

# 嘉喜<sup>®</sup>

## [四價人類乳突病毒(第 6、11、16、18 型)基因重組疫苗]

### GARDASIL<sup>®</sup>

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

衛署菌疫輸字第 000827 號  
GRD-HK/TAI-20062568  
本藥須由醫師處方使用

#### 說明

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

GARDASIL 為一肌肉注射用無菌劑。每 0.5 毫升劑量中含有約 20 微克的 HPV 6 型 L1 蛋白、40 微克的 HPV 11 型 L1 蛋白、40 微克的 HPV 16 型 L1 蛋白、以及 20 微克的 HPV 18 型 L1 蛋白。

每 0.5 毫升劑量的疫苗中含有約 225 微克的鋁(非晶形的羧基磷酸鋁硫酸鹽佐劑)、9.56 毫克的氯化鈉、0.78 毫克的 L-組胺酸、50 微克的聚山梨醇酯 80、35 微克的硼酸鈉、以及注射用水。本品不含防腐劑或抗生素。

充分搖動之後，GARDASIL 呈白色混濁的液體。

#### 臨床藥理學

##### 疾病負擔

人類乳突病毒(HPV)會引發鱗狀細胞子宮頸癌(及其組織學前驅病變，包括第 1 級子宮頸上皮內贅瘤[Cervical Intraepithelial Neoplasia; CIN]或輕度細胞變性，以及第 2/3 級 CIN 或中至高度細胞變性)和子宮頸腺癌(cervical adenocarcinoma 及其前驅病變原位腺癌[adenocarcinoma *in situ*; AIS])。外陰癌與陰道癌也有近 35-50%可歸因於 HPV。第 2/3 級外陰上皮內贅瘤(Vulvar Intraepithelial Neoplasia; VIN)與第 2/3 級陰道上皮內贅瘤(Vaginal Intraepithelial Neoplasia; VaIN)乃是這些癌症的直接前驅病變。

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

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

HPV 16 與 18 型造成約

- 70% 的子宮頸癌、AIS、CIN 3、VIN 2/3 與 VaIN 2/3 的病例以及
- 50% 的 CIN 2 病例

HPV 6、11、16 與 18 型造成約

- 35-50% 所有的 CIN 1、VIN 1 及 VaIN 1 病例以及
- 90% 的生殖器疣病例

##### 作用機轉

雖然 HPV 只會感染人類，但以類似之乳突病毒(動物乳突病毒，而非人類乳突病毒)所進行的動物研究顯示，L1 VLP 疫苗乃是透過引發液免疫反應的作用來產生預防效果的。

##### 臨床研究

CIN 2/3 與 AIS 分別為鱗狀細胞子宮頸癌和子宮頸腺癌的直接前驅病變。偵測與清除這些病灶已證實可預防癌症的發生；因此，它們可做為子宮頸癌預防效果的替代指標。

有 4 個安慰劑對照、雙盲、隨機分組的第 II 期與第 III 期臨床研究會評估過 GARDASIL 的預防效果。第一個第 II 期研究的評估目標為 GARDASIL 中的 HPV 16 型成分(計畫書 005, N=2391)，第二個研究係針對 GARDASIL 中的所有成分進行評估(計畫書 007, N=551)。另 2 個合稱為 FUTURE 研究(Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease)的第 III 期研究則是分別針對 5,442 名受試者(FUTURE I 或計畫書 013)及 12157 名受試者(FUTURE II 或計畫書 015)進行 GARDASIL 的評估。這四個研究一共評估了 20541 位加入試驗時為 16 至 26 歲的女性。計畫書 005、計畫書 007、FUTURE I 和 FUTURE II 研究的中位追蹤期間分別為 4.0、3.0、2.4 和 2.0 年。受試者皆於加入試驗當天與其後的第 2 和第 6 個月接種疫苗或安慰劑。根據一項前瞻性的臨床計畫，逐一針對各項研究分析預防的效果，並針對所有的研究進行綜合分析。

##### 預防效果

GARDASIL 係用以預防第 6、11、16 及(或)第 18 型 HPV 所引起之子宮頸癌、子宮頸細胞變性、外陰或陰道細胞變性、或生殖器疣。在預防效果試驗中，施打 GARDASIL 前並未預先篩檢是否已感染 HPV，收錄受試者時也未考慮其基礎 HPV 狀態(即聚合酶連鎖反應[PCR]狀態或血清狀態)。不過，已感染某一特定疫苗 HPV 型別(以及可能已經罹患可歸因於該型感染之疾病)的受試者即不適合納入該型別的預防效果評估。

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

整體而言，在進入研究時有 73% 的受試者未曾感染過疫苗中所含的 4 種 HPV 任一型別(亦即 4 種疫苗 HPV 型別的 PCR 試驗結果與血清檢查結果皆呈陰性反應)。

共有 27% 的受試者先前曾經感染或持續感染至少 1 種以上的疫苗 HPV 型別。在這些受試者中，有 74% 先前僅曾感染或持續感染 4 種疫苗 HPV 型別中的 1 種型別，但未曾感染另外 3 種型別(PCR 試驗陰性，且血清檢查陰性)。

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

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

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

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

表 1、在 PPE\*受試對象中的 GARDASIL 預防效果分析\*\*

受試對象	GARDASIL		安慰劑		預防效果% (95% CI)
	n	病例數	n	病例數	
<b>由 HPV 16 或 18 型所引起之 CIN 2/3 或 AIS</b>					
計畫書 005***	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
計畫書 007	231	0	230	1	100.0 (-3734.9, 100.0)
FUTURE I	2200	0	2222	19	100.0 (78.5, 100.0)
FUTURE II	5301	0	5258	21	100.0† (80.9, 100.0)
綜合計畫書‡	8487	0	8460	53	100.0† (92.9, 100.0)

<b>由 HPV 6、11、16、18 型所引起之 CIN (CIN 1、CIN 2/3)或 AIS</b>					
計畫書 007	235	0	233	3	100.0 (-137.8, 100.0)
FUTURE I	2240	0	2258	37	100.0† (89.5, 100.0)
FUTURE II	5383	4	5370	43	90.7 (74.4, 97.6)
綜合計畫書	7858	4	7861	83	95.2 (87.2, 98.7)

<b>由 HPV 6、11、16、18 型所引起之生殖器疣</b>					
計畫書 007	235	0	233	3	100.0 (-139.5, 100.0)
FUTURE I	2261	0	2279	29	100.0 (86.4, 100.0)
FUTURE II	5401	1	5387	59	98.3 (90.2, 100.0)
綜合計畫書	7897	1	7899	91	98.9 (93.7, 100.0)

\* PPE 受試對象係指在進入研究後 1 年內完整接種 3 劑疫苗、未明顯偏離研究計畫規定事項、並且在接種第 1 劑前至接種第 3 劑後 1 個月(第 7 個月)期間皆未感染相關 HPV 型別(第 6、11、16 及第 18 型)(PCR 試驗陰性，且血清檢查陰性)的受試者。

\*\*疫苗對一般大眾影響的分析請參見表 2。

\*\*\*僅針對 GARDASIL 中的 HPV 16 L1 VLP 疫苗成分進行評估。

† 依據預先指定的主要假設試驗計算 p 值。所有的 p 值皆 < 0.001，這也是下列結論的一項佐證：對 HPV 16/18 所引起之 CIN 2/3 的預防效果為 > 0% (FUTURE II)；對 HPV 16/18 所引起之 CIN 2/3 的預防效果為 > 25% (綜合計畫書)；以及對 HPV 6/11/16/18 所引起之 CIN 的預防效果為 > 20% (FUTURE I)。

‡ 針對這些試驗所進行的綜合分析乃是依照預先擬訂的計畫，並且採用相同的研究納入條件。n=第 7 個月後回診追蹤至少 1 次以上的受試人數。

註 1：時間點估計值與信賴區間已依個人追蹤時間進行校正。

註 2：表中的第一項分析(亦即 HPV 16、18 所引起之 CIN 2/3、AIS 或更為嚴重的病變)乃是此項疫苗發展計畫的主要終點指標。

註 3：FUTURE I 即計畫書 013；FUTURE II 即計畫書 015。

GARDASIL 可有效預防 4 種疫苗 HPV 型別所引起之 HPV 疾病。

在一項預設分析中，GARDASIL 對 HPV 16/18 所引起之病變的預防效果如下：對 CIN 3 或 AIS 的預防效果為 100% (95% CI: 87.9%, 100.0%)，對 VIN 2/3 或 VaIN 2/3 的預防效果為 100% (95% CI: 55.5%, 100.0%)。GARDASIL 對 HPV 6、11、16 及 18 所引起之 VIN 1 或 VaIN 1 的預防效果為 100% (95% CI: 75.8%, 100.0%)。這些分析的對象為 PPE 受試者，亦即在進入研究後 1 年內完整接種 3 劑疫苗、未明顯偏離研究計畫規定、並且在接種第 1 劑前至接種第 3 劑後 1 個月(第 7 個月)期間皆未感染相關 HPV 型別(第 6、11、16 及第 18 型)(PCR 試驗陰性，且血清檢查陰性)的受試者。

在加入試驗時或之前曾經發生感染之受試者中的預防效果

GARDASIL 為一預防性疫苗。

目前並無任何明確的證據顯示其是否可預防受試者在一開始時呈 PCR 試驗陽性及(或)血清檢查陽性之 HPV 型別所引起之病變。

對於在接種疫苗前已感染 1 種(含)以上之疫苗相關 HPV 型別的人，仍可預防其它疫苗 HPV 型別所引起之臨床病變。

##### 整體影響(general population impact)

一般年輕的美國女性係指包括未曾感染 HPV 的女性(PCR 試驗陰性，且血清檢查陰性)，以及曾經感染 HPV (PCR 試驗陽性，且[或]血清檢查陽性)及有些已經出現 HPV 相關病變的女性。在進入研究時的 HPV 感染與相關病變的盛行率方面，臨床試驗對象的表現和一般美國女性人口相當接近。研究人員進行了一系列的分析，藉以評估 GARDASIL 對 HPV 6、11、16 及 18 在一般大眾所引起之子宮頸病變及生殖器病變的整體影響。這些分析的目標包括開始接種疫苗前之 HPV 感染所引發的事件，以及開始接種疫苗後之感染所引發的事件。

GARDASIL 對整體的影響如表 2 所示。研究人員於接種第 1 劑後 1 個月開始評估疫苗所造成的影響。預防效果(prophylactic efficacy)係指疫苗對開始接種疫苗前未曾感染相關 HPV 型別(PCR 試驗陰性，且血清檢查陰性)之女性所產生的效果。對整體的影響係指不論基礎 PCR 狀態與血清狀態如同疫苗對女性所造成的影響。在接種 GARDASIL 之受試者中檢出的 CIN、生殖器疣、VIN 及 VaIN，大部份都是接種疫苗第 1 天時即已出現之相關 HPV 型別感染所造成的結果。

表 2、疫苗 HPV 型別對一般大眾的影響

終點指標	分析	GARDASIL 或 HPV 16 L1 VLP 疫苗	安慰劑	發生率降低程度% (95% CI)
------	----	-----------------------------	-----	-------------------

	N	病例數	N	病例數		
HPV 16 或 18 所引起之 CIN 2/3 或 AIS	預防效果*	9342	1	9400	81	98.8 (92.9, 100.0)
	在第 1 天呈 HPV16 及 (或) HPV18 陽性者	--	121	--	120	--
	整體影響**	9831	122	9896	201	39.0 (23.3, 51.7)
HPV 16 或 18 所引起之 VIN 2/3 及 VaIN 2/3	預防效果*	8641	0	8667	24	100.0 (83.3, 100.0)
	在第 1 天呈 HPV16 及 (或) HPV18 陽性者	--	8	--	2	--
	整體影響**	8954	8	8962	26	69.1 (29.8, 87.9)
HPV 6、11、16、18 所引起之 CIN (CIN 1、CIN 2/3) 或 AIS	預防效果*	8625	9	8673	143	93.7 (87.7, 97.2)
	在第 1 天呈 HPV6、HPV11、HPV16 及 (或) HPV18 陽性者	--	161***	--	174***	--
	整體影響**	8814	170	8846	317	46.4 (35.2, 55.7)
HPV 6、11、16 或 18 所引起之生殖器疣	預防效果*	8760	9	8786	136	93.4 (87.0, 97.0)
	在第 1 天呈 HPV6、HPV11、HPV16 及 (或) HPV18 陽性者	--	49	--	48†	--
	整體影響**	8954	58	8962	184	68.5 (57.5, 77.0)

\*包括所有在第 1 天檢測 HPV 6、11、16 及(或)18 呈陰性反應(PCR 試驗陰性; 且血清檢查陰性); 且至少接種 1 劑疫苗的受試者。於接種第 1 劑後 1 個月開始統計病例數。  
\*\*包括所有至少接種 1 劑疫苗的受試者(不論第 1 天的基礎 HPV 狀態為何)。於接種第 1 劑後 1 個月開始統計病例數。  
\*\*\*包括 2 名(兩個疫苗接種組各有 1 例)因抹片檢查異常以外之原因而進行陰道鏡檢的受試者, 以及 1 名遺漏第一天之血清檢查/PCR 試驗數據的安慰劑組受試者。  
†包括 1 名遺漏第一天之血清檢查/PCR 試驗數據的受試者。  
註 1: 以 HPV 16 和 18 所引起之 CIN 2/3 或 AIS 綜合為終點指標, 評估範圍涵蓋了研究 005、007、013 及 015 的數據。其它所有終點指標的評估範圍都僅涵蓋研究 007、013 及 015 的數據。  
註 2: 第 1 天呈陽性狀態係指第 1 天在個別 HPV 型別的 PCR 試驗中呈陽性反應, 且(或)在血清檢查中呈陽性反應。  
註 3: 降低程度百分率的評估目標包括 GARDASIL 的預防效果, 以及 GARDASIL 對開始接種疫苗時所出現之感染的發展過程的影響。  
註 4: 表 2 並未涵蓋非疫苗 HPV 型別所引起的病變。

GARDASIL 並不能預防疫苗中未包含的 HPV 型別所引起的感染。在第 II 期與第 III 期預防效果研究中, GARDASIL 接種者與安慰劑接種者中都曾出現於非疫苗型別之病變的病例。

在接種 GARDASIL 之受試者中所發生疫苗或非疫苗 HPV 型別之 CIN 2/3 或 AIS 病例中, 有 79% 係發生於疫苗接種第 1 天即有抹片檢查結果異常的受試者, 或是第 1 天即呈 HPV 6、11、16 及(或)18 檢驗陽性反應(PCR 試驗陽性, 且[或]血清檢查陽性)的受試者。

研究人員曾針對 GARDASIL 在編號 007、013 與 015 的研究中所顯現的整體影響進行期中分析, 這些研究的中位追蹤期間為 1.9 年。結果顯示, 和安慰劑相比較, GARDASIL 可使疫苗或非疫苗 HPV 型別所引起之 CIN 2/3 或 AIS 的整體發生率降低 12.2% (95% CI: -3.2%, 25.3%)。

研究人員也曾針對 HPV 16 L1 VLP 疫苗在編號 005 的研究中所顯現的整體影響進行分析, 這項研究的中位追蹤期間為 3.9 年。結果顯示, HPV 16 L1 VLP 疫苗可使疫苗或非疫苗 HPV 型別所引起之 CIN 2/3 的整體發生率在 1.9 年的中位追蹤期間(預設的病例分析時間)降低 32.7% (95% CI: -34.7%, 67.3%), 在 3.9 年的中位追蹤期間(研究終點)降低 45.3% (95% CI: 10.9%, 67.1%)。

就所有的 HPV 相關疾病而言, 和安慰劑相比較, GARDASIL 可使確定性治療(如迴路電外科切除術、雷射錐形切除術、冷刀錐形切除術)的施行率降低 16.5% (95% CI: 2.9%, 28.2%), 並使切除陰險病灶的手術減少 26.5% (95% CI: 3.6%, 44.2%)。這些分析的進行對象為整體女性, 亦即不論基礎 HPV PCR 狀態或血清狀態為何。GARDASIL 並未證實可預防所有 HPV 型別所引起之病變, 也無法治療由疫苗中含有之 HPV 型別所引起之既有疾病。上述的 GARDASIL 整體預防效果將取決於疫苗 HPV 型別所引起之感染在疫苗接種人口中的基礎盛行率, 以及疫苗未涵蓋之型別所引起之 HPV 感染的發生率。

#### 免疫生成性

##### 檢測免疫反應的分析方法

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

曾針對 8915 位 18 至 26 歲的女性(GARDASIL 組 N=4666; 安慰劑組 N=4249)和 9 至 17 歲的少女(GARDASIL 組 N=1471; 安慰劑組 N=583)評估 GARDASIL 的免疫生成性。

研究人員係採用具型別專一標準的型別特異性競爭型免疫分析法來評估各疫苗 HPV 型別的免疫生成性。這些分析法可針對個別 HPV 型別檢測體內所生成的可對抗中和性表位的抗體。由於這些分析法對各 HPV 型別的檢測標準都不相同, 因此並不適合進行跨型別的比較, 或是和其它分析法進行比較。

##### GARDASIL 所引發的免疫反應

針對符合計畫書之免疫生成性分析條件(PPI)的受試對象進行基礎免疫生成性分析。這些受試對象係指進入研究時之相關 HPV 型別檢測呈血清陰性反應及 PCR 陰性反應、相關 HPV 型別的檢測結果直到接種第 3 劑後 1 個月(第 7 個月)仍維持 HPV PCR 陰性、完整接種 3 劑疫苗, 並且未偏離研究計畫規定事項至可能影響疫苗效果之程度的受試者。

整體而言, 在參與試驗的所有年齡群中, 接種 GARDASIL 的少女和婦女於接種第 3 劑的 1 個月後分別有 99.8%、99.8%、99.8% 和 99.5% 對抗 HPV 6 抗體、抗 HPV 11 抗體、抗 HPV 16 抗體及抗 HPV 18 抗體的血清檢測中呈陽性反應。抗 HPV 6 抗體、抗 HPV 11 抗體、抗 HPV 16 抗體及抗 HPV 18 抗體的 GMTs 會在第 7 個月達到高峰。然後,

GMTs 會逐漸下降到第 24 個月, 此後一直到第 36 個月都會穩定維持在高於基礎值的程度(表 3)。依時程完整接種 GARDASIL 後所產生之免疫力的持續時間目前尚未確立。

表 3、PPI 受試對象之抗 HPV 抗體的 cLIA GMT(分析幾何平均濃度)摘要

研究時間	GARDASIL N** = 276		含鋁安慰劑 N = 275	
	n***	幾何平均濃度(95% CI) mMU/mL†	n	幾何平均濃度(95% CI) mMU/mL
<b>抗 HPV 6 抗體</b>				
第 7 個月	208	582.2 (527.2, 642.8)	198	4.6 (4.3, 4.8)
第 24 個月	192	93.7 (82.2, 106.9)	188	4.6 (4.3, 5.0)
第 36 個月	183	93.8 (81.0, 108.6)	184	5.1 (4.7, 5.6)
<b>抗 HPV 11 抗體</b>				
第 7 個月	208	696.5 (617.8, 785.2)	198	4.1 (4.0, 4.2)
第 24 個月	190	97.1 (84.2, 112.0)	188	4.2 (4.0, 4.3)
第 36 個月	174	91.7 (78.3, 107.3)	180	4.4 (4.1, 4.7)
<b>抗 HPV 16 抗體</b>				
第 7 個月	193	3889.0 (3318.7, 4557.4)	185	6.5 (6.2, 6.9)
第 24 個月	174	393.0 (335.7, 460.1)	175	6.8 (6.3, 7.4)
第 36 個月	176	507.3 (434.6, 592.0)	170	7.7 (6.8, 8.8)
<b>抗 HPV 18 抗體</b>				
第 7 個月	219	801.2 (693.8, 925.4)	209	4.6 (4.3, 5.0)
第 24 個月	204	59.9 (49.7, 72.2)	199	4.6 (4.3, 5.0)
第 36 個月	196	59.7 (48.5, 73.5)	193	4.8 (4.4, 5.2)

\*PPI 受試對象係指在預設日期範圍內完整接種 3 劑疫苗、未明顯偏離研究計畫規定事項、符合第 6 至第 7 個月間之預設回診間隔條件、並且在接種第 1 劑前至接種第 3 劑後 1 個月(第 7 個月)期間皆未感染相關 HPV 型別(第 6、11、16 及第 18 型)(PCR 試驗陰性, 且血清檢查陰性)的受試者。  
\*\*經隨機分組進入個別疫苗接種組且接受至少一劑注射的受試人數。  
\*\*\*在特定研究時間依計畫書條件進行數據分析的受試人數。  
†mMU=milli-Merck units.  
註: 這些數據係源自計畫書 007。

於第 1 至第 3 個月間接種第 2 劑以及於第 4 至第 8 個月間接種第 3 劑的受試者於接種第 3 劑 1 個月後所達到之抗 HPV 抗體 GMTs 的比較如表 4 所示。

表 4、疫苗施打時程改變時的 GMTs 摘要

疫苗施打時程的變化	抗 HPV 6 抗體		抗 HPV 11 抗體		抗 HPV 16 抗體		抗 HPV 18 抗體	
	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)
<b>第 2 劑</b>								
提早*	883	570.9 (542.2, 601.2)	888	824.6 (776.7, 875.5)	854	2625.3 (2415.1, 2853.9)	926	517.7 (482.9, 555.0)
準時*	1767	552.3 (532.3, 573.1)	1785	739.7 (709.3, 771.5)	1737	2400.0 (2263.9, 2544.3)	1894	473.9 (451.8, 497.1)
延遲*	313	447.4 (405.3, 493.8)	312	613.9 (550.8, 684.2)	285	1889.7 (1624.4, 2198.5)	334	388.5 (348.3, 433.3)
<b>第 3 劑</b>								
提早**	495	493.1 (460.8, 527.8)	501	658.9 (609.5, 712.2)	487	2176.6 (1953.4, 2425.3)	521	423.4 (388.8, 461.2)
準時**	2081	549.6 (531.1, 568.8)	2093	752.8 (723.8, 782.9)	2015	2415.0 (2286.3, 2550.9)	2214	486.0 (464.7, 508.2)
延遲**	335	589.0 (537.0, 645.9)	339	865.3 (782.6, 956.7)	326	2765.9 (2408.7, 3176.2)	361	498.5 (446.2, 557.0)

\*提早=接種第 1 劑後 36 至 50 天; 準時=接種第 1 劑後 51 至 70 天; 延遲=接種第 1 劑後 71 至 84 天。  
\*\*提早=接種第 2 劑後 80 至 105 天; 準時=接種第 2 劑後 106 至 137 天; 延遲=接種第 2 劑後 138 至 160 天。  
註: GMT=幾何平均濃度, 單位為 mMU/mL (mMU=milli-Merck units)。

##### 銜接 GARDASIL 在年輕成年女性的預防效果至少女

一項臨床研究曾針對 10 至 15 歲之女孩所產生之抗 HPV 6 抗體、抗 HPV 11 抗體、抗 HPV 16 抗體及抗 HPV 18 抗體的 GMTs 和 16 至 23 歲之少女與年輕成年女性的反應進行比較。接種第 3 劑的 1 個月後, 接種 GARDASIL 的受試者有 99.1 至 100% 在抗 HPV 6 抗體、抗 HPV 11 抗體、抗 HPV 16 抗體及抗 HPV 18 抗體的血清檢測中呈陽性反應。

9 至 15 歲之女孩接種第 3 劑 1 個月後所產生之抗 HPV 6 抗體、抗 HPV 11 抗體、抗 HPV 16 抗體及抗 HPV 18 抗體的 GMTs 和 16 至 26 歲之少女及年輕成年女性比較的結果如表 5 所示。

表 5、9 至 15 歲之少女與 16 至 26 歲之成年女性間的免疫生成性比較

分析 (cLIA)	9 至 15 歲的少女 (計畫書 016 與 018) N = 1121			16 至 26 歲的成年女性 (計畫書 013 與 015) N = 4229		
	n	GMT	(95% CI)	n	GMT	95% CI
抗 HPV 6 抗體	915	928.7	(874.0, 986.8)	2631	542.6	(526.2, 559.6)
抗 HPV 11 抗體	915	1303.0	(1223.1, 1388.0)	2655	761.5	(735.3, 788.6)
抗 HPV 16 抗體	913	4909.2	(4547.6, 5299.5)	2570	2293.9	(2185.0, 2408.2)

抗 HPV 18 抗體	920	1039.8	(964.9, 1120.4)	2796	461.6	(444.0, 480.0)
註：GMT=幾何平均濃度，單位為 mMU/mL (mMU=milli-Merck units)。						

這項針對各項 GARDASIL 免疫生成性研究所進行的綜合分析顯示，和 16 至 26 歲的少女及年輕成年女性相比較，9 至 15 歲的女孩在接種第 3 劑 1 個月後所產生的抗 HPV 抗體反應並未較差。

根據這項免疫生成性比較的結果，我們可以推測 GARDASIL 在 9 至 15 歲之女孩中的預防效果。

#### 與其它疫苗併用的研究

在一項 1871 位進入研究時之年齡為 16 至 24 歲的婦女所進行的隨機分組研究中，研究人員針對 GARDASIL 與基因重組 B 型肝炎疫苗併用(同一次門診，注射於不同部位)後的安全性與免疫生成性進行評估。無論是在同一次門診中同時施打或是在不同次門診中分開施打，基因重組 B 型肝炎疫苗與 GARDASIL 所引發的免疫反應皆未出現降低的現象。

#### 適應症

9-26 歲女性之預防接種；疫苗所含的人類乳突病毒四型(第 6、11、16 及 18 型)所引起的子宮頸癌前期或分化不良的病變和癌症、陰道及外陰癌前期或分化不良的病變、生殖器疣(俗稱菜花)。

#### (說明)

GARDASIL 為一適合 9-26 歲之女孩及女性施打的疫苗，可用以預防下列由第 6、11、16 及第 18 型人類乳突病毒(HPV)所引起的病變：

- 子宮頸癌
  - 生殖器疣(尖形濕疣)
- 以及下列的癌前病變與分化不良病變：
- 子宮頸原位腺癌(AIS)
  - 第 2 級與第 3 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)
  - 第 2 級與第 3 級外陰上皮內贅瘤(VIN)
  - 第 2 級與第 3 級陰道上皮內贅瘤(VaIN)
  - 第 1 級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)

#### 禁忌症

對本疫苗之活性成分或任何賦形劑過敏者。  
曾於接種一劑 GARDASIL 後出現過敏症狀者，不可再接種後續劑次的 GARDASIL。

#### 注意事項

##### 一般注意事項

和任何疫苗一樣，接種 GARDASIL 疫苗可能無法對所有的疫苗接種者都產生保護作用。

本疫苗並不適用於治療活動性生殖器疣、子宮頸癌、子宮頸上皮內贅瘤(CIN)、外陰上皮內贅瘤(VIN)或陰道上皮內贅瘤(VaIN)。

本疫苗並無法預防非由人類乳突病毒(HPV)所引起的病變。

GARDASIL 並未證實可預防由非疫苗 HPV 型別所引起的病變。

和所有的注射用疫苗一樣，應隨時備妥適當的醫療措施，以防施打疫苗後發生罕見的過敏性反應。

最近或現在有發燒性疾而須決定是否接受或延遲疫苗接種時，主要的依據為症狀的嚴重程度及其病因。輕度發燒本身和輕微的上呼吸道感染通常並非接種疫苗的禁忌。

免疫反應性因接受免疫抑制治療、基因缺陷、感染人類免疫不全病毒(HIV)或其它原因而出現減弱現象者，接受主動性免疫接種後所產生的抗體反應可能會降低(參見注意事項欄中的藥物交互作用)。

和其它的肌肉注射劑一樣，患有血友病或血小板減少症等出血性疾病的患者或正在接受抗凝血治療的患者都不可接種 GARDASIL，除非其潛在效益明顯超越施打疫苗的風險。如果決定要為此類病患施打 GARDASIL，應採取必要的措施，以避免注射後出現血腫的風險。

##### 病患、父母或監護人須知

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

健康照護人員應於每次施打疫苗時將疫苗接種須知提供給病患、父母或監護人。

健康照護人員應將接種疫苗的效益和風險告知病患、父母或監護人。關於接種疫苗的風險，請參見注意事項與不良反應。

GARDASIL 並不建議用於孕婦。

健康照護人員應告知病患、父母或監護人，除非發生禁忌症否則皆應完成整個免疫接種系列的重要性。

應告知病患、父母或監護人，如果發生任何不良反應，應立即向健康照護人員通報。

##### 藥物交互作用

##### 與其它疫苗併用

臨床研究的結果顯示，GARDASIL 可與基因重組 B 型肝炎疫苗同時施打(於不同的注射部位)(參見臨床研究欄中的與其它疫苗併用的研究)。目前尚未研究過 GARDASIL 與其它疫苗併用。

##### 與荷爾蒙類避孕藥併用

在臨床研究中，有 13293 位接受第 7 個月後之追蹤的受試者(疫苗組=6644；安慰劑組=6649)曾使用荷爾蒙類避孕藥，整體使用時間為 17597 個人年數(person-years)(佔研究中之總追蹤時間的 65.1%)。在參與研究的人當中，使用或未使用荷爾蒙類避孕藥皆並未使 PPE 受試對象中的疫苗預防效果發生改變。

##### 與全身性免疫抑制劑併用

放射療法、抗代謝藥物、烷化劑、細胞毒性藥物、以及皮質類固醇(採用高於生理所需的劑量)等免疫抑制劑可能減弱接種者對疫苗所產生的免疫反應(參見注意事項欄中的一般注意事項)。

##### 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未評估過 GARDASIL 引發致癌性或基因毒性的可能性。

對母鼠施打一劑總蛋白含量為 120 mcg 的 GARDASIL (相當於較預期人類劑量高出近 300 倍的劑量)，結果對交配能力、生育力、或胚胎/胎兒的存活率皆無任何影響。

#### 懷孕

##### 妊娠分級：B

曾以高達人類劑量之 300 倍的劑量(依 mg/kg 計算)對母鼠進行生殖研究，結果並未發現任何顯示 GARDASIL 會使母體生育力減弱或對胎兒造成損害的證據。不過，目前仍不確知對孕婦施打 GARDASIL 是否會造成胎兒損害，或是否會影響生育能力。只有在明確必要的情況下才可對孕婦施打 GARDASIL。研究人員會利用大鼠進行試驗，藉以評估 GARDASIL 對胚胎/胎兒、斷奶前及斷奶後之發育的影響。一組大鼠於懷孕前施打 2 次 GARDASIL，再於器官發生期(懷孕第 6 天)與哺乳期第 7 天各施打一次 GARDASIL。另一組懷孕母鼠則僅於器官發生期(懷孕第 6 天)與哺乳期第 7 天施打 GARDASIL。每次皆以肌肉注射的方式為每隻大鼠施打 0.5 毫升的 GARDASIL (依 mg/kg 計算，較預期人類劑量高出近 300 倍)。結果在交配能力、生育力、受孕、分娩、哺乳、胚胎/胎兒或斷奶前及斷奶後的發育等方面皆未發現任何不良作用。在這項研究中，並未發現任何和疫苗有關的胎兒畸形現象或其它顯示此疫苗具致畸胎性的證據。此外，在子代的發育表徵、行為、繁殖能力或生育力等方面，也未發現任何和施打疫苗有關的影響。目前尚未研究過 GARDASIL 對雄性生育力的影響。

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

在臨床試驗期間，有 2266 位婦女(疫苗組 1115 位，安慰劑組 1151 位)曾懷孕一次以上。整體而言，在接種 GARDASIL 的受試者中，有不良結果的妊娠次數比例和接種安慰劑的受試者相當。整體而言，在接種 GARDASIL 或接種安慰劑的受試者中，分別有 40 位及 41 位(分別佔個別疫苗接種組中之所有懷孕受試者的 3.6%與 3.6%)於懷孕期間發生嚴重的不良反應。最常通報的事件為會導致必須剖腹生產的狀況(如分娩失敗、胎位不正、胎頭骨盆不對稱)、提早分娩(如流產先兆、提早破水)、以及妊娠相關病況(如子癩前症、劇吐)。在這兩個疫苗接種組中，發生此類事件的懷孕受試者比例大致相當。

在接種 GARDASIL 的受試者中有 15 例生下先天性畸形兒，在接種安慰劑的受試者中有 16 例生下先天性畸形兒。

研究人員並於進一步的分析中針對接種 1 劑 GARDASIL 或安慰劑後 30 天內或超過 30 天以上所發生之懷孕的結果進行評估。就接種疫苗後 30 天內懷孕的受試者而言，在 GARDASIL 接種組中有 5 例生下先天性畸形兒，而在安慰劑接種組中則沒有生下先天性畸形兒的病例。在接種疫苗後 30 天內懷孕之受試者中所發生的先天性畸形包括幽門狹窄、先天性巨結腸症、先天性腎盂積水、髖關節發育不全，以及畸形足。相反地，就接種疫苗後超過 30 天以上才懷孕的受試者而言，在 GARDASIL 接種組中有 10 例生下先天性畸形兒，而在安慰劑接種組中則有 16 例生下先天性畸形兒。研究中所觀察到的畸形種類(不論懷孕時間與疫苗接種時間的相對關係為何)和通常見於 16 至 26 歲之孕婦中的畸形種類大致相同。

##### 授乳

目前並不確知疫苗的抗原或疫苗所誘發的抗體是否會分泌到人類的乳汁中。由於許多藥物都會分泌到人類的乳汁，因此，對授乳婦女施打 GARDASIL 時應謹慎。

在臨床試驗的疫苗接種期間，共有 995 位授乳母親(疫苗組=500，安慰劑組=495)接種 GARDASIL 或安慰劑。授乳與未授乳母親的 GMTs 如下：

在授乳的母親中，抗 HPV 6 抗體的 GMT 為 595.9 (95% CI：522.5，679.5)，抗 HPV 11 抗體的 GMT 為 864.3 (95% CI：754.0，990.8)，抗 HPV 16 抗體的 GMT 為 3056.9 (95% CI：2594.4，3601.8)，而抗 HPV 18 抗體的 GMT 則為 527.2 (95% CI：450.9，616.5)。在接種疫苗期間未授乳的婦女中，抗 HPV 6 抗體的 GMT 為 540.1 (95% CI：523.5，557.2)，抗 HPV 11 抗體的 GMT 為 746.3 (95% CI：720.4，773.3)，抗 HPV 16 抗體的 GMT 為 2290.8 (95% CI：2180.7，2406.3)，而抗 HPV 18 抗體的 GMT 則為 456.0 (95% CI：438.4，474.3)。

整體而言，在接種 GARDASIL 或安慰劑的受試者中，分別有 17 名及 9 名嬰兒(分別佔接種 GARDASIL 或安慰劑期間餵哺母乳之受試者總數的 3.4%與 1.8%)發生嚴重的不良反應。這些不良反應皆未被研究人員認定為和疫苗有關。

在臨床研究中，母親接種 GARDASIL 並餵哺母乳的嬰兒在母親接種疫苗後 30 天內發生急性呼吸道疾病的病例數(n=6)要比母親接種安慰劑的嬰兒(n=2)多。這些研究顯示，在母親和餵哺母乳之嬰兒中的其它不良經驗的發生率方面，各疫苗接種組的表現大致相當。

##### 小兒之使用

目前尚未評估過 GARDASIL 在 9 歲以下之兒童中的安全性與預防效果。

##### 老年人之使用

目前尚未評估過 GARDASIL 在 26 歲以上之成人中的安全性與預防效果。

##### 不良反應

在 5 項臨床試驗中(其中 4 項為安慰劑對照試驗)，受試者分別於加入試驗當天及大約 2 個月後和 6 個月後施打 GARDASIL 或安慰劑。僅少數受試者(0.1%)因發生不良反應而中斷試驗。除了一項臨床試驗之外，在其它所有的臨床試驗中，每次施打 GARDASIL 或安慰劑之後都會使用疫苗接種紀錄卡(VRC)進行 14 天的監視，據以評估安全性。接受 VRC 輔助監視的受試者包括 5088 位加入試驗時之年齡為 9 至 26 歲並施打 GARDASIL 的女孩與婦女，以及 3790 位施打安慰劑的女孩與婦女。

##### 常見的不良反應

##### 與疫苗相關的常見不良反應

在 GARDASIL 女性接種者中之出現頻率至少為 1.0%且高於安慰劑接種者的疫苗相關不良反應如表 6 所示。

表 6、與疫苗相關的注射部位及全身性不良反應\*

不良反應 (接種疫苗後 1 至 5 天)	GARDASIL (N=5088) %	含鉅安劑 (N=3470) %	食鹽水安劑 (N=320) %
<i>注射部位</i>			
疼痛	83.9	75.4	48.6
腫脹	25.4	15.8	7.3
紅斑	24.6	18.4	12.1
搔癢	3.1	2.8	0.6

不良反應 (接種疫苗後 1 至 15 天)	GARDASIL (N = 5088)	安慰劑 (N = 3790)
	%	%
<b>全身性</b>		
發燒	10.3	8.6
嘔心	4.2	4.1
暈眩	2.8	2.6

\*在 GARDASIL 接種者中之出現頻率至少為 1.0% 且高於安慰劑接種者的疫苗相關不良反應。

**涵蓋所有原因的常見全身性不良反應**

在女性受試者中之出現頻率高於或等於 1.0%，且疫苗接種組中之發生率高於或等於安慰劑組的所有原因全身性不良反應如表 7 所示。

**表 7、涵蓋所有原因的常見全身性不良反應**

不良反應 (接種疫苗後 1 至 15 天)	GARDASIL (N=5088) %	安慰劑 (N=3790) %
發燒	13.0	11.2
嘔心	6.7	6.6
鼻咽炎	6.4	6.4
暈眩	4.0	3.7
腹瀉	3.6	3.5
嘔吐	2.4	1.9
肌痛	2.0	2.0
咳嗽	2.0	1.5
牙痛	1.5	1.4
上呼吸道感染	1.5	1.5
不適	1.4	1.2
關節痛	1.2	0.9
失眠	1.2	0.9
鼻充血	1.1	0.9

**各劑次注射部位不良反應評估**

針對女性受試者接種各劑次後之注射部位不良反應所進行的分析如表 8 所示。整體而言，有 94.3% 接種 GARDASIL 之受試者所發生的注射部位不良反應被判定為輕度或中度。

**表 8、接種各劑次後之注射部位不良反應的評估**

不良反應	疫苗 (發生率%)				含鋁安慰劑 (發生率%)				生理食鹽水安慰劑 (發生率%)				
	接種第1劑後	接種第2劑後	接種第3劑後	接種任一劑後	接種第1劑後	接種第2劑後	接種第3劑後	接種任一劑後	接種第1劑後	接種第2劑後	接種第3劑後	接種任一劑後	
疼痛	63.4	60.7	62.7	83.9	57.0	47.8	49.5	75.4	33.7	20.3	27.3	48.6	
	輕度/中度	62.5	59.7	61.2	81.1	56.6	47.3	48.9	74.1	33.3	20.3	27.0	48.0
	重度	0.9	1.0	1.5	2.8	0.4	0.5	0.6	1.3	0.3	0.0	0.3	0.6
腫脹*	10.2	12.8	15.1	25.4	8.2	7.5	7.6	15.8	4.4	3.0	3.3	7.3	
	輕度/中度	9.6	11.9	14.3	23.3	8.0	7.2	7.3	15.2	4.4	3.0	3.3	7.3
	重度	0.6	0.8	0.8	2.0	0.2	0.3	0.2	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
紅斑*	9.2	12.1	14.7	24.7	9.8	8.4	8.9	18.4	7.3	5.3	5.7	12.1	
	輕度/中度	9.0	11.7	14.3	23.7	9.5	8.3	8.8	18.0	7.3	5.3	5.7	12.1
	重度	0.2	0.3	0.4	0.9	0.3	0.1	0.1	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0

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

**各劑次發燒反應評估**

針對女孩及女性受試者接種各劑次後之發燒反應所進行的分析如表 9 所示。

**表 9、接種各劑次後之發燒反應的評估**

體溫 (°F)	疫苗 (發生率%)			安慰劑 (發生率%)		
	接種第1劑後	接種第2劑後	接種第3劑後	接種第1劑後	接種第2劑後	接種第3劑後
≥100 至 <102	3.7	4.1	4.4	3.1	3.8	3.6
≥102	0.3	0.5	0.5	0.3	0.4	0.6

**嚴重不良反應**

GARDASIL 臨床試驗期間，在 GARDASIL 組與安慰劑組合計 21464 名的受試者中(包括 9 至 26 歲的女孩和女性，以及 9 至 15 歲的男孩)，共有 102 名受試者通報於任一劑次疫苗接種後 1-15 天期間發生嚴重的不良反應。在 GARDASIL 組與安慰劑組中，最常通報(不考慮原因)的嚴重不良事件為：

- 頭痛 (GARDASIL 組 0.03%，安慰劑組 0.02%)
- 腸胃炎 (GARDASIL 組 0.03%，安慰劑組 0.01%)
- 盲腸炎 (GARDASIL 組 0.02%，安慰劑組 0.01%)
- 骨盤發炎疾病 (GARDASIL 組 0.02%，安慰劑組 0.01%)

有 1 個支氣管哮喘通報病例及 2 個氣喘通報病例被認定為任一劑次疫苗接種門診後 1-15 天期間所發生的嚴重不良反應。

**死亡**

在 21464 名參與臨床研究的男性和女性受試者中，共有 17 個死亡病例。這些通報事件和健康青少年及成年人口中的預期事件大致相當。最常見的死亡原因依次為交通意外(GARDASIL 接種組中有 4 例，安慰劑組中有 3 例)、用藥過量/自殺(GARDASIL 接種組中有 1 例，安慰劑組中有 2 例)、以及肺栓塞/深部靜脈血栓(GARDASIL 接種組中有 1 例，安慰劑組中有 1 例)。此外，在 GARDASIL 接種組中另有 2 個敗血症病例、1 個胰臟癌病例、以及 1 個心律不整病例，在安慰劑組中則另有 1 個窒息病例。

**全身性自體免疫疾病**

在臨床研究中，研究人員曾針對受試者於長達 4 年之追蹤期間所發生的新症狀進行評估。GARDASIL 接種組與安慰劑組中發生可能意味全身性免疫疾病之新症狀的受試人數如表 10 所示。

**表 10、加入 GARDASIL 臨床試驗後通報發生一項可能意味全身性免疫疾病之伴隨症狀的受試者摘要**

可能的自體免疫疾病	GARDASIL (N=11813)	安慰劑 (N=9701)
<b>特有病名</b>	<b>3 (0.025%)</b>	<b>1 (0.010%)</b>
幼年型關節炎	1	0
類風濕性關節炎	2	0
全身性紅斑性狼瘡	0	1
<b>其它病名</b>	<b>6 (0.051%)</b>	<b>2 (0.021%)</b>
關節炎	5	2
反應性關節炎	1	0

N=研究所收錄的受試人數

**其它疫苗併用的安全性**

有一項安慰劑對照研究曾針對 GARDASIL 與基因重組 B 型肝炎疫苗同時施打時的安全性進行評估。在同時接種兩種疫苗的受試者中，全身性不良反應或注射部位不良反應的發生率在統計學上皆未明顯高於單獨施打 GARDASIL 或 B 型肝炎疫苗的受試者。

**不良事件的通報**

應告知疫苗接種者或其父母/監護人，當發生任何不良反應時，務必向提供他們醫療服務的人員通報。醫療人員接獲通報時，應依相關規定向所屬醫院或衛生主管機關通報。行政院衛生署已建立全國藥物不良反應通報系統，接受接種任何疫苗後所發生之所有可疑不良事件的通報，可透過<http://adr.doh.gov.tw>進行線上通報。若需進一步的資訊，可撥打本公司免付費電話 0800 038 538。

**劑量與用法**

**劑量**

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

- 第一劑：一個選定的日期。
- 第二劑：第一劑的 2 個月後。
- 第三劑：第一劑的 6 個月後。

**用法**

GARDASIL 應以肌肉注射的方式施打於上臂的三角肌區域，或是大腿前外側區域較高的部位。

GARDASIL 不可注入血管內。皮下和皮內注射尚未經過研究，因此並不建議。

預充疫苗針筒僅供單次使用，且不應供一人以上使用。若採用單次使用的小瓶，每一個人必須單獨使用一套無菌的針筒與針頭。

疫苗應以原包裝使用；不須稀釋或重新調配。請遵照疫苗的建議劑量使用。

使用前請充分搖勻。在使用之前必須徹底搖勻，使疫苗保持懸浮液的状态。

在徹底搖動之後，GARDASIL 會形成白色的混濁液體。注射用的藥品在使用前應先目視檢查是否有微粒異物或變色的現象。如果該產品有顆粒存在或變色，請勿使用。

**單劑裝小瓶的使用**

使用一套不含防腐劑、殺菌劑和清潔劑的無菌針頭與針筒，從單劑裝小瓶中抽出 0.5 毫升劑量的疫苗。單劑裝小瓶一經刺穿之後，抽出的疫苗應立即使用，而小瓶則必須丟棄。

**預充疫苗針筒的使用**

將針筒中的全部內容物注入體內。

**包裝**

0.5 ml Vial，單一劑量包裝：1 支裝及 10 支裝

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

**貯存**

冷藏 在 2 到 8°C (36 到 46°F)、不可冷凍、避光儲存。

製造廠：美國默克藥廠 Merck & Co., Inc.

廠址：West Point, PA, USA

針筒裝包裝廠：荷蘭默沙東藥廠 MERCK SHARP & DOHME B.V.

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

小瓶裝包裝廠：澳洲默沙東藥廠 MERCK SHARP & DOHME (Australia) Pty. Limited

廠址：54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W. 2142 Australia

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市敦化南路二段 216 號 14 樓