

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-518410

(P2009-518410A)

(43) 公表日 平成21年5月7日(2009.5.7)

(51) Int.Cl.

**A61K 39/145 (2006.01)**  
**A61K 39/39 (2006.01)**  
**A61P 31/12 (2006.01)**

F 1

A 61 K 39/145  
A 61 K 39/39  
A 61 P 31/12

テーマコード(参考)

4 C O 8 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2008-544428 (P2008-544428)  
(86) (22) 出願日 平成18年12月6日 (2006.12.6)  
(85) 翻訳文提出日 平成20年8月6日 (2008.8.6)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2006/046356  
(87) 国際公開番号 WO2007/067517  
(87) 国際公開日 平成19年6月14日 (2007.6.14)  
(31) 優先権主張番号 60/742,906  
(32) 優先日 平成17年12月7日 (2005.12.7)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/752,898  
(32) 優先日 平成17年12月23日 (2005.12.23)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/793,239  
(32) 優先日 平成18年4月20日 (2006.4.20)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 508170438  
ヘミスフェリックス・バイオファーマ  
アメリカ合衆国ペンシルバニア州1910  
3, フィラデルフィア, ジェイ・エフ・ケ  
イ・ブルバード 1617, ワン・ペニ  
・センター  
(74) 代理人 100140109  
弁理士 小野 新次郎  
(74) 代理人 100089705  
弁理士 社本 一夫  
(74) 代理人 100075270  
弁理士 小林 泰  
(74) 代理人 100080137  
弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】インフルエンザウイルスワクチンアジュvantまたは免疫 - 刺激因子としてのd s RNA

## (57) 【要約】

急性または慢性ウイルス感染に対するワクチン保護は、抗 インフルエンザワクチンと一緒にアジュvantまたは免疫 刺激因子としての、 d s RNA を使用することによって促進される。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

急性または慢性ウイルス感染に対するワクチン保護を促進する方法であって、免疫性誘発量の抗ウイルスワクチンとアジュバントまたは免疫 刺激因子としての d s R N A を一緒に、保護を必要としている対象に調和よく組み合わせて投与することを含む、方法。

**【請求項 2】**

抗ウイルスワクチンがアジュバントまたは免疫 刺激因子としての d s R N A と組み合わせて投与される、急性または慢性ウイルス感染に対するワクチン保護を促進する方法。

**【請求項 3】**

請求項 1 に記載の急性または慢性ウイルス感染に対するワクチン保護を促進する方法であって、免疫性 誘発量の抗ウイルスワクチンとアジュバントまたは免疫 刺激因子としての d s R N A を混合して一緒に、保護を必要としている対象に実質的に同時に、または連続して投与することを含む、方法。 10

**【請求項 4】**

ウイルス粒子構造の突然変異による変化または分子再配列により明らかな抗原性連続変異または不連続変異に付隨するウイルス 誘発病変からトリインフルエンザウイルスに感受性のある動物または動物細胞を保護する方法であって、抗トリインフルエンザワクチンへの暴露前、暴露中、または暴露後に、動物または動物細胞をミスマッチ d s R N A に暴露することを含む、方法。

**【請求項 5】**

急性または慢性トリインフルエンザ感染に対するワクチン保護を促進する方法であって、免疫性 誘発量のトリインフルエンザ以外の抗ウイルスワクチンとアジュバントまたは免疫 刺激因子としての d s R N A を一緒に、保護を必要としている対象に調和よく組み合わせて投与することを含む、方法。 20

**【請求項 6】**

請求項 5 に記載の急性または慢性トリインフルエンザ感染に対するワクチン保護を促進する方法であって、免疫性 誘発量のトリインフルエンザ以外の抗ウイルスワクチンをアジュバントまたは免疫 刺激因子としての d s R N A と組み合わせて、または混合して、保護を必要としている対象に投与することを含む、方法。

**【請求項 7】**

トリインフルエンザウイルスに感受性のある動物または動物細胞を保護する方法であって、抗トリインフルエンザワクチン以外のインフルエンザワクチンへの暴露前、暴露中、または暴露後に、該動物または動物細胞をミスマッチ d s R N A に暴露することを含む、方法。 30

**【請求項 8】**

インフルエンザワクチンが標準季節性三価インフルエンザワクチンを含む、請求項 1 および 2 に記載の方法。

**【請求項 9】**

d s R N A が付加的に R N A 安定化ポリマーと複合体を形成する、請求項 1、 2、 3、 5、 6 および 7 に記載の方法。 40

**【請求項 10】**

安定化ポリマーがリシンまたはセルロースである、請求項 9 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

〔0001〕急性または慢性ウイルス感染に対するワクチン保護は、抗インフルエンザワクチンと一緒にアジュバントまたは免疫 刺激因子としての d s R N A を使用することによって促進される。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

10

20

30

40

50

〔0002〕アジュバントは、ヒトを含む動物を保護するための免疫化においてワクチンを促進するために使用されてきた。効率がよく、効果的なアジュバントを確認することはしばしば困難な仕事である。

### 【0003】

〔0003〕インフルエンザウイルスに対する保護のためのワクチンはとりわけ関心が持たれ、ベトナムおよび香港株を含むトリインフルエンザウイルスH5N1(bird flu)が現在関心の的である。インフルエンザウイルスに対する不活性化ワクチンは血清抗体を誘導するために非経口的に、そしてまた、インフルエンザウイルスに対する粘膜免疫性を提供するために鼻粘膜に投与されてきた。

### 【0004】

〔0004〕アラム(alum)、スクワレンエマルション(MF59, Chiron Vaccines)、およびフロイントアジュバント(Freund's adjuvant)のような、いくつかのアジュバントが公知である。最近、合成dsRNAポリリボイノシンポリリボシトルジル酸またはボリ(I:C)が不活性化インフルエンザウイルスワクチンにとってのアジュバントまたは免疫刺激因子として提案されている; Ichinohe et al., Journal of Virology, March 2005, p. 2910 - 2919を参照されたい。

10

### 【発明の開示】

### 【0005】

〔0005〕免疫性 誘発量の抗ウイルスワクチンとアジュバントとしてのdsRNAと一緒に、保護を必要としている対象に調和よく組み合わせて投与することを含む、急性または慢性ウイルス感染に対するワクチン保護を促進する方法が開示される。また、免疫性 誘発量の抗インフルエンザワクチンをアジュバントまたは免疫 刺激因子としてのdsRNAと組み合わせて保護を必要としている対象に投与することを含む、急性または慢性ウイルス感染に対するワクチン保護を促進する方法が開示される。

20

### 【0006】

〔0006〕本発明は、免疫性 誘発量の抗ウイルスワクチンとアジュバントまたは免疫 刺激因子としてのdsRNAを混合して一緒に、保護を必要としている対象に、実質的に同時に、または連続して投与することを含む、急性または慢性ウイルス感染に対するワクチン保護を促進する方法を含む。

30

### 【0007】

〔0007〕本発明はまた、(ウイルス粒子構造の再配列により明らかな)抗原性連続変異および不連続変異の両方、ならびにゲノム再配列に付随するウイルス 誘発病変から、トリインフルエンザ感染に感受性のある、ヒトを含む動物を保護する方法を含む。

### 【0008】

〔0008〕本発明は、さらに、合成し、特に設計された二本鎖リボ核酸(dsRNA)をワクチンと一緒に、または連帶して、患者に調和よく組み合わせて投与することによる、インフルエンザウイルスに対する免疫化を高める方法を含む。好ましいdsRNAはAmplicen(登録商標)であり、これは、HEMISPHERXBIOPHARMA, 1617 JFK Boulevard, Philadelphia, PA USAから入手可能な、合成の、特別に設計された二本鎖リボ核酸(dsRNA)であって、他の二本鎖RNA分子(dsRNA)の免疫刺激および抗ウイルス特性を保持するが、非常に低下した毒性を提示する。他のdsRNAと同様に、Amplicen(登録商標)は、自然免疫を含む、宿主防御機構を刺激することができる。Amplicen(登録商標)は、オリゴアデニレートシンセターゼ/RNアーゼLおよびタンパク質キナーゼ経路を含む、多様なdsRNA 依存的細胞内抗ウイルス防御機構を刺激する能力を有する。

40

### 【0009】

〔0009〕本発明の文脈では、“調和よく組み合わせた(coordinated)”使用によって意味することは、独立して、(i)一緒に投与、すなわちワクチンとdsRN

50

A の実質的に同時の投与、または連続した投与、または( i i )ワクチンおよびd s R N Aを、付加的な薬剤的に受容できる賦形剤および／またはベヒクルに加えて、組み合わせて配合した一つの組成物の投与、のいずれかである。

## 【0010】

[0010] ミスマッチd s R N Aは一般式 $r I_n \cdot r (C_{1_2}U)_n$ からなるものであってもよい。この式および以後の他の式において、r = リボである。本発明における使用のための他のミスマッチd s R N Aは、mが4～29までの値を有する整数であるポリ(C<sub>m</sub>、U)およびポリ(C<sub>m</sub>G)から選択されるヌクレオチド共重合体(copolynucleotide)を基本とし、そして、ポリリボイノシン酸およびポリリボシチジル酸からなる複合体のミスマッチ類似体であり、それらは $r I_n \cdot r C_n$ を改変し、ポリリボシチジレート(r C<sub>m</sub>)鎖に沿って非対合塩基(ウラシルまたはグアニン)を組み込むことにより形成される。あるいは、d s R N Aはポリリボイノシン酸(r I<sub>n</sub>)のリボシル骨格を改変することにより、たとえば2' Oメチルリボシル残基を含むことにより、r(I)・r(C)d s R N Aから得てもよい。ミスマッチはリシンセルロースのようなR N A 安定化ポリマーと複合体を形成してもよい。これらの $r I_n \cdot r C_n$ のミスマッチ類似体のなかで好ましいものは、一般式 $r I_n \cdot r (C_{1_1 \sim 1_4}, U)_n$ 、または $r I_n \cdot r (C_{2_9}, G)_n$ からなるものであり、Carter and Ts'oにより米国特許第4,130,641号および4,024,222号に記載され、その開示は参照として本明細書に援用される。そのなかに記載されたd s R N Aは本発明に従った使用に適切である。

## 【0011】

[0011] 本発明における使用のためのミスマッチd s R N Aの他の例は以下のものを含む：

r(I)・r(C4、U)  
 r(I)・r(C7、U)  
 r(I)・r(C13、U)  
 r(I)・r(C22、U)  
 r(I)・r(C20、G)および  
 r(I)・r(C<sub>p</sub>・<sub>2\_3</sub>、G<sub>>p</sub>)

[0012] あるいは、d s R N Aはマッチした型であってもよく、それゆえポリウリジル酸と複合体を形成したポリアデニル酸(ポリA・ポリU)が同じように使用されてもよい。

## 【0012】

[0013] 本発明の別の側面は、適切なワクチンとd s R N Aの相乗的組み合わせを使用することによる、現在または将来利用可能なワクチン予防療法に感受性のある急性および慢性ウイルス感染の治療であり、そのような感染には、たとえばH I V、重症急性呼吸器症候群(S A R S)およびトリインフルエンザを含むインフルエンザが挙げられる。

## 【0013】

[0014] 本発明は後述の実施例および図面においてさらに説明され、例証される。

[0021] 図面において使用される用語は以下の通りである：

## 【0014】

10

20

30

40

## 【表1】

A／VN	トリインフルエンザ／ベトナム（H5N1）株	
VN1194	トリインフルエンザ／ベトナム（H5N1）株	
05／06ワクチン	2005～2006シーズンのための三価“季節性”インフルエンザワクチン	
Amp	Amplicon	
I. N.	鼻腔内	10
S. C.	皮下	
抗 - A／VN IgA	トリインフルエンザベトナム株に対して産生されたIgA抗体	
抗 - A／VN IgG	トリインフルエンザベトナム株に対して産生されたIgG抗体	
A／VNウイルスカロ	トリインフルエンザベトナム株の量の定量（すなわち、鼻粘膜洗浄液において検出されたもの）	
抗 - 05／06ワクチン	2005／2006三価季節性インフルエンザワクチンに対して産生された抗体	
H5N1	トリインフルエンザウイルス分類型	

## 【実施例1】

20

## 【0015】

〔0033〕トリインフルエンザ株間の相互保護

〔0034〕この研究は Ichinohe et al., Journal of Virology, March, 2005, 2910～2919ページの方法でマウスにおいて行われ、今回は2種の異なるトリインフルエンザウイルス株、ベトナムおよび香港、ならびにワクチンと組み合わせて、または単独で、先に記載の dsRNA Amplicon を使用した。結果は図1および2に示す。

## 【0016】

30

〔0035〕鼻腔洗浄液で検出された抗体に由来する初めのパネルでは、鼻腔内投与された場合、(A／VN)ワクチンだけの使用は抗体産生に正の結果を提供したが、Ampliconと共に投与された場合、ワクチンだけを使用した結果に比べ、2倍以上の高い結果を生じた。Ampliconだけを使用した場合、IgA抗体は検出されなかった。皮下経路は鼻粘膜にIgA抗体を全く生じなかった。

## 【0017】

〔0036〕これに比べて、鼻腔内投与後の血清中では限定された数のIgG抗体しか產生されなかつたが、皮下投与に由来する血清中では著しく多い量が得られた。しかも、ワクチンプラスAmpliconの組み合わせはワクチンだけよりもより顕著な結果を生じた。

## 【0018】

40

〔0037〕次に動物はトリインフルエンザベトナム株へのチャレンジに供され、意義深いことには、チャレンジを受け、鼻腔内経路によって投与されたワクチンとAmpliconの組み合わせを与えられた動物の鼻腔洗浄液中にはウイルスが全く検出されなかつたが、鼻腔内投与によるワクチンだけ、Ampliconだけ、および皮下投与されたワクチンとAmpliconの組み合わせを使用することにより種々の量のウイルスが検出された。

## 【0019】

〔0038〕鼻粘膜および他の粘膜は侵入／感染の典型的な場所であり、顕著な予防または軽減のための利点を提供すると考えられているため、そのような場所でトリインフルエンザウイルスに対する抗体を产生することが望ましい。

## 【実施例2】

50

## 【0020】

〔0039〕季節性インフルエンザワクチンとH5N1間の交差保護

〔0040〕実施例1に類似した第2セットの研究を終え、今回は初めにAmplicenと組み合わせた不活性化トリインフルエンザウイルスワクチンベトナム株、またはAmplicenだけ、またはワクチンだけを使用し、その後異なるトリインフルエンザウイルス香港株でチャレンジした。結果は図2に示す。抗A/VN IgAおよび抗A/VN IgGという名称の初めの2つのパネルはチャレンジ前であり、3番目のパネルは香港株によるチャレンジ後であった。結局、チャレンジ後の鼻腔洗浄液のウイルス力値に有益な結果が認められ、最も良い結果は、ベトナム株ワクチンとAmplicenの組み合わせを使用し、その後香港株のウイルスでチャレンジすることによって得られた。

10

## 【0021】

〔0041〕これらの結果は、ベトナム株ワクチンで処置され、さらにAmplicenを与えられた患者がその後香港株ウイルスでチャレンジされた場合有効性が継続することを示唆し、このことから、ウイルス株を入れ換え、香港ウイルスを使用してワクチンを產生し、その後ベトナム株でチャレンジする場合に類似の結果が発生することが予想される。

## 【実施例3】

## 【0022】

〔0042〕ウイルス抗原節約および増強

〔0043〕この実施例では、実施例2で使用されたものと類似の動物におけるトリインフルエンザ、ベトナム株の投与に関して、ポリ(I:C)の影響がどのくらいであるかを確認するために研究が行われた。結果は図6に提示する。対照としての無A/VN、および無ポリ(I:C)を含む、種々の投与量のトリインフルエンザワクチン(A/VN)を用い、そして異なった量のポリ(I:C)を使用した。1μgのトリインフルエンザワクチンおよび無ポリ(I:C)と、0.1μgのトリインフルエンザワクチンおよび10μgのポリ(I:C)間の比較がとりわけ興味深い。棒グラフの初めのパネルでは、鼻腔内投与された場合、0.1μgのA/VNと10μgのポリ(I:C)の組み合わせによって、単独で使用した10倍量のトリインフルエンザワクチンに比較して、より多くの抗体が產生されたことが認められることになる。生存率という表題の最後のパネルはとりわけ重要であり、そこでは、10μgのポリ(I:C)と組み合わせた1/10のトリインフルエンザワクチンと10μgのA/VNだけ(無ポリ(I:C))の使用は、百分率に基づくと、生存率は数字上同じであった。さらに、トリインフルエンザワクチンが単独で使用された場合の測定可能な値と比較すると、0.1μgのA/VNと10μgのポリ(I:C)の組み合わせにとっての鼻腔洗浄液中のA/VNウイルス力値はむしろ測定不能であることに注目されたい。これらのデータから、アジュバントとしてのポリ(I:C)の使用が、かなり大きい生存率を達成するために必要なトリインフルエンザワクチンの量を(この実施例において)1/10に減らしうると結論してもよい。

20

## 【0023】

〔0044〕Amplicenの存在はトリインフルエンザウイルス変異株に対する交差保護能力を有し、それによってトリインフルエンザウイルスの抗原連続変異を軽減するよう見える。

30

## 【0024】

〔0045〕抗原連続変異は、ウイルス粒子のゲノム内容における基本的变化に起因する、内部および外部タンパク質、糖タンパク質、糖脂質などのような、ウイルス構造における变化である。dsRNAは、ウイルス回避の現象およびそれに付随した細胞傷害を低下させる。ウイルス回避は、ウイルスまたは細胞内病原体がその宿主範囲を変更するか、間接的に抗ウイルスまたは免疫学的療法への感受性を変更するプロセスである。

40

## 【0025】

〔0046〕本発明は抗原連続変異および不連続変異の両方(ウイルスゲノム材料の突然変異または再配列により生じる)にとって二次的なウイルス誘発病変に対して、トリインフルエンザ感染に感受性のあるヒトを含む動物を交差保護する方法を含む。

50

**【0026】**

〔0047〕図3では、7群のマウス、1群につき5匹のマウスが選択された。これらの中の4群は鼻腔内投与または皮下投与のいずれかにより2005/2006三価インフルエンザワクチンに暴露された。21日以内に鼻腔内接種が反復され、14日以内に、鼻腔内接種を再び終え、全体で1回の初期接種と2回のブースターを行った。

**【0027】**

〔0048〕2回目のブースター後2週間目に、マウスはトリインフルエンザVN1194(H5N1)株によるチャレンジに供され、鼻腔洗浄液中のIgA抗A/VNの存在および量、ならびに血清中のIgG抗体を評価された。結果は、Amplicenの存在下および鼻腔内経路による投与によってだけ、トリインフルエンザベトナム(VN1194)株に対してA/VN IgA抗体が産生されたことを示唆する。IgG抗体は鼻腔内投与によりVN1194株に対して血清中で産生されたが、SC投与経路を使用することによって、Amplicenの存在下、または非存在下でも血清抗体が産生された。次にトリインフルエンザウイルスに対するウイルス力価は、鼻腔洗浄液におけるトリインフルエンザVN1194(H5N1)ウイルスチャレンジ後に評価された。三価季節性ワクチンおよびAmplicenアジュバントの両方を与えられたサブセットの場合、ウイルスは効果的に無力化されたが、他の群は測定可能なA/VNウイルス量を示した。

10

**【0028】**

〔0049〕図4は、18日間にわたる評価から、VN1194によるチャレンジを生き延びた唯一の動物群は、05/06三価ワクチンプラスAmplicenの両方を鼻腔内に与えられた群であったことを示す。血清中に抗体は存在したが、それらはVN1194によるチャレンジに対して効果的な保護を全く提供しなかった。しかし、鼻粘膜に存在する抗体は、測定した期間にわたり効果的に感染および死亡を妨げた。この研究において、これらの発見はワクチンアジュバントとしてのAmplicenと一緒に鼻腔内投与された三価季節性ワクチンの使用によるトリインフルエンザH5N1株に対する保護を証明するため、意義深い。

20

**【0029】**

〔0050〕図5は、再び05/06三価ワクチン、Amplicenの量(quantities and amounts)および投与経路を示すが、鼻粘膜または血清中のいずれかで測定された季節性三価ワクチンに対して誘発されることになる抗体を測定した直接交差評価を示す。結果は、季節性ワクチンに対する抗体は鼻腔内経路によって投与された三価05/06季節性ワクチンとAmplicenの両方を与えられた動物だけの鼻粘膜に存在したことを示す。血清中の05/06三価ワクチンに対する抗体の検出に関しては、すべての群がある程度上昇した“基線”レベルを有したが、Amplicenと一緒にワクチンが使用された2つの場合に顕著な増加が見られた。

30

**【0030】**

〔0051〕我々の研究はまた、血清中の抗体の存在はトリインフルエンザに対する保護の正確な指標を必ずしも提供せず、いっそう信頼できる指標は鼻粘膜で産生された抗体であることを証明する。

**【0031】**

40

【表2】

インフルエンザおよび他のワクチンのいっそう強力な免疫刺激作用を提供するために二本鎖RNAにより誘発される付加的な主要細胞機序		
標的	機能	結果
上皮細胞	抗ウイルス防御を活性化する。 インターフェロンを分泌する。	感染した、周辺細胞におけるウイルス複製を制限する。 支持免疫反応を開始する。
樹状細胞	DC抗原提示、同時刺激機能、および炎症性サイトカイン放出を活性化する。	T細胞活性化ならびにTヘルパー細胞およびTキラー細胞への分化。
マクロファージ	食作用および炎症性サイトカイン放出を活性化する。	ウイルスに感染した細胞の致死、および除去の増加。
肥満細胞	サイトカイン放出	冒された組織部位における免疫細胞の動員と活性化を強める。
ナチュラルキラー (NK) 細胞	ウイルスに感染した細胞の溶解、付加的な樹状細胞活性化。	ウイルス除去を強め、免疫反応を高める。
ガンマ - デルタ T 細胞	上皮組織における生来のセンチネルT細胞を活性化する。	免疫反応を強める。
CD 4 および CD 8 T細胞	T細胞活性化、分化、サイトカイン分泌、および生存を高める。	免疫反応の規模を強める。

## 【0032】

[0052] トリインフルエンザ同時投与研究は靈長類モデルに拡大し、それらの場合、ワクチン接種プラス同時投与したAmpigenは十分に耐えられ、有効であった。この研究では、マカク (macaque) は、3および2週間離して、3回のA/VNプラスAmpigen (A/ベトナム(H5N1) 90 μg / 500 ml、Ampigen 500 μg) の投与量のワクチンを接種した。すなわち、初回投与、3週間後に2回目の投与、そして2週間後に3回目の投与を行う。次に、サルは3回目の投与後2週間に高投与量のA/VN (A/ベトナム(H5N1) 2.5 × 10<sup>5</sup> pfu / 2.5 ml (肺) およびA/ベトナム(H5N1) 0.5 × 10<sup>5</sup> pfu / 0.5 ml (鼻腔内)) を気管内および鼻腔内にチャレンジされた。感染した対照動物は速呼吸、咳、体重減少、および局所性浸潤影のある肺炎を発生した。ワクチン接種した動物は症状が無く、疾患から保護され、肺組織は正常に見えた。

## 【0033】

[0053] 本発明は現在最も実用的で、好ましい態様であると考えられるものに関して記載されているが、本発明は開示された態様に限定されるべきではなく、それどころか、添付された特許請求の範囲の意図および範囲内に含まれる、種々の改変および等価な機構を包含することを意図する。

10

20

30

40

50

## 【図面の簡単な説明】

## 【0034】

【図1】〔0015〕実施例1の結果を示す表である。

【図2】〔0016〕実施例2の結果を示す表である。

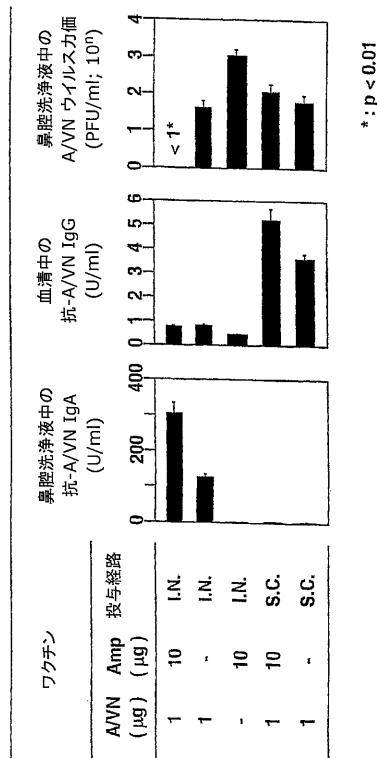
【図3】〔0017〕三価インフルエンザワクチンを使用した、実施例3の結果を示す表である。

【図4】〔0018〕三価ワクチンプラス鼻腔内投与したAmplicen(登録商標)を使用した、実施例3の結果を示す表である。

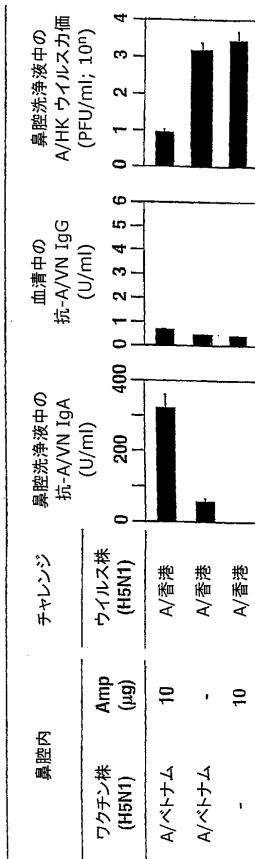
【図5】〔0019〕三価季節性インフルエンザワクチンと鼻腔内投与したAmplicen(登録商標)の、実施例3に従った直接クロスアセスメントを示す表である。 10

【図6】〔0020〕実施例3の結果を示す表である。

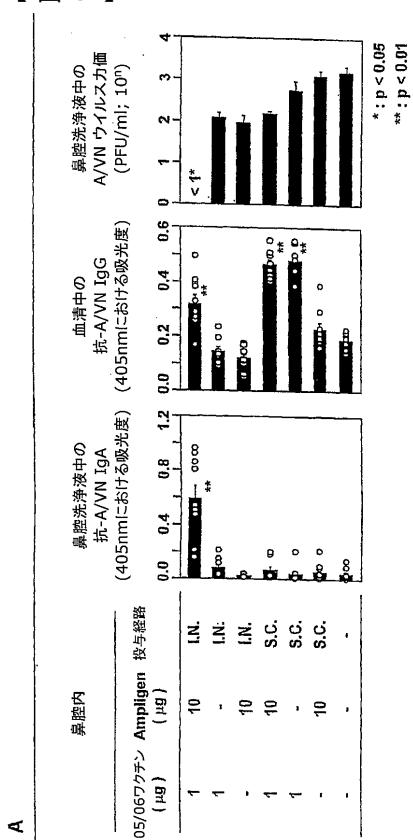
【図1】



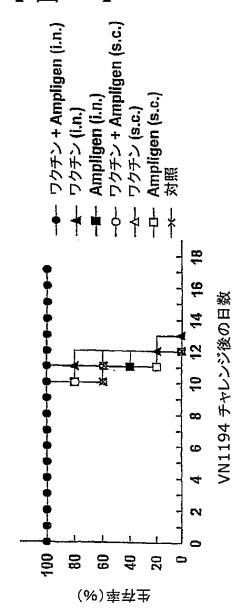
【図2】



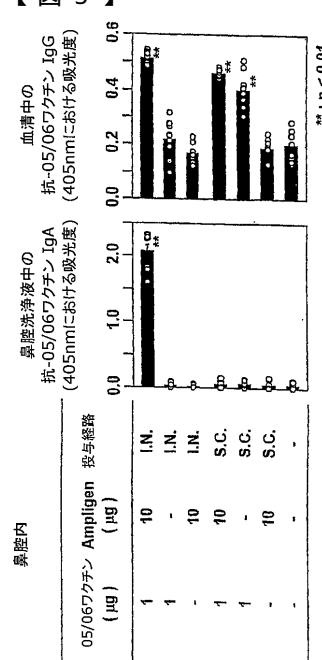
【図3】



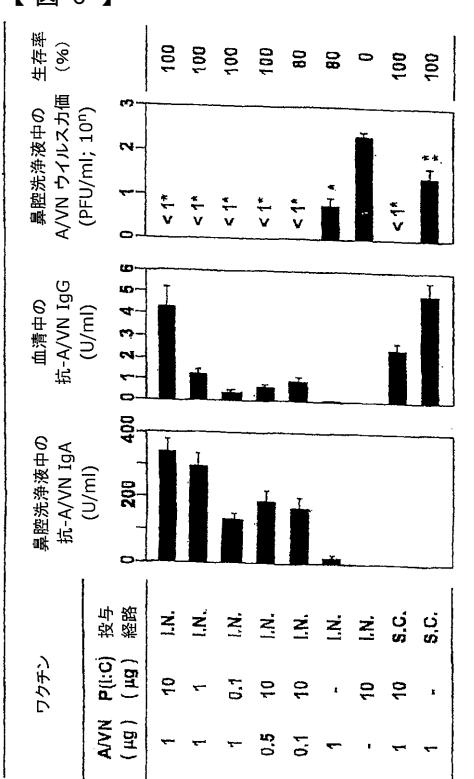
【図4】



【図5】



【図6】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 06/46366
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 39/00, 39/38 (2007.01) USPC - 424/184.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC:424/184.1		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched UPPC:424/202.1, 206.1, 209.1, 211.1, 256.1; 435/333 (text search-see terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPTO, PGPB, EPAB, IPAB); DialogPRO(Engineering); Google Scholar Search Terms: dsRNA, adjuvant, RNA, Poly I,C, Poly I\$, immunomodulatory, poly-ICLC, avian influenza, vaccine, influenza, avian, Toll, Ampigen, Poly I:C		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3,906,092 A (Hilleman et al.) 16 September 1975 (16.09.1975) entire document, especially claims 1-4 and col 3-5	1-3 and 8
Y		4-7 and 9-10
Y	TAMURA et al. Cross-Protection Against Influenza Virus Infection Afforded by Trivalent Inactivated Vaccines Inoculated Intranasally with Cholera Toxin B Subunit. J Immunology, August 1992, Vol 149, No 3, pp 981-988, entire document, especially Introduction (p981) and Table II (p983)	4-7
Y	US 4,349,538 A (Levy) 14 September 1982 (14.09.1982) para [001]-[002]	9-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  10 September 2007 (10.09.2007)	Date of mailing of the international search report  17 OCT 2007	
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer:  Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 カーター, ウィリアム・エイ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州 19475, スプリング・シティー, クックス・グレン・ロード  
8

(72)発明者 ストレイヤー, デイヴィッド

アメリカ合衆国ペンシルバニア州 19010, ブリンマー, ロック・クリーク・ロード 918

Fターム(参考) 4C085 AA03 AA38 BA55 CC08 DD86 EE01 EE06 FF12