



# 保蓆™人類乳突病毒第16/18型疫苗

## Cervarix™ Human Papillomavirus vaccine Type 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted)

衛署菌疫輸字第 000856 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-10-16

版次 2

廠商內部文件編號 GDS28/IP1022

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

每1劑(0.5毫升)含有：

人類乳突病毒第16型的L1蛋白 <sup>1</sup>	20微克
人類乳突病毒第18型的L1蛋白 <sup>1</sup>	20微克
3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) <sup>2</sup>	50微克
水合氫氧化鋁 <sup>2</sup>	0.5毫克Al <sup>3+</sup>

<sup>1</sup>利用一種桿狀病毒表現系統(Baculovirus Expression System)以DNA重組技術製造而得的非感染性類病毒粒子(VLPs)形式的L1蛋白。

<sup>2</sup>葛蘭素史克公司的專利AS04佐劑系統係由氫氧化鋁及3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL)所組成(參見10. 藥理特性)。

#### 1.2 賦形劑

氯化鈉(NaCl)、二水合磷酸二氫鈉(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)、注射用水。

#### 1.3 劑型

注射用懸浮液

#### 1.4 藥品外觀

Cervarix為混濁白色懸浮液。在貯存期間可能會形成白色的微粒沉澱物與澄清無色的上層液。

### 2 適應症

Cervarix 為一適合9-25歲女性施打之疫苗，可用以預防致癌性人類乳突病毒(HPV)第16型、第18型所引起之病變：

- 子宮頸癌
- 第2級與第3級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)和子宮頸原位腺癌(AIS)
- 第1級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)
- 第1級外陰上皮內贅瘤及第1級陰道上皮內贅瘤(VIN/VaIN)

Cervarix亦可用於26歲以上女性預防致癌性人類乳突病毒(HPV)第16型、第18型所引起之第1級子宮頸上皮內贅瘤(CIN)。

### 3 用法及用量

疫苗接種時程根據受試者年齡而定。

首次注射年齡	接種時程
9到14歲	2劑(每劑0.5毫升)·第二劑在接種第一劑後5-13個月間施打 或3劑(每劑0.5毫升)·在第0、1和6個月接種*
15歲以上	3劑(每劑0.5毫升)·在第0、1和6個月接種**

\*假如第二劑在第一劑接種後5個月內施打，則需再施打第三劑。

\*\*若有必要調整疫苗接種時程，則可以在第一劑之後的1與2.5個月之間給予第二劑，同時在第一劑之後的5至12個月之間給予第三劑。

雖然接種追加劑的必要性尚未確立，但曾在施打一劑刺激劑量(challenge dose)之後觀察到出現免疫記憶反應(anamnestic response)的現象(參見10. 藥理特性)。

建議第一劑接種Cervarix的人應以Cervarix完成接種程序(參見警語)。

由於缺乏安全性及免疫原性資料，目前不建議9歲以下兒童使用Cervarix。

Cervarix應以肌肉注射的方式施打於上臂三角肌部位(參見5.1 警語/注意事項與7. 交互作用)。

#### 4 禁忌

Cervarix不可用於已知對此疫苗之任何成分過敏者(參見1.1 有效成分及含量與1.2 賦形劑)。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

在施打疫苗之前，最好先審閱接種者的病歷(特別是有關其先前之疫苗接種與可能發生之不良事件的記錄)，並進行臨床診察。

和所有的注射用疫苗一樣，應隨時備妥適當的醫療與監督措施，以防接種此疫苗之後發生極罕見的過敏性反應。

在施打任何疫苗之後(甚至之前)都可能會因對針頭注射產生心理性反應而發生暈厥(昏倒)的現象。因此一定要在適當的場所施打疫苗，以免因昏倒而受傷。

和其它疫苗一樣，有急性嚴重發燒性疾病的病人應延後接種Cervarix。不過，如果只是出現像感冒這類的輕度感染，並不須因而延後接種疫苗。

在任何情況下都不可以靜脈注射或皮內注射的方式施打Cervarix。目前並無任何經皮下注射授予Cervarix的相關資料。

和其它的肌肉注射用疫苗一樣，為患有血小板減少症或任何凝血障礙的病人施打Cervarix時應小心，因為這些病人在接受肌肉注射之後可能會發生出血的現象。

和其它任何疫苗一樣，並非所有的接種者都會產生具保護性的免疫反應。

Cervarix是一種預防性疫苗。此疫苗並不能用於預防接種疫苗時已存在之HPV相關病變的惡化。Cervarix並不能預防所有的致癌性HPV類型(參見10.2 藥效藥理特性)。接種疫苗乃是初級預防的一環，因此並不能取代定期的子宮頸篩檢(次級預防)，也不能取代其它用以避免感染HPV及性病的預防措施。

除了感染無症狀人類免疫不全病毒(HIV)的病人有免疫原性資料外(參見10.2 藥效藥理特性)，目前並無任何對免疫反應能力減弱的病人(如Human Immunodeficiency virus的病人或正在

接受免疫抑制治療的病人)使用Cervarix的資料。此類病人可能無法產生足夠的免疫反應。保護作用的持續時間目前尚未充分確立。目前的觀察結果顯示，保護效果的持續時間可長達接種第1劑後9.4年。確立保護效果之持續時間的長期研究目前正在進行當中(參見10.2 藥效藥理特性)。

### 5.3 操作機械能力

目前尚未進行過任何探討此疫苗對駕駛能力或機械操作能力之影響的研究。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

目前並未特別進行過對孕婦施打本疫苗的研究。在取得藥證許可前的臨床研發期間，曾有受試者懷孕的報告。研究人員曾在大鼠的試驗中評估過Cervarix對胚胎/胎兒、周產期及出生後之存活率與發育的影響。在此類動物研究中，無任何跡象顯示Cervarix會對生殖力、懷孕、胚胎/胎兒的發育、分娩或出生後的發育造成直接或間接的傷害。

從臨床試驗、懷孕資料庫和流行病學試驗中的懷孕婦女資料中，並無發現接種Cervarix會增加新生兒包括生育缺陷在內的不正常情況。並無足夠的資料顯示接種Cervarix是否會增加流產的風險。預計懷孕或懷孕婦女應將接種疫苗的時間延後到懷孕狀態結束之後。

### 6.2 哺乳

目前尚未有臨床研究評估母親接種Cervarix對餵哺母乳之嬰兒的影響。

只有在潛在效益超越可能面臨之風險時，才可於餵哺母乳期間使用Cervarix。

大鼠試驗的血清學數據顯示，在授乳期間，抗HPV16型抗體與抗HPV18型抗體可能會經由乳汁轉移到仔鼠身上。不過，目前並不確知疫苗所誘發的抗體是否會分泌至人類的乳汁。

## 7 交互作用

### 和其他疫苗併用

Cervarix可與下列任何疫苗同時接種：抗原減量的白喉-破傷風-無細胞性百日咳疫苗(dTpa)、去活性小兒麻痺病毒疫苗(IPV)，以及dTpa-IPV混合疫苗；A、C、W-135及Y型接合型流行性腦脊髓膜炎疫苗(MenACWY-TT)、A型肝炎(去活性)疫苗(HepA)、B型肝炎(核糖體去氧核糖核酸(rDNA))疫苗(HepB)及HepA-HepB混合疫苗。

同時給予Cervarix及Twinrix (HepA-HepB混合疫苗)時，已顯示對於HPV與A型肝炎抗原的抗體反應並未表現出臨床上的相關干擾。B型肝炎抗體(Anti-HB)幾何平均抗體效價在合併給予時較低，但是由於血清保護率未受影響，因而不清楚此項觀察的臨床顯著性。達到B型肝炎抗體(Anti-HB)  $\geq 10$  mIU/ml的合拼接種疫苗受試者比例為98.3%，而單獨接受Twinrix時的此項比例則為100%。

如果要將Cervarix和另一種注射用疫苗同時施打，一定要施打於不同的注射部位。

### 和荷爾蒙類避孕藥併用

在臨床預防效果研究中，接種Cervarix的婦女約有60%同時也在使用荷爾蒙類避孕藥。並無任何證據顯示使用荷爾蒙類避孕藥會對Cervarix的預防效果造成任何影響。

### 和全身作用性免疫抑制藥物併用

和其它疫苗一樣，接受免疫抑制治療的病人可能無法產生足夠的免疫反應。

## 8 副作用/不良反應

## 8.1 臨床重要副作用/不良反應

臨床研究的數據

在臨床研究中，曾針對近16,000名9-72歲的受試者施打了45,000劑左右的Cervarix。追蹤這些受試者，藉以評估此疫苗的安全性。

接種疫苗後最為常見的反應為注射部位疼痛；在所有的疫苗劑次中，有78%於施打之後發生此類反應。這些反應的嚴重性大部份都是輕至中度，且持續時間並不長。

被認為至少可能和接種疫苗有關的不良反應已依照發生頻率分類如下。

發生頻率的表示方式為：

極常見 ( $\geq 1/10$ )

常見 ( $\geq 1/100$ 至 $<1/10$ )

不常見 ( $\geq 1/1,000$ 至 $<1/100$ )

罕見 ( $\geq 1/10,000$ 至 $<1/1,000$ )

感染與寄生蟲侵染：

不常見：上呼吸道感染

血液與淋巴系統疾患：

不常見：淋巴結病變

神經系統疾患：

極常見：頭痛

不常見：頭暈

胃腸道疾患：

常見：胃腸道症狀，包括噁心、嘔吐、腹瀉及腹痛

皮膚及皮下組織疾患：

常見：發癢/搔癢、皮疹、蕁麻疹

肌肉骨骼及結締組織疾患：

極常見：肌痛

常見：關節痛

全身性症狀與注射部位反應：

極常見：注射部位反應，包括疼痛、發紅、腫脹、疲倦

常見：發燒( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )

不常見：其它注射部位反應，如硬結、局部感覺異常

上市後的使用

免疫系統疾患：

罕見：過敏反應(包括全身過敏性與類過敏性反應)、血管水腫

神經系統疾患：

罕見：對注射產生暈厥反應或血管迷走神經性反應，有時會伴隨出現強直陣攣性運動。

## 9 過量

現有資料不足

持續感染致癌性HPV類型已證實是幾乎全世界所有子宮頸癌病例的主要導因。

Cervarix是一種將致癌性HPV第16/18型之主要外殼L1蛋白經高度純化而得之類病毒粒子(VLPs)所製成的非感染性基因重組疫苗。由於VLPs不含病毒DNA，因此並不會感染細胞、複製或導致疾病。動物研究顯示，L1 VLP疫苗的效果主要是源自引發體液免疫反應及細胞免疫記憶所產生的作用。

Cervarix係以AS04做為佐劑。臨床試驗證實，和僅使用鋁鹽[Al(OH)<sub>3</sub>]做為佐劑的相同抗原相比較，AS04可引發較高且長期的免疫反應。

侵入性子宮頸癌包括子宮頸鱗狀細胞癌(84%)與腺癌(16%，在實施篩檢計劃的已開發國家中最高可達20%)。

在全世界所有的區域中，有70%左右的子宮頸癌、90%的肛門癌、70%的HPV相關高級別外陰(VIN 2/3)與陰道上皮內贅瘤(VaIN 2/3)與78%的HPV相關高級別肛門(AIN 2/3)上皮內贅瘤可歸因於HPV第16/18型。其它的致癌性HPV類型(HPV-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68型)也會導致肛門生殖器癌。HPV-16、-18、-45與-31型是子宮頸鱗狀細胞癌(約76%)與腺癌(約91%)中最常檢出的4種類型。

#### 出現免疫記憶反應的證據

於施打第一劑疫苗平均6.8年後再施打一劑刺激劑量(challenge dose)，可於第7天誘發對HPV-16型與HPV-18型的抗體記憶反應(依據ELISA分析及類病毒粒子中和作用分析的評估結果)。施打刺激劑量一個月後所達到的GMTs要高於完成基礎疫苗接種程序一個月後所達到的GMTs。通過ELISA還觀察到HPV-31和HPV-45的抗體記憶反應。

## 10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：乳突病毒疫苗，J07BM02

### 預防效果

#### 15至25歲婦女的臨床療效

曾在兩項合計涵蓋19,778位15至25歲之婦女的對照性、雙盲、隨機臨床試驗(HPV-001/007與HPV-008)中，評估過Cervarix的預防功效。

臨床試驗HPV-001/007係於北美洲和拉丁美洲進行，臨床試驗HPV-023 追蹤來自於HPV-001/007試驗的巴西世代族群，研究的納入條件為：

- 子宮頸樣本的致癌性HPV DNA (第16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66與第68型)檢測呈陰性反應
- HPV第16、18型的血清抗體檢驗呈陰性反應
- 細胞學檢查結果正常

這些特性所代表的是推測在接種疫苗前未曾接觸過致癌性HPV類型的族群。

臨床試驗HPV-008係於北美洲、拉丁美洲、歐洲、亞太地區和澳洲進行。在施打疫苗前先收集樣本進行致癌性HPV DNA (HPV第16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66與第68型)檢測與HPV-16型及HPV-18型抗體血清檢測。然後在不考慮疫苗接種前的細胞學檢查結果及HPV的血清學與DNA狀態的情況下為婦女施打疫苗。這些特性所代表的是包含有證據顯示過去及(或)目前曾感染HPV之婦女在內的族群。

和在任何預防效果研究中一樣，開始即感染某一特定HPV類型的受試者即不適合進行該類型的預防效果評估。

在臨床試驗中係採用第2級與第3級的子宮頸上皮內贅瘤(CIN2/CIN2+)做為子宮頸癌的替代指標

持續至少6個月以上的感染也已證實是子宮頸癌的相關替代指標之一。雖然CIN第1級並非子宮頸癌的替代指標，但此類病變也須予以追蹤。

### 1. 在未曾感染致癌性HPV型別之族群中的HPV第16/18型感染預防效果(研究HPV-001/007/023)

HPV-001/007研究(全體受試對象，亦即至少接種一劑疫苗的婦女)中對HPV-16型及(或)HPV-18型(HPV-16/18型)所造成之組織學終點評估指標的預防效果如表1所示。

表1：疫苗對HPV-16/18型所引發之CIN2+與CIN1+的預防效果

HPV-16/18型終點指標	Cervarix N = 481	對照組(鋁鹽) N = 470	預防效果(% (95% CI)
	病例數		
CIN2+(1)	0	9	100% (51.3;100)
CIN1+(2)	0	15	100% (73.4;100)

(1)子宮頸上皮內贅瘤第2級和更高級別的病變  
(2)子宮頸上皮內贅瘤第1級和更高級別的病變

對HPV-16/18型細胞學變異的預防效果為96.7% (95% CI : 87.3;99.6)。

在採用6個月及12個月之定義的情況下，對HPV-16/18型持續感染的預防效果分別為98.2% (95% CI : 89.5;100)與96.9% (95% CI : 81.4;99.9)。

在HPV-023研究中，受試婦女(N=437)必須接受自施打第一劑後算起長達9.4年(約113個月)的預防效果追蹤。在接種疫苗的婦女中沒有與HPV-16/18型相關的感染或病理組織病灶的新個案出現。在對照組中，有4位婦女發生6個月的持續性感染，有1位發生12個月的持續性感染和1位出現與HPV-16/18型相關的CIN1+。

在HPV-001/007/023的綜合描述性分析中，對HPV-16/18型的預防效果為91.0% (95% CI : 80.2;96.5)，對HPV-16/18型的6個月持續感染的預防效果分別為96.8% (95% CI : 80.4;99.9)。

雖然和對照組一樣，在接種疫苗的婦女中也有不斷接觸到HPV感染的現象，但並無任何證據顯示疫苗的保護效果會因而有所減弱。

### 2. 疫苗在有證據顯示過去及(或)目前曾感染HPV之婦女中的預防效果(研究HPV-008)

#### 2.1 在未曾感染HPV第16/18型之婦女中的預防效果

在HPV-008研究中，主要預防功效分析的進行對象為計劃書預設族群(ATP族群：包括接種3劑疫苗且於第0與第6個月時皆未檢出相關HPV類型的婦女)與整體疫苗接種族群(TVC-1族群：包括至少接種1劑疫苗且於第0個月時未檢出相關HPV類型的婦女)。

這兩個族群都包含基礎期之細胞學檢查結果正常或有低度變異的婦女，且僅排除出現高度細胞學變異的婦女(0.5%)。

此外，也針對範圍更廣的全體疫苗接種族群(TVC)與TVC naïve族群進行療效分析。

在研究HPV-008中，基礎期時約有26%的婦女有證據顯示目前及(或)先前曾經感染HPV-16/18型，並有不到1%的婦女在HPV-16型與HPV-18型的HPV DNA檢測中皆呈陽性反應。

HPV-008試驗的最終分析為事件導向型式，即當ATP族群至少累計36件與HPV-16/18型相關的CIN2+個案時進行。第1劑接種後的平均追蹤時間大約39個月。

4年追蹤期結束時(亦即：第1劑接種後48個月)進行試驗結束分析，並納入TVC內所有的受試者

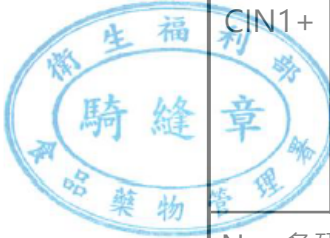
計計畫書預設分析的結果顯示，疫苗在ATP與TVC-1族群中對HPV-16/18型所引起之CIN1+與CIN2+的預防效果皆具有統計學上的意義。

進一步的探查發現，許多CIN3+、CIN1+與CIN2+病例的病灶中都檢出多種致癌性HPV類型。為了將最可能引發病變的HPV類型和只是暫時相關的HPV類型區別開來，研究人員另外進行了一種HPV類型指定分析(探索性分析)。除了在病灶中所檢出的類型之外，HPV類型指定分析將前述兩次細胞學檢驗樣本中至少有一次透過聚合酶連鎖反應法(PCR)檢出的HPV類型也納入考慮。以這種HPV類型限定分析為基礎，未被認為在試驗期間感染HPV-16型或HPV-18型所引起的病例(包括疫苗組與對照組中的病例)便被排除於分析之外。

這兩種分析(即計畫書預設分析與HPV類型指定分析)的結果如表2所示。

表2：疫苗對HPV-16/18型所引起之CIN1+、CIN2+與CIN3+的預防效果

HPV 16/18型終點指標		最終試驗分析					試驗結束分析				
		Cervarix		對照組		預防效果% (96.1% CI)	Cervarix		對照組		預防效果% (95% CI)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
計畫書預設分析(ATP與TVC-1)											
CIN3+	ATP <sup>(1)</sup>	734 4	2	731 2	10	80.0% (0.3; 98.1)	733 8	2	730 5	24	91.7% (66. 6;99.1)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	804 0	2	808 0	22	90.9% (60. 8;99.1)	806 8	2	810 3	40	95.0% (80. 7;99.4)
CIN2+	ATP <sup>(1)</sup>	734 4	4	731 2	56	92.9% (79. 9;98.3)	733 8	5	730 5	97	94.9% (87. 7;98.4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	804 0	5	808 0	91	94.5% (86. 2;98.4)	806 8	6	810 3	135	95.6% (90. 1;98.4)
CIN1+	ATP <sup>(1)</sup>	734 4	8	731 2	96	91.7% (82. 4;96.7)	733 8	12	730 5	165	92.8% (87. 1;96.4)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	804 0	11	808 0	135	91.8% (84. 5;96.2)	806 8	15	810 3	210	92.9% (88. 0;96.1)
HPV類型指定分析(探索性分析)(ATP與TVC-1)											
CIN3+	ATP <sup>(1)</sup>	734 4	0	731 2	8	100% (36.4; 100)	733 8	0	730 5	22	100% (81. 8;100)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	804 0	0	808 0	20	100% (78.1;100)	806 8	0	810 3	38	100% (89. 8;100)
CIN2+	ATP <sup>(1)</sup>	734 4	1	731 2	53	98.1% (88. 4;100)	733 8	1	730 5	92	98.9% (93. 8;100)
	TVC-1 <sup>(2)</sup>	804 0	2	808 0	87	97.7% (91. 0;99.8)	806 8	2	810 3	128	98.4% (94. 3;99.8)



CIN1+	ATP(1)	734 4	2	731 2	90	97.8% (91.4;99.8)	733 8	3	730 5	154	98.1% (94.3;99.6)
	TVC-1(2)	804 0	5	808 0	128	96.1% (90.3;98.8)	806 8	6	810 3	196	97.0% (93.3;98.9)

N = 各研究組所收錄的受試者人數

n = 病例數

(1) 接種3劑疫苗，且第0個月時，相關HPV類型(HPV-16型或HPV-18型)的DNA檢測和血清檢測均呈陰性反應，第6個月時則為DNA檢測呈陰性反應。

(2) 至少接種1劑疫苗，第0個月時，相關HPV類型(HPV-16型或HPV-18型)的DNA檢測呈陰性反應，血清檢測也呈陰性反應。

此外，進行最終試驗分析時，各項分析的結果都顯示，在這兩個族群中，疫苗對HPV-16型與HPV-18型個別引起的CIN2+都可呈現出具統計意義的預防效果。

另外也評估了疫苗對HPV-16/18型所引起之6個月與12個月持續感染及細胞學變異( $\geq$ ASCUS)的預防效果。在這兩個族群中，疫苗對各個終點評估指標所呈現的預防效果都具有統計意義：

最終試驗分析時：

- 6個月持續感染：在ATP族群中為94.3% (91.5;96.3)，在TVC-1族群中為90.2% (87.3;92.6)
- 12個月持續感染：在ATP族群中為91.4% (86.1;95.0)，在TVC-1族群中為85.3% (79.9;89.4)
- 細胞學變異( $\geq$ ASCUS)：在ATP族群中為89.0% (84.9;92.1)，在TVC-1族群中為86.7% (82.8; 89.8)

試驗結束分析時：

- 6個月持續感染：在ATP族群中為94.3% (92.0;96.1)，在TVC-1族群中為91.0% (88.5;93.0)
- 12個月持續感染：ATP族群中為92.9% (89.4;95.4)，在TVC-1族群中為88.2% (84.5%;91.2%)
- 細胞學變異( $\geq$ ASCUS)：在ATP族群中為90.7% (87.8;93.1)，在TVC-1族群中為88.6% (85.6;91.0)

最終試驗分析時，在這兩個族群中，疫苗對HPV-16/18型所引起的VIN1+ (外陰上皮內贅瘤第1級和更高級別的病變)或VaIN1+ (陰道上皮內贅瘤第1級和更高級別的病變)都可呈現出具統計意義的預防效果：在ATP族群中為80.0% (96.1% CI : 0.3;98.1)，在TVC-1族群中為83.2% (96.1% CI : 20.2;98.4)。試驗結束分析時，ATP族群中疫苗對HPV-16/18型所引起的VIN1+或VaIN1+之預防效果為75.1% (95% CI : 22.9;94.0)，在TVC-1族群中為77.7% (95% CI : 32.4;94.5)。試驗結束分析時，ATP族群中疫苗組與HPV 16型或HPV 18型相關的VIN2+或VaIN2+有2例，而對照組內有7例。試驗的檢定力不足，無法針對以上終點評估指標，展現疫苗組與對照組之間的差異性。

對受試者進入研究時在HPV DNA檢測中呈陽性反應之HPV類型所引起的疾病，並無任何證據顯示可產生預防的效果。不過，對接種疫苗前已感染其中一種疫苗相關HPV類型的人，仍可預防另一種疫苗HPV類型所引起的臨床疾病。

## 2.2疫苗對HPV相關疾病負擔的整體影響

研究HPV-008曾針對不考慮病灶中之HPV DNA類型並依基礎HPV DNA及血清檢測狀態進行分



層的整體疫苗預防效果進行評估。

在包含所有接種疫苗婦女的TVC與TVC naïve族群中，已證實疫苗對CIN3+、CIN2+與CIN1+均具備預防效果(表3)。相同族群別中亦證實Cervarix對於減少局部子宮頸治療(線圈電燒切除術、錐狀切除術、開刀手術或雷射手術)方面具備效果(表3)。

除此之外，HPV-008 研究中也觀察到在不考慮病灶中之HPV DNA類型下，疫苗對原位腺癌(adenocarcinoma in situ)具有顯著的預防效果：在TVC naïve族群中為100% (95% CI：31.0;100.0)和在TVC族群中為76.9% (95% CI：16.0;95.8)

TVC naïve族群為TVC族群的次族群，包含基期細胞學檢查結果正常，且在14種致癌性HPV類型(HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68型)的DNA檢查均呈陰性以及HPV-16型與HPV-18型呈血清陰性的婦女。

表3：不考慮病灶中之HPV DNA類型，也不考慮最初之血清檢測狀態的疫苗預防效果

HPV 16/18型終點指標		最終試驗分析					試驗結束分析				
		Cervarix		對照組		預防效果% (96.1% CI)	Cervarix		對照組		預防效果% (95% CI)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
CIN3+	TVC naïve <sup>(1)</sup>	5449	3	5436	23	87.0% (54.9;97.7)	5466	3	5452	44	93.2% (78.9;98.7)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	77	8682	116	33.4% (9.1;51.5)	8694	86	8708	158	45.6% (28.8;58.7)
CIN2+	TVC naïve <sup>(1)</sup>	5449	33	5436	110	70.2% (54.7;80.9)	5466	61	5452	172	64.9% (52.7;74.2)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	224	8682	322	30.4% (16.4;42.1)	8694	287	8708	428	33.1% (22.2;42.6)
CIN1+	TVC naïve <sup>(1)</sup>	5449	106	5436	211	50.1% (35.9;61.4)	5466	174	5452	346	50.3% (40.2;58.8)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	451	8682	577	21.7% (10.7;31.4)	8694	579	8708	798	27.7% (19.5;35.2)
局部子宮頸治療	TVC naïve <sup>(1)</sup>	5449	26	5436	83	68.8% (50.0;81.2)	5466	43	5452	143	70.2% (57.8;79.3)
	TVC <sup>(2)</sup>	8667	180	8682	240	24.7% (7.4;38.9)	8694	230	8708	344	33.2% (20.8;43.7)

N = 各研究組所收錄的受試者人數

n = 病例數

(1) TVC-naïve：包含所有基期細胞學檢查正常，且在14種致癌性HPV類型的DNA檢查均呈陰性以及HPV-16型與HPV-18型呈血清陰性的疫苗接種(至少接種1劑疫苗)受試者。

(2) TVC：包含所有接種疫苗的受試者(至少接種1劑疫苗)。

### 2.3對HPV-16型及HPV-18型以外之致癌性HPV類型所造成之感染的預防效果

在研究HPV-008中，曾針對ATP與TVC-1族群評估疫苗對12種非疫苗致癌性HPV類型(HPV-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68型)的預防效果。最終試驗分析時，證實疫苗對HPV第16型與第18型以外之所有HPV類型(HPV-31、-33、-35、-39、-45、-51、-52、-56、-58、-59、-66、-68型)所引起之CIN2+的綜合預防效果也具有統計意義；在ATP族群中為54.0% (96.1% CI : 34.0;68.4)，在TVC-1族群中為46.0% (96.1% CI : 27.0;60.3)。試驗結束分析時，ATP族群疫苗對HPV第16型與第18型以外之所有HPV類型所引起之CIN2+的綜合預防效果為46.8%(95% CI : 30.7;59.4)，在TVC-1族群中為40.8%(95% CI : 25.5;53.1)。

最終試驗分析時，觀察到疫苗對下列個別HPV類型所引起的6個月持續感染與CIN2+亦可呈現具統計意義的預防效果：

- 6個月持續感染：在ATP族群中為第31、33、45型；在TVC-1族群中為第31、33、45、51。
- CIN2+：在ATP族群中為第31、51、58型；在TVC-1族群中為第31、33、35、51型。

試驗結束分析時已累積更多個案，且ATP與TVC-1族群在6個月持續性感染與CIN2+方面均觀察到HPV第31、33、45與51型的95%CI下限大於0之結果。

#### 26歲以上婦女的臨床療效

在共納入5778名26至72歲(中位數：37.0歲)婦女的雙盲、隨機、第III期臨床試驗(HPV 015)中，已評估了Cervarix的療效。該試驗於北美、拉丁美洲、亞太地區與歐洲所進行，在接受第1劑Cervarix後7年，於研究結束時進行最終分析。

主要療效指標是結合病毒學及組織病理學的終點指標：HPV16/18型相關6個月持續感染及/或CIN1+。針對有關療效的ATP族群與TVC進行主要療效分析，其中TVC包括高達15%具有HPV相關感染或病史的女性的子群體。

研究結束時得到的疫苗療效總結於下表。

表4：試驗HPV-015研究結束時總結的疫苗療效

終點指標	ATP <sup>(1)</sup>			TVC <sup>(2)</sup>		
	Cervarix	對照組	預防效果% (96.2% CI)	Cervarix	對照組	預防效果% (96.2% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV16/18型						
6M PI及/或CIN1+	7/1,852	71/1,818	90.5% (78.6; 96.5)	93/2,768	209/2,778	56.8% (43.8; 67.0)
6M PI	6/1,815	67/1,786	91.4% (79.4; 97.1)	74/2,762	180/2,775	60.0% (46.4; 70.4)
ASC-US+	3/1,852	47/1,818	93.8% (79.9; 98.9)	38/2,727	114/2,732	67.3% (51.4; 78.5)
交叉保護力						
HPV-31 6M PI	10/2,073	29/2,090	65.8% (24.9; 85.8)	51/2,762	71/2,775	29.0% (<0; 52.5)
HPV-45	9/2,106	30/2,088	70.7%	22/2,762	60/2,775	63.9%

6M PI			(34.2; 88.4)			(38.6; 79.6)
HPV-31 ASC-US+	5/2,117	23/2,127	78.4% (39.1; 94.1)	34/2,727	55/2,732	38.7% (2.0; 62.3)
HPV-45 ASC-US+	5/2,150	23/2,125	78.7% (40.1; 94.1)	13/2,727	38/2,732	66.1% (32.7; 84.1)

N = 各組的受試者人數

n = 每組通報至少一項事件的受試者人數

6M PI = 6個月持續感染

CI = 信賴區間

ASC-US=意義不明的異型細胞(異常細胞學)

(1) 接種3劑疫苗，且第0個月時，相關HPV類型(HPV 16型和/或HPV 18型)的DNA檢測和血清檢測均呈陰性反應(除非另有說明)，第6個月時則為DNA檢測呈陰性反應。

(2) 至少一劑疫苗，不考慮第0月的HPV DNA及血清檢測狀態(除非另有說明)。包括15%曾患有HPV疾病/感染的受試者

### 疫苗誘發性免疫生成反應

用以檢測HPV-16型與HPV-18型所誘發之抗體反應的方法是一種和中和作用分析法(包括由美國國家癌症研究院發展出來的類病毒粒子中和作用分析法)密切相關的類型特異性ELISA分析法。

抗體從血清滲入子宮頸黏膜的現象已在臨床試驗中獲得證實。

研究人員曾針對超過5,000位9至55歲的女性受試者評估3劑Cervarix所誘發的免疫生成反應。

在臨床試驗中，原先呈血清陰性反應的受試者在接種第3劑疫苗的一個月後，有超過99%對HPV第16型與第18型皆產生血清轉換反應。疫苗所誘發之IgG抗體的幾何平均效價(GMT)要遠高於在先前曾受感染但HPV感染現象已經消退(自然感染)之婦女中所測得的濃度。接種疫苗之後，原先呈血清抗體陽性反應與呈血清抗體陰性反應之受試者所達到的濃度大致相當。

### 15至25歲之婦女中的免疫生成反應

在HPV 001/007研究中，曾針對接種疫苗時之年齡為15至25歲的婦女對HPV第16型與HPV第18型的免疫生成反應，進行最長達接種第1劑後76個月(自接種第1劑後算起)的評估。在HPV-023研究中，曾針對一組源自HPV-001/007研究的受試族群繼續評估此免疫反應至接種第一劑後9.4年。

在HPV-023研究中，接種第一劑疫苗9.4年後，依據ELISA分析或類病毒粒子中和作用分析(PBNA)的結果，有100%的婦女在HPV-16型與HPV-18型抗體的檢測中皆呈血清陽性反應。疫苗所誘發的HPV第16型與HPV第18型之IgG抗體幾何平均效價(GMT)皆於第7個月達到尖峰，然後會逐漸降低，並於第18個月達到穩定狀態，此後一直到追蹤終點(第113個月)期間皆無任何明顯的降低現象。在第113個月時，HPV第16型抗體與HPV第18型抗體的GMTs仍要比先前曾感染HPV但已獲得清除(自然感染)之婦女中所觀察到的抗體濃度高出至少10倍，並有100%的婦女在這兩種抗體的檢測中皆呈血清陽性反應。

在研究HPV-008中，長達48個月的免疫生成反應和在研究HPV-001/007中所見者大致相當。中和性抗體的動力學表現也大致相同。

將Cervarix在15至25歲之婦女中所呈現的預防效果延伸到其他年齡群

在一項匯集分析(HPV 029、030和048)中，分別有99.7%與100%的9歲女性在第三劑(第7個月)後對HPV 16與18型產生血清轉換反應，且GMT要比在10至14歲及15至25歲女性中所見者分

別高出至少1.4倍與2.4倍。

在兩項針對10至14歲之女童所進行的臨床試驗(HPV 012和013)中，完成第3劑疫苗接種(第7個月)後，所有的受試者對HPV 16與18型同時產生血清轉換反應，且GMT要比在15至25歲的婦女中所見者高出至少2倍。

在一項正在進行的臨床試驗(HPV 070)中，受試者為接受2劑疫苗(0、6個月或0、12個月)的9至14歲女童，所有受試者在第二劑一個月後對HPV 16型與18型同時產生血清轉換反應。顯示9至14歲女性接受2劑疫苗後的免疫反應不劣於15至25歲女性接受3劑後的免疫反應。

Cervarix的療效是根據觀察9至14歲接種疫苗女童的免疫生成反應資料所推測得出。

#### 26歲以上婦女的免疫反應持續時間

在針對26歲以上婦女所進行的第III期試驗(HPV 015)中，所有受試者在接種第3劑後一個月均發生血清轉換反應，於84個月的時間點，即：完成全部接種疫苗程序後78個月，原本血清陰性的婦女分別有99.3%與95.9%維持抗HPV 16型與抗HPV 18型抗體的血清陽性反應。抗體效價在第7個月達到最高，然後逐漸下降最長至第18個月，並且穩定達到平原期直到第84個月。

在另一項針對15至55歲婦女所進行的臨床試驗(HPV-014)中(15-25歲，229位；26-45歲，226位；46-55歲，211位)，所有的受試者在接種第3劑疫苗後(第7個月)對HPV 16型與18型同時產生血清轉換反應。然而，與15至25歲族群相比，26至55歲族群的GMT較低。

接種3劑並完成臨床試驗HPV-014的受試者(15-25歲，142位；26-45歲，172位；46-55歲，156位)在延伸試驗(HPV-060)中接受長達10年的追蹤。接種第1劑後10年，15至25歲組中100%的受試者、26-45歲組中99.2%的受試者和46-55歲組中96.3%受試者仍呈現HPV 16型血清陽性，99.2%、93.7%與83.8%呈現HPV 18型血清陽性。在所有年齡的組別中，HPV 16型的GMT為5-32倍、HPV 18型的GMT為3-14倍高於清除自然感染的婦女。

#### HIV感染婦女的免疫生成反應

有兩項臨床研究曾評估Cervarix的安全性和免疫原性：

1. 在南非進行的研究HPV-020中，有22位未感染HIV的受試者與42位已感染HIV的受試者(WHO臨床分期1；有進行免疫原性評估之ATP族群)接種Cervarix。
2. 研究HPV-019，這是一項在巴西、愛沙尼亞、印度和泰國針對289位(ATP族群=157位)未感染HIV和257位(ATP族群=166位)已感染HIV的15-25歲女性受試者所進行的Cervarix與四價HIV疫苗比較研究。

在進入研究時，這兩項研究中的HIV感染受試者都必須：沒有症狀，不論先前的臨床分期為何；在接受抗反轉錄病毒療法治療的情況下至少6個月未檢出病毒(亦即病毒量 $< 400$  copies/ml)(HPV-020)，或在接受高活性抗反轉錄病毒療法(HAART)治療1年的情況下至少6個月未檢出病毒(HPV-019)；未診斷出活動性結核病(TB)或沒有正在接受TB治療；CD4細胞計數 $> 350$  cells/mm<sup>3</sup> (僅HPV-019)。

在這兩項研究中，就ATP族群的2種抗原而言，感染HIV並接種Cervarix之受試者的第7個月血清轉換率皆為100%。在HPV-019中，就HPV-16抗體而言，接種Cervarix後第24個月的血清陽性率為100%，就HPV-18抗體而言則為 $> 96\%$ 。

在這兩項研究中，感染HIV之受試者的抗體GMCs比HIV陰性的受試者低(95%信賴區間無重疊)。在HPV-019中，在7個月的HIV感染者中，與四價HPV疫苗相比，Cervarix證明了對HPV-16和HPV-18抗原的免疫反應(中和抗體的GMT比率)均優越(此試驗中和抗體的檢測方法為類病毒粒子中和作用分析法[PBNA])。目前並不確知這些觀察結果的臨床關聯性。在預防感染HIV之婦女發生持續感染或癌前病變方面，目前並無任何相關的臨床療效資料。

在感染HIV之婦女所觀察到的Cervarix的反應原性與安全性資訊，和健康受試者的已知安全性資訊相符(參見8. 副作用/不良反應)。

### 10.3 臨床前安全性資料

在探討安全性藥理學、急性與重複劑量毒性、局部耐受性、生殖與發育毒性(直到哺乳期結束)試驗中所獲得的非臨床資料顯示，本疫苗並不會對人體造成任何特殊傷害。

### 11 藥物動力學特性

疫苗不須進行藥物動力學特性評估。

### 12 臨床試驗資料

參見10.2 藥效藥理特性

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

裝有0.5毫升懸浮液的預充填注射針筒(第I型玻璃)，附有一推桿活塞(丁基橡膠)及一個橡膠前蓋，附針頭。

裝有0.5毫升懸浮液並附有瓶塞(丁基橡膠)的小瓶(第I型玻璃)。

預充填注射針筒的前蓋及橡膠推桿活塞和小瓶之瓶塞皆非天然橡膠乳膠製成。

並非每一國家都會上市所有的包裝規格。

#### 13.2 效期

本疫苗的有效日期標示於標籤及外盒上。

#### 13.3 儲存條件

請貯存於冰箱中(2°C – 8°C)。切勿冷凍。

請存放於原始外盒中，以避免光線照射。

儲存條件標示於包裝。

#### 13.4 儲存注意事項

將Cervarix自冰箱中取出後應儘快施打。

現有的安定性數據顯示，單劑裝的Cervarix如果存放於冰箱之外，在8°C至25°C的溫度下可維持安定達3天，且仍可施打，在25°C至37°C的溫度下可維持安定達1天。

### 14 病人使用須知

小瓶或預充填注射針筒中的疫苗在貯存期間可能會形成白色的微粒沉澱物與澄清無色的上層液。這並不表示出現變質的現象。

準備施打時，搖動前與搖動後都應目視檢查針筒/小瓶的內容物中是否有任何微粒異物及(或)物理外觀異常的現象。

如果發現任一異常現象，即應將此疫苗丟棄不用。

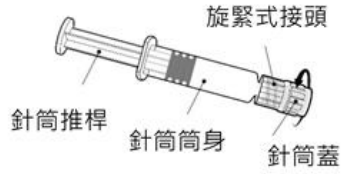
本疫苗在使用前應先充分搖勻。

### 15 其他

#### 不相容性

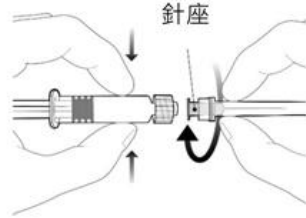
由於缺乏相容性方面的研究，因此不可將本疫苗和其它藥品混合使用。

#### 預充填注射針筒使用指示



握住針筒筒身，請勿握住針筒推桿。

逆時鐘方向旋轉將針筒蓋轉下來。



將針頭裝上針筒。針座接上旋緊式接頭後順時鐘轉 4 分之 1 圈，直到感到鎖緊為止。

勿將針筒推桿拉出筒身外，如發生此情形請勿施打該疫苗。

**廢棄物處置**

任何未使用的疫苗或廢棄物都應依照當地的規定處理。

Trade marks are owned by or licensed of to the GSK group of companies.

©2023 GSK group of companies or its licensor

版本編號：GDS28/IPI022

核發日期：2022年8月12日

**製造廠**

製造廠(調液、充填及包裝作業)  
) : GlaxoSmithKline Biologicals  
S.A.

Parc de la Noire Epine, Avenue Fleming 20, Wavre, 1300,  
Belgium

放行廠：GLAXOSMITHKLINE  
BIOLOGICALS S.A.

89 RUE DE L'INSTITUT 1330 RIXENSART-BELGIUM

委託包裝廠(貼標作業)：裕利股份  
有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

**藥商**

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司  
台灣分公司

臺北市中正區忠孝西路一段66號23樓