

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6022159号  
(P6022159)

(45) 発行日 平成28年11月9日(2016.11.9)

(24) 登録日 平成28年10月14日(2016.10.14)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 39/12	(2006.01)
A 6 1 K 39/39	(2006.01)
A 6 1 P 31/12	(2006.01)
C 0 7 K 14/025	(2006.01)
A 6 1 K	39/12
A 6 1 K	39/39
A 6 1 P	31/12
C 0 7 K	14/025
Z M D	
	Z N A

請求項の数 19 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2011-520506 (P2011-520506)
(86) (22) 出願日	平成21年7月29日 (2009.7.29)
(65) 公表番号	特表2011-529475 (P2011-529475A)
(43) 公表日	平成23年12月8日 (2011.12.8)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/059820
(87) 国際公開番号	W02010/012780
(87) 国際公開日	平成22年2月4日 (2010.2.4)
審査請求日	平成24年7月30日 (2012.7.30)
審判番号	不服2015-5444 (P2015-5444/J1)
審判請求日	平成27年3月23日 (2015.3.23)
(31) 優先権主張番号	61/085, 101
(32) 優先日	平成20年7月31日 (2008.7.31)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/176, 561
(32) 優先日	平成21年5月8日 (2009.5.8)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	305060279 グラクソsmithkline バイオロジカル ズ ソシエテ アノニム ベルギー ベー-1330 リクセンサー ル リュ ドランスティチュ 89
(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(74) 代理人	100143971 弁理士 藤井 宏行
(74) 代理人	100188651 弁理士 遠藤 広介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗HPVワクチン

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

9 ~ 14 歳のヒトにおけるヒトパピローマウィルス関連疾患または感染を予防するためのワクチンであって、HPV 16 および HPV 18 ウィルス様粒子 (VLP) と共に薬学的に許容可能な賦形剤を含んでなり、第1用量および第2用量からなる2回用法による投与のために該ヒトに処方される、ワクチン。

## 【請求項 2】

第2用量が、第1用量後2または3ヶ月で投与するためのものである、請求項1に記載のワクチン。

## 【請求項 3】

第2用量が、第1用量後2ヶ月を越えて投与するためのものである、請求項1に記載のワクチン。

## 【請求項 4】

第2用量が、第1用量後6ヶ月目で投与するためのものである、請求項3に記載のワクチン。

## 【請求項 5】

ワクチンがアジュバントをさらに含んでなる、請求項1 ~ 4のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 6】

アジュバントがアルミニウム塩である、請求項5に記載のワクチン。

10

20

## 【請求項 7】

アジュバントが水酸化アルミニウムである、請求項6に記載のワクチン。

## 【請求項 8】

アジュバントがリピドA誘導体を含んでなる、請求項5に記載のワクチン。

## 【請求項 9】

アジュバントが3D-MPLを含んでなる、請求項8に記載のワクチン。

## 【請求項 10】

アジュバントが3D-MPLおよび水酸化アルミニウムを含んでなる、請求項9に記載のワクチン。

## 【請求項 11】

前記2つの用量が各々、HPV16VLPおよびHPV18VLPをそれぞれ20μgまたは40μg含んでなる、請求項1～10のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 12】

前記2つの用量が各々、HPV16VLPおよびHPV18VLPをそれぞれ20μg含んでなる、請求項1～11のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 13】

前記2つの用量が各々、HPV16VLPおよびHPV18VLPをそれぞれ20μgを超えて含んでなる、請求項1～10のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 14】

VLPがL1を含んでなる、請求項1～13のいずれか一項に記載のワクチン。

10

## 【請求項 15】

VLPが切断型のL1タンパク質を含んでなる、請求項1～14のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 16】

VLPがL1のみのVLPである、請求項1～15のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 17】

HPV6型および11型のVLPがワクチン中に存在する、請求項1～16のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 18】

HPV16型および18型のVLPのみがワクチン中に存在する、請求項1～16のいずれか一項に記載のワクチン。

30

## 【請求項 19】

前記ワクチンが、9～14歳の女性におけるヒトパピローマウィルス関連疾患および感染を予防するためのものである、請求項1～18のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ヒトパピローマウィルス(HPV)ワクチンに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

Gardasil(商標)(Merck & Co Inc)は、HPV6L1タンパク質からなるHPV6ウイルス様粒子(virus-like particle: VLP)、HPV11L1タンパク質からなるHPV11VLP、HPV16L1タンパク質からなるHPV16VLP、およびHPV18L1タンパク質からなるHPV18VLP、ならびにアルミニウムアジュバントを含んでなるHPVワクチンである。用量あたりのVLPの量は、それぞれ20μg、40μg、40μg、および20μgである。ワクチンは、0、2、6ヶ月のスケジュールによる3回用法で投与される。

40

## 【0003】

Cervarix(商標)(GlaxoSmithKline)は、HPV16L1タンパク質からなるHPV16VLP、およびHPV18L1タンパク質からなるHPV18VLP、ならびに水酸

50

化アルミニウムおよび3D-MPLとも称される3-デスアシル-4'-モノホスホリルリピドAを含むアジュバントを含んでなるHPVワクチンである。用量あたりのVLPの量は、各20μgである。用量あたりの3D-MPLの量は50μgである。このワクチンもまた、0、1、6ヶ月のスケジュールによる3回用法で投与される。

【発明の概要】

【0004】

本発明は、2回用法での投与の際に有効な改良HPVワクチンである。

【0005】

従って、本発明は、ヒトパピローマウィルス関連疾患および感染を予防するためのワクチンの製造における、薬学的に許容可能なアジュバントと共に、HPV16およびHPV18ウィルス様粒子(virus like particle: VLP)使用に関し、ワクチンは第1用量および第2用量からなる2回用法による投与のために処方される。

10

【0006】

本発明はさらに、ヒトパピローマウィルス関連疾患および感染を予防するためのワクチンにおける、薬学的に許容可能なアジュバントと共に、HPV16およびHPV18ウィルス様粒子(VLP)の使用に関し、ワクチンは第1用量および第2用量からなる2回用法による投与のために処方される。

【0007】

本発明はさらに、ヒトパピローマウィルス関連疾患および感染を予防する方法であって、それを必要とする個体へ、HPV16およびHPV18ウィルス様粒子(VLP)を薬学的に許容可能なアジュバントと共に含んでなるワクチンを送達することを含んでなり、ワクチンは第1用量および第2用量からなる2つの連続する用量で送達される方法に関する。

20

【0008】

本発明はさらに、ヒトパピローマウィルス関連疾患および感染を予防するためのワクチンに関し、ここでワクチンのヒトへの各用量は、それぞれが20μgを超える濃度であるHPV16VLPおよびHPV18VLPを含んでなる。ワクチンのヒトへの各用量は、例えば各30μgのVLP、または各40μgのVLP、または各60μgのVLPをアジュバントと共に含んでよい。

【0009】

30

本発明はまたワクチン製造方法にも関し、該方法は、a)ワクチンを形成するためにHPV16VLP、HPV18VLP、およびアジュバントを組み合わせ、かつ、b)20μgを超えるHPV16VLPおよび20μgを超えるHPV18VLPを含んでなるワクチンのヒトへの用量で、貯蔵容器または送達容器を満たすことを含んでなる。

【0010】

本発明はさらにワクチン製造方法を提供し、該方法は、a)ワクチンを形成するためにHPV16VLP、HPV18VLP、およびアジュバントを組み合わせ、かつ、b)30μgのHPV16VLPおよび30μgのHPV18VLPを含んでなるワクチンのヒトへの用量で、貯蔵容器または送達容器を満たすことを含んでなる。

【0011】

40

本発明はさらにワクチン製造方法を提供し、該方法は、a)ワクチンを形成するためにHPV16VLP、HPV18VLP、およびアジュバントを組み合わせ、かつ、b)40μgのHPV16VLPおよび40μgのHPV18VLPを含んでなるワクチンのヒトへの用量で、貯蔵容器または送達容器を満たすことを含んでなる。

【0012】

本発明はさらにワクチン製造方法を提供し、該方法は、a)ワクチンを形成するためにHPV16VLP、HPV18VLP、およびアジュバントを組み合わせ、かつ、b)60μgのHPV16VLPおよび60μgのHPV18VLPを含んでなるワクチンのヒトへの用量で、貯蔵容器または送達容器を満たすことを含んでなる。

【図面の簡単な説明】

50

**【0013】**

【図1】実施例2に記載されるように、HPVワクチンの最終投与から1ヶ月後に2用量のワクチンを接種された被験者の、抗HPV16抗体価に対する幾何平均力価(geometric mean titres)を示した図である。

【図2】実施例2に記載されるように、HPVワクチンの最終投与から1ヶ月後に2用量のワクチンを接種された被験者の、抗HPV18抗体価に対する幾何平均力価を示した図である。

**【0014】**

本発明は、2用量のHPVワクチン、および2用量のHPVワクチンの投与によるヒトパピローマウィルス関連疾患または感染を予防する方法について初めて記載する。この方法は、それを必要とする個体へHPV16およびHPV18ウィルス様粒子(VLP)を薬学的に許容可能なアジュバントと共に含んでなるワクチンを送達することを含んでなり、ここで該ワクチンは第1用量および第2用量からなる2つの連続する用量で送達される。

10

**【0015】**

3回用法に比べて、2回用法の使用により、患者の服薬尊守が改善される可能性、およびHPVワクチンの接種をその他の思春期におけるワクチングルーブルへさらに適合させる可能性が提供される。また、医師の元への2回の来院は、3回の来院よりも保健医療に有利である。

**【0016】**

20

一態様によればワクチンは2用量で投与され、ここでワクチンの各用量は、それぞれが20μgを超える濃度であるHPV16VLPおよびHPV18VLPを含んでなる。ワクチンの各用量は、例えば各30μgのVLP、または各40μgのVLP、または各60μgのVLPをアジュバントと共に含んでよい。

**【0017】**

別の態様によれば、ワクチンは2用量で投与され、ここでワクチンの各用量は、それぞれが20μgの濃度であるHPV16VLPおよびHPV18VLPを含んでなる。

**【0018】**

別の態様によれば、ワクチンは2用量で投与され、ここでワクチンの各用量は、それぞれ40μgおよび20μgの濃度であるHPV16VLPおよびHPV18VLPを含んでなる。

30

**【0019】**

ワクチン投与はいずれの2用量スケジュール、例えば0、1ヶ月スケジュール、0、2ヶ月スケジュール、0、3ヶ月スケジュール、0、4ヶ月スケジュール、0、5ヶ月スケジュール、または0、6ヶ月スケジュールに従ってよい。例えば、第2用量は第1用量の投与後2週間ないし8ヶ月の間、例えば第1用量後1ないし6ヶ月の間、または第1用量後3ないし8ヶ月の間に投与される。従って第2用量は、例えば第1用量後1ヶ月、または2ヶ月、または3ヶ月、または4ヶ月、または5ヶ月、または6ヶ月に投与されてよい。

**【0020】**

40

一態様によれば、ワクチンの第2用量は第1用量後2ヶ月を越えて、例えば第1用量後3ヶ月以上、または4ヶ月以上、または5ヶ月以上、または6ヶ月以上で投与され、ここでそれぞれの場合の上限は第1用量後8ヶ月であり得る。

**【0021】**

ワクチン、使用または方法には、それぞれの量がヒトへの用量あたり20μgを超える、例えば用量あたり30μg、または用量あたり30μgを超える、例えば用量あたり40μg、もしくは用量あたり60μg、もしくは用量あたり80μgのHPV16およびHPV18VLPが用いられてよい。用量あたりのHPV16および18VLPの量は、同じかまたは異なってよい。HPV16および18VLPの量は、それぞれ独立して用量あたり25ないし85μg、用量あたり30ないし50μg、または適切には用量あたり

50

35ないし45μgの範囲であってよい。

【0022】

本明細書で用いられる「ワクチン」との語は、ヒトのような個体において免疫反応を誘発できる免疫原性の成分を含んでなる組成物を指し、ここで該組成物は任意にアジュvantを含む。HPVに対するワクチンは、偶発的感染、または持続的感染、またはASCUS、CIN1、CIN2、CIN3のような細胞学的異常、または1以上のHPVの型によって起こる子宮頸癌に対する防御的免疫反応を適切に誘発する。

【0023】

「ヒトへの用量」との語は、ヒトへの使用に適した量である用量を意味する。一般にこれは0.3ないし1.5ml量の液体である。一態様によれば、ヒトへの用量は0.5mlである。さらなる態様によれば、ヒトへの用量は0.5mlよりも多く、例えば0.6、0.7、0.8、0.9、または1mlである。さらなる態様によれば、ヒトへの用量は1mlないし1.5mlである。

【0024】

ワクチン、使用および方法は、HPV16およびHPV18に追加したHPV型由来のVLPをさらに含んでなってよい。特に、ワクチン、使用および方法に含まれてよいその他のHPV型由来の他のVLPは、HPV31、33、35、39、45、51、56、58、59、66、および68のような1以上の発癌性HPV型由来のVLPを含む。本明細書に記載されるワクチン、使用または方法に含まれてよいその他のHPV型由来の他のVLPは、HPV6およびHPV11のような非発癌性HPV型由来のVLPを含む。

【0025】

一態様によれば、ワクチン、使用または方法はHPV16およびHPV18VLPのみを使用する。

【0026】

別の態様によれば、ワクチン、使用または方法は、HPV16、HPV18、HPV6、およびHPV11VLPを、単独、または1以上の他の発癌性HPV型のVLPと組み合わせて使用する。

【0027】

別の態様によれば、HPV16、HPV18、HPV6、およびHPV11VLPのみが使用され、ワクチンの各用量は、それぞれ40μg、20μg、20μg、40μgの濃度のHPV16、HPV18、HPV6、およびHPV11VLPを含んでなる。

【0028】

HPV VLP、およびVLP产生のための方法は当該技術分野において公知である。VLPは、典型的にはウィルスのHPV L1および任意にL2構造タンパク質から構築される。例えば、国際公開第9420137号、米国特許第5985610号、国際公開第9611272号、米国特許第6599508B1号、米国特許第6361778B1号、欧州特許第595935号を参照されたい。L1のみのVLP、またはL1およびL2タンパク質を含んでなるVLPのような、いずれの適切なHPV VLPも使用されてよい。

【0029】

VLPは、L1タンパク質もしくはその免疫原性断片のみから構成されてよいか、または、L1もしくはその免疫原性断片およびL2もしくはその免疫原性断片の両方から構成されてよい。

【0030】

本明細書に記載されるいづれの態様によれば、HPV VLPは、HPV L1タンパク質またはその免疫原性断片を含んでなってよい。VLPは、別のHPVタンパク質由来のペプチドをさらに含んでなってよい。

【0031】

VLPは、L1またはその免疫原性断片から構成される、L1のみのVLPであってよ

10

20

30

40

50

い。

【0032】

L1の免疫原性断片が使用される場合、HPV L1の適切な免疫原性断片は、L1の切断、欠失、置換、または挿入変異体を含む。このような免疫原性断片は免疫反応を起こすことができ、前記免疫反応は、そのL1タンパク質が由来したHPV型からの、ウィルス粒子またはVLPの形であるL1のようなL1タンパク質を認識できる。

【0033】

使用できる免疫原性L1断片は、切断型のL1タンパク質を含む。一様によれば、切断によって核移行シグナルが除かれ、また任意にL1 C末端領域のDNA結合パターンも除かれる。別の様によれば、切断はC末端の切断である。さらなる様によれば、C末端の切断によって50よりも少ないアミノ酸、例えば40よりも少ないアミノ酸が除かれる。L1がHPV16由来である場合、別の様によれば、C末端の切断によってHPV16 L1のカルボキシ末端から34アミノ酸が除かれる。L1がHPV18由来である場合、さらなる様によれば、C末端の切断によってHPV18 L1のカルボキシ末端から35アミノ酸が除かれる。従って切断型のL1タンパク質は、例えば該タンパク質のC末端から50よりも少いかまたは40よりも少ないアミノ酸を除くことによって、核移行シグナルおよび任意にDNA結合パターンもまた除かれるように、野生型L1に比較してC末端を切断されてよい。HPV16および18由来のL1に対するこのような切断型タンパク質の例を、配列番号1および2として以下に示す。切断型のL1タンパク質については、引用することにより本明細書の一部とされる米国特許第6,060,324号、米国特許第6,361,778号、および米国特許第6,599,508号にも記載される。

【0034】

一様によれば、HPV16 L1アミノ酸配列は以下の配列である（配列番号1）。

【化1】

MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVSTDEYVARTNYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKKPNNNKI	60
LVPKVSGLQYRVFRIHPDPNKGFPDTSFYNPDTQRLVWACVGVEGRGQPLGVGISGH	120
PLLNKLDDTENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKGSPCTNVAV	180
NPGDCPPLIELINTVIQDGDMVDTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICKYPDYIKMVSE	240
PYGDSLFFYLRRQMFVRHLFNRAVGENVPDDLYIKGSGSTANLASSNYFPTPSGSMV	300
TSDAQIFNPKYWLQRAQGHNNNGICWGNQLFVTVVDTTRSTNMSLCAAISTSETTYKNTNF	360
KEYLRHGEELYDLQFQLCKITLTADVMTYIHSMNSTILEDWNFGLQPPPGGTLEDTYRF	420
VTSQAIACQKHTPPAPKEDPLKKYTFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLLQ	471

【0035】

HPV16 L1配列は、例えば適切に切断された、国際公開第94/05792号または米国特許第6,649,167号に開示されるものであってもよい。適切な切断は、配列比較により評価され、かつ本明細書に開示される基準を用いた、上記と等しい位置において切断される。

【0036】

一様によれば、HPV18 L1アミノ酸配列は以下の配列である（配列番号2）。

10

20

30

40

## 【化2】

MALWRPSDNTVYLPPPSVARVVNTDDYVTRTSIFYHAGSSRLLTVGNPYFRVPAGGGNKQ	60
DIPKVSAYQYRVFRVQLPDPNKFGLPDNSIYNPETQRLVWACVGEIGRGQPLGVGLSGH	120
PFYNKLDDESSHAATSNVSEDVRDNVSVDYKQTQLCILGCAPAIGEHWAKGTACKSRPL	180
SQGDCPPELKNTVLEDGDMVDTGYGAMDFSTLQDTKCEVPLDICQSICKYPDYLQMSAD	240
PYGDMSMFCLRREQLFARHFWNRAGTMGDTVPPSLYIKGTGMRASPGSCVYSPSPSGSIV	300
TSDSQLFNKPWYLHKAQGHNNNGVCWHNQLFVTVVDTTRSTNLTICASTQSPVPGQYDATK	360
FKQYSRHRVEEYDLQFQLCTILTADVMSIYHSMNSSILEDWNFGVPPPTTSLVDTYR	420
FVQSVAITCQKDAAPAENKDPYDKLKFVNVDLKEKFSLDLDQYPLGRKFLVQ	472

10

## 【0037】

代替のHPV18 L1配列が国際公開第96/29413号に開示されており、これは適切に切断できる。適切な切断は、配列比較により評価され、かつ本明細書に開示される基準を用いた、上記と等しい位置において切断される。

## 【0038】

その他のHPV16およびHPV18 L1配列が当該技術分野において公知であり、本発明での使用に適し得る。

## 【0039】

ワクチン、使用および方法は、HPV初期抗原、例えばHPV E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、またはE8からなる群より選択される抗原をさらに含んでなってよい。

20

## 【0040】

一態様によれば、HPV VLPおよび/または抗原の組み合わせおよび量は、いずれの一HPV VLPまたは抗原、特にHPV16およびHPV18 VLPの免疫原性に有意な影響を与えない。一態様によれば、組み合わせて使用されるHPV VLPと抗原の間に生物学的に関連する干渉はなく、VLPと、異なるHPV型からの抗原との組み合わせの使用によって適切な免疫反応が誘導され、ワクチンで表される各HPV遺伝子型により引き起こされる感染または疾病に対する有効な防御が提供される。

## 【0041】

一態様によれば、組み合わせにおける所定のHPV型に対する免疫反応は、個別に測定した際の、その同じHPV型に対する免疫反応の少なくとも50%、または100%もしくは実質的に100%である。HPV16およびHPV18への反応に対し、本発明の組み合わせによるワクチンは、HPV16/HPV18ワクチンの組み合わせにより提供される免疫反応の少なくとも50%の免疫反応を好ましく刺激する。一態様によれば、ワクチンにより生じる免疫反応は、各HPV型の防御効果がなお見られるレベルである。免疫反応は、例えば前臨床またはヒトによる実験のいずれかにおける抗体反応により測定できる。抗体反応の測定は当該技術分野において公知であり、例えば国際公開第03/077942号に開示される。

30

## 【0042】

VLPは酵母細胞または昆虫細胞のようないずれの適切な細胞基質において、例えば昆虫細胞内でバキュロウイルスシステムを用いて作製でき、かつVLP調製の技術は、引用することにより全内容が本明細書の一部とされる、国際公開第9913056号、米国特許第6416945B1号、米国特許第6261765B1号、および米国特許第6245568号、ならびにそれらの参考文献のように、当該技術分野において公知である。

40

## 【0043】

VLPは、解離および再構成技術により作ることができる。例えばMcCarthy et al, 1998 "Quantitative Disassembly and Reassembly of Human Papillomavirus Type 11 Viruses like Particles in Vitro" J. Virology 72(1):33-41には、VLPの均一な調製品を得るための、昆虫細胞から精製された組み換えL1 HPV11 VLPの解離および再構成について記載される。国際公開第99/13056号および米国特許第6245568号

50

にもまた、H P V V L P 作製のための解離 / 再構成過程について記載される。

【 0 0 4 4 】

一態様によればH P V V L P は、国際公開第99/13056号および米国特許第6245568号に記載されるように作られる。

【 0 0 4 5 】

あるいはV L P は、L 1 タンパク質または免疫原性断片を発現させること、これを産生システムまたは細胞基質から抽出すること、およびタンパク質を、それが主にL 1 単量体または五量体（カブソメア）の形である間に精製すること、ならびに精製したタンパク質からV L P を形成することにより作ることができる。一態様によれば、抽出および / または精製工程は、V L P 形成を阻止するために - メルカプトエタノール（B M E ）のような還元剤の存在下で行われる。一態様によれば、この過程は、V L P を自然に形成させるためにB M E のような還元剤を除去する工程を含んでなる。10

【 0 0 4 6 】

V L P の形成は、例えば電子顕微鏡および動的レーザー光散乱のような標準的技術によって評価できる。

【 0 0 4 7 】

所望により、ワクチンはその他の非H P V 抗原と共に処方または共投与することもできる。これらの非H P V 抗原により、その他の疾病、例えば単純ヘルペスウィルスのような性感染症を適切に防御することができる。例えば、ワクチンはH S V 由来のg D またはその切断型を含んでなってよい。この方法では、ワクチンによってH P V およびH S V の両方が防御される。20

【 0 0 4 8 】

一態様によればワクチンは液体ワクチン製剤として供給されるが、ワクチンは凍結乾燥され、投与前に再構成されてよい。

【 0 0 4 9 】

本明細書に記載されるワクチン、使用および方法は、アジュバントまたは複数のアジュバントの混合物とV L P との組み合わせを含んでなってよい。V L P はアルミニウムと組み合わせて使用でき、アルミニウムアジュバント上に吸着させるか、または部分的に吸着させることができる。使用できるその他のアジュバントは、リポ多糖のようなT h 1型の反応を刺激するアジュバント、例えばモノホスホリルリピドA、またはさらに詳細には3-O-デスアシル-4'-モノホスホリルリピドA（3 D - M P L ）のような、リピドAの無毒性誘導体である。アジュバントは適切にはアルミニウム塩であり、好ましくは3 D - M P L のようなりポ多糖との組み合わせである。30

【 0 0 5 0 】

一態様によれば、アジュバントは水酸化アルミニウム、または水酸化アルミニウムと3 D - M P L との組み合わせである。

【 0 0 5 1 】

アルミニウムを含むアジュバント上にV L P を吸着させる場合、V L P は、最終ワクチン製品を形成するためのV L P の混合前にアルミニウムアジュバント上に吸着させてよい。40

【 0 0 5 2 】

3 D - M P L は、M P L の名称でGlaxoSmithKline Biologicals N.A. により市販されており、これは本明細書を通してM P L または3 D - M P L と称される。例えば米国特許第4,436,727号；第4,877,611号；第4,866,034号、および第4,912,094号を参照されたい。3 D - M P L は、主にI F N - g (T h 1) 表現型のC D 4 + T 細胞反応を促進する。3 D - M P L は、英国特許第2 220 211 A号または米国特許第4,912,094号に開示される方法に従って产生できる。これは化学的には、3、4、5、または6のアシル化鎖（acylated chains）を持つ3-脱アシル化モノホスホリルリピドAの混合物である。一態様によれば、小粒子3 D - M P L が使用される。小粒子3 D - M P L は、0.22 μm フィルターを通して濾過滅菌され得るよ50

うな粒径を有する。このような調製は国際公開第94/21292号に記載される。

【0053】

ワクチンの各用量における3D-MPLの量は、ヒトにおいて抗原に対する免疫反応を適切に増強することができる。特に適切な3D-MPLの量は、アジュバントを含まない組成物に比較して、またはMPLの別の量によるアジュバントを含む組成物に比較して、組成物の免疫学的潜在力を改善し、一方で反応特性からは許容可能な量である。

【0054】

ワクチンの各用量における3D-MPLの量は、例えば1～200μg、または10～100μg、または20～80μg、例えば用量あたり25μg、または40～60μg、  
例えは用量あたり50μgであつてよい。

10

【0055】

本明細書に記載される組成物に処方される細菌性リポ多糖由来のアジュバントは、細菌性の源から精製および処理されるか、または代わりに合成できる。例えば、精製モノホスホリルリピドAはRibi et al 1986(上記)に記載され、サルモネラ菌種由来の3-O-デスアシル化(desacylated)モノホスホリルまたはジホスホリルリピドAは、英國特許第2220211号および米国特許第4912094号に記載される。その他の精製および合成リポ多糖について記載されている(Hilgers et al., 1986, Int. Arch. Allergy. Immunol., 79(4):392-6; Hilgers et al., 1987, Immunology, 60(1):141-6; and EP 0 549 074 B1)。

【0056】

20

ワクチンはまた、安定剤としてアルミニウムまたはアルミニウム化合物も含んでなつてよい。

【0057】

本明細書に記載されるワクチンは、経口、局所、皮下、粘膜(典型的には膣内)、静脈内、筋肉内、鼻腔内、舌下、皮内のようないずれの様々な経路により、および坐薬を通して投与できる。筋肉内および皮内送達が好ましい。

【0058】

本明細書に記載されるワクチンは、ワクチンが免疫原性であることを確認するため、例えば標準の前臨床モデルにおける標準的技術を用いて試験できる。

【0059】

30

本明細書に記載される全てのワクチンに対して、一態様によれば、ワクチンは9歳以上、例えは10～13歳のような、10～15歳の思春期の少女へのワクチン接種に用いられる。しかしながら、15歳を越える、年齢がより上の少女および成人女性にもワクチン接種されてよい。同様に、ワクチンは2～12歳のようなより若い年齢群にも投与されてよい。ワクチンはまた、異常なバップスメアを伴う、もしくはHPVによる病変部の除去のための外科手術後の女性、またはHPV癌型に対して血清反応陰性およびDNA陰性の者にも投与されてよい。

【0060】

一態様によれば、本明細書に記載されるワクチンおよび方法は、以下の年齢区分:9～25歳、10～25歳、9～19歳、10～19歳、9～14歳、10～14歳、15～19歳、20～25歳、14歳以下、19歳以下、25歳以下の1以上である女性に使用される。

40

【0061】

本明細書に記載されるワクチンおよび方法は、男性または少年に使用できる。

【0062】

本出願中の特許出願および付与された特許を含む全ての参考文献による教示は、引用することにより本明細書の一部とされる。

【実施例】

【0063】

実施例1

50

H P V 1 6 / 1 8 L 1 V L P の調製

H P V 1 6 、 H P V 1 8 、 H P V 3 3 、 および H P V 5 8 L 1 V L P の產生は、標準的なプロトコルを用いて行われた。例えば国際出願第 9 9 1 3 0 5 6 号を参照されたい。

## 【 0 0 6 4 】

各 L 1 タンパク質をコードする H P V L 1 遺伝子は、各 L 1 タンパク質の C 末端に最初に存在する核移行および D N A 結合パターンを除去するため、バキュロウイルス発現ベクター内へのクローニング前にその 3' 末端を欠失させた。標準的な遺伝子操作により、C 末端切断型遺伝子がクローニングされた ( H P V 1 6 および 1 8 それぞれに対し、3 4 および 3 5 アミノ酸の C 末端欠失)。本明細書で用いる H P V 1 6 および 1 8 L 1 切断のアミノ酸配列が記載される ( それぞれ配列番号 1 および 2 として )。 10

## 【 0 0 6 5 】

H P V 1 6 および 1 8 切断型 L 1 タンパク質は、興味ある H P V 1 6 / 1 8 L 1 遺伝子をコードする組み換えバキュロウイルスを感染させた ( M O I は 0 . 5 ) イラクサギンウワバ ( High Five ( 商標 ) ) 細胞に発現させた ( 密度は ~ 2 0 0 0 0 0 0 細胞 / m l )。細胞は、感染後おおよそ 7 2 ~ 9 6 時間で回収した。

## 【 0 0 6 6 】

細胞の回収 / 抗原の抽出

濃縮、抽出、浄化の 3 工程による過程で、 H i 5 細胞から抗原 ( L 1 - 1 6 / 1 8 ) を抽出した。濃縮工程により培地の 9 0 % までが除去され、これは遠心分離により行われた。抽出工程は低張緩衝液 ( トリス 2 0 m M 、 p H 8 . 5 ) を用いて行われた。抽出を行うために、培養量に等しい量が用いられた。円滑な攪拌下で、最低でも 3 0 分間接触させた。浄化は接線流濾過により行われた。 20

## 【 0 0 6 7 】

精製

精製過程は室温にて行った。 V L P 形成を阻止するため、抽出物に - メルカプトエタノール ( B M E ) ( 4 % w / w ) を加えた。

## 【 0 0 6 8 】

使用したすべての緩衝液は 0 . 2 2  $\mu$  m のフィルターにより濾過した。各精製を行う前にゲルマトリックスを消毒し、サンプルを負荷する前に適切な緩衝液で平衡化した。 30

## 【 0 0 6 9 】

精製の型は、 H P V 1 6 および H P V 1 8 からの別々の L 1 精製に対して示される。これらのスキームは大まかには同様であり、以下の工程 :

陰イオン交換クロマトグラフィー ( ジメチルアミノエチル - D M A E ) 、

陰イオン交換クロマトグラフィー ( トリメチルアミノエチル - T M A E ) 、

ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、

ナノ濾過 ( Planova ) 、

限外濾過、

H P V 1 8 に対しては疎水性相互作用クロマトグラフィー ( オクチルセファロースを使用 ) 、また H P V 1 6 に対しては陰イオン交換クロマトグラフィー ( D E A E ) ; および濾過滅菌 40

を含む。

## 【 0 0 7 0 】

L 1 - 1 8 抗原の精製陰イオン交換クロマトグラフィー D M A E

浄化した抽出物 ( ~ 1 5 0  $\mu$  g / m l の L 1 タンパク質を含む、 ~ 1 m g / m l 濃度のタンパク質 ) を陰イオン交換カラム ( ジメチルアミノエチル ) へ加えた。溶出を緩衝液 ( トリス 2 0 m M | N a C l 2 0 0 m M | 4 % - メルカプトエタノール B M E ) 、 p H 7 . 9 ± 0 . 2 により行った。抗原を約 5 カラム容積で溶出し、溶出特性を 2 8 0 n m でモニターした。 50

## 【0071】

陰イオン交換クロマトグラフィー TMAE

第1工程の溶出液を1容積のH<sub>2</sub>O/BME 4%により希釈した。希釈した溶出液を、次に第2の陰イオン交換カラム(トリメチルアミノエチル)へ加えた。

## 【0072】

溶出を緩衝液(20mMトリス|NaCl 200mM|4%BME)、pH7.9±0.2により行った。抗原を約4カラム容積で溶出し、溶出特性を280nmでモニターした。

## 【0073】

ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー

10

TMAE工程の溶出液をヒドロキシアパタイト(HA)カラムに加えた。

## 【0074】

サンプルを加えた後、ゲルを約2.5カラム容積の緩衝液(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 100mM|NaCl 30mM|4%BME)、pH6.0±0.2により溶出した。

## 【0075】

ナノ濾過(Planova)

HA溶出液を、以下の条件:緩衝液(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 25mM|NaCl 10mM|4%BME)、pH7.5±0.2、になるように希釈した。

## 【0076】

次にこれを、0.2μmプレフィルターおよび0.12m<sup>2</sup> Planova 15Nフィルターにより連続的に濾過した。濾過を200mbar±20mbarの定圧にて行った。

20

## 【0077】

限外濾過

限外濾過は、ポリエーテルスルホン膜(Centramateカセット 0.1m<sup>2</sup>、100kD)を備えた接線流限外濾過システムにより行った。

## 【0078】

Planova溶出液を、以下の条件:緩衝液(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 100mM|NaCl 30mM|4%BME)、pH6.0±0.2、になるように処理し;次にこれをシステムに負荷し、5倍に濃縮して、出発容積が~10の緩衝液(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20mM|NaCl 500mM)、pH6.0±0.2の持続的注入により透析濾過した。

30

## 【0079】

疎水性相互作用クロマトグラフィー(オクチルセファロース)

限外濾過透過液をオクチルセファロースカラムに加えた。

## 【0080】

このクロマトグラフィー工程は、約5カラム容積の緩衝液(Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 20mM|NaCl 500mM)、pH6.0±0.2によるネガティブモードにて行った。

## 【0081】

濾過滅菌

精製されたL1-18抗原溶液を、0.22μm膜を用いる濾過により滅菌した。

## 【0082】

40

L1-16抗原の精製陰イオン交換クロマトグラフィー DMAE

浄化した抽出物を陰イオン交換カラム(ジメチルアミノエチル)へ加えた。

## 【0083】

溶出を緩衝液(トリス20mM|NaCl 180mM|4%BME)、pH7.9±0.2により行った。抗原を約4カラム容積で溶出し、溶出特性を280nmでモニターした。

## 【0084】

陰イオン交換クロマトグラフィー TMAE

第1工程の溶出液を1容積のH<sub>2</sub>O/BME 4%により希釈した。希釈した溶出液を

50

、次に第2の陰イオン交換カラム（トリメチルアミノエチル）へ加えた。

【0085】

溶出を緩衝液（20 mMトリス | NaCl 180 mM | 4% BME）、pH 7.9 ± 0.2により行った。抗原を約5カラム容積で溶出し、溶出特性を280 nmでモニターした。

【0086】

ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー（HA）

TMAE工程の溶出液をHAカラムに加えた。

【0087】

サンプルを加えた後、ゲルを約3カラム容積の緩衝液（NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 100 mM | NaCl 30 mM | 4% BME）、pH 6.0 ± 0.2により溶出した。

【0088】

ナノ濾過（Planova）

HA溶出液を、以下の条件：緩衝液（NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 25 mM | NaCl 10 mM | 4% BME）、pH 7.5 ± 0.2、になるように希釈した。

【0089】

次にこれを、0.2 μmプレフィルターおよび0.12 m<sup>2</sup> Planova 15Nフィルターにより連続的に濾過した。濾過を200 mbar ± 20 mbarの定圧にて行った。

【0090】

限外濾過

20

限外濾過は、ポリエーテルスルホン膜（Centramateカセット 0.1 m<sup>2</sup>、100 kD）を備えた接線流限外濾過システムにより行った。

【0091】

Planova溶出液を、以下の条件：緩衝液（NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 100 mM | NaCl 30 mM | 4% BME）、pH 6.0 ± 0.2、になるように処理し；次にこれをシステムに負荷し、5倍に濃縮して、出発容積が～10の緩衝液（NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM | NaCl 500 mM）、pH 6.0 ± 0.2の持続的注入により透析濾過した。

【0092】

陰イオン交換クロマトグラフィー D E A E

30

限外濾過溶出液を、平衡緩衝液（Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM | NaCl 250 mM）、pH 6.0 ± 0.2の伝導率に調節し、陰イオン交換カラム（ジエチルアミノエチル）へ加えた。

【0093】

溶出を緩衝液（NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM | NaCl 500 mM）、pH 6.0 ± 0.2により行った。抗原を約3カラム容積で溶出し、溶出特性を280 nmでモニターした。

【0094】

濾過滅菌

40

精製されたL1-16抗原溶液を、0.22 μm膜を用いる濾過により滅菌した。

【0095】

実施例2-2 用量スケジュール（0.2ヶ月または0.6ヶ月）により筋肉内投与されたHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの安全性および免疫原性を、標準的な3用量スケジュールによるGlaxoSmithKline BiologicalのHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンと比較して評価するための、9～25歳の健常女性における第1相/第2相の、部分的盲検の、無作為化された、多施設の、年齢層別化された、用量範囲治験。

【0096】

主要目的（免疫原性）：

免疫原性

・異なる投薬量（各HPV抗原の20または40 μg）および異なるスケジュール（0

50

. 2 または 0 . 6 ヶ月 ) により投与された最後の用量から 1 ヶ月後の H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの免疫原性を、 3 用量スケジュール ( 0 、 1 、 6 ヶ月 ) により投与された標準的な H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンに比較して評価する。

【 0 0 9 7 】

副次目的(免疫原性) :

以下の 3 目的について評価した :

・ 免疫原性に対する最初の副次目的は :

異なる投薬量 ( 各 H P V 抗原の 2 0 または 4 0  $\mu$  g ) および異なるスケジュール ( 0 . 2 および 0 . 6 ヶ月 ) により 9 ~ 1 4 歳の年齢層に投与された H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの 2 用量スケジュールに対する抗体反応の非劣性を、 1 5 ~ 2 5 歳 ( 有効性が実証されている年齢群 ) の被験者における標準的な 3 用量スケジュールに比較して、ワクチンの最後の用量から 1 ヶ月後に実証することであった。

【 0 0 9 8 】

非劣性に用いられる基準 :

非劣性は、 1 5 ~ 2 5 歳の被験者における H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの標準的な 3 用量スケジュールと 9 ~ 1 4 歳の年齢層における 2 用量スケジュールの間で、幾何平均力価 ( G M T ) 比の 9 5 % 信頼区間 ( C I ) の上限が 2 未満である場合に実証された。

【 0 0 9 9 】

20

・ 評価される次の副次目的 :

異なる投薬量 ( 各 H P V 抗原の 2 0 または 4 0  $\mu$  g ) および異なるスケジュール ( 0 . 2 または 0 . 6 ヶ月 ) により 1 5 ~ 1 9 歳の年齢層に投与された H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの 2 用量スケジュールに対する抗体反応の非劣性を、 1 5 ~ 2 5 歳の被験者における標準的な 3 用量スケジュールに比較して、ワクチンの最後の用量から 1 ヶ月後に実証すること。

【 0 1 0 0 】

非劣性に用いられる基準 :

非劣性は、 1 5 ~ 2 5 歳の被験者における H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの標準的な 3 用量スケジュールと 1 5 ~ 1 9 歳の年齢層における 2 用量スケジュールの間で、 G M T 比の 9 5 % C I の上限が 2 未満である場合に実証された。

30

【 0 1 0 1 】

・ 評価される第 3 の副次目的 :

異なる投薬量 ( 各 H P V 抗原の 2 0 または 4 0  $\mu$  g ) および異なるスケジュール ( 0 . 2 または 0 . 6 ヶ月 ) により 2 0 ~ 2 5 歳の年齢層に投与された H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの 2 用量スケジュールに対する抗体反応の非劣性を、 1 5 ~ 2 5 歳の被験者における標準的な 3 用量スケジュールに比較して、ワクチンの最後の用量から 1 ヶ月後に実証すること。

【 0 1 0 2 】

40

非劣性に用いられる基準 :

非劣性は、 1 5 ~ 2 5 歳の被験者における H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの標準的な 3 用量スケジュールと 2 0 ~ 2 5 歳の年齢層における 2 用量スケジュールの間で、 G M T 比の 9 5 % C I の上限が 2 未満である場合に実証された。

【 0 1 0 3 】

・ 免疫原性に対する上記副次目的のいずれも実証されない場合、以下の目的について評価される :

ワクチンの最後の用量から 1 ヶ月後に各年齢層内で、各 2 用量スケジュール群および標準的な 3 用量スケジュールの間での抗体反応の対比較を試験すること。

【 0 1 0 4 】

延長された追跡期間 ( 1 2 ヶ月、 1 8 ヶ月、 および 2 4 ヶ月目 ) に、各年齢層において

50

、全ての用量スケジュールおよびHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの投薬量に対する抗体反応を評価すること。

【0105】

治験計画

・実験計画：第1相／第2相の、部分的盲検の、対照の、無作為化された、年齢層別化された、平行する4群による試験。各群は3年齢層：9～14、15～19、および20～25歳へ層別化した。

【0106】

・処置群：4群はHPV-16/18 L1 VLP AS04を、異なる投薬量（各HPV抗原の20μgまたは40μg）および異なるスケジュール（0, 2ヶ月、0, 6ヶ月、または0, 1, 6ヶ月）により投与された：

【0107】

【表1】

表1

群	略記	HPV-16/18 投薬量(μg/μg)	スケジュール	年齢層(歳)
40/40 M0,2	V40_02	40/40	0,2-ヶ月	9 - 14
				15 - 19
				20 - 25
40/40 M0,6	V40_06	40/40	0,6-ヶ月	9 - 14
				15 - 19
				20 - 25
20/20 M0,6	V20_06	20/20	0,6-ヶ月	9 - 14
				15 - 19
				20 - 25
20/20 M0,1,6	HPV	20/20	0,1,6-ヶ月	9 - 14
				15 - 19
				20 - 25

【0108】

・試験は、2用量スケジュール群（40/40 M0,2；40/40 M0,6、および20/20 M0,6）では観察者盲検であり、標準的な3用量スケジュール群（20/20 M0,1,6）ではオープンであった。

【0109】

・ワクチン接種スケジュール：

・40/40 M0,2群：HPV-16/18 L1 VLP（40μg/40μg）AS04ワクチンの2用量を0および2ヶ月目に投与\*。

・40/40 M0,6および20/20 M0,6群：HPV-16/18 L1 VLP（40μg/40μgまたは20μg/20μg）AS04ワクチンの2用量を0および6ヶ月目に投与\*。

\*これらの群における盲検のため、6ヶ月（40/40 M0,2群）または2ヶ月（40/40 M0,6および20/20 M0,6群）目にプラセボ[A1(OH)3]投与が必要とされた。

・20/20 M0,1,6群：HPV-16/18 L1 VLP（20μg/20μg）AS04ワクチンの3用量を0、1、および6ヶ月目に投与。

【0110】

・治験来院：被験者が割り当てられた群により、一被験者あたり7（3用量スケジュール群）または8（2用量スケジュール群）回来院した。

・2用量スケジュール群：血液サンプルが来院1（0ヶ月）、来院3（3ヶ月）、および来院5（7ヶ月）で採取され、来院6（12ヶ月）、来院7（18ヶ月）、および来院

10

20

30

40

50

8 (24ヶ月)で採取され得る。

・3用量スケジュール群：血液サンプルが来院1(0ヶ月)および来院4(7ヶ月)で採取され、来院5(12ヶ月)、来院6(18ヶ月)、および来院7(24ヶ月)で採取され得る。

【0111】

・コントロール：15～25歳の被験者(15～19および20～25歳の年齢層のグループ)へ、GSK BiologicalのHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンを0ヶ月、1ヶ月、および6ヶ月目に投与した。

【0112】

被験者数：

10

計画：約960被験者：一群あたり約240被験者、および一年齢層あたり約80被験者。

登録：961被験者が治験に登録された。

完了：922被験者(40/40 M0, 2、40/40 M0, 6、20/20 M0, 6、および標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチン群において、それぞれ231、228、229、および234被験者)が、治験の有効な相を完了した。

安全性：ワクチン接種されたコホートの総数：960被験者(40/40 M0, 2、40/40 M0, 6、20/20 M0, 6、および標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチン群において、それぞれ240、241、240、および239被験者)。

免疫原性：ATPコホート：843被験者(40/40 M0, 2、40/40 M0, 6、20/20 M0, 6、および標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチン群において、それぞれ224、206、205、および208被験者)。

【0113】

包含の判断および基準：

・彼らおよび／または彼らの両親がプロトコルの要求に従うことができ、かつ従うであろうと治験責任医師が考えた被験者。

・最初のワクチン接種時に9ないし25歳である女性被験者。

・登録前に被験者から文書によるインフォームドコンセント／アセントを得たこと。

・病歴および病歴志向性の臨床検査により確立された健常被験者。

被験者には出産の可能性が無いことを条件とした。

【0114】

治験ワクチン

ワクチン接種スケジュール／部位：

・ワクチンは筋肉内(IM)投与された。

【0115】

ワクチン組成物／用量：

・40/40 M0, 2およびM0, 6群：注射のための各用量(0, 5mL)は、40 μg HPV-16 L1タンパク質、40 μg HPV-18 L1タンパク質、500 μg 3-O-デスアシル-4'-モノホスホリルリピドA(MPL)、500 μg 水酸化アルミニウム[A1(OH)<sub>3</sub>]、180 mM NaCl、8 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>・2H<sub>2</sub>O、および全量0.5mLとするための水を含んだ。

・20/20 M0, 6群：注射のための各用量(0, 5mL)は、20 μg HPV-16 L1タンパク質、20 μg HPV-18 L1タンパク質、50 μg MPL、500 μg A1(OH)<sub>3</sub>、150 mM NaCl、8 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>・2H<sub>2</sub>O、全量0.5mLとするための水を含んだ。

・プラセボ：各用量(0.5mL)は、500 μg A1(OH)<sub>3</sub>、150 mM NaCl、8 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>・2H<sub>2</sub>O、全量0.5mLとするための水を含んだ。

【0116】

30

40

50

参照ワクチン：

## ワクチン接種スケジュール／部位：

・ 20 / 20 M0, 1, 6 群：3 用量のHPV-16 / 18 L1 VLP (20 μg / 20 μg) AS04 ワクチンを、0、1、および6ヶ月目に投与した。

## 【0117】

## ワクチン組成物／用量：

・ 20 / 20 M0, 1, 6 群：HPV-16 / 18 L1 VLP AS04 ワクチンの注射のための各用量 (0, 5 mL) は、20 μg HPV-16 L1 VLP、20 μg HPV-18 L1 VLP、50 μg MPL、500 μg Al(OH)<sub>3</sub>、4.4 mg NaCl、0.624 mg NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O、および水を含んだ。

## 【0118】

評価基準

## 共同主要評価項目：

免疫原性：異なる投薬量（各HPV型の20または40 μg）および異なるスケジュール（0, 2、または0, 6、または0, 1, 6ヶ月）により投与されたワクチンの最後の用量から1ヶ月後に、HPV-16およびHPV-18抗体価（ELISAによる）を評価した。

## 【0119】

安全性：それぞれの、およびいずれのワクチン接種から7日以内（0～6日）の、応答型の局所および全身症状の発生、強度、およびワクチン接種に対する因果関係。

20

## 【0120】

## 副次的評価項目：

## 免疫原性

・全ての治験群および全ての年齢層において、ワクチンまたはプラセボの最後の用量から1ヶ月後（7ヶ月目）に、HPV-16およびHPV-18抗体価（ELISAによる）を評価した。

・2用量スケジュール群において、ワクチンまたはプラセボの第2用量から1ヶ月後（3ヶ月目）に、HPV-16およびHPV-18抗体価（ELISAによる）を評価した。

30

・延長された追跡期間（12ヶ月、18ヶ月、および24ヶ月目）に、HPV-16およびHPV-18抗体価（ELISAによる）および血清転換状態を評価した。

## 【0121】

## 免疫原性の分析：

免疫原性の第1の分析はATPコホートに基づいた。

血液サンプルの結果が入手可能であった各時点における各群に対して：

・前ワクチン接種状態あたりの抗HPV-16および抗HPV-18の血清陽性率（正確な95%CIによる）を算出した。

・前ワクチン接種状態あたりの、95%CIによる抗HPV-16および抗HPV-18のGMTおよび抗体価の範囲を表にした。

40

・有効なワクチンの最後の用量から1ヶ月後の抗HPV-16および抗HPV-18抗体価の分布を、最初に血清陰性であった被験者のサブコホートに対する逆累積分布曲線を用いて表示した。

## 【0122】

## 主要目的の分析：

対数10による力価を反応変数として用い、抗HPV-16および抗HPV-18に対して別々に二元配置ANOVAモデルを適用した。このモデルは固定因子として年齢、群、および年齢による群化の交互作用を含んだ。交互作用項（年齢による群化）は10%において試験した。年齢による群化の交互作用項が10%において有意ではなかった場合、全ての年齢層にわたってさらなる推定を導いた。Dunnettの多重比較を行った。交互作用

50

が 10 %において有意であった場合、年齢層による 2 用量スケジュール群と 3 用量標準スケジュール群それぞれの間で対比較を行った。

#### 【 0 1 2 3 】

対数 10 による力価を反応変数として用い、年齢層により抗 H P V - 1 6 および抗 H P V - 1 8 に対して別々に一元配置 A N O V A モデルを適用した。このモデルは固定因子として群を含み、Dunnett の多重比較を行った。

#### 【 0 1 2 4 】

##### 副次目的の分析

以下の目的を連続的に評価した：

異なる投薬量（各 H P V 抗原の 2 0 または 4 0  $\mu$  g ）および異なるスケジュール（0.2 および 0.6 ヶ月）により 9 ~ 14 歳の年齢層に投与された H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの 2 用量スケジュールに対する抗体反応の非劣性が、15 ~ 25 歳の被験者における標準的な 3 用量スケジュールに比較して、ワクチンの最後の用量から 1 ヶ月後に、15 ~ 25 歳の被験者における H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの標準的な 3 用量スケジュールと 9 ~ 14 歳の年齢層における 2 用量スケジュールの間で G M T 比の 95 % C I の上限が 2 未満である場合に実証された。

#### 【 0 1 2 5 】

第 2 の副次目的、すなわち異なる投薬量（各 H P V 抗原の 2 0 または 4 0  $\mu$  g ）および異なるスケジュール（0.2 または 0.6 ヶ月）により 15 ~ 19 歳の年齢層に投与された H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの 2 用量スケジュールに対する抗体反応の非劣性が、15 ~ 25 歳の被験者における標準的な 3 用量スケジュールに比較して、ワクチンの最後の用量から 1 ヶ月後に、15 ~ 25 歳の被験者における H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの標準的な 3 用量スケジュールと 15 ~ 19 歳の年齢層における 2 用量スケジュールの間で G M T 比の 95 % C I の上限が 2 未満である場合に実証された。

#### 【 0 1 2 6 】

第 3 の副次目的、すなわち異なる投薬量（各 H P V 抗原の 2 0 または 4 0  $\mu$  g ）および異なるスケジュール（0.2 または 0.6 ヶ月）により 20 ~ 25 歳の年齢層に投与された H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの 2 用量スケジュールに対する抗体反応の非劣性が、15 ~ 25 歳の被験者における標準的な 3 用量スケジュールに比較して、ワクチンの最後の用量から 1 ヶ月後に、15 ~ 25 歳の被験者における H P V - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンの標準的な 3 用量スケジュールと 20 ~ 25 歳の年齢層における 2 用量スケジュールの間で G M T 比の 95 % C I の上限が 2 未満である場合に実証された。

#### 【 0 1 2 7 】

免疫原性に対する上記副次目的のいずれも実証されない場合、ワクチンの最後の用量から 1 ヶ月後に各年齢層内で、各 2 用量スケジュール群および標準的な 3 用量スケジュールの間での抗体反応の対比較が Dunnett 法を用いて試験された。

#### 【 0 1 2 8 】

##### 結果

##### 免疫原性

免疫原性の主要分析を A T P ( according to protocol : プロトコル尊守 ) コホートについて行った。 A T P 分析を補うため、全ワクチン接種コホートについて副次的分析を行った。

#### 【 0 1 2 9 】

##### プロトコル尊守の分析

概して 730 ( 86.6 % ) および 734 ( 87.1 % ) 被験者が、 H P V - 1 6 および H P V - 1 8 それぞれに対するベースラインの血清陰性であった。

#### 【 0 1 3 0 】

ベースラインの血清状態および群別の、 H P V - 1 6 抗体価に対する血清陽性率ならび

10

20

30

40

50

にGMTを表2に見出すことができる。年齢層別化されたデータを表3に示す。全ての群における全ての被験者がワクチン接種コースの1ヶ月後に血清陽性であった(3ヶ月目[40/40 M0, 2群における、用量II後1ヶ月]および7ヶ月目[40/40 M0, 6および20/20 M0, 6群における、用量II後1ヶ月、ならびに標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチン群における用量II後1ヶ月])。全ての被験者は、3ヶ月後(40/40 M0, 6および20/20 M0, 6群における、用量I後1ヶ月)にもまた血清陽性であった。20/20 M0, 6および40/40 M0, 6群において、7ヶ月目に最初は血清陰性であった被験者、および3ヶ月目に最初は血清陽性であった被験者における、抗HPV-16のより高い力価について測定した。

10

【0131】

【表2】

**表2 抗HPV-16抗体価に対する群別の血清陽性率および幾何平均力価(GMT)  
T) (免疫原性に対するATPコホート)**

抗体	群	前ワクチン接種状態	時期	>= 8 ELU/ML				GMT					
				N	n	95% CI		値	95% CI		Min	Max	
						LL	UL		LL	UL			
HPV-16	V40_02	全 (Total)	PRE	224	23	10.3	6.6	15.0	5.1	4.6	5.6	<8.0	413.0
			M3	224	224	100	98.4	100	5844.6	5259.6	6494.7	233.0	45534.0
	V40_06	全	PRE	204	31	15.2	10.6	20.9	6.0	5.1	7.1	<8.0	1006.0
			M7	204	204	100	98.2	100	10500.9	9356.9	11784.8	1211.0	57135.0
	V20_06	全	PRE	204	26	12.7	8.5	18.1	5.5	4.8	6.2	<8.0	1259.0
			M7	204	204	100	98.2	100	7741.6	6868.2	8726.1	603.0	47872.0
	HPV	全	PRE	208	30	14.4	9.9	19.9	5.6	4.9	6.4	<8.0	745.0
			M7	208	208	100	98.2	100	13045.3	11211.4	15179.2	154.0	149951.0

20

【0132】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

30

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMT = 全ての被験者について算出された幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

n / % = 特定範囲内の力価を示す被験者の数 / パーセンテージ

95% CI = 95% 信頼区間 ; LL = 下限、UL = 上限

MIN / MAX = 最小 / 最大

PRE = 前ワクチン接種

【0133】

【表3】

**表3 抗HPV-16抗体価に対する年齢層別、および群別の血清陽性率および幾何平均力価(GMT) (免疫原性に対するATPコホート)**

抗体	群	亚群	前ワクチン接種状態	時期	>= 8 ELU/ML			GMT						
					N	n	%	95% CI		95% CI		Min	Max	
								LL	UL	値	LL			
HPV-16	V40_02	9-14	全	PRE	77	2	2.6	0.3	9.1	4.2	3.9	4.4	<8.0	22.0
				M3	77	77	100	95.3	100	7391.6	6223.4	8779.1	966.0	45534.0
				PRE	73	3	4.1	0.9	11.5	4.3	4.0	4.7	<8.0	36.0
		15-19	全	M3	73	73	100	95.1	100	5254.5	4358.2	6335.1	233.0	32270.0
				PRE	74	18	24.3	15.1	35.7	7.4	5.5	9.8	<8.0	413.0
	V40_06	9-14	全	M3	74	74	100	95.1	100	5084.4	4224.7	6118.9	668.0	22930.0
				PRE	62	1	1.6	0.0	8.7	4.2	3.8	4.5	<8.0	47.0
				M7	62	62	100	94.2	100	15028.4	12611.3	17908.6	2713.0	57135.0
		15-19	全	PRE	74	8	10.8	4.8	20.2	5.3	4.2	6.8	<8.0	900.0
				M7	74	74	100	95.1	100	10818.7	8979.8	13034.2	1425.0	42798.0
HPV	V20_06	20-25	全	PRE	68	22	32.4	21.5	44.8	9.6	6.6	14.0	<8.0	1006.0
				M7	68	68	100	94.7	100	7331.4	5965.2	9010.4	1211.0	48115.0
				PRE	69	4	5.8	1.6	14.2	4.3	4.0	4.7	<8.0	33.0
		9-14	全	M7	69	69	100	94.8	100	11058.6	9273.8	13186.7	2687.0	45919.0
				PRE	70	8	11.4	5.1	21.3	5.3	4.2	6.6	<8.0	1259.0
	HPV	15-19	全	M7	70	70	100	94.9	100	7869.6	6488.9	9543.9	1290.0	47872.0
				PRE	65	14	21.5	12.3	33.5	7.4	5.4	10.1	<8.0	337.0
				M7	65	65	100	94.5	100	5209.2	4166.5	6512.7	603.0	26064.0
		20-25	全	PRE	75	8	10.7	4.7	19.9	4.6	4.2	5.0	<8.0	26.0
				M7	75	75	100	95.2	100	22066.3	18140.7	26841.2	3932.0	149951.0
	9-14	全	全	PRE	66	6	9.1	3.4	18.7	5.1	4.1	6.3	<8.0	742.0
				M7	66	66	100	94.6	100	12817.4	9723.2	16896.2	423.0	148276.0
	15-19	全	全	PRE	67	16	23.9	14.3	35.9	7.7	5.5	10.9	<8.0	745.0
				M7	67	67	100	94.6	100	7370.0	5673.6	9573.6	154.0	125818.0

【0134】

V40\_02 = HPV-16 / 18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

30

V40\_06 = HPV-16 / 18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16 / 18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16 / 18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

9 - 14 = 9ないし14歳

15 - 19 = 15ないし19歳

20 - 25 = 20ないし25歳

GMT = 全ての被験者について算出された幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

n / % = 特定範囲内の力価を示す被験者の数 / パーセンテージ

95%CI = 95%信頼区間 ; LL = 下限、UL = 上限

40

MIN / MAX = 最小 / 最大

PRE = 前ワクチン接種

【0135】

【表4】

**表4 抗HPV-18抗体価に対する群別の血清陽性率および幾何平均力値(GMT) (免疫原性に対するATPコホート)**

抗体	群	前ワクチン接種状態	時期	>=7 ELU/ML				GMT					
				N	n	%	95% CI		value	95% CI		Min	Max
							LL	UL		LL	UL		
HPV-18	V40_02	全	PRE	223	31	13.9	9.6	19.1	4.5	4.1	5.0	<7.0	510.0
			M3	223	223	100	98.4	100	3543.2	3126.6	4015.3	122.0	33321.0
	V40_06	全	PRE	206	22	10.7	6.8	15.7	4.3	3.9	4.8	<7.0	387.0
			M7	206	206	100	98.2	100	5997.5	5310.9	6772.8	412.0	91976.0
	V20_06	全	PRE	204	28	13.7	9.3	19.2	4.4	4.0	4.9	<7.0	141.0
			M7	204	204	100	98.2	100	4811.4	4282.7	5405.3	163.0	36047.0
	HPV	全	PRE	208	26	12.5	8.3	17.8	4.3	4.0	4.7	<7.0	161.0
			M7	208	208	100	98.2	100	5087.1	4460.2	5802.1	391.0	84753.0

【0136】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

n / % = 特定範囲内の力値を示す被験者の数 / パーセンテージ

95% CI = 95% 信頼区間 ; LL = 下限、UL = 上限

MIN / MAX = 最小 / 最大

PRE = 前ワクチン接種

【0137】

【表5】

**表5 抗HPV-18抗体価に対する年齢層別、および群別の血清陽性率および幾何平均力価(GMT) (免疫原性に対するATPコホート)**

抗体	群	亜群	前ワクチン接種状態	時期	>=7 ELU/ML				GMT					
					95% CI				value	95% CI		Min	Max	
					N	n	%	LL		LL	UL			
HPV-18	V40_02	9-14	全	PRE	77	7	9.1	3.7	17.8	4.0	3.6	4.4	<7.0	24.0
				M3	77	77	100	95.3	100	4990.8	4187.3	5948.6	562.0	33045.0
				PRE	73	5	6.8	2.3	15.3	4.0	3.5	4.5	<7.0	114.0
		15-19	全	M3	73	73	100	95.1	100	3188.3	2550.3	3985.9	148.0	33321.0
				PRE	73	19	26.0	16.5	37.6	5.8	4.6	7.5	<7.0	510.0
				M3	73	73	100	95.1	100	2743.4	2167.5	3472.3	122.0	19057.0
	V40_06	9-14	全	PRE	64	2	3.1	0.4	10.8	3.6	3.4	3.9	<7.0	22.0
				M7	64	64	100	94.4	100	8085.8	6654.5	9825.0	1073.0	60059.0
				PRE	74	5	6.8	2.2	15.1	4.0	3.5	4.7	<7.0	387.0
		15-19	全	M7	74	74	100	95.1	100	6170.1	5046.8	7543.5	412.0	91976.0
				PRE	68	15	22.1	12.9	33.8	5.4	4.3	6.9	<7.0	329.0
				M7	68	68	100	94.7	100	4389.6	3525.6	5465.4	619.0	34350.0
	V20_06	9-14	全	PRE	69	5	7.2	2.4	16.1	3.8	3.5	4.1	<7.0	44.0
				M7	69	69	100	94.8	100	5630.7	4772.1	6643.7	1094.0	36047.0
				PRE	69	6	8.7	3.3	18.0	4.2	3.6	4.8	<7.0	76.0
		15-19	全	M7	69	69	100	94.8	100	5039.3	4283.4	5928.5	1406.0	34562.0
				PRE	66	17	25.8	15.8	38.0	5.5	4.4	7.0	<7.0	141.0
				M7	66	66	100	94.6	100	3889.2	2980.9	5074.3	163.0	24791.0
	HPV	9-14	全	PRE	75	7	9.3	3.8	18.3	4.0	3.6	4.5	<7.0	43.0
				M7	75	75	100	95.2	100	7192.9	5952.6	8691.6	1313.0	37491.0
				PRE	66	5	7.6	2.5	16.8	3.8	3.5	4.2	<7.0	17.0
		15-19	全	M7	66	66	100	94.6	100	4907.0	3780.8	6368.7	391.0	84753.0
				PRE	67	14	20.9	11.9	32.6	5.2	4.2	6.6	<7.0	161.0
				M7	67	67	100	94.6	100	3576.8	2886.5	4432.2	709.0	48127.0

【0138】

V40\_02 = HPV-16/18(40, 40) AS04 0, 2ヶ月

30

V40\_06 = HPV-16/18(40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18(20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18(20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

9-14 = 9ないし14歳

15-19 = 15ないし19歳

20-25 = 20ないし25歳

GMT = 全ての被験者について算出された幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

n / % = 特定範囲内の力価を示す被験者の数 / パーセンテージ

95%CI = 95%信頼区間 ; LL = 下限、UL = 上限

40

MIN / MAX = 最小 / 最大

PRE = 前ワクチン接種

【0139】

図1および図2に、HPVワクチンの最後の用量から1ヶ月後の抗HPV-16および抗HPV-18抗体価に対するGMTを、ワクチン接種前に血清陰性であった被験者について年齢層別および群別に図示する。両抗原に対して年齢の関数としてのGMTの減少がみられ、これはHPV-16よりもHPV-18あまり顕著ではなかった。

【0140】

推論分析

1. 主要な免疫原性の目的

50

この治験の主要目的は、異なる投薬量（各HPV抗原の20または40μg）および異なるスケジュール（0.2または0.6ヶ月）により投与された最後の用量から1ヶ月後のHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの免疫原性を、3用量スケジュール（0、1、6ヶ月）により投与された標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンに比較して評価することであった。

## 【0141】

HPV-16

反応変数として力値（対数10）を用いて適用された二元配置ANOVAモデルにより、年齢による群化の交互作用は統計的に有意ではない（p = 0.195）ことが明らかとなつた。群および年齢の効果は有意であった（p < 0.0001）。

10

## 【0142】

各2用量スケジュール群および標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの間で、Dunnett試験を用いて対比較を行つた。95%CIの下限が0.5（2倍の相違）よりも下である場合、標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンは2用量製剤/スケジュールに対して優位であると考えられた。標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンは40/40 M0, 2に対して優位であるが、40/40 M0, 6、および20/20 M0, 6に対してはそうではないことが見出された（表6）。

## 【0143】

各2用量スケジュール群および標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチン群の間の幾何平均比は表7に見出すことができる。

20

## 【0144】

## 【表6】

**表6 抗HPV-16抗体値に対する、各2用量スケジュール群および標準的な3用量スケジュール群の間の対比較（免疫原性に対するATPコホート）**

群	N	調節後の GMT	LL	UL	群	N	調節後の GMT	LL	UL	GMR	LL	UL
V40_02	201	5692.17	5148.24	6293.56	HPV	178	13164.78	11833.99	14645.23	0.43	0.36	0.52
V40_06	173	11203.54	10049.40	12490.23	HPV	178	13164.78	11833.99	14645.23	0.85	0.70	1.03
V20_06	178	8092.90	7275.41	9002.25	HPV	178	13164.78	11833.99	14645.23	0.61	0.51	0.74

30

## 【0145】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMR = 幾何平均比

LL / UL = 95%信頼区間の下限および上限

調節後のGMT = 年齢層において調節されたGMT

## 【0146】

40

【表7】

**表7 抗HPV-16抗体価に対する、各2用量スケジュール群および標準的な3用量スケジュール群の間の幾何平均比(免疫原性に対するATPコホート)**

群	年齢層	N	GMT	LL	UL	群	N	GMT	LL	UL	GMR
V40_02	9-14	75	7441.87	6425.97	8618.37	HPV	67	22261.26	19059.36	26001.07	0.33
V40_02	15-19	70	5153.28	4328.05	6135.85	HPV	60	12857.58	10648.67	15524.69	0.40
V40_02	20-25	56	4809.14	3915.82	5906.24	HPV	51	7971.35	6427.10	9886.64	0.60
V40_06	9-14	61	15304.16	13005.56	18009.02	HPV	67	22261.26	19059.36	26001.07	0.69
V40_06	15-19	66	11060.88	9241.36	13238.65	HPV	60	12857.58	10648.67	15524.69	0.85
V40_06	20-25	46	8307.43	6622.15	10421.61	HPV	51	7971.35	6427.10	9886.64	1.05
V20_06	9-14	65	11066.95	9452.72	12956.84	HPV	67	22261.26	19059.36	26001.07	0.50
V20_06	15-19	62	8442.27	7013.37	10162.29	HPV	60	12857.58	10648.67	15524.69	0.66
V20_06	20-25	51	5673.17	4574.13	7036.27	HPV	51	7971.35	6427.10	9886.64	0.71

V40\_02 = HPV-16 / 18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16 / 18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16 / 18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16 / 18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMR = 幾何平均比

LL / UL = 95%信頼区間の下限および上限

【0147】

HPV-18

反応変数として力価(対数10)を用いて適用された二元配置ANOVAモデルにより、年齢による群化の交互作用は統計的に有意ではない( $p = 0.435$ )ことが明らかとなつた。群および年齢の効果は有意であった( $p < 0.0001$ )。

【0148】

各2用量スケジュール群および標準的なHPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンの間で、Dunnett試験を用いて対比較を行つた。95%CIの下限が0.5(2倍の相違)よりも下である場合、標準的なHPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンは2用量製剤/スケジュールに対して優位であると考えられた。標準的なHPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンは、3つの2用量群のいずれに対しても優位であることは見出されなかつた(表8)。

【0149】

各2用量スケジュール群および標準的なHPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチン群の間の幾何平均比は表9に見出すことができる。

【0150】

【表8】

**表8 抗HPV-18抗体価に対する、各2用量スケジュール群および標準的な3用量スケジュール群の間の対比較(免疫原性に対するATPコホート)**

群	N	調節後のGMT	LL	UL	群	N	調節後のGMT	LL	UL	GMR	LL	UL
V40_02	192	3468.22	3120.68	3854.46	HPV	182	5088.91	4566.64	5670.92	0.68	0.56	0.82
V40_06	184	5968.26	5358.51	6647.39	HPV	182	5088.91	4566.64	5670.92	1.17	0.97	1.42
V20_06	176	4638.79	4154.06	5180.09	HPV	182	5088.91	4566.64	5670.92	0.91	0.75	1.11

【0151】

V40\_02 = HPV-16 / 18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16 / 18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16 / 18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16 / 18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

10

20

30

40

50

G M R = 幾何平均比

L L / U L = 95% 信頼区間の下限および上限

調節後の G M T = 年齢層において調節された G M T

【0152】

【表9】

表9 抗HPV-18抗体価に対する、各2用量スケジュール群および標準的な3用量スケジュール群の間の幾何平均比(免疫原性に対するATPコホート)

群	年齢層	N	GMT	LL	UL	GROUP	N	GMT	LL	UL	GMR
V40_02	9-14	70	5095.39	4370.25	5940.83	HPV	68	7398.84	6331.69	8645.84	0.69
V40_02	15-19	68	2986.42	2505.14	3560.16	HPV	61	4845.03	4024.56	5832.77	0.62
V40_02	20-25	54	2741.52	2187.37	3436.04	HPV	53	3676.34	2927.03	4617.47	0.75
V40_06	9-14	62	8155.44	6927.98	9600.39	HPV	68	7398.84	6331.69	8645.84	1.10
V40_06	15-19	69	6161.92	5175.50	7336.34	HPV	61	4845.03	4024.56	5832.77	1.27
V40_06	20-25	53	4230.38	3368.14	5313.34	HPV	53	3676.34	2927.03	4617.47	1.15
V20_06	9-14	64	5509.83	4692.59	6469.39	HPV	68	7398.84	6331.69	8645.84	0.74
V20_06	15-19	63	5141.91	4283.86	6171.83	HPV	61	4845.03	4024.56	5832.77	1.06
V20_06	20-25	49	3523.32	2779.73	4465.83	HPV	53	3676.34	2927.03	4617.47	0.96

10

【0153】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

20

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

G M R = 幾何平均比

L L / U L = 95% 信頼区間の下限および上限

【0154】

2. 免疫原性についての副次目的

HPV-16

9~14歳層に関して、40/40 M0, 2群は、15~25歳の被験者における標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンに対して非劣性であった。

30

15~25歳の被験者における標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンに比較した、40/40 M0, 2群における15~19歳および20~25歳層に関する非劣性についての証拠は見出されなかった。

【0155】

各年齢層に関して、40/40 M0, 6群は、15~25歳の被験者における標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンに対して非劣性であった。

【0156】

20ないし25歳の被験者を除いた各年齢層に関して、20/20 M0, 6は、15~25歳の被験者における標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンに対して非劣性であった(表10ないし表12)。

40

【0157】

【表10】

**表10 異なる投薬量および異なるスケジュールにより9～14歳の年齢層に投与されたHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの2用量スケジュールに対する抗HPV-16力価反応の、15～25歳の被験者における標準的な3用量スケジュールに比較した、有効ワクチンの最後の用量から1ヶ月後の非劣性（免疫原性に対するATPコホート）**

				GMT 比 (HPV / V40_02)		
N	HPV GMT	V40_02		値	95% CI	
		N	GMT		LL	UL
111	10322.0	75	7441.9	1.39	1.03	1.87
				GMT 比 (HPV / V40_06)		
N	HPV GMT	V40_06		値	95% CI	
		N	GMT		LL	UL
111	10322.0	61	15304.2	0.67	0.49	0.92
				GMT 比 (HPV / V20_06)		
N	HPV GMT	V20_06		値	95% CI	
		N	GMT		LL	UL
111	10322.0	65	11066.9	0.93	0.68	1.28

【0158】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMT = 幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

95% CI = GMT比に対する95%信頼区間(ANOVAモデル-合併分散)；

LL = 下限、UL = 上限

【0159】

10

20

30

## 【表11】

表11 異なる投薬量および異なるスケジュールにより15～19歳の年齢層に投与されたHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの2用量スケジュールに対する抗HPV-16力価反応の、15～25歳の被験者における標準的な3用量スケジュールに比較した、有効ワクチンの最後の用量から1ヶ月後の非劣性（免疫原性に対するATPコホート）

				GMT 比 (HPV / V40_02)		
HPV		V40_02		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
111	10322.0	70	5153.3	2.00	1.47	2.73
GMT 比 (HPV / V40_06)						
HPV		V40_06		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
111	10322.0	66	11060.9	0.93	0.68	1.28
GMT 比 (HPV / V20_06)						
HPV		V20_06		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
111	10322.0	62	8442.3	1.22	0.89	1.69

10

20

30

## 【0160】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMT = 幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

95%CI = GMT比に対する95%信頼区間(ANOVAモデル-合併分散)

LL = 下限、UL = 上限

## 【0161】

## 【表12】

表12 異なる投薬量および異なるスケジュールにより20～25歳の年齢層に投与されたHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの2用量スケジュールに対する抗HPV-16力価反応の、15～25歳の被験者における標準的な3用量スケジュールに比較した、有効ワクチンの最後の用量から1ヶ月後の非劣性（免疫原性に対するATPコホート）

				GMT 比 (HPV / V40_02 )		
HPV		V40_02		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
111	10322.0	56	4809.1	2.15	1.53	3.00
			GMT 比 (HPV / V40_06 )			10
HPV		V40_06		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
111	10322.0	46	8307.4	1.24	0.86	1.79
			GMT 比 (HPV / V20_06 )			20
HPV		V20_06		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
111	10322.0	51	5673.2	1.82	1.27	2.61

## 【0162】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMT = 幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

95% CI = GMT 比に対する 95% 信頼区間 (ANOVA モデル - 合併分散)

LL = 下限、UL = 上限

## 【0163】

HPV-18

各年齢層に関して、各2用量製剤 / スケジュール群は、15～25歳の被験者における標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンに対して非劣性であったが、非劣性についての証拠が見出されなかった20～25歳の被験者における40/40 MO, 2群は除外される（表13ないし表15）。

## 【0164】

10

20

30

## 【表13】

**表13 異なる投薬量および異なるスケジュールにより9～14歳の年齢層に投与されたHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの2用量スケジュールに対する抗HPV-18力価反応の、15～25歳の被験者における標準的な3用量スケジュールに比較した、有効ワクチンの最後の用量から1ヶ月後の非劣性（免疫原性に対するATPコホート）**

				GMT 比 (HPV / V40_02)					
HPV		V40_02		95% CI					
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL			
114	4261.5	70	5095.4	0.84	0.64	1.09			
			GMT 比 (HPV / V40_06)						
HPV		V40_06		95% CI					
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL			
114	4261.5	62	8155.4	0.52	0.40	0.69			
			GMT 比 (HPV / V20_06)						
HPV		V20_06		95% CI					
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL			
114	4261.5	64	5509.8	0.77	0.59	1.01			

## 【0165】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMT = 幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

95%CI = GMT比に対する95%信頼区間 (ANOVAモデル-合併分散)

LL = 下限、UL = 上限

## 【0166】

10

20

30

【表14】

**表14 異なる投薬量および異なるスケジュールにより15～19歳の年齢層に投与されたHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの2用量スケジュールに対する抗HPV-18力価反応の、15～25歳の被験者における標準的な3用量スケジュールに比較した、有効ワクチンの最後の用量から1ヶ月後の非劣性（免疫原性に対するATPコホート）**

				GMT 比 (HPV / V40_02 )		
HPV		V40_02		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
114	4261.5	68	2986.4	1.43	1.07	1.90
		GMT 比 (HPV / V40_06 )			95% CI	
HPV		V40_06		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
114	4261.5	69	6161.9	0.69	0.52	0.91
		GMT 比 (HPV / V20_06 )			95% CI	
HPV		V20_06		95% CI		
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
114	4261.5	63	5141.9	0.83	0.64	1.08

【0167】

V40\_02 = HPV - 16 / 18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV - 16 / 18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV - 16 / 18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV - 16 / 18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMT = 幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

95% CI = GMT 比に対する 95% 信頼区間 (ANOVA モデル - 合併分散)

LL = 下限、UL = 上限

【0168】

10

20

30

## 【表15】

**表15 異なる投薬量および異なるスケジュールにより20～25歳の年齢層に投与されたHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンの2用量スケジュールに対する抗HPV-18力値反応の、15～25歳の被験者における標準的な3用量スケジュールに比較した、有効ワクチンの最後の用量から1ヶ月後の非劣性（免疫原性に対するATPコホート）**

				GMT 比 (HPV / V40_02)		
HPV		V40_02			95% CI	
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
114	4261.5	54	2741.5	1.55	1.12	2.15
				GMT 比 (HPV / V40_06)		
HPV		V40_06			95% CI	
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
114	4261.5	53	4230.4	1.01	0.74	1.36
				GMT 比 (HPV / V20_06)		
HPV		V20_06			95% CI	
N	GMT	N	GMT	値	LL	UL
114	4261.5	49	3523.3	1.21	0.86	1.71

## 【0169】

V40\_02 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 2ヶ月

V40\_06 = HPV-16/18 (40, 40) AS04 0, 6ヶ月

V20\_06 = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 6ヶ月

HPV = HPV-16/18 (20, 20) AS04 0, 1, 6ヶ月

GMT = 幾何平均抗体価

N = 前ワクチン接種の結果が入手可能な被験者の数

95% CI = GMT比に対する95%信頼区間 (ANOVAモデル-合併分散)

LL = 下限、UL = 上限

## 【0170】

## 一般的結論

この治験において、総数960の被験者にワクチン接種が行われた (40/40 M0, 2群において240被験者、40/40 M0, 6群において241被験者、20/20 M0, 6群において240被験者、および標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04群において239被験者)。被験者らは平均17.2±4.3歳 (平均±SD) であった。被験者の大多数は白人/ヨーロッパの遺伝形質 (96.7%) であった。

## 【0171】

全ての群における全ての被験者が完全なワクチン接種コースの1ヶ月後に血清陽性であった (3ヶ月目 [40/40 M0, 2群における、用量II後1ヶ月] および7ヶ月目 [40/40 M0, 6および20/20 M0, 6群における、用量II後1ヶ月、ならびにHPV群における用量III後1ヶ月])。全ての被験者は、3ヶ月後 (40/40 M0, 6および20/20 M0, 6群における、用量I後1ヶ月) にもまた血清陽性であった。

## 【0172】

両方の抗原に関して、ATPコホートにおける年齢-群の交互作用は統計的に有意ではなかった。HPV-16に関して、標準的なHPV-16/18 L1 VLP AS04ワクチンは40/40 M0, 2に対して優位であるが、40/40 M0, 6、およ

10

20

30

40

50

び 20 / 20 M0, 6 に対してはそうではなかった。HPV-18 に関して、標準的な HPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンは、3つの2用量群のいずれに対しても優位ではなかった。

【0173】

HPV-16 の反応に関し：

・各年齢層に関して、40 / 40 M0, 6 群は、15 ~ 25 歳の被験者における標準的な HPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンに対して非劣性であった。

・各年齢層に関して、20 / 20 M0, 6 群は、15 ~ 25 歳の被験者における標準的な HPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンに対して非劣性であったが、20ないし25 歳の被験者は除外される。

・9 ~ 14 歳層に関してのみ、40 / 40 M0, 2 群は、15 ~ 25 歳の被験者における標準的な HPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンに対して非劣性であった；15 ~ 25 歳の被験者における標準的な HPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンに比較した、40 / 40 M0, 2 群における 15 ~ 19 歳および 20 ~ 25 歳層に関する非劣性についての証拠は見出されなかった。

【0174】

HPV-18 の反応に関し：各年齢層に関して、各2用量スケジュール群は、15 ~ 25 歳の被験者における標準的な HPV-16 / 18 L1 VLP AS04ワクチンに対して非劣性であったが、非劣性についての証拠が見出されなかった 20 ~ 25 歳の被験者における 40 / 40 M0, 2 群は除外される。

【0175】

実施例 3 - Cervarix (商標) (GlaxoSmithKline グループ会社の商標) および Gardasil (Merck & Co Inc の登録商標) の免疫原性の比較

最近、2つの予防的 HPVワクチンが多くの国で認可された。両方とも、HPV-16 および -18 による子宮頸部の前癌病変および癌を予防するため、個々の HPV型の組み換え L1 カプシドタンパク質のウイルス様粒子 (virus-like particle : VLP) を使用している。Cervarix (商標) は、バキュロウイルス発現ベクターシステムを用いてイラクサギンウワバ R i x 4 4 4 6 細胞基質内で產生された HPV-16 および -18 VLP を含み、独自の免疫賦活性 Adjuvant System 04 (AS04 ; 3-O-デスアシル-4'-モノホスホリルリピド A [MPL] および水酸化アルミニウム塩を含んでなる) と共に処方される。Gardasil (登録商標) は、出芽酵母内で產生された HPV-16 および -18 VLP を含み、非晶質のヒドロキシリン酸アルミニウム硫酸塩と共に処方される。加えて、Gardasil (登録商標) は、性器疣の 75 ~ 90 % に関する非発癌型の HPV-6 および -11 由来の VLP を含む。両方のワクチンに関しては、発癌型 HPV-16 および -18 による感染ならびに付随する前癌病変に対する防御が無作為化臨床試験において実証してきた。防御は、Cervarix (商標) についてはワクチン接種後少なくとも 6.4 年間、Gardasil (登録商標) については少なくとも 5 年間実証されている。

【0176】

この無作為の、観察者盲検である治験により、单一のよく限定された 18 ~ 45 歳の健常女性集団において、免疫原性および安全性評価に同一の方法論を用いて 2 つのワクチンを比較した。Cervarix (商標) および Gardasil (登録商標) を、それらに推奨される 3 用量ワクチン接種スケジュール (それぞれ 0, 1, 6 ヶ月および 0, 2, 6 ヶ月) に従って投与した。ワクチン接種に対する免疫反応を十分に評価可能にするため、18 ~ 45 歳の年齢範囲を選択した。ワクチン接種に対する免疫反応は年齢の上昇と共に低下することから、この年齢範囲により 2 つのワクチンを比較するための厳密な条件も提供される。公平なアッセイを用いて機能的免疫反応を客観的に比較するため、2 つのワクチンにより誘導された中和抗体濃度を、偽ウイルスに基づく中和アッセイ (pseudovirus-based neutralization assay : P B N A) (Harper et al. Lancet 2004; 364(9447):1757-65 および Harper et al. Lancet 2006; 367(9518):1247-55 を参照) を用いて評価した。

【0177】

10

20

30

40

50

各群 553 人である、総数 1106 人の女性が登録し、ワクチン接種された。ワクチンおよび投与スケジュールを表 17 に示す。

【0178】

ワクチン接種前に分析下で H P V 抗原について血清陰性かつデオキシリボ核酸 (D N A) 陰性であった女性における免疫原性に関し、P B N A により測定された H P V - 16 および H P V - 18 抗体の血清陽性率および幾何平均力価 (G M T) を年齢層別化して表 16 に示す。3 用量ワクチン接種コース完了後 1 ヶ月 (7 ヶ月目) に、H P V - 18 に対して血清転換しなかった Gardasil (登録商標) における 27 ~ 35 歳の 2 人の女性を除き、両方のワクチン群における全ての女性は、H P V - 16 および H P V - 18 に対して血清転換した。表 16 には、6 ヶ月目、すなわちワクチンの第 2 用量後の結果も示す。

10

【0179】

組み合わされた全ての年齢群に関し、自然感染が消失した (すなわち 0 ヶ月目に、分析下で H P V 抗原に対し血清陽性かつ D N A 陰性) 全ワクチン接種コホート内の女性における P B N A により測定された中和抗体 G M T は、H P V - 16 に関しては 180.1 E D 50 (50 % の反応を生じる有効用量) [95 % 信頼区間 (C I) : 153.3, 211.4]、および H P V - 18 に関しては 137.3 E D 50 95 % C I : 112.2, 168.0] であった。両方のワクチンに関し、ワクチン接種前に分析下で H P V 抗原について血清陰性かつデオキシリボ核酸 (D N A) 陰性であった免疫原性に関する A T P コホート内の女性における 7 ヶ月目の中和抗体 G M T (表 16) は、自然感染によるものを十分に上回っていた。Cervarix (商標) 対 Gardasil (登録商標) の H P V - 16 および - 18 免疫反応の非劣性を、3 つの全ての年齢群において H P V - 16 および H P V - 18 の両方について示した (表 16)。18 ~ 26 歳の女性において、Cervarix (商標) 群は Gardasil (登録商標) よりも、7 ヶ月目における抗 H P V - 16 および - 18 中和抗体 G M T がそれぞれ 3.7 - および 7.3 - 倍高かった (表 16)。Cervarix (商標) による抗 H P V - 16 および - 18 G M T は、Gardasil (登録商標) によるものに比較して、それぞれ 27 ~ 35 歳の女性において 4.8 - および 9.1 - 倍高く、36 ~ 45 歳の女性において 2.3 - および 6.8 - 倍高かった (表 16)。

20

【0180】

用量 3 (6 ヶ月目) に先立つ抗体動態の分析により、Cervarix (商標) 群では Gardasil (登録商標) 群よりも、抗 H P V - 18 抗体濃度がワクチンの 2 用量後に既に高かったことが示された; 全ての年齢群において、G M T 比に対する両側 97.6 % C I の下限は > 1 であった (表 16)。用量 3 の前に、2 つのワクチン群の間で抗 H P V - 16 G M T に違いは見られなかった (表 16)。

30

【0181】

ワクチン接種された全てのコホート (ワクチン接種前の H P V 血清状態および H P V D N A 状態に関わりなく) について行われた優位性試験により、Cervarix (商標) によって誘導された中和抗体濃度は、Gardasil (登録商標) により誘導されたものよりも、全ての年齢群の各抗原に関して有意に高いことが確認された (p < 0.0001)。

【0182】

【表 16 - 1】

表 16 6 および 7 ヶ月目に偽ウイルス粒子に基づく中和アッセイにより測定された HPV-16 および HPV-18 血清中和抗体についての血清陽性率、GMT、および GMT 比 (ワクチン接種前に血清陰性および DNA 陰性)

(a) 18 ~ 26 歳

		Cervarix™			Gardasil®		
抗原 n	月	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]
HPV-16 6	6	104	100 [96.5, 100]	1628 [1304, 2032]	102	99.0 [94.7, 100]	1592 [1204, 2106]
	7	104	100 [96.5, 100]	36792 [29266, 46254]	103	100 [96.5, 100]	10053 [8136, 12422]
HPV-18 6	6	118	99.2 [95.4, 100]	686 [549, 858]	130	93.1 [87.3, 131]	234 [187, 294]
	7	118	100 [96.9, 100]	16487 [13384, 20310]	96.8	100 [97.2, 100]	2258 [1809, 2818]

【表 1 6 - 2】

抗原 n	月	Cervarix™			Gardasil®			
		N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	
HPV-16 6	90	100 [96.0,100]	1263 [893, 1787]	84	98.8 [93.5, 100]	1014 [738, 1394]	1.2	0.7, 2.1
7	90	100 [96.0,100]	23908 [18913, 30222]	85	100 [95.8, 100]	4958 [3896, 6311]	4.8	3.3, 7.1
HPV-18 6	102	97.1 [91.6, 100]	429 [326, 564]	100	84.0 [75.3, 98.0]	176 [133, 233] 1043 [790,1378]	2.4	1.6, 3.8
7	102	99.4 [96.4, 100]	9502 [7519, 12008]	101	90.6 [93.0, 99.8]	9.1	6.0, 13.8	

(b) 27~35歳

10

20

30

40

【表 1 6 - 3】

		<i>Cervarix™</i>				<i>Gardasil®</i>			
抗原	月	N	% SP	GMT	N	% SP	GMT	GMT 比	97.6% CI
			[95% CI]			[95% CI]			
<b>HPV-16</b>	6	96	99.9 [94.3, 100]	1730 [1215, 2463]	81	100 [95.5, 100]	1917 [1361, 2698]	0.9	0.5, 1.6
	7	96	100 [96.2, 100]	17302 [13605, 22002]	83	100 [95.7, 100]	7634 [5916, 9853]	2.3	1.5, 3.4
<b>HPV-18</b>	6	110	97.3 [92.2, 99.4]	619 [447, 857]	89	87.6 [79.0, 93.7]	169 [127, 224]	3.7	2.2, 6.1
	7	110	100 [96.7, 100]	9846 [7835, 12372]	91	100 [96.0, 100]	1439 [1105, 1873]	6.8	4.6, 10.2

【0 1 8 3】

G M T , 幾何平均抗体価 ; S P , 血清陽性 ( 中和抗体価  $> 40 \text{ E D}_{50}$  として定義される )

G M T 比 = 各年齢コホート内での力価の log 10 変換についての A N O V A モデルを用いて計算された、6 および 7 ヶ月目の Gardasil ( 登録商標 ) G M T で割った Cervarix ( 商標 ) G M T

【 0 1 8 4 】

【表 17】

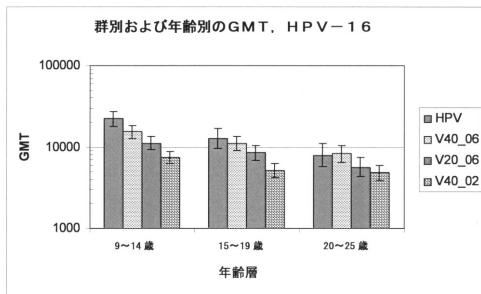
表 17 治験ワクチンの組成および投与スケジュールの構成

	<i>Cervarix™</i>	<i>Gardasil®</i>	10
抗原	20 µg HPV-16 VLP 20 µg HPV-18 VLP 20 µg HPV-6 VLP 40 µg HPV-11 VLP	40 µg HPV-16 VLP 20 µg HPV-18 VLP 20 µg HPV-6 VLP 40 µg HPV-11 VLP	
発現システム	イラクサギンウワバ R i x 4 4 4 6 細胞基質内でのバキュ ロウィルス発現ベクターシス テム	出芽酵母	20
アジュバント	AS04 [50 µg MPL and 500 µg Al(OH) <sub>3</sub> ]	225 µg 非晶質のヒドロキシ リン酸アルミニウム硫酸塩	30
投与スケジュール			
0 ヶ月目	<i>Cervarix™</i>	<i>Gardasil®</i>	
1 ヶ月目	<i>Cervarix™</i>	プラセボ [500 µg Al(OH) <sub>3</sub> ]	
2 ヶ月目	プラセボ [500 µg Al(OH) <sub>3</sub> ]	<i>Gardasil®</i>	
6 ヶ月目	<i>Cervarix™</i>	<i>Gardasil®</i>	40

MPL, 3-O-デスアシル-4'-モノホスホリルリピドA

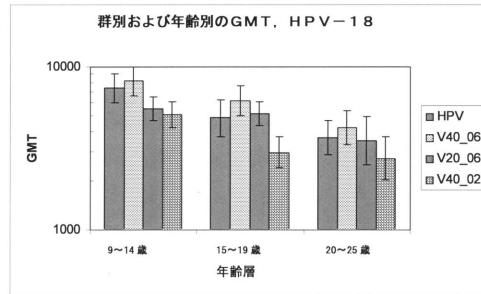
【図1】

HPVワクチンの最後の用量から1か月後の、ワクチン接種前に血清陰性であった被験者についての年齢層別および群別の抗HPV-16抗体価に対するGMT（免疫原性に対するATPコホート）



【図2】

HPVワクチンの最後の用量から1か月後の、ワクチン接種前に血清陰性であった被験者についての年齢層別および群別の抗HPV-18抗体価に対するGMT（免疫原性に対するATPコホート）



【配列表】

0006022159000001.app

---

フロントページの続き

(72)発明者 ドミニク、デカン

ベルギー国ベー 1330、リクセンサール、リュ、ド、ランスティテュ、89、グラクソスミス  
クライン、バイオロジカルズ、ソシエテ、アノニム

(72)発明者 サンドラ、ジャンニーニ

ベルギー国ベー 1330、リクセンサール、リュ、ド、ランスティテュ、89、グラクソスミス  
クライン、バイオロジカルズ、ソシエテ、アノニム

(72)発明者 ニコラス、ルクレニエ

ベルギー国ベー 1330、リクセンサール、リュ、ド、ランスティテュ、89、グラクソスミス  
クライン、バイオロジカルズ、ソシエテ、アノニム

(72)発明者 ジャン、ステファヌ

ベルギー国ベー 1330、リクセンサール、リュ、ド、ランスティテュ、89、グラクソスミス  
クライン、バイオロジカルズ、ソシエテ、アノニム

(72)発明者 マルティヌ、アン、セシル、ベッテンドルフ

ベルギー国ベー 1330、ワーフェル、リュ、フレマン、20、パルク、ド、ラ、ノワール、エ  
ピヌ、グラクソスミスクライン、バイオロジカルズ、ソシエテ、アノニム

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 新留 素子

審判官 大久保 元浩

(56)参考文献 國際公開第2006/114312 (WO, A2)

特表2008-502633 (JP, A)

FT Cutts et al., Bulletin of the World Health Organization, 2007, Vol. 85, No. 9, p. 719-726

Stan L. Block et al., Pediatrics, 2006, Vol. 118, No. 5, p. 2135-2145

Anna R. Giuliano et al., The Journal of Infectious Disease, 2007, Vol. 196, pp. 1153-1162

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K39

Caplus, REGISTRY, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE (STN)

JSTPlus, JMEDPlus, JST7580 (JDream3)