

전문 의약품
국가출하승인의약품

근육주사용

가다실®9 주/프리필드시린지

[인유두종바이러스 9 가(6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 형) 백신(유전자재조합)]

□ 원료약품 및 그 분량

1 바이알/프리필드시린지(0.5 mL) 중:

유효성분: 인유두종바이러스 6 형 L1 단백질 (별규) -----	30 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
인유두종바이러스 11 형 L1 단백질 (별규) -----	40 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
인유두종바이러스 16 형 L1 단백질 (별규) -----	60 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
인유두종바이러스 18 형 L1 단백질 (별규) -----	40 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
인유두종바이러스 31 형 L1 단백질 (별규) -----	20 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
인유두종바이러스 33 형 L1 단백질 (별규) -----	20 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
인유두종바이러스 45 형 L1 단백질 (별규) -----	20 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
인유두종바이러스 52 형 L1 단백질 (별규) -----	20 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
인유두종바이러스 58 형 L1 단백질 (별규) -----	20 µg
(유전자재조합, 숙주: <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , 벡터: pGAL110 효모발현벡터)	
첨가제(안정제): 폴리소르베이트 80 -----	50 µg
염화나트륨 -----	9.56 mg
기타첨가제: 수산화알루미늄비결정인산황산염 (알루미늄으로서) -----	500 µg
L-히스티딘 -----	0.78 mg
붕산나트륨 -----	35 µg
용제: 주사용수	
<프리필드시린지에만 해당>	
첨부물: 1 회용주사침 -----	2 개
(0.5 × 25 mm, 0.6 × 25 mm 각 1 개씩)	

□ 성상

흰색의 불투명한 무균의 현탁액이 들어있는 프리필드시린지

□ 효능·효과

1. 여아 및 여성

만 9 ~ 45 세 여아 및 여성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 질병의 예방:

- 인유두종바이러스 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58 형에 의한 자궁경부암, 외음부암, 질암, 항문암

- 인유두종바이러스 6, 11 형에 의한 생식기 사마귀(침형콘딜로마)

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

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

2. 남아 및 남성

만 9 ~ 26 세 남아 및 남성에서 인유두종바이러스(Human Papillomavirus)에 의한 다음 질병의 예방:

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

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

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

□ 용법·용량

1. 접종일정

이 백신은 다음의 접종 일정에 따라 0.5 mL 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) 남성 만 15~26 세 및 여성 만 15~45 세

0, 2, 6 개월 일정으로 3 회 접종한다.

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

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

또한, 이 백신을 투여 받은 만 27 ~ 45 세 여성 640 명과 만 16 ~ 26 세 여성 570 명을 포함하는 임상시험에서 안전성이 평가되었다. 이 백신의 안전성 양상은 두 연령군에서 유사하였다.

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.

2 건의 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
멍뜸	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 멍뜸 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 증증도는 표 3 과 같다.

표 3.

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

응답한 전신 이상사례	증증도	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 °C (100.0 °F)	97.1	97.4	96.9	92.5
	≥ 37.8 °C (100.0 °F) < 38.9 °C (102.0 °F)	2.5	2.3	2.5	6.3
	≥ 38.9 °C (102.0 °F) < 39.9 °C (103.8 °F)	0.3	0.3	0.5	1.1
	≥ 39.9 °C (103.8 °F) < 40.9 °C (105.6 °F)	0.1	0.1	0.1	0.2
	≥ 40.9 °C (105.6 °F)	0.0	0.0	0.0	0.0
응답한 주사부위 이상사례	증증도	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 ~ 26 세 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, 파상풍독소이드, 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, 파상풍독소이드 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

시판 후 이상사례들은 불특정 다수에서 자발적으로 보고되었으므로 발생빈도 또는 이 백신 접종과의 상관관계를 판정하기 어렵다.

이 백신과 가다실의 안전성 프로파일은 유사하다. 이 백신은 가다실과 동일한 4 개의 HPV 유형에 대한 L1 HPV 단백질을 포함하고 구성 성분이 유사하므로, 가다실의 시판 후 이상사례는 이 백신과 관련이 있다.

· 가다실 9

임상시험에서 보고된 이상반응 이외에, 다음의 이상사례가 이 백신의 시판 후 사용 동안 자발적으로 보고되었다.

- 신경계: 때때로 긴장-간대성 움직임을 수반하는 실신
- 위장관계: 구토

· 가다실

또한, 다음의 시판 후 이상사례가 가다실에 대하여 자발적으로 보고되었다.

- 감염 및 체내침입: 연조직염
- 혈액 및 림프계: 특발성 혈소판감소성 자반증, 림프절병증
- 면역계: 아나필락시스 또는 아나필락시스양반응을 포함하는 과민반응, 기관지연축, 두드러기
- 신경계: 급성 파종성 뇌척수염, 길랑바레증후군 (Guillain-Barré 증후군)
- 근골격계 및 결합조직: 관절통, 근육통
- 주사부위 및 전신: 무력증, 오한, 권태

4. 일반적주의

- 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 단백질접합백신(Meningococcal(Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine, MCV4)], 아다셀주[성인용 흡착 디프테리아, 파상풍독소이드 및 정제 백일해 혼합백신(Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, Tdap)], Repevax[흡착 디프테리아, 파상풍독소이드, 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 면역 반응에 영향을 주지 않았다.

3) 스테로이드제

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

암컷 랫드에서의 시험

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

랫드를 사용하여 이 백신이 배태자, 이유 전후 발달에 미치는 영향을 평가하기 위한 시험을 시행한 결과, 교배, 수태능, 임신, 분만, 수유, 배태자 및 이유 전후의 발달에 아무런 이상도 관찰되지 않았다. 백신과 관련된 태자의 선천성 기형이나 다른 기형발생의 증거는 찾아볼 수 없었다. 또한, 사람 권장용량의 약 160 배에 준하는 용량(mg/kg 기준)을 투여하였을 때에도 출생자의 발달, 행동양상, 생식능 및 수태능에 아무런 영향이 없었다. 임신한 랫드에게 이 백신을 1 회 또는 다회 근육주사했을 때, HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 및 58 형에 대한 특이적 항체 반응이 유도되었고, 해당 HPV 유형에 대한 각 항체는 수태 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 건/960 건), 14.6%(136 건/933 건)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 알려지지 않았다.

이 백신에 대한 임상시험의 백신접종 기간 동안 총 92 명의 만 16 ~26 세 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°C ~ 25°C의 온도) 72 시간(여러 번 꺼냈을 경우 냉장고에서 꺼낸 총 누적 시간이 지나기 전에 이 백신을 투여한다. 0°C ~ 2°C에 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. 전문가를 위한 정보

1) 임상 약리학

(1) 작용기전

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

2) 임상시험

(1) 임상시험에서의 유효성 및 면역원성

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(프로토콜 001)의 결과는 다음과 같다.

표 5.

만 16-26 세의 여성 PPE 군*에서 HPV 31, 33, 45, 52, 58 형에 대한 가다실 9 의 유효성 분석

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

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

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

‡ 분석에 포함된 피험자 수

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

¶6 개월 또는 그 이상 간격의 3 회 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

만 16~26 세 여성과 비교하여 만 27~45 세 여성에서 이 백신의 면역원성(HPV 유형 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 에 대한 7 개월차 항-HPV 항체 GMTs)을 평가하기 위한 연령 대조군, 공개 임상시험(프로토콜 004)의 결과는 다음과 같다.

표 6. 만 27 ~ 45 세 여성과 만 16 ~ 26 세 여성 PPI* 군의 이 백신에 포함된 HPV 유형에 대한 면역반응 비교(cLIA 기반)

모집단	N†	n‡	GMT mMU§/mL	만 16 ~ 26 세 여성에 대한 GMT 비율 (95% CI)¶
Anti-HPV 6				
만 27 ~ 45 세 여성	640	448	638.4	N.D#
만 16 ~ 26 세 여성	570	421	787.8	N.D#
Anti-HPV 11				
만 27 ~ 45 세 여성	640	448	453.5	N.D#
만 16 ~ 26 세 여성	570	421	598.7	N.D#
Anti-HPV 16				
만 27 ~ 45 세 여성	640	448	2147.5	0.70 (0.63, 0.77)
만 16 ~ 26 세 여성	570	436	3075.8	1
Anti-HPV 18				
만 27 ~ 45 세 여성	640	471	532.1	0.71 (0.64, 0.80)
만 16 ~ 26 세 여성	570	421	744.5	1
Anti-HPV 31				
만 27 ~ 45 세 여성	640	488	395.7	0.66 (0.60, 0.74)
만 16 ~ 26 세 여성	570	447	596.1	1
Anti-HPV 33				
만 27 ~ 45 세 여성	640	493	259.0	0.73 (0.67, 0.80)
만 16 ~ 26 세 여성	570	457	354.5	1
Anti-HPV 45				
만 27 ~ 45 세 여성	640	515	145.6	0.68 (0.60, 0.76)
만 16 ~ 26 세 여성	570	470	214.9	1
Anti-HPV 52				
만 27 ~ 45 세 여성	640	496	244.7	0.71 (0.64, 0.78)
만 16 ~ 26 세 여성	570	456	346.5	1
Anti-HPV 58				
만 27 ~ 45 세 여성	640	478	296.4	0.69 (0.63, 0.76)
만 16 ~ 26 세 여성	570	451	428.0	1

*면역원성계획서순응군(PPI)은 지정된 날짜 범위에서 3 회 접종을 완료하였으며, 시험계획서 상의 중대한 위반이 없으며, 6 개월과 7 개월 차 방문 사이에 미리 정해진 기준을 만족하며, 1 회차 접종 전 관련 HPV 유형(16, 18, 31, 33, 45, 52, 및 58)에 혈청학적 결과가 음성인 피험자로 구성된다. 데이터는 임상시험(프로토콜 004)에서 가져옴.

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

‡ 분석에 포함된 피험자 수

§mMU=milli-Merck Units

¶비열등성 입증을 위하여 GMT 비율의 95% 신뢰 구간의 하한이 0.50 보다 커야 함

#N.D=Not Determined. 시험계획서에서 HPV 유형 6 및 11 에 대한 비열등성 비교가 명시되지 않았기 때문에, GMT 비율이 계산되지 않았음.

cLIA=Competitive Luminex Immunoassay

CI= Confidence Interval, 신뢰구간

GMT=Geometric Mean Titers, 기하평균역가

12. 기타

1) 기타 유발 가능한 질병 (Disease Burden)

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

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

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

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

표 7.

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.

외음부 상피내 종양(VIN) 2 기 및 3 기, 질 상피내 종양(VaIN) 2 기 및 3 기, 항문 상피내 종양(AIN) 2 기 및 3 기, 및 음경 상피내 종양(PIN) 2 기 및 3 기는 각각 외음부암, 질암, 항문암, 음경암의 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.

2) 가다실 접종 후 이 백신의 접종

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

□ 포장단위

<프리필드시린지>

1 프리필드시린지/상자(프리필드시린지(0.5mL)), 2 개의 1 회용 주사침 별도 첨부

10 프리필드시린지/상자(프리필드시린지(0.5mL)), 2x10 개의 1 회용 주사침 별도 첨부

<바이알>

1 바이알/상자(바이알(0.5mL)), 0.5mL 바이알 x1

10 바이알/상자(바이알(0.5mL)), 0.5mL 바이알 x10

□ 유효기한

외부포장에 표기

□ 저장방법

밀봉용기, 2~8°C에서 냉장보관, 얼리지 말 것, 차광

수입자

한국엠에스디(유)

서울특별시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 23 층 (남대문로 5 가)

전화: (02) 331-2000

작성일자 2020 년 07 월 24 일