

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003 - 512440

(P2003 - 512440A)

(43)公表日 平成15年4月2日(2003.4.2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 39/00		A 6 1 K 39/00	G 4 C 0 7 6
39/09		39/09	4 C 0 8 5
39/102		39/102	
39/112		39/112	
39/116		39/116	

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 42数) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001 - 532807(P2001 - 532807)	(71)出願人	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 リキセンザール ビー 1330 ルー デ ランスティテュート 89
(86)(22)出願日	平成12年10月27日(2000.10.27)	(72)発明者	ラフェリエール, クレ アントニー ジョゼフ ベルギー国, ベー - 1330 リクサンサール, リュ ドゥ ランスティテュ 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
(85)翻訳文提出日	平成14年4月18日(2002.4.18)	(74)代理人	弁理士 石田 敬 (外 4 名)
(86)国際出願番号	PCT/EP00/10733		
(87)国際公開番号	W001/030390		
(87)国際公開日	平成13年5月3日(2001.5.3)		
(31)優先権主張番号	9925559.8		
(32)優先日	平成11年10月28日(1999.10.28)		
(33)優先権主張国	イギリス(GB)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規方法

(57)【要約】

本発明は、同一ワクチン原に対するヒトの応答についての情報を得るために動物モデルにおけるワクチン応答をテストする方法の分野に関する。本発明は、免疫原性担体タンパク質とバクテリアの多糖を含む多糖コンジュゲート・ワクチンに対するヒトの投与量応答を測定する方法であって、上記コンジュゲートされたワクチンの一定投与量を幼い動物に投与し、ヒトの免疫応答の尺度として上記バクテリア多糖に対する上記動物の免疫応答を測定するステップを含む前記方法を提供する。好ましい、上記モデルにおけるワクチンの投与方法、テストされるワクチンの投与量、投薬の間の時間、血清収獲の時機、免疫応答の測定方法、及び使用される幼い動物のタイプ（及び齢）も、提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 免疫原性担体タンパク質とバクテリアの多糖を含む多糖コンジュゲート・ワクチンに対するヒトの投与量応答の測定方法であって、幼い動物に上記のコンジュゲートされたワクチンの一定投与量を投与し、そしてヒトの免疫応答の尺度として、上記バクテリア多糖に対する上記動物の免疫応答を測定する、ことを含む前記方法。

【請求項 2】 前記ワクチンが、前記幼い動物に筋中投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】 前記幼い動物に投与されたワクチンの投与量が、 $0.001 \sim 10 \mu\text{g}$ の範囲にある、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】 前記幼い動物に投与されたワクチンの投与量が、 $0.01 \sim 1 \mu\text{g}$ の範囲にある、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】 前記ワクチンが、ヒト・ワクチンの投与プロトコールと同数回、前記幼い動物に投与される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】 前記ワクチンが、前記幼い動物に 3 回投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】 前記ワクチンが、投与間 2 週間の期間をあけて、前記動物に投与される、請求項 5 又は 6 に記載の方法。

【請求項 8】 血清サンプルが、ワクチンの最後の投与量が投与されてから 2 週間後にテストするために前記幼い動物から採取される、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】 投与されるワクチン投与量当りの前記幼い動物の血清中の抗 - 多糖抗体の濃度が、E L I S A により測定される、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】 投与されるワクチンの所定投与量に関して、ほぼ同一の抗 - 多糖応答が、前記幼い動物に投与された投与量の 5 ～ 20 倍において、ヒトにおいて見られる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】 投与されるワクチンの所定投与量に関して、同一の抗 - 多糖応答が、前記幼い動物に投与された投与量の約 10 倍において、ヒトにおいて

見られる、請求項10に記載の方法。

【請求項12】 前記幼い動物が、幼いマウスである、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】 前記幼いマウスが、最初の接種の時に2日～8週齢である、請求項12に記載の方法。

【請求項14】 前記幼いマウスが、最初の接種の時に、4週齢である、請求項13に記載の方法。

【請求項15】 前記バクテリアの多糖が、H・インフルエンザエ(H・influenzae) B型由来のPRP莢膜多糖；ストレプトコッカス・ニューモニエ(Streptococcus pneumoniae)由来の莢膜多糖；B群ストレプトコッカス由来の莢膜多糖；A群ストレプトコッカス由来の莢膜多糖；A血清群髄膜炎菌由来の莢膜多糖；Y血清群髄膜炎菌由来の莢膜多糖；W-135血清群髄膜炎菌由来の莢膜多糖；C血清群髄膜炎菌由来の莢膜多糖；及びサルモネラ・チフィ(Salmonella typhi)由来のVi多糖から成る群から選ばれる、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】 前記担体タンパク質が、ジフテリア毒素；CRM197；破傷風毒素；失活又は突然変異体肺炎球菌のニューモリジン；髄膜炎菌OMPC；及びH・インフルエンザのプロテインDから成る群から選ばれる、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 請求項1～16に記載の、多糖コンジュゲート・ワクチンに対するヒトの投与量応答を測定する方法における、幼い動物の使用。

【請求項18】 ヒトに投与されるとき、最適な抗-多糖抗体応答を誘導するための最適濃度において2以上の肺炎球菌の莢膜多糖コンジュゲート抗原を含む併(複)合ワクチン。

【請求項19】 前記肺炎球菌の莢膜多糖コンジュゲート抗原の中の1以上が、血清型6B、19F又は23Fに由来し、かつ、前記ワクチン中低投与量で存在する、請求項18に記載の併合ワクチン。

【請求項20】 前記肺炎球菌の莢膜多糖コンジュゲート抗原の中の1以上が、血清型1, 3, 5, 7F又は18Cに由来し、かつ、前記ワクチン中、中程

度の投与量で存在する、請求項18又は19に記載の併合ワクチン。

【請求項21】 前記肺炎球菌の莢膜多糖コンジュゲート抗原の中の1以上が、血清型4, 9V又は14に由来し、かつ、前記ワクチン中、高投与量で存在する、請求項18～20のいずれか1項に記載の併合ワクチン。

【請求項22】 前記ワクチンが、1以上の追加のバクテリアの多糖コンジュゲートをさらに含み、この追加のバクテリアの多糖が、H.インフルエンザエ(H. influenzae) B型由来のPRP莢膜多糖；B群ストレプトコッカス由来の莢膜多糖；A群ストレプトコッカス由来の莢膜多糖；A血清群髄膜炎菌由来の莢膜多糖；Y血清群髄膜炎菌由来の莢膜多糖；W-135血清群髄膜炎菌由来の莢膜多糖；C血清群髄膜炎菌由来の莢膜多糖；から成る群から選ばれる、請求項18～21のいずれか1項に記載の併合ワクチン。

【請求項23】 前記ワクチンが、ヒトに投与されるとき、最適な抗-多糖抗体応答を誘導するための最適濃度において、前記追加のバクテリアの多糖コンジュゲートの中の少なくとも1を含む、請求項22に記載の併合ワクチン。

【請求項24】 前記の多糖コンジュゲート抗原が、ジフテリア毒素；CRM197；破傷風毒素；失活又は突然変異体肺炎球菌のニューモリジン；髄膜炎菌OMP C；及びH.インフルエンザのプロテインDから成る群から選ばれる、1以上の担体タンパク質にコンジュゲートされている、請求項18～23のいずれか1項に記載の併合ワクチン。

【請求項25】 ヒト宿主内の肺炎球菌疾患の治療方法であって、上記ヒト宿主に、請求項18～24のいずれか1項に記載の併合ワクチンの有効量を投与するステップを含む、前記方法。

【請求項26】 肺炎球菌疾患の治療のための医薬の製造における、請求項18～24のいずれか1項に記載の併合ワクチンの使用。

【発明の詳細な説明】**【0001】****本発明の分野**

本発明は、ワクチン評価の分野に関する。特に、本発明は、同一ワクチン原に対するヒトの応答についての情報を得るための動物モデルにおけるワクチン応答の測定方法の分野に関する。

【0002】**本発明の背景**

ヒトに投与される物質（例えば、ワクチン）の挙動に関するモデルとしての動物の使用は、よく確立されている。

【0003】

異なる投与量の T - 依存性抗原、特に多糖に対する免疫応答は、歴史的に高及び低投与量耐性といわれる現象をもつ。この免疫学的現象は、多糖コンジュゲート・ワクチンが（例えば、T - ヘルパー・エピトープを提供するペプチド又はタンパク質に多糖抗原をコンジュゲートすることにより）作られるとき、変化し（そしてより予想することが困難になる）。なぜなら、このとき、免疫応答に対する 2 つの要素、多糖に関連する B - 細胞要素と、担体タンパク質に関連する T - 細胞要素が、在るからである。現在まで、多糖コンジュゲート・ワクチンのヒト免疫原性を正しく予想することができる動物モデルは存在していない（Eby R., Koster M., Hogerman D., Malinoski F. Pneumococcal conjugate vaccines In : Vaccines. Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1994 : 119-123）。

【0004】

米国特許第 5,604,108 号中、動物にコンジュゲートしていない担体タンパク質を同時投与することによる、多糖コンジュゲート・ワクチンに対するヒトの投与量応答を確立するための方法が開示されている。

【0005】

しかしながら、ヒト応答をよりよく予想することができる動物モデルの必要性が未だ存在する。このような動物モデルは、（ヒトにおける関連応答が許容されるであろうことを保証するための）ワクチンのバッチのロット出荷のための能力

試験において、そしてヒトの試験を最初に行うことなく、コンジュゲートの新規配合物の効力を評価するための臨床前試験において、有利に使用されることができであろう。

【0006】

本発明の要約

したがって、本発明は、免疫原性担体タンパク質とバクテリアの多糖を含む多糖コンジュゲート・ワクチンに対するヒト（好ましくは、数日～1年齢のヒト）の投与量応答を測定するための方法であって、若い動物に上記コンジュゲートされたワクチンの一定投与量を投与し、そしてヒトに対する免疫応答の尺度として、上記バクテリア多糖に対する上記動物の免疫応答を測定するステップを含む、前記方法を提供する。

【0007】

上記モデルにおけるワクチンの好ましい投与モード、テストされるワクチンの投与量、投与の間の時間、血清収穫の時機、免疫応答の測定方法、及び使用される若い動物のタイプ（及び年齢）も全て提供される。

【0008】

さらに、上記モデルは、ヒトに投与されるとき、最適な抗 - 多糖抗体応答を誘導するための最適濃度において2以上の肺炎球菌莢膜（*pneumococcal capsular*）多糖コンジュゲート抗原を含む併（複）合ワクチンを開発するために使用された。上記併合物も、本発明のさらなる局面である。

【0009】

本発明の詳細な説明

本発明によれば、動物モデルが、そのモデルにおける投与量応答とヒトにおける応答の間に予測できる相関を作り出すために使用されることができるとような新規の、改良された方法が提供される。それにより、本発明は、コンジュゲート・ワクチンに対するヒトの免疫原性を正しく反映する動物モデルを提供する。このようなモデルは、ワクチンのロット出荷試験のために極めて有用なものであろう。従来要求されていた多くのヒト試験を行うことを必要とせず、新規ワクチン製剤（抗原の新規併合、抗原の新規投与量又は新規賦形剤又はアジュバント）をデ

ザインし、そして評価するための重要な臨床前リサーチ・ツールでもあるであろう。

【0010】

本発明者らは、どの動物モデルがヒト・データを予想することができるかということを明確に示さずに、異なる動物モデルが、異なる投与量応答曲線（抗原〔多糖コンジュゲート・ワクチン中の多糖抗原〕に対するIgG抗体の幾何平均濃度と、所定の注射スケジュールをもって投与されたワクチンの投与量の間の関係）を与えることを発見した。若い動物だけが、ヒトの幼児においていくつかの血清型に関してその後立証された、強い反比例投与量応答（高投与量耐性）を示すことが発見された。特に、上記実験における若いマウスの使用は、特定の相関係数が与えられる場合、ヒトの幼児データと最適に適合した。この若いマウスにおける最大応答を与える投与量は、そのヒト投与量の約1/10である（投与量応答曲線は、一般に、上記相関係数が与えられる場合、若いマウスとヒトの間で比較しうるものでもある）。

【0011】

したがって、本発明の1の局面は、抗原に対するヒトの（先に記載したような）投与量応答を測定する方法であって、若い動物に上記抗原の一定投与量を投与し、そしてヒト（好ましくは、出生～1歳のヒト）の免疫応答の尺度として、上記抗原に対する上記動物の免疫応答を測定するステップを含む前記方法を提供する。

【0012】

上記方法及び以下に記載する好ましい態様の全てが、いずれの種類の抗原（例えば、タンパク質、核酸又は炭水化物 - 又はそれらの組み合わせ物）のためにも有効であろうということが予見できる。それは、免疫原性担体タンパク質とバクテリア多糖を含む多糖コンジュゲート・ワクチンのために特に有用である。なぜなら、先に記載したようにこれらの抗原に対する免疫応答は特に予想できないという性質をもつからである。本発明の方法を用いて、上記ワクチンの多糖部分に対する応答を予想することができる。この点から、“多糖コンジュゲート・ワクチン”に関する方法がいずれのタイプの抗原にも適用されることができるというこ

とが予見できると理解すべきである。

【0013】

1の態様においては、本発明者らは、上記多糖コンジュゲート・ワクチンが上記の若い動物に、（例えば、皮下よりもむしろ）筋中に有利に投与されるべきであるということを発見した。なぜなら、上記多糖成分の相対的免疫原性は、ヒト試験からのデータと未だ良好に相関するからである。

【0014】

さらなる態様においては、若い動物に投与されるワクチンの投与量は、0.001～10 μ g、そして最も好ましくは0.01～1 μ gの範囲になければならない。本明細書中、多糖コンジュゲート抗原の量への言及は、常に、（担体の量から独立して）上記多糖成分だけの量をいう。1以上の投与量が、上記範囲から選ばれることができる。より大きな投与量点が選ばれれば、その投与量応答曲線はより多くの情報を提供するであろう。

【0015】

好ましくは、上記ワクチンは、そのヒト・ワクチンの投与プロトコールと同数回、上記若い動物に投与される。それ故、3投薬スケジュールにおいて投与されるヒト多糖コンジュゲート・ワクチンに関しては、本発明のモデルにおいてテストされるとき、各動物は、上記ワクチンを3回同じように注射されなければならない。さらに、上記ヒト・ワクチンが、2投与量のコンジュゲートされた多糖と1投与量のコンジュゲートされていない多糖の投与を含む場合、好ましくは、本発明のモデルにおけるテストは、同じように行わなければならない。

【0016】

通常、ヒト・ワクチンにおいては、投与は、投与間約1～2ヶ月間（好ましくは1月）あけて行われる（最初の注射は通常、出生～1歳の間に投与される）。本モデルにおいては、上記ワクチンは上記若い動物に、投与間に1～3週間あけて好ましくは投与され、そして約2週間の時間期間が、上記のヒト投与スケジュールのための最良の予想モデルを獲得するという関点において、最も好ましい。

【0017】

好ましくは、ワクチンの最後の投与量が投与されてから1～4週間後（そして

最も好ましくは、約2週間後)に試験するために、上記の若い動物から、血清サンプルを採取する。

【0018】

上記ワクチンに対する上記動物モデルにおける応答を測定するための好ましい方法は、ELISAにより、投与されたワクチンの投与量当りの、上記若い動物の血清中の抗-多糖抗体の濃度を計測することによるものである。これは、全てのELISAテストが、多糖抗原に対する精製抗体(好ましくはモノクローナル抗体)を用いて換算される場合に、極めて正確に行われることができる。

【0019】

好ましくは、上記若い動物のデータをヒトにおける予想された投与量応答量に変換(transposing)する方法は、投与量変換係数を用いるものである。若い動物(特に若いマウス)は、ヒトに対する類似の投与量応答曲線を示すであろうが、各計測に関して、上記投与量の約1/10においてであろう。臨床前リサーチ目的のためには、投与されたワクチンの投与量当り上記若い動物血清中の抗-多糖抗体の所定の濃度に関して、ほぼ同じ抗-多糖投与量が、上記若い動物に投与された投与量の5~20倍(好ましくは、約10倍)において、ヒト(特に、出生~1歳のヒト)において見られるということが、予見される。ワクチン・ロット出荷のための効力試験のためには、ヒト・データが集められているであろうし、そしてより正確な変換係数が、入手可能なヒト・データから確認されることができる。

【0020】

上記方法においては、上記若い動物は、ラット、アカゲザル、チンチラ、ウサギ、モルモット(guinea pigs)又はマウスであることができる。上記若い動物は、ヒトであってはならない。動物が若い時期にあるところの時機は、変化しうるが、一般に、最初の接種時の上記若い動物の齢は、1日~12週、より好ましくは2日~8週、そして最も好ましくは2~4週の間になければならない。マウスとラットに関しては、最初の接種は、好ましくは、1日~6~8週、より好ましくは、2日~5週、そしてより好ましくは、2~4週、そして最も好ましくは約4週齢でなければならない。

【0021】

好ましい態様においては、上記の方法は、幼いマウスを用いて行われる。最も好ましくは、B a l b / c の幼いマウスである。このモデルは、多糖コンジュゲート・ワクチンに関するヒト（好ましくは、出生～1歳）の投与量応答曲線を予想するために特に適していることが最初に示された。好ましくは、上記幼いマウスは、最初の接種時、2日～8週齢、そして最も好ましくは、最初の接種時、約4週齢である。

【0022】

いずれかのタイプのバクテリアの多糖コンジュゲートが、上記方法において使用されることができ、特に、ここで、そのバクテリアの多糖成分は、H・インフルエンザB型からのP R P 莢膜多糖；ストレプトコッカス・ニューモニエからの莢膜多糖；B群ストレプトコッカスからの莢膜多糖；A群ストレプトコッカスからの莢膜多糖；髄膜炎菌血清群Aからの莢膜多糖；髄膜炎菌血清群Yからの莢膜多糖；髄膜炎菌血清群W - 1 3 5 からの莢膜多糖；髄膜炎菌血清群Cからの莢膜多糖；及びサルモネラ・チフィからのV i 多糖から成る群から選ばれる。好ましくは、上記多糖は、ストレプトコッカス・ニューモニエのいずれかの株からの（最も好ましくは、血清型1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7 F, 8, 9 N, 9 V, 10 A, 11 A, 12 F, 14, 15 B, 17 F, 18 C, 19 A, 19 F, 20, 22 F, 23 F、又は33 Fからの）莢膜多糖である。

【0023】

上記多糖にコンジュゲートするために使用される担体タンパク質は、ペプチド又はポリペプチドであることができるが、T - ヘルパー・エピートプの提供者でなければならない。本分野において一般に使用されるものの中のいずれを用いてもよい。典型的な例は、ジフテリア毒素；C R M 1 9 7；破傷風毒素；失活した又は突然変異体肺炎球菌ニューモリジン（p n e u m o l y s i n）；髄膜炎菌O M P Cである。好ましくは、上記タンパク質は、H・インフルエンザのプロテインDである（E P 5 9 4 6 1 0 - B 参照）。

【0024】

本発明のさらなる局面は、（特に先に詳述した方法を介して）免疫原性担体タ

ンパク質とバクテリア多糖を含む多糖コンジュゲート・ワクチンに対するヒト（好ましくは、出生～1歳）の投与量応答を測定する方法としての、幼い動物の使用を提供する。

【0025】

上記方法及び使用を使用して、抗原（特に、先に詳述した多糖コンジュゲートの最適投与量を、ヒト（好ましくは、出生～1歳のヒト）に投与するとき最適抗-多糖抗体応答を誘導するためのヒト・ワクチンに関して確かめることができる。最適応答とは、通常、最大の抗体力価を意味するであろう。したがって、さらなる局面においては、本発明は、抗原（特に多糖コンジュゲート抗原）の投与量が上記方法により最適化されているところのワクチン製剤を提供する。

【0026】

1例として、本発明者らは、多くの肺炎球菌多糖コンジュゲートに関して、その免疫応答が投与量に直接に関係せず、ベル形であり、その最高投与量（通常、最近の非コンジュゲート・ワクチンにおいては25 μ gの多糖が使用される）と最低投与量が、中間投与量よりもより小さな免疫応答を生じさせるということを発見した。他の血清型に関しては、この投与量応答曲線は、より平らな性質をもつ。

【0027】

本発明者らは、特定の多糖コンジュゲートに関してどんな投与量が最適であるかどうかから決めるためにさまざまな投与量の肺炎球菌多糖コンジュゲート・ワクチンをテストした。上記幼いマウス・モデルにおける上記各種多糖類コンジュゲートに関する最適応答を、最適ヒト投与量に変換することができるであろう。上記最適ヒト投与量は、低、中又は高投与量のいずれかにおいて存在することが発見された。低投与量は、0.01 μ g～2.5 μ gであると定義され、そして好ましくは、0.05～2 μ g、そして最も好ましくは1 μ gの各コンジュゲートであり（上述のように、多糖コンジュゲート抗原の量についての言及は、多糖成分だけの投与量をいう）。中投与量は、2.5 μ g～4.5 μ gであると定義され、そして好ましくは、2.6～4 μ g、そして最も好ましくは3 μ gの各コンジュゲートである。高投与量は、4.5 μ g～10 μ gであると定義され、そ

して好ましくは、5～8 μ g、そして最も好ましくは6 μ gの各コンジュゲートである。

【0028】

(いずれかの免疫原性タンパク質、好ましくは、上記のもの、そして最も好ましくは、プロテインDにコンジュゲートされることができる) 11価肺炎球菌多糖コンジュゲート・ワクチンにおいては、以下のことが発見された：

【0029】

【表1】

高投与量における最適（最高）免疫応答をもつ血清型	中投与量における最適（最高）免疫応答をもつ血清型	低投与量における最適（最高）免疫応答をもつ血清型
4, 9V, 14	[1,3] [#] , 5, 7F, 18C	6B, 19F, 23F

[#]PS1と3は、中投与量と高投与量の間に最適投与量をもつ。

【0030】

本発明者らは、ワクチン中に正しい投与量のコンジュゲートを用意することにより、得られる応答が、そのコンジュゲートが非最適レベルにおいて投与されるときよりも、3倍まで改善されることができるということを発見した。抗体力価におけるこのような上昇は、上記抗原に対する保護免疫応答を顕出する免疫化された集団のより大きな割合に、関係することができる。したがって、適正に投与されたワクチンは、ひじょうに有利である。

【0031】

したがって、本発明のさらなる局面は、血清型6B, 19F又は23F由来の1以上の肺炎球菌莢膜多糖コンジュゲート抗原を含む肺炎球菌多糖コンジュゲート・ワクチンであり、そして上記ワクチン中低投与量で存在する。

【0032】

本発明の他の態様は、血清型1, 3, 5, 7F又は18C由来の1以上の肺炎

球菌莢膜多糖コンジュゲート抗原を含む肺炎球菌多糖コンジュゲート・ワクチンであり、そして上記ワクチン中中投与量で存在する。

【0033】

本発明のさらなる態様は、血清型1, 3, 4, 9V又は14由来の1以上の肺炎球菌莢膜多糖コンジュゲート抗原を含む肺炎球菌多糖コンジュゲート・ワクチンであり、そして上記ワクチン中高投与量で存在する。

【0034】

多くの肺炎球菌多糖コンジュゲート・ワクチンが単一ワクチンに併合されることができるので、ヒトに投与されるとき最適な抗-多糖抗体応答を誘導するために最適濃度において2以上の肺炎球菌莢膜多糖コンジュゲート抗原を含む併合ワクチンも予見される。好ましくは、この肺炎球菌莢膜多糖コンジュゲート抗原の中の1以上は、血清型6B, 19F又は23Fに由来し、そして上記ワクチン中低投与量において存在する。あるいは、肺炎球菌莢膜多糖コンジュゲート抗原の中の1以上は、血清型1, 3, 5, 7F又は18Cに由来し、そして上記ワクチン中、中投与量において存在することができる。最後に、上記肺炎球菌莢膜多糖コンジュゲート抗原の中の1以上が血清型1, 3, 4, 9V又は14に由来し、そして上記ワクチン中、高投与量で存在することができる。上記3態様のいずれかの併合物、例えば、上記併合ワクチン中に含まれる低投与量、中投与量、及び高投与量の多糖コンジュゲートの各々の中の1をもつものも、予見される。

【0035】

特に好ましい併合ワクチンは、上記ワクチン中、低投与量において存在する血清型6B, 19F、及び23F由来のコンジュゲート抗原、中投与量において存在する血清型1, 3, 5, 7F、及び18C由来のコンジュゲート抗原、及び高投与量において存在する血清型4, 9V、及び14由来のコンジュゲート抗原を含む。あるいは、血清型1、及び/又は3は、上記併合物中、高投与量において存在することができる。

【0036】

本発明のさらなる態様は、以下の多糖コンジュゲートの中の1以上とともに上記の本発明の肺炎球菌多糖コンジュゲート・ワクチンの中の1を含むワクチンで

ある。ここで上記バクテリア多糖成分は、H・インフルエンザB型からのPRP
莢膜多糖；B群ストレプトコッカスからの莢膜多糖；A群ストレプトコッカスか
らの莢膜多糖；髄膜炎菌血清群Aからの莢膜多糖；髄膜炎菌血清群Yからの莢膜
多糖；髄膜炎菌血清群Cからの莢膜多糖から成る群から選ばれる。特に、本発明
の肺炎球菌多糖コンジュゲート・ワクチン、PRPコンジュゲート、及び上述の
髄膜炎菌多糖コンジュゲートの中の1以上を含む併合ワクチンは、髄膜炎に対す
る全世界的ワクチンとしての使用のために特に有利である。好ましい態様におい
ては、上記多糖コンジュゲートのほとんど（及び好ましくは全て）は、（上記方
法により決定されることができるよう）それらの最適投与量において上記ワク
チン中に存在する。

【0037】

好ましくは、上記多糖コンジュゲートは、上述のタンパク質担体、好ましくは
、プロテインDの中のいずれかにコンジュゲートされる。上記多糖コンジュゲー
トの併合物中、全ての多糖が同一の担体にコンジュゲートされることができ
るけれども、これは、そうである必要はない。それらは、あまりに多量の単一担体が
併合ワクチン中で使用される場合にときどき観察される可能性のある担体の免疫
抑制を最小化するように、異なる担体に、個々にコンジュゲートされ、そして併
合されることができる。

【0038】

好ましくは、本発明のワクチンは、（特に出生～1歳の）ヒトの幼児において
使用される。

【0039】

本発明のワクチン製剤は、アジュバント、例えば、アルム（alum）又は3
D-MPLと配合されることができる。好ましくは、アルミニウム・アジュバン
トを欠く3D-MPLが（WO00/56358中に記載されるように）使用さ
れる。他の一般に使用される賦形剤も使用されうる。

【0040】

実施例

実施例1

S . p n e u m o n i a e 莢膜多糖：

4価ワクチンは、血清型6B, 14, 19F、及び23F由来の莢膜多糖を含む。11-価候補は、EP72513中に本質的に記載されるように作られた血清型1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F、及び23Fからの莢膜多糖を含む。各多糖は、CDAP化学(WO95/08348)を用いて活性化、及び誘導体化され、そして上記タンパク質担体にコンジュゲートされる。上記多糖の全てが、それらの天然形態でコンジュゲートされる。但し、血清型3を除く。それは、分子サイズにおいて減少された。

【0041】

タンパク質担体：

選ばれたタンパク質担体は、E . c o l i 内で発現された分類不可のヘモフィラス・インフルエンザエ(Haemophilus influenzae)からの組換えプロテインD(PD)である。プロテインDの発現のために、上記活性化化学を、それを上記多糖にコンジュゲートさせるために使用し、そして上記コンジュゲートを特徴付けた。WO00/56360参照。

【0042】

実施例2

肺炎球菌コンジュゲート・ワクチンの文献のレビューは、動物モデルにおける投与量応答とヒトにおける投与量応答の間に、明らかな相関を作り出すことができないということを示した。さらに、異なる傾向が、さまざまな肺炎球菌コンジュゲート(ベル型、減少、及びフラット)に関して文献中に報告されたけれども、統計データの欠如が、これらの中のいずれかが有意差をもつかどうかを決定することを不可能にした。最終的な結論は、肺炎球菌コンジュゲート・ワクチン(その担体タンパク質は、プロテインD又は“PD”である。)を用いた、ヒトにおける投与量応答試験を行うことが必要であるということであった。

【0043】

上記プロテインDコンジュゲート・ワクチンを用いて6匹の動物モデルにおいて企てられた投与量応答試験からのデータを、コスタリカにおけるヒトの幼児における投与量応答試験TetraPn005からのヒト・データに最適適合する

動物モデルを観察するために、評価した。この評価を、評価者を特定の動物モデルに対してブラインドすることにより、行った。試験された対象は、成体及び幼いラット及びマウス、幼いアカゲザル、及び成体チンチラであった。

【0044】

上記結果は、上記の幼いマウス・モデルが、上記ヒト免疫原性データに最適に一致するというものであった。

【0045】

将来の試験は、約4週齢の若いマウスに集中するであろうということが提案される。

【0046】

動物試験に比較したヒト試験

4価PS-PD（肺炎球菌多糖-プロテインD）コンジュゲート・ワクチン（血清型6B，14，19F、及び23F）〔TetraPn005〕を用いた投与量応答試験の結果を、図2，3、及び11中に示す。11価の多糖ワクチンを図4～10において試験した。ヒト・データが、コスタリカにおけるTetraPN005に関してPascal Peetersにより提供された。

【0047】

【表2】

投与スケジュール

動物モデル	投薬スケジュール (注射時の動物の齢)	採血日 (採血時の動物の齢)	経路 (皮下対筋中)
乳飲みマウス	2, 16, 30日目	34日目	SC(皮下)
赤ちゃんマウス	7, 21, 35日目	49日目	SC
幼いマウス	14, 28, 42日目	56日目	SC
幼いマウス	28, 42, 56日目	70日目	SC
若い成体マウス	56, 70, 84日目	98日目	SC
幼いラット	7, 21, 35日目	63又は49日目	SC
成体ラット	5, 9週目	11週目	SC
幼いアカゲザル	8, 12, 16週目	20週目	IM(筋中)
成体チンチラ	12, 13月目	14月目	IM
ヒト	3, 4, 5月目	6月目	IM

【0048】

E L I S A データ

E L I S A を、ストレプトコッカス・ニューモニエ莢膜多糖に対する I g G 高体の定量のための W H O / C D C コンセンサス手順を用いて上清 I g G を計測するために行った。本質的には、精製された莢膜多糖を、上記マイクロタイター・プレート上に直接コートする。血清サンプルを、全ての肺炎球菌に共通であり、かつ、開示 (E P 7 2 5 1 3 B 1) に従って精製された肺炎球菌多糖中約 0 . 5 % で存在する細胞壁多糖とともに事前インキュベートする。Jackson Immuno Laboratories Inc. 試薬を、結合した I g G を検出するために使用した。滴定曲線を、内部標準 (モノクローナル抗体) に対して参照されたロジスティック l o g 等式であった。

【0049】

この計算を、Soft Max Proソフトウェアを用いて行った。

【0050】

上記結果についての最大絶対誤差は、2つの係数内にあると予想される。相対誤差は30%未満である。

【0051】

オプソニン食菌作用 (Opsonophagocytosis) によるベル型投与量応答

上記ELISA法を、the Costan Rican Infant Human 血清を用いたCBERMHSAプロトコル (Conception and Frasch, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology (1998)) を使用するために改良した。この新たなデータは、1.0 μ g ヒト投与量が他の投与量よりも有意により免疫原性であるというさらなる証拠を提供した。血清型6Bに関する幾何平均IgG濃度は、0.1、1.0、及び10 μ g 投与量に関して、それぞれ、0.50、1.31、及び0.22 μ g/mlであった。面白いことに、この0.1 μ gの投与量は、上記log変換されたIgG濃度の平均に基づく、10 μ g 投与量よりもより免疫原性である傾向をもつ ($p = 0.08$)。上記データを、CDCプロトコル (Romero and Steiner, Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology (1997) 4: 415) を用いて測定したオプソニン食菌作用力価と比較した。血清型6Bに関する結果を以下の図1に表す。オプソニン活性への血清変換 (抗体陽転) は、それぞれ、6/24、13/21、及び5/20である (1 μ g 投与量と10 μ g 投与量の間、 $p = 0.02$ 、Fisher's Exactテスト)。オプソニン食菌作用力価とのIgG濃度の良い相関と、オプソニン活性への血清変換率の両者が、上記1.0 μ g 投与量がより免疫原性であることを確認する。しかしながら、0.1 μ gにおいても、妥当に有効なワクチン製剤が得られるということが重要である。

【0052】

異なる動物系における投与量応答曲線のマッチング

図2～6、10、及び11は、どの動物が、ヒト投与量応答曲線 (図2) と最適に一致するかどうかを同定するために分析した。動物モデルをブラインドした

が、成体及び幼いラット、成体及び幼いマウス、及び幼いアカゲザルが含まれていた。さらに、成体チンチラ・データを分析した。1, 2、及び4週目のマウスを含めなかった。

【0053】

反比例投与量効果が一般に全ての幼い動物モデルにおいて見られたけれども、最良の結果/適合が、2日齢のマウス・モデルに関して得られた。これは、上記データのランクのためであり、そのベル型の投与量応答は類似であり、そしてP S 14 コンジュゲート・データは、投与量に応答して徐々に増加した。この類似性は、(ひじょうにフラットな投与量応答をもっていた)チンチラに関するものよりも高く、そして幼いラットのものよりもかなり良いものであった。同時に、この類似性は、幼いアカゲザルが使用されたときよりも良いものであり、上記4価ワクチンを用いて幼いアカゲザルにおいて見られたU-型応答は、ヒト幼児においては観察されなかった。

【0054】

マウス・モデルについての追加試験

B a l b / c マウス群であって、2日齢、及び1, 2, 4、及び8週齢に最初に(皮下)免疫感作したものを試験した。3回の免疫感作を、アジュバントとして50 μ gのリン酸アルミニウムを含む、多糖当り0.01、0.1又は0.5 μ gのいずれかを含有する11価肺炎球菌多糖コンジュゲート50 μ lを用いて(0, 14、及び28日目)に行った。最後の採血を、42日目に行った。真の投与量応答曲線を隠すことができる、95%信頼区間を考慮すると、4週齢のマウスが、ヒト・データと最適適合をもつ。2週齢と4週齢の間に、ときどき、上記マウスが、6Bに対するより高い応答まで上昇する能力を得ることは注目に値する。この6Bに対する減少した免疫原性は、それに対する抗体が2本鎖DNAと交差反応することができるという事実、に、おそらく関係する。

【0055】

討議

ベル型投与量応答曲線が、ヒトと動物モデルの両者において、いくつかの肺炎球菌多糖コンジュゲート血清型を用いて観察された。

【0056】

他の血清型は、プラトーな投与量応答曲線を示す。1歳未満のヒトは、約1～10 μ gにおいて最大応答をもち、そして幼いマウスは、0.1～1 μ g間に最大をもつ。一般に、上記マウスは、ヒト投与量の約1/10において同様の方法で応答するようである。

【0057】

4価肺炎球菌多糖-プロテインDコンジュゲート・ワクチン中の価数のほとんどは、幼児においてベル型応答曲線を示し(図2)、そして妥当な投与量レンジにわたり上記特性を示す動物モデルを選択することが重要である。これは、その効能テストのためだけではなく、試験研究目的のためにも重要である。この点で、上記の若いマウスは、所望の特性を示す。(2日齢～2～4週齢の)幼いマウスにおける投与量応答の形状は、図2に示すヒト臨床試験の結果に似ている。さらに、ヒトにおけるプラトー投与量曲線を示す血清型に関しては、それは、上記幼いマウス・モデルによっても十分に予想される。6Bに対する応答は、上記動物施設内での取扱い問題に加えて、2日齢マウスにおいてあまりに低いので、4週齢マウスが試験研究目的のために使用され、そして4又は8週齢マウスが効能試験のために使用されることができ(8週齢マウスは未だ取扱いが容易であるが、より悪い予想結果を与える)。

【0058】

ワクチンの筋中対皮下投与

図12は、上記11価肺炎球菌PSコンジュゲート・ワクチンを皮下注射された幼いマウス(最初の注射時4週齢)対筋中注射されたヒトにおける、及び上記11価肺炎球菌PSコンジュゲート・ワクチンを筋中注射された幼いマウス(最初の注射時4週齢)対筋中注射されたヒトにおける、抗-肺炎球菌PS I G力価の比較を示す。

【0059】

上記ワクチンを、注射の間2週間をあけて3回投与した。血清を3回目の注射から2週間後に採取した。ELISAテストを、上記のように行った。見られるように、マウスにおける上記ワクチンの筋中注射は、上記モデルに対するさらな

る改良をもたらす。

【図面の簡単な説明】

【図1】

コスタ・リカの幼いヒトにおけるS B 4価P S - P Dを用いた血清型6 Bに関するオプソニン食菌作用力価と〔I g G〕の相関を示す。

【図2】

(血清型6 B, 14, 19 F、及び23 F、並びにリン酸アルミニウム・アジュバントを含む) 4価肺炎球菌P S - P Dワクチンの3回目の注射から1ヶ月後のコスタ・リカの幼児における幾何平均I g G濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図3】

リン酸アルミニウム・アジュバントとともに4価肺炎球菌P S - P Dワクチンの3回目の注射から1ヶ月後の幼いラットにおける幾何平均I g G濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図4】

同じくリン酸アルミニウム・アジュバントを含む11価肺炎球菌P S - P Dワクチンの3回目の注射から2週間後の幼いラットにおける幾何平均I g G濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図5】

同じくリン酸アルミニウム・アジュバントを含む11価肺炎球菌P S - P Dワクチンの2回目の注射から2週間後の成体ラットにおける幾何平均I g G濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図6】

同じくリン酸アルミニウム・アジュバントを含む11価肺炎球菌P S - P Dワクチンの3回目の注射から2週間後の幼いマウス(それらが2日齢時に最初の注射)における幾何平均I g G濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図7】

同じくリン酸アルミニウム・アジュバントを含む11価肺炎球菌P S - P Dワクチンの3回目の注射から2週間後の幼いマウス(それらが1週齢時に最初の注

射)における幾何平均 IgG 濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図8】

同じくリン酸アルミニウム・アジュバントを含む11価肺炎球菌PS-PDワクチンの3回目の注射から2週間後の幼いマウス(それらが2週齢時に最初の注射)における幾何平均 IgG 濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図9】

同じくリン酸アルミニウム・アジュバントを含む11価肺炎球菌PS-PDワクチンの3回目の注射から2週間後の幼いマウス(それらが4週齢時に最初の注射)における幾何平均 IgG 濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図10】

同じくリン酸アルミニウム・アジュバントを含む11価肺炎球菌PS-PDワクチンの3回目の注射から2週間後の若いマウス(それらが8週齢時に最初の注射)における幾何平均 IgG 濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図11】

リン酸アルミニウム・アジュバントを含む4価肺炎球菌PS-PDワクチンの3回目の注射から1ヶ月後の幼いアカゲザルにおける幾何平均 IgG 濃度を示す。バーは、95%信頼区間を示す。

【図12】

皮下(SC)で肺炎球菌PSコンジュゲート・ワクチンを注射された幼いマウス(最初の注射時4週齢)対筋中(IM)注射されたヒトにおける、及び筋中で肺炎球菌PSコンジュゲート・ワクチンを注射された幼いマウス(最初の注射時4週齢)対筋中注射されたヒトにおける、抗-肺炎球菌PS IgG力価の比較を表す。上記ワクチンを、注射の間2週間をあけて3回投与した。血清を、3回目の注射から2週間後に採取した。ELISAテストを、実施例に記載したように行った。

【図1】

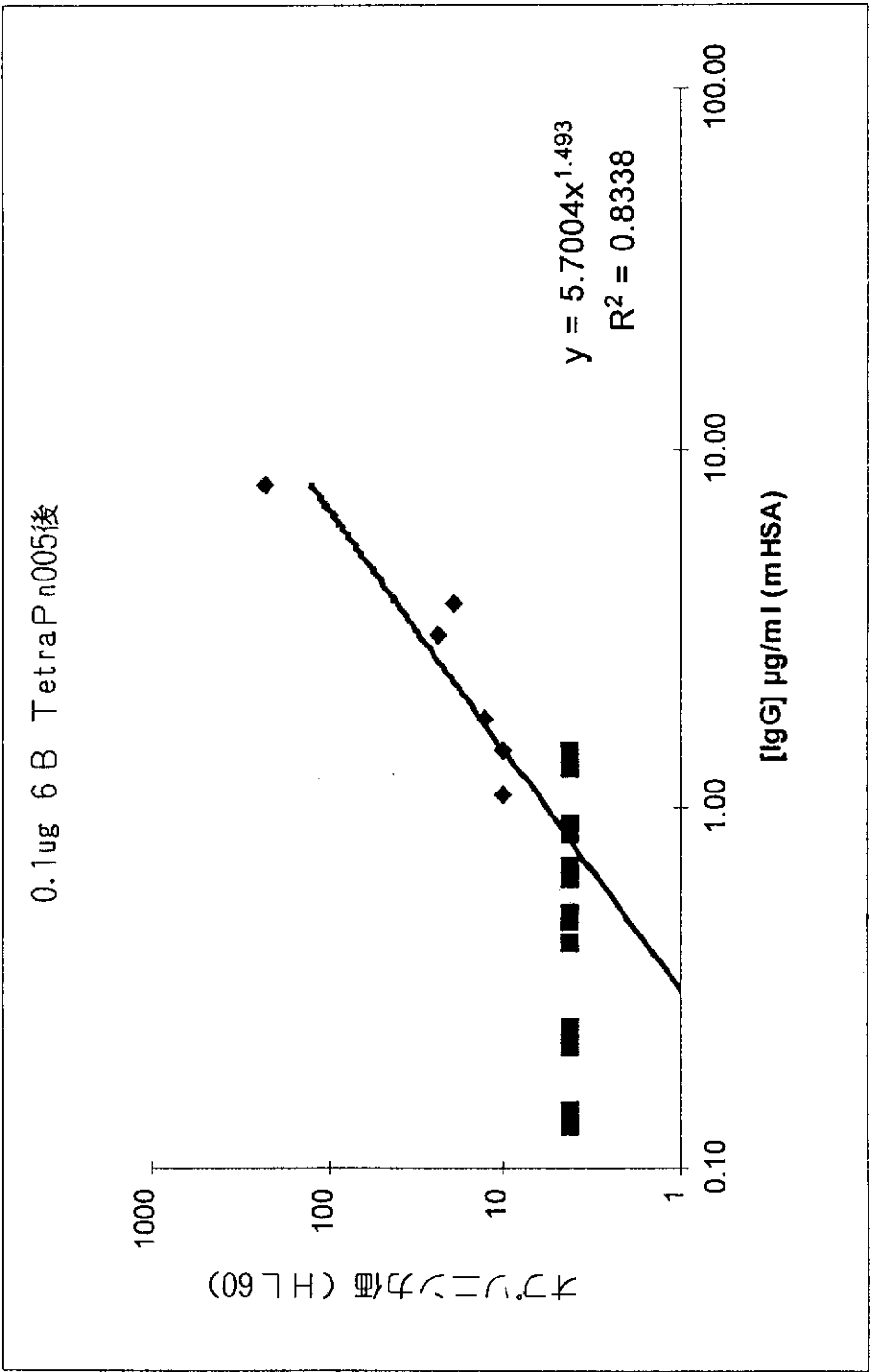


Figure 1

【図1 (続き)】

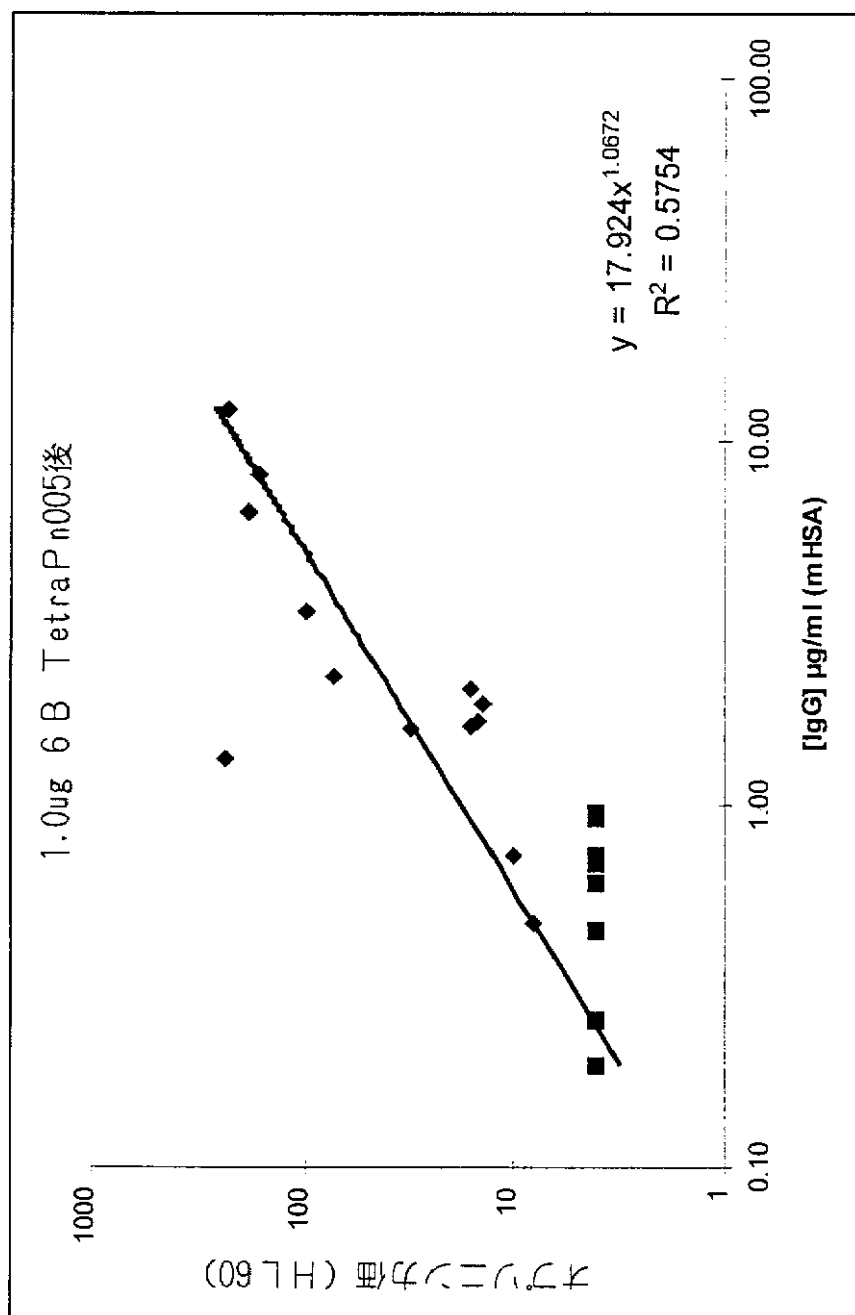


Figure 1 (続き)

【図1（続き）】

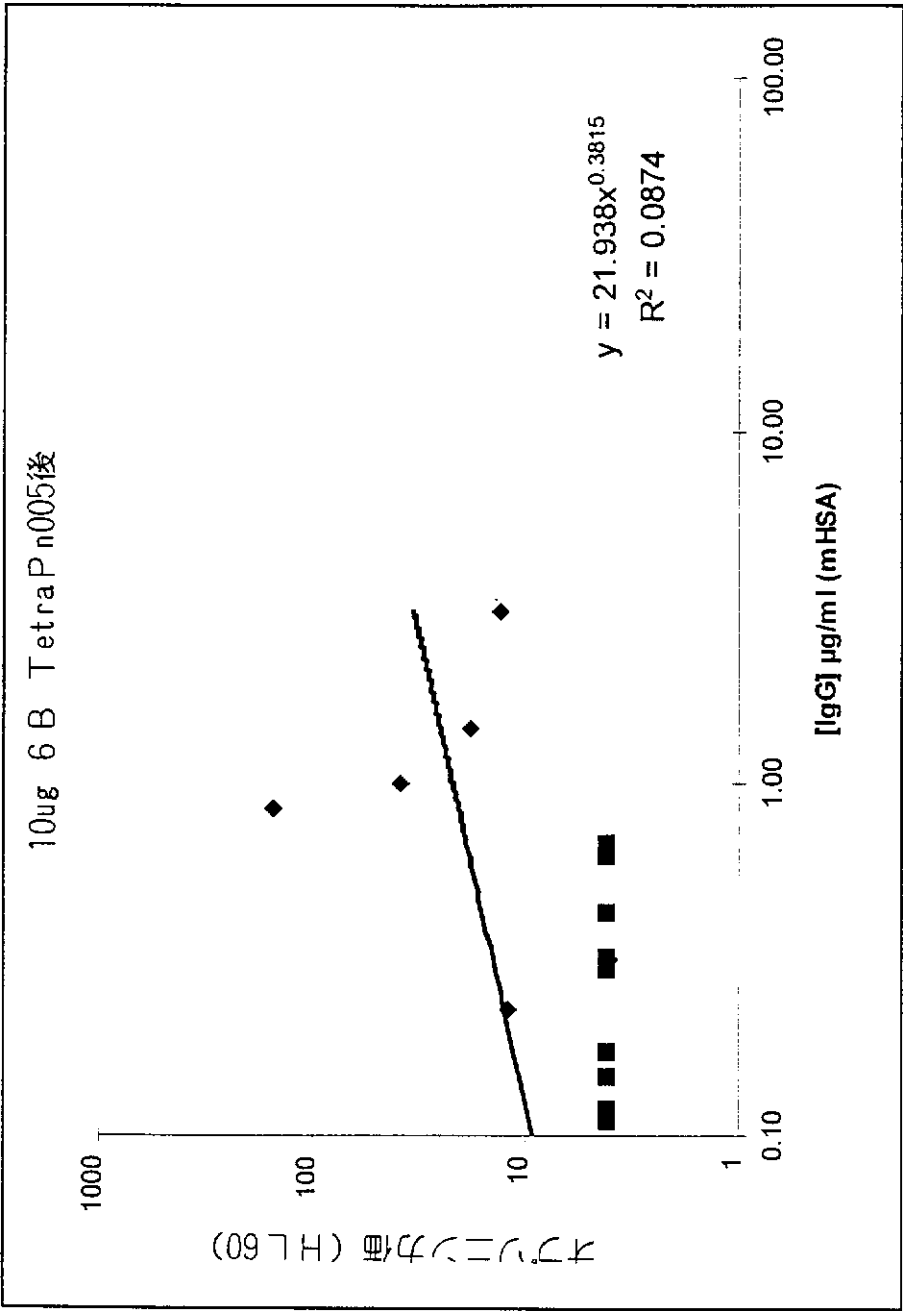
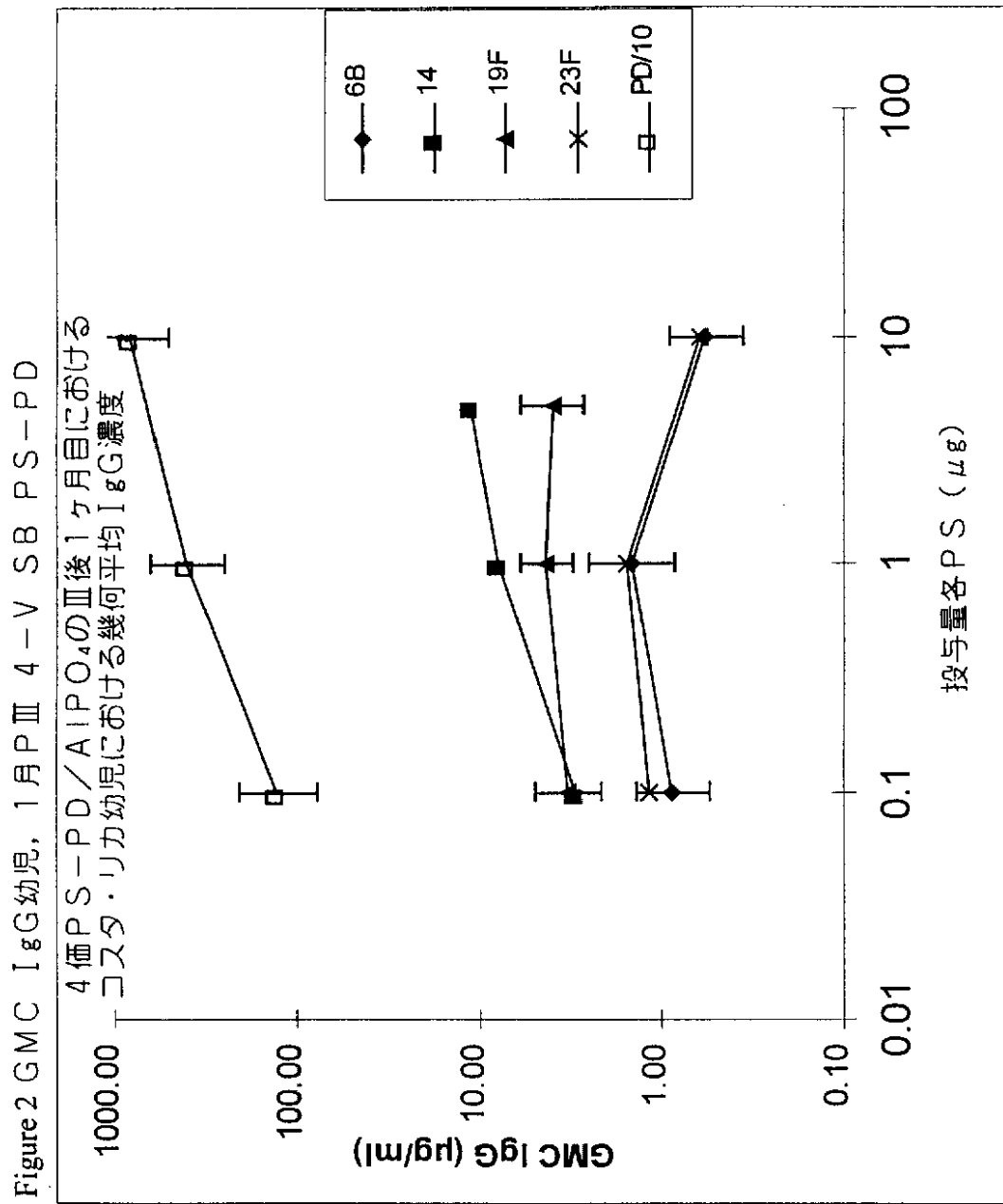
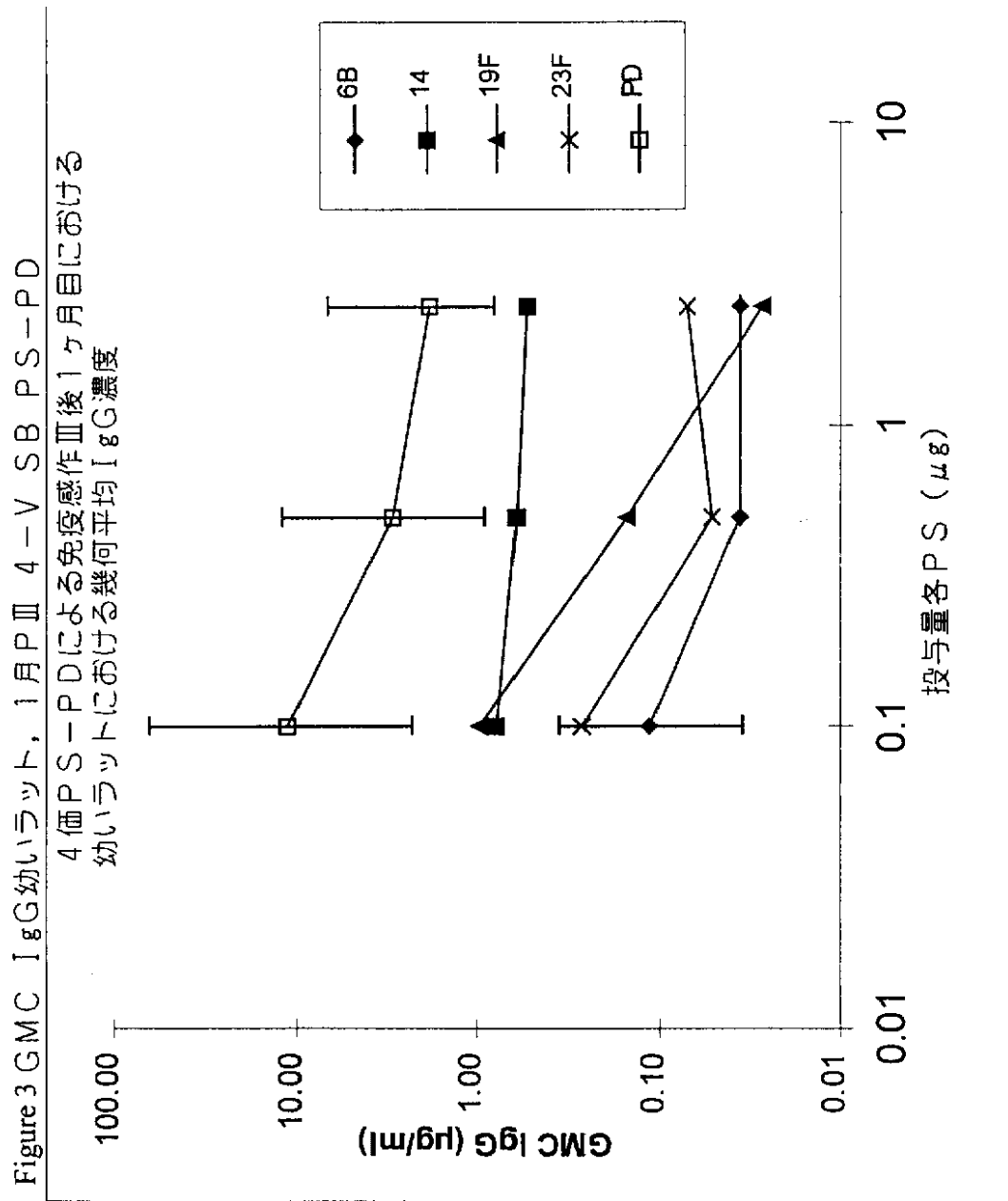


Figure 1（続き）

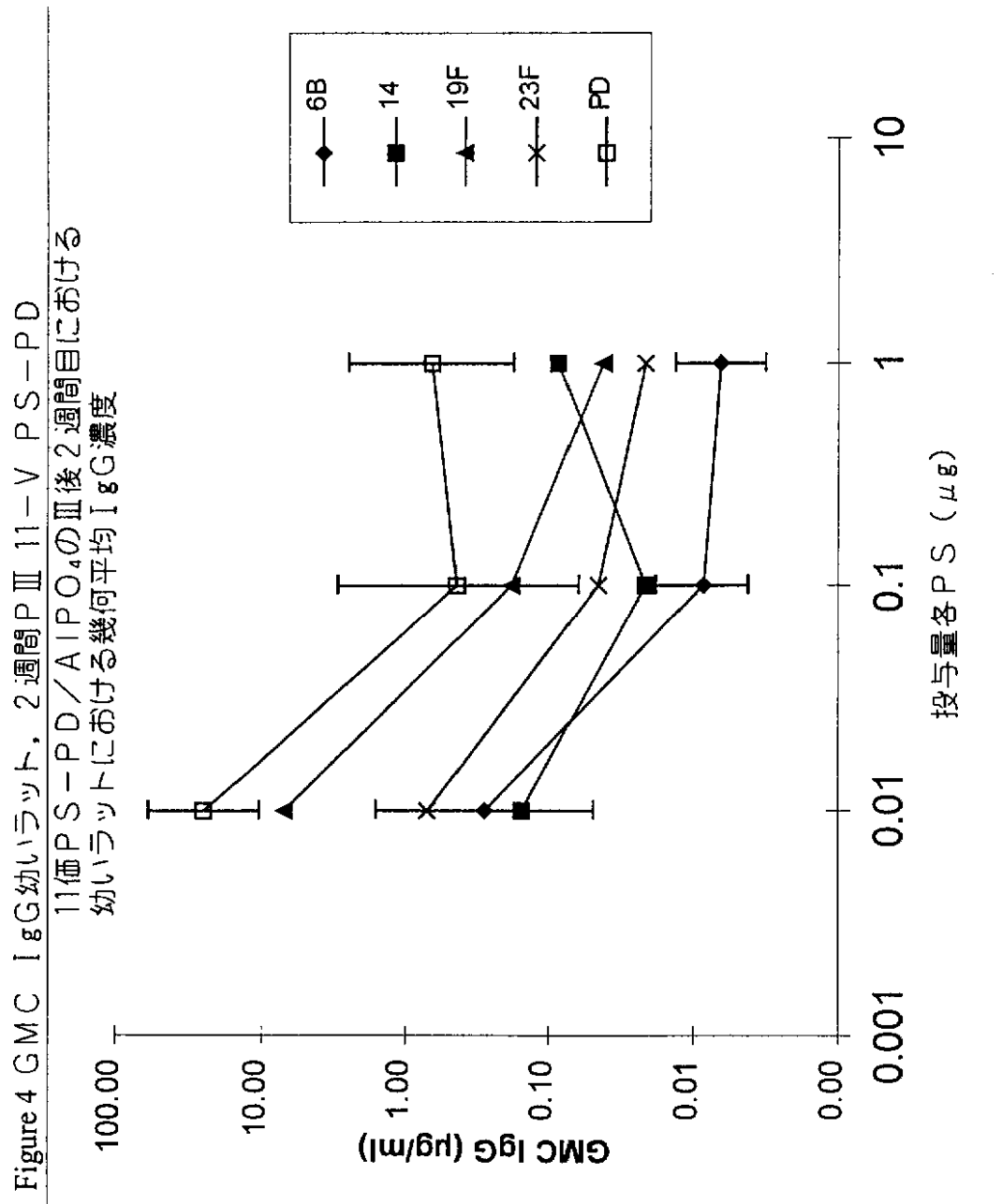
【図2】



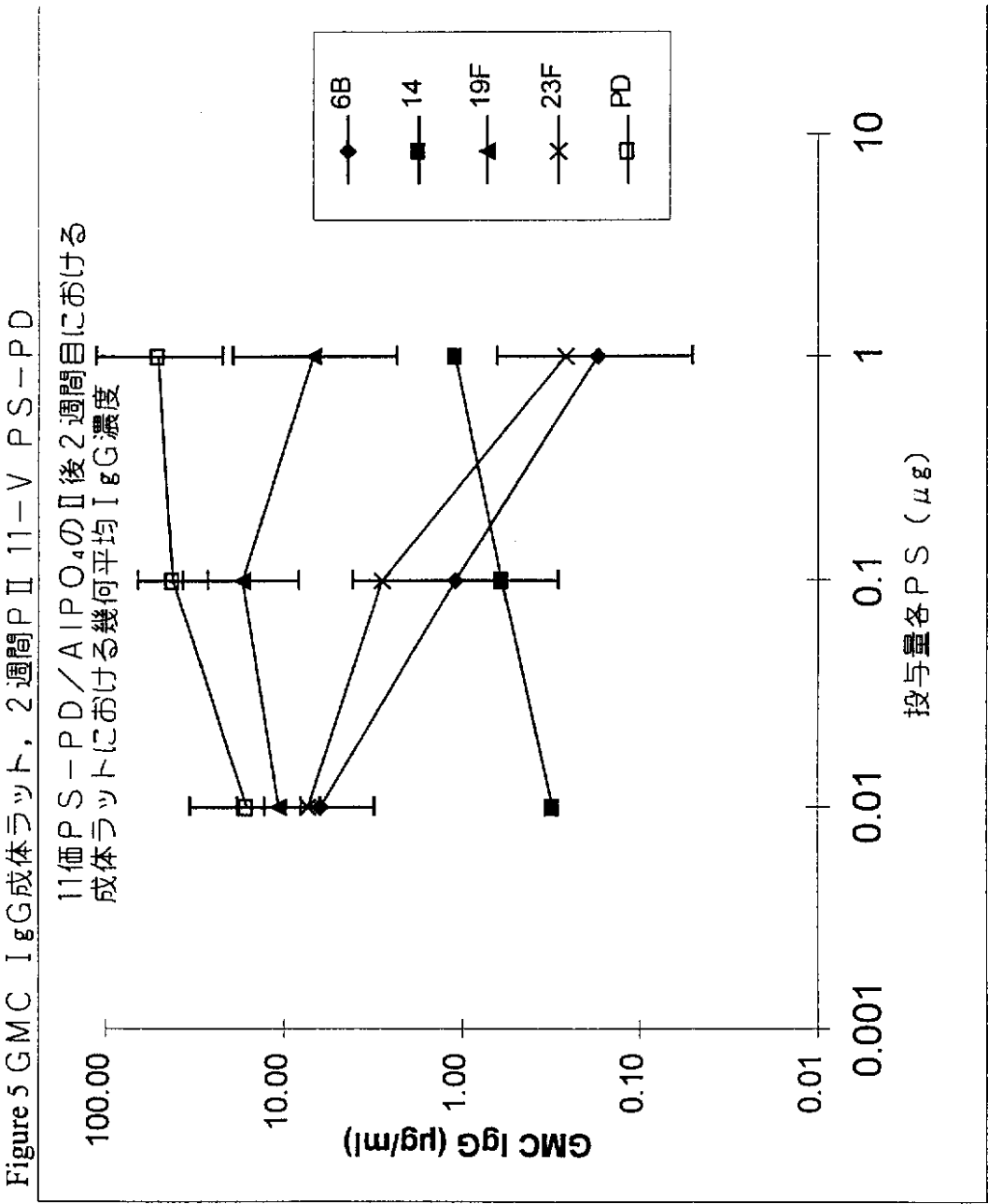
【図3】



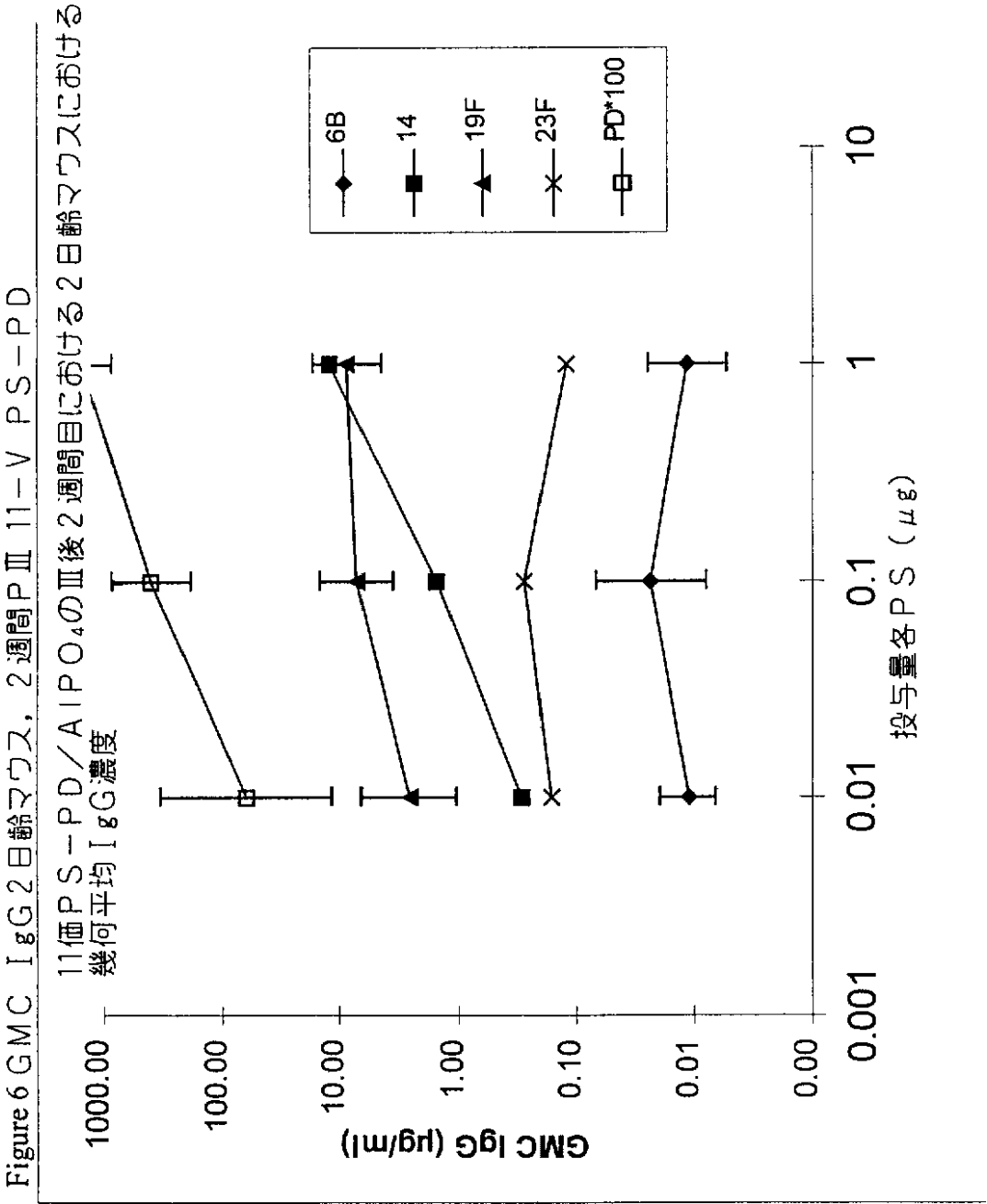
【図4】



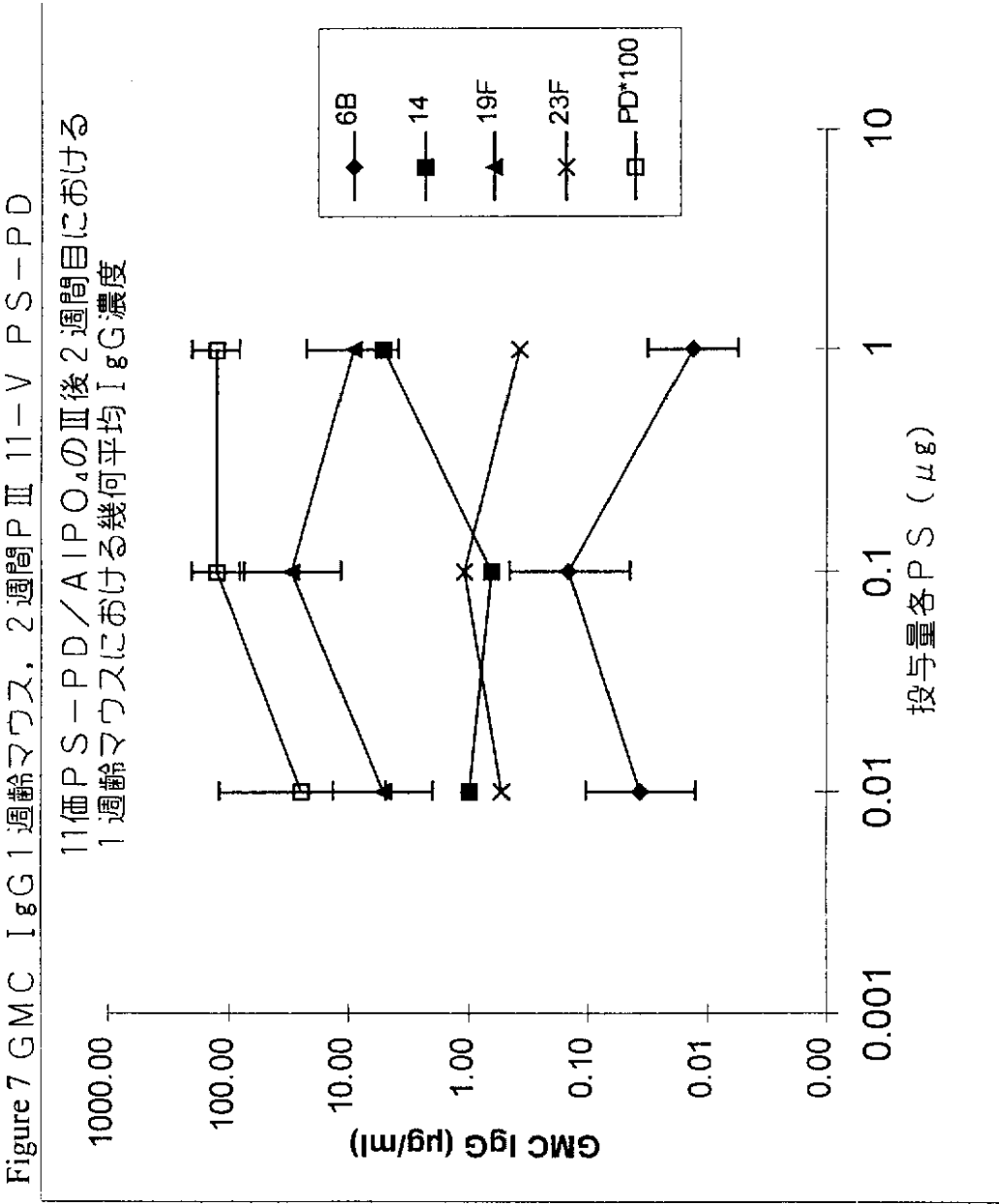
【図5】



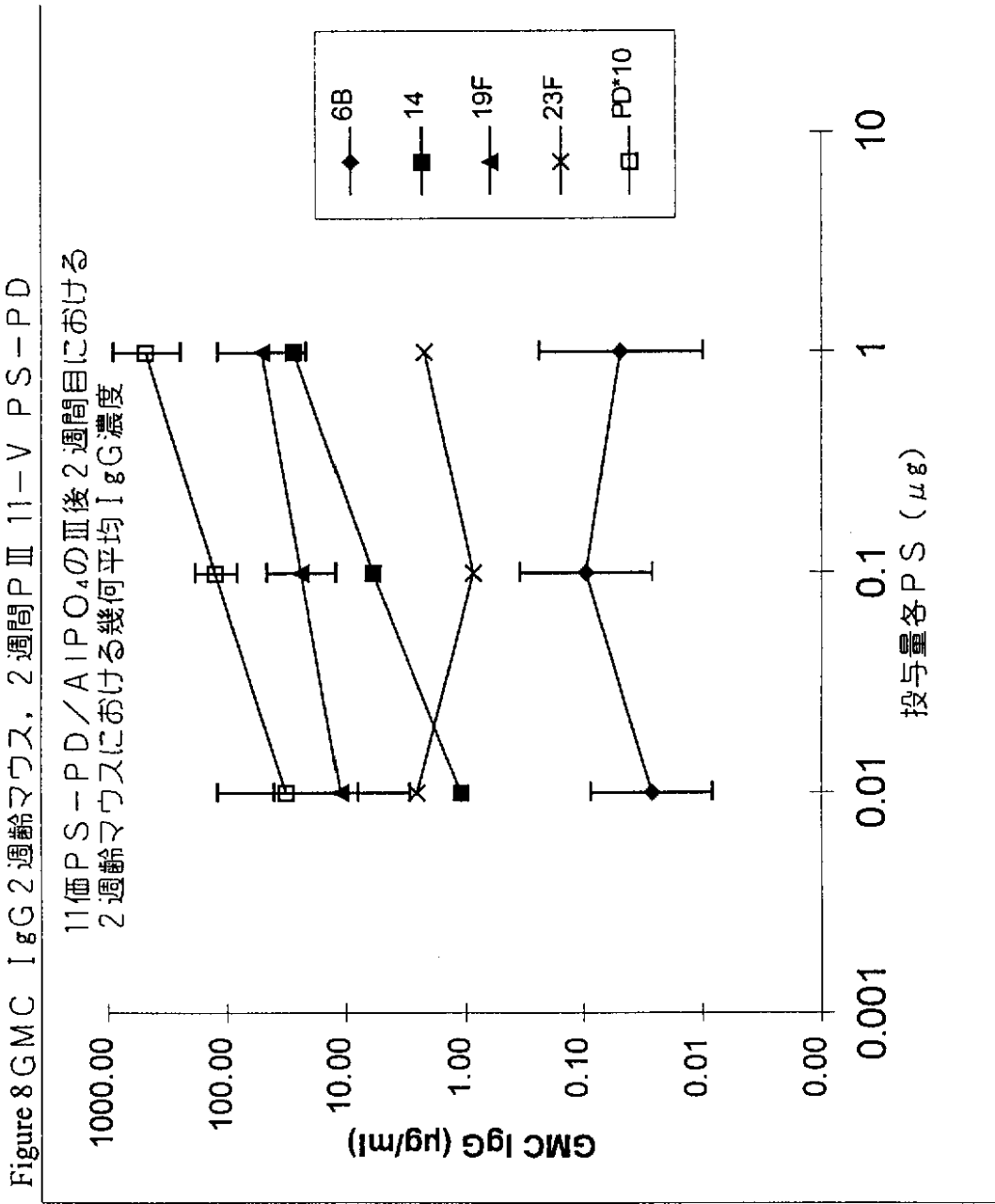
【図6】



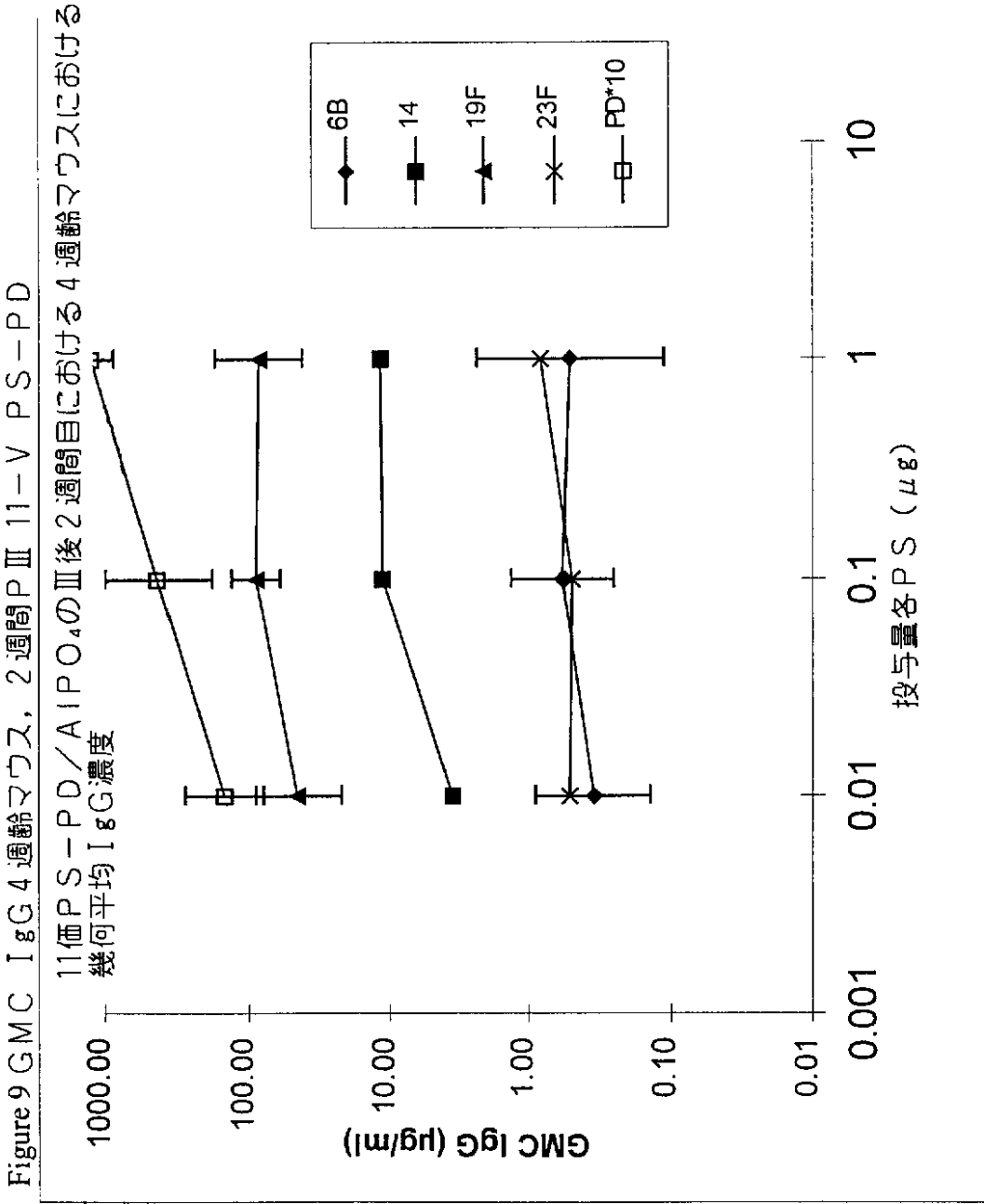
【図7】



【図8】



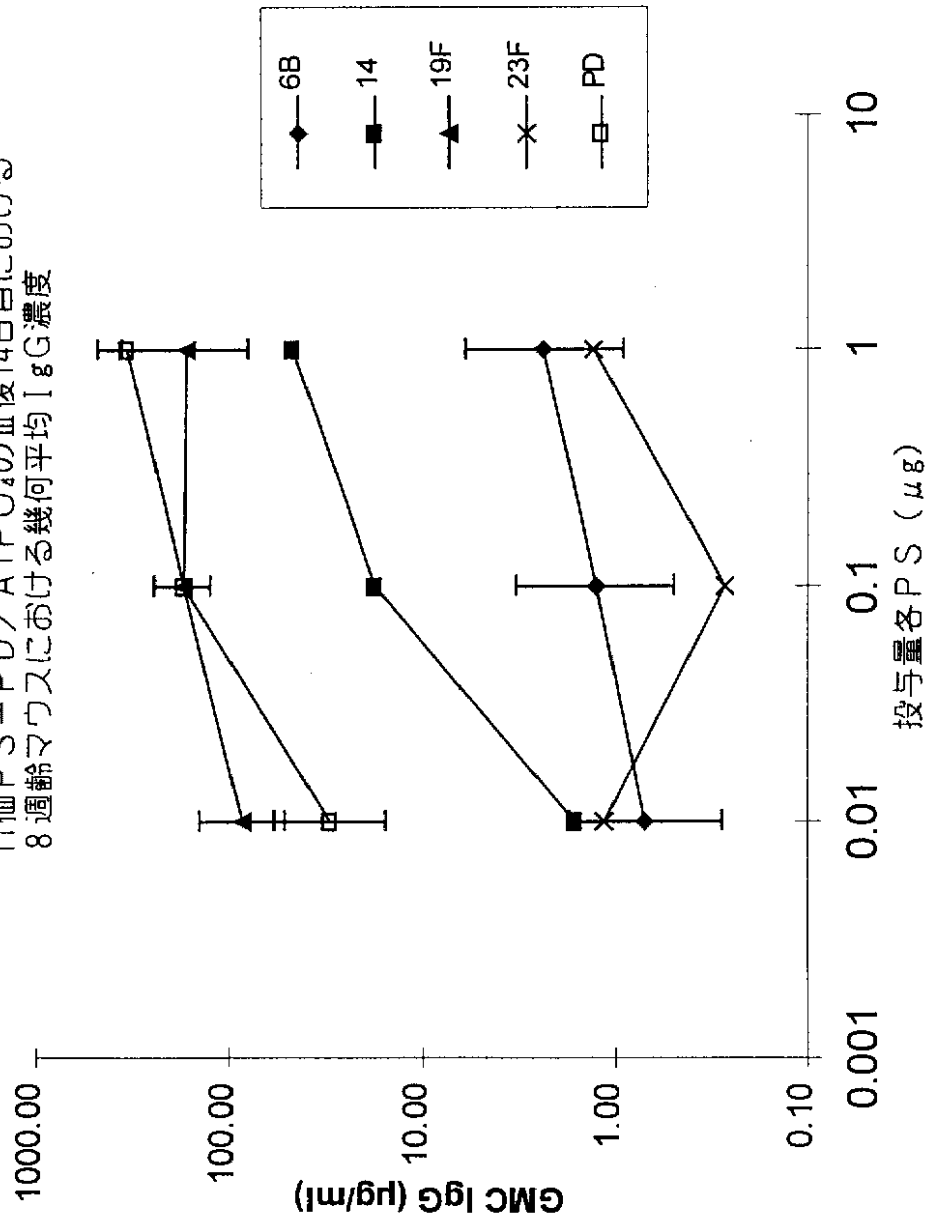
【図9】



【図10】

Figure 10 GMC IgG 8週齢マウス, 2週間PⅢ 11-V PS-PD

11価PS-PD/AIPO₄のⅢ後14日目における
8週齢マウスにおける幾何平均IgG濃度



【図11】

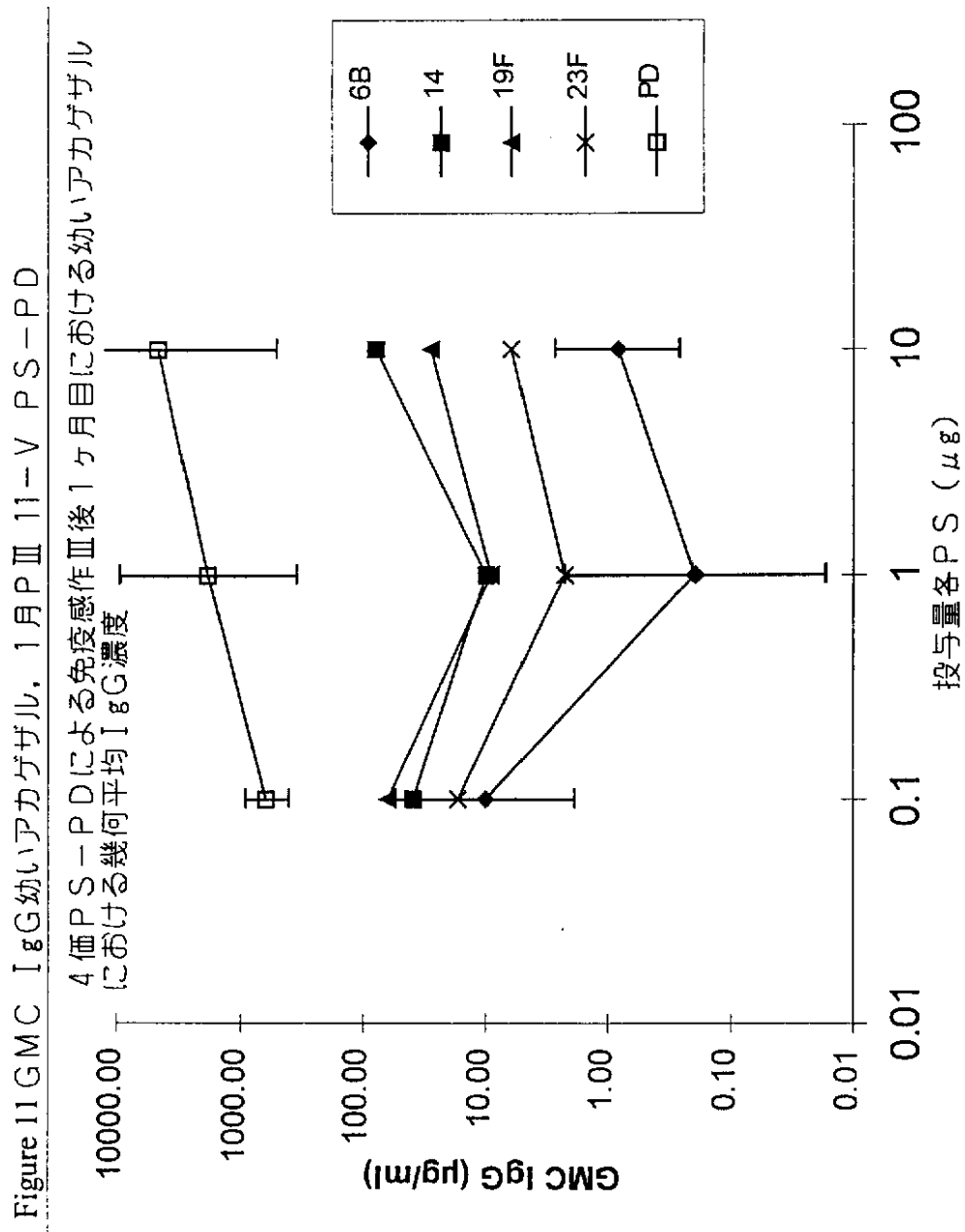
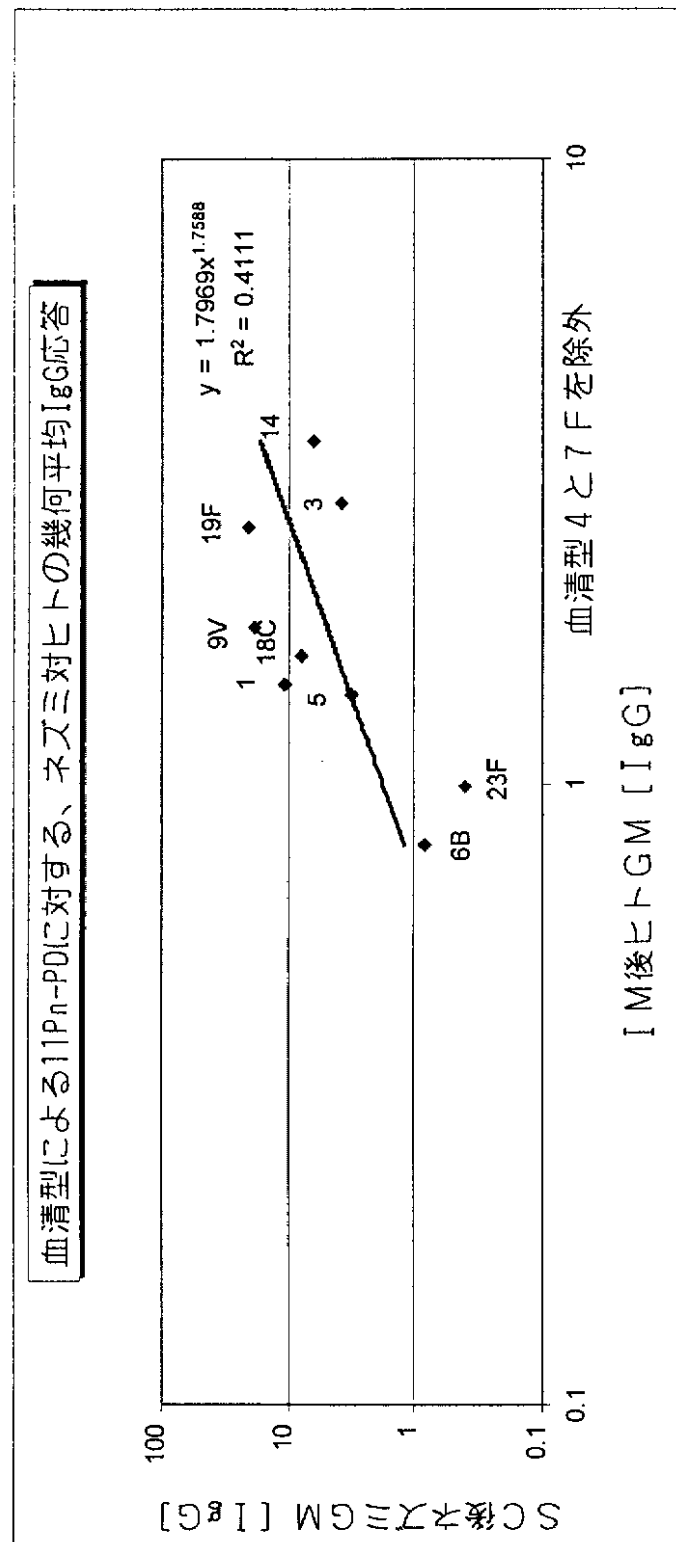
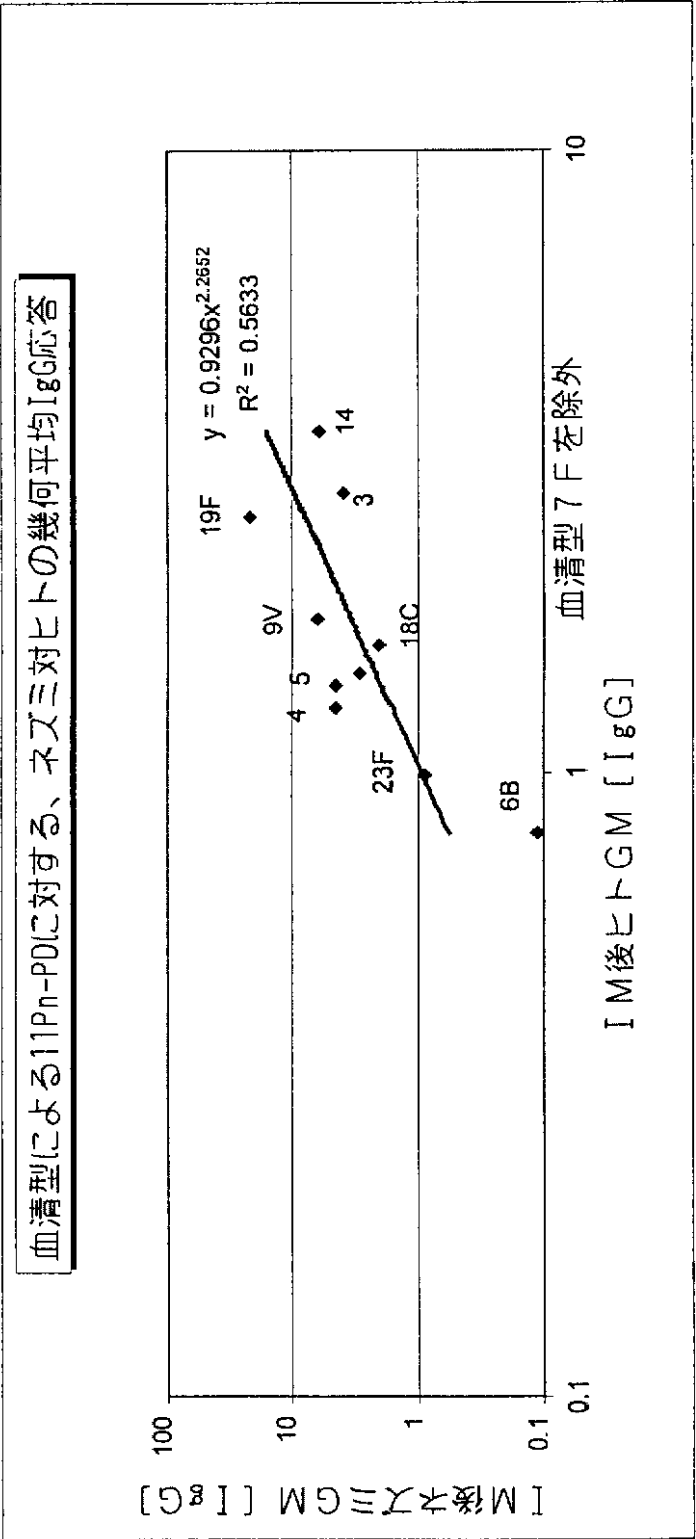


Figure 12 免疫化経路に従って11P_n-PDにより誘導されたマウスとヒトにおける幾何平均IgG濃度の比較



【図12-1】

Figure 12 (続き)



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/EP 00/10733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/48 A61K49/00		
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) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BIOSIS, CHEM ABS Data, EPO-Internal, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 604 108 A (BECKER ROBERT S ET AL) 18 February 1997 (1997-02-18) cited in the application claims	1-17
P, X	WO 00 56358 A (DESMONS PIERRE MICHEL ;PRIEELS JEAN PAUL (BE); SMITHKLINE BEECHAM) 28 September 2000 (2000-09-28) cited in the application claims 1-8, 15; example 6 -/-	1, 18-26
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document 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
7 December 2001		08/01/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No.

PCT/EP 00/10733

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MICHON, FRANCIS ET AL: "Multivalent pneumococcal capsular polysaccharide conjugate vaccines employing genetically detoxified pneumolysin as a carrier protein" VACCINE (1998), 16(18), 1732-1741 , XP001041691 abstract; table 1	1-26
X	AKKOYUNLU M ET AL: "The acylated form of protein D of Haemophilus influenzae is more immunogenic than the nonacylated form and elicits an adjuvant effect when it is used as a carrier conjugated to polyribosyl ribitol phosphate." INFECTION AND IMMUNITY, (1997 DEC) 65 (12) 5010-6. XP001041693 abstract; table 3	1-26
X	SCHNEERSON R ET AL: "Serum antibody responses of juvenile and infant rhesus monkeys injected with Haemophilus influenzae type b and pneumococcus type 6A capsular polysaccharide-protein conjugates." INFECTION AND IMMUNITY, (1984 SEP) 45 (3) 582-91. XP001041692 abstract; tables 1-3 page 5010, column 1, paragraph 1; table 3	1-17
X	ROMERO-STEINER, SANDRA ET AL: "Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against Streptococcus pneumoniae using differentiated HL-60 cells" CLIN. DIAGN. LAB. IMMUNOL. (1997), 4(4), 415-422 , XP001041731 table 1	1-17
X	WO 99 33488 A (DALEMANS WILFRIED L J ;PRIEELS JEAN PAUL (BE); SMITHKLINE BEECHAM) 8 July 1999 (1999-07-08) page 12; claims; example 2	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No.

PCT/EP 00/10733

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GUPTA, RAJESH K. ET AL: "Evaluation of a guinea pig model to assess interference in the immunogenicity of different components of a combination vaccine comprising diphtheria, tetanus and acellular pertussis (DTaP) vaccine and Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugate vaccine" BIOLOGICALS (1999), 27(2), 167-176 , XP001041727 abstract	1-17
X	DAUM, ROBERT S. ET AL: "Infant immunization with pneumococcal CRM197 vaccines: effect of saccharide size on immunogenicity and interactions with simultaneously administered vaccines" J. INFECT. DIS. (1997), 176(2), 445-455 , XP001041718 abstract	18-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Inter-
 national Application No
 PCT/EP 00/10733

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5604108	A	18-02-1997	NONE	
WO 0056358	A	28-09-2000	AU 3291900 A	09-10-2000
			AU 3430700 A	09-10-2000
			AU 3813600 A	09-10-2000
			WO 0056358 A2	28-09-2000
			WO 0056359 A2	28-09-2000
			WO 0056360 A2	28-09-2000
			AU 4552500 A	02-11-2000
			AU 5523300 A	02-11-2000
			WO 0062801 A2	26-10-2000
			WO 0062802 A2	26-10-2000
WO 9933488	A	08-07-1999	AU 736099 B2	26-07-2001
			AU 2419099 A	19-07-1999
			AU 729336 B2	01-02-2001
			AU 2419199 A	19-07-1999
			BR 9814483 A	10-10-2000
			BR 9814487 A	10-10-2000
			CN 1284884 T	21-02-2001
			CN 1284885 T	21-02-2001
			WO 9933488 A2	08-07-1999
			WO 9933868 A2	08-07-1999
			EP 1039930 A2	04-10-2000
			EP 1040123 A2	04-10-2000
			HU 0100526 A2	28-06-2001
			NO 20003302 A	18-08-2000
			NO 20003303 A	04-08-2000
			PL 341698 A1	23-04-2001
			PL 341761 A1	07-05-2001
			TR 200001835 T2	21-12-2000
			TR 200001946 T2	21-11-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト [*] (参考)
A 6 1 K 47/48		A 6 1 K 47/48	
A 6 1 P 11/00		A 6 1 P 11/00	
31/00		31/00	
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	N
(81)指定国	E P (A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E) , O A (B F , B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L , M R , N E , S N , T D , T G) , A P (G H , G M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W) , E A (A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U , T J , T M) , A E , A G , A L , A M , A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , B Z , C A , C H , C N , C R , C U , C Z , D E , D K , D M , D Z , E E , E S , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M A , M D , M G , M K , M N , M W , M X , M Z , N O , N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , T Z , U A , U G , U S , U Z , V N , Y U , Z A , Z W		
(72)発明者	プールマン, ジャン ベルギー国, ベー - 1330 リクサンサー ル, リュ ドゥ ランスティテュ 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	スラウイ, モンセ モアメ ベルギー国, ベー - 1330 リクサンサー ル, リュ ドゥ ランスティテュ 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		
F タ-ム(参考)	4C076 EE59 FF63 4C085 AA03 AA04 AA38 BA10 BA14 BA18 BA24 BA38 CC07 FF18 GG01		

专利名称(译)	新方法		
公开(公告)号	JP2003512440A	公开(公告)日	2003-04-02
申请号	JP2001532807	申请日	2000-10-27
[标]申请(专利权)人(译)	史克必成生物兴业ANONYME		
申请(专利权)人(译)	史克必成生物兴业ANONYME		
[标]发明人	ラフェリエールクレアントニージョゼフ プールマンジャン スラウイモンセモアメ		
发明人	ラフェリエール,クレ アントニー ジョゼフ プールマン,ジャン スラウイ,モンセ モアメ		
IPC分类号	G01N33/53 A61K39/00 A61K39/09 A61K39/102 A61K39/112 A61K39/116 A61K47/48 A61P11/00 A61P31/00 G01N33/50		
CPC分类号	A61K39/092 A61K47/646 A61K2039/545 A61K2039/6068 A61P11/00 G01N33/5088 G01N2400/10 Y02A50/484		
FI分类号	A61K39/00.G A61K39/09 A61K39/102 A61K39/112 A61K39/116 A61K47/48 A61P11/00 A61P31/00 G01N33/53.N		
F-TERM分类号	4C076/EE59 4C076/FF63 4C085/AA03 4C085/AA04 4C085/AA38 4C085/BA10 4C085/BA14 4C085 /BA18 4C085/BA24 4C085/BA38 4C085/CC07 4C085/FF18 4C085/GG01		
优先权	1999025559 1999-10-28 GB		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及在动物模型中测试疫苗反应以获得有关人类对相同疫苗原反应的信息的方法领域。 本发明是一种测量人对包含免疫原性载体蛋白和细菌多糖的多糖缀合疫苗的剂量反应的方法，其包括对幼小的动物施用恒定剂量的缀合疫苗。 提供一种测量动物对细菌多糖的免疫反应作为人类免疫反应的量度的方法。 还提供了在上述模型中施用疫苗的优选方法，待测疫苗的剂量，剂量之间的时间，血清收获的时间，测量免疫应答的方法以及所用幼小动物的类型（和年龄）。 要做。