

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 백신 또는 이 백신의 성분에 과민한 사람 (이 백신 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 결정 한다. 일반적으로 미열 및 경증의 상기도 감염은 백신접종의 금기사항이 아니다.)

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

3. 이상사례

1) 임상시험에서 나타난 약물이상반응

이 백신 또는 위약을 0(방문일), 2, 6개월에 투여한 7건의 임상 시험(위약 대조 6건)에서 이 백신은 위약(알루미늄 포함 또는 미포함)과 비교했을 때 안전성 양상이 유사하였다. 소수의 환자(0.2%)가 이상사례로 인해 시험을 중단하였다. 이들 임상시험 중 1건을 제외한 모든 임상 시험에서 안전성 평가는 이 백신 또는 위약의 주사 후 14일간 작성된 설문보조자료(백신접종 보고카드)를 통해 이루어졌다. 이 임상시험들에서 이 백신 투여군은 10,088명(만 9~45세 여성: 6,995명, 만 9~26세 남성: 3,093명, 등록일 기준)이었고 위약 투여군은 7,995명이었다.

이 백신 투여군에서 발현율이 1.0% 이상이고 위약 투여군에 비해 높은 발현율을 나타낸 백신 관련 이상사례는 표 1 및 2와 같다.

표 1. 백신관련 주사부위 반응 및 전신 이상사례: 만 9~45세 여성*

| 이상사례 (접종 후 1~5일간) | 이 백신 투여군 (N=6,995) % | AAHS** 포함 위약군 (N=5,372) % | 식염수 위약군 (N=320) % |
|----------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 주사부위 | | | |
| 통증 | 81.5 | 70.6 | 48.6 |
| 종창 | 23.5 | 14.2 | 7.3 |
| 홍반 | 21.9 | 15.6 | 12.1 |
| 가려움증 | 2.7 | 2.3 | 0.6 |
| 혈종 | 2.9 | 2.8 | 1.6 |
| 이상사례 (접종 후 1~15일) | 이 백신 투여군 (N=6,995) | 위약군 (N=5,692) | |

| 간) | % | % |
|-------|------|------|
| 전신 | | |
| 두통 | 20.5 | 20.3 |
| 발열 | 10.1 | 8.7 |
| 구역 | 3.7 | 3.4 |
| 어지러움 | 2.9 | 2.7 |
| 사지 통증 | 1.5 | 1.0 |

* 백신 투여군에서 1.0%이상이고 위약 투여군에 비해 높은 발현율을 나타낸 백신 관련 이상 사례

** 수산화알루미늄비결정인산황산염(amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate)

주사부위 반응을 보고한 여성 피험자 중 94.2%가 경증 내지 중등도의 주사부위 이상사례를 보고하였다.

또한, 매우 드물게 기관지경련이 중대한 이상사례로 보고되었다.

표 2. 백신관련 주사부위 반응 및 전신 이상사례: 만 9~26세 남성*

| 이상사례 (접종 후 1~5일 간) | 이 백신 투여군 (N=3,093) % | AAHS** 포함 위약군 (N=2,029) % | 식염수 위약군 (N=274) % |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 주사부위 | | | |
| 통증 | 61.4 | 50.8 | 41.6 |
| 홍반 | 16.7 | 14.1 | 14.5 |
| 종창 | 13.9 | 9.6 | 8.2 |
| 혈종 | 1.0 | 0.3 | 3.3 |
| 이상사례 (접종 후 1~15일간) | 이 백신 투여군 (N=3,093) % | 위약군 (N=2,303) % | |
| 전신 | | | |
| 두통 | 7.5 | 6.7 | |
| 발열 | 6.3 | 5.1 | |

* 백신 투여군에서 1.0%이상이고 위약 투여군에 비해 높은 발현율을 나타낸 백신 관련 이상 사례

** 수산화알루미늄비결정인산황산염(amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate)

주사부위 반응을 보고한 남성 피험자 중 96.4%가 경증 내지 중등도의 주사부위 이상사례를 보고하였다.

위약대조 시험에서 이 백신을 B형 간염 재조합백신과 동시에 투여하였을 때 안전성을 평가한 결과 병용투여시의 이상사례 발현율은 이 백신을 단독 투여했을 때와 유사하였다.

2) 시판 후 이상사례

이 약 시판 후 다음과 같은 이상사례가 보고되었다. 이 이상사례는 불특정 다수에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도 또는 이 백신 접종과의 상관관계는 판정하기 어렵다.

- 감염 및 체내침입: 연조직염
- 혈액·림프계: 특발성 혈소판감소성 자반병, 림프절병증
- 신경계: 급성 파종성 뇌척수염, 어지러움, Guillain-Barré 증후군, 두통, 의식소실 (강직성-간대성 움직임 및 기타 발작 유사 반응을 수반하는 의식소실을 포함)
- 위장관계: 구역, 구토
- 근골격계·결합조직: 관절통, 근육통
- 주사부위·전신: 무력증, 오한, 피로, 권태감
- 면역계: 아나필락시스 또는 아나필락시스양 반응을 포함하는 과민반응, 기관지경련, 두드러기

3) 전신적 자가면역 질환

임상시험에 참여했던 만 9~45세 여성 및 만 9~26세 남성을 추적조사하여, 발생한 새로운 의학 상태(new medical conditions)를 평가하였다. 백신과 위약을 투여받은 피험자군에서 각각 1명 이상 나타난 전신성 면역질환은 표 3 및 4와 같다.

표 3. 이 백신의 임상시험 등록 후 백신과의 인과관계와 상관없이 전신성 자가면역질환의 가능성을 시사하는 증상을 보고한 피험자 수의 요약: 만 9~45세 여성

| 잠재적 자가면역질환 | 백신투여군 (N = 12,613) | 위약* (N = 11,314) |
|--------------------------|--------------------|------------------|
| | n (%) | n (%) |
| 관절통/관절염/관절질환** | 149 (1.2) | 129 (1.1) |
| 자가면역성 갑상선염 | 4 (0.0) | 1 (0.0) |
| 만성소화장애 (coeliac disease) | 10 (0.1) | 6 (0.1) |
| 인슐린 의존형 당뇨병 | 2 (0.0) | 2 (0.0) |
| 결절성 홍반 | 3 (0.0) | 4 (0.0) |
| 갑상선항진증*** | 33 (0.3) | 28 (0.2) |
| 갑상선저하증† | 51 (0.4) | 63 (0.6) |
| 염증성 장질환‡ | 10 (0.1) | 10 (0.1) |
| 다발성 경화증 | 2 (0.0) | 5 (0.0) |
| 신장염¶ | 2 (0.0) | 5 (0.0) |
| 시신경염 | 2 (0.0) | 0 (0.0) |
| 색소침착§ | 5 (0.0) | 3 (0.0) |
| 건선# | 13 (0.1) | 15 (0.1) |
| 레이노드 현상 | 3 (0.0) | 4 (0.0) |
| 류마티스성 관절염§§ | 9 (0.1) | 4 (0.0) |
| 피부경화증/국소경피증 | 3 (0.0) | 1 (0.0) |
| 스티븐스존슨 증후군 | 1 (0.0) | 0 (0.0) |
| 전신 홍반 루푸스 | 1 (0.0) | 3 (0.0) |
| 포도막염 | 3 (0.0) | 1 (0.0) |
| 전체 | 307 (2.4) | 284 (2.5) |

* 위약 내 알루미늄 포함 여부와 관계없음

** 관절통/관절염/관절질환은 다음을 포함한다: 관절통, 관절염, 반응성 관절염, 관절질환

*** 갑상선항진증은 다음을 포함한다: 바세도병(Basedow's disease), 갑상선종, 중독성 결절성 갑상선종, 갑상선항진증

† 갑상선저하증은 다음을 포함한다: 갑상선저하증, 갑상선염

‡ 염증성장질환은 다음을 포함한다: 궤양성대장염, 크론씨병, 염증성장질환

¶ 신장염은 다음을 포함한다: 신장염, 국소사구체신염, 진행성사구체신염

§ 색소침착은 다음을 포함한다: 색소침착, 피부 색소탈색, 백반증

건선은 다음을 포함한다: 건선, 농포성 건선, 건선성 관절병증

§§ 류마티스성관절염은 소아의 류마티스성관절염을 포함한다.

N = 해당군 피험자 수

n = 새로운 의학 상태가 나타난 피험자 수

※ 한 피험자가 둘 이상의 새로운 의학상태를 나타낼 수 있는데, 이 경우 동일한 범주 안에서는 한번으로 집계되고 다른 범주에서는 다시 집계될 수 있음

표 4. 이 백신의 임상시험 등록 후 백신과의 인과관계와 상관없이 전신성 자가면역질환의 가능성을 시사하는 증상을 보고한 피험자 수의 요약: 만 9-26세 남성

| 잠재적 자가면역질환 | 백신투여군 (N=3,093) | AAHS 포함 위약군* 또는 식염수 위약군 (N=2,303) |
|----------------|-----------------|-----------------------------------|
| | n (%) | n (%) |
| 원형탈모 | 1 (0.0) | 0 (0.0) |
| 강직성 척수염 | 1 (0.0) | 2 (0.1) |
| 관절통/관절염/반응 관절염 | 30 (1.0) | 17 (0.7) |
| 자가면역 혈소판감소증 | 1 (0.0) | 0 (0.0) |
| Type 1 당뇨병 | 3 (0.1) | 2 (0.1) |
| 갑상선항진증 | 0 (0.0) | 1 (0.0) |
| 갑상선저하증** | 3 (0.1) | 0 (0.0) |
| 염증성 장질환*** | 0 (0.0) | 2 (0.1) |
| 심근염 | 1 (0.0) | 1 (0.0) |
| 단백뇨 | 1 (0.0) | 0 (0.0) |
| 건선 | 0 (0.0) | 2 (0.1) |
| 백반 | 2 (0.1) | 5 (0.2) |
| 전체 | 43 (1.4) | 32 (1.4) |

* 수산화알루미늄비결정인산황산염(amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate)

** 갑상선저하증은 다음을 포함한다: 갑상선저하증, 자가면역성 갑상선염

*** 염증성장질환은 다음을 포함한다: 궤양성대장염, 크론씨병

N = 해당군 피험자 수

n = 새로운 의학 상태가 나타난 피험자 수

※ 한 피험자가 둘 이상의 새로운 의학상태를 나타낼 수 있는데, 이 경우 동일한 범주 안에서는 한번으로 집계되고 다른 범주에서는 다시 집계될 수 있음

4) 2006년부터 2008년까지 미국에서 진행된 대규모 후향적 코호트 연구에서 이 백신을 1회 이상 투여 받은 189,629명의 여성을 대상으로 백신 접종 후 14일 및 60일 내에 월경장애(질출혈, 월경과다, 무월경, 월경통 포함), 질염, 가슴통증의 위험 때문에 응급실에 가거나 입원한 경우를 분석하였다. 백신 투여 후 0일에서 14일 및 60일 내의 각 이상사례 위험성을 백신 투여 후 91일에서 180일 동안의 자가 비교 기간과 비교할 때 통계적으로 유의하게 증가하지 않았다(표 5).

| 표5. 추적기간에 따른 생식기능 장애(여성) 발현율 및 상대위험도 | | | | | | | | |
|---|--------|--------|--------|--------|----------|--------|-------------------|-------------------|
| 이상사례명* | 1-14일 | | 1-60일 | | 자가 비교 기간 | | 상대위험도 (95% 신뢰구간) | |
| | n (건수) | Rate** | n (건수) | Rate** | n (건수) | Rate** | 접종 후 1-14일 | 접종 후 1-60일 |
| 생식기능 장애(여성) | | | | | | | | |
| 월경장애 (질출혈, 월경과다, 무월경, 월경통 포함) | 22 | 1.65 | 121 | 2.12 | 102 | 1.79 | 0.92 (0.58, 1.47) | 1.19 (0.91, 1.55) |
| 질염 (골반내 장기의 염증 성 질환 포함) | 7 | 0.53 | 46 | 0.81 | 41 | 0.72 | 0.73 (0.33, 1.63) | 1.12 (0.74, 1.71) |
| 가슴통증 (nonmalignant breast conditions 포함) | 3 | 0.23 | 14 | 0.25 | 22 | 0.39 | 0.64 (0.19, 2.16) | 0.64 (0.33, 1.24) |
| * Protocol 031 안전성 연구 분석 분류명 및 "Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP)" 코드명 | | | | | | | | |
| ** 1000명-년당 발현율 | | | | | | | | |

5) 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 6년 동안 3,478명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과

① 이상사례 발현율은 11.82%(411명/3,478명, 734건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 9.34%(325명/3,478명, 615건)로, 주사부위 통증 8.11%(282명/3,478명, 469건), 주사부위 가려움증 0.75%(26명/3,478명, 31건), 주사부위 종창 0.46%(16명/3,478명, 19건), 주사부위 홍반 0.40%(14명/3,478명, 20건), 발열 0.37%(13

명/3,478명, 16건), 어지러움 0.20%(7명/3,478명, 9건), 사지통증 0.14%(5명/3,478명, 6건), 구역 0.14%(5명/3,478명, 5건), 주사부위 출혈 0.12%(4명/3,478명, 7건), 상기도감염, 근육통, 두드러기 각 0.09%(3명/3,478명, 3건), 피로 0.06%(2명/3,478명, 4건), 주사부위 열감, 인두염, 구토, 두통, 가려움증 각 0.06%(2명/3,478명, 2건), 졸림 0.03%(1명/3,478명, 3건), 주사부위 경화 0.03%(1명/3,478명, 2건), 주사부위 불편감, 통증, 무력증, 질염, 과민반응 각 0.03%(1명/3,478명, 1건)이었다. 중대한 이상사례 발현율은 0.03%(1명/3,478명, 1건)로, 급성 신우신염 0.03%(1명/3,478명, 1건)이 보고되었다. 이 중 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

② 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.70%(59명/3,478명, 77건)로, 상기도감염 0.29%(10명/3,478명, 10건), 질염 0.20%(7명/3,478명, 7건), 복통 0.14%(5명/3,478명, 5건), 비인두염 0.12%(4명/3,478명, 4건), 인두염, 칸디다성외음질염, 설사, 장염 각 0.09%(3명/3,478명, 3건), 방광염, 소화불량, 가려움증, 여드름, 주사부위 열감, 알레르기비염, 알레르기성 결막염 각 0.06%(2명/3,478명, 2건), 졸림 0.03%(1명/3,478명, 3건), 주사부위 경화 0.03%(1명/3,478명, 2건), 자궁경부염, 급성 신우신염, 비염, 기관지염, 하복부통증, 아토피피부염, 접촉성피부염, 주사부위 불편감, 통증, 가슴통증, 기침, 입인두통증, 월경통, 불규칙월경, 자궁출혈, 질출혈, 타박상, 인대염좌, 빈혈, 경부통증 각 0.03%(1명/3,478명, 1건)로 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.35%(12명/3,478명, 17건)로, 상기도감염 0.09%(3명/3,478명, 3건), 인두염, 가려움증, 주사부위 열감 0.06%(2명/3,478명, 2건), 졸림 0.03%(1명/3,478명, 3건), 주사부위 경화 0.03%(1명/3,478명, 2건), 질염, 주사부위 불편감, 통증 각 0.03%(1명/3,478명, 1건)이었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.03%(1명/3,478명, 1건)로, 급성 신우신염 0.03%(1명/3,478명, 1건)이었다. 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

③ 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 추가로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 피부와 부속기관 장애 : 물집발진, 생식기소양증
- 중추 및 말초신경계 장애 : 감각이상, 근육경직, 마비, 운동감소증, 목경직
- 일반적 심혈관 질환 : 일시적 쇼크
- 호흡기계 질환 : 인두염
- 생식기능 장애(여성) : 월경장애, 질출혈, 월경과다, 질염, 무월경, 월경통, 가슴통증
- 전신적 질환 : 말초부종
- 투여부위 장애 : 주사부위덩어리, 주사부위출혈

(2) 국내에서 추가로 4년 동안 661명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과

① 이상사례 발현율은 15.13%(100명/661명, 167건)이었고, 이 중 본 제와 인과관계를 배제할

수 없는 약물이상반응 발현율은 9.83%(65명/661명, 116건)이며, 주사부위 통증 6.2%(41명/661명, 57건), 주사부위 반응 1.36%(9명/661명, 10건), 주사부위 가려움증, 어지러움이 각각 0.91%(6명/661명, 6건), 주사부위 홍반 0.45%(3명/661명, 3건), 근육통 0.30%(2명/661명, 3건), 주사부위 열감, 발열, 주사부위 멍, 두통이 각각 0.3%(2명/661명, 2건), 주사부위 불편감, 소화불량이 각각 0.15%(1명/661명, 2건), 피로, 통증, 오한, 주사부위 운동장애, 주사부위 종창, 주사부위 물집, 주사부위 농포, 복통, 설사, 구역, 구토, 사지통증, 전신 가려움증, 가려움증, 두드러기, 콧물, 비출혈, 기침, 젖은기침이 각각 0.15%(1명/661명, 1건)가 보고되었다. 중대한 이상사례 및 중대한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

② 예상하지 못한 이상사례 발현율은 1.51%(10명/661명, 15건)이었고, 콧물, 주사부위 멍이 각각 0.3%(2명/661명, 2건), 비출혈 0.15%(1명/661명, 2건), 위장염, 주사부위 농포, 중이염, 치주염, 주사부위 물집, 젖은기침, 재채기, 입술수포, 살부위통증이 각각 0.15%(1명/661명, 1건)이 보고되었다. 이 중 본 제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.61%(4명/661명, 7건)이었고, 주사부위 멍 0.3%(2명/661명, 2건), 주사부위의 농포, 주사부위 물집, 콧물, 비출혈, 젖은기침이 각각 0.15%(1명/661명, 1건)이 보고되었다. 중대하고 예상하지 못한 이상사례 및 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응은 확인되지 않았다.

③ 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계를 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 근육격계 : 근위약
- 신경계 : 경련
- 전신 및 투여 부위 이상 : 주사부위멍들, 창백

4. 일반적 주의

1) 다른 백신과 마찬가지로 이 백신을 접종받은 모든 피접종자가 면역·예방 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 반응에 이상이 있는 경우 백신 접종에 의한 항체 반응이 감소될 수 있다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

6) HIV 감염자에 대한 이 백신의 안전성, 면역원성 및 유효성은 평가된 바 없다.

5. 상호작용

1) 임상 시험 결과 이 백신은 B형 간염 재조합백신과 동시에 투여할 수 있다(단, 각각 다른 부위에 주사할 것).

2) 임상 시험에 참여했던 만 16~26세 여성 피험자 중 일부가 진통제(11.9%), 소염제(9.5%), 항생제(6.9%) 및 비타민제(4.3%)를 복용하였다. 임상시험에 참여했던 만 24~45세 여성 피험자 중 일부가 진통제(30.6%), 소염제(20.2%), 항생제(11.6%) 및 비타민제(7.5%)를 복용하였다. 또한 임상 시험에 참여했던 만 16~26세 남성 피험자 중 일부가 진통제(10.3%), 소염제(7.8%), 항생제(6.8%), 항히스타민제(3.4%) 및 비타민제(2.6%)를 복용하였다. 위 약물과의 병용이 이 백신의 유효성, 면역원성과 안전성에 영향을 미치지 않았다.

3) 임상 시험에서 이 백신을 투여받은 만 16~45세의 여성 중 50.2%가 호르몬성 피임제를 복용하였다. 호르몬성 피임제는 이 백신의 면역 반응에 영향을 주지 않았다.

4) 임상 시험에 참여한 만 16~26세 여성 피험자 중 일부가 흡입(1.7%(n=158)), 국소(0.6%(n=56)) 및 비경구(1.0%(n=89)) 면역억제제를 이 백신 접종 전후에 투여받고 있었다. 또한 임상시험에 참여한 만 24~45세 여성 피험자 중 1.4% (n=27)가 전신적 목적으로 코르티코스테로이드를 이 백신 접종 전후에 투여받고 있었다. 또한 임상시험에 참여한 만 16~26세 남성 피험자 중 1.0% (n=21)가 전신적 목적으로 코르티코스테로이드를 이 백신 접종 전후에 투여받고 있었다. 위 약물들은 이 백신의 면역 반응에 영향을 주지 않았다. 임상 시험에서 매우 적은 수의 피험자가 스테로이드를 복용하였고 그 면역 억제 반응의 정도가 낮았던 것으로 추정된다.

5) 이 백신과 강력한 면역억제제를 병용투여한 자료는 없다. 면역 억제 요법(코르티코스테로이드, 항대사제, 알킬화제 및 세포독성제의 전신투여)을 받고 있는 경우 백신 접종에 대해 최적의 반응이 일어나지 않을 수 있다(4. 일반적 주의 참조).

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물 실험에서 이 백신을 투여 시 수태, 배·태자의 발달, 분만 또는 분만 후 발달에 직접 및 간접 유해 작용은 나타나지 않았다. 이 백신을 수태한 랫트에 1회 또는 다회 근육주사했을 때 HPV 6, 11, 16 및 18형에 대한 특이적 항체 반응이 유도되었고, 해당 HPV에 대한 각 항

체는 수태 및 수유 중에 태자에게로 이행되었다.

그러나 임부를 대상으로 한 적절한 비교임상시험은 실시된 바 없으며 동물 생식능 시험으로 사람에서의 반응을 예측하기는 어려우므로, 이 백신접종 중 임신은 가급적 피한다.

임상 시험시 여성 피험자들은 임신 여부를 확인하기 위해 매 접종 전 소변 검사를 시행하였고, 이 백신의 3차 접종이 완결되기 전 임신한 여성에게는 임신 상태가 끝날 때까지 백신 접종을 지연하였다. 이러한 비표준요법으로 접종시 3회 접종 후 항 HPV 6, 11, 16 및 18형 반응은 0개월, 2개월, 6개월에 3회 접종하는 표준요법에 따라 접종했을 때와 유사하였다(용법·용량 참조).

임상 시험 중 3819명(이 백신 투여군: 1,894명, 위약 투여군: 1,925명)의 여성이 한 번 이상 임신하였다. 임신의 결과가 알려진 전체 임신 중 유해임신결과(자연유산, 만기태아사망 및 선천성기형, 단 선택유산은 제외)의 비율은 이 백신 투여군과 위약 투여군에서 각각 22.6% (446건/1,973건), 23.1% (460건/1,994건) 이었다.

추가적인 소집단 분석에서 이 백신 또는 위약 투여로부터 30일 이내 또는 30일 이후의 임신한 경우를 평가한 결과, 30일 이내에 임신한 경우 이 백신 투여군에서 5건, 위약 투여군에서 1건의 선천성 기형이 관찰된 반면, 30일 이후에 임신한 경우 이 백신 투여군에서 40건, 위약 투여군에서 33건의 선천성 기형이 관찰되었다. 관찰된 기형의 종류는 임신 시점과 무관하게 만 16~45세의 임신한 여성에게서 일반적으로 나타나는 기형의 종류와 동일하였다.

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

2) 이 백신에 의해 유도된 백신 항원 또는 항체가 유즙으로 이행되는지에 대해서 알려진 바 없다.

이 백신은 수유부에 접종할 수 있다. 1,133명의 수유부가 참여한 3상 임상 시험에서 산모와 수유아동에서의 이상사례 발현율은 이 백신 투여군과 위약 투여군이 동등하였다. 또한 수유부와 비수유부에서 백신에 의한 면역원성을 비교했을 때 동등하였다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

만 45세 이상의 성인에 대한 이 백신의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 임상시험은 수행된 바 없다.

9. 과량투여

이 백신을 권장량보다 과량으로 투여한 경우 보고된 이상사례 양상은 이 백신의 권장량을 투여했을 때 이상사례 양상과 동등하였다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 백신은 냉장상태에서 꺼낸 후 가능한 빨리 투여한다. 냉장고에서 꺼내 실온(25℃ 이하)에서 72시간까지 보관할 수 있다.

3) 이 백신은 1회 용량 멸균주사제이다. 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않다.

11. 기타

1) 만 24 ~ 45 세 여성에서의 유효성 및 면역원성

이 백신에 대한 항체와, 감염 또는 질환과의 상관관계는 확립되지 않았다. 만 24세 이상, 만 45세 이하의 여성에서 자궁경부암, 외음부암, 질암 및 관련 질병을 예방하는지 확인하기 위해, 만 24세 이상 45세 이하의 여성 총 3,817 명을 대상으로 한 4년에서의 유효성과 면역원성에 대한 분석 결과는 아래와 같다(표 6, 표 7).

이 연구에서는 피험자 등록 이전에 이 백신의 HPV 형에 노출된 사람이 포함되었으며 피험자 등록시 만 24~45세 전체 피험자 67% 가 이 백신에 포함된 4가지 HPV 유형 모두에 대해 음성이었다. HPV 6, 11, 16, 18형과 관련한 모든 단계의 자궁경부 상피내 종양(CIN), 지속성 감염 또는 외음부 병변 등의 복합적인 발생 감소를 확인하는 일차 유효성 평가변수에 대한 분석을 유효성 계획서 순응군(PPE, Per-Protocol Efficacy), HN-RT 군(Naïveto the Relevant-HPV-type population) 및 전체 분석군(FAS, Full Analysis Set)에서 실시하였다 (표 6).

표 6. 만 24~45세 여성 피험자에서 가다실의 효과 분석

| 평가변수 | 백신 투여군 | | 위약 투여군 | | % 유효성 (95% CI) |
|--|--------|------|--------|------|-------------------|
| | n | 발생건수 | n | 발생건수 | |
| PPE (Per-Protocol Efficacy)* | | | | | |
| HPV 6, 11, 16, 18 형 관련 CIN (모든 단계), 지속성 감염 또는 외음부 병변 | 1,601 | 10** | 1,599 | 86 | 88.7 (78.1, 94.8) |
| 만 24 ~ 34 세 | 785 | 5 | 790 | 56 | 91.3 (78.4, 97.3) |
| 만 35 ~ 45 세 | 816 | 5 | 809 | 30 | 83.8 (57.9, 95.1) |
| HPV 16, 18 형 관련 CIN (모든 단계), 지속성 감염 또는 외음부 병변 | 1,587 | 8 | 1,571 | 51 | 84.7 (67.5, 93.7) |
| 만 24 ~ 34 세 | 777 | 5 | 772 | 35 | 86.0 (64.0, 95.7) |
| 만 35 ~ 45 세 | 810 | 3 | 799 | 16 | 81.8 (36.3, 96.6) |

| HN-RT (Naïve to the Relevant-HPV-type population)*** | | | | | |
|--|-------|-----|-------|-----|-------------------|
| HPV 6, 11, 16, 18 형 관련 CIN (모든 단계), 지속성 감염 또는 외음부 병변 | 1,841 | 27 | 1,833 | 130 | 79.9 (69.4, 87.3) |
| 만 24 ~ 34 세 | 914 | 15 | 920 | 90 | 83.7 (71.7, 91.3) |
| 만 35 ~ 45 세 | 927 | 12 | 913 | 40 | 71.3 (44.1, 86.3) |
| HPV 16, 18 형 관련 CIN (모든 단계), 지속성 감염 또는 외음부 병변 | 1,823 | 19 | 1,803 | 85 | 78.3 (64.0, 87.5) |
| 만 24 ~ 34 세 | 904 | 13 | 901 | 60 | 78.7 (60.7, 89.2) |
| 만 35 ~ 45 세 | 919 | 6 | 902 | 25 | 77.0 (42.6, 92.3) |
| FAS (Full Analysis Set) [†] | | | | | |
| HPV 6, 11, 16, 18 형 관련 CIN (모든 단계), 지속성 감염 또는 외음부 병변 | 1,886 | 116 | 1,883 | 214 | 47.2 (33.5, 58.2) |
| 만 24 ~ 34 세 | 937 | 75 | 944 | 134 | 44.1 (25.3, 58.5) |
| 만 35 ~ 45 세 | 949 | 41 | 939 | 80 | 51.2 (28.0, 67.3) |
| HPV 16, 18 형 관련 CIN (모든 단계), 지속성 감염 또는 외음부 병변 | 1,886 | 95 | 1,883 | 160 | 41.6 (24.3, 55.2) |
| 만 24 ~ 34 세 | 937 | 60 | 944 | 100 | 39.6 (16.0, 56.9) |
| 만 35 ~ 45 세 | 949 | 35 | 939 | 60 | 43.9 (13.4, 64.1) |

* 계획서순응군(PPE)은 피험자 등록 후 1년 이내에 백신 또는 위약을 3회 접종받고 시험 계획서 상의 중대한 위반이 없으며 첫 번째 접종 전 및 3차 접종 1개월 후(최초 접종 후 7개월) 모두에서 이 백신에 포함된 각 HPV 유형에 대해 PCR 및 혈청학적 결과가 음성인 피험자를 대상으로 하는 분석군을 말함.

** PPE 군에서 1 건의 CIN 2(HPV 16형, 51형 확인됨)이 발생하였음. 이 CIN 2 는 첫 접종 후 18 개월에 수행한 생검에서 HPV 16 형 및 51 형에 양성인 것으로 나타남. 나머지 9 건은 지속성 감염이었음.

*** HN-RT(Naïve to the Relevant-HPV-type population)군은 최소 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 피험자 중에서 첫 번째 투여 전, 이 백신에 포함된 각 HPV 유형에 대한 혈청학적 분석 및 PCR 결과 음성인 피험자를 대상으로 하는 분석군을 말하며 투여 첫 날부터 평가변수에 대한 결과를 집계

[†] FAS(Full Analysis Set)군은 최소 1회 이상 백신 또는 위약을 투여받은 모든 피험자로서 1 일째에서의 HPV 감염 여부에 관계없이 백신을 접종받은 모든 피험자를 포함하여 분석하는 대상군을 말하며 투여 첫 날부터 평가변수에 대한 결과를 집계

CI = 신뢰구간

면역원성 계획서순응군(PPI, Per-Protocol Immunogenicity)을 대상으로 백신 접종 후 7개월 및 48개월째 면역원성을 측정하였다.

표 7. 만 24~45세 여성 PPI¹⁾ 군에서 7개월 및 48개월에서의 항체양전율 및 항-HPV cLIA GMTs

| 피험자군 | 측정시기 | n ²⁾ | % 항체양전 (95% CI) | GMT (95% CI) mMU/mL ³⁾ |
|------|------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|
|------|------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|

| | | | | |
|--|-------|-----|-------------------|-------------------------|
| 항-HPV 6 만 24~34세 여성 만 35~45세 여성 | 7개월째 | 605 | 98.7 (97.4, 99.4) | 437.4 (401.2, 476.8) |
| | 48개월째 | 536 | 86.2 (83.0, 89.0) | 59.6 (54.5, 65.2) |
| | 7개월째 | 644 | 98.1 (96.8, 99.0) | 397.3 (365.4, 431.9) |
| | 48개월째 | 616 | 85.1 (82.0, 87.8) | 62.0 (57.1, 67.4) |
| 항-HPV 11 만 24~34세 여성 만 35~45세 여성 | 7개월째 | 605 | 98.5 (97.2, 99.3) | 595.1 (548.3, 646.0) |
| | 48개월째 | 536 | 93.8 (91.5, 95.7) | 69.7 (63.9, 76.0) |
| | 7개월째 | 644 | 97.7 (96.2, 98.7) | 512.8 (473.6, 555.2) |
| | 48개월째 | 616 | 90.4 (87.8, 92.6) | 62.7 (57.8, 68.0) |
| 항-HPV 16 만 24~34세 여성 만 35~45세 여성 | 7개월째 | 612 | 99.5 (98.6, 99.9) | 2334.2 (2148.4, 2536.1) |
| | 48개월째 | 544 | 97.8 (96.2, 98.9) | 213.4 (194.1, 234.5) |
| | 7개월째 | 657 | 98.2 (96.8, 99.1) | 2129.5 (1965.7, 2307.1) |
| | 48개월째 | 628 | 97.0 (95.3, 98.2) | 192.8 (176.5, 210.5) |
| 항-HPV 18 만 24~34세 여성 만 35~45세 여성 | 7개월째 | 708 | 98.3 (97.1, 99.1) | 393.1 (360.6, 428.7) |
| | 48개월째 | 625 | 50.7 (46.7, 54.7) | 25.3 (22.8, 28.1) |
| | 7개월째 | 722 | 96.4 (94.8, 97.6) | 324.6 (298.0, 353.6) |
| | 48개월째 | 688 | 45.3 (41.6, 49.2) | 21.2 (19.2, 23.4) |

1) 계획서순응군(PPI)은 정해진 기간 중에 백신 또는 위약을 3회 모두 접종받고 시험계획서상의 중대한 위반이 없으며 6개월과 7개월의 방문 사이에 설정된 간격 기준을 만족하고 백신 접종 전부터 7개월까지 이 백신에 포함된 각 HPV 유형에 대하여 음성(PCR 음성 및 혈청음성)인 피험자를 대상으로 하는 분석군을 말함.

2) n = 분석에 포함된 피험자 수

3) mMU = milli-Merck units

2) 만 16~26세의 남성과 성관계를 가지는 남성(MSM, Men having Sex with Men)에 대한 하위연구에서의 HPV 6, 11, 16, 18로 인한 항문 질병 예방의 유효성

598명의 MSM 집단에 대하여 이 백신의 항문 질병(항문 상피내 종양 및 항문암)에 대한 하위연구가 실시되었다. 이 연구에서는 HPV에 의한 항문암 예방을 평가하기 위하여 AIN 2/3의 발생 건수를 유효성 평가변수로 사용하였다. 유효성에 대한 일차적 분석은 유효성계획서순응군(PPE)에서 실시되었다.

이 백신은 피험자 등록시 PCR 및 혈청학적 결과가 음성인 남성에서 HPV 6, 11, 16, 18형과 관련한 항문 상피내 종양(AIN) 1기(침형 및 비침형콘딜로마), 2기 및 3기의 발생 감소에 유효한 것으로 나타났다.

표 8. MSM 하위연구에서의 만 16~26세의 남성 PPE군에서 항문 질병에 대한 효과 분석

| HPV 6, 11, 16, 18형 관련 평가변수 | 백신 투여군 | | AAHS 포함 위약군 ³⁾ | | % 유효성 (95% CI ²⁾) |
|----------------------------|-----------------|------|---------------------------|------|----------------------------------|
| | n ¹⁾ | 발생건수 | n | 발생건수 | |
| AIN 1/2/3 | 194 | 5 | 208 | 24 | 77.5 (39.6, 93.3) |
| AIN 2/3 | 194 | 3 | 208 | 13 | 74.9 (8.8, 95.4) |
| AIN 1 | 194 | 4 | 208 | 16 | 73.0 (16.3, 93.4) |

1) n = 접종 7개월 후 최소 1회 이상 방문한 피험자 수

2) CI = 신뢰구간

3) AAHS = 수산화알루미늄비결정인산황산염(amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate)

3) 작용기전

이 백신은 HPV 6, 11, 16 및 18형의 주요 캡시드 단백질(L1)을 이용한 정제 바이러스 유사입자(VLP)로부터 만들어진 비감염성 재조합 4가 백신이다. 바이러스 유사입자는 바이러스의 DNA를 함유하고 있지 않으므로, 세포를 감염시키거나 생식할 수 없으며 따라서 질병을 유발할 수 없다. 비임상시험에서 L1 VLP 백신의 유효성은 체액 면역 반응에 의한 것으로 보여졌다.

4) 기타 유발 가능한 질병 (Disease Burden)

HPV는 편평 상피세포 자궁경부암(및 그 전구성 병변 CIN 1 및 CIN 2/3) 및 자궁경부 선암(및 그 전구성 병변 자궁경부 상피내 선암[AIS])을 유발한다. HPV는 또한 일부의 외음부암 및 질암을 유발한다. VIN 2/3 및 VaIN 2/3는 외음부암 및 질암의 직전 단계의 병변이다.

HPV는 또한 자궁경부 및 질, 외음부, 항문 주위 및 항문 내부 점막 및 외부생식기가 자라서 생기는 생식기 사마귀(첨형콘딜로마)를 유발하며 이는 드물게 암으로 진행된다.

이 백신은 HPV 6, 11, 16, 18형과 유사하게 제조된 L1 단백질을 함유하는 재조합 백신이다. HPV 16, 18형은 다음의 질병을 유발한다:

- 자궁경부암, AIS 및 CIN 3의 70%
- CIN 2의 50%
- HPV 관련 외음부암, 질암, VIN 2/3 및 VaIN 2/3의 70%
- HPV 관련 항문암의 90%
- HPV 관련 AIN 2/3의 70%
- HPV 관련 음경암의 60%

HPV 6, 11, 16, 18형은 다음의 질병을 유발한다:

- CIN 1, VIN 1 및 VaIN 1의 35-50%

HPV 6, 11형은 다음의 질병을 유발한다:

- 생식기 사마귀 및 재발성 호흡기 유두종증(RRP)의 90%

- CIN 1의 9 ~ 12%

HPV 16형은 다음의 질병을 유발한다:

- 입인두상피세포암의 90%

5) 발암성, 변이원성, 생식독성

이 백신의 발암성 또는 유전독성에 대해서 평가 된 바 없다. 이 백신을 암컷 랫드에게 총 단백질 120 mcg의 용량(사람 권장용량에 준함)을 투여하였을 때 교배능, 수태능 및 배·태자 생존에 영향을 미치지 않았다. 한편 이 백신을 수컷 랫드에게 총 단백질 120 mcg 의 용량(사람 권장용량에 준함)을 투여하였을 때 수태능, 정자수 및 정자 활동도 등의 생식능에 영향을 미치지 않았고 백신과 관련된 총체적 및 조직학적 변화가 없었으며 고환 무게에 영향이 없었다.