

서바릭스 프리필드시린지® [인유두종바이러스백신(유전자재조합)]

전문약품 근육주사

▶원료약품 및 분량

1프리필드시린지(0.5mL) 중
주성분 : 인유두종바이러스-16 L1(숙주: Trichoplusia ni Hi-5 Rix4446, 벡터: rBaculo4449)(별규) 20마이크로그램
 인유두종바이러스-18 L1(숙주: Trichoplusia ni Hi-5 Rix4446, 벡터: rBaculo4450)(별규) 20마이크로그램
첨가제 : 3-O-데스아실-4'-모노포스포릴 리피드 에이, 수산화알루미늄, 염화나트륨, 인산이수소나트륨이수화물, 주사용수(용제)

▶성 상

흔들면 탁한 액체이고, 침전되면 백색의 침전물과 무색의 상등액인 프리필드시린지

▶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)
- 이 적응증은 15~25세 여성에서의 유효성 및 안전성과 9~14세 소아에서의 면역원성 및 안전성을 근거로 설정되었다.

▶용법용량

9~25세 여성에게 다음에 따라 접종한다.
기본접종은 3회로 구성된다. 0, 1, 6개월 일정이 권장되며, 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. 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: 10 세 이상의 여성)

ALU=Al(OH)₃ 대조군(HPV-001, 015 소집단: 15 세 이상의 여성)

HAV360 = 1 회 접종량당 A 형간염항원 360 EU 를 함유하는 대조군 (HPV-013: 10~14 세 여성)

HAV720 = 1 회 접종량당 A 형간염항원 720 EU 를 함유하는 대조군 (HPV-008: 15~25 세 여성)

N=접종량 수; %=1 가지 이상의 증상을 경험한 접종량 %

3 등급 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: (≥1/100 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
- . 근육격근, 결합조직 및 뼈 질환:
- 매우 자주: 근육통
- 자주: 관절통
- . 전신 질환 및 투여부위 증상:
- 매우 자주: 통증, 발적, 부종을 포함하는 주사부위반응, 피로
- 자주: 발열($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- 때때로: 경화, 국소 감각이상과 같은 다른 주사부위 반응

시판후 유해사례

- . 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 환자에게는 적절한 반응이 나타나지 않을 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에게 이 백신에 대한 특별한 연구를 수행하지 않았다. 매회 백신 접종 전 임신테스트를 하였으며, 양성이 나올 경우 백신 접종을 중지하였다. 모든 임상시험에서, 피험자들은 마지막 접종 후 2개월까지 피임하도록 주의할 것을 지시받았다. 임상개발 과정에서, 총 1,737 건(이 백신: 870명)의 임신이 보고되었다. 특이적 결과를 경험한 임부 피험자의 비율(예: 정상 영아, 선천적 기형이나 조산 및 자연 유산을 포함하는 비정상 영아)은 군간 유사하였다.

접종 전 30일 또는 접종 후 45일 이내에 마지막으로 생리한 415명(이 백신: 210명)의 여성을 대상으로, 임신 결과를 기술하기

위하여 하위분석을 실시하였다. 피험자의 대부분은 정상적인 영아를 분만하였다 (임신의 9.4%는 분석 당시 임신 진행 중이었음). 선택적 분석과 별도로, 자연유산이 그 다음으로 빈번하였으며, 피험자의 총 8.9%에서 보고되었다 (이 백신: 11%, A형간염 백신대조군: 5.7%, 위약군: 13.8%). 임신한 것으로 알려진 사람들 중 자연유산의 배경비율은 13~16%로 보고되었다. 이들 자료는 임신 중 이 백신의 사용을 권장하기에는 충분하지 않다. 그러므로 이 백신의 접종은 임신 종료까지 연기되어야 한다.

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) 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.

6) 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. 적응상의 주의

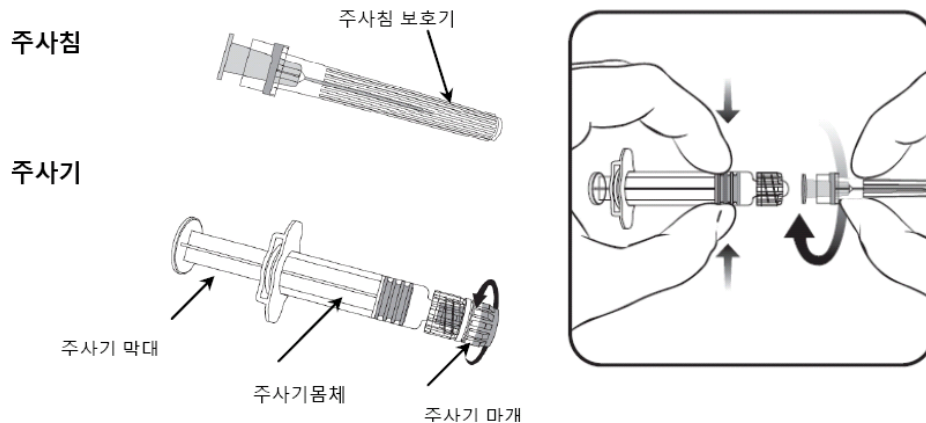
1) 이 백신은 절대로 혈관내주사 또는 피내주사하여서는 안 된다.

2) 이 백신을 피하주사한 자료는 없다.

3) 접종하기 전, 이물 및/또는 물리적 성상의 이상이 있는지 이 백신을 흔들기 전 후 모두 육안으로 확인한다. 이상이 인정될 경우에는 사용하지 않는다.

4) 사용시 균질한 현탁액이 되도록 흔들어 사용한다.

5) 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 뽁뽁할 수 있다.

(4) 백신을 투여한다.

8. 저장상의 주의

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

2) 1회 용량 프리필드시린지에 들어있는 이 백신을 냉장고에서 꺼낸 이후 8°C~25°C에서 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)

Age Group	Timing	N	Seropositivity rate (≥ 8 EL.U/ml)				GMT		
			n	%	95% CI		Value	95% CI	
					LL	UL		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)

Age Group	Timing	N	Seropositivity rate (≥ 7 EL.U/ml)				GMT		
			n	%	95% CI		Value	95% CI	
					LL	UL		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)

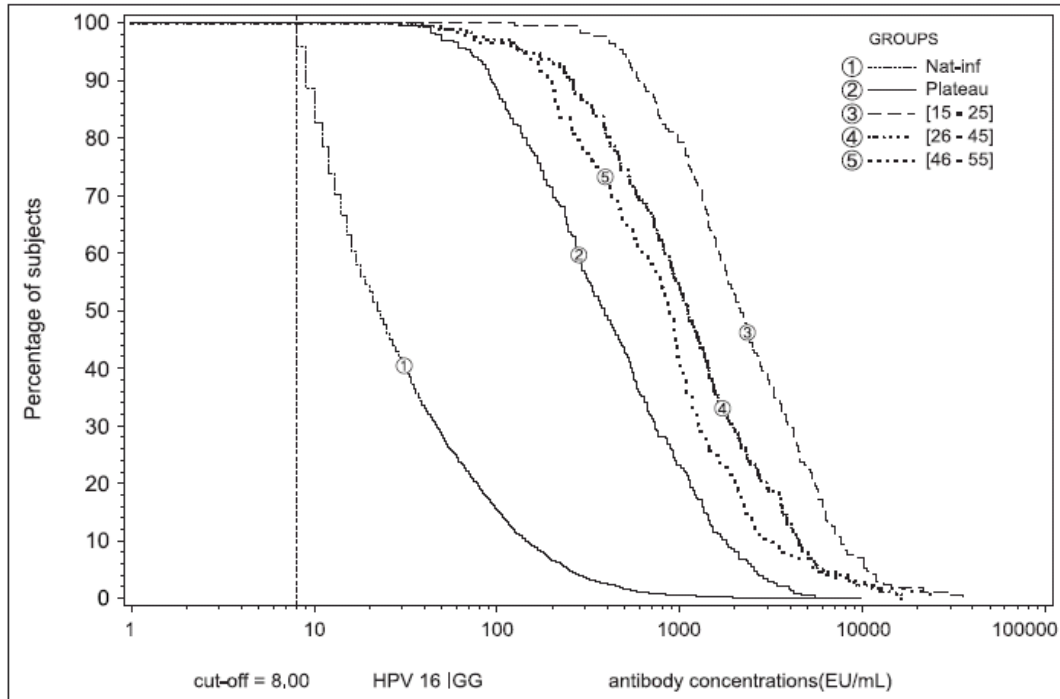
GMT = geometric mean antibody Titer calculated on all subjects

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)

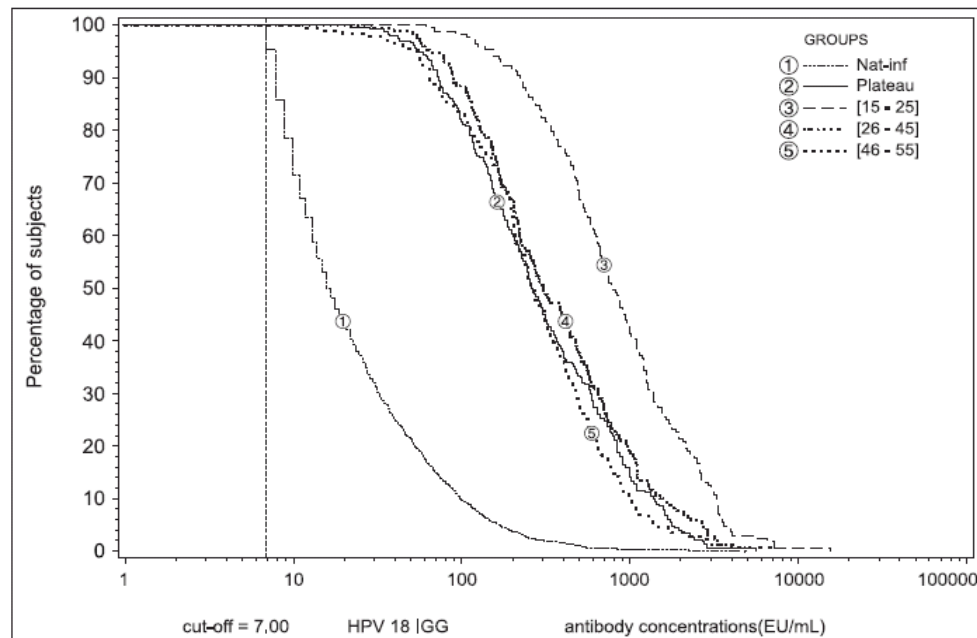


Nat-inf = 베이스라인에 HPV-16 DNA 음성이고 HPV-16 혈청반응검사 양성인(즉, 자연 감염이 치유된) 임상시험 HPV-008의 피험자

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-naïve는 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:-naïve: 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 중)						
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 중)						
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 (97.7% CI)	서바릭스	대조군	% 유효성 (97.7% CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
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 바이러스 유사입자(VLP)로부터 만들어진 유전자 재조합 백신이다. 바이러스 유사입자는 바이러스의 DNA를 함유하고 있지 않으므로, 세포를 감염시키거나 증식할 수 없다. 동물 시험에서 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:** 밀봉용기, 냉장(2-8℃) 차광보관

▶**포장단위** 0.5mL/프리필드시린지 x 1, 10 (1회용 주사침 포함)

※ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품은 약국·병의원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

® = 등록상표

▶**제조원**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a. 89, Rue de l'Institut 1330 Rixensart, 벨기에

수입판매원 : 글락소 스미스클라인, 서울특별시 용산구 한강대로 92

판매원 : 녹십자, 경기도 용인시 구성면 보정리 303번지 (대표전화 : 031-260-9300)

최신의 허가사항은 www.gskkorea.co.kr이나 위의 번호에서 확인할 수 있습니다.