

(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
2022年9月29日(29.09.2022)



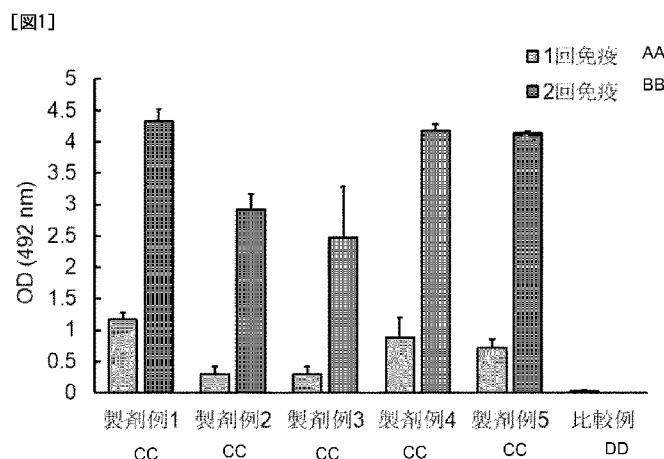
(10) 国際公開番号

WO 2022/202919 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 39/39 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2022/013631
- (22) 国際出願日: 2022年3月23日(23.03.2022)
- (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 2021-050087 2021年3月24日(24.03.2021) JP
- (71) 出願人: 株式会社 メドレックス(MEDRX CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地 7 Kagawa (JP).
- (72) 発明者: 石田 竜弘 (ISHIDA, Tatsuhiko); 〒7700806 徳島県徳島市北前川町4-7 ロイヤルガーデン北前川805 Tokushima (JP). 中江 崇(NAKAE, Takashi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地 7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 三輪 泰司(MIWA, Yasushi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地 7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 濱本 英利(HAMAMOTO, Hidetoshi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1 番地 7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP).
- (74) 代理人: 山尾 憲人, 外 (YAMAO, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8 番 1 号 梅田 阪急ビル オフィス タワー 青山特許事務所 Osaka (JP).

(54) Title: ADJUVANT COMPOSITION

(54) 発明の名称: アジュバント組成物



AA Immunized once
BB Immunized twice
CC Formulation example
DD Comparative example

(57) Abstract: The present invention provides: an adjuvant composition comprising an organic acid and meglumine or trometamol, the adjuvant composition having excellent safety and convenience and being capable of effectively improving immunogenicity of an antigen; and a vaccine composition utilizing the adjuvant composition.

(57) 要約: 本発明は、安全性および利便性に優れ、かつ、抗原の免疫原性を効果的に向上させることができる、有機酸と、メグルミンまたはトロメタモールとを含む、アジュバント組成物、および当該アジュバント組成物を利用したワクチン組成物を提供する。

[続葉有]

WO 2022/202919 A1

(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, IT, JM, 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, 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, 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：アジュバント組成物

技術分野

[0001] 本発明は、アジュバント組成物、詳細には、安全性および利便性に優れ、かつ、抗原の免疫原性を高めることができるアジュバント組成物に関する。さらに、本発明は、当該アジュバント組成物を利用したワクチン組成物に関する。

背景技術

[0002] アジュバントは、抗原と共に投与され、投与した抗原に対する免疫応答を増強する物質であり、その作用は（１）抗原を吸着して抗原提示細胞への取り込みを高めたり、（２）抗原を局所に長時間とどめて、徐々に放出することにより抗原刺激を持続させたり、（３）直接免疫担当細胞を活性化するなどアジュバントの種類によって様々である。従って、アジュバントはワクチンの用量や投与回数、ワクチン中の抗原量を低減させる点で非常に有用である。

そのため、これまでワクチンの作用を増強させるアジュバントに関する様々な研究がなされているが、実際に医療現場で使用されているものは極めて少ない。代表的なアジュバントとして、多くのワクチンに利用されているのが塩化アルミニウム、水酸化アルミニウムおよびリン酸アルミニウム等のアルミニウム塩（以下、アラムアジュバントと称する）である（特許文献１）。しかしながら、アラムアジュバントは、アジュバントとしての効果が十分でなく、また、可溶性でないために抗原との均一な混合化が困難である。そのため、アラムアジュバントは、効果および利便性の観点から、理想的なアジュバントとは言い難い。アラムアジュバント以外では、スクアレンやMPL (monophosphoryl lipid) を利用したアジュバントも存在するが、それらのアジュバントは高いアジュバント効果を示すが、副反応が強く、水に溶けにくいという欠点を有している。そのため、医療現場では、人体へ高い免疫

反応を惹起し、副作用が少なく、利便性の向上したアジュバントの開発が切望されている。

[0003] 現在、アジュバントの開発においては、既に利用されているアジュバントを改良することによって、その欠点を改善することが一般的に行われている。例えば、特許文献1には、多くのワクチンに利用されているアラムアジュバントを利用したアジュバント組成物について記載されている。

しかしながら、これまでに有機酸とメグルミンまたはトロメタモールを含む組成物が抗原の免疫原性を向上させることは報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2016/194685号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、安全性および利便性に優れ、かつ、抗原の免疫原性を効果的に向上させることができるアジュバント組成物、および当該アジュバント組成物を利用したワクチン組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、抗原の皮膚透過性を向上させ、十分な抗体産生能を発揮するワクチン組成物について鋭意検討を行っていたところ、意外にも有機酸および有機アミン、特にメグルミンまたはトロメタモールを混合することによって、抗原の免疫原性が効果的に向上することを見出した。そこで、本発明者らは、有機酸として乳酸またはリンゴ酸を用いて、メグルミンまたはトロメタモールとの組成物を調製し、抗原の抗体産生能を確認したところ、かかる組成物がアジュバントとして機能することを見出し、さらに、乳酸またはリンゴ酸とメグルミンまたはトロメタモールとがイオン液体を形成することによって抗原の免疫原性がより向上することを見出し、本発明を完成させた。

[0007] すなわち、本発明は、以下の態様を提供するものである。

[項1] 有機酸と、メグルミンまたはトロメタモールとを含む、アジュバント組成物。

[項2] 有機酸が、乳酸またはリンゴ酸である、項1に記載のアジュバント組成物。

[項3] 有機酸と、メグルミンまたはトロメタモールから形成されるイオン液体を含む、項1または2に記載のアジュバント組成物。

[項4] イオン液体が、乳酸のメグルミン塩、リンゴ酸のメグルミン塩、乳酸のトロメタモール塩、リンゴ酸のトロメタモール塩またはそれらの混合物である、項3に記載のアジュバント組成物。

[項5] 抗原と、項1～4のいずれかに記載のアジュバント組成物とを含む、ワクチン組成物。

[項6] 抗原が、がん抗原ペプチドである、項5に記載のワクチン組成物。

[項7] 皮下投与用である、項5または6に記載のワクチン組成物。

[項8] 投与回数が2回である、項7に記載のワクチン組成物。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、安全性および利便性に優れ、かつ、抗原の免疫原性を効果的に向上させることができるので、ウイルス等の感染症やがんに対してより有効な予防または治療が可能となる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]オボアルブミン（OVA）を抗原として含むワクチン組成物（製剤例1～5）の投与（1回免疫および2回免疫）後のBALB/cマウスの血清における抗OVA-IgGの抗体価および無処置のBALB/cマウスの血清における抗OVA-IgGの抗体価（比較例）を示す。

[図2]オボアルブミン（OVA）を抗原として含むワクチン組成物（製剤例1～5）の2回免疫後の希釈血清における抗OVA-IgGの抗体価を示す。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明において、「アジュバント組成物」とは、有機酸と、メグルミンまたはトロメタモールとを含む組成物であって、抗原に対する免疫応答を増強する効果を有するものを意味し、その形態は特に制限されるものではない。本発明のアジュバント組成物は、有機酸とメグルミンまたはトロメタモールを混合したものであってもよく、また、組成物中で有機酸とメグルミンまたはトロメタモールがイオン液体を形成してもよい。

[0011] 本発明において、「有機酸」とは、酸性を示す有機化合物の総称である。有機酸中の炭素鎖は、直鎖でも分枝であってもよく、飽和でも不飽和であってもよい。本発明の有機酸は、カルボン酸を含むものが好適であるが、カルボキシル基でもよく、カルボキシル基の他に、さらにヒドロキシ基を含んでもよい。有機酸としては、例えば炭素数3～7の有機酸が挙げられ、乳酸およびリンゴ酸が好ましい。

[0012] 本発明において、「イオン液体」とは、有機アニオンである有機酸と有機カチオン（有機アミン）であるメグルミンまたはトロメタモールから形成される常温粘稠液状のブレンステッド塩であって、融点が100℃以下のものをいう。本発明のイオン液体は、例えば、有機酸とメグルミンまたはトロメタモールを等モル量または過剰量で室温または加温下で混合することにより、調製することができる。それらの過剰量は、好ましくは10倍モル量以内である。

本発明のイオン液体は、異なる有機酸および異なる有機アミンから形成されるイオン液体と組み合わせて用いてもよい。また、イオン液体は、1～10等量の水を含んでもよい。

[0013] 本発明において、「有機カチオン」とは、カチオン性有機化合物であり、例えば、有機アミン、有機4級アンモニウムカチオン、塩基性アミノ酸、アミノ糖などが挙げられる。

有機カチオンとしては、例えば炭素数4～12の有機アミンが挙げられ、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、アルギニン、リジン、アスパラギン、メグルミン、トロメタモールが好ましい。本発明では、有機カチオ

ンとしてメグルミンまたはトロメタモールを用いることが好ましい。

[0014] 本発明において、「ワクチン組成物」とは、抗原およびアジュバント組成物を含むものを意味し、その形態は特に制限されるものではない。本発明のワクチン組成物は、がんおよび感染症などのワクチンとして用いることができる。

[0015] 本発明において、「抗原」とは、生体内で免疫応答を引き起こす物質を意味する。例えば、細菌、真菌、ウイルス等の抗原タンパク質および当該抗原タンパク質に由来の抗原ペプチドが挙げられる。

抗原タンパク質としては、特に限定されないが、OVA、インフルエンザウイルス、 Dengue 熱ウイルス、ヒト肝炎ウイルス等のウイルス、結核菌、肺炎球菌、ブドウ球菌等の細菌、クリプトコッカス・アスペルギルス等の真菌、WT1 等のがん抗原が挙げられる。

抗原ペプチドは、その配列や長さも特に制限されないが、例えば、2～50 アミノ酸のペプチド、2～30 アミノ酸のペプチド、分子量5000以下のペプチド、又は3000以下のペプチドが用いられる。抗原ペプチドとしては、特に限定されないが、細菌、真菌およびウイルス等に由来するペプチド；がん抗原ペプチド；ペプチドホルモン、サイトカイン、増殖因子およびそれらの受容体タンパク質に由来するペプチドが挙げられる。抗原ペプチドには、OVAペプチド、Dengue 熱ウイルスDEN3-ED3、ヒト肝炎ウイルスやインフルエンザウイルスのgagおよびpol、BAGE、CASP8、CEA、Her2/neu、MAGE-1、MAGE-3、MAGE-A4、MART1、MUC1、NY-ESO-1、p53、PSA、PRAME、TRP1、TRP2、ras、SART-1、IFN- α 、IL-6、IL-12、IL-17およびIL-23等などの断片も含まれる。OVAペプチドとは、卵アレルギーである卵白アルブミン由来の免疫原性を示すペプチドである。

[0016] 本発明において、「がん抗原」とは、哺乳類生物体の組織もしくは体液もしくは細胞由来のまたは哺乳類生物体由来抗原提示細胞由来の、がん特異的

な細胞傷害性T細胞（CTL）に認識される、CTLを誘導および／または活性化しうるタンパク質をいい、「がん抗原ペプチド」とは、当該がん抗原由来の免疫原性を示すペプチドをいう。

[0017] がん抗原ペプチドは、免疫系のT細胞に対する抗原ペプチドを細胞表面において提示するMHCクラスI分子およびMHCクラスII分子を含む膜貫通ペプチド受容体に結合することができ、細胞内または細胞外のMHC分子に結合することができ、また、熱ショックタンパク質（Hsp）ファミリーに関連する細胞内ペプチド受容体に結合することができる。がん抗原ペプチドは、アミノ酸配列において1または2個のアミノ酸の付加、置換または欠失を含む配列を有するものであってもよい。がん抗原ペプチドの例としては、これらに限定されるものではないが、WT1、PR1、GPC3、HER-2、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、gp100、CEA、hTERT、mTERT、PRAME、PSMA、PSA-1、MUC-1などのタンパク質に由来するペプチドが挙げられる。

[0018] 本発明において、抗原ペプチドは、遊離形または薬理学的に許容される任意の塩形、例えば酸塩（酢酸塩、TFA塩、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、臭化水素酸塩、コハク酸塩、硝酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、プロピオン酸塩、蟻酸塩、安息香酸塩、ピクリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ドデシル硫酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルタル酸塩、種々のアミノ酸塩など）、金属塩（アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩）、アルミニウム塩など）、アミン塩（トリエチルアミン塩、ベンジルアミン塩、ジエタノールアミン塩、t-ブチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、アルギニン塩、ジメチルアンモニウム塩、アンモニウム塩など）の形態でありうる。

[0019] 本発明において、抗原ペプチドは、公知の方法で合成または産生し、単離および精製したものをを用いることができる。

[0020] 本発明のアジュバント組成物は、生理食塩水成分を含んでいてもよい。好ましくは、生理食塩水成分は、塩化ナトリウムと水の溶液である。具体的には、本発明の生理食塩水成分は、0.90%w/v NaCl 溶液（約300 mOsm/L または1リットル当たり9.0g）であるが、これに限定されるものではない。最も好ましい実施形態では、生理食塩水は、カルシウムまたはマグネシウム不含のダルベッコリン酸緩衝化生理食塩水（Celligro カタログ番号21-CV）である。

[0021] 好ましい実施形態では、生理食塩水は、アジュバント組成物の約50体積%～98体積%の量で存在しうる。生理食塩水の含有量は、例えば、60%～98%、70%～98%、80%～98%、90%～98%、50%～60%、55%～75%、63%～91%の範囲であってもよく、また、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、91.1%、91.2%、91.3%、91.4%、91.5%、91.6%、91.7%、91.8%、91.9%、92%、92.1%、92.2%、92.3%、92.4%、92.5%、92.6%、92.7%、92.8%、92.9%、93%、94%、95%、96%、97%または98%であってもよい。最も好ましい実施形態では、生理食塩水は、本発明のアジュバント組成物に約92体積%の量で存在する。

[0022] 本発明のアジュバント組成物は、有機酸とメグルミンおよびトロメタモール等の有機アミンの比率を適宜調整して、調製されうる。例えば、有機酸とメグルミンまたはトロメタモールの比率は、1:1～10:1の範囲であってもよく、また、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1または10:1であってもよい。

[0023] 本発明のワクチン組成物は、一般に使用される公知の賦形剤、例えば抗酸化剤、防腐剤、増粘剤を含んでいてもよい。これらの賦形剤は、それぞれ単独で用いてもよく、また、2種以上を適当な量で組み合わせて用いてもよい。

[0024] 抗酸化剤としては、例えば水溶性抗酸化剤、疎水性抗酸化剤が挙げられる。それらの例として、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エリソルビン酸、酢酸トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、トコフェロール、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピルなどが挙げられる。本発明のワクチン組成物における抗酸化剤の含有量は、抗酸化剤の種類などにより適宜調整することができるが、例えば組成物全体量に対して0.01～1重量%である。また、抗酸化剤は1種または2種以上一緒に用いてもよい。

[0025] 防腐剤としては、例えば安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸、パラオキシ安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル（プロピルパラベン）、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸イソブチル、プロピオン酸、プロピオン酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、サリチル酸などが挙げられる。その中でも、メチルパラベン、プロピルパラベン、塩化ベンザルコニウムとサリチル酸またはそれらの混合物が好ましい。本発明のワクチン組成物における防腐剤の含有量は、防腐剤の種類などにより適宜調整することができるが、例えば組成物全体量に対して0.01～1重量%である。また、防腐剤は1種または2種以上一緒に用いてもよい。

[0026] 増粘剤は、無機材料および有機材料を含み、無機材料としては、例えば非晶性二酸化ケイ素、カオリン（石膏）、珪藻土、タルク、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸バリウムが挙げられ、有機材料としては、例えば結晶セルロースが挙げられる。本発明のワクチン組成物における増粘剤の含有量は、増粘剤の種類などにより適宜調整することができるが、例えば組成物全体量に対して1～10重量%である。また、増粘剤は1種または2種以上一緒に用いてもよい。

[0027] 本発明のアジュバント組成物は、それ自体で免疫応答の増強作用を発揮し

得ることから、抗原とは別に順次投与することができる。

本発明のワクチン組成物は、抗原とアジュバント組成物が同一製剤中に含まれるものであってもよい。また、抗原とアジュバント組成物をそれぞれ別々に製剤化し、用時に混合して投与してもよい。

[0028] 本発明において、抗原とアジュバント組成物の配合比は、使用する抗原の種類、抗原とアジュバント組成物の組み合わせ等によって適宜決定することができる。本発明において、その配合比は、アジュバント組成物が高濃度となるような配合で使用することが好ましい

[0029] 本発明のアジュバント組成物およびワクチン組成物は、皮下投与に適しており、皮膚に貼付して用いることができる。また、例えば、抗原をマイクロニードル穿刺等で投与したまま、アジュバント組成物を貼付等によって別途投与することができる。本発明のアジュバント組成物およびワクチン組成物は、貼付剤の形態で用いることができる。

[0030] 本発明のアジュバント組成物およびワクチン組成物は、ヒトおよびイヌ、ネコ、ウシ、ウマ、サル等の哺乳動物に投与することができる。

[0031] 本発明のアジュバント組成物およびワクチン組成物の用法・用量は、使用する抗原の種類、投与対象の年齢や体重等に応じて適宜調整されうる。本発明のワクチン組成物は、例えば、1回投与（初回免疫）から2～6週間後に初回免疫と同条件で2回目の投与（追加免疫）を行ってもよい。

実施例

[0032] 以下、実施例を示して本発明をより具体的に説明する。本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

[0033] 以下の実施例において、試薬等は下記の製造業者から入手したものをを用いたが、本発明はこれらに限定されるものではない。

乳酸（日局）：健栄製薬株式会社

リンゴ酸、トロメタモール：富士フィルム和光純薬株式会社

精製水：大塚製薬工場株式会社

メグルミン：東京化成工業株式会社

オボアルブミン（OVA）：Sigma-Aldrich社

[0034] 実施例1：ワクチン組成物の調製

下表1に示す含有量（モル比）となるように各成分を秤取し、それらを混合してアジュバント組成物を調製した。次いで、調製されたアジュバント組成物をHEPES緩衝液で10倍に希釈して1mLの溶液とし、OVA100 μ gを溶解することで、製剤例1～5のワクチン組成物を調製した。

[表1]

製剤例1	乳酸（5）	トロメタモール（1）	—
製剤例2	乳酸（1）	メグルミン（1）	水（5）
製剤例3	乳酸（1）	トロメタモール（1）	水（5）
製剤例4	リンゴ酸（1）	メグルミン（1）	水（5）
製剤例5	リンゴ酸（1）	トロメタモール（1）	水（5）

[0035] 実施例2：各組成物のアジュバント効果の検証

（試験方法）

実験動物として、BALB/cマウス（5週齢、雄性）（日本SLC（静岡、日本）より購入）を用いた。

具体的には、BALB/cマウスを無作為に製剤例1～5のワクチン組成物の投与群に分類し（1群当たりn=3）、各群のBALB/cマウスに製剤例1～5のワクチン組成物200 μ Lをマウスに皮下投与した。このとき、ワクチン組成物中のOVA量は20 μ g/マウスとなるようにした。初回投与時を0日目とし、14日目に同様の方法で追加投与を行った。11日目（1回免疫）および18日目（2回免疫）の血清を回収し、ELISA法によって抗OVA-IgGの抗体価を測定し、平均値を算出した。比較例として、無処置のBALB/cマウスから回収した血清における抗OVA-IgGの抗体価を用いた（n=3）。

また、2回免疫後の血清を用いて、HEPES緩衝液で250倍、1000倍、4000倍、16000倍および64000倍希釈した血清を調製し、ELISA法によって抗OVA-IgGの抗体価を測定した。測定した抗体価に基づき、希釈曲線を作成し、製剤例1～5の抗体価を比較評価した。

[0036] (結果)

製剤例 1～5 のワクチン組成物の投与（1回免疫および2回免疫）後のBALB/cマウスの血清における抗OVA-IgGの抗体価および無処置のBALB/cマウスの血清における抗OVA-IgGの抗体価（比較例）を図1に示し、製剤例 1～5 の2回免疫後の希釈血清における抗OVA-IgGの抗体価を図2に示す。

図1によれば、いずれの製剤例においても抗OVA-IgGの高い抗体価を示した。1回免疫と比較して2回免疫で高い抗体価を示していることから、イオン液体をアジュバントとして免疫することで、抗OVA-IgGを誘導する獲得免疫が成立したことが示された。

また、図2の希釈曲線から、OD=0.5となる希釈倍率（抗体価）を算出した、その結果を表2に示す。表2に示されるように、製剤例1の抗体価が最も高く、次いで製剤例4、製剤例5、製剤例2、製剤例3の順であった。

[表2]

	抗体価
製剤例 1	7, 126
製剤例 2	716
製剤例 3	603
製剤例 4	4, 434
製剤例 5	2, 271

[0037] 以上の結果より、イオン液体をアジュバントとして用いることで、抗原に対する特異抗体を効率的に誘導可能であることが示された。

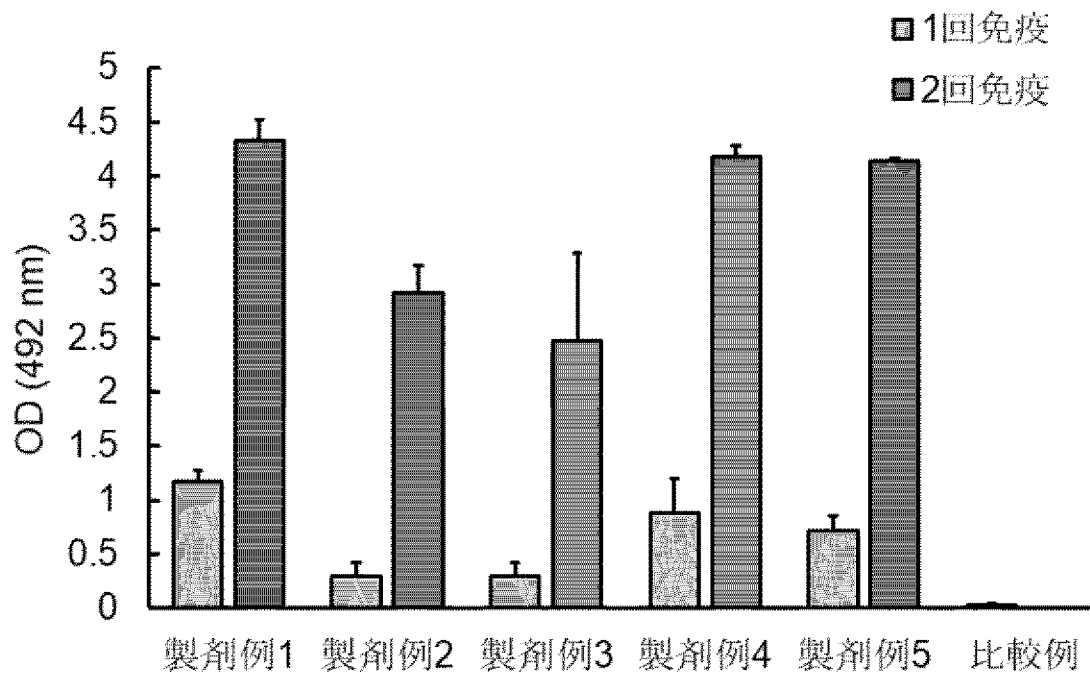
産業上の利用可能性

[0038] 本発明のアジュバント組成物は、安全性および利便性に優れ、かつ、抗原の免疫原性を効果的に向上させることができる。そのため、本発明のアジュバント組成物を利用したワクチン組成物は、ウイルス等の感染症やがんに対してより有効な予防または治療が可能となる。

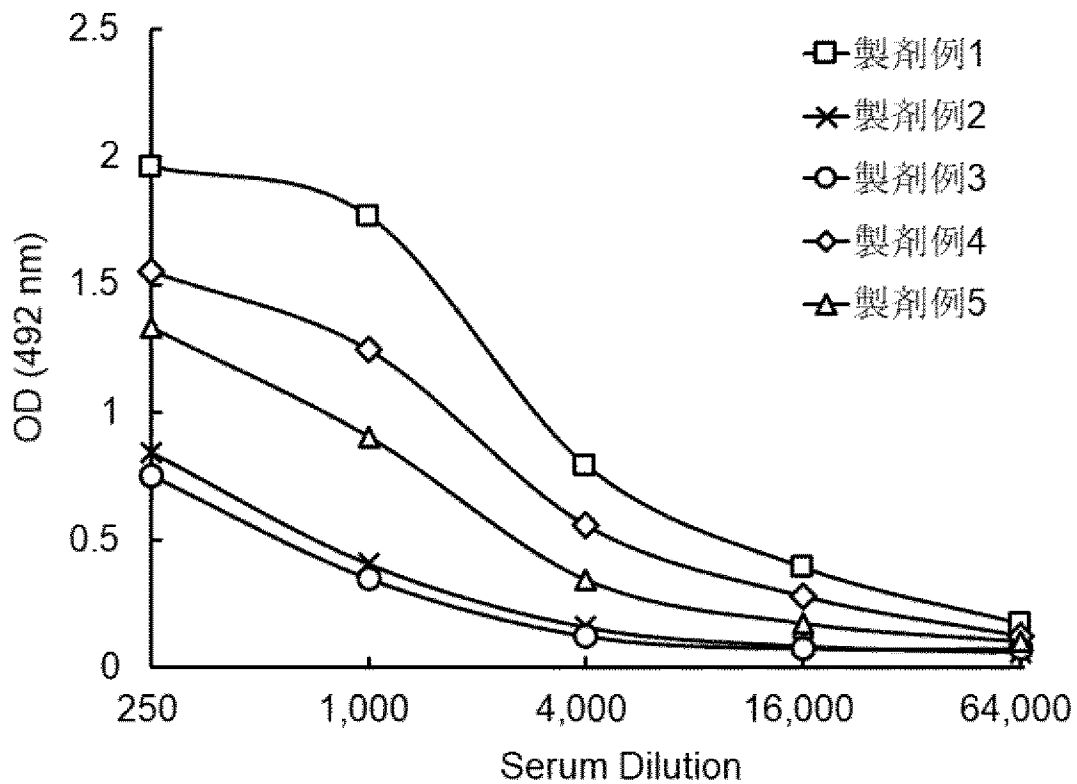
請求の範囲

- [請求項1] 有機酸と、メグルミンまたはトロメタモールとを含む、アジュバント組成物。
- [請求項2] 有機酸が、乳酸またはリンゴ酸である、請求項1記載のアジュバント組成物。
- [請求項3] 有機酸と、メグルミンまたはトロメタモールから形成されるイオン液体を含む、請求項1または2に記載のアジュバント組成物。
- [請求項4] イオン液体が、乳酸のメグルミン塩、リンゴ酸のメグルミン塩、乳酸のトロメタモール塩、リンゴ酸のトロメタモール塩またはそれらの混合物である、請求項3に記載のアジュバント組成物。
- [請求項5] 抗原と、請求項1～4のいずれか一項に記載のアジュバント組成物とを含む、ワクチン組成物。
- [請求項6] 抗原が、がん抗原ペプチドである、請求項5に記載のワクチン組成物。
- [請求項7] 皮下投与用である、請求項5または6に記載のワクチン組成物。
- [請求項8] 投与回数が2回である、請求項7に記載のワクチン組成物。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/013631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 39/39(2006.01)i; A61K 39/00(2006.01)i; A61P 37/04(2006.01)i FI: A61K39/39; A61K39/00 G; A61K39/00 H; A61P37/04		
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) A61K39/39; A61K39/00; A61P37/04		
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 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN);JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UKIDVE, A. et al. Ionic-Liquid-Based Safe Adjuvants. ADVANCED MATERIALS. 2020, 32, 2002990 abstract, p. 2, left column, fig. 2, 3, S10a	1-8
Y	CN 111588846 A (INSTITUTE OF PROCESS ENGINEERING, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 28 August 2020 (2020-08-28) claims 1, 4, 7, paragraph [0070]	1-8
Y	古石誉之 他, 有機酸-メグルミンの新規分子複合体の基礎的特性, 日本薬学会年会要旨集, 2016, vol. 136th, 28AB-pm401 in particular, results and discussion, (FURUISHI, Takayuki et al. Abstract of the Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan.), non-official translation (Basic characteristics of a novel molecular complex of organic acid-meglumine)	1-8
Y	清水太郎 他, イオン液体を用いた経皮吸収型がんペプチドワクチン開発に関する検討, 日本DDS学会学術集会プログラム予稿集, 2020, 36th, p160 2-C-13 in particular, abstract, (SHIMIZU, Taro et al.), non-official translation (Study on development of percutaneous absorption-type cancer peptide vaccine using ionic liquid. Program Preprints of the Annual Meeting of the Japan Society of Drug Delivery System.)	6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 19 April 2022		Date of mailing of the international search report 10 May 2022
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/JP2022/013631

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TAHARA, Y. et al. Biocompatible Ionic Liquid Enhances Transdermal Antigen Peptide Delivery and Preventive Vaccination Effect. molecular pharmaceuticals. 2020, 17, 3845-3856 abstract	6
A	JP 2021-503468 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 12 February 2021 (2021-02-12) claims	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2022/013631

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 111588846 A	28 August 2020	(Family: none)	
JP 2021-503468 A	12 February 2021	US 2020/0289421 A1 claims WO 2019/099837 A1 EP 3709974 A1 CN 111918644 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 39/39(2006.01)i; A61K 39/00(2006.01)i; A61P 37/04(2006.01)i FI: A61K39/39; A61K39/00 G; A61K39/00 H; A61P37/04		
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）） A61K39/39; A61K39/00; A61P37/04 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 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022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） CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)		
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
Y	UKIDVE A. et al., Ionic-Liquid-Based Safe Adjuvants, ADVANCED MATERIALS, 2020, 32, 2002990 Abstract, 2 ページ左欄, Figure 2, Figure 3, Figure S10a	1-8
Y	CN 111588846 A (Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences) 28.08.2020 (2020-08-28) 請求項 1, 請求項 4, 請求項 7, [0070]	1-8
Y	古石誉之 他, 有機酸-メグルミンの新規分子複合体の基礎的特性, 日本薬学会年会要旨集, 2016, Vol.136th, 28AB-pm401 特に, 結果・考察	1-8
Y	清水太郎 他, イオン液体を用いた経皮吸収型がんペプチドワクチン開発に関する検討, 日本DDS学会学術集会プログラム予稿集, 2020, 36th, p160 2-C-13 特に, 抄録	6
Y	TAHARA Y. et al., Biocompatible Ionic Liquid Enhances Transdermal Antigen Peptide Delivery and Preventive Vaccination Effect, molecular pharmaceutics, 2020, 17, 3845-3856 ABSTRACT	6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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	19.04.2022	国際調査報告の発送日 10.05.2022
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） 山村 祥子 4U 9217 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/JP2022/013631

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 111588846 A	28.08.2020	(ファミリーなし)	
JP 2021-503468 A	12.02.2021	US 2020/0289421 A1	
		クレーム	
		WO 2019/099837 A1	
		EP 3709974 A1	
		CN 111918644 A	