

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]**

Tracer number: V503-TWN-2016-012320

uspi-v503-i-1508r002

衛部菌疫輸字第001001號

本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途

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, 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)

1.2 使用及有效性的限制

健康照護人員應告知病患、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[參見病患諮詢須知(14)]。

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[參見病患諮詢須知(14)]。

對先前已因性行為而感染疫苗HPV型別的人，GARDASIL 9尚未證實可預防該HPV型別所引起的疾病。

GARDASIL 9尚未證實可預防由第6、11、16、18、31、33、45、52及58型以外之HPV型別所引起的疾病。

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、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。

目前尚未評估過GARDASIL 9用於超過26歲者的安全性及有效性。

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：0、2個月、6個月。

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

本包裝不含針頭。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。

2.3 對先前曾接種GARDASIL[®]的人施打GARDASIL 9

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(6.1)與臨床研究(12.4)]。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。

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(9)。

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，或先前曾於接種一劑GARDASIL 9或GARDASIL 9之後出現過敏反應[參見性狀說明(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。

5.2 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。

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 6 項臨床研究曾評估過 GARDASIL 9 的安全性，這些研究共涵蓋 13,234 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8,022位加入試驗時之年齡為16至26歲的女性與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，女性受試者的種族分佈情形(56.3%為白人；25.4%為其他種族或多重種族；14.7%為亞洲人；3.7%為黑人)和女孩及男孩(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)大致相當。在GARDASIL的2項研究(研究1與研究3)安全性分析族群中，種族分佈情形則不同。研究1中的種族分佈情形和GARDASIL 9的整合資料庫大致相當：55.3%為白人；26.9%為多重種族；14.2%為亞洲人；3.3%為黑人；0.2%不明；0.1%為美洲印地安人或阿拉斯加原住民；0.1%為夏威夷原住民或其他太平洋島民。研究3的種族分佈情形為98.0%白人；1.3%多重種族；0.3%亞洲人；0.3%黑人。

徵集而得(solicted)的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英寸

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 英寸

非徵集而得的不良反應

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，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。

表 3：在接種 Gardasil 9 的 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(%)

	GARDASIL 9 N=639
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	71.5

注射部位紅斑	24.9
注射部位腫脹	26.9
口溫 $\geq 100.0^{\circ}\text{F}^{\dagger}$	10.4
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

GARDASIL 9的資料係源自研究2 (NCT00943722)

*通報頻率 $\geq 1\%$ 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

\dagger 口溫：有體溫資料的受試者人數N=637

臨床研究中的嚴重不良事件

曾就 6 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 13,236 位接種 GARDASIL 9 並接受安全性追蹤的受試者中，有 305 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 5 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、頭痛及扁桃腺炎。

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2.4% (321/13,234)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(%)

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 $\geq 100.0^{\circ}\text{F}^{\dagger}$	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 $\geq 1\%$ 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

\dagger 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(12.5)]。

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。

6.2 上市後的使用經驗

目前並無GARDASIL 9的上市後使用經驗。不過，GARDASIL的上市後安全性經驗也適用於GARDASIL 9，因為這兩種疫苗的製造過程類似，且都含有相同源自第6、11、16及18型HPV的抗原。由於這些事件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。在GARDASIL的核准後使用期間曾接獲發生下列不良經驗的主動通報，這些不良經驗也可能會出現於GARDASIL 9的上市後使用經驗：

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：噁心、胰臟炎、嘔吐。

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、暈眩、Guillain-Barré症候群、頭痛、運動神經疾病、麻痺、癲癇發作；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；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。

7 藥物交互作用

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[參見特殊族群之使用(8.6)]。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

妊娠用藥分級B：

曾以約相當於人類劑量之240倍的劑量(以毫克/公斤為比較基礎)對母鼠進行生殖研究，結果並未發現任何顯示GARDASIL 9會使母體生育力減弱或對胎兒造成損害的證據。不過，目前並無任何適當且控制良好的孕婦研究。由於動物生殖研究並不一定能預測人類的反應，因此，只有在明確必要的情況下才可於懷孕期間使用GARDASIL 9。

人體臨床研究

在臨床研究中，女性受試者在接種每劑GARDASIL 9之前都必須先進行血液或尿液驗孕。對於在完成三劑GARDASIL 9接種之前發現懷孕的婦女，研究人員會要求她們將完成疫苗接種的時程延遲到懷孕狀態解除之後。

在接種GARDASIL 9的婦女中，於研究期間的任何時間懷孕並出現不良結果的整體比例(定義為自然流產、晚期胎兒死亡及生下先天性畸形兒的案例總數除以懷孕結果已知(不含人工流產)的案例總數)為14.1% (145/1,028)，在接種GARDASIL的婦女中則為17.0% (168/991)。所觀察到的不良結果比例和在一般人口中所觀察到的懷孕結果大致相同。

在進一步的次分析中並針對接種GARDASIL 9或GARDASIL後30天內或超過30天以上所發生之懷孕結果進行評估。就接種疫苗後30天內懷孕的受試者而言，在接種GARDASIL 9或GARDASIL的婦女中皆未發現任何生下先天性畸形兒的案例。就接種疫苗後超過30天以上才懷孕的受試者而言，在接種GARDASIL 9與接種GARDASIL的婦女中分別有20例和21例生下先天性畸形兒。畸形的類型並未明顯不同於相同年齡之一般人口中所發生的懷孕結果。

就接種疫苗後30天內懷孕的受試者而言，在接種GARDASIL 9與接種GARDASIL的婦女中，自然流產案例數除以懷孕結果已知(不含人工流產)之案例總數的比例分別為27.4% (17/62)與12.7% (7/55)。就接種疫苗後超過30天以上才懷孕的受試者而言，接種GARDASIL 9與接種GARDASIL之婦女中的這項比例分別為10.9% (105/960)與14.6% (136/933)。

8.2 授乳母親

目前並不確知 GARDASIL 9 是否會分泌進入人類的乳汁。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，因此，對授乳婦女施打 GARDASIL 9 時應謹慎。

8.3 兒童之使用

用於9歲以下之兒童的安全性與預防效果目前尚未確立。

8.4 老年人之使用

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。

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。

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。

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。

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。

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引發致癌性或基因毒性的可能性。

生殖力

對母鼠施打一劑約相當於240倍人類劑量(以毫克/公斤為比較基礎)的GARDASIL 9之後，對交配能力、生育力、或胚胎/胎兒的存活能力皆無任何影響。

發育

對母鼠施打一劑約相當於 160 倍人類劑量(以毫克/公斤為比較基礎)的GARDASIL 9 之後，對子代的發育、行為、繁殖能力或生育力皆無任何影響。可對抗 9 種 HPV 型別的抗體在懷孕期間與哺乳期間會轉移至子代體內。

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

請參見GARDASIL仿單。

12.2 GARDASIL 9的臨床試驗

有5項臨床試驗曾針對GARDASIL 9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16至26歲之女孩及女性進行研究的所有臨床終點指標，比較兩個年齡群接種GARDASIL 9後之型別特異性抗體的GMTs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、且於接種第1劑前至第7個月期間皆未感染相關HPV型別(PCR試驗與血清檢查皆呈陰性反應)的受試者。

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)。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：56.3%為白人；25.4%為其他種族；14.7%為亞洲人；3.7%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。

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6)。

表 6：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

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、ValN 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 ^b	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

^b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，ValN=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 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)。

佐證GARDASIL 9對第6、11、16、18型HPV之預防效果的研究

GARDASIL 9對第6、11、16或18型HPV所引起之疾病的預防效果乃是根據研究1(16至26歲的女孩及女性)與研究3(9至15歲的女孩)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7)。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。

表 7：在 9 至 26 歲之女孩及女性的 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)
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)
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)
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)

*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試驗與血清檢查皆呈陰性反應)、且(16至26歲的女孩及女性)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。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)。

[†]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

佐證GARDASIL 9在9至15歲之女孩中對疫苗HPV型別之預防效果的研究

GARDASIL 9 在 9 至 15 歲的女孩中對疫苗 HPV 型別所引起之疾病的預防效果乃是根據研究 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 8)。

表 8：在 16 至 26 歲之女孩及女性與 9 至 15 歲之女孩的 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)

族群	N [†]	n [‡]	GMT (95% CI) 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)
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)
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)
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)
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)
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)
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)
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 (1.96, 2.49)
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)
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(血清檢查呈陰性反應)、且(16至26歲的女孩及女性)於接種第1劑前至接種第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

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99.5%在第7個月轉變成血清陽性。在9至15歲的女孩與男孩中，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

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型別的尖峰抗HPV抗體GMTs都是在第7個月出現。第24個月時，在各型疫苗HPV型別之檢測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。

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。

12.5 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 包裝規格/儲存與操作

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。

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。

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 病患諮詢須知

應囑咐患者詳閱仿單。

應告知病患、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患、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。

原料藥製造廠: Merck Sharp & Dohme Corp.

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

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

製造廠: Merck Sharp & Dohme Corp.

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

包裝廠: MERCK SHARP & DOHME B.V.

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

藥商: 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址: 台北市信義路五段 106 號 12 樓