# 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]

衛部菌疫輸字 第 001001 號
須由醫師處方使用
版本日期 2025-01-14

1 性狀

GARDASIL 9九價人類乳突病毒基因重組疫苗為一非感染性基因重組9價疫苗，本疫苗乃是將第6、11、16、18、31、33、45、52及第58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蛋白係利用基因重組酵母菌Saccharomyces cerevisiae經分離發酵的步驟製得，並且會自我聚集成VLPs。發酵的過程主要是在化學性確定的發酵培養基中培養S. cerevisiae，此培養基中含有維生素、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)或AAHS]上。此9價HPV VLP疫苗乃是一種由已吸附佐劑的各型HPV VLPs、額外的含鋁佐劑配方、以及最終純化步驟的緩衝溶液混合而成的無菌懸浮液劑。

1.1 有效成分及含量

GARDASIL 9為一肌肉注射用無菌懸液劑。每0.5毫升劑量中含有約30微克的HPV第6型L1蛋白、40微克的HPV第11型L1蛋白、60微克的HPV第16型L1蛋白、40微克的HPV第18型L1蛋白、20微克的HPV第31型L1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。

1.2 賦形劑

每0.5毫升劑量的疫苗中也含有約500微克的鋁(AAHS)、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微克的硼酸鈉以及注射用水。本品不含防腐劑或抗生素。

1.3 劑型

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式針筒兩種產品。完整的組成請參見性狀說明(1.1, 1.2)。

1.4 藥品外觀

徹底搖勻後的GARDASIL 9為白色的混濁液體。

2 適應症

2.1 適應症

GARDASIL 9適用於9至45歲的人施打，使其產生主動免疫反應，以預防下列由人類乳突病毒(HPV)所引起的病變：

- 由第16, 18, 31, 33, 45, 52及58型HPV所引起的子宮頸、外陰、陰道、肛門部位及口咽與其

他頭頸部位的癌症。
- 由第6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52及58型HPV所引起的子宮頸、外陰、及陰道及肛門部位的癌前病變。
- 由第6及11型HPV所引起的生殖器疣(尖形濕疣)。

口咽及其他頭頸部位之適應症係依據預防HPV 相關肛門生殖器部位疾病的有效性及其他證據加速核准。此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

2.2 說明

GARDASIL 9對於HPV相關病變之預防效果主要呈現於：
- 9至26歲女性，第16, 18, 31, 33, 45, 52及58型HPV所引起的子宮頸癌。
- 9至26歲女性，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)，以及第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(ValN 2/3)。
- 27至45歲女性，第6, 11, 16, 18型HPV所引起的第1級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 1)。
- 9至26歲男性，第16和18型HPV所引起的肛門癌，以及第6, 11, 16, 18型HPV所引起的第2級與第3級肛門上皮內贅瘤(AIN 2/3)。
- 9至45歲男性與女性，第6和11型HPV所引起的生殖器疣。

2.3 使用及有效性的限制

接種GARDASIL 9疫苗並不能排除接種者按照醫療照護人員建議進行子宮頸癌，外陰癌，陰道癌，肛門癌，口咽癌和其他頭頸癌篩檢的必要性。

GARDASIL 9尚未證實可預防以下所造成的疾病：
- 疫苗未涵蓋的HPV型別 [請參閱性狀說明 (1.1)]
- 先前已因性行為而感染的HPV型別

並非所有的外陰，陰道、肛門癌與口癌及其他頭頸部位癌症都是由HPV引起的，而GARDASIL 9僅能針對由HPV 16、18、31、33、45、52和58引起的那些外陰、陰道、肛門與口咽及其他頭頸部位癌症提供保護。
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、口咽及其他頭頸部癌症、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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 劑量

GARDASIL 9應依下列時間表以肌肉注射的方式各施打一劑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45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12.7)]。

GARDASIL 9 應按照公定建議施打方式使用。

3.1.2 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。

預充填式針筒的用法

本包裝含針頭。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。

3.1.3 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三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(8.2)與臨床研究(12.6)]。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。

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GARDASIL 9或GARDASIL之後出現嚴重過敏反應[參見性狀說明(1, 1.1, 1.2)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 暈厥

由於接種疫苗的人可能會發生暈厥的現象，有時並會導致跌倒受傷，因此，建議坐著接種疫苗，並於施打疫苗後觀察15分鐘。曾有在接種HPV疫苗後出現暈厥並伴有強直陣攣性動作及其他類似癲癇發作反應的報告。當發生暈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。

5.1.2 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。

5.1.3 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人須謹慎，因為在這些個案肌肉內給藥後可能發生出血。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

只要懷孕都有發生出生缺陷或其他不良結果的風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2%至4%與15%至20%。目前並無任何適當且控制良好的、對孕婦施打GARDASIL 9的研究。現有的人類試驗資料並未顯示在懷孕期間施打GARDASIL 9會使發生重大出生缺陷與流產的風險因使用疫苗而升高。

在一項發育毒性試驗中，曾對母大鼠於交配前與懷孕期間投予一種含有9種HPV抗原型別(含量各為1至1.5倍)的0.5毫升疫苗配方。在另一項試驗中，曾對試驗動物於交配前、懷孕期間與哺乳期間投予單劑人用劑量(0.5毫升)的GARDASIL 9。這些動物試驗皆未發現任何顯示GARDASIL 9會對胎兒造成傷害的證據[參見試驗資料]。

試驗資料

人類試驗資料

臨床試驗和上市後使用經驗中有超過1,000例懷孕暴露於GARDASIL 9的資料，並未顯示在懷孕期間施打GARDASIL 9會使重大出生缺陷與流產的發生風險升高。這些懷孕案例包括疫苗接種時已懷孕與在疫苗接種後懷孕的女性。作為預防措施 ，應避免於懷孕期間接種GARDASIL 9。應建議在疫苗接種系列期間懷孕或計劃懷孕的女性中斷或延後疫苗接種時程，直到懷孕結束。

在GARDASIL 9的核准前臨床試驗中，女性受試者在施打每劑GARDASIL 9或對照疫苗(GARDASIL)之前都必須先驗孕(GARDASIL的資料也和GARDASIL 9相關，因為這兩種疫苗都是採用相同的製程，並且含有重疊的成分)。確定懷孕的受試者都會被指示將接種疫苗的時間推遲到懷孕結束之後。儘管已進行懷孕篩檢，還是有一些受試者在懷孕極早期(人類絨毛膜促性腺激素(HCG)可檢出之前)接種了疫苗。因此便進行了一項分析，針對於接種GARDASIL 9或GARDASIL前30天內或接種疫苗後30天內懷孕的受試者評估懷孕的結果。在這些懷孕案例中，接種GARDASIL 9者與接種GARDASIL者分別有62例和55例有已知的結果(不含子宮外孕及人工流產)，其中分別包含44個和48個活產案例。在接種GARDASIL 9或GARDASIL的受試者中，懷孕後流產的比例分別為27.4% (17/62)與12.7% (7/55)。在接種GARDASIL 9或GARDASIL的受試者中，活產兒帶有重大出生缺陷的比例分別為0% (0/44)與2.1% (1/48)。

懷孕曝露登錄中心

在一項為期6年的GARDASIL 9懷孕登錄計畫中，一共收錄了185名於最後一次月經（LMP）前1個月內或懷孕期間的任何時間點因未注意而暴露於GARDASIL 9的婦女，其中有180名婦女接受前瞻性追蹤。在排除了人工流產(n=1)、子宮外孕(n=0)及失去追蹤(n=110)的案例之後，有69個懷孕案例有已知的結果。流產與重大出生缺陷的發生頻率分別為4.3%的懷孕案例(3/69)與4.5%的活產嬰兒(3/67)。在前瞻族群中的這些評估結果的發生頻率和估計背景發生頻率大致相同。

在一項為期5年的懷孕登錄計劃中，一共收錄了2,942名於最後一次月經(LMP)前1個月內或懷孕期間的任何時間點因未注意而暴露於GARDASIL的婦女，其中有2,566名婦女接受前瞻性追蹤。在排除了人工流產(n=107)、子宮外孕(n=5)及失去追蹤(n=814)的案例之後，有1,640個懷孕案例有已知的結果。流產與重大出生缺陷的發生頻率分別為6.8%的懷孕案例(111/1,640)與2.4%的活產嬰兒(37/1,527)。在前瞻族群中的這些評估結果的發生頻率和估計背景發生頻率大致相同。

**上市後的使用經驗**

在兩項GARDASIL上市後研究中(一項是在美國進行，另一項是在北歐國家進行)，曾針對在LMP前的一個月內或懷孕期間任何時間點接種GARDASIL之受試者的懷孕結果進行回溯性評估。在接種GARDASIL且已知結果的懷孕案例 (n=1,740)中，確認流產的估計頻率不超過8%，活產嬰兒中重大出生缺陷的發生頻率為3.6% (24/665)。在北歐的登錄計畫研究中，針對重大出生缺陷評估了499個活產嬰兒，重大出生缺陷發生頻率為5.4%（27/499）。這兩項研究中，評估結果的發生頻率皆未顯示在LMP前的一個月內或懷孕期間任何時間點接種GARDASIL會導致風險升高。

動物試驗資料

曾以母大鼠進行發育毒性試驗。在其中一項試驗中，曾對試驗動物於交配前5週和2週及懷孕第6天投予一種含有9種HPV抗原型別(含量各為1至1.5倍)的0.5毫升疫苗配方。在另一項試驗中，曾對試驗動物於交配前5週和2週、懷孕第6天及哺乳第7天投予單劑人用劑量(0.5毫升GARDASIL 9)。並未發現會對斷奶前/後的發育造成任何不良影響。

並未出現任何與疫苗相關的胎兒畸形或變異。

6.2 哺乳

風險摘要

現有的資料並不足以評估GARDASIL 9對餵哺母乳之嬰兒或對乳汁生成/分泌作用的影響。應將餵哺母乳對發育及健康的效益和母親對GARDASIL 9的臨床需求，以及GARDASIL 9或母親的基礎狀態對餵哺母乳之幼兒的任何可能不良影響放在一起考慮。就預防性疫苗而言，母親的基礎狀態係指對該疫苗所要預防之疾病的易感性。

6.4 小兒

用於9歲以下之兒童的安全性與預防效果目前尚未確立。

6.5 老年人

目前尚未針對65歲(含)以上的老年族群評估過GARDASIL 9的安全性與預防效果。

6.8 其他族群

6.8.1 免疫功能減弱者

免疫功能減弱者對GARDASIL 9的免疫反應可能會降低[參見藥物交互作用(7.1)]。

7 交互作用

7.1 與全身性免疫抑制療法併用

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[參見其他族群(6.8)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在臨床開發項目中觀察到與疫苗有關的不良反應請見8.2節。

8.2 臨床試驗經驗

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7,378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9,097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；25.2%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2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。

在一項針對640位27至45歲之女性和570位16至26歲之女孩及女性進行比較的臨床試驗中，曾評估對27至45歲的女性施打GARDASIL 9的安全性。在27至45歲的女性(97.7%為白人、1.6%為亞洲人、0.3%為其他種族或多重種族、0.5%為黑人)與16至26歲的女孩及女性(94.6%為白人、3.0%為亞洲人、1.6%為其他種族或多重種族、0.9%為黑人)之間，種族的分佈情形大致相當。

對27至45歲的男性施打GARDASIL 9的安全性乃是依據對9至26歲的男孩及男性和9至45歲的女孩及女性施打GARDASIL 9的安全性資料及對9至45歲的人施打GARDASIL的安全性資料推斷而得。

**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個通報時段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英吋

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英吋

在研究1與研究3中，於GARDASIL 9或GARDASIL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 = 0.1% vs. GARDASIL <0.1%)。

**表2：接種任一劑GARDASIL 9後之發生頻率≥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 | 2.7 |
| 噁心 | 4.4 | 3.7 | 3.0 | 3.7 |
| 暈眩 | 3.0 | 2.8 | 0.7 | 0.7 |
| 疲倦 | 2.3 | 2.1 | 0 | 2.7 |
| 腹瀉 | 1.2 | 1.0 | 0.3 | 0 |
| 口咽疼痛 | 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於研究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歲的男孩中，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和9至15歲的女孩大致相同。這項研究中之男孩所通報的徵集而得與非徵集而得的不良反應如表3所示。

在另一無對照組的臨床試驗(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歲的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。

在一項針對640位27至45歲之女性與570位16至26歲之女孩及女性所進行的非對照性臨床試驗中(研究10)，16至26歲的女孩及女性在接種每劑GARDASIL 9後發生徵集而得與非徵集而得之不良反應的發生率和研究1的結果大致相當。在這項研究中，27至45歲之女性所通報的徵集而得與非徵集而得之不良反應的發生率如表3所示。

**表3：在接種Gardasil 9的9至15歲的男孩、16至26歲的男孩與男性、以及27至45歲的女性中，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2、7和10)**

| | 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 |
| | |
| **27~45歲女性** | **N=640** |
| **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 | 82.8 |
| 注射部位嚴重疼痛 | 1.9 |
| 任何注射部位紅斑 | 16.9 |
| 注射部位嚴重紅斑 | 0.5 |
| 任何注射部位腫脹 | 23.3 |
| 注射部位嚴重腫脹 | 1.9 |
| 口溫≥100.0°F† | 2.5 |
| 口溫≥102°F | 0.3 |
| **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 | 1.6 |
| 注射部位血腫 | 1.3 |
| **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 | 13.6 |
| 疲勞 | 3.4 |
| 發燒 | 1.7 |
| 噁心 | 1.7 |
| 口咽疼痛 | 1.1 |

GARDASIL 9之9~15歲男孩的資料係源自研究2 (NCT00943722)。GARDASIL 9之16~26男孩及男性的資料係源自研究7 (NCT01651949)。27~45歲女性的資料係源自研究
10 (NCT03158220)。
*通報頻率≥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；27~45歲女性口溫資料受試者人數N=640
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、氣喘危象及頭痛。

整體研究族群中的死亡病例
在各項臨床研究中共曾發生10個死亡病例(GARDASIL 9組與GARDASIL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、急性淋巴球性白血病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、槍傷1例、以及胃腺癌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、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經驗如表4所示。整體而言，除了先前曾接種GARDASIL者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<br>N=608 | 食鹽水安慰劑<br>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)** | | |
| 注射部位搔癢 | 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≥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 [吸附性破傷風類毒素、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(12.8)]。
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的時間隔開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。

8.3 上市後經驗

上市後不良反應經驗都是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並無法確切估算其發生頻率或確立其與施打疫苗的因果關係。
GARDASIL 9 和GARDASIL的安全性類似。由於製造疫苗時使用4種相同來源的 L1 HPV 蛋白，故GARDASIL的上市後安全經驗與GARDASIL 9相關。

GARDASIL 9
除了臨床試驗中報告的不良反應之外，GARDASIL 9 核准上市後，自發性通報之不良反應如下：
神經系統疾病：暈厥(包括伴有強直陣攣性動作及其他類似癲癇發作反應的暈厥)，有時並會導致跌倒受傷。
胃腸道疾病：嘔吐。

GARDASIL
此外，GARDASIL已經自發性通報的上市後不良反應如下(僅刊載Gardasil 9上市後使用經驗段落中未刊載的內容):
血液與淋巴系統疾患：自體免疫性溶血性貧血、原發性血小板過低紫斑症、淋巴結病變。
呼吸道、胸腔及縱膈疾患：肺栓塞。
腸胃道疾患：胰臟炎。
全身性疾患與注射部位症狀：無力、發冷、死亡、疲倦、不適。
免疫系統疾患：自體免疫疾病、過敏反應(包括過敏性/類過敏性反應)、支氣管痙攣及蕁麻疹。
骨骼肌肉與結締組織疾患：關節痛、肌痛。
神經系統疾患：急性瀰漫性腦脊髓炎、Guillain-Barré症候群、運動神經疾病、麻痺、癲癇發作；橫斷性脊髓炎。
感染與寄生蟲感染：蜂窩性組織炎。
血管疾患：深部靜脈血栓。

9 過量

關於接種高於建議劑量GARDASIL 9，目前沒有相關通報。

## 10 藥理特性

### 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型別所引起之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。

### 10.2 藥效藥理特性

不適用。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 10.3.1 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、基因毒性或對男性生育力損害的可能性。對母大鼠投予GARDASIL 9之後，並未對生育力造成任何影響[參見懷孕(6.1)]。

## 11 藥物動力學特性

不適用。

## 12 臨床試驗資料

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量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型別的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(病毒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

**GARDASIL的預防效果及有效性相關資料**

GARDASIL的預防效果及有效性也和GARDASIL 9相關，因為這兩種疫苗的製造方式類似，並且含有4種相同的HPV L1 VLPs。

16至26歲的人

有五項以AAHS進行對照的雙盲、隨機分組臨床試驗曾針對24,596位16至26歲的受試者(20,541位女孩及女性和4,055位男孩及男性)評估GARDASIL的預防效果。這些試驗的結果如以下表6所示。

**表6：在PPE*族群中，GARDASIL對各種疫苗HPV型別之預防效果的分析**

| **疾病終點指標** | **GARDASIL** | | **AAHS對照疫苗** | | **預防效果% (95% CI)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | 病例數 | N | 病例數 | |
| **16至26歲的女孩及女性†** | | | | | |
| **與第16或18型HPV相關的CIN 2/3或AIS** | 8493 | 2 | 8464 | 112 | 98.2 (93.5, 99.8) |
| **與第16或18型HPV相關的VIN 2/3** | 7772 | 0 | 7744 | 10 | 100.0 (55.5, 100.0) |
| **與第16或18型HPV相關的VaIN 2/3** | 7772 | 0 | 7744 | 9 | 100.0 (49.5, 100.0) |
| **與第6、11、16或18型HPV相關的CIN (CIN 1、CIN 2/3)或AIS** | 7864 | 9 | 7865 | 225 | 96.0 (92.3, 98.2) |
| **與第6、11、16或18型HPV相關的生殖器疣** | 7900 | 2 | 7902 | 193 | 99.0 (96.2, 99.9) |
| **與第6和11型HPV相關的生殖器疣** | 6932 | 2 | 6856 | 189 | 99.0 (96.2, 99.9) |
| **16至26歲的男孩及男性** | | | | | |
| **與第6、11、16或18型HPV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) |
| **濕疣** | 1394 | 3 | 1404 | 28 | 89.3 (65.3, 97.9) |
| **PIN 1/2/3** | 139 | 0 | 140 | 4 | 100.0 (-52.1, 10 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 4 | | 4 | | 0.0) |
| **與第6、11、16或18型HPV相關的終點指標** | | | | | |
| **AIN 1/2/3** | 194 | 5 | 208 | 24 | 77.5 (39.6, 93.3) |
| **AIN 2/3** | 194 | 3 | 208 | 13 | 74.9 (8.8, 95.4) |
| **AIN 1**<br>**尖型濕疣**<br>**非尖型** | 194<br>194<br>194 | 4<br>0<br>4 | 208<br>208<br>208 | 16<br>6<br>11 | 73.0 (16.3, 93.4)<br>100.0 (8.2, 100.0)<br>60.4 (-33.5, 90.8) |

*PPE族群包括在進入研究後1年內完整接種3劑疫苗、未明顯偏離研究計畫規定事項、於接種第1劑前未感染相關HPV型別(第6、11、16及18型) (PCR試驗陰性且血清檢查陰性)、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試驗陰性的受試者。

†綜合各項試驗所進行的分析乃是依照預先擬訂的計畫，包括採用相似的研究納入條件。

N=第7個月後至少回診追蹤一次的人數

CI=信賴區間

註1：點估計值與信賴區間都依據追蹤的人-時間(person-time)進行修正。

註2：表6並未納入疫苗未涵蓋之HPV型別所引發的病例。

AAHS=非晶形羥基磷酸鋁硫酸鹽，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，PIN=陰莖上皮內贅瘤，AIN=肛門上皮內贅瘤，AIS=原位腺癌

27至45歲的人

有一項臨床試驗曾針對3,253位27至45歲的女性評估GARDASIL的預防效果，評估的依據為與HPV 6、11、16或18相關之持續性感染、生殖器疣、外陰陰道分化不良病變(任何等級)、CIN (任何等級)、AIS和子宮頸癌的綜合終點指標。這些女性依1:1的比例隨機分組後分別接種GARDASIL或AAHS對照疫苗。這項臨床試驗係分成兩個階段進行：基礎研究與長期延伸研究。符合計畫書預防效果分析條件(PPE)的族群都在進入研究後1年內完整接種3劑疫苗、未明顯偏離研究計畫規定事項、於接種第1劑前未感染相關HPV型別(第6、11、16及18型) (PCR試驗陰性且血清檢查陰性)、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試驗陰性。在基礎研究(中位追蹤時間為接種第3劑後3.5年)的PPE族群中，就與HPV 6、11、16及18相關之持續性感染、生殖器疣、VIN、VaIN、外陰癌、陰道癌、子宮頸分化不良(任何等級CIN)、AIS和子宮頸癌的綜合發生率而言，GARDASIL的預防效果為87.7% (95% CI：75.4%，94.6%)。綜合終點指標方面的估計預防效果主要是來自預防持續性感染。在PPE族群中，就與HPV 6、11、16及18相關之生殖器疣或子宮頸分化不良的綜合發生率而言，GARDASIL的預防效果為95.0% (95% CI：68.7%，99.9%)。在基礎研究中，雖然在與第16和18型HPV相關之第2和第3級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 2/3)、原位腺癌(AIS)或子宮頸癌的預防方面並未呈現任何具統計意義的預防效果，但在GARDASIL組中曾發現1個CIN 2/3病例，在安慰劑組中則有5例。GARDASIL組中的這個CIN 2病例在HPV 16與HPV 51的PCR試驗中呈陽性反應。

在這項研究的長期延伸研究中，曾針對在基礎研究中被隨機分配至GARDASIL組的哥倫比亞受試者(n=600)監測是否發生與HPV 6、11、16及18相關的生殖器疣或子宮頸分化不良。接種第

3劑後的中位追蹤時間為8.9年，範圍為0.1至10.1年，總共追蹤3,518人年(person-years)。在長期延伸研究期間，在PPE族群中並未發現任何與HPV 6、11、16或18相關之CIN (任何等級)或生殖器疣的病例。

對27至45歲的男性施打GARDASIL的有效性乃是依據上述的27至45歲之女性中的預防效果資料推斷而得，並從一項有150位27至45歲男性接受3劑時程GARDASIL (0、2、6個月)之臨床試驗的免疫生成性資料獲得證實。一項針對符合計畫書免疫生成性分析條件之族群所進行的跨研究分析曾針對這些27至45歲男性的第7個月抗HPV 6、11、16及18抗體的GMTs (研究A)和GARDASIL預防效果已獲確立的16至26歲的男孩及男性(研究B) (參見表6)進行比較。抗HPV 6、11、16及18抗體的GMT比率(研究A/研究B)分別為0.82 (95%CI：0.65，1.03)、0.79 (95%CI：0.66，0.93)、0.91 (95%CI：0.72，1.13)及0.74 (95%CI：0.59，0.92)。

長期臨床研究

在針對16–23歲婦女(n=2,121)所進行的長期延伸登記研究中，在長達近14年期間，並未發現任何發生高等級CIN的病例。在這項研究中，統計分析的結果顯示本疫苗具有約12年的持久保護效果。

在以下的臨床研究長期延伸研究期間，並未發現任何發生高等級上皮內贅瘤的病例或發生生殖器疣的病例：

- 女孩(n=369) 10.7年，男孩(n=326) 10.6年，接種疫苗時的年齡為9-15歲(中位追蹤時間分別為10.0年與9.9年)；
- 男性(n=917) 11.5年，接種疫苗時的年齡為16–26歲(中位追蹤時間為9.5年)；女性(n=685) 10.1年，接種疫苗時的年齡為24–45歲(中位追蹤時間為8.7年)。

12.2 GARDASIL 9的臨床試驗

有8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1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歲的女孩及女性。整體而言，第1天時約有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後之型別特異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後之型別特異性抗體的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歲的女孩及女性(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歲的女孩及女性評估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歲的女孩與男孩及16至26歲的女性評估GARDASIL 9的免疫生成性。研究3係針對9至15歲的女孩評估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的女孩及女性施打GARDASIL 9的效果。研究5則是針對11至15歲的女孩與男孩評估將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GARDASIL9在男孩和男性的免疫抗原性，其中包括1,106自我認定為異性戀男性(HM)和313自我認定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人接種GARDASIL (平均年齡為21.3歲)。研究10係針對640位27至45歲的女性與570位16至26歲的女孩及女性(平均年齡分別為35.8歲與21.6歲)評估GARDASIL 9的免疫生成性。
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；25.2%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歲的男孩和男性的種族分佈如下：62.1%為白人; 22.6%為其他種族; 9.8%為亞洲人;和5.5%為黑人。
在研究10中，27至45歲之女性中的種族分佈情形如下：97.7%白人、1.6%亞洲人、0.3%其他種族或多重種族、0.5%黑人。在這項研究中，16至26歲之女孩及女性中的種族分佈情形如下：94.6%為白人、3.0%為亞洲人、1.6%為其他種族或多重種族、0.9%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歲的女孩和男孩的平均年齡為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歲的女孩及女性中對第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歲的女孩及女性評估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歲的女孩及女性。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]之發生率的影響。自第7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相關之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7)。

**表7：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、AIS、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Þ | 6012 | 4 | 6014 | 32 | 87.5 (65.7, 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試驗與血清檢查皆呈陰性反應)、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
Þ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 長期有效性研究

目前正在針對一組受試者追蹤接種GARDASIL 9後10至14年的安全性、免疫生成性、以及預防疫苗HPV型別相關臨床疾病的有效性。在臨床研究的長期延伸研究中(研究1與2)，曾針對PPE族群觀察有效性。PPE族群包括下列受試者：

- 於進入研究後1年內完整接種3劑疫苗，且未明顯偏離研究計畫規定事項，
- 接種第1劑前的相關疫苗HPV型別血清檢查呈陰性反應，以及接種第1劑前至接種第3劑後1個月(第7個月)的相關疫苗HPV型別PCR試驗呈陰性反應(16至26歲的女性)。

在研究1登記研究中的接種Gardasil 9時之年齡為16至26歲的女性中(n=1,628)，在接種第3劑後13.6年期間(中位追蹤時間為10.4年)並未發現任何發生疫苗HPV型別相關高等級CIN的病例。

在一項針對參加研究2的延伸研究中，總共有971名女孩和301名男孩，在試驗收納時年齡介於9至15歲，接受了GARDASIL 9三劑的施打方案，並從16歲開始主動追蹤，以觀察與HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58相關的持續感染和疾病的終點指標。對於女孩，評估的疾病終點指標包括HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58相關的CIN（任何等級）、AIS、VIN、VaIN、外生殖器疣、子宮頸癌、外陰癌和陰道癌。對於男孩，評估的疾病終點指標包括HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58相關的PIN、外生殖器疣、陰莖癌、會陰癌和肛門周圍癌。

對於符合計畫書條件的族群分析包括872名女孩和262名男孩，他們在一年內完成了GARDASIL 9疫苗接種系列，並在接種系列開始時對相關的HPV型別呈陰性反應，且在接種第三劑GARDASIL 9之前未開始性行為。從最後一劑疫苗接種開始，女孩的追蹤時間中位數為10.0年，範圍為3.0至11.0年；而男孩的追蹤時間中位數為9.9年，範圍為3.0至10.6年，他們都是在9至15歲時接種的。

在女孩中，總共4,576.1人年 (person-years)的觀察時間中，並未觀察到任何HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58相關的CIN 2/3、AIS、VIN、VaIN、外生殖器疣、子宮頸癌、外陰癌或陰道癌病例。有觀察到一例CIN1，該病例在PCR測試中對HPV 16、39和59呈陽性反應。
在男孩中，總共1,278.6人年 (person-years)的觀察時間中，並未觀察到任何HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58相關的PIN、外生殖器疣、陰莖癌、會陰癌或肛門周圍癌病例。

在試驗期間觀察到與疫苗HPV型別相關的6個月持續性感染的女孩和男孩發生率分別為每萬人年(person-years) 52.4（95% CI：33.6, 78.0）和54.6（95% CI：21.9, 112.4），並落在與之前GARDASIL 9療效試驗中相似年齡接種群組的發生率範圍內，[在研究1中，女性的HPV 6、11、16和18相關和HPV 31、33、45、52和58相關持續感染的每萬人年(person-years)發生率分別為36.6和21.5]和GARDASIL [在女性和男性中，HPV 6、11、16和18相關持續感染的每萬人年(person-years)發生率分別為30和59]。

12.5 預防與HPV相關的口咽及其他頭頸部位癌的有效性

GARDASIL 9預防由6、11、16、18、31、33、45、52和58型HPV引起的口咽癌和其他頭頸癌的有效性是基於GARDASIL和GARDASIL 9疫苗預防所含HPV型別引起的肛門及生殖器部位疾病的有效性和其他支持性臨床證據 [請參見臨床研究12.1、12.2、12.3、12.4]。

12.6 3劑時程的免疫生成性

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異性免疫分析法(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。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)。

GARDASIL 9對第6、11、16、18型HPV之有效性(Effectiveness)研究

GARDASIL 9對第6、11、16或18型HPV所引起之疾病預防的有效性乃是根據研究1 (16至26歲的女孩及女性)、研究3 (9至15歲的女孩)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(研究1的16至26歲的女性受試者)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歲的女孩與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8)。納入各HPV型別之分析的受試者都有至少99.7%在第7個月轉變成血清陽性。

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8)。

**表8：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在第6、11、16及18型HPV方面的免疫反應比較(根據cLIA分析的結果)**

| 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歲的女孩 | 300 (273) | 1679.4 | 300 (261) | 1565.9 | 1.07 | (0.93, 1.23) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 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歲的女孩 | 300 (273) | 1315.6 | 300 (261) | 1417.3 | 0.93 | (0.80, 1.08) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 6792 (3995) | 666.3 | 6795 (3982) | 830.0 | 0.80 | (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歲的女孩 | 300 (276) | 6739.5 | 300 (270) | 6887.4 | 0.97 | (0.85, 1.11) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 6792 (4032) | 3131.1 | 6795 (4062) | 3156.6 | 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歲的女孩 | 300 (276) | 1956.6 | 300 (269) | 1795.6 | 1.08 | (0.91, 1.29) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 6792 (4539) | 804.6 | 6795 (4541) | 678.7 | 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歲的女孩及女性)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

GARDASIL 9在9至15歲之女孩及男孩中對疫苗HPV型別之有效性研究
GARDASIL 9在9至15歲的女孩中對疫苗HPV型別所引起之疾病預防的有效性乃是根據研究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歲的女性受試者)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歲的女孩中，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9)。
GARDASIL 9 在9~15歲男孩對疫苗HPV型別所引起之疾病預防的有效性是根據研究2中9~15歲男孩之GMTs與研究9中GARDASIL9 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9：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 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歲的女孩 | 630 | 503 | 1703.1 | 1.89 (1.68, 2.12) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 537 | 2083.4 | |
| 16至26歲的女孩及女性 | 463 | 328 | 900.8 | 1 |
| **抗HPV 11抗體** | | | | |
| 9至15歲的女孩 | 630 | 503 | 1291.5 | 1.83 (1.63, 2.05) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 537 | 1486.3 | |
| 16至26歲的女孩及女性 | 463 | 332 | 706.6 | 1 |
| **抗HPV 16抗體** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 9至15歲的女孩 | 630 | 513 | 6933.9 | 1.97 (1.75, 2.21) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 546 | 8683.0 | |
| 16至26歲的女孩及女性 | 463 | 329 | 3522.6 | 1 |
| **抗HPV 18抗體** | | | | |
| 9至15歲的女孩 | 630 | 516 | 2148.3 | 2.43 (2.12, 2.79) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 544 | 2855.4 | |
| 16至26歲的女孩及女性 | 463 | 345 | 882.7 | 1 |
| **抗HPV 31抗體** | | | | |
| 9至15歲的女孩 | 630 | 506 | 1894.7 | 2.51 (2.21, 2.86) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 543 | 2255.3 | |
| 16至26歲的女孩及女性 | 463 | 340 | 753.9 | 1 |
| **抗HPV 33抗體** | | | | |
| 9至15歲的女孩 | 630 | 518 | 985.8 | 2.11 (1.88, 2.37) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 544 | 1207.4 | |
| 16至26歲的女孩及女性 | 463 | 354 | 466.8 | 1 |
| **抗HPV 45抗體** | | | | |
| 9至15歲的女孩 | 630 | 518 | 707.7 | 2.60 (2.25, 3.00) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 547 | 912.1 | |
| 16至26歲的女孩及女 | 46 | 36 | 272.2 | 1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 性 | 3 | 8 | | |
| **抗HPV 52抗體** | | | | |
| 9至15歲的女孩 | 630 | 517 | 962.2 | 2.21 (1.96, 2.49) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 545 | 1055.5 | |
| 16至26歲的女孩及女性 | 463 | 337 | 419.6 | 1 |
| **抗HPV 58抗體** | | | | |
| 9至15歲的女孩 | 630 | 516 | 1288.0 | 2.18 (1.94, 2.46) |
| 9至15歲的男孩 | 641 | 544 | 1593.3 | |
| 16至26歲的女孩及女性 | 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歲的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

¶GMT比率的95% CI下限必須大於0.67才表示具有不劣性。

cLIA=競爭性Luminex免疫分析

CI=信賴區間

GMT=幾何平均抗體效價

GARDASIL 9在16至26歲之男孩與男性中對疫苗HPV型別之有效性研究

在16至26歲之男孩與男性中，GARDASIL 9對與疫苗HPV型別相關之持續性感染與疾病預防的有效性乃是根據在研究7的PPI族群中針對16至26歲之HM受試者與16至26歲之女孩及女性接種GARDASIL 9後的GMTs進行不劣性比較的結果推斷而得。在16至26歲的HM受試者中，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10)。研究7也收納了313位16至26歲的HIV陰性男同性戀者(MSM)。在第7個月時，MSM與HM相比較的抗HPV抗體GMT比率為0.6至0.8 (視HPV型別而定)。MSM與HM受試者相比較的GMT比率和先前在GARDASIL之臨床試驗中的觀察結果大致相同。

**表10：在16至26歲之女孩及女性與自我認定為異性戀(HM)之男孩及男性的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7)**

| 族群 | N† | n‡ | GMT mMU§/mL | 與16至26歲之女孩及女性相比較的GMT比率(95% CI)¶ |
|---|---|---|---|---|
| **抗HPV 6抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 847 | 782.0 | 1.11 (1.02, 1.21) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 708 | 703.9 | 1 |
| **抗HPV 11抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 851 | 616.7 | 1.09 (1.00, 1.19) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 712 | 564.9 | 1 |
| **抗HPV 16抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 899 | 3346.0 | 1.20 (1.10, 1.30) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 781 | 2788.3 | 1 |
| **抗HPV 18抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 906 | 808.2 | 1.19 (1.08, 1.31) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 831 | 679.8 | 1 |
| **抗HPV 31抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 908 | 708.5 | 1.24 (1.13, 1.37) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 826 | 570.1 | 1 |
| **抗HPV 33抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 901 | 384.8 | 1.19 (1.10, 1.30) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 853 | 322.0 | 1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **抗HPV 45抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 909 | 235.6 | 1.27 (1.14, 1.41) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 871 | 185.7 | 1 |
| **抗HPV 52抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 907 | 386.8 | 1.15 (1.05, 1.26) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 849 | 335.2 | 1 |
| **抗HPV 58抗體** | | | | |
| 16至26歲的HM受試者 | 1103 | 897 | 509.8 | 1.25 (1.14, 1.36) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 1099 | 839 | 409.3 | 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、且接種第1劑前之相關HPV型別(第6、11、16、18、31、33、45、52及58型)試驗皆呈血清陰性反應的受試者。資料來源為研究7 (NCT01651949)。

†隨機分配至各疫苗接種組且至少接種過1劑的人數。

‡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。

cLIA=競爭性Luminex免疫分析

CI=信賴區間

GMT=幾何平均抗體效價

證實GARDASIL 9在27至45歲之女性中對疫苗HPV型別之有效性的研究

在27至45歲的女性中，GARDASIL 9預防與疫苗HPV型別相關之持續性感染與疾病的有效性已從研究10針對PPI族群進行免疫銜接比較的結果獲得證實。在研究10中，就HPV 16、18、31、33、45、52和58而言，比較27至45歲女性第7個月時的抗HPV抗體GMTs相對於16至26歲女孩及女性的抗HPV抗體GMTs的比率已達到95% CI下限大於0.5的標準(表11)。

**表11：在27至45歲之女性與16至26歲之女孩及女性的PPI*族群中，GARDASIL 9疫苗HPV型別的免疫反應比較(根據cLIA分析的結果)(研究10)**

| **族群** | **N†** | **n‡** | **GMT mMU§/mL** | **與16至26歲女孩及女性相比較的GMT比率(95% CI)¶** |
|---|---|---|---|---|
| **抗HPV 6抗體** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 27至45歲的女性 | 640 | 448 | 638.4 | N.D[#] |
| 16至26歲的女孩及女性 | 570 | 421 | 787.8 | N.D[#] |
| **抗HPV 11抗體** | | | | |
| 27至45歲的女性 | 640 | 448 | 453.5 | N.D[#] |
| 16至26歲的女孩及女性 | 570 | 421 | 598.7 | N.D[#] |
| **抗HPV 16抗體** | | | | |
| 27至45歲的女性 | 640 | 448 | 2147.5 | 0.70 (0.63, 0.77) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 570 | 436 | 3075.8 | 1 |
| **抗HPV 18抗體** | | | | |
| 27至45歲的女性 | 640 | 471 | 532.1 | 0.71 (0.64, 0.80) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 570 | 421 | 744.5 | 1 |
| **抗HPV 31抗體** | | | | |
| 27至45歲的女性 | 640 | 488 | 395.7 | 0.66 (0.60, 0.74) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 570 | 447 | 596.1 | 1 |
| **抗HPV 33抗體** | | | | |
| 27至45歲的女性 | 640 | 493 | 259.0 | 0.73 (0.67, 0.80) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 570 | 457 | 354.5 | 1 |
| **抗HPV 45抗體** | | | | |
| 27至45歲的女性 | 640 | 515 | 145.6 | 0.68 (0.60, 0.76) |
| 16至26歲的女孩及 | 57 | 47 | 214.9 | 1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 女性 | 0 | 0 | | |
| **抗HPV 52抗體** | | | | |
| 27至45歲的女性 | 640 | 496 | 244.7 | 0.71 (0.64, 0.78) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 570 | 456 | 346.5 | 1 |
| **抗HPV 58抗體** | | | | |
| 27至45歲的女性 | 640 | 478 | 296.4 | 0.69 (0.63, 0.76) |
| 16至26歲的女孩及女性 | 570 | 451 | 428.0 | 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、且接種第1劑前之相關HPV型別(第6、11、16、18、31、33、45、52及58型)試驗皆呈血清陰性反應的受試者。資料來源為研究10 (NCT03158220)。
†隨機分配至各疫苗接種組且至少接種過1劑的人數
‡參與分析的人數。
§mMU=milli-Merck Units
¶GMT比率的95% CI下限必須大於0.50才表示具有免疫銜接性.
#N.D=Not Determined. 未計算GMT比率，因為研究方案中未指定HPV 6 及11型別的免疫銜接比較
cLIA=競爭性Luminex免疫分析
CI=信賴區間
GMT=幾何平均抗體效價

在所有臨床試驗中，GARDASIL 9所引發的免疫反應
在所有的臨床試驗中，納入9種疫苗HPV型別之分析的受試者都有至少99.2%在第7個月轉變成血清陽性。在9至15歲的女孩與男孩及16至26歲男孩與男性中，第7個月的抗HPV抗體GMTs和GARDASIL 9免疫生成性研究之綜合資料庫中的16至26歲之女孩及女性的抗HPV抗體反應大致相當。

GARDASIL 9所引發之免疫反應的持續性

在對9至15歲的女孩和男孩進行的延伸研究（研究2）中（有494至525名受試者的各HPV型別可評估數據），已證明免疫反應的持續性可達第3劑接種後10年。以cLIA測量的抗HPV 6、11、16、18、31、33、45、52和58的GMTs與接種第3劑後1個月的對應數值比較是降低的。血清陽性受試者的比例在接種第3劑後1個月時為99.6%至100%，在接種第3劑10年後為81.3%至97.7%，數值取決於HPV型別。

<u>免疫再生(免疫記憶)反應的證據</u>
在接種疫苗前即對相關HPV型別呈血清陽性反應的女性中，可於接種疫苗後觀察到免疫再生反

應的證據。此外，在研究1中接種3劑GARDASIL 9並於5年後再接種一劑刺激劑量(challenge dose)的女性(n=150)會出現快速而強烈的免疫再生反應，且所達到的抗HPV抗體GMTs會超越接種第3劑後1個月的觀察結果。

對先前接種過GARDASIL的人施打GARDASIL 9
研究4曾針對921位先前接種過GARDASIL的女孩及女性(12至26歲)評估GARDASIL 9的免疫生成性。在加入研究之前，有超過99%的受試者已在1年內接種過3劑GARDASIL。最後一次施打GARDASIL與首次施打GARDASIL 9之間的時間間隔約為12至36個月。
在接種GARDASIL 9的符合計畫書條件的族群中，第7個月時的第6、11、16、18、31、33、45、52和58型HPV檢測的血清陽性率為98.3至100%。在先前接種過GARDASIL的族群中，第31、33、45、52和58型HPV抗體的GMTs為研究1、2、3及5之綜合族群(先前未曾接種GARDASIL者)中之GMTs的25-63%，但目前並不確知這些差異的臨床關聯性。目前尚未針對先前接種過GARDASIL的人評估過GARDASIL 9對第31、33、45、52及58型HPV所引起之感染和疾病的預防效果。

與荷爾蒙類避孕藥併用
在7,269位接種GARDASIL 9的女性(16至26歲)中，有60.2%曾於臨床研究1和2的疫苗接種期間使用荷爾蒙類避孕藥。使用荷爾蒙類避孕藥並未使她們對GARDASIL 9的型別特異性免疫反應受到影響。

12.7 對9至14歲的人採用2劑時程施打GARDASIL 9所引發的免疫反應

在採用2劑時程的9至14歲的女孩與男孩中，GARDASIL 9對與疫苗HPV型別相關之持續性感染與疾病預防的有效性乃是根據在研究8的PPI族群中針對9至14歲之女孩與男孩依2劑時程(第0、6個月或第0、12個月)接種GARDASIL 9後的GMTs與16至26歲之女孩及女性依3劑時程(第0、2、6個月)接種GARDASIL 9後的GMTs進行不劣性比較的結果推斷而得。在接種2劑GARDASIL 9的9至14歲的女孩與男孩中，接種最後一劑1個月後的抗HPV抗體GMTs並不劣於接種3劑GARDASIL 9的16至26歲的女孩及女性中的抗HPV抗體GMTs (表12)。
依指定時程施打最後一劑疫苗的一個月後，所有試驗組都有97.9至100%的受試者在9種疫苗HPV型別的抗體檢測中呈血清陽性反應(表12)。
在同一項研究中，採用2劑時程的9至14歲的女孩與男孩在接種最後一劑疫苗一個月後，有些疫苗型別的GMTs在數值上要低於採用3劑時程的9至14歲的女孩(完成第0, 6個月時程後的HPV第18、31、45與52型，以及完成0, 12個月時程後的HPV第45型；表12)。目前並不確知此項發現的臨床關聯性。

在間隔6或12個月(+/- 1個月)接種2劑的女孩與男孩中，抗體反應已證實可持續至第36個月；視HPV型別而定，有81至99%間隔6個月接種2劑的女孩與男孩及88至100%間隔12個月接種2劑的女孩與男孩呈血清陽性反應。在第36個月時，9至14歲且間隔6個月(+/- 1個月)接種2劑之女孩與男孩中的GMTs仍不劣於16至26歲且接種3劑Gardasil 9之女性中的GMTs。
**採用2劑時程施打GARDASIL 9之保護效果的持續時間尚未確立。**

**表12：在接種2劑†或3劑† GARDASIL 9的受試者中，接種最後一劑疫苗1個月後的PPI*族群抗HPV抗體cLIA幾何平均效價摘要(研究8)**

| 族群(接種時程) | N | n | GMT mMU‡/mL | 與16至26歲之女孩及女性中之3劑時程相比較的GMT比率(95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| **抗HPV 6抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)† | 301 | 258 | 1657.9 | 2.15 (1.83, 2.53)§ |
| 9至14歲的男孩(0、6)† | 301 | 263 | 1557.4 | 2.02 (1.73, 2.36)§ |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)† | 300 | 257 | 2678.8 | 3.47 (2.93, 4.11)§ |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)† | 300 | 254 | 1496.1 | 1.94 (1.65, 2.29)¶ |
| 16至26歲的女性(0、2、6)† | 314 | 238 | 770.9 | 1 |
| **抗HPV 11抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)† | 301 | 258 | 1388.9 | 2.39 (2.03, 2.82)§ |
| 9至14歲的男孩(0、6)† | 301 | 264 | 1423.9 | 2.45 (2.09, 2.88)§ |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)† | 300 | 257 | 2941.8 | 5.07 (4.32, 5.94)§ |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)† | 300 | 254 | 1306.3 | 2.25 (1.90, 2.66)¶ |
| 16至26歲的女性(0、2、6)† | 314 | 238 | 580.5 | 1 |
| **抗HPV 16抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)† | 301 | 272 | 8004.9 | 2.54 (2.14, 3.00)§ |
| 9至14歲的男孩(0、6)† | 301 | 273 | 8474.8 | 2.69 (2.29, 3.15)§ |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)† | 300 | 264 | 14329.3 | 4.54 (3.84, 5.37)§ |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)† | 300 | 269 | 6996.0 | 2.22 (1.89, 2.61)¶ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 16至26歲的女性(0、2、6)† | 314 | 249 | 3154.0 | 1 |
| **抗HPV 18抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)† | 301 | 272 | 1872.8 | 2.46 (2.05, 2.96)§ |
| 9至14歲的男孩(0、6)† | 301 | 272 | 1860.9 | 2.44 (2.04, 2.92)§ |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)† | 300 | 266 | 2810.4 | 3.69 (3.06, 4.45)§ |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)† | 300 | 270 | 2049.3 | 2.69 (2.24, 3.24)¶ |
| 16至26歲的女性(0、2、6)† | 314 | 267 | 761.5 | 1 |
| **抗HPV 31抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)† | 301 | 272 | 1436.3 | 2.51 (2.10, 3.00)§ |
| 9至14歲的男孩(0、6)† | 301 | 271 | 1498.2 | 2.62 (2.20, 3.12)§ |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)† | 300 | 268 | 2117.5 | 3.70 (3.08, 4.45)§ |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)† | 300 | 271 | 1748.3 | 3.06 (2.54, 3.67)¶ |
| 16至26歲的女性(0、2、6)† | 314 | 264 | 572.1 | 1 |
| **抗HPV 33抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)† | 301 | 273 | 1030.0 | 2.96 (2.50, 3.50)§ |
| 9至14歲的男孩(0、6)† | 301 | 271 | 1040.0 | 2.99 (2.55, 3.50)§ |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)† | 300 | 269 | 2197.5 | 6.31 (5.36, 7.43)§ |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)† | 300 | 275 | 796.4 | 2.29 (1.95, 2.68)¶ |
| 16至26歲的女性(0、 | 31 | 27 | 348.1 | 1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 2、6)[†] | 4 | 9 | | |
| **抗HPV 45抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)[†] | 301 | 274 | 357.6 | 1.67 (1.38, 2.03)[§] |
| 9至14歲的男孩(0、6)[†] | 301 | 273 | 352.3 | 1.65 (1.37, 1.99)[§] |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)[†] | 300 | 268 | 417.7 | 1.96 (1.61, 2.37)[§] |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)[†] | 300 | 275 | 661.7 | 3.10 (2.54, 3.77)[¶] |
| 16至26歲的女性(0、2、6)[†] | 314 | 280 | 213.6 | 1 |
| **抗HPV 52抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)[†] | 301 | 272 | 581.1 | 1.60 (1.36, 1.87)[§] |
| 9至14歲的男孩(0、6)[†] | 301 | 273 | 640.4 | 1.76 (1.51, 2.05)[§] |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)[†] | 300 | 268 | 1123.4 | 3.08 (2.64, 3.61)[§] |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)[†] | 300 | 275 | 909.9 | 2.50 (2.12, 2.95)[¶] |
| 16至26歲的女性(0、2、6)[†] | 314 | 271 | 364.2 | 1 |
| **抗HPV 58抗體** | | | | |
| 9至14歲的女孩(0、6)[†] | 301 | 270 | 1251.2 | 2.55 (2.15, 3.01)[§] |
| 9至14歲的男孩(0、6)[†] | 301 | 270 | 1325.7 | 2.70 (2.30, 3.16)[§] |
| 9至14歲的女孩與男孩(0、12)[†] | 300 | 265 | 2444.6 | 4.98 (4.23, 5.86)[§] |
| 9至14歲的女孩(0、2、6)[†] | 300 | 273 | 1229.3 | 2.50 (2.11, 2.97)[¶] |
| 16至26歲的女性(0、2、6)[†] | 314 | 261 | 491.1 | 1 |

*PPI族群包含在預設天數內完成全部指定疫苗接種、未明顯偏離研究計畫書規定事項、符合接種最後一劑疫苗與採集血液進行免疫生成性評估間之時間間隔的預設規定、且接種第1劑前之相關HPV型別(第6、11、16、18、31、33、45、52及58型)試驗皆呈血清陰性反應的受試者。資料來源為研究7 (NCT01651949)。

†2劑時程(0、6)：於第1天及第6個月接種疫苗；2劑時程(0、12)：於第1天及第12個月接種疫苗；3劑時程(0、2、6)：於第1天、第2個月及第6個月接種疫苗。資料來源為研究8 (NCT01984697)。

‡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。

¶Exploratory analysis; criterion for non-inferiority was not pre-specified

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

CI=信賴區間

cLIA=競爭性Luminex免疫分析

GMT=幾何平均抗體效價

12.8 與Menactra及Adacel併用的研究

研究5曾針對1,237位進入研究時之年齡為11至15歲的男孩和女孩評估將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 [吸附性破傷風類毒素、減量白喉類毒素、非細胞型百日咳混合疫苗(Tdap)]同時施打(同次門診，施打於不同部位)的安全性及免疫生成性。

其中一組是於第1天將GARDASIL 9施打於一邊的肢體，同時將Menactra與Adacel另外施打於對邊肢體(n=619)。另一組則是於第1天將第1劑GARDASIL 9施打於一邊的肢體，然後於第1個月將Menactra與Adacel施打於對邊肢體(n=618)。兩個疫苗接種組的受試者皆於第2個月施打第2劑GARDASIL 9，並於第6個月施打第3劑。於接種疫苗(1劑Menactra與Adacel，3劑GARDASIL 9)的1個月後評估所有疫苗的免疫生成性。

接種疫苗後之免疫反應的評估包括接種最後一劑GARDASIL 9的4週後，各疫苗HPV型別之型別特異性抗體的GMTs；接種Adacel的4週後，抗絲狀血凝素抗體、抗pertactin抗體及抗fimbrial抗體的GMTs；接種Adacel的4週後，抗破傷風毒素抗體與抗白喉毒素抗體之濃度≥0.1 IU/mL的受試者比例；以及接種Menactra的4週後，腦膜炎雙球菌血清型A、C、Y及W-135型的抗體效價較接種疫苗前之基礎值升高≥4倍的受試者比例。根據這些評估的結果，和未同時施打GARDASIL 9與Menactra及Adacel相比較，將GARDASIL 9與Menactra及Adacel同時施打並不會干擾任一疫苗所引發的抗體反應。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

GARDASIL 9有小瓶裝及針筒裝。

每盒1支0.5毫升單劑小瓶裝。每盒10支0.5毫升單劑小瓶裝。

每盒10支0.5毫升單劑預充螺旋接口(Luer Lock)針筒(附頂蓋)裝。

13.2 效期

請見外盒。

13.3 儲存條件

請冷藏儲存於2至8°C (36至46°F)的環境。切勿冷凍。請避光儲存。

13.4 儲存注意事項

GARDASIL 9自冰箱中取出後應盡快施打。GARDASIL 9在離開冷藏環境(在8°C至25°C的溫度下)的總時間(多次短程運送的累積時間)不超過72小時的情況下仍可使用。也允許在0°C至2°C的條件下多次短程運送，只要處於0°C至2°C之狀態的總時間不超過72小時。不過，這些並非建議的儲存條件。

14 病人使用須知

應囑咐病人詳閱仿單。
應告知病人、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的女性應依據照護規範繼續接受子宮頸癌篩檢。
- 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。
- 對先前已因性行為而感染HPV的人，GARDASIL 9尚未證實可預防疫苗及非疫苗HPV型別所引起的疾病。
- 由於接種HPV疫苗後可能會發生暈厥的現象，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。
- 每次施打疫苗時都應將疫苗接種須知提供給病人、父母或監護人。
- 應提供接種疫苗之效益和風險方面的資訊。
- GARDASIL 9對孕婦的安全性及有效性尚未確立。
- 除非發生禁忌症，否則皆應完成整個免疫接種系列。
- 如果發生任何不良反應，應立即向健康照護人員通報。

15 其他

MSD-000027036-TW-20240902
CCDS-V503-I-112023

製造廠：
(1) Merck Sharp & Dohme LLC
廠 址：770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA
(2) MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)
廠 址：Dublin Road, Carlow, Co. Carlow, Ireland
包裝廠：
(1) Merck Sharp & Dohme B.V.
廠 址：Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands
(2) MSD International GmbH (Singapore Branch)
廠 址：70, Tuas West Drive Singapore, 638414
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

**製造廠**

| | |
|---|---|
| Merck Sharp & Dohme LLC | 2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia, 22827, USA |
| MSD International GmbH (Singapore Branch) | 70, Tuas West Drive Singapore, 638414 |

| | |
|---|---|
| Merck Sharp & Dohme B.V. | Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands |
| MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow) | Dublin Road, Carlow, Co. Carlow, Ireland |
| Merck Sharp & Dohme LLC | 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA |

**藥商**

| | |
|---|---|
| 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司 | 台北市信義區信義路五段106號12樓 |