

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年6月14日 (2018.6.14)

【公表番号】特表2017-513956(P2017-513956A)

【公表日】平成29年6月1日 (2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2017-507919(P2017-507919)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/44 (2017.01)

A 6 1 K 47/28 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 39/145 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 39/295 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 47/44

A 6 1 K 47/28

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 39/145

A 6 1 P 31/16

A 6 1 K 39/295

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 9/10

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月23日 (2018.4.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

核酸ワクチンであって、抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含み、カチオン性脂質約 20 ～ 60 % : 非カチオン性脂質 5 ～ 25 % : ステロール約 25 ～ 55 % : 及び PEG 修飾脂質約 0.5 ～ 15 % のモル比を有する脂質ナノ粒子内に製剤化され、該抗原性ポリペプチドが感染因子から誘導され、該カチオン性脂質がイオン性のカチオン性脂質である、前記核酸ワクチン。

【請求項 2】

前記非カチオン性脂質が中性脂質である、請求項 1 に記載のワクチン。

【請求項 3】

前記ステロールがコレステロールである、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載のワクチン。

【請求項 4】

前記 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドが、少なくとも 1 つの化学修飾を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 5】

前記感染因子が、インフルエンザ A 型またはインフルエンザ B 型またはこれらの組み合わせの株である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 6】

前記抗原性ポリペプチドが、ヘマグルチニンタンパク質またはその断片をコードする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 7】

前記ヘマグルチニンタンパク質が、
a) 頭部ドメイン (HA1) の一部、
b) 細胞質ドメインの一部、及び / または
c) 膜貫通ドメインの一部
 を含む、請求項 6 に記載のワクチン。

【請求項 8】

前記感染因子が、H1N1、H3N2、H7N9 及び H10N8 からなる群から選択されるウイルスである、請求項 1 に記載のワクチン。

【請求項 9】

前記化学修飾が、シュードウリジン、N1 - メチルシュードウリジン、2 - チオウリジン、4' - チオウリジン、5 - メチルシトシン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、2 - チオ - 5 - アザ - ウリジン、2 - チオ - ジヒドロシュードウリジン、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - シュードウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオシュードウリジン、4 - メトキシ - シュードウリジン、4 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、4 - チオ - シュードウリジン、5 - アザ - ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、5 - メトキシウリジン及び 2' - O - メチルウリジンからなる群から選択される、請求項 4 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 10】

前記脂質ナノ粒子が
a) 50 ~ 200 nm の平均直径、
b) 0.4 未満の多分散値、または
c) 中性 pH において中性の正味電荷
 を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 11】

核酸ワクチンであって、第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含み、該オープンリーディングフレーム内のウラシルの少なくとも 80 % が化学修飾を有し、該ワクチンが、脂質ナノ粒子内に製剤化される、前記ワクチン。

【請求項 12】

前記オープンリーディングフレーム内のウラシルの 100 % が化学修飾を有する、及び / または
前記化学修飾が N1 - メチルシュードウリジンである、請求項 11 に記載のワクチン。

【請求項 13】

前記 RNA ポリヌクレオチドが、配列番号 2459 ~ 2621 と少なくとも 80 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む。請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

チン。

【請求項 1 4】

前記 RNA ポリヌクレオチドが、配列番号 2 2 5 4、2 2 5 9、2 1 9 2、2 2 0 0、2 0 4 6、2 1 1 9、2 0 5 4、2 1 2 7 または 2 6 2 4 と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 1 5】

前記 RNA ポリヌクレオチドが、配列番号 2 2 5 4、2 2 5 9、2 1 9 2、2 2 0 0、2 0 4 6、2 1 1 9、2 0 5 4、2 1 2 7 または 2 6 2 4 のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 1 6】

配列番号 2 6 2 4 を含む核酸。

【請求項 1 7】

対象において抗原特異的な免疫応答を誘発する方法に使用するための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のワクチンであって、前記方法が、前記ワクチンを有効量で対象に投与し、抗原特異的な免疫応答を生じさせることを含む、前記ワクチン。

【請求項 1 8】

インフルエンザウイルス感染の予防または治療の方法において使用するための請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のワクチンであって、前記方法は、対象に前記ワクチンを投与することを含む、前記ワクチン。

【請求項 1 9】

対象へのワクチン接種方法に使用するための核酸ワクチンであって、前記核酸ワクチンが、第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する第 1 の RNA ポリヌクレオチドを含み、前記 RNA ポリヌクレオチドが安定化要素を含まず、更にアジュバントがワクチンと共製剤化または共投与されない、前記核酸ワクチン。

【請求項 2 0】

個体または個体集団においてインフルエンザ株に対する抗原記憶を形成、維持または修復する方法に使用するための抗原記憶ブースター核酸ワクチンであって、前記抗原記憶ブースター核酸ワクチンが、(a) 少なくとも 1 つの RNA ポリヌクレオチドであって、少なくとも 1 つの化学修飾及び 2 つ以上のコドン最適化されたオープンリーディングフレームを含み、前記オープンリーディングフレームは一連の参照抗原性ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチドと、(b) 任意で薬学的に許容される担体または賦形剤とを含み、更に前記方法が、前記個体または集団に前記抗原記憶ブースター核酸ワクチンを投与することを含む、前記抗原記憶ブースター核酸ワクチン。

【請求項 2 1】

対象へのワクチン接種方法に使用するための核酸ワクチンであって、前記核酸ワクチンが第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する第 1 の RNA ポリヌクレオチドを含み、更に前記方法が、前記核酸ワクチンの単回用量 $25 \text{ ug} / \text{kg} \sim 400 \text{ ug} / \text{kg}$ を有効量で前記対象に投与して、前記対象にワクチン接種することを含む、前記核酸ワクチン。

【請求項 2 2】

核酸ワクチンであって、ヘマグルチニンタンパク質断片をコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含み、前記ヘマグルチニンタンパク質が、頭部ドメイン (H A 1)、細胞質ドメインまたは膜貫通ドメインのうち、少なくとも 1 つの一部のみを含む、前記核酸ワクチン。

【請求項 2 3】

前記ヘマグルチニンタンパク質が、H 1、H 2、H 3、H 4、H 5、H 6、H 7、H 8、H 9、H 1 0、H 1 1、H 1 2、H 1 3、H 1 4、H 1 5、H 1 6、H 1 7、H 1 8 である、請求項 2 2 に記載のワクチン。

【請求項 2 4】

前記ワクチンが、脂質ナノ粒子内部に製剤化される、請求項 2 2 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 2 5】

前記ポリヌクレオチドが、少なくとも 1 つの 5' 末端キャップ及び少なくとも 1 つの化学修飾を含む、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

【請求項 2 6】

核酸ワクチンであって、

H 1、H 7 及び H 1 0 から選択されるヘマグルチニンタンパク質をコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチド及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含み、該ヘマグルチニンタンパク質がインフルエンザ A 型ウイルスの株から誘導され、該 RNA ポリヌクレオチドが化学修飾を含み、該核酸ワクチンが脂質ナノ粒子内に製剤化され、該脂質ナノ粒子がイオン性のカチオン性脂質約 2 0 ~ 6 0 モル %；非カチオン性脂質約 5 ~ 2 5 モル %；ステロール約 2 5 ~ 5 5 モル %；及び P E G 修飾脂質約 0 . 5 ~ 1 5 モル % を有する、前記ワクチン。

【請求項 2 7】

核酸免疫原性組成物であって、

H 1、H 7 及び H 1 0 から選択されるヘマグルチニンタンパク質をコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチド及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含み、該ヘマグルチニンタンパク質がインフルエンザ A 型ウイルスの株から誘導され、該 RNA ポリヌクレオチドが化学修飾を含み、該核酸免疫原性組成物が脂質ナノ粒子内に製剤化され、該脂質ナノ粒子がイオン性のカチオン性脂質約 2 0 ~ 6 0 モル %；非カチオン性脂質約 5 ~ 2 5 モル %；ステロール約 2 5 ~ 5 5 モル %；及び P E G 修飾脂質約 0 . 5 ~ 1 5 モル % を有する、前記核酸免疫原性組成物。

【請求項 2 8】

対象へのワクチン接種に使用するための核酸ワクチンであって、該核酸ワクチンは、感染因子から誘導される抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを含む 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含み、

i) 該 RNA ポリヌクレオチドが安定化要素を含まないか、または該核酸ワクチンがアジュバントと共製剤化または共投与されない、及び

i i) イオン性のカチオン性脂質約 2 0 ~ 6 0 %；非カチオン性脂質約 5 ~ 2 5 %；ステロール約 2 5 ~ 5 5 %；及び P E G 修飾脂質約 0 . 5 ~ 1 5 % のモル比を有するカチオン性脂質ナノ粒子内に製剤化されており、

該核酸ワクチンは、感染因子から誘導される抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを含む 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含む参照核酸ワクチンであって、

i) 該 RNA ポリヌクレオチドが安定化要素を含むか、または該核酸ワクチンがアジュバントと共製剤化または共投与される、及び

i i) イオン性のカチオン性脂質約 2 0 ~ 6 0 %；非カチオン性脂質約 5 ~ 2 5 %；ステロール約 2 5 ~ 5 5 %；及び P E G 修飾脂質約 0 . 5 ~ 1 5 % のモル比を有するカチオン性脂質ナノ粒子内に製剤化されていない、参照核酸ワクチン

によって誘発される抗体力価よりも長く持続する抗体力価を有する免疫応答を誘発する、前記核酸ワクチン。

【請求項 2 9】

対象へのワクチン接種に使用するための核酸ワクチンであって、該核酸ワクチンは、感染因子から誘導される抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを含む 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含み、

i) 該 RNA ポリヌクレオチドが安定化要素を含まないか、または該核酸ワクチンがアジュバントと共製剤化または共投与されない、及び

i i) イオン性のカチオン性脂質約 2 0 ~ 6 0 %；非カチオン性脂質約 5 ~ 2 5 %；ステロール約 2 5 ~ 5 5 %；及び P E G 修飾脂質約 0 . 5 ~ 1 5 % のモル比を有するカチオ

ン性脂質ナノ粒子内に製剤化されており、

該核酸ワクチンの投与後に該対象において生じる抗原発現レベルは、感染因子から誘導される抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを含む１つ以上のRNAポリヌクレオチドを含む参照核酸ワクチンであって、

i) 該RNAポリヌクレオチドが安定化要素を含むか、または該核酸ワクチンがアジュバントと共製剤化または共投与される、及び

ii) イオン性のカチオン性脂質約20～60%；非カチオン性脂質約5～25%；ステロール約25～55%；及びPEG修飾脂質約0.5～15%のモル比を有するカチオン性脂質ナノ粒子内に製剤化されていない、参照核酸ワクチン

により生じる抗原発現レベルを上回る、

前記核酸ワクチン。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0059】

前述の及び他の目的、特長及び利点は、添付の図面に示されるような本発明の具体的な実施形態に関する以下の説明から明らかとなるであろう。図面では、それぞれの図を通じて同一参照符号は同じ部分を指す。図面は必ずしも縮尺に従っておらず、むしろ本発明の様々な実施形態の原理を図解することに重点が置かれている。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

核酸ワクチンであって、抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する１つ以上のRNAポリヌクレオチドを含み、カチオン性脂質約20～60%；非カチオン性脂質5～25%；ステロール約25～55%；及びPEG修飾脂質約0.5～15%のモル比を有するカチオン性脂質ナノ粒子内に製剤化される、前記核酸ワクチン。

(項目2)

前記カチオン性脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質、PEG修飾脂質、ステロール及び非カチオン性脂質を含む、項目1に記載のワクチン。

(項目3)

前記カチオン性脂質が、2,2-ジリノレイル-4-ジメチルアミノエチル-[1,3]-ジオキソラン(DLin-KC2-DMA)、ジリノレイル-メチル-4-ジメチルアミノブチレート(DLin-MC3-DMA)及びジ((Z)-ノン-2-エン-1-イル)9-(4-(ジメチルアミノ)ブタノイル)オキシ)ヘプタデカン二酸(L319)からなる群から選択される、項目2に記載のワクチン。

(項目4)

前記カチオン性脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質約20～60%；非カチオン性脂質約5～25%；ステロール約25～55%；及びPEG修飾脂質約0.5～15%のモル比を有する、項目2または3に記載のワクチン。

(項目5)

前記カチオン性脂質ナノ粒子が、モル比約50%のカチオン性脂質、約1.5%のPEG修飾脂質、約38.5%のコレステロール及び約10%の非カチオン性脂質を含む、項目2または3に記載のワクチン。

(項目6)

前記カチオン性脂質ナノ粒子が、モル比約55%のカチオン性脂質、約2.5%のPEG脂質、約32.5%のコレステロール及び約10%の非カチオン性脂質を含む、項目2または3に記載のワクチン。

(項目7)

前記カチオン性脂質がイオン性のカチオン性脂質であり、前記非カチオン性脂質が中性脂質であり、前記ステロールがコレステロールである、項目 2 に記載のワクチン。

(項目 8)

前記オープンリーディングフレームがコドン最適化されている、項目 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 9)

前記抗原性ポリペプチドが感染因子から誘導される、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 10)

前記感染因子が、ウイルス株及び細菌株からなる群のメンバーから選択される、項目 9 に記載のワクチン。

(項目 11)

前記 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドが、更に抗原性ポリペプチドをコードする、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 12)

前記 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドが、少なくとも 1 つの化学修飾を含む、項目 1 ～ 8 に記載のワクチン。

(項目 13)

前記抗原性ポリペプチドが、表 6 ～ 14、表 29 ～ 30 に列挙されたタンパク質、またはその抗原性断片から選択される、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 14)

前記 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドのオープンリーディングフレームが表 6 ～ 11、表 22 ～ 23 から選択される抗原性ポリペプチド、またはその抗原性断片をコードする、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 15)

前記 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドのオープンリーディングフレームが、それぞれ表 28 の RNA 配列のいずれか、またはその抗原性断片から選択される、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 16)

前記感染因子が、インフルエンザ A 型またはインフルエンザ B 型またはこれらの組み合わせの株である、項目 9 ～ 10 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 17)

前記インフルエンザ A 型またはインフルエンザ B 型の株が、鳥類、ブタ、ウマ、イヌ、ヒトまたは非ヒト霊長類と関連する、項目 16 に記載のワクチン。

(項目 18)

前記抗原性ポリペプチドが、ヘマグルチニンタンパク質またはその断片をコードする、項目 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 19)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、H1、H2、H3、H4、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H16、H17、H18、またはこれらの断片である、項目 18 に記載のワクチン。

(項目 20)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、頭部ドメイン (HA1) を含まない、項目 18 または 19 に記載のワクチン。

(項目 21)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、頭部ドメイン (HA1) の一部を含む、項目 18 または 19 に記載のワクチン。

(項目 22)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、細胞質ドメインを含まない、項目 18 ～ 21 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 2 3)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、細胞質ドメインの一部を含む、項目 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 2 4)

前記ヘマグルチニンタンパク質がトランケート型である、項目 1 8 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 2 5)

前記トランケート型ヘマグルチニンタンパク質が、膜貫通ドメインの一部を含む、項目 1 8 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 2 6)

前記ヘマグルチニンタンパク質またはその断片のアミノ酸配列が、表 1 4 ~ 1 6 に示すアミノ酸配列のいずれかと、少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %または 9 9 %の同一性を備える、項目 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 2 7)

前記ウイルスが、H 1 N 1、H 3 N 2、H 7 N 9 及び H 1 0 N 8 からなる群から選択される、項目 1 8 に記載のワクチン。

(項目 2 8)

前記抗原性ポリペプチドが、表 6 ~ 1 2 に列挙されたタンパク質またはそれらの断片から選択される、項目 1 8 に記載のワクチン。

(項目 2 9)

前記核酸ワクチンが多価である、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 3 0)

前記 1 つ以上の R N A ポリヌクレオチドのオープンリーディングフレームが、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 の抗原性ポリペプチドをコードする、請求項 2 9 に記載のワクチン。

(項目 3 1)

前記 1 つ以上の R N A ポリヌクレオチドのオープンリーディングフレームが、少なくとも 1 0、1 5、2 0 または 5 0 の抗原性ポリペプチドをコードする、項目 2 9 に記載のワクチン。

(項目 3 2)

前記 1 つ以上の R N A ポリヌクレオチドのオープンリーディングフレームが、2 ~ 1 0、1 0 ~ 1 5、1 5 ~ 2 0、2 0 ~ 5 0、5 0 ~ 1 0 0 または 1 0 0 ~ 2 0 0 の抗原性ポリペプチドをコードする、項目 2 9 に記載のワクチン。

(項目 3 3)

前記 R N A ポリヌクレオチドが化学修飾を含み、及び前記化学修飾が表 2 2 及び 2 3 に列挙されたもののいずれかから選択される、項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 3 4)

前記化学修飾が、シュードウリジン、N 1 - メチルシュードウリジン、2 - チオウリジン、4 ' - チオウリジン、5 - メチルシトシン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、2 - チオ - 5 - アザ - ウリジン、2 - チオ - ジヒドロシュードウリジン、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - シュードウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオシュードウリジン、4 - メトキシ - シュードウリジン、4 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、4 - チオ - シュードウリジン、5 - アザ - ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、5 - メトキシウリジン及び 2 ' - O - メチルウリジンからなる群から選択される、項目 3 3 に記載のワクチン。

(項目 3 5)

第 2 の化学修飾を更に含み、前記第 2 の化学修飾が、表 2 2 及び 2 3 に列挙されたもののいずれかから選択される、項目 3 4 に記載のワクチン。

(項目 3 6)

第 1 及び第 2 の化学修飾の前記組み合わせが、表 2 5 に列挙されたものから選択される、項目 3 5 に記載のワクチン。

(項目 3 7)

核酸ワクチンであって、第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含み、ナノ粒子内部に製剤化され、該ナノ粒子が 5 0 ~ 2 0 0 n m の平均直径を有する、前記ワクチン。

(項目 3 8)

前記ナノ粒子が 0 . 4 未満の多分散値を有する、項目 3 7 に記載のワクチン。

(項目 3 9)

前記ナノ粒子の実効電荷が中性 p H において中性の正味電荷を有する、項目 3 7 に記載のワクチン。

(項目 4 0)

前記ナノ粒子が 8 0 ~ 1 0 0 n m の平均直径を有する、項目 3 7 に記載のワクチン。

(項目 4 1)

前記ナノ粒子が、カチオン性脂質、P E G 修飾脂質、ステロール及び非カチオン性脂質を含むカチオン性脂質ナノ粒子である、項目 3 7 に記載のワクチン。

(項目 4 2)

前記カチオン性脂質が、2 , 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [1 , 3] - ジオキソラン (D L i n - K C 2 - D M A)、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート (D L i n - M C 3 - D M A) 及びジ ((Z) - ノン - 2 - エン - 1 - イル) 9 - ((4 - (ジメチルアミノ) ブタノイル) オキシ) ヘプタデカン二酸 (L 3 1 9) からなる群から選択される、項目 4 1 に記載のワクチン。

(項目 4 3)

核酸ワクチンであって、第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含み、該オープンリーディングフレーム内のウラシルの少なくとも 8 0 % が化学修飾を有する、前記ワクチン。

(項目 4 4)

前記オープンリーディングフレーム内のウラシルの 1 0 0 % が化学修飾を有する、項目 4 3 に記載のワクチン。

(項目 4 5)

前記化学修飾がウラシルの 5 位にある、項目 4 3 または 4 4 に記載のワクチン。

(項目 4 6)

前記化学修飾が N 1 - メチルシュドウリジンである、項目 4 3 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 4 7)

カチオン性脂質複合体またはカチオン性脂質ナノ粒子内部に製剤化される、項目 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 4 8)

核酸ワクチンであって、第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレーム、少なくとも 1 つの 5 ' 末端キャップ及び少なくとも 1 つの化学修飾を有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含み、カチオン性脂質ナノ粒子内部に製剤化される、前記ワクチン。

(項目 4 9)

前記 5 ' 末端キャップが 7 m G (5 ') p p p (5 ') N l m p N p である、項目 4 8 に記載のワクチン。

(項目 5 0)

前記化学修飾が、表 2 2 及び 2 3 に列挙されたもののいずれかから選択される、項目 4 8 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 5 1)

前記化学修飾が、シュードウリジン、N 1 - メチルシュードウリジン、2 - チオウリジン、4' - チオウリジン、5 - メチルシトシン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、2 - チオ - 5 - アザ - ウリジン、2 - チオ - ジヒドロシュードウリジン、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - シュードウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオシュードウリジン、4 - メトキシ - シュードウリジン、4 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、4 - チオ - シュードウリジン、5 - アザ - ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、5 - メトキシウリジン及び2' - O - メチルウリジンからなる群から選択される、項目50に記載のワクチン。

(項目52)

第2の化学修飾を更に含み、前記第2の化学修飾が、表22及び23に列挙されたもののいずれかから選択される、項目50に記載のワクチン。

(項目53)

第1及び第2の化学修飾の前記組み合わせが、表25に列挙されたものから選択される、項目52に記載のワクチン。

(項目54)

前記カチオン性脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質、PEG修飾脂質、ステロール及び非カチオン性脂質を含む、項目48に記載のワクチン。

(項目55)

前記カチオン性脂質が、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [1, 3] - ジオキソラン (DLin - KC2 - DMA)、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート (DLin - MC3 - DMA) 及びジ ((Z) - ノン - 2 - エン - 1 - イル) 9 - ((4 - (ジメチルアミノ) ブタノイル) オキシ) ヘプタデカン二酸 (L319) からなる群から選択される、項目54に記載のワクチン。

(項目56)

前記カチオン性脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質約20～60%：非カチオン性脂質約5～25%：ステロール約25～55%：及びPEG修飾脂質約0.5～15%のモル比を有する、項目54または55に記載のワクチン。

(項目57)

核酸ワクチンであって、ヘマグルチニンタンパク質をコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチド及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含み、カチオン性脂質ナノ粒子内部に製剤化される、前記ワクチン。

(項目58)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、HA1、HA7及びHA10から選択される、項目57に記載のワクチン。

(項目59)

前記RNAポリヌクレオチドがFタンパク質をコードしない、項目57または58に記載のワクチン。

(項目60)

前記RNAポリヌクレオチドが更にノイラミニダーゼタンパク質をコードする、項目57～59のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目61)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、インフルエンザA型ウイルスまたはインフルエンザB型ウイルスまたはそれらの組み合わせの株から誘導される、項目57～60のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目62)

前記インフルエンザウイルスが、H1N1、H3N2、H7N9及びH10N8から選択される、項目61に記載のワクチン。

(項目63)

前記RNAポリヌクレオチドが化学修飾を含み、及び該化学修飾が表22及び23に列挙されたもののいずれかから選択される、項目57～62のいずれか1項に記載のワクチン。

ン。

(項目 6 4)

前記化学修飾が、シュードウリジン、N 1 - メチルシュードウリジン、2 - チオウリジン、4' - チオウリジン、5 - メチルシトシン、2 - チオ - 1 - メチル - 1 - デアザ - シュードウリジン、2 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、2 - チオ - 5 - アザ - ウリジン、2 - チオ - ジヒドロシュードウリジン、2 - チオ - ジヒドロウリジン、2 - チオ - シュードウリジン、4 - メトキシ - 2 - チオシュードウリジン、4 - メトキシ - シュードウリジン、4 - チオ - 1 - メチル - シュードウリジン、4 - チオ - シュードウリジン、5 - アザ - ウリジン、ジヒドロシュードウリジン、5 - メトキシウリジン及び 2' - O - メチルウリジンからなる群から選択される、項目 6 3 に記載のワクチン。

(項目 6 5)

第 2 の化学修飾を更に含み、前記第 2 の化学修飾が、表 2 2 及び 2 3 に列挙されたもののいずれかから選択される、項目 6 3 に記載のワクチン。

(項目 6 6)

第 1 及び第 2 の化学修飾の前記組み合わせが、表 2 5 に列挙されたものから選択される、項目 6 5 に記載のワクチン。

(項目 6 7)

前記カチオン性脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質、PEG 修飾脂質、ステロール及び非カチオン性脂質を含む、項目 5 7 に記載のワクチン。

(項目 6 8)

前記カチオン性脂質が、2, 2 - ジリノレイル - 4 - ジメチルアミノエチル - [1, 3] - ジオキソラン (DLin - KC 2 - DMA)、ジリノレイル - メチル - 4 - ジメチルアミノブチレート (DLin - MC 3 - DMA) 及びジ ((Z) - ノン - 2 - エン - 1 - イル) 9 - ((4 - (ジメチルアミノ) ブタノイル) オキシ) ヘプタデカン二酸 (L 3 1 9) からなる群から選択される、項目 6 7 に記載のワクチン。

(項目 6 9)

前記カチオン性脂質ナノ粒子が、カチオン性脂質約 2 0 ~ 6 0 % : 非カチオン性脂質約 5 ~ 2 5 % : ステロール約 2 5 ~ 5 5 % : 及び PEG 修飾脂質約 0 . 5 ~ 1 5 % のモル比を有する、項目 6 7 または 6 8 に記載のワクチン。

(項目 7 0)

前記 RNA ポリヌクレオチドが配列 2 4 5 9 ~ 2 6 2 1 を含む、項目 5 7 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 7 1)

前記 RNA ポリヌクレオチドが、配列番号 2 4 5 9 ~ 2 6 2 1 と少なくとも 8 0 % の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む。項目 5 7 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 7 2)

前記 RNA ポリヌクレオチドが、配列番号 2 2 5 4 と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、項目 5 7 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 7 3)

前記 RNA ポリヌクレオチドが、配列番号 2 2 5 4 のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、項目 5 7 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 7 4)

前記 RNA ポリヌクレオチドが、配列番号 2 2 5 9 と少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、項目 5 7 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 7 5)

前記 RNA ポリヌクレオチドが、配列番号 2 2 5 9 のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、項目 5 7 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のワクチン。

(項目 7 6)

前記RNAポリヌクレオチドが、配列番号2192と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 7 7)

前記RNAポリヌクレオチドが、配列番号2192のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 7 8)

前記RNAポリヌクレオチドが、配列番号2200と少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 7 9)

前記RNAポリヌクレオチドが、配列番号2200のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチドを含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 0)

前記RNAポリヌクレオチドが配列番号2046を含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 1)

前記RNAポリヌクレオチドが、配列番号2046と80～98%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 2)

前記RNAポリヌクレオチドが配列番号2119を含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 3)

前記RNAポリヌクレオチドが、配列番号2119と80～98%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 4)

前記RNAポリヌクレオチドが配列番号2054を含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 5)

前記RNAポリヌクレオチドが、配列番号2054と80～98%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 6)

前記RNAポリヌクレオチドが配列番号2127を含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 7)

前記RNAポリヌクレオチドが、配列番号2127と80～98%の配列同一性を有するポリヌクレオチドを含む、項目57～69のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 8 8)

配列番号2127または配列番号2054と80～95%の配列同一性を含む核酸。

(項目 8 9)

配列番号2624を含む核酸。

(項目 9 0)

対象において抗原特異的な免疫応答を誘発する方法であって、項目1～89のいずれか1項に記載のワクチンを有効量で対象に投与して、抗原特異的な免疫応答を生じさせることを含む、前記方法。

(項目 9 1)

前記抗原特異的な免疫応答が、T細胞応答を含む、項目90に記載の方法。

(項目 9 2)

前記抗原特異的な免疫応答が、B細胞応答を含む、項目90に記載の方法。

(項目 9 3)

抗原特異的な免疫応答を生じさせる前記方法が、ワクチンの単回投与を伴う、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 4)

ブースター量のワクチンを投与することを更に含む、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記ワクチンが、皮内注射または筋肉注射によって対象に投与される、項目 9 0 に記載の方法。

(項目 9 6)

対象において抗原特異的な免疫応答を誘発する方法に使用するための項目 1 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のワクチンであって、前記方法が、前記ワクチンを有効量で対象に投与し、抗原特異的な免疫応答を生じさせることを含む、前記ワクチン。

(項目 9 7)

対象において抗原特異的な免疫応答を誘発する方法において使用するための薬剤の製造における項目 1 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のワクチンの使用であって、前記方法は、前記ワクチンを有効量で対象に投与し、抗原特異的な免疫応答を生じさせることを含む、前記使用。

(項目 9 8)

項目 5 7 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のワクチンを対象に投与することを含む、インフルエンザウイルス感染の予防または治療方法。

(項目 9 9)

前記抗原特異的な免疫応答が、T 細胞応答を含む、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記抗原特異的な免疫応答が、B 細胞応答を含む、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

抗原特異的な免疫応答を生じさせる前記方法が、ワクチンの単回投与を伴う、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記ワクチンが、皮内注射または筋肉注射によって対象に投与される、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

インフルエンザウイルス感染の予防または治療の方法において使用するための項目 5 7 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のワクチンであって、前記方法は、対象に前記ワクチンを投与することを含む、前記ワクチン。

(項目 1 0 4)

インフルエンザウイルス感染の予防または治療の方法において使用するための薬剤の製造における、項目 5 7 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載のワクチンの使用であって、前記方法は、対象に前記ワクチンを投与することを含む、前記使用。

(項目 1 0 5)

第 1 の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する 1 つ以上の RNA ポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンを対象に投与することを含む、対象へのワクチン接種方法であって、該 RNA ポリヌクレオチドが安定化要素を含まず、更にアジュバントがワクチンと共製剤化または共投与されない、前記方法。

(項目 1 0 6)

用量 $10 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 400 \mu\text{g} / \text{kg}$ の核酸ワクチンが前記対象に投与される、項目 1 0 5 に記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記核酸が、皮内注射または筋肉注射によって前記対象に投与される、項目 1 0 5 に記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記核酸が、0日目に前記対象に投与される、項目105に記載の方法。

(項目109)

第2の用量の前記核酸ワクチンが、21日目に前記対象に投与される、項目108に記載の方法。

(項目110)

前記対象に投与される前記核酸ワクチンに、用量25マイクログラムのRNAポリヌクレオチドが含まれる、項目105に記載の方法。

(項目111)

前記対象に投与される前記核酸ワクチンに、用量100マイクログラムのRNAポリヌクレオチドが含まれる、項目105に記載の方法。

(項目112)

前記対象に投与される前記核酸ワクチンに、用量400マイクログラムのRNAポリヌクレオチドが含まれる、項目105に記載の方法。

(項目113)

前記RNAポリヌクレオチドが、遠位リンパ節と比較して、局所リンパ節において100倍高レベルに蓄積する、項目105に記載の方法。

(項目114)

対象へのワクチン接種方法に使用するための核酸ワクチンであって、前記核酸ワクチンが、第1の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する第1のRNAポリヌクレオチドを含み、前記RNAポリヌクレオチドが安定化要素を含まず、更にアジュバントがワクチンと共製剤化または共投与されない、前記核酸ワクチン。

(項目115)

対象へのワクチン接種方法に使用するための薬剤の製造における、核酸ワクチンの使用であって、前記核酸ワクチンが、第1の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する第1のRNAポリヌクレオチドを含み、前記RNAポリヌクレオチドが安定化要素を含まず、更にアジュバントがワクチンと共製剤化または共投与されない、前記使用。

(項目116)

個体または個体集団においてインフルエンザ株に対する抗原記憶を形成、維持または修復する方法であって、前記個体または集団に、(a)少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドであって、少なくとも1つの化学修飾及び2つ以上のコドン最適化されたオープンリーディングフレームを含み、前記オープンリーディングフレームは一連の参照抗原性ポリペプチドをコードする前記ポリヌクレオチドと、(b)任意で薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、抗原記憶ブースター核酸ワクチンを投与することを含む、前記方法。

(項目117)

前記ワクチンが、筋肉内投与、皮内投与及び皮下投与からなる群から選択される経路を介して、前記個体に投与される、項目116に記載の方法。

(項目118)

前記投与ステップが、前記対象の筋肉組織を前記組成物の注射に適した装置と接触させることを含む、項目117に記載の方法。

(項目119)

前記投与ステップが、エレクトロポレーションと併用して、筋肉組織を前記組成物の注射に適した装置と接触させることを含む、項目117に記載の方法。

(項目120)

個体または個体集団においてインフルエンザ株に対する抗原記憶を形成、維持または修復する方法に使用するための抗原記憶ブースター核酸ワクチンであって、前記抗原記憶ブースター核酸ワクチンが、(a)少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドであって、少なくとも1つの化学修飾及び2つ以上のコドン最適化されたオープンリーディングフレームを含み、前記オープンリーディングフレームは一連の参照抗原性ポリペプチドをコード

する、前記ポリヌクレオチドと、(b)任意で薬学的に許容される担体または賦形剤とを含み、更に前記方法が、前記個体または集団に前記抗原記憶ブースター核酸ワクチンを投与することを含む、前記抗原記憶ブースター核酸ワクチン。

(項目121)

個体または個体集団においてインフルエンザ株に対する抗原記憶を形成、維持または修復する方法に使用するための薬剤の製造における、抗原記憶ブースター核酸ワクチンの使用であって、前記抗原記憶ブースター核酸ワクチンが、(a)少なくとも1つのRNAポリヌクレオチドであって、少なくとも1つの化学修飾及び2つ以上のコドン最適化されたオープンリーディングフレームを含み、前記オープンリーディングフレームは一連の参照抗原性ポリペプチドをコードする、前記ポリヌクレオチドと、(b)任意で薬学的に許容される担体または賦形剤とを含み、更に前記方法が、前記個体または集団に前記抗原記憶ブースター核酸ワクチンを投与することを含む、前記使用。

(項目122)

対象へのワクチン接種方法に使用するための核酸ワクチンであって、前記核酸ワクチンが第1の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する第1のRNAポリヌクレオチドを含み、更に前記方法が、前記核酸ワクチンの単回用量25ug/kg~400ug/kgを有効量で前記対象に投与して、前記対象にワクチン接種することを含む、前記核酸ワクチン。

(項目123)

対象へのワクチン接種方法に使用するための薬剤の製造における、核酸ワクチンの使用であって、前記核酸ワクチンが第1の抗原性ポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを有する第1のRNAポリヌクレオチドを含み、更に前記方法が、前記核酸ワクチンの単回用量25ug/kg~400ug/kgを有効量で前記対象に投与して、前記対象にワクチン接種することを含む、前記使用。

(項目124)

核酸ワクチンであって、ヘマグルチニンタンパク質断片をコードするオープンリーディングフレームを有する1つ以上のRNAポリヌクレオチドを含み、前記ヘマグルチニンタンパク質が、頭部ドメイン(HA1)、細胞質ドメインまたは膜貫通ドメインのうち、少なくとも1つの一部のみを含む、前記核酸ワクチン。

(項目125)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、H1、H2、H3、H4、H5、H6、H7、H8、H9、H10、H11、H12、H13、H14、H15、H16、H17、H18である、項目124に記載のワクチン。

(項目126)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、頭部ドメイン(HA1)を含まない、項目124に記載のワクチン。

(項目127)

前記ヘマグルチニンタンパク質が、細胞質ドメインを含まない、項目124に記載のワクチン。

(項目128)

前記トランケート型ヘマグルチニンタンパク質が、膜貫通ドメインを含まない、項目124~127のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目129)

前記ヘマグルチニンタンパク質のアミノ酸配列が、14~16に示すアミノ酸配列のいずれかと、少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を備える、項目124~128のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目130)

前記ワクチンがカチオン性脂質複合体またはカチオン性脂質ナノ粒子内部に製剤化される、項目124~129のいずれか1項に記載のワクチン。

(項目 1 3 1)

前記ポリヌクレオチドが、少なくとも1つの5'末端キャップ及び少なくとも1つの化学修飾を含む、項目124～130のいずれか1項に記載のワクチン。