(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
2024年10月3日(03.10.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/202045 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 39/125 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) *A61K 47/06* (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/013640

(22) 国際出願日： 2023年3月31日(31.03.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(71) 出願人: デンカ株式会社(**DENKA COMPANY LIMITED**) [JP/JP]; 〒1038338 東京都中央区日本橋室町二丁目１番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 中田 渚(**NAKATA, Nagisa**); 〒9591695 新潟県五泉市南本町１－２－２ デンカ株式会社 五泉事業所内 Niigata (JP). 三股 亮大郎(**MITSUMATA, Ryotaro**); 〒9591695 新潟県五泉市南本町１－２－２ デンカ株式会社 五泉事業所内 Niigata (JP).

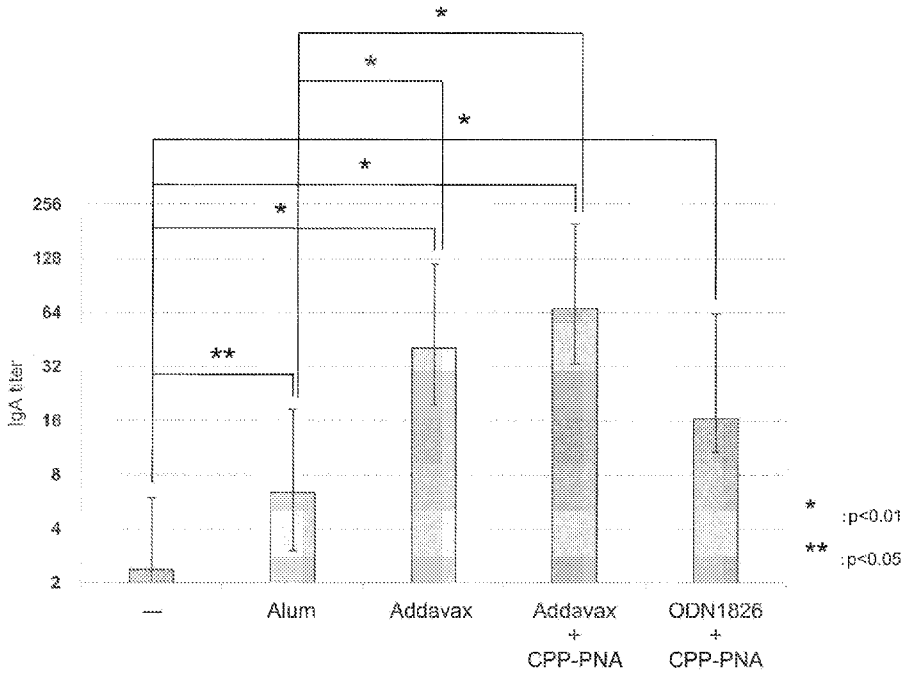
(74) 代理人: 弁理士法人アルガ特許事務所(**ARUGA PATENT OFFICE**); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町１丁目３番８号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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,

(54) **Title:** NOROVIRUS VACCINE CAPABLE OF INDUCING VIRUS-SPECIFIC ANTIBODY IN INTESTINAL TRACT

(54) 発明の名称： 腸管へのウイルス特異的な抗体誘導が可能なノロウイルスワクチン

[図6A]



(57) **Abstract:** Provided is a norovirus vaccine that uses virus-like particles (VLP) as the vaccine antigen, the vaccine inducing virus-specific IgG antibody and IgA antibody in the intestinal mucosa. The present invention is a norovirus vaccine composition for inducing a virus-specific antibody in the intestinal mucosa, the composition comprising norovirus virus-like particles and a squalene-containing emulsion.

WO 2024/202045 A1

[続葉有]

SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト(規則5.2(a))

(57) 要約:腸管粘膜にウイルス特異的なＩｇＧ抗体やＩｇＡ抗体を誘導する、ＶＬＰをワクチン抗原とするノロウイルスワクチンを提供する。 腸管粘膜にウイルス特異的抗体を誘導するノロウイルスワクチン組成物であって、ノロウイルスウイルス様粒子及びスクワレン含有エマルジョンを含む組成物。

明　細　書

発明の名称 ：

腸管へのウイルス特異的な抗体誘導が可能なノロウイルスワクチン

技術分野

[0001]　本発明は、腸管粘膜にウイルス特異的な抗体応答を誘導可能なノロウイルスワクチンに関する。

背景技術

[0002]　ノロウイルスは急性胃腸炎や流行性下痢症の原因ウイルスの１つであり、主にヒトの手指や食品などを介して感染し、嘔吐、下痢、腹痛などの症状を引き起こすことが知られている。ノロウイルス感染症は主に冬季で流行し、世界では年間６．８億人以上が罹患して発展途上国を中心に２０万人が死亡している。感染症の有効な予防法はワクチンであるが、ノロウイルスに対するワクチンはなく、治療法も対症療法に限られている。

[0003]　ノロウイルスは１０つの遺伝子群に分類されており、そのうちヒトに感染して検出されるノロウイルスはＧｅｎｏｇｒｏｕｐⅠ（ＧⅠ）、ＧｅｎｏｇｒｏｕｐⅡ（ＧⅡ）及びＧｅｎｏｇｒｏｕｐⅣ（ＧⅣ）に属しており、そのなかでもヒトの感染例の大半はＧⅠとＧⅡである。このＧⅠ及びＧⅡの各遺伝子群には、ＧⅠで９種類、ＧⅡで２７種類の遺伝子型に分類されており、異なる遺伝子型では基本的には抗原性も異なると考えられている。このようにノロウイルスには多くの遺伝子型が存在しているうえ、流行の中で遺伝子の変異を起こしているため、流行株が新たな変異株や別の遺伝子型にシフトした場合、大規模な感染を引き起こす可能性がある。

[0004]　ノロウイルスはカリシウイルス科ノロウイルス属に属するプラス鎖の一本鎖ＲＮＡウイルスである。ノロウイルスのゲノムＲＮＡは非構造タンパク質：ＯＲＦ１、構造タンパク質１（ＶＰ１）：ＯＲＦ２、構造タンパク質２（ＶＰ２）：ＯＲＦ３の３つのタンパク質をコードする領域が存在し、ＶＰ１及びＶＰ２はウイルスのカプシドを構成する。ＶＰ１遺伝子を導入した細胞

では、感染性を有するウイルスと形態学的に類似したウイルス様中空粒子（ＶＬＰ：Ｖｉｒｕｓ　Ｌｉｋｅ　Ｐａｒｔｉｃｌｅ）を形成することが知られており、このＶＬＰは内部に遺伝子を持たないため感染性はないが、抗原性を有するためノロウイルスに対するワクチン抗原として期待されている（特許文献１及び特許文献２）。

[0005] ＶＬＰをワクチン抗原としたノロウイルスワクチンの実用化するにあたり研究開発が進んでいるが、その課題の１つとして、ＶＬＰ抗原の筋肉内注射では、全身性のウイルス特異的なＩｇＧ抗体を誘導することが可能だが、ノロウイルスの感染部位である腸管粘膜において粘膜免疫を誘導できないことが報告されている。また、ウイルス感染を防御するＩｇＡ抗体は、既承認のワクチンで使用されるＴｈ１誘導型アジュバントであるＭＰＬ（ｍｏｎｏｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌ　ｌｉｐｉｄ）やＴｈ２誘導型アジュバントであるアルミニウム塩を加えた場合においても、誘導されないことが報告されている（非特許文献１）。

[0006] さらに、１８～５０歳の健常成人によるランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、アジュバント（ＭＰＬ及びＡｌｕｍ）を加えた２価ＶＬＰワクチンの２回の筋肉内注射において、対照に比べて症状が軽症であったものの、ワクチン接種者で５４％のノロウイルス感染が確認されたことが報告されている（非特許文献２）。

したがって、ＶＬＰをワクチン抗原とするノロウイルスワクチンは未だ開発段階であり、より有効性の高いワクチンの開発が望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開２０１３－２３４１８８号公報

特許文献2：特表２０１４－５２０８５２号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Suvi Heinimaki, Maria Malm, Timo Vesikari, and Vesna Blazevic. Parenterally Administered Norovirus GII.4 Virus-Like Particle

Vaccine Formulated with Aluminum Hydroxide or Monophosphoryl Lipid A Adjuvants Induces Systemic but Not Mucosal Immune Responses in Mice. J Immunol Res. 2018 Feb 28;2018:3487095.

非特許文献2：Bernstein DI, Atmar RL, Lyon GM, Toreador JJ, Chen WH, Jiang X, Vinje J, Gregarious N, Franck RW Jr, Moe CL, Al-Ibrahim MS, Barrett J, Ferreira J, Estes MK, Graham DY, Goodwin R, Borkowskia, Clemens R, Mendel man PM. Norovirus Vaccine Against Experimental Human GII.4 Virus Illness: A Challenge Study in Healthy Adults. J Infect Dis. 2015 Mar 15;211(6):870-8.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、腸管粘膜にウイルス特異的なＩｇＧ抗体やＩｇＡ抗体を誘導する、ＶＬＰをワクチン抗原とするノロウイルスワクチンを提供することに関する。

課題を解決するための手段

[0010] 本願発明者らは、鋭意研究の結果、ノロウイルスワクチンの候補となるＶＬＰ抗原に特定のアジュバントを加えると、血中及び腸管粘膜のウイルス特異的なＩｇＧ及びＩｇＡ抗体誘導能が高くなること、また、当該アジュバントの添加により血中に誘導される抗体のレセプター結合阻害活性（ＰＧＭ結合阻害活性）が高まることを見いだした。

[0011] すなわち、本発明は以下の１）～５）に係るものである。

１）腸管粘膜にウイルス特異的抗体を誘導するノロウイルスワクチン組成物であって、ノロウイルスウイルス様粒子及びスクワレン含有エマルジョンを含む組成物。

２）ノロウイルスウイルス様粒子がＧｅｎｏｇｒｏｕｐⅠ又はＧｅｎｏｇｒｏｕｐⅡのいずれか又は両方のノロウイルスから作製されたものである、１）の組成物。

３）さらに、細胞膜透過ペプチド核酸を含有する、１）又は２）の組成物

。

４）ノロウイルスウイルス様粒子をＶＰ１タンパク質含量として１株あたり１５μｇ以上含有する、１）～３）のいずれかの組成物。

５）非経口投与によって投与される、１）～４）のいずれかの組成物。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、ウイルス感染の門戸である腸管粘膜におけるウイルス特異的な抗体誘導が高く、感染防御に優れたＶＬＰをワクチン抗原とするノロウイルスワクチンを提供でき、医薬品業界に大きく貢献できる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]血清のＧⅠ．４－Ｃｈｉｂａ株に対するＩｇＧ力価

[図2A]腸洗浄液のＧⅠ．４－Ｃｈｉｂａ株に対するＩｇＧ力価

[図2B]腸洗浄液のＧⅠ．４－Ｃｈｉｂａ株に対するＩｇＡ力価

[図3A]ワクチンの１回投与３週間後の血清のＧⅠ．４－Ｃｈｉｂａ株に対するＩｇＧ力価

[図3B]ワクチンの１回投与３週間後の血清のＧⅡ．４－Ａｏｍｏｒｉ株に対するＩｇＧ力価

[図4A]ワクチンの２回投与３週間後の血清のＧⅠ．４－Ｃｈｉｂａ株に対するＩｇＧ力価

[図4B]ワクチンの２回投与３週間後の血清のＧⅡ．４－Ａｏｍｏｒｉ株に対するＩｇＧ力価

[図5A]ワクチンの２回投与３週間後の腸洗浄液のＧⅠ．４－Ｃｈｉｂａ株に対するＩｇＧ力価

[図5B]ワクチンの２回投与３週間後の腸洗浄液のＧⅡ．４－Ａｏｍｏｒｉ株に対するＩｇＧ力価

[図6A]ワクチンの２回投与３週間後の腸洗浄液のＧⅠ．４－Ｃｈｉｂａ株に対するＩｇＡ力価

[図6B]ワクチンの２回投与３週間後の腸洗浄液のＧⅡ．４－Ａｏｍｏｒｉ株に対するＩｇＡ力価

[図7A]ワクチンの２回投与３週間後の血清のＧＩ．４－Ｃｈｉｂａ株に対するＰＧＭ結合阻害活性

[図7B]ワクチンの２回投与３週間後の血清のＧＩＩ．４－Ａｏｍｏｒｉ株に対するＰＧＭ結合阻害活性

発明を実施するための形態

[0014] 以下に本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。

[0015] 本発明において、「ノロウイルスワクチン」とは、ヒトノロウイルスのワクチンであり、ノロウイルスウイルス様粒子（ＶＬＰ）をワクチン抗原とする。

ＶＬＰは、ウイルスのカプシドを細胞中で発現させた組換えタンパク質であり、ノロウイルスに形態的に類似し、内部に遺伝子を持たないウイルス様中空粒子である。

ＶＬＰの作製に用いられるノロウイルスとしては、現在知られているすべてのＧｅｎｏｇｒｏｕｐＩ（ＧＩ）及びＧｅｎｏｇｒｏｕｐＩＩ（ＧＩＩ）の遺伝子型及び将来単離、同定される遺伝子型を包含し、適宜選択して使用することができる。すなわち、本発明のノロウイルスワクチンは、ＧＩ又はＧＩＩの一方のみの遺伝子型を含む単価ワクチンでもよく、複数の遺伝子型を含む多価ワクチンであっても良い。好ましくはＧＩ及びＧＩＩの複数の遺伝子型を含む多価ワクチンであり、より好ましくはＧＩから１種類以上の遺伝子型及びＧＩＩから１種類以上の遺伝子型を含む多価ワクチンである。

[0016] ＶＬＰを形成する組換えタンパク質は、ノロウイルスの構造タンパク質であるＶＰ１又は、ＶＰ１及びＶＰ２を指し、このＶＬＰはバキュロウイルス発現システム、哺乳類細胞発現システム又は植物発現システムを用いて生産される。

[0017] 「バキュロウイルス発現システム」で使用する昆虫細胞はチョウ目昆虫から樹立した細胞株であれば特に限定されず、例えば、カイコ細胞（ＢｍＮ細胞、ＢｍＮ４細胞、ＢｏＭｏ細胞等）、サクサン細胞（Ａｎｐｅ細胞）、ス

ポドプテラ・フルギペルーダ細胞（Ｓｆ９細胞及びＳｆ２１細胞等）、クワゴマダラヒトリ細胞（Ｓｐｌｍ細胞）、イラクサキンウワバ細胞（Ｔｎ－５細胞、ＨＩＧＨ　ＦＩＶＥ細胞、ＭＧ１細胞等）等が挙げられる。また、これらの細胞に改変を加え派生した改良型の昆虫細胞株も包含される。

上記昆虫細胞を使用して調製されるノロウイルスワクチン抗原は、例えば、組換えバキュロウイルス感染後、２６～２８℃で５～１０日間程度の培養が行われ、培養終了後、感染細胞の培養上清が回収され、清澄化のため遠心分離及び濾過が行われる。次いで、濃縮のための限外濾過、並びに精製は密度勾配遠心分離やクロマトグラフィー等の手段を用いて行うことができる。

[0018] 後述する参考例１に示すとおり、ＶＬＰワクチン抗原としてＶＰ１タンパク質を１株あたり１５μｇ～１５０μｇで皮下投与した場合、１回投与においては１５μｇから１５０μｇまで用量依存的にＩｇＧ抗体誘導が向上したが、２回投与においては、いずれの用量でも同程度のＩｇＧ抗体誘導を示した（図１）。したがって、投与回数が２回では、ＶＰ１タンパク質１株あたり１５μｇ以上はＩｇＧ抗体誘導に大きな差はなく、いずれも高いＩｇＧ抗体誘導能を有している。

[0019] 本発明のノロウイルスワクチン組成物は、ワクチン抗原である上記のＶＬＰとスクワレン含有エマルジョンを含有する。スクワレン含有エマルジョンは、Ｔｈ１及びＴｈ２のいずれも活性化するアジュバントとして知られている。

スクワレン含有エマルジョンは、スクワレンを投与当りに３～１５ｍｇ、好ましくは５～１０ｍｇ含有する水中油型乳濁液であり、スクワレンの他に界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ソルビタントリオレエート等）、トコフェロール等の抗酸化剤、免疫賦活剤等を含有することもできる。スクワレン含有エマルジョンは１ミクロン未満の粒子になるように処方されたナノ乳剤であり得る。

市販品としては、例えばＡｄｄａｖａｘ（商標）（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ社；以下、「Ａｄｄａｖａｘ」と称する）、Ｒｉｂｉ（Ｓｉｇｍａ社）、ＭＦ

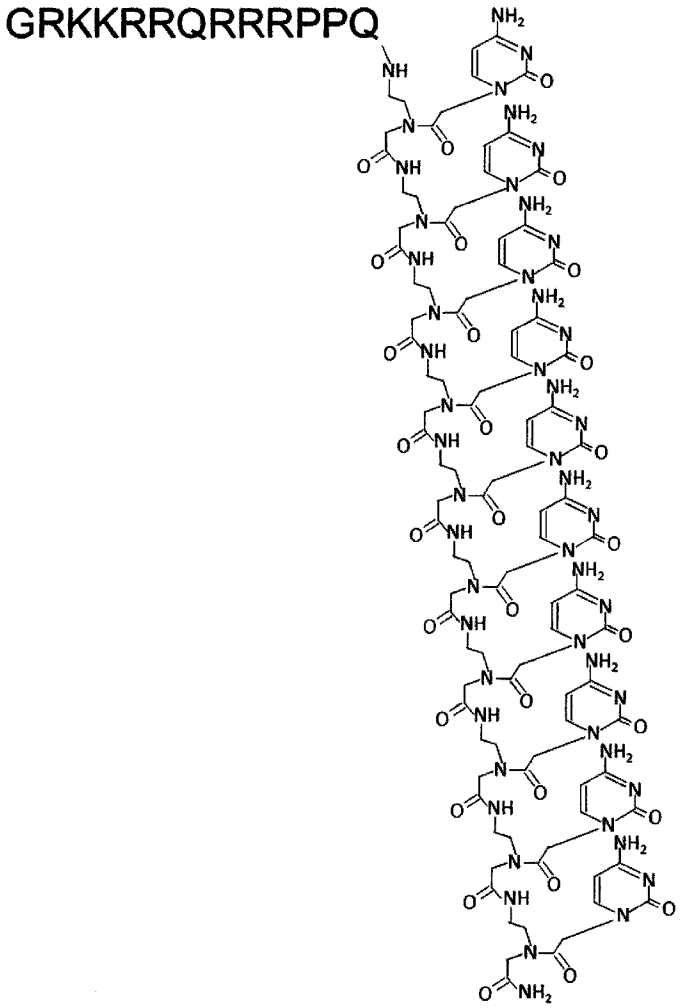
５９（商標）等が挙げられる。

[0020] 本発明のノロウイルスワクチン組成物は、ＶＬＰとスクワレン含有エマルジョンに加えて、細胞膜透過ペプチド核酸（ＣＰＰ－ＰＮＡ）を用いるのが、腸管粘膜上のＩｇＧ抗体価及びＩｇＡ抗体価の向上の点から好ましい。ここで、細胞膜透過ペプチド核酸とは、細胞膜透過性ペプチド（Ｃｅｌｌ　Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｎｇ　Ｐｅｐｔｉｄｅ：ＣＰＰ）のN若しくはＣ末端にペプチド核酸（Ｐｅｐｔｉｄｅ－ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ：ＰＮＡ）が結合した分子を意味する。ＣＰＰ－ＰＮＡとしては、例えば、ＨＩＶのＴＡＴ由来の１３アミノ酸からなるペプチド（配列番号１）がそのＣ末端で、Ｃ１０ＰＮＡと共有結合した下記式（１）で示される物質等が挙げられる。

ＣＰＰ－ＰＮＡは、ＣＰＰのN若しくはＣ末端に、化学的手法、例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステルを両末端に有する架橋剤を介してＣＰＰとＰＮＡのN末端間を共有結合させることにより製造することができる。なお、ＰＮＡは、例えばＦｍｏｃ型ＰＮＡモノマーユニット等を用い、当技術分野で公知の固相ペプチド合成法を利用して合成することができる。

[0021]

[化1]



（１）

[0022] 本発明のノロウイルスワクチン組成物は、さらに医薬として許容され得る担体を含んでいてもよい。当該担体としては、ワクチンの製造に通常用いられる担体が挙げられ、具体的には、緩衝剤、乳化剤、保存剤（例えば、チメロサール）、等張化剤、ｐＨ調整剤、不活化剤（例えば、ホルマリン）、スクワレン含有エマルジョンを除くアジュバント、免疫刺激剤等が例示される。

[0023] 本発明のノロウイルスワクチン組成物に含まれる抗原の量は、特異的抗体応答を誘導するのに十分な量、例えば１５μｇＶＰ１／株以上、好ましくは

５０μｇＶＰ１／株以上であれば特に限定されるものではなく、併用するスクワレン含有エマルジョンとの比率も勘案して適宜設定することができる。すなわち、本発明のノロウイルスワクチン中に含まれる抗原量は、例えば、１回の投与用量が１５～１５０μｇＶＰ１（ＶＰ１換算）、好ましくは５０～１００μｇＶＰ１（ＶＰ１換算）となるように調製することが挙げられる。

また、本発明のノロウイルスワクチン組成物の投与回数は、１回又は２回以上の投与が挙げられ、好ましくは複数回の投与である。この場合、１～４週間の間隔をあけて投与することが好ましい。

[0024] 本発明のノロウイルスワクチン組成物の１回の投与容量としては、投与部位や投与デバイスによって決定されるが、通常、０．０５～１．０ｍＬ程度であり、好ましくは０．２～０．５ｍＬである。

[0025] 本発明のノロウイルスワクチン組成物は非経口投与によって投与され、好ましくは注射投与である。注射投与としては、例えば皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、静脈内投与が挙げられる。

[0026] 本発明のノロウイルスワクチン組成物の投与対象は、ヒト及びヒトを除く哺乳動物が挙げられるが、ヒトが好ましい。ヒトを除く哺乳動物としては、例えば、ブタ、オランウータン、チンパンジー等が挙げられる。

実施例

[0027] 以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

[0028] 参考例１　ノロウイルスワクチンによるウイルス特異的ＩｇＧ及びＩｇＡの誘導

ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）のＶＬＰを抗原とし、０．３ｍＬ当りにＶＰ１タンパク質が１５μｇ、５０μｇ、１００μｇ、又は１５０μｇとなるように１５ｗ／ｗ％しょ糖含有リン酸緩衝生理食塩液（ｐＨ７．２）で調製し、これをノロウイルスワクチンとした。

[0029] 本参考例で使用したＶＬＰの調製は以下に示す通りである。

Ｈｉｇｈ　Ｆｉｖｅ細胞にウイルスシードをＭＯＩ＝１で感染させ、回収の前日にベンゾナーゼを添加し、２７℃で合計６日間撹拌培養した。培養終了後、回収した感染細胞の培養上清は遠心分離及びフィルター濾過にて清澄化させ、限外濾過により濃縮及び２ｗ／ｗ％しょ糖含有リン酸緩衝生理食塩液（ｐＨ７．２）へ置換した。バキュロウイルスの感染性を不活化するため、終濃度０．０５％となるように不活化剤であるベータプロピオラクトンを添加して、４℃、１２時間で反応させ、さらにウイルス除去フィルター（０．１μｍ）でバキュロウイルス粒子を除去した。このウイルス除去後に、セシウム密度勾配遠心でＶＰ１を含む画分を回収し、再度、限外濾過により濃縮及び１５ｗ／ｗ％しょ糖含有リン酸緩衝生理食塩液（ｐＨ７．２）へ置換した。この精製ＶＬＰを２６，０００×ｇで３０分間の超遠心後、さらに、上清をウイルス除去フィルター（０．１μｍ）で濾過して、これをワクチン抗原とした。

[0030] 上記の通りに投与液（表１）を、ＢＡＬＢ／ｃマウスの皮下へ１匹当り０．３ｍＬを１回若しくは３週間隔で２回皮下投与した。１回目投与から２１及び４２日後に全採血（各時点当り８匹より採血）及び腸洗浄液の回収を行った。採取した血液は、遠心分離により血清を調製した。また、腸洗浄液は小腸部位を約１０ｃｍ摘出し、摘出した小腸の管腔内にピペットマンを挿し込み、０．１７５％ＢＳＡ及びプロテアーゼインヒビター（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社）を含有するＤ－ＰＢＳを１ｍＬ流し込み、回収した溶液を腸洗浄液とした。血清は、ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）に結合するＩｇＧ力価測定、腸洗浄液はＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）に結合するＩｇＧ及びＩｇＡ力価測定に供した。

[0031]

[表1]

抗原名	用量 （μgVP1/0.3mL）	投与 回数	試料 採取日※	N
GI.4（Chiba株）	１５	1	２１	8
GI.4（Chiba株）	５０	1	２１	8
GI.4（Chiba株）	１００	1	２１	8
GI.4（Chiba株）	１５０	1	２１	8
GI.4（Chiba株）	１５	2	４２	8
GI.4（Chiba株）	５０	2	４２	8
GI.4（Chiba株）	１００	2	４２	8
GI.4（Chiba株）	１５０	2	４２	8

※1回目投与日より起算

[0032] 血清のウイルス特異的なＩｇＧ力価は図１に示す通りであり、１回投与群の比較では１５μｇから１５０μｇにおいてＩｇＧ抗体価が用量依存的に向上することが確認された。一方で、２回投与においては１５μｇから１５０μｇでＩｇＧ力価は同程度であった。また、ノロウイルスの感染局所である腸管粘膜におけるウイルス特異的なＩｇＧ力価は図２Ａ、ＩｇＡ力価は図２Ｂに示す通りである。腸洗浄液のＩｇＧ抗体価は血清と同様に、１回投与群の比較では１５μｇから１５０μｇにおいてＩｇＧ抗体価が用量依存的に向上することが確認された。しかし、ＩｇＡ抗体価はいずれの用量及び投与回数においても明確な抗体誘導は確認されなかった。

この結果より、ＶＰ１タンパク質１株あたり１５μｇ以上においては、複数回の投与を行うことでＩｇＧ抗体誘導に大きな差はなく、いずれも高いＩｇＧ抗体誘導能を示したが、ノロウイルス抗原（ＶＬＰ）のみでは腸管粘膜に特異的なＩｇＡ抗体を誘導することが難しいと考えられた。

[0033] 実施例１　アジュバント評価試験

ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）及びＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）のＶＬＰを、それぞれ０．４ｍＬ当りにＶＰ１タンパク質が５０μｇＶＰ１となるようアジュバントを混合した。ここで用いたアジュバントは、ノロウイルスワクチンのアジュバントとして実績のあるＡｌｕｍ、スクワレン含有エマルジョンであるＡｄｄａｖａｘ、ＴＬＲ９アゴニストであるＯＤＮ１８２６、ＨＩＶのＴＡＴ由来の１３アミノ酸からなるペプチドにＣ１０ＰＮＡを共有結合

した前記式（１）のＣＰＰ－ＰＮＡである。また、対照としてアジュバントを添加しない抗原のみの投与液も併せて調製した。

[0034] 上記の通りに調製した投与液（表２）を、ＢＡＬＢ／ｃマウスに１匹当り０．４ｍＬを１回若しくは３週間隔で２回皮下投与した。１回目投与から２１日後に頸静脈より１２０μＬの血液を採取し、１回目投与から４２日後（２回目投与から２１日後）に全採血（各時点当り８匹より採血）及び腸洗浄液を回収した。採取した血液は、遠心分離により血清を調製し、血清のＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）又はＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）に結合するＩｇＧ力価及びＰＧＭ結合阻害活性を測定した。また、腸洗浄液については、ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）又はＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）に結合するＩｇＧ力価及びＩｇＡ力価を測定した。

[0035] [表2]

抗原		アジュバント		投与回数	N
名称	用量（μgVP1/strain/shot）	名称	添加量		
GI.4 (Chiba株) GII.4 (Aomori株)	５０	—	—	2	8
GI.4 (Chiba株) GII.4 (Aomori株)	５０	Alum	混合比１：１	2	8
GI.4 (Chiba株) GII.4 (Aomori株)	５０	Addavax	混合比１：１	2	8
GI.4 (Chiba株) GII.4 (Aomori株)	５０	Addavax ＋ CPP-PNA	混合比１：１ ＋ １００μg/shot	2	8
GI.4 (Chiba株) GII.4 (Aomori株)	５０	ODN1826 ＋ CPP-PNA	６μg/shot ＋ １００μg/shot	2	7

[0036] １回投与後の血清のＩｇＧ力価は図３Ａ及び図３Ｂに示す通りである。ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）及びＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）のいずれも、アジュバント非投与群に比べて全てのアジュバント投与群において抗体誘導が有意に向上することを確認した。また、ノロウイルスワクチンのアジュバントとして実績のあるＡｌｕｍと比べて、ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）においては、Ａｄｄａｖａｘ投与群にて抗体誘導が有意に向上することを確認し、ＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）においてはＡｄｄａｖａｘ投与群及びＡｄｄａ

ｖａｘとＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群において抗体誘導が有意に向上することを確認した。しかし、ＴＬＲ９のリガンドであるＯＤＮ１８２６とＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群は、Ａｌｕｍと同程度の抗体誘導であった。

[0037] ２回投与の血清のＩｇＧ力価は図４Ａ及び図４Ｂに示す通りである。２回投与においても１回投与と同様に、ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）及びＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）のいずれも、アジュバント非投与群に比べて全てのアジュバント投与群において抗体誘導が有意に向上することを確認した。また、Ａｌｕｍ投与群との比較においても、ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）ではＡｄｄａｖａｘ投与群、ＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）ではＡｄｄａｖａｘ投与群及びＡｄｄａｖａｘとＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群にて抗体誘導が有意に向上することを確認した。しかし、ＯＤＮ１８２６とＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群は、Ａｌｕｍと同程度の抗体誘導であった。

[0038] ２回投与後の腸洗浄液のＩｇＧ力価は図５Ａ及び図５Ｂに示す通りである。血清と同様に、ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）及びＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）のいずれも、アジュバント非投与群に比べて全てのアジュバント投与群において抗体誘導が有意に向上することを確認した。また、Ａｌｕｍに比べて、ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）においてはＡｄｄａｖａｘ投与群、又はＡｄｄａｖａｘ及びＣＰＰ－ＰＮＡ投与群、ＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）においてはＡｄｄａｖａｘ投与群にて抗体誘導が有意に向上することを確認した。しかし、ＯＤＮ１８２６とＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群は、Ａｌｕｍと同程度の抗体誘導であった。

[0039] ２回投与の腸洗浄液のＩｇＡ力価は図６Ａ及び図６Ｂに示す通りである。ＧＩ．４（Ｃｈｉｂａ株）及びＧＩＩ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）のいずれも、アジュバント非投与群は腸管へＩｇＡ抗体を誘導しない、若しくは誘導が非常に低いことが確認された。しかし、アジュバント非投与群に比べて、全てのアジュバント投与群においてＩｇＡ抗体の誘導が有意に向上することを確認し、その中でも、Ａｄｄａｖａｘ投与群及びＡｄｄａｖａｘとＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群では抗体誘導が有意に向上することがわかった。ＯＤＮ１８

２６とＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群については、アジュバント非投与群やＡｌｕｍに比べて高い抗体価を示したが、Ａｄｄａｖａｘ及びＡｄｄａｖａｘとＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群の抗体価には劣る結果となった。

[0040] ２回投与の血清のＰＧＭ結合阻害活性は図７Ａ及び図７Ｂに示す通りである。Ｇｌ．４（Ｃｈｉｂａ株）及びＧｌｌ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）のいずれも、アジュバント非投与群に比べて全てのアジュバント投与群においてＰＧＭ結合阻害活性が有意に向上することを確認した。また、Ａｌｕｍとの比較においても、Ｇｌｌ．４（Ａｏｍｏｒｉ株）ではＡｄｄａｖａｘ投与群及びＡｄｄａｖａｘとＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群にて有意に抗体誘導が向上することが確認された。しかし、ＯＤＮ１８２６とＣＰＰ－ＰＮＡの共投与群は、Ａｌｕｍと同程度の抗体誘導であった。

上記の結果より、抗原にスクワレン含有エマルジョンであるＡｄｄａｖａｘ又はＡｄｄａｖａｘと細胞膜透過ペプチド核酸（ＣＰＰ－ＰＮＡ）の混合アジュバントを添加したノロウイルスワクチンは、血清のＩｇＧ抗体価やＰＧＭ結合阻害活性が向上するだけでなく、ノロウイルスの感染局所である腸管粘膜上のＩｇＧ抗体価及びＩｇＡ抗体価も向上させることを確認した。したがって、本発明のノロウイルスワクチンは腸管におけるノロウイルスの感染防御に優れたワクチンとなる可能性が示唆された。

請求の範囲

[請求項1] 腸管粘膜にウイルス特異的抗体を誘導するノロウイルスワクチン組成物であって、ノロウイルスウイルス様粒子及びスクワレン含有エマルジョンを含む組成物。

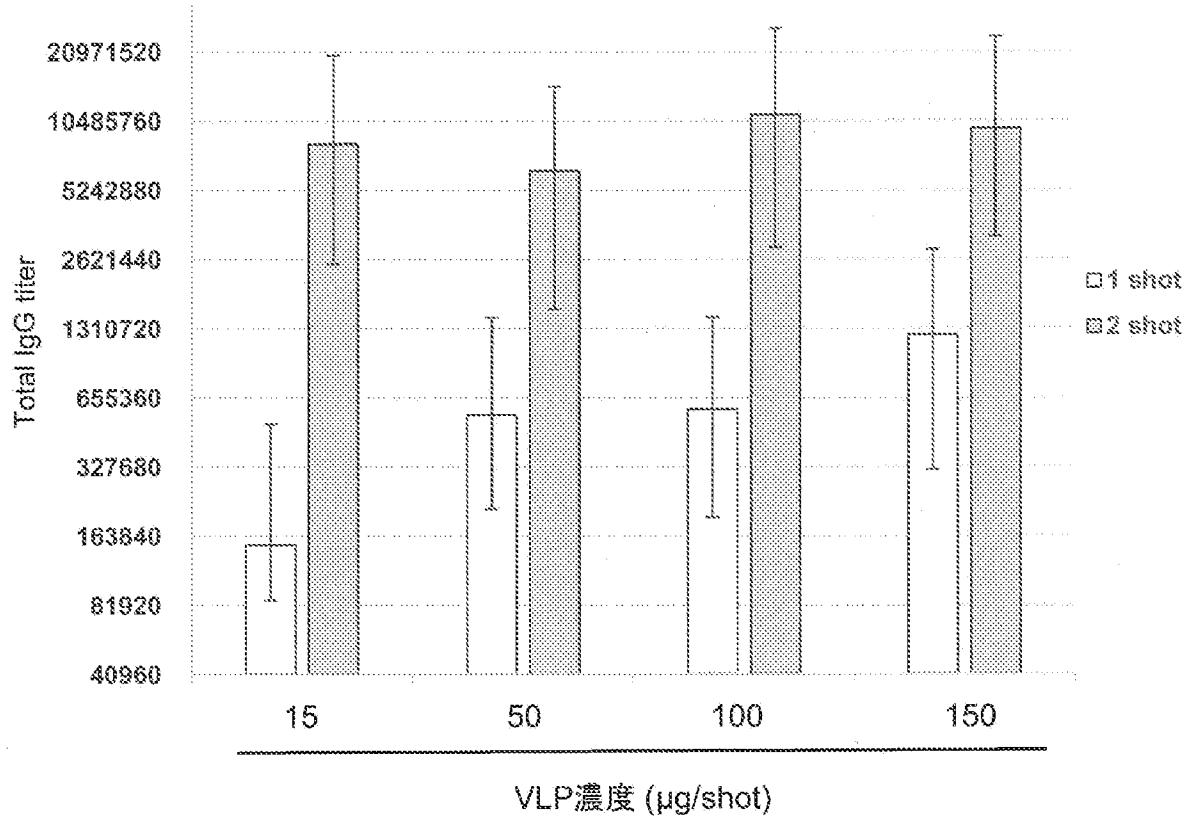
[請求項2] ノロウイルスウイルス様粒子がＧｅｎｏｇｒｏｕｐⅠ又はＧｅｎｏｇｒｏｕｐⅠⅠのいずれか又は両方のノロウイルスから作製されたものである、請求項１記載の組成物。

[請求項3] さらに、細胞膜透過ペプチド核酸を含有する、請求項１又は２記載の組成物。

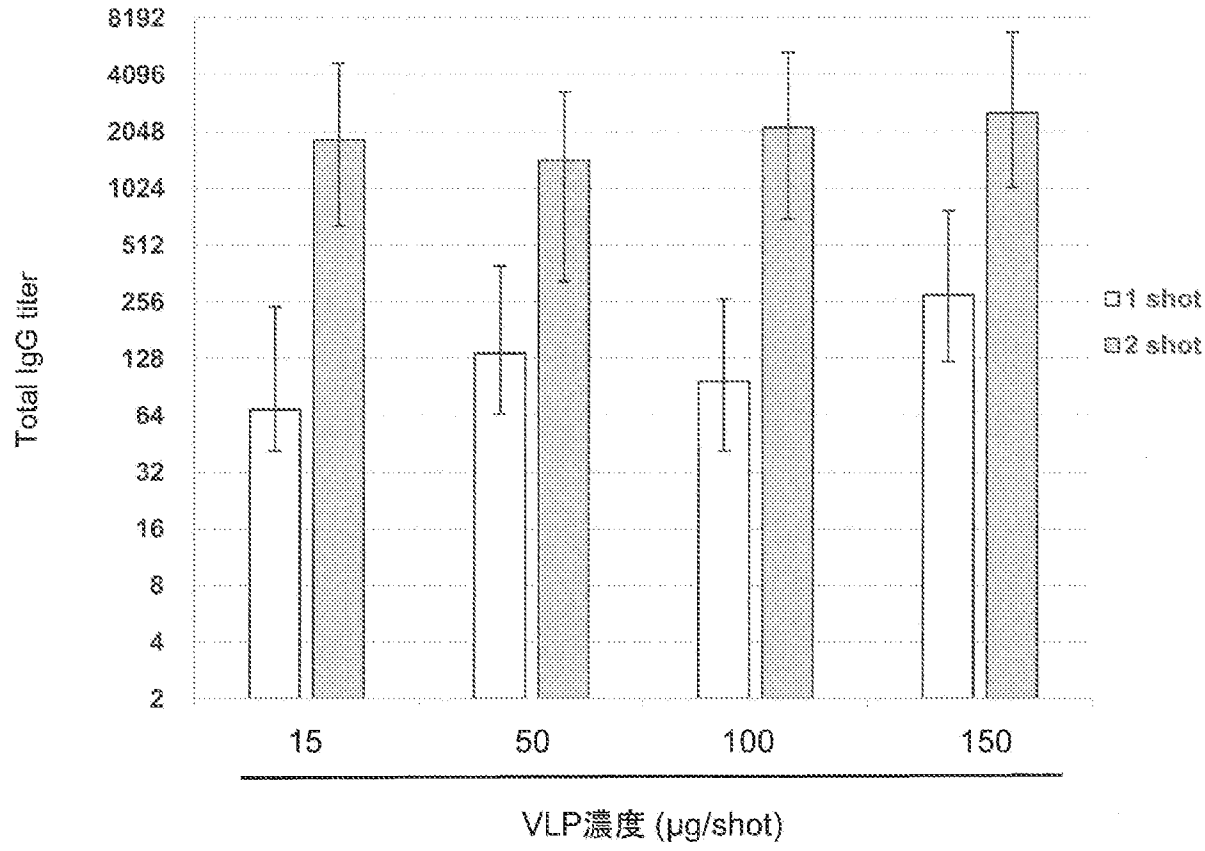
[請求項4] ノロウイルスウイルス様粒子をＶＰ１タンパク質含量として１株あたり１５μｇ以上含有する、請求項１～３のいずれか１項記載の組成物。

[請求項5] 非経口投与によって投与される、請求項１～４のいずれか１項記載の組成物。

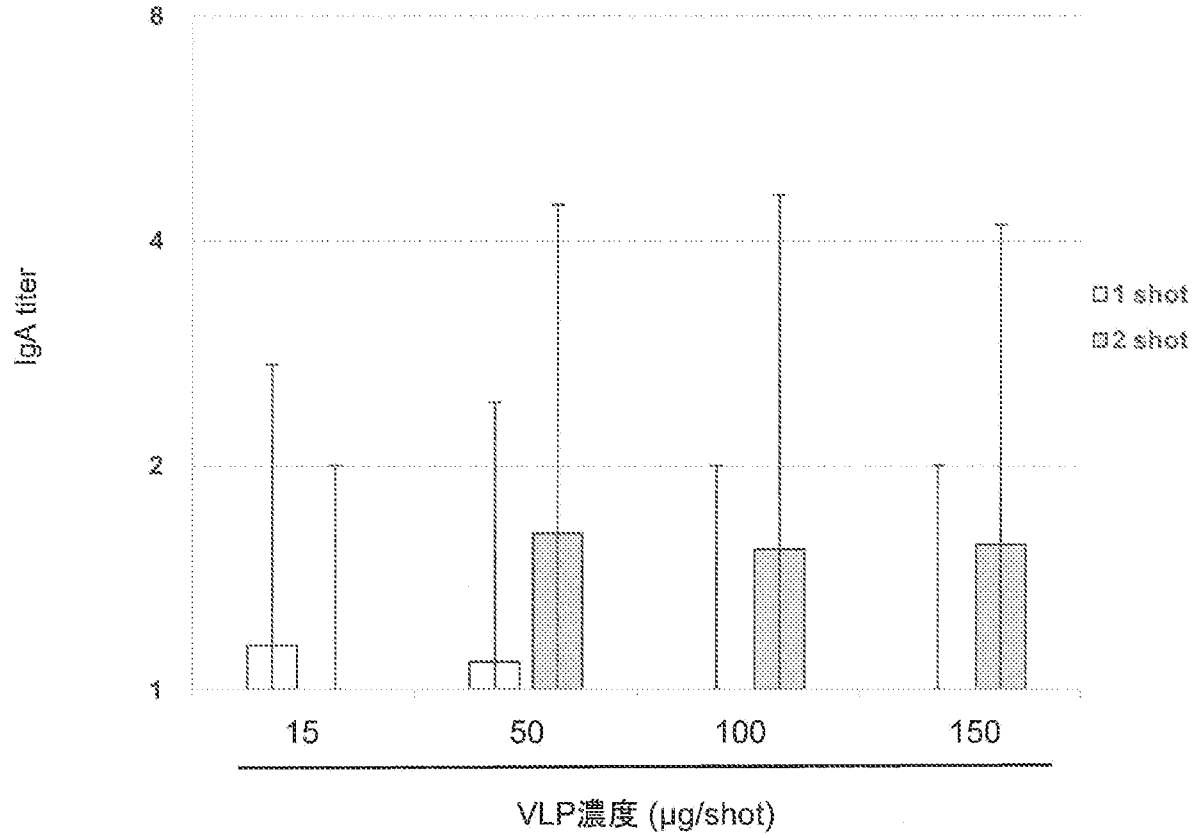
[図1]


20971520
10485760
5242880
2621440
1310720
655360
327680
163840
81920
40960
Total IgG titer
15
50
100
150
VLP濃度 (μg/shot)
1 shot
2 shot

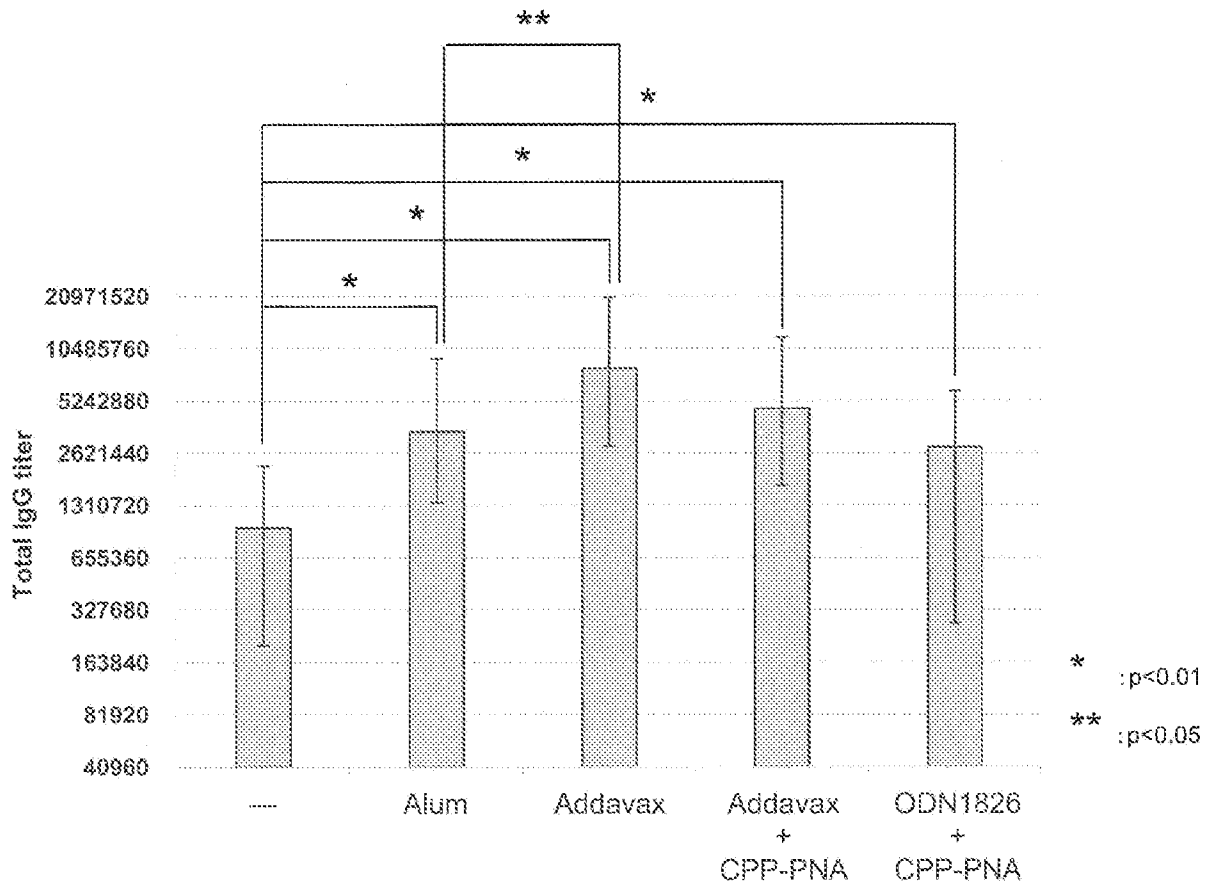
[図2A]


8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
Total IgG titer
15
50
100
150
VLP濃度 (μg/shot)
1 shot
2 shot

[図2B]

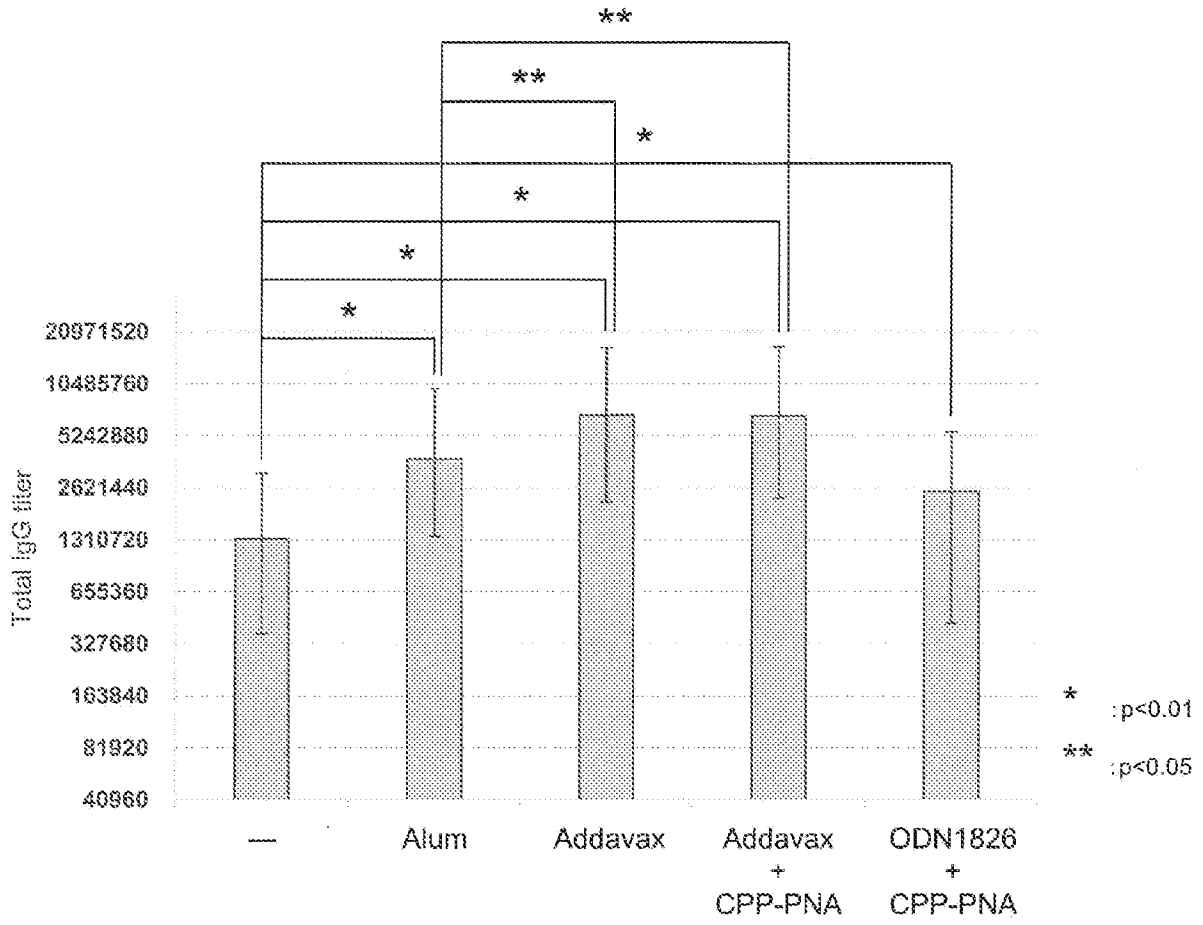

8
4
2
1
IgA titer
1 shot
2 shot
15
50
100
150
VLP濃度 (μg/shot)

[図3A]

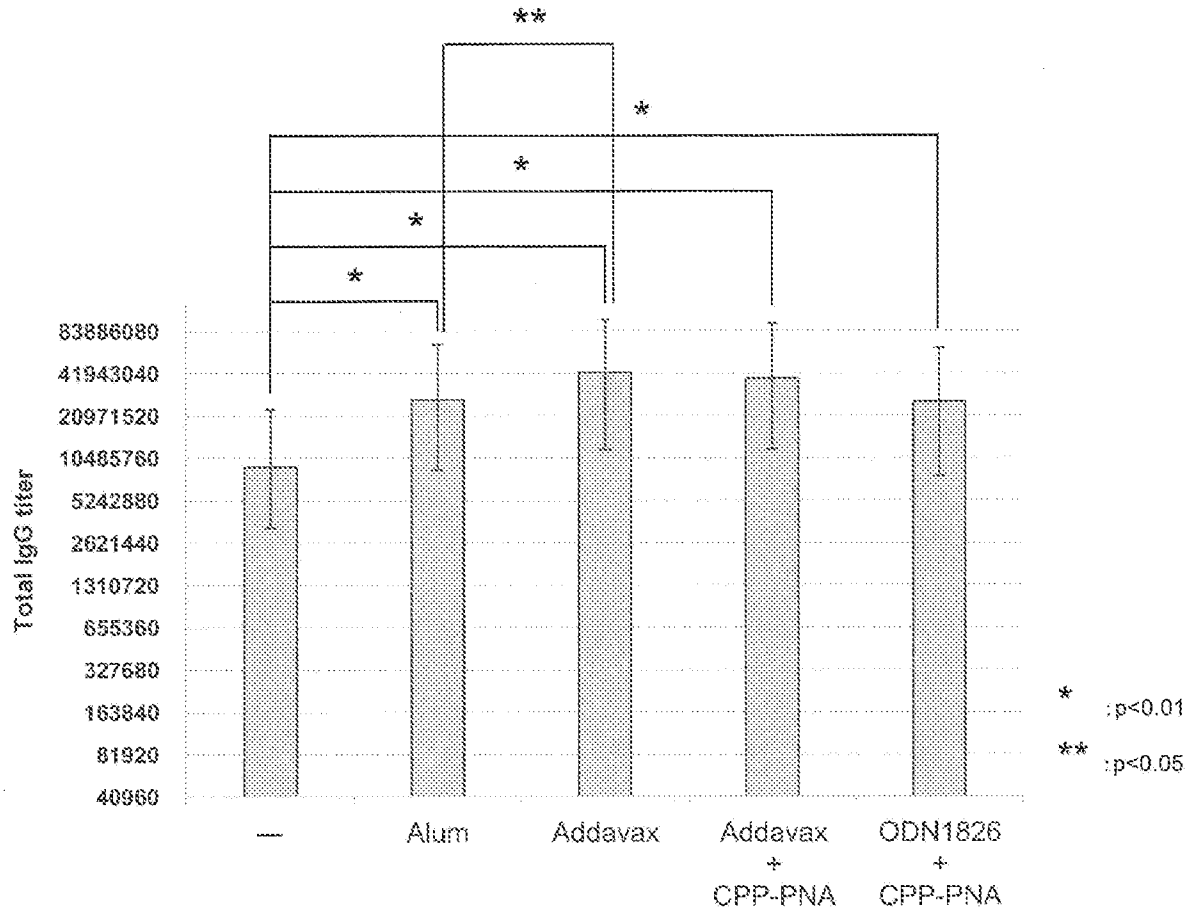

**
*
*
*
*
20971520
10485760
5242880
2621440
1310720
655360
327680
163840
81920
40960
Total IgG titer

Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

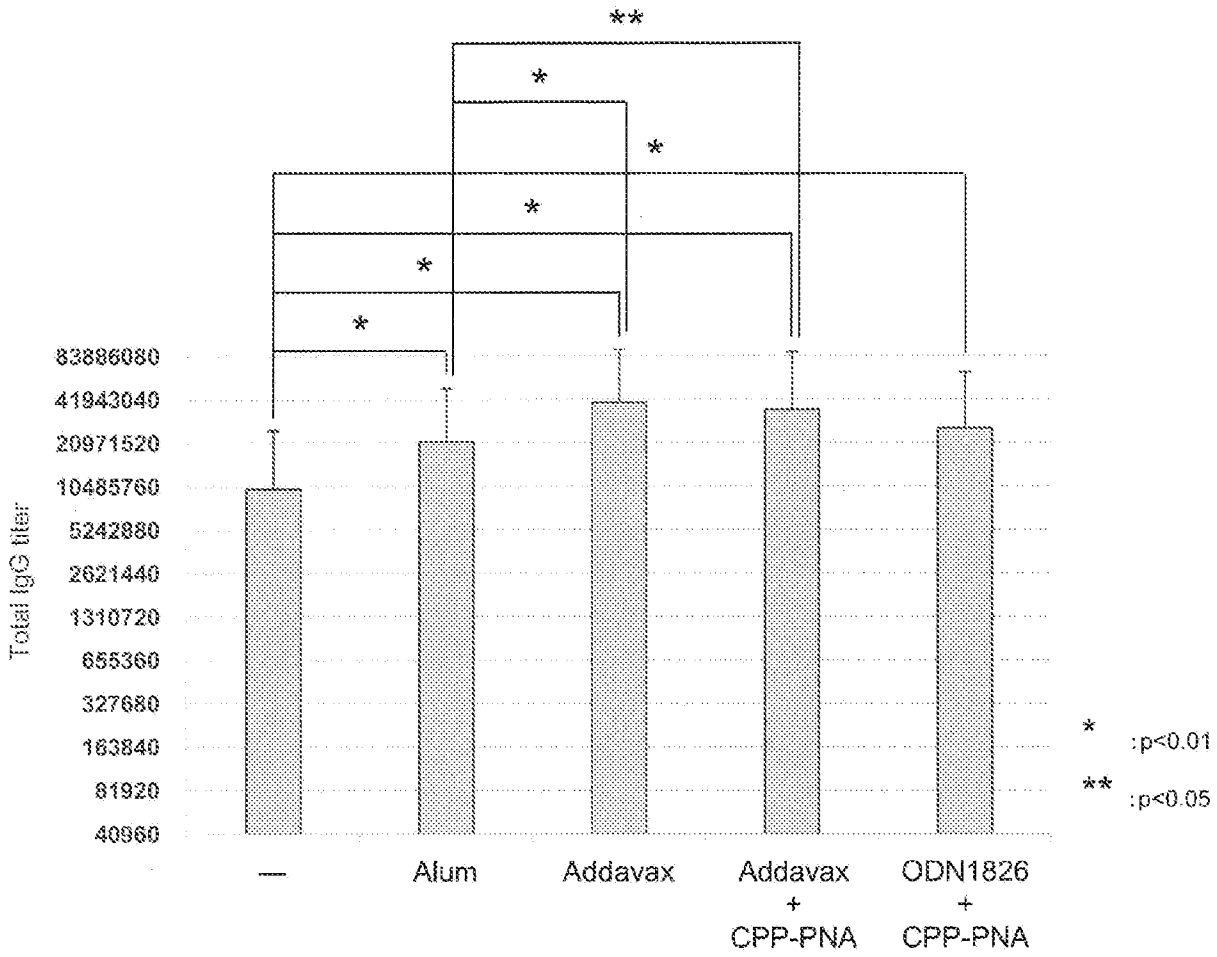
[図3B]


**
**
*
*
*
*
20971520
10485760
5242880
2621440
1310720
655360
327680
163840
81920
40960
Total IgG titer
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

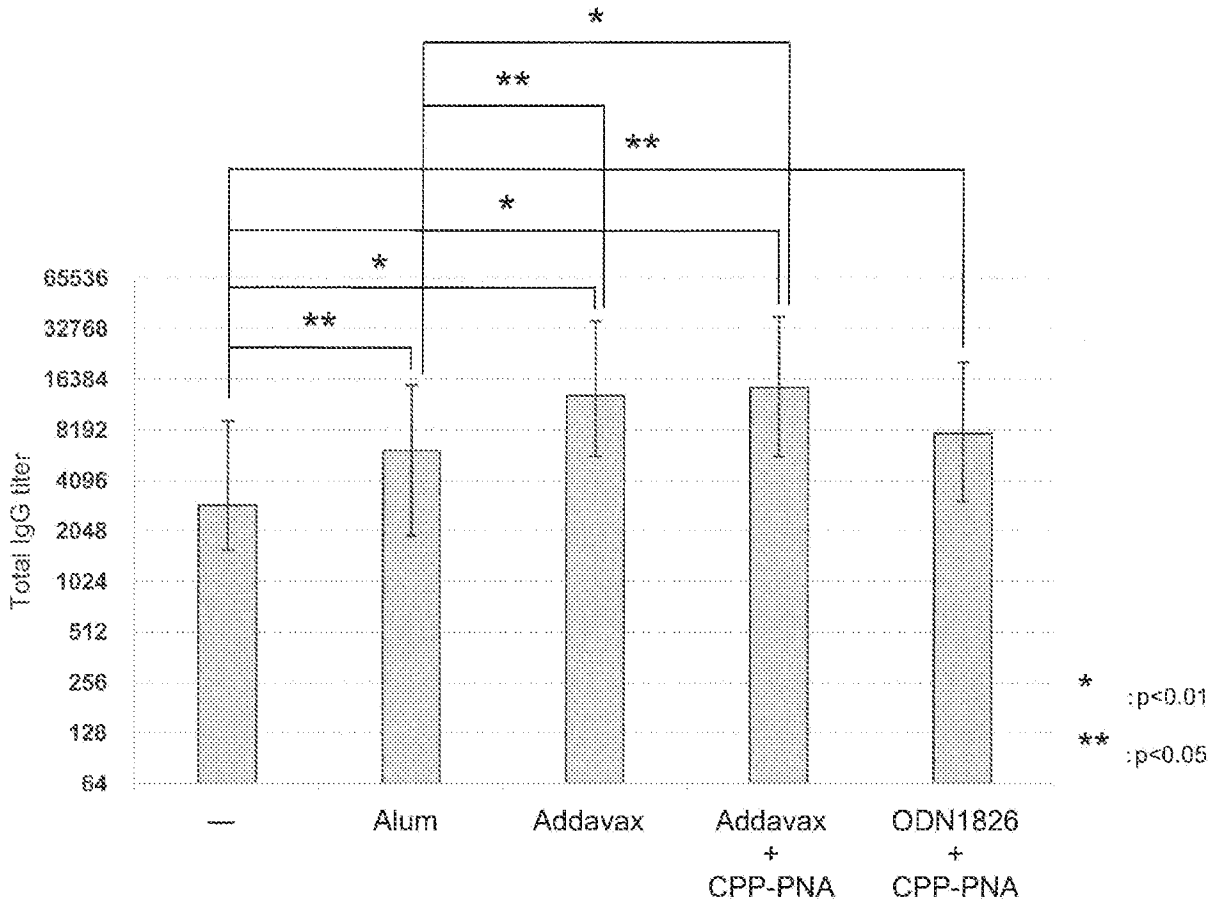
[図4A]


**
*
*
*
*
83886080
41943040
20971520
10485760
5242880
2621440
1310720
655360
327680
163840
81920
40960
Total IgG titer
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

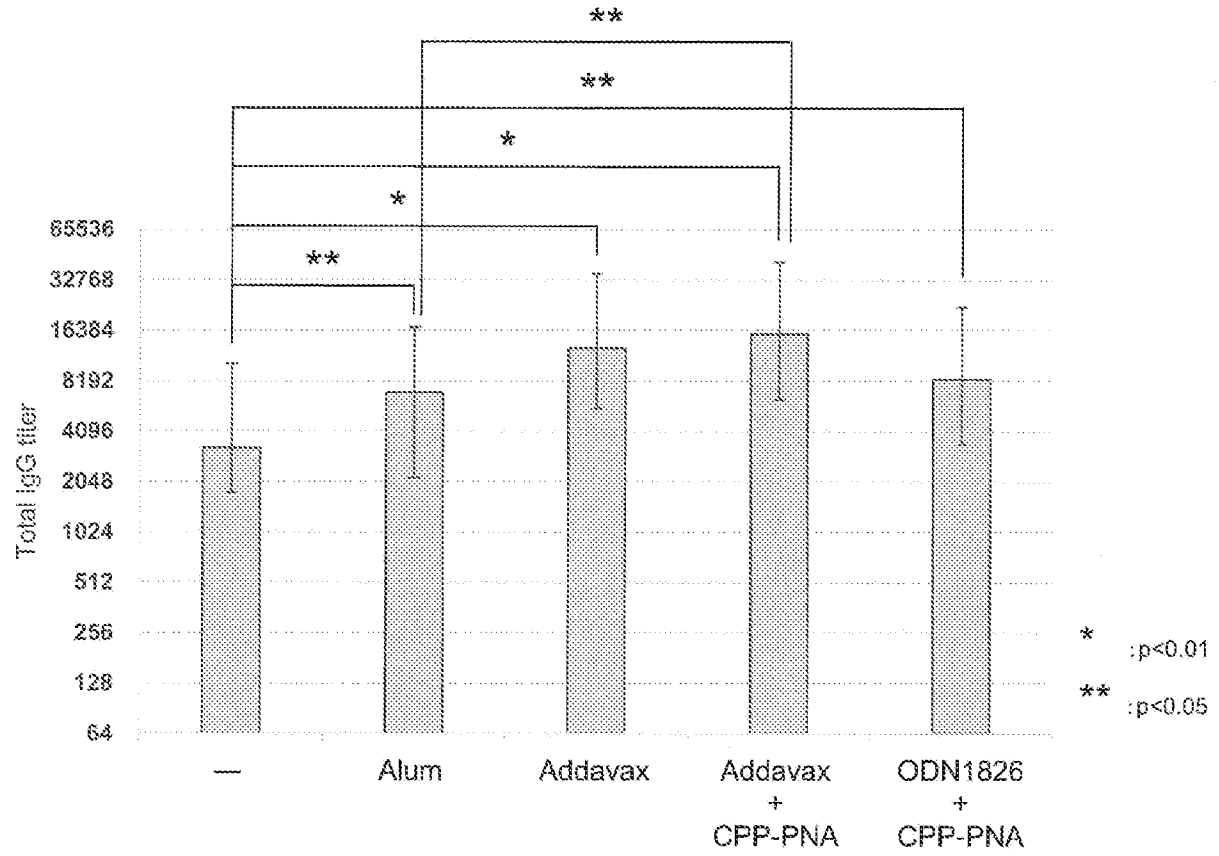
[図4B]


**
*
*
*
*
*
83886080
41943040
20971520
10485760
5242880
2621440
1310720
655360
327680
163840
81920
40960
Total IgG titer
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

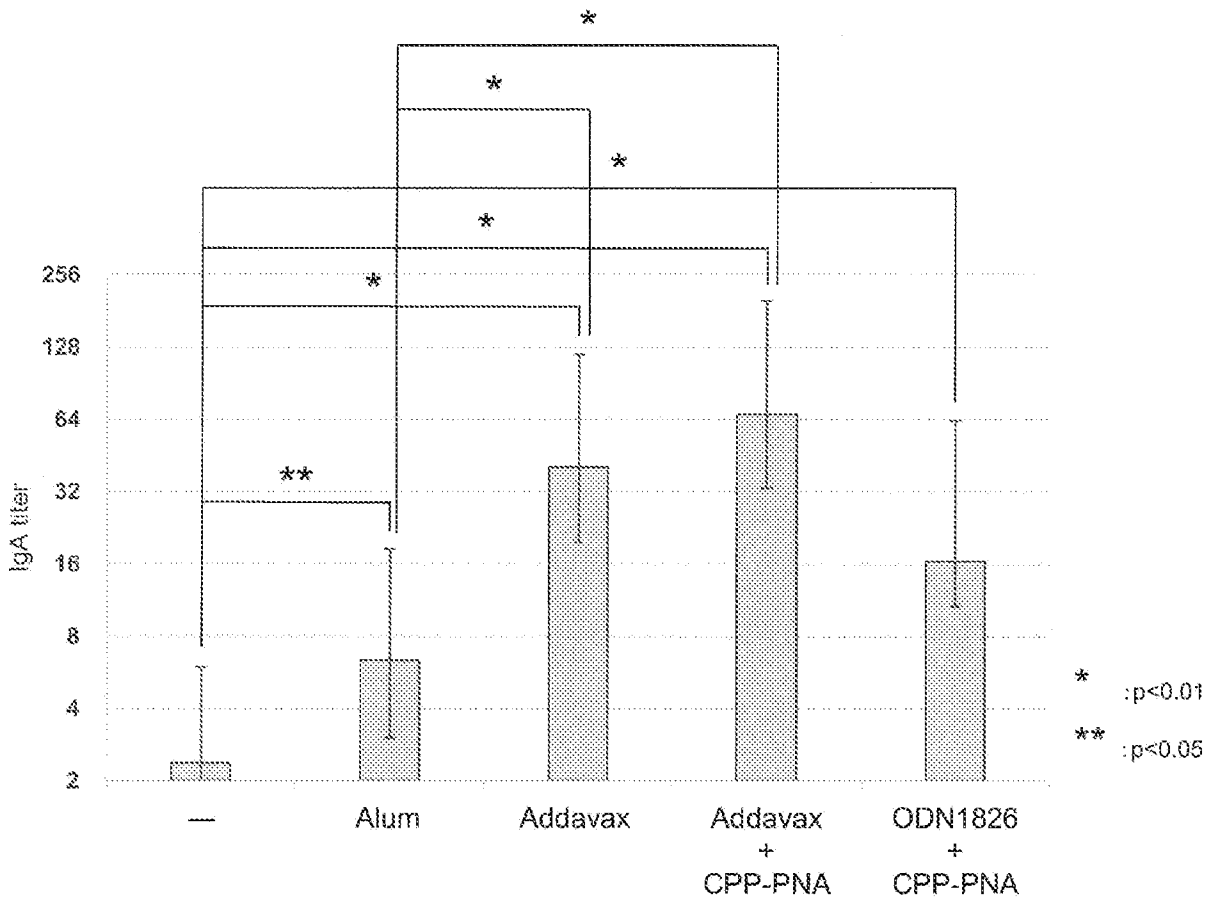
[図5A]


*
**
**
*
*
**
65536
32768
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
Total IgG titer
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

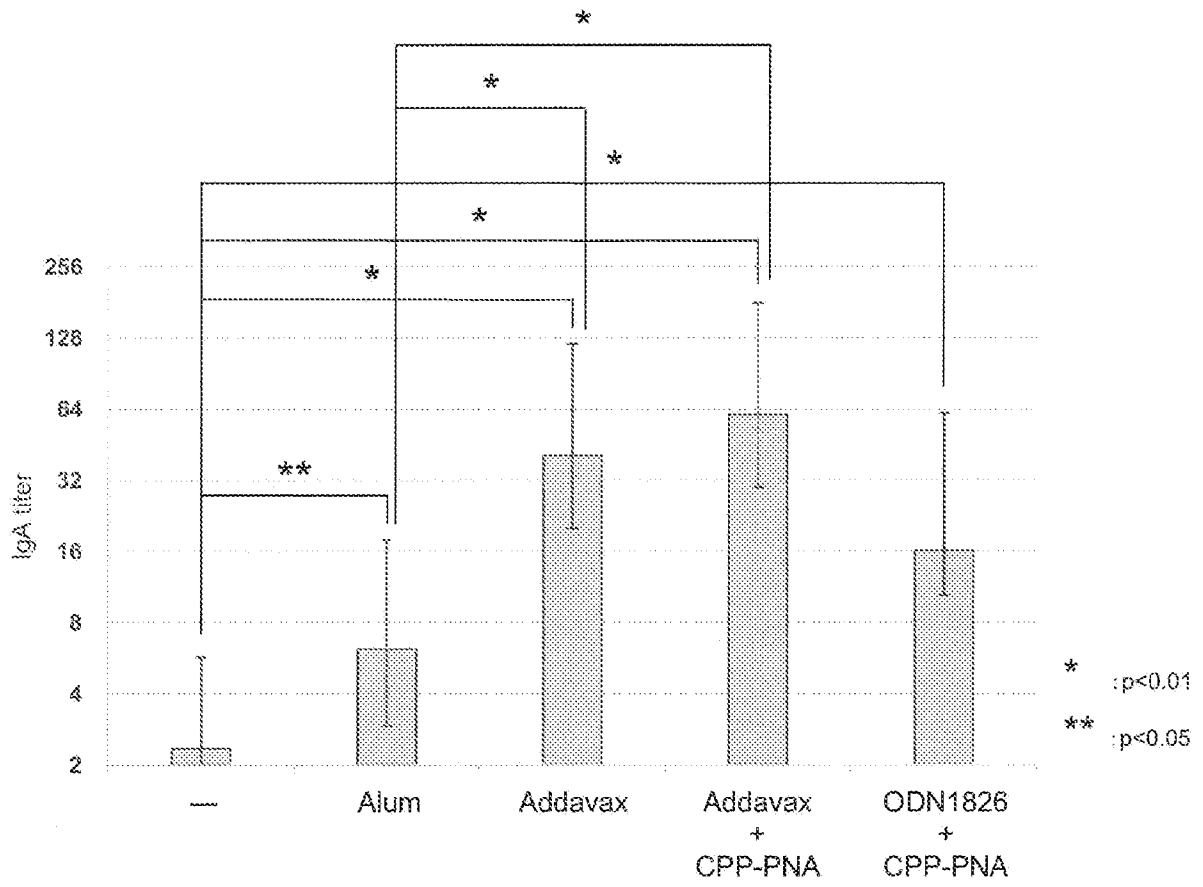
[図5B]


**
**
*
*
**
65536
32768
16384
8192
4096
2048
1024
512
256
128
64
Total IgG titer
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

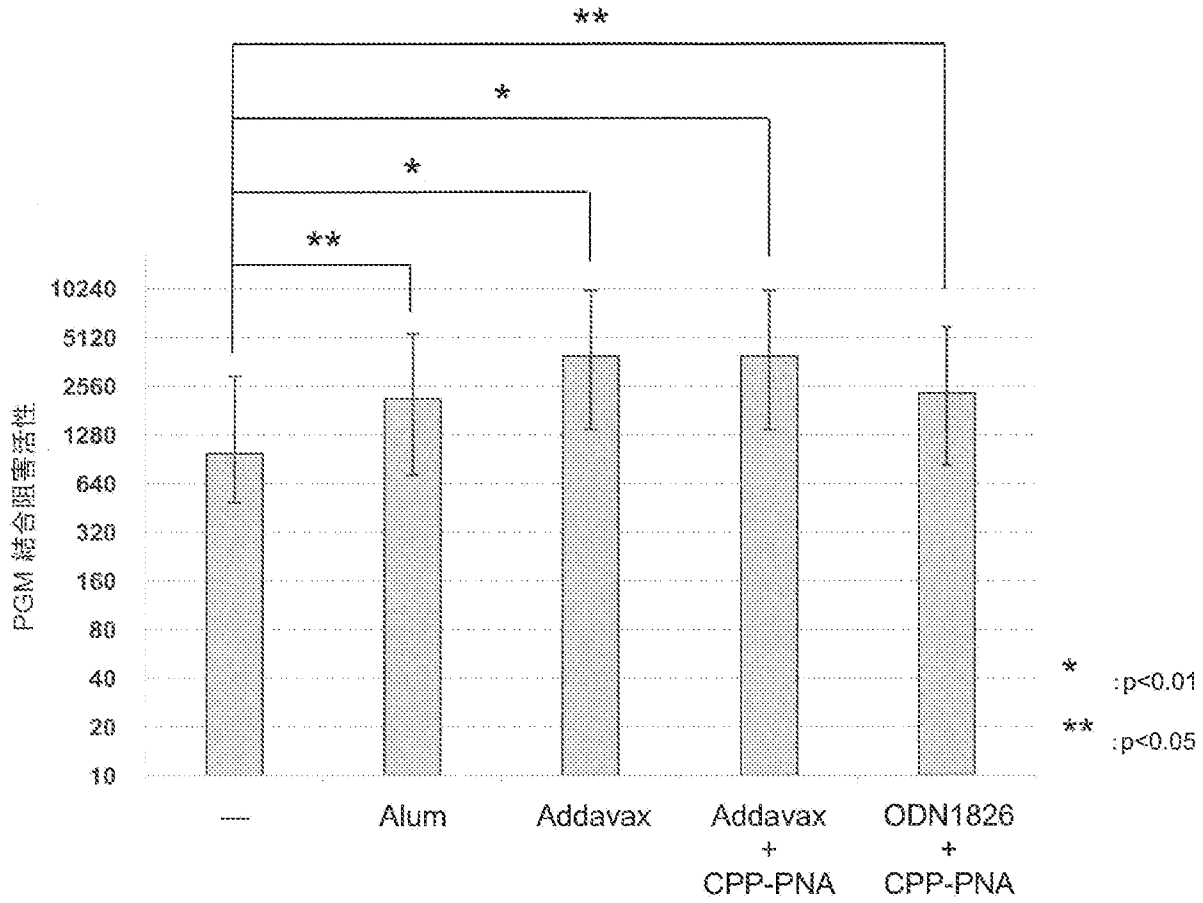
[図6A]


*
*
*
*
*
**
256
128
64
32
16
8
4
2
IgA titer
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

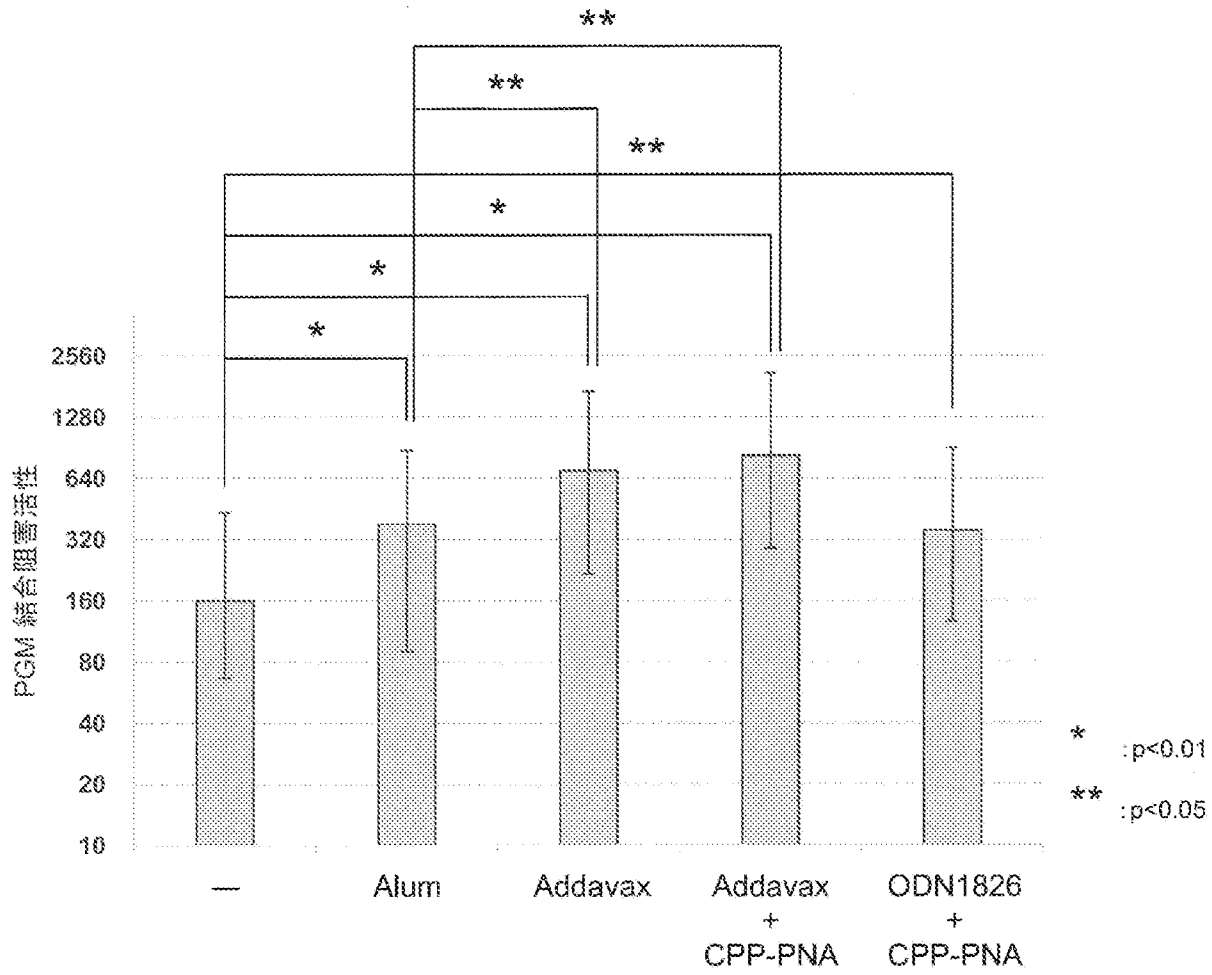
[図6B]


IgA titer
256
128
64
32
16
8
4
2
*
*
*
*
*
**
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

[図7A]


PGM 結合阻害活性
10240
5120
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
**
*
*
**
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

[図7B]


**
**
**
*
*
*
PGM 結合阻害活性
2560
1280
640
320
160
80
40
20
10
—
Alum
Addavax
Addavax + CPP-PNA
ODN1826 + CPP-PNA
* :p<0.01
** :p<0.05

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/013640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/125(2006.01)i; ***A61P 31/14***(2006.01)i; ***A61P 37/04***(2006.01)i; ***A61K 9/107***(2006.01)i; ***A61K 47/06***(2006.01)i
FI: A61K39/125 ZNA; A61P37/04; A61P31/14; A61K47/06; A61K9/107

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)

A61K39/125; A61P31/14; A61P37/04; A61K9/107; A61K47/06

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 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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); 医中誌Web

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	中田渚他, ノロウイルス アジュバントワクチンの免疫学的特性, 日本ワクチン学会学術集会プログラム•抄録集, 2022, vol. 26th, p. 134, 2-3-9, non-official translation (NAKATA, Nagisa et al., Immunological properties of norovirus adjuvant vaccine, Program and abstracts of The Annual Meeting of the Japanese Society for Vaccinology) third and fourth paragraphs	1-5
Y	WO 2022/180534 A1 (UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO) 01 September 2022 (2022-09-01) p. 22, 7. 2	1-5
Y	CN 113713093 A (ARMY MEDICAL UNIVERSITY) 30 November 2021 (2021-11-30) paragraphs [0004], [0023], [0105], fig. 6	1-5
Y	小野寺大志他, ウイルス感染とワクチン ノロウイルス感染症に対する液性免疫応答とワクチン研究, 臨床免疫•アレルギー科, 2021, vol. 76, no. 1, pp. 8-14, (ONODERA, Taishi et al., Clinical Immunology & Allergology), non-official translation (Viral infection and vaccines, Humoral immune response to norovirus infection and vaccine research) p. 11, right column, third paragraph	1-5

☑ 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	Date of mailing of the international search report
05 June 2023	**20 June 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/013640

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2022-514759 A (TAKEDA VACCINES, INC.) 15 February 2022 (2022-02-15) claims 1-2, example 1, paragraphs [0056], [0070], table 2	5
A	中田渚他, 組換えノロウイルスワクチンとアジュバント, 衛生薬学•環境トキシコロジー講演要旨集, 2022, vol. 5, supplement, p. 164, O5-2, (NAKATA, Nagisa et al., Suitable adjuvants for Recombinant Norovirus Vaccine), non-official translation (Abstracts of Lectures on Pharmaceutical Health Sciences • Environmental Toxicology) 「結果および考察」欄, non-official translation ("Results and Discussion" column)	1-5
A	WO 2022/215737 A1 (DENKA COMPANY LIMITED) 13 October 2022 (2022-10-13)	1-5
A	CN 113679831 A (SICHUAN UNIVERSITY) 23 November 2021 (2021-11-23)	1-5
A	HERNANDEZ-DAVIES, J. E. et al., Magnitude and breadth of antibody cross-reactivity induced by recombinant influenza hemagglutinin trimer vaccine is enhanced by combination adjuvants, Scientific Reports, 2022, vol. 12, no. 1, 9198, pp. 1-20 entire text	1-5
A	LIN, X. et al., Oil-in-ionic liquid nanoemulsion-based intranasal delivery system for influenza split-virus vaccine, Journal of Controlled Release, 2022, vol. 346, pp. 380-391 entire text	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/013640

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

"In the form of an Annex C/ST.25 text file" above should be understood as "in ST. 26 format".

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/013640

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022/180534 A1	01 September 2022	(Family: none)	
CN 113713093 A	30 November 2021	(Family: none)	
JP 2022-514759 A	15 February 2022	WO 2020/132510 A1 claims 1, 2, example 1, table 2 US 2022/0054621 A1 EP 3897712 A1 KR 10-2021-0114941 A CN 113453711 A AU 2019404430 A1 CA 3123860 A1	
WO 2022/215737 A1	13 October 2022	(Family: none)	
CN 113679831 A	23 November 2021	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/013640

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 39/125(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 37/04(2006.01)i; A61K 9/107(2006.01)i; A61K 47/06(2006.01)i
FI: A61K39/125 ZNA; A61P37/04; A61P31/14; A61K47/06; A61K9/107

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））

A61K39/125; A61P31/14; A61P37/04; A61K9/107; A61K47/06

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３年

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 (JDreamIII); CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); 医中誌Web

C. 関連すると認められる文献

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	中田渚他，ノロウイルス アジュバントワクチンの免疫学的特性，日本ワクチン学会学術集会プログラム・抄録集，2022，Vol.26th，p.134，2-3-9 第3段落，第4段落	1-5
Y	WO 2022/180534 A1 (UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO) 01.09.2022 (2022-09-01) page 22, 7.2.	1-5
Y	CN 113713093 A (ARMY MEDICAL UNIVERSITY) 30.11.2021 (2021-11-30) 段落0004,0023,0105，図6	1-5
Y	小野寺大志他，ウイルス感染とワクチン ノロウイルス感染症に対する液性免疫応答とワクチン研究，臨床免疫・アレルギー科，2021，Vol.76，No.1，pp.8-14 第11頁右欄第3段落	1-5
Y	JP 2022-514759 A（タケダ ワクチン，インコーポレイテッド）15.02.2022 (2022-02-15) 特許請求の範囲請求項 1,2，実施例1，段落0056,0070,表２	5

☑ 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。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“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
“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）
“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
“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
“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
“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
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
05.06.2023	20.06.2023

名称及びあて先
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

権限のある職員（特許庁審査官）
六笠　紀子 4U 9735

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C.　関連すると認められる文献

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
A	中田渚他，組換えノロウイルスワクチンとアジュバント，衛生薬学・環境トキシコロジー講演要旨集，2022，Vol.5，Supplement，p.164，05-2 「結果および考察」欄	1-5
A	WO 2022/215737 A1（デンカ株式会社）13.10.2022（2022－10－13）	1-5
A	CN 113679831 A (SICHUAN UNIVERSITY) 23.11.2021 (2021－11－23)	1-5
A	HERNANDEZ-DAVIES, J.E. et al., Magnitude and breadth of antibody cross-reactivity induced by recombinant influenza hemagglutinin trimer vaccine is enhanced by combination adjuvants., Scientific reports, 2022, Vol. 12, No. 1, 9198, page 1-20 全文	1-5
A	LIN,X. et al., Oil-in-ionic liquid nanoemulsion-based intranasal delivery system for influenza split-virus vaccine., Journal of Controlled Release, 2022, Vol. 346, pp. 380-391 全文	1-5

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/013640

第Ⅰ欄　　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｃの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. ☑ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
　☑ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
　☐ 紙形式又はイメージファイル形式

b. ☐ 国際出願とともに、ＰＣＴ規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表

c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
　☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(ＰＣＴ規則13の3.1(a))
　☐ 紙形式又はイメージファイル形式（ＰＣＴ規則13の3.1(b)及びＰＣＴ実施細則第713号）

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

上記「附属書 C/ST.25 テキストファイル形式」は「ST.26 形式」と読み替える。

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/JP2023/013640

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2022/180534 A1	01.09.2022	（ファミリーなし）	
CN 113713093 A	30.11.2021	（ファミリーなし）	
JP 2022-514759 A	15.02.2022	WO 2020/132510 A1 claims 1,2, Example 1, Table 2 US 2022/0054621 A1 EP 3897712 A1 KR 10-2021-0114941 A CN 113453711 A AU 2019404430 A1 CA 3123860 A1	
WO 2022/215737 A1	13.10.2022	（ファミリーなし）	
CN 113679831 A	23.11.2021	（ファミリーなし）	