# 생물의약품 허가보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2014.11.25.</td><td>접수번호</td><td>20140203622</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국엠에스디(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">가다실 9주[인유두종바이러스9가(6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형)백신(유전자재조합)]</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">인유두종바이러스 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형 L1 단백질</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td colspan="3">수입</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 주사제<br>함량 : 1 바이알(0.5 mL) 중
<table>
<tr><td>6형</td><td>11형</td><td>16형</td><td>18형</td><td>31형</td><td>33형</td><td>45형</td><td>52형</td><td>58형</td></tr>
<tr><td>30 ㎍</td><td>40 ㎍</td><td>60 ㎍</td><td>40 ㎍</td><td>20 ㎍</td><td>20 ㎍</td><td>20 ㎍</td><td>20 ㎍</td><td>20 ㎍</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종<br>허가<br>사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2016.1.25.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의<br>주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및<br>사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">FDA 허가 : 2014.12.10. / EMA 허가 : 2015.6.10</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>생물제제과</td><td>허가담당자</td><td>김연희, 손경희, 홍성화</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과,<br>백신검정과</td><td>심사담당자</td><td>(심사) 김연희, 손경희, 홍성화<br>(시험법) 정지혜, 심선보, 오호정</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*<br>평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP 담당자</td><td>김영림, 김은주, 김기만</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

## <붙임 1> 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

### 1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 2 참조

### 1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

**1. 여아 및 여성**

9 ~ 26세 여성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 질병의 예방:

- 인유두종바이러스 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암
- 인유두종바이러스 6, 11형에 의한 생식기 사마귀(첨형콘딜로마)

및, 인유두종바이러스(HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 지속적 감염 및 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방:

- 자궁경부 상피내 선암(Adenocarcinoma in situ, AIS)
- 자궁경부 상피내 종양(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 1기, 2기 및 3기
- 외음부 상피내 종양(Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 2기 및 3기
- 질 상피내 종양(Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 2기 및 3기
- 항문 상피내 종양(Anal intraepithelial neoplasia, AIN) 1기, 2기 및 3기

**2. 남아**

9 ~ 15세 남성에서 인유두종바이러스에 의한 다음 질병의 예방:

- 인유두종바이러스 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 항문암
- 인유두종바이러스 6, 11형에 의한 생식기 사마귀(첨형콘딜로마)

및, 인유두종바이러스(HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방:

- 항문 상피내 종양(Anal intraepithelial neoplasia, AIN) 1기, 2기 및 3기

○ 용법·용량

**1. 접종일정**

이 백신은 다음의 접종 일정에 따라 1회 0.5 mL씩 3회 근육주사한다.

- 1차 접종: 방문일
- 2차 접종: 1차 접종으로부터 2개월 후
- 3차 접종: 1차 접종으로부터 6개월 후

피접종자는 가능한 0개월(최초 접종일), 2개월, 6개월의 접종 일정을 따르도록 한다. 다만, 이 백신의 유효성은 임상시험에서 1년 이내에 3회 접종을 모두 마친 경우 입증되었다. 접종 일정의 변경이 불가피한 경우, 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 한다.

**2. 접종방법**

이 백신은 상완의 삼각근 또는 대퇴부 전외측 상부에 근육주사한다.

정맥주사해서는 안된다. 피하 및 피내주사에 대해서 연구되지 않았으므로 권장되지 않는다.

일반적으로 백신접종 후 특히 청소년 및 젊은 성인들에서 실신이 나타날 수 있으며, HPV 백신접종 후에도 때때로 넘어짐을 동반하는 실신이 보고된 바 있다. 그러므로 이 백신 접종 후 15 분간 피접종자를 면밀히 관찰하여야 한다.

이 백신은 희석 또는 사용시 용해(reconstitution)가 필요하지 않으므로 제공된 그대로 권장용량 전량을 사용한다.

사용 직전 충분히 흔들어 백신이 균일하게 혼화되도록 하며 이 때의 백신은 백탁의 액체이다. 반드시 투여 전 이물이나 변색 여부를 육안으로 관찰하여야 한다. 만약 이물이 있거나 변색이 관찰되면 폐기한다.

가다실Ⓡ9 주(바이알): 1 회 용량 바이알의 경우 개인별로 별도의 멸균된 주사기 및 주사침을 사용하여 접종한다. 보존제, 방부제, 계면활성제가 들어있지 않은 멸균된 주사기와 주사침을 이용해서 이 백신 0.5 mL 을 취한 후 즉시 접종하고, 남은 바이알은 폐기한다.

가다실Ⓡ9 프리필드시린지: 프리필드시린지는 1 회용으로 1 명 이상에게 재사용해서는 안된다. 주사기 내 전량을 접종한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

이 백신이나 가다실 또는 각 백신의 성분에 과민한 사람(이 백신이나 가다실 접종 후 과민증상이 나타나는 경우 추가 접종하지 않는다)

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

1) 현재 또는 최근 열성 질환이 있는 자(증상의 중증도와 병인에 따라 백신접종을 계속 진행할 것인지, 보류할 것인지 결정한다. 일반적으로 미열 및 경증의 상기도 감염은 백신접종의 금기사항이 아니다.)
2) 저혈소판증이나 기타 혈액응고장애가 있는 환자(이 백신 근육주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.)

**3. 약물유해반응**

1) 임상시험에서 나타난 약물유해반응

이 백신의 안전성 평가는 6 건의 임상시험(프로토콜 001, 002, 005, 006, 007, 009)에서 이루어졌으며, 이 백신을 1 회 이상 접종 받은 13,307 명을 대상으로 안전성을 추적 조사하였다. 프로토콜 001 과 009 에서는 1 회 이상의 가다실 접종한 7,378 명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 백신을 등록일에 최초 접종하고 약 2, 6 개월 후에 2 차, 3 차 접종하였다. 안전성 평가는 이 백신 또는 가다실의 접종 후 14 일간 작성된 설문보조자료(백신접종보고카드)를 통해 이루어졌다.

설문보조자료(백신접종보고카드)를 통해 추적 관찰된 이 백신 투여군은 등록일 기준으로 16 ~ 26 세 여성 8,027 명, 9 ~ 15 세 여성과 남성 5,280 명(여성: 3,481 명, 남성: 1,799 명)이며, 가다실 투여군은 등록일 기준으로 16 ~ 26 세 여성 7,078 명, 9 ~ 15 세 여성 300 명이었다.

*임상시험에서 보고된 전신 및 주사부위 유해사례*

이 백신이나 가다실 투여군에서 1.0% 이상의 발현율로 보고된 백신 관련 유해사례는 표 1 및 2 와 같다. 소수의 피험자(이 백신 = 0.1%, 가다실 < 0.1%)가 백신접종 후 나타난 유해사례로 인해 시험을 중단하였다. 모든 연령과 성별에서 이 백신과 가다실의 안전성 양상은 유사하였다.

표 1.

모든 임상시험의 이 백신 투여군에서 1% 이상으로 보고된 백신 관련 주사부위 및 전신 유해사례*

| 유해사례 | 16 ~ 26 세의 여성<br>이 백신 (N=8,027)<br>% | 9 ~ 15 세의 여아와 남아<br>이 백신 (N=5,280)<br>% |
|---|---|---|
| **주사부위 (접종 후 1 ~ 5 일 간)** | | |
| 통증† | 89.6 | 78.8 |
| 부기† | 40.2 | 33.8 |
| 홍반† | 34.3 | 28.0 |
| 가려움 | 5.6 | 2.6 |
| 멍듦 | 1.7 | 0.0 |
| 혈종 | 1.3 | 2.0 |
| 덩어리 | 1.2 | 0.2 |
| 출혈 | 0.9 | 1.0 |
| 경화 | 0.7 | 1.1 |
| **전신 (접종 후 1 ~ 15 일 간)** | | |
| 두통 | 14.7 | 12.7 |
| 발열 | 5.1 | 8.9 |
| 구역 | 4.2 | 2.2 |
| 어지러움 | 2.9 | 1.6 |
| 피로 | 2.3 | 1.3 |
| 설사 | 1.2 | 0.5 |
| 입인두 통증 | 1.0 | 0.8 |
| 상복부통 | 0.7 | 1.3 |

*프로토콜 001, 002, 005, 006, 007, 009 에 의한 데이터

† 피험자가 응답한 유해사례를 나타낸다.

N = 해당군 피험자 수

표 2.

2건의 임상시험의 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 1% 이상으로 보고된 백신 관련 주사부위 및 전신 유해사례*

| 유해사례 | 16 ~ 26 세의 여성 | | 9 ~ 15 세의 여아 | |
|---|---|---|---|---|
| | 이 백신 투여군 (N=7,071) % | 가다실 투여군 (N=7,078) % | 이 백신 투여군 (N=299) % | 가다실 투여군 (N=300) % |
| **주사부위 (접종 후 1 ~ 5 일 간)** | | | | |
| 통증† | 89.9 | 83.5 | 89.3 | 88.3 |
| 부기† | 40.0 | 28.8 | 47.8 | 36.0 |
| 홍반† | 34.0 | 25.6 | 34.1 | 29.3 |
| 가려움 | 5.5 | 4.0 | 4.0 | 2.7 |
| 멍듦 | 1.9 | 1.9 | ‡ | ‡ |
| 덩어리 | 1.3 | 0.6 | ‡ | ‡ |
| 출혈 | 1.0 | 0.7 | 1.0 | 2.0 |
| 혈종 | 0.9 | 0.6 | 3.7 | 4.7 |
| 온감 | 0.8 | 0.5 | 0.7 | 1.7 |
| 경화 | 0.8 | 0.2 | 2.0 | 1.0 |
| 반응 | 0.6 | 0.6 | 0.3 | 1.0 |
| **전신 (접종 후 1 ~ 15 일 간)** | | | | |
| 두통 | 14.6 | 13.7 | 11.4 | 11.3 |
| 발열 | 5.0 | 4.3 | 5.0 | 2.7 |
| 구역 | 4.4 | 3.7 | 3.0 | 3.7 |
| 어지러움 | 3.0 | 2.8 | 0.7 | 0.7 |
| 피로 | 2.3 | 2.1 | 0.0 | 2.7 |
| 설사 | 1.2 | 1.0 | 0.3 | 0.0 |
| 근육통 | 1.0 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 입인두 통증 | 1.0 | 0.6 | 2.7 | 0.7 |
| 상복부통 | 0.7 | 0.8 | 1.7 | 1.3 |
| 상기도 감염 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 1.0 |

*16 ~ 26 세 여성은 프로토콜 001 에 의한, 9 ~ 15 세 여성은 프로토콜 009 에 의한 데이터
† 피험자가 응답한 유해사례를 나타낸다.
‡ 주사부위 멍듦 및 덩어리는 9 ~ 15 세의 여성에서 보고되지 않았다.
N = 해당군 피험자 수

*피험자가 응답한 전신 및 주사부위 유해사례*

임상시험기간 동안 피험자들에게 백신 매회 접종 후 5 일간 설문보조자료(백신접종보고카드)에 체온과 주사부위 통증, 부기 및 홍반에 대해 기록하도록 하였다. 이 백신 매 접종 후 5 일 이내에 발생하였다고 피험자가 응답한 유해사례의 발현율과 중증도는 표 3 과 같다.

표 3.

모든 임상시험에서 백신접종 후 발생한 것으로 피험자가 응답한 전신 및 주사부위 유해사례에 대한 평가* (접종 후 1 ~ 5일 간)

| **응답한 전신 유해사례** | **중증도** | **1 차 접종 N=13,174 %** | **2 차 접종 N=12,913 %** | **3 차 접종 N=12,741 %** | **3회중1회이상 N=13,224 %** |
|---|---|---|---|---|---|
| 체온 | < 37.8 ℃ (100.0 °F) | 96.9 | 97.3 | 96.7 | 92.0 |
| | ≥ 37.8 ℃ (100.0 °F) < 38.9 ℃ (102.0 °F) | 2.7 | 2.3 | 2.7 | 6.6 |
| | ≥ 38.9 ℃ (102.0 °F) < 39.9 ℃ (103.8 °F) | 0.4 | 0.3 | 0.5 | 1.2 |
| | ≥ 39.9 ℃ (103.8 °F) < 40.9 ℃ (105.6 °F) | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.2 |
| | ≥ 40.9 ℃ (105.6 °F) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| **응답한 주사부위 유해사례** | **중증도** | **1 차 접종 N=13,304** | **2 차 접종 N=13,142** | **3 차 접종 N=13,005** | **3회중1회이상 N=13,307** |
| 통증 | 경증 | 53.5 | 47.6 | 45.3 | 51.1 |
| | 중등도 | 11.5 | 16.3 | 17.8 | 30.3 |
| | 중증 | 0.7 | 1.6 | 2.3 | 3.9 |
| 부기† | 경증 | 9.6 | 15.3 | 18.5 | 25.4 |
| | 중등도 | 1.8 | 3.9 | 4.9 | 7.8 |
| | 중증 | 0.8 | 1.7 | 2.7 | 4.3 |
| 홍반† | 경증 | 8.6 | 14.0 | 16.6 | 25.3 |
| | 중등도 | 0.9 | 2.0 | 2.7 | 4.6 |
| | 중증 | 0.2 | 0.5 | 1.2 | 1.7 |

*프로토콜 001, 002, 005, 006, 007, 009 에 의한 데이터

† 부기와 홍반의 중증도는 크기(인치)로 측정: 경증(>0 이고 1); 중등도(>1 이고 2); 중증(>2).

N = 해당군 피험자 수

*이 백신의 임상시험에서 나타난 중대한 유해사례*

이 백신에 대한 6 건의 임상시험에서 전 시험기간 동안 중대한 유해사례가 수집되었다. 이 백신을 접종 후 안전성을 추적 조사한 13,309 명의 피험자 중 305 명(2.3%)이 중대한 유해사례를 보고하였다. 이 중 5 명이 백신과 관련이 있을 것으로 판단된 중대한 유해사례를 1 개 이상 보고하였다. 백신 관련 중대한 유해사례로는 발열, 백신에 대한 알레르기, 천식발작, 두통 및 편도염이 보고되었다. 이 백신 피험자에서 시험기간 이후에 발생한 2 건의 백신 관련 중대한 유해사례가 추가적으로 보고되었다(체위성 기립성 빈맥 증후군 1 건, 수면과다 1 건).

*가다실 접종 후 이 백신의 접종에 대한 임상시험*

프로토콜 006 임상시험에서 가다실 3 회 접종을 마친 12 ~ 26 세의 여아 및 여성 피험자들을 대상으로 이 백신의 안전성을 평가하였다. 가다실의 마지막 접종일로부터 이 백신의 최초 접종일 사이의 시간 간격은 약 12 ~ 36 개월이었다. 안전성 평가는 이 백신 또는 위약을 접종 받은 피험자들이 매 접종 후 14 일 동안 작성한 설문보조자료(백신접종보고카드)를 통해 이루어졌다. 이 시험에서 이 백신 투여군은 608 명, 위약 투여군은 305 명이었다. 이 백신을 투여받은 피험자 중 소수(0.5%)가 유해사례로 인해 시험을 중단하였다. 이 백신 투여군에서 발현율이 1.0% 이상이고 위약 투여군에 비해 높은 발현율을 나타낸 백신 관련 유해사례는 표 4 와 같다. 이전에 가다실 백신접종을 한 피험자와 HPV 백신접종을 하지 않은 피험자들에서 이 백신의 안전성 양상은 유사하였다.

표 4.

이전에 가다실 백신접종을 한 12 ~ 26세 사이의 여아 및 여성에서 이 백신 접종 후 발현율이 1% 이상이고 위약 투여군에 비해 높은 백신 관련 주사부위 및 전신 유해사례*

| **유해사례** | **이 백신 투여군(N=608)<br>%** | **위약 투여군(N=305)<br>%** |
|---|---|---|
| **주사부위 (접종 후 1 ~ 5 일 간)** | | |
| 통증† | 90.3 | 38.0 |
| 부기† | 49.0 | 5.9 |
| 홍반† | 42.3 | 8.5 |
| 가려움 | 7.7 | 1.3 |
| 혈종 | 4.8 | 2.3 |
| 반응 | 1.3 | 0.3 |
| 덩어리 | 1.2 | 0.7 |
| **전신 (접종 후 1 ~ 15 일 간)** | | |
| 두통 | 19.6 | 18.0 |
| 발열 | 5.1 | 1.6 |
| 구역 | 3.9 | 2.0 |
| 어지러움 | 3.0 | 1.6 |
| 상복부통 | 1.5 | 0.7 |
| 인플루엔자 | 1.2 | 1.0 |

*이 백신 투여군과 위약 투여군은 프로토콜 006 에 의한 데이터

† 피험자가 응답한 유해사례를 나타낸다.

N = 해당군 피험자 수

*다른 백신과의 병용투여에 대한 임상시험*

임상시험에서 다른 백신들과 병용투여했을 때의 이 백신에 대한 안전성을 평가하였다. 이 백신을 Repevax[흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드, 정제 백일해 및 불활화 소아마비 혼합백신(Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content), dTap-IPV)], 아다셀주[성인용 흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제 백일해 혼합백신(Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, Tdap)], 메낙트라주[(수막구균 A, C, W135, Y) - DT 단백접합백신(Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine)]과 이 백신을 동시에 접종했을 때, 이 백신의 단독 접종에 비해 이 백신을 접종한 부위에서의 주사부위 부기가 증가하였다. 다른 백신과 동시에 접종했을 때의 주사부위 부기는 대부분 경증에서 중등도인 것으로 보고되었다.

2) 시판 후 유해사례

다음은 가다실의 시판 후 자발적으로 보고된 유해사례들로, 이 백신의 시판 후 나타날 수 있는 유해사례들이다. 이 백신은 가다실과 동일한 4 개의 HPV 유형에 대한 L1 HPV 단백질을 포함하고 구성 성분이 유사하므로, 가다실의 시판 후 유해사례는 이 백신과 관련이 있다. 이러한 유해사례들은 불특정 다수에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도 또는 이 백신 접종과의 상관관계를 판정하기 어렵다.

- 감염 및 체내침입: 연조직염
- 혈액림프계: 특발성 혈소판감소성 자반증, 림프절병증
- 신경계: 급성 파종성 뇌척수염, 어지러움, 길랑바레증후군 (Guillain-Barré 증후군), 두통, 때때로 긴장-간대성 움직임을 수반하는 실신
- 위장관계: 구역, 구토
- 근골격계결합조직: 관절통, 근육통
- 주사부위전신: 무력증, 오한, 피로, 권태
- 면역계: 아나필락시스 또는 아나필락시스양반응을 포함하는 과민반응, 기관지 연축, 두드러기

## 4. 일반적 주의

1) 다른 백신과 마찬가지로 이 백신을 접종받은 모든 피접종자가 면역예방 효과를 나타내는 것은 아니다.
2) 이 백신은 진행 중인 외부 생식기 병변, 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암, 자궁경부 상피내 종양(CIN), 외음부 상피내 종양(VIN), 질 상피내 종양(VaIN), 항문 상피내 종양(AIN)의 치료를 대상으로 하지 않는다.
3) 이 백신은 인유두종바이러스(Human Papillomavirus, HPV)에 의한 것이 아닌 질병은 예방하지 않으며, 백신에 포함되지 않은 HPV 유형에 의한 질병에 대해서도 예방하지 않는다.
4) 다른 주사용 백신과 마찬가지로 백신 투여 후 드물게 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 적절한 치료가 즉시 이루어져야 한다.
5) 면역억제제의 사용, 유전적 결함, 사람 면역결핍바이러스(HIV) 감염 또는 기타의 원인에 의해 면역 반응이 저해되어 있는 경우 백신접종에 의한 항체 반응이 감소될 수 있다(5. 상호작용 참조).

## 5. 상호작용

1) 다른 백신과의 병용투여

   임상시험 결과, 이 백신은 메낙트라주[수막구균 A, C, W135, Y) - DT 단백접합백신(Meningococcal(Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine, MCV4)], 아다셀주[성인용 흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제 백일해 혼합백신(Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, Tdap)], Repevax[흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드, 정제 백일해 및 불활화 소아마비 혼합백신(Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content), dTap-IPV)]과 동시에 접종할 수 있다(단, 각각 다른 부위에 주사할 것).
2) 호르몬성 피임제

   임상시험에서 이 백신을 접종받은 16 ~ 26 세의 여성 7,269 명중 60.2%가 백신접종 기간 동안 호르몬성 피임제를 복용하였다. 호르몬성 피임제는 이 백신의 면역 반응에 영향을 주지 않았다.

3) 스테로이드제

방사선 치료, 항대사제, 알킬화제, 세포독성제 및 생리학적 투여량 이상의 코르티코스테로이드의 투여를 포함하는 면역 억제 요법을 받고 있는 경우, 백신접종에 대한 면역 반응이 감소할 수 있다(4. 일반적 주의 참조).

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

*암컷 랫드에서의 시험*

이 백신을 암컷 랫드에게 사람 권장용량의 약 240 배에 준하는 용량(mg/kg 기준)을 투여하여 생식독성시험을 한 결과, 이 백신은 암컷의 수태능을 저해하지 않았고 태자에게도 이상이 없었다.

랫드를 사용하여 이 백신이 배태자, 이유 전후 발달에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험을 시행한 결과, 교배, 수태능, 임신, 분만, 수유, 배태자 및 이유 전후의 발달에 아무런 이상도 관찰되지 않았다. 백신과 관련된 태자의 선천성 기형이나 다른 기형발생의 증거는 찾아볼 수 없었다. 또한, 사람 권장용량의 약 160 배에 준하는 용량(mg/kg 기준)을 투여하였을 때에도 출생자의 발달, 행동양상, 생식능 및 수태능에 아무런 영향이 없었다. 임신한 랫드에게 이 백신을 1 회 또는 다회 근육주사했을 때, HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58 형에 대한 특이적 항체 반응이 유도되었고, 해당 HPV 유형에 대한 각 항체는 수태 중에 출생자에게로 이행되었으며, 수유 중에 이행되었을 가능성도 있다.

*사람에서의 임상시험*

임부를 대상으로 한 적절한 비교임상시험은 실시된 바 없다. 동물을 대상으로 한 생식독성시험으로 사람에서의 반응을 예측하기는 어려우므로, 이 백신 접종 중 임신은 가급적 피한다.

임상시험 시, 여성 피험자들은 임신 여부를 확인하기 위해 매 접종 전 혈액 검사나 소변 검사를 시행하였고, 이 백신의 3 차 접종이 완결되기 전 임신한 여성에게는 임신 상태가 끝날 때까지 백신접종을 지연하였다.

임상시험 기간 동안 임신의 결과가 알려진 전체 임신 중 유해임신결과(자연유산, 만기태아사망 및 선천성기형, 단 선택유산은 제외)의 비율은 이 백신 투여군과

가다실 투여군에서 각각 14.1%(145 건/1,028 건), 17.0%(168 건/991 건)이었다. 관찰된 유해임신결과의 비율은 일반적으로 임신한 여성들에게서 나타나는 결과와 동일하였다.

추가적인 소집단 분석에서 이 백신 또는 가다실 투여로부터 30 일 이내 또는 30 일 이후의 임신한 경우를 평가한 결과, 30 일 이내에 임신한 경우 이 백신 투여군 및 가다실 투여군에서 선천성 기형이 관찰되지 않은 반면, 30 일 이후에 임신한 경우 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 각각 20 건, 21 건의 선천성 기형이 관찰되었다. 관찰된 기형의 종류는 임신 시점과 무관하게 일반적으로 임신한 여성에게서 나타나는 기형의 종류와 동일하였다.

백신접종 후 30 일 이내에 임신한 경우, 결과가 알려진 전체 임신 중 자연유산(선택유산은 제외)의 비율은 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 각각 27.4%(17 건/62 건), 12.7%(7 건/55 건)이었다. 30 일 이후에 임신한 경우, 그 비율은 이 백신 및 가다실 투여군에서 각각 10.9%(105/960), 14.6%(136/933)이었다.

따라서 이 백신의 접종이 생식능, 임신 또는 유아에 유해한 영향을 주는 것으로 볼 수 없다.

2) 수유부

이 백신은 수유부에게 접종할 수 있지만, 이 백신에 의해 유도된 백신 항원 또는 항체가 유즙으로 이행되는지에 대해서는 알려진 바 없다.

이 백신에 대한 임상시험의 백신접종 기간 동안 총 86 명의 여성이 수유를 하였다. 백신접종 기간 동안 수유를 받은 유아들에게서 중대한 유해사례는 보고되지 않았다.

**7. 소아에 대한 투여**

9 세 미만의 소아에 대한 이 백신의 안전성과 유효성은 평가된 바 없다.

**8. 고령자에 대한 투여**

65 세 이상의 성인에 대한 이 백신의 안전성과 유효성은 평가된 바 없다.

**9. 과량투여**

이 백신을 권장량보다 과량으로 투여한 경우의 유해사례는 보고된 바 없다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 백신은 냉장상태에서 꺼낸 후 가능한 빨리 투여한다. 냉장고에서 꺼낸 후(8℃ ~ 25℃의 온도) 72 시간(여러 번 꺼냈을 경우 냉장고에서 꺼낸 총 누적 시간)이 지나기 전에 이 백신을 투여한다. 0℃ ~ 2℃에 노출되는 경우, 노출된 총 누적시간이 72 시간까지는 허용될 수 있으나, 이 보관 조건은 권장되지 않는다.
2) 만약 얼어있거나, 이물이 있는 경우 또는 변색이 관찰된 경우에는 폐기한다.

## 11. 기타

1) 작용기전

HPV 는 오직 사람만 감염시킨다. 유사 동물 유두종바이러스를 사용한 비임상시험에서 L1 바이러스유사입자(VLP) 백신의 유효성은 체액 면역 반응에 의한 것으로 보여졌다. 사람도 백신에 대하여 체액 면역 반응을 일으키지만, 정확한 보호 기전에 대해서는 아직 알려진 바 없다.

2) 기타 유발 가능한 질병(Disease Burden)

HPV 감염은 매우 흔하므로, 백신접종을 하지 않고, 성생활을 하는 성인들의 대부분이 생애 전반에 걸쳐 HPV 에 감염될 수 있다. 대부분의 HPV 감염은 증상이 없이 자연 치유되지만 그 중 일부는 다음의 HPV 관련 질병을 유발한다.

- 자궁경부암과 그의 전구성 병변(자궁경부 상피내 종양(CIN) 1 기, 2 기 및 3 기)
- 항문암, 외음부암, 질암 및 음경암과 그의 전구성 병변(항문 상피내 종양(AIN), 외음부 상피내 종양(VIN), 질 상피내 종양(VaIN) 및 음경 상피내 종양(PIN))
- 생식기 사마귀
- 입인두암 및 재발성 호흡기 유두종증(recurrent respiratory papillomatosis, RRP)을 포함하는 호흡소화관의 병변

전세계적으로 매년 530,000 의 자궁경부암이 진단된다. 자궁경부암의 예방은 반복적인 검진(예, Pap 검사 및 HPV 검사)과 초기 중재에 집중되어 있다. 이 전략으로 선진국에서는 이 암의 발생률을 약 75%까지 감소되었지만, 자궁경부암을 관리하는 부담에서 많은 수의 전암성 병변을 모니터링하고 치료하는 부담으로 바뀌게 되었다.

이 백신은 9 가지 HPV 유형과 유사하게 제조된 주요 캡시드 단백질(L1)을

함유하는 재조합 백신이다. L1 단백질은 바이러스의 DNA 를 함유하고 있지 않으므로, 세포를 감염시키거나 생식할 수 없다. 이 백신은 가다실에 포함된 4 가지 HPV 유형(6, 11, 16 및 18 형)과 더불어, 추가적으로 5 가지 HPV 유형(31, 33, 45, 52 및 58 형)에 대한 L1 단백질이 수산화알루미늄비결정인산황산염(amorphous aluminum hydroxyphosphate, AAHS) 보조제에 흡착되어 있다. 전세계 HPV 관련 질병 중 이 백신에 포함된 9 가지 HPV 유형에 의해 유발되는 비율은 표 5 와 같다.

표 5.

전세계 HPV 관련 질병 중 이 백신에 포함된 HPV 유형의 비율

| **병변의 유형** | **원인이 되는 HPV 유형의 비율** | | |
|---|---|---|---|
| | **가다실 (6/11/16/18)** | **31/33/45/52/58** | **이 백신 (6/11/16/18/31/33/45/52/58)** |
| 자궁경부암 | 70% | 20% | 90% |
| AIS | 95% | <5% | >95% |
| CIN 2/3* | 50% | 30% | 75 – 85% |
| CIN 1† | 30 – 35% | 25% | 50 – 60% |
| 외음부암‡ | 70 – 75% | 10 – 15% | 85 – 90% |
| VIN 2/3‡ | 80 – 85% | 15% | 90 – 95% |
| VIN 1‡ | 45 – 65% | 5% | 50 – 70% |
| 질암‡ | 65% | 20% | 80 – 85% |
| VaIN 2/3‡ | 60 – 65% | 15 – 20% | 75 – 85% |
| VaIN 1‡ | 20 – 35% | 20 – 35% | 40 – 70% |
| 항문암‡ | 85 – 90% | 5 – 10% | 90 – 95% |
| AIN 2/3‡ | 80 – 85% | 5% | 85 – 90% |
| 음경암‡ | 75 – 80% | 5 – 10% | 85% |
| PIN 2/3‡ | 80% | 10% | 90% |
| 입인두암‡§ | 85% | 7% | >90% |
| 생식기 사마귀¶ | 90% | ¶ | 90% |
| 재발성 호흡기 유두종증 (RRP)¶ | 90% | ¶ | 90% |

*자궁경부 상피내 종양(CIN) 2 기 및 3 기와 자궁경부 상피내 선암(AIS)은 침습성의 자궁경부암의 전구성 병변으로 받아들여진다.

† 자궁경부 상피내 종양(CIN) 1 기의 약 5%는 HPV 6, 11 형에 의해 유발된다.

‡ HPV 양성 암과 병변 중에서의 발병원인 HPV 유형

§입인두암의 대다수는 HPV 16 형에 의해 유발된다.

¶생식기 사마귀와 재발성 호흡기 유두종증(RRP)은 주로 HPV 6, 11 형에 의해 유발된다.

3) 16-26 세 여성 대상 HPV 31, 33, 45, 52, 58 형의 고등급 자궁경부 및 외음부, 질 질환의 복합적 발생률 감소를 입증하기 위한 활성 대조군, 이중맹검, 무작위배정 임상시험(Protocol 001)의 결과는 다음과 같다.

표 6.

16-26세의 여성 PPE군*에서HPV 31, 33, 45, 52, 58형에 대한 가다실 9의 유효성 분석

| 평가변수 | 가다실 9 (N†=7099) | | 가다실 (N†=7105) | | % 유효성 (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | n‡ | 발생건수 | n‡ | 발생건수 | |
| **HPV 31, 33, 45, 52, 58 형-관련 CIN 2/3, AIS, 자궁경부암, VIN 2/3, VaIN 2/3, 외음부암, 질암** | 6,016 | 1 | 6,017 | 30 | 96.7 (80.9, 99.8) |
| By HPV Type | | | | | |
| HPV 31 형-관련 | 5,308 | 0 | 5,252 | 7 | 100 (40.1, 100) |
| HPV 33 형-관련 | 5,624 | 0 | 5,628 | 7 | 100 (39.3, 100) |
| HPV 45 형-관련 | 5,724 | 0 | 5,724 | 2 | 100 (-246.8, 100) |
| HPV 52 형-관련 | 5,320 | 0 | 5,216 | 11 | 100 (67.3, 100) |
| HPV 58 형-관련 | 5,361 | 1 | 5,340 | 6 | 83.4 (-23.9, 99.3) |
| **HPV 31, 33, 45, 52, 58 형-관련 자궁경부, 외음부, 질 질환** | 6,016 | 3 | 6,017 | 103 | 97.1 (91.8, 99.2) |
| **HPV 31, 33, 45, 52, 58 형-관련 ≥6 개월 지속적 감염§** | 5,939 | 35 | 5,953 | 810 | 96.0 (94.4, 97.2) |
| **HPV 31, 33, 45, 52, 58 형-관련 ≥12 개월 지속적 감염¶** | 5,939 | 21 | 5,953 | 544 | 96.3 (94.4, 97.7) |
| **HPV 31, 33, 45, 52, 58 형-관련 ASC-US 고위험성 HPV 양성 또는 더 악화된 Pap# 검사 이상 소견** | 5,881 | 35 | 5,882 | 462 | 92.6 (89.7, 94.8) |
| **HPV 31, 33, 45, 52, 58 형-관련 생체 조직 검사** | 6,016 | 7 | 6,017 | 222 | 96.9 (93.6, 98.6) |
| **HPV 31, 33, 45, 52, 58 형-관련 근치적 치료** | 6,012 | 4 | 6,014 | 32 | 87.5 (65.7, 96.0) |

*유효성계획서순응군(PPE)은 등록 후 1 년 이내에 3 회의 백신접종을 모두 받고, 시험계획서 상의 중대한 위반이 없으며, 첫 번째 접종 전 및 3 차 접종 1 개월 후 (최초 접종 후 7 개월) 모두에서 이 백신에 포함된 각 HPV type (HPV 31, 33, 45, 52, 58 형)에 대해 PCR 및 혈청학적 결과가 음성인 피험자를 대상으로 하는 분석군을 말함.

† N=각 백신군에 무작위 배정되어 최소 1 회 이상 접종받은 피험자 수

‡ 분석에 포함된 피험자 수

§6 개월 또는 그 이상 간격의 2 회 이상 연속 방문(±1 개월 방문 윈도우)으로부터 얻은 검체에서 발견된 지속적 감염

¶12 개월 또는 그 이상 간격의 2 회 이상 연속 방문으로부터 얻은 검체에서 발견된 지속적 감염

#Papanicolaou test, 파파니콜로 도말표본 시험

CI=Confidence Interval, 신뢰구간

ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance, 의미 불명 비전형적인 편평 세포

HR=High Risk, 고위험성

4) 가다실 접종 후 이 백신의 접종

인유두종바이러스 백신간의 교차접종에 대한 연구는 이 백신에 대해서는 입증되지 않았다. 가다실 3회 접종을 완료한 피접종자에게 이 백신을 접종하는 경우, 가다실 3차 접종일로부터 최소 12개월 후에 이 백신의 3회 접종 요법을 시작한다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 2~8℃에서 냉장보관, 얼리지 말 것, 차광
사용기간 : 제조일로부터 36개월

### 1.3 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항 제1호가목에 따른 재심사 6년 부여

- 재심사기간 : 2016.1.25 ~ 2022.1.24(6년)

**(기타)**「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제23조제1항에 의거, 9~15세의 추가 장기면역 추적조사 자료를 2023.3.31.까지 제출할 것

### 1.4 개량생물의약품 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

### 1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

### 1.6 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

# <붙임 2> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【안전성 · 유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시) 제5조 [별표1] Ⅰ. 신약 2. 생물학적제제 가. 백신·항독소

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | | | 4 | | | | | | 5 | | | | 6 | | 7 | 8 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | | 가 | | | 나 | | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | | 1) | 2) | 3) | 1) | 2) | 3) | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | △ | ○ | △ | × | △ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | × | ○ | × | × | × | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 면제사유 | 백신의 경우 '생물의약품 비임상시험 가이드라인'(식약처), '백신의 비임상 평가지침'(WHO) 및 '백신의 비임상 약리학 및 독성학 시험 지침'(EMA) 등에 따라 유전독성, 발암성 등 독성 자료와 약리, 흡수, 분포, 대사 및 배설 등 약리에 대한 자료는 일반적으로 요구되지 않음 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
      2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
      4) 기준 및 시험방법
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험
      2) 가속시험자료
      3) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 당해 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

[심사자 종합의견]

- 해당 품목은 '가다실 주'에 새로운 HPV 31, 33, 45, 52, 58을 추가하여 제조한 인유두종바이러스백신으로 국내 최초로 도입되는 위 5개 HPV 형(type)을 주성분으로 함유하고 있어 신약으로 허가함
- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」에 따른 자료제출범위 및 요건에 만족하는 품질, 독성에 관한 자료, 약리작용에 관한 자료, 임상시험성적에 관한 자료가 제출되었으며, 그 자료를 검토하였을 때 안전성·유효성이 타당함
- 9~15세의 경우, 윤리적 문제로 유효성을 확인할 수 없어 면역원성 평가를 통해 임상평가를 수행함. 바이러스 감염 후 약 10년 뒤 암이 발생하는 제제의 특성상 면역원성 지속에 대한 확인이 필요하므로 추가 장기면역 추적조사 자료 제출하도록 허가조건 부관함

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 인유두종바이러스 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형 L1 단백질을 함유하는 백신
- 국내 최초로 도입되는 HPV 5개 type(31, 33, 45, 52, 58형)을 함유하고 있어 신약으로 허가함

### 1.2. 기원 및 개발경위

- HPV 감염은 남성과 여성 모두에서 양성 및 악성 이형성 질환을 유발하고, 전세계적으로 암 질환의 약 5%를 차지
- 대부분의 HPV 감염은 증상이 없고, 자발적으로 회복이 되나 지속적으로 감염이 되어 있을 경우, 자궁경부암으로 발전할 수 있음
- HPV 16, 18형은 자궁경부암의 약 70%를 차지하며, 9가 백신을 통해 약 90% 예방 효과 기대 (IARC(International Agency for Research on Cancer)는 12개 HPV type(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59)을 발암물질로 확인)
- 미국(2014.12.10.)과 유럽(2015.6.10.)에서도 품목허가 되었음

## 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 가다실 9주[인유두종바이러스9가(6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형)백신(유전자재조합)]
- 명칭 : 가다실 9 프리필드시린지[인유두종바이러스9가(6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형)백신(유전자재조합)]

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

| |
|---|
| ■pH □단백질 ■무균 □발열성물질 ■엔도톡신 ■역가 ■확인<br>■기타(알루미늄함량) |

.

### 2.2. 완제의약품(Drug product)

#### 2.2.1. 첨가제의 종류

- 수산화알루미늄비결정인산황산염(알루미늄으로서), 염화나트륨, L-히스티딘, 폴리소르베이트80, 붕산나트륨, 주사용수

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| 최종원액<br>□pH □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) □엔도톡신 □역가 □확인<br>■기타(알루미늄함량) |
| 완제의약품<br>■pH ■성상 □단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제<br>■엔도톡신 ■역가 ■이상독성부정 □함습도 ■확인<br>■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성)<br>■기타(알루미늄함량) |

### 2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 분자량, VLP 구조, 임상 epitope, 역가(mouse potency, 생체 외 상대역가(IVRP), 염기서열분석 및 전자현미경 확인 등 특성에 관한 자료 제출
- 바이러스주, 세포은행 제조 및 관리방법, type 별 원액(발효, 수확, 정제, 흡착), 최종원액, 완제의약품 제조방법 및 품질관리 방법 등에 대한 자료 제출
- 특성분석, 제조방법에 대한 근거자료, 기준 및 시험방법에 대한 근거가 적절히 제출되었음

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

- 장기보존시험과 가속 및 가혹시험 결과를 제출함

| 시험종류 | 시험조건 | 대상 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | (세포슬러리) -70±10℃<br>(흡착원액) 2~8℃ | 세포슬러리, 흡착원액 | 모든 시험결과는 설정된 기준에 적합하였으며, 보관기간동안 감소경향 보이지 않음 |
| 가속시험 | 23~27℃ | 흡착원액 | L1 monomer에 대한 시험결과 약간 감소하는 경향이 나타났으나, 모든 시험결과는 설정된 기준에 적합하였음 |
| 가혹시험 | 35~39℃ | 흡착원액 | L1 monomer에 대한 시험결과 약간 감소하는 경향이 나타났으나, 연장된 시험기간에 의한 것으로 판단됨 |

### 3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청 저장방법 및 사용기한 : 밀봉용기, 2~8℃ 냉장보관, 얼리지 말 것, 차광, 36개월
- 장기보존시험, 가속 및 가혹시험과 광안정성시험 결과를 제출함

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 2~8℃ | 바이알, 프리필드시린지 | 시험결과 기준에 적합하고 유의한 변화 없음 |
| 가속시험 | 23~27℃ | 바이알, 프리필드시린지 | 시험결과 기준에 적합하고 유의한 변화 없음 |
| 가혹시험 | 35~39℃ | 바이알, 프리필드시린지 | 시험결과 기준에 적합하고 유의한 변화 없음 |
| 광선가혹시험 | cool white light, UV radiation | 바이알 | 2차 포장으로 차광 확인 |

### 3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 원료의약품 - HPV type별 세포슬러리(-70±10℃) 및 흡착원액(2~8℃)에 대한 장기보존시험 등 안정성 시험 제출 자료 근거를 토대로 HPV 6, 11, 16, 18 type의 세포슬러리의 경우 4년, HPV 31, 33, 45, 52, 58 type의 세포슬러리의 경우 5년, 흡착원액의 경우 3년까지 보관기간을 인정함
- 완제의약품 - 바이알 및 프리필드시린지의 장기보존시험(2~8℃) 등 안정성 시험 제출 자료 근거를 토대로 제조일로부터 36개월까지 보관기간을 인정함

## 4. 독성에 관한 자료

### 4.1. 독성시험자료 개요

- 반복투여독성시험, 생식발생독성시험 수행(단회투여독성시험 및 국소독성시험의 경우, 반복투여독성시험에 포함하여 실시)

| 시험종류 | 종 및 계통 | 투여방법 | 투여기간 | 용량 (mg/kg) |
|---|---|---|---|---|
| 반복투여 독성시험 | 랫드 | 근육 | 13주<br>(총 4 회, 21일마다) | -대조군: 생리식염수 인산완충액(PBS)<br>-위 약: 알루미늄 1,097 ㎍/mL<br>-저용량: 40/80/80/40/40/40/40/40/40㎍/mL<br>-중간용량: 60/80/160/80/40/40/40/40/40㎍/mL<br>-고용량: 80/80/160/160/60/60/60/60/60㎍/mL |
| 생식발생 독성시험 | 랫드 | 근육 | 합사 5주 및 2주전, GD 6일 | -대조군: 생리식염수 인산완충액(PBS)<br>-위 약: 알루미늄 1,097 ㎍/mL<br>-9vHPV: 60/80/160/110/60/60/60/60/60㎍/mL |
| | 랫드 | 근육 | 합사 5주 및 2주전, GD 6일,<br>LD 7일 | -대조군: 생리식염수 인산완충액(PBS)<br>-위 약: 알루미늄 1,097 ㎍/mL<br>-9vHPV: 60/80/120/80/40/40/40/40/40㎍/mL |

### 4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- GLP를 준수하여 수행되었으며, 시험결과 특이사항 없음
- 반복투여독성시험의 투여용량은 사람에 투여할 수 있는 최대 용량과 동등(50kg 가정)하며, 체중 기준으로 대략 250배 초과량에 해당
- 백신의 경우 '생물의약품 비임상시험 가이드라인'(식약처), '백신의 비임상 평가가이드라인'(WHO) 및 '백신의 비임상 약리학 및 독성학 시험 지침'(EMA) 등에 따라 유전독성, 발암성 자료는 일반적으로 요구되지 않음

## 5. 약리작용에 관한 자료

### 5.1. 약리작용시험 개요

- HPV 질환 동물 모델 존재하지 않음
- 비인간 영장류(레서스 마카스 원숭이) 대상 면역원성 시험 수행으로 HPV VLP 특이 면역반응 유도 확인

### 5.2. 효력시험

- 레서스 마카스 원숭이에 근육 주사시 HPV 백신은 양호한 내약성을 가지며, 9가지 HPV type에 대한 혈청전환 및 면역원성 유도 확인

### 5.3. 안전성약리시험 또는 일반약리시험

- '백신의 비임상 평가가이드라인'(WHO) 및 예상된 면역반응과 국소 주사부위 반응을 제외하고 HPV L1 VLP 백신에 기인한 전신적 영향(순환기계, 호흡기계, 중추신경계)에 대한 증거 없으므로 수행하지 않음

### 5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 백신의 경우 '생물의약품 비임상시험 가이드라인'(식약처), '백신의 비임상 평가가이드라인'(WHO) 및 '백신의 비임상 약리학 및 독성학 시험 지침'(EMA) 등에 따라 흡수, 분포, 대사 및 배설에 대한 자료는 일반적으로 요구되지 않음

### 5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 비인간 영장류(레서스 마카스 원숭이) 대상 근육 주사시 HPV 백신은 양호한 내약성을 보이며, 백신에 함유된 9가지 HPV type에 대한 항체 생성 확인

## 6. 임상시험성적에 관한 자료

### 6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 6건(2b/3상 1건, 3상 5건)
- 신청 효능효과를 입증하는 핵심 임상시험은 P001 study이며, 접종연령 및 성별 확대 임상시험은 P002 및 P009 study, 병용투여에 대한 연구는 P005 및 P007 study, 기타 임상시험은 P006 study임

### 6.2. 임상약리시험

- 기 허가백신인 '가다실 주'에 새로운 5 type 추가한 백신으로 임상 1상 시험을 별도로 수행하지 않음

### 6.3. 유효성 및 안전성

| 단계 | 임상시험번호 | 디자인 | 대상환자 | 시험약물 및 투여용량 | 투여방법 | 평가항목 | 결과 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IIb/III | P001 (pivotal) | 무작위 배정, 이중맹검, qHPV 백신 대조, 다기관, 다국가, 용량-범위 시험 | 16~26세 여성 14,620명<br>- part A: 1,240명<br>- part B: 13,380명 | Part A<br>-Low-Dose: 20/40/40/20/20/20/20/20 μg HPV with 500 μg aluminum adjuvant/0.5 mL<br>-Mid-Dose: 30/40/60/40/20/20/20/20 μg HPV with 500 μg aluminum adjuvant/0.5 mL<br>-High-Dose: 30/40/80/55/30/30/30/30/30 μg HPV with 500 μg aluminum adjuvant/0.5 mL<br>Part B<br>-Mid-Dose: 30/40/ | -3회(0, 2, 6개월)<br>-근육접종 | 유효성 | 1. 유효성<br>등록 시점에 관련된 HPV 타입에 대하여 혈청 음성 및 PCR-음성이고 백신 투여를 완료한 후 4주까지 동일한 HPV 타입에 대하여 계속 PCR-음성인 16-26세 사이의 젊은 여성에게 9v HPV 백신의 3회 용법에 따른 예방적 투여는 다음을 예방하는 데 있어서 매우 효과적이다:<br>1) HPV 31-, 33-, 45-, 52- 및 58-관련된 고등급 자궁경부 이상(CIN 2/3), 자궁경부 상피내 선암(AIS), 침윤성 자궁경부암, 고등급 외음부 상피내 종양(VIN 2/3), 고등급 질 상피내 종양(VaIN 2/3), 외음부암 또는 질암<br>2) HPV 31-, 33-, 45-, 52- 및 58-관련된 자궁경부, 외음부 및 질의 질환(모든 등급)<br>3) 6개월 또는 그 이상의 간격으로 2회 이상의 연속적인 방문(± 1month visit window)에서 채취한 샘플에서 측정한 HPV 31-, 33-, 45-, 52- 및 58-관련된 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 60/40/20/20/20/20/20 μg HPV with 500 μg aluminum adjuvant/0.5 mL | | 면역원성<br><br><br><

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | · 9~15세 소년: 669명<br>· 16~26세 여성: 470명 | aluminum adjuvant/0.5 mL | | 안전성 | 시점에 관련된 HPV 타입에 대하여 혈청 음성 및 PCR-음성이고 백신 투여를 완료한 후 4주까지 동일한 HPV 타입에 대하여 계속 PCR-음성인 16-26세 젊은 여성에게 9v HPV 백신 3회 투여는 다음의 결과를 가져온다:<br>- 3회 투여 후 4주에 9‐15세 소녀에서의 항-HPV 6, 항-HPV 11, 항-HPV 16, 항-HPV 18, 항-HPV 31, 항-HPV 33, 항-HPV 45, 항-HPV 52 및 항-HPV 58 GMTs는 16‐26세 여성에서 관찰된 것보다 비열등하고, 따라서 16‐26세 여성에서의 유효성 결과를 9‐15세의 청소년 이전 및 청소년기 소녀에게 적용하는 것을 뒷받침 해준다.<br>- 3회 투여 후 4주에 9‐15세 소년에서의 항-HPV 6, 항-HPV 11, 항-HPV 16, 항-HPV 18, 항-HPV 31, 항-HPV 33, 항-HPV 45, 항-HPV 52, 및 항-HPV 58 GMTs는 16‐26세 여성에서 관찰된 것보다 비열등하고, 따라서 16‐26세 여성에서의 유효성 결과를 9‐15세의 청소년 이전 및 청소년기 소년에게 적용하는 것을 뒷받침 해준다.<br>- 3회 투여 후 4주에 항-HPV 6, 항-HPV 11, 항-HPV 16, 항-HPV 18, 항-HPV 31, 항-HPV 33, 항-HPV 45, 항-HPV 52 및 항-HPV 58 GMTs는 각각의 최종 생산 공정 세 로트에 무작위 배정된 9‐15세의 소녀에서 일관된다.<br>2. 안전성<br>9vHPV 백신의 3회 투여는 16-26세의 젊은 여성에서 전반적으로 내약성이 우수하다. |
| III상 | P005 (병용연구 1) | 공개, 무작위 배정, 다기관 | - 11~15세 소년·소녀 약 1,241명<br>· 병용(메낙트라, 아다셀): 621명<br>· 비병용: 620명 | - 9vHPV (0.5 mL): 30/40/60/40/20/20/20/20/20 μg HPV with 500 μg aluminum adjuvant/0.5 mL<br>- 메낙트라 (0.5 mL)<br>- 아다셀 (0.5 mL) | -9vHPV: 3회, 근육주사<br>- 메낙트라 및 아다셀:1회, 근육주사 | 면역원성<br><br><br><br><br><br><br>안전성 | 1. 면역원성<br>1) 9vHPV 백신의 첫 용량을 MenactraTM 및 AdacelTM과 병용 투여하면 9v HPV 백신의 단독 투여와 비교하여 HPV 타입 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58에 대한 항체 반응에 영향을 주지 않는다.<br>2) MenactraTM 및 AdacelTM을 9vHPV 백신의 첫 용량과 병용 투여하면 MenactraTM을 AdacelTM과 병용 투여한 것과 비교하여 N.meningitidis serogroups A, C, Y 및 W-135, 디프테리아, 파상풍, 그리고 백일해에 대한 항체 반응에 영향을 주지 않는다.<br>2. 안전성<br>비-병용 투여와 비교하였을 때, 9vHPV 백신의 첫 용량을 MenactraTM 및 AdacelTM과 병용 투여시 전반적으로 내약성이 우수하고 적합한 안전성 프로파일을 보인다. |
| III상 | P006 (qHPV+9vHPV) | 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약대조, 다국가, 다기관 | - 12~26세 여성 약 900명<br>· 12~15세 소녀: 약 180명<br>· 16~26세 여성: 720명 | - 9vHPV (0.5 mL): 60/80/120/80/40/40/40/40/40 μg HPV with 1,000 μg aluminum adjuvant/mL | 3회, 근육주사 | 면역원성<br><br><br><br>안전성 | 1. 면역원성<br>이전에 qHPV 백신을 투여한 12‐26세의 청소년기 소녀 및 젊은 여성에게 9vHPV 백신의 3회 투여는 매우 면역원성이 높고, HPV 타입 31, 33, 45, 52 및 58에 대하여 적합한 혈청 양성율을 보이는 결과를 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | * 9vHPV: 618명, 위약: 306명 (총 924명) | - 위약: PBS(0.5 mL) | | | 가져온다.<br>2. 안전성<br>9vHPV 백신의 3회 투여는 이전에 qHPV 백신을 투여한 12‐26세의 청소년기 소녀 및 젊은 여성에서 전반적으로 내약성이 우수하다. |
| III상 | P007 (병용투여 2) | 공개, 무작위 배정, 다기관 | - 11~15세 소년·소녀 1,054명<br>· 병용(Repevax): 526명<br>· 비병용: 528명 | - 9vHPV (0.5 mL): 30/40/60/40/20/20/20/20/20 μg HPV with 500 μg aluminum adjuvant/0.5 mL<br>- Repevax (0.5 mL) | -9vHPV: 3회, 근육주사<br>-Repevax:1회, 근육주사 | 면역원성<br><br><br><br><br><br>안전성 | 1. 면역원성<br>1) 9vHPV 백신의 첫 용량을 RepevaxTM와 병용 투여하면 9vHPV 백신의 단독 투여와 비교하여 HPV 타입 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58에 대한 항체 반응에 영향을 주지 않는다.<br>2) RepevaxTM을 9vHPV 백신의 첫 용량과 병용 투여하면 RepevaxTM의 투여와 비교하여 디프테리아, 파상풍, 폴리오 바이러스 타입 1, 2 및 3, 그리고 백일해에 대한 항체 반응에 영향을 주지 않는다.<br>2. 안전성<br>비-병용 투여와 비교하였을 때, 9vHPV 백신의 첫 용량을 RepevaxTM와 병용 투여하면 전반적으로 내약성이 우수하고 적합한 안전성 프로파일을 보인다. |
| III상 | P009/GDS01C (연령대 확장) | 무작위배정, 이중눈가림, qHPV백신 대조, 다기관 | - 9~15세 소년·소녀 약 600명<br>· 9vHPV: 300명<br>· qHPV: 300명 | - 9vHPV(0.5 mL)<br>- qHPV(0.5 mL) | 3회, 근육주사 | 면역원성<br><br><br><br><br><br>안전성 | 1. 면역원성<br>등록 시점에 관련된 HPV 타입에 대하여 혈청 음성인 9‐15세의 청소년기 소녀에서 9vHPV 백신 3회 투여 결과:<br>• 3회 투여 후 4주에 항-HPV 16 및 항-HPV 18 GMTs 는 qHPV 백신을 3회 투여한 9‐15세의 청소년 이전 및 청소년기 소녀에서 관찰된 것보다 비열등하다 (이 연구의 1차 목적)<br>• 3회 투여 후 4주에 항-HPV 6 및 항-HPV 11 GMTs 는 qHPV 백신을 3회 투여한 9‐15세의 청소년 이전 및 청소년기 소녀에서 관찰된 것보다 비열등하다 (이 연구의 2차 목적)<br>2. 안전성<br>이 연구에서 9vHPV 백신은 qHPV 백신과 비교하여 주사 부위 부기를 더 많이 유발하였지만, 9vHPV 백신 및 qHPV 백신은 9‐15세의 청소년 이전 및 청소년기 소녀에서 전체적으로 유사한 안전성 프로파일을 가진다. |

### 6.3.1. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 16~26세 여성 14,620명 대상으로 수행한 P001 study(pivotal study) 등 임상시험 결과 HPV type 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암 및 자궁경부 상피내 종양(CIN 1/2/3), 자궁경부 상피내 선암(AIS), 외음부 상피내 종양(VIN 2/3), 질 상피내 종양(VaIN 2/3), 항문 상피내 종양(AIN 1/2/3)의 예방 효과가 있는 것을 확인
- 9~15세의 경우, 윤리적 문제로 유효성을 확인할 수 없으므로 면역원성을 통해 효과를 확인하였으나, 바이러스 감염 후 약 10년 뒤 암이 발생하는 제제의 특성상 면역원성 지속에 대한 확인이 필요하므로 추가 장기면역 추적조사 자료 제출 필요(허가조건 부관)
- 메낙트라, 아다셀, Repevax 등 병용백신 접종 연구 및 기존 가다실 접종 대상자에게 추가적으로 9가 백신 접종을 하는 연구 수행

### 6.3.2. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 백신 접종 후 주사부위(통증, 부기 등) 및 전신(두통, 발열 등) 이상사례가 발생하였으나, 기허가백신과 유사한 안전성 프로파일을 보임
- 임상시험결과 전반적으로 내약성이 우수한 것으로 보이며, 백신접종 후 발생한 발열, 알레르기, 천식발작, 두통 등 수집된 중대한 이상사례 등에 대하여 사용상의 주의사항에 기재함

## 6.4. 가교자료

### 6.4.1. 가교자료평가

- 본 백신의 다국가 임상시험 6건 중 2건(P001, P002 study)이 한국에서도 수행됨
- P001 study는 16~26세 여성을 대상으로 백신의 유효성, 면역원성, 안전성을 기 허가백신인 '가다실 주'와 비교 평가한 핵심 임상시험으로 2상 유효성 평가기간에 307명(전체 14,620명)의 대상자가 한국에서 등록되었으며, P002 study는 성인-청소년 간 면역원성 가교 임상으로 한국인 대상자 149명(전체 3,074명) 등록됨
- 자궁경부 등 질환에 대한 증례는 한국인 대상자에서는 관찰되지 않았으며, 이는 한국인 대상자수가 적고 질환의 발생률 자체가 낮다는 점이 감안됨. 전체 모집단 대비 한국인의 지속감염 증례는 유사
- 한국인 집단과 전체 모집단에서의 항-HPV GMT 및 혈청전환 비율은 유사하며, 이상사례의 경우 전체 모집단에서 관찰된 프로파일과 한국인 집단의 안전성 프로파일 유사함

### 6.4.2. 가교평가에 대한 심사자의견

- 민족적 감수성 분석결과 백신의 안전성, 면역원성 및 유효성 프로파일이 유사함. P001 study 결과 분석 등을 통해 한국인에서도 백신의 안전성, 면역원성, 유효성 프로파일이 전체 모집단과 유사하므로 용법·용량, 효능·효과 동일 적용

## 6.5. 임상에 대한 심사자의견

- 16~26세 여성을 대상으로한 내약성, 면역원성 및 유효성 연구(P001) 등 임상시험을 통해 백신에 함유된 HPV type에 의한 백신의 효과를 확인. 다만, type별 효능효과 분석시 일부 HPV type의 경우 통계적 유의성을 보이지 못하였으나 이는 낮은 유병률과 검정력 부족으로 인한 것으로 판단됨
- 9~15세 소녀 및 소년의 경우, 면역원성 가교를 통해 백신의 효과를 확인하였으나, 바이러스 감염 후 약 10년 뒤 질환이 발생하는 특성으로 추가 장기면역 추적조사 자료 제출 필요
- 백신 접종 후 주사부위(통증, 부기 등) 및 전신(두통, 발열 등) 이상사례가 발생하였으나, 기허가백신과 유사한 안전성 프로파일을 보임