안전성·유효성 심사결과

(□최초, ■변경)

2015 년 5 월 13 일

담당자	연구관	과 장
김연희	손경희	홍성화

① 회 사 명	㈜글락소스미스클라인	② 문서번호	접수번호 : 20140168679 접수일자 : 2014.10.01
③ 제 품 명	서바릭스프리필드시린지(인유두종바이러스백신(유전자재조합))	④ 구분	■ 의약품 □ 의약외품 ■ 수입 □ 제조판매 ■ 분류번호 (06310)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 프리필드시린지(0.5 mL) 중 - 인유두종바이러스-16 L1(숙주:Trichoplusia ni Hi-5 Rix4446, 벡터:rBaculo4449): 20 마이크로그램 - 인유두종바이러스-18 L1(숙주:Trichoplusia ni Hi-5 Rix4446, 벡터:rBaculo4450): 20 마이크로그램,		
⑥ 성 상	흔들면 탁한 액체이고, 침전되면 백색의 침전물과 무색의 상등액인 프리필드시린지		
⑦ 신청효능·효과	1. 인유두종바이러스(Human Papillomavirus) 16 및 18형에 의한 다음 질병의 예방 : - 자궁경부암 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(CIN 1, 2, 3) - 외음부 상피내종양(Vulvar intraepithelial neoplasia(VIN)) 2/3 - 질 상피내종양(Vaginal intraepithelial neoplasia(ValN)) 2/3 이 적응증은 15~25세 여성에서의 유효성 및 안전성과 9~14세 소아에서의 면역원성 및 안전성을 근거로 설정되었다.		
⑧ 신청용법·용량	9~25세 여성에게 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 접종을 1차 접종 후 5~13개월 사이에 투여한다. 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. 이 백신은 삼각근 부위에 근육내 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.		

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	- 제조일로부터 48개월 - 밀봉용기, 냉장(2~8℃) 차광 보관
⑩ 기원 및 개발경위	# 변경사항: 효능·효과, 용법·용량, 사용상 주의사항 변경 1. 효능·효과변경: 외음부 상피내종양(VIN 2/3), 질 상피내종양(ValN 2/3) 추가 -> 반영(면역원성 비열등성 및 유효성 일부 자료 확보) 2. 용법·용량변경: 9~14세의 경우 2회 접종(0, 12개월) 추가로 인한 2회 접종을 5~13개월에 가능하도록 신청 * 2차 접종 변경에 대한 항체지속성 자료 미제출 -> 미반영 3. 사용상주의사항 변경: 임상 및 역학자료 검토 등을 통한 임부에 대한 자료 최신 사항 반영
⑪ 약리작용기전	-
⑫ 국내외 사용현황	-서바릭스 프리필드시린지 품목허가일: 2008.07.03 ※ 가다실 주 품목허가일: 2007.06.27 ※ 가다실 프리필드시린지 품목허가일: 2007.08.17
⑬ 관련조항	생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식약처 고시 제2015-2호, 2015.1.29)
⑭ 검토결과	시정적합

<참고사항>

1) 외음부 상피내종양(VIN) 2/3 및 질 상피내종양(ValN) 2/3의 경우, 기 허가된 효능·효과와 명백한 차이가 없으며, 안전성·유효성 프로파일이 동등함으로 추가적인 재심사 부여는 하지 않음

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토요약 보고서

(붙임 1) 시정사항 서바릭스프리필드시린지, ㈜글락소스미스클라인

효능효과

1. 인유두종바이러스(Human Papillomavirus) 16 및 18형에 의한 다음 질병의 예방 :
   - 자궁경부암
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(CIN 1, 2, 3)
   - 외음부 상피내종양(Vulvar intraepithelial neoplasia(VIN)) 2, 3
   - 질 상피내종양(Vaginal intraepithelial neoplasia(VaIN)) 2, 3

용법용량

9~25세 여성에게 다음에 따라 접종하며, 기본접종은 3회로 구성된다.
- 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 1차접종을 할 경우 2회 일정(0, 6개월)으로 접종할 수 있으며, 만약 접종 일정에 유동성이 필요하다면, 2차 접종을 1차 접종 후 5~7개월 사이에 투여할 수 있다.
- 추가접종의 필요성은 확립되지 않았다.

이 백신은 삼각근 부위에 근육내 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.

사용상 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. 약물유해반응

임상시험

이 백신 약 45,000 접종량을 10~72세의 약 16,142명의 피험자에게 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, -12, 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

시판후 유해사례

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.

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 피험자의 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.

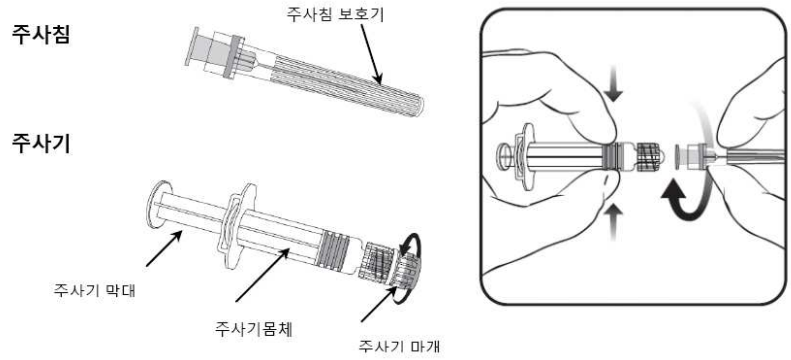
3) 적합성 시험 자료가 없으므로, 이 백신을 다른 의약품과 혼합하여서는 안 된다.

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 피험자 5,465명에서, 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 피험자의 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 피험자들은 백신 접종 후 유사한 역가에 도달하였다.

표 1: HPV-014: 초기 혈청음성이었던 피험자들에서의 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

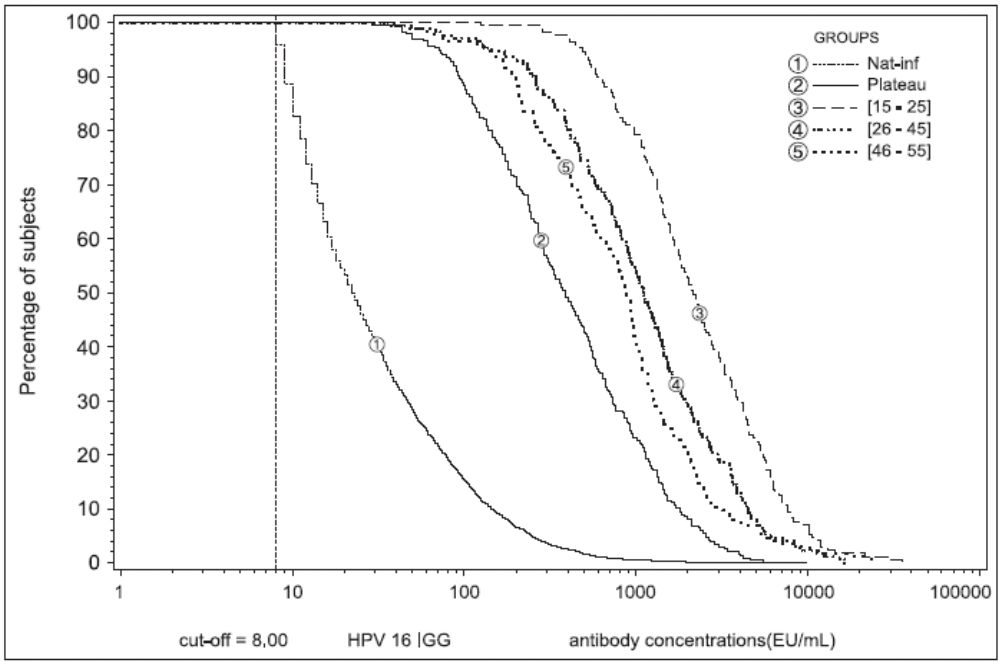
[15-25] = HPV 16/18 VLP (15-25 years); [26-45] = HPV 16/18 VLP (26-45 years); [46-55] = HPV 16/18 VLP (46-55 years)
GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects
N = number of subjects with pre-vaccination results available
n/% = number/percentage of subjects with Titer within the specified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

표 2: HPV-014: 초기 혈청음성이었던 피험자들에서의 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)

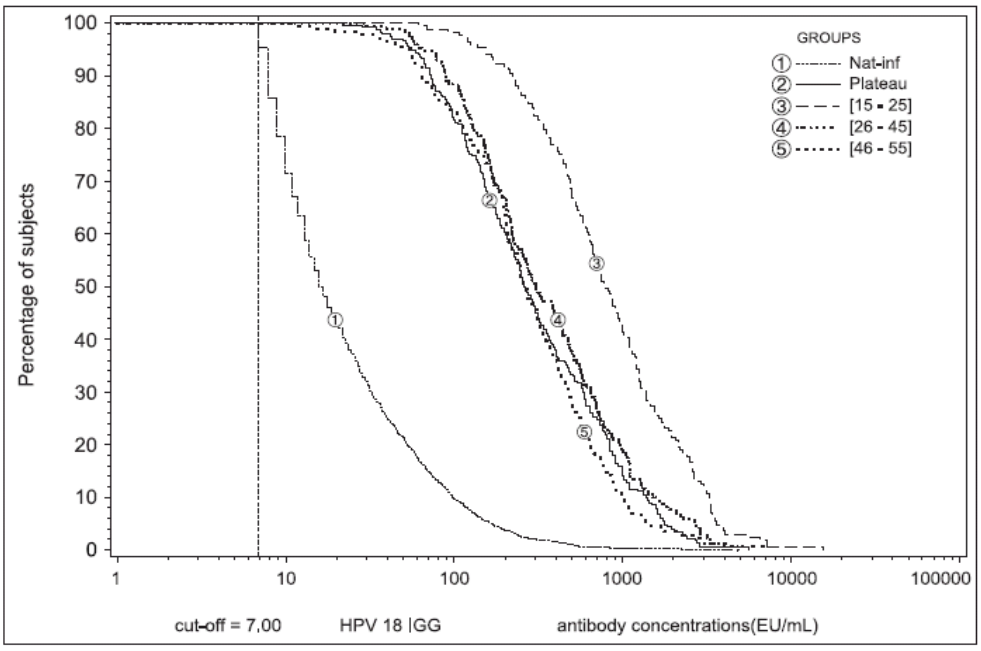


Nat-inf = 베이스라인에 HPV-16 DNA 음성이고 HPV-16 혈청반응검사 양성인(즉, 자연 감염이 치유된) 임상시험 HPV-008의 피험자

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 피험자,[26-45] = 26-45세 피험자, [46-55] = 46-55세 피험자

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 피험자

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 피험자, [26-45] = 26-45세 피험자, [46-55] = 46-55세 피험자

2) 임상시험:

● 자궁경부 HPV 질환 부담에 대한 전반적인 백신 영향

HPV-008 임상시험에서, 병변에서의 HPV DNA 유형과 상관없이, 위약군과 시험군 사이에서의 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-naïve[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-naïve[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 피험자 수

(1) TVC:-naive: 백신을 투여받은 모든 피험자(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 피험자(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% (58.1;83.9)	2	11	81.9% (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 <0일 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 피험자들이 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 피험자 수

n= 각 군당 최소 1회 증상을 보고한 피험자 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 피험자

TVC(2): 0개월 시점시 HPV DNA 상태 및 혈청상태에 상관없이 최소 1회 백신을 접종받은 피험자. 이전에 HPV 질환/감염 과거력이 있는 피험자의 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.

(붙임 2) 안전성·유효성 검토요약 보고서

○ 관련규정

- 생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정(식품의약품안전처 고시 제2013-21호, 2013.04.05.) 제6조 [별표 1] II. 자료제출의약품 중 2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 자료번호	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)														
새로운 효능·효과	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
새로운 용법·용량	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	×	△	×	○	×	○	○
제출 여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	○
비고	기 허가 백신의 유효성분 변경 없이 적응증(유사 작용기전) 추가 및 용법 용량 변경 신청에 따라 기타 독성(4.바), 효력(5.가), 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료(5.다) 면제																																			

○ 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

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

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 해당 의약품의 특성에 관한 자료(천연물과의 동질성을 확인 할 수 있는 자료 등)

<안전성 유효성 검토 요약(생물의약품)>

[심사자 종합 검토의견]

• 시정적합

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

1) 효능·효과 변경

① 변경사항: HPV 16, 18에 의한 외음부 상피내종양(VIN) 2, 3 및 질 상피내종양(ValN) 2, 3 적응증 추가

② 변경사유:

- 서바릭스의 자궁경부 병변에 미치는 전반적인 영향은 15~25세의 성경험이 없는 어린 여성에서 수행된 대규모 유효성 연구에서 확립됨
- 원인 유형과 HPV에 의한 감염기전이 자궁경부 질환과 외음부/질 질환에 대해 유사하다면 서바릭스가 HPV와 관련된 외음부 및 질 질환에 대해서도 예방할 수 있을 것이라 예측됨
- HPV에 의한 감염기전이 해부학적 위치와 무관하게 공통적이며, 감염에 대한 방어기전이 주로 중화항체에 의해 매개됨이 확인됨
- 백신에 의해 유도되는 높은 면역원성(HPV-010 연구에서 관찰된 중화항체 포함) 및 HPV-008 연구의 VIN/ValN에 대한 유효성에 근거하여 VIN 2/3과 ValN 2/3에 대한 유효성 추론
- VIN 2/3과 ValN 2/3 예방에 대한 유럽 EMA 승인 완료('13.3.27)

2) 용법·용량 변경

① 변경사항: 9~14세 대상 2회 접종 일정변경(0, 6개월→0, 5~13개월) 및 동일백신으로 접종 권고

② 변경사유:

- 백신 접종률 개선 및 백신 투여의 편의성, 유동성 증대
  · 전세계적으로 많은 지역에서 표준 3회 접종일정에 따른 접종률이 낮음
  · 9~14세 소녀 대상 2회 접종(0, 6개월)이 허가를 받았으나 1차 접종 후 5~13개월 사이에 접종할 수 있게 함으로써 백신 투여의 편의성 및 유동성 증대
- HPV-070 연구
  · 9~14세 소녀와 유효성이 입증된 성인 연령군(15~25세)에서의 면역원성 자료와 면역학적으로 가교시키는 제3상 확증시험
  · 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 면역반응 유도(2회 접종 허가변경 반영)
  · 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 않다는 점이 관찰
  · 중화항체(PBNA) 측면뿐만이 아닌 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 유사한 것으로 나타남
  · HPV-31 및 HPV-45의 T-세포 및 기억 B-세포 면역 반응은 9~14세 2회 접종군(0, 12개월)에

서 제13개월에 관찰된 것과 15~25세 3회 접종군(0, 1, 6개월) 및 9~14세 2회 접종군(0, 6개월)에서 제7개월에 관찰된 것과 유사

· 2회 접종(0, 6개월) 받은 9~14세의 소녀와 표준 3회 접종(0, 1, 6개월)받은 15~25세의 여성에서 HPV-16 및 HPV-18에 대한 항체반응의 동태학은 제12개월까지 유사한 양상을 보임

· 2회(0, 6~12개월) 접종받은 9~14세의 소녀와 15~25세의 여성에서 유도된 HPV-16 및 HPV-18 항체역가가, 자연감염에서 회복된 피험자에서 유도된 역가(HPV-008) 뿐만 아니라 1차 백신접종 후 6.4년까지 지속적인 방어력을 나타낸 피험자에서 관찰된 역가 (HPV-007(HPV-001 장기 추적조사 연구))를 충분히 상회하며 제12/13개월까지 유지됨

- HPV-070 연구의 13개월 면역원성 결과를 근거로하여 유럽 EMA 변경 신청 중이며, '14년 4분기 승인받을 것으로 예상

3) 사용상주의사항 변경

① 변경사항: 임부 및 수유부에 대한 투여 사항을 최신 안전성 정보 반영

② 변경사유:

- 허가 전 수행된 임상개발 프로그램에서 보고된 임신 자료는 임신 중 서바릭스의 사용을 권장하기에는 충분치 않으므로, 서바릭스의 접종은 임신 종료까지 연기하도록 되어 있음
- 최신 안전성 정보를 반영하여 사용상주의사항 중 임부 및 수유부에 대한 투여사항 변경
- EPI-HPV-018 연구

· 영국에서 서바릭스에 노출된 여성에서의 자연유산 위험성을 평가한 시판 후 안전성 연구

· 1차 목적: 최종 월경주기 즈음에 서바릭스를 접종받은 여성에서의 자연유산 상대위험도를 접종받지 않은 여성과 비교 평가

· 결과: 최종 월경주기가 접종 30일 전부터 45일 후 사이에 있는 피험자에서 접종받지 않은 피험자에 비해 자연유산이나 다른 임신결과의 위험성이 증가된다는 증거는 없음. 다만 민감도 분석 결과 2회 접종을 받은 대상자의 자연유산 위험성이 증가되는 것으로 보이나 이는 소수의 여성에 기초한 것임

※ 영국은 서바릭스 접종률이 가장 높은 나라이며, 이상반응 보고 시스템이 우수한 국가임

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

• 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

• 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

• 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

• 해당사항 없음

6. 임상시험에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- 임상시험성적자료 : 총 4건, 3상 임상자료 4건
- 제출된 임상시험에 대한 자료 목록은 아래 표와 같다.

<table>
<tr><th>연번</th><th>단계</th><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>대상질환 및 피험자수 (N)</th><th>용법용량</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>3b상</td>
<td>HPV-010</td>
<td>무작위배정, 관찰자맹검, 다기관</td>
<td>
<table>
<tr><th>피험자 수</th><th>GSK HPv</th><th>가다실</th><th>계</th></tr>
<tr><td>예정 피험자 수</td><td>521</td><td>521</td><td>1,042</td></tr>
<tr><td>등록 피험자 수</td><td>553</td><td>553</td><td>1,106</td></tr>
<tr><td>7개월 완료 피험자 수</td><td>459</td><td>461</td><td>920</td></tr>
<tr><td>안전성: 7개월 총 접종 코호트 (TVC)</td><td>553</td><td>553</td><td>1,106</td></tr>
<tr><td>안전성: 36개월 총 접종 코호트 (TVC)</td><td>279</td><td>278</td><td>557</td></tr>
<tr><td>면역원성: 7개월 프로토콜 준수 (ATP) 코호트</td><td>370</td><td>364</td><td>734</td></tr>
<tr><td>면역원성: 36개월 프로토콜 준수 (ATP) 코호트</td><td>231</td><td>227</td><td>458</td></tr>
</table>
</td>
<td>- 대상약물 : GSK HPV 백신 0,1,6 개월 일정으로 삼각근에 근육내 주사, 맹검을 위해 2개월에는 위약[Al(OH)$_3$]투여

- 대조약물 : 가다실 백신 0,2,6개월 일정으로 삼각근에 근육내 주사, 맹검을 위해 1개월에는 위약[Al(OH)$_3$]투여</td>
<td>1) 면역원성
1차 평가변수
• 18~26세의 건강한 성인 여성에서 제7개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체역가 (PBNA)
※ GMT의 비율이 양측 97.6% CI의 하한이 0.5를 넘으면 비열등하고, 1을 넘으면 우월성 검정(P 값이 ≤0.024 이면 우월)
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, 24개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체역가 및 항체양전 상태
• 제7개월의 HPV-31 및 HPV-45를 포함한 기타 발암유형, 항체역가, 항체양전 상태
혈청학: ELISA
• 제6, 7, 12, 18, 24개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체역가 및 항체양전 상태</td>
<td>M7
1) 면역원성
• 18~26세 대상 접종 후 7개월 중화항체값의 신뢰구간 하한이 HPV-16(2.56) 및 HPV-18(5.14) 모두에서 0.5보다 컸으므로 서바릭스군이 가다실군에 비해 열등하지 않은 것으로 증명
• 27~35세군과 36~45세군에서도 HPV-16 HPV-18 모두에 대해 비열등성이 증명
Synopsis Table 1: Non-inferiority assessment in terms of GMT ratios between the GSK HPV vaccine and Gardasil for HPV-16 PSV neutralizing antibodies at Month 7 in subjects seronegative and DNA negative (by PCR) at baseline (ATP cohort for immunogenicity)
<table>
<tr><th></th><th></th><th></th><th colspan="3">GMT</th><th colspan="3">GMT ratio</th><th colspan="2">97.6%CI</th></tr>
<tr><th>Age</th><th>Group</th><th>N</th><th>GMT</th><th>Group</th><th>N</th><th>GMT</th><th>Ratio</th><th>Value</th><th>LL</th><th>UL</th></tr>
<tr><td>18-26</td><td>GSK HPV</td><td>104</td><td>36791.8</td><td>Gardasil</td><td>103</td><td>10053.1</td><td>GSK HPV/Gardasil</td><td>3.66</td><td>2.56</td><td>5.23</td></tr>
<tr><td>27-35</td><td>GSK HPV</td><td>90</td><td>23907.9</td><td>Gardasil</td><td>85</td><td>4958.4</td><td>GSK HPV/Gardasil</td><td>4.82</td><td>3.28</td><td>7.09</td></tr>
<tr><td>36-45</td><td>GSK HPV</td><td>96</td><td>17301.5</td><td>Gardasil</td><td>83</td><td>7634.4</td><td>GSK HPV/Gardasil</td><td>2.27</td><td>1.52</td><td>3.39</td></tr>
</table>
GMT = geometric mean antibody titer; N = Number of subjects with available results
97.6% CI = 97.6% confidence interval for the GMT ratio (Anova model); LL = lower limit, UL = upper limit
Synopsis Table 2: Non-inferiority assessment in terms of GMT ratios between the GSK HPV vaccine and Gardasil for HPV-18 PSV neutralizing antibodies at Month 7 in subjects seronegative and DNA negative (by PCR) at baseline (ATP cohort for immunogenicity)
<table>
<tr><th></th><th></th><th></th><th colspan="3">GMT</th><th colspan="3">GMT ratio</th><th colspan="2">97.6%CI</th></tr>
<tr><th>Age</th><th>Group</th><th>N</th><th>GMT</th><th>Group</th><th>N</th><th>GMT</th><th>Ratio</th><th>Value</th><th>LL</th><th>UL</th></tr>
<tr><td>18-26</td><td>GSK HPV</td><td>118</td><td>16486.9</td><td>Gardasil</td><td>131</td><td>2257.9</td><td>GSK HPV/Gardasil</td><td>7.30</td><td>5.14</td><td>10.37</td></tr>
<tr><td>27-35</td><td>GSK HPV</td><td>102</td><td>9501.6</td><td>Gardasil</td><td>101</td><td>1043.0</td><td>GSK HPV/Gardasil</td><td>9.11</td><td>6.01</td><td>13.82</td></tr>
<tr><td>36-45</td><td>GSK HPV</td><td>110</td><td>9845.5</td><td>Gardasil</td><td>91</td><td>1438.8</td><td>GSK HPV/Gardasil</td><td>6.84</td><td>4.59</td><td>10.19</td></tr>
</table>
GMT = geometric mean antibody titer; N = Number of subjects with available results
97.6% CI = 97.6% confidence interval for the GMT ratio (Anova model); LL = lower limit, UL = upper limit
• HPV-16 및 HPV-18 모두에 대해 모든 연령군에서 제7개월의 항체역가 면에서의 GSK HPV군의 가다실군 대비 우월성이 입증</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>연번</th><th>단계</th><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>대상질환 및
피험자수 (N)</th><th>용법용량</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td>
<td>• 제6, 7, 12, 18, 24개월의 HPV-31 및 HPV-45를 포함한 기타 발암유형, 항체역가, 항체양전 상태
세포매개 면역 (군별로 코호트당 피험자의 30% 하위군)
• 제7, 12, 18, 24개월의 T세포 및 B세포로 매개된 면역반응 (사이토카인 양성인 CD4 또는 CD8 T 림프세포의 빈도와 HPV 특이적 기억 B세포의 빈도)
경부-질 분비물 (군별로 코호트당 피험자의 30% 하위군): PBNA 및/또는 ELISA
• 경부-질 분비물에서 제7, 12, 18, 24개월의 HPV-16 및 HPV-18 항체역가
2) 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 이상반응 (AE)의 발생, 강도, 백신접종과의 연관성
• 두 백신군 모두에서 전체 연구기간 동안 일어난 중대한 이상반응 (SAE)의 발생, 강도, 백신접종과의 연관성
• 백신접종과의 인과관계와 강도를 불문하고</td>
<td>
Synopsis Table 3: Superiority assessment in terms of antibody titers between the GSK HPV vaccine and Gardasil for HPV-16 PSV and HPV-18 PSV neutralizing antibodies at Month 7 (Total Vaccinated cohort)
<table>
<tr><th></th><th></th><th>GSK HPV</th><th></th><th>Gardasil</th><th></th><th></th><th></th></tr>
<tr><th>Antibody</th><th>Age</th><th>N</th><th>GMT</th><th>N</th><th>GMT</th><th>P-value ANOVA</th><th>P-value Kruskal Wallis</th></tr>
<tr><td>HPV-16</td><td>18-26</td><td>167</td><td>31714.7</td><td>168</td><td>8682.4</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td></td><td>27-35</td><td>146</td><td>25133.6</td><td>148</td><td>7322.4</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td></td><td>36-45</td><td>143</td><td>21873.5</td><td>143</td><td>9828.2</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td>HPV-18</td><td>18-26</td><td>167</td><td>13732.1</td><td>168</td><td>1886.3</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td></td><td>27-35</td><td>146</td><td>9389.6</td><td>148</td><td>1177.7</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
<tr><td></td><td>36-45</td><td>143</td><td>9759.5</td><td>143</td><td>1708.5</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td></tr>
</table>
GMT = geometric mean antibody titer; N = Number of subjects with post-vaccination results available
P-value = P-value associated with a test of superiority (ANOVA, Kruskal Wallis)
• APT 코호트에서는 GSK HPV군의 모든 연령군에서 처음에 혈청음성인 피험자가 중화항체 시험법 (PSV 버전) 및 ELISA로 측정한 바로 제7개월에 혈청양전되었다. 가다실 군에서는 중화시험법 (PSV 버전)으로 시험했을 때의 HPV-18에 대한 27~35세군 피험자 2명을 제외하고는 모든 연령군에서 처음에 혈청음성인 피험자가 두 가지 시험법으로 측정한 바로 제7개월에 혈청양전 됨
• 혈청음성이자 DNA 음성인 피험자에서는, 제7개월에 GSK HPV군에서 가다실군에 비해 중화시험법(PBNA)에 의한 HPV-16 항체수치가 2.3~4.8배 더 높았고 HPV-18 항체수치는 6.8~9.1배 더 높음(ELISA에서도 동일한 결과를 보임)
- 제7개월에 혈청 및 CVS에서 항체역가 간에 우수한 상관성[Pearson 상관계수 (r)]이 두 군 모두에서 HPV-16(GSK HPV에서 r=0.88, 가다실에서 r=0.80) 및 HPV-18(GSK HPV에서 r=0.88, 가다실에서 r=0.79)에 대해 관찰됨
• ELISA 측정 시 HPV-16 및 HPV-18 CVS 항체양성률은 GSK HPV군 95.8% 및 89.6%, 가다실군에서는 각각 89.5% 및 70.2%이였음
• GSK HPV 백신은 가다실에 비해 HPV-16에 대해서는 1.9배, HPV-18에 대해서는 2.0배 더 높은 항체수치 유도
- 제7개월의 세포매개 면역반응은, 적어도 2종의 사이토카인(CD40L, IFNɣ, IL-2, TNF-α)을 발현하는 HPV-16 및 HPV-18 특이적 CD4 T 세포에 대한 반응자의 비율이 GSK HPV군에서 가다실군에 비해 더 높음
• 적어도 2종의 사이토카인을 발현하는 CD4 T세포에 대한 반응강도는 GSK HPV 군에서 가다실군에 비해 우월함(HPV-16에 대해 1.9배, HPV-18에 대해 2.2배)
</td>
</tr>
</table>

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과
						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 응급실행이나 의사방문을 일으킨 AE, 또는 흔한 질환과 관련이 없는 SAE)의 발생, 강도, 백신접종과의 연관성	• 기억 B세포 반응자의 비율은 HPV-16에서는 두 백신 모두에서 유사하였고 HPV-18에서는 GSK HPV 군이 우월하였으며, 기억 B세포 반응강도는 GSK HPV군이 가다실군에 비해 우월(HPV-16 및 HPV-18 모두에 대해 2.7배 더 높음) **2) 안전성/순응도** • 안전성 분석은 총 접종 코호트(1차 분석) 및 프로토콜에 따라 수행된 군에서 수행 • 백신접종 후 7일 동안, 명시된 증상이 나타난 투여량의 전체적 백분율은 GSK HPV군 (피험자의 95.1%에서 투여량의 85.5% 후)에서 가다실군(피험자의 85.1%에서 투여량의 63.7% 후)에 비해 더 높음 • 군간 차이는 주로 명시된 국소증상에서의 차이로 인한 것일 수 있음. 통증, 발적, 종창은 GSK HPV군에서(각각 피험자의 92.9%, 44.3%, 36.5%에서 투여량의 81.0%, 25.7%, 20.8% 후) 가다실군(각각 피험자의 71.6%, 25.6%, 21.8%에서 투여량의 50.3%, 13.9%, 10.7% 후)에 비해 더 빈번하게 보고되었으며, 가장 자주 일어난 증상은 통증임 - 전체적으로 GSK HPV군에서 더 많은 피험자가 백신접종 7일 이내에 명시된 전신증상을 보고하였으며, 피로가 GSK HPV군 (피험자의 49.8%에서 투여량의 31.9% 후)에서 가다실군 (피험자의 39.8%에서 투여량의 23.1% 후)에 비해 더 자주 보고 • 3회 접종일정에 대한 순응도는 군 간에 동등함(GSK HPV 84.6%, 가다실 84.4%) • 두 군 모두에서 백신접종 30일 이내에 하나 이상의 명시되지 않은 증상을 보고(GSK HPV 42.5%, 가다실 36.5%)하였으며, 3도의 명시되지 않은 증상 발생률은 낮았음(GSK HPV 7.4%, 가다실 6.7%) • 중대한 이상반응: 13명의 피험자가 15건의 SAE를 보고(GSK HPV 6명, 가다실 7명) - 2건의 SAE는 백신접종과 관련된 것으로 간주(가다실군의 자발적 유산, GSK HPV군의 대발작)되었으며, 1건의 SAE는 연구중단을 초래(가다실군의 자발적 유산). • NOCD, NOAD, 의학적으로 유의한 이상반응: - NOCD를 경험한 피험자의 수는 낮았으며 군 간에 유사(GSK HPV군

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과
							14명(2.5%), 가다실군 13명(2.4%)) - 전체적으로 연구기간 동안 4건의 NOAD가 보고되었으며, 두 군에서 동등한 백분율의 의학적으로 유의한 이상반응 기록(GSK HPV군 29.7%, 가다실군 26.8%) • 이상반응/중대한 이상반응으로 인한 중단: - 8명이 중대하지 않은 이상반응으로 연구 중단(GSK HPV군 5명, 가다실군 3명) - 중단을 초래한 AE: 유방염, 월경불순, 알러지 피부염, 바이러스성 후두염, 편두통, 두드러기, 관절통, 근육통 - 백신과의 연관성: 바이러스성 후두염을 제외한 모든 건이 백신과 연관 가능성이 있다고 평가됨 - 1명의 피험자가 중대한 이상반응(가다실군의 자발적 유산)으로 인해 연구 중단 • 임신: 19건의 임신이 보고됨(GSK HPV군 10명, 가다실군 9명) - 4명의 정상 영아 출생(각 군당 2명), 2건의 자발적 유산(각 군당 1명), 4건의 선택적 종결(GSK HPV군 3명, 가다실군 1명), 2명 추적조사 실패(각 군당 1명), 5명 임신중(GSK HPV군 3명, 가다실군 2명) - 1건의 계류유산과 1건의 조산이 있었으며, 가다실군의 자발적 유산 1건은 백신접종과 관련된 SAE로 간주 **M36** **1) 면역원성** • 모든 연령군에서 제36개월에 GSK HPV 백신은 가다실에 비해 HPV-16 및 HPV-18 중화항체(PBNA)법으로 측정 시 열등하지 않음 **Synopsis Table 1: Non-inferiority assessment in terms of GMT ratios at Month 36 between GSK HPV vaccine and *Gardasil* for HPV-16 and HPV-18 PBNA antibodies in subjects seronegative (by PBNA) and DNA negative (by PCR) at baseline (M36 ATP cohort for immunogenicity)** GSK HPV / *Gardasil* / GMT ratio (95% CI) Antibody | Age | N | GMT (ED_{50}) | N | GMT (ED_{50}) | Value | LL | UL HPV-16 | 18-26y | 60 | 3844.7 | 62 | 653.2 | 5.89 | 3.69 | 9.39 27-35y | 63 | 1897.6 | 49 | 501.7 | 3.78 | 2.39 | 5.98 36-45y | 61 | 1794.2 | 57 | 823.7 | 2.18 | 1.32 | 3.58 HPV-18 | 18-26y | 64 | 1593.7 | 76 | 127.8 | 12.47 | 7.99 | 19.45 27-35y | 75 | 942.8 | 61 | 101.9 | 9.25 | 5.85 | 14.64 36-45y | 71 | 903.5 | 61 | 103.2 | 8.76 | 5.34 | 14.35 ED_{50} = Estimated Dose = serum dilution giving a 50% reduction of the signal compared to a control without serum GMT = geometric mean antibody titer; N = Number of subjects with post-vaccination results available 95% CI = 95% confidence interval for the GMT ratio (ANOVA model – pooled variance) LL = lower limit, UL = upper limit

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과

- 모든 연령군에서 HPV-16 및 HPV-18에 대한 제36개월 PBNA로 측정한 면역반응은 GSK HPV 백신의 가다실 대비 우월성이 입증(P 값이 ≤0.024 이면 우월)

Synopsis Table 2: Superiority assessment in terms of antibody titers between GSK HPV vaccine and *Gardasil* for HPV-16 and HPV-18 PBNA antibodies at Month 36 (TVC)

		GSK HPV		*Gardasil*		p-value	
Antibody	Age	N	GMT (ED_{50})	N	GMT (ED_{50})	ANOVA	Kruskal-Wallis
HPV-16	18-26y	91	3806.34	93	782.29	<0.0001	<0.0001
	27-35y	97	2373.73	84	945.09	<0.0001	<0.0001
	36-45y	91	2610.51	101	1151.72	0.0004	0.00014
HPV-18	18-26y	91	1548.49	93	130.30	<0.0001	<0.0001
	27-35y	97	1071.09	84	147.18	<0.0001	<0.0001
	36-45y	91	975.35	101	181.02	<0.0001	<0.0001

ED_{50} = Estimated Dose = serum dilution giving a 50% reduction of the signal compared to a control without serum
GMT = geometric mean antibody titer; N = Number of subjects with post-vaccination results available

- HPV-18에 대한 36~45세 연령군 2명을 제외하고는, GSK HPV 백신군의 피험자 전원이 제36개월에 HPV-16 및 HPV-18에 대한 항체 모두에 대해(PBNA법) 혈청양성이었으며, 가다실군에서는, 모든 연령계층에 걸쳐 HPV-16 및 HPV-18에 대한 항체에 각각 피험자의 98.4~100% 및 70.5%~78.9%가 혈청양성

Synopsis Table 3: Seropositivity rates and GMTs for HPV-16 and HPV-18 PBNA antibodies in subjects seronegative (by PBNA) and DNA negative (by PCR) at baseline (M36 ATP cohort for immunogenicity)

				≥ 40 ED_{50}				GMT (ED_{50})				
						95% CI			95% CI			
Group	Sub-group	Timing	N	n	%	LL	UL	value	LL	UL	Min	Max
HPV-16												
GSK HPV	18-26y	PIV(M36)	60	60	100	94.0	100	3844.7	2803.6	5272.3	426.0	165701.0
	27-35y	PIV(M36)	63	63	100	94.3	100	1897.6	1418.9	2537.8	172.0	40529.0
	36-45y	PIV(M36)	61	61	100	94.1	100	1794.2	1278.1	2518.8	62.0	40070.0
Gardasil	18-26y	PIV(M36)	62	61	98.4	91.3	100	653.2	460.4	926.7	<40.0	28726.0
	27-35y	PIV(M36)	49	49	100	92.7	100	501.7	346.7	726.0	55.0	24480.0
	36-45y	PIV(M36)	57	57	100	93.7	100	823.7	567.2	1196.1	85.0	42383.0
HPV-18												
GSK HPV	18-26y	PIV(M36)	64	64	100	94.4	100	1593.7	1177.2	2157.6	117.0	25344.0
	27-35y	PIV(M36)	75	75	100	95.2	100	942.8	712.6	1247.3	50.0	22137.0
	36-45y	PIV(M36)	71	69	97.2	90.2	99.7	903.5	625.1	1305.8	<40.0	137595.0
Gardasil	18-26y	PIV(M36)	76	60	78.9	68.1	87.5	127.8	92.6	176.6	<40.0	10971.0
	27-35y	PIV(M36)	61	43	70.5	57.4	81.5	101.9	69.6	149.2	<40.0	4248.0
	36-45y	PIV(M36)	61	45	73.8	60.9	84.2	103.2	74.6	142.8	<40.0	2376.0

ED_{50} = Estimated Dose = serum dilution giving a 50% reduction of the signal compared to a control without serum; GMT = geometric mean antibody titer calculated on all subjects; N = number of subjects with available results; n/% = number/percentage of subjects with titer within the specified range; 95% CI = 95% confidence interval; LL = Lower Limit, UL = Upper Limit; Min/Max = Minimum/Maximum; PIV(M36) = Post GSK HPV Dose 3, Month 36 / Post *Gardasil* Dose 3, Month 36

PBNA로 측정한 항체수치는 모든 연령계층에 걸쳐 제36개월에 GSK HPV 백신군에서 가다실군에 비해 HPV-16는 2.2~5.9배, HPV-18는 8.8~12.5대 더 높았음(ELISA도 유사)

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과
							• 기저치에서 혈청음성, HPV DNA 음성(PCR법) 피험자의 항-HPV-31 및 항-HPV-45 혈청학적 면역반응(ELISA_M36 ATP 면역원성 코호트) - 제36개월에 HPV-31 항체에 대해(ELISA법으로) 혈청양성인 피험자의 비율은 GSK HPV 백신군에서 53.6~81.5%, 가다실군에서 53.7~65.5%임 - 제36개월에 HPV-45에 대한 항체에 대해 혈청양성인 피험자의 비율은 GSK HPV 백신군에서 55.4~84.7%, 가다실군에서 59.2~71.9%임 - 제36개월에서(ELISA법) HPV-31 및 HPV-45 항체수치는 모든 연령군에서 백신군 간 동등함 • 경부-질 분비물에서의 항-HPV-16 및 항-HPV-18 면역반응(M36 TVC) - CVS에서 ELISA로 측정한 HPV-16 및 HPV-18 항체양성률은 GSK HPV 백신군 71.7% 및 68.3%, 가다실군 67.7% 및 37.1%(GMT는 동등)임 • 세포매개 변역반응(M36 ATP 면역원성 코호트): 기저치에서 혈청음성(PBNA법), DNA 음성(PCR법) 이고 T세포 음성(특이적 CD4 T 세포의 수가 <500개/세포 1백만개)인 피험자에서의 CD4 T세포반응 - 제36개월에 적어도 2종의 면역 표지자(CD40L, IFNɣ, IL-2, TNF-α)를 발현하는 HPV-16 및 HPV-18 특이적 CD4 T세포(≥500개/세포 1백만개)에 대한 반응자 비율은 GSK HPV군에서 가다실군에 비해 더 높았으나, 통계적 유의성은 HPV-16에 대해서만 도달(HPV-16: 80.0% 대 40.0%, Fisher p=0.0322; HPV-18: 54.6% 대 29.4%, Fisher p=0.1930) - 제36개월에 적어도 2종의 면역 표지자를 발현하는, 발암성 비-백신 유형 HPV-31에 특이적인 CD4 T세포에 대한 반응자 비율은 GSK HPV군에서 가다실군에 비해 더 높았으나(89.5% 대 45.5%, Fisher p=0.0038), HPV-45에 대해서는 통계적 유의성에 도달하지 못함(54.6% 대 33.3%, Fisher p=0.2231) • 세포매개 변역반응(M36 ATP 면역원성 코호트): 기저치에서 혈청음성(PBNA법), DNA 음성(PCR법) 이면서 B세포가 검출되지 않은 피험자에서의 기억 B세포 반응 - 제36개월에 HPV-16 및 HPV-18에 대해 검출가능한 특이적 기억 B

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과
							세포를 나타낸 피험자(반응자)의 백분율은 백신군 간에 유의적인 차이 없으며(HPV-16: 55.0% 대 68.8%, Fisher p=0.5007; HPV-18: 54.6% 대 38.1%, Fisher p=0.3640), 반응자의 평균비율도 백신군 간에 유의적인 차이를 보이지 않음(ANOVA p=0.1106 및 p=0.2387 - 제36개월에 HPV-31 및 HPV-45에 대해 검출가능한 기억 B세포를 나타낸 피험자의 비율은 백신군 간에 유의적인 차이가 없으며(HPV-31: 30.0% 대 40.7%, Fisher p=0.5460; HPV-45: 30.4% 대 46.4%, Fisher p=0.2672), 이들 피험자에서의 기억 B세포 반응의 강도는 백신군 간에 동등함 **2) 안전성** • 제0개월~제36개월에 보고된 안전성 분석은 TVC에서 제24개월~제36개월에 보고된 자료는 M36 TVC에서 추가 분석 수행 • 의학적으로 유의한 상태: - 제36개월까지 의학적으로 유의한 상태를 경험한 피험자의 백분율은 GSK HPV군 43.2%이고 가다실군 37.1%임 - GSK HPV군에서 가장 흔하게 나타난 반응으로는 기관지염(GSK HPV군 2.7% 대 가다실군 1.8%), 불안(2.4% 대 2.5%), 우울(2.0% 대 2.4%)임 - 제24개월~제36개월에 보고된 의학적으로 유의한 상태의 백분율은 GSK HPV군 13.3%, 가다실군 12.6%임 • 만성질환의 새로운 발병 - 제36개월까지 NOCD를 나타낸 피험자의 수는 적었으며 두 군이 유사(GSK HPV군 24명[4.9%], 가다실군 29명[4.9%])하며, 제24개월~제36개월에 보고된 NOCD의 백분율은 각 군에서 1.4%이였음 • 중대한 이상반응 - 제24개월까지의 추적조사 기간에 1명의 피험자가 전이 신세포암종으로 사망(백신관련 없음) - 총 58명의 피험자가 제0개월~제36개월에 SAE 보고하였고, 2건의 SAE는 백신접종과 연관된 것으로 간주 • 임신 - 제36개월까지 총 106건 임신 보고(GSK HPV군 57건, 가다실군 49건) - 제24개월~제36개월에는 26건 임신 보고(GSK HPV군 16건, 가다실군

<table>
<tr><th>연번</th><th>단계</th><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>대상질환 및
피험자수 (N)</th><th>용법용량</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>10건)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>3상</td><td>HPV-008</td><td>이중 맹검, 무작위 배정, 대조, 다기관 시험</td><td>- 계획: 18000명(군당 9000명)
- 등록: 18729명
- 백신 접종: 18665명
- 안전성: 전체 백신 접종 코호트: 18644명(HPV 군: N=9319, HAV 군: N=9325)
- 유효성: 유효성에 대한 ATP 코호트: 16162 명(HPV 군: N=8093, HAV 군: N=8069);
- TVC-1: 18525 명 (HPV 군: N=9258, HAV 군: N=9267)
- 면역원성: 면역원성에 대한 ATP 코호트: 1943명 (HPV 군: N=1042, HAV 군: N=901)

대상 모집단:15-25세의 건강한 여성</td><td>- 대상약물: HPV 백신, 0,1,6개월 일정에 따라 잘 쓰지 않는 팔의 삼각근에 3회 근육 주사
- 대조약물: HAV 백신, 0,1,6개월 일정에 따라 잘 쓰지 않는 팔의 삼각근에 3회 근육 주사</td><td>• 1차 평가변수:
자궁경부 조직 검체의 병소 컴포넌트 내에서 확인된 HPV-16 또는 HPV-18 자궁경부 감염과 관련되었으며(PCR 평가) 조직 병리학적으로 확인된 CIN2+를, 최초 (0개월) HPV-16 또는 18 혈청상태에 따라(ELISA 평가) 층화하여 분석 및 전체적으로 분석. (CIN2+는 CIN2, CIN3, adenocarcinoma in-situ (AIS) 또는 침습적 자궁경부암으로 정의)
• 2차 평가변수:
2차 평가변수는 시험계획서에 정의된 순서에 따라 제시
• 안정성:
접종 후 7일 혹은 30일까지의 국소증상, 전신증상 등
• 유효성(바이러스학):
지속감염(12개월, PCR) 평가(ELISA)
• 유효성(조직병리학):
조직병리학적으로 확인된 CIN2+, CIN1+, ELISA 평가
• 면역원성:
HPV-16/18에 대한 ELISA 역가 및 항체양전 평가
• 탐색적:
CIN1+, CIN2+, 세포학적 비정상 및 지속감염(PCR), VIN1+, VaIN1+</td><td>1) VIN1+, VaIN1+ 백신 유효성 결과
ATP cohort
Table 84 Incidence rates and vaccine efficacy against VIN1+ or VaIN1+ associated with HPV-16 and/or HPV-18 (by PCR) in HPV DNA negative and seronegative subjects at baseline, using conditional exact method (ATP cohort for efficacy)
<table><tr><th rowspan="2">Event Type</th><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">n</th><th rowspan="2">T(year)</th><th colspan="3">Person-year rate</th><th colspan="4">VE</th></tr><tr><th>n/T (Per 100)</th><th>LL</th><th>UL</th><th>%</th><th>LL</th><th>UL</th><th>P-value</th></tr><tr><td>HPV-16/18</td><td>HPV</td><td>7338</td><td>4</td><td>24138.29</td><td>0.02</td><td>0.00</td><td>0.04</td><td>75.1</td><td>22.9</td><td>94.0</td><td>0.0070</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>7305</td><td>16</td><td>24017.23</td><td>0.07</td><td>0.04</td><td>0.11</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>HPV-16</td><td>HPV</td><td>6296</td><td>4</td><td>20739.18</td><td>0.02</td><td>0.01</td><td>0.05</td><td>64.4</td><td>-20.2</td><td>91.7</td><td>0.0737</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>6160</td><td>11</td><td>20308.87</td><td>0.05</td><td>0.03</td><td>0.10</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>HPV-18</td><td>HPV</td><td>6789</td><td>0</td><td>22340.05</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.02</td><td>100</td><td>-8.2</td><td>100</td><td>0.0307</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>6739</td><td>5</td><td>22154.90</td><td>0.02</td><td>0.01</td><td>0.05</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>
TVC-1
Supplement 1´ Incidence rates and vaccine efficacy against VIN1+ or VaIN1+ associated with HPV-16 and/or HPV-18 (by PCR) in HPV DNA negative and seronegative subjects at baseline, using conditional exact method (TVC-1)
<table><tr><th rowspan="2">Event Type</th><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">n</th><th rowspan="2">T(year)</th><th colspan="3">Person-year rate</th><th colspan="4">VE</th></tr><tr><th>n/T (per 100)</th><th>LL</th><th>UL</th><th>%</th><th>LL</th><th>UL</th><th>P-value</th></tr><tr><td>HPV-16/18</td><td>HPV</td><td>8068</td><td>4</td><td>30354.82</td><td>0.01</td><td>0.00</td><td>0.03</td><td>77.7</td><td>32.4</td><td>94.5</td><td>0.0043</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>8103</td><td>18</td><td>30410.40</td><td>0.06</td><td>0.04</td><td>0.09</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>HPV-16</td><td>HPV</td><td>6946</td><td>4</td><td>26188.18</td><td>0.02</td><td>0.00</td><td>0.04</td><td>66.7</td><td>-9.7</td><td>92.2</td><td>0.0489</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>6944</td><td>12</td><td>26130.78</td><td>0.05</td><td>0.02</td><td>0.08</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>HPV-18</td><td>HPV</td><td>7480</td><td>0</td><td>28167.83</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.01</td><td>100</td><td>15.1</td><td>100</td><td>0.0312</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>7502</td><td>6</td><td>28164.72</td><td>0.02</td><td>0.01</td><td>0.05</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>
2) VIN2+, VaIN2+ 백신 유효성 결과
ATP cohort
Table 130 Incidence rates and vaccine efficacy against VIN2+ or VaIN2+ associated with HPV-16 and/or HPV-18 (by PCR) in HPV DNA negative and seronegative subjects at baseline, using conditional exact method (ATP cohort for efficacy)
<table><tr><th rowspan="2">Event Type</th><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">n</th><th rowspan="2">T(year)</th><th colspan="3">Person-year rate</th><th colspan="4">VE</th></tr><tr><th>n/T (Per 100)</th><th>LL</th><th>UL</th><th>%</th><th>LL</th><th>UL</th><th>P-value</th></tr><tr><td>HPV-16/18</td><td>HPV</td><td>7338</td><td>2</td><td>24138.29</td><td>0.01</td><td>0.00</td><td>0.03</td><td>71.6</td><td>-49.4</td><td>97.1</td><td>0.1085</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>7305</td><td>7</td><td>24025.42</td><td>0.03</td><td>0.01</td><td>0.06</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>HPV-16</td><td>HPV</td><td>6296</td><td>2</td><td>20739.18</td><td>0.01</td><td>0.00</td><td>0.03</td><td>51.0</td><td>-241.7</td><td>95.6</td><td>0.4481</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>6160</td><td>4</td><td>20314.71</td><td>0.02</td><td>0.01</td><td>0.05</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>HPV-18</td><td>HPV</td><td>6789</td><td>0</td><td>22340.05</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.02</td><td>100</td><td>-140.0</td><td>100</td><td>0.1236</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>6739</td><td>3</td><td>22157.26</td><td>0.01</td><td>0.00</td><td>0.04</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>
TVC-1
Supplement 516 Incidence rates and vaccine efficacy against VIN2+ or VaIN2+ associated with HPV-16 and/or HPV-18 (by PCR) in HPV DNA negative and seronegative subjects at baseline, using conditional exact method (TVC-1)
<table><tr><th rowspan="2">Event Type</th><th rowspan="2">Group</th><th rowspan="2">N</th><th rowspan="2">n</th><th rowspan="2">T(year)</th><th colspan="3">Person-year rate</th><th colspan="4">VE</th></tr><tr><th>n/T (per 100)</th><th>LL</th><th>UL</th><th>%</th><th>LL</th><th>UL</th><th>P-value</th></tr><tr><td>HPV-16/18</td><td>HPV</td><td>8068</td><td>2</td><td>30354.82</td><td>0.01</td><td>0.00</td><td>0.02</td><td>75.0</td><td>-25.6</td><td>97.4</td><td>0.1093</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>8103</td><td>8</td><td>30421.12</td><td>0.03</td><td>0.01</td><td>0.05</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>HPV-16</td><td>HPV</td><td>6946</td><td>2</td><td>26188.18</td><td>0.01</td><td>0.00</td><td>0.03</td><td>60.1</td><td>-143.9</td><td>96.2</td><td>0.2889</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>6944</td><td>5</td><td>26136.62</td><td>0.02</td><td>0.01</td><td>0.04</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>HPV-18</td><td>HPV</td><td>7480</td><td>0</td><td>28167.83</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.01</td><td>100</td><td>-142.0</td><td>100</td><td>0.2500</td></tr><tr><td></td><td>HAV</td><td>7502</td><td>3</td><td>28169.60</td><td>0.01</td><td>0.00</td><td>0.03</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>연번</th><th>단계</th><th>시험번호</th><th>디자인</th><th>대상질환 및 피험자수 (N)</th><th>용법용량</th><th>평가변수</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>3b상</td>
<td>HPV-070 PRI</td>
<td>무작위배정, 다기관</td>
<td>
<table>
<tr><th>피험자 수</th><th>시험군 (0, 6)</th><th>시험군 (0, 12)</th><th>시험군 (0, 1, 6)</th></tr>
<tr><td>예정 피험자 수, N</td><td>476</td><td>476</td><td>476</td></tr>
<tr><td>무작위배정된 피험자 수, N (총 접종 코호트)</td><td>550</td><td>415</td><td>482</td></tr>
<tr><td>방문 4 (M12)를 완료한 피험자 수, n(%)</td><td>547 (99.5)</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>방문 5 (M12)를 완료한 피험자 수, n(%)</td><td>0</td><td>0</td><td>467 (96.9)</td></tr>
<tr><td>방문 3 (M13)을 완료한 피험자 수, n(%)</td><td>0</td><td>408 (98.3)</td><td>0</td></tr>
</table>
</td>
<td>대상약물
• HPV-16/18
• 2회 일정은 0, 6개월 또는 0, 12개월에 투여하고, 3회 일정은 0, 1, 6개월에 투여한다 (대조군)
• 잘 쓰지 않는 쪽 팔의 삼각근에 근육내 주사한다.</td>
<td>평가변수
1) 면역원성
1차 결과/유효성 평가변수
• [연구백신 마지막 투여 1개월 후 시험군 (0, 6)과 시험군 (0, 1, 6)에서의 HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가 (ELISA)]
2차 결과/유효성 평가변수
• [제0일] 및 제[7], 12, 18, 24, 36개월 (제6개월에 마지막 접종을 받은 피험자) 또는 제0일 및 제13, 18, 24, 36 (제12개월에 마지막 접종을 받을 피험자)에 모든 피험자에서의 항-HPV-16/18 항체양전율 및 항체역가 (ELISA)
• [제0일] 및 제[7], 12, 18, 24, 36개월 (제6개월에 마지막 접종을 받은 피험자) 또는 제0일 및 제13, 18, 24, 36 (제12개월에 마지막 접종을 받을 피험자)에 피험자 하위군에서의 항-HPV-16/18 항체역가 (PBNA)
• [제0일] 및 제[7], 12, 24, 36개월 (제6개월에 마지막 접종을 받은 피험자) 또는 제0일 및 제13, 18, 36 (제12개월에 마지막 접종을 받을 피험자)에 피험자 하위 코호트에서의 항-HPV-16/18 특이적 T 및 B CMI 반응 (사이토카인 양성 CD4 또는 CD8 T 림프세포의 빈도와 기억 B 세포 빈도)
탐색적 결과/평가변수
• 시험군 (0, 6) 및 시험군 (0, 1, 6)의 하위군에서 [제0일] 및 제[7], 12, 18, 24, 36개월에서의 ELISA에 의한 항-HPV-31/45</td>
<td>면역원성
ATP 면역원성 코호트 (1차 분석) 및 총 접종 코호트에서 면역원성을 분석
비열등성 평가 (2차 목적)
- 항-HPV-16 및 항-HPV-18 모두에 있어 마지막 접종 6개월 후 항체양전율 차이 (HPV [0, 1, 6] 일정 - HPV [0, 6] 일정)에 대한 95% CI 상한이 5% 미만
- 항-HPV-16 및 항-HPV-18 모두에 있어 마지막 접종 6개월 후 GMT 비율 (HPV [0, 1, 6] 일정 / HPV [0, 6] 일정)에 대한 95% CI 상한이 2 미만
- 항-HPV-16 및 항-HPV-18 모두에 있어 마지막 접종 1개월 후 항체양전율 차이 (HPV [0, 1, 6] 일정 - HPV [0, 12] 일정)에 대한 95% CI 상한이 5% 미만
- 항-HPV-16 및 항-HPV-18 모두에 있어 마지막 접종 6개월 후 GMT 비율 (HPV [0, 1, 6] 일정 / HPV [0, 12] 일정)에 대한 95% CI 상한이 2 미만
- 항-HPV-16 및 항-HPV-18 모두에 있어 마지막 접종 1개월 후 항체양전율 차이 (HPV [0, 6] 일정 - HPV [0, 12] 일정)에 대한 95% CI 상한이 5% 미만
- 항-HPV-16 및 항-HPV-18 모두에 있어 마지막 접종 6개월 후 GMT 비율 (HPV [0, 6] 일정 / HPV [0, 12] 일정)에 대한 95% CI 상한이 2 미만
- 시험군(0, 12)에서의 백신접종 1개월 후(제13개월)와 시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서의 백신접종 6개월 후(제12개월)에, ELISA로 측정했을 때 항-HPV-16 및 항-HPV-18 모두에 대해 처음에 혈청음성이었던 피험자 전원이 혈청양전되었고 처음에 혈청양성이었던 피험자 전원은 계속 혈청양성 유지
· 시험군(0, 12)에서는, 처음에 혈청음성이었던 피험자에서 제13개월에 관찰된 GMT가 항-HPV-16 항체에 대해서는 11449.7 EU.L/mL, 항-HPV-18 항체에 대해서는 6656.3 EU.L/mL. 처음에 혈청양성이었던 피험자에서는 항-HPV-16 GMT가 9934.7 EU.L/mL, 항-HPV-18 GMT가 5700.0 EU.L/mL이였음
· 시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서는 HPV-16 및 HPV-18에</td>
</tr>
</table>

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과
						항체역가 • 피험자 하위 코호트에서 [제0일] 및 제 [7], 12, 24, 36개월 (제6개월에 마지막 접종을 받은 피험자) 또는 제0일 및 제13, 18, 36개월 (제12개월에 마지막 접종을 받을 피험자)에서의 T 및 B 세포반응 특이적 항-HPV-31/45 (사이토카인 양성 CD4 또는 CD8 T 림프세포의 빈도와 기억 B 세포 빈도 **2) 안전성** • 모든 군에서 각 백신접종 후 7일 (제0~6일) 동안의 명시된 국소증상의 발생 및 강도 • 모든 군에서 각 백신접종 후 7일 (제0~6일) 동안의 명시된 전신증상의 발생, 강도 및 백신접종과의 연관성 • 모든 군에서 각 백신접종 후 30일 (제0~29일) 동안의 명시되지 않은 증상의 발생, 강도 및 백신접종과의 연관성 • 모든 군에서 첫 번째 백신접종부터 마지막 백신접종 후 6개월까지 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 이상반응 (SAE)의 발생 • 모든 군에서 전체 연구기간 (제0일부터 제36개월까지)에 걸쳐 연구약물, 연구참여, GSK 병용투여 제품과 관련된 SAE 또는 치명적 SAE의 발생	대한 항체 모두에 있어 제7개월에 최고반응에 도달한 GMT 수치가 두 군 모두에서 제12개월에 유사한 감소를 나타냄 - 시험군(0, 12)에서의 백신접종 1개월 후(제13개월)와 시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서의 백신접종 6개월 후(제12개월)에, PBNA로 측정했을 때 항-HPV-16 및 항-HPV-18 중화항체 모두에 대해 처음에 혈청음성이었던 피험자 전원이 혈청양전되었고 처음에 혈청양성이었던 피험자 전원은 계속 혈청양성 유지 · 시험군(0, 12)에서는, 처음에 혈청음성이었던 피험자에서 제13개월에 관찰된 GMT가 항-HPV-16 중화항체에 대해서는 77202.4 ED50, 항-HPV-18 중화항체에 대해서는 40052.6 ED50이였음 · 시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서는 HPV-16 및 HPV-18에 대한 항체 모두에 있어 제7개월에 최고반응에 도달한 GMT 수치가 두 군 모두에서 제12개월에 감소를 나타냄 - 제12개월[시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서의 백신접종 6개월 후]와 제13개월 [시험군(0, 12)에서의 백신접종 1개월 후]에 CD4+ T세포 반응(두 가지 이상의 상이한 면역표지자[모든 2항목 조합]을 발현하는 CD4+ T세포 1백만개 당 HPV-16/18/31/45 항원특이적 CD4+ T세포 빈도의 중앙값 면에서)은 다음과 같음: · 시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서의 HPV-16 특이적 CD4+ T세포 반응은 각각 CD4+ T세포 1백만개 당 2603.0개 및 CD4+ T세포 1백만개 당 2048.0개 · 시험군(0, 12)에서는 HPV-16 특이적 CD4+ T세포 반응이 CD4+ T세포 1백만개 당 2399.0개 · 시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서의 HPV-18 특이적 CD4+ T세포 반응은 각각 CD4+ T세포 1백만개 당 1927.0개 및 CD4+ T세포 1백만개 당 1208.5개 · 시험군(0, 12)에서는 HPV-18 특이적 CD4+ T세포 반응이 CD4+ T세포 1백만개 당 1605.0개 - 제12개월 또는 제13개월에 실질적인 HPV-16 및 HPV-18 특이적 CD8+ T세포 반응은 검출되지 않았음 - 제12개월[시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서의 백신접종 6개월 후]와 제13개월 [시험군(0, 12)에서의 백신접종 1개월 후]에 B세포 반응

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과
						• 모든 군에서 전체 연구기간 (제0일부터 제36개월까지)에 걸친 임신 및 임신결과의 발생 • 모든 군에서 백신접종 일정을 완료한 피험자의 비율	(검출가능한 B세포를 나타낸 피험자에서 기억 B세포 1백만개 당 HPV-16/18/31/45 항원특이적 B세포 빈도의 중앙값 면에서)은 다음과 같음: · 시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서의 HPV-16 특이적 기억 B세포 반응은 각각 기억 B세포 1백만개 당 814.0개 및 기억 B세포 1백만개 당 1031.0개 · 시험군(0, 12)에서는 HPV-16 특이적 기억 B세포 반응이 기억 B세포 1백만개 당 2830.0개 · 시험군(0, 6) 및 시험군(0, 1, 6)에서의 HPV-18 특이적 기억 B세포 반응은 각각 기억 B세포 1백만개 당 505.0개 및 기억 B세포 1백만개 당 531.5개 · 시험군(0, 12)에서는 HPV-18 특이적 기억 B세포 반응이 기억 B세포 1백만개 당 1165.0개 - 제7개월에서의 결합활성 지수는 다음과 같음: · 항-HPV-16 항체는 시험군(0, 6)에서 88.8%[95% CI: 86.9, 90.9]이고 시험군(0, 1, 6)에서는 92.8[95% CI: 89.8, 96.0]인 것으로 관찰되었다. · 항-HPV-18 항체는 시험군(0, 6)에서 89.6%[95% CI: 86.9, 92.3]이고 시험군(0, 1, 6)에서는 84.8[95% CI: 81.8, 88.0]인 것으로 관찰 **2) 안전성** • 시험군(0, 12개월) - 모든 증상: 시험군(0, 12)에서 접종 후 30일간의 기간 동안 피험자의 93.7%에서 어떠한 증상(명시된 것과 명시되지 않은 것)이라도 보고되었고, 3도의 증상(명시된 것과 명시되지 않은 것)은 피험자의 17.4%에서, 백신접종과 인과관계가 있는 증상(명시된 것과 명시되지 않은 것)은 피험자의 93.7%에서, 백신접종과 인과관계가 있는 3도의 증상(명시된 것과 명시되지 않은 것)은 피험자의 16.5%에서 보고 - 명시된 국소증상: 접종 후 7일간의 기간 동안 가장 빈번하게 보고된 명시된 국소증상은 주사부위의 통증으로, 시험군(0, 12) 피험자의 92.3%에서 보고. 이는 또한 가장 빈번하게 보고된 3도의 명시된 국소증상이기도 하였던 바, 피험자의 11.6%에서 보고

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과
							- 명시된 전신증상: 시험군(0, 12)에서 접종 후 7일간의 기간 동안 가장 빈번하게 보고된 명시된 전신증상은 근육통(피험자의 53.5%)에 이어 피로(피험자의 52.1%) 및 두통(피험자의 44.8%)임. 각각의 개별 3도의 명시된 전신증상은 기껏해야 피험자의 5.1%에서 보고. 접종 후 7일간의 기간 동안 가장 빈번하게 보고된 명시된 전신증상으로 연구자가 백신접종과 인과관계가 있다고 판정한 것은 근육통(48.7%)에 이어 피로(피험자의 44.8%) 및 두통(피험자의 35.8%)이었다. 피험자 1명(0.2%)에서는 첫 번째 백신접종 후 30분 이내에 두드러기/발진 보고 • 3개군에서: - 명시된 증상: 접종 후 30일의 추적조사 기간 동안 505건의 명시되지 않은 증상이 총 338명에 대해 보고(시험군(0, 6)에서 97명, 시험군(0, 12)에서 74명, 시험군(0, 1, 6)에서 167명), 28건의 명시되지 않은 3도 증상이 25명에서 보고(시험군(0, 6)에서 2명, 시험군(0, 12)에서 6명, 시험군(0, 1, 6)에서 17명), 백신접종과 인과관계가 있다고 보고된 명시되지 않은 징후 및 증상은 48명에서 보고(시험군(0, 6)에서 11명, 시험군(0, 12)에서 13명, 시험군(0, 1, 6)에서 24명) - 중대한 이상반응: 제13개월까지 47건의 SAE가 38명에 대해 보고(시험군(0, 6)에서 12명, 시험군(0, 12)에서 11명, 시험군(0, 1, 6)에서 15명). 이들 SAE 중 연구자가 백신접종과 인과관계 가능성이 있다고 판정한 것은 없음. 시험군(0, 6)의 피험자 1명 (동일인)에서 보고된 것으로서 제13개월 자료마감 시점 당시 회복/해소되지 않은 2건 (자가면역성 갑상선염 및 제1형 당뇨병 각 1건)을 제외하고는, 모든 SAE가 후유증을 남기지 않고 해소되어, 2차 활성기까지 치명적 SAE는 보고되지 않음 - 이상반응/중대한 이상반응으로 인한 중단: 2차 활성기 동안 AE나 SAE로 인한 중단사례는 없음 - 의학적으로 유의한 상태: 제13개월까지 489건의 MSC가 284명에 대해 보고(시험군(0, 6)에서 99명, 시험군(0, 12)에서 61명, 시험군(0, 1, 6)에서 124명) - 잠재적 면역매개 질환: 제13개월까지 8건의 pIMD가 6명의 피험자에 대해 보고(각 군당 2명). 1건을 제외하고는, pIMD 중 어느 것도 제13개월 자료마감 시점까지 해소되지 않음. 1건을 제외한 8건의 pIMD

연번	단계	시험번호	디자인	대상질환 및 피험자수 (N)	용법용량	평가변수	결과
							모두가 연구자에 의해 백신접종과 인과관계 가능성이 있는 것으로 판정되지 않음. 시험군(0, 1, 6)의 피험자 1명(0.2%)에서 보고된 중대하지 않은 pIMD인 7차 신경마비는 연구자가 백신접종과 인과관계 가능성이 있다고 간주하였으며 후유증을 남기지 않고 해소됨 - 임신: 2차 활성기 동안 총 25건의 임신 보고(시험군(0, 12)에서 1명, 시험군(0, 1, 6)에서 24명)
3	4상	EPI-HPV-018	후향적 관찰 코호트 연구	- 접종 코호트: 최종 월경주기의 첫 번째 날이 몇 번째 접종이든 서바릭스 접종 후 30일 전~45일 (2차 분석에서는 90일) 사이에 있는 여성 - 비-접종 코호트: 최종 월경주기의 첫 번째 날이 최종 서바릭스 접종 후 120일~18개월 사이에 있는 여성	선정기준: 최종 월경주기(LMP)의 첫 번째 날이 2008년 8월 1일~2011년 6월 30일 사이이면서 서바릭스를 접종받은 15~25세의 여성이 대상으로 포함. 당시의 서바릭스 접종일정은 0, 1, 6개월임	1차 및 2차 목적에 대한 평가변수: 제1~23주 (제1~19주) 동안의 자연유산 발생여부, 다른 임신결과 (유도/약물 또는 기타 중절, 사산, 선천성 결함, 출생 당시 재태령 대비 과소/과대 체중아, 조기출산, 만기후출산), 생후 첫 12주 이내의 영아 사망	• LMP가 몇 번째 접종이든 서바릭스 접종 30일 전~45일 후 사이에 있는 여성에서 (N=207) 비-노출 피험자 (N=632) 대비 제1~23주 동안의 자연유산에 대한 위험비 (HR)는 1.30 (95% 신뢰구간: 0.79, 2.12)이었다. 확대 위험기간 (최종 월경주기가 몇 번째 접종이든 서바릭스 접종 30일 전~90일 후) 또는 자연유산에 대한 미국의 정의 (임신 제1~19주)에 대한 결과도 유사하였다. LMP가 몇 번째 접종이든 서바릭스 접종 30일 전~90일 후 사이에 있는 피험자에서의 비-노출 피험자 대비 다른 임신결과의 위험성 추정값은 약 1.0이며 95% 신뢰구간 상한은 2.0 정도였다. 위험기간 동안 접종횟수 당 민감도 분석에서는 위험기간 동안 2회 접종받은 피험자에서 자연유산에 대한 HR이 2.55 (1.09, 5.93)인 것으로 나타났다 (LMP 30일 전~45일 후; N=29).

6.1.2. 검토의견

• HPV-070 연구는 현재 진행 중(36개월까지 수행 예정)으로,

- 2회 접종(0, 6개월) 및 3회 접종(0, 1, 6개월) 대비 2회 접종(0, 12개월)의 면역반응 비열등성 평가 수행 예정
- 본 연구에 대한 임상시험결과보고서를 2016.12.31까지 제출할 예정임

☞ 연구 종료 후 항체지속성에 대한 자료 등 용법·용량 근거자료 추가 제출하여 진행 필요. 허가변경 미반영

• 사용상 주의사항 변경 관련 근거자료로서 EPI-HPV-018 자료 외에 보완자료로서, 임상시험에서 수집한 임신 관련 자료 및 시판후 안전성 조사에서 수집한 임신 관련 자료 등을 제출하였음. 제출한 자료들의 심사 결과를 사용상주의사항 시정사항으로 반영하였음

₩

6.2. 가교자료

6.2.1. 가교시험(가교자료)

• 해당사항 없음

7. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 가다실프리필드시린지와 허가사항 비교표 제출함

8. 기타

• 해당사항 없음