

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

1. 藥品名稱

Cervarix™ 注射用懸浮液
人類乳突病毒第 16/18 型疫苗 (使用佐劑之吸附性基因重組疫苗)

2. 定性及定量組成

每 1 劑(0.5 毫升)含有：

人類乳突病毒 ¹ 第 16 型的L1 蛋白 ^{2,3,4}	20 微克
人類乳突病毒 ¹ 第 18 型的L1 蛋白 ^{2,3,4}	20 微克

¹人類乳突病毒 = Human Papillomavirus (HPV)

² AS04 佐劑中含有：

3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) ³	50 微克
---	-------

³ 吸附於水合氫氧化鋁Al(OH)₃上 Al³⁺總量為 0.5 毫克

⁴ 非感染性類病毒粒子(VLPs)形式的L1 蛋白係利用DNA重組技術在桿狀病毒表現系統(Baculovirus Expression System)中製造得之，該系統所採用的是源自 *Trichoplusia ni* 的 *Hi-5* Rix4446 細胞。

完整的賦形劑清單請參見第 6.1 節。

3. 劑型

本藥須由醫師處方使用。

注射用懸浮液：

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。

4. 臨床特性

4.1 適應症

適用於 10 歲至 25 歲之女性，藉以預防致癌性人類乳突病毒(HPV)第 16 型與第 18 型所引起的偶發性及持續性感染、與這兩型病毒相關之子宮頸上皮內贅瘤及癌前病變，從而預防子宮頸癌。

此項適應症的依據為 15-25 歲之女性在接種 Cervarix™ 後所呈現之預防功效，以及本疫苗用於 10-25 歲之女童及婦女所產生之免疫生成性。

有關 Cervarix™ 針對 HPV 第 16/18 型相關之 CIN2 及 CIN3 預防功效方面的支持性證據資料參見第 5.1 節。

請按政府主管機關之建議使用 Cervarix™ 疫苗。

4.2 劑量與用法

本疫苗之建議接種時程為第 0、1、6 個月。

接種追加劑的必要性目前尚未確立(參見第 5.1 節)。

建議第一劑接種 Cervarix™ 的人應以 Cervarix™ 完成 3 劑的接種程序(參見第 4.4 節)。

10 歲以下的女童：Cervarix™ 並不建議用於 10 歲以下的女童，因為目前仍未有此年齡群之安全性及免疫生成性方面的資料。

Cervarix™ 應以肌肉注射的方式施打於上臂三角肌部位(參見第 4.4 與第 4.5 節)。

4.3 禁忌症

對本疫苗的活性成分或任何賦形劑過敏者。

有急性嚴重發燒性疾病的患者應延後施打 Cervarix™。但若只是出現像感冒這類的輕度感染，則非接種疫苗的禁忌症。

4.4 使用時的特殊警語及特別注意事項

和所有的注射用疫苗一樣，應隨時備妥適當與醫療監督措施，以防接種本疫苗之後發生極罕見的過敏性反應。

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出血性疾病的患者施打 Cervarix™ 時應小心，因為這些患者在接受肌肉注射之後可能會發生出血的現象。

有極少數施打 Cervarix™的婦女發生嚴重自體免疫疾病案例之報告，如視神經炎、多發性硬化症等，惟其與本疫苗之因果關係尚未能明確釐清。

大部分婦女受到人類乳突病毒之感染，包括第 16/18 型感染在內；大部分均可自行清除，不會造成持續性感染。施打本疫苗可減少前述第 16/18 型人類乳突病毒所造成的持續性感染，但無法完全避免。故即使有施打本疫苗且有性行為經驗的婦女仍應持續接受子宮頸癌抹片篩檢。

接種疫苗並不能取代定期篩檢，或取代預防接觸 HPV 及性傳染病的措施。

和任何的疫苗一樣，並非所有的接種者都會產生具保護性的免疫反應。Cervarix™可預防 HPV 第 16/18 型所引起的疾病，但其它的致癌性 HPV 型別也會引發子宮頸癌。因此，定期的子宮頸篩檢仍然極為重要，並應遵循當地的建議。

Cervarix™並無治療作用。因此，本疫苗並不適用於治療子宮頸癌、子宮頸上皮內贅瘤(CIN)或任何其它已確立的 HPV 相關病變。Cervarix™並不能預防接種疫苗時已感染 HPV-16 或 HPV-18 的婦女發生 HPV 相關病變。

本疫苗長期預防子宮癌前病變及子宮頸癌之確切效期仍未知。目前尚未研究過接種追加劑的時機和必要性。

目前並無任何對免疫反應減弱之患者(例如感染 HIV, Human Immunodeficiency Virus, 的患者或正在接受免疫抑制治療的患者)使用 Cervarix™方面的資料。和其它疫苗一樣，此類患者可能無法產生足夠的免疫反應。

目前並無任何安全性、免疫生成性或預防效果方面的資料可佐證 Cervarix™與其它 HPV 疫苗間的互換性。

4.5 藥物交互作用及其它型式的交互作用

所有的臨床試驗都未包括在接種第一劑疫苗前的 3 個月內曾接受免疫球蛋白或血液製劑治療的患者。

和其它疫苗併用

目前尚無將 Cervarix™和其它疫苗同時投予的資料。

和荷爾蒙類避孕藥併用

在臨床預防功效之研究中，接種 Cervarix™的婦女約有 60%正在使用荷爾蒙類避孕藥。無任何證據顯示荷爾蒙類避孕藥會影響 Cervarix™的預防效果。

和全身性免疫抑制藥物併用

和其它疫苗一樣，正在接受免疫抑制治療的患者可能無法產生足夠的免疫反應。

4.6 懷孕與授乳

目前並未特別進行過對孕婦施打本疫苗的研究。在藥證許可前的臨床研發期間，共有 1,737 位受試者通報懷孕，包括 870 位已接種 Cervarix™的婦女。整體而言，在發生特定結果(如產下正常嬰兒、產下異常嬰兒[包括先天性異常]、早產、以及自發性流產)之懷孕受試者的比例方面，在兩組受試者之間大致相當。

動物研究並未顯示會對生育力、懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或出生後發育造成直接或間接的傷害(參見第 5.3 節)。

這些資料並不足以做出在懷孕期間使用 Cervarix™的建議。因此，應延遲到懷孕結束之後再接種疫苗。

目前尚未在臨床研究中評估過母親施打 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本疫苗。

4.7 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本疫苗對駕駛或機械操作能力之影響的研究。

4.8 不良作用

在 10 至 72 歲之女童及婦女加入的臨床研究中(其中有 79.2%在參加試驗時的年齡為 10-25 歲)，有 16,142 位受試者施打 Cervarix™，並有 13,811 位受試者施打對照疫苗。研究人員針對這些受試者追蹤他們在整個研究期間的嚴重不良事件發生情形。在預先設定條件的子群受試者中(Cervarix™組= 8,130 位，對照組= 5,786 位)，每次注射之後都進行 30 天的不良事件追蹤。

接種疫苗之後最為常見的不良反應為注射部位疼痛；在完整的三劑疫苗接種程序中，78%疼痛的比率低於實際報告，大規模研究的注射後疼痛比率為 90.5%~93.4%。這些反應大部份都是輕至中度的反應，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(≥1/10)

常見(≥1/100 至 <1/10)

不常見(≥1/1,000 至 <1/100)

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

感染與寄生蟲侵染：

不常見：上呼吸道感染

全身性疾患與投予部位反應：

極常見：注射部位反應，包括疼痛、發紅、腫脹、疲倦

極常見：發燒($\geq 38^{\circ}\text{C}$)，文獻報告發燒比率為 12.4%~16.6%，約($\geq 1/10$)

不常見：其它注射部位反應，如硬結、局部感覺異常

在先前曾感染或目前已感染 HPV 之受試者中所見的安全性概況和致癌性 HPV DNA 檢驗呈陰性反應或 HPV-16 與 HPV-18 血清抗體檢驗呈陰性反應的受試者大致相當。

4.9 過量

未曾接獲任何使用過量的病例報告。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物治療分類：病毒性疫苗，J07BM02

作用機制

Cervarix™ 是一種將致癌性 HPV 第 16/18 型之主要外鞘蛋白(L1 蛋白)所製成的類病毒粒子(VLPs)予以高度純化後製備而得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 疫苗主要是透過引發體液免疫反應的方式來達到預防的效果。

在全世界所有的區域中，有 70%左右的子宮頸癌可歸因於 HPV 第 16/18 型。

臨床研究

曾在兩項合計涵蓋 19,778 位 15 至 25 歲之婦女的第 II 與第 III 期對照性、雙盲、隨機臨床試驗中評估過 Cervarix™ 的預防功效。

其中第 II 期試驗(HPV 001/007 研究)僅招收符合下列條件的婦女：

- 致癌性 HPV DNA 第 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 與第 68 型的檢驗呈陰性反應，
- HPV 第 16、18 型的血清抗體檢驗呈陰性反應，且
- 細胞學檢查結果正常

主要的預防功效指標為 HPV 第 16/18 型之偶發性感染。另外並以持續 12 個月的感染做為額外的預防功效指標進行評估。

第 III 期試驗(HPV 008 研究)則招收未預先篩檢是否感染 HPV 的婦女，亦即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。主要的預防功效指標為和 HPV 第 16/18 型相關之 CIN2+病灶。次要的預防功效指標則為持續 12 個月的感染。

第 2 級與第 3 級的子宮頸上皮內贅瘤(CIN2/CIN3)在臨床試驗中係做為子宮頸癌的替代指標。

在未曾感染致瘤性 HPV 型別之族群中的 HPV 第 16/18 型感染預防效果

受試婦女(N=1,113)在 HPV 001 研究中接種疫苗並接受最長達 27 個月的預防效果評估。一部份在 HPV 001 研究中接種疫苗的婦女(N=776)於接種第一劑後即在 HPV 007 研究中接受最長達 5.5 年的追蹤(平均追蹤 5 年)。在 HPV 001 研究中，對照組有 5 例發生持續 12 個月之 HPV 第 16/18 型感染(4 例感染 HPV 第 16 型；1 例感染 HPV 第 18 型)，疫苗組則有 1 例感染 HPV 第 16 型。在研究 007 中，Cervarix 對持續 12 個月之 HPV 第 16/18 型感染的預防效果為 100% (95% 信賴區間：66.5% - 100%)。共有 10 例 HPV 第 16 型持續性感染及 4 例 HPV 第 18 型持續性感染，都發生於對照組。

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整體疫苗接種受試群(TVC-1)。此受試群僅包含進入研究時之 HPV DNA 檢驗呈陰性反應，相關 HPV 型別(HPV 第 16/18 型)血清抗體檢驗呈陰性反應，且曾接種至少一劑 Cervarix™ 或對照疫苗的婦女。曾出現高度病變或無細胞學檢查資料的婦女(0.5%)都被排除於預防功效分析之外。

整體而言，參加試驗的婦女有 74%在進入研究時未曾感染 HPV 第 16/18 型。

施打最近一劑 Cervarix™ 或對照疫苗後進行最長達 15 個月之評估，所得之 Cervarix™ 對與 HPV 第 16/18 型所引起之 CIN2+的預防效果，以及 TVC-1 群中之 12 個月持續感染的發生率，皆如下表所示：

HPV 008 研究	Cervarix™		對照組		預防效果 (97.9% CI)
	N	n	N	n	
CIN2+ (主要指標)					
HPV 第 16/18 型	7788	2	7838	21	90.4 (53.4; 99.3)
HPV 第 16 型	6701	1	6717	15	93.3 (47.0; 99.9)
HPV 第 18 型	7221	1	7258	6	83.3 (<0.0; 99.9)
12 個月持續感染(次要指標)					
HPV 第 16/18 型	3386	11	3437	46	75.9 (47.7; 90.2)
HPV 第 16 型	2945	7	2972	35	79.9 (48.3; 93.8)
HPV 第 18 型	3143	4	3190	12	66.2 (<0.0; 94.0)
N = 各組 TVC-1 受試群中的受試者人數 n = 病例數 * 研究計劃書指定療效指標					

就 HPV 第 16 型而言，所有的試驗指標都達到具統計意義的程度。就 HPV 第 18 型而言，疫苗組與對照組在 CIN2+及 12 個月持續感染方面所呈現的差異尚不具統計意義(TVC-1 受試群)。不過，在一項排除進入研究時之細胞學檢查結果異常的婦女之外和 TVC-1 分析完全相同的預設分析(TVC-2 受試群)中，HPV 第 18 型方面的 12 個月持續感染終點指標也達到具統計意義的程度，且疫苗的預防效果為 89.9% (97.9%信賴區間：11.3% - 99.9%)。在疫苗組中有 1 個病例，在對照組中則有 10 個病例。

有數例 CIN2+病變涉及了多種致瘤性型別(包括非疫苗涵蓋之 HPV 型別)。於是，研究人員進行了一項額外的分析，藉以確認疫苗對和 HPV 第 16/18 型具因果關係之病變的預防效果。這項事後分析(臨床病例

指定模式)係依據檢出病變之前在細胞學樣本中所出現的 HPV 型別來指定某一 HPV 型別與病變間的因果關係。基於這種病例指定模式，這項分析排除了 3 例在試驗期間發生與 HPV 第 16/18 型感染不具因果關係的 CIN2+病例(疫苗組 2 例，對照組 1 例)。根據這項分析的結果，疫苗組之發生病例為 0，對照組之發生病例為 20；按此，Cervarix™ 之預防功效為 100% (97.9%信賴區間：74.2% - 100%)。

在目前已感染或先前曾感染之婦女中的預防效果

並無任何證據顯示可預防受試者在進入研究時已於 HPV DNA 檢驗中呈陽性反應之 HPV 型別所引起的疾病。不過，對接種前已感染疫苗內含之其中一種 HPV 型別的人，仍可藉以預防另一種 HPV 型別所引起的臨床疾病。

在 HPV 008 研究中，約有 26%的婦女具目前已感染及(或)先前曾感染的證據。有 20%的婦女有先前曾感染的證據(亦即在 HPV 第 16/18 型血清抗體檢驗呈陽性反應)。有 7%的婦女在接種疫苗時已受到感染(亦即在 HPV 第 16/18 型 DNA 檢驗呈陽性反應)，其中只有 0.5%在 HPV DNA 檢驗中同時對 HPV 第 16 型及第 18 型都呈陽性反應。

免疫生成性

就 HPV 疫苗而言，目前尚未鑑識出任何和預防第 2 級與第 3 級的子宮頸上皮內贅瘤(CIN2/CIN3)或預防 HPV 第 16 型與 HPV 第 18 型所引起之持續感染有關的最低抗體濃度。

可對抗 HPV 第 16/18 型之抗體反應的檢測，係利用一種已知和類病毒粒子中和抗體分析有關且具型別專一性的 ELISA 分析法。

研究人員曾針對 5,303 位 10 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，原先呈血清抗體陰性反應的受試者在接種 3 劑疫苗之後，有 99.9%都可產生 HPV 第 16 型與 HPV 第 18 型的血清轉換反應。疫苗所誘發之 IgG 的幾何平均濃度(GMT)要遠高於先前曾感染 HPV 但已獲得清除(自然感染)之婦女中所觀察到的抗體濃度。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。

在 HPV 001/007 研究曾針對接種疫苗時之年齡為 15 至 25 歲的婦女，針對 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 64 個月的評估。疫苗所誘發的 HPV 第 16 型與 HPV 第 18 型之 IgG 抗體幾何平均濃度(GMT)皆於第 7 個月達到尖峰值，然後會逐漸降低；於第 18 個月至追蹤終點(第 64 個月)期間達到且維持穩定狀態。在追蹤期結束時，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 11 倍，且>98%的婦女在這兩種抗原的血清抗體檢驗中仍具抗體陽性反應。在 HPV 008 研究中，第 7 個月的免疫生成反應和在 HPV 001 中所觀察到的反應大致相當。

另一項針對 15 至 55 歲之婦女所進行的臨床試驗(HPV 014 研究)中，完成第 3 劑疫苗接種(第 7 個月)後，所有的受試者都可產生 HPV 第 16 型與 HPV 第 18 型的血清轉換反應。但 25 歲以上之婦女中的 GMTs 有較低的現象。不過，在整個追蹤期間(最長達 18 個月)，所有的受試者在這兩種型別的血清抗體檢驗中都一直維持抗體陽性反應，其抗體濃度也始終高於自然感染。

將Cervarix™ 的預防效果從年輕成年女性銜接至少女族群

在針對 10 至 14 歲之女童與少女所進行的臨床試驗(HPV 012 研究)中，完成第 3 劑疫苗接種(第 7 個月)後，所有的受試者都可產生 HPV 第 16 型與 HPV 第 18 型的血清轉換反應，且 GMTs 要比 15 至 25 歲的女性高出至少 2 倍。根據這些免疫生成性的數據，可以推論 Cervarix™ 在 10 至 14 歲這個年齡層具有預防效果。

5.2 藥物動力學特性

疫苗不須進行藥物動力學特性評估。

5.3 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。

血清學的資料顯示，在大鼠的哺乳期間，抗 HPV 第 16 型抗體與抗 HPV 第 18 型抗體有經由乳汁轉移的現象。不過，目前並不確知疫苗所誘發的抗體是否會分泌進入人類的乳汁。

6. 藥劑學特性

6.1 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

佐劑請參見第 2 節。

6.2 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。

6.3 貯存期

3 年

6.4 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。

為避免光線照射，請置於原裝外盒中貯存。

6.5 容器的性質與內容物

0.5 毫升懸浮液，盛裝於附有瓶塞(丁基橡膠製)的小瓶(第 I 型玻璃製)或預先充填於附有推桿活塞(丁基橡膠製)且附有針頭的注射器(第 I 型玻璃製)中。每盒 1 支、10 支及 100 支裝。

並非所有的包裝規格都會上市銷售。

6.6 處置及其它操作的特殊注意事項

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，即應將本疫苗丟棄不用。

本疫苗在使用前應先充分搖勻。

任何未使用的疫苗或廢棄物都應依照當地的規定處理。

若需進一步的資料，請洽詢製造廠商。

保蓓™ 與 Cervarix™ 皆為註冊商標。

International Data Sheet version 2 (Taiwan) (31/01/2007)

製造廠：GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

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

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



