



# 彰基藥訊

CCH Pharmacy Newsletter

91

發行人：簡素玉 主編：彰化基督教醫院藥學部 總編：施雅分

程

國內  
郵資已付

彰化郵局許可號  
彰化字第878號  
雜誌

『無法投遞時請退回』

## 本期要目

簡介人類乳突病毒疫苗..... 廖淑貞藥師  
ICU常見注射劑以持續性靜脈輸注給予之簡便對照表..... 林雪香藥師

## 臨床藥學

# 簡介人類乳突病毒疫苗



■廖淑貞藥師 撰寫 ■陳慧如藥師 審閱

### 一、前言：

人類乳突病毒(Human Papillomavirus, HPV)疫苗：顧名思義是用來預防因人類乳突病毒引起之疾病的疫苗，人類乳突病毒是一種雙股DNA的濾過性病毒，已被證實與女性生殖道器官(如子宮頸、陰道和外陰)病變相關，它同時也會在身體其他部位，如肛門、陰莖與頭頸部等，引起鱗狀上皮癌<sup>(1)</sup>。

目前已知的HPV病毒類型已超過200種以上，約有100種能夠感染人類，其中40種會對人體之肛門生殖道黏膜造成感染。病毒可分為高危險性及低危險性兩大類型，至少有12種屬於高危險性病毒。高危險性病毒型以第16型最為常見，第18型次之，兩者佔子宮頸癌的70%<sup>(2,3,4)</sup>，其次為第31、33、45、52及58型，其他依序還有第35、39、51、56、59型。低危險型病毒為第6、11型，一般認為較常出現在俗稱「菜花」的尖形濕疣。

人類乳突病毒感染常見於性行為頻繁的年輕女性，為子宮頸癌之主要致病因，大部分婦女在受到人類乳突病毒的感染都是暫時性的，會因為人體的免疫功能良好而清除。如果子宮頸上皮細胞受到病毒感染持續感染後，形成子宮頸上皮內贅瘤(Cervical Intraepithelial Neoplasm, CIN)，進而變成輕度子宮頸細胞病變，最後導致子宮頸癌。

### 二、子宮頸癌之流行病學：

根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)報告，全球每年有1400萬癌症新發生個案，820萬人死於癌症，3260萬人與癌症共存，預估在2035年，癌症新發生個案會增加至1520萬人，890萬人死於癌症。WHO 2012年資料指出，子宮頸癌是女性癌症死亡原因的第四位，所有癌症死亡原因的第七位。每年新發生個案約52萬；將近27萬人死於子宮頸癌，其中將近85%發生於中低收入國家<sup>(5)</sup>。

在台灣2014年子宮頸癌發生率的排名於女性為第八位；死亡率的排名於女性為第七位。2014年初次診斷為子宮頸惡性腫瘤者共計1,452人，占女性生殖器官相關癌症個案數的27.17%；當年死因為子宮頸惡性腫瘤者共計640人<sup>(6)</sup>。而2016年的統計資料，子宮頸癌在女性所有癌症死亡原因的第八位，所有癌症死亡的第11位，已不在十大癌症死因排名行列，子宮頸癌死亡率有下降趨勢<sup>(6)</sup>。

### 三、子宮頸癌之預防：

臨床上並無藥品用於治療人類乳突病毒感染，只能針對感染後造成的生殖器疣、子宮頸癌前病變和子宮頸癌進行治療。如何避免子宮頸癌之形成呢？首先需避免病毒之傳播，性行為時建議使用保險套、定期進行子宮頸抹片檢查及注射人類乳突病毒疫苗。

#### 四、人類乳突病毒疫苗(表一)：

目前衛生福利部核准上市的疫苗有三種，分別是利用酵母菌基因重組技術的四價疫苗(HPV第6、11、16、18型)，商品名為嘉喜(Gardasil)、九價疫苗(HPV第6、11、16、18、31、33、45、52、58型)，商品名為嘉喜9(Gardasil 9)與使用桿狀病毒技術的兩價疫苗(HPV第16、18型)，商品名為保蓓(Cervarix)。衛生福利部核准使用於9~26歲之女性，預防致癌性人類乳突病毒引起之子宮頸上皮內贅瘤及癌前病變，從而預防子宮頸癌；二價及四價亦可用於26歲以上女性。另外四價及九價的HPV疫苗亦可用於預防第6、11型引起的生殖器疣(俗稱菜花)，其中四價核准使用於9~45歲女性及9~26歲男性。

HPV疫苗都屬於預防性疫苗，是重新組合病毒外殼蛋白L1的基因重組疫苗(recombinant vaccine)，主要結構為一類病毒微粒(virus-like particle；VLP)，它含有病毒蛋白但不含病毒DNA，能夠讓身體在不發病的情況下產生免疫反應。人體對這些重組蛋白產生免疫反應之後，可以抵抗日後由真正病毒引起的感染。

疫苗需施打需三劑，第一劑施打後，需於第1個月(Cervarix)或第2個月(Gardasil、Gardasil 9)施打第二劑，第6個月再接種第三劑，HPV疫苗採肌肉注射。

在美國Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)建議11~12歲兒童應常規接種疫苗。而在台灣目前仍需自費施打，僅優先補助中低收入戶、低收入戶和山地原住民族地區、離島國一女生免費接種，加上新北市、桃園市、新竹縣市、台中市、嘉義縣市和金門縣共8縣市，依縣府預算提供接種，包含二價和四價的HPV疫苗，雲林縣也在2017年積極籌措經費，實施國二女生免費接種九價HPV疫苗，依疫苗種類自費完成三劑注射花費價錢不同，約11,000~15,000元。

#### 五、療效與安全性：

使用任何一種HPV疫苗的接種者，體內皆能有效的產生抗體預防16及18型病毒感染。根據研究資料顯示，針對未曾感染HPV的接種者，施打四價疫苗，其預防因病毒感染導致第2級子宮頸上皮內贅瘤(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN 2)及更嚴重病變的效果達97~100%；如以整體的評估來看，包括有感染及未曾感染的，其預防效果下降為44%<sup>(8)</sup>。二價疫苗與四價疫苗比較，其二價疫苗的預防效果約93%<sup>(9)</sup>，九價疫苗其預防效果與四價疫苗相當<sup>(10,11)</sup>。

另九價疫苗預防因31、33、45、52、58型引起的子宮頸癌、第2及第3級子宮頸上皮內贅瘤

(CIN 2/3)、第2及第3級外陰上皮內贅瘤(Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN 2/3)及第2及第3級陰道上皮內贅瘤(Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN 2/3)效果達97%<sup>(12)</sup>。

長期持續的追蹤研究發現，四價及二價其保護力長達9年<sup>(13)</sup>。其九價疫苗截至目前的追蹤研究，其保護力至少有5年<sup>(14)</sup>。另有二價疫苗10年的研究，結果顯示血清轉陽率維持96.3%以上<sup>(15)</sup>。

大部份接種者耐受度良好，常見副作用為頭痛及注射部位疼痛、紅腫、搔癢或發燒。

#### 六、懷孕及授乳：

三種疫苗懷孕等級為B級，根據動物研究報告並未對動物之生殖率及胚胎、胎兒造成影響，由於僅限於動物實驗，故建議預計懷孕及懷孕婦女，將疫苗接種時間延至懷孕狀態結束。三種疫苗皆未有研究評估是否會分泌至人類乳汁對胎兒的影響。

#### 七、交互作用：

接受全身性免疫抑制劑治療的患者，接種任何一種HPV疫苗都有可能減弱疫苗的免疫反應。

根據藥品仿單資料，HPV疫苗可與某些去活性疫苗同時使用，但建議一定要施打於不同部位。二價HPV疫苗可與抗原減量破傷風-白喉非細胞性百日咳混合疫苗(Tdap)、去活性小兒麻痺疫苗(IPV)、減量破傷風白喉非細胞性百日咳及小兒麻痺混合疫苗(Tdap-IPV)及A型肝炎去活性疫苗(hepA)、B型肝炎疫苗(hepB)、hepA-hepB混合疫苗同時施打。四價HPV疫苗可與與"默克"基因重組B型肝炎疫苗、Menactra〔四價(A、C、Y及W-135型)腦膜炎雙球菌多醣體及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性百日咳混合疫苗(Tdap)〕同時施打。九價HPV疫苗可與與Menactra〔四價(A、C、Y及W-135型)腦膜炎雙球菌多醣體及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性百日咳混合疫苗(Tdap)〕同時施打。

#### 八、使用禁忌：

三種疫苗皆不可使用於對於疫苗任何成分過敏者，四價及九價由酵母菌基因重組組成，對酵母菌嚴重過敏者亦不能使用。

#### 九、結論：

根據文獻指出使用HPV疫苗的保護力，至少可達5~10年以上。但就疫苗的原理，理論值可以更長些，此需期待後續之研究結果佐證是否有更長之保護效果。

接種HPV疫苗並不能取代定期篩檢，或取代預防接觸HPV及性傳染病的措施。HPV疫苗並無治療作用，因此本疫苗並不適用於治療子宮頸癌、子宮頸上皮內贅瘤或任何其它已確立的HPV相關病變。和其它疫苗一樣，正在接受免疫抑制治療的患者可

能無法產生足夠的免疫反應。

儘管人類乳突病毒疫苗能有效預防子宮頸癌，但仍無法提供百分之百的保護，且疫苗的效力僅能維持數年，因此有性行為的女性仍應每年進行子宮頸抹片檢查。

表一、人類乳突病毒疫苗

疫苗種類		二價( Bivalent)疫苗	四價( Quadrivalent)疫苗	九價(9-valent)疫苗
中/英文商品名		保蓓/Cervarix	嘉喜/ Gardasil	嘉喜9/Gardasil 9
學名		Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted)	Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine	Human Papillomavirus 9-valent Vaccine
成分 (L1 virus-like protein)		20 mcg HPV-16 20 mcg HPV-18	20 mcg HPV-6 40 mcg HPV-11 40 mcg HPV-16 20 mcg HPV-18	30 mcg HPV-6, 40 mcg HPV-11, 60 mcg HPV-16, 40 mcg HPV-18, 20 mcg HPV-31, 20 mcg HPV-33, 20 mcg HPV-45, 20 mcg HPV-52, 20 mcg HPV-58
廠牌		GSK	Merck	Merck
每次劑量		0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL
注射方式		肌肉注射	肌肉注射	肌肉注射
建議接種時間		第0, 1及6個月	第0, 2及6個月	第0, 2及6個月
適應症		1.9-25歲女性施打之疫苗，可用以預防致癌性HPV第16型、第18型所引起之病變：(1).子宮頸癌(2).CIN 2/3和子宮頸原位腺癌(AIS) (3). CIN 1 (4). VIN 1 和VaIN 1 2.亦可用於26歲以上女性預防致癌性HPV第16型、第18型所引起之CIN 1。	1.9-26歲女性之預防接種；預防發生疫苗所含的人類乳突病毒第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、陰道及外陰部癌前期或分化不良的病變、生殖器疣。 2.27-45歲女性之預防接種；預防發生疫苗所含的人類乳突病毒第6、11、16及18型所引起的持續性感染及CIN 1、預防發生疫苗所含的人類乳突病毒第6及11型所引起之生殖器疣。 3.9-26歲男性之預防接種；預防發生人類乳突病毒第6與11型所引起的生殖器疣。	1.9-26歲之預防接種 2.第16, 18, 31, 33, 45, 52及58型HPV所引起的子宮頸癌 3.第6及11型HPV所引起的生殖器疣(尖型濕疣) 4.第6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52及58型HPV所引起的CIN 1、CIN 2/3 5.第6, 11, 16及18型HPV所引起的子宮頸原位腺癌(AIS)、VIN 2/3、VaIN 2/3
核准時間	台灣	2008/03	2006/09	2016/02
	美國	2009	2006	2014/12
	歐洲	2007	2006	2015/06

疫苗種類	二價( Bivalent)疫苗	四價( Quadrivalent)疫苗	九價(9-valent)疫苗
常見不良反應 (發生率1-10%)	注射部位反應(包括疼痛、發紅、腫脹)、疲倦、發燒，胃腸道症狀(包括噁心、嘔吐、腹瀉及腹痛)，發癢/搔癢、皮疹、蕁麻疹，頭痛，肌痛，關節痛	注射部位反應(包括疼痛、發紅、腫脹)、發燒、噁心、嘔吐、腹瀉、鼻炎、鼻塞、肌痛及關節痛、疲倦、咳嗽、牙痛、上呼吸道感染、失眠	頭痛、注射部位反應(包括疼痛、發紅、腫脹、硬塊)、昏厥、頭暈、疲倦、嘔吐、腹瀉、上腹痛、肌痛、口咽痛，發燒
懷孕等級	B	B	B

**參考文獻：**

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999; 189(1):12–19.
- de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010; 11(11):1048–1056.
- Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine 2008; 26 Suppl 10:K1–K16.
- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Human, 2016. (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>.)
- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan, 2012 (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>).
- 衛生福利部國民健康署103年癌症登記年報 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=7330>
- 衛生福利部105年國人死因統計結果 <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-33598-1.html>
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007; 356(19):1915-1927.
- Paavonen J, Naud P, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet. 2010; 376(9746):1054.
- Vesikari T, Brodzski N, et al. A randomized, double-blind, Phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus I1 virus-like particle vaccine (V503) versus gardasil® in 9–15-year-old girls. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(9):992–998.)
- Van Damme P, Meijer CJ, Kieninger D, et al. A Phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. Vaccine. 2016;34(35):4205–4212.
- Joura EA, Giuliano AR, et al A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med. 2015;372(8):711-23. )
- De Vincenzo R, Conte C, et al. Long-term efficacy and safety of human papillomavirus vaccination. Int J Womens Health. 2014; 6:999-1010.
- Guevara A, Cabello R, et al. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine. Vaccine. 2017; 35(37):5050-5057.
- Tino F. Schwarz1, et al. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18AS04-adjvantedvaccine in females vaccinated at 15–55 years of age. Cancer Medicine 2017; 6(11):2723–2731.
- Gardasil package insert.
- Cervarix package insert.
- Gardasil 9 package insert.