생물의약품 허가보고서

접수일자		2016.06.27	**접수번호**	20160162319
신청구분		-		
신 청 인 (회사명)		한국엠에스디(유)		
제 품 명		가다실 9프리필드시린지 [인유두종바이러스9가(6,11,16,18,31,33,45,52,58형)백신(유전자재조합)]		
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**		- 인유두종바이러스 6형 L1 단백질 - 인유두종바이러스 11형 L1 단백질 - 인유두종바이러스 16형 L1 단백질 - 인유두종바이러스 18형 L1 단백질 - 인유두종바이러스 31형 L1 단백질 - 인유두종바이러스 33형 L1 단백질 - 인유두종바이러스 45형 L1 단백질 - 인유두종바이러스 52형 L1 단백질 - 인유두종바이러스 58형 L1 단백질		
제조/수입 품목		수입		
제형/함량		1프리필드시린지(0.5mL)중 - 인유두종바이러스 6형 L1 단백질 : 30마이크로그램 - 인유두종바이러스 11형 L1 단백질 : 40마이크로그램 - 인유두종바이러스 16형 L1 단백질 : 60마이크로그램 - 인유두종바이러스 18형 L1 단백질 : 40마이크로그램 - 인유두종바이러스 31형 L1 단백질 : 20마이크로그램 - 인유두종바이러스 33형 L1 단백질 : 20마이크로그램 - 인유두종바이러스 45형 L1 단백질 : 20마이크로그램 - 인유두종바이러스 52형 L1 단백질 : 20마이크로그램 - 인유두종바이러스 58형 L1 단백질 : 20마이크로그램		
최종 허가 사항	**허가일자**	2016.01.25		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		

국외 허가현황	개발국(미국)에서 2014년에 시판 허가, 유럽은 2015년		
허가부서	생물제제과	**허가담당자**	*오상연, 김도근, 정혜주*
심사부서	생물제제과	**심사담당자**	*(안유) 오상연, 김도근, 정혜주*
GMP* 평가부서		**GMP 담당자**	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 여아 및 여성
만 9 ~ 26세 여성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 질병의 예방: 인유두종바이러스 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암, 인유두종바이러스 6, 11형에 의한 생식기 사마귀(첨형콘딜로마) 및, 인유두종바이러스(HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 지속적 감염 및 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방:
자궁경부 상피내 선암(Adenocarcinoma in situ, AIS)
자궁경부 상피내 종양(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 1기, 2기 및 3기
외음부 상피내 종양(Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 2기 및 3기
질 상피내 종양(Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 2기 및 3기
항문 상피내 종양(Anal intraepithelial neoplasia, AIN) 1기, 2기 및 3기

2. 남아 및 남성
만 9 ~ 26세 남아 및 남성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 질병의 예방:
인유두종바이러스 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 항문암
인유두종바이러스 6, 11형에 의한 생식기 사마귀(첨형콘딜로마) 및, 인유두종바이러스(HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58형에 의한 다음의 전암성 또는 이형성 병변의 예방:
항문 상피내 종양(Anal intraepithelial neoplasia, AIN) 1기, 2기 및 3기

○ 용법·용량

1. 접종일정

이 백신은 다음의 접종 일정에 따라 0.5mL씩 근육주사한다.

(1) 만 9~14세

0, 6~12개월 일정으로 2회 접종 또는 0, 2, 6개월 일정으로 3회 접종한다.

(2) 만 15세~26세

0, 2, 6개월 일정으로 3회 접종한다.

2회 접종 일정의 경우, 만약 1차 접종 후 5개월 이전에 2차 접종이 이루어지면, 2차 접종 후 최소 4개월 간격을 두고 3차 접종하도록 한다.

3회 접종 일정의 경우, 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 하며, 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료해야 한다. 이 백신의 유효성은 임상시험에서 1년 이내에 3회 접종을 모두 마친 경우 입증되었다.

2. 접종방법

이 백신은 상완의 삼각근 또는 대퇴부 전외측 상부에 근육주사한다.

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

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

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

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

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

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

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 현재 또는 최근 열성 질환이 있는 자(증상의 중증도와 병인에 따라 백신접종을 계속 진행할 것인지, 보류할 것인지 결정한다. 일반적으로 미열 및 경증의 상기도 감염은 백신접종의 금기사항이 아니다.)

2) 저혈소판증이나 기타 혈액응고장애가 있는 환자 (이 백신 근육주사 시 출혈이 있을 수 있으므로 주의하여 투여하여야 한다.)

3. 약물이상반응

1) 임상시험에서 나타난 약물이상반응

이 백신의 안전성 평가는 7 건의 임상시험(프로토콜 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009)에서 이루어졌으며, 이 백신을 1 회 이상 접종 받은 15,776 명을 대상으로 안전성을 추적 조사하였다. 프로토콜 001 과 009 에서는 1 회 이상의 가다실 접종한 7,378 명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 백신을 등록일에 최초 접종하고 약 2, 6 개월 후에 2 차, 3 차 접종하였다. 안전성 평가는 이 백신 또는 가다실의 접종 후 14 일간 작성된

설문보조자료(백신접종보고카드)를 통해 이루어졌다.

설문보조자료(백신접종보고카드)를 통해 추적 관찰된 이 백신 투여군은 등록일 기준으로 만 16 ~ 26 세 여성 9,102 명, 만 16 ~ 26 세 남성 1,394 명, 만 9 ~ 15 세 여아와 남아 5,280 명(여아: 3,481 명, 남아: 1,799 명)이며, 가다실 투여군은 등록일 기준으로 만 16 ~ 26 세 여성 7,078 명, 만 9 ~ 15 세 여성 300 명이었다.

임상시험에서 보고된 전신 및 주사부위 이상사례

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

표 1.

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

이상사례	**만 9 ~ 26 세의 피험자**
	이 백신 (N=15,776) **%**
주사부위 (접종 후 1 ~ 5 일 간)	
통증†	83.2
부기†	36.1
홍반†	30.8
가려움	4.0
멍듦	1.6
전신 (접종 후 1 ~ 15 일 간)	
두통	13.2
발열	6.1
오심	3.2
어지러움	2.3
피로	1.9

*프로토콜 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009 에 의한 데이터

†피험자가 응답한 이상사례를 나타낸다.

N = 안전성 추적조사를 포함한 해당군 피험자 수

표 2.

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

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

*만 16 ~ 26 세 여성은 프로토콜 001 에 의한, 만 9 ~ 15 세 여아는 프로토콜 009 에 의한 데이터

†피험자가 응답한 이상사례를 나타낸다.

‡주사부위 멍듦 및 덩어리는 만 9 ~ 15 세의 여아에서 보고되지 않았다.

N = 해당군 피험자 수

피험자가 응답한 전신 및 주사부위 이상사례

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

표 3.

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

응답한 전신 이상사례	**중증도**	**1 차 접종 N=15,614 %**	**2 차 접종 N=15,243 %**	**3 차 접종 N=15,062 %**	**3 회 중 1 회 이상 N=15,676 %**
체온	< 37.8 ℃ (100.0 ˚F)	97.1	97.4	96.9	92.5
	≥ 37.8 ℃ (100.0 ˚F) < 38.9 ℃ (102.0 ˚F)	2.5	2.3	2.5	6.3
	≥ 38.9 ℃ (102.0 ˚F) < 39.9 ℃ (103.8 ˚F)	0.3	0.3	0.5	1.1
	≥ 39.9 ℃ (103.8 ˚F) < 40.9 ℃ (105.6 ˚F)	0.1	0.1	0.1	0.2
	≥ 40.9 ℃ (105.6 ˚F)	0.0	0.0	0.0	0.0
응답한 주사부위 이상사례	**중증도**	**1 차 접종 N=15,773**	**2 차 접종 N=15,549**	**3 차 접종 N=15,378**	**3 회 중 1 회 이상 N=15,776**
통증	경증	52.3	46.7	44.4	51.1
	중등도	10.8	15.1	16.7	28.5
	중증	0.6	1.4	2.1	3.5
부기†	경증	9.6	14.7	17.9	24.8
	중등도	1.7	3.7	4.6	7.3
	중증	0.8	1.6	2.5	4.0
홍반†	경증	8.7	13.6	16.1	24.7
	중등도	0.9	2.0	2.5	4.4
	중증	0.2	0.5	1.1	1.7

*프로토콜 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009 에 의한 데이터

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

N = 안전성 추적조사를 포함한 해당군 피험자 수

이 백신의 임상시험에서 나타난 중대한 이상사례

이 백신에 대한 7 건의 임상시험에서 전 시험기간 동안 중대한 유해사례가 수집되었다. 이 백신을 접종 후 안전성을 추적 조사한 15,778 명의 피험자 중 356 명(2.3%)이 중대한 이상사례를 보고하였다. 이 중 4 명이 백신과 관련이 있을 것으로 판단된 중대한 이상사례를 1 개 이상 보고하였다. 임상시험 기간 동안 발생하였던 4 건의 백신 관련 중대한 이상사례로는 발열, 백신에 대한 알레르기, 천식발작, 두통이 보고되었다.

가다실 접종 후 이 백신의 접종에 대한 임상시험

프로토콜 006 임상시험에서 가다실 3 회 접종을 마친 만 12 ~ 26 세의 여아 및 여성 피험자들을 대상으로 이 백신의 안전성을 평가하였다. 가다실의 마지막 접종일로부터 이 백신의 최초 접종일 사이의 시간 간격은 약 12 ~ 36 개월이었다. 안전성 평가는 이 백신

또는 위약을 접종 받은 피험자들이 매 접종 후 14 일 동안 작성한 설문보조자료(백신접종보고카드)를 통해 이루어졌다. 이 시험에서 이 백신 투여군은 608 명, 위약 투여군은 305 명이었다. 이 백신을 투여받은 피험자 중 소수(0.5%)가 이상사례로 인해 시험을 중단하였다. 이 백신 투여군에서 발현율이 1.0% 이상이고 위약 투여군에 비해 높은 발현율을 나타낸 백신 관련 이상사례는 표 4 와 같다. 이전에 가다실 백신접종을 한 피험자와 HPV 백신접종을 하지 않은 피험자들에서 이 백신의 안전성 양상은 유사하였다.

표 4.

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

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

*이 백신 투여군과 위약 투여군은 프로토콜 006 에 의한 데이터
†피험자가 응답한 이상사례를 나타낸다.
N = 해당군 피험자 수

다른 백신과의 병용투여에 대한 임상시험

임상시험에서 다른 백신들과 병용투여했을 때의 이 백신에 대한 안전성을 평가하였다. 이 백신을 Repevax[흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드, 정제 백일해 및 불활화 소아마비 혼합백신(Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content), dTap-IPV)], 아다셀주[성인용 흡착 디프테리아, 파상풍톡소이드 및 정제 백일해 혼합백신(Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, Tdap)], 메낙트라주[(수막구균

A, C, W135, Y) - DT 단백접합백신(Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine)]과 이 백신을 동시에 접종했을 때, 이 백신의 단독 접종에 비해 이 백신을 접종한 부위에서의 주사부위 부기가 증가하였다. 다른 백신과 동시에 접종했을 때의 주사부위 부기는 대부분 경증에서 중등도인 것으로 보고되었다.

2) 시판 후 이상사례

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

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

4. 일반적 주의

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

5. 상호작용

1) 다른 백신과의 병용투여

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

2) 호르몬성 피임제

P001, P002 임상시험에서 이 백신을 접종받은 만 16 ~ 26 세의 여성 7,269 명중 60.2%가 백신접종 기간 동안 호르몬성 피임제를 복용하였다. 호르몬성 피임제는 이 백신의 면역반응에 영향을 주지 않았다.

3) 스테로이드제

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

암컷 랫드에서의 시험

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

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

사람에서의 임상시험

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

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

끝날 때까지 백신접종을 지연하였다.

임상시험 기간 동안 임신의 결과가 알려진 전체 임신 중 유해임신결과(자연유산, 만기태아사망 및 선천성기형, 단 선택유산은 제외)의 비율은 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 각각 12.9%(174 건/1,353 건), 14.4%(187 건/1,303 건)이었다. 관찰된 유해임신결과의 비율은 일반적으로 임신한 여성들에게서 나타나는 결과와 동일하였다.

추가적인 소집단 분석에서 이 백신 또는 가다실 투여로부터 30 일 이내 또는 30 일 이후의 임신한 경우를 평가한 결과, 30 일 이내에 임신한 경우 이 백신 투여군 및 가다실 투여군에서 선천성 기형이 관찰되지 않은 반면, 30 일 이후에 임신한 경우 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 각각 30 건, 23 건의 선천성 기형이 관찰되었다. 관찰된 기형의 종류는 임신 시점과 무관하게 일반적으로 임신한 여성에게서 나타나는 기형의 종류와 동일하였다.

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

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

2) 수유부

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

이 백신에 대한 임상시험의 백신접종 기간 동안 총 92 명의 여성이 수유를 하였다. 백신접종 기간 동안 수유를 받은 유아들에게서 백신과 관련된 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 과량투여

이 백신을 권장량보다 과량으로 투여한 경우의 이상사례는 보고된 바 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

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

2) 만약 얼어있거나, 이물이 있는 경우 또는 변색이 관찰된 경우에는 폐기한다.

11. 기타

1) 작용기전

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

2) 기타 유발 가능한 질병 (Disease Burden)

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

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

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

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

표 5.

전세계 HPV 관련 질병 중 이 백신에 포함된 HPV 유형의 비율

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

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

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

‡HPV 양성 암과 병변 중에서의 발병원인 HPV 유형

§입인두암의 대다수는 HPV 16 형에 의해 유발된다.

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

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

표 6.

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

평가변수	**가다실 9 (N†=7099)**		**가다실 (N†=7105)**		**% 유효성 (95% CI)**
	n‡	발생건수	n‡	발생건수	
HPV 31, 33, 45, 52, 58 형-관련 CIN 2/3, AIS, 자궁경부암, VIN 2/3, VaIN 2/3, 외음부암, 질암	6,016	1	6,017	30	96.7 (80.9, 99.8)

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

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

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

‡분석에 포함된 피험자 수

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

¶6개월 또는 그 이상 간격의 3회 이상 연속 방문(±1 개월 방문 윈도우)으로부터 얻은 검체에서 발견된 지속적 감염

#Papanicolaou test, 파파니콜로 도말표본 시험

CI=Confidence Interval, 신뢰구간

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

HR=High Risk, 고위험성

4) 가다실 접종 후 이 백신의 접종

인유두종바이러스 백신간의 교차접종에 대한 연구는 이 백신에 대해서는 입증되지

않았다. 가다실 3회 접종을 완료한 피접종자에게 이 백신을 접종하는 경우, 가다실 3차 접종일로부터 최소 12개월 후에 이 백신의 접종 요법을 시작한다.

○ 저장방법 및 사용기간

제조일로부터 36 개월, 2 ~ 8℃ 보관, 밀봉용기, 차광, 얼리지 말 것

1.3 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 따른 재심사 대상 품목임.
   - 재심사 기간 : 품목허가일 ~ 2022. 1. 24.
   - 재심사 신청기간 : 재심사 종료일로부터 3개월 이내
2. 신약등의 재심사기준(식품의약품안전처고시)을 준수할 것.
3.
4. 만일, 정당한 사유없이 상기조건을 이행하지 아니할 경우에는 관련규정에 의거 행정처분할 수 있다.

1.4 개량생물의약품 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.5 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.6 사전검토

○ 해당사항 없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

- 가다실9프리필드시린지, 한국엠에스디(유)

【안전성·유효성 심사관련 제출자료 목록】

○ 관련규정 : 「생물학적제제 등의 품목허가·심사규정」(식품의약품안전처고시)

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경, 2. 새로운 용법용량 등

구분 \ 제출자료	자료번호 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)	1)	2)	3)															
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	△	X	△	X	○	X	○	○	
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	X	○	X	○	X	

* 변경 신청 내용이 조성, 제조방법, 투여경로 등의 변화가 없어 독성 및 약리자료의 제출을 면제
* 유사제품이 없어,(8번 자료)유사제제와의 비교검토 자료 면제

○ 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

[심사자 종합의견]

- 시정적합

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 생략

1.2. 기원 및 개발경위(변경 사유)

- 효능·효과, 용법·용량 및 사용상주의사항 등 변경

- 변경사항 및 시정사항

항목	기허가사항	변경신청사항	최종 허가사항
전체	세	만 세	좌동
효능 효과	**1. 여아 및 여성** 만 9 ~ 26 세 여성에서 인유두종바이러스 <생략> **2. 남아 <추가>** <추가> 9 ~ 15세 <추가> 남성에서 ~~인유두종바이러스에 의한~~ 다음 질병의 예방: <이하 생략>	<좌동> **2. 남아 및 남성** 만 9 ~ 26 세 남아 및 남성에서 <삭제> 다음 질병의 예방: <좌동>	**1. 여아 및 여성** 만 9 ~ 26 세 여아 및 여성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 <좌동> **2. 남아 및 남성** 만 9 ~ 26 세 남아 및 남성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 질병의 예방: <좌동>
용법 용량	**1. 접종일정** <생략> ~~접종 일정의 변경이 불가피한 경우,~~ 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 한다. <추가>	**1. 접종일정** <생략> <삭제> 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 한다. 1년 이내 3회 접종을 모두 완료해야 한다. 만 9~14 세의 경우, 2 회 접종 일정으로 접종할	**1. 접종일정** <생략> 이 백신은 다음의 접종 일정에 따라 0.5mL 씩 근육주사한다. (1) 만 9~14 세 0, 6~12 개월 일정으로 2 회 접종 또는 0, 2, 6 개월 일정으로 3 회 접종한다. (2) 만 15 세~26 세

항목	기허가사항	변경신청사항	최종 허가사항
		수 있다; 2차 접종은 1차 접종 후 5~13개월 사이에 이루어져야 한다. 만약, 1차 접종 후 5개월 이전에 2차 접종이 이루어지면, 반드시 3차 접종을 하도록 한다. 공식적인 투여지침에 따라 이 백신을 접종하도록 한다.	0, 2, 6개월 일정으로 3회 접종한다. 2회 접종 일정의 경우, 만약 1차 접종 후 5개월 이전에 2차 접종이 이루어지면, 2차 접종 후 최소 4개월 간격을 두고 3차 접종하도록 한다. 3회 접종 일정의 경우, 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 하며, 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료해야 한다. 이 백신의 유효성은 임상시험에서 1년 이내에 3회 접종을 모두 마친 경우 입증되었다.
사용상의 주의사항	**3. 약물유해반응** <생략>	**3. 약물이상반응** <생략>	**좌동**
	5. 상호작용 2) 호르몬성 피임제 <추가> 임상시험에서 이 백신을 접종받은 <추가> 16 ~ 26세의 여성 7,269명중 60.2%가 백신접종 기간 동안 호르몬성 피임제를 복용하였다.	**5. 상호작용** 2) 호르몬성 피임제 P001, P002 임상시험에서 이 백신을 접종받은 만 16 ~ 26세의 여성 7,269명중 60.2%가 백신접종 기간 동안 호르몬성 피임제를 복용하였다.	**좌동**
	6. 임부 및 수유부에 대한 투여 **1) 임부** ***암컷 랫드에서의 시험*** <생략> 임신한 랫드에게 이 백신을 1회 또는 다회 근육주사했을 때, HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 대한 특이적 항체 반응이 유도되었고, 해당 HPV 유형에 대한 각 항체는 수태 <추가> 중에 출생자에게로 이행되었~~으며, 수유 중에 이행되었을 가능성도 있~~다.	**6. 임부 및 수유부에 대한 투여** **1) 임부** ***암컷 랫드에서의 시험*** <좌동> 임신한 랫드에게 이 백신을 1회 또는 다회 근육주사했을 때, HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 대한 특이적 항체 반응이 유도되었고, 해당 HPV 유형에 대한 각 항체는 수태 및 수유 중에 출생자에게로 이행되었다. <삭제>	**6. 임부 및 수유부에 대한 투여** **1) 임부** ***암컷 랫드에서의 시험*** <좌동> 임신한 랫드에게 이 백신을 1회 또는 다회 근육주사했을 때, HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 대한 특이적 항체 반응이 유도되었고, 해당 HPV 유형에 대한 각 항체는 수태 및 수유 중에 출생자에게로 검출되었다. <삭제>

항목	기허가사항	변경신청사항	최종 허가사항
	사람에서의 임상시험 임상시험 기간 동안 임신의 결과가 알려진 전체 임신 중 유해임신결과(자연유산, 만기태아사망 및 선천성기형, 단 선택유산은 제외)의 비율은 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 각각 14.1%(145 건/1,028 건), 17.0%(168 건/991 건)이었다. <생략> 추가적인 소집단 분석에서 이 백신 또는 가다실 투여로부터 30 일 이내 또는 30 일 이후의 임신한 경우를 평가한 결과, 30 일 이내에 임신한 경우 이 백신 투여군 및 가다실 투여군에서 선천성 기형이 관찰되지 않은 반면, 30 일 이후에 임신한 경우 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 각각 20 건, 21 건의 선천성 기형이 관찰되었다. **2) 수유부** <생략> 이 백신에 대한 임상시험의 백신접종 기간 동안 총 86 명의 여성이 수유를 하였다. 백신접종 기간 동안 수유를 받은 유아들에게서 <추가> 중대한 유해사례는 보고되지 않았다.	***사람에서의 임상시험*** 임상시험 기간 동안 임신의 결과가 알려진 전체 임신 중 유해임신결과(자연유산, 만기태아사망 및 선천성기형, 단 선택유산은 제외)의 비율은 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 각각 12.9%(174건/1,353건), 14.4%(187건/1,303건)이었다. <좌동> 추가적인 소집단 분석에서 이 백신 또는 가다실 투여로부터 30일 이내 또는 30일 이후의 임신한 경우를 평가한 결과, 30일 이내에 임신한 경우 이 백신 투여군 및 가다실 투여군에서 선천성 기형이 관찰되지 않은 반면, 30일 이후에 임신한 경우 이 백신 투여군과 가다실 투여군에서 각각 30건, 23건의 선천성 기형이 관찰되었다. **2) 수유부** <좌동> 이 백신에 대한 임상시험의 백신접종 기간 동안 총 92 명의 여성이 수유를 하였다. 백신접종 기간 동안 수유를 받은 유아들에게서 백신과 관련된 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.	**<좌동>**
	9. 과량투여 이 백신을 권장량보다 과량으로 투여한 경우의 유해사례는 보고된 바 없다.	**9. 과량투여** 이 백신을 권장량보다 과량으로 투여한 경우의 이상사례는 보고된 바 없다.	**좌동**
	11. 기타 **3)<생략>**	**11. 기타** **3)<생략>**	**기허가사항 유지**
제조	일부공정위탁제조(제조자): 한국엠에스디(유), 2778 South East Side Highway,	일부공정위탁제조(제조자): Merck Sharp & Dohme Corp., 2778 South East Side Highway,	**좌동**

항목	기허가사항	변경신청사항	최종 허가사항
원	Elkton, Virginia 22827, 미국	Elkton, Virginia 22827, 미국	

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 생략

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

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 비임상시험에서 수태 및 수유 중에 출생자로의 항체 이행에 대한 비임상자료가 제출

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 2건, 3상 임상자료 2건

- 다국가, 다기관 임상 3상 시험으로 성인 남성 적응증 추가 : P003 study
- 다국가, 다기관 임상 3상 시험으로 만 9-14세 여아, 남아 접종 횟수 2회 용법, 용량 추가 : P010 study

6.2. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.3. 유효성 및 안전성

6.3.1 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험번호</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가 항목</th><th>투여기간</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>3상</td><td>P003</td><td>인유두종 바이러스(HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58형에 의한 외부 생식기 병변, 항문암, 및 관련 전암성 상태와 지속성 감염의 예방</td><td>공개라벨 다국가, 다기관, 3상시험 (12개월)</td><td>• 만 16-26세의 건강한 이성애자 남성(HM) 약 1100명
• 만 16-26세의 건강한 여성 약 1100명
• 만 16-26세의 남성과 성관계를 가지는 남성(MSM) 약 300명 (별도로 등록 및 연구)</td><td>1일, 제2개월, 제6개월 0.5mL 근육주사로 투여</td><td>면역원성 평가변수 : 비열등성 평가 [시험군(남성) vs 대조군(여성), 3차 접종 4주 후]
→ 1차: 각 type 별 GMT, 0.67 이상, 2차: SCR, 5%</td><td>제1일부터 제12개월(3회차 접종 후 약 6개월째)까지 안전성과 내약성을 모니터링하였다.</td><td>1. 면역원성
1) 1차 평가변수 : 각 type 별 GMT
<table>
<tr><th rowspan="3">분석대상 아형(cLIA)</th><th colspan="4">비교 군</th><th rowspan="3">A군/B군 차이 배수 추정치 (95% CI)</th></tr>
<tr><th colspan="2">만 16-26세 남성 (HM) (비교 군 A) (N = 1,103)</th><th colspan="2">만 16-26세 여성 (비교 군 B) (N = 1,099)</th></tr>
<tr><th>n</th><th>GMT 추정치 (mMU/mL)</th><th>n</th><th>GMT 추정치 (mMU/mL)</th></tr>
<tr><td>Anti-HPV 6</td><td>847</td><td>782.0</td><td>708</td><td>703.9</td><td>1.11 (1.02, 1.21)</td></tr>
<tr><td>Anti-HPV 11</td><td>851</td><td>616.7</td><td>712</td><td>564.9</td><td>1.09 (1.00, 1.19)</td></tr>
<tr><td>Anti-HPV 16</td><td>899</td><td>3,346.0</td><td>781</td><td>2,788.3</td><td>1.20 (1.10, 1.30)</td></tr>
<tr><td>Anti-HPV 18</td><td>906</td><td>808.2</td><td>831</td><td>679.8</td><td>1.19 (1.08, 1.31)</td></tr>
<tr><td>Anti-HPV 31</td><td>908</td><td>708.5</td><td>826</td><td>570.1</td><td>1.24 (1.13, 1.37)</td></tr>
<tr><td>Anti-HPV 33</td><td>901</td><td>384.8</td><td>853</td><td>322.0</td><td>1.19 (1.10, 1.30)</td></tr>
<tr><td>Anti-HPV 45</td><td>909</td><td>235.6</td><td>871</td><td>185.7</td><td>1.27 (1.14, 1.41)</td></tr>
<tr><td>Anti-HPV 52</td><td>907</td><td>386.8</td><td>849</td><td>335.2</td><td>1.15 (1.05, 1.26)</td></tr>
<tr><td>Anti-HPV 58</td><td>897</td><td>509.8</td><td>839</td><td>409.3</td><td>1.25 (1.14, 1.36)</td></tr>
</table>
2) 2차 평가변수 : SCR
<table>
<tr><th rowspan="3">항-HPV 반응</th><th colspan="3">만 16-26세 남성 (HM) (A군) (N = 1,103)</th><th colspan="3">만 16-26세 여성 (B군) (N = 1,099)</th><th rowspan="3">A군 (-) B군 차이 백분율 추정치 (95% CI)[a]</th></tr>
<tr><th>n</th><th>m</th><th>혈청 전환율 (%)</th><th>n</th><th>m</th><th>혈청 전환율 (%)</th></tr>
<tr><td>HPV 6 cLIA ≥30 mMU/mL</td><td>847</td><td>844</td><td>99.6</td><td>708</td><td>705</td><td>99.6</td><td>0.1 (-0.7, 0.9)</td></tr>
<tr><td>HPV 11 cLIA ≥16 mMU/mL</td><td>851</td><td>851</td><td>100.0</td><td>712</td><td>711</td><td>99.9</td><td>0.1 (-0.3, 0.8)</td></tr>
<tr><td>HPV 16 cLIA ≥20 mMU/mL</td><td>899</td><td>899</td><td>100.0</td><td>781</td><td>780</td><td>99.9</td><td>0.1 (-0.3, 0.7)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

HPV 18 cLIA ≥24 mMU/mL	906	905	99.9	831	829	99.8	0.1 (-0.4, 0.8)
HPV 31 cLIA ≥10 mMU/mL	908	908	100.0	826	826	100.0	0.0 (-0.4, 0.5)
HPV 33 cLIA ≥8 mMU/mL	901	901	100.0	853	852	99.9	0.1 (-0.3, 0.7)
HPV 45 cLIA ≥8 mMU/mL	909	907	99.8	871	867	99.5	0.2 (-0.4, 1.0)
HPV 52 cLIA ≥8 mMU/mL	907	907	100.0	849	847	99.8	0.2 (-0.2, 0.9)
HPV 58 cLIA ≥8 mMU/mL	897	897	100.0	839	837	99.8	0.2 (-0.2, 0.9)

Assay (cLIA) Time Point	16-26-year old males (HM) (N=1,103) n	GMT (mMU/mL)	95% CI	16-26-year old males (MSM) (N=313) n	GMT (mMU/mL)	95% CI	16-26-year old females (N=1,099) n	GMT (mMU/mL)	
Anti-HPV 6									
Day 1	847	< 16	(<16, <16)	164	< 16	(<16, <16)	708	< 16	(
Month 07	847	782.0	(738.0, 828.7)	164	568.9	(498.7, 649.0)	708	703.9	(66
Anti-HPV 11									
Day 1	851	< 6	(<6, <6)	165	< 6	(<6, <6)	712	< 6	
Month 07	851	616.7	(582.4, 653.0)	165	437.7	(384.4, 498.5)	712	564.9	(53
Anti-HPV 16									
Day 1	899	< 12	(<12, <12)	212	< 12	(<12, <12)	781	< 12	(
Month 07	899	3,346.0	(3,158.9, 3,544.1)	212	2,294.0	(2,037.8, 2,582.5)	781	2,788.3	(2,62
Anti-HPV 18									
Day 1	906	< 8	(<8, <8)	220	< 8	(<8, <8)	831	< 8	
Month 07	906	808.2	(754.9, 865.4)	220	608.1	(529.4, 698.5)	831	679.8	(65
Anti-HPV 31									
Day 1	908	< 4	(<4, <4)	227	< 4	(<4, <4)	826	< 4	
Month 07	908	708.5	(662.7, 757.6)	227	420.7	(368.0, 480.9)	826	570.1	(53
Anti-HPV 33									
Day 1	901	< 4	(<4, <4)	230	< 4	(<4, <4)	853	< 4	
Month 07	901	384.8	(362.5, 408.4)	230	252.3	(224.2, 283.8)	853	322.0	(30
Anti-HPV 45									
Day 1	909	< 3	(<3, <3)	232	< 3	(<3, <3)	871	< 3	
Month 07	909	235.6	(219.0, 253.6)	232	157.5	(136.2, 182.2)	871	185.7	(17
Anti-HPV 52									
Day 1	907	< 3	(<3, <3)	232	< 3	(<3, <3)	849	< 3	
Month 07	907	386.8	(363.4, 411.6)	232	233.1	(206.0, 263.7)	849	335.2	(31
Anti-HPV 58									
Day 1	897	< 4	(<4, <4)	233	< 4	(<4, <4)	839	< 4	
Month 07	897	509.8	(479.9, 541.6)	223	319.8	(283.2, 361.0)	839	409.3	

○ 검토의견: 적합

3상	P010	인유두종 바이러스(HPV)6,11,16,18,31,33,45,52,58형에 의한 외부생식기 병변, 항문암 및 관련 전암성 상태와 지속성 감염의 예방	다국가, 다기관, 제 3상 (37개월)	• 피험자 약 1500명 - 제1일과 제6개월에 9vHPV 백신을 2회 투여 받는(제0, 6개월 요법) 만 9-14세 여아 300명 - 제1일과 제6개월에 9vHPV 백신을 2회 투여 받는 만 9-14세 남아 300명 - 제1일과 제12개월에 9vHPV 백신을 2회 투여 받는(제0, 12개월 요법) 만 9-14세 남녀 소아 300명 - 제1일과 제2개월과 제6개월에 9vHPV 백신을 3회 투여 받는(제0, 2, 6개월 요법) 만 9-14세 여아 300명 - 제1일과 제2개월과 제6개월에 9vHPV 백신을 3회 투여 받는 만 16-26세 여성 300명	• 젊은 여성의 3회 투여를 여아와 남아의 2회 투여[(0, 6개월) 및 (0, 12개월)]과 비교한 면역원성 가교 분석 (GMT 0.67 이상, SCR 5%) • 만 9-14세 여아를 대상으로 2회 투여와 3회 투여 간 면역원성 비교 (GMT 0.67 이상, SCR 5%)	• 계획된 주요시험 기간: 총 37개월 - 제1일과 제6개월에 9vHPV 백신을 2회 투여 받는(제0, 6개월 요법) 만 9-14세 여아 300명 - 제1일과 제6개월에 9vHPV 백신을 2회 투여 받는 만 9-14세 남아 300명 - 제1일과 제12개월에 9vHPV 백신을 2회 투여 받는(제0, 12개월 요법) 만 9-14세 남녀 소아 300명 - 제1일과 제2개월과 제6개월에 9vHPV 백신을 3회 투여 받는(제0, 2, 6개월 요법) 만 9-14세 여아 300명 - 제1일과 제2개월과 제6개월에 9vHPV 백신을 3회 투여 받는 만 16-26세 여성 300명	1) 9~14세 0, 6개월 접종 vs 16~26세 3회(0,2,6개월) 접종 Comparison Group 9-14-Year Old Females (0, 6 Regimen) (Comparison Group A) (N = 301) 16-26-Year Old Females (0, 2, 6 Regimen) (Comparison Group B) (N = 314) Estimated Fold Difference‡ Group A / Group B (95% CI) Assay (cLIA) / n / Estimated GMT (mMU/mL) / n / Estimated GMT (mMU/mL) Anti-HPV 6: 258 / 1,657.9 / 238 / 770.9 / 2.15 (1.83, 2.53) Anti-HPV 11: 258 / 1,388.9 / 238 / 580.5 / 2.39 (2.03, 2.82) Anti-HPV 16: 272 / 8,004.9 / 249 / 3,154.0 / 2.54 (2.14, 3.00) Anti-HPV 18: 272 / 1,872.8 / 267 / 761.5 / 2.46 (2.05, 2.96) Anti-HPV 31: 272 / 1,436.3 / 264 / 572.1 / 2.51 (2.10, 3.00) Anti-HPV 33: 273 / 1,030.0 / 279 / 348.1 / 2.96 (2.50, 3.50) Anti-HPV 45: 274 / 357.6 / 280 / 213.6 / 1.67 (1.38, 2.03) Anti-HPV 52: 272 / 581.1 / 271 / 364.2 / 1.60 (1.36, 1.87) Anti-HPV 58: 270 / 1,251.2 / 261 / 491.1 / 2.55 (2.15, 3.01) Comparison Group 9-14-Year Old Males (0, 6 Regimen) (Comparison Group A) (N = 301) 16-26-Year Old Females (0, 2, 6 Regimen) (Comparison Group B) (N = 314) Estimated Fold Difference‡ Group A / Group B (95% CI) Assay (cLIA) / n / Estimated GMT (mMU/mL) / n / Estimated GMT (mMU/mL) Anti-HPV 6: 263 / 1,557.4 / 238 / 770.9 / 2.02 (1.73, 2.36) Anti-HPV 11: 264 / 1,423.9 / 238 / 580.5 / 2.45 (2.09, 2.88) Anti-HPV 16: 273 / 8,474.8 / 249 / 3,154.0 / 2.69 (2.29, 3.15) Anti-HPV 18: 272 / 1,860.9 / 267 / 761.5 / 2.44 (2.04, 2.92) Anti-HPV 31: 271 / 1,498.2 / 264 / 572.1 / 2.62 (2.20, 3.12) Anti-HPV 33: 271 / 1,040.0 / 279 / 348.1 / 2.99 (2.55, 3.50) Anti-HPV 45: 273 / 352.3 / 280 / 213.6 / 1.65 (1.37, 1.99) Anti-HPV 52: 273 / 640.4 / 271 / 364.2 / 1.76 (1.51, 2.05) Anti-HPV 58: 270 / 1,325.7 / 261 / 491.1 / 2.70 (2.30, 3.16) 2) 9~14세 0, 12개월 접종 vs 16~26세 3회(0,2,6개월) 접종 Comparison Group 9-14-Year Old Females and Males (0, 12 Regimen) (Comparison Group A) (N = 300) 16-26-Year Old Females (0, 2, 6 Regimen) (Comparison Group B) (N = 314) Estimated Fold Difference‡ Group A / Group B (95% CI) Assay (cLIA) / n / Estimated GMT (mMU/mL) / n / Estimated GMT (mMU/mL) Anti-HPV 6: 257 / 2,678.8 / 238 / 770.9 / 3.47 (2.93, 4.11) Anti-HPV 11: 257 / 2,941.8 / 238 / 580.5 / 5.07 (4.32, 5.94) Anti-HPV 16: 264 / 14,329.3 / 249 / 3,154.0 / 4.54 (3.84, 5.37) Anti-HPV 18: 266 / 2,810.4 / 267 / 761.5 / 3.69 (3.06, 4.45) Anti-HPV 31: 268 / 2,117.5 / 264 / 572.1 / 3.70 (3.08, 4.45) Anti-HPV 33: 269 / 2,197.5 / 279 / 348.1 / 6.31 (5.36, 7.43) Anti-HPV 45: 268 / 417.7 / 280 / 213.6 / 1.96 (1.61, 2.37) Anti-HPV 52: 268 / 1,123.4 / 271 / 364.2 / 3.08 (2.64, 3.61) Anti-HPV 58: 265 / 2,444.6 / 261 / 491.1 / 4.98 (4.23, 5.86)

Assay (cLIA)	9-14-Year Old Females (0, 6 Regimen) (N=301)		9-14-Year Old Males (0, 6 Regimen) (N=301)		9-14-Year Old Females (0, 12 Regimen) (N=150)		9-14-Year Old Males (0, 12 Regimen) (N=150)		9-14-Year Old Females (0, 2, 6 Regimen) (N=300)	
	n	GMT(mMU/mL) (95% CI)	n	GMT(mMU/mL) (95% CI)	n	GMT(mMU/mL) (95% CI)	n	GMT(mMU/mL) (95% CI)	n	GMT(mMU/mL) (95% CI)
Anti-HPV 6										
Day 1	258	< 16 (<16, <16)	263	< 16 (<16, <16)	123	< 16 (<16, <16)	134	< 16 (<16, <16)	254	< 16 (<16, <16)
4 weeks post last dose	258	1,657.9 (1,478.2, 1,859.4)	263	1,557.4 (1,390.1, 1,744.8)	123	2,685.7 (2,274.6, 3,171.2)	134	2,672.4 (2,279.1, 3,133.5)	254	1,496.1 (1,332.7, 1,679.5)
Anti-HPV 11										
Day 1	258	< 6 (<6, <6)	264	< 6 (<6, <6)	123	< 6 (<6, <6)	134	< 6 (<6, <6)	254	< 6 (<6, <6)
4 weeks post last dose	258	1,388.9 (1,240.3, 1,555.4)	264	1,423.9 (1,273.2, 1,592.4)	123	2,915.9 (2,475.1, 3,435.1)	134	2,965.9 (2,534.9, 3,470.1)	254	1,306.3 (1,165.5, 1,464.1)
Anti-HPV 16										
Day 1	272	< 12 (<12, <12)	273	< 12 (<12, <12)	129	< 12 (<12, <12)	135	< 12 (<12, <12)	269	< 12 (<12, <12)
4 weeks post last dose	272	8,004.9 (7,168.5, 8,938.9)	273	8,474.8 (7,590.9, 9,461.7)	129	13,828.1 (11,780.6, 16,231.5	135	14,825.2 (12,675.7, 17,339.3	269	6,596.0 (6,261.1, 7,817.0)
Anti-HPV 18										
Day 1	272	< 8 (<8, <8)	272	< 8 (<8, <8)	129	< 8 (<8, <8)	137	< 8 (<8, <8)	270	< 8 (<8, <8)
4 weeks post last dose	272	1,872.8 (1,654.7, 2,119.6)	272	1,860.9 (1,644.2, 2,106.2)	129	2,696.0 (2,252.4, 3,227.0)	137	2,922.5 (2,454.7, 3,479.5)	270	2,049.3 (1,809.8, 2,320.4)
Anti-HPV 31										
Day 1	272	< 4 (<4, <4)	271	< 4 (<4, <4)	132	< 4 (<4, <4)	136	< 4 (<4, <4)	271	< 4 (<4, <4)
4 weeks post last dose	272	1,436.3 (1,276.6, 1,616.0)	271	1,498.2 (1,331.3, 1,685.9)	132	2,086.4 (1,761.7, 2,471.1)	136	2,148.1 (1,818.3, 2,537.7)	271	1,748.3 (1,553.6, 1,967.5)
Anti-HPV 33										
Day 1	273	< 4 (<4, <4)	271	< 4 (<4, <4)	132	< 4 (<4, <4)	137	< 4 (<4, <4)	275	< 4 (<4, <4)
4 weeks post last dose	273	1,030.0 (922.1, 1,150.6)	271	1,040.0 (930.6, 1,162.2)	132	2,037.4 (1,737.6, 2,389.0)	137	2,363.6 (2,021.6, 2,763.3)	275	796.4 (713.3, 889.3)
Anti-HPV 45										
Day 1	274	< 3 (<3, <3)	273	< 3 (<3, <3)	132	< 3 (<3, <3)	136	< 3 (<3, <3)	275	< 3 (<3, <3)
4 weeks post last dose	274	357.6 (314.9, 406.1)	273	352.3 (310.2, 400.2)	132	439.6 (366.0, 528.0)	136	397.6 (331.9, 476.2)	275	661.7 (582.8, 751.2)
Anti-HPV 52										
Day 1	272	< 3 (<3, <3)	273	< 3 (<3, <3)	131	< 3 (<3, <3)	137	< 3 (<3, <3)	275	< 3 (<3, <3)
4 weeks post last dose	272	581.1 (523.6, 644.9)	273	640.4 (577.2, 710.5)	131	1,028.2 (885.0, 1,194.7)	137	1,222.7 (1,055.9, 1,415.9)	275	909.9 (820.4, 1,009.1)
Anti-HPV 58										
Day 1	270	< 4 (<4, <4)	270	< 4 (<4, <4)	129	< 4 (<4, <4)	136	< 4 (<4, <4)	273	< 4 (<4, <4)
4 weeks post last dose	270	1,251.2 (1,122.8, 1,394.3)	270	1,325.7 (1,189.7, 1,477.3)	129	2,244.7 (1,910.2, 2,625.3)	136	2,650.7 (2,275.6, 3,087.6)	273	1,229.3 (1,103.8, 1,369.1)

							○ 검토의견: 시정 적합 - 수행된 임상시험에 근거하여 신청 용법·용량을 아래와 같이 수정 **1. 접종일정** 이 백신은 다음의 접종 일정에 따라 0.5mL씩 근육주사한다. (1) 만 9~14세 0, 6~12개월 일정으로 2회 접종 또는 0, 2, 6개월 일정으로 3회 접종한다. (2) 만 15세~26세 0, 2, 6개월 일정으로 3회 접종한다. 2회 접종 일정의 경우, 만약 1차 접종 후 5개월 이전에 2차 접종이 이루어지면, 2차 접종 후 최소 4개월 간격을 두고 3차 접종하도록 한다. 3회 접종 일정의 경우, 2차 접종은 1차 접종일로부터 최소 1개월 후, 3차 접종은 2차 접종일로부터 최소 3개월 이후에 이루어져야 하며, 1년 이내에 3회 접종을 모두 완료해야 한다. 이 백신의 유효성은 임상시험에서 1년 이내에 3회 접종을 모두 마친 경우 입증되었다.

6.3.2 핵심임상시험(Pivotal studies)

- P003연구에서, 만 16-26세 여성과 비교 시 만 16-26세 남성에 대하여 혈청학적 비열등성 결과가 입증

6.3.3 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- P003연구에서 등록시점에 각 HPV 아형에 혈청 음성이였던 만 16-26세의 남성과 여성에게 9가 HPV 백신을 3회 투여에 따른 면역원성을 평가한 결과 이성애자 남성에서 3회차 접종 후 4주째에 9개 항 HPV 형 GMT와 혈청전환율이 여성에 비해 비열등 입증, 또한 동성애자 남성에서 다른 군보다는 낮은 면역원성을 보였지만 높은 GMT와 혈청전환율이라고 볼 수 있음.
- P010연구에서 모집 당시 연관된 HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58형에 대하여 혈청음성이었다가 만 9-14세 여아 및 남아에서 9가 HPV 백신 2차 접종(0일, 6개월 또는 0일, 12개월) 후 4주차 항 HPV GMT와 혈청전환율과 만 16-26세 여성에게 3회 투여(제1일, 제2개월과 제6개월) 시 3차접종 후 4주차에 측정한 수치비교시 비열등 입증.

6.3.4 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 두 연구에서 만 9-14세 여아 및 남아에서 9가 HPV 백신 2회 투여와 만 16-26세 남녀에서 3회 투여는 내약성이 대체로 우수하다.

6.4. 가교자료

- **해당사항 없음**