

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3814290号
(P3814290)

(45) 発行日 平成18年8月23日(2006.8.23)

(24) 登録日 平成18年6月9日(2006.6.9)

(51) Int. Cl.

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

F I

A 6 1 K 39/39

請求項の数 18 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平7-515886	(73) 特許権者	エスクナー、ハインリッヒ
(86) (22) 出願日	平成6年12月7日(1994.12.7)		ドイツ連邦共和国 メッケルン ディー
(65) 公表番号	特表平9-506353		3 9 2 9 1、ビルケンヴェーク 2 9
(43) 公表日	平成9年6月24日(1997.6.24)	(74) 代理人	弁理士 福村 直樹
(86) 国際出願番号	PCT/DE1994/001495		(72) 発明者 エスクナー、ハインリッヒ
(87) 国際公開番号	W01995/015768		ドイツ連邦共和国 メッケルン ディー
(87) 国際公開日	平成7年6月15日(1995.6.15)		3 9 2 9 1、ビルケンヴェーク 2 9
審査請求日	平成13年11月1日(2001.11.1)		審査官 瀬下 浩一
(31) 優先権主張番号	P4341938.0		
(32) 優先日	平成5年12月9日(1993.12.9)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		
(31) 優先権主張番号	P4445074.5		
(32) 優先日	平成6年12月5日(1994.12.5)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗原用のアジュバントおよびその製法ならびに用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ウィールス、バクテリア、寄生物、およびそれらの代謝生成物、ならびにウィールス、バクテリア、および寄生物の構成部分を含む免疫の抗原のための、

0.01% - 30% のポリジメチルシロキサン

0.01% - 15% のHLB価が9-16である複合乳化剤

45% - 99% の生体適合性塩溶液

0.01% - 10% のジメチルスルホキシド

0.001% - 1% のキレート形成剤

からなる水中油型乳液であることを特徴とする不完全アジュバント。

10

【請求項 2】

前記ポリジメチルシロキサンが、 $n = 20 - 400$ の重合度であると共に直線状の鎖構造を有し、 $20 - 1000$ cSt の粘度を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の不完全アジュバント。

【請求項 3】

前記複合乳化剤が鎖長 C_{10} ないし C_{100} の脂肪族アルコール、ソルビトールおよび／またはグリセロールの脂肪酸エステル、ならびにポリソルベートからなることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の不完全アジュバント。

【請求項 4】

前記脂肪族アルコールと、ソルビトールおよび／またはグリセロールの脂肪酸エステルと

20

、ポリソルベートとの重量比が0.5－3対0.2－4対1－5であることを特徴とする、請求項3に記載の不完全アジュバント。

【請求項5】

前記キレート形成剤としてエチレンジアミン四酢酸塩を含有することを特徴とする、請求項1ないし4のいずれか一項に記載の不完全アジュバント。

【請求項6】

さらに、グリセロールのような、多価水溶性アルコールを0.01％－10％の濃度で含むことを特徴とする、請求項1ないし5のいずれか一項に記載の不完全アジュバント。

【請求項7】

ウィールス、バクテリア、寄生物、およびそれらの代謝生成物、ならびにウィールス、バクテリア、および寄生物の構成部分を含む免疫の抗原のための、
0.01％－30％のポリジメチルシロキサン
0.01％－15％のHLB価が9－16である複合乳化剤
45％－99％の生体適合性塩溶液
0.01％－10％のジメチルスルホキシド
0.001％－1％のキレート形成剤、ならびに
1mlあたり蛋白質窒素として0.00001ないし1mgの種特異性黄色ブドウ球菌(St. aureus)株および／または他の菌株に基づくペプチドグリカン含む水中油型乳液であることを特徴とする完全アジュバント。

【請求項8】

前記ポリジメチルシロキサンが、 $n = 20 - 400$ の重合度であると共に直線状の鎖構造を有し、 $20 - 1000$ cStの粘度を有することを特徴とする、請求項7に記載の完全アジュバント。

【請求項9】

前記複合乳化剤が、鎖長 C_{10} ないし C_{100} の脂肪族アルコール、ソルビトールおよび／またはグリセロールの脂肪酸エステル、ならびにポリソルベートからなることを特徴とする、請求項7または8に記載の完全アジュバント。

【請求項10】

前記脂肪族アルコールと、ソルビトールおよび／またはグリセロールの脂肪酸エステルと、ポリソルベートとの重量比が0.5－3対0.2－4対1－5であることを特徴とする、請求項9に記載の完全アジュバント。

【請求項11】

さらに、アジュバント1mlにつき0.0001ないし10mgの水溶性の天然および／または合成のポリマーを含むことを特徴とする、請求項7ないし9のいずれか一項に記載の完全アジュバント。

【請求項12】

前記水溶性の天然および／または合成のポリマーとして

ポリビニルピロリドン、

ポリ－6－アミノヘキサ酸、

ポリビニルアルコール、

アルギン酸アルカリまたはアンモニウム、

セルロースおよびメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースのような半合成セルロース、

を含むことを特徴とする、請求項11に記載の完全アジュバント。

【請求項13】

前記キレート形成剤として、エチレンジアミン四酢酸塩を含むことを特徴とする、請求項7ないし12のいずれか一項に記載の完全アジュバント。

【請求項14】

さらに、グリセロールのような、多価水溶性アルコールを0.01％－10％の濃度で含

むことを特徴とする、請求項 7 ないし 13 のいずれか一項に記載の不完全アジュバント。

【請求項 15】

ウィールス、バクテリア、寄生物、およびそれらの代謝生成物、ならびにウィールス、バクテリア、および寄生物の構成要素を含む抗原による免疫のための完全アジュバントの製法であって、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の不完全アジュバントに、種特異性黄色ブドウ球菌 (*St. aureus*) 株に基づくペプチドグリカンの食塩含有水性組成物を混合し、その場合に、ペプチドグリカン製造のために、前もって、黄色ブドウ球菌 (*St. aureus*) の種特異性株を選択し、血液寒天上でインキュベートし、得られたブドウ状球菌を緩衝化したフェノール食塩溶液に吸収させ、不活性化し、不活性化したブドウ状球菌を分離し、洗浄し、次いで水溶性天然および／または合成のポリマーの食塩含有水溶液に吸収し、121℃以上の温度でオートクレーブ処理することを特徴とする方法。

10

【請求項 16】

前記ペプチドグリカンに、さらに水溶性の天然および／または合成のポリマーを加えることを特徴とする、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

請求項 1 または 7 に記載の不完全アジュバントで免疫を増強する方法。

【請求項 18】

請求項 1 または 7 に記載の不完全アジュバントを用いてワクチンを製造する方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、ウィールス、バクテリア、寄生物、およびその代謝生成物、すなわち、ウィールス、バクテリア、寄生物の構成部分、のような免疫の抗原のためのアジュバント（助剤）と、その製法、用途に関する。

20

接種物（ワクチン）の使用においては、アジュバントの助けを借りて抗体形成の増強が行われる。その際に、非経口的に投与された抗原の再吸収を遅延させ、それによって長期にわたる抗原の刺激が利用されるであろう。そして、それによって、アジュバントは抗原の強化された免疫形成作用を現わす。

いわゆるフロイントアジュバントが知られており、その不完全な形として水中鉱油型の乳液（エマルジョン）が提案され、一方、不完全型に不活性化ミコバクテリアを添加することによって完全型が生成される。不活性化ミコバクテリアのアジュバント作用は、それに含まれるワックス分画（Wachsfraction）（化学分画）に帰せられる。完全フロイントアジュバントは投与（注射）箇所において、しばしば肉芽腫形成を惹起する。したがって、最初の完全フロイントアジュバントは動物実験の目的にのみ使用されている。

30

医学において、アジュバントとして、しばしばアルミニウム化合物が、水酸化物またはリン酸塩の形で利用される。これらのアルミニウム化合物は、接種抗原とのカプリングによって、いわゆる吸着接種物を生じ、その潜在的免疫形成作用は、生成する接種物の沈着によって顕在化し、それより抗原は遅延されて再吸収されて遊離する。固体アルミニウム化合物導入における欠点は、その凝集、沈殿ならびに残渣形成の傾向にある。

さらに進歩した不完全フロイント系アジュバントは、安定な油中水型の乳液であって、それは既知の方法で、鉱油と、マンニトールモノオレエートのような単純な乳化剤と、生理的食塩水と、トウウィーン（Tween）80 からなる。これらの成分は原則的には、高効率のホモジェナイザーによって分散させられ、特定の接種抗原とともにワクチンに形成される。

40

これらのすべてのワクチンは、いわゆる油中水型乳液をベースとすることにおいて共通であり、抗原部分は乳液の水相中にのみ存在し、そのために、相当する長い抗原の沈着作用（Depotwirkung）が達成されない。油中水型乳液の粘度が比較的高いので、投与しにくく、大きな直径の導管でしか投与できない。その上、すべての据え付けられた装置は、油汚れのゆえに高度の清掃を必要とする。

注射の部位においては、場合によると、肉芽腫形成が起こり、抗原がリンパ管によって速やかに体内に伝播する（inkorporiert）。

37℃における最大の安定性持続は文献によれば、1週間とされている。

50

時間の経過とともに、油相から水の分離が起こり、乳化が破壊される。

同様に、このような油中水型乳液の形成には高効率のホモジェナイザーの使用が必須であることもまた欠点である。さらに、この乳液の輸送、貯蔵が冷蔵庫温度で行われなければならないことも、また他の欠点である。

ドイツ民主共和国特許第265、992号には、免疫のための抗原用のアジュバントならびにその製法が記載されている。そこに提示されている水中油型乳液は低いワクチン粘度を示し、投与においてなんら特別の技術を必要としない。そして装置は特別の出費なしに清掃でき、そこに示される双極性非プロトン溶媒は抗原の水相および油相中の分配を保証し、それによって免疫効果を高める。水中油型乳液の生成には比較的少ない機械的エネルギーを必要とするのみで、それゆえにそこに記載された種類の乳液を生成するには比較的簡単な攪拌装置で充分である。乳液の油部分は、鉱油からなり、場合によっては、シリコンオイルでもよい。

10

しかしながら、鉱油、この場合はパラフィンオイル（流動パラフィン）、の使用が、水中油型乳液の安定性に関する一連の問題をもたらすことが、なお欠点である。鉱油の粘度の変異は小さい範囲でのみ可能である。分散に際して、比較的大きな粒度の微小油滴が生じることがある。大きな微小油滴は乳液全体の粘度を高め、それに関連する欠点を惹起し、乳液の安定性に不利に影響する。すなわち、油のクリーム化が、特に長期保存の場合に、避けられない。

また、この水中油型乳液につきまとう微小油滴の多分散性の粒度分布が不安定性と組織不適合性を引き起こす。

20

さらに、鉱油の、生体内での非親和性を惹起し、動物における使用は、動物の人間への栄養のための動物の利用において問題を生ずる。

鉱油は特定の抗原を捕束して、それによって、接種物を無効にする可能性がある。

また、ジメチルスルホキシドのような、いわゆる双極性非プロトン性溶媒を鉱油と組み合わせ導入することは所望の沈着作用（Depotwirkung）をもたらさない。明らかに、抗原の水相と油相の間での交換は、双極性非プロトン溶媒の存在下で、抗原の油相から水相へのゆっくりした移行（ブースターリング（追加予防接種））という意味においては、最適に保証されない。

本発明の課題は、接種抗原との組合せ、あるいは、ペプチドグリカンとの組合せにより、組織適合性処方において、体内の予防機構が広範囲に刺激されることを可能にし、活性免疫予防剤とならんで、弱い抗原の一般的または特異的免疫療法を始めて可能にするアジュバントを提供することにある。それによって、アジュバント製造の一般的な通常の経費を上回らず、接種物の適用（投与）の可能性を確保することができる。生体の相対的に免疫力のない時期において、一般的免疫予防剤との組合せ、または、このアジュバントの単独使用によって、高度の免疫力が達成される。アジュバントの沈澱挙動はなんら問題を起こさない。

30

課題の解決は、特許請求の範囲の請求項1、7および14ならびに用途請求項15、16の特徴付け部分に従って、抗原用のアジュバント、および該アジュバントの製法ならびに用途によって達成される。

本発明のアジュバントは、水中油型乳液のものである。油相は、ポリジメチルシロキサンであり、水相は本質的に、生体適合性塩類溶液である。水中の油相は、そのHLB価が9-16の複合乳化剤によって安定化される。乳化剤は、本質的に、鎖長 $C_{10}-C_{100}$ の脂肪族アルコールと、ソルビトールおよび／またはグリセロール脂肪酸エステルと、ポリソルベートの組合せである。生体適合性塩類溶液は、キレート形成剤を含む、りん酸塩で緩衝した塩化ナトリウム溶液である。該組合せ液は、本発明に従って、さらにジメチルスルホキシドを含み、それはその溶解度比に従って両相に分配される。

40

グリセロールのような多価の水溶性アルコールが添加される。特に、キレート形成剤は、さらに乳液安定化作用を現す。

本発明に従って、不完全アジュバントに、種特異性のSt. aureus株に基づくペプチドグリカンと水溶性の天然または合成のポリマーを添加することによって、完全アジュバントが

50

調製される。完全アジュバント中に存在する水溶性ポリマーは、乳液に対して付加的安定化作用を発揮する。それはさらに、注射部位において抗原が油相からも水相からも遊離するのに、極めて有利に作用する。

ポリジメチルシロキサンは、重合程度の適宜な選択によって、広範囲にその粘度を変化させることができる。

驚くべきことに、特に油相としてのポリジメチルシロキサンと複合乳化剤の使用による組合せは、狭い粒度分布をもった微粒子乳液の調製を可能ならしめ、それはジメチルスルホキシドの存在において注射部位における接種沈着物の著しい分散を可能ならしめ、ブースター効果の発現を可能ならしめた。それにより、高度の組織適合性が達成され、ポリジメチルシロキサン使用の効用が示される。

10

ポリジメチルシロキサンと、*St. aureus*株に基づくペプチドグリカンの協同作用が、めざましい、これまでに知られていないT-およびB-細胞タイプの高度の非特異性免疫応答を達成させる。

本発明により、ウィールス、バクテリア、寄生物およびそれらの代謝生成物ならびにウィールス、バクテリア、および寄生物の構成断片のような抗原のための完全アジュバントの製造が可能になった。すなわち、グリセロール含有不完全アジュバントに、特異性*St. aureus*株に基づくペプチドグリカンと水溶性の天然および／または合成のポリマーとの食塩含有水性添加物が添加され、その場合に、*St. aureus*ペプチドグリカンの調製には、*St. aureus*の種特異性の株が選択され、それは5%血液寒天上で24時間インキュベートされる。使用された葡萄状球菌（スタフィロコックス）は0.5%りん酸で緩衝されたフェノール食塩溶液中に回収され、37℃で48時間不活性化される。不活性化された葡萄状球菌は分離され、5%の水溶性の天然および／または合成のポリマーの食塩溶液中に回収し、オートクレーブ処理する。オートクレーブ中の処理は、121℃で最適条件で行う。ペプチドグリカンの投与量は調製されたワクチン1mlについて回収された菌 10^2 ないし 10^9 である。

20

本発明において使用される水溶性ポリマーとしては特に、半合成セルロースエステル、ポリビニルピロリドン、およびポリ-6-アミノヘキサン酸、等が選ばれる。

本発明において使用されるポリジメチルシロキサンは、種々の長所を有する。この物質は。特に、酸化剤、加水分解的影響に対して抵抗性を有し、耐熱性があり、温度依存性が少ない。また、臭いも味もない。粘度が重合度の増大とともに増加するので、乳液の所望の粘度に合せることができる。ポリジメチルシロキサンは鉱油とは異なり、温度依存性が非常に小さい。特に、直線状の鎖構造を有する、粘度が500cSt（センチストークス）のポリジメチルシロキサンは、微粒子の本質的に単分散（単一粒度の粒子からなる分散）の乳液を製造するのに適する。ポリジメチルシロキサンの比較的低い表面張力は、適当な複合乳化剤によって、本発明に従って、自然乳化によって、水相中の油相の所望の分散を達成することができる。本発明において使用される複合乳化剤は、鎖長が $C_{10}-C_{100}$ の脂肪酸アルコールと、ソルビトールおよび／またはグリセロール脂肪酸エステルと、ポリソルベートとからなる。上記の三成分の好適比は1:1:1である。

30

本発明の複合乳化剤の作用の特徴は、そのHLB価（親水性親油性バランス）にある。好ましいHLB価は約12である。本発明による好適複合乳化剤は、例えば、ポリオキシエチレン-ソルビトール-ヘキサオレート、ポリオキシエチレン-(20)-ソルビタン-モノオレート、およびセチルスチアールアルコールからなる。完全アジュバントの製造には、ペプチドグリカンが、単独または抗原とともに、免疫化のために、不完全アジュバントに20~30℃の温度域で水性溶液として導入される。

40

本発明のアジュバントは、調製のために、水性抗原溶液を吸収することができる。

本発明のアジュバントは、医学および獣医学において、免疫的予防薬として作用する。本発明のアジュバントは、免疫的予防薬の改良のために、細胞および体液の免疫能力を活性化刺激することにより、使用され、一般的ならびに特異的免疫療法のための作用機構により、作用する。アジュバントの処方、ブースター効果の発現に際して、注射部位における接種沈着物の迅速な分散を引き起こす。それにより、高度の組織適合性が達成される。

50

このアジュバントの製造は、一般的な通常の経費を増加させず、接種物の投与適性を阻害しない。ポリジメチルシロキサンの使用により、非常に良好な温度依存性と水中油型乳液の安定性が達成される。特に、本発明のアジュバントは単独、接種抗原との組合せ、または組織適合性処方におけるペプチドグリカンとの組み合わせにおいて、生体における防御機構を非常に刺激する、活性免疫予防剤とならんで、弱い抗原の一般のおよび特異的免疫療法を初めて可能にする。

本発明のアジュバントの作用機構はまた非感染免疫低下（例えば、予防および治療不全（ジストロフィー）、自己免疫病、オステオパシー等）において免疫刺激を確保する。

生体の相対的免疫不全の時期においては、一般的免疫予防剤との有意の組み合わせ、または場合により本発明のアジュバントの一般的応用において高度の免疫能力が達成される（小児科、老人医学）。

10

実施例 1

1000 g の本発明の不完全アジュバントを製造するために、5 g のポリジメチルシロキサン、3.5 g の HLB 価 12 の複合乳化剤、2.5 g のグリセロール、2.1 g のジメチルスルホキシドが、0.2 g のエチレンジアミン四酢酸塩（Na₂、Ca 塩）を含む 986.9 g の生体適合性塩溶液と混合攪拌され、継続攪拌下に 100 °C に加熱され、121 °C で 0.5 気圧下でオートクレーブ処理され、続いて降温して 30 °C で再乳化した。このように調製されたアジュバントはアンプルに詰められて、4 °C で 4 年以上貯蔵可能であった。

実施例 2

20

完全アジュバント調製のために、実施例 1 で調製した不完全アジュバントに、ペプチドグリカンを、20–30 °C の温度域で水溶液として導入した。ペプチドグリカン濃度は、接種投与量あたり、種特異性に従って、蛋白質窒素として 0.001–50 µg であった。このアジュバントは、ワクチン調製のために、水性抗原溶液を、それぞれの調製に応じて吸収することができる。

ペプチドグリカンの製造のためには、St. aureus の種特異性株が選ばれ、5 % 血液寒天上でインキュベートされた。得られた葡萄状球菌は、0.5 % リン酸塩緩衝フェノール食塩溶液中に分散され、37 °C で 48 時間不活性化された。不活性化された葡萄状球菌は分離され、洗浄され、5 % ポリ（2-オキソ-1-ピロリジニル）エチレン食塩溶液中に分散され、121 °C でオートクレーブ処理された。その後、ペプチドグリカンは遠心分離され、リン酸塩緩衝食塩溶液に分散され、ID（ワクチン接種投与量）あたり窒素含有量 0.001–50 µg に調製される。葡萄状球菌または直鎖状球菌の株の選択においては、おのおのの種について、病原過程（pathogener Prozess）に由来し、しかも、できる限り、病院株（Hospitalstaemme、病院内に存在し、抗生物質耐性を有し、院内感染を起こす菌株）であるものが選ばれる。菌株の導入に続いて、接種物への完全アジュバントの添加が行われた。

30

実施例 3

ハト

パラミクソウィールス（PMV）感染

状況：

40

300 羽のハトの群が PMV に感染発病させられた。4 週間内に、120 羽が死んだ。接種の時点で、生き残った 180 羽のうちの 40 羽が臨床的に病状がひどく、残りの 140 羽は軽微であった。

1 ml の不完全アジュバント（実施例 1）が、1 ml について、PMV 抗原 10⁶ EID（1 接種投与量単位）と混じられた。ワクチン接種は、すべてのハトが含まれた。40 羽の病状のひどいもののうち、25 % が死亡し、群の約 3 % であった。

結果：

既に、投与後 3–5 日後に、健康状態がかなり安定化した。死亡は止り、ハト自身は極度に改善された一般所見をもって正常状態に復帰した。

分析的要約：

50

不完全アジュバントによる免疫化の3週間前に、油中水型アジュバントとともにPMー接種物で免疫化しハトには効果がなかった。不完全アジュバントとPMVー抗原によって一つの感染症に接種され、臨床像が劇的に(3-5日)改善されたことは、あきらかに初めてである。

実施例4

ハト

サルモネラ症

病歴

約50羽のハトからなる群の年余のS. t. m. (Salmorella typhi murium) 感染症。

対応する耐性記録をもった抗生物質による処理。今日までのところ持続効果はない。

10

また不活性化S. t. m. ワクチンは発症を阻止しなかった。

ワクチン接種

全群を不完全アジュバント(実施例1)(1羽1mlあたり、 10^9 のs. t. m. 菌)で免疫化すると、最適の防御効果がもたらされた。最初のワクチン接種4週間後に追加抗原刺激(ブースター)を行って、若いハトの成育の改善とs. t. m. 感染の根絶が起こった。

不完全アジュバントによる免疫化によって、良好な雛の成育がもたらされた。

実施例5

ニワトリ

スローウィールス感染症 — ブロイラーの親の増殖のための祖父母の生産

病歴

20

八十年代の半ば以来、ヨーロッパおよび世界的に、いわゆる吸収不良症候群(スローウィールス感染症)(ヘリコプター病、脆弱骨病、Standing syndrome、大腿骨頂部壊死、脚異常(leg problems)等とも呼ばれる)が報告されている。

それとともに、マレックス病、コクシジウム病、葡萄状球菌性関節炎、サルモネラ菌、その他多くの疾患が日和見的(体の衰弱時などに発症すること)に発生する。

臨床的には、2ないし4週齢の群に既に、重大な成長の異常(standing syndrome)が発生する。約20週から24週までの産卵期に既に群の1/4が失われる。

約7000羽の群が3週齢で、既に群の10ないし15%が体重不足になる。残りのニワトリの到達する体重は群の体重の平均値の65%である。

ニワトリは異常にゆっくり成長し、結果として、羽のはえかたが悪く、罹患率が高い。

30

このように、成育中に25%までが淘汰される。高い罹患率によって、この群には、産卵期の始めに、多くがしばしば支配的に日和見性の感染症に罹患する。

そのような群に試みに本発明の完全アジュバント(実施例2)をワクチン接種すると、次の様なことが観察された。

ワクチン接種の後、この群は回復した。やせたニワトリは自由給餌によって10ないし14日以内に、大部分が、その体重を回復し、日和見性疾患の罹患がなくなった。

比較のために投与された、普通の市販の油性乳液ワクチンでは、このような効果は生じなかった。

これらの観察の後に、さらに1群が完全アジュバントで次のように免疫化された。

完全アジュバント(1ml)の1接種投与量が、それぞれ1接種投与量のND(ニューキャッスル病病原)、IB(鳥類の感染性気管支炎病原)、およびIBD(鳥類の感染性滑液包炎病原)とともに用意された。(血清学ND、IBおよびIBDはタイターにおいて対応する油性乳液ワクチンに相当した。)

40

成長曲線に従って、3ないし4週齢における最初にStanding症候群の生起の前に、完全アジュバントによる最初の直接の免疫化が行われ、10ないし12週齢における2度めの免疫化と、18ないし20週齢の免疫化が行われる。

このような、免疫化プログラムの後で、成長曲線は再び直線的になり、それは正常の数値に戻る。特に、MK(マレック病)および白血病において明らかであった。MK接種プログラムでは、変化なく、新生物による体重減少はゼロになった。

分析的要約

50

Standing症候群は完全アジュバントによるワクチン接種によって、解消され、日和見性疾患のその他のすべての問題は、最小にされた。

比較のために、他の群が鉱油を含む接種物質でワクチン接種を行ったが、そのような効果はなかった。

成育における健康安定化により、成長した動物における飼育効率の向上が確立された。

個々の繁殖段階では、免疫化の後に、限定された世代効果が確立される。その効果は4週間持続し、母体抗体に限定されない。すなわち、次の世代でも、Standing症候群の初期の成育問題は見られない。

反対に、同様の症状をもつ他の家系においては、この効果は再現される（約30,000羽）。 10

実施例 6

フルンケル症

状況

分娩後、体躯に多発性フルンケルを有する患者

細菌学的試験は、抗生物質に対して多重耐性を有するSt. aureusであることを検証した。

Lysotypieは、当該産院の病院株との株融合（Stammuebereinstimmung）を示した。慣用の治療法は無効であった。不活性化St. aureus抗原の自家ワクチンは、最大4週間、疾患の再燃を阻止した。

ワクチン接種

1 mlの完全アジュバント（実施例 2）に、 10^9 個のSt. aureusの病院株の不活性化菌が混合された。 20

免疫化が1 mlの完全アジュバントで始められた。3日後既に、フルンケルは乾燥し始め、10日後に、フルンケル症は治癒した。

さらに、この患者の一人の家族がフルンケル症になったときに、完全アジュバントと不活性化St. aureus抗原で同様の効果をもって免疫化された。

実施例 7

注射膿瘍後の葡萄状球菌感染

現状

一人の患者がアレルギーの故に、特異アレルゲンに脱感作された。一回のこのような注射の後に、臀部に注射膿瘍を生じた。外科医の介入にもかかわらず、小骨盤に腫瘍が転移し、血液から葡萄状球菌が単離された。 30

一般症状が、日毎に悪化したので、最後の手段として、完全アジュバント（実施例 2）が投与された。

ワクチン接種

1 mlの完全アジュバントに、1 mlにつき 10^9 個の不活性St. aureusの菌を混合したものを筋肉内投与した。

重篤な状態は2日で癒され、危機を脱した。

3日後、患者は始めて、再び立ち上がり、さらに7日後、快癒した。

実施例 8

尋常性にきび

現状

一人の患者がおおよそ10歳の思春期の始まりの時から、顔と背中と胸の汗腺に悪性のにきびフルンケルをもっていた。

細菌学的試験は、良好な抗生物質に対する感受性を有するStr. pyogenesとCorynebact. aeneを検出した。しかし、すべてのこれまでの抗生物質による治療はすべて改善をもたらさなかったので、試験的にワクチン療法が試みられた。

ワクチン接種

完全アジュバント（実施例 2）が抗原の添加なしに投与された。

1週間後に、既に、深部のにきびフルンケルが治癒し始めた。3週間後に、同様の投与量 50

で2回目のワクチン接種が行われた。最初の免疫化から数えて6週間後に、完全な新しい表情が生じた。傷跡が薄れて、新しいにきびフルンケルは発生しなかったからである。

実施例9

骨粗鬆症

現状

一人の骨粗鬆症の患者が四十代の終わりに、既に、更年期に入り、運動器官の安定化のために整形外科に4週間通った。患者は家事を骨折って、または他人の助けによってのみ果たすことができた。状況は通院後も改善しなかったので、ワクチン療法が試みられた。

ワクチン接種

3週間の期間に、ときどき1 mlの完全アジュバント（実施例2）をなんらの抗原を加えることなく筋肉内に投与した。 10

14日後に、2回目の注射が所見を改善したので、家事が再び楽になった。第3回のワクチン投与後に、骨の痛みが速やかに完全になくなり、運動能力は完全に回復した。

治療開始3ヵ月後に、正常な月経周期が始り、一年の観察期間になんら合併症を発生しなかった。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平05-255112 (JP, A)
特表平04-506207 (JP, A)
国際公開第92/004915 (WO, A1)
特開平05-112466 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 39/39
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)