

Systemic Review for Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines

Ho Sun Park*

Department of Microbiology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Two human papillomavirus (HPV) vaccines (Gardasil® and Cevaxix™) were launched between 2006~2007. Clinical trials have been performed in several countries. However, it takes few decades to measure HPV vaccine efficacy for the protection of cervical cancer. Therefore, several surrogate markers such as seroconversion rate, presence of HPV DNA, and cytological/ histological abnormalities have been evaluated. Until now, long-term follow-up data for 5 years (Gardasil) and for 8.4 years (Cevaxix) were available from international trials. However, only seroconversion rate at 4 weeks after vaccination and safety were evaluated in Korea. It is necessary to establish a reference laboratory and long-term follow-up monitoring system for the proper evaluation of HPV vaccines in Korea.

Key Words: Human papillomavirus, Vaccine, Efficacy

서 론

저자는 인유두종바이러스 백신의 효과에 대한 메타 분석 논문인 'Efficacy of human papillomavirus vaccine: A systemic quantitative review. International Journal of Gynecological Cancer 2009;19;1166-76'과 인유두종바이러스 백신의 장기 효과에 대한 논문인 'Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus. Human Vaccines 2011;7;161-9'를 읽고 이를 중심으로 이 분야에 대한 요약과 견해를 아래와 같이 전달하고자 합니다.

요 약

인유두종바이러스(human papilloma virus: HPV)에 대한 두 가지 백신이 현재 약 100여 개국에서 허가를 받아 HPV 관련 질환의 예방 목적으로 사용되고 있다. HPV 백

신으로 예방하고자 하는 주된 질환인 자궁경부암은 HPV가 감염되고 수십 년 후에 발생하므로 백신의 효과를 단기간에 측정할 수 없다. 따라서 아직까지 이 백신들이 얼마나 오랜 기간 동안 HPV 감염 및 관련 질환을 방어할 수 있는지, 추가 접종이 필요한지 등에 대한 정보가 없는 상태에서 예방 접종에 대한 가이드라인이 제시되었다. Medeiros 등은 HPV 백신에 대한 무작위 대조 임상시험(randomized controlled clinical trials: RCT) 결과들을 systemic review하여 백신의 효과와 안전성, 면역원성에 대한 메타분석을 실시하였고 (1), Romanowsky는 최근까지 실시된 HPV 백신의 장기 임상시험 결과들에 대한 systemic review를 실시하여 2가 백신인 서바릭스는 8.4년, 4가 백신인 가다실은 5년까지의 면역원성과 HPV 감염, 자궁경부 병변에 대한 백신 효과를 확인하였다 (2). 지금까지 발표된 결과들을 살펴보면 백신 접종 전 피험자의 HPV 감염 유무나 연령, 백신 접종 횟수, 백신 효과 측정을 위한 종말점(end point), 추적 기간 등이 매우 다양하므로 메타분석을 위한 연구의 수가 한정되고 특히 장기적인 효과를 보기에는 아직까지 자료가 부족한 실정이다. 그러므로 HPV 백신의 효과를 파악하기 위해서는 장기간에 걸친 면역원성과 임상 결과를 모니터링할 수 있는 시스템이 갖추어져야 하며, 백신 제조사에게 장기간에 걸친 추적연구를 하도록 요구하여야 한다고 제시하였다 (2).

Received: December 1, 2011/ Revised: December 6, 2011

Accepted: December 9, 2011

*Corresponding author: Ho Sun Park, Rm#407, Department of Microbiology, College of Medicine, Yeungnam University, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu, 705-717, Korea.

Phone: +82-53-620-4364, Fax: +82-53-653-6628

e-mail: hspark@ynu.ac.kr

해 설

HPV는 100여종 이상의 바이러스가 존재하며 피부와 점막에 감염하여 병변을 유발한다. 점막상피에 감염을 유발하는 HPV는 자궁경부암 발생과의 연관성에 따라 저위험군과 고위험군으로 분류된다. 저위험군 HPV는 침단콘딜로마나 항문생식기 사마귀와 같은 생식기 사마귀, 호흡기 인유두종증, 양성 또는 저등급 자궁경부세포 이상 등을 유발하며, 고위험군 HPV는 자궁경부세포 이상, 항문생식기 암, 자궁경부암의 원인이다. 자궁경부암은 전세계적으로 여성에서 두 번째 많이 발생하는 암이며, 우리나라에서도 여성 암으로 세 번째로 많이 발생하는 암이다 (3).

4가(HPV6/11/16/18) 백신인 가다실(Gardasil®, Merck, Whitehouse Station, NJ, USA)은 2006년 미국에서 처음 허가를 받았고 국내에서는 2007년부터 사용되고 있으며, 2가(HPV16/18) 백신인 서바릭스(Cevarix™, GSK, Middlesex, UK)는 2007년에 오스트레일리아에서 처음 허가를 받았고 국내에서는 2008년부터 사용되고 있다. HPV 백신의

효과 평가는 궁극적으로는 자궁경부암이나 생식기 사마귀 등 HPV에 유해 유발되는 질환의 발생률로 측정해야 하나 자궁경부암의 발생은 HPV가 감염되고 수십 년 후에 나타나므로 장기적인 추적을 하지 않고서는 불가능하다. 따라서 HPV 백신의 효과를 평가하는 방법으로 백신 관련 HPV의 감염 유무, 세포나 조직학적 이상, 항체거나 항체 양전율 등과 같은 대리표지자들을 측정한다.

Medeiros 등은 HPV 백신의 임상적 효과와 안전성 및 면역원성을 평가하기 위하여 9세에서 26세 여성을 대상으로 실시한 양측눈가림 RCT 연구들에 대한 systemic review를 하였다 (1). 이 연구의 주된 목적을 평가하기 위하여 필요한 선택기준(selection criteria)들에 합당한 6개의 연구를 대상으로 메타분석을 실시하였으며, 총 47,236명의 피험자가 분석에 포함되었다(Table 1) (4~9). 백신의 임상적 효과를 측정하기 위하여 자궁경부, 외음, 질, 항문생식기에 대한 저등급 평편상피내병변(low grade squamous intraepithelial lesion: LSIL)과 고등급 평편상피내병변(Hi grade squamous intraepithelial lesion: HSIL)의 발생 건수를 측정하여 백신 효과를 odd ratio (OR)로 표현하였다. 서바릭스의 백신 투여군과 대조군에 각각 약 10,000명이 분

Table 1. Characteristics of clinical studies included in systemic review by Medeiros (Modified from Medeiros *et al.* Ref.1)

Study ID	References	Sex: Enroll No.	Age, yrs	Vaccine valency (HPV Type)	Periods (Area)	Follow-up (Month)
NCT00689741 (HPV-001) ^a	4	F: V 560 P 553	15~25	Bivalent (16, 18)	2003.11~2004.07 (Brazil, Canada, USA)	44
NCT00122681 (HPV-008) ^a PATRICIA	5	F: V 9,319 P 9,325	15~25	Bivalent (16, 18)	2004.05~2005.06 (14 countries)	14.8
NCT00128661 (HPV-009) ^a	6	F: V 3,727 P 3,739	18~25	Bivalent (16, 18)	2004.06~2005.12 (Costa Rica)	12
NCT00365378 (V501-005) ^b	7	F: V 1,193 P 1,198	16~23	Monovalent (16)	1998.10~1999.11 (USA)	48
NCT00092521 (V501-013) ^b FUTURE I	8	F: V 2,723 P 2,732	16~24	Quadrivalent (6, 11, 16, 18)	2002.01~2003.03 (16 countries)	36
NCT00092534 (V501-015) ^b FUTURE II	9	F: V 5,305 P 5,260	15~26	Quadrivalent (6, 11, 16, 18)	2002.06~2003.05 (13 countries)	48

^a GSK protocol No.

^b Merck protocol No.

NCT ID, ID of ClinicalTrials.gov; F, female; V, vaccine group; P, placebo group

Table 2. Long-term clinical trials of the bivalent and quadrivalent HPV vaccines (modified from Romanowski Ref.2)

Study identifier	Sex: age (years)	Duration of follow-up currently reported	Planned duration of follow-up	References
Head-to-head trials (Bivalent Vs. Quadrivalent vaccine)				
HPV-010	F: 18~45	2 years	4 years	10, 11
Bivalent vaccine				
HPV-001/007/023	F: 15~25	Up to 8.4 years after 1 st vaccination	~ 9.5 years	12, 13, 14
HPV-014	F: 15~55	4 years	Completed	15
HPV-013/025	F: 10~14	4 years	10 years	16
HPV-012	F: 10~25	4 years	Completed	17
PATRICIA (HPV-008)	F: 15~25	4 years (average ~ 3.7 years after 1 st vaccination)*	Completed	18, 19, 20, 21
Quadrivalent vaccine				
V501-007	F: 16~23	5 years	Completed	22, 23
FUTURE I & FUTURE II (V501-013 & 015)	F: 15~26	Average ~ 3.6 years after 1 st vaccination*	Completed†	8, 9, 24, 25, 26, 27

*In the PATRICIA and FUTURE trials, case ascertainment for efficacy endpoints began after first vaccine dose in the TVC and ITT populations, and after the third vaccine dose in the ATP-E and per protocol populations (the day after the third dose in PATRICIA, and one month after the third dose in FUTURE).

†The studies were originally planned to last for 4 years, but the independent data and safety monitoring board recommend early termination so that women in the placebo group could receive the vaccine.

석에 포함되었으며, Intention-to-treat (ITT) 분석 시 OR는 LSIL에 대하여 0.06, HSIL에 대하여 0.09로 매우 좋은 백신 효과를 보였다. 가다실은 LSIL에 대한 효과 측정에서 백신 투여군과 대조군이 각각 약 3,900명이 참여하여 OR가 0.13으로 나타났으며, HSIL에 대한 효과 측정에는 백신 투여군과 대조군이 각각 약 10,000명이 참여하여 OR가 0.54로 나타나 HSIL에 대해서는 그리 좋은 효과를 나타내지 못하였다. 그러나 가다실의 경우 서바릭스에 비하여 더 장기간 추적연구를 하였으므로 위의 결과만으로 두 백신의 효과를 비교할 수는 없다. 부작용에 대한 OR는 서바릭스가 1.35, 가다실이 1.16으로 서바릭스가 부작용이 많았다 (1).

Romanowski가 리뷰하였던 HPV 백신의 장기적 효과에 대한 임상시험과 관련 논문을 Table 2에 표시하였다 (2, 8~27). 가다실과 서바릭스의 비교 임상시험이 1건, 서바릭스 임상시험 8건, 가다실의 임상시험 3건에 대한 총 20개의 논문이 포함되어 있다.

GSK에서 가다실과 서바릭스 두 백신의 면역원성과 안전성을 비교하는 임상시험(GSK protocol: HPV-010)을 실시하여 2년간에 걸친 결과를 보고하였다 (10, 11). 면역원

성 측정에서는 중화항체와 ELISA 항체가, 메모리 B 세포, 점막항체를 측정하였다. 중화항체의 기하평균항체는 서바릭스가 가다실에 비하여 연령대에 따라 높게 나타났다. ELISpot을 이용한 메모리 B 세포 측정과 자궁경부-질 분비물 내 항체와도 서바릭스에서 조금 높게 나타났다. 주사부위의 통증이나 발적, 부종과 같은 부작용도 서바릭스에서 더 많았다. 그러나 두 백신이 포함하는 항원 종류에 차이가 있고 면역원성 측정방법도 다르므로 두 백신을 한 회사의 측정법으로만 비교하는 것은 정확한 비교가 되지 않는다. 또한 아직까지 이러한 면역원성의 차이가 임상적으로도 관련이 있는지는 불분명하다 (2).

서바릭스의 장기 면역원성 측정 임상시험(GSK protocol: HPV-007/023)에서 백신 접종 당시 자궁경부 세포검사가 정상이고, HPV16/18에 대한 항체 음성, 14종의 고위험 HPV DNA가 음성이었던 피험자 300여명을 백신 접종 후 6.4년까지 추적연구를 실시한 결과 약 50여명의 혈액을 확보하여 pseudovirion-based neutralization assay로 중화항체를 측정한 결과 이들 대부분 양성이었다 (13), 8.4년까지도 양성이었다 (14). 가다실은 약 17,000여명이 참여한 다국적 3상 임상시험인 FUTURE I과 II (Merck protocol:

V501-013/015)에서 접종 48개월까지 추적하여 각 HPV형에 대한 2,300~2,800여명의 항체를 측정하였다. 각 백신형에 대하여 각각 한 개의 중화 epitope과 반응하는 항체만을 측정하는 competitive luminex immunoassay (cLIA)로 분석한 결과, 백신 접종 후 7개월에 피험자의 99%에서 4가지 백신형에 대하여 항체 양전이 되었고 48개월까지도 HPV6/11/16에 대한 항체보유율은 89.7~98.4%로 매우 높았다 (25). 그러나 HPV18에 대한 항체보유율은 cLIA로 측정할 경우에는 시간 경과에 따라 24개월에 71.6%, 48개월에 64.8%로 감소하였으나, 중화항체와 비중화항체를 모두 측정할 수 있는 Total IgG LIA로 측정한 경우는 48개월에 96.7%로 나타나 항체 측정방법에 따라 상당한 차이가 나타났다 (25).

HPV 감염과 자궁병변에 대한 서바릭스의 효과는 433명을 8.4년까지 관찰한 결과 HPV 16과 18의 일시적 감염에 대해서는 95.1%, 12개월 이상 지속감염에 대해서는 100%, LSIL 이상의 병변에 대해서는 94.6%, HSIL에 대해서는 100%의 효과를 보였다 (14). 18,000여명의 피험자가 참여한 서바릭스의 다국적 임상시험인 PATRICIA (GSK protocol: HPV-008)에서 34.9~39.4개월 동안 추적한 결과 HPV16/18과 관련된 HSIL에 대한 백신 효과는 백신 접종 전 성경험이 없고 고위험 HPV 감염이 없는 피험자 그룹(total vaccinated cohort-naïve: TVC-naïve)에서는 98.4%, 백신 접종 전 HPV16/18에 대한 항체가 없고 백신 접종 전과 마지막 접종 때에 HPV DNA에 음성인 그룹(according to protocol cohort for efficacy: APT-E)에 대해서는 92.9%, 백신 접종 당시 HPV DNA 유무와 상관없이 1회 이상 백신을 접종 받은 그룹(total vaccinated cohort: TVC)에서는 52.8%였다. HPV16/18과 관련된 cervical intraepithelial neoplasia 3등급 이상(CIN3+)에 대한 백신의 효과는 TVC-naïve에서는 100%, ATP-E에서 80%, TVC에서 33.6%였다 (18).

가다실의 장기 임상효과를 측정하기 위하여 백신을 3회 모두 접종 받은 피험자들을 5년까지 추적하였다 (Merck protocol: V501-007). 235명의 피험자들이 추적되었고 이들에게서 아무도 LSIL 이상의 질병이 발생하지 않아 이에 대한 백신의 효과는 100%였으며, HPV16의 지속감염에 대한 효과는 96.6%, HPV18의 지속감염에 대한 효과는 90.6%였다 (22). 가다실의 FUTURE I과 II 임상시험에서 백신 접종 전 14종의 고위험군 HPV에 대하여 음성인 HPV-naïve population과 1회라도 백신을 접종 받은 ITT

population으로 구분하여 백신의 효과를 측정하였다. HPV-16이나 18과 관련된 LSIL에 대해서 HPV-naïve population에서는 97.2%, ITT population에서는 67.5%의 감소 효과를 나타내었고, CIN3에 대해서 HPV-naïve population에서는 100%, ITT population에서는 43.5%의 감소 효과가 있었다 (25).

현재 백신이나 약물에 대한 임상시험이 국내에서도 많이 이루어지고 있다. 그러나 잘 디자인된 임상시험을 실시하여야만 그 약물에 대한 효과를 정확하게 평가할 수 있다. 최근에 근거중심의학(evidence-based medicine)의 중요성이 강조됨에 따라 많은 systemic review가 이루어지고 있으나 위의 결과에서 보는 것처럼 분석 대상이 어떠한 그룹인지, 분석 시 어떠한 기준을 포함하고 어떤 기준을 제외 하느냐에 따라 분석 결과가 다르게 나타나므로 임상시험이나 분석을 주도하는 주체에 따라 결과가 다르게 나타날 수도 있다. 비영리기관인 Cochrane library에서 여러 질환에 대한 치료나 약물의 효과 등에 대한 systemic review와 메타분석 결과들이 보고되고 있다. 그러나 아직까지 HPV 백신에 대한 Cochrane review는 발표된 것이 없고 논문으로 발표된 systemic review도 많지 않다. 위의 두 systemic review 논문을 보면 아직까지 HPV 백신의 효과를 평가하기에는 비교 가능한 연구의 수가 너무 적고, 장기적인 효과에 대한 연구는 초기에 피험자 수가 많아도 지속적으로 추적할 수 있는 피험자의 수가 현저히 줄어드는 문제점이 있다. 그럼에도 불구하고 현재까지 보고된 HPV 백신의 효과에 대한 공통된 결과는 백신 접종 이전에 백신형 HPV에 대한 감염이 없었던 피험자에서 예방 효과가 좋고, 백신 접종 당시 연령이 낮을수록 항체가 높았다 (15, 18, 25). 또한 백신 접종군에서 백신에 포함된 HPV형에 의한 고등급 자궁경부병변 발생률을 36개월까지 추적 관찰하였을 때 시간 경과에 따라 대조군에 비하여 현저히 낮았으나, 모든 HPV형에 의한 고등급 자궁경부병변의 발생률은 크게 차이가 나지 않았다 (9).

우리나라에서 실시한 HPV 백신에 대한 임상시험 중 ClinicalTrials.gov에 등록되어 있는 것은 가다실 2회, 서바릭스가 3회로 총 5건이다 (28). 이 시험들에서 백신 효과의 일차종말점(primary end point)으로 백신 마지막 접종 4주 후 항체 양전율 또는 안전성만을 측정하였을 뿐 HPV 감염 유무나 세포/조직 병변에 대한 검사는 실시되지 않았고 현재 진행중인 시판후조사(post-marketing

surveillance)에서도 안전성과 반응원성만을 조사하고 있는 실정이다 (29~31). 우리나라에서 HPV 백신의 효과를 제대로 평가하려면 백신을 접종 받은 사람들과 대조군에 대한 장기 추적 시스템을 구축하여 주기적으로 면역원성 측정 및 HPV 감염 유무 검사, 세포 및 조직검사, 질병 발생 유무 등을 조사하여야 하며, 그에 선행하여 두 백신에 대하여 국제적으로 표준화된 면역원성 측정법 및 감염된 HPV형을 구별할 수 있는 reference lab의 구축이 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC, Zanini RR. Efficacy of human papillomavirus vaccines: A systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1166-76.
- 2) Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin* 2011;7:161-9.
- 3) Castlellsague X, de Sanjose S, Agudo T, Louie KS, Bruni L, Muñoz J, *et al.* HPV and Cervical cancer in the world 2007 Report. *Vaccine* 2007;25S:C1-26.
- 4) Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, *et al.* Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.
- 5) Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, *et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.
- 6) Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, *et al.* Effect of human papillomavirus 16/18 L1 Viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection. a randomized trial. *JAMA* 2007; 298:743-53.
- 7) Mao C, Koutsky LA, Adult KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, *et al.* Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
- 8) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, *et al.* Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
- 9) FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
- 10) Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, *et al.* Comparison of the immunogenicity and safety of *Cervarix* and *Gardasil* human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2009;5:705-19.
- 11) Einstein MH. On behalf of the HPV-010 study group. Immunogenicity comparison of two prophylactic human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines at month 24. Abstract and poster presented at the European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia, Monte Carlo, Monaco, 2010;17-20.
- 12) Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, *et al.* Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
- 13) GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 study group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, *et al.* Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009;374:1975-85.
- 14) Roteli-Martins CM, Naud P, Borja P, Teixeira J, De Carvalho N, Zahaf T, *et al.* Sustained Immunogenicity and Efficacy of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine: Follow-up to 8.4 Years. Abstract presented at the 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Nice, France 2010;4-8.
- 15) Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Schulze K, *et al.* Long-term persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in women aged 15~55 years. Abstract presented at the Asia Oceania Research Organization on Genital Infections and Neoplasia, New Delhi, India 2010;26-8.
- 16) Schwarz TF, Huang LM, Rivera Medina DM, Valencia A, Yien LT, Behre U, *et al.* 4 year follow-up of immunogenicity and safety of adolescent girls vaccinated with the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine. Abstract presented at the 28th Annual Meeting of the European Society

- for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Nice, France 2010; 4-8.
- 17) Petaja T. The HPV-012 study group. Long-term persistence of immune response to HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in preteen/adolescent girls and young women. Abstract presented at the European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia, Monte Carlo, Monaco 2010; 17-20.
 - 18) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14.
 - 19) Paavonen J, Naud P, Salmeró, J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, *et al.* End-of-study results of PATRICIA: a phase III efficacy study of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in young women. Abstract presented at the International Papillomavirus Conference, Montreal, Canada 2010;3-8.
 - 20) Naud P. The HPV PATRICIA study group. Cross-protective efficacy of the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine against oncogenic HPV-31, -33 and -45. Abstract presented at the European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia, Monte Carlo, Monaco 2010;17-20.
 - 21) Romanowski B. On behalf of the PARTICIA study group. Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against non-vaccine oncogenic HPV types: end-of-study results. Abstract presented at the International Papillomavirus Conference, Montreal, Canada 2010;3-8.
 - 22) Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, *et al.* High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.
 - 23) Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, *et al.* Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-9.
 - 24) Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, *et al.* HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008;26:6844-51.
 - 25) Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:325-39.
 - 26) Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, *et al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926-35.
 - 27) Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, *et al.* The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009;199:936-44.
 - 28) Park HS. Plan for the evaluation of effectiveness of vaccines which does not included in national immunization program. Study Report. Korea Food and Drug Administration 2011; 64-5.
 - 29) Kang S, Kim KH, Kim YT, Kim YH, Kim JH, Song YS, *et al.* Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1013-9.
 - 30) Kim YJ, Kim KT, Kim JH, Cha SD, Kim JW, Bae DS, *et al.* Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10~14 years. *J Korean Med Sci* 2010;25:1197-204.
 - 31) Kim SC, Song YS, Kim YT, Kim YH, Ryu KS, Gunapalaiah B, *et al.* Human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in 15-25 years old healthy Korean women. *J Gynecol Oncol* 2011;22: 67-75.