

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：陳小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23238
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國112年03月26日

發文字號：112 裕字-第000502號

主旨：本公司銷售美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「Gardasil 9 [Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant] (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])，衛部菌疫輸字第001001號」，原料藥及成品製造廠名稱變更事宜，如說明段。

說明：

一、本公司銷售美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司之產品「Gardasil 9 [Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant] (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])，衛部菌疫輸字第001001號」承蒙 貴院採用，特此致謝。

二、接獲原廠通知，上述產品十支裝批號自W036110以及單支裝批號自W039537起原料藥製造廠以及成品製造廠名稱變更：

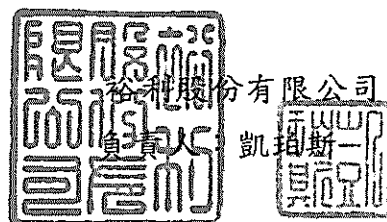
(一) 原料藥及成品製造廠「MERCK SHARP & DOHME Corp.」(770 Sumneytown Pike, West point, PA 19486, USA)名稱變更為「MERCK SHARP & DOHME LLC」。

(二) 原料藥製造廠「MERCK SHARP & DOHME Crop.」(2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA)名稱變更為「MERCK SHARP & DOHME LLC」。

(三) 外盒以及仿單一併變更相關內容。

三、特此通知，敬請轉知 貴院相關單位。不便之處，敬請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文及相關附件





MERCK SHARP & DOHME CORP. Taiwan Branch
12 F, No.106, Xin Yi Road, Section 5, Taipei 11047 Taiwan.
TEL: (02) 6631-6000 FAX: (02)8780-6011

默沙東 VC 字第 20230008 號

函

受文者: 裕利股份有限公司、吉程股份有限公司、裕翔藥品股份有限公司

主 旨:

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司產品 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] 原料藥及成品製造廠名稱變更事宜。

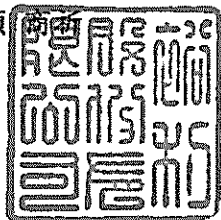
說 明:

1. 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司產品 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) 自十支裝批號(W036110)以及單支裝批號(W039537)起原料藥製造廠以及成品製造廠名稱變更:

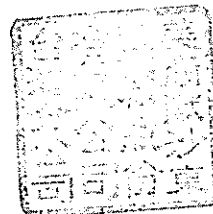
- (一) 原料藥及成品製造廠「MERCK SHARP & DOHME Corp.」(770 Sunnyside Ave, West Point, PA 19486, USA) 名稱變更為「MERCK SHARP & DOHME LLC」。
- (二) 原料藥製造廠「MERCK SHARP & DOHME Corp.」(2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA) 名稱變更為「MERCK SHARP & DOHME LLC」。
- (三) 外盒以及仿單一併變更相關內容

不便之處，敬請見諒！

順頌



美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
總經理 崔在延
華 民 國 112 年 02 月 01 日



衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段
488號

聯絡人：林中煒

聯絡電話：(02)2787-8253

傳真：(02)2653-2072

電子郵件：jwlin@fda.gov.tw

受文者：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國111年11月14日

發文字號：衛授食字第1119053391號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關貴公司申請「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]」(衛部菌疫輸字第001001號)製造廠名稱及外盒變更一案(案號：1119053391)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司111年10月4日MSD-RA字第1111004-003號藥品變更登記申請書。

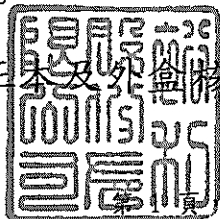
二、核准變更項目：

(一)原料藥及成品製造廠「MERCK SHARP & DOHME Corp.」(770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA)名稱變更為「MERCK SHARP & DOHME LLC」。

(二)原料藥製造廠「MERCK SHARP & DOHME Corp.」(2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA)名稱變更為「MERCK SHARP & DOHME LLC」。

(三)外盒變更。

三、藥品許可證正本及外盒核定本將另行郵寄檢還。



共

2

頁



正本：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

副本：

2022/11/14
16:58:39
電文
交換章

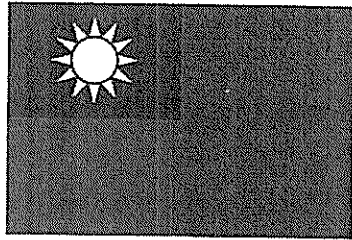
裝

訂



線





衛生福利部細菌學免疫學製品許可證

衛部菌疫輸字第 001001 號

簽審文件號碼：DHA06000100102

中文名稱：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]

英文名稱：Gardasil 9 [Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

類別：須由醫師處方使用 藥商名稱：美商默沙東藥廠股份有限公司 台灣分公司

劑型：滅菌懸液注射劑 製造廠名稱：MERCK SHARP & DOHME CORP.

包裝種類：0.5 毫升玻璃注射針筒裝， 770 SUMNEYTOWN PIKE, 0.5 毫升玻璃小瓶裝， 製造廠地址：WEST POINT, PA 19486, USA (續如後) 100 支以下盒裝

處方：

Each syringe/vial contains:

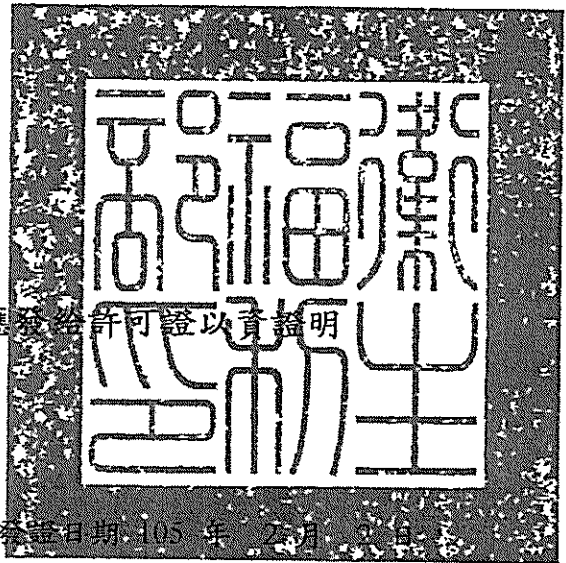
Type 6 L1 Protein.....30µg (續如後)

適應症：續如後

前項藥品經本部審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

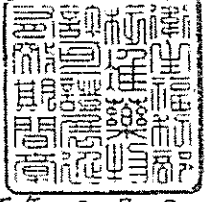
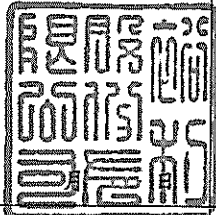

衛生福利部

部長蔣丙煌



發證日期 105 年 2 月 2 日

有效日期 110 年 2 月 2 日

核准 展延 至	 115 年 2 月 2 日	年 月 日	 年 月 日	 年 月 日
文號	1091491805			

原料藥及成品製造廠 MERCK SHARP & DOHME Corp. (770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA 及 2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA) 名稱變更：
MERCK SHARP & DOHME LLC

新增注射針筒裝成品充填廠：
廠名：MSD INTERNATIONAL GMBH
廠址：DUBLIN ROAD, CARLOW, CO. CARLOW, IRELAND



110748119590

適應症變更：
女孩及女性：
GARDASIL 9 為一適合 9-26 歲之女孩及女性施打的疫苗，可用以預防下列由人類乳突病毒(HPV)所引起的病變：
● 第 16, 18, 31, 33, 45, 52 及 58 型 HPV 所引起的子宮頸癌
● 第 6 及 11 型 HPV 所引起的生殖器疣(尖型濕疣)
● 第 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 及 58 型 HPV 所引起的第 1 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 1)、第 2 級與第 3 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 2/3)
● 第 6, 11, 16 及 18 型 HPV 所引起的子宮頸原位腺癌(AIS)、第 2 級與第 3 級外陰上皮內贅瘤(VIN 2/3)、第 2 級與第 3 級陰道上皮內贅瘤(VaIN 2/3)
男孩與男性：
● GARDASIL 9 適用於 9-26 歲的男孩與男性，藉以預防第 6 與 11 型 HPV 所引起的生殖器疣(尖型濕疣)

適應症變更：
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：
1. 由第 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 及 58 型 HPV 所引起的子宮頸、外陰、陰道及肛門部位的癌前病變與癌症。
2. 由第 6 及 11 型 HPV 所引起的生殖器疣(尖型濕疣)。

適應症變更：
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：
1. 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
2. 由第 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 及 58 型 HPV 所引起的子宮頸、外陰、陰道及肛門部位的癌前病變
3. 由第 6 及 11 型 HPV 所引起的生殖器疣(尖型濕疣)

DMF Number : DMF(46)1977
成分名 : Type 16 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA】

DMF Number : DMF(46)1979
成分名 : Type 31 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA】

DMF Number : DMF(46)1980
成分名 : Type 45 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA】

DMF Number : DMF(46)1978
成分名 : Type 18 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA】

DMF Number : DMF(46)1981
成分名 : Type 52 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA】

DMF Number : DMF(46)1982
成分名 : Type 58 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA】

DMF Number : DMF(46)1895
成分名 : Type 6 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

DMF Number : DMF(46)1896
成分名 : Type 11 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

DMF Number : DMF(46)1897
成分名 : Type 16 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

(原料藥製造廠) MERCK SHARP & DOHME CORP.
770 SUMNEYTOWN PIKE, WEST POINT, PA 19486, USA
2778 SOUTH EAST SIDE HIGHWAY, ELKTON, VIRGINIA 22827, USA
(包裝廠) MERCK SHARP & DOHME B.V.
WAARDERWEG 39, 2031 BN, HAARLEM, THE NETHERLANDS

DMF Number : DMF(46)1976
成分名 : Type 11 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA】

DMF Number : DMF(46)1898
成分名 : Type 18 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

- Type 11 L1 Protein.....40µg
- Type 16 L1 Protein.....60µg
- Type 18 L1 Protein.....40µg
- Type 31 L1 Protein.....20µg
- Type 33 L1 Protein.....20µg
- Type 45 L1 Protein.....20µg
- Type 52 L1 Protein.....20µg
- Type 58 L1 Protein.....20µg

DMF Number : DMF(46)1899
成分名 : Type 31 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

DMF Number : DMF(46)1900
成分名 : Type 33 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

適應症：GARDASIL 9 為一適合 9-26 歲之女孩及女性施打的疫苗，可用以預防下列由人類乳突病毒(HPV)所引起的病變：
● 第 16, 18, 31, 33, 45, 52 及 58 型 HPV 所引起的子宮頸癌
● 第 6 及 11 型 HPV 所引起的生殖器疣(尖型濕疣)
● 第 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 及 58 型 HPV 所引起的第 1 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 1)、第 2 級與第 3 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN 2/3)
● 第 6, 11, 16 及 18 型 HPV 所引起的子宮頸原位腺癌(AIS)、第 2 級與第 3 級外陰上皮內贅瘤(VIN 2/3)、第 2 級與第 3 級陰道上皮內贅瘤(VaIN 2/3)

DMF Number : DMF(46)1901
成分名 : Type 45 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

DMF Number : DMF(46)1902
成分名 : Type 52 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

DMF Number : DMF(46)1903
成分名 : Type 58 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia 22827, USA】

DMF Number : DMF(46)1975
成分名 : Type 6 L1 Protein
廠名(址) : 美國「Merck Sharp & Dohme Corp.」
【770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, USA】

110748119590

實際領證日期 110748119590

外盒仿單標籤黏貼表

產品名稱	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]	申請 廠商	美商默沙東藥廠股份有限公司 台灣分公司
衛生福利部給證號碼	衛部菌疫輸字第 001001 號		



111. 11. 11

GARDASIL[®]9
[Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

Suspension for Intramuscular Injection
1 Single-dose 0.5-mL Syringe
SHAKE WELL BEFORE USING.

Each 0.5 mL dose contains human papillomavirus L1 protein of each type adsorbed on amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant as follows:
Type 6 (90 mcg), Type 11 (40 mcg), Type 16 (60 mcg), Type 18 (40 mcg), Type 31 (20 mcg), Type 33 (20 mcg), Type 45 (20 mcg), Type 52 (20 mcg), Type 58 (20 mcg).

Vaccine is prepared from fermentation cultures of a recombinant strain of yeast *Saccharomyces cerevisiae* containing the genes for the human papillomavirus L1 protein of each type (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).
Contains no preservative or antibiotics.

本藥須由醫師處方使用
Dosage: See Package Insert.
Store refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F).
DO NOT FREEZE. Protect from light.
Use in one patient on one occasion only.
Inject Intramuscularly.
Keep medicines out of the reach of children.

衛部菌疫輸字第001001號
製造日期及有效日期之
標示格式: 日/月/西元年

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

Manufactured by:
Merck Sharp & Dohme LLC
770 Summitown Pike
West Point, PA 19406, U.S.A.

Packed by:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Wanderweg 39, 2031 BN,
Heteren, The Netherlands

SHAKE WELL BEFORE USING.

1 Single-dose 0.5-mL Syringe

Suspension for Intramuscular Injection

[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]

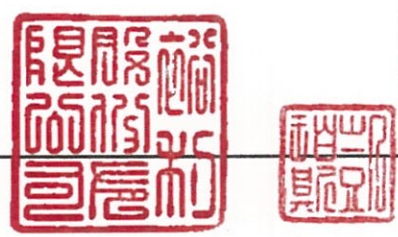
GARDASIL[®]9
[Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]
嘉喜[九價人類乳突病毒(第6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58型)基因重組疫苗]

Suspension for Intramuscular Injection
SHAKE WELL BEFORE USING.

1 Single-dose 0.5-mL Syringe

MSD

藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載



※ 外文仿單應檢附中文譯文

(1) 報核仿單標籤以粘貼全形實物為原則。

註

(2) 仿單標籤等實物過大或印於玻璃金屬容器等不便於粘

貼時附送現品並將照相影本代替粘貼報核。



藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載

檔
號：
保存年度：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段
488號
聯絡人：吳仟雲
聯絡電話：02-27877025
傳真：02-27877023
電子郵件：nyw6009@fda.gov.tw

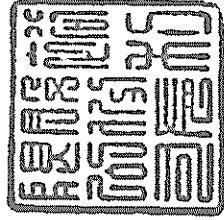
受文者：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國112年2月13日
發文字號：衛授食字第1120701224號
送別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申請輸入藥品國外製造廠GMP核准函【核定編號：
113-0428 (PMF2503)】所載登記事項變更乙案，經核
所附資料同意所請，核准登記與應注意之事項如說明段，
請查照。

說明：

- 一、復貴公司112年1月16日MSD-RA-1120116-002號輸入藥品國
外製造廠GMP核備函變更申請表、112年1月16日MSD-RA-
1120116-002號輸入藥品國外製造廠GMP核准函變更登記申
請書及112年2月2日MSD-RA字第1120202-001號函。
- 二、本案輸入藥品國外製造廠新增作業內容工廠資料(案號：
11123R07號，原案號：11023053號)前經本部111年4月7日
衛授食字第1110704308號函核准在案，茲因申請變更製造
廠名稱，前揭核准函自本函發文日起失效，該廠之核准登
記事項以本函為準，說明如下：
(一)製造廠名稱：Merck Sharp & Dohme LLC。
(二)製造廠地址：770 Sunnyside Ave., West Point, PA



19486, USA。

(三)核定編號：113-0428 (PMF2503)。

(四)核定作業內容：生物藥品：免疫產品：疫苗
Vaxneuvance (Pneumococcal 15-valent Conjugate
Vaccine [CRM197 Protein], adsorbed) [Suspension
for Injection]之原料藥中間體Purified
Pneumococcal Polysaccharide Powder (15
Serotypes)，從工作細胞庫至Harvest of Final
Purified Powder之製造階段。

(五)有效期限：113年4月19日。

(六)代理輸入之藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分
公司。

三、依藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法相關規定，
貴公司應於有效期間屆滿之六個月前，向本部食品藥物管
理署主動申請檢查。上開登記事項第(一)、(二)(以門牌整
編為限)及(六)項變更，應自變更事實發生之日起90日內申
請變更登記；第(四)項變更，應重新申請檢查。

四、說明二所載製造廠名稱原為「Merck Sharp & Dohme
Corp.」，經核所附美國FDA Certificate of a
Pharmaceutical Product正本及原廠變更聲明函影本，同
意變更為「Merck Sharp & Dohme LLC」。

五、本案廠方出具該廠基本資料(SMF)與美國官方查廠報告簡
化PMF之資料審查。

六、本案藥廠確效作業部分，廠方出具EMA產品製售證明、確效
及驗證摘要說明與原廠說明函，本部認知該廠已執行確效



作業，將另擇期安排查廠。

七、經查，貴公司持有旨揭工廠1張以上核准函，得一併辦理該廠之後續檢查，惟申請日期應以效期先到期者為準，俾利就已通過本部檢查之所有劑型取得效期一致之GMP核准函（可參照101年3月14日署授食字第10111100231號函，新增劑型、品項與作業內容核可1年內，無需檢附產品年度品質檢討報告）。

八、貴公司所持有之本GMP核准函倘經本部廢止或未持續申請定期檢查且逾原核定之有效期限而致失效時，本核准函相關之藥品許可證依本部食品藥物管理署(前行政院衛生署食品藥物管理局)102年3月25日FDA藥字第1011408117號函規定處理。

正本：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

副本：

陳昭儀(簽章)



備
存
年
限：
註：
號：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段
488號
聯絡人：黃毓芬
聯絡電話：27877146
傳真：
電子郵件：yf0619@da.gov.tw

受文者：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

發文日期：中華民國112年2月2日
發文字號：衛授食字第1110729749號
類別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

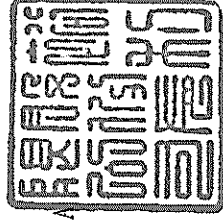
主旨：貴公司申請輸入藥品國外製造廠GMP核准函（核定編號：112-0428）所載登記事項變更乙案，經核所附資料同意所請，核准登記與應注意之事項如說明段，請查照。

說明：

一、復貴公司111年11月22日MSD-RA-1111122-001號輸入藥品國外製造廠GMP核備函變更申請表、112年1月11日MSD-RA字第1120111-004號輸入藥品國外製造廠GMP核准函變更登記申請書及112年1月11日MSD-RA字第1120111-005號函。

二、本案輸入藥品國外製造廠GMP定期檢查之書面審查案(案號：F109021053號)前經本部110年3月31日衛授食字第1101101112號函核准在案，茲因申請變更製造廠名稱，前揭核准函自本函發文日起失效，該廠之核准登記事項以本函為準，說明如下：

- (一)製造廠名稱：Merck Sharp & Dohme LLC。
- (二)製造廠地址：770 Summeytown Pike, West Point, PA 19486, USA。



(三)核定編號：112-0428。

(四)核定品項、劑型及作業內容：無菌產品：

1、滅菌懸劑（無菌製備 - 小容量）- 疫苗（不含包裝作業）：

(1)「默克」基因重組B型肝炎疫苗」及其原料藥

Hepatitis B, Antigen, Surface, 製造，由工作細胞庫（working cell bank）至原料藥；

(2)「嘉喜[四價人類乳突病毒(第6, 11, 16, 18型)基因重組疫苗]」及其原料藥HPV Type 6 L1

Protein, HPV Type 11 L1 Protein, HPV Type 16 L1 Protein, HPV Type 18 L1 Protein 製造，

由工作細胞庫（working cell bank）至原料藥；

(3)「唯德」不活化A型肝炎疫苗」及其原料藥 Hepatitis A, Purified Inactivated 製造，由工作細胞庫（working cell bank）至原料藥；

(4)「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」及其原料藥HPV Type 6 L1 Protein, HPV Type 11 L1

Protein, HPV Type 16 L1 Protein, HPV Type 18 L1 Protein, HPV Type 31 L1 Protein, HPV

Type 33 L1 Protein, HPV Type 45 L1 Protein, HPV Type 52 L1 Protein, HPV Type 58 L1

Protein 製造，由工作細胞庫（working cell bank）至原料藥，不含HPV Type 33 L1 Protein之

Fermentation 製造階段。



2、注射液劑（無菌製備 - 小容量）-疫苗（不含包裝作業）：「紐蒙肺多價性肺炎鏈球菌疫苗」及其原料藥 Pneumococcal Purified Capsular Polysaccharides (23 Serotype)製成，由工作細胞庫（working cell bank）至原料藥。

3、凍晶乾燥注射劑（無菌製備）-疫苗（不含包裝作業）：

(1)「麻疹、腮腺炎及德國麻疹三種混合疫苗注射劑」及其原料藥 Measles virus, Mumps virus, Rubella virus製成，由 primary cell culture 或工作細胞庫（working cell bank）至原料藥；

(2)「伏帶疹活性帶狀疱疹疫苗」及其原料藥 Oka /Merck strain of VZV製成，由工作細胞庫（working cell bank）至原料藥；

(3)「普康麻疹、腮腺炎、德國麻疹及水痘病毒活疫苗（冷藏安定配方）」及其原料藥 Measles virus, Mumps virus, Rubella virus, Varicella virus製成，由 primary cell culture 或工作細胞庫（working cell bank）至原料藥；

(4)「伏痘敏活性水痘疫苗」及其原料藥 Oka/Merck Varicella virus製成，由工作細胞庫（working cell bank）至原料藥；

4、溶液劑（無菌製備 - 小容量）-疫苗：「輪達停口服活性五價輪狀病毒疫苗」及其原料藥 G1 Reassortant, P1 Reassortant, G2 Reassortant,

G3 Reassortant, G4 Reassortant製成，由工作細胞庫（working cell bank）至原料藥。

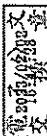
(五)有效期限：112年11月30日。
(六)代理輸入之藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司。

三、依藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法相關規定，貴公司應於有效期間屆滿之六個月前，向本部食品藥物管理署主動申請檢查。上開登記事項第(一)、(二)(以門牌編號為限)及(六)項變更，應自變更事實發生之日起90日內申請變更登記；第(四)項變更，應重新申請檢查。

四、說明二所載製造廠名稱原為「Merck Sharp & Dohme Corp.」，經核所附美國FDA Certificate of a Pharmaceutical Product正本及原廠變更聲明函影本，同意變更更為「Merck Sharp & Dohme LLC」。

五、貴公司所持有之本GMP核准函倘經本部廢止或未持續申請定期檢查且逾期核定之有效期限而致失效時，本核准函相關之藥品許可證依本部食品藥物管理署(前行政院衛生署食品藥物管理局)102年3月25日FDA藥字第1011408117號函規定處理。

正本：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

副本：



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]

Version code: MSD-000024636-TW-20220811
cfr-uspl-v500-l-2006r011
製備商標號字第001007號
本藥經由醫藥局處方使用

1 適應症與用途

1.1 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、肛門部位及口腔喉部其他部位的癌症。
- 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(尖形瘻疣)。

口腔及其他頸部部位的適應症係依據預防 HPV 相關肛門生殖器部位疾病的有效性及其他證據加以推定。此適應症仍須執行臨床試驗以證明其臨床效益。

1.2 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)，以及第 6, 11, 16, 18 型 HPV 所引起第 1 級子宮頸內贅瘤(VAIN 2/3)。
- 27 至 45 歲女性：第 6, 11, 16, 18 型 HPV 所引起的第 1 級子宮頸內贅瘤(CIN 1)。
- 9 至 26 歲男性：第 16 和 18 型 HPV 所引起的第 1 級子宮頸內贅瘤(CIN 1)。
- 9 至 45 歲男性與女性：第 6 和 11 型 HPV 所引起生殖器疣。

1.3 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專業人員建議進行子宮頸篩、外陰癌、陰道癌、肛門癌、口腔癌和其他頸部癌前檢查的必要性。

GARDASIL 9尚未證實可預防以下所提到的疾病：

- 疫苗未涵蓋的HPV型別 (請參閱說明 (9))
- 先前已因性行為而感染HPV型別

並非所有的外陰、陰道、肛門癌與口腔癌及其他頸部部位癌症都是由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、肛門與口腔及其他頸部部位癌症提供保護。

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、口腔及其他頸部部位癌症、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。

2 用法用量

2.1 劑量

GARDASIL 9應依下列時間表以肌肉注射的方式各施打一劑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，則將於距離第二劑施打後至少 4 個月後施打第三劑 (請見臨床試驗章節 12.2 及 12.6)。

GARDASIL 9 應按照公定建議施打方式使用。

2.2 用法

僅供肌肉注射使用。

使用前請充分搖勻，在使用之前必須徹底搖勻，使疫苗隨液體充分混合。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會形成白色的懸濁液體。在液體與容器蓋許可的情況下，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，或是大腿前側肌區域此類的部位。施打後應觀察15分鐘 (參見說明書注意/功效(5))。

取劑從小瓶的用法

使用一毫無菌的淨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。

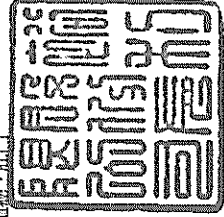
所充式針筒的用法

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，直到針頭牢固固定在封面上。依照說明書將全部內容物注入體內。

2.3 對先前曾接種GARDASIL®的人施打GARDASIL 9

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

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



(6.1) 臨床試驗研究(12.4)。目前尚未對 GARDASIL 9 進行過混合使用 HPV 疫苗以評估可交換性的研究。

3 劑型與含量規格

GARDASIL 9 為一肌肉注射用懸液劑，有 0.5 毫升劑裝小瓶和預充式針劑兩種產品。完整的組成成分見於說明書(9)。

4 禁忌

過敏反應，包括對雞蛋(疫苗組成之一)嚴重過敏反應，或先前曾於接種一劑 GARDASIL 9 或 GARDASIL 9 之後出現過敏反應(參見說明書 9)。

5 警語及注意事項

5.1 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，建議施打疫苗後應觀察 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，其持續時間通常都很短暫，並且在維持平躺或頭部仰臥姿勢(Trendelenburg position)使腦部血流灌注恢復之後，通常都可恢復正常。

5.2 過敏反應的處理

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

5.3 患有血小板減少症或任何凝血障礙的個案

該疫苗施打於血小板減少症或任何凝血障礙的病人須謹慎，因為在這些個案則開始接種後可能發生出血。

6 不良反應

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異甚大，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，也可能無法反映實際中所觀察到的發生率。

有 7 項臨床試驗曾評估過 GARDASIL 9 的安全性，這些研究共涵蓋 15,708 位接種至少一劑 GARDASIL 9 並接受安全性連續的受試者。研究 1 與研究 3 也包含 7,378 位接種至少一劑 GARDASIL (對照疫苗) 接受安全性連續的受試者。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 個月後施打疫苗的劑次。每次施打 GARDASIL 9 或 GARDASIL 9 之後都使用疫苗接種記錄卡(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受 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 歲的女性與男孩(3,436 位女孩與 1,776 位男孩)，以及接受 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布情形(56.8% 為白人；25.24% 為其他種族或多種種族；14.1% 為亞洲人；3.9% 為黑人)和 9-15 歲的女性及男孩(62.0% 為白人；19.2% 為其他種族或多種種族；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% 為其他種族或多種種族；9.8% 為

亞洲人；5.5% 為黑人)大致相當。在 GARDASIL 9 直接與 GARDASIL 比較的研究(研究 1 與研究 3)的安全性分析族群中，GARDASIL 的種族分布情形(57.0% 為白人；26.3% 為其他種族或多種種族；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 歲之女性與 170 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% 為其他種族或多種種族，0.5% 為黑人)與 16 至 26 歲之女孩及女性(94.6% 為白人，3.0% 為亞洲人，1.6% 為其他種族或多種種族，0.9% 為黑人)之間，種族的分布情形大致相當。

對 27 至 45 歲的男性施打 GARDASIL 9 的安全性乃是根據對 9 至 26 歲的男孩及男孩及 9 至 45 歲的男孩及女性施打 GARDASIL 9 的安全性資料及對 9 至 45 歲的人施打 GARDASIL 的安全性資料判斷而得。

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，藉以徵求(solicited)注射部位反應(疼痛、腫脹及紅腫)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，授予每劑 GARDASIL 9 後 5 天內所發生的這些徵候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 個連續劑次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腫的發生率在每次施打後劑次的 GARDASIL 9 之後都

表 1：接種每劑 GARDASIL 9 後 5 天內所發生的徵候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)

Table with 10 columns: Event, GARDASIL 9 (第1劑後, 第2劑後, 第3劑後), 在第一期後, 第1劑後, 第2劑後, 第3劑後, 在第一期後. Rows include injection site reactions (pain, redness, swelling, itching) and systemic reactions (fever, headache, dizziness, etc.) for both studies.

16至26歲之男孩和女性的資料與研究1 (NCT00543543)，9至15歲之女孩的資料則與研究3 (NCT01304460)。

N=接收疫苗但沒有接受安全性連續監視的受試者人數 n=有關資料的受試者人數 n=有嚴重資料的受試者人數 疼痛，任何程度=輕度、中度、重度 腫脹或紅腫(不明確) 發燒，任何程度=輕度、中度、重度 頭痛，任何程度=任何大小或大小不明 眩暈，任何程度=任何大小或大小不明 紅腫，任何程度=任何大小或大小不明

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(由研究者評估與受試者相關)列表 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 後之發生率至少 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 GARDASIL 9 與 GARDASIL 比較的研究(研究 1 和 3)

	GARDASIL 9		GARDASIL 9		GARDASIL 9	
	N=7071	N=7078	N=299	N=300	N=299	N=300
注射部位不良反應(接種後 1 至 5 天，任一劑次)	6.5	4.0	4.0	2.7	4.0	2.7
發燒	1.9	0	0	0	0	0
血腫	0.9	0.6	3.7	4.7	0	0
腫脹	1.3	0.6	0	0	0	0
瘙癢	1.0	0.7	1.0	2.0	1.0	1.0
紅腫	0.8	0.2	2.0	1.0	1.0	1.0
疼痛	0.8	0.5	0.7	1.7	0.7	1.7
其他注射部位反應	0.6	0.6	0.3	1.0	0.3	1.0
全身性不良反應(接種後 1 至 15 天，任一劑次)	14.8	13.7	11.4	11.3	11.4	11.3
頭痛	5.0	4.3	5.0	2.7	5.0	2.7
發燒	4.4	3.7	3.0	3.7	3.0	3.7
嘔吐	3.0	2.8	0.7	0.7	0.7	0.7
腹痛	2.3	2.1	0	2.7	0	2.7
眩暈	1.2	1.0	0.3	0	0.3	0
上呼吸道感染	1.0	0.6	2.7	0.7	2.7	0.7
上腹痛	1.0	0.7	0.7	1.3	0.7	1.3
上肢痛	0.7	0.8	1.7	1.3	1.7	1.3
上呼吸系統	0.1	0.1	0.3	1.0	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 歲之女孩的資料係源自研究 3 (NCT01304488)，N 根據接種疫苗之女性性特徵的受試者人數

在一項針對 639 位男孩與 1 678 位女孩(9 至 15 歲)所進行的非季節性臨床試驗中(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與 9 至 15 歲的女孩大致相同。這項研究中之男孩所觀察到的徵集而得非徵集而得之不良反應如表 3 所示。在另一項針對 16 至 26 歲男孩和女性的臨床試驗(研究 7)，1394 位男孩及女性(16 至 26 歲)，接種每劑 GARDASIL 9 後，16 至 26 歲男孩和女性所發生的徵集而得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 歲男孩和女性所發生的徵集而得非徵集而得之不良反應發生率列表 3。

在一項針對 640 位 27 至 45 歲之女性(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 歲之女孩及女性在接種每劑 GARDASIL 9 後發生徵集而得非徵集而得之不良反應的發生率與研究 1 的結果大致相當。在這項研究中，27 至 45 歲之女性所進行的徵集而得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 歲的男孩與女性，以及 27 至 45 歲之女性中，徵集而得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	
	N=1394	N=1394
16-26 歲男孩及女性		

徵集而得之不良反應 (任何一劑接種後 1-5 天)		
任何注射部位反應		63.4
注射部位紅腫		0.6
任何注射部位血腫		20.7
注射部位腫脹		0.4
任何注射部位瘙癢		20.2
注射部位疼痛		1.1
口服 ≥ 100.0°F		4.4
口服 ≥ 102°F		0.6
非徵集而得的注射部位不良反應(任何一劑接種後 1-5 天)		1.0
注射部位紅腫		1.0
非徵集而得的全身性不良反應(任何一劑接種後 1-15 天)		7.3
頭痛		2.4
發燒		1.4
嘔吐		1.1
腹痛		1.0
眩暈		1.0
上呼吸系統		N=639
非徵集而得的不良反應(接種後 1-5 天，任一劑次)		71.5
任何注射部位反應		0.5
注射部位紅腫		24.9
任何注射部位血腫		1.9
注射部位腫脹		26.9
任何注射部位瘙癢		5.2
注射部位疼痛		10.4
口服 ≥ 100.0°F		1.4
口服 ≥ 102°F		1.4
非徵集而得的注射部位不良反應(接種後 1-5 天，任一劑次)		1.3
注射部位紅腫		1.1
非徵集而得的全身性不良反應(接種後 1-15 天，任一劑次)		0.4
發燒		4.0
嘔吐		1.3
腹痛		1.3
非徵集而得的不良反應(接種後 1-5 天，任一劑次)		N=640
任何注射部位反應		62.8
注射部位紅腫		1.9
任何注射部位血腫		16.9
任何注射部位腫脹		0.5
任何注射部位瘙癢		23.3
任何注射部位疼痛		1.9
口服 ≥ 100.0°F		2.5
口服 ≥ 102°F		0.3
非徵集而得的注射部位不良反應(接種後 1-5 天，任一劑次)		1.6
注射部位紅腫		1.3
非徵集而得的全身性不良反應(接種後 1-15 天，任一劑次)		13.6
發燒		3.4
嘔吐		1.7
腹痛		1.7
非徵集而得的不良反應(接種後 1-5 天，任一劑次)		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 歲男孩及女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)。

* 血液樣本 ≥ 1% 的別緻菌種所得的下列反應

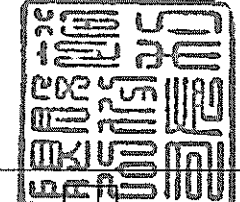
N 根據接種疫苗之女性性特徵的受試者人數

口服：9-15 歲男孩口服資料受試者人數 N=637；16-26 歲男孩及女性口服資料受試者人數 N=1386；27-45 歲女性口服資料受試者人數 N=640

任何反應：發燒、中風、腹痛、或不明原因

嚴重反應：發生工作或執行日常活動的能力

任何症狀：任何症狀大小或未知症狀大小



總重標籤：最大尺寸為2英寸時
任何標籤：任何標籤大小均應和總重大小
總重標籤：最大尺寸為2英寸時

臨床研究中的嚴重不良事件

曾就 7 項聯合在一起的 GARDASIL 9 臨床研究，收集整個研究期間(接種後一劑後 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 並接受安全性評估的受試者中，有 354 位通報發生嚴重不良事件；相對於受試者群的 2.3%。做為比較，在 7,378 位接種 GARDASIL 9 並接受安全性評估的受試者中，有 185 位通報發生嚴重不良事件；相對於受試者群的 2.5%。有 4 位 GARDASIL 9 接種者各通報發生至少一種能起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 9 組各有 5 例)；並無任何病例被評定為與疫苗相關。GARDASIL 9 組中的死亡病例包括交通意外 1 例、自殺 1 例、急性米巴球性白血菌 1 例、低血容性敗血症 1 例、以及 1 個在接種後一劑 GARDASIL 9 的 678 天後不明原因猝死的病例。GARDASIL 9 對照組中的死亡病例包括交通意外 1 例、飛機失事 1 例、腦出血 1 例、槍傷 1 例、以及腎臟癌 1 例。

全身性自體免疫疾病

所有的 GARDASIL 9 臨床試驗都針對受試者評估是否發生可能意味全身性免疫疾病的新症狀。整體而言，有 2.2% (351/15,703) 的 GARDASIL 9 接種者與 3.3% (240/7,378) 的 GARDASIL 9 接種者曾通報發生可能意味全身性免疫疾病的新症狀，這有過在臨床試驗中接種 GARDASIL 9 的受試者。AAHS 對照試驗或食鹽水安惠劑之後通報率大致相當。

對先前曾接種 GARDASIL 9 的人施打 GARDASIL 9 的臨床試驗

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 歲的女性及女性評估 GARDASIL 9 的安全性。最後一次施打 GARDASIL 9 與首次施打 GARDASIL 9 之間的時間間隔約為 12 至 36 個月。受試者分別施打 GARDASIL 9 或食鹽水安惠劑，這些受試者在每次施打 GARDASIL 9 或食鹽水安惠劑之後都進行 14 天的疫苗接種記錄卡(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 位接種食鹽水安惠劑的受試者。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% 且高於食鹽水安惠劑接種者中之發生率的疫苗相關不良反應如表 4 所示。整體而言，除了先前曾接種 GARDASIL 9 者中之注射部位腫脹及紅腫的發生率在數值上較高之外，先前曾接種 GARDASIL 9 之 GARDASIL 9 接種者中的安全性概況和先前未曾接種 HPV 疫苗之 GARDASIL 9 接種者大致相同(表 1 和表 4)。

表 4：在先前曾接種 GARDASIL 9 並於試驗中接種 GARDASIL 9 或食鹽水安惠劑的受試者(12 至 26 歲的女性與女性)中，疫苗面腫脹的不良反應而非腫脹面腫之注射部位不良反應與全身性不良反應的發生率(%) (研究 4)

	GARDASIL 9 N=608	食鹽水安惠劑 N=305
疫苗面腫脹的不良反應(接種後 1-5 天，在一劑次)	90.3	98.0

注射部位腫脹	42.3	8.5
注射部位腫脹	49.0	5.9
口服 100.0 吋	6.5	3.0
非疫苗面腫脹的注射部位不良反應(接種後 1-5 天，在一劑次)		
注射部位腫脹	7.7	1.3
注射部位血腫	4.8	2.3
注射部位反應	1.3	0.3
注射部位腫脹	1.2	0.7
非疫苗面腫脹的全身性不良反應(接種後 1-5 天，在一劑次)		
頭痛	19.6	18.0
發燒	5.1	1.8
噁心	3.9	2.0
疲軟	3.0	1.6
上腹痛	1.5	0.7
流行性感冒	1.2	1.0

GARDASIL 9 與食鹽水安惠劑的疫苗接種研究 4 (NCT01047345)

* 腫脹率 ≥ 1% 的非疫苗面腫脹的不良反應

N= 接種疫苗並接受安全性評估的受試者人數

† 口服：有無疫苗資料的受試者人數； GARDASIL 9 組 N=604，食鹽水安惠劑組 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)多醣體與白喉破傷風毒素結合疫苗及 Adacel (破傷風性腦風菌毒素、減量白喉類毒素、非細胞型百日咳混合疫苗(Tdap))同時施打的時的安全性。【參見臨床研究 12.5】。

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

6.2 上市後的使用經驗

上市後不良反應經驗都是由不特定大小的族群主動通報所得，因此並無法確切估計其發生率或確立其與施打疫苗的因果關係。

GARDASIL 9 和 GARDASIL 的安全性質類似。由於製造疫苗時使用 4 個月間隔來源的 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；帶狀(包括伴有強直陣攣性動作及其他類似癱瘓發作反應的帶狀)，有時並會導致跌倒受傷。

胃腸道疾病；嘔吐。

GARDASIL

此外，GARDASIL 自發性通報的上市後不良反應如下(附刊載 Gardasil 9 上市後使用經驗報告中未刊載的內容)：

血液與淋巴系統疾患；自體免疫性溶血性貧血、原發性血小板減少性紫癜、淋巴結腫脹。

呼吸、胸壁及腹部痙攣；肺結核。
腸胃道疾患：腸膜炎。
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(包括過敏性鼻炎、支氣管哮喘及蕁麻疹)。
骨骼肌肉與關節組織疾患：關節炎、肌痛。
神經系統疾患：急性瀰漫性腦脊髓炎、Guillain-Barré症候群、運動神經系統、麻痺、痙攣發作；癱瘓性脊膜炎。
感染與寄生蟲感染：蛭寄生蟲感染。
血管疾患：深部靜脈血栓。

7 藥物交互作用

7.1 與全身性免疫抑制劑併用

放療療法、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)等免疫抑制劑法可能會減弱接種疫苗所產生的免疫反應(參見有效族群之使用[8.6])。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

美國的懷孕及母乳餵養登記中心

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，在經過臨床試驗的懷孕人口中，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。現有的人類數據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早期注射一種含有9種HPV抗原型別(含量各為1至1.5倍)的0.5毫升疫苗。在另一項試驗中，曾對試驗動物於交配前(0.5毫升)及懷孕第6天及哺乳第7天注射單劑人用劑量(0.5毫升GARDASIL 9)。並未發現會對斷乳前後的發育造成任何不良影響。

8.2 授乳

風險摘要

現有的資料不足以評估GARDASIL 9對母乳哺育之嬰兒或對乳汁分泌作用的影响。應將母乳哺育對發育及健康的益處和母乳對GARDASIL 9的臨床需求，以及GARDASIL 9或母乳哺育基礎狀態對母乳哺育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(包括母乳哺育)對嬰兒的易感性。

8.3 兒童之使用

用於9歲以下之兒童的安全性及預防效果目前尚未確立。

8.4 老年人之使用

目前尚無針對65歲(含)以上的老年人進行評估GARDASIL 9的安全性及預防效果。

8.5 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])。

9 性狀說明

GARDASIL 9為一種人類乳頭瘤病毒疫苗，其組成成分包括9種疫苗，本疫苗乃是將第6、11、16、18、31、33、45、52及第58型人類乳頭瘤病毒(HPV)之主要外膜蛋白(L1)所形成的刺狀病毒微粒(VLPs)予以純化後製備而成。L1蛋白係利用基因工程技術由母體 *Saccharomyces cerevisiae* 亞種分離獲得的步驟製得，並且會自我聚集形成VLPs。發射的過程主要是選在化學性穩定的發射培養基中培養 *S. cerevisiae*，此培養基

呼氣道、胸壁及腹部痙攣；肺結核。
腸胃道疾患：腸膜炎。
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(包括過敏性鼻炎、支氣管哮喘及蕁麻疹)。
骨骼肌肉與關節組織疾患：關節炎、肌痛。
神經系統疾患：急性瀰漫性腦脊髓炎、Guillain-Barré症候群、運動神經系統、麻痺、痙攣發作；癱瘓性脊膜炎。
感染與寄生蟲感染：蛭寄生蟲感染。
血管疾患：深部靜脈血栓。

7 藥物交互作用

7.1 與全身性免疫抑制劑併用

放療療法、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)等免疫抑制劑法可能會減弱接種疫苗所產生的免疫反應(參見有效族群之使用[8.6])。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

美國的懷孕及母乳餵養登記中心

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，在經過臨床試驗的懷孕人口中，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。現有的人類數據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早期注射一種含有9種HPV抗原型別(含量各為1至1.5倍)的0.5毫升疫苗。在另一項試驗中，曾對試驗動物於交配前、懷孕早期與哺乳期間注射單劑人用劑量(0.5毫升)及懷孕第6天及哺乳第7天注射單劑人用劑量(0.5毫升GARDASIL 9)。並未發現會對斷乳前後的發育造成任何不良影響。

8.2 授乳

風險摘要

現有的資料不足以評估GARDASIL 9對母乳哺育之嬰兒或對乳汁分泌作用的影响。應將母乳哺育對發育及健康的益處和母乳對GARDASIL 9的臨床需求，以及GARDASIL 9或母乳哺育基礎狀態對母乳哺育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(包括母乳哺育)對嬰兒的易感性。

8.3 兒童之使用

用於9歲以下之兒童的安全性及預防效果目前尚未確立。

8.4 老年人之使用

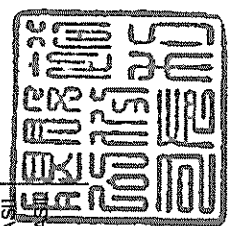
目前尚無針對65歲(含)以上的老年人進行評估GARDASIL 9的安全性及預防效果。

8.5 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])。

9 性狀說明

GARDASIL 9為一種人類乳頭瘤病毒疫苗，其組成成分包括9種疫苗，本疫苗乃是將第6、11、16、18、31、33、45、52及第58型人類乳頭瘤病毒(HPV)之主要外膜蛋白(L1)所形成的刺狀病毒微粒(VLPs)予以純化後製備而成。L1蛋白係利用基因工程技術由母體 *Saccharomyces cerevisiae* 亞種分離獲得的步驟製得，並且會自我聚集形成VLPs。發射的過程主要是選在化學性穩定的發射培養基中培養 *S. cerevisiae*，此培養基



*mMUs=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進行的試驗，隨機分組試驗試驗對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。這些試驗的結果如下表6所示。

表 6：在 PPE 試驗中，GARDASIL 對各種 HPV 型別之預防效果的分析

疫苗持點指標	GARDASIL		預防效果% (95% CI)
	N	N	
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	8494	98.2 (93.5, 99.8)
與第 16 或 18 型 HPV 相關的 VIN 2/3	7772	7744	100.0 (85.5, 100.0)
與第 16 或 18 型 HPV 相關的 VAIN 2/3	7772	7744	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	7865	96.0 (92.3, 98.2)
與第 6、11、16 或 18 型 HPV 相關的生殖器疣	7900	7902	99.0 (96.2, 99.9)
與第 6 和 11 型 HPV 相關的生殖器疣	6932	6856	99.0 (95.2, 99.9)
16 至 26 歲的男孩及男性			
與第 6、11、16 或 18 型 HPV 相關的外生殖器疣			
外生殖器疣總數	1394	1404	90.6 (70.1, 98.2)
疣	1394	1404	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1394	1404	100.0 (52.1, 100.0)
與第 6、11、16 或 18 型 HPV 相關的疣總數			
AIN 1/2/3	194	208	77.5 (39.6, 93.3)
AIN 2/3	194	208	74.5 (6.8, 95.4)
AIN 1	194	208	73.0 (16.3, 93.4)
尖銳濕疣	194	208	100.0 (8.2, 100.0)
非尖銳濕疣	194	208	60.4 (33.5, 90.8)

*PPE 試驗包括在進入研究後 4 年內完成接種 3 劑疫苗，並切開陰道研究計量規定型別，於接種第 1 劑前未感染 1 種 HPV 型別 (第 6、11、16 及 18 型) (PCR 試驗陰性且血清檢查陰性)，且一直未感染第 3 種 HPV 型別 (第 7 個月接種第 2 劑 HPV 疫苗) 或 PCR 試驗陰性的受試者。
 包含在試驗中進行的分析均包括所有受試者，包括採用相同疫苗的人數。
 N=第 7 個月後至少接受一次疫苗的人數。
 CI=信賴區間。
 註 1：數據計數與疫苗接種的人數 (person-time) 進行修正。
 註 2：表 6 並未納入疫苗未接種之 HPV 型別所引發的疣。
 AAHS=美國疾病預防控制中心。
 CIN=子宮頸上皮內瘤變，VIN=外陰上皮內瘤變，VAIN=外陰上皮內瘤變，PIN=陰道上皮內瘤變，AIN=肛門上皮內瘤變，AIS=原位腺癌。
 27 至 45 歲的人

有一項臨床試驗針對 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 型 HPV 相關的特異性感染、生殖器疣、外陰癌前分化不良病變 (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 的比例隨機分組分別接種 GARDASIL 或 AAHS 對照疫苗。這項臨床試驗分成兩個階段進行：基礎研究與長期延伸研究。符合計畫預防效果分析條件 (PPE) 的受試者都在進入研究後 4 年內完成接種 3 劑疫苗，未接種 (備用) 研究計畫規定事項，於接種第 1 劑前未感染 1 種 HPV 型別 (第 6、11、16 及 18 型) (PCR 試驗陰性且血清檢查陰性)，且一直未感染第 3 種 HPV 型別 (第 7 個月) 仍維持

中含有維生素、胺基酸、礦物質和碳水化合物，利用細胞前培養技術將 VLPs 自酵母細胞中釋出，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 吸附於預先處理的含鋁化合物以形成非晶形鋁磷酸鹽複合體。該複合體 (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate) 或 AAHS) 上。此 9 價 HPV VLP 疫苗乃是一種由已吸附在複合體上的各型 HPV VLPs、額外的含鋁佐劑配方，以及最優化步驟的緩衝液混合而成的無菌懸液。

GARDASIL 9 為一肌肉注射用無菌懸液。每 0.5 毫升劑量中含有約 50 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。

每 0.5 毫升劑量的疫苗中也有約 500 微克的鋁 (AAHS)、9.56 毫克的羧化劑、0.78 毫克的 L-組胺酸、50 微克的聚山梨醇 80、35 微克的羧基明膠以及注射用水。本品不含防腐劑或抗生素。
 徹底搖勻後的 GARDASIL 9 為白色的混濁液體。

10 臨床藥理學

10.1 作用機制

HPV 只會感染人類。以類似之動物模型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 型別所引起之口腔生殖器疣的預防效果一般認為可能由於疫苗所誘發的體液免疫反應，但確切的保護機制仍然不明。

11 非臨床毒理學

11.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未評估過 GARDASIL 9 引發致癌性、基因毒性或對男性生育力損害的可能性。對母大鼠授予 GARDASIL 9 之後，並未對生育力造成任何影響 (參見表 8.1)。

12 臨床研究

在這些研究中，血清陽性的定義為特定 HPV 型別之抗 HPV 抗體的效價大於或等於預設的血清狀態分界點。血清陰性的定義則為特定 HPV 型別之抗 HPV 抗體的效價低於預設的血清狀態分界點。血清狀態分界點係指高於分析定量下限並可確實區別血清本底抗體效價，分類的標準為臨床未發生 HPV 感染的可能。以及血清競爭性 Luminex 免疫分析 (LIA) 的陽性或陰性狀態。9 種疫苗 HPV 型別的分析定置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 DNA，PCR 陰性的定義為無法檢出特定 HPV 型別 DNA。複合式 HPV PCR 分析對 19 種疫苗 HPV 型別的检测下限為每 5 至 34 個 (病毒 DNA)。

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

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

接種女孩，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

在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)對第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 1組7,105位)加入研究並接種疫苗但尚未接種任何疫苗的女性。受試者在接種疫苗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性終點指標為基礎，此項綜合性終點指標包含第31、33、45、52及58型HPV所引起之子宮頸癌、外陰癌、陰道癌、陰道疣、CIN 2/3或AIS、VIN 2/3及VAIN 2/3。預防效果評估對像為PPE族群，亦即接種第1劑前的相關HPV型別血清陰性(任何等級)等臨床終點指標評估預防反應，且一直追蹤7個月內維持相關HPV型別PCR陰性的16至26歲的女孩及女性。並進一步對第31、33、45、52及58型HPV所引起之CIN 1、外陰與陰道癌(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對第31、33、45、52及58型HPV相關之Papancolau (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電切術(LEEP)與電切術之發生率的影响。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所引起之疾病，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		預防效果 的預防效果 % (95% CI)
	n ¹	病例數	n ¹	病例數	
第31、33、45、52、58型HPV所引起之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所引起之CIN 1	5948	1	5943	69	98.6 (82.4, 99.9)
第31、33、45、52、58型HPV所引起之CIN 2/3或AIS	5948	1	5943	27	96.3 (79.5, 99.8)
第31、33、45、52、58型HPV所引起之外陰或陰道癌	6009	1	6012	16	93.8 (81.5, 99.7)
與第31、33、45、52、58型HPV相關之ASC-US HR:HPV 陽性或不良Pap檢驗異常	5881	35	5882	482	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	66.9 (63.6, 69.8)
與第31、33、45、52、58型HPV相關的確定性治療 ²	6012	4	6014	32	87.5 (85.7, 96.0)

¹PPE族群包含在加入研究前未完成任何疫苗接種、未接種過預防疫苗(非規定事項)、於接種第3劑前未接種相關HPV型別第31、33、45、52及58型PCR檢驗陽性(血清陽性反應)，且一直追蹤到第3劑後1個月(第7個月)維持相關HPV型別PCR陰性的受試者；資料來源AN研究1 (NCT00543543)。

²包括陰道癌、外陰癌、陰道疣、CIN 2/3或AIS、VIN 2/3及VAIN 2/3。
³n=參與分析的人數。
⁴Papancolau指數。
⁵包括陰道癌、外陰癌、陰道疣、CIN 2/3或AIS、VIN 2/3及VAIN 2/3。
⁶CIN=宫颈內膜上皮內瘤變，VIN=外陰上皮內瘤變，VAIN=陰道上皮內瘤變，AIS=原位腺癌，ASC-US=意義不明的非典型性腺癌細胞
⁷CIN=宫颈內膜上皮內瘤變，VIN=外陰上皮內瘤變，VAIN=陰道上皮內瘤變，AIS=原位腺癌，ASC-US=意義不明的非典型性腺癌細胞

12.4 長期有效性研究

目前正在針對一組受試者進行接種GARDASIL 9 後 10 至 14 年的安全性、免疫生成性、以及預防疫苗 HPV 型別相關臨床終點的有效性。在臨床研究的長期延伸研究中(計畫書 001 與 002)，曾針對 PPE 族群觀察有效性。PPE 族群包括下列受試者：

- 於加入研究後1年內完成接種第3劑疫苗，且未明顯血清轉陽性(非規定事項)，
- 接種第1劑前的相關疫苗HPV型別血清陰性呈陰性反應，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)。

在計畫書 001 登記研究中的族群 Gardasil 9 時之年齡為 16 至 26 歲的女性中(n=1,448)。在族群第3劑後9.5年期間(中位追蹤時間為6.3年)並未發現任何發生疫苗 HPV 型別相關高等級 CIN 的病例。

在計畫書 002 延伸研究中的族群 GARDASIL 9 時之年齡為 9 至 15 歲的女孩(n=864)與男孩(n=261)中，在族群第3劑後8.2年期間(女孩，中位追蹤時間為7.6年)與族群第3劑後8.1年(男孩，中位追蹤時間為7.6年)，並未發現任何發生高等級上皮內瘤變或生殖器癌病例。

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預防第6、11、16、18、31、33、45、52和58型HPV引起的口咽癌和其他頭頸部的有效性是基於GARDASIL和GARDASIL 9疫苗預防所含HPV型別引起的肌門及生殖器部位癌的有效性和其他文源性臨床證據(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

具有總效力的最低抗HPV抗體效價目前尚未確定。研究人員係採用具型別單一標本的型別特异性免疫分析法(如CIA)來評估各疫苗HPV型別前的免疫生成性。這些分析法可對各個別HPV型別檢測體內所生成的可對抗中和性位點的抗體。由於這些分析法各HPV型別的檢測標準都不相同，因此並不適合進行型別間的比較，或是和其他分析法進行比較。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之有效法(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歲男孩及女性)對接種GARDASIL 9後與接種GARDASIL 9後之GMTs進行不劣性比較的結果而得。在兩個疫苗族群中，與第6、11、16或18型HPV相關之預防效果與終點指標的例數都很少，因此無法利用與這些HPV型別相關的終點指標進行有意義的預防效果評估。主要分析的分析對象為符合計畫條件的族群，亦即在加入研究前內完成3劑疫苗接種、未明顯血清轉陽性(非規定事項)、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型別血清陰性呈陰性反應，且(研究1的16至26歲的女性受試者)接種第1劑前至第7個月期間內子宫颈陰道液本相關HPV型別PCR試驗呈陰性反應。

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型疫苗GMTs並不劣於GARDASIL 9組的對照族群(表8)。納入各HPV型別之分析之受試者都有至少99.7%在研

個月轉變或血清陽性。

在GARDASIL 9 組的16至26歲男孩及女性中，第7個月的抗HPV 6、11、16及18抗體的GMTs不劣於GARDASIL 9 組對照試驗群(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 試驗中，GARDASIL 9 與 GARDASIL 在 6、11、16 及 18 型 HPV 方面的免疫反應比較(根據 cLIA 分析結果)

族群	GARDASIL 9		GARDASIL		GARDASIL 9 / GARDASIL	
	N ^a (n ^b)	GMT mIU/mL	N ^a (n ^b)	GMT mIU/mL	GMT 比率	(95% CI) ^c
抗HPV 6抗體						
9至15歲的女孩	300 (273)	1679.4	300 (251)	1585.9	1.07	(0.93, 1.23)
16至26歲的女孩及女性	6792 (3995)	893.1	6795 (3975)	875.2	1.02	(0.99, 1.06)
16至26歲男性	249 (228)	251.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	518.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45) ^d
抗HPV 11抗體						
9至15歲的女孩	300 (273)	1315.6	300 (251)	1417.3	0.83	(0.80, 1.08)
16至26歲的女孩及女性	6792 (3995)	660.3	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 (682.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04) ^d
抗HPV 16抗體						
9至15歲的女孩	300 (276)	6730.5	300 (270)	6687.4	0.07	(0.85, 1.11)
16至26歲的女孩及女性	6792 (4032)	3131.1	6785 (4062)	3166.6	0.80	(0.88, 1.03)
16至26歲男性	249 (234)	3024.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21) ^d
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)	804.8	6795 (4541)	678.7	1.19	(1.14, 1.23)
16至26歲男性	249 (234)	884.3 (768.4, 1020.4)	251 (236)	790.9 (695.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) ^d

PPI 試驗包含在試驗大綱內完成3種疫苗接種，並到試驗結束時進行第7個月之疫苗接種。符合條件的受試者，於第1個月前未感染HPV 6、11、16及18型(PCR)的16至26歲之間的女孩及女性(與血清陽性反應)者，且(16至26歲)的女孩及女性(與血清陽性反應)者(第7個月)的試驗群(HPV 6、11、16及18型)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(與血清陽性反應)者(第3個月)的試驗群(HPV 6、11、16及18型)的受試者，16至26歲之女孩及女性的資料係源自研究2 (NCT02114385)。

^aN=隨機分配至各疫苗接種組且至少接種過4劑的人數。
^bn=參與分析的人數。
^cGMT比率(95% CI)下限必須大於0.67才表示具有劣性。
^dCI=信賴區間。
 GMT=後測學抗體效價。
 cLIA=臨牀性Luminex免疫分析。

GARDASIL 9 在 9 至 15 歲之女孩及女性中對抗HPV 6、11、16及18型抗體之有效性研究

GARDASIL 9 在 9 至 15 歲之女孩中對抗HPV 6、11、16及18型抗體的有效性研究乃根據研究 2 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 試驗的不劣性比較的結果而進行。主要分析之進行對象為符合計畫條件的受試者，亦即在加入研究 1 年內完成 3 劑疫苗接種，未明顯臨牀研究計畫規定事項，且未感染 HPV 的受試者。未感染 HPV 的定義為接種疫苗前之相關 HPV 型別血清陽性反應，且(16 至 26 歲)之女性受試者接種第 1 劑前至第 7 個月期間的于疫苗接種後本相關 HPV 型別 PCR 試驗皆呈陰性反應。在 9 至 15 歲之女孩中，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 歲男孩對接HPV 6、11、16及18型抗體的有效性研究乃根據研究 2 中 9-15 歲男孩之 GMTs 與研究 9 中 GARDASIL 9 組 16-26 歲男孩及女性的 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 歲男孩及女性的抗 HPV 抗體 GMTs。

表 9：在 16 至 26 歲之女孩及女性與 9 至 15 歲之男孩以及 9 至 15 歲男孩的 PPI 試驗中，所有 GARDASIL 9 疫苗 HPV 型別之免疫反應比較(根據 cLIA 分析結果)(研究 2)

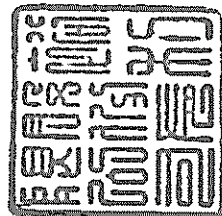
族群	N ^a	n ^b	GMT mIU/mL	與 16 至 26 歲之女性相比較的 GMT 比率(95% CI) ^c
抗HPV 6抗體				
9至15歲的女孩	630	503	1703.1	1.86 (1.68, 2.12)
9至15歲的男孩	641	537	2083.4	
16至26歲的女孩及女性	463	328	900.8	1
抗HPV 11抗體				
9至15歲的女孩	630	503	1291.5	1.83 (1.63, 2.05)
9至15歲的男孩	641	537	1486.3	
16至26歲的女孩及女性	463	332	708.6	1
抗HPV 16抗體				
9至15歲的女孩	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	2655.4	
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	2355.3	
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	466.6	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歲的女孩及女性	463	368	272.2	1
抗HPV 52抗體				
9至15歲的女孩	630	517	962.2	2.21 (1.98, 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 試驗包含在試驗大綱內完成3種疫苗接種，並到試驗結束時進行第7個月之疫苗接種。符合條件的受試者，於第1個月前未感染HPV 6、11、16及18型(PCR)的16至26歲之間的女孩及女性(與血清陽性反應)者，且(16至26歲)的女孩及女性(與血清陽性反應)者(第7個月)的試驗群(HPV 6、11、16及18型)的受試者，16至26歲之女孩及女性的資料係源自研究1 (NCT00543543)。

^aN=到分析的人數。
^bn=隨機分配至各疫苗接種組且至少接種過4劑的人數。
^cGMT比率(95% CI)下限必須大於0.67才表示具有劣性。
^dCI=信賴區間。
 GMT=後測學抗體效價。

GARDASIL 9 在 16 至 26 歲之男孩與男性中對抗HPV 6、11、16及18型抗體之有效性研究

在 16 至 26 歲之男孩與男性中，GARDASIL 9 對抗HPV 6、11、16及18型抗體的有效性研究乃



是根據在研究7的PPI試驗群中對16至26歲之HM受試者與16至26歲之女孩及女性接種GARDASIL 9後之GMTs進行不劣性比較的結果推斷而得。在16至26歲之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歲之HIV陰性異性戀者(MSM)。在第7個月時，MSM與HM相比抗HPV抗體GMTs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比率與先前在GARDASIL-9試驗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願受試者與異性戀(HM)之男孩及男性的 PPI¹試驗群中，所有 GARDASIL 9 疫苗 HPV 型別的免疫反應比較(根據 cLIA 分析的结果推斷)²

族群	N ¹	n ²	GMT mIU/mL	與 16 至 26 歲之女孩及女性相比較 的 GMT 比率(95% CI) ³
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	1089	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	1089	712	564.9	1
抗 HPV 16 抗體				
16 至 26 歲的 HM 受試者	1103	889	3346.0	1.20 (1.10, 1.30)
16 至 26 歲的女孩及女性	1089	781	2789.3	1
抗 HPV 18 抗體				
16 至 26 歲的 HM 受試者	1103	905	808.2	1.19 (1.08, 1.31)
16 至 26 歲的女孩及女性	1089	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	1089	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	1089	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	1089	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	1089	848	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	1089	839	409.3	1

¹PPI試驗是在預防接種3種疫苗接種、非預防接種研究計畫規定項目，符合於第6與第7個月間之血清採樣時間點，且根據第1種劑之相關HPV型別(即6、11、16、18、31、33、45、52及58型)試驗血清基血而測定性反應的受試者。資料來源為研究7 (NCT01651949)。

²GMTs 僅在血清採樣時間點且至少接種過1劑的人數。

³GMTs 必須大於0.67才表示具有反應性。

⁴HM=Male/Merck Units

⁵GMTs的95% CI FRL必須大於0.67才表示具有劣性。

⁶cLIA=液相免疫化學分析

⁷CI=信賴區間

⁸GMT=幾何平均抗體效價

證實GARDASIL 9在27至45歲之女性中對於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發病的有效性已從研究 10 針對 PPI 試驗進行免疫反應比較的結果獲得證實。在研究 10 中，抗 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 PPI¹試驗群中，GARDASIL 9 疫苗 HPV 型別的免疫反應比較(根據 cLIA 分析的结果推斷)²

族群	N ¹	n ²	GMT mIU/mL	與 16 至 26 歲女孩及 女性相比較的 GMT 比 率(95% CI) ³
抗 HPV 6 抗體				
27 至 45 歲的女性	640	448	638.4	N.D ⁴
16 至 26 歲的女孩及女性	570	421	787.8	N.D ⁴
抗 HPV 11 抗體				
27 至 45 歲的女性	640	448	453.5	N.D ⁴
16 至 26 歲的女孩及女性	570	421	588.7	N.D ⁴
抗 HPV 16 抗體				
27 至 45 歲的女性	640	448	2147.5	0.70 (0.53, 0.77)
16 至 26 歲的女孩及女性	570	436	307.8	1
抗 HPV 18 抗體				
27 至 45 歲的女性	640	471	532.1	0.71 (0.54, 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 (0.50, 0.74)
16 至 26 歲的女孩及女性	570	447	586.1	1
抗 HPV 33 抗體				
27 至 45 歲的女性	640	493	259.0	0.73 (0.57, 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	145.0	0.68 (0.50, 0.76)
16 至 26 歲的女孩及女性	570	470	214.9	1
抗 HPV 52 抗體				
27 至 45 歲的女性	640	496	244.7	0.71 (0.54, 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 (0.53, 0.78)
16 至 26 歲的女孩及女性	570	451	428.0	1

¹PPI試驗是在預防接種3種疫苗接種、非預防接種研究計畫規定項目，符合於第6與第7個月間之血清採樣時間點，且根據第1種劑之相關HPV型別(即6、11、16、18、31、33、45、52及58型)試驗血清基血而測定性反應的受試者。資料來源為研究7 (NCT01651949)。

²GMTs 僅在血清採樣時間點且至少接種過1劑的人數。

³GMTs 必須大於0.5才表示具有反應性。

⁴HM=Male/Merck Units

⁵GMTs的95% CI FRL必須大於0.67才表示具有劣性。

⁶#N.D.=Not Determined. 未計算 GMT 比率，因為研究方案中未指定 HPV 6 及 11 型別的免疫反應比較。

⁷cLIA=液相免疫化學分析

⁸CI=信賴區間

⁹GMT=幾何平均抗體效價

在所有型別試驗中，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個月轉變成血陽性。在9至15歲之女孩與男孩及16至26歲之男孩與女性中，第7個月的抗HPV抗體GMTs和GARDASIL 9免疫發生成性研究之綜合資料顯示的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

依時程完整接種GARDASIL 9後所產生之免疫力的持續時間目前尚未確立。各HPV型別的血清抗HPV抗體 GMTs 都是在第7個月出現。第24個月時，在各型疫苗HPV型別之檢驗中仍維持血清陽性的受試者比例和 第7個月時的對應血清陽性率大致相同。

免疫發生(免疫反應)反應的證據

在接種疫苗前對相關 HPV 型別呈血陽性反應的女性中，可於接種疫苗後觀察到免疫再生反應的證據。此外，在計畫群 001 中接種 3 劑 GARDASIL 9 並於 5 年後再接種一劑刺激劑(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 9的人施打GARDASIL 9

研究A曾針對924位先前接種過GARDASIL 9的受試者已在1年內接種過3劑GARDASIL 9。最後一次施打GARDASIL 9與首次施打GARDASIL 9之間的時間間隔約為12至36個月。

在接種GARDASIL 9的符合計畫標準條件的族群中，第7個月時的第6、11、16、18、31、33、45、52和58型HPV抗體的血清陽性率為98.3至100%。在先前接種過GARDASIL 9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之綜合族群在先前未曾接種GARDASIL 9者中之GMTs的25-63%，但目前並不知道這些差異的臨床相關性。目前尚未針對先前接種過GARDASIL 9的人評估過GARDASIL 9對第31、33、45、52及58型HPV所引起之感染和接種的預防效果。

與何種疫苗接種孕婦併用

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何種疫苗類避孕藥。使用何種疫苗類避孕藥並未使她們對GARDASIL 9的型別特异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病毒再發的預防有效性乃是根據研究的PI族群中對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而推斷。在接種2劑GARDASIL 9的9至14歲之女孩與男孩中，接種後第一劑1個月後的抗HPV抗體GMTs並不劣於接種3劑GARDASIL 9的16至26歲之女孩及女性中的抗HPV抗體GMTs (表12)。

在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歲之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在數值上取代於採用3劑時程的9至14歲之女孩(完成第0、6個月時程)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相關性。

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；在HPV型別而定，有81至99%間隔6個月接種2劑之女孩與男孩及88至100%間隔12個月接種2劑之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

PIPI族群抗HPV抗體cIAA的GMTs (以平均效價單位表示)

疫苗類(疫苗)	N	n	GMT
集16至26歲之女孩與女性中之疫苗			

抗HPV 6抗體	mIU/mL	標準比較的GMT比率(95% CI)
9至14歲的男孩(0、6)	301 258	2.15 (1.83, 2.53)
9至14歲的男孩(0、6)	301 263	2.02 (1.73, 2.36)
9至14歲的女孩(0、12)	300 257	3.47 (2.93, 4.11)
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 254	1.94 (1.65, 2.29)
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 238	770.9
抗HPV 11抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 258	2.39 (2.03, 2.82)
9至14歲的男孩(0、6)	301 264	2.45 (2.09, 2.88)
9至14歲的女孩(0、12)	300 257	5.07 (4.37, 5.94)
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 254	2.25 (1.90, 2.66)
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 238	580.5
抗HPV 16抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 272	8004.9
9至14歲的男孩(0、6)	301 273	8474.8
9至14歲的女孩(0、12)	300 264	14329.3
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 269	6996.0
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 249	3154.0
抗HPV 18抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 272	4872.8
9至14歲的男孩(0、6)	301 272	1860.9
9至14歲的女孩(0、12)	300 266	2810.4
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 270	2049.3
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 267	781.5
抗HPV 31抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 272	1436.3
9至14歲的男孩(0、6)	301 271	1498.2
9至14歲的女孩(0、12)	300 268	2117.5
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 271	1748.3
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 264	572.1
抗HPV 33抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 273	1030.0
9至14歲的男孩(0、6)	301 271	1040.0
9至14歲的女孩(0、12)	300 269	2197.5
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 275	796.4
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 279	348.1
抗HPV 45抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 274	357.6
9至14歲的男孩(0、6)	301 273	352.3
9至14歲的女孩(0、12)	300 269	417.7
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 275	661.7
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 280	213.6
抗HPV 52抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 272	581.1
9至14歲的男孩(0、6)	301 273	640.4
9至14歲的女孩(0、12)	300 268	1123.4
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 275	909.9
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 271	384.2
抗HPV 58抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 270	1251.2
9至14歲的男孩(0、6)	301 270	1325.7
9至14歲的女孩(0、12)	300 265	2444.6
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 273	1229.3
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 261	491.1
抗HPV 59抗體		1
9至14歲的女孩(0、6)	301 270	1251.2
9至14歲的男孩(0、6)	301 270	1325.7
9至14歲的女孩(0、12)	300 265	2444.6
9至14歲的女孩(0、2、6)	300 273	1229.3
16至26歲的女孩(0、2、6)	314 261	491.1

*PIPI族群在接種疫苗前完成血清型別篩選，並對疫苗HPV型別進行接種前篩選，符合接種後第一劑疫苗後，第一劑疫苗後第3、6、9、12個月時採樣；9、12、15、18、21、24、27、30、33、36、39、42、45、48、51、54、57、60、63、66、69、72、75、78、81、84、87、90、93、96、99、102、105、108、111、114、117、120、123、126、129、132、135、138、141、144、147、150、153、156、159、162、165、168、171、174、177、180、183、186、189、192、195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、267、270、273、276、279、282、285、288、291、294、297、300、303、306、309、312、315、318、321、324、327、330、333、336、339、342、345、348、351、354、357、360、363、366、369、372、375、378、381、384、387、390、393、396、399、402、405、408、411、414、417、420、423、426、429、432、435、438、441、444、447、450、453、456、459、462、465、468、471、474、477、480、483、486、489、492、495、498、501、504、507、510、513、516、519、522、525、528、531、534、537、540、543、546、549、552、555、558、561、564、567、570、573、576、579、582、585、588、591、594、597、600、603、606、609、612、615、618、621、624、627、630、633、636、639、642、645、648、651、654、657、660、663、666、669、672、675、678、681、684、687、690、693、696、699、702、705、708、711、714、717、720、723、726、729、732、735、738、741、744、747、750、753、756、759、762、765、768、771、774、777、780、783、786、789、792、795、798、801、804、807、810、813、816、819、822、825、828、831、834、837、840、843、846、849、852、855、858、861、864、867、869、872、875、878、881、884、887、890、893、896、899、902、905、908、911、914、917、920、923、926、929、932、935、938、941、944、947、950、953、956、959、962、965、968、971、974、977、980、983、986、989、992、995、998、1001、1004、1007、1010、1013、1016、1019、1022、1025、1028、1031、1034、1037、1040、1043、1046、1049、1052、1055、1058、1061、1064、1067、1070、1073、1076、1079、1082、1085、1088、1091、1094、1097、1100、1103、1106、1109、1112、1115、1118、1121、1124、1127、1130、1133、1136、1139、1142、1145、1148、1151、1154、1157、1160、1163、1166、1169、1172、1175、1178、1181、1184、1187、1190、1193、1196、1199、1202、1205、1208、1211、1214、1217、1220、1223、1226、1229、1232、1235、1238、1241、1244、1247、1250、1253、1256、1259、1262、1265、1268、1271、1274、1277、1280、1283、1286、1289、1292、1295、1298、1301、1304、1307、1310、1313、1316、1319、1322、1325、1328、1331、1334、1337、1340、1343、1346、1349、1352、1355、1358、1361、1364、1367、1370、1373、1376、1379、1382、1385、1388、1391、1394、1397、1400、1403、1406、1409、1412、1415、1418、1421、1424、1427、1430、1433、1436、1439、1442、1445、1448、1451、1454、1457、1460、1463、1466、1469、1472、1475、1478、1481、1484、1487、1490、1493、1496、1499、1502、1505、1508、1511、1514、1517、1520、1523、1526、1529、1532、1535、1538、1541、1544、1547、1550、1553、1556、1559、1562、1565、1568、1571、1574、1577、1580、1583、1586、1589、1592、1595、1598、1601、1604、1607、1610、1613、1616、1619、1622、1625、1628、1631、1634、1637、1640、1643、1646、1649、1652、1655、1658、1661、1664、1667、1670、1673、1676、1679、1682、1685、1688、1691、1694、1697、1699、1702、1705、1708、1711、1714、1717、1720、1723、1726、1729、1732、1735、1738、1741、1744、1747、1750、1753、1756、1759、1762、1765、1768、1771、1774、1777、1780、1783、1786、1789、1792、1795、1798、1801、1804、1807、1810、1813、1816、1819、1822、1825、1828、1831、1834、1837、1840、1843、1846、1849、1852、1855、1858、1861、1864、1867、1869、1872、1875、1878、1881、1884、1887、1890、1893、1896、1899、1902、1905、1908、1911、1914、1917、1920、1923、1926、1929、1932、1935、1938、1941、1944、1947、1950、1953、1956、1959、1962、1965、1968、1971、1974、1977、1980、1983、1986、1989、1992、1995、1998、2001、2004、2007、2010、2013、2016、2019、2022、2025、2028、2031、2034、2037、2040、2043、2046、2049、2052、2055、2058、2061、2064、2067、2070、2073、2076、2079、2082、2085、2088、2091、2094、2097、2100、2103、2106、2109、2112、2115、2118、2121、2124、2127、2130、2133、2136、2139、2142、2145、2148、2151、2154、2157、2160、2163、2166、2169、2172、2175、2178、2181、2184、2187、2190、2193、2196、2199、2202、2205、2208、2211、2214、2217、2220、2223、2226、2229、2232、2235、2238、2241、2244、2247、2250、2253、2256、2259、2262、2265、2268、2271、2274、2277、2280、2283、2286、2289、2292、2295、2298、2301、2304、2307、2310、2313、2316、2319、2322、2325、2328、2331、2334、2337、2340、2343、2346、2349、2352、2355、2358、2361、2364、2367、2370、2373、2376、2379、2382、2385、2388、2391、2394、2397、2400、2403、2406、2409、2412、2415、2418、2421、2424、2427、2430、2433、2436、2439、2442、2445、2448、2451、2454、2457、2460、2463、2466、2469、2472、2475、2478、2481、2484、2487、2490、2493、2496、2499、2502、2505、2508、2511、2514、2517、2520、2523、2526、2529、2532、2535、2538、2541、2544、2547、2550、2553、2556、2559、2562、2565、2568、2571、2574、2577、2580、2583、2586、2589、2592、2595、2598、2601、2604、2607、2610、2613、2616、2619、2622、2625、2628、2631、2634、2637、2640、2643、2646、2649、2652、2655、2658、2661、2664、2667、2670、2673、2676、2679、2682、2685、2688、2691、2694、2697、2699、2702、2705、2708、2711、2714、2717、2720、2723、2726、2729、2732、2735、2738、2741、2744、2747、2750、2753、2756、2759、2762、2765、2768、2771、2774、2777、2780、2783、2786、2789、2792、2795、2798、2801、2804、2807、2810、2813、2816、2819、2822、2825、2828、2831、2834、2837、2840、2843、2846、2849、2852、2855、2858、2861、2864、2867、2869、2872、2875、2878、2881、2884、2887、2890、2893、2896、2899、2902、2905、2908、2911、2914、2917、2920、2923、2926、2929、2932、2935、2938、2941、2944、2947、2950、2953、2956、2959、2962、2965、2968、2971、2974、2977、2980、2983、2986、2989、2992、2995、2998、3001、3004、3007、3010、3013、3016、3019、3022、3025、3028、3031、3034、3037、3040、3043、3046、3049、3052、3055、3058、3061、3064、3067、3069、3072、3075、3078、3081、3084、3087、3090、3093、3096、3099、3102、3105、3108、3111、3114、3117、3120、3123、3126、3129、3132、3135、3138、3141、3144、3147、3150、3153、3156、3159、3162、3165、3168、3171、3174、3177、3180、3183、3186、3189、3192、3195、3198、3201、3204、3207、3210、3213、3216、3219、3222、3225、3228、3231、3234、3237、3240、3243、3246、3249、3252、3255、3258、3261、3264、3267、3269、3272、3275、3278、3281、3284、3287、3290、3293、3296、3299、3302、3305、3308、3311、3314、3317、3320、3323、3326、3329、3332、3335、3338、3341、3344、3347、3350、3353、3356、3359、3362、3365、3368、3371、3374、3377、3380、3383、3386、3389、3392、3395、3398、3401、3404、3407、3410、3413、3416、3419、3422、3425、3428、3431、3434、3437、3440、3443、3446、3449、3452、3455、3458、3461、3464、3467、3470、3473、3476、3479、3482、3485、3488、3491、3494、3497、3500、3503、3506、3509、3512、3515、3518、3521、3524、3527、3530、3533、3536、3539、3542、3545、3548、3551、3554、3557、3560、3563、3566、3569、3572、3575、3578、3581、3584、3587、3590、3593、3596、3599、3602、3605、3608、3611、3614、3617、3620、3623、3626、3629、3632、3635、3638、3641、3644、3647、3650、3653、3656、3659、3662、3665、3668、3671、3674、3677、3680、3683、3686、3689、3692、3695、3698、3701、3704、3707、3710、3713、3716、3719、3722、3725、3728、3731、3734、3737、3740、3743、3746、3749、3752、3755、3758、3761、3764、3767、3770、3773、3776、3779、3782、3785、3788、3791、3794、3797、3799、3802、3805、3808、3811、3814、3817、3820、3823、3826、3829、3832、3835、3838、3841、3844、3847、3850、3853、3856、3859、3862、3865、3868、3871、3874、3877、3880、3883、3886、3889、3892、3895、3898、3901、3904、3907、3910、3913、3916、3919、3922、3925、3928、3931、3934、3937、3940、3943、3946、3949、3952、3955、3958、3961、3964、3967、3970、3973、3976、3979、3982、3985、3988、3991、3994、3997、4000、4003、4006、4009、4012、4015、4018、4021、4024、4027、4030、4033、4036、4039、4042、4045、4048、4051、4054、4057、4060、4063、4066、4069、4072、4075、4078、4081、4084、4087、4090、4093、4096、4099、4102、4105、4108、4111、4114、4117、4120、4123、4126、4129、4132、4135、4138、4141、4144、4147、4150、4153、4156、4159、4162、4165、4168、4171、4174、4177、4180、4183、4186、4189、4192、4195、4198、4201、4204、4207、4210、4213、4216、4219、4222、4225、4228、4231、4234、4237、4240、4243、4246、4249、4252、4255、4258、4261、4264、4267、4269、4272、4275、4278、4281、4284、4287、4290、4293、4296、4299、4302、4305、4308、4311、4314、4317、4320、4323、4326、4329、4332、4335、4338、4341、4344、4347、4350、4353、4356、4359、4362、4365、4368、4371、4374、4377、4380、4383、4386、4389、4392、4395、4398、4401、4404、4407、4410、4413、4416、4419、4422、4425、4428、4431、4434、4437、4440、4443、4446、4449、4452、4455、4458、4461、4464、4467、4470、4473、4476、4479、4482、4485、4488、4491、4494、4497、4500、4503、4506、4509、4512、4515、4518、4521、4524、4527、4530、4533、4536、4539、4542、4545、4548、4551、4554、4557、4560、4563、4566、4569、4572、4575、4578、4581、4584、4587、4590、4593、4596、4599、4602、4605、4608、4611、4614、4617、4619、4622、4625、4628、4631、4634、4637、4640、4643、4646、4649、4652、4655、4658、4661、4664、4667、4670、4673、4676、4679、4682、4685、4688、4691、4694、4697、4699、4702、4705、4708、4711、4714、4717、4720、4723、4726、4729、4732、4735、4738、4741、4744、4747、4750、4753、4756、4759、4762、4765、4768、4771、4774、4777、4780、4783、4786、4789、4792、4795、4798、4801、4804、4807、4810、4813、4816、4819、4822、4825、4828、4831、4834、4837、4840、4843、4846、4849、4852、48

n=參與分析的人數
CI=信賴區間
cLIA=較淨性 Luminox 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位進行人類研究時之年齡為11至16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)多醣體與白喉破傷風類毒素、滅菌白喉類毒素、非白喉型百日咳混合疫苗(Tdap)]同時施打(同次)門診，施打於不同部位的的安全性及免疫生成性。

其中一組是在於第一天將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)。另一組則是在於第一天將第一劑GARDASIL 9施打於一邊的肢體，然後於第二個月將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二個月施打第二劑GARDASIL 9，並於第6個月施打第三劑。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，抗錐狀血凝素抗體，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，膠囊炎雙球菌血清型 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 包裝規格儲存與操作

GARDASIL 9 有 4 瓶裝及 1 瓶裝。
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 毫升單劑小瓶裝 (Luer Lock) 針筒 (附單蓋) 裝。
劑冷藏儲存於 2 至 8°C (36 至 46°F) 的環境，切勿冷凍。請避光儲存。

GARDASIL 9 自冰箱中取出後應盡快施打。GARDASIL 9 在離脫冷液環境在 8°C 至 25°C 的溫度下時的總時間(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，這些並非其標準的儲存條件。

14 病人諮詢須知

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性傳播感染或子宮頸癌的必要。接種 GARDASIL 9 的女性應從應照應規範建議接受子宮頸癌篩檢。
- 曾獲健康照護人員建議進行肛門篩檢的人，接種 GARDASIL 9 後不可停止肛門篩檢。
- 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 疫苗後可能會發生早期的現象，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。

原料藥製造廠: Merck Sharp & Dohme LLC

廠址: 770 Summeytown Pike, West Point, PA 19486, USA

2778 South East Side Highway, Elkton, Virginia, 22827, USA

製造廠: Merck Sharp & Dohme LLC

廠址: 770 Summeytown Pike, West Point, PA 19486, USA

注射劑劑裝成品充裝廠: (1) Merck Sharp & Dohme LLC (2) MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow)

廠址: (1) 770 Summeytown Pike, West Point, PA 19486, USA

(2) Dublin Road, Carlow, Co. Carlow, Ireland

包裝廠: MERCK SHARP & DOHME B.V.

廠址: Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands.

藥商: 默克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