

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年6月4日(04.06.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/111248 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 39/00 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61K 39/002 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
A61K 39/36 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61K 47/44 (2017.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/046846

(22) 国際出願日: 2019年11月29日(29.11.2019)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2018-224059 2018年11月29日(29.11.2018) JP

(71) 出願人: 小林製薬株式会社(KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045
大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番10号

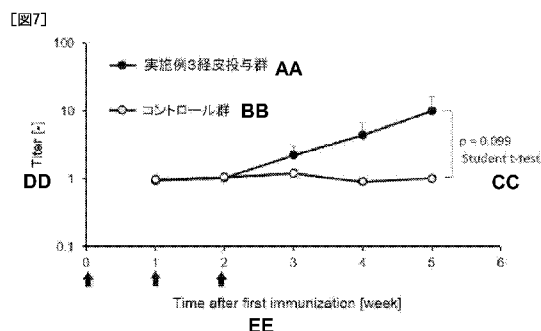
Osaka (JP). 国立大学法人九州大学(KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION) [JP/JP]; 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡744 Fukuoka (JP).

(72) 発明者: 中田 孝広 (NAKATA, Takahiro); 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 小林製薬株式会社中央研究所内 Osaka (JP). 後藤 雅宏(GOTO, Masahiro); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡744 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP). 小坂 秀斗(KOZAKA, Shuto); 〒8190395 福岡県福岡市西区元岡744 国立大学法人九州大学内 Fukuoka (JP).

(74) 代理人: 田中 順也, 外(TANAKA, Junya et al.); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島6-2-4 0 中之島インテス21階 Osaka (JP).

(54) Title: VACCINE PREPARATION

(54) 発明の名称: ワクチン製剤



AA Example 3: Transdermal administration group
BB Control group
CC Student t-test
DD Titer
EE Time after first immunization [week]

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a vaccine preparation that can induce excellent immunity through transdermal administration. This vaccine preparation includes: an aqueous phase having an antigen dissolve therein; glycerin fatty acid ester and/or poly-glycerin fatty acid ester; and an oil phase, wherein the aqueous phase is dispersed in the oil phase. The vaccine preparation can, when being administered transdermally, induce excellent immunity in a manner better than administration through injection.

(57) 要約: 本発明の目的は、経皮投与によって優れた免疫誘導が可能なワクチン製剤を提供することである。抗原が溶解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、当該水相が当該油相に分散しているワクチン製剤は、経皮投与すると、注射投与を凌ぐ、優れた免疫誘導が可能になる。

[続葉有]

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： ワクチン製剤

技術分野

[0001] 本発明は、経皮投与によって優れた免疫誘導が可能なワクチン製剤に関する。

背景技術

[0002] がんの治療法として、外科手術、放射線療法、及び化学療法の三大療法が確立されているが、近年、副作用が少なく有効な手法としてがん免疫療法が注目を浴びている。がん免疫療法の中でも、がん細胞に対する抗体産生や細胞性免疫を誘導するがんワクチン療法は、副作用が少なく、更に前記三大療法と併用することも可能であり、近年、注目を浴びている。

[0003] また、従来、感染症の予防には、人為的な疑似感染により、特定の病原体に対する抗体産生や細胞性免疫を誘導するワクチン免疫法が広く利用されている。

[0004] このようにがんの治療や感染症の予防には、ワクチンの投与によって獲得免疫を誘導する手法が有効であり、従来、ワクチン製剤が精力的に研究されている。但し、従来開発されているワクチン製剤の大半は注射製剤であり、このような注射製剤では、投与に医療従事者を必要としたり、注射による痛みを伴ったりする欠点がある。

[0005] 一方、皮膚には外部からの異物の侵入に抵抗するための強力な免疫機能が備わっており、表皮に存在するランゲルハンス細胞には、他の樹状細胞と比較して強力に細胞障害性T細胞応答を誘導できることが報告されている（非特許文献1及び2参照）。そのため、ワクチン製剤を経皮投与して抗原を皮膚表面から浸透させランゲルハンス細胞へと送達することができれば、効果的な免疫応答の誘導が期待できる。また、ワクチン製剤の経皮投与は、患者自身で行うことができ、しかも非侵襲性であるため、投与が簡便で患者への負担が少ないという利点がある。このように、経皮投与用のワクチン製剤は

、注射製剤の欠点を払拭し、優れたワクチン効果と利便性を両立させることが期待できる。

[0006] しかしながら、表皮の最外層に位置する角層は、強力な生体バリアとして外部からの異物の侵入を防いでおり、油溶性物質又は分子量500Da以下の低分子量の物質しか浸透することができない（非特許文献3参照）。一般にワクチンとして用いるタンパク質抗原やペプチド抗原は親水性且つ高分子量であるため、皮膚に塗布しただけでは角層の下に存在するランゲルハンス細胞まで送達することは困難である。実際、抗原を含有させた親水性ゲルパッチでは、注射剤に比べて抗原の利用率が圧倒的に低くなることが報告されている（非特許文献4参照）。また、従来、マイクロニードルを用いた経皮ワクチン製剤によって、経皮投与による免疫誘導能を向上させる試みもなされているが、このようなワクチン製剤は、製造工程が煩雑になり、製造コストの増大を招くという欠点がある。このような従来技術を背景として、マイクロニードルを利用せずとも、優れた免疫誘導が可能な経皮投与用ワクチンの開発が切望されている。

先行技術文献

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：E. Klechevsky et al., Immunity, 29(3), 497-510, (2008).
非特許文献2：J. Banchereau et al., BLOOD, 119, 5742-5749, (2012).
非特許文献3：J. D. Bos et al., Exp. Dermatol, 9, 165-169, (2000).
非特許文献4：N. Okada, YAKUGAKU ZASSHI, 133(12), 1363-1372, (2013).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明の目的は、経皮投与によって優れた免疫誘導が可能なワクチン製剤を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者等は、前記課題を解決すべく鋭意検討を行ったところ、抗原が溶

解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、当該水相が当該油相に分散しているワクチン製剤は、経皮投与すると、注射投与を凌ぐ、優れた免疫誘導が可能になることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて、更に検討を重ねることにより完成したものである。

[0010] 即ち、本発明は、下記に掲げる態様の発明を提供する。

項 1. 抗原が溶解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、前記水相が前記油相に分散している、経皮投与用ワクチン製剤。

項 2. 前記抗原の由来が、がん細胞、病原性ウイルス、病原性細菌、病原性生物、又は花粉である、項 1 に記載の経皮投与用ワクチン製剤。

項 3. 前記抗原が抗原ペプチド又は抗原タンパク質である、項 1 又は 2 に記載の経皮投与用ワクチン製剤。

項 4. 前記グリセリン脂肪酸エステルが、モノオレイン酸グリセリルである、項 1 ～ 3 のいずれかに記載の経皮投与用ワクチン製剤。

項 5. 前記グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルの含有量が 0. 1 ～ 3 0 重量%である、項 1 ～ 4 のいずれかに記載の経皮投与用ワクチン製剤。

項 6. 抗原が溶解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、前記水相が前記油相に分散している組成物の、経皮投与用ワクチン製剤の製造のための使用。

項 7. 抗原が溶解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、前記水相が前記油相に分散している組成物の免疫誘導に有効な量を、免疫誘導が求められている動物に対して経皮投与する工程を含む、免疫誘導方法。

発明の効果

[0011] 本発明のワクチン製剤によれば、経皮投与によって、注射投与を凌ぐ優れた免疫誘導が可能になるので、がん免疫療法、感染症予防、花粉症等のアレ

ルギーに対するアレルゲン免疫療法等において、優れた治療又は予防効果を奏することができる。また、本発明のワクチン製剤は、経皮投与によって免疫を有効に誘導できるので、非侵襲的、安全、且つ簡便な方法で 사용할 ことができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]試験例 1 における免疫誘導実験のスケジュールを模式的に示した図である。

[図2]試験例 1 における免疫誘導実験において、腫瘍体積を経時的に測定した結果を示す図である。

[図3]試験例 1 における免疫誘導実験において、実施例 1 経皮投与群及び参考例 1 注射投与群について、移植 14 日後取り出した腫瘍を A P C 標識抗 C D 8 抗体と D A P I で染色し、蛍光顕微鏡で観察した結果を示す図である。

[図4]試験例 2 における免疫誘導実験のスケジュールを模式的に示した図である。

[図5]試験例 2 における免疫誘導実験において、実施例 2 経皮投与群、参考例 2 注射投与群、及びコントロール群について、C r i j 1 特異的 I g E 抗体、及び I g G 1 抗体の血清中濃度、並びに脾臓細胞培養液中のサイトカイン（I L - 4 及び I L - 5）濃度を測定した結果を示す図である。

[図6]試験例 3 における免疫誘導実験のスケジュールを模式的に示した図である。

[図7]試験例 3 における免疫誘導実験において、実施例 3 経皮投与群及び比較例 3 経皮投与群について、抗インフルエンザ A（H 3 N 2）抗体の血清中濃度を測定した結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明のワクチン製剤は、経皮投与されるワクチン製剤であって、抗原が溶解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、前記水相が前記油相に分散していることを特徴とする。以下、本発明のワクチン製剤について詳述する。

[0014] [水相]

本発明のワクチン製剤において、水相は、抗原が溶解した溶解液で構成される。本発明のワクチン製剤において、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルの親水性部分が水相に会合した状態になって、当該水相が油相に分散したW/O乳化形態になっている。本発明のワクチン製剤では、水相の周りをグリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルで被覆された逆ミセルを形成して乳化した状態、或は水相の周りをグリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルが完全に被覆せずとも水相が乳化粒子になった乳化状態になっていると推測される。以下、水相に含まれる各成分について説明する。

[0015] ・抗原

本発明で使用される抗原は、ワクチンの免疫原として、生体内で免疫応答を誘導し得るものであり、且つ水溶性であることを限度として特に制限されないが、抗原タンパク質及び抗原ペプチドが挙げられる。本発明において、抗原タンパク質とは、病原体やアレルギー源において特異的に発現又は存在しており、免疫応答を誘導するタンパク質のことをいう。また、抗原ペプチドとは、抗原タンパク質に由来するペプチド（例えば、抗原タンパク質を低分子化したもの）のことをいう。本発明において、抗原タンパク質及び抗原ペプチドには、抗原提示細胞の細胞表面のMHC分子（HLA分子）との複合体を直接形成することにより抗原特異的T細胞を誘導可能なものであってもよく、また、細胞内に取り込まれ、その後細胞内分解されて生じたペプチド断片がMHC分子と結合して複合体を形成し、当該複合体が細胞表面に提示されることにより抗原特異的T細胞を誘導可能なものであってもよい。

[0016] 経皮吸収の効率を高めてより一層優れた経皮免疫を誘導させるという観点から、抗原の好適な一例として、抗原ペプチドが挙げられる。抗原ペプチドのアミノ酸残基数については、特に制限されないが、例えば、2～50個、好ましくは7～31個、より好ましくは8～20個程度が挙げられる。

[0017] 抗原の由来については、特に制限されないが、例えば、がん細胞、病原性

ウイルス、病原性細菌、病原性生物、花粉等が挙げられる。抗原の由来として、具体的には、メラノーマ、膵癌、肺癌、骨肉腫、大腸癌、結腸癌、胃癌、直腸癌、肝癌、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌、頭頸部癌、胆管癌、胆嚢癌、口腔癌、脳腫瘍等の固形癌、白血病、悪性リンパ腫等の血液がん等のがん細胞；インフルエンザウイルス、トリインフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、SARSウイルス、AIDSウイルス、サイトメガロウイルス、肝炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、ポリオウイルス、パピローマウイルス、ヘルペスウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、コレラウイルス、狂犬病ウイルス、HIV等の病原性ウイルス；ジフテリア、破傷風、結核菌、肺炎球菌、髄膜炎菌、ブドウ球菌、緑膿菌、百日咳菌、炭疽菌、サルモネラ等の細菌等の病原性細菌；マラリア原虫、ダニ等の病原性生物；スギ花粉、ヒノキ花粉、シラカバ花粉等の花粉等が挙げられる。これらの抗原の由来の中でも、好ましくはがん細胞、インフルエンザウイルス、及び花粉が挙げられる。

[0018] 本発明のワクチン製剤において、水相（溶解液）中の抗原の含有量としては、例えば、0.001～60重量%、好ましくは0.001～50重量%、より好ましくは0.001～40重量%、更に好ましくは0.1～25重量%、特に好ましくは0.1～5重量%が挙げられる。

[0019] 本発明のワクチン製剤における抗原の含有量は、抗原の種類、患者の状態、投与量等に応じて適宜設定すればよいが、例えば0.0001～5重量%、好ましくは0.0001～3.5重量%、より好ましくは0.0001～2.5重量%、特に好ましくは0.01～2重量%が挙げられる。

[0020] ・水相基剤

水相には、抗原を溶解させるための水相基剤が含まれる。水相基剤の種類については、抗原を溶解可能であることを限度として特に制限されないが、例えば、水、1価低級アルコール、及びこれらの混合液が挙げられる。

[0021] 水相基剤として使用される水は、精製水、超純水等の水その他、緩衝液、生

理食塩水等の状態であってもよい。

- [0022] また、水相基剤として使用される 1 価低級アルコールとしては、例えば、炭素数 2 ～ 5 の 1 価アルコールが挙げられる。1 価低級アルコールとして、より具体的には、
- エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノール、*n*-アミルアルコール、*sec*-アミルアルコール、イソアミルアルコール、*tert*-アミルアルコール、ネオペンチルアルコール等が挙げられる。これらの 1 価低級アルコールは、1 種単独で含まれていてもよく、2 種以上が組み合わされて含まれていてもよい。
- [0023] 水相基剤の好適な一態様としては、水と 1 価低級アルコールの混合液、より好ましくは水とイソプロパノールとの混合液が挙げられる。また、水相基剤の他の好適な一態様としては、1 価の低級アルコールを含まない水又は水溶液（緩衝液、生理食塩水等）が挙げられる。
- [0024] 水相基剤として、水と 1 価低級アルコールの混合液を使用する場合、これらの混合比については、特に制限されないが、例えば、水 1 重量部当たり、1 価低級アルコールが 1 ～ 50 重量部、好ましくは 1 ～ 45 重量部、より好ましくは 1 ～ 40 重量部、特に好ましくは 1 ～ 20 重量部となる比率が挙げられる。
- [0025] 水相中の水相基剤の含有量については、例えば、40 ～ 99.999 重量%が挙げられる。より一層優れた経皮免疫を誘導させるという観点から、水相中の水相基剤の含有量の下限として、好ましくは 50 重量%以上、より好ましくは 60 重量%以上、更に好ましくは 95 重量%以上が挙げられる。より一層優れた経皮免疫を誘導させるという観点から、水相中の水相基剤の含有量の上限として、好ましくは 99.9 重量%以下、より好ましくは 99 重量%以下が挙げられる。水相中の水相基剤の含有量として、より具体的には、好ましくは 50 ～ 99.999 重量%、より好ましくは 60 ～ 99.99 重量%、更に好ましくは 75 ～ 99.9 重量%、特に好ましくは 95 ～ 9

9. 9重量%が挙げられる。

[0026] また、本発明のワクチン製剤における水相基剤の含有量としては、例えば0.1～50重量%が挙げられる。より一層優れた経皮免疫を誘導させるという観点から、発明のワクチン製剤における水相基剤の含有量として、好ましくは0.1～40重量%、より好ましくは0.1～30重量%、更に好ましくは0.5～30重量%、特に好ましくは5～20重量%が挙げられる。

[0027] [グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル]

本発明のワクチン製剤では、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルは、一部又は全部が水相と会合して、水相を油相に分散させて乳化させる役割を果たすと共に、経皮投与によって優れた免疫誘導を可能にする役割を果たす。

[0028] グリセリン脂肪酸エステルとは、脂肪酸とグリセリンとのモノエステル、ジエステル、又はトリエステルである。グリセリン脂肪酸エステルを構成する脂肪酸の炭素数としては、例えば、6～24、好ましくは8～22、更に好ましくは12～18が挙げられる。グリセリン脂肪酸エステルとして、具体的には、モノミリスチン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノイソステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ジオレイン酸グリセリル、トリオレイン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル等が挙げられる。これらのグリセリン脂肪酸エステルの中でも、好ましくは、脂肪酸とグリセリンとのモノエステル、より好ましくはモノオレイン酸グリセリルが挙げられる。

[0029] ポリグリセリン脂肪酸エステルとは、脂肪酸とポリグリセリンとのエステルである。ポリグリセリン脂肪酸エステルにおいて、エステル結合の数（ポリグリセリン1分子当たり、結合している脂肪酸の数）としては、例えば1～10、好ましくは1～6、更に好ましくは1～3が挙げられる。ポリグリセリン脂肪酸エステルを構成する脂肪酸の炭素数としては、例えば、6～24、好ましくは8～22、更に好ましくは12～18が挙げられる。また、ポリグリセリン脂肪酸エステルを構成するポリグリセリンの重合度は、例え

ば、2～30、好ましくは2～10が挙げられる。具体的には、ポリグリセリン脂肪酸エステルとして、ステアリン酸ポリグリセリル-2（モノステアリン酸ジグリセリル）、オレイン酸ポリグリセリル-2（モノオレイン酸ジグリセリル）、オレイン酸ポリグリセリル-4（モノオレイン酸テトラグリセリル）、オレイン酸ポリグリセリル-10（モノオレイン酸デカグリセリル）、トリオレイン酸ポリグリセリル-5（トリオレイン酸ペンタグリセリル）、トリオレイン酸ポリグリセリル-10（トリオレイン酸デカグリセリル）、パルミチン酸ポリグリセリル-10（モノパルミチン酸デカグリセリル）、イソステアリン酸ポリグリセリル-2、トリイソステアリン酸ポリグリセリル-2、ステアリン酸ポリグリセリル-4、トリステアリン酸ポリグリセリル-6、ペンタステアリン酸ポリグリセリル-10、ペンタヒドロキシステアリン酸ポリグリセリル-10、ペンタイソステアリン酸ポリグリセリル-10、ペンタオレイン酸ポリグリセリル-10、ポリリシノレイン酸ポリグリセリル-6、ポリリシノレイン酸ポリグリセリル-10等が挙げられる。これらのポリグリセリン脂肪酸エステルの中でも、好ましくは、トリオレイン酸ポリグリセリル、イソステアリン酸ポリグリセリル-2が挙げられる。

[0030] 本発明において、グリセリン脂肪酸エステル及びポリグリセリン脂肪酸エステルの中から1種の成分を単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0031] グリセリン脂肪酸エステル及びポリグリセリン脂肪酸エステルの中でも、より一層優れた経皮免疫を誘導させるという観点から、好ましくはグリセリン脂肪酸エステル、より好ましくは脂肪酸とグリセリンとのモノエステル、更に好ましくはモノオレイン酸グリセリルが挙げられる。

[0032] 本発明のワクチン製剤において水相（溶解液）とグリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルとの比率としては、例えば、水相1重量部当たり、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルが総量で0.5～200重量部、好ましくは0.5～75重量

部、より好ましくは0.5～50重量部、更に好ましくは0.5～40重量部、特に好ましくは0.5～3重量部が挙げられる。

[0033] また、本発明のワクチン製剤におけるグリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルの含有量としては、例えば0.1～30重量%、好ましくは0.25～27.5重量%、より好ましくは0.5～25重量%が挙げられる。

[0034] [油相]

本発明のワクチン製剤において、油相は、前記水相の分散媒としての役割を果たし、液状油、固形油、高級アルコール等の油相基剤で形成される。

[0035] 液状油とは、25℃において液状の形態を保つ油である。本発明で使用される液状油としては、化粧料や外用医薬品等に通常用いられるものであればよく、例えば、アボガド油、ツバキ油、マカデミアナッツ油、オリーブ油、アルモンド油、ダイズ油、ホホバ油、綿実油、ナタネ油、ゴマ油、シソ油、ケイヒ油、コーン油、ラッカセイ油、サンフラワー油、カカオ油、ハッカ油、ベルガモット油、ウイキョウ油等の植物油；オレイン酸、イソステアリン酸等の脂肪酸；エチルヘキサン酸セチル、パルミチン酸エチルヘキシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ジエチルヘキサン酸ネオペンチルグリコール、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、オレイン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル、トリイソステアリン酸グリセリル、ジパラメトキシケイヒ酸-モノエチルヘキサン酸グリセリル等のエステル油；ジメチルポリシロキサン、メチルヒドロジエンポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン等のシリコン油；流動パラフィン、スクワレン、スクワラン等の液状炭化水素油等が挙げられる。これらの液状油は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。これらの液状油の中でも、好ましくはエステル油、より好ましくはミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。

[0036] 固形油とは、25℃において固形の形態を保つ油である。本発明で使用される固形油としては、通常化粧料や外用医薬品等に用いられるものであれば

よく、例えば、キャンデリラロウ、コメヌカロウ、ミツロウ、綿ロウ、カルナウバロウ、ラノリン、セラックロウ、オゾケライト、セレシン、ポリエチレンワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィン、ワセリン、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、ウンデシレン酸、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、ステアリン酸ステアリル、ステアリン酸セチル、パルミチン酸セチル、ステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、パルミチン酸デキストリン、ステアリン酸イヌリン、水素添加ホホバ油、セレシンワックス、固形パラフィンワックス、ポリエチレンワックス、シリコーンワックス等の固形油が挙げられる。これらの固形油は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0037] 高級アルコールとは、1分子中の炭素原子数が6個以上の1価アルコールである。本発明で使用される高級アルコールにおける1分子中の炭素原子数について、6以上であればよいが、好ましくは6～34、更に好ましくは14～22が挙げられる。

[0038] 本発明で使用される高級アルコールとしては、通常化粧品や外用医薬品等に用いられるものであればよく、例えば、ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール、セタノール、オレイルアルコール等の直鎖状高級アルコール；ノステアリルグリセリンエーテル（バチルアルコール）、等の分枝鎖状高級アルコールが挙げられる。これらの高級アルコールは、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0039] これらの油相基剤の中でも、好ましくは液状油が挙げられる。

[0040] 本発明のワクチン製剤において、水相と油相の比率としては、例えば、水相1重量部当たり、油相が1～1000重量部、好ましくは1.5～1000重量部、より好ましくは2～1000重量部、更に好ましくは2.5～2000重量部、特に好ましくは2.5～10重量部が挙げられる。

[0041] 本発明のワクチン製剤における油相の含有量については、特に制限されず

、使用する油相基剤の種類等に応じて適宜設定すればよいが、例えば、40～99.8重量%、好ましくは50～99.7重量%、より好ましくは55～99.4重量%が挙げられる。

[0042] [その他の成分]

本発明のワクチン製剤には、経皮免疫の誘導をより一層向上させるために、アジュバントが含まれていてもよい。アジュバントとしては、例えば、CpGオリゴデオキシヌクレオチド、フロイント、水酸化アルミニウム（Alum）、ミョウバン等が挙げられる。

[0043] また、本発明のワクチン製剤は、必要に応じて、前述した成分以外に、製剤化等に必要とされる他の基剤や添加剤が含まれていてもよい。このような添加剤については、薬学的又は香粧学的に許容されることを限度として特に制限されないが、例えば、防腐剤（メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸等）、着香剤（シトラール、1,8-シオネール、シトロネラール、ファルネソール等）、着色剤（タール色素（褐色201号、青色201号、黄色4号、黄色403号等）、カカオ色素、クロロフィル、酸化アルミニウム等）、粘稠剤（カルボキシビニルポリマー、ヒプロメロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、カラギーナン等）、pH調整剤（リン酸、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等）、湿潤剤（d-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液、D-ソルビトール液、マクロゴール等）、安定化剤（ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、D-アラニン、グリシン、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、クロロゲン酸、カテキン、ローズマリー抽出物等）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等）

、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、粘着剤、緩衝剤、溶解補助剤、保存剤等の添加剤が挙げられる。

[0044] 本発明のワクチン製剤にアジュバントや添加剤を含有させる場合、水溶性成分は水溶性画分に配合し、親油性成分は油相に配合すればよく、その含有量については、使用する成分の種類に応じて適宜設定すればよい。

[0045] [製剤形態]

本発明のワクチン製剤は、水相が油相に分散した状態の油中水型（W/O型）の乳化形態である。また、本発明のワクチン製剤は、更に常法に従って水相に分散することによって、W/O/W型製剤としてもよい。

[0046] 本発明のワクチン製剤の剤型については、経皮適用可能であることを限度として特に制限されないが、例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、パップ剤、ローション剤、リニメント剤、エアゾール剤等が挙げられる。これらの中でも、好ましくは、クリーム剤、軟膏剤、乳液剤、ローション剤が挙げられる。

[0047] [製造方法]

本発明のワクチン製剤は、公知の乳化製剤の製剤化手法に従って製造することができる。例えば、本発明のワクチン製剤の製造方法としては、含有させる成分を水溶性成分と油性成分に分けて、水溶性成分を含む溶解液（水相成分）と、油性成分とグリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルとを含む混合液（油相成分とグリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル）を調製し、これらを公知の手法に従って乳化させる方法が挙げられる。具体的には、抗原が水相基剤に溶解した溶解液と、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルと油相基剤を含む混合液とを調製し、当該溶解液と混合液とを混合して乳化させることにより、本発明のワクチン製剤を製造することができる。

[0048] [用量・用法]

本発明のワクチン製剤は、経皮投与され、免疫を誘導するために使用される。従来の一般的な経皮投与用ワクチン製剤は、抗原の利用率が低く、免疫

を十分に誘導できないという欠点があったが、本発明のワクチン製剤は経皮投与によって、注射投与を凌ぐ免疫誘導効果を奏することが可能になっている。

[0049] 本発明のワクチン製剤は、含有する抗原の種類に応じて、がん免疫療法、感染症予防、花粉症等のアレルギーに対するアレルゲン免疫療法等に使用されるが、がん免疫療法に好適に使用できる。

[0050] 本発明のワクチン製剤の投与対象については、前記免疫誘導が求められる動物である限り、特に制限されず、例えば、ヒト、サル、マウス、ラット、イヌ、ウサギ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ等の哺乳動物；ニワトリ、ダチョウ等の鳥類が挙げられる。

[0051] 本発明のワクチン製剤の投与量については、使用する抗原の種類、投与対象の症状、年齢、体重等に応じて適宜設定されるが、投与対象動物がヒトである場合、通常、1日1回～数回、好ましくは1日1回、 $3 \sim 12 \text{ mg/kg}$ に相当する量の抗原を経皮投与すればよい（初回免疫）。また、本発明のワクチン製剤は、初回免疫から通常1～2週間後に初回免疫と同様条件で再投与してもよい（追加免疫）。

[0052] 本発明のワクチン製剤が投与される皮膚部位については、特に制限されないが、例えば、ヒトの場合であれば、上腕部、胸部、背部等が挙げられ、非ヒト動物の場合であれば背部、耳介部等が挙げられる。

実施例

[0053] 以下、実施例を挙げて本発明を説明する。但し、本発明は、以下の実施例に限定されて解釈されるものではない。

[0054] 試験例1

1. 製剤の調製

表1に示す組成の各製剤を以下の手法で調製した。

[表1]

			実施例 1	比較例 1	比較例 2	参考例 1
			経皮投与用ワクチン製剤	経皮投与用ワクチン製剤	経皮投与用ワクチン製剤	注射投与用ワクチン製剤
水相	メラノーマ抗原ペプチド	K-TRP-2	200 μg	200 μg	200 μg	200 μg
	水相基剤	精製水	0.85 μl	0.85 μl	—	—
		リン酸緩衝液 (PBS)	—	—	50 μl	100 μl
		イソプロパノール	8.5 μl	8.5 μl	—	—
界面活性剤		モノオレイン酸グリセリル	11.9 mg	—	—	—
		ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (Tween80)	—	11.9 mg	—	—
油相	液状油	ミリスチン酸イソプロピル	30 μl	30 μl	—	—

表中の各成分の量は、後述する試験において、初回免疫及び追加免疫のそれぞれで投与された成分量に該当している。

[0055] [実施例 1 及び比較例 1]

水相基剤（精製水及びイソプロパノール）に、所定量のメラノーマ抗原ペプチド（K-TRP-2、アミノ酸配列：KKKGSVYDFFVWL、チロシナーゼ関連タンパク質 2 の 180～188 位のアミノ酸からなるペプチドの N 末端側に 1 個のグリシン残基と 3 個のリジン残基を付加したペプチド）を溶解させた溶解液を調製した。別途、所定量の界面活性剤（モノオレイン酸グリセリル又はポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Tween 80））を液状油（ミリスチン酸イソプロピル）に添加し、70℃で 10 分間加熱し、完全に溶解させた。これに、前記溶解液の所定量を攪拌しながら、少しずつ滴下した。これを常温になるまで攪拌することにより、メラノーマ抗原ペプチドを含む油中水型乳化形態（逆ミセルによって水相が油相に分散して乳化している形態）のワクチン製剤を得た。

[0056] [比較例 2 及び参考例 1]

リン酸緩衝剤（PBS）に所定量の所定量のメラノーマ抗原ペプチド（K-TRP-2）を添加して溶解させることにより、水溶液状のワクチン製剤を得た。

[0057] 2. 免疫誘導実験

6 週齢のマウス（C57BL/6N、雌）を表 2 に示す 4 つの試験群に分

けて（1群当たり、6匹）、表2に示す条件で初日（Day - 14）に初回免疫、1週間後（Day - 7）に追加免疫を行った。なお、初回免疫及び追加免疫のそれぞれにおいて、投与された各成分量は表1に示す通りである。

[表2]

試験群	初回免疫及び追加免疫の条件
実施例1 経皮投与群	実施例1の経皮投与用ワクチン製剤 25 μ l を3枚重ね合わせたガーゼ（縦 5mm、横 10mm）に含浸させて、簡易パッチを調製した（2個準備）。当該簡易パッチを両耳背部（各耳に簡易パッチ1個）に貼り付けてビニールテープで固定し、24時間後に取り除いた（初回免疫、Day -14、投与量は片耳 25 μ l ずつ合計 50 μ l）。初回免疫と同様の条件で追加免疫を行った（Day -7）。
比較例1 経皮投与群	比較例1の経皮投与用ワクチン製剤を使用したこと以外は、実施例1 経皮投与群と同条件で初回免疫と追加免疫を行った。
比較例2 経皮投与群	比較例2の経皮投与用ワクチン製剤を使用したこと以外は、実施例1 経皮投与群と同条件で初回免疫と追加免疫を行った。
参考例1 注射投与群	参考例1の注射投与用ワクチン製剤 100 μ l を皮下注射した（初回免疫、Day -14）。初回免疫から7日後に、初回免疫と同様の条件で追加免疫を行った（Day -7）。

[0058] 追加免疫から7日後の各マウスに、HBSS（－）培地に 1.0×10^6 cells/ml となるように懸濁したマウスメラノーマ細胞（B16F10）の細胞懸濁液 100 μ l を皮下注射により移植した（Day 0）。マウスメラノーマ細胞の移植5日後から2日おきに腫瘍の長径と短径を測定し、下記式に基づいて、腫瘍体積を算出した。

[数1]

$$\text{腫瘍体積}[\text{mm}^3] = \text{腫瘍の長径}[\text{mm}] \times (\text{腫瘍の短径}[\text{mm}])^2 \times 0.5$$

[0059] また、実施例1 経皮投与群及び参考例1 注射投与群については、マウスメラノーマ細胞の移植14日後に、皮下から腫瘍を取り出して、腫瘍を 20 μ m 厚に裁断し、スライドガラスに載せて、アロフィコシアニン（APC）標識抗CD8抗体とDAPI（4', 6-diamidino-2-phenyl indole）にて染色した（Day 14）。

[0060] 図1に実験スケジュール、図2に腫瘍体積を経時的に測定した結果、及び図3に移植14日後取り出した腫瘍をAPC標識抗CD8抗体とDAPIで染色した結果を示す。図2から分かるように、比較例1皮下投与群及び比較例2皮下投与群では、参考例1注射投与群に比べて、腫瘍体積が大きく、が

ん免疫の誘導が不十分になっていた。これに対して、実施例 1 経皮投与群では、参考例 1 注射投与群よりも腫瘍体積が小さく、がん免疫を効果的に誘導できていた。更に、図 3 から分かるように、参考例 1 注射投与群では、腫瘍中に A P C の蛍光が認められず、細胞障害性 T 細胞は腫瘍中に遊走していなかったが、実施例 1 経皮投与群では、腫瘍中に A P C の蛍光が観察され、腫瘍中に細胞障害性 T 細胞が遊走していることが確認された。

[0061] また、実施例 1 の経皮投与用のワクチン製剤において、モノオレイン酸グリセリルに代えて、トリオレイン酸ポリグリセリル-10、又はイソステアリン酸ポリグリセリル-2を使用した経皮投与用のワクチン製剤を調製し、前記と同様の免疫誘導実験を行ったところ、トリオレイン酸ポリグリセリル-10又はイソステアリン酸ポリグリセリル-2を使用した経皮投与用のワクチン製剤でも、優れたがん免疫の誘導が確認された。更に、実施例 1 の経皮投与用のワクチン製剤において、水相基剤をリン酸緩衝液とイソプロパノールの混合液からリン酸緩衝液単独に代えて経皮投与用のワクチン製剤を調製し、前記と同様の免疫誘導実験を行ったところ、優れたがん免疫の誘導が確認された。

[0062] 以上の結果から、抗原が水に溶解した溶解液とグリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルとを含む水溶性画分を、油相に分散させたワクチン製剤は、経皮投与によって免疫を効果的に誘導できることが確認された。

[0063] 試験例 2

1. 製剤の調製

表 3 に示す組成の各製剤を以下の手法で調製した。

[表3]

			実施例 2	比較例 3
			経皮投与用ワクチン製剤	経皮投与用ワクチン製剤
水相	花粉抗原ペプチド	pepA	50 μg	50 μg
	水相基剤	精製水	0.21 μl	—
		リン酸緩衝液 (PBS)	—	50 μl
		イソプロパノール	5.4 μl	—
界面活性剤		モノオレイン酸グリセリル	2.6 mg	—
油相	液状油	ミリスチン酸イソプロピル	41.8 μl	—

表中の各成分の量は、後述する試験において、初回免疫及び追加免疫のそれぞれで投与された成分量に該当している。

[0064] [実施例 2]

水相基剤（精製水及びイソプロパノール）に、所定量の花粉抗原ペプチド（pepA、アミノ酸配列：SMKVTVAFNQFGP）を溶解させた溶解液を調製した。別途、所定量の界面活性剤（モノオレイン酸グリセリル）を液状油（ミリスチン酸イソプロピル）に添加し、70℃で10分間加熱し、完全に溶解させた。これに、前記溶解液の所定量を攪拌しながら、少しずつ滴下した。これを常温になるまで攪拌することにより、花粉抗原ペプチドを含む油中水型乳化形態（逆ミセルによって水相が油相に分散して乳化している形態）のワクチン製剤を得た。

[0065] [比較例 3]

リン酸緩衝剤（PBS）に所定量の所定量の花粉抗原ペプチド（pepA）を添加して溶解させることにより、水溶液状のワクチン製剤を得た。

[0066] 2. 免疫誘導実験

6週齢のマウス（B10.S、雌）40匹を水と餌を自由摂取できる環境で1週間飼育して馴化させた後に、花粉抗原抽出物10 μ g及びInject? Alum Adjuvant (Thermo Fisher Scientific社製) 4mgを含むリン酸緩衝液（PBS）200 μ lを両足の付け根に1週間に1回の頻度で合計3回皮下投与し、花粉症モデルマウスを作製した。3回目の皮下投与から6日後にヒスタミン（20ng/he

a d) を経鼻投与し、その翌日から、花粉暴露を1日回の頻度で5日間行った。花粉暴露は、スギ花粉抽出物（商品名「スギ花粉抽出物-C」）、株式会社エル・エス・エル製）を0.1 mg/mLとなるようにPBS溶液に溶解させた花粉溶液を両鼻腔に10 μ Lずつ経鼻曝露することにより行った。花粉暴露終了から1週間後に、マウスの尾から採血し、ELISAにより血中のIgE抗体価を測定した。IgE抗体価が高い順で5番目～34番目の花粉症モデルマウスから、12匹を選定し、各群のIgE抗体価の平均値が同じになるように、表4に示す2群（1群当たり、6匹）に分け、通常的环境下で8日間飼育した後に、表4に示す条件で初回免疫及び追加免疫を行った。

[表4]

試験群	初回免疫及び追加免疫の条件
実施例2 経皮投与群	実施例2の経皮投与用ワクチン製剤25 μ Lを3枚重ね合わせたガーゼ（縦5mm、横10mm）に含浸させて、簡易パッチを調製した（2個準備）。当該簡易パッチを両耳背部（各耳に簡易パッチ1個）に貼り付けてビニールテープで固定し、24時間後に取り除いた（初回免疫、投与量は片耳25 μ Lずつ合計50 μ L）。初回免疫から1週間後と2週間後に、初回免疫と同様の条件で追加免疫を行った。
比較例3 経皮投与群	比較例3の経皮投与用ワクチン製剤を使用したこと以外は、実施例2 経皮投与群と同条件で初回免疫と追加免疫を行った。

[0067] 2回目の追加免疫終了（合計3回の免疫終了）から6日後にヒスタミン（20 ng/head）を経鼻投与し、その翌日から、花粉暴露を1日回の頻度で5日間行った。花粉暴露は、スギ花粉抽出物（商品名「スギ花粉抽出物-C」）、株式会社エル・エス・エル製）を0.1 mg/mLとなるようにPBS溶液に溶解させた花粉溶液を両鼻腔に10 μ Lずつ経鼻曝露することにより行った。花粉暴露終了から1週間後に、マウスの尾から採血し、更に脾臓を摘出した。

[0068] 得られた血液から血清を調製し、ELISAによりCrj1特異的IgE抗体、及びIgG1抗体の血清中濃度を測定した。

[0069] また、得られた脾臓は、すりつぶして溶血処理を行った後に、70 μ mのセルストレーナーで不純物を除去することにより細胞を回収した。得られた細胞を10%非働化済みFBS（牛胎児血清）、50 μ Mの2-メルカプト

エタノール、及び１％抗生物質／抗真菌剤混合溶液を含むPRMI1640培地にて３７℃で３日間培養した後に、培養液（脾臓細胞培養液）を回収した。得られた培養液中のサイトカイン（IL-4、及びIL-5）濃度をELISAにより測定した。

[0070] 図４に実験スケジュール、並びに図５にCrj1特異的IgE抗体、及びIgG1抗体の血清中濃度、並びに脾臓細胞培養液中のサイトカイン（IL-4、及びIL-5）濃度の測定結果を示す。この結果、実施例２経皮投与群では、比較例３経皮投与群に比べて、血清中の抗体濃度が低下しており、更にアレルギー反応に関与するサイトカインの産生量を抑制できることが確認された。

[0071] 試験例３

１．製剤の調製

表５に示す組成の各製剤を以下の手法で調製した。

[表５]

			実施例 3	コントロール
			経皮投与用ワクチン製剤	経皮投与用製剤
水相	インフルエンザ抗原	インフルエンザ A H3N2 ヘマグルチニンタンパク質	100 μ g	—
	水相基剤	精製水	0.85 μ l	0.85 μ l
		イソプロパノール	8.5 μ l	8.5 μ l
界面活性剤		モノオレイン酸グリセリル	11.9mg	11.9mg
油相	液状油	ミリスチン酸イソプロピル	30 μ l	30 μ l

表中の各成分の量は、後述する試験において、初回免疫及び追加免疫のそれぞれで投与された成分量に該当している。

[0072] [実施例３]

水相基剤（精製水及びイソプロパノール）に、所定量のインフルエンザウイルス抗原タンパク質（Influenza A H3N2 (A/Aichi/1968) Hemagglutinin/HA Protein (His tag)、Sino Biological）を溶解させた溶解液を調製した。別途、所定量の界面活性剤（モノオレイン酸グリセリル）を液状油

(ミリスチン酸イソプロピル)に添加し、70℃で10分間加熱し、完全に溶解させた。これに、前記溶解液の所定量を攪拌しながら、少しずつ滴下した。これを常温になるまで攪拌することにより、花粉抗原ペプチドを含む油中水型乳化形態(逆ミセルによって水相が油相に分散して乳化している形態)のワクチン製剤を得た。

[0073] [コントロール]

インフルエンザウイルス抗原タンパク質を含まないこと以外は、前記実施例3と同様の方法で、油中水型乳化形態(逆ミセルによって水相が油相に分散して乳化している形態)のワクチン製剤を得た。

[0074] 2. 免疫誘導実験

6週齢のマウス(BALB/c、雌)を水と餌を自由摂取できる環境で1週間飼育して馴化させた後に、表6に示す2つの試験群に分けて(1群当たり、6匹)、表6に示す条件で初回免疫及び追加免疫を行った。

[表6]

試験群	初回免疫及び追加免疫の条件
実施例3経皮投与群	実施例3の経皮投与用ワクチン製剤25 μ lを3枚重ね合わせたガーゼ(縦5mm、横10mm)に含浸させて、簡易パッチを調製した(2個準備)。当該簡易パッチを両耳背部(各耳に簡易パッチ1個)に貼り付けてビニールテープで固定し、24時間後に取り除いた(初回免疫、投与量は片耳25 μ lずつ合計50 μ l)。初回免疫から1週間後と2週間後に、初回免疫と同様の条件で追加免疫を行った。
コントロール群	コントロールの経皮投与用製剤を使用したこと以外は、実施例3経皮投与群と同条件で初回免疫と追加免疫を行った。

[0075] 2回目の追加免疫後、通常的环境で3週間飼育した。初回免疫行った日から1週間に1回の頻度で、マウスの尾から採血した。得られた血液から血清を調製し、ELISAにより抗インフルエンザA(H3N2)抗体の血清中濃度を測定した。

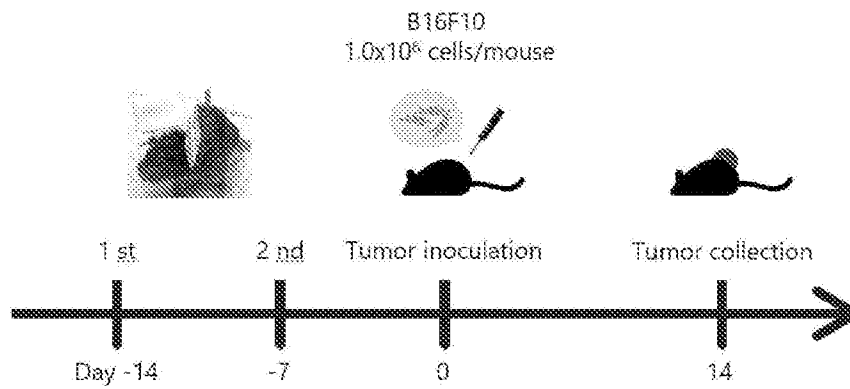
[0076] 図6に実験スケジュール、並びに図7に抗インフルエンザA(H3N2)抗体の血清中濃度の測定結果を示す。この結果、実施例3経皮投与群では、h
you

初回免疫から3週間後には、抗インフルエンザA(H3N2)抗体の産生が認められ、経時的に当該抗体濃度が上昇することが確認された。

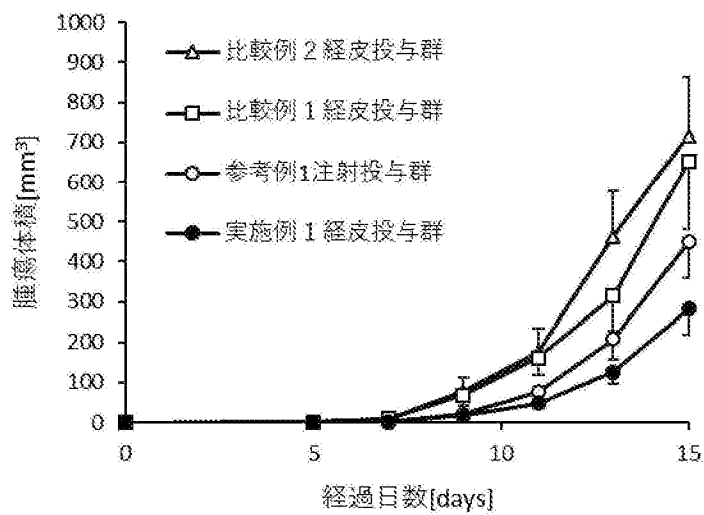
請求の範囲

- [請求項1] 抗原が溶解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、前記水相が前記油相に分散している、経皮投与用ワクチン製剤。
- [請求項2] 前記抗原の由来が、がん細胞、病原性ウイルス、病原性細菌、病原性生物、又は花粉である、請求項1に記載の経皮投与用ワクチン製剤。
- [請求項3] 前記抗原が抗原ペプチドである、請求項1又は2に記載の経皮投与用ワクチン製剤。
- [請求項4] 前記グリセリン脂肪酸エステルが、モノオレイン酸グリセリルである、請求項1～3のいずれかに記載の経皮投与用ワクチン製剤。
- [請求項5] 前記グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステルの含有量が0.1～30重量％である、請求項1～4のいずれかに記載の経皮投与用ワクチン製剤。
- [請求項6] 抗原が溶解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、前記水相が前記油相に分散している組成物の、経皮投与用ワクチン製剤の製造のための使用。
- [請求項7] 抗原が溶解した水相、グリセリン脂肪酸エステル及び／又はポリグリセリン脂肪酸エステル、並びに油相を含み、前記水相が前記油相に分散している組成物の免疫誘導に有効な量を、免疫誘導が求められている動物に対して経皮投与する工程を含む、免疫誘導方法。

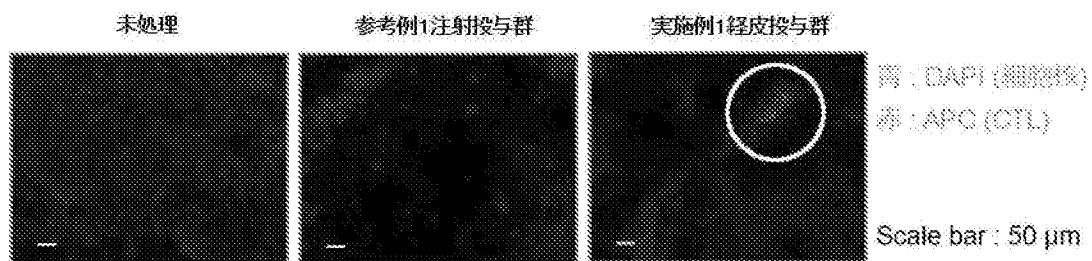
[図1]



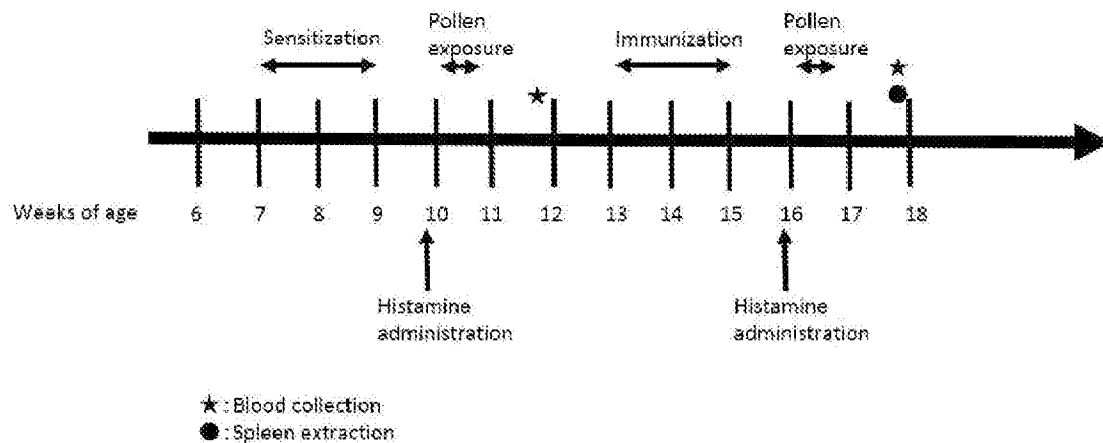
[図2]



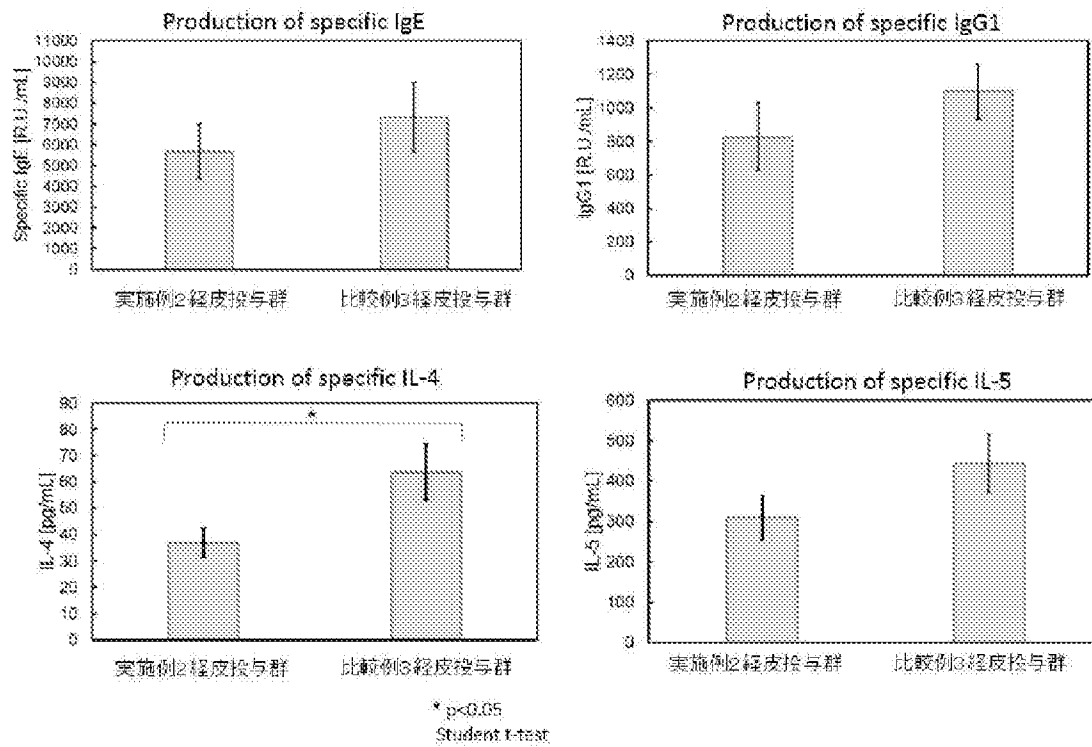
[図3]



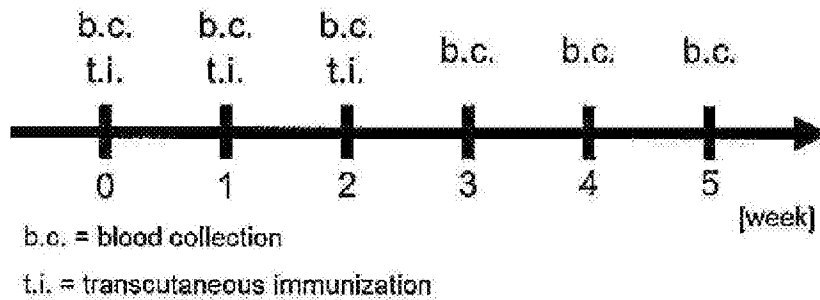
[図4]



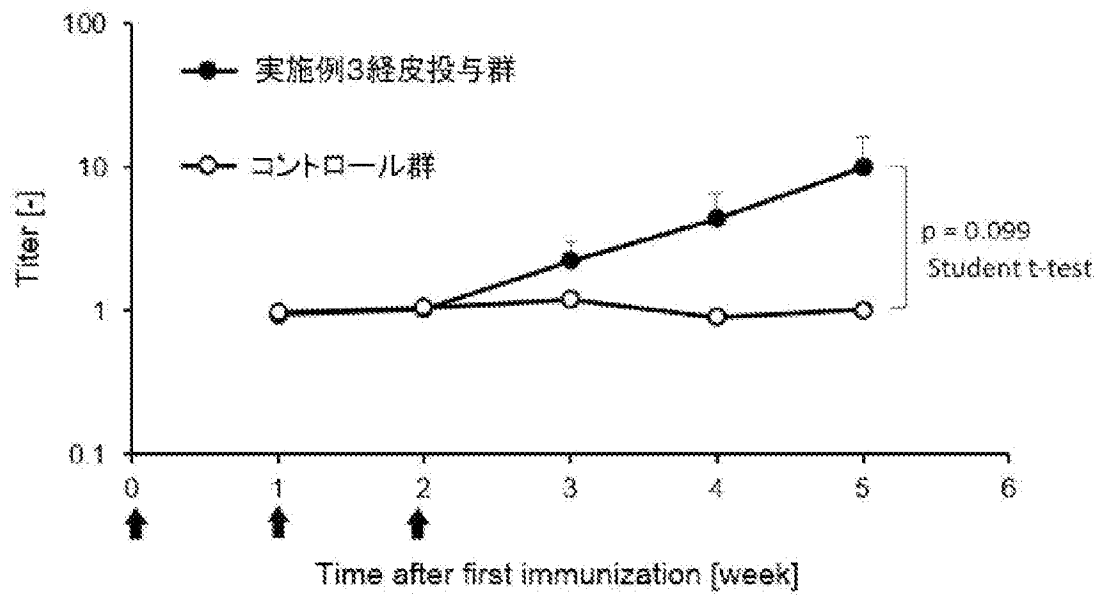
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/046846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K39/00(2006.01)i, A61K39/002(2006.01)i, A61K39/12(2006.01)i, A61K39/36(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/04(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/44(2017.01)i
FI: A61K39/00 G, A61P35/00, A61K47/44, A61K39/12, A61K39/002, A61K9/10, A61K39/36, A61P31/00, A61P37/08, A61P37/04, A61K47/10, A61K47/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. A61K39/00, A61K39/002, A61K39/12, A61K39/36, A61P31/00, A61P35/00, A61P37/04, A61P37/08, A61K9/10, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020
Registered utility model specifications of Japan 1996-2020
Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/124043 A1 (KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 05 July 2018, claims, paragraphs [0010], [0014], [0016], [0021]-[0024], [0033], [0047]	1-7
A	JP 2008-179561 A (ASPION KK et al.) 07 August 2008, claims, paragraph [0018]	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* 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
07.01.2020

Date of mailing of the international search report
04.02.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/046846

Patent Documents referred to in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2018/124043 A1	05.07.2018	CN 110114061 A claims, paragraphs [0010], [0014], [0016], [0021]- [0024], [0033], [0047]	
JP 2008-179561 A	07.08.2008	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 39/00(2006.01)i; A61K 39/002(2006.01)i; A61K 39/12(2006.01)i; A61K 39/36(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/04(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61K 9/10(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/44(2017.01)i FI: A61K39/00 G; A61P35/00; A61K47/44; A61K39/12; A61K39/002; A61K9/10; A61K39/36; A61P31/00; A61P37/08; A61P37/04; A61K47/10; A61K47/14														
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K39/00; A61K39/002; A61K39/12; A61K39/36; A61P31/00; A61P35/00; A61P37/04; A61P37/08; A61K9/10; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/44 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2020年													
日本国実用新案登録公報	1996-2020年													
日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018/124043 A1 (小林製薬株式会社) 05.07.2018 (2018 - 07 - 05) 特許請求の範囲、[0010], [0014], [0016], [0021]-[0024], [0033], [0047]段落</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2008-179561 A (ASPION株式会社、外1名) 07.08.2008 (2008 - 08 - 07) 特許請求の範囲、[0018]段落</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	WO 2018/124043 A1 (小林製薬株式会社) 05.07.2018 (2018 - 07 - 05) 特許請求の範囲、[0010], [0014], [0016], [0021]-[0024], [0033], [0047]段落	1-7	A	JP 2008-179561 A (ASPION株式会社、外1名) 07.08.2008 (2008 - 08 - 07) 特許請求の範囲、[0018]段落	1-7			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
X	WO 2018/124043 A1 (小林製薬株式会社) 05.07.2018 (2018 - 07 - 05) 特許請求の範囲、[0010], [0014], [0016], [0021]-[0024], [0033], [0047]段落	1-7												
A	JP 2008-179561 A (ASPION株式会社、外1名) 07.08.2008 (2008 - 08 - 07) 特許請求の範囲、[0018]段落	1-7												
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>"&" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	"&" 同一パテントファミリー文献	"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
* 引用文献のカテゴリー	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの													
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの													
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	"&" 同一パテントファミリー文献													
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献														
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献														
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日													
07.01.2020	04.02.2020													
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）													
日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	柴原 直司 4U 3534 電話番号 03-3581-1101 内線 3439													

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/046846

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2018/124043	A1	05.07.2018	CN 110114061 A 特許請求の範囲、[0010], [0014], [0016], [0021]- [0024], [0033], [0047]段落	
JP	2008-179561	A	07.08.2008	(ファミリーなし)	