(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3881015号
(P3881015)
(45)発行日　平成19年2月14日(2007.2.14)　(24)登録日　平成18年11月17日(2006.11.17)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 39/29	(2006.01)	A61K	39/29
A61K 39/295	(2006.01)	A61K	39/295
A61K 39/39	(2006.01)	A61K	39/39
A61K 39/05	(2006.01)	A61K	39/05
A61K 39/08	(2006.01)	A61K	39/08

請求項の数 16　(全 9 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平8-525988
(86)(22)出願日　平成8年2月15日(1996.2.15)
(65)公表番号　特表平11-501018
(43)公表日　平成11年1月26日(1999.1.26)
(86)国際出願番号　PCT/EP1996/000681
(87)国際公開番号　WO1996/026741
(87)国際公開日　平成8年9月6日(1996.9.6)
審査請求日　平成14年3月15日(2002.3.15)
(31)優先権主張番号　9503863.4
(32)優先日　平成7年2月25日(1995.2.25)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者
スミスクライン　ビーチャム　バイオロジカルズ　ソシエテ　アノニム
ベルギー国，ベー－１３３０　リクセンサート，リュ　ドゥ　ランスティテュート　８９
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　日野　あけみ
(74)代理人
弁理士　戸田　利雄
(74)代理人
弁理士　西山　雅也

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｂ型肝炎ワクチン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

Ｂ型肝炎抗原とともに３－Ｏ－デアシル化モノホスホリル脂質Ａ及びリン酸アルミニウムを含んで成る、ワクチン組成物。

【請求項２】

前記抗原がＢ型肝炎表面抗原(HBsAg)またはその変異体を含むものである、請求項１に記載のワクチン組成物。

【請求項３】

前記HBsAgがHBsAgのＳ抗原(226アミノ酸)を含むものである、請求項２に記載のワクチン組成物。

【請求項４】

前記HBsAgがさらにプレ－Ｓ配列を含むものである、請求項３に記載のワクチン組成物。

【請求項５】

前記HBsAgが式（L^*，Ｓ）の複合粒子であって、式中、L^*はＬタンパク質の12～52残基、それに続く133～145残基、それに続く175～400残基を含むアミノ酸配列を有する、Ｂ型肝炎ウイルスの修飾されたＬタンパク質を指し、ＳはHBsAgのＳ－タンパク質を指す、請求項３または請求項４に記載のワクチン組成物。

【請求項６】

１または複数の肝炎抗原並びにＡ型肝炎抗原または次のジフテリア、破傷風、百日咳、インフルエンザ菌ｂ(Hib)、ポリオ及びＡ，ＢもしくはＣ型髄膜炎の１または複数に対する

防御を与える非－肝炎抗原から選択される少なくとも１つの他の成分を含んで成る、請求項１～５のいずれか１項に記載のワクチン組成物。
【請求項７】
DTP(ジフテリア－破傷風－百日咳)-HBsAg配合物、Hib-HBsAg配合物、DTP-Hib-HBsAg配合物及びIPV(不活性化ポリオワクチン)-DTP-Hib-HBsAg配合物から選択される、請求項６に記載のワクチン組成物。
【請求項８】
さらにＡ型肝炎抗原を含んで成る、請求項７に記載のワクチン組成物。
【請求項９】
３－Ｏ－デアシル化モノホスホリル脂質Ａが、１用量当り10μｇ～100μｇの範囲で存在する、請求項１～８のいずれか１項に記載のワクチン組成物。
【請求項１０】
医薬に用いるための請求項１～９のいずれかに記載のワクチン組成物。
【請求項１１】
肝炎感染の予防または治療のための医薬の製造における、Ｂ型肝炎抗原とともに３－Ｏ－デアシル化モノホスホリル脂質Ａ及びリン酸アルミニウムの使用。
【請求項１２】
Ｂ型肝炎に感染しやすいヒトまたは感染しているヒトに、Ｂ型肝炎について10mUの範囲で中和抗体力価を誘起するための請求項１～10のいずれかに記載の組成物。
【請求項１３】
ヒトにおけるＢ型肝炎について10mUの範囲の中和抗体を誘起するためのワクチンの製造用の請求項１～10のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１４】
Ｂ型肝炎に感染しやすいヒト患者または感染しているヒト患者を治療するための有効量の請求項１～10のいずれか１項に記載のワクチン組成物。
【請求項１５】
進行中のＢ型肝炎に感染しているヒト患者を治療するための有効量の請求項１～10のいずれか１項に記載の治療用のワクチン組成物。
【請求項１６】
リン酸アルミニウム上にＢ型肝炎表面抗原を吸着させ、次いで３－Ｏ－デアシル化モノホスホリル脂質Ａを加えることを含んで成る、請求項１～９のいずれか１項に記載のワクチン組成物の製造方法。
【発明の詳細な説明】
本発明は新規なワクチン製剤、それらを製造する方法及びそれらの治療における使用に関する。特に、本発明は肝炎感染を治療するための新規な製剤及びＢ型ワクチン成分を包含する配合ワクチン製剤に関する。
Ａ，Ｂ，Ｃ，Ｄ及びＥ型肝炎ウイルスにより引き起されるウイルス性肝炎は非常に一般的なウイルス病である。特に、Ｂ及びＣ型ウイルスによって、ウイルス性肝炎は肝臓がんの多くの事例の原因でもある。したがって、著るしい成功にもかかわらず、有効なワクチンの開発は重要であり、いまだに進行中の困難な仕事である。多くの手引き参考文献を包含する、新しい肝炎ワクチンに関する評論が、1990年５月12日のランセット（「the Lancet」）の1142ff頁（Prof A.L.W.F.Eddleston）に見い出されるだろう。「ウイルス性肝炎及び肝臓病(Viral Hepatitis and Liver Disease)」（Vyas, B.N., Dienstag, J.L.,及びHoofnagle, J.H.,編、Grune and Stratton, Inc, 1984年）及び「ウイルス性肝炎及び肝臓病(Viral Hepatitis and Liver Disease)」（Proceedings of the 1990 International Symposium, F.B.Hollinger, S.M.Lemon及びH.Margolis編、Williams and Wilkins出版）も参照。
本明細書においては、表現「Ｂ型肝炎抗原」は、ヒトにおいてウイルスに対する免疫を誘起するのに用い得る、Ｂ型肝炎に由来するいかなる抗原物質を指すのにも用いられる。
Ｂ型肝炎ウイルス(HBV)による感染は普及した問題であるが集団免疫化に用いられるワク

チン、たとえば、遺伝子工学技術により得られた製品「Engerix-B」（Smith Kline Beecham plc）がいまや入手可能である。
Ｂ型肝炎表面抗原(HBsAg)の調製は十分に文書で証明されている。たとえば、ハーフォード他の「Develop.Biol.Standard」54、第125頁（1983年）、Gregg他の「Biotechnology」５、第479頁（1987年）、ヨーロッパ特許出願公開0226846号明細書、ヨーロッパ特許出願公開0299108号明細書及びその中の参考文献参照。
本明細書で用いられる場合、「Ｂ型肝炎表面抗原」または「HBsAg」は、HBV表面抗原の抗原性を発揮するいかなるHBsAg抗原またはその断片をも包含する。HBsAgS抗原の226アミノ酸配列（Tiollais他「Nature」317、第489頁、1985年及びその中の参考文献参照）に加えて、本明細書に記載のHBsAgは、所望により、上記参考文献及びヨーロッパ特許出願公開第0278940号明細書に記載のプレ－Ｓ配列のすべてまたは一部を含有してもよいことが理解されるだろう。特に、HBsAgはad血清型のＢ型肝炎ウイルスの読み取り枠に関係するHBsAgのＬ－タンパク質の12～52残基、それに続く133～145残基、それに続く175～400残基を含むアミノ酸配列を含んで成るポリペプチドを含むことができる（このポリペプチドをＬ*という。ヨーロッパ特許第0414374号明細書参照）。本発明の範囲内のHBsAgはヨーロッパ特許第0198474号明細書(Endotronics)に記載されたプレＳ１－プレＳ２－Ｓポリペプチドまたはそれらの類似体、たとえばヨーロッパ特許第0304578号明細書(Mc Cormic及びJones)に記載されたものを包含することもできる。本明細書に記載のHBsAgは、変異体、たとえば国際特許出願公開第91／14703号明細書またはヨーロッパ特許出願公開第0511855号明細書に記載された「逸出変異体(escape mutant)」、特に145位置におけるアミノ酸置換がグリシンからアルギニンにであるHBsAgを指すこともできる。
通常はHBsAgは粒子形であるだろう。その粒子はたとえばＳタンパク質のみを含むか、または複合粒子、たとえば（Ｌ*，Ｓ）(Ｌ*は上記のものであり、ＳはHBsAgのＳ－タンパク質をいう)を含むことができる。前記粒子は酵母中で発現される時に有利な形である。
実験の及び市販の肝炎ワクチン、たとえばEngerix-Bは優秀な結果を与えるとしても、最適のワクチンは抗体の中和を刺激する必要があるだけでなく、Ｔ－細胞を通して仲介される細胞性免疫をできるだけ効果的に刺激する必要があるという、一般に受け入れられた事実がある。国際特許出願公開第93／19780号明細書は、Ｂ型肝炎表面抗原に基づくＢ型肝炎成分、水酸化アルミニウム及び３－デ－Ｏ－アシル化モノホスホリル脂質Ａの配合ワクチンを開示する。リン酸アルミニウムを含む製剤は示唆されなかった。
驚くべきことに、本発明は国際特許出願公開第93／19780号明細書に記載されたものよりも４倍まで効能がある製剤を提供する。
したがって、本発明はＢ型肝炎抗原とともに３－Ｏ－デアシル化モノホスホリル脂質Ａ（本明細書ではMPLと略す）及びリン酸アルミニウムを含んで成るワクチンを提供する。
還元末端グルコサミンの位置３が脱－Ｏ－アシル化されていることを示すために、３－Ｏ－デアシル化モノホスホリル脂質Ａ（または３デ－Ｏ－アシル化モノホスホリル脂質Ａ）は以前は3D-MPLまたはd3-MPLと表現されていた。調製のために、英国特許出願公開第2220211号明細書参照。化学的にはそれは４，５または６－アシル化鎖を有する、３－デアシル化モノホスホリル脂質Ａの混合物である。「MPL」はリビ・イムノケム（Ribi Imnunochem.,モンタナ州）の登録商標であって、リビにより明白に彼等の３－Ｏ－デアシル化モノホスホリル脂質Ａ製品を称するものとして用いられているから、用語3D-MPL（またはd3-MPL）をMPLと略す。
本発明の組成物においては、好ましくは小粒子MPLが用いられる。小粒子MPLは一般に粒径が120nmより小さい。このような調製は、国際特許出願公開第94／21292号明細書に記載されている。
英国特許出願公開第2220211号明細書は、過去に用いられた腸内細菌のリポ多糖(LPS)の内毒性は減少していると同時に免疫原性は保存されていることを言及している。しかしながら英国特許出願公開第2220211号明細書は、これらの発見を細菌（グラム陰性）系との関係でのみ言及している。
しかしながら、驚くべきことに、Ｂ型肝炎ウイルス抗原を含む本発明によるワクチン組成

物は、本明細書に記載するように特に有利な性質を有していることを見い出された。
特に有利な点は本発明のワクチン製剤は、非常に低い用量の抗原を用いてすら、防御免疫を誘起するのに非常に効果があるということである。
この新規なワクチン製剤は２回の投与後に現在入手可能なＢ型肝炎製剤に匹敵する免疫原性増強を可能にする。特に、ヒトの臨床試験において、ワクチンの２回投与後、Engerix-Bの３回投与と比較して等しいレベルの抗体が得られた。
それらは初感染に対して優れた防御をもたらし、特異的液性の（抗体の中和）免疫反応及びまたエフェクター細胞仲介(DTH)免疫反応の両方を有利に刺激する。
さらに重要な利点は、本発明のワクチン組成物は治療用ワクチンとしても用い得るということである。
上記MPLは通常は１用量当り10～100μｇ、好ましくは25～50μｇの範囲で存在し、そこでＢ型肝炎抗原は典型的には１用量当り２～50μｇの範囲で存在し、リン酸アルミニウムは、１用量当り500μｇ（Al^{3+}）の範囲で存在するであろう。
本発明の態様は本明細書の下記のように、HBsAgS抗原（たとえばEngerix-B中のような）とMPL及びリン酸アルミニウムとの混合物である。
さらなる本発明の特別の態様は、本明細書の上記において規定された、（L^{*}，Ｓ）粒子としてのHBsAg抗原とMPL及びリン酸アルミニウムとの混合物である。
本発明はさらなる面で、医療の治療に用いるための、特にウイルス性肝炎の治療または予防に用いるための、本明細書に記載のワクチン製剤を提供する。好ましい面では、本発明のワクチンは進行中のＢ型肝炎の治療に有用な治療ワクチンである。
他の面では本発明の肝炎ワクチン組成物は、１または複数の他の細菌、ウイルスまたは真菌感染の治療または予防に有効なように他の抗原を含有する。
したがって、本発明の態様によるワクチン製剤は、他の肝炎抗原、特にＡ型肝炎抗原または公知の次の、ジフテリア、破傷風、百日咳、インフルエンザ菌ｂ(Hib)及びポリオの１または複数に対する防御を与える非－肝炎抗原から選択される少なくとも１つの他の成分を含有する。Ａ，ＢまたはＣ型髄膜炎に対する抗原も包含することができる。
好ましくは本発明によるワクチンは本明細書の上記において規定したHBsAgを包含する。
本発明の範囲内の格別の配合ワクチンは、DTP(ジフテリア－破傷風－百日咳)－Ｂ型肝炎配合ワクチン製剤、Hib-B型肝炎ワクチン製剤、DTP-Hib-B型肝炎ワクチン製剤及びIPV(不活性化ポリオワクチン)-DTP-Hib-B型肝炎ワクチン製剤を包含する。
肝炎ワクチンまたは上記配合物はＡ型肝炎、特にHavrix中に存在するHM-175菌株から由来する死んだ弱毒化された菌に防御性である成分を有利に包含することができる。
前記ワクチンに使用するための適切な成分はすでに市販されており、その詳細については世界保健機構から手に入れることができる。たとえば、IPV成分はSalk不活性化されたポリオワクチンであってもよい。百日咳ワクチンはジフテリア及び破傷風抗原、たとえば、Infanrix DTPaと製剤化された、全細胞または非細胞製品を含むことができ、３つのＢ型百日咳抗原：69KDa、百日咳毒素（不活性化）及びFHAを含む。
１つの面では本発明の肝炎または配合ワクチンは小児科ワクチンであってもよい。
ワクチン調製は、「ワクチンの新しい傾向及び進歩(New Trends and Developments in Vaccines)」（Voller他編、パークプレス大学、米国メリーランド州バルチモア、1978年）に一般的に記載されている。リポソーム内のカプセル化はたとえば、フラートン(Fullerton)により米国特許第4,235,877号明細書に記載されている。巨大分子へのタンパク質の複合は、たとえば、リックハイト(Likhite)により米国特許第4,372,945号明細書及びアーマー(Armor)他により米国特許第4,474,757号明細書に開示されている。
各ワクチン用量中の抗原の量は、典型的なワクチンにおいて有意の不利な副作用なしで、免疫防御反応を誘起する量として選択される。このような量は、用いられる特定の抗原に依存して変わるだろう。一般に各用量は１～1000μｇ、好ましくは２～200μｇの総抗原を含むはずである。特定のワクチンについての最適量は、抗体力価及び他の患者の反応の観察を包含する標準的研究により確かめることができる。ワクチンの初回接種後、患者は１回または複数回の追加免疫の投与を、たとえば２及び６ケ月後に受けることができる。

本発明のさらなる面は、肝炎感染を防御または治療するのに有効なワクチンの製造方法であって、本明細書に規定された肝炎抗原とリン酸アルミニウム及びMPLとを混合することを含む方法を提供する。
この方法を用いて、１または複数の追加の成分を、好ましくはHBsAgと混合して配合ワクチンを提供する。成分を混合するいくつかの方法を用いることができる。１つの方法では各抗原を別々にリン酸アルミニウムに吸収させ、しばらくして、混合溶液を加える前にそれぞれにMPLを加えてもよい。
本発明は、本明細書に規定された組成物をたった２回の投与で投与することにより、Ｂ型肝炎に感染しやすいか、感染しているヒトに、Ｂ型肝炎についての10mUの範囲で中和抗体力価を誘起する方法も提供する。
他の面では、本発明は、好ましくはたった２回の投与後にヒトにおいて、Ｂ型肝炎についての10mUの範囲の中和抗体の誘起のためのワクチンを製造するための本明細書に規定された組成物の使用を提供する。
次の例は本発明及びその利点を説明する。
例１：Ｂ型ワクチン製剤
MPL(３－デ－Ｏ－アシル化モノホスホリル脂質Ａ)はリビ・イムノヘム・リサーチ・インコーポレイティドから得た。リン酸アルミニウムはスーパーホス(Superphos、デンマーク)から得た。
MPLを、注射のために濃度を0.2～３mg／mlに変化させて、粒子が光相関光散乱（Photo correlation light scattering）により測定して、80～200nmのサイズに達するまで、超音波により水中に再懸濁した。
１～20μｇのHBsAg（Engerix Bにおける、Ｓ－抗原）のリン酸緩衝液溶液(0.5～３mg／ml)を５～1000μｇのリン酸アルミニウム上に（３～６Al^{3+}mg／mlの溶液）、撹拌しながら室温で１時間吸着させる。混合物を室温で15日間貯蔵し、次いでさらなる処理の前に４℃に維持した。次いで５～200μｇのMPL（0.2～10mg／ml溶液）を前記溶液に加える。容積と浸透圧モル濃度を注射と塩類液のために水で500～1000μｌに調整した。チオメルサール（Thiomersal、１％ｗ／ｖ）を最終濃度0.005％まで加えて最終製品を得る。
同様な製剤をHBsAg成分として、上記本明細書で規定された複合（L^{*}，Ｓ）抗原を用いることにより調整した。この製剤において、静菌剤として２－フェノキシエタノールを用いた。
例２：３－デアシル化モノホスホリル脂質Ａとリン酸アルミニウムとともに製剤化したＢ型肝炎表面抗原の臨床的研究
臨床試験において、種々のＢ型肝炎表面抗原を含有するワクチンを比較した。次の群を検討する：
群１　例１のように製剤化した１ml中に、HBsAg(20μｇ)／MPL(50μｇ)／$AlPO_4$(Al： 500μｇ)／チオメルサール（50μｇ）／150mM NaCl／pH 6.1
群２　１ml中にHBsAg(20μｇ)／MPL(50μｇ)／$Al(OH)_3$(Al： 100μｇ)／チオメルサール（50μｇ）／10mM リン酸緩衝液＋150mM NaCl／pH 6.8
群３　１ml中にHBsAg(20μｇ)／MPL(50μｇ)／$Al(OH)_3$(Al： 500μｇ)／チオメルサール（50μｇ）／10mM リン酸緩衝液＋150mM NaCl／pH 6.8
群４　Engerix様：１ml中にHBsAg(20μｇ)／MPL(０μｇ)／$Al(OH)_3$(Al： 500μｇ)／チオメルサール（50μｇ）／10mM リン酸緩衝液＋150mM NaCl／pH 6.8
群５　１ml中にHBsAg(20μｇ)／MPL(０μｇ)／$AlPO_4$(Al： 500μｇ)／チオメルサール（50μｇ）／150mM NaCl／pH 6.1
試験への参加について18～40才のボランティアを募集した。各群（１群当り60人の成人で、０日で）の三角筋領域に０日及び２ケ月後に筋内にワクチン接種した。血液試料を最初の注射の前、最初の注射後１ケ月目及び２ケ月目、並びに２回目の注射後１，２及び４ケ月目に採取した。抗－HBs抗体をAUSABキット（Abbott）及びmlU／mlで計算したWHO参考を用いて測定した。反応者は力価≧１ mlU／mlを有した。各時間でGMT(幾何学上平均力価)を血清変換者について計算した。

結果
GMTを各ワクチンについて表１に示し、表２は各群のワクチンにおける抗体力価の順位を示す。
GMTの結果（表１）は、$AlPO_4$＋MPLを含有するワクチン（群１）の２回目投与後に、市販のEngerix B(群４)を用いて２回目の投与後に到達した力価と比較して、力価の10倍より多い増加が認められることを明らかに示している。抗－HBs反応も早く、51及び70％のワクチンが初回投与後１及び２ケ月で防御力価（10ml／Ｕ／ml）を有する(Engerix Bについての34及び16％と比較して)(表２)。Engerix Bへの3D-MPLの添加（群３）、$AlSO_4$のみの使用（群５）は抗HBs反応を多少改良するが(Engerix Bに比較して)、力価は$AlPO_4$＋MPL製剤を用いた場合よりも、なお、４～５倍低い。減少した用量の$Al(OH)_3$＋MPL上へのHBsAgの吸着はEngerix Bを用いて到達した力価と同様な力価を示す。合わせて、結果はたった２回の投与後にワクチンにおける抗－HBs反応の最上の増加を得るためには$AlPO_4$及びMPLの両方が必要であることを示す。

表　1

血清変換率（％）及び血清変換者の幾何学的平均抗－HBs 抗体力価(GMT)：予備分析

群	タイミング	N	S+	%	GMT	CL 95% より下	CL 95% より上	最小力価	最大力価
1	前	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	53	46	86.8	12	9	8	1	410
	PI (m2)	53	50	94.3	18	13	26	1	140
	PII (m3)	53	53	100.0	2092	1356	3227	43	60000
	PII (m4)	39	39	100.0	1613	1074	2423	40	19620
	PII (m6)	25	25	100.0	890	582	1363	42	3900
2	前	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	53	31	58.5	17	10	32	1	1000
	PI (m2)	53	35	66.0	9	6	16	1	860
	PII (m3)	53	35	100.0	215	128	360	1	25000
	PII (m4)	40	40	100.0	122	74	201	2	2808
	PII (m6)	22	22	100.0	85	50	145	2	900
3	前	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	53	43	81.1	9	6	15	1	720
	PI (m2)	53	44	83.0	7	4	10	1	1040
	PII (m3)	53	53	100.0	527	332	838	3	10100
	PII (m4)	40	40	100.0	363	225	586	3	5638
	PII (m6)	24	24	100.0	177	99	316	9	2196
4	前	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	50	30	60.0	11	6	19	1	290
	PI (m2)	50	34	68.0	4	3	6	1	45
	PII (m3)	50	50	100.0	187	107	329	1	9500
	PII (m4)	42	42	100.0	211	127	350	5	10584
	PII (m6)	25	25	100.0	226	132	386	20	2595
5	前	59	0	0.0	0			0	0
	PI (m1)	52	30	57.7	12	6	25	1	1060
	PI (m2)	52	41	78.8	9	6	14	1	420
	PII (m3)	52	52	100.0	294	168	515	1	18000
	PII (m4)	41	41	100.0	287	158	521	2	15764
	PII (m6)	24	22	91.7	353	188	660	10	7701

表 2

個々の抗－HBs 抗体力価予備分析の分布

群	タイミング	N	>=10 n	%	>=100 n	%	>+1000 n	%
1	前	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	53	27	50.9	2	3.8	0	0.0
	PI (m2)	53	37	69.8	2	3.8	0	0.0
	PII (m3)	53	53	100.0	49	92.5	40	75.5
	PII (m4)	39	39	100.0	37	94.9	27	69.2
	PII (m6)	25	25	100.0	24	96.0	15	60.0
2	前	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	53	20	37.7	3	5.7	1	1.9
	PI (m2)	53	14	26.4	3	5.7	0	0.0
	PII (m3)	53	50	94.3	38	71.7	11	20.8
	PII (m4)	40	38	95.0	24	60.0	3	7.5
	PII (m6)	22	21	95.5	8	36.4	0	0.0
3	前	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	53	17	32.1	7	13.2	0	0.0
	PI (m2)	53	17	32.1	1	1.9	1	1.9
	PII (m3)	53	51	96.2	45	84.9	20	37.7
	PII (m4)	40	39	97.5	34	85.0	10	25.0
	PII (m6)	24	23	95.8	18	75.0	3	12.5
4	前	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	50	17	34.0	3	6.0	0	0.0
	PI (m2)	50	8	16.0	0	0.0	0	0.0
	PII (m3)	50	46	92.0	35	70.0	11	22.0
	PII (m4)	42	40	95.2	30	71.4	5	11.9
	PII (m6)	25	25	100.0	18	72.0	4	16.0
5	前	59	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	PI (m1)	52	15	28.8	5	9.6	1	1.9
	PI (m2)	52	20	38.5	3	5.8	0	0.0
	PII (m3)	52	48	92.3	39	75.0	14	26.9
	PII (m4)	41	39	95.1	31	75.6	9	22.0
	PII (m6)	24	22	91.7	18	75.0	5	20.8

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61K 39/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/10
A61K 39/102	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/102
A61K 39/13	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/13
A61K 39/095	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	39/095
A61P 31/20	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/20
A61P 31/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/04

(72)発明者 ホーセル，ピエール
ベルギー国，ベー－１３３０ リクセンサート，リュ ドゥ ランスティテュート ８９，スミスクライン ビーチャム バイオロジカルズ ソシエテ アノニム
(72)発明者 ガルコン，ナタリー マリー－ヨセフ クロード
ベルギー国，ベー－１３３０ リクセンサート，リュ ドゥ ランスティテュート ８９，スミスクライン ビーチャム バイオロジカルズ ソシエテ アノニム
(72)発明者 デズモン，ピエール
ベルギー国，ベー－１３３０ リクセンサート，リュ ドゥ ランスティテュート ８９，スミスクライン ビーチャム バイオロジカルズ ソシエテ アノニム

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第９４／０２１２９２（WO，Ａ１）
国際公開第９３／０１９７８０（WO，Ａ１）
国際公開第９３／０２４１４８（WO，Ａ１）
Vaccine，1993，Vol.11，pp.383-387

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 39/29
A61K 39/05
A61K 39/08
A61K 39/095
A61K 39/10
A61K 39/102
A61K 39/13
A61K 39/295
A61K 39/39
A61P 31/04
A61P 31/20
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)