.9, 65.3)	516	62.0 (57.0, 67.5)
抗HPV 11								
第7個月	917	1304.6 (1224.7, 1389.7)	3353	748.9 (726.0, 772.6)	439	577.9 (523.8, 637.5)	544	512.8 (472.9, 556.1)
第24個月	214	218.0 (188.3, 252.4)	2817	137.1 (132.1, 142.3)	421	79.3 (71.5, 87.8)	528	73.4 (67.4, 79.8)
第36個月†	356	148.0 (131.1, 167.1)	-	-	399	81.8 (74.3, 90.1)	618	77.4 (71.6, 83.6)
第48個月‡	-	-	2538	89.4 (85.9, 93.1)	391	67.4 (60.9, 74.7)	516	62.7 (57.8, 68.0)
抗HPV 16								
第7個月	915	4918.5 (4556.6, 5309.1)	3249	2409.2 (2309.0, 2513.8)	435	2342.5 (2119.1, 2589.6)	557	2129.5 (1962.7, 2310.5)
第24個月	211	944.2 (804.4, 1108.3)	2721	442.6 (425.0, 460.9)	416	285.9 (254.4, 321.2)	542	271.4 (247.1, 298.1)
第36個月†	353	642.2 (562.8, 732.8)	-	-	399	291.5 (262.5, 323.8)	631	276.7 (254.5, 300.8)
第48個月‡	-	-	2474	326.2 (311.8, 341.3)	394	211.8 (189.5, 236.8)	528	192.8 (176.5, 210.6)
抗HPV 18								
第7個月	922	1042.6 (967.6, 1123.3)	3566	475.2 (458.8, 492.1)	501	385.8 (347.6, 428.1)	722	324.6 (297.6, 354.0)
第24個月	214	137.7 (114.8, 165.1)	3002	50.8 (48.2, 53.5)	478	31.8 (28.1, 36.0)	705	26.0 (23.5, 28.8)
第36個月†	357	87.0 (74.8, 101.2)	-	-	453	32.1 (28.5, 36.3)	689	27.0 (24.5, 29.8)
第48個月‡	-	-	2710	33.2 (31.5, 35.0)	444	25.2 (22.3, 28.5)	588	21.2 (19.2, 23.4)

* N =隨機分配至各組並至少接種過一劑的人數
** n =各免疫生成族群的人數
*** mMU = milli-Merck Units
† 該時間點對於16至26歲男孩及男性為第36個月；對於9至15歲男孩及女孩為第37個月；至於16至26歲女孩及女性，在該時間點未採取血清樣品。
‡ 第48個月為最後一次回診，對16至26歲的女孩及年輕女性的既定的時程通常比48個月早，平均回診時間為第44個月。至於9至15歲的男孩及女孩、以及16至26歲的男孩及男性依研究計畫在48個月前就結束，因此在該時間點沒有收集血清檢品。
cLIA =競爭性Luminex免疫分析(Competitive Luminex immunoassay)
CI =信賴區間
GMT =幾何平均抗體效價(Geometric mean titers)

表10、9至26歲男孩及男性的的抗HPV抗體的cLIA分析幾何平均濃度持續性

分析 (cLIA)/ 時間點	9至15歲的男孩 (N* = 1072) n**	9至15歲的男孩 GMT (95% CI) mMU***/mL	16至26歲的男孩及男性 (N* = 2026) n**	16至26歲的男孩及男性 GMT (95% CI) mMU***/mL
抗HPV 6				
第7個月	884	1037.5 (963.5, 1117.3)	1094	447.2 (418.4, 477.9)
第24個月	323	134.1 (119.5, 150.5)	907	80.3 (74.9, 86.0)
第36個月†	342	126.6 (111.9, 143.2)	654	72.4 (68.0, 77.2)
第48個月‡	-	-	-	-
抗HPV 11				
第7個月	885	1386.8 (1298.5, 1481.0)	1094	624.5 (588.6, 662.5)
第24個月	324	188.5 (168.4, 211.1)	907	94.6 (88.4, 101.2)
第36個月†	342	148.8 (131.1, 169.0)	654	80.3 (75.7, 85.2)
第48個月‡	-	-	-	-
抗HPV 16				
第7個月	882	6056.5 (5601.4, 6548.6)	1137	2401.5 (2241.8, 2572.6)
第24個月	322	938.2 (825.0, 1067.0)	938	347.7 (322.5, 374.9)
第36個月†	341	708.8 (613.9, 818.3)	672	306.7 (287.5, 327.1)
第48個月‡	-	-	-	-
抗HPV 18				
第7個月	887	1357.4 (1249.4, 1474.7)	1176	402.6 (374.6, 432.6)
第24個月	324	131.9 (112.1, 155.3)	967	38.7 (35.2, 42.5)
第36個月†	343	113.0 (94.7, 135.0)	690	33.4 (30.9, 36.1)
第48個月‡	-	-	-	-

* N =隨機分配至各組並至少接種過一劑疫苗的人數
** n =各免疫生成族群的人數
*** mMU = milli-Merck Units
† 該時間點對於9至15歲女孩為第37個月；至於16至26歲女孩及年輕女性，在該時間點未採取血清樣品。
‡ 第48個月為最後一次回診，對16至26歲的女孩及年輕女性的既定的時程通常比48個月早，平均回診時間為第44個月。至於9至15歲的女孩依研究計畫在48個月前就結束，因此在該時間點沒有收集血清檢品。
cLIA =競爭性Luminex免疫分析(Competitive Luminex immunoassay)
CI =信賴區間
GMT =幾何平均抗體(Geometric mean titers)

表7及表8顯示第7個月時女孩、女性、男孩及男性的免疫生成性數據。在綜合各項GARDASIL免疫生成性研究結果分析顯示，接種第3劑一個月後，9至15歲少女的抗HPV抗體反應不亞於16至26歲女孩及年輕女性。計畫書020研究中，接種第3劑一個月後，9至15歲男孩的抗HPV抗體反應不亞於16至26歲男孩及年輕男性。

根據這項免疫生成性比較的結果，我們可以推測GARDASIL在9至15歲之男性及女性青少年的預防效果。

免疫再生反應的證據(免疫記憶)

有些人在施打疫苗前即對相關HPV型別呈現陽性血清反應，此為免疫再生反應的證據。

在一項評估誘發免疫記憶力的研究中，完成三劑疫苗基本系列接種的受試者，於距離接種第一劑之後5年再接種一劑激發劑(challenge dose)。這些人顯現快速且強烈的免疫再生反應，其所

產生的抗HPV GMT值超越接種第三劑後一個月(7個月)所觀察到的。接種激發劑一週後所產生的抗第6型、抗第11型、抗第16型及抗第18型GMT值分別為0.9、2.2、1.2及1.4倍高於接種第三劑後所觀察到的。接種激發劑一個月後所產生的抗第6型、抗第11型、抗第16型及抗第18型GMT值則分別為1.3、4.2、1.5及1.7倍高於接種第三劑後所觀察到的。分別有87.2%、94.9%、86.4%及95.2%的人於接種激發劑一週後，產生的抗第6型、抗第11型、抗第16型及抗第18型GMT值高於第60個月時監測到的。

此外，有一部分完成三劑疫苗基本系列接種的受試者，在第60個月之前變成對於抗HPV 18表面上呈現血清陰性反應。雖然這些人表面上呈現抗HPV 18血清陰性反應，但未發現在這些人當中發生與HPV 18相關疾病的案例。這些人顯現有免疫記憶：當這些受試者接種激發劑(第60個月時)的一週及一個月後分別有93%及97%呈現抗HPV 18血清陽性反應；於接種激發劑一個月後，有73%的人產生的抗HPV 18抗體值高於他們自己於第7個月時(第三劑一個月後)所監測到的。

18至26歲女性因不同施打時程的GMT反應

臨床研究中以在加入研究一年內完整接受3劑疫苗接種的女孩及年輕女性納為PPE族群做評估。一項分析免疫反應數據顯示，第二劑的接種可有±1個月的彈性(即接種時程的第一個月至第三個月之間)，及第三劑的接種可有±2個月的彈性(即接種時程的第4個月至第8個月之間)，這樣的彈性接種時程不會影響對GARDASIL的免疫反應。

對GARDASIL的免疫反應期

依時程完整接種GARDASIL後所產生之免疫力的持續時間目前尚未確立。抗HPV 6抗體、抗HPV 11抗體、抗HPV 16抗體及抗HPV 18抗體的GMTs會在第7個月達到高峰。計畫書007研究結果顯示，在第24個月所測得的抗HPV 6抗體、抗HPV 11抗體、抗HPV 16抗體及抗HPV 18抗體的GMTs與第60個月測得的相似。

接受二劑GARDASIL疫苗接種計畫的免疫反應

一臨床研究顯示接受二劑GARDASIL疫苗(第0及6個月)之9至13歲女孩(n=259)，於第7個月之免疫反應並不劣於接受三劑GARDASIL疫苗(第0、2及6個月)之16至26歲女性(n=310)。接受二劑GARDASIL疫苗接種計畫之保護期間尚未確立。

長期追蹤研究

GARDASIL對HPV引起之相關疾病的保護效果研究持續進行中，族群包括第三期臨床試驗中收錄之青少年(男孩及女孩)及女性。

持續有效性

研究四的延伸試驗是利用丹麥、冰島、挪威及瑞典的國家健康照護登記系統，分析2650位加入試驗時為16至23歲，當時被隨機分配接種GARDASIL並同意參與延伸試驗之女孩及女性，追蹤由HPV 6, 11, 16及18型引起之CIN (任何等級)、AIS、子宮頸癌、外陰部癌及陰道癌的指標案例。一個依據計畫有效性族群的期中分析包含1902位受試者，其在進入研究後1年內完成GARDASIL疫苗計畫接種、在開始接種至接種第3劑後1個月皆未感染相關HPV型別、未明顯偏離研究計畫規定事項並且可取得後續追蹤資料。從開始接種起算，追蹤年限的中位數為6.7年，範圍為2.8至8.4年。總共5765人年於風險下，並無發生HPV 6, 11, 16及18型引起之CIN (任何等級)、AIS、子宮頸癌、外陰部癌或陰道癌的案例。

一個第三期臨床試驗(試驗七)的延伸試驗，分析於加入試驗時為9至15歲並被隨機分配接種GARDASIL的614位女孩及565位男孩，主動追蹤受試者從性行為開始或16歲之後由HPV 6, 11, 16及18型引起之CIN (任何等級)、AIS、VIN、VaIN、子宮頸癌、外陰部癌、陰道癌及生殖部位病變的指標案例。一個依據計畫有效性族群的期中分析包含246位女孩及168位男孩，其在1年內完整GARDASIL疫苗計畫接種、在開始接種時對相關HPV型別呈現血清陰性，在接種第三劑GARDASIL之前無性行為。從接種第一劑開始起算，追蹤年限的中位數為7.2年，範圍為0.5至8.5年。總共1105人年於風險下，並無發生至少為期12個月的持續性感染、HPV 6, 11, 16及18型引起之CIN (任何等級)、AIS、VIN、VaIN、子宮頸癌、外陰部癌、陰道癌或生殖部位病變的案例。有四例發生為期至少6個月的與HPV 6, 11, 16及18型相關的持續性感染，其中與HPV第16型相關的有三例，與HPV第6型相關的有一例，但皆無持續超過12個月。

持續的免疫反應

上述二個延伸試驗的期中報告包括於加入試驗時為16至23歲的女孩或女性(1178至1331位跨HPV型別具可評估資料的受試者)在接種第一劑後第9年時以及於加入試驗時為9至15歲的男孩或女孩(436至440位跨HPV型別具可評估資料的受試者)在接種第一劑後第8年時各個型別抗HPV抗體的效價分析。以cLIA分析評估抗HPV 6, 11, 16及18的GMT值，與先前的時間點的相對應數值比較，GMT值降低，但抗HPV 6 血清陽性的受試者比例從88.4%提升到94.4%，抗HPV 11的比例從89.1%提升到95.5%，抗HPV 16的比例從96.8%提升到99.1%，抗HPV 18的比例從60.0%提升到64.1%。

與"默克"基因重組B型肝炎疫苗併用的研究

在一項1871位進入研究時之年齡為16至24歲的年輕女性所進行的隨機、雙盲分組研究中，研究人員針對GARDASIL與"默克"基因重組B型肝炎疫苗併用(同一次門診，注射於不同部位)的安全性與免疫生成性進行評估。臨床研究中，女孩及年輕女性的人種分布如下：61.6%白人、1.6%西班牙裔(黑人及白人)、23.8%其他人種、11.9%黑人、0.8%亞洲人、及0.3%美國印地安人。

研究中受試者分組於第一天、第二個月及第六個月接種GARDASIL及"默克"基因重組B型肝炎疫苗(n = 466)、GARDASIL及"默克"基因重組B型肝炎疫苗相應的安慰劑(n = 468)、默克"基因重組B型肝炎疫苗及GARDASIL相應的安慰劑(n = 467)、或"默克"基因重組B型肝炎疫苗相應的安慰劑及GARDASIL相應的安慰劑(n = 470)。各組均於完成三劑接種後一個月評估免疫生成性。

無論同時或分開接種GARDASIL和"默克"基因重組B型肝炎疫苗都不會干擾對任一疫苗抗原的抗體反應。

與Menactra [四價腦膜炎雙球菌(Groups A, C, Y and W-135)多醣體白喉類毒素結合疫苗]及'巴斯德'三合一補追疫苗 Adacel [吸著破傷風與白喉類毒素及非細胞型百日咳混合疫苗(Tdap)]併用的研究

在一項1040位進入研究時年齡為11至17歲的男孩和女孩所進行的開放式、隨機、對照性分組的研究中，研究人員針對GARDASIL與Menactra [四價腦膜炎雙球菌 (Groups A, C, Y and W-135)多醣體白喉類毒素結合疫苗] 及'巴斯德' 三合一補追疫苗 Adacel [吸著破傷風與白喉類毒素及非細胞型百日咳混合疫苗(Tdap)]併用(同一次門診，注射於不同部位)的安全性與免疫生成性進行評估。臨床研究中，受試者的人種分布如下：77.7%白人、6.8%西班牙裔(黑人及白人)、1.4%多重人種、12.3%黑人、1.2%亞洲人、0.2%印地安人、及0.4%美國印地安人。

第一組受試者(n = 517)在第一天，分別於一上臂接種GARDASIL並於另一上臂接種Menactra及Adacel。第二組受試者(n = 523)在第一天於一上臂接種GARDASIL，再於第一個月時接種Menactra及Adacel於另一上臂。兩組都在第二個月時接種GARDASIL第二劑，在第六個月時接種第三劑。所有的疫苗都在完成接種時程(Menactra及Adacel接種一劑及GARDASIL接種三劑)後一個月，評估其免疫生成性。

GARDASIL和 Menactra [四價腦膜炎雙球菌 (Groups A, C, Y and W-135)多醣體白喉類毒素結合疫苗]及'巴斯德' 三合一補追疫苗Adacel [吸著破傷風與白喉類毒素及非細胞型百日咳混合疫苗(Tdap)]併用，不論同時接種或分開接種，都不會干擾對任一疫苗抗原的抗體反應。

適應症

9-26歲女性之預防接種；預防發生疫苗所含的人類乳突病毒第6、11、16及18型所引起的子宮頸癌前期或分化不良的病變和癌症、陰道及外陰部癌前期或分化不良的病變、生殖器疣(俗稱菜花)。

27~45歲女性之預防接種：預防發生疫苗所含的人類乳突病毒第6, 11, 16及18型所引起的持續性感染及第一級子宮頸上皮內皮贅瘤(CIN)、預防發生疫苗所含的人類乳突病毒第6及11型所引起之生殖器疣。

9-26歲男性之預防接種；預防發生人類乳突病毒第6與11型所引起的生殖器疣。

女性

9-26歲之女孩及女性可用以預防下列由第6、11、16及第18型人類乳突病毒(HPV)所引起的病變：

- 第16及18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)

以及第6、11、16及18型HPV所引起的下列的癌前病變與分化不良病變：

- 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2級與第3級外陰上皮內贅瘤(VIN)
- 第2級與第3級陰道上皮內贅瘤(VaIN)

27~45歲女性可用以預防以下病變：

- 預防發生疫苗所含的人類乳突病毒第6, 11, 16及18型所引起的持續性感染及第一級子宮頸上皮內皮贅瘤(CIN)。
- 預防發生疫苗所含的人類乳突病毒第6及 11型所引起之生殖器疣。

男性

GARDASIL適用於9-26歲之男性，可用以預防由第6及11型人類乳突病毒(HPV)所引起的生殖器疣(尖型濕疣；俗稱菜花)。

GARDASIL的使用及效力的不足

健康照護人員應告知病患、父母或監護人，接種疫苗並不能取代定期子宮頸癌篩檢。接種GARDASIL的女性應依據照護規範繼續接受子宮頸癌篩檢。(詳見病患須知)

接種GARDASIL者應依據照護者建議繼續接受肛門癌篩檢。(見病患須知)

對於由性行為感染疫苗所含或未含HPV型別而引發疾病者，GARDASIL尚未證實可提供保護。(見臨床研究)

GARDASIL並不適用於治療現正罹患之外生殖器病變、子宮頸癌、外陰癌、陰道癌、肛門癌、子宮頸上皮內贅瘤(CIN)、外陰上皮內贅瘤(VIN)、陰道上皮內贅瘤(VaIN)或肛門上皮內贅瘤(AIN)。

GARDASIL尚未證實可預防由不含於疫苗的HPV型別所引起的病變。(見臨床研究)

並非所有的外陰癌、陰道癌及肛門癌都是由HPV所引起的，GARDASIL僅能預防由HPV 16及18型引起的外陰癌、陰道癌及肛門癌。

GARDASIL不能預防非HPV引起的生殖器疾病。

接種GARDASIL疫苗可能無法對所有的疫苗接種者都產生保護作用。

禁忌症

對本疫苗之活性成分或任何賦形劑過敏者。(見說明)

曾於接種一劑GARDASIL後出現過敏症狀者，不可再接種後續劑次的GARDASIL。

警告及注意事項

暈厥

暈厥可能發生於接種任何疫苗後，尤其多見於青少年和青年人。暈厥曾被通報發生於接種GARDASIL後，有時可能導致跌倒。因此，建議接種GARDASIL後密切觀察約15分鐘再行離去(參見副作用、*上市後的通報*)。接種GARDASIL後，曾有暈厥發生，有時可伴隨著強直與陣攣性動作及其他類似痙攣的通報，通常時間短暫，在採平躺或垂頭仰臥姿勢，以改善腦部血流循環，可恢復正常。

過敏反應的處理

應備妥適當的醫療及照護，以防接種GARDASIL之後發生全身過敏反應(anaphylactic reactions)。

藥物交互作用

與"默克"基因重組B型肝炎疫苗併用

臨床研究的結果顯示，GARDASIL可與"默克"基因重組B型肝炎疫苗同時施打(於不同的注射部位)(參見臨床研究)。

與Menactra及Adacel併用

臨床研究的結果顯示，GARDASIL可與Menactra [四價腦膜炎雙球菌 (Groups A, C, Y and W-135)多醣體白喉類毒素結合疫苗]及'巴斯德' 三合一補追疫苗Adacel (吸著破傷風與白喉類毒素及非細胞型百日咳混合疫苗)同時施打(於不同的注射部位)(參見臨床研究)。

與荷爾蒙類避孕藥併用

在臨床研究中，有13,912位接受第7個月後之追蹤的16至26歲女性曾使用荷爾蒙類避孕藥，整體使用時間為33,859個人年數(person-years) (佔研究中之總追蹤時間的65.8%)。

在一項臨床研究中，1357位接受第7個月後之追蹤的24至45歲女性(GARDASIL N = 690；AAHS對照組 N = 667) 曾使用荷爾蒙類避孕藥，整體使用時間為3400個人年數(佔研究中之總追蹤時間的31.5%)。在參與研究的人當中，使用或未使用荷爾蒙類避孕藥皆未使PPI (per protocol immunogenicity)受試對象的免疫反應發生改變。

與全身性免疫抑制劑併用

放射療法、抗代謝藥物、烷化劑、細胞毒性藥物、以及皮質類固醇(採用高於生理所需的劑量)等免疫抑制療法可能會減弱接種者對疫苗所產生的免疫反應。(見特殊族群使用)

特殊族群使用

懷孕

妊娠分級：B

曾以相當於人類建議劑量進行母鼠生殖研究，結果並未發現任何顯示GARDASIL會使母體生育力減弱或對胎兒造成損害的證據。不過，目前沒有以孕婦為對象所執行適當且有對照的研究。因為不是所有的動物生殖研究都可推估至人類的反應，只有在明確必要的情況下才可在懷孕期間接種GARDASIL。

研究人員曾利用大鼠進行試驗，藉以評估GARDASIL對胚胎/胎兒、斷奶前及斷奶後之發育的影響。一組大鼠於懷孕前施打2次GARDASIL，再於器官發生期(懷孕第6天)與哺乳期第7天各施打一次GARDASIL。另一組懷孕母鼠則僅於器官發生期(懷孕第6天)與哺乳期第7天施打GARDASIL。每次皆以肌肉注射的方式為每隻大鼠施打0.5毫升的GARDASIL (總蛋白質含量120 mcg，相當於人類建議劑量)。結果在交配能力、生育力、受孕、分娩、哺乳、胚胎/胎兒或斷奶前及斷奶後的發育等方面皆未發現任何不良作用。在這項研究中，並未發現任何和疫苗有關的胎兒畸形現象或其它顯示此疫苗具致畸胎性的證據。此外，在子代的發育表徵、行為、繁殖能力或生育力等方面，也未發現任何和施打疫苗有關的影響。

人體臨床研究

在臨床研究中，女性受試者在接種每一劑GARDASIL之前都必須先進行尿液驗孕。對於在完成三劑GARDASIL接種之前發現懷孕的婦女，研究人員會要求她們將完成疫苗接種的時程延遲到懷孕狀態解除之後。

在臨床研究中，共有3819位16至45歲的婦女(疫苗組 N = 1894；安慰劑組 N = 1925)通報懷孕至少一次。

在接種GARDASIL的受試者中，定義為除了進行人工流產以外的所有已知懷孕結果中發生流產、死胎、及畸胎的案例數比例，女性接種GARDASIL的有22.6% (446/1973)和女性接種AAHS對照劑或食鹽水安慰劑的為23.1% (460/1994)。

整體而言，在接種GARDASIL或接種AAHS對照劑或食鹽水安慰劑的受試者中，分別有55位及65位女性(分別佔個別疫苗接種組中之所有懷孕婦女的2.9%與3.4%)於懷孕期間發生嚴重的不良反應。最常通報的事件為會導致必須剖腹生產的狀況(如分娩失敗、胎位不正、胎頭骨盆不對稱)、提早分娩(如流產先兆、提早破水)、以及妊娠相關病況(如子癇前症、劇吐)。在這兩個女性疫苗接種組中，發生此類事件的懷孕受試者比例大致相當。

在接種GARDASIL的婦女中有45例生下先天性畸形兒，在接種AAHS對照劑或食鹽水安慰劑的婦女中有34例生下先天性畸形兒。

研究人員並於進一步的分析中針對接種GARDASIL或AAHS對照劑或食鹽水安慰劑後30天內或超過30天以上所發生之懷孕的結果進行評估。就接種疫苗後30天內懷孕的受試者而言，在GARDASIL接種組中有5例生下先天性畸形兒，而在AAHS對照劑或食鹽水安慰劑接種組中則有1例生下先天性畸形兒的案例。在接種疫苗後30天內懷孕之受試者中所發生的先天性畸形包括幽門狹窄、先天性巨結腸症、先天性腎盂積水、髖關節發育不全、以及畸形足。相反地，就接種疫苗後超過30天以上才懷孕的受試者而言，在GARDASIL接種組中有40例生下先天性畸形兒，而在AAHS對照劑或食鹽水安慰劑接種組中則有33例生下先天性畸形兒。

授乳母親

16至45歲的年輕女性

目前並不確知GARDASIL是否會分泌到人類的乳汁中。由於許多藥物都會分泌到人類的乳汁，因此，對授乳婦女施打GARDASIL時應謹慎。

在第三期臨床試驗的疫苗接種期間，共有1133位授乳母親(疫苗組N = 582，AAHS對照組N = 551)接種GARDASIL或AAHS對照安慰劑。

整體而言，在接種GARDASIL或AAHS對照劑的婦女中，分別有27名及13名嬰兒(分別佔接種GARDASIL或AAHS對照劑期間餵哺母乳之婦女總數的4.6%與2.4%)發生嚴重的不良經驗。

在臨床研究的事後分析顯示，母親接種GARDASIL並餵哺母乳的嬰兒在母親接種疫苗後30天內發生急性呼吸道疾病的病例數(n=7)要比母親接種AAHS對照劑的嬰兒(n=2)多。

小兒之使用

目前尚未評估過GARDASIL在9歲以下之兒童的安全性與預防效果。

老年人之使用

目前尚未評估過GARDASIL在65歲及以上之老年人的安全性與預防效果。

免疫不全者

免疫不全者對GARDASIL的免疫反應可能較低。(參見*藥物交互作用*)

過量

曾經有接種GARDASIL高於建議劑量的案例通報，過量使用發生的副作用情形與接種建議單次劑量GARDASIL發生的情形大致相當。

不良反應

不良反應總結

接種GARDASIL後發生的不良反應有頭痛、發燒、噁心及暈眩；及注射部位的反應(疼痛、腫脹、紅斑、搔癢及瘀傷)。

暈厥，有時伴隨著強直與陣攣性動作，曾被通報發生於接種GARDASIL後，有時導致跌倒。因此，建議接種疫苗後密切觀察15分鐘再行離去(參見警告及注意事項)。

全身性過敏(anaphylaxis) 曾被通報發生於接種GARDASIL之後。

臨床試驗經驗

因為執行臨床試驗的狀況非常多變，以一種疫苗執行的臨床試驗所發生的不良反應比例不能與另一個疫苗的臨床試驗結果直接比較，也不能反應臨床使用時的發生比例。

以9至45歲女孩及女性和9至26歲男孩及年輕男性所執行的研究

在7項臨床試驗中(其中5項以AAHS對照劑、1項以食鹽水安慰劑對照及1項沒有對照)，18,083位受試者分別於加入試驗當天及大約2個月後和6個月後施打GARDASIL或AAHS對照劑或食鹽水安慰劑。這些受試者在每次施打GARDASIL或AAHS對照劑或食鹽水安慰劑之後都會使用疫苗接種紀錄卡(VRC)進行14天的監視，據以評估安全性。接受VRC輔助監視的受試者包括10,088位加入試驗時之年齡為9至45歲並施打GARDASIL的人，以及7995位施打AAHS對照劑或食鹽水安慰劑的人。僅少數受試者(0.2%)因發生不良經驗而中斷試驗。

9至26歲的女孩及年輕女性安全性追蹤族群的人種分布如下：62.3%白人、17.6%西班牙裔(黑人及白人)、6.8% 亞洲人、6.7% 其他、6.4% 黑人、及 0.3% 美國印地安人。計畫書019研究中，24至45歲的女性安全性追蹤族群的人種分布如下：20.6%白人、43.2%西班牙裔(黑人及白人)、0.2%其他、 4.8%黑人、31.2%亞洲人、及 0.1% 美國印地安人。而9至26歲的男孩及年輕男性安全性追蹤族群的人種分布如下：42.0%白人、19.7%西班牙裔 (黑人及白人)、11.0% 亞洲人、11.2% 其他、15.9% 黑人、及 0.1% 美國印地安人。

常見於9至26歲女孩及年輕女性的注射部位不良反應

在GARDASIL女性接種者中之出現頻率至少為1.0%且高於AAHS對照劑或食鹽水安慰劑接種者的注射部位不良反應如表10所示。

表10、9至26歲女孩及年輕女性之注射部位不良反應*

不良反應 (接種疫苗後1至5天)	GARDASIL (N=5088) %	AAHS對照劑** (N=3470) %	食鹽水安慰劑 (N=320) %
注射部位			
疼痛	*83.9*	*75.4*	*48.6*
腫脹	*25.4*	*15.8*	*7.3*
紅斑	*24.7*	*18.4*	*12.1*
搔癢	*3.2*	*2.8*	*0.6*
瘀傷	*2.8*	*3.2*	*1.6*

* 在GARDASIL接種者中之出現頻率至少為1.0%且高於AAHS對照劑或食鹽水安慰劑接種者的注射部位不良經驗。

** AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

9至26歲男孩及年輕男性的常見注射部位不良反應

常見於9至26歲男孩及年輕男性的注射部位不良反應在GARDASIL男性接種者中之出現頻率至少為1.0%且高於AAHS對照劑或食鹽水安慰劑接種者的注射部位不良反應如表11所示。

表11、9至26歲男孩及年輕男性之注射部位不良反應*

不良反應 (接種疫苗後1至5天)	GARDASIL (N = 3093) %	AAHS對照劑** (N = 2029) %	食鹽水安慰劑 (N = 274) %
注射部位			
疼痛	61.4	50.8	41.6
紅斑	16.7	14.1	14.5
腫脹	13.9	9.6	8.2
血腫	1.0	0.3	3.3

* 在GARDASIL接種者中之出現頻率至少為1.0%且高於AAHS對照劑或食鹽水安慰劑接種者的注射部位不良經驗。

** AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

9至26歲女孩及年輕女性的各劑次注射部位不良反應評估

針對女孩及年輕女性接種各劑次後之注射部位不良反應所進行的分析如表12所示。在通報有注射部位反應的女孩及年輕女性中，有94.3%女孩及年輕女性所發生的注射部位不良反應被判定為輕度或中度。

表12、9至26歲女孩及年輕女性接種各劑次後之注射部位不良反應的評估(接種後1至5天)

	GARDASIL (發生率%)			AAHS對照劑* (發生率%)			生理食鹽水安慰劑 (發生率%)		
不良反應	接種第1劑後 N** = 5011	接種第2劑後 N = 4924	接種第3劑後 N = 4818	接種第1劑後 N = 3410	接種第2劑後 N = 3351	接種第3劑後 N = 3295	接種第1劑後 N = 315	接種第2劑後 N = 301	接種第3劑後 N = 300
疼痛	63.4	60.7	62.7	57.0	47.8	49.6	33.7	20.3	27.3
輕度/中度	62.5	59.7	61.2	56.6	47.3	48.9	33.3	20.3	27.0
重度	0.9	1.0	1.5	0.4	0.5	0.6	0.3	0.0	0.3
腫脹*	10.2	12.8	15.1	8.2	7.5	7.6	4.4	3.0	3.3
輕度/中度	9.6	11.9	14.2	8.1	7.2	7.3	4.4	3.0	3.3
重度	0.6	0.8	0.9	0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0
紅斑*	9.2	12.1	14.7	9.8	8.4	8.9	7.3	5.3	5.7
輕度/中度	9.0	11.7	14.3	9.5	8.4	8.8	7.3	5.3	5.7
重度	0.2	0.3	0.4	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

* AAHS 對照劑= Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

** N = 追蹤的受試者數

*** 腫脹及紅斑之嚴重度的評估標準為大小(英吋)：輕度= 0至≤1；中度= >1至≤2；重度= >2。

9至26歲男孩及年輕男性的各劑次注射部位不良反應評估

針對男孩及年輕男性接種各劑次後之注射部位不良反應所進行的分析如表13所示。在通報有注射部位反應的男孩及年輕男性中，有96.4%所發生的注射部位不良反應被判定為輕度或中度。

表13、9至26歲男孩及年輕男性接種各劑次後之注射部位不良反應的評估(接種後1至5天)

	GARDASIL (發生率%)			AAHS對照劑* (發生率%)			生理食鹽水安慰劑 (發生率%)		
不良反應	接種第1劑後 N** = 3003	接種第2劑後 N = 2898	接種第3劑後 N = 2826	接種第1劑後 N = 1950	接種第2劑後 N = 1854	接種第3劑後 N = 1799	接種第1劑後 N = 269	接種第2劑後 N = 263	接種第3劑後 N = 259
疼痛	44.7	36.9	34.4	38.4	28.2	25.8	27.5	20.5	16.2
輕度/中度	44.5	36.4	34.1	37.9	28.2	25.5	27.5	20.2	16.2
重度	0.2	0.5	0.3	0.4	0.1	0.3	0.0	0.4	0.0
腫脹*	5.6	6.6	7.7	5.6	4.5	4.1	4.8	1.5	3.5
輕度/中度	5.3	6.2	7.1	5.4	4.5	4.0	4.8	1.5	3.1
重度	0.2	0.3	0.5	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.4
紅斑*	7.2	8.0	8.7	8.3	6.3	5.7	7.1	5.7	5.0
輕度/中度	6.8	7.7	8.3	8.0	6.2	5.6	7.1	5.7	5.0
重度	0.3	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0

* AAHS對照 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

** N = 追蹤的受試者數

*** 腫脹及紅斑之嚴重度的評估標準為大小(英吋)：輕度= 0至≤1；中度= >1至≤2；重度= >2。

常見於9至26歲女孩及年輕女性的全身性不良反應

兩治療組最常通報的全身性不良反應為頭痛(GARDASIL = 28.2%與AAHS對照劑或食鹽水安慰劑 = 28.4%)，發燒次之(GARDASIL = 13.0%與AAHS對照劑或食鹽水安慰劑 = 11.2%)。

接種GARDASIL者出現頻率高於或等於1.0%，且GARDASIL接種組中之發生率高於或等於AAHS對照劑或食鹽水安慰劑組的不良經驗如表14所示。

表14、9至26歲女孩及年輕女性常見的全身性不良反應(GARDASIL ≥ 對照組)*

不良反應 (接種疫苗後1至15天)	GARDASIL (N=5088) %	AAHS對照劑**或食鹽水安慰劑 (N=3790) %
發燒	13.0	11.2
噁心	6.7	6.5
暈眩	4.0	3.7
腹瀉	3.6	3.5
嘔吐	2.4	1.9
咳嗽	2.0	1.5
牙痛	1.5	1.4
上呼吸道感染	1.5	1.5
不適	1.4	1.2
關節痛	1.2	0.9
失眠	1.2	0.9
鼻充血	1.1	0.9

* 此表所列的不良反應為接種GARDASIL者觀察到出現頻率最少為1.0%，且高於或等於AAHS對照劑或食鹽水安慰劑組。

** AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

常見於9至26歲男孩及年輕男性的全身性不良反應

兩治療組最常通報的全身性不良反應為頭痛(GARDASIL = 12.3%與AAHS對照劑或食鹽水安慰劑 = 11.2%)，發燒次之(GARDASIL = 8.3%與AAHS對照劑或食鹽水安慰劑 = 6.5%)。

接種GARDASIL者出現頻率高於或等於1.0%，且GARDASIL接種組中之發生率高於或等於AAHS對照劑或食鹽水安慰劑組的不良經驗如表15所示。

表15、9至26歲男孩及年輕男性常見的全身性不良反應(GARDASIL ≥ 對照組)*

不良反應 (接種疫苗後1至15天)	GARDASIL (N=3093) %	AAHS對照劑**或食鹽水安慰劑 (N=2303) %
頭痛	12.3	11.2
發燒	8.3	6.5
口咽痛	2.8	2.1
腹瀉	2.7	2.2
鼻咽炎	2.6	2.6
噁心	2.0	1.0
上呼吸道感染	1.5	1.0
上腹痛	1.4	1.4
肌痛	1.3	0.7
頭昏	1.2	0.9
嘔吐	1.0	0.8

* 此表所列的不良反應為接種GARDASIL者觀察到出現頻率最少為1.0%，且高於或等於AAHS對照劑或食鹽水安慰劑組。

** AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

評估9至26歲女孩及女性於各劑次的發燒反應

針對女孩及女性受試者接種各劑次後之發燒反應所進行的分析如表16所示。

表16、9至26歲女孩及年輕女性接種各劑次後之發燒反應的評估(接種疫苗後1至5天)

	GARDASIL (發生率%)			AAHS對照劑*或食鹽水安慰劑 (發生率%)		
體溫 (°F)	接種第1劑後 N** = 4945	接種第2劑後 N = 4804	接種第3劑後 N = 4671	接種第1劑後 N = 3681	接種第2劑後 N = 3564	接種第3劑後 N = 3467
≥100至<102	3.7	4.1	4.4	3.1	3.8	3.6
≥102	0.3	0.5	0.5	0.2	0.4	0.5

* AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

** N = 追蹤的人數

評估9至26歲男孩及年輕男性於各劑次的發燒反應

針對男孩及年輕男性接種各劑次後之發燒反應所進行的分析如表17所示。

表17、9至26歲男孩及年輕男性接種各劑次後之發燒反應的評估(接種疫苗後1至5天)

	GARDASIL (發生率%)			AAHS對照劑*或食鹽水安慰劑 (發生率%)		
體溫 (°F)	接種第1劑後 N** = 2972	接種第2劑後 N = 2849	接種第3劑後 N = 2792	接種第1劑後 N = 2194	接種第2劑後 N = 2079	接種第3劑後 N = 2046
≥100至<102	2.4	2.5	2.3	2.1	2.2	1.6
≥102	0.6	0.5	0.5	0.5	0.3	0.3

* AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

** N = 追蹤的人數

所有研究族群發生的嚴重不良反應

在所有29,323位(GARDASIL組N = 15,706；AAHS對照組N = 13,023；或食鹽水安慰劑組N = 594) 9至45歲女孩及女性及9至26歲男孩及年輕男性研究族群中，有258位(GARDASIL N = 128或0.8%；安慰劑 N = 130或1.0%)通報發生嚴重全身性不良反應。

在所有29,323位研究族群，通報為嚴重全身性不良反應的案例中，只有0.04%為試驗主持人判定與疫苗相關。最常通報(發生於GARDASIL、AAHS對照劑、食鹽水安慰劑、或三者總和4例或以上)不考慮原因的嚴重全身性不良經驗為：

頭痛 [GARDASIL組0.02%(3例)，AAHS對照組0.02%(2例)]
腸胃炎 [GARDASIL組0.02%(3例)，AAHS對照組0.02%(2例)]
盲腸炎 [GARDASIL組0.03%(5例)，AAHS對照組0.01%(1例)]
骨盆發炎疾病 [GARDASIL組0.02%(3例)，AAHS對照組0.03%(4例)]
尿道感染 [GARDASIL組0.01%(2例)，AAHS對照組0.02%(2例)]
肺炎 [GARDASIL組0.01%(2例)，AAHS對照組0.02%(2例)]
腎盂腎炎 [GARDASIL組0.01%(2例)，AAHS對照組0.02%(3例)]
肺栓塞 [GARDASIL組0.01%(2例)，AAHS對照組0.02%(2例)]

有1個支氣管痙攣通報病例(GARDASIL組0.006%，AAHS對照劑或食鹽水安慰劑組0.0%)及2個氣喘(GARDASIL組0.01%，AAHS對照劑或食鹽水安慰劑組0.0%)通報病例被認定為任一次疫苗接種門診期間所發生的嚴重全身性不良反應。

此外，臨床試驗中GARDASIL接種組有一名受試者通報兩項嚴重注射部位不良反應(注射部位疼痛及注射部位關節移動不良)。

所有研究族群通報的死亡案例

在29,323名(GARDASIL N = 15,706；AAHS對照組N = 13,023、食鹽水安慰劑組N = 594)參與臨床研究的受試者(9至45歲女孩及年輕女性與9至26歲男孩及年輕男性)中，共有40個通報死亡病例(GARDASIL N = 21或0.1%；對照劑 N = 19或0.1%)。這些通報事件和健康青少年及成年人口中的預期事件大致相當。最常見的死亡原因依次為交通意外(GARDASIL接種組中有5例，AAHS對照組中有4例)、用藥過量/自殺(GARDASIL接種組中有2例，AAHS對照組中有6例)、槍傷(GARDASIL接種組中有1例，AAHS對照組中有3例)、以及肺栓塞/深部靜脈血栓(GARDASIL接種組中有1例，AAHS對照組中有1例)。此外，在GARDASIL接種組中另有2例敗血症、1例胰臟癌、以及1例心律不整、1例肺結核、1例甲狀腺機能亢進、1例手術後肺栓塞併急性腎衰竭、1例因外傷腦損傷/心跳停止、1例全身性紅斑性狼瘡、1例腦血管病變、1例乳癌、及1例鼻咽癌；在AAHS對照組中則有1例窒息、1例急性淋巴性白血病、1例化學性中毒、及1例心肌缺氧；在食鹽水安慰劑組則有1例髓質母細胞瘤。

在9至26歲女孩及女性發生的全身性自體免疫疾病

在臨床研究中，研究人員曾針對9至26歲女孩及女性受試者於追蹤期間所發生的新症狀進行評估。在GARDASIL接種組與AAHS對照劑或食鹽水安慰劑組中均發生可能意指為全身性免疫疾病的新病情，如表18所示。這個族群包含所有具安全性數據且至少接種過一劑GARDASIL或AAHS對照劑或食鹽水安慰劑的女孩及年輕女性。

表18、9至26歲女孩及女性在加入GARDASIL臨床試驗後通報發生一項不論原因之可能意指全身性免疫疾病之狀況的受試者摘要

	GARDASIL (N = 10,706)		AAHS對照劑*或食鹽水安慰劑 (N = 9412)	
狀況	n	%	n	%
關節痛/關節炎/關節疾病**	120	(1.1)	98	(1.0)
自體免疫甲狀腺炎	4	(0.0)	1	(0.0)
腹腔疾病	10	(0.1)	6	(0.1)
胰島素依賴型糖尿病	2	(0.0)	2	(0.0)
紅斑性結節	2	(0.0)	4	(0.0)
甲狀腺機能亢進***	27	(0.3)	21	(0.2)
甲狀腺機能低下†	35	(0.3)	38	(0.4)
發炎性腸道疾病‡	7	(0.1)	10	(0.1)
多發性硬化症	2	(0.0)	4	(0.0)
腎炎¶	2	(0.0)	5	(0.1)
視神經炎	2	(0.0)	0	(0.0)
色素異常§	4	(0.0)	3	(0.0)
乾癬#	13	(0.1)	15	(0.2)
Raynaud's 現象	3	(0.0)	4	(0.0)
類風濕性關節炎††	6	(0.1)	2	(0.0)
硬皮病/硬斑	2	(0.0)	1	(0.0)
Stevens-Johnson Syndrome	1	(0.0)	0	(0.0)
全身紅斑性狼瘡	1	(0.0)	3	(0.0)
葡萄膜炎	3	(0.0)	1	(0.0)
所有狀況	**245**	**(2.3)**	**218**	**(2.3)**

* AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

** 關節痛/關節炎/關節病包括下列名詞：關節痛(Arthralgia)、 關節炎(Arthritis)、關節炎反應(Arthritis reactive)及關節病(arthropathy)

*** 甲狀腺機能亢進包含下列名詞：Basedow's disease、甲狀腺腫(Goitre)、毒性多結節性甲狀腺腫及甲狀腺機能亢進

† 甲狀腺機能低下包含下列名詞： 甲狀腺機能低下及甲狀腺炎

‡ 發炎性腸道疾病包含下列名詞：潰瘍性結腸炎、Crohn's disease及發炎性腸道疾病

¶ 腎炎包含下列名詞：腎炎、微小病灶腎小球腎炎、腎小球增生性腎炎

§ 色素異常包含下列名詞：色素異常、皮膚褪色及白斑病

\# 乾癬包含下列名詞：乾癬、膿包性乾癬及乾癬性關節病變

†† 類風濕性關節炎包含幼年型類風濕性關節炎，一位女性受試者於第130天通報並列為類風濕性關節炎之不良經驗。

N = 收錄的受試者數

n = 發生該項新醫學症狀的人數。

註：儘管同一人會有兩個以上的新醫學狀況，一個人於同一該類別中只計算一次，但同一人會出現在不同類別中。

在9至26歲男孩及年輕男性發生的全身性自體免疫疾病

在臨床研究中，研究人員曾針對9至26歲男孩及年輕男性於追蹤期間所發生的新醫學狀況進行評估。在GARDASIL接種組與AAHS對照劑或食鹽水安慰劑組中均發生可能意指為全身性免疫疾病的新病情，如表19所示。這個族群包含所有具安全性數據且至少接種過一劑GARDASIL或AAHS對照劑或食鹽水安慰劑。

表19、9至26歲男孩及年輕男性在加入GARDASIL臨床試驗後通報發生一項不論原因之可能意指全身性免疫疾病之伴隨狀況的受試者摘要

	GARDASIL (N = 3093)		AAHS對照劑*或食鹽水安慰劑 (N = 2303)	
狀況	n	%	n	%
圓形禿	2	(0.1)	0	(0.0)
僵直性脊椎炎	1	(0.0)	2	(0.1)
關節痛/關節炎/反應性關節炎	30	(1.0)	17	(0.7)
自體免疫性血小板缺乏症	1	(0.0)	0	(0.0)
第I型糖尿病	3	(0.1)	2	(0.1)
甲狀腺機能亢進	0	(0.0)	1	(0.0)
甲狀腺機能低下**	3	(0.1)	0	(0.0)
發炎性腸道疾病***	1	(0.0)	2	(0.1)
心肌炎	1	(0.0)	1	(0.0)
蛋白尿	1	(0.0)	0	(0.0)
乾癬	0	(0.0)	4	(0.2)
皮膚脫色	1	(0.0)	0	(0.0)
白斑病	2	(0.1)	5	(0.2)
所有狀況	**46**	**(1.5)**	**34**	**(1.5)**

* AAHS對照劑 = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

** 甲狀腺機能低下包含下列名詞： 甲狀腺機能低下及自體免疫甲狀腺炎

*** 發炎性腸道疾病包含下列名詞：潰瘍性結腸炎及Crohn's disease

N = 至少接種過一劑疫苗或安慰劑的人數

n = 發生該項新醫學狀況的人數

註：儘管同一人會有兩個以上的新醫學狀況，一個人於同一該類別中只計算一次，但同一人會出現在不同類別中。

16至23歲女孩及女性併用"默克"基因重組B型肝炎疫苗的安全性

有一項1871位女孩及年輕女性平均年齡為20.4歲、以AAHS為對照之研究，曾針對GARDASIL與"默克"基因重組B型肝炎疫苗同時施打時的安全性進行評估(見臨床研究)。研究受試者的人種分布如下：61.6%白人、23.8%其他人種、11.9%黑人、1.6%西班牙裔(黑人及白人)、0.8%亞洲人、及0.3%美國印地安人。在同時接種兩種疫苗的女孩及年輕女性中，全身性不良經驗或注射部位不良反應的發生率與單獨施打GARDASIL或"默克"基因重組B型肝炎疫苗的受試者相當。

併用Menactra [四價腦膜炎雙球菌 (Groups A, C, Y and W-135)多醣體白喉類毒素結合疫苗]及'巴斯德' 三合一補追疫苗 Adacel [吸著破傷風與白喉類毒素及非細胞型百日咳混合疫苗(Tdap)]的安全性

一項1040位平均年齡為12.6歲的男孩及女孩所進行的隨機分配研究，針對GARDASIL與Menactra [四價腦膜炎雙球菌 (Groups A, C, Y and W-135)多醣體白喉類毒素結合疫苗] 及'巴斯德' 三合一補追疫苗 Adacel [吸著破傷風與白喉類毒素及非細胞型百日咳混合疫苗(Tdap)]同時施打時的安全性進行評估(見臨床研究)。研究受試者的人種分布如下：77.7%白人、1.4%多重人種、12.3%黑人、6.8%西班牙裔(黑人及白人)、1.2%亞洲人、0.4%美國印地安人、及0.2%印地安人。

與非同時接種(相距一個月)比較，GARDASIL與Menactra及Adacel同時接種有較多注射部位腫脹的通報(同時接種10.9%；非同時接種6.9%)。大部份通報的注射部位腫脹的不良反應，在程度上為輕度至中度。

使用於27至45歲女性的安全性

在27至45歲女性所見的不良反應與在9至26女孩及女性所見相當。

上市後的通報

下列不良事件為GARDASIL上市後使用期間自動通報的，因這些不良事件為自動通報的，不確知通報者所在使用者族群的大小，所以無法據以計算發生頻率或建立該不良經驗的發生是否因使用GARDASIL的關係。

感染和寄生蟲感染：蜂窩性組織炎。

血液及淋巴系統疾患：自體免疫溶血性貧血、原發性血小板過低紫斑症、淋巴結病變。

腸胃道疾患：噁心、胰臟炎、嘔吐。

全身性異常及注射部位狀態：無力、畏寒、死亡、疲倦、不適。

免疫系統疾患：自體免疫疾病、過敏反應包括全身性過敏/類過敏反應(anaphylactic/anaphylactoid reactions)、支氣管痙攣、及蕁麻疹。

骨骼肌及結締組織疾患：關節痛、肌痛。

神經系統疾患：急性廣泛腦脊髓炎、頭昏、Guillain-Barré症候群、頭痛、運動神經疾病、麻痺、痙攣、暈厥(有時伴隨著強直與陣攣性動作)、橫斷性脊髓炎。

劑量與用法

劑量

GARDASIL應依下列時間表以肌肉注射的方式施打3劑每劑0.5毫升的劑量：

第一劑：一個選定的日期。

第二劑：第一劑的2個月後。

第三劑：第一劑的6個月後。

另外，9至13歲女孩也可以採用2劑接種時程，在第0、6~12個月給予每劑0.5毫升。

GARDASIL之使用應根據衛生主管機關的建議。

接受GARDASIL第一劑者，建議應使用GARDASIL完成所有接種程序。追加劑量的需求尚未確立。

用法

GARDASIL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。

GARDASIL不可以血管、皮下或皮內注射。

暈厥曾被通報發生於接種GARDASIL後，可能導致跌倒而受傷。建議施打後觀察15分鐘(參見*上市後的通報*)。

預充疫苗針筒僅供單次使用，且不應供一人以上使用。

疫苗應以原包裝使用；不須稀釋或重新調配。請遵照疫苗的建議劑量使用。

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。

在徹底搖動之後，GARDASIL會形成白色的混濁液體。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。如果該產品有顆粒存在或變色，請勿使用。

預充疫苗針筒的使用

將針筒中的全部內容物注入體內。

包裝

0.5 ml Syringe，單一劑量包裝：1支裝及10支裝，每劑另附1吋長之25號針及1吋長之23號針各一支於盒內。

貯存

冷藏在2到8℃（36到46℉）、不可冷凍、避光儲存。

GARDASIL自冷藏取出後應儘快使用。GARDASIL自冷藏取出，存放於25°C/77°F溫度以下，累積不可超過72小時。

病患須知

病患、父母或監護人須知

應告知病患、父母或監護人下列事項：

- 接種疫苗並不能取代定期子宮頸癌篩檢。接種GARDASIL的女性應依據照護規範繼續接受子宮頸癌篩檢。
- 接種GARDASIL者應依據照護者建議繼續接受肛門癌篩檢。
- 對於女性已經由性接觸感染過疫苗所含或未含HPV型別所引起的疾病，GARDASIL尚未證實對該型別引起的疾病可提供保護。
- 曾通報接種疫苗後發生暈厥，有時可能導致跌倒，建議接種疫苗後觀察15分鐘。
- 應於每次施打疫苗時將疫苗接種須知提供給病患、父母或監護人。
- 應將接種疫苗的效益和風險告知病患、父母或監護人。
- GARDASIL並不建議用於孕婦。
- 除非發生禁忌症否則皆應完成整個免疫接種系列的重要性。
- **如果發生任何不良反應，應立即向健康照護人員通報。**

製造廠：美國默沙東藥廠Merck Sharp & Dohme Corp.
廠　址：770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA
針筒裝包裝廠：荷蘭默沙東藥廠MERCK SHARP & DOHME B.V.
廠　址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands.
藥　商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
地　址：台北市信義路五段106號12樓