의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2016.10.04.</td><td>접수번호</td><td>20160241034</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(□신규, ■변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">㈜글락소스미스클라인</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">서바릭스프리필드시린지[인유두종바이러스백신(유전자재조합)]</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">1 프리필드시린지(0.5 mL) 중
<table>
<tr><th>원료명</th><th>분량</th><th>단위</th></tr>
<tr><td>인유두종바이러스-16 L1 (숙주: Trichoplusia ni Hi-5 Rix4446, 벡터: rBaculo4449)</td><td>20</td><td>마이크로그램</td></tr>
<tr><td>인유두종바이러스-18 L1 (숙주: Trichoplusia ni Hi-5 Rix4446, 벡터: rBaculo4450)</td><td>20</td><td>마이크로그램</td></tr>
</table></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">주사제</td></tr>
<tr><td rowspan="6">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.07.28.</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 주의사항</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td colspan="3">붙임 1. 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오심사조정과</td><td>허가담당자</td><td>박윤주 과장, 김세은 연구관
권오석 주무관</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과</td><td>심사담당자</td><td>백선영 과장, 김도근 연구관
오상연 주무관</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP
평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 : 붙임 2 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 여성
 인유두종바이러스(Human Papillomavirus) 16 및 18형에 의한 다음 질병의 예방 :
  - 자궁경부암, 항문암
 인유두종바이러스(Human Papillomavirus) 16 및 18형에 의한 다음의 예방 :
  - 일시적, 지속적 감염
  - 유의성이 불확실한 비정형 편평세포(ASC-US)를 포함하는 세포학적 이상
  - 자궁경부 상피내종양(Cervical intraepithelial neoplasia(CIN)) 1, 2, 3
  - 외음부 상피내종양(Vulvar intraepithelial neoplasia(VIN)) 2, 3
  - 질 상피내종양(Vaginal intraepithelial neoplasia(VaIN)) 2, 3
  - 항문 상피내종양(Anal intraepithelial neoplasia(AIN)) 2, 3

2. 남성
 인유두종바이러스(Human Papillomavirus) 16 및 18형에 의한 다음 질병의 예방 :
  - 항문암
 인유두종바이러스(Human Papillomavirus) 16 및 18형에 의한 다음의 예방 :
  - 일시적, 지속적 감염
  - 항문 상피내종양(Anal intraepithelial neoplasia(AIN)) 2, 3

○ 용법·용량

이 백신은 다음의 접종 일정에 따라 0.5mL씩 근육주사한다.
 (1) 만 9~14세
  0, 6~12개월 일정으로 2회 접종 또는 0, 1, 6개월 일정으로 3회 접종한다.
 (2) 만 15세~25세
  0, 1, 6개월 일정으로 3회 접종한다.

2회 접종 일정에서 만약, 2차 접종을 1차 접종 후 5개월 이전에 투여한 경우에는 3차 접종을 투여하여야 한다.
3회 접종 일정에서 만약 접종 일정에 대하여 유동성이 필요하다면, 2차 접종을 1차 접종 후 1~2.5개월 사이에, 3차 접종을 1차 접종 후 5~12개월 사이에 투여할 수 있다.

추가접종(booster dose)의 필요성은 확립되지 않았다.

이 백신으로 1차 접종받은 피접종자의 경우, 전체 접종 일정을 이 백신으로 완료하는 것이 권장된다.

이 백신은 삼각근 부위에 근육 내 주사한다.

일반적으로 백신 접종 후 특히 청소년 및 젊은 성인들에서 의식 소실이 나타날 수

있으며 이 백신 접종 후에도 의식 소실(일부 넘어짐을 동반함)이 보고된 바 있다. 의식 소실 후 넘어짐은 때때로 외상 등의 이차적인 질환을 유발할 수 있으므로 이 백신 접종 후 15분간 피접종자를 면밀히 관찰하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 백신의 성분에 대하여 과민반응이 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 급성중증열성 질환자의 경우 접종을 연기한다. 그러나, 감기같은 경미한 감염 때문에 접종을 연기해서는 안 된다.

2) 다른 근육주사용 백신처럼, 혈소판감소증 혹은 응고장애가 있는 자에게는 근육주사 후 출혈이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다.

3. 이상사례

1) 임상시험

이 백신 약 45,000 접종량을 10~72세의 약 16,142명의 여성 시험대상자에게, 약 7,800 접종량을 10~18세의 약 2,600명의 남성 시험대상자에게 투여하고, 이 백신의 안전성을 평가하였다. 이들 임상시험에서 백신 접종 후 발생한 약물유해반응을 보고하였다.

백신 접종 후 가장 자주 관찰된 반응은 주사부위 통증으로, 전체 접종량의 78%에서 나타났다. 이 반응들의 대부분은 경도에서 중등도였으며, 오래 지속되지 않았다.

7개의 주요 임상시험에서 보고된 백신 접종 후 7일의 추적기간 동안의 명시된 국소 및 전신반응을 아래의 표와 같이 요약하였다.

표: 통합 안전성 분석: 모든 접종량 접종 후 7일(0~6일) 동안 보고된 명시된 국소 및 전신반응의 발생 (전체 접종 코호트)

		서바릭스		ALU		HAV360		HAV720	
증상	유형	N	%	N	%	N	%	N	%
명시된 국소반응									
통증	모두	22806	78.0	4485	52.5	3059	41.3	8750	58.9
	3등급	22806	6.3	4485	3.4	3059	0.8	8750	1.8
발적 (mm)	모두	22806	29.6	4485	10.6	3059	13.7	8750	16.0
	>50	22806	0.6	4485	0.0	3059	0.1	8750	0.0
부종 (mm)	모두	22806	25.8	4485	8.2	3059	8.6	8750	10.1
	>50	22806	1.1	4485	0.0	3059	0.2	8750	0.2
명시된 전신반응									
피로	모두	22802	33.1	4481	22.8	3058	24.6	8751	35.3
	3등급	22802	1.5	4481	1.2	3058	1.1	8751	1.3
위장관계 증상	모두	22802	12.9	4481	11.6	3058	11.3	8751	14.0
	3등급	22802	0.7	4481	0.7	3058	0.8	8751	0.7
두통	모두	22802	29.5	4481	25.9	3058	25.4	8751	30.8
	3등급	22802	1.6	4481	1.2	3058	1.6	8751	1.4
관절통	모두	21222	10.2	2916	7.6	3058	9.3	8751	8.6
	3등급	21222	0.4	2916	0.2	3058	0.2	8751	0.3
근육통	모두	21222	28.1	2916	9.9	3058	17.1	8751	26.5
	3등급	21222	1.4	2916	0.2	3058	0.5	8751	0.6
발열(액와)	모두	22802	5.1	4481	5.2	3058	6.8	8751	4.6
	>39℃	22802	0.2	4481	0.2	3058	0.6	8751	0.1

발진	모두	22802	3.8	4481	2.7	3058	2.6	8751	3.6
	3등급	22802	0.1	4481	0.0	3058	0.1	8751	0.1

서바릭스군(HPV-001, 008, 012, 013, 014, 015, 016 소집단: 10세 이상의 여성)
ALU=$Al(OH)_3$ 대조군(HPV-001, 015 소집단: 15세 이상의 여성)
HAV360 = 1회 접종량당 A형간염항원 360 EU를 함유하는 대조군 (HPV-013: 10~14세 여성)
HAV720 = 1회 접종량당 A형간염항원 720 EU를 함유하는 대조군 (HPV-008: 15~25세 여성)
N=접종량 수; %=1가지 이상의 증상을 경험한 접종량 %
3등급 통증: 자연스러운 통증(HPV-001) 또는 정상활동을 방해하는 통증(HPV-008, 012, 013, 014, 015, 016)

기타 반응
백신접종과 적어도 관련 가능성이 있다고 간주된 기타 약물유해반응을 빈도에 따라 분류하였다.

빈도는 다음과 같이 보고되었다.
매우 자주: (≥1/10)
자주: (≥/100 및 <1/10)
때때로: (≥1/1,000 및 <1/100)
드물게: (≥1/10,000 및 <1/1,000)

· 감염
- 때때로: 상기도 감염
· 혈액 및 림프계 질환
- 때때로: 림프절병증
· 신경계 질환
- 매우 자주: 두통
- 때때로: 현기증
· 위장관계 질환
- 자주: 구역, 구토, 설사 및 복통을 포함한 위장장애
· 피부 및 피하조직 질환
- 자주: 가려움/소양증, 발진, 두드러기
· 근골격근, 결합조직 및 뼈 질환:
- 매우 자주: 근육통
- 자주: 관절통
· 전신 질환 및 투여부위 증상:
- 매우 자주: 통증, 발적, 부종을 포함하는 주사부위반응, 피로
- 자주: 발열(≥38℃)
- 때때로: 경화, 국소 감각이상과 같은 다른 주사부위 반응

2) 시판후 이상사례
이 유해사례는 자발적으로 보고되었기 때문에, 발생빈도와의 상관관계를 판정하기 어렵다.

· 면역계 질환
- 드물게: 알레르기 반응(아나필락시 및 아나필락시 양반응 포함), 혈관부종
· 신경계 질환
- 드물게: 투여에 따른 실신 또는 미주신경성 반응, 때때로 긴장-간대성 움직임을 동반
- 해외에서 시판 후 유해사례로 급성파종성뇌척수염(ADEM), 길랑바레(Guillain-Barré) 증후군 발생사례가 보고되어 있다.

3) 국내 사용성적조사에서 확인된 이상사례

- 국내에서 6년 동안 3,084명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 20.49%(632명/3,084명, 1,154건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 13.2%(407명/3,084명, 717건)로, 주사부위 통증 10.4%(322명/3,084명, 416건), 주사부위 반응 1.3%(39명/3,084명, 44건), 주사부위 가려움 1.2%(37명/3,084명, 39건), 주사부위 부종 1.1%(35명/3,084명, 37건), 발열 1.1%(33명/3,084명, 35건), 주사부위 홍반 0.6%(18명/3,084명, 18건), 두통 0.5%(14명/3,084명, 19건), 어지러움 0.4%(11명/3,084명, 11건), 근육통 0.3%(10명/3,084명, 14건), 구역 0.3%(8명/3,084명, 8건), 주사부위 무감각 0.2%(7명/3,084명, 8건), 피로 0.2%(6명/3,084명, 8건), 통증 0.2%(5명/3,084명, 6건), 주사부위 경화, 설사, 비인두염 각 0.1%(3명/3,084명, 3건), 주사부위 발진, 전신 쇠약, 위장염, 근골격통증, 졸림, 질분비물, 인두편도염, 상기도감염 각 0.1%(2명/3,084명, 2건), 인후통 0.0%(1명/3,084명, 3건), 근육불편 0.0%(1명/3,084명, 2건), 주사부위 온감, 신체불편, 안면홍조, 부종, 복통, 급성 위염, 설염, 구토, 귀통증, 우울한 기분, 월경통, 질염, 중이염, 바이러스감염, 인두염, 비염, 기관지염, 두드러기, 홍조, 눈의 이상감각, 안구자극, 맥립종, 산립종 각 0.0%(1명/3,084명, 1건)이 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.1%(4명/3,084명, 4건)로, 유산 0.0%(1명/3,084명, 1건), 위장염(1명/3,084명, 1건), 뼈돌출증(1명/3,084명, 1건), 편도염(1명/3,084명, 1건)이 보고되었다. 이 중 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.
- 예상하지 못한 이상사례 발현율은 7.4%(226명/3,084명, 294건)로, 월경통 1.0%(30/3,084명, 34건), 질염 0.5%(16명/3,084명, 18건), 소화불량 0.3%(10명/3,084명, 11건), 인후통 0.3%(9명/3,084명, 11건), 통증 0.3%(9명/3,084명, 10건), 급성 위염, 위장염 각 0.3%(8명/3,084명, 8건), 질분비물, 질출혈 각 0.2%(6명/3,084명, 7건), 기관지염, 오한 각 0.2%(5명/3,084명, 5건), 질가려움 0.1%(4명/3,084명, 5건), 여드름, 요통, 월경전증후군, 질칸디다증, 기침, 비염 각 0.1%(4명/3,084명, 4건), 근육불편 0.1%(3명/3,084명, 4건), 근골격통증, 치아질환, 자궁경부병변, 자궁출혈, 바이러스감염, 찢긴 상처, 접촉성 피부염, 피부염, 생식기사마귀, 맥립종, 산립종 각 0.1%(3명/3,084명, 3건), 전신 쇠약, 복부 불쾌감, 변비, 위식도역류질환, 치주염, 귀통증, 졸림, 월경불순, 콧물, 주사침에 잘못 찔림, 습진, 유두종, 방광염, 배뇨곤란, 홍조, 결막염, 각막질환 각 0.1%(2명/3,084명, 2건), 뼈돌출증 및 생식기가려움증 0.0%(1명/3,084명, 2건), 연조직염, 국소염증, 목통증, 신체불편, 흉통, 안면홍조, 부종, 골반통증, 폐결핵, 작열감, 수막염, 그레이브스병, 과민성 대장증후군 악화, 소화성궤양, 복막염, 구내염, 설염, 뼈통증, 인대 장애, 목/어깨 통증, 건초염, 자궁경부상피내암종, 난소낭종, 상세불명 신생물, 벌에 쏘임, 불안, 우울한 기분, 불면증, 졸음증, 철결핍빈혈, 자궁경부염, 자궁출혈, 난소질환, 여성회음부통증, 상세불명의 자궁질환, 여성생식기농양, 칸디다증, 감염, 마이코플라즈마감염, 중이염, 기도폐쇄, 세기관지염, 폐렴, 호흡기 질환, 성대비후, 화상, 접촉성 감염, 시술부위 반응, 아토피피부염, 모낭염, 손발톱감입, 생식기발진, 피부낭종, 피부질환, 혈뇨, 요로감염, 말초한랭, 눈의 이상감각, 알레르기결막염, 안검염, 눈마름증, 안구자극, 각막염 각 0.0%(1명/3,084명, 1건)이었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.8%(26명/3,084명, 40건)로 통증 0.2%(5명/3,084명, 6건), 전신 쇠약, 위장염, 근골격통증, 졸림, 질분비물 각 0.1%(2명/3,084명, 2건), 인후통 0.0%(1명/3,084명, 3건), 근육불편0.0%(1명/3,084명, 2건), 신체불편, 안면홍조, 부종, 급성 위염, 설염, 귀통증, 우울한 기분, 월경통, 질염, 바이러스 감염, 중이염, 기관지염, 비염, 홍조, 눈의 이상감각, 안구자극, 맥립종, 산립종 각 0.0%(1명/3,084명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.1%(3명/3,084명, 3건)으로, 유산 0.0%(1명/3,084명, 1건), 위장염 0.0%(1명/3,084명, 1건), 뼈돌출증 0.0%(1명/3,084명, 1건)이었다. 이 중 중대하고 예상하

지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

4) 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989~2014.10)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 추가로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 생식기증 장애(여성) : 월경통, 질염, 월경장애, 질출혈, 흰색 질분비물, 월경과다, 월경전긴장, 자궁출혈
- 전신적 질환 : 다리통증, 오한으로 인한 떨림, 창백
- 비뇨기계 질환 : 방광염
- 중추 및 말초신경계 장애 : 감각저하, 마비, 운동이상증, 보행이상, 편두통, 근육긴장항진
- 투여부위 장애 : 주사부위멍듦, 주사부위무감각
- 시각장애 : 눈꺼풀판샘염
- 피부와 부속기관 장애 : 여드름, 생식기소양증, 피부염, 물집발진, 습진
- 방어기전 장애 : 생식기모닐리아증
- 청력 및 전정기관 장애 : 이통
- 근육-골격계 장애 : 관절염

4. 일반적 주의

1) 백신 접종 전에, 의학력(특히, 이전 접종 및 바람직하지 않은 반응의 발생 가능성에 대하여) 검토 및 진찰이 선행되는 것이 좋다.
2) 다른 모든 주사용 백신처럼, 백신 접종 후 드물게 발생할 수 있는 아나필락시 반응에 대비하여 적절한 응급조치를 준비한다.
3) 다른 백신처럼, 모든 피접종자에게서 예방면역반응이 나타나지 않을 수도 있다.
4) 이 백신은 예방용 백신이므로, 지속적인 감염 또는 백신 접종 시 존재할 수 있는 HPV 관련 병변에 대해 치료할 수 있도록 고안되지 않았다.
5) 이 백신은 백신 접종 시 존재하는 HPV와의 연관성이 확립된 병변의 진행을 방어할 수 있도록 고안되지 않는다.
6) 이 백신은 모든 유형의 HPV에 의한 질환을 예방하는 것은 아니다.
7) HPV에 노출되지 않은 여성(현재 감염되지 않았고 과거 노출되지 않은 여성) 및 HPV에 노출된 여성에서, 이 백신의 HPV 유형(16, 18) 관련한, 전암성 병변 또는 자궁경부 상피내 선암(AIS)에 대한 예방효과가 관찰되었다. 그러나 기저상태에서의 혈청상태와 상관없이 HPV DNA 양성인 여성(현재 HPV에 감염된 여성)에서는 이 백신의 HPV 유형(16, 18) 관련한, 전암성 병변 또는 자궁경부 상피내 선암(AIS)에 대한 예방효과가 명백하게 입증되지 않았다.
8) 접종은 기본 예방으로, 정기적 자궁경부검사(2차 예방) 또는 HPV나 성관계에 의해 전염되는 질병 노출에 대한 예방조치를 대체하지 않는다.
9) HIV에 감염된 환자 또는 면역억제요법을 받고 있는 환자와 같이 면역반응이 저하된 자에서 이 백신을 사용한 자료는 없다. 이들에게는 적절한 면역반응이 나타나지 않을 수 있다.
10) 예방지속기간이 완전하게 확립되지는 않았다. 이 백신의 HPV 유형(16, 18)에 감염되지 않은 15~25세 여성 776명에 대해 1차 접종 후 6.4년 동안(평균 5.9년) 추적 조사한 결과, 이 백신의 HPV 유형(16, 18) 관련한, 자궁경부 상피내 종양(CIN) 2/3기 또는 자궁경부 상피내 선암(AIS)에 대한 예방효과가 관찰되었다. 예방지속기간을 확립하기 위한 장기임상시험이 진행 중이다.

5. 상호작용

1) 이 백신은 성인용 디프테리아, 파상풍, 백일해 (dTpa) 백신, 불활화 폴리오(IPV) 백신, 및 dTpa-IPV 혼합 백신; 불활화 A형 간염 백신(HepA) 및 B형 간염 백신(HepB, 유전자재조합)과 동시 투여할 수 있으며, 동시 투여한다면 항상 다른 접종부위에 투여하여야 한다.
2) 임상시험에서, 이 백신을 투여받은 여성의 약 60%가 호르몬성 피임약을 사용하였다. 호르몬성 피임약 사용이 이 백신의 유효성에 영향을 미친다는 증거는 없다.
3) 다른 백신처럼, 면역억제요법을 받고 있는 환자에게서는 적절한 반응이 나타나지 않을 수 있다.

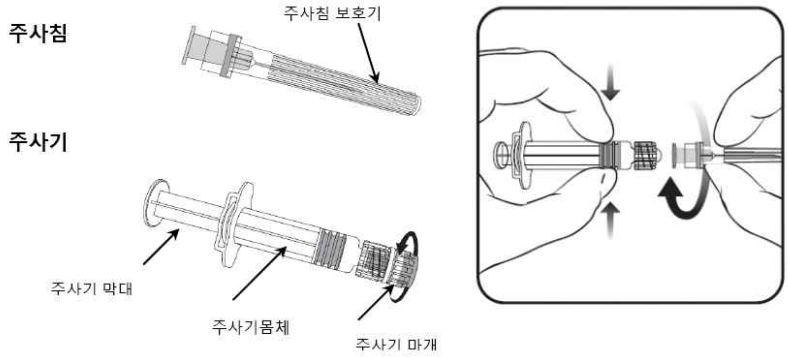
6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에게 이 백신에 대한 특별한 연구를 수행하지 않았다. 임상시험에서 수집된 임부 자료, 임신등록 및 역학조사는 이 백신의 접종이 자연유산을 포함한 임신결과의 위험도에 영향을 미치는지에 대한 결론을 내리기에는 충분하지 않다. 그러나 임상개발 과정에서 총 10,476건(이 백신: 5,387명)의 임신이 보고되었으며, 전반적으로 특이적 결과(예: 정상 영아, 선천성 이상이나 조산 및 자연유산을 포함하는 비정상 영아)를 경험한 임부 시험대상자의 비율은 군간 유사하였다.
2) 임상시험에서는, 이 백신이 배태자, 출생전후 생존 및 발달에 미치는 영향을 전향적으로 평가하지 않았다.
3) 임신기간 동안 4회에 걸쳐 2배의 임상용량을 투여받은 랫드에서, 이 백신이 배태자 발달, 분만 또는 출생후 발달에 미치는 약물유해반응은 관찰되지 않았다.
4) 랫드를 대상으로 이 백신이 배태자, 출생전후 생존 및 발달에 미치는 영향을 평가했다. 이러한 동물 시험에서 생식능력, 임신, 배아 및 태자의 발달, 분만 또는 출생후 발달에 미치는 직접적 또는 간접적인 약물유해반응은 관찰되지 않았다.
5) 예방적 조치로서, 임신기간 동안의 백신 접종은 권장되지 않으며, 임부 및 임신을 계획하고 있는 여성에 대한 백신 접종은 임신 종료까지 연기되어야 한다.
6) 임상시험에서는 이 백신을 접종한 수유부의 모유로 기른 유아에 대하여 이 백신이 끼치는 영향을 평가하지 않았다. 수유부에는 접종에 의한 가능한 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
7) 랫드의 혈청학적 자료에 따르면, 수유기간 중, 항-HPV 16 및 항-HPV 18 항체가 모유로 전이되는 것 같다. 그러나, 백신으로부터 유도된 항체가 사람의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다.

7. 적용상의 주의

1) 이 백신은 절대로 혈관내주사 또는 피내주사하여서는 안 된다.
2) 이 백신을 피하주사한 자료는 없다.
3) 적합성 시험 자료가 없으므로, 이 백신을 다른 의약품과 혼합하여서는 안 된다.
4) 접종하기 전, 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 이 백신을 흔들기 전 후 모두 육안으로 확인한다. 이상이 인정될 경우에는 사용하지 않는다.
5) 사용시 균질한 현탁액이 되도록 흔들어 사용한다.
6) 프리필드시린지에 들어 있는 백신 투여 방법은 다음과 같다.

(1) 주사기 몸체를 한 손에 잡고(주사기 막대를 잡지 않는다), 주사기 마개를 시계 반대방향으로 돌려 제거한다.
(2) 주사침을 주사기에 장착하고, 잠겼다고 느낄 때까지 주사침을 주사기에 시계방향으로



돌려 넣는다(그림 참조).

(3) 주사침 보호기를 제거한다. 때때로 약간 뻑뻑할 수 있다.

(4) 백신을 투여한다.

8. 저장상의 주의

1) 냉장(2~8℃), 차광 보관한다. 냉동하지 않는다. 냉동되었을 경우 폐기한다.

2) 1회 용량 프리필드시린지에 들어있는 이 백신을 냉장고에서 꺼낸 이후 8℃~25℃에서 최대 3일 동안 보관하였을 때 안정하다는 시험자료는 있으나, 이는 저장에 대한 권장사항이 아니며, 이 백신을 냉장고에서 꺼낸 이후에는 가능한 빨리 투여해야 한다.

3) 이 백신은 백색의 현탁액이다. 보관시 흰색의 침전과 투명한 상등액이 관찰될 수 있으며, 이것은 변질을 의미하지 않는다.

9. 기타

1) 면역원성: 9~55세 여성 5,465명, 10~18세 남성 시험대상자 800명 이상에서, 이 백신 3회 투여 후 유도된 면역원성을 평가하였다. 백신의 높은 유효성으로 인하여, HPV-16 및/또는 18에 의한 질환 방어에 대한 최소 항-HPV-16 및 항-HPV-18 항체수치를 설정하는 것은 불가능하다.

임상시험에서, 초기 혈청음성이었던 시험대상자의 99% 이상이 3차 접종 후 1개월 뒤에 HPV-16 및 18 모두에 대하여 항체양전되었다. 백신에 의해 유도된 IgG 기하평균역가(Geometric Mean Titer, GMT)는 과거 HPV에 감염되었다가 치유된(자연감염) 여성에서 관찰된 역가보다 훨씬 높았다. 초기 혈청양성 및 혈청음성이었던 시험대상자들은 백신 접종 후 유사한 역가에 도달하였다.

표 1: HPV-014: 초기 혈청음성이었던 시험대상자들에서의 항-HPV-16에 대한 항체양전율 및 GMT (결합 ELISA법) (면역원성 ATP 코호트)

			Seropositivity rate (≥ 8 EL.U/ml)				GMT		
					95% CI			95% CI	
Age Group	Timing	N	n	%	LL	UL	Value	LL	UL
[15-25]	PRE	149	0	0.0	0.0	2.4	4.0	4.0	4.0
	PII (M2)	149	149	100	97.6	100	3096.3	2756.2	3478.5
	PIII (M7)	148	148	100	97.5	100	8476.4	7207.7	9968.4
	PIII (M12)	149	149	100	97.6	100	3278.6	2761.1	3893.1
	PIII (M18)	149	149	100	97.6	100	2197.9	1870.5	2582.6
[26-45]	PRE	132	0	0.0	0.0	2.8	4.0	4.0	4.0
	PII (M2)	132	132	100	97.2	100	1813.8	1572.5	2092.1
	PIII (M7)	132	132	100	97.2	100	4097.0	3400.9	4935.6
	PIII (M12)	132	132	100	97.2	100	1538.0	1274.8	1855.6
	PIII (M18)	132	132	100	97.2	100	933.3	771.4	1129.1
[46-55]	PRE	123	0	0.0	0.0	3.0	4.0	4.0	4.0
	PII (M2)	123	123	100	97.0	100	1250.2	1082.0	1444.6
	PIII (M7)	123	123	100	97.0	100	2478.7	2080.5	2953.2
	PIII (M12)	123	123	100	97.0	100	908.3	767.9	1074.3
	PIII (M18)	123	123	100	97.0	100	578.5	486.2	688.2

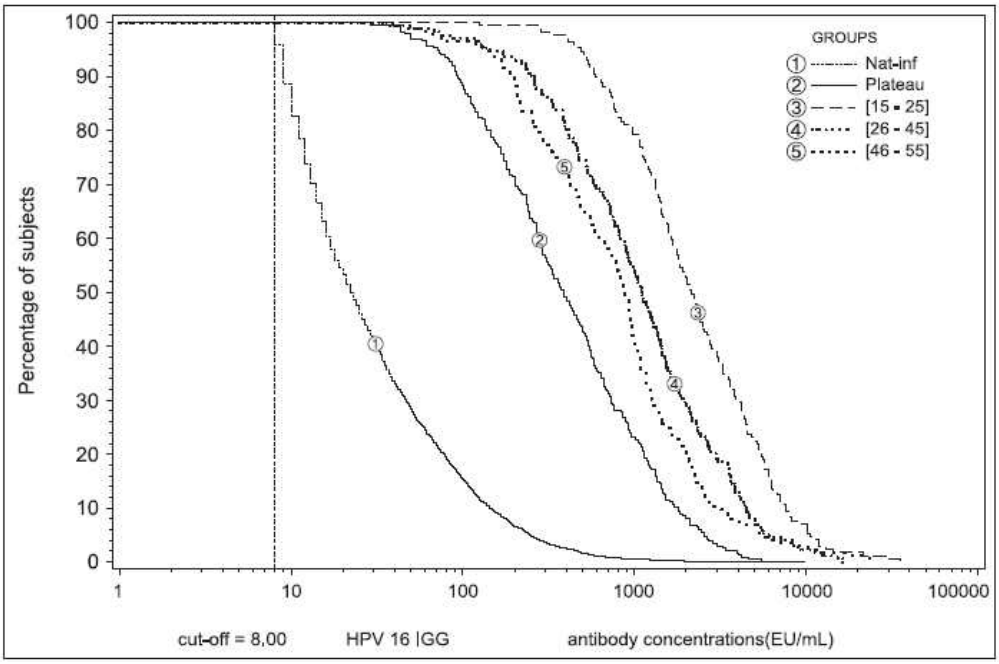
[15-25] = HPV 16/18 VLP (15-25 years); [26-45] = HPV 16/18 VLP (26-45 years); [46-55] = HPV 16/18 VLP (46-55 years)
GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects
N = number of subjects with pre-vaccination results available
n/% = number/percentage of subjects with Titer within the specified range
95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

표 2: HPV-014: 초기 혈청음성이었던 시험대상자들에서의 항-HPV-18에 대한 항체양전율 및 GMT (결합 ELISA법) (면역원성 ATP 코호트)

			Seropositivity rate (≥ 7 EL.U/ml)				GMT		
					95% CI			95% CI	
Age Group	Timing	N	n	%	LL	UL	Value	LL	UL
[15-25]	PRE	156	0	0.0	0.0	2.3	3.5	3.5	3.5
	PII (M2)	156	156	100	97.7	100	2167.7	1918.4	2449.5
	PIII (M7)	155	155	100	97.6	100	3672.5	3177.6	4244.4
	PIII (M12)	156	156	100	97.7	100	1303.2	1108.6	1532.1
	PIII (M18)	156	156	100	97.7	100	816.0	694.1	959.3
[26-45]	PRE	146	0	0.0	0.0	2.5	3.5	3.5	3.5
	PII (M2)	146	146	100	97.5	100	1369.2	1191.6	1573.2
	PIII (M7)	146	146	100	97.5	100	1759.8	1510.5	2050.3
	PIII (M12)	146	146	100	97.5	100	576.5	484.4	686.1
	PIII (M18)	146	146	100	97.5	100	328.4	275.3	391.7
[46-55]	PRE	156	0	0.0	0.0	2.3	3.5	3.5	3.5
	PII (M2)	156	156	100	97.7	100	937.8	822.5	1069.2
	PIII (M7)	156	156	100	97.7	100	1306.2	1127.5	1513.2
	PIII (M12)	155	155	100	97.6	100	435.0	371.2	509.7
	PIII (M18)	156	156	100	97.7	100	247.9	210.1	292.4

[15-25] = HPV 16/18 VLP (15-25 years); [26-45] = HPV 16/18 VLP (26-45 years); [46-55] = HPV 16/18 VLP (46-55 years)
GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects
N = number of subjects with pre-vaccination results available
n/% = number/percentage of subjects with Titer within the specified range
95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit

그림 1. HPV-014: 항-HPV-16 역누적 분포곡선(3차 접종 후 18개월) (면역원성 ATP 코호트)

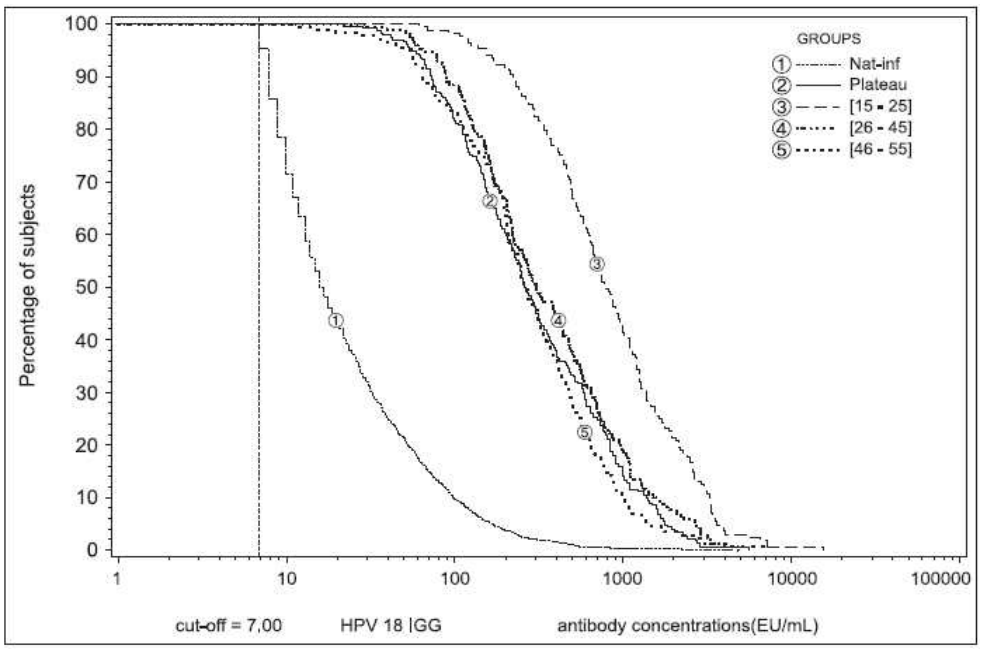


Nat-inf = 베이스라인에 HPV-16 DNA 음성이고 HPV-16 혈청반응검사 양성인(즉, 자연 감염이 치유된) 임상시험 HPV-008의 시험대상자

Plateau = 임상시험 HPV-007의 편평기(제 24개월 중간 분석시 제 45-50개월 시점에 해당, 전체 코호트, GMTs = 397.8 EL.U/ml)

[15-25] = 15-25세 시험대상자,[26-45] = 26-45세 시험대상자, [46-55] = 46-55세 시험대상자

그림 2. HPV-014: 항-HPV-18 역누적 분포곡선(3차 접종 후 18개월) (면역원성 ATP 코호트)



Nat-inf = 베이스라인에 HPV-18 DNA 음성이고 HPV-18 혈청반응검사 양성인(즉, 자연 감염이 치유된) 임상시험 HPV-008의 시험대상자

Plateau = 임상시험 HPV-007의 편평기(제 24개월 중간 분석시 제 45-50개월 시점에 해당, 전체 코호트, GMTs = 297.3 EL.U/ml),

[15-25] = 15-25세 시험대상자, [26-45] = 26-45세 시험대상자, [46-55] = 46-55세 시험대상자

2) 임상시험:

● 자궁경부 HPV 질환 부담에 대한 전반적인 백신 영향

HPV-008 임상시험에서, 병변에서의 HPV DNA 유형과 상관없이, 위약군과 시험군 사이에서

의 고등급 자궁경부 병변 발생률을 비교하였다(표 3). TVC-naive는 기저점에서 14종의 발암성 HPV 유형에 대해 HPV DNA 음성이고, HPV-16 및 HPV-18에 대해 혈청음성이며 정상 세포학적 소견을 가지는 여성을 포함하는 TVC 하위군이다.

표 3. 병변에서의 HPV DNA 유형에 상관없이 고등급 자궁경부 병변에 대한 백신 유효성

	시험 종료 분석(3)				
	서바릭스		대조약		유효성%(95% CI)
	N	증례수	N	증례수	
CIN2+					
TVC-naive(1)	5466	61	5452	172	64.9% (52.7;74.2)
TVC(2)	8694	287	8708	428	33.1% (22.2;42.6)
CIN3+					
TVC-naive(1)	5466	3	5452	44	93.2% (78.9;98.7)
TVC(2)	8694	86	8708	158	45.6% (28.8;58.7)

N= 군당 시험대상자 수
(1) TVC-naive: 백신을 투여받은 모든 시험대상자(백신을 1회 이상 투여받음). 이들은 기저점에서 14종의 발암성 HPV 유형에 HPV DNA 음성이고, HPV-16 및 HPV-18에 대해 혈청음성이었다.
(2) TVC: 기저점에서의 HPV DNA 상태, 세포학적 소견, 혈청상태에 상관없이 백신을 투여받은 모든 시험대상자(백신을 1회 이상 투여받음).
(3): 1차 투여 후 평균 44개월의 추적기간

● 백신에 포함되어 있지 않은 HPV 형에 대한 교차방어 효과

임상시험(HPV-008)에서, 백신에 함유되지 않은 발암성 HPV 유형 12종에 대해, 조직병리학적 및 바이러스학적 평가변수(지속적 감염)에 대한 이 백신의 교차방어 유효성을 평가하였다. 이 임상시험은 각각의 HPV 유형에 의한 질환에 대한 유효성을 평가할 수 있는 검정력을 가지지는 않았다. 1차 평가변수에 대한 분석은 CIN2+병변에 존재하는 다중 동시 감염으로 인해 간섭받았다. 조직병리학적 평가변수와는 달리, 바이러스학적 평가변수는 다중 감염에 덜 간섭받았다.

임상시험 종료시점에서 관찰된, 백신에 함유되지 않은 각각의 발암성 HPV 유형과 관련된 6개월 지속 감염 및 CIN2+에 대한 백신 유효성은 아래 표 4와 같다(ATP 코호트).

표 4: 백신에 함유되지 않은 발암성 HPV 유형에 대한 백신 유효성

	ATP(1)					
HPV 유형	6개월 지속 감염			CIN 2/3 또는 AIS		
	서바릭스	대조군	% 유효성 (95%)	서바릭스	대조군	% 유효성 (95%)
	n	n		n	n	
HPV-16 관련 유형 (A9 종)						
HPV-31	58	247	76.8% (69.0;82.9)	5	40	87.5% (68.3;96.1)
HPV-33	65	117	44.8% (24.6;59.9)	13	41	68.3% (39.7;84.4)
HPV-35	67	56	-19.8% (<0;17.2)	3	8	62.5% (<0; 93.6)
HPV-52	346	374	8.3% (<0;21.0)	24	33	27.6% (<0; 59.1)
HPV-58	144	122	-18.3% (<0;7.7)	15	21	28.5% (<0; 65.7)
HPV-18 관련 유형 (A7 종)						
HPV-39	175	184	4.8% (<0; 23.1)	4	16	74.9% (22.3;93.9)
HPV-45	24	90	73.6%	2	11	81.9%

			(58.1;83.9)			(17.0;98.1)
HPV-59	73	68	-7.5% (<0; 23.8)	1	5	80.0% (<0; 99.6)
HPV-68	165	169	2.6% (<0; 21.9)	11	15	26.8% (<0; 69.6)
기타 유형						
HPV-51	349	416	16.6% (3.6;27.9)	21	46	54.4% (22.0;74.2)
HPV-56	226	215	-5.3% (<0;13.1)	7	13	46.1% (<0; 81.8)
HPV-66	211	215	2.3% (<0;19.6)	7	16	56.4% (<0;84.8)

n= 증례 수

(1) ATP: 백신 3회 접종을 받았으며, 0개월 시점시 해당 HPV 유형에 대하여 DNA 음성 및 혈청 음성이고, 6개월 시점시 해당 HPV 유형에 대하여 DNA 음성인 여성

백신 유효성에 대한 신뢰구간의 범위를 계산하였다. 0이 포함될 경우, 즉 신뢰구간의 하한이 <0 일 경우에는, 유효성은 통계적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었다.

● 26세 이상 여성에서의 유효성 평가

HPV-015 임상시험에서, 26세 이상 여성에 대해 HPV-16 및/또는 18에 의한 6개월 지속 감염에 대한 백신의 유효성을 평가하였다. 이 임상시험에 참여한 모든 시험대상자들이 48개월 방문을 완료하였을 때 실시한 중간 분석 결과는 아래 표 5와 같다.

표 5: HPV-16 및/또는 18에 의한 6개월 지속 감염에 대한 백신 유효성

HPV-16/18 평가변수	ATP(1)			TVC(2)		
	서바릭스	대조군	% 유효성	서바릭스	대조군	% 유효성
	n/N	n/N	(97.7% CI)	n/N	n/N	(97.7% CI)
6개월 지속감염	6/1859	34/1822	82.9% (53.8;95.1)	71/2767	132/2776	47% (25.4;62.7)

N= 각 군당 시험대상자 수

n= 각 군당 최소 1회 증상을 보고한 시험대상자 수

CI= 신뢰구간

ATP(1): 백신 3회 접종을 받았으며, 0개월 시점시 해당 HPV 유형에 대하여 DNA 음성 및 혈청 음성이고, 6개월 시점시 해당 HPV 유형에 대하여 DNA 음성인 시험대상자

TVC(2): 0개월 시점시 HPV DNA 상태 및 혈청상태에 상관없이 최소 1회 백신을 접종받은 시험대상자. 이전에 HPV 질환/감염 과거력이 있는 시험대상자의 15%를 포함한다.

3) 작용기전 및 인유두종바이러스(HPV) 역학

① 이 백신은 인유두종바이러스 16 및 18형의 주요 L1 단백질을 이용한 정제 바이러스유사입자(VLP)로부터 만들어진 유전자 재조합 백신이다. 바이러스유사입자는 바이러스의 DNA를 함유하고 있지 않으므로, 세포를 감염시키거나 증식할 수 없다. 동물시험에서 L1 VLP 백신의 유효성은 대부분 체액 면역 반응 및 세포 매개 반응에 의한 것으로 보여졌다. 항-HPV IgG 항체가 혈청에서 자궁경부점막으로 삼출되는 것이 자궁경부암의 주요 원인인 발암성 HPV의 지속적 감염에 대한 기본적인 방어 기전으로 보인다.

② 발암성 HPV 유형에 의한 지속적 감염은 자궁경부암 및 대부분의 전암성 병변의 주요 원인이다. 적어도 1종류의 발암성 HPV 유형에 의한 지속적 감염은 전암성 고등급 자궁경부 상피이상, 예를 들어 자궁경부 상피내 종양(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)과 관련이 있다. 알려진 발암성 HPV 유형 중 HPV-16과 HPV-18은 가장 널리 퍼진 두 가지 유형으로 전세계적으로 침습성 자궁경부암의 약 70%의 원인이 되며, CIN 2 또는 3의 약 50%

의 원인이 된다.

○ 저장방법 및 사용기간

·저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 차광보관 ·사용기간 : 제조일로부터 48개월

1.3 허가조건

○ 기존 부여 허가조건 이행 완료에 따라 동 내용 삭제

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

1.7 검토이력

구 분	품목변경 허가	안전성·유효성 기준및시험방법 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	‘16.10.04	‘16.10.04	-	-	-	-
보완요청 일자	‘16.12.27	‘16.12.27	-	-	-	-
보완접수 일자	‘17.07.24	‘17.07.24	-	-	-	-
최종처리 일자	‘17.07.28	‘17.07.25	-	-	-	-

<붙임 2> 안전성·유효성 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: 「생물학적제 제제 등의 품목허가·심사 규정」(식품의약품안전청 고시)

[별표 1] Ⅱ. 자료제출의약품, 2) 당해품목 허가변경, 1. 새로운 효능효과, 2. 새로운 용법용량

제출자료 / 구분	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	변경 신청 사항은 동일 작용기전 등에 의한 사항으로 4번 및 5번 자료 제출 해당사항 없음																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료
8. 기타 당해 의약품의 특성 등에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

- 임상시험성적에 관한 자료에 근거한, 9~25세 남성 및 여성에서의 항문 상피내종양 및 항문암 예방 효능·효과가 인정됨
- 임상시험성적에 관한 자료에 근거한, 2회 접종 일정에 따른 안전성·유효성이 인정됨

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 서바릭스프리필드시린지[인유두종바이러스백신(유전자재조합)]
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 백신
- 신청 효능효과 및 용법용량 : 남성 항문암 추가 및 2차 접종 일정 유동성 부여
- 약리작용 기전 : 항원항체 반응

1.2. 기원 및 개발경위

1.2.1 남성, 항문암 추가

- 서바릭스의 효능효과에 9세~25세 남성 및 여성에서의 항문 상피내종양의 예방 및 항문암의 예방을 추가
- 고등급 자궁경부 병변 예방에 대한 유효성은 서바릭스와 가다실 모두에서 임상적으로 입증
- 자궁경부암과 항문암은 모두 발암성 HPV 감염과 관련되어 있으며, 발병 과정이 유사
- HPV와 관련된 항문암은 주로 HPV-16 및 18형 감염과 관련(16, 18형이 서바릭스 주성분)
- 이는 자궁경부암과 항문암에 대해 유사한 예방 전략을 사용할 수 있음을 의미
  * European Public Assessment Report (EPAR) EMA/277891/2013
- 최근 EMA에서는 전암성 항문병변 및 항문암의 예방을 위해 가다실을 사용하는 것을 허가하였으며, 2010년부터 미국, 캐나다, 남아프리카, 호주를 포함한 다른 나라에서도 허가
- 서바릭스와 가다실은 유사한 작용기전, 즉 바이러스가 상피세포로 들어가는 것 (감염)을 막는 중화 항체를 유도하는 기전으로 HPV와 연관된 암 및 전암에 대해 방어력을 제공
- 따라서, 서바릭스와 가다실의 면역학적 가교로 서바릭스의 항문 상피내종양의 예방 및 항문암 예방에 대한 적응증 근거로 제시
- 여성에서 서바릭스와 가다실의 면역원성을 비교하는 두 건의 연구 (HPV-010 및 HPV-071)와 남성에서의 서바릭스 접종에 대한 면역원성 및 안전성 결과를 나타내는 다른 두 건의 연구 (HPV-011 및 HPV-040)가 포함
- 서바릭스에 대한 새로운 대규모 위약-대조 유효성 연구를 수행하는 것은 불가능하며, 새로운 적응증에 대해 다른 HPV 백신이 이미 허가되어 널리 사용되고 있기 때문에, 새로운 적응증을 뒷받침하기 위한 면역학적 가교 접근법이 타당
  * Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)의 가이드라인(EMEA, 2005)
- 또한 가다실이 항문병변에 대해 높은 유효성을 나타낸 점을 고려할 때, 가다실을 대조군으로 사용한 유효성 시험은 수행 불가능하며, 유효성 측면에서 가다실에 대한 서바릭스의 비열등성을 입증하는 것은 어려움
- 이에 다음 내용을 근거로 남성 및 여성에서의 항문병변 및 항문암에 대한 예방을 서바릭스의 적응증에 포함시키고자 함

  1) 서바릭스와 가다실의 작용기전의 동일성 및 HPV와 관련된 자궁경부와 항문의 병변 및 암의 자연경과의 유사성

  2) 남성과 여성에서의 HPV와 관련된 항문암 조직병리 과정의 유사성

  3) 항문 HPV 감염과 항문 병변에 대한 가다실의 유효성

  4) HPV 항문감염에 대한 서바릭스의 유효성

5) 가다실에 대한 서바릭스 면역반응의 비열등성 및 우월성
6) 서바릭스의 남성 투여에 관한 자료

1.2.2 2회 접종일정 (0, 5~13개월) 관련

- HPV에 대한 현행의 보편적인 집단 백신접종 프로그램은 청소년을 대상으로 하고 있다. 두 가지 기허가 백신을 사용하여 HPV 백신접종 프로그램을 시행한지 5년이 지난 후의 real-life 자료에서, 전 세계적으로 많은 지역에서 표준 3회 접종일정에 의한 접종률이 낮은 것으로 나타났으며, 바람직한 공중보건 효과를 달성하기 위해, 자궁경부암 예방백신은 첫 성경험이 있기 전에 최소한 70%의 접종률로 투여되어야 한다고 인정되고 있음.
- 서바릭스는 9~14세의 소녀에 대해 보다 편리한 2회 투여일정 (0, 6개월)으로 기허가 되어 있음
- 본 변경신청의 목적은 2차 접종의 투여에 있어 유동성을 제공하여, 2차 접종을 1차 접종 후 5~13개월 사이에 접종할 수 있게 함으로써 백신 투여의 편의성과 유동성을 더욱 증대시키기 위함

<신청 사항 및 해당 근거 요약>

○ 남성, 항문암 추가

1) 서바릭스와 가다실의 작용기전의 동일성 및 HPV와 관련된 자궁경부와 항문의 병변 및 암의 자연경과의 유사성

- 자궁경부의 전암성 병변 및 암을 예방하는데 있어 서바릭스와 가다실의 작용기전은 동일하며, HPV와 관련된 자궁경부와 항문의 병변 및 암의 자연경과가 유사하여, 두 암에 대하여 동일한 방어 전략을 적용할 수 있음을 의미
- HPV 백신을 접종하면 면역체계가 자극되고, 이에 따라 백신에 함유된 HPV L1 VLP 에 대한 항체 (중화항체 및 비중화항체 모두)가 유도되며, 이후 HPV 감염이 일어나면, 백신접종에 의해 유도된 L1 중화항체가 HPV가 기저상피세포로의 감염 예방
- HPV 백신의 방어에 대한 혈청학적 상관성이 확립된 바는 없으나, HPV-16/18에 대한 높은 항체 수치는 HPV 감염에 대한 방어력이 효과적임을 의미
- 서바릭스와 가다실은 이러한 동일 작용기전을 통해 이형성을 예방하며, 그 결과로 암을 예방
- HPV 감염 및 질환의 발병 과정은 항문관과 자궁경관에서 유사
- 자궁경부암 전 단계로 자궁경부 상피내종양 (CIN)이 나타나는 것과 마찬가지로, HPV 관련 항문암의 전 단계로 1~3등급 항문 상피내종양 (AIN)이 발생
- 서바릭스에 포함되어 있는 두 가지 HPV 유형 (HPV-16 및 18형)은 HPV 관련 항문암의 발생 원인이 되는 주요 HPV 유형임
- 항문암의 약 90%는 HPV 감염과 연관되어 있으며, 그 중 대부분이 HPV-16 및 18형의 감염과 관련 있음
- HPV-16 및 18형은 HPV 관련 고등급 항문 상피내종양 (AIN 2/3)의 원인의 약 78%를 차지
- 항문암과 발암성 HPV, 특히 서바릭스에 함유된 HPV-16 및 18형의 연관성은 자궁경부암에 적용되는 예방백신 접종전략과 동일한 전략을 항문암에 적용할 수 있다는 것을 의미

2) 남성과 여성에서의 HPV와 관련된 항문암 조직병리 과정의 유사성

- HPV와 관련된 항문암의 조직병리 과정이 남성과 여성에서 유사

3) 항문 HPV 감염과 항문 병변에 대한 가다실의 유효성

- 항문 HPV 감염과 항문 병변에 대한 가다실의 유효성은 입증
- 백신접종이 HPV-6, 11, 16 또는 18형과 관련된 외부 생식기 병변의 발생률을 감소시킴을 보이는 것을 1차 연구목적으로 하는 위약대조 이중맹검 임상시험 모집단의 하위군인, 남성과 성관계를 한다고 보고한 남성 598명을 대상으로 하는 하위 임상연구에서, 가다실 접종은 전암성 항문병변을 예방하는데 효과적인 것으로 나타났음
- 하위 임상연구의 1차 유효성 목적인 HPV-6, 11, 16, 또는 18형의 감염과 연관된 AIN 또는 항문암의 예방 입증
- 시험계획서 순응 유효성 모집단에서의 가다실 접종의 유효성은 HPV-16 또는 HPV-18과 관련된 모든 등급의 AIN 의 예방에 있어 78.6% (95% CI: -0.4; 97.7)
- HPV-16 또는 HPV-18 지속감염에 대해 관찰된 유효성은 95.8% (74.1; 99.9)
- 연구결과, 고등급 항문병변 (AIN2/3)의 예방에 대한 백신접종의 유효성을 입증
- 질환의 병리학적 특징을 고려하여, 규제당국에 의해 항문암에 대한 유효성 대리 평가변수로 인정 (유럽(EMA) 및 미국(FDA CBER)).

4) HPV 항문감염에 대한 서바릭스의 유효성

- HPV 항문감염에 대한 서바릭스 유효성 입증
- 서바릭스 허가사항 변경 내용은 국립암연구소 (NCI, 미국)가 GSK와 협력하여 수행한 임상연구에 근거함

- HPV 항문감염에 대한 서바릭스의 유효성은 코스타리카 백신 시험 (CVT) HPV-009의 일환으로 젊은 여성 (18~25세)에서 평가
  *시험대상자는 서바릭스 또는 대조백신(하브릭스) 중 한 가지를 접종
- 본 연구에서, 4년차 연구방문 시에 얻은 항문 검체에 대해 HPV DNA 분석을 수행
- 전체 코호트는 4,210명의 여성으로 구성, 분석은 등록 전에 자궁경부 HPV-16 및 HPV-18 DNA가 음성이면서 HPV-16 및 HPV-18 혈청음성이었던 여성으로 구성된 제한 코호트 (restricted cohort) (1,989명)에 대해 수행, 두 번째 분석은 항문검체가 제공된 전체 여성 코호트에 대해 수행
- 기저상태에 HPV-16/18 DNA 음성이면서 혈청음성인 여성으로 구성된 제한 코호트에서 HPV-16/18 항문감염에 대한 백신 유효성은 83.6% (95% CI: 66.7; 92.8)으로, HPV-16/18 자궁경부 감염의 예방에 대한 백신 유효성 87.9% (95% CI: 77.4; 94.0))와 유사
- 전체 코호트에서는 항문감염에 대한 백신 유효성이 62.0% (95% CI: 47.1; 73.1)로 나타나 제한 코호트에 비해 낮지만 상당한 유효성을 나타냈으며, 자궁경부 감염에 대한 백신 유효성은 76.4% (95% CI: 67.0; 83.5)

5) 가다실에 대한 서바릭스 면역반응의 비열등성 및 우월성

- HPV-16, 18형에 대해, 가다실에 대한 서바릭스 면역반응의 비열등성 및 우월성 입증(HPV-010 및 HPV-071).
- HPV-010 연구 (18~45세의 여성 시험대상자; 0, 1, 6개월 일정) 결과, 서바릭스군의 제7개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체반응 (중화항체)이 가다실군에 비해 우월하였으며, 이후 시점에 대한 탐색적 추론분석에서, 가다실에 비해 서바릭스로 접종 시 더 높은 면역원성이 유도되었고, 1차 접종 후 60개월 이상 지속
  * 제60개월의 ATP 면역원성 코호트에서는, 서바릭스군에서 HPV-16 혈청음성이면서 DNA 음성이었던 시험대상자 전원이 항-HPV-16 항체에 대해 혈청양성, 가다실 군의 혈청양성률은 연령계층에 따라 95.7%~97.5%
  * 서바릭스군에서 HPV-18 혈청음성이면서 DNA 음성이었던 시험대상자의 98.1%~100%가 제60개월에 항-HPV-18 항체에 대해 혈청양성(27~35세 연령계층의 시험대상자 한 명 제외) 가다실로 접종받은 시험대상자에서는 61.1%~76.9%만이 제60개월에 항-HPV-18에 대해 항체양성
  * 전체 연구기간 동안 (즉, 마지막 접종 후 4.5년까지) 서바릭스군에서는 항-HPV-18 항체에 대한 GMT가 자연감염을 통해 얻은 수준 이상으로 지속적으로 유지된 반면, 가다실군에서는 GMT가 27~35세 연령계층에서는 제18개월부터, 나머지 두 연령계층에서는 제36개월부터 자연감염을 통해 얻은 수준 미만으로 하락. 항-HPV-16 항체의 경우, 두 군 모두에서 1차 접종 후 5년까지 GMT가 자연감염을 통해 얻은 수준 이상으로 지속적으로 유지되었으나, 가다실군에서는 27~35세 연령계층에서 제60개월의 95% 신뢰구간의 하한이 자연감염을 통해 얻은 수준 미만
- HPV-071 연구 (9~14세의 여성 시험대상자; 0, 6개월 일정)는 성생활을 시작하기 이전의 백신접종 선호 연령군에서 수행
- 본 연구에서는 청소년기의 여성에게 서바릭스를 2회 접종일정으로 투여했을 때 가다실을 2회 또는 3회 접종일정으로 투여한 경우에 비해 우월한 면역항체반응을 일으킨다는 점이 입증
- 연구 HPV-010 및 HPV-071의 결과는 서바릭스가 모든 연령군 및 일정에서 가다실에 비해 장기적으로 지속되는 높은 면역반응을 유도
- 독립적 대조시험인, 11~13세의 소녀 코호트에서 수행된 본 시험에서는 HPV-16 및 -18에 대한 중화항체 (PBNA)를 측정, 혈액검체는 3차 접종 1~6개월 후에 채취, 청소년에서 수행된 연구 HPV-071의 결과와 마찬가지로, 서바릭스를 접종하였을 때, 가다실에 비해 유의하게 더 높은 항체역가를 나타냈음
- 가다실에 대한 서바릭스의 우월성은 HIV-양성 성인에서 수행된 다른 독립적 임상연구로 보완
- 이 연구에서 3회 접종일정 후 두 백신에 대한 항체반응을 비교, 남성 및 여성 시험대상자로 구성된 모집단에서, 제7개월과 제12개월에 항-HPV-18 GMT는 서바릭스군에서 가다실군에 비해 더 높

았음

* GMT 비율은 제 7개월에 4.31 (95% CI: 2.21; 8.40), 제12개월에 4.15 (95% CI: 1.95; 8.84)

* 남성 및 여성 모집단 각각에 대해서도 서바릭스군에서 더 높은 면역반응

* 남성 및 여성 시험대상자로 구성된 모집단에서는 항-HPV-16 GMT 측면에서 치료군 간의 유의적 차이 없었음

* HIV에 감염된 여성 하위군에서는 1차 접종 7~12개월 후 서바릭스에서 가다실에 비해 HPV-16 항원에 대한 면역반응이 유의적으로 더 높음, 여성 참가자에서는 서바릭스군의 항-HPV-16 GMT가 제7개월과 제12개월에 각각 가다실군보다 2.98배 (95% CI: 0.76; 44.6) 및 3.90배 (95% CI: 1.05; 14.6) 더 높았음 (남성에서는 군간 차이 없음)

- 상기 자료들에서는 서바릭스 접종 시 가다실을 접종한 경우에 비해 중화항체 역가가 우월하며, 이러한 우월성이 장기적으로 지속되며, 가다실과는 대조적으로, 서바릭스 접종 (3회 일정)에 의해 유도된 HPV-16 및 HPV-18 에 대한 중화항체 수치는 1차 접종 후 최소 5년 동안 자연감염을 통해 얻은 수준 이상으로 유지
- HPV 백신에 대해서 면역원성과 유효성 간의 방어력의 상관성이 확립되지 않았지만, 유효성이 입증된 다른 백신 (즉, 가다실)에 비해 더 높은 수준의 중화항체를 유도하는 서바릭스에서 적어도 유사한 임상적 유효성 기대

6) 서바릭스의 남성 투여에 관한 자료

- 남성에서 허용할만한 면역원성 및 안전성 프로파일 입증(HPV-011 및 HPV-040).
- HPV-011 연구 (10~18세의 남성 시험대상자; 0, 1, 6개월 일정) 결과, 10~18세 남성 시험대상자에서 서바릭스에 의해 유도된 면역반응은 항체양전율 및 GMT 측면에서 HPV-012 연구에서 등록된 15~25세의 여성 시험대상자에서 서바릭스에 의해 유도된 면역반응에 비해 열등하지 않음
- 또한, 여성을 대상으로 수행된 다른 연구 결과와 마찬가지로, 10~18세 남성 시험대상자에서의 서바릭스의 안전성 및 반응원성 프로파일은 대조백신과 유사
- 명시된 국소증상과 근육통이 HPV백신군에서 더 빈번하게 보고되었으나, 두 연구군 모두에서 시험대상자의 97%가 3회 접종일정을 완료한 것으로 보아 명시된 증상이 높게 나타난 것이 백신의 수용성(acceptance)에 부정적인 영향을 미치지는 않은 것으로 판단
- 백신접종 후 30일 동안 grade 3 증상 (명시된 것과 명시되지 않은 것)의 발생률이 전반적으로 낮고 두 치료군 간에 유사 (내약성이 우수)
- 보다 대규모로 진행된 HPV-040 연구 (12~15세의 남성 및 여성 시험대상자; 0, 1, 6개월 일정) 결과에서도 동일한 결론 도출
- 서바릭스군에서 대조군에 비해 명시된 국소증상 (예: 통증)의 빈도가 더 높은 것으로 나타난 반면, 명시된 전신증상의 빈도는 국소증상에 비해 더 낮았으며 투여군 간의 차이가 더 작음
- 가장 빈번하게 보고된 전신증상은 피로, 두통, 근육통으로, 백신의 현재 표시기재사항에 가장 흔한 증상으로 기 언급
- 약물이상반응은 군 간 유사
- 남성 시험대상자에서 백신접종 후 관찰된 중대한 이상사례의 비율은, 여성 시험대상자에서 관찰된 중대한 이상사례 비율 이내였으며, 남성과 여성 간에 새로 발병한 자가면역질환 (New onset of Autoimmune diseases, NOAD)의 유형에 차이 없었음
- 백신 면역반응은 여성에 비해 남성에서 열등하지 않아 남성에 대한 서바릭스 사용을 뒷받침
- 또한, 두 건의 연구 HPV-011과 HPV-040에서 얻은 안전성 결과에 따르면, 10~18세 남성에서의 서바릭스 접종의 내약성이 전반적으로 우수
- 남성에서의 안전성 프로파일은 전반적으로 여성과 유사하고 현재 허가된 표시기재사항과 일치
- 따라서, 서바릭스의 허가사항에 남성에 대한 접종을 여성에 대해 현재 허가된 서바릭스의 접종 연령범위와 동일하게 포함시킬 것을 제안 * 2016년 7월 29일 유럽 승인

○ 2회 접종일정 (0, 5~13개월) 관련

- HPV에 대한 현행의 보편적인 집단 백신접종 프로그램은 청소년을 대상으로 하고 있다. 두 가지 기허가 백신을 사용하여 HPV 백신접종 프로그램을 시행한지 5년이 지난 후의 real-life 자료에서, 전 세계적으로 많은 지역에서 표준 3회 접종일정에 의한 접종률이 낮은 것으로 나타났으며, 바람직한 공중보건 효과를 달성하기 위해, 자궁경부암 예방백신은 첫 성경험이 있기 전에 최소한 70%의 접종률로 투여되어야 한다고 인정되고 있음.
- 서바릭스는 9~14세의 소녀에 대해 보다 편리한 2회 투여일정 (0, 6개월)으로 기허가 되어 있음
- 본 변경신청의 목적은 2차 접종의 투여에 있어 유동성을 제공하여, 2차 접종을 1차 접종 후 5~13개월 사이에 접종할 수 있게 함으로써 백신 투여의 편의성과 유동성을 더욱 증대시키기 위함
- 9~14세의 소녀에서는 유효성 자료를 수집하는 것이 윤리적으로나 현실적으로 불가능
- 유효성이 입증된 성인 연령군 (15~25세)에서의 면역원성 자료와 면역학적으로 가교시키는 제Ⅲ상 확증시험인 study HPV-070을 디자인
- Study HPV-070에서 서바릭스를 9~14세의 여성에게 0, 6개월에 2회 투여하였을 때 HPV-16 및 HPV-18 항원 모두에 대해 3회 접종일정 (0, 1, 6개월)으로 서바릭스를 3회 투여했을 때 유도된 것보다 열등하지 않은 면역반응을 유도하는 것으로 관찰되었으며, 이는 9~14세 여성에게 0, 6개월에 (2차 투여를 1차 투여 후 5~7개월에 투여할 수 있는 유동성 있는 일정으로) 2회 접종하는 허가사항을 뒷받침
- Study HPV-070의 13개월 자료에서는 9~14세의 여성에게 서바릭스를 2회 접종일정으로 0, 12개월에 접종했을 때 마지막 접종 1개월 후 (제13개월)의 HPV-16 및 HPV-18 항원 모두에 대한 면역반응이, 9~14세 여성에게 2회 접종일정으로 0, 6개월에 접종했을 때 및 15~25세 여성에게 표준 3회 접종일정으로 0, 1, 6개월에 접종했을 때의 면역반응에 비해 열등하지 않았음
- 중화항체 (PBNA) 측면뿐만이 아니라 HPV-16 및 HPV-18에 대한 T-세포 및 기억 B-세포 반응의 면역 반응에서도 9~14세 2회 투여군 (0, 6개월 및 0, 12개월)과 15~25세 3회 투여군 간 유사
- HPV-16 및 HPV-18에 대한 면역반응이 0, 6개월 2회 접종일정으로 투여 받은 9~14세 소녀에서 제5개월과 제7개월 사이에 관찰된 것과 0, 12개월 2회 접종일정으로 투여 받은 동일 연령군 피험자에서 제10개월과 제13개월 사이에 관찰된 것이 유사
- 또한 HPV-31 및 HPV-45에 대한 면역반응의 품질은 T-세포 및 기억 B-세포 반응 측면에서9~14세 2회 접종군 (0, 12개월)에서 제13개월에 관찰된 것과 15~25세 3회 접종군 (0, 1, 6개월) 및 9~14세 2회 접종군 (0, 6개월)에서 제7개월에 관찰된 것과 유사하였던 바, 이는 HPV-31과 HPV-45 감염 및 관련 질환에 대한 방어력이 15~25세 3회 접종군 (0, 1, 6개월)과 비교할 때 유사함을 시사
- 서바릭스를 0, 6~12개월에 2회 접종받은 9~14세 피험자에서 표준 3회 접종일정으로 서바릭스를 접종받은 15~25세 피험자에서 이전에 관찰된 바와 동일한 수준의 교차방어가 있을 것으로 예측
- 추가로, Study HPV-070의 18개월 및 24개월 자료에서도 9~14세의 여성에게 서바릭스를 2회 접종일정으로 0, 12개월에 접종했을 때 마지막 접종 6개월 후 (제18개월) 및 12개월 후 (제24개월) 의 HPV-16 및 HPV-18 항원 모두에 대한 면역반응이, 9~14세 여성에게 2회 접종일정으로 0, 6개월에 접종했을 때 및 15~25세 여성에게 표준 3회 접종일정으로 0, 1, 6개월에 접종했을 때의 면역반응에 비해 열등하지 않았으며, 9~14세 2회 투여군 (0, 6개월 및 0, 12개월) 및 15~25세 3회 투여군 모두 36개월까지의 추적 관찰 기간 동안 허용가능한 안전성 프로파일을 나타냄
- 5~13개월의 간격으로 2회 접종하는 일정은, 2차 접종에 대해 충분한 유동성을 둔다는 목적에 있어 3회 접종일정에 대한 적절한 대안이 되며 이로써 백신 접종률을 개선하고 백신 접종비용을 절감할 수 있을 것으로 기대

- Study HPV-070에서 서바릭스를 0, 6개월에 2회 접종받은 9~14세의 소녀와 표준 3회 접종일정에 따라 0, 1, 6개월에 접종받은 15~25세의 여성에서 HPV-16 및 HPV-18에 대한 항체반응의 동태학이 제12개월까지 유사. 즉, 제7개월에서 최고반응을 나타낸 후 제12개월에는 항체역가가 감소. 동태학은 study HPV-048에서 제48개월째까지 관찰된 양상과 유사할 것으로 예측
- 항체가 자연감염 수치 (HPV-16에 대해 29.8 EU/mL, HPV-18에 대해 22.6 EU/mL)에 도달하는 시간을 예측하고자 HPV-070 연구의 2회 접종군 (0, 6개월), 2회 접종군 (0, 12개월), 3회 접종군 (0, 1, 6개월)에 대해 면역반응의 수학적 모델링 수행
- 결과, HPV-16의 항체역가는 0, 12개월군에서 여성의 95%에서 1차 접종 후 21년간 자연감염 수준 이상으로 유지되는 것으로 예측되며, 0, 6개월군에서는 24년, 0, 1, 6개월 군에서는 29년간 유지되는 것으로 예측되었다. HPV-18에 있어서는 0, 12개월군에서 18.4년, 0, 6개월군에서 19.5년, 0, 1, 6개월군에서 21.75년으로 예측.
- 다만, HPV-070 연구의 수학적 모델링은 추적조사 기간이 0, 6개월군과 0, 1, 6개월군에서는 1차 접종 3년 후 또는 마지막 접종 30개월 후고, 0, 12개월군에서는 마지막 접종 24개월 후라는 한계
- 마지막 접종 후 24개월 시점에는 아직 편평기(plateau phase)에 도달하지 않으므로 모델링 시 항체가 더 빨리 감소하는 것처럼 보임
- 따라서, 0, 12개월군에 대한 예측은 매우 보수적인 접근이며 비관적이지만, 그럼에도 불구하고 0, 6개월군에 대한 예측내용과 여전히 유사
- 결론적으로, 추적조사 기간이 제한적이라는 점이 예측에 부정적인 영향을 줌에도 불구하고, 0, 6개월 2회 접종군 및 0, 12개월의 2회 접종군 간의 동태학적 측면의 차이는 매우 작음을 시사하며, 이는 9~14세의 어린 소녀에게 0, 5~13개월의 일정으로 접종하는 것을 뒷받침
- Study HPV-070에서는 2회 (0, 6~12개월) 접종받은 9~14세의 소녀와 15~25세의 여성에서 유도된 HPV-16 및 HPV-18 항체역가가, 자연감염에서 회복된 피험자에서 유도된 역가 (study HPV-008) 뿐만 아니라 1차 백신접종 후 6.4년까지 지속적인 방어력을 나타낸 피험자에서 관찰된 역가 (study HPV-001의 장기 추적조사 연구인 study HPV-007)를 충분히 상회하며 제12/13개월까지 유지
- Study HPV-070의 결과에 근거할 때, 서바릭스를 9~14세 연령군에게 0, 5~13개월 일정으로 2회 접종 시 15~25세 연령군에게 표준 3회 접종일정 (0, 1, 6개월)으로 접종했을 때 관찰된 바와 유사한 수준의 HPV-16/18 감염 및 관련 질환에 대한 방어력과 안전성 프로파일 유사
- 결론적으로, 본 변경허가 신청서의 근거자료는 9~14개월의 소녀에서 0, 5~13개월의 2회 접종일정을 뒷받침. 이러한 유동성 있는 2회 접종일정은 백신 면역반응의 품질 및 지속기간을 손상시키지 않으면서 처방의와 피접종자 모두에게 더 많은 편의성과 유동성을 제공할 것으로 기대하며, 공중보건에 대해 우수한 유익성/위험성 비율로 유의한 유익성을 제공

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험성적에 관한 자료의 임상시험은 GCP를 준수하였음 (GCP compliance)
- 제출한 임상시험자료의 요건에 관한 사항으로서, 유럽(EMA) 허가 당시 제출자료 증명원을 제출

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 총 5편의 3상 임상시험결과보고서가 제출되었음
  - HPV 010 & 071 : 가다실과의 비열등성(우월성) 임상
  - HPV 011 & 040 : 남성 면역원성 및 안전성 평가
  - HPV 070 : 용법용량(2회 (0, 5~13개월)) 근거 및 허가조건 변경(삭제) 근거

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 효능효과, 용법용량 및 허가조건 변경(삭제)

효능효과
1. 인유두종바이러스(Human Papillomavirus) 16 및 18형에 의한 다음 질병의 예방 :
- 자궁경부암, 항문암
2. 인유두종바이러스(Human Papillomavirus) 16 및 18형에 의한 다음의 예방 :
- 일시적, 지속적 감염
- 유의성이 불확실한 비정형 편평세포(ASC-US)를 포함하는 세포학적 이상
- 자궁경부 상피내종양(Cervical intraepithelial neoplasia(CIN)) 1, 2, 3
- 외음부 상피내종양(Vulvar intraepithelial neoplasia(VIN)) 2, 3
- 질 상피내종양(Vaginal intraepithelial neoplasia(VaIN)) 2, 3
- 항문 상피내종양(Anal intraepithelial neoplasia(AIN)) 2, 3

용법용량
9~25세 여성 및 남성에게 다음에 따라 접종한다.
- 0, 1, 6개월 일정으로 접종하며, 만약 접종 일정에 대하여 유동성이 필요하다면, 2차 접종을 1차 접종 후 1~2.5개월 사이에, 3차 접종을 1차 접종 후 5~12개월 사이에 투여할 수 있다.
- 9~14세에 1차 접종을 할 경우 2회 일정으로 접종할 수 있으며, 2차 접종은 1차 접종 후 **5~13개월 사이에 투여**한다. 만약 2차 접종을 1차 접종 후 5개월 이전에 투여한 경우에는 3차 접종을 투여하여야 한다.
- 추가접종(booster dose)의 필요성은 확립되지 않았다.

이 백신으로 1차 접종받은 피접종자의 경우, 전체 접종 일정을 이 백신으로 완료하는 것이 권장된다.
(생략)

허가조건 (삭제)
1 & 2 (삭제)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies) 요약

• HPV-010. 가다실과의 비교평가(여성, 18~45세, 3회접종)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자 및 피험자수</th><th>용법용량</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>IIIb상</td>
<td>108933 (HPV-010)</td>
<td>HPV-16/18 L1/AS04 백신을 3회 일정에 따라 근육내 투여했을 때의 면역원성을 Merck의 가다실 (Gardasil®)과 비교</td>
<td>관찰자 맹검, 무작위 배정, 다기관 연구</td>
<td>• 대상환자: 18~45세의 건강한 성인 여성
<table>
<tr><th>피험자 수 (총 백신접종 코호트)</th><th>GSK HPV 군</th><th>가다실군</th></tr>
<tr><td>예정 피험자 수, N</td><td>520</td><td>520</td></tr>
<tr><td>무작위배정된 피험자 수, N (총 백신접종 코호트)</td><td>553</td><td>553</td></tr>
<tr><td>(제60개월까지) 연구를 완료한 피험자 수, n(%)</td><td>213 (38.5)</td><td>208 (37.6)</td></tr>
</table>
</td>
<td><GSK HPV>
• 0, 1, 6개월 일정으로 삼각근에 근육내 주사하였다.
• 맹검을 위해 제2개월에는 위약 [Al(OH)$_3$]을 투여하였다.
<가다실군>
• 0, 2, 6개월 일정으로 삼각근에 근육내 주사하였다.
• 맹검을 위해 제1개월에는 위약 [Al(OH)$_3$]을 투여하였다.</td>
<td><면역원성>
2차 평가변수
혈청학: PBNA
• 27~35세 및 36~45세의 건강한 성인 여성에서 각각 제7개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체역가
• 18~26세의 건강한 성인 여성에서 제7개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체양전 상태
• 27~35세 및 36~45세의 건강한 성인 여성에서 각각 제7개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체양전 상태
• 제6, 12, 18, 24, 36, 48, 60개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체역가 및 항체양전 상태
• 제7개월의 HPV-31 및 HPV-45를 포함한 기타 발암유형, 항체역가, 항체양전 상태
혈청학: 결합 ELISA
• 제6, 7, 12, 18, 24, 36, 48, 60개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체역가 및 항체</td>
<td><면역원성>
• 전체 기초접종 일정 완료하고 4.5년 후까지 일정한 면역반응이 유지되었다.
<안전성/순응도>
• 두 백신은 제60개월까지의 추적조사 기간에 허용가능한 안전성 프로파일을 가지는 것으로 나타났다.</td>
</tr>
</table>

						양전 상태 • 제6, 7, 12, 18, 24, 36, 48개월의 HPV-31 및 HPV-45를 포함한 기타 발암유형, 항체역가, 항체양전 상태 **CMI (군별로 코호트당 피험자의 약 30% 하위군)** • 제7, 12, 18, 24, 36, 48개월의 T 및 B CMI 반응 (사이토카인 양성인 CD4 또는 CD8 T 림프세포의 빈도와 HPV 특이적 기억 B세포의 빈도) **CVS (군별로 코호트당 피험자의 약 30% 하위군): 결합 ELISA** • CVS에서 제7, 12, 18, 24, 36, 48개월의 (ELISA에 의한) HPV-16 및 HPV-18 항체역가 **<안전성/순응도>** • 연구백신 (GSK PSV 백신 및 가다실)에 대한 3회 접종일정을 완료한 피험자 백분율 • 두 백신군 모두에서 각각 및 어떤 백신에서라도 접종 후 7일 (제0~6일) 동안 일어난 명시된 국소증상 (주사부위 통증, 발적, 종창)의	

						발생 및 강도 • 두 백신군 모두에서 각각 및 어떤 백신에서라도 접종 후 7일 (제0~6일) 동안 일어난 명시된 전신증상의 발생, 강도, 백신접종과의 연관성 • 두 백신군 모두에서 각각 및 어떤 백신에서라도 접종 후 30일 (제0~29일) 동안 일어난 명시되지 않은 이상사례 (AE)의 발생, 강도, 백신접종과의 연관성 • 두 백신군 모두에서 전체 연구기간 동안 일어난 중대한 이상사례 (SAE)의 발생, 강도, 백신접종과의 연관성 • 백신접종과의 인과관계와 강도를 불문하고 두 백신군 모두에서 전체 연구기간 동안 일어난 만성질환 (예: 자가면역 질환, 천식, 제I형 당뇨병, 알러지 등)의 새로운 발병 및 기타 의학적으로 유의한 상태 (흔한 질환과 관련이 없으면서 응급실 행이나 의사방문을 일으킨 AE, 또는 흔한 질환과 관련이 없는 SAE)의 발생, 강도, 백신접종과의 연관성	

• HPV-071(M7) 가다실과의 비교평가(여성, 9~14세, 2회 접종)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자 및 피험자수</th><th>용법용량</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>IIIb상</td>
<td>115411 (HPV-71 PRI)</td>
<td>HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신과 Merck의 4가 인유두종바이러스 재조합 백신을 2회 대체 일정에 따라 투여했을 때의 면역원성과 안전성 평가</td>
<td>관찰자 맹검, 무작위 배정, 다기관</td>
<td>• 대상환자: 9~14세의 건강한 여성
<table>
<tr><td>연구 모집단 (총 백신접종 코호트)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td>HPV_2D</td><td>Gard_2D</td><td>Gard_3D</td></tr>
<tr><td>예정, N</td><td>358</td><td>358</td><td>358</td></tr>
<tr><td>무작위배정, N (총 백신접종 코호트)</td><td>359</td><td>358</td><td>358</td></tr>
<tr><td>완료, n (%)</td><td>358 (99.7)</td><td>353 (98.6)</td><td>352 (98.3)</td></tr>
</table>
</td>
<td><서바릭스 (Cervarix): HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신>
• 2회 접종일정 (제0일, 제6개월)에 따라 잘 쓰지 않는 쪽 팔의 삼각근에 근육내 투여
<가다실 (Gardasil): 4가 HPV (HPV-6/11/16/18 L1 VLP) 재조합 백신>
• 2회 (제0일, 제6개월) 또는 3회 (제0일, 제2개월, 제6개월) 접종일정에 따라 잘 쓰지 않는 쪽 팔의 삼각근에 근육내 투여</td>
<td><면역원성>
1차 결과/유효성 변수:
• 연구백신의 마지막 접종 1개월 후 (제7개월) ELISA로 평가한 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가
2차 결과/유효성 변수:
• 제0일 및 제12, 18, 24, 36개월에 ELISA로 평가한 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가
• 시험대상자 하위세트에서 제0일 및 제7, 12, 18, 24, 36개월에 PBNA로 평가한 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가
• CMI 하위코호트에서 제0일 및 제7, 12, 24, 36개월에 평가한 T-세포 및 B-세포로 매개된 면역반응 (사이토카인-양성인 CD4 또는 CD8 T-림프세포의 빈도 및 HPV-특이적 메모리 B-세포의 빈도)</td>
<td><면역원성>
• 9~14세의 여성에게 GSK Biologicals의 HPV-16/18 백신을 2회 접종일정에 따라 0, 6개월에 접종했을 때 마지막 접종 1개월 후 (제7개월)에 HPV-16 및 HPV-18 모두에 대한 면역반응이 Merck의 HPV-6/11/16/18 L1 VLP 재조합 백신을 3회 접종일정에 따라 0, 2, 6개월에 접종한 경우에 비해 비열등성/우월성이 입증되었다.
<안전성>
• HPV-16/18 백신과 HPV-6/11/16/18 L1 VLP 재조합 백신은 3회 또는 2회 접종일정에 따라 투여했을 때 대체로 우수한 내약성을 나타내었다.</td>
</tr>
</table>

						<안전성> • 모든 군에서 각 접종 후 7일 동안 (제0~6일) 발생한 명시된 국소증상의 발생 및 강도 • 모든 군에서 각 접종 후 7일 동안 (제0~6일) 발생한 명시된 전신증상의 발생, 강도, 백신접종과의 인과관계 • 모든 군에서 각 접종 후 30일 동안 (제0~29일) 발생한 명시되지 않은 증상의 발생, 강도, 백신접종과의 인과관계 • 모든 군에서 최초 접종 시부터 마지막 접종 후 6개월 까지 (제0일~제12개월) 발생한 pIMD • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한 MSC • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한 SAE • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한, 연구약물과 연관되거나 연구 참여와 연관되거나 GSK 병용제품과	

						연관된 SAE 또는 어떤 것이든 치명적 SAE • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한 임신 및 임신결과 • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한 병용약물 사용 (예: 항생제 또는 해열제의 예방적 사용) • 모든 군에서 백신접종 일정을 완료한 시험대상자의 백분율	

• HPV-071(M12) 가다실과의 비교평가(여성, 9~14세, 2회 접종)

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자 및 피험자수	용법용량	평가변수	결과
IIIb상	115411 (HPV-071 PRI)	HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신과 Merck의 4가 인유두종바이러스 재조합 백신을 2회 대체	관찰자맹검, 무작위배정, 다기관	• 대상환자: 9~14세의 건강한 여성 시험대상자 수: HPV_2D 358, Gard_2D 358, Gard_3D 358 예정, N: HPV_2D 358, Gard_2D 358, Gard_3D 358 무작위배정, N (총 백신접종 코호트): HPV_2D 359, Gard_2D 358, Gard_3D 358	**<서바릭스 (Cervarix): HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신>** • 2회 접종일정 (제0일, 제6개월)에 따라 잘 쓰지 않는 쪽 팔의 삼각근에 근육내 투여 **<가다실 (Gardasil): 4가 HPV (HPV-6/11/16/18 L1 VLP) 재조합 백신>**	**<면역원성>** **1차 평가변수:** • [연구백신의 마지막 접종 1개월 후 (제7개월) ELISA로 평가한 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가] **2차 평가변수:** • [제0일] 및 제12, 18, 24, 36개월에 ELISA로 평가한 항-HPV-16/18 항체양전	**<면역원성>** • 9~14세의 여성에게 GSK Biologicals의 HPV-16/18 백신을 2회 접종일정에 따라 0, 6개월에 접종했을 때 HPV-16 및 HPV-18 모두에 대한 면역반응이 Merck의 HPV-6/11/16/18 L1 VLP 재조합 백신을 3회 접종일정에 따라 0, 2, 6개월에 접종한 경우에 비해 비열등성/우월성이

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>일정에 따라 투여했을 때의 면역원성과 안전성 평가</td>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td>N (제12개월 총 백신접종 코호트)</td><td>356</td><td>348</td><td>350</td></tr>
<tr><td>완료, n (%)</td><td>356 (100)</td><td>348 (100)</td><td>350 (100)</td></tr>
</table>
</td>
<td>• 2회 (제0일, 제6개월) 또는 3회 (제0일, 제2개월, 제6개월) 접종일정에 따라 잘 쓰지 않는 쪽 팔의 삼각근에 근육내 투여
<위약>
• 조성: 각 투여량 당 알루미늄 ($Al(OH)_3$ 형태로) 500μg, 주사용수
• 투여횟수: 1회
• 연구 관찰자의 맹검을 유지하기 위해 2회 일정군 (HPV_2D 또는 Gard_2D)에 제2개월에 투여함.</td>
<td>율 및 항체역가
• 시험대상자 하위세트에서 [제0일 및 제7개월], 제12, 18, 24, 36개월에 PBNA로 평가한 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가
• CMI용 하위코호트에서 [제0일 및 제7개월], 제12, 24, 36개월에 평가한 T-세포 및 B-세포로 매개된 면역반응 (사이토카인-양성인 CD4 또는 CD8 T-림프세포의 빈도 및 HPV-특이적 메모리 B-세포의 빈도)
<안전성>
• [모든 군에서 각 접종 후 7일 동안 (제0~6일) 발생한 명시된 국소증상의 발생 및 강도]
• [모든 군에서 각 접종 후 7일 동안 (제0~6일) 발생한 명시된 전신증상의 발생, 강도, 백신접종과의 인과관계]
• [모든 군에서 각 접종 후 30일 동안 (제0~29일) 발생한 명시되지 않은 증상의 발생, 강도, 백신접종과의 인과관계]</td>
<td>입증되었다.
<안전성>
• HPV-16/18 백신과 HPV-6/11/16/18 L1 VLP 재조합 백신은 9~14세의 시험대상자에게 3회 또는 2회 접종일정에 따라 투여했을 때 대체로 우수한 내약성을 나타내었다.</td>
</tr>
</table>

						• 모든 군에서 최초 접종 시부터 마지막 접종 후 6개월 까지 (제0일~제12개월) 발생한 pIMD • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한 MSC • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한 SAE • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한, 연구약물과 연관되거나 연구 참여와 연관되거나 GSK 병용제품과 연관된 SAE 또는 어떤 것이든 치명적 SAE • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한 임신 및 임신결과 • 모든 군에서 전 연구기간에 걸쳐 (제0일~제36개월) 발생한 병용약물 사용 (예: 항생제 또는 해열제의 예방적 사용) • 모든 군에서 백신접종 일정을 완료한 시험대상자의 백분율	

• HPV-011(M7). 남성 평가(10~18세, 3회 접종, I/II상, 대조군은 B형간염백신(엔젤릭스B))

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자 및 피험자수</th><th>용법용량</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>I/II상</td>
<td>580299/011 (HPV-011)</td>
<td>HPV-16/18 L1/AS04 백신을 0, 1, 6 개월 일정에 따라 투여 했을 때의 면역원성과 안전성 평가</td>
<td>관찰자 맹검, 무작위 배정, 대조 연구</td>
<td>• 대상환자: 10~18세의 건강한 남성
<table>
<tr><th>시험대상자수</th><th>전체</th><th>HPV군</th><th>HBV군</th></tr>
<tr><td>예정된 시험대상자수</td><td>270</td><td>180</td><td>90</td></tr>
<tr><td>등록된 시험대상자수</td><td>270</td><td>181</td><td>89</td></tr>
<tr><td>완료한 시험대상자수</td><td>262</td><td>176</td><td>86</td></tr>
<tr><td>안전성: 총 백신접종 코호트</td><td>270</td><td>181</td><td>89</td></tr>
<tr><td>면역원성: ATP 코호트</td><td>259</td><td>173</td><td>86</td></tr>
</table>
</td>
<td><HPV-16/18 L1 VLP AS04 후보백신>
• 0, 1, 6개월 일정에 따라 삼각근에 근육내 주사로 접종받았다.
<엔제릭스-B 백신>
• 0, 1, 6개월 일정에 따라 삼각근에 근육내 주사로 접종받았다.</td>
<td><면역원성>
• 모든 시험대상자: 제2개월 및 제7개월에 ELISA를 사용한 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가 측정값
1차 평가변수:
• 제7개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체양전율과 기하평균역가 (GMT)
2차 평가변수:
• 제2개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체양전율과 GMT
<안전성>
2차 평가변수:
• 각 접종 및 어떠한 접종 후에라도 7일 이내 (제0~6일)에 발생한 명시된 전신증상 및 명시된 국소증상의 발생, 강도, 백신접종과의 인과관계
• 어떠한 접종 후에라도 30일 이내 (제0~29일)에 발생한 명시되지 않은 증상의 발생, 강도, 백신접종과의 인과관계
• 백신접종과의 인과관계 및 강도를 막론하고 전체 연구기간에 걸쳐 (제7개월까지) 발생한 만성질환 신규발생 (NOCD) 및 기타 의학적으로 유의한 상태 [(1) 통상질환과</td>
<td><면역원성>
• HPV-16/18 백신은 항-HPV-16 및 항-HPV-18 항체반응을 유도하였는데, 이는 별도의 시험에서 측정된 바로 15~25세의 여성에서 보고된 것 보다 열등하지 않았다.
<안전성>
• 10~18세의 남성에서 HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신은 대체로 내약성이 우수하였다.</td>
</tr>
</table>

						연관되지 않고 (2) 신체검사 또는 백신접종을 위한 정규방문이 아닌 것으로서 응급실 방문이나 의사 방문을 요한 AE, 또는 통상질환과 관련되지 않은 SAE (통상질환은 상기도감염, 부비동염, 인두염, 위장염, 요로감염, 상해를 포함함)]의 발생 • 제0일, 제2개월, 제7개월에 평가한 생화학 및 혈액학 매개변수에서의 임상적으로 연관된 이상 발생 • 전체연구기간에 걸친 (제7개월까지) SAE의 발생 • 제7개월부터 제12개월 전화연락까지 발생한 SAE, NOCD, 기타 의학적으로 유의한 상태의 발생 (본 분석은 별도의 부록 보고서에 제시될 것임)	

• HPV-011(M12). 남성 평가(10~18세, 3회 접종, I/II상, 대조군은 B형간염백신(엔젤릭스B))

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자 및 피험자수	용법용량	평가변수	결과
I/II상	58029901 1 (HPV	HPV-16/18 L1/AS04 백신의 안전성 평가	관찰자 맹검, 무작위 배정, 대조	• 대상환자: 10~18세의 건강한 남성 시험대상자 시험대상자 수 / 전체 270 / HPV군 180 / HBV군 90 예정된	**<HPV-16/18 L1 VLP AS04 후보백신>** • 0, 1, 6개월 일정에 따라 삼각근에 근육내 주사로 접종받았다.	**<안전성>** • 제7개월부터 제12개월 전화연락 시점까지 (확대 안전성 추적관찰) 발생한 중대한 이상사례, 만성질환 신규발생 (NOCD) 및 기타 의학적으로 유의한 상태의 발생	**<안전성>** • 10~18세의 남성에서 HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신은 마지막 접종 후 6개월까지 대체적으로 안전

	-011)		연구	시험대상자 수 / 등록된 시험대상자 수: 270 / 181 / 89 확대 안전성 추적관찰(제12개월 전화연락)을 완료한 시험대상자 수: 261 / 175 / 86	**<엔제릭스-B 백신>** • 0, 1, 6개월 일정에 따라 삼각근에 근육내 주사로 접종받았다.		하고 내약성이 우수한 것으로 나타났으며, 동일 연령대의 여성에게서 보고된 것과 유사해 보이는 안전성 프로파일을 나타내었다.

• HPV-040. 남성vs여성 비교평가(12~15세, 3회 접종, III/IV상)

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자 및 피험자수	용법용량	평가변수	결과
III/IV상	106636 (HPV-040 PRI)	두 가지 백신 접종 전략 효능 평가	지역사회, 무작위배정, 대조 연구	• 대상환자: 12~15세의 건강한 여성 및 남성 - 무작위배정된 시험대상자 수 (총 백신접종 코호트), N: HPV군 14,838명 HepB군 17,338명 - 예방접종기를 완료한 시험대상자 수, n(%): HPV군 14,713명 (99.2%), HepB군 17,188명 (99.1%)	**<HPV-16/18 L1 VLP AS04 후보백신>** • 투여회수: 3회 • 투여방법: 0, 1, 6개월 일정으로 잘 쓰지 않는 쪽의 삼각근에 근육내 주사 **<엔제릭스-B (Engerix-B) 백신>** • 투여회수: 3회 • 투여방법: 0, 1, 6개월 일정으로 잘 쓰지 않는 쪽의	**<면역원성>** 사전에 명시된 면역원성 조사용 지역사회 하위세트에 대해: • 1차 분석은 ATP 면역원성 분석용 코호트를 기반으로 하였다. 2차 분석은 총 백신접종 면역원성 코호트를 기반으로 수행하여 ATP 분석을 보완하였다. • 각 투여군에 대해 혈액검체 결과가 유효한 각 시점에: - HPV-16 및 HPV-18에 대한 혈청양성률을 (정확 95% CI와 함께) 성별별 및 전체적으로 산출하였다. - 각 항원에 대한 항체에 대해 기하평균역가 (GMT)를 정확 95% CI와 함께 성별별 및 전체적으로 산출하	**<면역원성>** • HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신은 12~15세의 남성 및 여성 청소년에게 접종했을 때 적절한 면역반응이 유도되었다. • 12~15세의 청소년에게 접종했을 때 적절한 면역반응이 유도되었다. **<안전성>** 본 중간분석 시점에서의 안전성 결과(남성 연구참가자에 대한 안

					삼각근에 근육내 주사	였다. - 각 항원에 대한 항체역가 분포를 역누적곡선을 사용하여 성별별 및 전체적으로 나타내었다. **<안전성>** **중간분석 결과:** 중간분석 시점에 다음의 2차 평가변수를 평가하였다. • 어느 접종이든 백신접종 후 7일 이내 (제0~6일)에 발생한 명시된 (국소 및 전신) 증상의 발생, 강도, 백신접종과의 인과관계 (일지카드 하위세트의 시험대상자) • 어느 접종이든 백신접종 후 30일 이내 (제0~29일)에 발생한 명시되지 않은 증상의 발생, 강도, 백신접종과의 인과관계 (일지카드 하위세트의 시험대상자) • 백신접종 후 30분 이내에 발생한 발진 및 두드러기 (일지카드 하위세트의 시험대상자) • 제0개월 (방문 1)부터 제12개월 (전화연락)까지 발생한 의학적으로 유의한 상태 (일지카드 하위세트의 시험대상자) 의학적으로 유의한 상태는 (1) 흔한 질환과 연관된 것이 아니면서 (2) 신체검사나 백신접종, 또는 흔한 질환과 연관된 것이 아닌 SAE를 위한 정규방문이 아닌 것으로서 응급실 방문을 요하거나 의사 방문을 요하	전성 능동감시, 남성 및 여성 연구참가자에서 연구자가 백신접종과 연관가능성이 있다고 간주한 SAE에 대한 능동감시 및 수동감시, 모든 남성 및 여성 연구참가자에 대한 등록자료 기반 NOAD 감시, 모든 여성 연구참가자에 대한 임신결과)는 12~15세의 남성 및 여성 청소년에서 GSK Biologicals의 HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신의 허용가능한 안전성 프로파일을 나타낸다는 점을 뒷받침한다.

						는 AE로 정의되었다. 흔한질환은 상기도감염, 부비동염, 인두염, 위장염, 요로감염, 상해를 포함한다. • 제0개월 (방문 1)부터 제12개월 (전화연락)까지 발생한 SAE의 발생 및 백신접종과의 인과관계 (일지카드 하위군의 남성 연구참가자와 나머지 A군 남성 연구참가자) • 제0개월 (방문 1)부터 본 중간분석용 연관 SAE의 DLP인 2011년 4월 30일까지 보고된 것으로 연구자에 의해 백신접종과 연관가능성이 있다고 평가된 SAE의 발생 (모든 연구참가자). • 제0개월 (방문 1)부터 본 중간분석용 NOAD 수동감시 DLP (2010년 12월 31일)까지 HILMO를 통해 수집된 NOAD의 발생 (모든 연구참가자) • 제0개월 (방문 1)부터 본 중간분석용 임신보고 DLP (2012년 6월 1일)까지 발생한 임신증례와 그 결과 (모든 여성 연구참가자) • 혈청채취 시점 (제0개월 [방문 1] 및 제7개월 [방문 4])에 평가한 항-HPV-16/18 항체수치 및 품질 (면역원성 하위세트의 연구참가자)	

• HPV-070. 접종 스케쥴(0,12개월) 평가(9~14세 여성, 15~25세 여성군과 비교)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자 및 피험자수</th><th>용법용량</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>IIIb상</td>
<td>114700 (HPV-070 PRIM)</td>
<td>대체 2회 일정에 따라 접종했을 때의 면역원성과 안전성을 15~25세의 건강한 여성에게 표준 3회 일정에 따라 접종한 경우와 비교 평가</td>
<td>공개, 무작위배정, 다기관, 기초접종 연구</td>
<td>• 대상환자: 9~14세의 건강한 여성, 15~25세의 건강한 여성
<table>
<tr><td colspan="4">연구 모집단 (제24개월 총 접종 코호트)</td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td>시험군 (0, 6)</td><td>시험군 (0, 12)</td><td>시험군 (0, 1, 6)</td></tr>
<tr><td>예정 시험대상자 수, N</td><td>476</td><td>476</td><td>476</td></tr>
<tr><td>연구에 들어간 시험대상자 수, N (제24개월 총 백신접종 코호트)</td><td>537</td><td>401</td><td>453</td></tr>
<tr><td>방문 5를 완료한 시험대상자 수 (제24개월), n(%)</td><td>0</td><td>401 (100)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>방문 6을 완료한 시험대상자 수 (제24개월), n(%)</td><td>537 (100)</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>방문 7을 완료한 시험대상자 수 (제24개월), n(%)</td><td>0</td><td>0</td><td>453 (100)</td></tr>
<tr><td colspan="4">연구 모집단 (제36개월 총 접종 코호트)</td></tr>
<tr><td>시험대상자 수</td><td>시험군 (0, 6)</td><td>시험군 (0, 12)</td><td>시험군 (0, 1, 6)</td></tr>
</table>
</td>
<td><HPV-16/18>
• 2회 접종은 0, 6개월 또는 0, 12개월 일정에 따라 접종하였고, 3회 접종은 0, 1, 6개월 일정에 따라 접종하였다 (대조군).
• 백신은 잘 쓰지 않는 쪽의 삼각근에 근육내 주사하였다.</td>
<td><면역원성>
1차 평가변수:
• [연구백신 마지막 접종 1개월 후 시험군 (0, 6)과 시험군 (0, 1, 6)에서의 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가 (ELISA)]
2차 평가변수:
• [제0일] 및 [제7], [12], [18], 24, 36개월 (제6개월에 마지막 접종을 받은 시험대상자) 또는 [제0일] 및 [제13], [18], 24, 36 (제12개월에 마지막 접종을 받은 시험대상자)에 모든 시험대상자에서의 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가 (ELISA)
• [제0일] 및 [제7], [12], [18], 24, 36개월 (제6개월에 마지막 접종을 받은 시험대상자) 또는 [제0일] 및 [제13], [18], 24, 36 (제12개월에 마지막 접종을 받은 시험대상자)에 시험대상자 하위군에서의 항-HPV-16/18 항체역가 (PBNA)
• [제0일] 및 [제7], [12], 24, 36개월 (제6개월에 마지막 접종을 받은 시험대상자) 또는 [제0일] 및 [제13], [18], 36 (제12개월에 마지막 접종을 받은 시험대상자)에 시험대상자 하위 코호트에서의 항</td>
<td><면역원성>
• 9~14세의 여성에게 GSK Biologicals의 HPV-16/18 백신을 2회 일정으로 0, 6개월에 접종했을 때 HPV-16 및 HPV-18 항원 모두에 대한 면역반응은 15~25세의 여성에게 HPV-16/18 백신을 3회 일정으로 0, 1, 6개월에 접종했을 때와 비교하여 열등하지 않은 것으로 증명되었다.
• 9~14세의 여성에게 GSK Biologicals의 HPV-16/18 백신을 0, 12개월의 2회 일정에 따라 접종했을 때에도 9~14세의 여성에게 HPV-16/18 백신을 0, 6개월의 2회 일정에 따라 접종한 경우와 비교하여 HPV-16 및 HPV-18 항원 모두</td>
</tr>
</table>

				<table><tr><td>예정 시험대상자 수, N</td><td>476</td><td>476</td><td>476</td></tr><tr><td>연구에 들어간 시험대상자 수, N (제36개월 총 백신접종 코호트)</td><td>524</td><td>395</td><td>443</td></tr><tr><td>방문 6을 완료한 시험대상자 수 (제36개월), n(%)</td><td>0</td><td>395 (100)</td><td>0</td></tr><tr><td>방문 7을 완료한 시험대상자 수 (제36개월), n(%)</td><td>524 (100)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>방문 8을 완료한 시험대상자 수 (제36개월), n(%)</td><td>0</td><td>0</td><td>443 (100)</td></tr><tr><td colspan="4">연구 모집단 (총 백신접종 코호트)</td></tr><tr><td>시험대상자 수</td><td>시험군 (0, 6)</td><td>시험군 (0, 12)</td><td>시험군 (0, 1, 6)</td></tr><tr><td>예정 시험대상자 수, N</td><td>476</td><td>476</td><td>476</td></tr><tr><td>무작위배정된 시험대상자 수, N (총 백신접종 코호트)</td><td>550</td><td>415</td><td>482</td></tr><tr><td>방문 6을 완료한 시험대상자 수 (제36개월), n(%)</td><td>0</td><td>395 (95.2)</td><td>0</td></tr><tr><td>방문 7을 완료한 시험대상자 수 (제36개월), n(%)</td><td>524 (95.3)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>방문 8을 완료한</td><td>0</td><td>0</td><td>443</td></tr></table>		-HPV-16/18 특이적 T 및 B 세포매개 면역반응 (사이토카인 양성 CD4 또는 CD8 T 림프세포의 빈도와 메모리 B 세포 빈도) **<안전성>** • [모든 군에서 각 백신접종 후 7일 (제0~6일) 동안 발생한 명시된 국소증상의 발생 및 강도] • [모든 군에서 각 백신접종 후 7일 (제0~6일) 동안 발생한 명시된 전신증상의 발생, 강도 및 백신접종과의 연관성] • [모든 군에서 각 백신접종 후 30일 (제0~29일) 동안 발생한 명시되지 않은 증상의 발생, 강도 및 백신접종과의 연관성] • [모든 군에서 1차 백신접종부터 마지막 백신접종 후 6개월까지 발생한 잠재적 면역매개질환 (pIMD)의 발생] • 모든 군에서 전체 연구기간 (제0일부터 제36개월까지)에 걸친 의학적으로 유의한 상태 (MSC)의 발생 • 모든 군에서 전체 연구기간 (제0일부터 제36개월까지)에 걸친 중대한 이상사례 (SAE)의 발생 • 모든 군에서 전체 연구기간 (제0일부터 제36개월까지)에 걸쳐 발생한 것으로 연구제품, SAE,	에 대한 면역반응의 비열등성이 입증되었다. **<안전성>** • HPV-16/18 L1 VLP AS04 백신은 서로 다른 일정으로 접종했을 때 (9~14세의 여성에게는 0, 6개월 또는 0, 12개월, 15~25세의 여성에게는 0, 1, 6개월) 제36개월까지의 추적조사 기간에 모든 군에서 허용가능한 안전성 프로파일을 나타내었다.

				시험대상자 수 (제36개월), n(%)		GSK 병용약물과 연관된 SAE 또는 어떠한 것이라도 치명적인 SAE의 발생 • 모든 군에서 전체 연구기간 (제0일부터 제36개월까지)에 걸친 임신 및 임신결과의 발생 • [모든 군에서 백신접종 일정을 완료한 시험대상자의 비율]	

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 항문 상피내종양 및 항문암의 예방효과와 2차 접종 유동성에 따른 안전성·유효성이 인정됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- EMA(2회 접종일정 (0, 5~13개월): 2014.11.21.허가, 남성, 항문암 추가: 2016.07.29. 허가)