

(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 I
A 6 1 K 39/12 (2006.01)	A 6 1 K 39/12 ZMD
A 6 1 K 39/39 (2006.01)	A 6 1 K 39/39
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
C 0 7 K 14/025 (2006.01)	C 0 7 K 14/025 ZNA

請求項の数 19 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2011-520506 (P2011-520506)	(73) 特許権者	305060279
(86) (22) 出願日	平成21年7月29日 (2009.7.29)		グラクソスミスクライン バイオロジカル
(65) 公表番号	特表2011-529475 (P2011-529475A)		ズ ソシエテ アノニム
(43) 公表日	平成23年12月8日 (2011.12.8)		ベルギー ベー-1330 リクセンサー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/059820		ル リュ ドランスティテュ 89
(87) 国際公開番号	W02010/012780	(74) 代理人	100117787
(87) 国際公開日	平成22年2月4日 (2010.2.4)		弁理士 勝沼 宏仁
審査請求日	平成24年7月30日 (2012.7.30)	(74) 代理人	100143971
審査番号	不服2015-5444 (P2015-5444/J1)		弁理士 藤井 宏行
審査請求日	平成27年3月23日 (2015.3.23)	(74) 代理人	100188651
(31) 優先権主張番号	61/085,101		弁理士 遠藤 広介
(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)		

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イ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、HPV16およびHPV18ウイルス様粒子(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】

アジュバントがリポド 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 3 D - M P L 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 3 D - M P L 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、H P V 1 6 V L P および H P V 1 8 V L P をそれぞれ 2 0 μ g または 4 0 μ g 含んでなる、請求項 1 ~ 1 0 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、H P V 1 6 V L P および H P V 1 8 V L P をそれぞれ 2 0 μ g 含んでなる、請求項 1 ~ 1 1 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、H P V 1 6 V L P および H P V 1 8 V L P をそれぞれ 2 0 μ g を超えて含んでなる、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 14】

V L P が L 1 を含んでなる、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 15】

V L P が切断型の L 1 タンパク質を含んでなる、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 16】

V L P が L 1 のみの V L P である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 17】

H P V 6 型および 1 1 型の V L P がワクチン中に存在する、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 18】

H P V 1 6 型および 1 8 型の V L P のみがワクチン中に存在する、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載のワクチン。

## 【請求項 19】

前記ワクチンが、9 ~ 1 4 歳の女性におけるヒトパピローマウイ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 ~ 1 8 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、ヒトパピローマウイルス ( H P V ) ワクチンに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

Gardasil ( 商標 ) ( Merck & Co Inc ) は、H P V 6 L 1 タンパク質からなる H P V 6 ウィルス様粒子 ( virus-like particle : V L P )、H P V 1 1 L 1 タンパク質からなる H P V 1 1 V L P、H P V 1 6 L 1 タンパク質からなる H P V 1 6 V L P、および H P V 1 8 L 1 タンパク質からなる H P V 1 8 V L P、ならびにアルミニウムアジュバントを含んでなる H P V ワクチンである。用量あたりの V L P の量は、それぞれ 2 0 μ g、4 0 μ g、4 0 μ g、および 2 0 μ g 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。

## 【0003】

Cervarix ( 商標 ) ( GlaxoSmithKline ) は、H P V 1 6 L 1 タンパク質からなる H P V 1 6 V L P、および H P V 1 8 L 1 タンパク質からなる H P V 1 8 V L P、ならびに水酸

10

20

30

40

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  
リポド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20 $\mu$ gである。用量あたりの3D-MPLの量は50 $\mu$ g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、ヒトパピローマウイ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の、HPV16およびHPV  
18ウイルス様粒子(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、ヒトパピローマウイ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の、HPV16およびHPV18ウイ  
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、ヒトパピローマウイ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ウイルス様粒子(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、ヒトパピローマウイ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20 $\mu$ g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30 $\mu$ gのVLP、または各40 $\mu$ gのVLP、または各60 $\mu$ gのVLPをア  
ジュバントと共に含んでよい。

【0009】

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H  
PV16VLP、HPV18VLP、およびアジュバントを組み合わせ、かつ、b)20  
 $\mu$ gを超えるHPV16VLPおよび20 $\mu$ g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。

30

【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)3  
0 $\mu$ gのHPV16VLPおよび30 $\mu$ g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】

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)4  
0 $\mu$ gのHPV16VLPおよび40 $\mu$ g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。

40

【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)6  
0 $\mu$ gのHPV16VLPおよび60 $\mu$ g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

## 【 0 0 1 3 】

【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 HPV 16 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 HPV 18 抗体価に対する幾何平均力価を示した図である。

## 【 0 0 1 4 】

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イ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 HPV 16 および HPV 18 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

## 【 0 0 1 5 】

3 回用法に比べて、2 回用法の使用により、患者の服薬遵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スケジュー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。

## 【 0 0 1 6 】

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  $20 \mu\text{g}$  を超える濃度である HPV 16 VLP および HPV 18 VLP を含んでなる。ワクチンの各用量は、例えば各  $30 \mu\text{g}$  の VLP、または各  $40 \mu\text{g}$  の VLP、または各  $60 \mu\text{g}$  の VLP をアジュバントと共に含んでよい。

20

## 【 0 0 1 7 】

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  $20 \mu\text{g}$  の濃度である HPV 16 VLP および HPV 18 VLP を含んでなる。

## 【 0 0 1 8 】

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  $40 \mu\text{g}$  および  $20 \mu\text{g}$  の濃度である HPV 16 VLP および HPV 18 VLP を含んでなる。

30

## 【 0 0 1 9 】

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。

## 【 0 0 2 0 】

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。

40

## 【 0 0 2 1 】

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  $20 \mu\text{g}$  を超える、例えば用量あたり  $30 \mu\text{g}$ 、または用量あたり  $30 \mu\text{g}$  を超える、例えば用量あたり  $40 \mu\text{g}$ 、もしくは用量あたり  $60 \mu\text{g}$ 、もしくは用量あたり  $80 \mu\text{g}$  の HPV 16 および HPV 18 VLP が用いられてよい。用量あたりの HPV 16 および 18 VLP の量は、同じかまたは異なってよい。HPV 16 および 18 VLP の量は、それぞれ独立して用量あたり  $25$  ないし  $85 \mu\text{g}$ 、用量あたり  $30$  ないし  $50 \mu\text{g}$ 、または適切には用量あたり

50

35ないし45 $\mu$ g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バントを含む。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 10  
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型由来のその他の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型由来のその他のVLPは、HPV6およびHPV11のような非発癌性HPV型由来のVLP 20  
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以上のその他の発癌性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 30  
が使用され、ワクチンの各用量は、それぞれ40 $\mu$ g、20 $\mu$ g、20 $\mu$ g、40 $\mu$ gの濃度のHPV16、HPV18、HPV6、およびHPV11VLPを含んでなる。

【0028】

HPV VLP、およびVLP産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 40  
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ずれの態様によれば、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 50

い。

【 0 0 3 2 】

L 1 の免疫原性断片が使用される場合、HPV L 1 の適切な免疫原性断片は、L 1 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L 1 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L 1 のようなL 1 タンパク質を認識できる。

【 0 0 3 3 】

使用できる免疫原性L 1 断片は、切断型のL 1 タンパク質を含む。一態様によれば、切断によって核移行シグナルが除かれ、また任意にL 1 C末端領域のDNA結合パターンも除かれる。別の態様によれば、切断はC末端の切断である。さらなる態様によれば、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。L 1 がHPV 16由来である場合、別の態様によれば、C末端の切断によってHPV 16 L 1 のカルボキシ末端から34アミノ酸が除かれる。L 1 がHPV 18由来である場合、さらなる態様によれば、C末端の切断によってHPV 18 L 1 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L 1 タンパク質は、例えば該タンパク質のC末端から50よりも少ないかまたは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L 1 に比較してC末端を切断されてよい。HPV 16および18由来のL 1 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L 1 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。

【 0 0 3 4 】

一態様によれば、HPV 16 L 1 アミノ酸配列は以下の配列である（配列番号1）。

【 化 1 】

MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKKPNNNKI	60
LVPKVSGLQYRVFRIHLPDPNKFDPDTSFYNPDTQRLVWACVGVVEVGRGQPLGVGISGH	120
PLLNLKDDTENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKGSPCTNVAV	180
NPGDCPPELINTVIQDGMVDVTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICKYPDYIKMVSE	240
PYGDSLFFYLRRQMFVRHLFNAGAVGENVPDDLVIKGGSGSTANLASSNYFPTPSGSMV	300
TSDAQIFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVVDTRSTNMSLCAAISTSETTYKNTNF	360
KEYLRHGEEYDLQFIFQLCKITLTADVMTYIHSMNSTILEDWNFGLQPPPGGTLEDTYRF	420
VTSQAIACQKHTPPAPKEDPLKKYTFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLQ	471

【 0 0 3 5 】

HPV 16 L 1 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。

【 0 0 3 6 】

一態様によれば、HPV 18 L 1 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】

MALWRPSDNTVYLPSPVARVVNTDDYVTRTSIFYHAGSSRLLTVGNPYFRVPAGGGNKQ	60
DIPKVSAYQYRFRVQLPDPNKFGLPDNSIYNPETQRLVWACVGEIGRGQPLGVGLSGH	120
PFYNKLLDDTESSHAATSNSVEDVRDNVSVDYKQTQLCILGCAPAIGEHWAKGTACKSRPL	180
SQGDCPPELKNVLEDGDMVDTGYGAMDFSTLQDTKCEVPLDICQSICKYPDYLQMSAD	240
PYGDSMFFCLRREQLFARHFWRAGTMGDTVPPSLYIKGTGMRASPGSCVYSPSPSGSIV	300
TSDSQLFNKPYWLHKAQGHNNGVCWHNQLFVTVVDTRSTNLTIKASTQSPVPGQYDATK	360
FKQYSRHHVEEYDLQFIFQLCTITLTADVMSYIHSMNSSILEDWNFGVPPPTSLVDTYR	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

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、組み合わせで使用される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 Virus 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、HPV VLP作製のための解離/再構成過程について記載される。

【0044】

一態様によればHPV VLP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。

【0045】

あるいはVLPは、L1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L1単量体または五量体(カプソメア)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VLP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、VLP形成を阻止するために $\beta$ -メルカプトエタノール(BME)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、VLPを自然に形成させるためにBMEのような還元剤を除去する工程を含んでなる。

10

【0046】

VLP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。

【0047】

所望により、ワクチンはその他の非HPV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HPV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HSV由来のgDまたはその切断型を含んでなるとよい。この方法では、ワクチンによってHPVおよびHSVの両方が防御される。

20

【0048】

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。

【0049】

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VLPとの組み合わせを含んでなるとよい。VLP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Th1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(3D-MPL)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3D-MPLのようなりポ多糖との組み合わせである。

30

【0050】

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3D-MPLとの組み合わせである。

【0051】

アルミニウムを含むアジュバント上にVLPを吸着させる場合、VLPは、最終ワクチン製品を形成するためのVLP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

【0052】

3D-MPLは、MPL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MPLまたは3D-MPL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。3D-MPLは、主にIFN-g(Th1)表現型のCD4+T細胞反応を促進する。3D-MPLは、英国特許第2,220,211A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産生できる。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3D-MPLが使用される。小粒子3D-MPLは、0.22 $\mu$ m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1~200 $\mu$ g、または10~100 $\mu$ g、または20~80 $\mu$ g、例えば用量あたり25 $\mu$ g、または40~60 $\mu$ g、例えば用量あたり50 $\mu$ gであってよい。

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、英国特許第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】

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るとよい。

20

【0057】

本明細書に記載されるワクチンは、経口、局所、皮下、粘膜(典型的には腔内)、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】

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、例えば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、異常なパップスメアを伴う、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。

30

【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

HPV16/18 L1 VLPの調製

HPV16、HPV18、HPV33、およびHPV58 L1 VLPの産生は、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9913056号を参照されたい。

## 【0064】

各L1タンパク質をコードするHPV L1遺伝子は、各L1タンパク質のC末端に最初に存在する核移行およびDNA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(HPV16および18それぞれに対し、34および35アミノ酸のC末端欠失)。本明細書で用いるHPV16および18 L1切断

10

## 【0065】

HPV16および18切断型L1タンパク質は、興味あるHPV16/18 L1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(MOI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 $\sim 2 \times 10^6$ 細胞/ml)。細胞は、感染後おおよそ72~96時間で回収した。

## 【0066】

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、Hi5細胞から抗原(L1-16/18)を抽出した。濃縮工程により培地の90%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20mM、pH8.5)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。円滑な撹拌下で、最低でも30分間接触させた。浄化は接線流濾過により行われた。

20

## 【0067】

精製

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

## 【0068】

使用したすべての緩衝液は0.22μm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

## 【0069】

精製の型は、HPV16およびHPV18からの別々のL1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-DMAE)、
- 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-TMAE)、
- 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、

HPV18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HPV16に対しては陰イオン交換クロマトグラフィー(DEAE);および

40

濾過滅菌

を含む。

## 【0070】

L1-18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( $\sim 150 \mu\text{g/ml}$ のL1タンパク質を含む、 $\sim 1 \text{mg/ml}$ 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20mM | NaCl 200mM | 4% β-メルカプトエタノール BME)、pH7.9±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280nm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

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。

## 【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。

## 【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】

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

10

20

30

40

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

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 DEAE

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

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

10

20

30

40

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 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。

【0097】

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 HPV 抗原の 20 または 40  $\mu$ 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 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体反応の非劣性を、15 ~ 25 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。

10

【0098】

非劣性に用いられる基準 :

非劣性は、15 ~ 25 歳の被験者における HPV - 16 / 18 L1 VLP AS04 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、幾何平均力価 (GMT) 比の 95% 信頼区間 (CI) の上限が 2 未満である場合に実証された。

【0099】

20

・ 評価される次の副次目的 :

異なる投薬量 (各 HPV 抗原の 20 または 40  $\mu$ 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 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体反応の非劣性を、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 ヶ月後に実証すること。

【0100】

非劣性に用いられる基準 :

非劣性は、15 ~ 25 歳の被験者における HPV - 16 / 18 L1 VLP AS04 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、GMT 比の 95% CI の上限が 2 未満である場合に実証された。

30

【0101】

・ 評価される第 3 の副次目的 :

異なる投薬量 (各 HPV 抗原の 20 または 40  $\mu$ 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 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体反応の非劣性を、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 ヶ月後に実証すること。

【0102】

非劣性に用いられる基準 :

非劣性は、15 ~ 25 歳の被験者における HPV - 16 / 18 L1 VLP AS04 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、GMT 比の 95% CI の上限が 2 未満である場合に実証された。

40

【0103】

・ 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。

【0104】

延長された追跡期間 (12 ヶ月、18 ヶ月、および 24 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20 $\mu$ gまたは40 $\mu$ g）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( $\mu$ g/ $\mu$ g)	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（40 $\mu$ g/40 $\mu$ g）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（40 $\mu$ g/40 $\mu$ gまたは20 $\mu$ g/20 $\mu$ g）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)<sub>3</sub>]投与が必要とされた。

・20/20 M0,1,6群：HPV-16/18 L1 VLP（20 $\mu$ g/20 $\mu$ g）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 ( 2 4 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 ( 1 2 ヶ月 )、来院 6 ( 1 8 ヶ月 )、および来院 7 ( 2 4 ヶ月 ) で採取され得る。

【 0 1 1 1 】

・ コントロール：15 ~ 25 歳の被験者 ( 1 5 ~ 1 9 および 2 0 ~ 2 5 歳の年齢層のプール ) へ、GSK Biological の HPV - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチンを 0 ヶ月、1 ヶ月、および 6 ヶ月目に投与した。

【 0 1 1 2 】

被験者数：

計画：約 9 6 0 被験者：一群あたり約 2 4 0 被験者、および一年齢層あたり約 8 0 被験者。

登録：9 6 1 被験者が治験に登録された。

完了：9 2 2 被験者 ( 4 0 / 4 0 M 0 , 2、4 0 / 4 0 M 0 , 6、2 0 / 2 0 M 0 , 6、および標準的な HPV - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチン群において、それぞれ 2 3 1、2 2 8、2 2 9、および 2 3 4 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：9 6 0 被験者 ( 4 0 / 4 0 M 0 , 2、4 0 / 4 0 M 0 , 6、2 0 / 2 0 M 0 , 6、および標準的な HPV - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチン群において、それぞれ 2 4 0、2 4 1、2 4 0、および 2 3 9 被験者 ) 。

免疫原性：ATP コホート：8 4 3 被験者 ( 4 0 / 4 0 M 0 , 2、4 0 / 4 0 M 0 , 6、2 0 / 2 0 M 0 , 6、および標準的な HPV - 1 6 / 1 8 L 1 V L P A S 0 4 ワクチン群において、それぞれ 2 2 4、2 0 6、2 0 5、および 2 0 8 被験者 ) 。

【 0 1 1 3 】

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 2 5 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。

【 0 1 1 4 】

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 ( I M ) 投与された。

【 0 1 1 5 】

ワクチン組成物 / 用量：

・ 4 0 / 4 0 M 0 , 2 および M 0 , 6 群：注射のための各用量 ( 0 , 5 m L ) は、4 0 μ g HPV - 1 6 L 1 タンパク質、4 0 μ g HPV - 1 8 L 1 タンパク質、5 0 0 μ g 3 - O - デスアシル - 4 ' - モノホスホリルリピド A ( M P L )、5 0 0 μ g 水酸化アルミニウム [ A l ( O H ) <sub>3</sub> ]、1 8 0 m M N a C l、8 m M N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O、および全量 0 . 5 m L とするための水を含んだ。

・ 2 0 / 2 0 M 0 , 6 群：注射のための各用量 ( 0 , 5 m L ) は、2 0 μ g HPV - 1 6 L 1 タンパク質、2 0 μ g HPV - 1 8 L 1 タンパク質、5 0 0 μ g M P L、5 0 0 μ g A l ( O H ) <sub>3</sub>、1 5 0 m M N a C l、8 m M N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O、全量 0 . 5 m L とするための水を含んだ。

・ プラセボ：各用量 ( 0 . 5 m L ) は、5 0 0 μ g A l ( O H ) <sub>3</sub>、1 5 0 m M N a C l、8 m M N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> · 2 H <sub>2</sub> O、全量 0 . 5 m L とするための水を含んだ。

【 0 1 1 6 】

10

20

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。

10

【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】

主要目的的分析：

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。

【0123】

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HPV-16および抗HPV-18に対して別々に一元配置ANOVAモデルを適用した。このモデルは固定因子として群を含み、Dunnettの多重比較を行った。

【0124】

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HPV抗原の20または40 $\mu$ 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用量スケジュールと比較して、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HPV-16/18 L1 VLP AS04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GMT比の95%CIの上限が2未満である場合に実証された。

10

【0125】

第2の副次目的、すなわち異なる投薬量（各HPV抗原の20または40 $\mu$ 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用量スケジュールと比較して、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HPV-16/18 L1 VLP AS04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GMT比の95%CIの上限が2未満である場合に実証された。

20

【0126】

第3の副次目的、すなわち異なる投薬量（各HPV抗原の20または40 $\mu$ 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用量スケジュールと比較して、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HPV-16/18 L1 VLP AS04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GMT比の95%CIの上限が2未満である場合に実証された。

30

【0127】

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。

【0128】

結果

免疫原性

免疫原性の主要分析をATP（according to protocol：プロトコル遵守）コホートについて行った。ATP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。

40

【0129】

プロトコル遵守の分析

概して730（86.6%）および734（87.1%）被験者が、HPV-16およびHPV-18それぞれに対するベースラインの血清陰性であった。

【0130】

ベースラインの血清状態および群別の、HPV-16抗体価に対する血清陽性率ならび

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。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。

【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) (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	N	n	%	>= 8 ELU/ML			GMT			Min	Max
							LL	UL	値	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	

【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

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】

10

20

30

【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	亜群	前ワクチン接種状態	時期	N	>= 8 ELU/ML					GMT			
						n	%	95% CI		値	95% CI		Min	Max
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
		15-19	全	PRE	73	3	4.1	0.9	11.5	4.3	4.0	4.7	<8.0	36.0
				M3	73	73	100	95.1	100	5254.5	4358.2	6335.1	233.0	32270.0
		20-25	全	PRE	74	18	24.3	15.1	35.7	7.4	5.5	9.8	<8.0	413.0
				M3	74	74	100	95.1	100	5084.4	4224.7	6118.9	668.0	22930.0
	V40_06	9-14	全	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
		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
	V20_06	9-14	全	PRE	69	4	5.8	1.6	14.2	4.3	4.0	4.7	<8.0	33.0
				M7	69	69	100	94.8	100	11058.6	9273.8	13186.7	2687.0	45919.0
		15-19	全	PRE	70	8	11.4	5.1	21.3	5.3	4.2	6.6	<8.0	1259.0
				M7	70	70	100	94.9	100	7869.6	6488.9	9543.9	1290.0	47872.0
		20-25	全	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
	HPV	9-14	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
		15-19	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
		20-25	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

10

20

【0134】

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

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

MIN / MAX = 最小 / 最大

PRE = 前ワクチン接種

【0135】

30

40

【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価 (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	N	≥ 7 ELU/ML				GMT				
					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

10

【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

20

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

【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			Min	Max		
					N	n	%	95% CI		value			95% CI	
								LL	UL				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
		15-19	全	PRE	73	5	6.8	2.3	15.3	4.0	3.5	4.5	<7.0	114.0
				M3	73	73	100	95.1	100	3188.3	2550.3	3985.9	148.0	33321.0
		20-25	全	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
		15-19	全	PRE	74	5	6.8	2.2	15.1	4.0	3.5	4.7	<7.0	387.0
				M7	74	74	100	95.1	100	6170.1	5046.8	7543.5	412.0	91976.0
		20-25	全	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
		15-19	全	PRE	69	6	8.7	3.3	18.0	4.2	3.6	4.8	<7.0	76.0
				M7	69	69	100	94.8	100	5039.3	4283.4	5928.5	1406.0	34562.0
		20-25	全	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
		15-19	全	PRE	66	5	7.6	2.5	16.8	3.8	3.5	4.2	<7.0	17.0
				M7	66	66	100	94.6	100	4907.0	3780.8	6368.7	391.0	84753.0
		20-25	全	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

10

20

【0138】

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

30

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で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40 μg）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ワクチンと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（ $p = 0.195$ ）ことが明らかとなった。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った。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	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

10

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

20

【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)ことが明らかとなった。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った。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った(表8)。

30

【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)

40

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

50

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

【 0 1 5 2 】

【 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

【 0 1 5 3 】

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

【 0 1 5 4 】

## 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。

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。

【 0 1 5 5 】

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。

【 0 1 5 6 】

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)。

【 0 1 5 7 】

20

30

40



【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 用量スケジュールと比較した、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）**

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

10

20

## 【 0 1 5 8 】

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

## 【 0 1 5 9 】

30

## 【表 1 1】

**表 1 1 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 用量スケジュールと比較した、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）**

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

10

20

## 【 0 1 6 0 】

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

## 【 0 1 6 1 】

30

【表 1 2】

**表 1 2 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 用量スケジュールと比較した、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）**

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

10

20

## 【 0 1 6 2 】

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 )

30

LL = 下限、UL = 上限

## 【 0 1 6 3 】

## 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 M0 , 2 群は除外される ( 表 1 3 ないし表 1 5 ) 。

## 【 0 1 6 4 】

【表 1 3】

**表 1 3 異なる投薬量および異なるスケジュールにより 9 ~ 1 4 歳の年齢層に投与された HPV - 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 HPV - 1 8 力価反応の、1 5 ~ 2 5 歳の被験者における標準的な 3 用量スケジュールと比較した、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 A T P コホート）**

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

10

20

## 【 0 1 6 5 】

V 4 0 \_ 0 2 = H P V - 1 6 / 1 8 ( 4 0 , 4 0 ) A S 0 4 0 , 2 ヶ月

V 4 0 \_ 0 6 = H P V - 1 6 / 1 8 ( 4 0 , 4 0 ) A S 0 4 0 , 6 ヶ月

V 2 0 \_ 0 6 = H P V - 1 6 / 1 8 ( 2 0 , 2 0 ) A S 0 4 0 , 6 ヶ月

H P V = H P V - 1 6 / 1 8 ( 2 0 , 2 0 ) A S 0 4 0 , 1 , 6 ヶ月

G M T = 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

9 5 % C I = G M T 比に対する 9 5 % 信頼区間 ( A N O V A モデル - 合併分散 )

L L = 下限、U L = 上限

## 【 0 1 6 6 】

30

【表 1 4】

**表 1 4 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）**

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

10

20

## 【 0 1 6 7 】

V 4 0 \_ 0 2 = H P V - 1 6 / 1 8 ( 4 0 , 4 0 ) A S 0 4 0 , 2 ヶ月

V 4 0 \_ 0 6 = H P V - 1 6 / 1 8 ( 4 0 , 4 0 ) A S 0 4 0 , 6 ヶ月

V 2 0 \_ 0 6 = H P V - 1 6 / 1 8 ( 2 0 , 2 0 ) A S 0 4 0 , 6 ヶ月

H P V = H P V - 1 6 / 1 8 ( 2 0 , 2 0 ) A S 0 4 0 , 1 , 6 ヶ月

G M T = 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

9 5 % C I = G M T 比に対する 9 5 % 信頼区間 ( A N O V A モデル - 合併分散 )

L L = 下限、U L = 上限

## 【 0 1 6 8 】

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 用量スケジュールと比較した、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）**

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

10

20

## 【 0 1 6 9 】

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

30

## 【 0 1 7 0 】

## 全般的結論

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。

## 【 0 1 7 1 】

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。

40

## 【 0 1 7 2 】

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

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ィルス様粒子(virus-like particle: VLP)を使用している。Cervarix(商標)は、バキュロウィ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Rix4446細胞基質内で産生されたHPV-16および-18VLP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、出芽酵母内で産生されたHPV-16および-18VLP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、性器疣贅の75～90%に關与する非発癌型の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されてきた。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、単一によく限定された18～45歳の健康女性集団において、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、偽ウィルスに基づく中和アッセイ(pseudovirus-based neutralization assay: PBN 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HPV抗原について血清陰性かつデオキシリボ核酸(DNA)陰性であった女性における免疫原性に関し、PBNAにより測定されたHPV-16およびHPV-18抗体の血清陽性率および幾何平均力価(GMT)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、HPV-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、HPV-16およびHPV-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】

組み合わせら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HPV抗原に対し血清陽性かつDNA陰性)全ワクチン接種コホート内の女性におけるPBNAにより測定された中和抗体GMTは、HPV-16に関しては180.1 ED50(50%の反応を生じる有効用量)[95%信頼区間(CI):153.3, 211.4]、およびHPV-18に関しては137.3 ED50 95%CI: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HPV抗原について血清陰性かつデオキシリボ核酸(DNA)陰性であった免疫原性に関するATPコホート内の女性における7ヶ月目の中和抗体GMT(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HPV-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HPV-16およびHPV-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HPV-16および-18中和抗体GMT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HPV-16および-18GMT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HPV-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、GMT比に対する両側97.6%CI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HPV-16GMT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HPV血清状態およびHPVDNA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 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

抗原 n	月	Cervarix™				Gardasil®			
		N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	GMT 比	97.6% CI
HPV-16	6	104	100 [96.5, 100]	1628 [1304, 2032]	102	99.0 [94.7, 100]	1592 [1204, 2106]	1.0	0.7, 1.5
	7	104	100 [96.5, 100]	36792 [29266, 46254]	103	100 [96.5, 100]	10053 [8136, 12422]	3.7	2.6, 5.2
HPV-18	6	118	99.2 [95.4, 100]	686 [549, 858]	130	93.1 [87.3, 96.8]	234 [187, 294]	2.9	2.0, 4.2
	7	118	100 [96.9, 100]	16487 [13384, 20310]	131	100 [97.2, 100]	2258 [1809, 2818]	7.3	5.1, 10.4

10

20

30

40

(b) 27~35歳

		Cervarix™				Gardasil®			
抗原 n	月	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	GMT 比	97.6% 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, 90.6]	176 [133, 233]	2.4	1.6, 3.8
	7	102	99.4 [96.4, 100]	9502 [7519, 12008]	101	98.0 [93.0, 99.8]	1043 [790, 1378]	9.1	6.0, 13.8

10

20

30

40

(c) 3 6 ~ 4 5 歳

抗原 n	月	Cervarix™				Gardasil®			
		N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	N	% SP [95% CI]	GMT [95% CI]	GMT 比	97.6% CI
HPV-16	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
HPV-18	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	99.4 [96.7, 100]	9846 [7835, 12372]	91	100 [96.0, 100]	1439 [1105, 1873]	6.8	4.6, 10.2

G M T , 幾何平均抗体価 ; S P , 血清陽性 ( 中和抗体価  $\geq 40 E D_{50}$  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 1 7 】

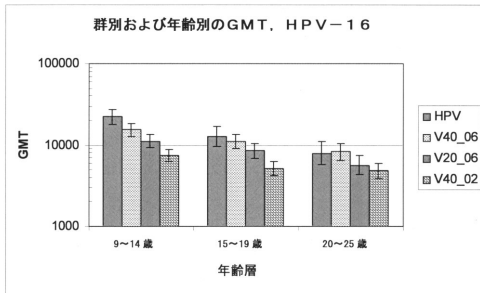
**表 1 7 治験ワクチンの組成および投与スケジュールの構成**

	<b>Cervarix™</b>	<b>Gardasil®</b>	
抗原	20 µg HPV-16 VLP 20 µg HPV-18 VLP	40 µg HPV-16 VLP 20 µg HPV-18 VLP 20 µg HPV-6 VLP 40 µg HPV-11 VLP	10
発現システム	イラクサギンウワバ R i x 4 4 4 6 細胞基質内でのパキュ 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	<b>Cervarix™</b>	<b>Gardasil®</b>	
1 ヶ月目	<b>Cervarix™</b>	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> ]	<b>Gardasil®</b>	
6 ヶ月目	<b>Cervarix™</b>	<b>Gardasil®</b>	40

MPL, 3-オ-デスアシル-4'-モノホスホリルリピドA

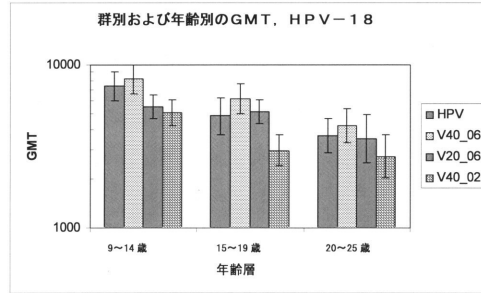
【 図 1 】

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抗体値に対する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抗体値に対する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 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、バイオリジカルズ、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 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、バイオリジカルズ、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 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、バイオリジカルズ、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 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、バイオリジカルズ、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 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、バイオリジカルズ、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 国際公開第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)