

【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】令和4年2月7日(2022.2.7)

【国際公開番号】WO2018/064232

【公表番号】特表2019-537555(P2019-537555A)

【公表日】令和1年12月26日(2019.12.26)

【出願番号】特願2019-516389(P2019-516389)

【国際特許分類】

A 61K 39/245(2006.01)

10

A 61P 31/22(2006.01)

A 61P 43/00(2006.01)

A 61K 31/522(2006.01)

A 61K 47/54(2017.01)

A 61K 31/52(2006.01)

A 61K 39/39(2006.01)

A 61K 45/00(2006.01)

A 61P 37/04(2006.01)

C 07K 14/035(2006.01)

C 12Q 1/686(2018.01)

20

C 12N 7/00(2006.01)

C 07K 16/08(2006.01)

C 12Q 1/6851(2018.01)

【F I】

A 61K 39/245 Z N A

A 61P 31/22

A 61P 43/00 121

A 61K 31/522

A 61P 43/00 123

A 61K 47/54

30

A 61K 31/52

A 61K 39/39

A 61K 45/00

A 61P 37/04

C 07K 14/035

C 12Q 1/686 Z

C 12N 7/00

C 07K 16/08

C 12Q 1/6851 Z

40

【誤訳訂正書】

【提出日】令和3年12月27日(2021.12.27)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヘルペス感染を処置する方法における使用のための組成物であって、該組成物は、抗ウイ 50

ルス薬を含み、該方法は、該抗ウイルス薬の第1の用量がワクチン製剤の第1の用量よりも前に投与されるように該抗ウイルス薬および該ワクチン製剤を被験体に投与し、それにより、特定期間にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス薬の有効性が該被験体において、該ワクチン製剤または該抗ウイルス薬のみを受けている被験体と比べて、改善されることを含み、

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 ICP4ポリペプチドまたはHSV-2 ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；ならびに該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス薬の該有効性が、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加によって測定されるかまたは示されることを特徴とする、組成物。10

【請求項2】

前記抗ウイルス薬および前記ワクチン製剤が、前記被験体を含む集団に投与され、該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス薬の前記有効性が、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加によって測定されるかまたは示されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

ヘルペス感染を処置する方法における使用のためのワクチン製剤であって、該方法は、抗ウイルス薬の第1の用量が該ワクチン製剤の第1の用量よりも前に投与されるように該ワクチン製剤および該抗ウイルス薬を被験体に投与し、それにより、特定期間にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス薬の有効性が該被験体において、該ワクチン製剤または該抗ウイルス薬のみを受けている被験体と比べて、改善されることを含み。20

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 ICP4ポリペプチドまたはHSV-2 ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；ならびに該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス薬の該有効性が、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加によって測定されるかまたは示される、方法。

【請求項4】

前記ワクチン製剤および前記抗ウイルス薬が、前記被験体を含む集団に投与され、該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス薬の前記有効性が、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加によって測定されるかまたは示されることを特徴とする、請求項3に記載の使用のためのワクチン製剤。30

【請求項5】

ヘルペス感染を処置する方法における使用のための組み合わせ物であって、該組み合わせ物は、ワクチン製剤および抗ウイルス薬を含み、該方法は、抗ウイルス薬の第1の用量が該ワクチン製剤の第1の用量よりも前に投与されるように該ワクチン製剤および該抗ウイルス薬を被験体に投与し、それにより、特定期間にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス薬の有効性が該被験体において、該ワクチン製剤または該抗ウイルス薬のみを受けている被験体と比べて、改善されることを含み。40

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 ICP4ポリペプチドまたはHSV-2 ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；
該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス薬の該有効性が、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加によって測定されるかまたは示される、組み合わせ物。

【請求項6】

特定期間にわたって前記抗ウイルス薬の有効性が前記被験体において、該抗ウイルス薬のみを受けている被験体と比べて、改善され；ならびに

該抗ウイルス薬の該有効性が、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、50

ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、および易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、請求項3または請求項4に記載の使用のためのワクチン製剤。

【請求項7】

前記抗ウイルス薬がファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルおよびそれらの組み合わせから選択される、請求項1または2に記載の組成物、請求項3、4および6のいずれか一項に記載のワクチン製剤、または請求項5に記載の組み合わせ物。

【請求項8】

前記被験体が、1用量当たり約500mg～約1gの抗ウイルス薬を受ける、請求項7に記載の組成物、ワクチン製剤、または組み合わせ物。

10

【請求項9】

前記ワクチン製剤および／または抗ウイルス薬の前記有効性が、治療の施行の少なくとも3カ月、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年後に評価される、請求項1、2、7および8のいずれか一項に記載の組成物、請求項3、4および6～8のいずれか一項に記載のワクチン製剤、または請求項5、7および8に記載の組み合わせ物。

【請求項10】

1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の前記減少が、ヘルペス関連兆候もしくは症候を伴う日数のパーセンテージの減少、および／またはヘルペス関連兆候もしくは症候の規模の減少である、請求項1、2および7～9のいずれか一項に記載の組成物、請求項3、4および6～9のいずれか一項に記載のワクチン製剤、または請求項5および7～9に記載の組み合わせ物。

20

【請求項11】

前記ワクチン製剤の前記有効性が、体液性反応の増加および／または細胞性反応の増加によって測定されるかまたは示される、請求項1、2および7～10のいずれか一項に記載の組成物、請求項3、4および6～10のいずれか一項に記載のワクチン製剤、または請求項5および7～10に記載の組み合わせ物。

【請求項12】

(a) 前記被験体が、テノホビル、リジン、バラシクロビル以外のサプリメントもしくは医薬を含む治療を受けておらず；眼ヘルペス感染、ヘルペス関連多形性紅斑、ヘルペス髄膜炎もしくはヘルペス脳炎の既往歴を有しておらず；活動性性器HSV-2病変を有しておらず；免疫不全ではなく；全身免疫抑制医薬を受けておらず；自己免疫疾患有しておらず；自己免疫疾患有以前に有しておらず；HIV、B型肝炎もしくはC型肝炎を有しておらず；前記ワクチン製剤のいかなる成分に対する過敏症の既往歴も有しておらず；(i) 肝臓および腎臓の酵素レベルが正常範囲内である、確認された運動レジメンの被験体では、クレアチニンキナーゼ、もしくは(ii)ギルバート症候群の既往歴を有する絶食被験体では、単離されたグレード2の非抱合ビリルビンを除いて、臨床的に有意な検査所見異常を有しておらず；HSV-2抗原を含有するいかなる他のワクチンも受けたことがなく；該ワクチン製剤の1回目の投与前30日以内に治験薬を受けたことがなく；該ワクチン製剤の1回目の投与前90日以内に血液製剤を受けたことがなく；該ワクチン製剤の1回目の投与前28日以内に生ワクチンを受けたことがなく；前記ワクチン製剤の1回目の投与前14日以内にいかなる他のワクチンも受けたことがなく；1回目の投与から3回目の投与後28日間までいかなる他のワクチンも受けず；妊娠中もしくは授乳中ではなく；またはそれらの任意の組み合わせである；ならびに／あるいは

30

(b) 前記被験体が、男性、女性もしくは非妊娠女性であり；少なくとも18歳かつ51歳未満であり、少なくとも10歳、11歳、12歳、13歳、14歳、15歳、16歳もしくは17歳であり、51歳またはそれを超えるものであり；抗ウイルス療法を受けており；6カ月以内の抗ウイルス療法の処置中に少なくとも1回の性器ヘルペス発生の既往歴を有しており；抗ウイルス療法を受けていない場合には、1年内に5回を超える性器ヘルペス発生の既往歴を有しており；1年間を超えて性器ヘルペス感染と診断されており；

40

50

該ワクチン製剤による処置前 28 日間および処置後 90 日間に避妊法を使用しており；またはそれらの任意の組み合わせである、

必要に応じて、

(i) 抗ウイルス療法を受けることが、前記ワクチン製剤の 1 回目の投与前に、14 日間にわたって 1 日 1 回 500 mg または 1 g の用量でバラシクロビル療法を受けることを含む；または

(ii) 性器ヘルペス感染の前記診断が、1 つもしくはそれを超える HSV - 2 抗原のウエスタンプロット分析；PCR（例えば、型特異的 PCR）；ウイルス培養（例えば、型特異的ウイルス培養）；または適合性病歴および指標値 3.5 を超える陽性 Herpes simplex (登録商標) 2 酵素結合免疫吸着アッセイ IgG もしくは陽性 LIAISON (登録商標) HSV - 2 型特異的 IgG を含む；ならびに / あるいは

(c) 前記ワクチン製剤が、配列番号 4 と少なくとも 85%、90%、95%、97%、98% または 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む HSV - 2 gD2 ポリペプチドと、配列番号 2 と少なくとも 85%、90%、95%、97%、98% または 99% の同一性を有するアミノ酸配列を含む HSV - 2 ICP4 ポリペプチドとを含む；ならびに / あるいは

(d) 前記ワクチン製剤がアジュバントを含む、

必要に応じて、

(i) 前記アジュバントが、Quillaja saponins の 1 つまたはそれを超える精製画分である、例えば、サポニン画分 A およびサポニン画分 C を含む；

(ii) 前記アジュバントが、コレステロールおよびホスファチジルコリンをさらに含む；

(iii) 前記アジュバントが粒子の形態である、例えば、サポニン画分 A を含む粒子がサポニン画分 C を実質的に含まず、サポニン画分 C を含む粒子がサポニン画分 A を実質的に含まない；

(iv) 前記アジュバントがマトリックス - M2 である；

(v) 前記アジュバントが約 50 μg の量で存在する；ならびに / あるいは

(e) 前記被験体が抑制抗ウイルス療法を受ける、必要に応じて、抗ウイルス療法が前記被験体に 1 日 1 回投与、例えば経口投与されることを特徴とする；ならびに / あるいは

(f) 前記ワクチン製剤が筋肉内投与されることを特徴とする；ならびに / あるいは

(g) 少なくとも 1 用量、少なくとも 2 用量、少なくとも 3 用量、少なくとも 4 用量、少なくとも 5 用量またはそれより多い用量で前記ワクチン製剤を投与する、必要に応じて、総用量が約 0.5 mL ~ 約 1.0 mL である；ならびに / あるいは

(h) 約 7 日間、14 日間、21 日間、28 日間、35 日間、42 日間、49 日間、56 日間またはそれを超える間隔で前記ワクチン製剤が投与されることを特徴とする、請求項 1、2 および 7 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 3、4 および 6 ~ 11 のいずれか一項に記載のワクチン製剤、または請求項 5 および 7 ~ 12 に記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

被験体に投与されると、前記ワクチン製剤が、該被験体における HSV - 1、HSV - 2 または HSV - 1 および HSV - 2 による感染を処置する、請求項 1、2 および 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 3、4 および 6 ~ 12 のいずれか一項に記載のワクチン製剤、または請求項 5 および 7 ~ 12 に記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

前記ヘルペスが性器ヘルペスである、請求項 1、2 および 7 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 3、4 および 6 ~ 13 のいずれか一項に記載のワクチン製剤、または請求項 5 および 7 ~ 13 に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

前記ワクチン製剤が、それぞれ約 10 μg、20 μg、30 μg、60 μg または 100 μg の前記 gD2 ポリペプチドおよび前記 ICP4 ポリペプチドならびに / または約 25

10

20

30

40

50

μg 、 $50\mu\text{g}$ または $75\mu\text{g}$ のアジュvantを含み、

必要に応じて、該ワクチン製剤が、約 $60\mu\text{g}$ の前記g D 2 ポリペプチド、約 $60\mu\text{g}$ の前記I C P 4 ポリペプチドおよび約 $50\mu\text{g}$ のアジュvantを含む、請求項1、2および7～14のいずれか一項に記載の組成物、請求項3、4および6～14のいずれか一項に記載のワクチン製剤、または請求項5および7～14に記載の組み合わせ物。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、2016年9月28日に出願した米国仮出願第62/401,148号の米国特許法119条(e)の下での利益を主張する。この出願の内容は、その全体が本明細書に参考として援用される。

【0002】

配列表

本出願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる配列表を含む。2017年9月25日に作成された前記ASCIIコピーは、2007781-0179_SL.txtという名称であり、322,611バイトのサイズである。

20

【背景技術】

【0003】

背景

単純ヘルペスウイルス(HSV)は、世界中で生殖器潰瘍の主な原因である(「who.int/bulletin/volumes/86/10/07-046128/en/index.html」のハイパーテキストプロトコル転送アドレスのワールドワイドウェブを参照のこと)。2つの型のHSVのうち、型2(HSV-2)は、性器ヘルペスのより一般的な原因であり、世界中で5億人近くの罹患者がいる最も一般的な性感染病の1つである。米国では、血清学的研究による感染の証拠は、14～49歳の6人中1人に存在する(「niaid.nih.gov/topics/genitalherpes/Pages/default.aspx」のハイパーテキストプロトコル転送アドレスのワールドワイドウェブ; Centers for Disease Control, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (2010) 59:456-9を参照のこと)。女性は男性よりも多く感染しており、米国では、女性の5人中1人が感染の証拠を有する。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)を有する人々および商業的セックスワーカーなどの特定のグループは、60%～95%の範囲の高い感染率を有する(Kimberlin & Rouse, New Engl J Med. (2004) 350:1970-7; Guptaら、Lancet. (2007) 370:2127-37)。

30

これまでに、HSV-2感染のための公知の治癒的処置または承認された治療用ワクチンはない。現在の治療は、原発性疾患の期間の減少、または二次的発生の期間もしくは頻度の減少を対象とする。したがって、HSV-2感染を処置するための有効な治療の必要性が依然としてある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】who.int/bulletin/volumes/86/10/07-046128/en/index.html

40

50

【非特許文献2】niaid.nih.gov/topics/genitalherpes/Pages/default.aspx

【非特許文献3】Centers for Disease Control, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. (2010) 59: 456-9

【非特許文献4】Kimberlin & Rouse, New Engl J Med. (2004) 350: 1970-7

【非特許文献5】Guptaら、Lancet. (2007) 370: 2127-37

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

10

概要

本発明は、少なくとも部分的には、免疫原性組成物および抗ウイルス療法の投与がヘルペス、例えばヘルペス感染のための有効な治療であるという発見に基づく。したがって、一様では、本開示は、ヘルペス感染を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、前記方法は、抗ウイルス療法（例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法、例えばファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルまたはそれらの組み合わせ）を被験体に投与することを含む。いくつかの実施形態では、被験体は、免疫原性組成物（例えば、本明細書に記載されるワクチン組成物）を受けており、および／または受けていた。

【0006】

20

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、一定期間にわたって被験体において改善される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみもしくは抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、一定期間にわたって被験体において改善される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみもしくは抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、一定期間にわたって被験体において改善される。

30

【0007】

30

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）は、HSV-2 gD2ポリペプチド（または免疫原性断片）および／またはHSV-2 ICP4ポリペプチド（または免疫原性断片）を含む。いくつかの実施形態では、gD2ポリペプチドは、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有する。いくつかの実施形態では、ICP4ポリペプチドは、ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、(i)配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号4のアミノ末端および／もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 gD2ポリペプチドと、(ii)配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ末端および／もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 ICP4ポリペプチドとを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、アジュバント、例えばQuillaja saponinsの1つまたはそ

40

50

れを超える精製画分を含む。

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および／または抗ウイルス療法の有効性は、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、抗ウイルス用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、健康関連の生活の質の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少、体液性反応の増加、および細胞性反応の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される。10

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、前記方法は、免疫原性組成物（例えば、本明細書に記載されるワクチン組成物）を受けているおよび／または受けていた被験体の集団に抗ウイルス療法（例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法、例えばファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルまたはそれらの組み合わせ）を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性および抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。20

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および／または抗ウイルス療法の有効性は、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、抗ウイルス用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、健康関連の生活の質の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少、体液性反応の増加、および細胞性反応の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される。30

【 0 0 1 1 】

別の態様では、本開示は、ヘルペス感染を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、前記方法は、被験体の集団に抗ウイルス療法（例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法、例えばファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルまたはそれらの組み合わせ）を投与することを含む。いくつかの実施形態では、被験体の集団は、免疫原性組成物（例えば、本明細書に記載されるワクチン組成物）を受けているおよび／または40

受けていた。

【0012】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性および抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。

10

【0013】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）は、HSV-2 gD2ポリペプチド（または免疫原性断片）および／またはICP4ポリペプチド（または免疫原性断片）を含む。いくつかの実施形態では、gD2ポリペプチドは、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有する。いくつかの実施形態では、ICP4ポリペプチドは、ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、(i)配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号4のアミノ末端および／もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 gD2ポリペプチドと、(ii)配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ末端および／もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 ICP4ポリペプチドとを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、アジュバント、例えばQuillaja saponinsの1つまたはそれを超える精製画分を含む。

20

30

【0014】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および／または抗ウイルス療法の有効性は、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、抗ウイルス用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、健康関連の生活の質の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少、体液性反応の増加、および細胞性反応の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される。

40

【0015】

50

別の態様では、本開示は、ヘルペス感染を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、前記方法は、被験体に免疫原性組成物（例えば、本明細書に記載されるワクチン組成物）を投与することを含む。いくつかの実施形態では、被験体は、抗ウイルス療法（例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法、例えばファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルまたはそれらの組み合わせ）を受けていたりおよび／または受けている。

【0016】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けていた被験体と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けていた被験体と比べて、一定期間にわたって被験体において改善される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けいない被験体と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみもしくは抗ウイルス療法のみを受けていた被験体と比べて、一定期間にわたって被験体において改善される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けいない被験体と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみもしくは抗ウイルス療法のみを受けていた被験体と比べて、一定期間にわたって被騥体において改善される。

【0017】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）は、HSV-2 gD2ポリペプチド（または免疫原性断片）および／またはHSV-2 ICP4ポリペプチド（または免疫原性断片）を含む。いくつかの実施形態では、gD2ポリペプチドは、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有する。いくつかの実施形態では、ICP4ポリペプチドは、ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、(i)配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号4のアミノ末端および／もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 gD2ポリペプチドと、(ii)配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ末端および／もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 ICP4ポリペプチドとを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、アジュバント、例えばQuillaja saponinsの1つまたはそれを超える精製画分を含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および／または抗ウイルス療法の有効性は、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、抗ウイルス用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、健康関連の生活の質の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少、体液性反応の増加、および細胞性反応の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される。

【0019】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、前記方法は、抗ウイルス療法（例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法、例えばファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルまたはそれらの組み合わせ）を受けているおよび／または受けている被験体の集団に免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性および抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。

10

20

30

40

50

【0020】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および／または抗ウイルス療法の有効性は、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、抗ウイルス用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、健康関連の生活の質の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少、体液性反応の増加、および細胞性反応の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される。

【0021】

別の態様では、本開示は、ヘルペス感染を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、前記方法は、被験体の集団に免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）を投与することを含む。いくつかの実施形態では、被験体の集団は、抗ウイルス療法（例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法、例えばファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルまたはそれらの組み合わせ）を受けているおよび／または受けている。

【0022】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性および抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）

ン組成物)も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物(例えば、ワクチン組成物)のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団(または集団のサブセット)において改善される。

【0023】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物(例えば、ワクチン組成物)は、HSV-2 gD2ポリペプチド(または免疫原性断片)および/またはHSV-2 ICP4ポリペプチド(または免疫原性断片)を含む。いくつかの実施形態では、gD2ポリペプチドは、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有する。いくつかの実施形態では、ICP4ポリペプチドは、ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、(i)配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号4のアミノ末端および/もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 gD2ポリペプチドと、(ii)配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ末端および/もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 ICP4ポリペプチドとを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、アジュバント、例えばQuillaja saponinsの1つまたはそれを超える精製画分を含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物(例えば、ワクチン組成物)および/または抗ウイルス療法の有効性は、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、抗ウイルス用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、健康関連の生活の質の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少、体液性反応の増加、および細胞性反応の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される。

【0025】

別の態様では、本開示は、ヘルペス感染を処置する方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、前記方法は、被験体に(i)抗ウイルス療法(例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法、例えばファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルまたはそれらの組み合わせ);および(ii)免疫原性組成物(例えば、本明細書に記載されるワクチン組成物)を投与することを含む。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物は、同時投与される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物は、逐次投与される。

【0026】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物(例えば、ワクチン組成物)の有効性は、例えば、免疫原性組成物(例えば、ワクチン組成物)も抗ウイルス療法も受けていない被験体と比べて、免疫原性組成物(例えば、ワクチン組成物)のみを受けている被験体と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、一定期間にわたって被験体において改善される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物(例えば、ワクチン組成物)も抗ウイルス療法も受けていない被験体と比べて

10

20

30

40

50

、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみもしくは抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、一定期間にわたって被験体において改善される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみもしくは抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、一定期間にわたって被験体において改善される。

【0027】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）は、HSV-2 gD2ポリペプチド（または免疫原性断片）および／またはHSV-2 ICP4ポリペプチド（または免疫原性断片）を含む。いくつかの実施形態では、gD2ポリペプチドは膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有する。いくつかの実施形態では、ICP4ポリペプチドは、ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、(i)配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号4のアミノ末端および／もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 gD2ポリペプチドと、(ii)配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列、または配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%、99%もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列であって、配列番号2のアミノ末端および／もしくはカルボキシル末端から1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個もしくは10個のアミノ酸を欠くアミノ酸配列を含むHSV-2 ICP4ポリペプチドとを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、アジュバント、例えばQuillaja saponinsの1つまたはそれを超える精製画分を含む。

【0028】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および／または抗ウイルス療法の有効性は、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、抗ウイルス用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、健康関連の生活の質の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少、体液性反応の増加、および細胞性反応の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される。

【0029】

いくつかの実施形態では、前記方法は、被験体の集団に(i)抗ウイルス療法（例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法、例えばファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルまたはそれらの組み合わせ）；および(ii)免疫原性組成物（例えば、本明細書に記載されるワクチン組成物）を投与することを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団

10

20

30

40

50

と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）の有効性および抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）も抗ウイルス療法も受けていない被験体もしくは被験体の集団と比べて、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、または抗ウイルス療法のみを受けている被験体もしくは被験体の集団と比べて、一定期間にわたって集団（または集団のサブセット）において改善される。

【0030】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）および／または抗ウイルス療法の有効性は、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、抗ウイルス用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、健康関連の生活の質の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少、体液性反応の増加、および細胞性反応の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される。

【0031】

本明細書に記載される態様ではいずれも、被験体または被験体の集団は、1用量当たり約100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1g、1.1g、1.2g、1.3g、1.4g、1.5g、100～300mg、200～400mg、300～500mg、400～600mg、500～700mg、600～800mg、700～900mg、800～1000mgまたはそれを超える抗ウイルス療法を受けていた、または投与された。

【0032】

本明細書に記載される態様ではいずれも、被験体または被験体の集団は、それぞれ約10 μ g、20 μ g、30 μ g、60 μ gもしくは100 μ gの本明細書に記載されるgD2ポリペプチドおよび本明細書に記載されるICP4ポリペプチド、ならびに／または約25 μ g、50 μ gもしくは75 μ gの本明細書に記載されるアジュバントを含む本明細書に記載される免疫原性組成物を受けていた、または投与された。

【0033】

本明細書に記載される態様ではいずれも、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、例えば、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の投与の少なくとも3カ月、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年または10年後に評価される。

【0034】

本明細書に記載される態様ではいずれも、前記被験体または被験体の集団は、テノホビル、リジン、バラシクロビル以外のサプリメントもしくは医薬を含む治療、例えばヘルペス発生の頻度もしくは強度に影響を与えることが公知のもしくはそれを意図する治療を受けたことがなく(have not received)かつ／または受けたおらず(are not receiving)；眼ヘルペス感染、ヘルペス関連多形性紅斑、ヘルペス髄膜炎もしくはヘルペス脳炎の既往歴を有しておらず；活動性性器HSV-2病変を有しておらず；免疫不全ではなく；全身免疫抑制医薬を受けておらず；自己免疫疾患有しておらず；自己免疫疾患有以前に有しておらず；HIV、B型肝炎やC型肝炎を有しておらず；前記ワクチン製剤のいかなる成分に対する過敏症の既往歴も有しておらず；(i)肝臓および腎臓の酵素レベルが正常範囲内である、確認された運動レジメンの被験体では、クレアチニンキナーゼ、もしくは(ii)ギルバート症候群の既往歴を有する絶食被験体では、単離されたグレー

10

20

30

40

50

ド 2 の非抱合ビリルビンを除いて、臨床的に有意な検査所見異常を有しておらず； H S V - 2 抗原を含有するいかなる他のワクチンも受けたことがなく；該ワクチン製剤の 1 回目の投与前 30 日以内に治験薬を受けたことがなく；該ワクチン製剤の 1 回目の投与前 90 日以内に血液製剤を受けたことがなく；該ワクチン製剤の 1 回目の投与前 28 日以内に生ワクチンを受けたことがなく；前記ワクチン製剤の 1 回目の投与前 14 日以内にいかなる他のワクチンも受けたことがなく；1 回目の投与から 3 回目の投与後 28 日間までいかなる他のワクチンも受けず；妊娠中もしくは授乳中ではなく；またはそれらの任意の組み合わせである、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

【 0 0 3 5 】

本明細書に記載される態様ではいずれも、被験体または被験体の集団は、男性、女性もしくは非妊娠女性であり；少なくとも 18 歳かつ 51 歳未満であり、少なくとも 10 歳、11 歳、12 歳、13 歳、14 歳、15 歳、16 歳、17 歳、18 歳、19 歳、20 歳、25 歳、30 歳、35 歳、40 歳、45 歳、50 歳、55 歳もしくは 60 歳であり、51 歳もしくはそれを超えるものであり；抗ウイルス療法を受けており；約 1 カ月、2 カ月、3 カ月、4 カ月、5 カ月、6 カ月、7 カ月、8 カ月、9 カ月、10 カ月、11 カ月もしくは 12 カ月以内の抗ウイルス療法の処置中に少なくとも 1 回の性器ヘルペス発生の既往歴を有しており；抗ウイルス療法を受けていない場合には、1 年以内に 1 回超、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、10 回もしくはそれを超える性器ヘルペス発生の既往歴を有しており；6 カ月間超、7 カ月間、8 カ月間、9 カ月間、10 カ月間、11 カ月間、12 カ月間、13 カ月間、14 カ月間、15 カ月間、16 カ月間、17 カ月間、18 カ月間もしくはそれを超えて性器ヘルペス感染と診断されており；免疫原性組成物による処置前約 1 日間、7 日間、14 日間、21 日間、28 日間、35 日間もしくは 42 日および／もしくは処置後約 15 日間、30 日間、45 日間、60 日間、75 日間、90 日間、105 日間もしくは 120 日間に避妊法を使用しており；またはそれらの任意の組み合わせである。

【 0 0 3 6 】

本明細書に記載される態様ではいずれも、免疫原性組成物は、被験体における H S V - 1 、 H S V - 2 または H S V - 1 および H S V - 2 による感染を処置する。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

ヘルペス感染を処置する方法であって、
ワクチン製剤を受けている被験体に抗ウイルス療法を投与し、それにより、特定期間にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の有効性が該被験体において、該ワクチン製剤または該抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、改善されることを含み、

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有する H S V - 2 g D 2 ポリペプチドと、H S V - 2 I C P 4 ポリペプチドまたは H S V - 2 I C P 4 ポリペプチドの少なくとも 8 個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；ならびに該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の該有効性が、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器 H S V 排出率の減少、肛門性器 H S V 排出規模の減少、バラシクロビル用量の減少もしくは非増加、1 つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加の 1 つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、方法。

(項目 2)

ワクチン製剤を受けている被験体の集団に前記抗ウイルス療法を投与することをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記ワクチン製剤または前記抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、特定期間

にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の前記有効性が前記集団において改善される、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記ワクチン製剤および／または前記抗ウイルス療法の前記有効性が、性器ヘルペスの無再発被験体の割合の増加、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、バラシクロビル用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、項目3に記載の方法。

10

(項目5)

ヘルペス感染を処置する方法であって、

ワクチン製剤を受けている集団に抗ウイルス療法を投与し、それにより、特定期間にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の有効性が該集団において、該ワクチン製剤または該抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、改善されることを含み、

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 ICP4ポリペプチドまたはHSV-2 ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；ならびに該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の該有効性が、性器ヘルペスの無再発被験体の割合の増加、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、バラシクロビル用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、方法。

20

(項目6)

ヘルペス感染を処置する方法であって、

抗ウイルス療法薬を受けている被験体にワクチン製剤を投与し、それにより、特定期間にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の有効性が該被験体において、該ワクチン製剤または該抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、改善されることを含み、

30

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 ICP4ポリペプチドまたはHSV-2 ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；ならびに該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の該有効性が、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、バラシクロビル用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、方法。

40

(項目7)

抗ウイルス療法を受けている被験体の集団に前記ワクチン療法を投与することをさらに含む、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記ワクチン製剤または前記抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、特定期間にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の前記有効性が前記集団において改善される、項目7に記載の方法。

50

(項目 9)

前記ワクチン製剤および／または前記抗ウイルス療法の前記有効性が、性器ヘルペスの無再発被験体の割合の増加、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、バラシクロビル用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、項目8に記載の方法。

(項目 10)

10

ヘルペス感染を処置する方法であって、

抗ウイルス療法薬を受けていたる被験体の集団にワクチン製剤を投与し、それにより、特定期間にわたって該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の有効性が該集団において、該ワクチン製剤または該抗ウイルス療法のみを受けていたる被験体と比べて、改善されることを含み、

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 IC P 4ポリペプチドまたはHSV-2 IC P 4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；ならびに該ワクチン製剤および／または該抗ウイルス療法の該有効性が、性器ヘルペスの無再発被験体の割合の増加、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、バラシクロビル用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、方法。

20

(項目 11)

ヘルペス感染を処置する方法であって、

被験体に療法を投与して有効性の増加を達成することを含み、

該療法の有効性の該増加が、性器ヘルペスの無再発被験体の割合の増加、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、バラシクロビル用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示され；ならびに

30

該被験体が以下の両方を受けるように、該療法が、(i)膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 IC P 4ポリペプチドまたはHSV-2 IC P 4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含むワクチン製剤、および(ii)抗ウイルス療法の一方または両方を投与することを含む、方法。

40

(項目 12)

前記療法が、抗ウイルス療法を受けていたる被験体に前記ワクチン製剤を投与することを含む、項目11に記載の方法。

(項目 13)

前記療法が、前記ワクチン製剤を受けていたる被験体に抗ウイルス療法を投与することを含む、項目1211に記載の方法。

(項目 14)

ヘルペス感染を処置する方法であって、

抗ウイルス療法を受けていたる被験体にワクチン製剤を投与し、それにより、特定期間にわたって該抗ウイルス療法の有効性が該被験体において、該抗ウイルス療法のみを受けてい

50

る被験体と比べて、改善されることを含み、

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 ICP4ポリペプチドまたはHSV-2 ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；ならびに該抗ウイルス療法の該有効性が、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、および易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、方法。

(項目15)

抗ウイルス療法を受けている被験体の集団に前記ワクチン製剤を投与することをさらに含む、項目15に記載の方法。 10

(項目16)

前記抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、特定期間にわたって該抗ウイルス療法の前記有効性が前記集団において改善される、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記抗ウイルス療法の前記有効性が、性器ヘルペスの無再発被験体の割合の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、および易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、項目16に記載の方法。 20

(項目18)

ヘルペス感染を処置する方法であって、

抗ウイルス療法を受けている被験体の集団にワクチン製剤を投与し、それにより、特定期間にわたって該抗ウイルス療法の有効性が該集団において、該抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、改善されることを含み、

該ワクチン製剤が、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 ICP4ポリペプチドまたはHSV-2 ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含み；ならびに該抗ウイルス療法の有効性の前記增加が、性器ヘルペスの無再発被験体の割合の増加、病変治癒までの時間の減少、疼痛停止までの時間の減少、ウイルス排出停止までの時間の減少、ヘルペス再発率の減少、および易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、方法。 30

(項目19)

ヘルペス感染を処置する方法であって、

被験体に(i)抗ウイルス療法、および(ii)膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有するHSV-2 gD2ポリペプチドと、HSV-2 ICP4ポリペプチドまたはHSV-2 ICP4ポリペプチドの少なくとも8個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含むワクチン製剤を投与し、それにより、特定期間にわたって該ワクチン製剤および/または該抗ウイルス療法の有効性が該被験体において、該ワクチン製剤または該抗ウイルス療法のみを受けている被験体と比べて、改善されることを含み；

該ワクチン製剤および/または該抗ウイルス療法の該有効性が、性器ヘルペスの無再発期間、最初のヘルペス再発までの時間の増加、次のヘルペス再発までの時間の増加、性器ヘルペス病変率の減少、性器ヘルペス病変頻度の減少、性器ヘルペス病変期間の減少、性器ヘルペス発生率の減少、性器ヘルペス発生期間の減少、肛門性器HSV排出率の減少、肛門性器HSV排出規模の減少、バラシクロビル用量の減少もしくは非増加、1つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の減少、または健康関連の生活の質の増加の1つまたはそれよりも多くによって測定されるかまたは示される、方法。 40

(項目20)

前記抗ウイルス療法が、ファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。 50

(項目 2 1)

前記抗ウイルス療法がバラシクロビルである、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記被験体が、1用量当たり約 5 0 0 m g ~ 約 1 g の抗ウイルス療法を受ける、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記ワクチン製剤および / または抗ウイルス療法の前記有効性が、治療の施行の少なくとも 3 カ月、6 カ月、12 カ月、18 カ月、24 カ月、3 年、4 年、5 年、6 年、7 年、8 年、9 年、10 年後に評価される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記ワクチン製剤の前記有効性および / または前記抗ウイルス療法の前記有効性が、治療の施行の少なくとも 6 カ月後に評価される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記健康関連の生活の質が、E u r o Q o L - 5 D o m a i n s - 5 L e v e l s (E Q - 5 D - 5 L) 質問票によって測定される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

性器ヘルペス発生を経験しない場合に、およびまたは / 発生の日毎について、前記被験体が前記 E Q - 5 D - 5 L 質問票を完成する、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

1 つもしくはそれを超えるヘルペス兆候もしくは症候の前記減少が、ヘルペス関連兆候もしくは症候を伴う日数のパーセンテージの減少、および / またはヘルペス関連兆候もしくは症候の規模の減少である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

ウイルス排出が、リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) によって測定される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記ワクチン製剤の前記有効性が、体液性反応の増加および / または細胞性反応の増加によって測定されるかまたは示される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

体液性反応の前記増加が、反応の規模の増加または H S V - 2 免疫グロブリン G (I g G) レベルおよび / または H S V - 2 中和抗体レベルのベースラインからの上昇倍率によって測定されるかまたは示される、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

体液性反応の前記増加が、ベースラインからの I g G 力値の 4 倍またはそれを超える上昇によって示される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

体液性反応の前記増加が、ベースラインからの 5 0 % 中和抗体力値の 2 倍またはそれを超える上昇によって示される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記細胞性反応が、グランザイム B (G r B) 分泌レベルの増加である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 4)

細胞性反応の前記増加が、反応の規模の増加またはグランザイム B (G r B) レベルのベースラインからの上昇倍率によって測定されるかまたは示される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記細胞性反応が、T 細胞の I F N 分泌の増加である、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 6)

被験体の前記集団が、テノホビル、リジン、バラシクロビル以外のサプリメントもしくは医薬を含む治療、例えばヘルペス発生の頻度もしくは強度に影響を与えることが公知のも

10

20

30

40

50

しくはそれを意図する治療を受けておらず；眼ヘルペス感染、ヘルペス関連多形性紅斑、ヘルペス髄膜炎もしくはヘルペス脳炎の既往歴を有しておらず；活動性性器HSV-2病変を有しておらず；免疫不全ではなく；全身免疫抑制医薬を受けておらず；自己免疫疾患を有しておらず；自己免疫疾患を以前に有しておらず；HIV、B型肝炎やC型肝炎を有しておらず；前記ワクチン製剤のいかなる成分に対する過敏症の既往歴も有しておらず；(i)肝臓および腎臓の酵素レベルが正常範囲内である、確認された運動レジメンの被験体では、クレアチニンキナーゼ、もしくは(ii)ギルバート症候群の既往歴を有する絶食被験体では、単離されたグレード2の非抱合ビリルビンを除いて、臨床的に有意な検査所見異常を有しておらず；HSV-2抗原を含有するいかなる他のワクチンも受けたことがなく；該ワクチン製剤の1回目の投与前30日以内に治験薬を受けたことがなく；該ワクチン製剤の1回目の投与前90日以内に血液製剤を受けたことがなく；該ワクチン製剤の1回目の投与前28日以内に生ワクチンを受けたことがなく；前記ワクチン製剤の1回目の投与前14日以内にいかなる他のワクチンも受けたことがなく；1回目の投与から3回目の投与後28日間までいかなる他のワクチンも受けず；妊娠中もしくは授乳中ではなく；またはそれらの任意の組み合わせである、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

被験体の前記集団が、男性、女性もしくは非妊娠女性であり；少なくとも18歳かつ51歳未満であり、少なくとも10歳、11歳、12歳、13歳、14歳、15歳、16歳もしくは17歳であり、51歳またはそれを超えるものであり；抗ウイルス療法を受けており；6カ月以内の抗ウイルス療法の処置中に少なくとも1回の性器ヘルペス発生の既往歴を有しており；抗ウイルス療法を受けていない場合には、1年内に5回を超える性器ヘルペス発生の既往歴を有しており；1年間を超えて性器ヘルペス感染と診断されており；該ワクチン製剤による処置前28日間および処置後90日間に避妊法を使用しており；またはそれらの任意の組み合わせである、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目38)

抗ウイルス療法を受けることが、前記ワクチン製剤の1回目の投与前に、14日間にわたって1日1回500mgまたは1gの用量でバラシクロビル療法を受けることを含む、項目37に記載の方法。

(項目39)

性器ヘルペス感染の前記診断が、1つもしくはそれを超えるHSV-2抗原のウエスタンプロット分析；PCR(例えば、型特異的PCR)；ウイルス培養(例えば、型特異的ウイルス培養)；または適合性病歴および指標値3.5を超える陽性Herpes simplex(登録商標)2酵素結合免疫吸着アッセイIgGもしくは陽性LIAISON(登録商標)HSV-2型特異的IgGを含む、項目37に記載の方法。

(項目40)

前記ワクチン製剤および抗ウイルス療法を同時投与または逐次投与する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

前記ワクチン製剤が、配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%または99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHSV-2 gD2ポリペプチドと、配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、97%、98%または99%の同一性を有するアミノ酸配列を含むHSV-2 ICP4ポリペプチドとを含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記ワクチン製剤がアジュvantを含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

前記アジュvantが、Quillaja saponinsの1つまたはそれを超える精製画分である、項目42に記載の方法。

(項目44)

前記アジュvantが、サポニン画分Aおよびサポニン画分Cを含む、項目43に記載の方

10

20

30

40

50

法。

(項目45)

前記アジュバントが、コレステロールおよびホスファチジルコリンをさらに含む、項目42に記載のワクチン製剤。

(項目46)

前記アジュバントが粒子の形態である、項目42に記載のワクチン製剤。

(項目47)

サポニン画分Aを含む粒子がサポニン画分Cを実質的に含まず、サポニン画分Cを含む粒子がサポニン画分Aを実質的に含まない、項目46に記載のワクチン製剤。

(項目48)

前記アジュバントがマトリックス-M2である、項目42に記載のワクチン製剤。

(項目49)

前記アジュバントが約50μgの量で存在する、項目42に記載のワクチン製剤。

(項目50)

前記被験体が抑制抗ウイルス療法を受ける、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

抗ウイルス療法を前記被験体に1日1回投与する、項目50に記載の方法。

(項目52)

前記抗ウイルス療法を経口投与する、項目50に記載の方法。

(項目53)

前記ワクチン製剤を筋肉内投与する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目54)

少なくとも1用量、少なくとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも4用量、少なくとも5用量またはそれより多い用量で前記ワクチン製剤を投与する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

約7日間、14日間、21日間、28日間、35日間、42日間、49日間、56日間またはそれを超える間隔で前記ワクチン製剤を投与する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

総用量が約0.5mL～約1.0mLである、項目54に記載の方法。

(項目57)

被験体に投与されると、前記ワクチン製剤が、該被験体におけるHSV-1、HSV-2またはHSV-1およびHSV-2による感染を処置する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

前記ヘルペスが性器ヘルペスである、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

前記ワクチン製剤が、それぞれ約10μg、20μg、30μg、60μgまたは100μgの前記gD2ポリペプチドおよび前記ICP4ポリペプチドならびに/または約25μg、50μgまたは75μgのアジュバントを含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

前記ワクチン製剤が、約60μgの前記gD2ポリペプチド、約60μgの前記ICP4ポリペプチドおよび約50μgのアジュバントを含む、項目59に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0037】

一体となって図面を構成する下記図は、限定ではなく例示目的のものである。

【0038】

【図1A】図1A～1Dは、予防ワクチン臨床試験に登録された健常成人および青年志願

10

20

30

40

50

者に関する例示的な毒性評価尺度を示す。

【図1B】図1A～1Dは、予防ワクチン臨床試験に登録された健常成人および青年志願者に関する例示的な毒性評価尺度を示す。

【図1C】図1A～1Dは、予防ワクチン臨床試験に登録された健常成人および青年志願者に関する例示的な毒性評価尺度を示す。

【図1D】図1A～1Dは、予防ワクチン臨床試験に登録された健常成人および青年志願者に関する例示的な毒性評価尺度を示す。

【0039】

【図2】図2は、研究期間中に抗ウイルス療法を受けなかった $60\text{ }\mu\text{g}$ GEN-003 + $50\text{ }\mu\text{g}$ マトリックス-M2 処置群の者および抗ウイルス療法を少なくとも1回受けた者に関する、ベースライン性器病変率からの変化を示す例示的なデータを示す。
10

【0040】

【図3】図3は、研究期間中に抗ウイルス療法を少なくとも1回受けた $60\text{ }\mu\text{g}$ GEN-003 + $50\text{ }\mu\text{g}$ マトリックス-M2 投与群の被験体の性器病変率と、研究期間中に抗ウイルス療法を少なくとも1回受けたプラセボ群の者の性器病変率とを比較した例示的なデータを示す。

【0041】

【図4】図4は、抗ウイルス療法の日数と、 $60\text{ }\mu\text{g}$ GEN-003 + $50\text{ }\mu\text{g}$ マトリックス-M2 を受けている被験体間のベースライン性器病変率からの変化との間の関連性を示す例示的なデータを示す。
20

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0296】

例示

実施例1：GEN-003-004臨床研究：バラシクロビル抑制療法を受けている性器HSV-2感染を有する被験者におけるGEN-003の有効性および安全性を評価するための無作為化プラセボ対照二重盲検研究

製剤

GEN-003は、2つの組換えT細胞抗原（GB208およびGB217）、マトリックス-M2アジュvant（M2）および希釈剤（0.9%生理食塩水）からなるHSV-2タンパク質サブユニットワクチンである。GB208は、約39kDaのT細胞抗原および前初期タンパク質ICP4の内部断片である。ICP4は、Antigen Lead Acquisition System (ATLAS(商標))によって研究された免疫血清陰性被験者のT細胞によって認識される最もよくあるタンパク質の1つとして同定されたが、これは、ウイルス複製の制御におけるその潜在的役割およびワクチン候補としての有用性を示唆している。GB217は、B細胞抗原、および膜貫通領域の欠失によって改変された糖タンパク質DまたはgDの組換え型である。この表面糖タンパク質は、HSV-2中和抗体およびT細胞反応の標的である。M2は、分画Quillaja saponins (ソープバークツリー)樹皮から精製されたサポニン画分、ホスファチジルコリンおよびコレステロールを含有する免疫刺激複合体ベースのアジュvantである。
30

【0297】

非臨床薬理学および毒物学研究の概要は、以下に提供されている。

【0298】

免疫原性および有効性の非臨床モデル

マウスおよびサルにおいて、GEN-003の成分に対する免疫反応を評価した。研究結果により、GB208およびGB217は、M2と共に投与された場合に、HSV-2中和抗体を含む強力かつ機能的なT細胞およびB細胞反応をプライミングすることが示された。

【0299】

膣HSV-2感染のモルモットモデルでは、GEN-003は、GB208およびGB2
50

17 特異的免疫グロブリンG (IgG) 力価ならびにHSV-2中和抗体の増加を誘導した (Skoberneら、2013)。GEN-003を受けている動物では、プラセボ群のものと比較して、性器HSV-2病変の処置後平均日数は減少した。このモデルでは、M2と共にGB208を投与したまたはM2と共にGB204 (GB217の一形態) を投与したHSV-2感染動物は、プラセボを投与した動物と比較して、ウイルス排出の日数の有意な減少を有していた。GB204を投与した動物の33%およびGB208を投与した動物の50%では、ウイルス排出が観察されなかった。

【0300】

非臨床毒性研究

Good Laboratory Practiceにしたがって、マウス、ウサギおよびサルにおいて、GEN-003抗原およびM2の反復投与毒性研究を実施し、ウサギにおいて局所耐性研究を実施した。GEN-003を受けているヒトに対する潜在的リスクに関連すると考えられる安全性シグナルは特定されなかった。

【0301】

GEN-003の臨床試験

GEN-003の2つの臨床研究が終了し、3つの試験が進行中である。4つの試験の概要は、以下に提供されている。

【0302】

GEN-003-001：確認されたHSV-2性器感染を有する個体における、マトリックスM-2アジュバントを含有するHSV-2ワクチンの安全性および免疫原性の第I/Ia相無作為化二重盲検用量範囲プラセボ対照研究

1年間を超えて性器HSV-2感染の確定診断を有する18～50歳の被験者であって、しかし他の点では健康である被験者は、抗原用量（それぞれ10、30または100μgの2つのタンパク質抗原）によって定義される3つの投与コホートの1つに順番に登録され、各コホート内において3:1:1の比で無作為化されて、M2ありのGEN-003抗原、M2なしのGEN-003抗原またはプラセボの3回の筋肉内(IM)投与を21日間隔で受けた。研究は終了；143人の被験者を登録した。

【0303】

M2ありのGEN-003抗原またはM2なしのGEN-003抗原は、治療用ワクチンとしての使用について、許容され得る安全性および耐容性プロファイルを示した。研究過程中に、5人の被験者において5つの重度有害事象(SAE)（大腿骨骨折、自殺未遂、複雑型片頭痛、心筋梗塞、自然流産）が報告されたが、処置に関連するとみなされるものはなかった。特に注目すべき有害事象(AESI)は報告されなかった。

【0304】

GEN-003抗原は、HSV-2排出率の減少（これは、処置後少なくとも6ヶ月間維持された）をもたらし、最大減少は、アジュバント添加30μg投与群において達成された。M2の非存在下では、HSV-2排出の減少は起らなかった。30μgのGEN-003は、処置後少なくとも6ヶ月間にわたって病変率を減少させた。100μgのGEN-003もまた、HSV-2排出および病変率（病変の日数をスワップ収集期間の28日間で割ったもの）を減少させたが、あまり永続的ではなかった。

【0305】

GEN-003抗原は、すべての用量において、両ワクチン特異的抗原に対する強力かつ永続的な抗体およびT細胞免疫反応と、HSV-2中和抗体の產生とを誘発した。M2の添加は、これらの反応を増大させた。

【0306】

GEN-003-002：性器HSV-2感染を有する被験者における、GEN-003およびマトリックス-M2の様々な組み合わせの安全性および有効性を比較するための無作為化二重盲検要因研究

1年間を超えて性器HSV-2感染の確定診断を有する18～50歳の被験者は等割合で無作為化されて、以下の製剤の1つの3回の筋肉内(IM)投与を21日間隔で受けた：

10

20

30

40

50

30 µg の各 GEN - 003 抗原と 25 µg の M2
 30 µg の各 GEN - 003 抗原と 50 µg の M2
 30 µg の各 GEN - 003 抗原と 75 µg の M2
 60 µg の各 GEN - 003 抗原と 25 µg の M2
 60 µg の各 GEN - 003 抗原と 50 µg の M2
 60 µg の各 GEN - 003 抗原と 75 µg の M2
 プラセボ

【0307】

研究は終了；310人の被験者を登録した。

【0308】

最後の投与の直後にしてすべての積極的処置組み合わせにおいて肛門性器 HSV - 2 排出の減少が観察され、最後の投与の12カ月後まで持続した。最も有効な用量の組み合わせ（60 µg の各 GEN - 003 抗原と 50 µg の M2、および 60 µg の各 GEN - 003 抗原と 75 µg の M2）はまた、HSV - 2 病変率（28日間の観察期間において、被験者で記録された HSV - 2 病変の日数の %）を減少させた。ベースラインと比較したリスク比（95%信頼区間 [CI]）は、それぞれ 0.35 (0.18, 0.71; P = 0.0033) および 0.53 (0.31, 0.89; P = 0.0165) であった。現在、試験 GEN - 003 - 003 において、これら 2 つの用量はさらに評価されている。

【0309】

GEN - 003 は、すべての用量組み合わせにおいて、治療用ワクチンとしての使用について、許容され得る安全性および耐容性プロファイルを示した。研究過程中に、8人の被験者において 10 個の SAE（大腿骨骨折、心筋梗塞、ウイルス症候群、腰椎穿刺後症候群、腎盂腎炎、憩室炎、双極性障害増悪 [2つの事象]、胆囊炎および過量摂取）が報告されたが、処置に関連するとみなされるものはなかった。SAE のすべてが解消し、1つの事象（大腿骨骨折）のみが後遺症を有していた。AESI は報告されなかった。

【0310】

有害事象（AE）または検査所見異常により、6人の被験者が投与を中止し、局所反応または全身事象により、3人の被験者が中止したが、処置群全体で差異は認められなかつた（いかなる群においても 2 を超えない）。任意の投与の 7 日以内におけるグレード 3 の AE の頻度は、プラセボを受けた被験者では 4 % であり、積極的投与群では 20 % ~ 43 % の範囲であった。最も一般的な全身事象は疲労および筋肉痛であり、一般に、アジュvant 用量に関連していた。

【0311】

GEN - 003 - 002 a : GEN - 003 - 002 に以前に登録されたプラセボ被験者に関するロールオーバー試験 - 性器 HSV - 2 感染を有する被験者における、GEN - 003 およびマトリックス - M2 の様々な組み合わせの安全性および有効性を比較するための無作為化二重盲検要因研究

研究 GEN - 003 - 002 においてプラセボを受けた被験者に、その研究において与えられたものと同じ活性用量の組み合わせのこの非盲検研究への登録を要請した。合計 37 人の被験者が登録され、投与期間を終了し、研究は進行中である。

【0312】

SAE または AESI は報告されていない。

【0313】

GEN - 003 - 003 : 性器 HSV - 2 感染を有する被験者における、GEN - 003 の新たな製剤を評価するための無作為化二重盲検研究

1 年間を超えて性器 HSV - 2 感染の確定診断を有する 18 ~ 50 歳の被験者は 1 : 1 : 1 の比で無作為化されて、以下の製剤の 1 つの 3 回の筋肉内（IM）投与を 21 日間隔で受けた：

GEN - 003 : 60 µg の各抗原と 50 µg の M2

GEN - 003 : 60 µg の各抗原と 75 µg の M2

10

20

30

40

50

プラセボ（生理食塩水）

【0314】

合計131人の被験者が登録され、投与期間を終了した。研究を通して、安全性データは、独立したデータモニタリング委員会（DMC）によって検討された。2016年6月13日現在、DMCは、計画のとおりに試験を継続することを推奨した。2人の被験者における2つのSAEが報告されたが（髄膜炎、非浸潤性乳管癌）、処置に関連するとみなされるものはなかった。AESIは報告されていない。

【0315】

GEN-003-004 研究の論拠

性器HSV-2によって引き起こされる発生の予防のための現在承認されている唯一の医薬は、抗ウイルス薬である（Valtrex 2013、Famvir 2013）。これらの医薬が研究および承認されたエンドポイントは、治療を開始している被験者であって、6カ月または12カ月の時点で依然としてHSV-2無再発であった被験者の割合であった。バラシクロビル（再発性器HSV-2のための最も一般的に処方されている医薬）では、6カ月の時点で依然として無再発であった患者の割合は、（プラセボを受けた患者の7%と比較して）55%であり、12カ月の時点では（プラセボを受けた患者の4%と比較して）34%であった。したがって、経口抗ウイルス療法は、性器HSV-2の再発を部分的に抑制するに過ぎない。

10

【0316】

加えて、抗ウイルス抑制療法は、ウイルス排出を完全に排除せず（Johnstonら、Lancet. (2012) 379: 641-7）、伝染リスクを48%しか減少させない（Coreyら、N Engl J Med. (2004) 350: 11-20 2004）。GEN-003はウイルス排出を50%超減少させ、抑制療法との組み合わせは、おそらくは作用機序が異なるので、バラシクロビルのみと比較してさらなる作用を示し得る。

20

【0317】

この研究は、バラシクロビル抑制療法のみと比較して、バラシクロビル抑制療法と組み合わせた最適用量のGEN-003の複合活性を評価する。

【0318】

目的

30

研究の主な目的は、バラシクロビル抑制療法を受けていた被験者に投与したGEN-003対プラセボの効果と、最後の投与の6カ月後および最後の投与の12カ月後における性器HSV-2無再発の被験者の割合とを比較することである。研究の第2の目的は、臨床転帰に対する、バラシクロビル抑制療法を受けていた被験者に投与したGEN-003対プラセボの効果を比較することである。臨床転帰としては、

1回目の投与の6カ月後および1回目の投与の12カ月後における性器HSV-2無再発の被験者の割合；

1回目の投与後および最後の投与後における最初の性器HSV-2再発までの時間；

1回目の投与後および最後の投与後における次の性器HSV-2再発までの時間；

性器HSV-2病変率；

40

性器HSV-2発生率；

性器HSV-2発生期間；

肛門性器HSV-2排出率および規模；ならびに

バラシクロビル用量を増加させる被験者の数

が挙げられる。

50

【0319】

研究の別の副次的目的は、バラシクロビル抑制療法を受けていた被験者におけるGEN-003の安全性および耐容性を評価することである。研究の1つの探索目的は、バラシクロビル抑制療法を受けていた被験者におけるGEN-003対プラセボに対する免疫反応を比較することである。研究の別の探索目的は、GEN-003対プラセボおよびバラシ

50

クロビル抑制療法を受けている被験者における性器ヘルペス症候の期間、重症度および不快感を比較することである。研究の3番目の探索目的は、EuroQol - 5 Domains - 5 Levels (EQ - 5D - 5L) 質問票によって測定した場合の、性器ヘルペス再発の存在下および非存在下における健康関連の生活の質を評価することである。

【0320】

研究デザイン

この研究は、バラシクロビル抑制療法を受けている被験者におけるGEN-003の無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験である。1年間を超えて性器HSV-2感染の確定診断を有する18～50歳の被験者であって、安定用量のバラシクロビル抑制療法を6カ月間もしくはそれを超えて使用しているか、またはバラシクロビル抑制療法を開始する意思がある被験者がスクリーニングの対象となる。

10

【0321】

初期スクリーニングを通過した被験者は、1日1回のバラシクロビル投与、日記電子ツールによる性器ヘルペス病変、性器ヘルペス症候およびバラシクロビル使用に関する使用の報告；EQ - 5D - 5L 質問票の毎日記入、ならびに毎日1回のバラシクロビル投与を含む14日間のベースライン期間を開始する。ベースライン期間前にバラシクロビル抑制療法を受けている被験者は、同じ用量のバラシクロビル（1日1回500mgまたは1g）の使用を継続する。ベースライン期間中にバラシクロビル抑制療法を開始している被験者は、1日1回500mgを服用する。ベースライン期間の正常終了（例えば、14日のうちの11日またはそれを超えて、日記電子報告ツールにデータを入力し、バラシクロビルを服用し、EQ - 5D - 5Lに記入した）直後に、すべての組み入れ基準を満たして除外基準を満たさない被験者を無作為化する。バラシクロビル抑制療法使用の過去の期間（6カ月間以上またはベースライン期間のみで開始）によって、無作為化を層別化する。

20

【0322】

最大300人の被験者は1：1の比で無作為化されて、GEN-003（60μgの各抗原および50μgのM2）またはプラセボの3回の筋肉内（IM）投与を21日間隔（1日目、22日目および43日目）で受ける。被験者は、71日目/1カ月目から、同じバラシクロビル用量（1日1回500mgまたは1日1回1g）のままである。71日目/1カ月目以降、1日1回500mgを服用する被験者は、彼／彼女が性器HSV-2発生を経験し、治験責任医師が同意した場合には、用量を1日1回1gに増加させる。被験者は、研究終了までバラシクロビルの1日1回の服用を継続する。

30

【0323】

被験者は、研究終了まで、性器ヘルペス病変、性器ヘルペス症候およびバラシクロビル使用の報告のために、日記電子ツールの使用を継続する。被験者は、彼／彼女が性器病変の存在に初めて気付いたときに治験施設に報告し、臨床医は被験者を検査して、HSV-2と一致する性器病変の存在を確認し、存在する場合には、HSV-2 DNAの検出のために病変スワブサンプルを収集する。被験者は、研究中の毎発生日にEQ - 5D - 5Lに記入する。

40

【0324】

3回目の投与直後（43～71日目）、5～6カ月目および11～12カ月目に、被験者は、HSV-2排出の測定のために、28日間にわたって肛門性器スワブを1日2回収集する。リアルタイム定量的PCRによって、HSV-2 DNAについて、サンプルを分析する。

40

【0325】

1回目の投与前、3回目の投与の7日後（50日目）、3回目の投与の28日後（71日目/1カ月目）、ならびに6カ月目および12カ月目に、体液性反応の評価のために、各被験者から血清サンプルを収集する。酵素結合免疫吸着測定法によってHSV-2 IgGを測定し、比色アッセイによってHSV-2中和抗体を測定する。1回目の投与前、1回目の投与および3回目の投与の7日後（8日目および50日目）、ならびに6カ月目および12カ月目に、選択治験施設において、全血サンプルを収集および処理して、細胞性

50

反応の評価のために末梢血単核球（PBM C）を単離する。Gr B酵素結合免疫吸着スポットアッセイ（ELISPOT）によって、ワクチン特異的抗原に特異的なグランザイムB（Gr B）の分泌を測定する。

【0326】

治験施設において投与の1時間後に、および各投与後の最初の7日間にわたって、日記カードに局所反応および全身事象を記録する；7日間の日記報告期間後に、任意の事象が進行中である場合、解消までそれをフォローする。1日目から71日目／1カ月目まで、すべてのAEおよび併用医薬を記録する。71日目／1カ月目から研究終了まで、SAE、AESI、抗ウイルス薬（バラシクロビル以外）およびワクチンのみを記録する。1日目から71日目／1カ月目までのすべての来院時に、および6カ月目および12カ月目に、症候に応じた身体検査を実施し、各GEN-003／プラセボ投与の前およびその1時間後を含む1日目から71日目／1カ月目までのすべての来院時に、バイタルサインを測定する。各GEN-003／プラセボ投与の7日後（8日目、29日目および5日目）および3回目の投与の28日後（71日目／1カ月目）に、血液学サンプル、血清化学サンプルおよび尿サンプルを収集する。

10

【0327】

71日目／1カ月目の後、バラシクロビル供給のチェック、日記電子報告ツールデータの検討、記入したEQ-5D-5L質問票の回収、EQ-5D-5L質問票の供給のチェック、ならびにSAEと、AESIと、抗ウイルス医薬およびワクチンの使用との評価の確認のために被験者は、治験施設に毎月来院する。

20

【0328】

すべての被験者がGEN-003／プラセボ投与期間を終了するまで、DMCは、最低3カ月間の間隔で安全性データを検討する。さらなる会議および特定の安全性モニタリング計画は、DMC規約に詳述されている。

20

【0329】

すべての被験者が6カ月目の来院を終了した後に、中間分析を行う。

【0330】

研究集団

研究集団は、確認されたHSV-2感染を有する患者であって、少なくとも6カ月間にわたって安定用量（500mgまたは1g）でバラシクロビル抑制療法を1日1回受けているか、またはバラシクロビル抑制療法を開始する意思がある患者からなる。バラシクロビル抑制療法を受けている被験者は、過去6カ月間ににおいて少なくとも1回の発生を経験している。この研究のためにバラシクロビル抑制療法を開始した被験者は、過去12カ月間ににおいて5回を超える発生を有していた。この研究集団は、治療用HSV-2ワクチンから利益を受ける可能性がある標的集団である。

30

投与レジメン

研究GEN-003-002において試験した抗原およびアジュvant組み合わせの中では、60μgの各抗原と50または75μgのM2とを受けた被験者において、HSV-2排出の最大の減少が観察された。この研究のためのGEN-003用量は、60μgの各抗原と50または75μgのM2である。

40

【0331】

層別化

（6カ月間にわたって）安定用量（1日1回500mgまたは1日1回1g）のバラシクロビル抑制療法を受けている被験者は、バラシクロビル用量にかかわらず、性器HSV-2の発生を有しているために不完全なHSV-2管理を示した場合にのみ登録される。したがって、用量によって被験者を層別化する必要はない（バラシクロビルを新たに開始するすべての被験者は、1日1回500mgを服用する）。しかしながら、抑制療法使用の過去の期間によって、被験者を層別化する：（6カ月間以上またはベースライン期間のみに開始）。この層別化は、抗ウイルス抑制に対する被験者反応の潜在的変動性および抗ウイルス抑制の長期有効性の不確実性によって引き起こされるバイアスを最小化する。

50

【0332】

有効性のエンドポイント

処置後6カ月および12カ月の時点における無再発被験者の割合は、HSV-2性器感染のための現在利用可能な処置（Valtrex 2013、Famvir 2013）の主要有効性尺度として使用されている臨床的に重要な有効性尺度である。無再発被験者の割合および最初のHSV-2再発までの時間は両方とも臨床的有効性の重要な尺度であるが、無再発被験者の割合は、HSV-2再発間の期間および最初の再発後のHSV-2再発までの時間の延長に関して、ワクチン効果を説明することができない。次の再発までの時間は、すべての再発間の間隔を測定および平均し、それにより、観察期間にわたるワクチン効果のより全体的な像を提供することによって、6カ月または12カ月の間にわたるワクチン効果を説明する。

10

【0333】

ウイルス排出は、性器HSV-2のためのワクチンおよび抗ウイルス医薬の両方の以前の研究において使用された抗ウイルス活性の直接的な尺度である。それは、HSV-2に対する抗ウイルス活性の客観的な尺度である。

【0334】

被験者は、存在する場合には、5つのHSV-2関連症候（かゆみ、痛み、灼熱感、うずき、刺激）の重症度および不快感を毎日報告する。患者が報告する症候評価を収集する目的は、HSV-2関連症候のエピソード（これは、患者が報告する性器病変（例えば、前駆症状）の存在と一致する場合もあるしまたは一致しない場合もある）を特定することである。加えて、GEN-003は、性器HSV-2の再発発生に関連する症候の重症度を軽減し得る。

20

【0335】

EQ-5D-5Lは、健康関連の生活の質の標準的な尺度として設計された自己管理型質問票であり、広範囲の病状を研究するために使用されている。

【0336】

研究期間

総登録期間は、6カ月間である；実際の登録期間は、より長い場合がある。各被験者の参加期間（スクリーニングを含む）は、最大14.5カ月間である。したがって、研究は、およそ21カ月間続く。

30

【0337】

被験者集団

組み入れ基準

研究に参加する被験者は、以下の組み入れ基準を満たす：

1. 男性および非妊娠女性、年齢18～50歳；
2. 1年間を超えて性器ヘルペスと一致する病歴；

ベースライン期間前少なくとも6カ月間にわたって安定用量（500mgまたは1gのいずれか）でバラシクロビル抑制療法を1日1回受ける、およびベースライン期間前6カ月において少なくとも1回の発生の既往歴

または

ベースライン期間中に1日1回500mgで500mgのバラシクロビル抑制療法を開始する意思、およびベースライン期間前12カ月間において5回を超える発生の既往歴；

3. 病歴において確認された、またはスクリーニング時に実施された、以下のうちの1つによって裏付けられた性器HSV-2感染の診断：

- a) HSV-2のウエスタンプロット；
- b) 型特異的PCRまたはウイルス培養；
- c) 適合性病歴および；

i) 指標値3.5を超える陽性Herpesel ect（登録商標）2酵素結合免疫吸着測定法IgGまたは；

ii) 陽性LIAISON（登録商標）HSV-2型特異的IgG；

40

50

- 4 . 日記電子報告ツールの記入、バラシクロビルの 1 日 1 回服用、およびベースライン期間の 14 日のうちの少なくとも 11 日において EQ - 5D - 5L の記入；
 5 . 書面によるインフォームドコンセントを提供する意思があり、提供することができる；
 6 . スケジュールとおりに、来診を含むすべての研究手順を実施および順守する意思がある；
 7 . 治験薬 (IP) を受ける前 28 日間および受けた後 90 日間にわたって、限定されないが、節制、同性者とのみ性交渉、精管切除パートナーとの一夫一婦関係、精管切除、子宮摘出、両側卵管結紮、認可ホルモン法、子宮内避妊器具 (IUD)、またはバリア法（例えは、コンドーム、ペッサリー）と組み合わせた殺精子薬の使用を含み得る非常に有効な避妊法を実施する意思がある。
10

【 0 3 3 8 】

除外基準

以下の基準のいずれか 1 つを満たす被験者を研究への参加から除外する：

- 1 . GEN - 003 / プラセボの 1 回目の投与前 14 日以内に、テノホビル、リジン、または HSV 発生の頻度もしくは強度に影響を及ぼすことが公知のもしくはそれを意図する医薬（バラシクロビル以外）もしくはサプリメントの使用；
 2 . 眼 HSV 感染、HSV 関連多形性紅斑またはヘルペス髄膜炎もしくは脳炎のいずれかの既往歴；
 3 . 活動性性器 HSV - 2 病変を有する（病変が再上皮化したら、被験者は研究に入り得る）；
 4 . GEN - 003 / プラセボの 1 回目の投与前 30 日以内に、任意の種類の全身免疫抑制薬を受けている者を含む免疫不全個体；
 5 . 現在の処置にかかわらず、自己免疫疾患（表 3 を参照のこと）の存在または既往歴；
 6 . HIV または B 型もしくは C 型肝炎ウイルスによる現在の感染；
 7 . (i) 肝臓および腎臓の酵素レベルが正常範囲内である確認された運動レジメンの個体では、グレード 2 のクレアチニンキナーゼ、または (ii) ギルバート症候群の既往歴を有する絶食被験者では、単離されたグレード 2 の非抱合ビリルビンを除いて、臨床的に有意な検査所見異常またはグレード 2 以上の値；
 8 . ワクチンの任意の成分に対する過敏症の既往歴；
 9 . GEN - 003 または HSV - 2 抗原を含有する別のワクチンを過去に受けている；
 10 . GEN - 003 / プラセボの 1 回目の投与前 30 日以内に、任意の治験薬 (IP) の投与を受けている；
 11 . GEN - 003 / プラセボの 1 回目の投与前 90 日以内に、任意の血液製剤を受けている；
 12 . GEN - 003 / プラセボの 1 回目の投与前 28 日以内に生ワクチンを受けているか、または GEN - 003 / プラセボの 1 回目の投与前 14 日以内に任意の他のワクチンを受けている；
 13 . GEN - 003 / プラセボの 1 回目の投与から GEN - 003 / プラセボの 3 回目の投与後 28 日間までに、任意のワクチンの使用を計画している；
 14 . 妊娠中または授乳中の女性
 15 . 治験責任医師の意見では、研究要件を順守する被験者の能力を妨げるであろう薬物またはアルコール乱用の既往歴；
 16 . 治験責任医師の意見では、被験者を研究に不適切なものにするか、または研究要件を順守不可能にするであろう他の活動的なコントロール不能の共存症；または
 17 . GEN - 003 / プラセボの 1 回目の投与前 60 日以内に、基礎共存症を管理するために使用される医薬の変更；
40
50

【 0 3 3 9 】

【表3 - 1】

表3. 自己免疫疾患

消化器障害	
<ul style="list-style-type: none"> ・ セリック病 ・ クローン病 ・ 潰瘍性大腸炎 ・ 潰瘍性直腸炎 	10
肝臓障害	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 自己免疫性胆管炎 ・ 自己免疫性肝炎 ・ 原発性胆汁性肝硬変 ・ 原発性硬化性胆管炎 	
代謝性疾患	20
<ul style="list-style-type: none"> ・ アジソン病 ・ 自己免疫性甲状腺炎(橋本甲状腺炎を含む) ・ I型糖尿病 ・ グレーブス病またはバセドウ病 	
筋骨格障害	30
<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗シンテターゼ症候群 ・ 皮膚筋炎 ・ 若年性慢性関節炎(スティル病を含む) ・ 混合性結合組織障害 ・ リウマチ性多発性筋痛 ・ 多発性筋炎 ・ 乾癬性関節症 	
	40

【表3-2】

<ul style="list-style-type: none"> ・ 再発性多発性軟骨炎 ・ 関節リウマチ ・ 強皮症(びまん性全身型およびC R E S T 症候群を含む) ・ 脊椎関節炎(強直性脊椎炎、反応性関節炎[ライター症候群]および未分化型脊椎関節炎を含む) ・ 全身性エリテマトーデス ・ 全身性硬化症 	10
<p>神経炎症性障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 急性播種性脳脊髄炎(部位特異的変異型を含む: 例えば、非感染性脳炎、脳脊髄炎、脊髄炎および脊髄神経根脊髄炎) ・ 麻痺・不全麻痺を含む脳神経障害(例えば、ベル麻痺) ・ ギランバレー症候群(ミラーフィッシュ症候群および他の変異型を含む) ・ 免疫媒介性末梢神経障害および神経叢症(慢性炎症性脱髓性多発性神経障害、多巣性運動神経障害、および単クローニン免疫グロブリン血症を伴う多発性神経障害を含む) ・ 多発性硬化症 ・ ナルコレプシー ・ 視神経炎 ・ 横断性脊髄炎 	20
<p>皮膚障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 円形脱毛症 ・ 自己免疫性水疱性皮膚疾患(天疱瘡、類天疱瘡および疱疹状皮膚炎を含む) ・ 皮膚エリテマトーデス ・ 結節性紅斑 	30

40

50

【表3-3】

<ul style="list-style-type: none"> ・ モルフォア ・ 扁平苔癬 ・ 乾癬 ・ スイート症候群 ・ 白斑 	10
<p>血管炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 大血管血管炎(巨大細胞動脈炎、例えば高安動脈炎および側頭動脈炎を含む) ・ 中型および／または小血管血管炎(結節性多発動脈炎、川崎病、顕微鏡的多発性血管炎、ウェーゲナー肉芽腫症、チャーチ・ストラウス症候群[アレルギー性肉芽腫性血管炎]、バージャー病[閉塞性血栓]、壊死性血管炎および抗好中球細胞質抗体陽性血管炎[不特定型]、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ペーチェット症候群ならびに白血球破碎性血管炎を含む) 	20
<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗リン脂質症候群 ・ 自己免疫性溶血性貧血 ・ 自己免疫性糸球体腎炎(免疫グロブリンA腎症、急速進行性糸球体腎炎、膜性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎およびメサンギウム増殖性糸球体腎炎を含む) ・ 自己免疫性心筋炎/心筋症 ・ 自己免疫性血小板減少症 ・ グッドパスチャー症候群 ・ 特発性肺線維症 ・ 悪性貧血 ・ レイノー現象 ・ サルコイドーシス ・ シエーグレン症候群 	30
	40

【表3-4】

<ul style="list-style-type: none"> ・ スティーブンス・ジョンソン症候群 ・ ぶどう膜炎

【0340】

治験薬

製剤

G E N - 0 0 3 は、 M 2 および希釈剤と組み合わせた 2 つの異なる H S V - 2 タンパク質 (G B 2 0 8 および G B 2 1 7) に対応する 2 つの組換え抗原からなる。これらの成分は、表 4 に詳述されている。

【表 4】

表4：G E N - 0 0 3 の組成

成分	説明	用量
GB208	ICP4 タンパク質の約 39 kDa の内部断片に対応する	60 µg
GB217	膜貫通領域の欠失によって改変された糖タンパク質 gD の組換え型	60 µg
マトリック	Quillaja saponaria (ソープバークツリー) 樹皮から精製されたサポニン画分、ホスファチジルコリンおよびコレステロール	50 µg
ス-M2 アジ ュバント	を含有する免疫刺激複合体ベースのアジュバント	
希釈剤	0.9% 生理食塩水	該当なし

10

20

20

30

40

40

50

【0 3 4 1】

ワクチン製剤のパッケージおよびラベル

注射前に、以下の 3 つの成分から G E N - 0 0 3 / プラセボを調製する：

(1) 凍結乾燥形態の G B 2 0 8 および G B 2 1 7 抗原を、0.5 mL の体積に再構成する場合、0.25 mg / mL の濃度になる、125 µg を含有する 3 mL ガラスバイアルに供給する。

(2) M 2 を、1 mg / mL の濃度の 0.75 mL の M 2 を含有する第 2 の 3 mL ガラスバイアルに供給する。

(3) 抗原を所望の濃度に希釈するために、およびプラセボとして使用するために、市販の供給源の生理食塩水 (0.9 % 塩化ナトリウム水溶液) を第 3 のバイアルに供給する。

【0 3 4 2】

適用可能な法規要件にしたがって、ワクチン成分をパッケージし、治験薬 (I P) としてラベルする。

【0 3 4 3】

貯蔵

抗原および M 2 を 2 ~ 8 度貯蔵する。製品の品質を評価するために、施設は、10 を超える可動域を治験依頼者に報告しなければならない。生理食塩水を周囲温度で貯蔵する。

【0 3 4 4】

調製および投与

治験依頼者が提供する薬局マニュアルにしたがって、指定の非盲検化施設薬剤師 (または他の有資格者) が G E N - 0 0 3 / プラセボの調製を実施する。調製は、おおよそ 30 分間を必要とする。

【0 3 4 5】

熟練研究者が G E N - 0 0 3 / プラセボを投与する。各注射は、総量 0.5 mL をいすれ

かの腕の三角筋に筋肉内（IM）投与することからなる。1.0インチ針および1.5インチ針の両方を提供する。肥満被験者の場合、1.5インチ針を推奨する。

【0346】

抗ウイルス療法

適用可能な法規要件にしたがって治験薬として、元の市販のパッケージおよびラベルで、市販の500mgバラシクロビル錠剤を被験者に供給および提供する。処方情報にしたがって、バラシクロビルを15～25（59°F～77°F）で貯蔵する。研究手順のセクションに詳述されているように、来診時にバラシクロビルを調剤する。食物の有無にかかわらず、バラシクロビルを服用する。バラシクロビルの服用中、適切な水分を維持するように被験者に助言する。

10

【0347】

無作為化および投与

適格被験者は1：1の比で無作為化されて、GEN-003（60μgの各抗原および50μgのM2）またはプラセボの3回の筋肉内（IM）投与を21日間隔（1日目、22日目および43日目）で受ける。バラシクロビル抑制療法使用の過去の期間（6ヶ月間以上またはベースライン期間のみで開始）によって、無作為化を層別化する。

20

【0348】

電子的症例報告形式（eCRF）の無作為化コンポーネントを使用して、無作為化を達成する。被験者の適格性をこの形式で確認した後、システムは、処置割り当てにアクセスするための指示と共に、電子メールを非盲検化薬剤師（または他の有資格者）に送信する。

【0349】

被験者は、71日目/1ヶ月目から、同じバラシクロビル用量（1日1回500mgまたは1日1回1g）のままである。71日目/1ヶ月目以降、1日1回500mgを服用する被験者は、彼/彼女が性器HSV-2発生を経験し、治験責任医師が同意した場合には、用量を1日1回1gに増加させる。

30

【0350】

盲検化および非盲検化

治験責任医師、被験者、および被験者と直接接觸するすべての研究スタッフは、処置割り当てに対して盲検化されている（GEN-003対プラセボ）。各施設における指定の非盲検化薬剤師（または他の有資格者）が各用量を調製する。その者は被験者と接觸せず、他の施設研究者との接觸は最小限に抑えられる。

40

【0351】

処置割り当ての非盲検化は推奨されない。処置割り当ての実体が被験者のケアに重要である医療緊急事態の事象では、治験責任医師は、メディカルモニターを呼出して議論する。非盲検化が必要と考えられる事象では、非盲検化統計学者が、治験責任医師に情報を提供するメディカルモニターに処置割り当てを提供する。被験者のさらなる治験薬（IP）投与を中止する決定は、処置割り当てを非盲検化することの論拠ではない。

【0352】

非盲検化統計学者は、DMCおよびメディカルモニターを利用可能であり、中間分析を検討する。

50

【0353】

治験薬の管理、調剤および廃棄

治験責任医師（または被指名人）は、治験依頼者（または被指名人）によって出荷されたGEN-003成分およびバラシクロビルの受領の正確な記録（受領日を含む）を維持する。加えて、各被験者に投与された量を特定する正確なGEN-003/プラセボ処理記録を保持し、各被験者に調剤された量ならびに調剤および返却の日を特定する正確なバラシクロビル処理記録を保持する。

【0354】

研究終了時に、未使用の治験薬（IP）供給品はすべて、治験依頼者（または被指名人）の書面による指示にしたがって、治験依頼者（または被指名人）に返却されるか、または

50

施設によって廃棄される。

【 0 3 5 5 】

併用医薬

1回目の投与から71日目／1カ月目まで、市販の医薬およびサプリメントを含むすべての併用医薬（バラシクロビルを含まない）をe C R Fで記録する。スクリーニングから研究終了まで、抗ウイルス薬（バラシクロビル以外）およびワクチンの使用を記録する。

【 0 3 5 6 】

抗H S V活性を有する医薬およびサプリメント

テノホビル（H I V - 1のための曝露後予防を除く）、リジン、またはH S V発生の頻度もしくは強度に影響を与えることが公知のもしくはそれを意図する医薬（バラシクロビル以外）もしくはサプリメントの使用を、1回目の投与前14日間から研究終了まで禁止する。

10

【 0 3 5 7 】

局所ステロイドおよび抗ウイルス医薬

肛門性器領域における局所ステロイドまたは抗ウイルス医薬の使用を、各スワップ収集期間の開始前14日間からスワップ収集期間の終了まで禁止する。

【 0 3 5 8 】

免疫抑制医薬

全身性免疫抑制医薬を、1回目の投与前30日間から研究終了まで禁止する。

20

【 0 3 5 9 】

ワクチン

被験者は、1回目の投与前28日以内に生ワクチンを受けず、1回目の投与前14日以内にいかなる他のワクチンも受けない。加えて、被験者は、G E N - 0 0 3 / プラセボの1回目の投与から最後の投与後28日間まで、いかなるワクチンも受けない。インフルエンザ流行期中に被験者がG E N - 0 0 3 / プラセボを受けている場合、この情報を強化することが特に重要である。

【 0 3 6 0 】

他の研究制限

研究中に摂取する水分または食物に関する制限はない。しかしながら、P B M Cを取得する日には大量の血液を採血するので、被験者は十分に水分補給する。被験者は、バラシクロビルの服用中も水分を維持するべきである。スクリーニングから71日目／1カ月目までの各研究来院前48時間の間は、被験者は、過度の身体活動を控える。男性および女性被験者は、G E N - 0 0 3 / プラセボ3の1回目の投与前28日間から最後の投与後90日間まで、限定されないが、節制、同性者とのみ性交渉、精管切除パートナーとの一夫一婦関係、精管切除、子宮摘出、両側卵管結紮、認可ホルモン法、I U D、またはバリア法（例えば、コンドーム、ペッサリー）と組み合わせた殺精子薬の使用を含む非常に有効な避妊法を実践する。G E N - 0 0 3は、非感染性的パートナーへのH S V - 2感染の伝染の可能性を減少させることができることが証明されていないことを被験者に助言する。バラシクロビルは、伝染リスクを減少させるが排除しないことが示されている。加えて、H S V - 2感染の予防のためのコンドームの有効性は限定的である。

30

【 0 3 6 1 】

処置コンプライアンス

投与レジメンを確実に順守するために、治験責任医師によってその責任を委任されている診療所の熟練研究者が、すべての用量のG E N - 0 0 3 / プラセボを投与する。被験者は、日記電子報告ツールによってバラシクロビル使用を報告し、各来診時にすべてのボトルを返却する必要がある。来診は、指定日の範囲内で行われる。

40

【 0 3 6 2 】

研究手順

評価および手順の定義および説明

完全な身体検査 - 以下の系の検査：心臓血管；皮膚；耳、鼻および喉；四肢；消化管；泌

50

尿生殖器；筋骨格；神経眼科；神経；呼吸器。

【0363】

症候に応じた身体検査 - 病歴による被験者の簡便な集中検査。

【0364】

バイタルサイン - 体温、心拍数、血圧。被験者が5分間着席した後に、心拍数および血圧を取得する。

【0365】

血液学 - ヘモグロビン、赤血球数、白血球数および鑑別、血小板数。

【0366】

血清化学 - アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチニン、クレアチニンキナーゼ、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン。 10

【0367】

尿検査 - グルコース、潜血、タンパク質。

【0368】

血清／尿妊娠検査 - (子宮摘出または両側卵管結紮によって)不妊手術されているもの以外の閉経状態にかかわらず、すべての女性について。

【0369】

肛門性器スワブ - スワブ収集期間に、スワブキット(スワブログ、スワブ、収集チューブ、ラベルおよび収納箱を含有する)を被験者に提供する。28日間にわたって肛門性器スワブを1日2回収集するように被験者に指示する。被験者は、28日間を超えてスワブ(例えは、56個を超えるスワブ)を収集しない。 20

【0370】

スワブログ - スワブ収集期間に、収集された各スワブの日付および時間を示すために、スワブログを被験者に提供する。

【0371】

性器ヘルペス病変 - 丘疹、膿疱、小胞または潰瘍(痂皮しているものを含む)。再上皮化潰瘍の前駆症状、発赤、かゆみまたは炎症後色素沈着の症候は、病変の存在を構成しない。

【0372】

日記電子報告ツール - 毎日、被験者は、性器病変、性器ヘルペス症候およびバラシクロビル使用の存在または非存在を報告する。加えて、性器ヘルペス症候が存在する場合、被験者はまた、性器ヘルペス兆候および症候日記からの質問を使用して、症候の重症度および不快感を評価する。データを毎日入力する。その日にデータを入力する場合、被験者は、日記テキストリマインダーを受け取る。被験者がデータを欠測した場合、治験施設は、毎週のEメール通知を受け取り、施設は、被験者と連絡してコンプライアンスを促す。 30

【0373】

H S V - 2 の最初の再発 - 治験責任医師(または治験分担医師)による病変の確認のために、被験者は、彼／彼女が、1回目の投与後に新たな性器病変の存在に初めて気付いたときから72時間以内(好ましくは、24～48時間以内)に治験施設に戻る(研究ワクチン(G E N - 0 0 3 / プラセボ)投与期間のセクションを参照のこと)。 40

【0374】

E Q - 5 D - 5 L - ベースライン期間中に毎日、および性器病変が存在する日ごとに、被験者は紙の質問票を完成する。

【0375】

反応原性 - 各投与の1時間後に、被験者を面接および検査し、e C R Fで以下の項目を入力する：

i) 局所反応：痛み、圧痛、腫脹、発赤

i i) 全身事象：頭痛、悪寒、疲労感、吐き気、嘔吐、下痢、筋肉痛

i i i) 口内温度

【0376】

被験者はまた、各投与後の最初の7日間に日記カードでこれらの項目を記録し、e C R Fで情報を入力する。

【0377】

日記カード - 各投与後7日間に、局所反応、全身事象および口内温度を記録するための日記カードを被験者に提供する。7日間の日記報告期間後に進行中の事象がある場合、解消および停止日が記録されるまで、これらの事象をフォローする。治験責任医師（または治験分担医師）は、被験者と共に日記カードを検討する。被験者の日記カードに対する任意の変更またはコメントが日記カードに加えられ、治験責任医師（または治験分担医師）によって開始および日付記入される。日記カードおよび治験責任医師（または治験分担医師）の評価は、原資料として機能する。SAEの基準を満たさない限り、日記カードに記録された事象をAE e C R Fに記録する。

10

【0378】

AE (SAE および AESI を含む) - 以下の有害事象のセクションを参照のこと。

【0379】

AESI - リストについては、表3を参照のこと

【0380】

スクリーニング（研究1日目前28日以内）

適格基準を評価するために、被験者をスクリーニングする。以下の評価および手順を実施する：

書面によるインフォームドコンセント
HSV - 2 感染の全既往歴（診断日、年間の発生数、処置など）、人口統計ならびに医薬およびワクチン歴を含む病歴

生殖器領域の検査を含む完全な身体検査

身長および体重

バイタルサイン

サンプル収集：

血液学

血清化学

すべての女性について血清妊娠検査（不妊手術されていない限り）

HSV - 1 および HSV - 2 血清学のための血清（以前に利用不可能である場合）

C型肝炎ウイルス（HCV）およびHIV血清学ならびにB型肝炎表面抗原（HBsAg）検査のための血清

尿検査（例えば、グルコース、潜血、タンパク質）

【0381】

ベースライン期間（-14日目～-1日目）

14日間のベースライン期間の初日（-14日目）に、初回スクリーニング評価の被験者は来診する。以下の手順を実施する：

併用医薬およびワクチンの評価

バラシクロビルの調剤、ならびにバラシクロビルを1日1回服用すること、適切な水分を維持すること、およびすべてのボトルを次回の来診に持参することに関するリマインダ

-

バラシクロビル用量、例えば、以前の処方用量（以前に6カ月間を超えて服用している場合）、または抑制抗ウイルス療法を開始した場合には500mgの記録

EQ - 5D - 5L 質問票の用紙の提供

日記電子報告ツールおよびEQ - 5D - 5L の使用に関する指示。

【0382】

ベースライン期間中は毎日、被験者は、

日記電子報告ツールによって、性器ヘルペス病変、性器ヘルペス症候の存在または非存在、バラシクロビル使用を記録する

EQ - 5D - 5L 質問票を完成する

20

30

40

50

バラシクロビルを 1 日 1 回服用する

【 0 3 8 3 】

活動性性器 H S V - 2 病変により、またはワクチン投与により 1 回目の投与が遅れる場合、遅れた 1 回目の投与から（さらに 3 日間まで）これらの手順を継続する。

【 0 3 8 4 】

研究ワクチン（ G E N - 0 0 3 / プラセボ）投与期間

1 日目（ 1 回目の投与）

来院は、ワクチン接種後 1 時間の観察を含めておおよそ 2 . 5 時間を要する。治験薬（ I P ）投与前に、以下の手順を実施する：

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤

10

バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討

記入した E Q - 5 D - 5 L 質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供

症候に応じた身体検査

バイタルサイン

すべての女性について尿妊娠検査（不妊手術されていない限り）

サンプル収集：

免疫原性試験のための血清

選択治験施設において：免疫原性試験およびヒト白血球抗原分類のために、 P B M C 単離のための全血

併用医薬およびワクチンの評価。

20

【 0 3 8 5 】

活動性性器 H S V - 2 病変を示す被験者はいずれも、病変が再上皮化するまで、 1 回目の投与を遅らせた。 1 回目の投与を最大 3 日間遅らせ得る；日記電子報告ツールおよび E Q - 5 D - 5 L の記入ならびに 1 日 1 回のバラシクロビルを、遅らせた 1 回目の投与まで継続する。

【 0 3 8 6 】

除外時間枠内に被験者がワクチンを受けた場合、 1 日目を遅らせる（併用医薬のセクションを参照のこと）。 1 回目の投与を最大 3 日間遅らせ得る；日記電子報告ツールおよび E Q - 5 D - 5 L の記入ならびに 1 日 1 回のバラシクロビルを、遅らせた 1 回目の投与まで継続する。

30

【 0 3 8 7 】

被験者がすべての適格基準（ベースライン期間の 14 日のうちの少なくとも 11 日における、日記電子報告ツールおよび E Q - 5 D - 5 L の記入ならびに毎日のバラシクロビル投与を含む）を満たすことを決定したら、被験者を処置に無作為に割り当てる（無作為化および投与のセクションを参照のこと）、 G E N - 0 0 3 / プラセボを投与する。

【 0 3 8 8 】

G E N - 0 0 3 / プラセボ投与の 1 時間後に、以下の手順を実施する：

バイタルサイン

局所反応、全身事象および A E の評価

【 0 3 8 9 】

診療所から離れる前に、日記カードを被験者に与え、体温、局所反応および全身事象を（毎日同じ時間に）記録するように指示する。また、 7 日間の日記報告期間後に任意の事象が進行中である場合には、解消まで事象をフォローし、停止日を報告するように被験者に指示する。次回の来院時に日記カードを持参して診療所に返却するように被験者に指示する。

40

【 0 3 9 0 】

以下を被験者にリマインドする：

日記電子報告ツールの使用を継続すること

研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケジュールすること

50

研究中に性器病変が存在する日ごとに、EQ-5D-5L質問票に記入し、次回の研究来院時に質問票を返却すること

バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること

次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること。

【0391】

性器HSV-2の再発

被験者は、彼／彼女が、1回目の投与後に新たな性器病変の存在に初めて気付いたときから72時間以内（好ましくは、24～48時間以内）に治験施設に戻る。臨床医は、被験者を検査して、HSV-2と一致する性器病変の存在を確認し、存在が確認された場合には、HSV-2 DNAの検出のために病変スワップサンプルを収集する。

10

【0392】

被験者が来診に来ない場合、または被験者が観察した病変が性器HSV-2と一致しないと臨床医が決定した場合、または病変が性器HSV-2と一致するか（例えば、病変がもはや存在しないか）を臨床医が決定することができない場合、次の再発が疑われるときに診療所に戻るように被験者に指示する。

【0393】

記入したEQ-5D-5L質問票を回収し、必要な場合には新たな用紙を提供する。研究中に性器病変が存在する日ごとに、EQ-5D-5L質問票に記入し、次回の研究来院時に質問票を返却するように被験者にリマインドする。

20

【0394】

8日目（+/-3日）および29日目（+/-3日）

以下の手順を実施する：

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤

バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討

記入したEQ-5D-5L質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供
日記カードの検討

感染部位の検査を含む症候に応じた身体検査

バイタルサイン

サンプル収集：

(a) 血液学

30

(b) 血清化学

(c) 選択治験施設において：免疫原性試験のために、PBM C単離のための全血（8日目のみ）；ならびに

(d) 尿検査

A/Eの評価

併用医薬およびワクチンの評価。

【0395】

以下を被験者にリマインドする：

日記電子報告ツールの使用を継続すること

研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケジュールすること

40

研究中に性器病変が存在する日ごとに、EQ-5D-5L質問票に記入し、次回の研究来院時に質問票を返却すること

バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること

次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること。

【0396】

2回目および3回目の投与 [22日目（+/-3日）/43日目（+/-3日）]

別の投与前または投与後14日以内に投与を行うことは決してない。治験薬（IP）投与前に、以下の手順を実施する：

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤

50

バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討

記入した E Q - 5 D - 5 L 質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供

症候に応じた身体検査

バイタルサイン

すべての女性について尿妊娠検査（不妊手術されていない限り）

A E の評価

併用医薬およびワクチンの評価。

【 0 3 9 7 】

除外時間枠内にワクチンを受けた被験者（併用医薬のセクションを参照のこと）は、ワクチ
ン接種から必要な時間が経過するまで投与を遅らせた。期日から 7 日間を超えて投与が 10
遅れる場合、投与を省略する。

【 0 3 9 8 】

G E N - 0 0 3 / プラセボ投与の 1 時間後に、以下の手順を実施する：

バイタルサイン

局所反応、全身事象および A E の評価

【 0 3 9 9 】

診療所から離れる前に、日記カードを被験者に与え、最初の 7 日間に体温、局所反応、全
身事象、および発熱または痛みのために使用した医薬を（毎日同じ時間に）記録するよう
に指示する。また、7 日間の日記報告期間後に任意の事象が進行中である場合には、解消
まで事象をフォローし、停止日を報告するように被験者に指示する。次回の来院時に日記
カードを持参して診療所に返却するように被験者に指示する。 20

【 0 4 0 0 】

以下を被験者にリマインドする：

日記電子報告ツールの使用を継続すること

研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケ
ジュールすること

研究中に性器病変が存在する日ごとに、E Q - 5 D - 5 L 質問票に記入し、次回の研究
来院時に質問票を返却すること

バラシクロビルを 1 日 1 回服用し、適切な水分を維持すること

次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること。 30

【 0 4 0 1 】

43 日目に、スワブキットを被験者に提供し、（71 日目 / 1 カ月目の来院前に）次の連
続 28 日間にわたって肛門性器スワブを収集するように指示する。

【 0 4 0 2 】

50 日目 (+ / - 3 日) - 来診

以下の手順を実施する：

収集するスワブの数と収集する日数との調整

専門実験マニュアルの指示にしたがってスワブの処理および貯蔵

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤

バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討

記入した E Q - 5 D - 5 L 質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供

日記カードの検討

感染部位の検査を含む症候に応じた身体検査

バイタルサイン

サンプル収集：

(a) 血液学

(b) 血清化学

(c) 免疫原性試験のための血清

(d) 選択治験施設において：免疫原性試験のために、P B M C 単離のための全血

(e) 尿検査

40

50

A E の評価

併用医薬およびワクチンの評価。

【 0 4 0 3 】

以下を被験者にリマインドする：

日記電子報告ツールの使用を継続すること

研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケジュールすること

研究中に性器病変が存在する日ごとに、EQ - 5D - 5L 質問票に記入し、次回の研究来院時に質問票を返却すること

バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること

次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること。

10

【 0 4 0 4 】

71日目 / 1カ月目 (+ / - 3日) - 来診

以下の手順を実施する：

スワブ収集手順の検討

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤

バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討

記入したEQ - 5D - 5L 質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供

症候に応じた身体検査

バイタルサイン

20

サンプル収集：

(a) 血液学

(b) 血清化学

(c) すべての女性について血清妊娠検査（不妊手術されていない限り）

(d) 免疫原性試験のための血清

(e) 尿検査

A E の評価

併用医薬およびワクチンの評価

【 0 4 0 5 】

以下を被験者にリマインドする：

30

日記電子報告ツールの使用を継続すること

研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケジュールすること

研究中に性器病変が存在する日ごとに、EQ - 5D - 5L 質問票に記入し、次回の研究来院時に質問票を返却すること

バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること；ならびに

次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること

【 0 4 0 6 】

経過観察期間

2カ月目(99日目±7日) / 3カ月目(127日目+/-7日) / 4カ月目(155日目+/-7日)

40

以下の手順を実施する：

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤

バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討

記入したEQ - 5D - 5L 質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供

S A E およびA E S I の評価

抗ウイルス薬およびワクチン使用の評価。

【 0 4 0 7 】

以下を被験者にリマインドする：

日記電子報告ツールの使用を継続すること

50

研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケジュールすること

研究中に性器病変が存在する日ごとに、EQ-5D-5L質問票を完成すること

バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること

次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること。

【0408】

5カ月目（183日目±7日）

以下の手順を実施する：

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤

バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討

10

記入したEQ-5D-5L質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供

SAEおよびAESIの評価

抗ウイルス薬およびワクチン使用の評価。

【0409】

スワブキットを被験者に提供し、（6カ月目の来院前に）次の連続28日間にわたって肛門性器スワブを収集するように指示する。

【0410】

以下を被験者にリマインドする：

日記電子報告ツールの使用を継続すること

研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケジュールし、次回の研究来院時に質問票を返却すること

20

研究中に性器病変が存在する日ごとに、EQ-5D-5L質問票を完成すること

バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること

次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること。

【0411】

6カ月目（211日目±14日）

以下の手順を実施する：

収集するスワブの数と収集する日数との調整

専門実験マニュアルの指示にしたがってスワブの処理および貯蔵

30

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤

バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討

記入したEQ-5D-5L質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供

症候に応じた身体検査

サンプル収集：

(a) 免疫原性試験のための血清

(b) 選択治験施設において：免疫原性試験のために、PBM C単離のための全血

SAEおよびAESIの評価

抗ウイルス薬およびワクチン使用の評価。

【0412】

以下を被験者にリマインドする：

40

日記電子報告ツールの使用を継続すること

研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケジュールすること

研究中に性器病変が存在する日ごとに、EQ-5D-5L質問票に記入し、次回の研究来院時に質問票を返却すること

バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること

次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること。

【0413】

7カ月目（239日目±14日）/8カ月目（267日目±14日）/9カ月目（295日目±14日）/10カ月目（323日目±14日）

50

以下の手順を実施する：

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤
 バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討
 記入した E Q - 5 D - 5 L 質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供
 S A E および A E S I の評価
 抗ウイルス薬およびワクチン使用の評価。

【 0 4 1 4 】

以下を被験者にリマインドする：

日記電子報告ツールの使用を継続すること
 研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケ 10
 ジュールすること

研究中に性器病変が存在する日ごとに、E Q - 5 D - 5 L 質問票に記入し、次回の研究
 来院時に質問票を返却すること

バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること
 次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること

【 0 4 1 5 】

11カ月目(351日目 ± 14日)

以下の手順を実施する：

バラシクロビルボトルの返却および必要な場合にはバラシクロビルの調剤
 バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討
 記入した E Q - 5 D - 5 L 質問票の回収および必要な場合には新たな用紙の提供
 S A E および A E S I の評価
 抗ウイルス薬およびワクチン使用の評価。

【 0 4 1 6 】

スワブキットを被験者に提供し、(12カ月目の来院前に)次の連続28日間にわたって
 肛門性器スワブを収集するように指示する。以下を被験者にリマインドする：

日記電子報告ツールの使用を継続すること
 研究中に最初の性器ヘルペス発生が疑われたら直ぐに、治験施設に連絡して来院をスケ 20
 ジュールすること
 研究中に性器病変が存在する日ごとに、E Q - 5 D - 5 L 質問票に記入し、次回の研究
 来院時に質問票を返却すること
 バラシクロビルを1日1回服用し、適切な水分を維持すること
 次回の来診時にすべてのバラシクロビルボトルを持参すること。

【 0 4 1 7 】

12カ月目(379日目 ± 14日) - 来診

以下の手順を実施する：

収集するスワブの数と収集する日数との調整
 専門実験マニュアルの指示にしたがってスワブの処理および貯蔵
 バラシクロビルボトルの返却
 バラシクロビル投与の検討を含む日記電子報告ツールデータの検討
 記入した E Q - 5 D - 5 L 質問票の回収
 症候に応じた身体検査
 サンプル収集：
 免疫原性試験のための血清
 選択治験施設において：免疫原性試験のために、P B M C 単離のための全血
 S A E および A E S I の評価
 抗ウイルス薬およびワクチン使用の評価。

【 0 4 1 8 】

有害事象

F D A G u i d a n c e f o r I n d u s t r y a n d I n v e s t i g a t 50

ors, "Safety Reporting Requirements for IND and BA/BE Studies," December 2012 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM227351.pdf>)に合致する方法で、有害事象を報告する。

【0419】

報告義務

1回目の投与から71日目／1カ月目まで、すべてのAE(AESEおよびSAEを含む)を記録する。71日目／1カ月目から研究終了まで、AESEおよびSAEのみを記録する。治験責任医師または治験分担医師の義務は、AEの定期的な評価を実施することである。被験者の医療記録およびeCRFならびに必要に応じてSAE/AESE報告形式において、AEを表すデータを入手する。下記のように、SAEおよびAESEを治験依頼者に報告する。

【0420】

定義

有害事象：AEは、医薬品を投与した患者または臨床調査被験者における任意の有害な医学的な出来事であり、この処置との因果関係を必ずしも有するわけではない。したがって、有害事象は、治験薬(IP)に関連するか否かにかかわらず、治験薬(IP)の使用に一時的に関連する任意の望ましくないおよび意図しない兆候(検査所見異常を含む)、症候または疾患であり得る。

【0421】

特に注目すべき有害事象：AESEのリストについては表3。

【0422】

重度の有害事象：AEまたは疑わしい有害反応は、治験責任医師または治験依頼者のいずれかの意見において、それが以下の転帰のいずれかをもたらす場合には、重度(SAE)とみなされる：

死亡

生命を脅かす：AEは、治験責任医師または治験依頼者のいずれかの意見において、その発生が、患者または被験者を差し迫った死亡リスクにさらし；それがより重度形態で発生したときに死亡原因となり得るAEを含まない場合には、「生命を脅かす」とみなされる：

入院患者の入院または既存入院の延長

通常の生活機能を実行する能力の持続的または有意な不能または実質的破壊

先天異常／出生異常。

【0423】

死亡をもたらし得ないか、生命を脅かし得るか、または入院を必要とし得る重要な医学的事象は、適切な医学的判断に基づいて、それらが患者または被験者を危険にさらし得、この定義に列挙されている転帰の1つを予防するために医学的または外科的介入を必要とし得る場合には、重症とみなされ得る。このような医学的事象の例としては、救急外来もししくは家庭における集中処置を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院患者の入院をもたらさない血液疾患もしくはひきつけ、または薬物依存もしくは薬物乱用の発症が挙げられる。事象がSAEの上記定義を満たすことが確実ではない場合、メディカルモニターに連絡して議論する。

【0424】

関連性(因果関係)：臨床研究中に起こるすべての有害事象について、因果関係(GEN-003/プラセボおよびバラシクロビルとの関係)の評価が必要である。この研究中では、以下の用語を使用する：

【0425】

多分関連有り- AEが処置に関連する可能性があると考える理由としては、限定されないが、以下が挙げられ得る：

10

20

30

40

50

治験薬（I P）の投与に対する事象のタイミング
 治験薬（I P）の投与部位に対するA E の位置
 類似製品の経験に基づく可能性
 処置の作用機序または送達様式に基づく生物学的に妥当な説明
 その後の処置においてA E が繰り返される
 他の説明の可能性がない。

【0426】

多分関連無し - 治験薬（I P）との一時的な関連性はないが、他の病因、例えば併用医薬または条件または被験者の既知の臨床状態に関連するA E。

10

重症度：予防ワクチン臨床試験に登録された健常成人および青年志願者に関する毒性評価尺度にしたがって、検査所見異常を含むすべてのA E の重症度を報告する（図1A～1D）。A Eについて、適切なリストがこの表に存在しない場合、以下のようにA E を評価する：

グレード1（軽度） - 日常活動を妨げない

グレード2（中等度） - 日常活動を妨げることがあるが、医学的介入を必要としない（例えば、往診および／または処方薬）；一般用医薬品は許容される

グレード3（重度） - 日常活動を妨げ、医学的介入を必要とする（例えば、往診および／または処方薬）

グレード4（潜在的に生命を脅かす） - 救急外来受診または入院

20

【0428】

臨床検査所見異常

治験責任医師が臨床的に有意であると判断した検査所見異常をA Eとして記録する。臨床的に有意な異常は、治験責任医師の判断において管理の変更が許可されるような、スクリーニング／ベースラインから十分に変化している確認された異常（反復検査による）である。この変更としては、例えば、さらなる臨床検査のモニタリング、他の診断試験もしくは手順の開始、進行中の処置の変更、または新たな処置の施行が挙げられる。

【0429】

可能であれば常に、基礎となる医学的診断（例えば、貧血）をA E用語として記録する。臨床的に必要であれば、異常な結果の有意性および病因を立証するために必要なさらなる試験および／または他の評価を繰り返す。

30

【0430】

身体検査異常

スクリーニング時またはベースライン期間中に治験責任医師が臨床的に有意であると判断した身体検査異常を病歴として報告する。研究中に治験責任医師が臨床的に有意であると判断した新たな身体検査異常をA Eとして報告する。

【0431】

妊娠

インフォームドコンセントフォーム（I C F）は、被験者および男性被験者の女性パートナーの両方における治験依頼者への妊娠報告および妊娠終了までの情報収集に関する情報を含む。女性パートナーが妊娠した場合、治験責任医師は、この情報を収集するためにパートナーからの同意を求める。

40

【0432】

試験実施中に妊娠した被験者には、さらなる用量のG E N - 0 0 3 / プラセボを投与しない。被験者は、妊娠中のバラシクロビルの使用について、医療提供者と議論する。すべての残りの安全性評価を実施する。研究中に起こるすべての妊娠（男性被験者の女性パートナーにおける妊娠を含む）を妊娠e C R Fで治験依頼者に報告し、結論に従う。各妊娠の転帰を妊娠e C R Fで報告する。妊娠のみも、医学的理由なしで妊娠を終了させる人工妊娠中絶も有害事象ではない。しかしながら、合併症または医学的理由により妊娠を終了させる人工治療的中絶は、S A Eとして報告する。この手順の基礎となる医学的診断をS A

50

E用語として報告する。常に、自然流産を S A E とみなす。

【 0 4 3 3 】

重度の有害事象および特に注意すべき有害事象の報告

データを A E e C R F に入力することによって、事象を認識してから 1 営業日以内に、 S A E および A E S I を治験依頼者または被指名人に報告する。治験責任医師が初回 S A E / A E S I 報告を提出した時点で、事象が解消していない場合、治験責任医師は、それが解消次第（または、事象が依然として進行中である場合には、重大な情報を受け取ったら）、経過観察を提供する。解消／安定化まで、またはメディカルモニターと治験責任医師との間で相互に合意されたときまで、すべての S A E / A E S I をフォローする。

【 0 4 3 4 】

A E e C R F で重症または A E S I をチェックしたら、通知をメディカルモニターおよび／または被指名人に送る。被験者の病歴、併用医薬および他の A E を含む関連 e C R F を完成させて、 S A E / A E S I に関するサポートドキュメントを提供する。 S A E / A E S I を証明するさらなるドキュメント（例えば、診療所または病院の記録または手順報告）を A E

e C R F にアップロードする。

【 0 4 3 5 】

初期 S A E / A E S I 情報の検討後、メディカルモニターは、さらなるドキュメントを要求する。

【 0 4 3 6 】

治験依頼者は、特定の事象を関連規制当局に通知する義務がある。自分の施設で発生するすべての S A E を I R B / E C に通知することは、治験責任医師の義務である。治験責任医師は、臨床試験中に発生するすべての予想外の重度の治験薬（ I P ）関連事象を通知される。各施設は、これらのさらなる S A E をその I R B / E C に通知する義務がある。

【 0 4 3 7 】

有害事象の経過観察

重度であるか否かにかかわらず、任意の A E を経験する被験者は、適切な間隔でモニタリングし、臨床的に必要であれば、適切な処置および医学的管理を受ける。解消もしくは安定化まで、またはメディカルモニターと治験責任医師との間で相互に合意されたときまで、すべての A E をフォローする。48時間以内にまたは臨床的に必要であれば直ぐに、臨床的に有意な検査所見異常を確認し、次いで、解消まで毎週フォローする。

【 0 4 3 8 】

実施例 2 : G E N - 0 0 3 - 0 0 3 臨床研究の付随研究 : G E N - 0 0 3 および抗ウイルス療法を服用している患者における性器病変率

研究デザイン

被験者は、1年間を超えて性器 H S V - 2 感染の確定診断と、過去 12カ月に報告された 3 ~ 9 つの臨床的出来事の既往歴（または、現在、抑制抗ウイルス療法中である場合には、抑制療法開始前 12 カ月に報告された少なくとも 3 つかつ 9 つを超えない臨床的出来事の既往歴）とを有していた。被験者は、28日間のベースライൻスワップ収集期間の開始時に、性器病変の存在または非存在の報告を開始した。この後、被験者は 1 : 1 : 1 の比で無作為化されて、60 μ g の各抗原および 50 μ g の M 2 もしくは 60 μ g の各抗原および 75 μ g の M 2 の用量の G E N - 0 0 3 （実施例 1 に記載されている）、またはプラセボ（生理食塩水）の 3 回の筋肉内（ I M ）投与を 21 日間隔（1日目、22日目および 43 日目）で受けた。

【 0 4 3 9 】

被験者は、彼／彼女が性器病変の存在に初めて気付いたときに治験施設に報告し、臨床医は被験者を検査して、H S V - 2 と一致する性器病変の存在を確認し、存在する場合には、H S V - 2 D N A の検出のために病変スワップサンプルを収集した。研究期間中、被験者は、電子日記によって、性器病変の存在または非存在、性器ヘルペス症候の重症度および不快感、ならびに抗ウイルス薬の使用を毎日報告した。

10

20

30

40

50

【0440】

病変率は、病変が存在する日数の割合である。（ベースラインに加えて）以下の期間について、病変率を計算した：投与後1日目～183日目（6カ月間）および1日目～365日目（12カ月間）。抗ウイルス薬の使用は、1回目の投与後6カ月間および12カ月間ににおいて報告された抗ウイルス薬の使用日数である。

【0441】

結果

G E N - 0 0 3 に加えて抗ウイルス療法を受けた被験者における性器ヘルペス病変率を検査した。抗ウイルス療法を服用した被験者の中で、治療日数は広範囲であり、一部の被験者は、抗ウイルス薬を数日間（偶発的に）服用しただけであるが、他の者は、慢性的に自身の処置を報告した。表5は、服用した抗ウイルス療法および被験者の数を示す。

10

【表5】

表5.

この分析に含まれる抗ウイルス療法	被験者数
ACICLOVIR	21
FAMCICLOVIR	2
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	31

20

【0442】

A. 抗ウイルス療法を服用した被験者における性器病変率の減少

【0443】

研究期間中に任意の量の抗ウイルス薬を服用した $60 \mu\text{g}$ G E N - 0 0 3 + $50 \mu\text{g}$ マトリックス - M 2 投与群の被験者の性器病変率を、抗ウイルス薬を服用しなかった者の性器病変率と比較した。図2は、研究期間中に抗ウイルス療法を服用しなかった者および抗ウイルス療法を少なくとも1回服用した者に関する、ベースライン性器病変率からの変化を別々に示す。表6に示されているように、ベースライン病変率からの中央値変化の低下に基づくと、ワクチン製剤の有効性は、抗ウイルス療法の追加によって改善される。

30

【表6】

表6.

抗ウイルス療法の使用	ベースライン病変率からの中央値変化
なし	0.0000000
あり	-8.906074

40

【0444】

$60 \mu\text{g}$ G E N - 0 0 3 + $50 \mu\text{g}$ マトリックス - M 2 投与群の被験者の性器病変率を、プラセボ群の者の性器病変率と比較した。図3は、研究期間中に抗ウイルス療法を少なくとも1回服用したこれらの各群の被験者のベースライン性器病変率からの変化を示す。

50

表7に示されているように、ベースライン病変率からの中央値変化の低下に基づくと、抗ウイルス療法の有効性は、ワクチンの追加によって改善される。

【表7】

表7.

処置群	ベースライン病変率からの中央値変化	
GEN-003 60 µg / M2 50 µg	-8.906074	10
プラセボ	-3.260018	

【0445】

B. 抗ウイルス療法の日数と性器病変率の減少との間の関連性。

【0446】

抗ウイルス療法の日数とベースライン性器病変率からの変化との間の関係も調べた。図4は、抗ウイルス療法の日数と、GEN-003 60 µg / M2 50 µg を受けている者のベースライン性器病変率からの変化との間の関連性を実証する。抗ウイルス療法の日数が増加するにつれて、病変率は低下する傾向にある。
20

【0447】

参考文献

- Awasthi S, Friedman HM. Status of prophylactic and therapeutic genital herpes vaccines. *Curr Opin Virol.* 2014;6:6-12.
- Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first- episode infection. *Ann Intern Med.* 1994;121:847-54.
- Centers for Disease Control. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years—United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:456-9.
30
- Corey L. Herpes simplex virus type 2 and HIV-1: the dialogue between the 2 organisms continues. *J Infect Dis.* 2007;195:1242-4.
- Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004;350:11-20.
- de Bruyn G, Vargas-Cortez M, Vargas T, et al. A randomized controlled trial of a replication defective (gH deletion) herpes simplex virus vaccine for the treatment of recurrent genital herpes among immunocompetent subjects. *Vaccine.* 2006;24:914-20.
40
- Famvir [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2013.
- Fife KH, Warren TJ, Ferrera RD, et al. Effect of valacyclovir on viral shedding in immunocompetent patients with recurrent herpes simplex virus 2 genital herpes: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1321-7.
- Gupta R, Wald A, Krantz E, et al. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract. *J Infect Dis.* 2004;190:1374-81.
50

Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet. 2007;370:2127-37.
Johnston C, Saracino M, Kuntz S, et al. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials. Lancet. 2012;379:641-7.

Kimberlin DW, Rouse DJ. Clinical practice. Genital herpes. New Engl J Med. 2004;350:1970-7.

Martens MG, Fife KH, Leone PA, et al. Once daily valacyclovir for reducing viral shedding in subjects newly diagnosed with genital herpes. Infect Dis Obstet Gynecol 2009;2009:105376.

10

Skoberne M, Cardin R, Lee A, et al. An adjuvanted herpes simplex virus 2 subunit vaccine elicits a T-cell response in mice and is an effective therapeutic vaccine in Guinea pigs. J Virol. 2013;87:3930-42.

【0448】

配列

20

30

40

50

【化8】

配列番号 1 = ICP4

SAEQRKKKTTTTQGRGAEVAMADEGGRLRAAAETTGGPGSPDPADGPPPTPNPDRRPAARPGFWHGGPEENED
 EADDAAADADAEEAAPASGEAVDEFAADGVVSPRQLALLASMVDEAVRTIPSPPPERRDGAQEEAARSPPRTPSMS
 ADYGEENDDDDDDDDDDDAGRWRGPETTSAVRCAYPDPMASLSPRPPAPRRHHHHHHRRRAPRRSAASDSS
 KSGSSSASSASSASSSSASSSSASSSSDDDDDDAARAPASAADHAAGGTLGADDEEAGVPARAPGAAPRPSPPRAEP
 APARTPAATAGRLERRRARAABGRFTAGRPRRVELDADAASGAFYARYRDGYVSCEPWPAGGPPGRVLY 10
 GGLGDSRPGLWGAPEAEEARARFEASGAPAPVWAPELGDAQQYALITRLYTPDAEAMGWLQNPRVAPGDVALDQA
 CFRISGAARNSSSFISGSVARAVPHLGYAMAAGRFGWGLAHAAAAMSRRYDRAQKGFLTLSLRAYAPLLARENA
 ALTGARTPDDGGDANRHDGDDARGKPAAAAPLSAAASPADERAVPAGYGAAGVLAALGRLSAAPASAPAGADDD
 DDDGAGGGGGGRRAEAGRVAVECLAACRGILEALAEGFDGLAAVPGLAGARPAAPRPGPAGAAAPPADAPRLRA
 WLRELRFVRDALVLMRLRGDLRVAGGSEAAVAARAVSLVAGALGPALPRSPRLSSAAAAADLLFQNQSLRPLLA
 DTVAADSLAAPASAPREARKRKSAPARAPPAGPRPKSRADAPRPAAPPAAPPPTPPPRPPRPAALTR
 RPAEGPDQGGWRRQPPGPSHTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRPALMFDPRALASLAARCAAPPGG
 APAAFGPLRASGPLRRAAWMRQVPDPEDVRVVILYSPLGEDLAAGRAGGGPPWEWSAERGGLSCLLAALGNRLCG
 PATAAWAGNWTGAPDVSALGAQGVLLLSTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRRLIVNAVRAADWPADGPVVSQHAYL
 ACEVLPAVQCAVRWPAARDLRTVLASGRVFGPGVFARVEAAHARLYPDAPPLRLCRGANVRYVRTRFGPDTLVPM
 SPREYRRAVLPALDGRAAASGAGDAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLRPVYVALGRDAVRGGPAELRGPRR
 EFCARALLEPDGDAPPVLRDDADAGPPPQTIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVVGTAAGLATPPRREPVDMDALED
 DDDGLFGE 20

配列番号 2 = ICP4 内部断片

MVLYGGLGDSRPGLWGAPEAEEARARFEASGAPAPVWAPELGDAQQYALITRLYTPDAEAMGWLQNPRVAPGDVA
 LDQACFRISGAARNSSSFISGSVARAVPHLGYAMAAGRFGWGLAHAAAAMSRRYDRAQKGFLTLSLRAYAPLLA 30
 RENAALTGARTPDDGGDANRRDGDDARGKPAAAAPLSAAASPADERAVPAGYGAAGVLAALGRLSAAPASAPAGA
 DDDDDDDGAGGGGGGGGGGGGRRAEAGRVAVECLAACRGILEALAEGFDGLAAVPGLAGARPAAPRPGPAGAA
 PPHADAPRLRAWLRELRFVRDALVLMRLRGDLRVAGGSEAAVAARAVSLVAGALGPALPRSPRLSSAAAAADLL
 FQNQSL

配列番号 3 = gL2

【化9】

MGFVCLFGLVVMGAWGAWGGSQATEYVLRSVIAKEVGDLRVP CMTPADDVSWRYEAPSVIDYARIDGIFLRYHCP
GLDTFLWDRHAQRAYLVNPFLFAAGFLEDLSHSVFADTQETTRRALYKEIRDALGSRKQAVSHAPVRAGCVNFDY
SRT RRCVGRRLR PANTTSTWEPPVSSDDEASSQS KPLATQPPVL ALSNAPP RVSPTRGRRHTRLRRN

配列番号 4 = 構築物US6△TMRによってコードされるgD2内部欠失dD2△TMR

NRWK YALADPSLK MDPN RFRGK NL PVLDQL TDPPGVK RVYHI QPSLED PFQPPS IPI TVYYA VLERACR SVLL HAP
SEAP QIVRGASDE ARKHTY NLTIA WYR MGDN CAI PI TVMEY TEC PYNK SLGV CPI RTQPRW SYY DSFSAV SEDNL GF
LMHAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRARASCKYALPLRIPPAACLTSKAYQQGVTVDSIGMLPRFI PENQ
RTVALYSLKIA GWHGP KPPYTSTLLPPELSDTTNATQPEL VPED PEDS ALLED PAGTVSSQIPPNW HIPS IQDVAPH
HAPAAPS N PRRRAQ MAPK RLRLPHIR DDD APP SHQPL FV

10

配列番号 5 = US6によってコードされるgD2の予測配列

MGR LTSG VGTAA L VVAV GLRV VCA KYA LADPSLK MDPN RFRGK NL PVLDQL TDPPGVK RVYHI QPSLED PFQPPS
IPI TVYYA VLERACR SVLL HAP SEAP QIVRGASDE ARKHTY NLTIA WYR MGDN CAI PI TVMEY TEC PYNK SLGV CPI
RTQPRW SYY DSFSAV SEDNL GF HAPAFETAGTYLRLVKINDWTEITQFILEHRARASCKYALPLRIPPAACLTSK
AYQQGVTVDSIGMLPRFI PENQ RTVALYSLKIA GWHGP KPPYTSTLLPPELSDTTNATQPEL VPED PEDS ALLED PA
GTVSSQIPPNW HIPS IQDVAPHAPAAPS N PGLI I GALAGSTL AVL VIGGIA FWV RRAQ MAPK RLRLPHIR DDD APP
PSHQPL FV

20

配列番号 6 = RL1によってコードされるICP34.5

MSRR RGPR RRGPR RR PRPGAP AVPR PGAP AVPR PGAL PTAD SQM VPAY DSGT AVES APA AS LL RW LL VPQ ADD SD
DAD YAGN DAEW ANS P PSEGG GKAP EAP HA AP AA AC PPPP PRK ER GP QR PL PPH LAL RL RTT TEY LAR L SL RRR PP
ASPP ADAP RGK VCF SP RVQ VR HLVA WETA AR LARR GS WAR ERAD DR FRR VAA AE AVI GPC LEPEAR A RA RARA RA
HEDGG PAEEEEE AAAA ARG SS AAG PG RRAV

30

配列番号 7 = RL2によってコードされるICP0

ME PR PG TS RAD PG PER P PR Q T PGT QP A AP HA WG ML ND MQ WL ASSD SEE ETE VG IS D DD L HR D ST SE AG ST D TEM FE
AG LM DA AT P P AR PPA ER QG SPT PADA QG SC GGG PG EEE A EAG GGG DV CAV CT DE IAPPL RC QS FP CL HP FC I PC MK
TWIPLRN T CPLC NTPV AY LIV GVT AS GS FSTI PI VND PR TR VEA EA A VRAG TA VDF IWT GN PRT A PRS LS LG GH T VR
ALSPT PWP GT DED DD LAD VD YV P PAP RR A P RGG GG AGA T RGT S QP A ATR P APP G A PR SSS SG A PL RAG VGS GS
GGG PA VAA VV PRV A SL PPA AGG G RA QARR VGE DAAA AEG RT P P A R QP RAA QEP PI VI S DS PPPS PRR PAG PG PLS FV

40

50

【化 1 0】

SSSSAQVSSGPGGGGLPQSSGRAARPRAAVAPRVRSPRRAAAAPVVSASADAAGPAPPAPVDAHRAPRSRMTQAQT
 DTQAQSLGRAGATDARGSGGPAGEGGPVGPRGTNTPGAAPHAAEGAAARPRKRRGSDSGPAASSSASSSAAPRSPLA
 PQGVGAKRAAPRRAFDSDGDRGHGPLAPASAAGAAPPSSAPSSQAAVAASSSSASSSSASSSSASSSSASSSSASS
 SSASSSSASSSSAGGAGGSVASASGAGERRETSLGPRAAAPRGPRKCARKTRHAEGGPEPGARDPAPGLTRYLPIAGV
 SSVVALAPYVNKTGTDCLPVLDMETGHIGAYVVLVDQTGNVADLLRAAAPAWSRRTLLPEHARNCVRPPDYPTPPA
 SEWNSLWMTPVGNMLFDQGTLVGAALDFHGLRSRHPWSREQAPAPAGDAPAGHGE

10

配列番号 8 = 構築物RS1. 1によってコードされるICP4内部断片(#1-400)

MSAEQRKKKKTTTTQGRGAEVAMADEDGGRRLAAAETGGPGSPDPADGPPPTPNPDRRPAARPGFWHGGPEENE
 DEADDAAADADAEAAPASGEAVDEPAADGVVSPRQLALLASMVDEAVRTIPSPPPDRGAQEAAARSPSPRTPSM
 RADYGEENDDDDDDDDDDDRDAGRWRGPETTSAVRGAYPDPMASLSPRPPAPRRHHHHHRRRAPRRRSAASDS
 SKSGSSSASSASSSSASSSSASASSDDDDDAARAPASAADHAAGGTLGADDEAGVPARAPGAAPRPSPPRAE
 PAPARTPAATAGRLERRRARAAGRDATGRFTAGRPRVELDADAASGAFYARYRDGYVSGEPWPGAGPPPPGRVL
 YGGLGDSRPGLWGAP

20

配列番号 9 = 構築物RS1. 3. 1によってコードされるICP4内部断片(#750-1024)

SSAAAAAADLLFQNQSLRPLLADTVAAADSLAAPASAPREARKRKSAPARAPPGAPRPPKKSRADAPRPAAPPA
 GAAPPAPPTPPRPPRPAALTRPAEGPDPQGGWRRQPPGPSHTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRPA
 LMFDPRALASLAARCAAPPGGAPAAFGPLRASGPLRRAAAMRQVPDFEDVRVVILYSPLPGEDLAAGRAGGGPPP
 EWSAERGGLSCLLAALGNRLCGPATAAWAGNWTGAPDVSAALGAQ

30

配列番号 10 = 構築物RS1. 3. 2によってコードされるICP4内部断片(#1008-1319)

WAGNWTGAPDVSALGAQGVLLLSTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRRLIVNAVRAADWPADGPVVSQRQHAYLACEVL
 PAVQCAVRWAARDLRRTVLASGRVPGPGVFARVEAAHARLYPDAPPLRLCRGANVRYVRTRFGPDTLVPMSPREY
 RRAVLPALDGRAAASGAGDAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLRPVYVALGRDAVRGGPAELRGPRREFCAR
 ALLEPDGDAPPLVLRDDADAGPPPQIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVVGTAAGLATPPRREPVDMDAELEDDDDGL
 FGE

40

配列番号 11 = 構築物RS1. 3によってコードされるICP4内部断片(#750-1319)

50

【化 1 1】

SSAAAAAADDLLFQNQSLRPLLADTVAAADSLAAPASAPREARKRKS PAPARAPPAGPRPPKKSRADAPRPAAAPPA
 GAAPPAPPTPPRPPRPAALTRRPAEGPDPQGGWRRQPPGPSHTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRPA
 LMFDPRALASLAARCAAPPPGAPAAFGPLRASGPLRRAAWMRQVDPEDVRVVILYSPLPGEDLAAGRAGGGPPP
 EWSAERGGLSCLLAALGNRLCGPATAAWAGNWTGAPDVSALGAQGVLLLSTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRRIIVV
 NAVRAADWPADGPVVSQRQHAYLACEVLPAVQCAVRWPAARDLRRTVLASGRVFGPGVFARVEAAHARLYPDAPPLRL
 CRGANVRYVRTRFGPDTLVPMSPREYRRAVLPALDGRAASGAGDAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLRP
 VYVALGRDAVRGGPAELRGPRREFCARALLEPDGDAPPLVLRDDADAGPPPQIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVVG
 TAAGLATPPRREPVDMDAELEDDDDGLFGE

10

配列番号 12 = 構築物RS1. 4によってコードされるICP4内部断片(#340-883)

TAGRPRRVVELDADAASGAFYARYRDGYVSCEPWPGAGPPPGRVLYGGLGDSRPGLWGAPPEAEEARARFEASGAPAP
 VWAPELGDAQQYALITRLYTPDAEAMGWLQNPRVAPGDVALDQACFRISGAARNSSSFISGSVARAVPHLGYAMA
 AGRFGWGLAHAAAAMSRRYDRAQKGFLLTSLRRAYAPLLARENAALTGARTPDDGGDANRHGDDARGKPAAAAA
 PLPSAAASPADERAVPAGYGAAGVLAALGRLSAAPASAPAGADDDDDDGAGGGGGRRAEAGRVAVECLAACRGIL
 EALAEFGFDLIAAVPGLAGARPAAPPRPGPAGAAAPPADAPRLRAWLRELRFVRDALVLMRLRGDLRVAGGSEAAV
 AAVRAVSLVAGALGPALPRSPRLSSAAAAADDLLFQNQSLRPLLADTVAAADSLAAPASAPREARKRKS PAPARAP
 PGGAPRPPKKSRADAPRPAAAPPAGAAPPAPPTPPRPPRPAALTRRPAEGPDPQGGWRRQPPGPSHTPAPSAAALE
 AYCA

20

配列番号 13 = 構築物RS1. 5によってコードされるICP4内部断片(#775-1318)

AAADSLAAPASAPREARKRKS PAPARAPPAGPRPPKKSRADAPRPAAAPPAGAAPPAPPTPPRPPRPAALTRRPA
 EGDPQGGWRRQPPGPSHTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRPALMFDPRALASLAARCAAPPPGAPAP
 AFGPLRASGPLRRAAWMRQVDPEDVRVVILYSPLPGEDLAAGRAGGGPPPWEWSAERGGLSCLLAALGNRLCGPAT
 AAWAGNWTGAPDVSALGAQGVLLLSTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRRIIVVNAVRAADWPADGPVVSQRQHAYLACE
 VLPAVQCAVRWPAARDLRRTVLASGRVFGPGVFARVEAAHARLYPDAPPLRLCRGANVRYVRTRFGPDTLVPMSPR
 EYRRAVLPALDGRAASGAGDAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLRPVYVALGRDAVRGGPAELRGPRREFC
 ARALLEPDGDAPPLVLRDDADAGPPPQIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVVGTAAGLATPPRREPVDMDAELEDDDD
 GLFGE

30

配列番号 14 = 構築物RS1. 6によってコードされるICP4内部断片(#210-1318)

40

50

【化12】

HHHHHHHRRRAPRRSAASDSSKGSSSSASSASSSASSSSASASSDDDDDAARAPASAADHAAGGTLGADD
EEAGVPARAPGAAPRSPPRAEPAPARTPAATAGRLEERRARAABAVGRDATGRFTAGRPRRVVELDADAASGAFYARY
RDGYVSGEPWPGAGPPPGRVLYGGLGDSRPGLWGAPEAEEARFEASGAPAVWAPELGDAAQYALITRLLYTP
DAEAMGWLNQNPRAVAPGDVALDQACFRISGAARNSSSFISGSVARAVPHLGYAMAAGRFGWGLAHVAAVAMSRRYDR
AQKGFLLTSLRAYAPLLARENAALTGARTPDDGGDANRHGDDARGKPAAAAPLPSAAASPADERAVPAGYGAAG
VLAALGRLSAAPASAPAGADDDDDDGAGGGGGRAEAGRVAVECLACRGILEALAEFGFDLAAVPGLAGARPA
APPRPGPAGAAAPPADAPRLRAWLRELRFVRDALVLMRLRGDLRVAGGSEAAVAARAVSIVAGALGPALPRSPRL
LSSAAAAADLLFQNQSLRPLLADTVAAADSLAAPASAPREARKRKSAPARAPPGAPRPPKSRADAPRPAAP
AGAAPPAPPPTPPPRPPRAALTRPAEGPDPQGGWRRQPPGSHTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRP
ALMFDPRALASLAARCAAPPGGAPAAFGPLRASGPLRRAAWMRQVPDPEDVRVVILYSPLPGEDLAAGRAGGGPP
PEWSAERGGLSCLLAALGNRLCGPATAAWAGNWGTGAPDVSALGAQGVLLISTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRRLIV
VNAVRAADWPADGPVVSQHAYLACEVLPQCAVRWPAARDLRTVLASGRVFGPGV FARVEAAHARLYPDAPPLR
LCRGANVRYVRTRFGPDTLVPMSPREYRRAVLPALDGRAASGAGDAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLR
PVYVALGRDAVRGGPAELRGPRREFCARALLEPDGDAPPLVLRDDADAGPPPQIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVV
GTAAGLATPPRREPVDMDAELEDDDDGLFGE

10

20

配列番号 15 = 構築物RS1. 7によってコードされるICP4内部断片(#391-544の欠失)

MSAEQRKKKKTTTTQGRGAEVAMADEDGGRLAAAETGGPGSPDPADGPPPTPNPDRRPAARPGFWHGGPEENE
DEADDAAADADEAAPASGEAVDEPAADGVVSPRQLALLASMVDEAVRTIPSPPPDRGAQEEAARSPPRTPSM
RADYGEENDDDDDDDDDRDAGRWRGPETTSAVRGAYPDPMASSLSPRPPAPRHHHHHHHRRRAPRRSAASDS
SKSGSSSSASSASSSASSSSASASSDDDDAARAPASAADHAAGGTLGADDEAGVPARAPGAAPRPSPPRAE
PAPARTPAATAGRLEERRARAABAVGRDATGRFTAGRPRRVVELDADAASGAFYARYRDGYVSGEPWPGAGPPGRVLY
YGGLARTPDDGGDANRHGDDARGKPAAAAPLPSAAASPADERAVPAGYGAAGVLAALGRLSAAPASAPAGADD
DDDDGAGGGGGRAEAGRVAVECLACRGILEALAEFGFDLAAVPGLAGARPAAPRPGPAGAAAPPADAPRLR
AWLRELRFVRDALVLMRLRGDLRVAGGSEAAVAARAVSIVAGALGPALPRSPRLSSAAAAADLLFQNQSLRPLL
ADTVAAADSLAAPASAPREARKRKSAPARAPPGAPRPPKSRADAPRPAAPPAAPAPPPTPPPRPPRAALT
RRPAEGPDPQGGWRRQPPGSHTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRPALMFDPRALASLAARCAAPPG
GAPAAFGPLRASGPLRRAAWMRQVPDPEDVRVVILYSPLPGEDLAAGRAGGGPPPEWSAERGGLSCLLAALGNRLC
GPATAAWAGNWGTGAPDVSALGAQGVLLISTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRRLIVVNAVRAADWPADGPVVSQHAY
LACEVLPQCAVRWPAARDLRTVLASGRVFGPGV FARVEAAHARLYPDAPPLRLCRGANVRYVRTRFGPDTLVP
MSPREYRRAVLPALDGRAASGAGDAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLRPVYVALGRDAVRGGPAELRGPR
REFCARALLEPDGDAPPLVLRDDADAGPPPQIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVVGTAAGLATPPRREPVDMDAELE
DDDDGLFGE

30

40

50

【化13】

配列番号 16 = 構築物RS1.8によってコードされるICP4内部断片(#786~868の欠失)

MSAEQRKKKTTTQGRGAEVAMADEDGGRLRAAAETTGGPGSPDPADGPPPTPNPDRRPAARPGFWHGGPEENE
DEADDAAADADADEAAPASGEAVDEPAADGVVSPQLALLASMVDEAVRTIPSPPPWERDGAQEEAARSPSPRTPSM
RADYGEENDDDDDDDDDDRDAGRWRGPETTSAVRGAYPDPMASLSPRPPAPRRHHHHHRRRAPRRSAASDS
SKSGSSSASSASSSSASSSSASSSSASASSDDDDDAARAPASAADHAAGGTLGADDEEAGVAPARAPGAAPRPSPPRAE
PAPARTPAATAGRLERRARAAGRDATGRFTAGRPRVELDADAASGAFYARYRDGYVSGEPWPGAGPPPPGRVL
YGLLGDSRPGLWGAPEAEEARARFEASGAPAWPELGDAQQYALITRLLYTPDAEAMGWLQNPRVAPGDVALDQ 10
ACFRISGAARNSSSFISGSVARAVPHLYAMAAGRFGWGLAHVAAAAMSRRYDRAQKGFLLTSLRAYAPLLAREN
AALTGARTPDGGDANRHGDDARGKAAAAAPLPSAAASPADERAVPAGYGAAGVLAALGRLSAAPASAPAGADDD
DDDGAGGGGGGRRAEAGRVAVECLACRGILEALAEGFDGLAAVPGLAGARPAAPRPGPAGAAAPPHADAPRLR
AWLRELRFVRDALVLMRLRGDLRVAGGSEAAAVRAVSLVAGALGPALPRSPRLSSAAAAADLLFQNQSLRPLL
ADTVAAADSLAAPASTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRPALMFDPRALASLAARCAAPPGGAPAAFG
PLRASGPLRRAAAWMRQVPDPEDVRVVILYSPLPGEDLAAGRAGGGPPWEWAERGLSCLLAALGNRLCGPATAAW
AGNWTGAPDVSALGAQGVLLLSTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRLIVNAVRAADWPADGPVVSQHAYLACEVLP
AVQCAVRWPAARDLRRTVLASGRVFPGV FARVEAAHARLYPDAPPLRLCRGANVRYRVRTRFGPDTLVPMSPREYR
RAVLPALEGRAAASGAGDAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLRPVYVALGRDAVRGGPAELRGPRREFCARA
LLEPDGDAPPLVLRDDADAGPPPQIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVVGTAAGLATPPRREPVDMDAELEDDDDGLF
GE 20

配列番号 17 = UL2によってコードされるウラシルDNAグリコシラーゼの予測配列

MFSASTTPEQPLGLSGDATPPLPTSVPLDWAAFRRAFLIDDAWRPLLEPELANPLTARLLAEYDRRCQTEEVLP
DVFSWTRYCTPDDVRVIIIGQDPYHHPGQAHGLAFSVRADVPVPPSLRNVLAAVKNCYPDARMMSGRCLEKWARDGV
LLLNTTLTVKRGAAASHSKLGWDRFVGGVVQRLAARRPGLVFMWLGAHAQNAIRPDPRQHYVLKFSPSPLSKV
TCQHFLAANRYLETRDIMPIDWSV 30

配列番号 18 = UL11によってコードされるテグメントタンパク質の予測配列

MGLAFSGARPCCCRHNVITTDGGEVVSITAHEFDVVDIESEEEGNFYVPPDVRVVTRAPGPQYRRASDPPSRHTRR
DPDVARPPATLTPPLSDSE

配列番号 19 = 構築物UL1sv. 1によってコードされるgL2分泌v. 1

40

50

【化14】

NRWGFVCLFGLVVMGAWGAWGGSQATEYVLRSVIAKEVGDIILRVPCMRTPADDVSWRYEAPSVIDYARIDGIFLRYH
 CPGLDTFLWDRHAQRAYLVNPFLFAAGFLEDLSHSVFPADTOETTRRALYKEIRDALGSRKQAVSHAPVRAGCVNF
 DYSRTRRCVGRDLRPANTTSTWEPPVSSDDEASSQSPLATQPPVLAISNAPPRRVSPTRGRRRHTRLRRN

配列番号 20 = 構築物UL19aによってコードされるVP5の予測配列

DYDIPTTENLYFQGMAAPARDPPGYRYAAAMVPTGSILSTIEVASHRRLFDFFARVRSDENSLYDVEFDALLGSYCN
 TLSLVRFLELGLSVACVCTKFPELAYMNEGRVQFEVHQPLIARDGPHPVEQPVHNYMTKVIDRRALNAAFSLATEAI
 ALLTGEALDGTGISLHRQLRAIQQLARNVQAVLGAFERGTADQMLHVLLKAPPLALLPMQRYLDNGRLATRVARA
 TLVAELKRSFCCTSFFLGKAGRREIAEAWLVDLTTATQPSVAVPRLTHADTRGRPVGVLTAAIKQRLLQSFLK
 VEDTEADVPVTYGEMLNGANLVTALVMGKAVRSLDDVGRHLLEMQEEQLEANRETLDELESAPQTTRVRADLVAIG
 DRLFVLEALEKRIYAATNPYPLVGAMDFTFVLPGLFNPAHERFAAHAGDLVPAPGHPEPRAFPQLFFWGKDQ
 VLRLSMENAVGTVCHPSLMNIDAAGGVNHDPVEAANPYGAYVAAPAGPGADMQQRFLNAWRQRLAHGRVRWVAECQ
 MTAEQFMQPDNNALALELHPAFDFFAGVADVELPGEVPPAGPGAIQATWRVVNGNLPLALCPVAFRDARGLELG
 RHAMAPATIAAVRGAFEDRSYPAVFYLLQAAIHSEHVFACARLVTQCITSYWNNTCAAFVNDSLVSYIVTYLG
 GDLPEECMAVYRDLVAHVEALAQLVDDFTLPGPELGGQAQAELNLMRDPAALLPPLVWDCGLMRHAALDRHDCRI
 DAGEHEPVYAAACNVATAFDNRNDGRILLHNTQARAADAADDRPHRPADWTVHHKIYYYVLVPAFSRGRCCTAGVRF
 RVYATLQNMVVPEIAPGEECPSPVTDPAHPLHPANLVANTVNAMFHNGRVEVDGPAMLTLQVLAHNMAERTTALLC
 SAAPDAGANTASTANMRIFDGALHAGVLLMAPQHLDHTIQNGEYFYVLPVHALFAGADHVNAPNFPPALRDLARHV
 PLVPPALGANYFSSIRQPVQHARESAAGENALTYALMAGYFKMSPVALYHQLKTGLHPGFGFTVVRQDRFVTENV
 FSERASEAYFLGQLQVARHETGGGSFTLTQPRGNVDLGVGYTAVAATATVRNPVTDGMNLPQNFYLGRGAPPLLDN
 AAAYVLRNAVAGNRGLGPQPLPVFGCAQVPRRAKGMDHGQDAVCEFIATPVATDINYFRRPCNPRGRAAGGVYAGDK
 EGDVIALMYDHGQSDPARPFAATANPWASQRFSYGDLLYNGAYHLNGASPVLSFCFKFTAADITAKHRCLERLIVE
 TGSAVSTATAASDVQFKRPPGCRELVEDPCGLFQEAYPITCASDPALLSARDGEAHARETHFTQYLIYDASPLKGL
 SL

10

20

20

配列番号 21 = 構築物UL19ΔTEVによってコードされるVP5

MAAPARDPPGYRYAAAMVPTGSILSTIEVASHRRLFDFFARVRSDENSLYDVEFDALLGSYCNTLSLVRFLELGLSV
 ACVCTKFPELAYMNEGRVQFEVHQPLIARDGPHPVEQPVHNYMTKVIDRRALNAAFSLATEAIALLTGEALDGTGIS
 LHRQLRAIQQLARNVQAVLGAFERGTADQMLHVLLKAPPLALLPMQRYLDNGRLATRVARATLVAELKRSFCCTS
 FFLGKAGRREIAEAWLVDLTTATQPSVAVPRLTHADTRGRPVGVLTAAIKQRLLQSFLKVEDTEADVPVTYGE
 MVLNGANLVTALVMGKAVRSLDDVGRHLLEMQEEQLEANRETLDELESAPQTTRVRADLVAIGDRLVLEALEKRIY
 AATNPYPLVGAMDFTFVLPGLFNPAHERFAAHAGDLVPAPGHPEPRAFPQLFFWGKDQVLRSLMENAVGTV
 HPSLMNIDAAGGVNHDPVEAANPYGAYVAAPAGPGADMQQRFLNAWRQRLAHGRVRWVAECQMTAEQFMQPDNNAL
 ALELHPAFDFFAGVADVELPGEVPPAGPGAIQATWRVVNGNLPLALCPVAFRDARGLELG
 VGRHAMAPATIAAVRG

40

50

【化15】

AFEDRSYPAVFYLLQAAIHGEHVF CALAR LVTQCITSYWNNTRCAAFVNDSL VSIVTVLGGDLPEECMAVYRDL
 VAHVEAL AQLVDDFTLPGPELGGQAQAELNHLMRDPA LLPLVWDCG LMRHAALDRH DCRIDAGEHEPVYAAACN
 VATADFN RNDGRLLHNTQARAADAADDRPHRPADWTVHHKIYYYLVLPAFSRGRCC TAGVRFDRVYATLQNMVPEI
 APGEECP SDP VTDPAHPLHPANLVANTVNAMFHNGRVVVDGPAMLTLQVL AHNMAERTTALLCSAAPDAGANTASTA
 NMRIFDGAL HAGVLLMAPQHLDHTIQN GEFYVLPVHALFAGADHVANAPNFPPALRDLARHVPLVPPALGANYFSS
 IRQPVQHARESAAGENALTYALMAGYFKMS PVALYHQLKTGLHPGF GTVVRQDRFVTENVLF SERASEAYFLGQL
 QVARHETGGGVSF TLQPRGNV DLGVGYTAVAATATVRNP VTDMGNLPQN FYLGRGAPP LLDNAAAVYLRNAVAGN
 RLGPAQPLPVFGCAQVPRRA GMHDHQDAVCEFIATPVATDINYFRRPCN PRGRAAGGVYAGDKEGDVIALMYDHQS
 DPARPFAATANPWASQRFSYGDLLYNGAYHNGASPVLSPCFKFTAADI TAKHRCLERLIVETGS AVSTATAASDV
 QFKRPPGC RELVEDPCGLFQEAYPITCASDP ALLSARDGEAHARETHFTQYLIYDASPLKGLSL

10

配列番号 22 = UL36によってコードされるICP1／2の予測配列

MIAA LPHTMKRQGDRIVVTGVRNQFATDLEPGGSVSCMRSSL FLSIL FDVG PRDVLSAFAIEGCLVEGGEWTR
 AAAGSGPPRMC SIE LPNFLEYPAARGGLRCVFSRVYGEVGFGEPTAGLLETQCPAHTFFAGPWAMRPLSYTLLTI
 GPLGMGLYRDGDTAYLFDPHGLPAGTPAFIAKVRAGDVYPYLTTYAHDRPKVRWAGAMVFFVPSGP GAVA PADL TAA
 ALHLYGASETYLQDEPFVERVAITHPLRG EIGGLGALFVGVVPRGDGE GSGPVVPALPAPTHVQTPGADR PPEAPR
 GASGPPDTPQAGHPNRPDDWAAAEGTPPAKPSAPDAAASGPPHA APPQQT PAGDAE EEAEDLRVLEVGA PVGR
 HRARYSTGLPKRRRPTWTPSSVEDLTSGERPAPKAPPAKKK SAPKKAPVAAEV PASSPTPIAATVPPAPDT PP
 QSGQGGDDGPASPSSPSVLETLCARRPPEPPGADLAQLFEVHPNVAATAVRLAARDAA LAREVAACSQLTINALRS
 PYPAHPLLELCVIFFFERVLAFLIENGARTHTQAGVAGPAA ALLDFTL RMLPRKTAVGDFLASTRMSLADVAHRP
 LIQHVL DENSQIGRLALAKLVLVARDVIRETDAFYGDLADL DQLRAAPPANLYARLGEWLLERSRAHPN TLFAPAT
 PTHPEPLLH RIQALA QFARGEEMRVEAFAREMREAL DALAR GVDSVSQRAGPLTVMPVPAAPGAGGRAPC PPA LGPE
 AIQARLEDV RIQARRAI ESAVKEYFHRGAVYSAKALQASD SHDCRFHVASAAVPMVQLLES LPAFDQHTRDVAQRA
 ALPPPPLATSPQAILL RDLLQ RGQPLDAP EDLAAWL SVLTDA ATQGLIER KPLEELAR SIHGINDQQARRSSGLAE
 LQRFDALDA ALAQQLDSDA AFVPATGPAPYV DGGGLSPEAT RMAEDALRQARAMEAA KMTAELA PEAR SRLRERAHA
 LEAMLNDARERA KVAHDAREKFLHKLQGVL RPLPDFVGLKACP AVLATL RASL PAGWTDI LADAVRGPPPEV TAALRA
 DLWGLLGQYREALEHPT PDTATALAGLHPAFVVV LKTFADAPETPV LVQFFSDHAPTIKA VSNAINAGSAAVATA
 SPAATV DAAVRAH GALADAVS ALGAA RD P ASPLSFLAVLAD SAAGYVKA TRLA EARGA IDELT LGSAA DLVQ
 ARRACA QPEGD HAAL IDAA ARATT ARESLAGHEAC FGCLL HAE GTAGDHS PSGRALQELGKVIGAT RRA DELEAA
 VADLTAKMAA QRARGSSERWAAGV EAAL DRVENRAE FDVVEL RRLQ ALAG THGYN PRD FRKRAE QAL AANA EAVT LA
 LD TAF AFNP YTPENQRH PMLPPLA A I HRLGWSA AFHAA ETYADMFRV DAEPLAR LRIA EGLLE MAQAGDGFIDYH
 EAVG RLADD MTSV PGLR RYV PFFQ HG YADY VELR DRL DAI RADV HRAL GGVP LD LAAA AEQ I SAAR NDPEA TEL VR
 TGVT LPCSE DALV CAA ALER VDQSPV KNTAYA EYVAFV TRQDTA ETKDAV RAKQQ RAEAT ERMAGL REAL AAR
 ERRAQIEAEGLANLKTM LKVVA VPATVAKT LDQARS VAEI ADQVEV LLDQ TEKTR ELDV PAVI WLEHA QRT FETHPL
 SAARGDGP GPLARHAGR LGA LFDT RR RV DALRRS LEEAEAEWDEVWGRFGRV RGGAWKS PEGFR AMHEQL RALQ DTT

20

30

40

50

【化16】

NTVGLRAQPAYERLSARYQGVLGAKGAERAEEAVEELGARVTKHTALCARLDEVVRRVPWEMNFDALGGLLAEFDA
 AAADLAPWAVEEFRGARELIQYRMGLYSAYARAGGQTGAGAESAPAPLLVDLRALDARARASSSPEGHEVDPQLLRR
 RGEAYLRAGGDGPLVLREAVSALDLPFATSFLAPDGTPHQYALCFPAVTDKLGALLMRPEAACVRPPLPTDVLESA
 PTVTAMYVLTVVNRQLALSDAQAAANFQLFGRFVRHRQATWGASMDAAAELYVALVATTREFGCRWAQLGWASGA
 AAPRPPPGPRGSQRHCVAFNENDVLVALVAGVPEHIYNFWRLDLVRQHEYMHLTLEAFEDAAESMLFVQRLTPHPD
 ARIRVLPTFLDGGPPTRGLLFGTRLADWRRGKLSETDPLAPWRSALELGTQRRDVPALGKLSAQALAAVSVLGRMC
 LPSAALAALWTCPFPDDYTEYDSFDALLAARLESQTLGPAGGREASLPEAPHALYRPTGQHVAVLAAATHRTPAAR
 VTAMDVLVLAVALLGAPVVVALRNTTAFSRESELELCRTLFDSPGGPDAALRDVVSSEDITWAVGLLHTDLNPIENA
 CLAAQLPRLSALIAERPLADGPPCLVLVDISMTPVAVLWEAPEPPGPPDVRFVGSEATEELPFVATAGDVLAASAAD
 ADPFFARAILGRPFDSAIIITGELFPGHPVYQRPLADEAGPSAPTAARDPRDLAGGDGGSGPEDPAAPPARQADPGVL
 APTLLTDATTGEPPVPPRMWAIHGLEELASDDAGGPTPNPAPALLPPPQDQSVPSTSQYAPRPIGPAATARETRPSV
 PPQQNTGRVPVAPRDDPRPSPPTPSPADAALPPPFSGSAAAFSAAVPRVRRSRTRAKSRAPRASAPPEGWRPPA
 LPAPVAPVAASARPPDQPPTPESAPPAWSALPLPPGPASARGAFPAPTLAPIPPPAEGAVVPGDRRRRQTTA
 GPSPTPPRGPAAGPPRRLTRPAVASLSASLNLSPSRDPADHAAAVSAAAAPPSPGLAPPTSAVQTSPPPLAPGP
 VAPSEPLCGWVVPGGPVARRPPQSPATKPAARTRIRARSPVQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLP
 QPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLP
 ISSDDEHSDADSLRFSDSDDTEALDPLPPEPHLPPADEPPGPLAADHLQSPHSQFGPLPVQANAVLSRRYVRSTGRS
 ALAVLIRACRIQQQLQRTTRALFQRSNAVLTSLLHHVRMILLG

10

20

30

40

配列番号 23 = 構築物UL36.3.4.1によってコードされるICP1／2内部断片

AAQRARGSSERWAAGVEAALDRVENRAEFDVVELRLQALAGTHGYNPRDFRKRAEQALAAEAVTLALDTAFAFN
 PYTPENQRHPMLPPLAAIHRLGWSAAFHAAAETYADMFRVDAEPLARLLRIAEGLLEMAQAGDGFIDYHEAVGRLAD
 DMTPVGLRRYVPFFQHGYADYVELRDLAIRADVHALGGVPLDIAAAAEEQISAARNDPEATAELVRTGVTLPCP
 SEDALVACAAALERVDQSPVKNTAYAEYVAFVTRQDTAETKDAVRAKQQRAEATERVMAGLREALAARERRAQIEA
 EGLANLKTMKVAVPATVAKTLDQARSVAEIADQVEVLLDQTEKTRELDVPAVIWLEHAQRTFETHPLSAARGDGP
 GPLARHAGRLGALFDTRRVDALRRSLEEAEAEWDEVWGRFGRVRGGAWKSPEGFRAMHEQLRALQDTNTVGLRA
 QPAYERLSARYQGVLGAKGAERAEEAVEELGARVTKHTALCARLDEVVRRVPWEMNFDALGGLAEFDAAAADLAPW
 AVEEFRGARELIQYRMGLYSAYARAGGQTGAGAESAPAPLLVDLRALDARARASSSPEGHEVDPQLLRRGEAYLRA
 GGDGPLVLREAVSALDLPFATSFLAPDGTPHQYALCFPAVTDKLGALLMRPEAACVRPPLPTDVLESAPTVTAMYV
 LTVVNRQLALSDAQAAANFQLFGRFVRHRQATWGASMDAAAELYVALVATTREFGCRWAQLGWASGAAAPRPPPG
 PRGSQRHCVAFNENDVLVALVAGVPEHIYNFWRLDLVRQHEYMHLTLEAFEDAAESMLFVQRLTPHPDARIRVLPT
 FLDGGPPTRGLLFGTRLADWRRGKLSETDPLAPWRSALELGTQRRDVPALGKLSAQALAAVSVLGRMCLPSAALAA
 LWTCMFPPDDYTEYDSFDALLAARLESQTLGPAGGREASL

50

【化17】

配列番号 24 = 構築物UL36. 4. 2. 5によってコードされるICP1／2内部断片

EYDSFDALLAARLESGQTILGPAGGREASLPEAPHALYRPTGQHVAVLAAATHRTPAARVTAMDVLAAVLLGAPVVV
 ALRNTTAFSRESELELCILFDSPGGPDAALRDVVSSEDIETWAVGLLHTDLNPIENACLAQLPRLSALIAERPLA
 DGPPCLVLVLDISMTPVAVLWEAPEPPGPPDVFGSEATEELPFVATAGDVLAAASAADADPFFARAILGRPFDasLL
 TGELFPGHPVYQRPLADEAGPSAPTAARDPRDLAGGDGGSGPEDPAAPPARQADPGVLAPTLTDATTGEPVPPRMW
 AWIHGLEELASDDAGGPTPNPAPALLPPPATDQSVPSTSQYAPRPIGPAATAARETRPSVPPQQNTGRVPVAPRDDPRP
 SPPTPSPPADAALPPPAGSGAAAFAAVPRVRRSRTRAKSRAPRASAPPEGWRPPALPAPVAPVAASARPPDQPP
 TPESAPPWAWSALPLPPGPASARGAFPAPTLAPIPPPAEGAVVPGGDRRRGRRQTTAGPSPTPRGPAAGPPRRLT
 RPAVASLSASLNSLPSPRDPADHAAAVSAAAAAVPPSPGLAPPTSAVQTSPPLAPGPVAPSEPLCGWVVPGGPVAR
 RPPPQSPATKPAARTRIRARSVPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPLPQPPL
 PPVTRTLTPQSRSRDSVPTPESPTHTNTHLPVSAVTWASSLALHVDSAPPASLLQTLHISSDDEHSDADSLRFSDSD
 DTEALDPLPPEPHLPPADEPPGPLAADHLQSPHSQFGPLPVQANAVLSRRYVRSTGRSALAVLIRACRRIQQQLQRT
 RRALFQRSNAVLTSLLHHVRMLLG

10

配列番号 25 = UL40によってコードされるレダクターゼの予測配列

20

MDPAVSPASTDPLDTHASGAGAAPIPVCPTPERFYTSQCPDINHLRSLSILNRWLETTELVFVGDEEDVSKLSEGEL
 GFYRFLFAFLSAADDLVTENLGGLSQLFEQKDILHYYVEQECIEVVHSRVYNITIQLVLFHNNDQARRAYVARTINHP
 AIRVKVDWLEARVRECDSIPEKFILMILIEGVFFAASFAAIAYLRTNNLLRVCQSNDLISRDEAVHTTASCYIYNN
 YLGGHAKPEAARVYRLFREAVDIEIGFIRSQAPTDSILSPGALAAIENYVFSADRLLGLIHMQPLYSAPAPDASF
 PLSLMSTDKHTNFFECRSTS YAGAVVNDL

配列番号 26 = US12によってコードされるICP47

30

MSWALKTTDMFLDSSRCTHRTYGDVCAEIHKREREDREAARTAVTDPELPLLCPPDVRSDPASNPTQQTRGCARSNERQDRV LAP

配列番号 27 = UL10によってコードされるgM2

40

MGRRAPRGSPEAAPGADVAPGARAAWWWCVQVATFIVSAICVVGLLVLASVFRDRFPCLYAPATSYAKANATVEVR
 GGVAVPLRLDTQSLLATYAITSTLLLAAAVYAAVGAVTSRYERALDAARRLAAARMAMPHATLIAGNVCAWLLQITV
 LLLAHRISQLAHLIYVLHFACLVYLAHFCTRGVLSGTYLQVHGLIDPAPTHHRIVGPVRAVMTNALLGTLCTA
 AAAVSLNTIAALNFNFSAPSMLICLTTLFALLVVSLLLVEGVLCYVRVLVGPHLGAIAATGIVGLACEHYHTGGY
 YVVEQQWPGAQTGVRVALVALVAAFALAMAVLRCTRAYLYHRRHHTKFFFVRMRDTRRAHSALRVRSSMRGSRRGGP

50

【化18】

PGDPGYAETPYAVSHHAEIDRYGDSGDPIYDEVAPDHEAELYARVQRPGPVPDAEPIYDTVEGYAPRSAGEPVYS
TVRRW

配列番号 28 = UL15によってコードされる切断／パッケージングタンパク質の予測配列

MFGQQLASDVQQYLERLEKQRQQKVGVDEASAGLTLGGDALRVPFLDFATATPKRHQTVPVGVTLDCCESPLFS
AVARRLLFNSLVLPAQLRGDFGGDHTAKLEFLAPELVRavarlRFRECAPEDAVPQRNAYYSVLNTFQALHRSEAFR
QLVFVFRDFAQLLKTSFRASSLAETTGPPKKRAKVDVATHGQTYGTLELFQKMIILMHATYFLAAVLLGDHAEQVNTF
LRLVFEIPLFSDTAVRHFRQRATVFLVPRRHGKTWFLVPLIALSLASFRGIKIGYTAHIRKATEPVFDEIDA CLRGW
FGSSRVDHVKGETISFSFPDGSRSTIVFASSHNTNGIRGQDFNLLFVDEANFIRPAVQTIMGFLNQANCKII FVSS
TNTGCASTSFLYLNRLGAADELLNVVTYICDDHMPRVVTHTNATACSCYILNKPVFITMDGAVRRTADLFLPDSFMQE
IIGGQARETGDDRPVLTKSAGERFLLYRPSTTNGLMAPELYVYVDPFTAFTANTRASGTGIAVVGRYRDDFIIFALE
HFFLRALTGSAPADIARCVVHS LAQVLALHPGAFRSVRVAVEGNSSQDSAVAIATHVTEMHRILASAGANGPGPEL
LFYHCEPPGGAVLYPFFLNLNKQKTPAFYEYFIKKFNSGGVMASQELVSVTURLQTDPEYLSEQLNNLIETVSPNTDV
RMYSGKRNGAADDLMVAVIMAIYLAAPTGIPPAFFPITRTS

10

配列番号 29 = UL26. 5によってコードされるICP35の予測配列

MNPVSASGAPAPPPPGDGSYLWIPASHYNQLVTGQSAPRHPPLTACGLPAAGTVAYGHPGAGPSPHPPPPAHPPY
MLFAGPSPLEAQIAALVGAIAADRQAGGLPAAAGDHGIRGSAKRRRHEVEQPEYDCGRDEPDRDFPYYPGEARPEPR
PVDSRRAARQASGPHESTITALVGAVTSLQQELAHMRARTHAPYGPYPPVGPYHHPHADTETPAQPPRYPAKAVYLPP
PHIAPPGPPLSGAVPPPSYPPVAVTPGPAPPLHQPSPAHAHPPPPPPTPPPAASLPQPEAPGAEAGALVNASSAA
HVNVDTARAADLFVSQMMGSR

20

配列番号 30 = UL30によってコードされるポリメラーゼの予測配列

30

MFCAAAGGPASPQGKPAARAASGFFAPHNPRGATQTAPPCRRQNPNPHLAQTGTQPKALGPAQRHTYYSECDEFRF
IAPRSLDEDAPAEQRTGVHDGRLRRAPKVYCGGDERDVLVPGFWPRRLWLWGADHAPEGFDPTVTVFHVYDIL
EHVEHAYSMRAAQLHERFMDAITPAGTVITLLGLTPEGHRVAHVYGTQYFYMNKAEVDRHLQCRA PRDL CERLAA
ALRESPGASFRGI SADHF EAVERADVYYETRPTLYYRVFVRSGRALAYLCDNFCPAIRKYEGGDAT TRFILD
PGFVTFGWYRLKPGGRGNAPAQPRPPTAFGTSSDVEFNCTADNLAVEGAMCDLPAYKLMCFDIECKAGGEDELA
FPVA ERPEDLVIQISCLLYDLSTTALEHILLFSLGSCDLPESHLSLASRGLPAPVVL EFDSEFEMLLAFMTFVKQYGPEF
VTGYNII INF DWPFVLT KLT E IYKVPLDGYGRMNGRVFRWDIGQSHFQKRSKIKVNGMVNIDMYGIITDKVKLSSY
KLNAVAEAVLKDKKDLSYRDIPAYYASGPAQRGVIGEYCVQDSLLVGQLFFKFLPHLELSAVARLAGINITRTIYD
QQQIRVFTCLLRLAGQKGFI LPDTQGRFRGLDKEAPKRPAVPRGEGERPGDGNGDEDKDDDEDGDEDGDEREEVARE

40

50

【化19】

TGGRHVGYQGARVLDPTSGFHVDPPVVFDASFASLYPSIIQAHNLCFSTLSLRPEAVAHLEADR DYLEIEVGGRRLFFF
 KAHVRESLLSILLRDWLAMRKQIRSIPQSTPEEAVLLDKQQAAIKVVCNSVYGFVGQHGLLPCLHVAATVTTIGR
 EMLLATRAYVIHARWAEFDQLLADFPEAAGMRAPGPYSMRIIYGDTSIFVLCRGLTAAGLVAMGDKMASHISRALFL
 PPIKLECEKTFTKLLLIAKKKYIGVICGGKMLIKGVDLVRKNNCAFINRTSRALV DLLFYDDTVSGAAAALAERPAE
 EWLARPLPEGLQAFGAVLVDAHRRITDPERDIQDFVLTAELSRHPRAYTNKRLAHLTVYYKLMARRAQVPSIKDRIP
 YVIVIAQTREVEETVARLAALRELDAAAPGDEPAPPALPSAKRPRETPSHADPPGGASKPRKLLVSELAEDPGYAI
 ARGVPLNTDYYFSHLLGAACVTFKALFGNNAKITESLLKRFIPETWHPPDDVAARLRAAGFGPAGAGATAEETRRML
 HRAFDTLA

10

配列番号 31 = UL5によってコードされるヘリカーゼ／プライマーゼ複合体の予測配列

MAASGGEGSRDVRAPGPPPQQPGARPAPVRFRDEAFLNFTSMHGVPQPIIARIELSQQQLDVTQVPRLQWFRDVAALE
 VPTGLPLREFPFAAYLITGNAGSGKSTCVQTLNEVLDCCVTGATRIAQNMYVKLSGAFLSRINTIFHEFGFRGNH
 VQAQLCQHPYTASSPASLEDLQRDLTYYWEVILDITKRALAAHGEDARNEFHALTATEQTLGLGQGALTRIASV
 THGALPAFTRSNIIVIDEAGLLGRHLLTTVVYCWMMINALYHTPQYAGRRLPVLVCVGSPTQTASLESTFEHQKLRC
 SVRQSENVLTYLICNRTRLEYTRLSHWSWAIFINNKRCVEHEFGNLMKVLEYGLPITEEHMQFVDRFVVPESYITNPA
 NLPGWTRLFSSHKEVSAYMAKLHAYLKVTREGEFVVFTLPVLTFVSVKEFDEYRRLTQQPTLTMEKWITANASRITN
 YSQSQDQDAGHVRCEVHSKQQLVVARNDITYVLNSQAVTARLRKMVFGFDGTFRTEAVLRDDSFVKTQGETSVEF
 AYRFLSRLMFGGLIHFYNFLQRPGDATQRTLAYGRLGELTAELLSLRRDAAGASATRAADTSRSPGERAFNFKHL
 GPRDGGPDDFPDDLDVIAGLDEQQLDVFYCHYALEEPETTAAVHAQFGLLKRAFLGRYLILRELFGEVFESAPFS
 TYVDNVIFRGCELLTGSPRGGLMSVALQTDNYTLMGYTYTRVFAFAEELRRRHATAGVAEFLFEEPLPYIVLRDQHG
 FMSVVNTNISEFVESIDSTELAMA INADYGISSKLMТИTRSQGLSLDKVAICFTPGNLRLNSAYVAMSRTTSSEFL
 HMNLNPLRERHERDDVISEHILSALRDPNVVIVY

20

配列番号 32 = UL8によってコードされるヘリカーゼ／プライマーゼ複合体の予測配列

30

MEAPGIVWVEESVSAITLYAVWLPPTRDCLHALLYLVCRDAAGEARARFAEVSGSSDLQDFYGS PDVSAPGAVAA
 ARAATAPAASPLEPLGDPTLWRALYACVLAALERQTGRWALFVPLRLGWDQPTGLVVRVERASWGPPAAPRAALLDV
 EAKVDVDPLALSARVAEHPGARLAWARLAAIRDSPQCASSASLAVTITTRTARFAREYTTLAFPPTRKEGAFADLVE
 VCEVGLPRGRHPQRVTARVLLPRGYDYFVSAGDGF SAPALVALFRQWHTTVHAAPGALAPVFAFLGPGFEVRGGPVQ
 YFAVLGFPGWPTFTVPAAAAESARDLVRGAAATHAACLGAWPAVGARVVLPPRAWPAVASEAAGRLLPAFREAVAR
 WHPTATTIQLLDPPAAVGPVWTARFCFSGLQQAQLLAALAGLGEAGLPEARGRAGLERLDALVAAAPSEPWARAVLER
 LVPDACDACPALRQLLGGVMAAVCLQIEQTASSVKFAVCGGTGAFFWGLFNVDPGDADAHHGAIQDARRALEASVRA
 VLSANGIRPRLAPSLAPEGVYTHVVTWSQTGAWFWNSRDDTDLQGFPLRGAAYAAAEMRDALRRILRRPAAGPP

40

50

【化20】

EEAVCAARGVMEDACDRFVLDAGRRDAEYWSVLTTPGEADDPLPQTAFRGGALLDAEQYWRRVVRVCPEGGESVG
VPVDLYPRPLVLPPVDCAHHLREILREIQLVFTGVLEGVWGEGGSFVYPFDEKIRFLFP

配列番号 33 = UL15. 5によってコードされる未知タンパク質の予測配列

MDGAVRRTADLFLPDSFMQEIIIGGQARETGDDRPVLTKSAGERFLLYRPSTTNGLMAPELYVYVDPAAFTANTRAS
GTGIAVVGRYRDDFIIFALEHFFLRLALTGSAPADIARCVVHSLAQVLALHPGAFRSVRAVEGNSSQDSAVAIATHV
HTEMHRILASAGANGPGPELLFYHCEPPGGAVLYPFFLLNKQKTPAFEYFIKKFNSGGVMASQELVSVTQLQTDPV
EYLSEQLNNLIETVSPNTDVRMYSGKRNGAADDLMVAVIMAIFYLAAPTGIPPAFFPITRTS

10

配列番号 34 = UL32によってコードされるパッケージングタンパク質の予測配列:

MATSAPGVPSAAVREESPSSWKEGAFERPYVAFDPDLLALNEALCAELLAACHVVGVPPASALDEDVESDVAPAP
PRPRGAAREASGGRGPGSARGPPADPTAEGLLDTGPFAASVDTFALDRPCLVCRTIELYKQAYRLSPQWVADY AFL
CAKCLGAPHCAASIFVAAFEFVYVMDHHFLRTKKATLVGSFARFALTINDIHRHFFLHCCFRDGVPGRHAQKQPR
PTPSPGAAKVQYSNYSFLAQSATRALIGTLASGGDDGAGAGAGGGSGTQPSLTTALMNWKDCARLLDCTEGKRGGGD
SCCTRRAAARNGEFEAAAAGALAQGGEPEPETWAYADLILLLAGTPAVWESGPRLRAAADARRAAVSESWEAHRGARMRD
AAPRFAQFAEPQPQPDLDLGPLMATVLKHGRGRGTGGECLLCNLLLVRAYWLAMRRLRASVVRYSENNTSLFDCIV
PVVDQLEADPEAQPGDGGRFVSSLRAAGPEAIFKHMFCDPMCATEMEVDPWVLFGHPRADHRDELQLHKAKLACGN
EFEGRVCIALRALIYTFKTYQVFVPKPTALATFVREAGALLRRHSISLLSLEHTLCTYV

20

配列番号 35 = 構築物UL36. 4. 2によってコードされるICP1／2断片の予測配列

MEYDSFDALLAARLESGQTLGPAGGREASLPEAPHALYRPTGQHVAVLAAATHRTPAARVTAMDILVIAAVLLGAPVV
VALRNNTAJSRESELELCRTLFDSPGGPDAALRDVVSSDIETWAVGLLHTDLNPENACLAACLQPLRSALIAERPL
ADGPPCLVLVDISMTPVAVLWEAPEPPGPPDVRFVGSEATEELPFVATAGDvlaASAADADPFFARAILGRPFDASL
LTGELFPGHVVQRPLADEAGPSAPTAARDPRDLAGGDGGSGPEDPAAPPARQADPGVLAPTLTDATTGEPVPPRM
WAWIHGLEELASDDAGGPT

30

配列番号 36 = UL54によってコードされるICP27の予測配列

MATDIDMLIDLGLDSLSELEEDALERDEEGRRDDPESDSSGECSSSDEDMEDPCGDGGAEAIDAAIPKGPPARPED
AGTPEASTPRPAARRGADDPPTTGVWSRLGTRRSASPREPHGGKVARIQPPSTKAPHPRGGRRGRRGRGYGPG
GADSTPKPRRRVSRNAHNQGGRHPSARTDGPAGTHGEARRGGEQLDVSggPRPRGTRQAPPPLMALSLOPPHADGR
APVPERKAPSADTIDPAVRAVLRSISERAVERISESFGRSALVMQDPFGGMPFPAANSPWAPVIALQAGGFDAETR

40

50

【化21】

RVSWEVLVAHGPSLYRTFAANPRAASTAKAMRDCVLRQENLIEALASADETLAWCKMCIHNLPLRPQDPIIGTAAA
 VLENLATRLRPFLOCYLKARGLCGLDDLCRRRLSDIKDIASFVLVILARLANRVERGVSEIDYTTVGVGAGETMHF
 YIPGACMAGLIEILDTHRQECSRVCELTASHTIAPLYVHGKYFYCNSLF

配列番号 37 = UL49. 5によってコードされるビリオンタンパク質

MTGKPARLGRVVVLLFVALVAGVPGEPPNAAGARGVIGDAQCRGDSAGVVSVPGVLVPFYLGMTSMGVCMIAHVYQI
 CQRALAAGSA

10

配列番号 38 = US4によってコードされるgG2

NRWGSGVPGPINPPNSDVFPGGSPVAQYCYAYPRLDDPGPLGSADAGRQDLPRVVVRHEPLGRSFLTGGLVLLAPP
 VRGFGAPNATYAARVTYYRLTRACRQPILLRQYGGCRGGEPPSPKTCGSYTYYQGGGPTRYALVNASLLVPIWDR
 AAETFEYQIELGGELHVGLLWVEVGEGPGPTAPPQAARAEGGPCVPPVAGRPWRSVPPWYSAPNPGFRGLRFRE
 RCLPPQTPAAPSIDLPRVAFAPQSLLVGITGRTFIRMARPTEDVGVLPPHWAPGALDDGPYAPFPPRPRFRR

20

配列番号 39 = RS1

ATGTCGTACTACCACCATCACCATCACAGTGCCAACAGCGTAAAAGAAAAACCACCAACGACCCAAGG
 ACGTGGAGCTGAAGTTGCTATGGCGGATGAGGATGGAGGCCGCTTGAGAGCTGCTGAGACTACTGGAGGACCTG
 GATCACCGGACCCCTGCCGATGGACCCCCCCCCTACACCAAACCCGATCGTAGACCGGCTGCTAGACCTGGATTCGGA
 TGGCATGGAGGAGCCCGAGGAAAACGAGGACGAGGCGACGACGCCGCTGCCGACGCCGATGAGGCTGCC
 TGCTTCTGGAGAGGCGGTAGACGAACCTGCTGCCGATGGAGTTAGCCCTAGGCAATTGGCTTGTGGCGAGCA
 TGGTAGACGAGGCTGTGAGAACAAATCCCTCCCCCTGAACGTATGGAGCACAAGAGGAGGCGGCTAGGAGT
 CCCTCACCAACCCGTACACCTCTATGAGAGCGGATTACGGCGAGGAAAACGACGACGACGATGATGACGA
 CGATGATCGTATGCCGACGCTGGGTTAGGGACCTGAAACCACCTCTGCTGTCGGAGCATACCCGATCCTA
 TGGCGAGTTGAGCCCTAGACCACCTGCCGAGGAGACACCACCAACCATCATAGGCGTAGACGTGCTCC
 AGACGTCGTTCTGCCGCTAGTGACTCTTCAAATCTGGCTCTTCTCATCTGCCTCTCCGCTTATCTTCGGCCTC
 ATCGTCCTCTCGGCATCCGCTCGAGTAGTGATGATGACGACGACGCTGCTAGAGCCCCGCTTGTGCTG
 CCGACACGCTGGCGACTTGGAGCCGACGACGAGGAGGCGGAGTCCGCTCGTGCCTGGAGCTGCT
 CCGAGGCCTCTCCACCCCGTGCTGAACCTGCTCCGGCTAGAACACCGGCCGCTACTGCTGGTAGACTGGAGCGTAG
 ACGTGCCCGTGTGCTGGCTGGTAGAGATGCTACTGGCCGCTTCACTGCTGGCCGCTTAGACGTGTTGA
 ACTGGACGCCGATGCTGCTTCTGGTCTTCTACGCCGTTACCGTGATGGTTACGTGTCGGTGAACCTTGGCCTGGCGCT
 GGTCCACCTCCGCCGGACGTGACTCTACGGTGGATTGGCGATTCTGCCCTGGTCTGTGGGCGCTCCGGAGGC
 TGAGGGAGGCTAGAGCCGTTCTGGTCCCCTGCTCCTGTTGGGCTCCTGAATTGGCGACGCGCTGCTC

30

40

50

【化22】

AACAATACGCCCTCATCACACGCTTGCTGTACACTCCGACGCCGAGGCTATGGATGGCTCCAAAACCCTAGAGTT
 GCCCCTGGTGTAGTTGCTCTGGATCAGGCTTCCGTATCTCCGGCGCTGCTCGTAACCTCTTCGTTCATCTC
 CGGTTCTGTGGCTAGAGCTGTGCCTACTTGGATA CGCATGGCGCTGGACGTTCGGCTGGGACTGGCTCATG
 TTGCTGCCGCTGTAGCAATGTCTAGACGCTACGACCGTGTCAAAAGGATTCTTGCTCACGTCACTGAGGCGTGCT
 TACGCCCTTGTGGCCCGTGAACACGCTGCCCTCACTGGCGCCGTACCCCCGATGACGGTGGCGACGCCAACCG
 CCACGATGGTGTAGATGCTAGAGGCAAACCGCTGCCGCTGCTGCTCCCTTGCCCTCTGCCGCCGTTCCCTGCCG
 ATGAACGTGCTGTTCTGCCGGTACGGTGCCTGGTGTGGCTGCTTGGGACGCTTGAGTGCTGCCCGGCT
 AGTGCCCGCTGGTGCCGATGACGATGACGATGGTGTGGCGAGGCGGTGGCGTAGACGTGCTGAGG
 TGGACGTGTTGCTGTTGAATGCCCTGCGCTGCGTAGAGGAATCTTGAGGCTCTGCCGAGGGATTGACGGAGACT
 TGGCGCTGTACCGGGACTGGCGGGAGCGAGGCCCTGCCGCTCCACCTGCCCGGTCTGGTGCTGCCGCTCCT
 CCTCATGCCGACGCTCCTAGACTCCGTCTTGCGCTCCGTGAACCTCGTTCTGACGCTTGTTGTTGATGAG
 ACTGAGAGGCGACTTGAGAGTGGCTGGAGGATCCGAGGCTGCTGTTGCTGCTGCCGTGCTGTTCTTGCTG
 GTGCTTGGCCCTGCTTGCCGAGATCTCCCCTTGTGCTGAGTGCCGCGCTGCTGCCCGATTGTTGTTGTC
 CAAACCAATCCCTCCGCCCTGCTGCCGACACTGTTGCCGCTGCCGATTCTCTGGCTGCCGTTCTGCC
 ACGTGAAGCTCGTAAACGTAATCACCGCCTCCGGCTCGTGTCCCGCTGGTGCTGCCCGCTCCGACT
 CGCCCACCTCGTCCGCTGCCCTCACACGCCGCTCGTGTGGGACCGATCCACAAGGCCGCTGGCGTAGACAACC
 TCCTGGCCCATCCCATAACACGGCACCATCTGCCGCTGCTTGGAGGCTTACTGTGCTCCTCGTGTGGCTGAAC
 TCACCGATCATCCGCTGTTCCCTGCTCCCGTGGCGTCCGCCCTCATGTTGATCCTAGAGCTTGCTTGGCTTGG
 GCTCGTTGTGCTGCCCTCCCCCTGGCGTGCTCCGGCTGCTTCCGTCTCCGTGCCCTGGTCCACTCCGCC
 TGCCGCTGCCGCTGGATGAGACAAGTCCGACCCCTGAGGATGTTAGAGTTGATCTGTACTGCCCTGCCG
 AGGATTGGCCGCTGGTAGAGCTGGGGTGGCCCCCTCTGAATGGCTGCTGAACGTGGTGGTTGTCTTGCTG
 TTGGCCGCCCTGGAAACCGTGTGTGGCTCTGACTGCTGCTTGGCTGGAAACTGGACTGGCGCTCCGATGT
 TTCTGCTCTGGTGCTCAAGGAGTTTGCTGCTCTACTCGTGAATTGCCATTGCTGGAGCTGCTGAATTCC
 GACTCTTGGCTGGCGCTTGTGATAGGAGACTCATCGTGTAAACGCTGTGAGAGCTGCCGATTGCCCTGCC
 CCTGTTGTGCTCGTCAACACGCTTACTGGCTTGTGAAGTGTGCTGCCGCTGTCCAATGTGCTGTTGCTGCC
 TGCTCGTGTGAGGCGTACTGTTCTGGCTAGTGGCTGTTGCGACCTGGTGTGTTGCCCTCGTGTGCGAAGCTG
 CTCACGCTAGACTGTACCCGATGCCCAACCCCTCCGTTGTGCTGGAGCAAACGTTGCTACCGTGTCCGTACT
 CGTTCCGGACCGATACTCTGGTCCAATGTCCTCGTGAATACCGTGTGCTGTTCTGCCCTCGATGGAC
 TGCTGCCGCTTCTGGCGCTGGTGACCGCTATGGCTCCTGGCGCTCCGGACTTCTGTGAGGATGAGGCTCA
 GTGCCCTGTGCCGCTGGGACTGGCGCTCCATTGAGGCGTGTATACGTGGACTGGCGTGTGCTGTTAGAGG
 GGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTCGTGTGAATTCTGTGCTAGGGCTCTGCTGAACCCGATGGAGATGCT
 TTTGGTACTCCGTGACGACGCCGATGCTGGCTCTCCCCACAAATTGCTGGCTAGTGCTGCTGGACGTGCTGG
 CTGTATTGGCTGCTGCTGGCGGTGGCGTTGAAGTTGGTACTGCCGCTGGACTCGCTACACCTCCCCGCC
 CCTGTAGACATGGATGCTGAACCGAGGATGATGACGACGGATTGTTGGAGAGTAATAG

10

20

30

40

50

【化23】

配列番号 40 = 構築物 US6ATMR

ATGAAGTTCCCTCGTGAACGTGGCCCTGGTGTTCATGGTGGTGTACATCAGCTACATCTACGCCAACGTTGGAAGTA
 CGCTCTGGCTGACCCATCCCTGAAGATGGCTGACCCCAACCGTTCCGTGGCAAGAACCTGCCGTGCTGGACCAGC
 TGACCGACCCCCCTGGCGTGAAGCGTGTGTACCATCCAGCCATCCCTCGAAGAACCCCTTCCAGCCCCCTCCATC
 CCCATCACCGTGTACTACGCTGTGCTGGAACGCCCTGCCGTTCCGTGCTGCACGCTCCTCCGAGGCTCCCCA
 GATCGTGCCTGGTGTGCTTCCGACGGCTCGAAGCACACCTACAACCTGACTATCGCTGGTACAGGATGGGTGACA
 ACTGCGCTATCCCTATCACCGTATGGAATACACCGAGTGCCCCTACAACAAGTCCCTGGCGTGTGCCCTATCCGT
 ACCCAGCCCCGTTGGTCTACTACGACTCCCTCGCGCTGTGCTCCGAGGACAACCTGGGTTTCCGTATGCACGCTCC
 CGCTTCGAGACTGCTGGCACCTACCTCGCTCGTCAAGATCAACGACTGGACCGAGATCACCCAGTTCATCCTGG
 AACACCGTGCTCGTGTGCTCGAAGTACGCCCTGCCGTATCCCTCCTGCTGCTTGCCTGACCTCCAAGGCT
 TACCAAGCAGGGCGTGAACCGTGGACTCCATCGGCATGCTGCCCCGTTCATCCCCGAGAACCGAGCTGGCTCT
 GTACTCTCTGAAGATCGCTGGCTGGCACGGTCTTAAGCCCCCTACACCTCCACTCTGCTGCCCTGAGCTGTCCG
 ACACCCACCAACGCTACTCAGCCGAGTTGGTGCCTGAGGACCCGAGGACTCCGCTCTGTTGGAGGACCCGCTGGA
 ACCGTGTCCTCCAGATCCCCCCTAACGGCACATCCCTCCATCCAGGACGTGGCCCTCACCACGCTCCAGCTGC
 TCCCTCCAACCCCCGTCGTGCTCAGATGGCTCCAAAGCGTCTGCGTCTGCCACATCCGTGACGACGACGCTC
 CTCCATCCCACCAAGCCCCGTTTACACCACCACTACCAACTAATAA

10

20

配列番号 41 = RL1

ATGTCTCGTCGTGGTCTCGTCGTGGTCTCGTCGTGGTCTCGTCGTCCCGCGTCCGGGTGCGCCGGCGTACCAACGCC
 GGGTGCACGGCAGTGCCTCGTCCAGCGCACTGCCCTACCGCGACTCTCAAATGGTGCCTGGGTATGATTCTGGTA
 CTGCCGTGAATCTGCTCCGGCAGCGAGCTCCCTGCTCGTGTGGCTGGCTGGCTCCCTCAGGCGGACGATTCCGAT
 GACCGAGACTACGCCGGCAACGACGACGCGGGAGTGGCTAACAGCCCGCCAAGCGAGGGTGGTGGCAAAGCGCCCGA
 GGCTCCGCACGCAGCGCTGCCGCAGCGTGCCCCCTCCGCCTCTCGTAAAGAACGTGGCCCTAACGTCCCTCTGC
 CGCCGCACCTGGCTCTGCGTCTCGTACTACCAACTGAGTACCTGGCGCGTGTCTCGCGTGTGCGCCGTCCGCC
 GCTAGCCCGCCGGCGATGCACCGCGTGGCAAAGTGTGCTCTCTCCACGTGTTCAAGTTCGTACCTGGTGGCTTG
 GGAAACGGCTGCCCGTGGCTGCCGTGGCAGCTGGCAGCTGGCAGACCGTACCGCTTCCGCGCTCGCGTCCGCGT
 TGGCGCTGCTGAAGCCGTTATCGGCCGTGCCTGGAACCTGAGGCTCGCGCTCGCGCGTGCCTCGCGCTCGTGC
 CACGAAGATGGCGGTCCAGCAGAGGAAGAGGGCAGCTGCAGCAGCGCGCGTAGCTCCGCGGCTGCCGTTCCAGG
 TCGTCGTGCCGTA

30

配列番号 42 = RL2

ATGTCGTACTACCATCACCATCACATGGAGGCCACGTCTGGTACTTCTTCGCGCTGATCCTGGTCTGA
 ACGTCCGCCACGCCAGACTCCGGGACCCAGCCGGCCCTCACGCTGGGCTGCTGAACGATATGCAGTGGC

40

50

【化24】

TGGCGTCCCTGATTCCGAAGAGGAGACTGAGGTTGGTATCAGCGATGATCTGCACCGCGACTCTACCAGCGAA
 GCAGGTTCCACTGACACCGAAATGTTGAAGCGGGCCTGATGGATGCCCGAACCCGCCGGCTCGTCCGCCGGCTGA
 ACgtCAGGGTAGCCCTACGCCCTGCCGATGCCAAGGCTTGTGGTGGTCCAGTAGGCAGAGGAGGCTGAGG
 CCGTGGCGCGGTGATGTGTGCGGTTGTACCGATGAAATGCCACCCGCCGCTGCCGTGTCAGTCTTCCCGTGC
 CTGCCACCCGTTTGCAATTCCGTGATGAAAACCTGGATCCCCTGCCAACAACACTTGCCCGCTGTGCAACACTCCGGT
 TGCTTATCTGATCGTTGGTGAACCGATCTGGTTCTTCTACCATCCGATTGTCACAGACCCACGTACCGTG
 TTGAGGCAGGGCGGCTGTACGTGCGGCACCGCGGTGGACTTTATCTGGACCGGTAACCGCGCACCGCGCACGC
 TCCCTGTCTCTGGGTGGCCATACCGTCGTGCTCTGAGCCCGACCCACCTGGCCAGGCACCGATGACGAAGACGA
 CGATCTGGCTGACGTTGACTATGTTCCGCCGGCACCGCGTCCGCACCAAGCCGTGGTGGCGGTGGCGCCGGTGC
 CGCGCGGTACCTCCCAGCCGGCAGCAACTCGCCAGCACCCGCCGGTGGCCCGTCTAGCAGCTCCGGTGGCGCA
 CCGCTGCGTGTGGCGTGGTTCTGGTCCGGTGGTGGTCCCCCGTGGCGGTGTCGTCCCGCGTGTGGCTTCT
 GCCACCCGGCAGCTGGTGGCGTGTGCTCAAGCTCGTGTGCGAGGACGCAAGCCGTGCTGAGGGCCGTACTC
 CACCGGCCCCGTCAACCGCGCGCAGCACAGGAACCGCCGATCGTGTCTCCGATTCCCGCCACCGAGCCCGCGTC
 CCGCGGGTCCGGTCCCGTGTCTTGTATCCCTCAGCTCTGCTCAGGTAAGCAGCGGTCCCTGGCGGTGGCGGC
 GCCACAGTCTCTGGTGTGCTGCTCGTCTCGTGTGCGGGTGTCTCGTGTACGTTCTCCGCCACCGCGCTGCTG
 CCGCGCCGGTGTGTTCTGCTCTGCTGACGCGGCAGGTCCGGTCCGCTGCAAGTCCGGTTGATGACACACCGT
 CGCGCTCTCGTATGACCCAGGCGCAGACTGATAACCCAGGACAATCCCTGGGTGCGCGGGTGCGACTGACGCT
 TGGTAGCGGTGGTCCGGCGCTGAAGGTGGCCCGGTGTTCCACCGGGTACTAACACTCCGGCGCTGCGCACACG
 CGGCTGAAGGTGCGGCTGACGTCCCGTAAACGTCGTGGTCCGACAGCGGTCCGGTGTCAAGCAGCAGCGCGAGC
 TCTTCCGCTGCCCTCGCAGCCCGTGGCGCCAGGGTGTGGCGCAAGCGTGTGCTCCGCGTGTGCAACCGGA
 CTCCGATTCTGGCGACCGCGGTACGGCCCGTGGCCCTGCTAGCGCAGGCGTGTGCGCCATCCGCCAGCCGT
 CTTCTCAGGCAAGCTGTGGCTGCGCGTCCCTCTTCCGCTAGCAGCTTCCGCTCTAGCAGCGTGTCT
 AGCAGCGCATCTTCCCTCTGCTCTCTAGCCTCTAGCTCTCCGCGTCTCTCCGCTGGCGGTGCAAG
 CGGCTCTGTTGCTTCCGCCAGCGCGCAGGTGAGCGTCGTGAAACGAGCCTGGGCCACGTGCTGCTGACCGCGT
 GCGCGTAAGTGTGCGCGCAAGACCCGCCACGCTGAAGCGGTCCGGAGCCGGTGCCTGATCCGGCTCCGGT
 CTGACCCGTTACCTGCCGATTGCGGGTGTGCTCTCCGTTGTCAGTGGCGCCGTATGTGAACAAACTGT
 ACAGGGCGATTGCGGATCTGCTGCGTGGCGCTCCGGCTGGTCCCGTGTACCTGCTGCCGAAACATGCT
 CGCCACCCGGATTACCCAACCCGCCGGCTCCGAGTGGAAACTCCCTGTTGAGTGGACCCCGGTTGGTAACAT
 GCTGTTCGACCGAGGGCACGCTGGTGGTGTCTGGACTTTACGGCCCTGCCCTCCCGTCAACCGCGTGGT
 CGAGGAGCTGGCTGGGCGATGCCCCGGCTGGCCACGGCGAGAGTACTAGAGGATCATAA

配列番号 43 = 構築物 UL36.3.4.1

ATGTCGTACTACCACCATCACCACCATCACGCCCTAACGTGCTAGGGATCCTCTGAACGCTGGCTGCTGGT
 CGAGGCTGCTTGGATAGAGTGGAGAACCGTGCCAATTGATGTTGAGCTGAGGAGACTCCAAGCTTGGCTG

10

20

30

40

50

【化25】

GTACTCACGGCTACAACCTCGTATTCGTAACGTGCCAACAGGCTTGCGGAAACGCTGAGGCCGTAACA
 TTGGCTCTGGACACTGCCTTCGCTTCACACCCCATAACGCCGAAAACCAACGTCATCCTATGCTCCCACCTCTCGC
 TGCTATTACCCGCTGGATGGAGCGCTGCTTCCATGCTGCTGAAACTTACGCCACATGTTCCGTGTCGATG
 CGAACCAACTGGCTAGACTGCTCCGTATCGCTGAGGGACTGCTGGAGATGGCTAAGCTGGCACGGATTATCGAT
 TACCATGAGGCTGTCGGTAGACTGGCGATGATATGACTTCTGTGCCCGATTGAGGCCTACGTTCCCTTCTTCCA
 ACATGGCTACGCCGATTACGTGGAACGTGAGAGATGCCCTGATGCTATTAGGGCCACGTCATAGAGCAGCTGGTG
 GTGTTCCGCTGGATTGGCGCTGCTGCCAACAAATTCCGCTGCTCGTAACGATCCTGAGGCTACTGCTGAATTG
 GTCCGTACTGGTGTAAACATTGCCCTGCCCTAGTGAGGACGCTCTCGTGGCTGTGCTGCCCTGGAGAGAGTCGA
 TCAATCTCCCGTAAAAACACGGCTTACGCCAATACGTGCTGCCGAAATTGCGATCAAGTCGAAGTGTGCTGGATC
 ACGCTGTGGTCCGTCTAAACAACACGTGCTGAGGCCACTGAACGTGTTATGGCTGGCTGAGAGAGGCTCTGGCT
 GCTAGAGAACGTCGTCTAAATTGAGGCTGAGGGATTGGAAACCTGAAACCATGCTCAAAGTCGTGGCTGTACC
 CGCTACTGTTGCTAAAACCTCGACCAGGCTCGTAGTGCCGAAATTGCCGATCAAGTCGAAGTGTGCTGGATC
 AAACCGAAAAAAACTCGTAACTGGATGTGCCCTGCTGATCTGGCTCGAACACGCCAAAGAACATTGAGACACAC
 CCTTGTCTGCCGCTCGTGGTGTGGCTGAGGAGATCCCTGGAGGAGGCTGAGGCTGAATGGGACGAAGTTGGGACGCTTC
 GTAGAGTGAGGGCGGAGCGTGGAAATCTCGGAGGGATTCCGTGAATGCATGAGCAACTGAGGCCCTCAAGAC
 ACAACAAACACCGTCTGGCTGAGGGCTCAACCTGCTTACGAACGCTGTGCTCGTACCAAGGAGTACTCGG
 AGCAGAAAGGCGCTGAGAGAGCTGAGGCTGTTGAGGAACCTGGCTCGTCACTAAACACACCGCTCTGTGCTA
 GGCTGAGAGATGAGGTCGTCGCTAGAGTGCCCTGGAAATGAACCTCGATGCTCTGGGAGGATTGTTGGCTGAGTTC
 GATGCCGCTGCTGCCATTGGCACCTTGGCTGAGGAATTCCGTTGGCTAGAGAACCTGGCTGCTAGAGAACCTATTCAATACCGTAT
 GGGCTGTACTCTGCCCTACGCTAGAGCTGGAGGACAAACTGGTGCTGGAGCTGAATCTGCTCTGCTCCTTGCTCG
 TGGATCTGAGGGCTTGGATGCTCGTCTGCTCTTCTTCCCCTGAGGGACATGAAGTGGACCCACAACGCTG
 AGGAGGCGTGGAGAGGTTACTTGAGAGCTGGCGGCGACCCCTGGACCTCTCGTCTCCGTGAAGCTGTTCTGCTTT
 GGACCTGCCATTGCCACATCTTCTGGCCCCGATGAACTCCCCTCCAATACGCTTGTGCTTCCCTGCCGTAA
 CGGACAAACTCGGAGCTTGCTCATGAGGCCGAGGCCGCTTGTGTTAGACCTCCTTGCCTACCGATGTGCTGGAA
 TCTGCCCTAACGTGACTGCCATGTACGTACTCACTGTGGTCAACCGCCCTCAACTGGCATTGAGTGTGCTCAAGC
 GGCAAAACTCCAATGTTGGCTCGTCTCGTCAAGGCAGGCAACCTGGGAGCGTCAATGGATGCCCGCTG
 AATTGTACGTTGCCCTGGGCTACAACCTCACACGTGAATTGGCTGCTGGCACAATTGGATGGCTAG
 GGAGCTGCTGCTCCTAGACCCCCACCTGGACCCCGTGGCTACAACGTCACTGTGTCGATTCAACGAGAACGATGT
 CCTCGTCTGCTTGGTGGCTGGGCTGGAAACACATCTACAACTCTGGCCCTGGACTTGGTCCGTAAACGCC
 ACATGCACTCACACTGGAGCGTGCCTCGAGGATGCTGCCGAGTCTATGCTCTCGTCAACGCCACTCCACAT
 CCCGACGCTCGTATTAGAGTTCTGCCGACCTTGGATGGTGGCTCCTACACGTGGTCTGTTGGAAACCCG
 CTTGGCGGACTGGCGTGGTAAACTGTCTGAAACCGACCCATTGGCCCCATGGAGATCTGCTTGGAACTCGGAA
 CCCAACGTCGTACGTGCCCTGCTTGGAAAACGTCCCCTGCTCAAGCTTGGCCGCTGTCGGTACTGGCCGT
 ATGTGCTTGGCCCTCGGCTGCCCTGGCTTGTGGACCTGTATGTTCCCGACGACTACACTGAATACGACTCATT

10

20

30

40

50

【化26】

CGACGCCCTTGGCGGCTGCCCTGGAATCGGGACAAACATTGGACCTGCTGGCGGTAGAGAGGCTTCATTGTAAT
AG

配列番号 44 = 構築物 UL36.4.2.5

ATGCGTACTACCACCATCACCATCACGAATACTCGACTCCTCGACGCTTGCTGCTAGACTGGAATCTGG
TCAAACCTTGGGACCCGCTGGCGGTAGAGAGGCTTCTTGCCGAGGCTCTCATGCTTGTACCGTCAACCGGAC
AACATGTTGCTGTGTTGGCGCTGCTACTCATAGAACCCCTGCTGCTCGTGTACTGCTATGGACCTGGTCTTGGCG
GCCGTTTGCTGGGCGCTCTGTGGTGGTCGCTCTGAGAAACACTACTGCCTCTCCCGTAATCGAATTGAACT
GTGCCCTCACCCCTGTTGATTCTCGTCCC GGACCGGATGCTGCCCTGAGAGATGTGGTATCCTCCGACATTGAAA
CCTGGGCTGTGGGCTTGCTCCACACCGATTGAAACCCATTGAGAACGCTGCTTGGCGCTCAACTGCCACGCTTG
TCTGCCCTCATTGCTGAACGTCCTTGGCGATGGACCCCCCTGTTGGTGGACATTGATGACACCTGT
CGCTGTTTGTTGGGAGGCCCTGAACACACCTGGCCCTCCGATGTTGCTCGTAGCGAGGCCACTGAGGAAT
TGCCTTCGCGCTACTGCTGGTGTGATGTTTGCGAGTGCTGCCATGCCATCCTTCTCGCTCGTGTATC
CTGGGCCGTCTTCGATGCTTCTGCTCACTGGTGAACCTGGCTCCCTGGTACCCCGTTACCAACGTCCTGGC
GGATGAGGCTGGTCTTCTGCTCCTACTGCCGCTCGTGTACCTAGAGATCTGGCTGGAGGCGACGGTGGATCCGGAC
CTGAGGATCCCGCTGCTCACCGTAGACAGGCCGATCCTGGTGTGCTGGCTCTACTCTGCTCACCGATGCTACT
ACTGGCGAACCTGTGCCACCCCGTATGGGGCTGGATTCACTGGACTGGAGGAACCTGGCTTCCGATGATGCCGGCG
TCCCTACCCAAACCCCTGCCCGCTTGCTGCCCTCCGATCACGGATCAACTGTCCTTACCTCCAAATACGCC
CTAGACCAATTGGCCCGCCACTGCTAGAGAAACCTGCTCTCCGTTCCGATCACGGATCAACAAAACACTGGCTGT
CCTGTGGCTCCACGTGATGACCTAGACCTTCCCCCTACTCCTTCCCCCTGCCATGCTGCTTGCACCTCC
TGCCTCTCTGGTCTGCTGCTGCTTCTCCGCTGCTGTTCCACGTGTTGCTCGTTAGGCGTACTCGTGC
CCCCGTGCCCTCGTGTCTGCCACCCGAGGGATGGCGTCCCCCGCTTGCTGCCCTGTTGCTCTGTGGCG
GCTTCTGCTGCTCCCCCGATCAACCTCCTACTCCGAATCTGCTCCCCCGCTTGCTTCCGCTCTGCCATTGCC
ACCCGGACCTGCTAGTGCTCGTGGTGTCTTCCCTGCTCCAACCTGGCCCTATTCCCCAACCCCGCTGAGGGAG
CTGTTGTTCCCGTGGTGTAGCGTAGACGTCGGTCGCCGTCACAGGCCCTGCTGTTGCTAGTCTGCTCCGTTTGA
CCGGCTGCTGGTCTCTCGCCTACTAGGCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCCGTCACCACTGGACTGGCTC
CCCCCGTGTGCTGCCGATCATGCTGCTGCCGTTCTGCTGCCGCGCTGCCGATGCCGTCACCACTGGACTGGCTC
CCCCAACTTCTGCTGCTCCAACCTCTCCCTCCCTGGCGCTGGTCTGCTGCCGTCACCACTGGACTGGCTC
TGGGTTGTGCCCTGGAGGCCCTGTTGCTAGACGTCCTTACCCGAATCTCCGCTACTAAACCGGCTGCTCGTACCCG
TATTAGGGCTCGTTCTGTCCTGCCCAACCCCTGCCCAACCTCCACTGCCCTCAACCCCCCTTGCTCAACCCCC
TCCCCCAACCACTCTGCCCTCAACCTCCGCTGCCCAACCTCTTGGCCCAACCTCTTGGCTCAACCTCTTGG
CCCCAACCTCCGCTGCCCAACCTCCGCTGCCACCTGTTACTCGTACACTCACTCCCCAATCTCGTACTCTG
TACACCTGAGTCTCAAACACACAAACCCACTTGCCGTTAGTGTGACTTCTTGGCTTGTCCCTGGCTC
TCCATGTGGATTCTGCCCTCCCCCTGCTTCATTGCTCCAAACTCTCCACATTCTCCGATGATGAACACTCCGAC
GCCGACTCACTCCGCTTCTCCGATTCGATGACACTGAGGCTCTCGATCCTTGCCTCCTGAACCTCACTGCCACC

10

20

30

40

50

【化27】

TGCCGATGAACCCCCCGGACCTCTGGCTGCCGACCATCTCAAATCACCTCACTCACAATTGGTCCCTTGCCCCGTTC
AAGCGAACGCTGTTCTGTCGTTACGTGAGATCAACTGGCGTTCTGCCTTGCTGTGCTCATTAGAGCTTGT
CGCCGTATCCAACAACAACCTCCAGCGTACTAGGAGAGCACTCTTCCAACGCTAAACGCCGTGCTCACATCACTCCA
CCATGTCCGTATGCTCTTGGGATAATAG

配列番号 45 = US12

ATGCTTGGGCTCTGAAAACCACCGACATGTTCTGGACTCTTCTCGTTGCACCCACCGTACCTACGGTGACGTTG
CGCTGAAATCCACAAACGTGAACGTGAAGACCGTGAAGACTGCTCGTACCGCTGTTACCGACCCCGAACTGCCGCTGC
TGTGCCC GCCGGACGTTCTGACCCGGCTCTCGTAACCCGACCCAGCAGACCCGTGGTTGCCGCTCGTTCTAAC
GAACGTCAGGACCGTGGTCTGGCTCCGTGA

10

配列番号 46 = US4

ATGAAGTTCTCGTGAACGTGGCCCTGGTGTTCATGGTGGTGTACATCAGCTACATCTACGCTAACCGTTGGGTT
CGCGTGCCCCGGTCCCATCAACCCCCCAACTCCGACGTGGTGTCCCGTGGTCCCGTGGCTGGCTCAGTACTGCT
ACGCTTACCCCCGTCTGGACGACCCCTGGTCTGACGCTGGTGTACGGACCTGGCCCTGGTGTGGCT
GTGCGTCACGAGCCCCCTGGTGTAGCTTCTGACCGGTGGCCTGGTGTGGCTCCCCCTGTGCGCGGTTTCGG
TGCTCCCAACCGTACCTACGCTGCTCGTGTGACCTACTACCGCTCTGACCCGTGTGCGCTCAGCCCATCCTGCTGC
GTCAGTACGGTGGTTGCCGTGGAGAGACCCCATCCCCCAAGACCTGCGGTTCTTACACCTACACCTACAGGGT
GGTGGTCCCCCTACCGTGTACGCTCTGGTCAACGCTTCCCTGCTGGTGCCCATCTGGGACCGTGTGAGACTTT
CGAGTACCAAGATCGAGCTGGTGGCGAGCTGCACGTGGTCTGCTGTGGTGGAGAGGGTCCGGT
CTACCGCTCCTCCCTCAGGCTGCTCGTGTGAGGGTGGCTTGCCTGCCACCCGTGCCCTGCTGGTGTGCTTGGCGT
TCCGTGCCCTCGTGTGGTACTCCGCTCCCAACCCGGTTCCGCGGTCTGCCTTCCGTGAGCGTTGCCCTGCCTCC
CCAGACCCCTGCTGCTCCTCCGACCTGCCCTCGTGTGGCTTCCGCTCCCCAGTCCCTGCTCGTGGGTATCACCGGTC
GTACCTTATCCGTATGGCTCGTCCCACCGAGGACGTGGTGTCTGCCCTCACTGGCTCCAGGTGCTCTGGAC
GACGGTCCCTACGCTCCCTCCCCCTCGTCCCCGGTTCCGCTGACCAACCACCATACCAACTAA

20

30

配列番号 117 = 構築物 RS1.2

ATGCGTACTACCACATCACCATCACATCACATGGTGTGACGGCGGGCTGGCGACAGCCGCCCGGCCCTCTGGGG
GGCGCCCGAGGCGGAGGAGGCGCGGGCCCGGTTGAGGCCTCGGGCGCCCCGGCGCCGTGTGGCGCCCGAGCTGG
GCGACGCGCGCAGCAGTACGCCCTGATCACGCGGCTGCTGTACACGCCGGACGCCGAGGCGATGGGGTGGCTCCAG
AACCCGCGCGTGGCGCCGGGACGTGGCGCTGGACCAGGCTGCTTCCGGATCTGGCGCGCGCAACAGCAG
CTCCTTATCTCCGGCAGCGTGGCGCGGGCCGTGCCCCACCTGGGGTACGCCATGGCGCGGGCGCTCGGCTGGG

40

50

【化28】

GCCTGGCGCACGTGGCGGCCGTGGCCATGAGCCGCCGTACGACCGCGCAGAAGGGCTTCTGCTGACCAGC
 CTGCGCCGCCCTACGCGCCCTGCTGGCGCGAGAACGCCGCCGTGACCGGGCGGACCCCCGACGACGGCG
 CGACGCCAACCGCCGCGACGGCGACGACGCCGCCGGAAAGCCCGCCGCCGCCGCCGTTGCCGTGGCGCG
 CGTCGCCGCCGACGAGCGCGCGGTGCCCCGCCGCTACGGCGCCGGGGGTGCTGCCGCCCTGGGCGCCTGAGC
 GCCGCCGCCCTCCGCCGCCGGCGGGGCCGACGACGACGACGACGCCGCCGGCGTGGTGGCGCG
 TGGCGGTGGTGGCGCGGCCGGCGCGAGGCGGGCGTGGCGTGGAGTGCTGGCCGCTGCCGCCGGATCC
 TGGAGGCGCTGGCGAGGGCTTCGACGGCGACCTGGCGCCGTGCCGGGCTGGCCGGAGCCGCCGCCGCGCC
 CCGCGCCCGGGGCCGCGGGCGGGCCGCCCCGCCGACGCCGACGCCGCCCTGCCGCCCTGCCGAGCT
 GCGTTCGTGCGACGCGCTGGTGTGATGCGCCTGCGCGTGGCCGGCAGCGAGGGCGCC
 TGGCGCCGTGCGCGCCGTGAGCCTGGTCGCCGGGCGCTGGCCGGAGGCCGCCCTGCTGAGC
 TCCGCCGCCGCCGCCGCCGGACCTGCTCTTCAAGAACAGAGCCTGAGTACTAGAGGATATAA

10

配列番号 118 = UL1

ATGCGTACTACCACCATCACCATCACATGGGTTCGTCTGCTGTTGGCTTGTCTATGGGAGCCTGGGG
 GGCGTGGGTGGTCACAGGAACCGAATATGTTCTCGTAGTGTATTGCCAAAGAGGTGGGGACATAACTAAGAG
 TGCCTGCGATGCGGACCCCGCGGACGATGTTCTTGGCGCTACGAGGCCCCGTCGTTATTGACTATGCCGCATA
 GACGGAATATTCTTCGCTATCACTGCCCGGGGTTGGACACGTTTGTGGATAGGCACGCCAGAGGGCGTATCT
 TGTTAACCCCTTCTCTTGGCGGGGATTTGGAGGACTTGAGTCACTCTGTTCCGGCCGACACCCAGGAAA
 CAACGACGCCGGGCCCTTATAAAGAGATACCGGATGCGTTGGCAGTCGAAACAGGCCGTCAGCCACGCCACCC
 GTCAAGGCCGGGTGTGAAACTTGTACTACTCACGCACTGCCGCTGCGTGGCGACGCGATTACGGCCTGCCAA
 CACACACGTCAACGTGGGAAACGCCCTGTGCGTGGACGATGAAGCGAGCTCGAGTCGAAGGCCCTGCCACCCAGC
 CGCCCGTCCCTGCCCTTCAACGCCCCCCCACGGCGGGCTCCCCGACGCGAGGTGGCGCCGGCATACTGCCCTC
 CGACGCAACTGA

20

配列番号 119 = 構築物 UL1s

30

ATGAAGTTCTCGTGAACGTGGCCCTGGTGTTCATGGTGGTACATCAGCTACATCACGCCAACCGTTGGGGTT
 CGTCTGCTGTTGGCTTGTGTTATGGAGCCTGGGGCGTGGGTGACAGGAACCGAATATGTTCTTC
 GTAGTGTATTGCCAAAGAGGTGGGGACATACTAAGAGTGCCTTGCATGCGGACCCCGCGGACGATGTTCTTGG
 CGCTACGAGGCCCGTCCGTTATTGACTATGCCGCATAGACGGAATATTCTTCGCTATCACTGCCGGGGTTGGA
 CACGTTTTGTGGGATAGGCACGCCAGAGGGCGTATCTGTTAACCCCTTCTTTGCGGCGGGATTTGGAGG
 ACTTGAGTCACTCTGTTCCGGCCGACACCAGGAAACACGACGCCGGCCCTTATAAAGAGATACCGGAT
 GCCTGGGCAGTCGAAACAGGCCGTCAGCCACCGTCAGGGCCGGGTGTGAAACTTGTACTACTCACGCAC
 TCGCCGCTGCCGTGGCGACGCGATTACGGCCTGCCAACACCACGTCAACGTGGGAAACGCCCTGTCGCGACG

40

50

【化29】

ATGAAGCGAGCTCGCAGTCGAAGCCCCCGGCCACCCAGCCGCCGTCCCGCCCTTCAACGCCCCCCCACGGCG
GTCTCCCCGACCGAGGTGGCGCCGGCATACTCGCCTCCGACGAAACCATCACCATCACATCACTGA

配列番号 120 = 構築物 UL19ΔTEV

ATGCGTACTACCATTACCATCACCATCACATGGCCGCTCTGCCCGGACCCCCCGGGTTACCGGTACGCCGCC
CATGGTGCCACCAGCTCCATCCTGAGTACGATCGAGGTGGCGTCCACCGCAGACTCTTGATTTTCGCCCG
TGCGCTCCGACGAAAACAGCCTGTATGACGTAGAGTTGACGCCCTGCTGGGTCTACTGCAACACCCGTGCGCTC
GTGCGTTCTGGAGCTGGCTGTCCGTGGCGTGTGCACCAAGTTCCCGAGCTGGCTTACATGAACGAAGG
GCGTGTGAGTTGAGGTCCACCAGCCCTCATGCCCGCAGGCCCGCACCCGTGAGCAGGCCGTGATAATT
ACATGACGAAGGTATCGACCGCCGGCCCTGAACGCCGCCTCAGCCTGCCACCGAGGCCATTGCCCTGCTCACG
GGGAGGCCCTGGACGGGACGGGCTTAGCCTGCATGCCAGCTGCCAGCTGCCAGCTGCCAGCTGCCAGCTGCC
GGCCGTCTGGGGCGTTGAGCGCGGCACGGCCGACCAAGATGCTGACGTGCTGGAGAAGGCCCTCCCTGG
CCCTGCTTGTGCCATGCAACGATATCTCGACAACGGCGCCTGGCAGCAGGGTTGCCCGGCCACCCGTG
GAGCTGAAGCGGAGCTTGCGACACGAGCTTCTCTGGCAAGGCCATGCCCGAGGCCATGAGGCTG
GCTCGTGGACCTGACCACGGCGACGCAGCCGTCGGTGGCCCTGACGACGCCGACACGCCGGCG
CGCTGACGGGGTGTGGTACCAACCCGCCATCAAACAGGCCCTCCTGCACTCTCTGAAGGTGGAGGAACCC
GAGGCCGACGTGCCGGTACCTACGGCAGATGGCTTGAACGGGCCAACCTCGTCAAGGCCCTGGTATGGCAA
GGCGTGGAGCCCTGGAGAAGCGCATCTACGCCACCAACGTGCCCTACCCCTGGTGGCGCATGGACCTGAC
TTCTGGAGGCCCTGGAGAAGCGCATCTACGCCACCAACGTGCCCTACCCCTGGTGGCGCATGGACCTGAC
GTTCTGCTGCCCTGGGCTGTTCAACCCGCCATGGAGCGCTCGCCGACGCCGGGACCTGGTGCC
CCGCCACCCGGAGCCCCCGCGCTCCCTCCCCGGCAGCTGTTGGGAAAGGACCAACAGGTTCTGCC
TCCATGGAGAACCGGGTGGGACCGTGTGTCATCTCGCTCATGAAACATCGACGCCGTGGCGTGAACCA
CGACCCCGTCGAGGCCGCGAATCCGTACGGCGTACGTCGCCCGGGCCGGCGACATGACAGC
GTTTCTGAACGCCCTGGCGGCAGGCCCTGCCACGGCGGGTCCGGTGGCGAGTGCAGATGACGCC
CAGTCATGACGCCAACCTGGCTTGGAGCTGCCACCCCGCCTGACTCTCTGCCGGCGTGGCG
CGTCGAGCTCCCGGGCGAAGTCCCCCGGGCTCCGGGGCGATCCAGGCCACCTGGCGTGGTCAACGCC
ACCTGCCCTGGCGCTGTGTCGGTGGCGTTCTGACGCCGGGCTGGAGCTGGCGTGGCCACGCCATG
GCCGGCGTACCATAGCCGCCGTCCGGCGTTCGAGGACCGCAGCTACCCGGGGTGTACCTGCTGCAAGC
CGCGATTACGGCAGCGAGCACGTGTTCTGCCCTGGCGCGCTCGTACAGTCATCACAGCTACTGAAACA
ACACCGCGATGCCGGCGTCTGTAACGACTACTCGCTGGTCTCGTACATCGTACCTACCTGGGGCGACCTCCCC
GAGGAGTGCATGGCGTGTATGGGACCTGGTGGCCACGTGAGGCCCTGGCCAGCTGGTGGAGACTTACCC
GCCGGGGCGGAGCTGGCGGGCAGGCGTCAAGGCCAGCTGAATCACCTGATGCCGACCCGGCGTGTGCC
TCGTGTGGACTGCGACGCCCTATGCCACGCCGCCCTGGACCGCAGACTGCCGGATTGACGCCGGAG
CACGAGGCCGTCTACGCCGGCGTGCACGTGGCGACGCCAGCTTAACCGCAACGACGCCGGCTGCTGCACAA

10

20

30

40

50

【化 3 0】

10

20

配列番号 121 = 構築物 RS1.1

ATGAGTGGCGAACAGCGTAAAAGAAAAAACCACCAACGACCCAAGGACGGCTGGAGCTGAAGTTGCTATGGCCGA
TGAGGATGGAGGCCGCTTGAGAGCTGCTGCTGAGACTACTGGAGGACCTGGATCACCGGACCCCTGCCGATGGACCCC
CCCCCTACACCAAACCCGATCGTAGACCGGTGCTAGACCTGGATTGGATGGCATGGAGGACCCGAGGAAAACGAG
GACGAGGCCGACGCCGCTGCCGACGCCGATGAGGCTGCCCTGCTCTGGAGAGGCCGTAGACGAACC
TGCTGCCGATGGAGTTGTTAGCCCTAGGCAATTGGCTTGGCAGCATGGTAGACGAGGCTGTGAGAACAAATCC
CTTCCCCCTCCCCCTGAACTGATGGAGCACAGAGGAGGCCCTAGGAGTCCTCACCACCCGTACACCTTCTATG
AGAGCGGATTACGGCGAGGAAAACGACGACGACGATGATGATGACGACGATGATCGTATGCCGGACGCTGGGT
TAGGGGACCTGAAACCACTTCTGCTGTCCTGGAGCATAACCCGATCCTATGGCAGTTGAGCCCTAGACCACCTG
CCCCGAGGAGACACCACCAACCATGATAGGCGTAGACGTGCTCCTAGACGTGTTCTGCCGCTAGTGA
TCCAAATCTGGCTCTTCTCATCTGCCCTTCCGTTCATCTCGGCCCTCATGTCCTTCTGGCATCCGCTTCGAG

30

40

【化 3 1】

TAGTGATGATGATGATGACGACGACGCTGCTAGAGCCCCCGTTCTGCTGCCGACCACGCTGCTGGCGGAACCTTGG
 GAGCCGACGACGAGGAGGGAGTCCTGCTCGTGCCTGGAGCTGCTCCGAGGCCTCTCCACCCCGTGTGAA
 CCTGCTCCGGCTAGAACACCGGCCACTGCTGGTAGACTGGAGCGTAGACGTGCCGTGCTGTGGCTGGTAG
 AGATGCTACTGGCGCTCACTGCTGGCGCTAGACGTGTTGAACTGGACGCCATGCTGCTCTGGTCTTTCT
 ACGCCCGTTACCGTATGGTACGTCTGGTAACCTGGCCTGGCGTGGTCACCTCCGCCGACGTACTC
 TACGGTGGATTGGCGATTCTGCCCTGGTCTGGGGCGCTCCG

10

配列番号 122 = 構築物 RS1.3.1

TCGAGTGCCGCCGCTGCCGCCATTGTTCCAAAACCAATCCCTCCGCCCTGCTGCCGACACTGTTGC
 CGCTGCCGATTCTCTGGCTCCGGCTCTGCCACGTGAAGCTGTAACGTAAACCGCTCCGGCTCGTG
 CTCCCCCTGGTGGCGCCCTAGACCCCTAAAAAATCCCGCCGATGCCCTAGACCTGCTGCTGCCCTGGCT
 GGTGCTGCTCCCCCGCTCCCCCTACTCCCCCCCACGCCACCTGCTCCGCTGCCCTCACACGCCGCTGCTGA
 GGGACCCGATCCACAAGCGGCTGGCGTAGACAACCTCTGGCCATCCCATACACGGCACCCTGCCGCTGCTT
 TGGAGGCTTACTGTGCTCTCGTGTGGCTGAACCTACCGATCATCGCTGTTCCCTGCTCCCTGGCGTCCCGCC
 CTCATGTTGATCCTAGAGCTTGGCTCTGGCCGCTCGTGTGGCTGCCCTCCCCCTGGCGTGTCCGGCTGC
 TTTCGGTCCCTCCGTGCCCTGGTCCACTCCGCGTGCCTGGATGAGACAAGTCCGACCCCTGAGGATG
 TTAGAGTTGTGATCTGTACTGCCCTTGCGAGGATTGGCGCTGGTAGAGCTGGCGGTGGCCCCCTCCT
 GAATGGTCTGCTGAACGTGGTTGTCTGCTGGCGCCCTGGAAACCGTCTGTGTTGCTACTGC
 TGCTTGGCTGGAAACTGGACTGGCGCTCCCGATGTTCTGCTCTCGGTGCTCAAGGAGTTTGCTGCTCTACTCGTGA

20

配列番号 123 = 構築物 RS1.3.2

TGGGCTGAAACTGGACTGGCGCTCCCGATGTTCTGCTCTCGGTGCTCAAGGAGTTTGCTGCTCTACTCGTGA
 CTTGGCATTGCTGGAGCTGTTGAATTCTGGACTCTGGCTGGCGCTGTGATAGGAGACTCATCGTCGAAACG
 CTGTGAGAGCTGCCGATTGGCTGCCGATGGCCTGTTGTCTCGTCAACACGTTACTGGCTGTGAAGTGTG
 CCCGCTGCCAATGTGCTGTCGCTGCCCTGCTCGTCACTGAGGCGTACTGTTCTGGCTAGTGGCTGTGTTT
 CGGACCTGGTGTTCGCTCGTCAAGCTGCTACGCTAGACTGTACCCGATGCCCAACCCCTCCGTTGTGTC
 GTGGAGCAAACGTTGCTACCGTGTCCGTACTCGTTGGACCCGATACTCTGGTCCAATGTCCTCGTGAATAC
 CGTCGTGCTGTTCTGCCCTCGATGGACGTGCTGCCCTGTCGCTGGTACGCTATGGCTCTGGCGCTCC
 GGACTTCTGTGAGGATGAGGCTACTCACATCGTGCCTGTGCCGCTGGGACTGGCGCTCCATTGAGGCCTGTAT
 ACGTGGCACTGGCCGTATGCTGTTAGAGGCGGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTCGTCAATTCTGTGCTAGG
 GCTCTGCTCGAACCGATGGAGATGCTCCTCCTTGGTACTCCGTGACGACGCCATGCTGGCCTCCCCAACAAAT
 TCGCTGGCTAGTGCTGGACGTGCTGGTACTGTATTGGCTGCTGCTGGCGGTGGCGTTGAAAGTTGTGGTACTG
 40

40

50

【化32】

CCGCTGGACTCGCTACACCTCCCCGCCGTGAACCTGTAGACATGGATGCTGAACTCGAGGATGATGACGACGGATTG
TTCGGAGAG

配列番号 124 = 構築物 RS1.3

TCGAGTGC CGCCGCTGCTGCCGCCATTGTTCTTCCAAAACCAATCCCTCCGCCCTTGCTCGCCGACACTGTTGC
CGCTGCCGATTCTCTGGCTCCGGCTCTGCCCAACGTGAAGCTCGTAAACGTAATCACCGCTCCGGCTCGTG
CTCCCCCTGGTGGCGCCCCTAGACCCCTAAAAAATCCCGTGCCTAGCCCTAGACCTGCTGCTGCTCCCCCGCT
GGTGTGCTCCCCCGCTCCCCCTACTCCCCCCCCACGCCACCTCGTCCCCTGCCCTCACACGCCGCTGCTGA
GGGACCCGATCCACAAGGGCGCTGGCGTAGACAACCTCCTGGCCCATCCATACACGGGACCACATGCGCTGCTT
TGGAGGCTTACTGTGCTCTCGTGTGGCTGAACCTACCGATCATCCGCTGTTCCCTGCTCCCCGGCTCCCGCC
CTCATGTTCGATCCTAGAGCTTGGCTTGGCCGCTCGTGTGCTGCCCTCCCCCTGGCGGTGCTCCGGCTGC
TTTCGGTCCCTCCCGTGCCTCTGGTCACTCCGCGTGCCTGGATGAGACAAGTCCCGACCCCTGAGGATG
TTAGAGTTGTGATCTTGACTCGCCCTGCCTGGCGAGGATTGGCCGCTGGTAGAGCTGGCGTGGCCCGCCCT
GAATGGTCTGCTGAACGTGGTGGTTGTCTGCTTGGCCGCTGGAAACCGTCTGTGTGGTCTGCTACTGC
TGCTTGGGCTGGAAACTGGACTGGCGTCCCGATGTTCTGCTCTGGTCTCAAGGAGTTTGCTGCTCTACTC
GTGACTTGGCATTGCTGGAGCTGTTGAATTCCCTGGGACTCTGGCTGGCGCTGTGATAGGAGACTCATCGTCGA
AACGCTGTGAGAGCTGCCGATTGGCCTGCCGATGGCCTGTTGTCTCGTCAACACGCTTACTGGCTTGTGAAGT
GTTGCCCGCTGTCATGTGCTTGGCTGGCGCTGCTCGTGTGATCTGAGGCGTACTGTTCTGGCTAGTGGTCTG
TTTCGGACCTGGTGTTCGCTCGTGAAGCTGCTACGCTAGACTGTACCCGATGCCCAACCCCTCCGTTG
TGCTGGAGCAAACGTTGCTACCGTGTCCGTACTCGTTGGACCCGATACTCTGGTCCAATGCTCCCTCGTGA
ATACCGTCTGCTGCTGCTGCTGCCCTCGATGGACGTGCTGCCGCTTCTGGCGCTGGTACCGCTATGGCTCCCTGGCG
CTCCGGACTCTGTGAGGATGAGGCTACTCACATCGTGCCTGTGCCGCTGGGACTGGCGCTCCATTGAGGCCT
GTATACGTGGACTGGCGTGTGCTGGAGGCTGCTGTTAGAGGCGGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTGTCGTGAATTCTGTG
TAGGGCTCTGCTCGAACCCGATGGAGATGCTCCTCTTGGTACTCCGTACGACGCCGATGCTGGTCTCCCCCAC
AAATTGCTGGCTAGTGTGCTGGACGTGCTGGTACTGTATTGGCTGCTGGCGTGGCGTTGAAGTTGGT
ACTGCCGCTGGACTCGCTACACCTCCCCGCCGTGAACCTGTAGACATGGATGCTGAACTCGAGGATGATGACGACGG
ATTGTTCGGAGAG

10

20

30

配列番号 125 = 構築物 RS1.4

ACTGCTGGCCGTCCTAGACGTGTTGAACGGACGCCGATGCTGCTTCTGGTCTTCTACGCCGTTACCGTGTGG
TTACGTGTCTGGTGAACCTTGGCCTGGCGCTGGTCCACCTCCGCCGGACGTGTACTCTACGGTGGATTGGCGATT
CTCGCCCTGGTCTGTGGCGCTCCGGAGGCTGAGGAGGCTAGAGCCGTTCTGGTGCCCTGCT
GTTGGGCTCTGAATTGGCGACGCTGCTCAACAATACGCCCTCATCACACGCTTGTGACACTCCGACGCCGA

40

50

【化33】

GGCTATGGATGGCTCCAAAACCTAGAGTTGCCCTGGTATGTTGCTCTGGATCAGGCTTGTTCGTATCTCCG
 GCGCTGCTCGTAACCTTCTCGTTCATCTCCGGTTCTGTGGCTAGAGCTGTGCCTCACTTGGATAACGCCATGGCC
 GCTGGACGTTTCGGCTGGGACTGGCTCATGTTGCTGCCGCTGTAGCAATGTCTAGACGCTACGACCCTGCTCAAAA
 AGGATTCTTGCTCACGTCACTGAGGCGTGCTTACGCCCTTGTGGCCCGTGAACACGCTGCCCTCACTGGCGCCC
 GTACCCCCGATGACCGTGGCGACGCCAACCGCCACGATGGTATGATGCTAGAGCAAACCGCTGCCGCTGCTGCT
 CCTTTGCCCTCTGCCGCCGTTCCCGATGAACGTGCTGTTCTGCCGGTTACGGTGCCGCTGGTGTGTTGGC
 TGCTTGGGACGCTTGAGTGCTGCCCGTAGTGCCTGGTGCCGATGACGATGACGATGACGATGGTGTGCT
 GCAGGAGGCGGTGGCGTAGACGTGCTGAGGCTGGACGTGTTGAATGCCCTGGCTGCCGTAGAGGAATCTG
 GAGGCTCTGGCCGAGGGATTCGACGGAGACTTGGCGCTGTACCGGGACTGGCGGAGCGAGGCCCTGCCCTCCACC
 TCGCCCCGGTCTGCTGGTGTGCCGCTCTCCATGCCGACGCTCCTAGACTCCGTGCTTGGCTCCGTGAACCTCC
 GTTCTCGTGTGACGCTTGGTTCTGATGAGACTGAGAGGCGACTTGAGAGTGGCTGGAGGATCCGAGGCTGCTGTT
 GCTGCTGTCCTGCTGTTCTTGCTGGCTTGGCTTGGCCCTGCTTGCCGAGATCTCCCGTTGTTGTCAG
 TGCCGCCGCTGCTGCCGCCGATTGTTCCAAAACCAATCCCTCCGCCCTCTGCTGCCGACACTGTTGCCGCTG
 CCGATTCTCTGGCTGCTCCGGCTTCTGCCACGTGAAGCTGTAACCGTAAACCGTAAACCCGCTCCGGCTCGTGC
 CCTGGTGGCGCCCTAGACCCCCCTAAAAAATCCGTGCCGATGCCCTAGACCTGCTGCTGCCCTGGTGTGGTGC
 TGCTCCCCCGCTCCCCCTACTCCCCCCCCACGCCACCTCGTCCGCTGCCCTCACACGCCGCTGCTGAGGGAC
 CCGATCCACAAGGCGCTGGCGTAGACAACCTCCGCCATCCCATAACACGGCACCATCTGCCGCTGCTTGGAG
 GCTTACTGTGCT 10 20

配列番号 126 = 構築物 RS1.5

GCCGCTGCCGATTCTCTGGCTGCCGGCTTCTGCCAACGTGAAGCTGTAACCGTAAACCGTAAACCCGCTCCGGCTCG
 TGCTCCCCCTGGTGGCGCCCTAGACCCCCCTAAAAAATCCGTGCCGATGCCCTAGACCTGCTGCTGCCCTCCG
 CTGGTGTGCTCCCCCGCTCCCCCTACTCCCCCCCCACGCCACCTCGTCCGCTGCCCTCACACGCCGCTCTGCT
 GAGGGACCCGATCCACAAGGCGCTGGCGTAGACAACCTCCGCCATCCCATAACACGGCACCATCTGCCGCTGC
 TTTGGAGGCTTACTGTGCTCCTCGTGTGGCTGAACCTACCGGATCATCCGCTGTTCCCTGCTCCCTGGCGTCCCG
 CCCTCATGTTGATCCTAGAGCTTGGCTTCCCTGGCCGCTCGTGTGCTGCCCTCCCCCTGGCGGTGCTCCGGCT 30
 GCTTCCGGTCCCTCCGTGCCCTGGTCCACTCCGCCGTGCCGCTGCCCTGGATGAGACAAGTCCGACCCCTGAGGA
 TGTTAGAGTTGTGATCTGTACTGCCCTTGCCCTGGCGAGGATTGGCCGCTGGTAGAGCTGGCGGTGGCCCTC
 CTGAATGGTGTGTAACGTGGTGGTTGTCTGCTTGGCTGCTGCCGCTGGGAAACCGTCTGTGTGGCTCTGACT
 GCTGCTTGGCGTGGAAACTGGACTGGCGCTCCCGATGTTCTGCTCGGTGCTCAAGGAGTTGCTGCTCTAC
 TCGTGAATTGGCATTGCTGGAGCTGGTAATTCCCTGGACTCTTGCTGGCGCTTGATAGGAGACTCATCGTGC
 TAAACGCTGTGAGAGCTGCCGATGGCCTGCCGATGGCCTGTTGTGCTCGTCAACACGTTACTGGCTTGTGAA
 GTGTTGCCCGCTGTCATGTGCTGTTGCTGCCGCTGCTGATGAGGCGTACTGTTCTGGCTAGTGGTC
 TGTTTGGACCTGGTGTGTTGCTCGTGTGAGCTGCTCACGCTAGACTGTACCCGATGCCCAACCCCTCCGTT 40

【化34】

TGTGTCGTGGAGCAAACGTTCGTACCGTGTCCGTACTCGTTCGGACCCGATACTCTGGTCCAATGTCCCCCTCGT
 GAATACCGTCGTGCTGTTCTGCCTGCCCTCGATGGACGTGCTGCCGCTCTGGCGCTGGTGACGCTATGGCTCCTGG
 CGCTCCGGACTTCTGTGAGGATGAGGCTCACTCACATCGTGCCTGTGCCGCTGGGACTGGGCGCTCCATTGAGGC
 CTGTATACGTGGCACTGGCGTGATGCTGTTAGAGGCGGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTCGTCGTGAATTCTGT
 GCTAGGGCTCTGCTCGAACCCGATGGAGATGCTCCTCTTGGTACTCCGTGACGACGCCGATGCTGGCCTCCCCC
 ACAAAATTGCTGGCTAGTGCTGCTGGACTGTGCTGGTACTGTATTGGCTGCTGCCGTGGCGTTGAAGTTGTTG
 GTACTGCCGCTGGACTCGCTACACCTCCCCGCCGTGACCTGTAGACATGGATGCTGAACCTCGAGGATGATGACGAC
 GGATTGTTCGGAGAG

10

配列番号 127 = 構築物 RS1.6

CACCAACCACCAACCACCATCATAGGCGTAGACGTGCTCCTAGACGTGTTCTGCCGCTAGTGACTCTTCAAATCTGG
 CTCTTCTTCATCTGCCTCTTCCGCTTCATCTTCCGCTCATCGTCCTCTCGGCATCCGCTTCGAGTAGTGATGATG
 ATGATGACGACGACGCTGCTAGAGCCCCCGCTTCTGCTGCCGACCACCGTGTGGCGGAACCTTGGGAGGCCGACGAC
 GAGGAGGCGGGAGTTCTGCTCGTGCCTGGGAGCTGCTCCGAGGCCTCTCCACCCGTGCTGAACCTGCTCCGGC
 TAGAACACCGGCCGCTACTGCTGGTAGACTGGAGCGTAGACGTGCCGTGCTGTGGCTGGTAGAGATGCTACTG
 GCCGCTTCACTGCTGCCGTCTAGACGTGTTGAACTGGACGCCGATGCTGCTTCTGGTCTTCTACGCCGTTAC
 CGTGATGGTTACGTGCTGGTGAACCTTGGCTGGCGCTGGTCCACCTCCGCCGGACGTGACTCTACGGTGGATT
 GGGCGATTCTCGCCCTGGTCTGTGGGGCGCTCCGGAGGCTGAGGAGGCTAGAGCCGTTTCGAGGCTTCTGGTGC
 CTGCTCTGTTGGCTCCTGAATTGGCGACGCTGCTCAACAATACGCCCTCATCACACGCTTGTGCTACACTCCC
 GACGCCGAGGCTATGGATGGCTCCAAAACCTAGAGTTGCCCTGGTATGTTGCTCTGGATCAGGCTTGT
 TATCTCCGGCGCTGCTGTAACCTCTTCTGTTCTCGGTTCTGTGGCTAGAGCTGTGCCCTACTGGATACG
 CCATGGCCGCTGGACGTTGGCTGGGACTGGCTCATGTTGCTGCCGCTGTAGCAATGTCTAGACGCTACGCCGT
 GCTCAAAAGGATTCTGCTACGTACTGAGGCGTGTACGCCCTTGTGGCCGTGAAACGCTGCCCTCAC
 TGGCGCCCGTACCCCGATGACGGTGGGACGCCAACGCCACGATGGTATGATGCTAGAGGCAAACCGCTGCCG
 CTGCTGCTCTTGCCTCTGCCGCCCTCCCTGCCGATGAACGTGCTGTTCTGCCGTTACGGTGCCTGGT
 GTGGTGGCTGCTTGGACGCTTGAGTGCTGCCCGGCTAGTGGCCCTGCTGGTGCCTGAGCAGATGACGATGACGA
 TGGTGCTGGCGGAGGCGGTGGCGGTAGACGTGCTGAGGCTGGACGTGTTGCTGATGACGATGACGATGACGA
 GAATCTTGGAGGCTCTGCCGAGGGATTGACGGAGACTTGGCGGCTGTACCGGGACTGGCGGAGCGAGGCTGCC
 GCTCCACCTGCCCGGCTCTGGTGTGGCTGCCGCTCCCTCATGCCACGCTCTAGACTCCGTGCTGGCTCCG
 TGAACCTCGTTCTGACGCTTGGTCTGATGAGACTGAGAGGCCACTTGAGAGTGAGGATCCGAGG
 CTGCTGTTGCTGCTGCGTGTGTTCTTGGTGTGGCTTGGCCCTGCTTGCCGAGATCTCCCGTTG
 TTGTCGAGTGCCGCCGCTGCTGCCGCCATTGTTGTTCCAAAACCAATCCCTGCCCTCTGCTGCCGACACTGT
 TGCCGCTGCCGATTCTGCTGCCGCTGCCGCCACGTGAAGCTCGTAAACGTAATCACCGCTCCGGCTC
 GTGCTCCCCCTGGTGGGCCCTAGACCCCTAAAAAATCCGTGCCGATGCCCTAGACCTGCTGCTGCTCCCCCCC

20

30

40

50

【化35】

GCTGGTGCTGCTCCCCCGCTCCCCCTACTCCCCCCCCACGCCAACCTCGTCCGCTGCCCTCACACGCCGTCTGC
 TGAGGGACCCGATCCACAAGCGGCTGGCGTAGACAACCTCCTGGCCATCCCATAACACCGCACCATCTGCCGCTG
 CTTGGAGGCTTAAGTGTGCTCTCGTGTGGCTGAACTCACCGATCATCCGCTGTCCCTGCTCCCTGGCGTCCC
 GCCCTCATGTTGATCCTAGAGCTTGGCTTCCCTGGCGCTCGTTGTGCTGCCCTCCCCCTGGCGGTGCTCCGGC
 TGCTTCGGTCCCTCCGTGCCTCTGGTCACTCCGCCGTGCCGCTGCCCTGGATGAGACAAGTTCCGACCCGTGAGG
 ATGTTAGAGTTGTGATCTTGACTGCCCTGCGCTGGCGAGGATTGGCGCTGGTAGAGCTGGCGGTGGCCCCCCT
 CCTGAATGGTCTGCTGAACGTGGTTGTCTTGCTTGGCCGCCCCGGAAACCGTCTGTGTGGCTCTGCTAC
 TGCTGCTGGGCTGGAAACTGGACTGGCCTCCGATGTTCTGCTCTCGGTGCTCAAGGAGTTTGCTGCTCT
 CTCGTACTGGCATTGCGTGGAGCTGTTGAATTCCCTGGGACTCTGGCTGGCGCTTGTGATAGGAGACTCATGTC
 GTAAACGCTGTGAGAGCTGCCGATTGCCCTGCCGATGGCCTGGTGTCTCGTCAACACGCTTACTGGCTTGTGA
 AGTGGTGGCCGCTGTCATGTGCTGGCTGCCCTGCTGCTGATCTGAGGCGTACTGTTCTGGCTAGTGGC
 GTGTTTGGACCTGGTGGTCTCGTGTGAGCTGCTCACGCTAGACTGTACCCGATGCCCAACCCCTCCGT
 TTGTCGTGGAGCAAACGTTGCTACCGTGTCCGACTCGTTGGACCCGATACTGGTTCCAATGTCCCCCTCG
 TGAATACCGTGTGCTGTTCTGCCCTCGATGGACGTGCTGCCGCTCTGGCGCTGGTGACGCTATGGCTCC
 GCGCTCCGGACTCTGTGAGGATGAGGCTCACTCACATCGGCCGTGCCGCTGGGACTGGCGCTCCATTGAGG
 CCTGTATACGTGGACTGGCGTGTGAGGCGGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTGTCGTGAATTCTG
 TGCTAGGGCTCGCTCGAACCCGATGGAGATGCTCCTCTGGTACTCCGTGACGACGCCGATGCTGGCCTCCCC
 CACAAATTGCTGGCTAGTGCTGGACGTGCTGGTACTGTATTGGCTGCTGGCGGTGGCGTTGAAGTTGTT
 GGTACTGCCGCTGGACTCGCTACACCTCCCCGCCGTGAAACCTGTAGACATGGATGCTGAACCTCGAGGATGATGACGA
 CGGATTGTTGGAGAGTAA

10

20

30

40

配列番号 128 = 構築物 RS1.7

ATGAGTGCCAACAGCGAAAAAGAAAAACCACCAACGACCCAAGGACGTGGAGCTGAAGTTGCTATGGCGGA
 TGAGGATGGAGGCCGCTTGAGAGCTGCTGAGACTACTGGAGGACCTGGATCACCGGACCCCTGCCGATGGACCC
 CCCCTACACCAAACCCGATCGTAGACCGGCTGCTAGACCTGGATTGGATGGCATGGAGGACCCGAGGAAAACGAG
 GACGAGGCGGACGACGCCGTGCCGACGCCGATGAGGCTGCCCTGCTCTGGAGAGGCCGTAGACGAACC
 TGCTGCCGATGGAGTTGTTAGCCCTAGGCAATTGGCTTGGAGCATGGTAGACGAGGCTGTGAGAACATCC
 CTTCCCTCCCCCTGAACTGTGATGGAGCACAAGAGGAGGCCGCTAGGAGTCCCTCACACCCGATACACCTCTATG
 AGAGCGGATTACGGCGAGGAAAACGACGACGACGATGATGACGACGATGATCGTGTGATGCCGGACGCTGGT
 TAGGGACCTGAAACCACTCTGCTGTCCGTGGAGCATAACCCGATCCTATGGCGAGTTGAGCCCTAGACCACTG
 CCCCAGGGAGACACCACCAACCCATCATAGCGTAGACGTGCTCCTAGACGTGCTCTGCCGCTAGTGA
 TCTCAAATCTGGCTCTTCTCATCTGCCCTTCCGCTCATCTCGGCTCATCGTCTCTCGGATCCGCTTC
 TAGTGATGATGATGATGACGACGACGCTGCTAGAGCCCCCGCTCTGCTGCCGACCGCTGCTGGCGAACCTTGG
 GAGCCGACGACGAGGAGGCCGGAGTCCCTGCTCGTGGCCCGGGAGCTGCTCCGAGGCCTCTCCACCCG
 CCTGCTCCGGCTAGAACACCGGCCGCTACTGCTGGTAGACTGGAGCGTAGACGTGCCGTGCTGTGGCTGGTAG

50

【化36】

AGATGCTACTGGCCGCTTCACTGCTGCCGTCCTAGACGTGTTGAACGTGCTGCCGATGCTGCTCTGGTGCTTCT
 ACGCCCGTTACCGTATGGTTACGTGCTGGTGAACCTGGCCTGGCGCTGGTCCACCTCCGCCGGACGTGACTC
 TACGGTGGATTGGCGCCGTACCCCCGATGACGGTGGCGACGCCAACGCCACGATGGTATGCTAGAGGCAA
 ACCCGCTGCCGCTGCTGCCCTTGCCCTCTGCCGCCCTTCCCCTGCCGATGAACGTGCTGTTCTGCCGGTTACG
 GTGCCGCTGGTGTGTTGGCTGCTTGGACGCTTGAGTGCTGCCCGGCTAGTGCCCCCGCTGGTGCCGATGACGAT
 GACGATGACGATGGTGCTGGCGAGGGCGGTGGCGGTAGACGTGCTGAGGCTGGACGTGTTGAATGCTGGC
 TGCCCTGAGAGGAATCTGGAGGCTCTGGCGAGGGATTGACGGAGACTTGGCGGCTGTACCGGGACTGGCGGAG
 CGAGGCCTGCCGCTCACCTGCCCGGTCCCTGCGTGGTGCTGCCGCTCCCTCATGCCGACGCTCCTAGACTCCG
 GCTTGGCTCCGTGAACCTCGTTCGTGAACGCTTGGTCTGATGAGACTGAGAGGCGACTTGAGAGTGGCTGG
 AGGATCCGAGGCTGCTGTTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 CTCCCCGTTGTTGTCGAGTGCCGCCGTGCTGCCGCCATTGTTCCAAAACCAATCCCTCCGCCCTCGCTC
 GCCGACACTGTTGCCGCTGCCGATTCTCTGGCTGCCGCTCTGCCAACGTAAGCTGTAACCGTAAACGTAAATCACC
 CGCTCCGGCTCGTGCCTCCCCCTGGTGGCGCCCTAGACCCCCCTAAAAAATCCCGTGCCGATGCCCTAGACCTGCTG
 CTGCTCCCCCCCCTGGTGTGCTCCCCCGCTCCCCCTACTCCCCCCCCACGCCAACCTCGTCCGCTGCCCTCACA
 CGCCGTCCTGCTGAGGGACCCGATCCACAAGGCCGCTGGCGTAGACAACCTCTGGCCATCCATAACACGGCACC
 ATCTGCCGCTGCTTGGAGGTTACTGTGCTCCTCGTGTGGCTGAACCTACCGATCATCCGCTGTTCCCTGCTC
 CCTGGCGTCCCCCCTCATGTTGATCCTAGAGCTTGGCTCCTGGCGCTCGTGTGCTGCCCTCCCCCTGGC
 GGTGCTCCGGCTGCTTCCGTCTCCGTGCCCTGGTCCACTCCGCCGTGCCGCTGCCCTGGATGAGACAAGTCC
 CGACCCCTGAGGATGTTAGAGTTGTATCTGTACTCGCCCTGCCCTGGCGAGGATTGGCGCTGGTAGAGCTGGCG
 GTGCCCTCTGAATGGTCTGCTGAACGTGGTTGTCTTGCTTGGCTTGGCCGCCCTGGAAACCGTCTGTGT
 GGTCTGCTACTGCTGCTTGGCTGGAAACTGGACTGGCGCTCCGATGTTCTGCTCTCGGTGCTCAAGGAGTTT
 GCTGCTCTACTCGTACTTGGCATTGCTGGAGCTGTTGAATTCTGGACTCTTGGCTGGCGCTTGTGATAGGA
 GACTCATCGTGTAAACGCTGTGAGAGCTGCCGATTGGCCTGCCGATGGCCTGTTGTGCTCGTCAACACGCTTAC
 TTGGCTTGTGAAGTGTGCTTGGCCGCTGCCAATGTGCTGTTGCTGCCCTGCTGCTCGTGTGATCTGAGGCGTACTGTTCT
 GGCTAGTGGTGTGTTTGGACCTGGTGTGTTGCTGCGTGTGCGAAGCTGCTCACGCTAGACTGTACCCGATGCC
 CACCCCTCCGTTGTCGTGGAGCAAACGTTGCTACCGTGTCCGACTCGTTGGACCCGATACTCTGGTCCA
 ATGTCCTCGTGAATACCGTGTGCTGTTCTGCCCTGCCGATGGACGTGCTGCCGCTCTGGCGCTGGTACGCG
 TATGGCTCTGGCGCTCCGGACTTCTGTGAGGATGAGGCTCACTCACATCGTGCCTGCCCCGCTGGGACTGGCG
 CTCCATTGAGGCCGTGATACGTGGACTGGCCGATGCTTAGAGGCCGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTCGT
 CGTGAATTCTGTGCTAGGGCTCTGCTCGAACCCGATGGAGATGCTCCTTGGTACTCCGTGACGACGCCGATGC
 TGGCCTCCCCCACAATTGCTGGCTAGTGCTGGACCGTGGACTCGTACACCTCCCCCGTGAACCTGTAGACATGGATGCTGAACCG
 GATGATGACGACGGATTGTTGGAGAG

10

20

30

配列番号 129 = 構築物 RS1.8

40

50

【化37】

ATGAGTGCCAACAGCGTAAAAAGAAAAAACCACCAACGGACGTGGAGCTGAAGTTGCTATGGCGGA
 TGAGGATGGAGGCCGCTTGAGAGCTGCTGAGACTACTGGAGGACCTGGATCACCGGACCTGCCGATGGACCCC
 CCCCTACACCAAACCCCGATCGTAGACCGGCTGCTAGACCTGGATTGGCATGGAGGACCCGAGGAAAACGAG
 GACGAGGCGGACGACGCCGCTGCCGACGCCGATGAGGCTGCCCTGCTTCTGGAGAGGCCGTAGACGAACC
 TGCTGCCATGGAGTTAGCCTAGGCAATTGGCTTGTGGCAGCATGGTAGACGAGGCTGTGAGAACAACTCC
 CTTCCCCCTCCCCCTGAACGTATGGAGCACAAGAGGAGGCCGTAGGAGTCCCTCACCAACCCGTACACCTCTATG
 AGAGCGGATTACGGCGAGGAAAACGACGACGACGATGATGACGACGATGATCGTATGCCGACGCTGGGT
 TAGGGGACCTGAAACCACCTCTGCTGTCGTGGAGCATAACCCGATCCTATGGCGAGTTGAGCCCTAGACCACCTG
 CCCCAGGGAGACACCACCACCATCATAGCGTAGACGTGCTCTAGACGTGCTCTGCCGCTAGTGA
 TCCAAATCTGGCTCTTCTTCATCTGCCCTTCTCGGCTCATCTCGGCTCATCGTCTCTCGGATCCGCTTCAG
 TAGTGATGATGATGATGACGACGACGCTGCTAGAGCCCCGTTCTGCTGCCGACCACGCTGCTGGCGAACCTTGG
 GAGCCGACGACGAGGAGGCCGGAGTTCTGCTCGTGGCCGGAGCTGCTCCGAGGCCCTCTCCACCCGTGCTGAA
 CCTGCTCCGGCTAGAACACCGGCCGCTACTGCTGGTAGACTGGAGCGTAGACGTGCCGTGCTGTGGCTGGTAG
 AGATGCTACTGGCCGCTTCACTGCTGCCGTCTAGACGTGTTGAACGACGCCGATGCTGCTCTGGTCTTCT
 ACGCCCGTTACCGTATGGTACGTGCTGGTGAACCTGGCTGGCGCTGGTCCACCTCCGCCGGACGTGACTC
 TACGGTGGATTGGCGATTCTGCCCTGGTCTGTGGCGCTCCGGAGGGTAGAGGCCGTTCTGGC
 TTCTGGTGCCCTGCTCTGTTGGCTCTGAATTGGCGACGCTGCTAACAAATACGCCCTCATCACACGCTTGC
 TGTACACTCCCGACGCCGAGGCTATGGATGGCTCCAAAACCTAGAGTTGCCCTGGTAGTTGCTCTGGATCAG
 GCTTGTTCGGTATCTCCGGCGCTGCTCGTAACCTCTCGGTTCTGTGGCTAGAGCTGTGCCCTCA
 CTTGGGATACCCATGCCGCTGGACGTTGGCTGGGACTGGCTCATGTTGCTGCCGTGAGCAATGTCTAGAC
 GCTACGACCGTCTAAAGGATTCTGCTACGTCACTGAGGCGTGCTTACGCCCTTGTGGCCGTGAAAC
 GCTGCCCTCACTGGCGCCGTACCCCGATGACGGTGGCGACGCCAACGCCACGATGGTAGATGCTAGAGGAA
 ACCCGCTGCCGCTGCTCTTGCCTCTGCCGCCGCTTCCCTGCCGATGACGTGCTGTTCTGCCGTTACG
 GTGCCGCTGGTGTGGCTGCTTGGACGCTTGGAGTGTGCTGCCGGCTAGTGCCCTGGTAGGTGCTGTTGAATGCTGG
 TGCCTGTAGAGGAATCTGGAGGCTCTGGCGAGGGGATTGACGGAGACTTGGCGCTGTACCGGACTGGGGAG
 CGAGGCCCTGCCGCTCCACCTGCCCGGCTCTGCCGCTGCCGCTCCCTCATGCCGACGCTCTAGACTCCGT
 GCTTGGCTCCGTGAACCTCGTTGCTGACGCTTGGTCTGATGAGACTGAGAGGCCACTGAGAGTGGCTGG
 AGGATCCGAGGCTGCTGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 GCCGACACTGTTGCCGCTGCCGATTCTCTGGCTGCTCCGGCTTACACCGGACCATCTGCCGCTGCTTGGAGGC
 TTACTGCTCCTCGTGTGGCTGAACTCACCGATCATCCGCTGTTCCCTGCCGCTCCGCCCTCATG
 TCGATCCTAGAGCTTGGCTCCCTGCCGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTTGGCT
 CCTCTCCGTGCCCTGGTCACTCCGCCGTGCCGCTGCCGCTGGATGAGACAAGTTCCGACCCGTGAGGATGTTAGAGT
 TGTGATCTTGACTGCCCTGCCCTGGCGAGGATTGGCCGCTGGTAGAGGCTGGCGGTGGCCCCCTCCTGAATGGT
 CTGCTGAACGTGGTGGTTGTCTTGCTTGGCCCTGGAAACCGTCTGTGTGGTCTGCTACTGCTGCTTGG

10

20

30

40

50

【化38】

GCTGGAAACTGGACTGGCGCTCCGATGTTCTGCTCTCGGTGCTCAAGGAGTTTGCTGCTCTACTCGTGA
 GGCATTGCGCTGGAGCTGTTGAATTCTGGACTCTTGGCTGGCGCTTGTGATAGGAGACTCATCGTCGTAAACGCTG
 TGAGAGCTGCCATTGGCCTGCCGATGGTCTGTTGTCTCGTCAACACGTTACTGGCTTGTGAAGTGTGCCCC
 GCTGTCCAATGTGCTGTTGCTGGCCTGCTGCTCGTGAATCTGAGGCGTACTGTTCTGGCTAGTGGTGTGTTTCGG
 ACCTGGTGTTCGCTCGTCAAGCTGCTCACGCTAGACTGTACCCGATGCCAACCCCTCCGTTGTGCGTGA
 GAGCAAACGTTGCTACCGTGTCCGTACTCGTTGGACCCGATACTCTGGTCCAATGTCCCCCTCGTGAATACCGT
 CGTGTGTTCTGCCTGCCCTCGATGGACGTGCTGCCGCTTCTGGCGCTGGTACGCTATGGCTCTGGCGCTCCGGA
 CTTCTGTGAGGATGAGGCTCACTCACATCGTGCCTGTGCCCCCTGGGACTGGCGCTCCATTGAGGCCTGTATA
 TGGCACTGGGCCGTGATGCTGTTAGAGGCCGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTGTCGTGAATTCTGTGCTAGGGCT
 CTGCTCGAACCCGATGGAGATGCTCCCTTGGTACTCCGTGACGACGCCGATGCTGGCCTCCCCAACAAATTG
 CTGGGCTAGTGCTGCTGGACGTGCTGGTACTGTATTGGCTGCTGGCGTGGCGTTGAAGTTGGTACTGCCG
 CTGGACTCGCTACACCTCCCCGCCGTGAAACCTGTAGACATGGATGCTGAACCGAGGATGATGACGACGGATTGTC
 GGAGAG

10

配列番号 130 = His タグ

HHHHHH

20

配列番号 131 = タグ

MSYYHHHHHH

配列番号 132 = 分泌シグナル

MKFLVNVALVFMVVYISYIYA

30

配列番号 133 = UL49.5

ATGTCGTACTACCACATCACCATCACATGACGGGAAACCCGCAAGACTGGGCCGCTGGGTGGTGTGCTGTTGTT
 CGTCGCGCTCGCGGGCGTGCCGGGAGCCGCCAACGCCGGCAGGCCACGCCGGTTATGGGGACGCCAAT
 GCCGGGGCGACAGCGCCGGTGTGGTGTCCGTCCCCGGGGTCTGGTGCCCTTTATCTAGGCATGACCTCGATGGGC
 GTATGTATGATCGCGCACGTGTATCAGATATGCCAGCGGGCACTGGCCGCCGGTCAGCCTGA

配列番号 134 = UL10

40

50

【化39】

ATGGGACGCCGGGCCCCCAGGGATCCCCCGAGGCCGCAGGGCGCCGACGTCGCAGGGCGCGGGCGTGT
 GTGGGTCTGGTGTGCAAGTGGCGACGTTACCGTCTGCCATCTCGCTGTGGGCTCTGGTCTGGCTCTG
 TGTCCGGGACAGGTTCCCTGCCCTTACGCCCGCGACCTTATGCGAAGGCGAACGCCACGGTCGAGGTGCGC
 GGGGTGTAGCCGTCCCCCTCCGGTGGACACGCCAGAGCCTGCTGCCACGTACGCAATTACGTCTACGCTGTTGCT
 GCGCGCGCCGTGTACGCCCGGTGGCGCGTACGAGCGCGCTGGATGCCGCGTGTGAGATCACAGTC
 CGCGGGCCCGTATGGCATGCCACAGCCACGCTAACGCCGGAAACGCTGCGCGTGGCTGTTGAGATCACAGTC
 CTGCTGCTGGCCCACCGCATCAGCCAGCTGCCACCTTATCTACGTCCTGCACTTGTGCGCTCGTGTATCTCGC
 GGCCCATTTCACCAGGGGGTCTGAGCGGGACGTACCTGCGTCAGGTTCACGGCCTGATTGACCCGGCGCGA
 CGCACCATCGTATCGTCGGTCCGGTGCAGTAATGACAAACGCCATTACTGGCACCCCTGTGACCGGCC
 GCCGCCCGGGTCTCGTTGAACACGATGCCGCCCTGAACCTCAACTTTGCCCGAGCATGCTCATCTGCCGTGAC
 GACGCTGTTGCCCTGCTGTCGTGCGCTGTTGGTGTGAGGGGGTGTGTCAGTACGTCGCGTGTGG
 TGGGCCCCCACCTCGGGGCCATGCCGCCACCGGCATGTCGGCTGCCCTGCGAGCACTACACACCGGTGGTTAC
 TACGTGGTGGAGCAGCAGTGGCGGGGCCAGACGGGAGTCCCGCGTCCGCGCTCGCCGCTCGCCGCTTGGCCCT
 CGCCATGGCCGTCTCGGTGCACGCCGCCTACCTGATCACCGGCACACCACACTAAATTTCGTGCCATGC
 GCGACACCGGGCACCGGCCATTCCGGCGCTCGACCGCGTACGCGAGCTCCATGCCGGTCTAGCGTGGCGGGCCG
 CCCGGAGACCCGGCTACCGGGAAACCCCTACCGCGAGCGTGTCCCACCACGCCAGATCGACCGGTATGGGATT
 CGACGGGACCCGATCTACGACGAAGTGGCCCCGACCACCGAGGCCAGCTTACGCCGAGTGCAACGCCGG
 CTGTGCCGACCCGAGCCATTACGACACCCTGGAGGGTATGCCCAAGGTCCGGGGAGCCGGTACAGC
 ACCGTTCGCGATGGTAG

10

配列番号 135 = UL2によってコードされるウラシルDNAグリコシラーゼ

MKRARSRSPPSRPSSPRTPPHGSPRREVAGILASDATSHVCIAHPGSGAGQPTRLAAGSAVQRRRPRGCPP
 GVMFSASTTPEQPLGLSGDATPPLPTSVPLDWAFFRAFLIDDAWRPLLEPELANPLTARLLAEYDRRCQTEEVLP
 REDVFSWTRYCTPDDVRVVIIGQDPYHHPGQAHLAFSVRADVPVPPSLRNVLAAVKNCYPDARMSGRCLEKWARD
 GVLLLNTTLTVKRGAAASHSKLGWDRFVGGVVQRLAARRPGLVFMLWGAHAQNAIRPDPRQHYVLKFSHPSPLSKVP
 FGTCQHFLAANRYLETRDIMPIDWSV

30

配列番号 136 = 構築物UL1sv. 2によってコードされるgL2分泌v. 2

AGSQATEYVLRVIAKEVGDILRVPCMRTPADDVSWRYEAPSVIDYARIDGIFLRYHCPGLDTFLWDRHAQRAYLVN
 PFLFAAGFLEDLSHSVFPADTQEETTRRALYKEIRDALGSRKQAVSHAPVRAGCVNFDSRTRCVGRRDLRPANTT
 STWEPPVSSDDEASSQSPLATQPPVLALSAPPRLVSPTRRRRHTRLRRN

配列番号 137 = UL1sv. 2

40

50

【化40】

ATGAAGTTCTCGTGAACGTGGCCCTGGTGTTCATGGTGGTACATCAGCTACATCTACGCCGCCGGGTACAGGC
 AACCGAATATGTTCTCGTAGTGTATTGCCAAAGAGGTGGGGACATAACTAAGAGTGCTTGATCGGACCCCCCG
 CGGACGATGTTCTTGGCGCTACGAGGCCCGTCCGTATTGACTATGCCGCATAGACGGAATATTCCTCGCTAT
 CACTGCCCGGGTTGGACACGTTTGTGGATAGGCACGCCAGAGGCGTATCTGTTAACCCCTTCTTTGC
 GGCGGATTTGGAGGACTTGAGTCACTCTGTGTTCCGGCGACACCAGGAAACAAACGACGCCGGGCCCTT
 ATAAAGAGATACCGATGCGTGGCAGTCGAAAACAGGCCGTAGCCACGCACCCGTAGGGCCGGGTGTAAAC
 TTTGACTACTCACGCACTCGCGCTCGTCGGCGACGCGATTACGGCCTGCCAACACCACGTCAACGTGGAAAC
 GCCTGTGTCGTCGGACGATGAAGCGAGCTCGCAGTCGAAGCCCCTGCCACCCAGCCGCCGTCTCGCCCTTCGA
 ACGCCCCCCCACGGCGGGCTCCCCGACGCGAGGTCGGCGCCGGCATACTCGCCTCCGACGAAACCATCACCAC
 CATCACTGA

10

配列番号 138 = 構築物RS1. 9によってコードされるICP4内部断片(#391~544および
 #786~821の欠失)

MSAEQRKKKTTTTQGRGAEVAMADEDGGRLRAAAETTGGPGSPDPADGPPPTPNPDRRPAARPGFWHGGPEENE
 DEADDAAADADAEEAAPASGEAVDEPAADGVVSPQLALLASMVDEAVRTIPSPPPDERGAQEAAARSPSPRTPSM
 RADYGEENDDDDDDDDDDDRDAGRWRVRGPETTSAVRGAYPDPMASLSPRPPAPRRHHHHHHRRRAPRRSAASDS
 SKSGSSSASSASSSSASSSSASASSSSDDDDDAARAPASAADHAAGGTLGADDEEAGVPARAPGAAPRPSPPRAE
 PAPARTPAATAGRLEERRARAABAGRDTAGRPRRVELDADAASGAFYARYRDGYVSGEWPWGAGPPPPGRVL
 YGGLGRTPDDGGDANRHGDDARGKPAAAAPLSAAASPADERAVPAGYGAAGVLAALGRILSAAPASAPAGADDDD
 DDDGAGGGGGGRRAEAGRVAECLAACRGILEALAEFGFDGLAAVPLAGARPAAPRPGPAGAAAPPADAPRLRA
 WLRELRFVRDALVLMRLRGDLRVAGGSEAAVAARAVSLVAGALGPALPRSPRLSSAAAAADLLFQNQSLRPLLA
 DTVAAADSLAAPASAAAPPAGAAPPAPPPTPPPRRPAALTRRPAEGPDPQGGWRRQPPGSHTPAPSAAALEAYCA
 PRAVAELTDHPLFPAPWRPALMFDPRALASLAARCAAPPGGAPAAFGPLRASGPLRRAAWMRQVPDPEDVRVIL
 YSPLPGEDLAAGRAGGGPPEWEAERGLSCLLAALGNRLCGPATAAWAGNWTGAPDVSALGAQGVLLLSTRDLAFA
 GAVEFLGLLAGACDRRIIVNAVRAADWPADGPVVSRQHAYLACEVLPAVQCAVRWPAARDLRTVLASGRVFGPGV
 FARVEAAHARLYPDAPPLRLCRGANVRYVRTRFGPDTLVPMSPREYRRAVLPALDGRAAASGAGDAMAPGAPDFCE
 DEAHSHRACARWGLGAPLRPVYVALGRDAVRGGPAELRGPRREFCARALLEPDGDAPPLVLRDDADAGPPPQIRWAS
 AAAGRAGTVLAAAGGGVEVVGTAAGLATPPRREPVDMDAELEDDDDGLFGE

20

30

配列番号 139 = 構築物RS1. 10によってコードされるICP4内部断片(#391~508および
 #786~821の欠失)

40

50

【化41】

MSAEQRKKKTTTQGRGAEVAMADEGGRLRAAAETTGGPGSPDPADGPPPTPNPDRRPAARPGFWHGGPEENE
DEADDAAADADAEAAPASGEAVDEPAADGVVSPRQLALLASMVDEAVRTIPSPPPERRDGAQEEAARSPSPRTPSM
RADYGEENDDDDDDDDDDRDAGRWRGPETTSAVRGAYPDPMASLSPRPPAPRRHHHHHRRRAAPRRSAASDS
SKSGSSSASSASSSSASSSSASASSSSDDDDDAARAPASAADHAAGGTGADDEAGVPARAPGAAPRSPPPRAE
PAPARTPAATAGRLEERRARAABAGRDTAGRFTAGRPRVELDADAASGAFYARYRDGYVSGEWPWGAGPPPGRVL
YGGLGAMSRRYDRAQKGFLTLSLRAYAPLLARENAALTGARTPDGGDANRHGDARGKPAAAAPLPSAAASPA
DERAVPAGYGAAGVLAALGRLSAAPASAPAGADDDDDGAGGGGGGRRAEAGRVAECLAACRGILEALAEGFDGD
LAAVPGLAGARPAAPPRPGPAGAAAPPADAPRLRAWLRELRFVRDALVLMRLRGDLRVAGGSEAAVAARAVSLVA
GALGPALPRSPLLSAAAAADLLFQNQSLRPLLADTVAAADSLA**APASAAAPPAGAAPPAPPTPPRPPRPAALT**
RRPAEGPDPQGGWRRQPPGPSHTPAPSAAALEAYCAPRAVAELTDHPLFPAPWRPALMDPRALASLAARCAAPPG
GAPAAFGPLRASGPLRRAAWMRQVDPEDVRVVILYSPLPGEDLAAGRAGGGPPPEWSAERGGLSCLLAALGNRLC
GPATAAWAGNWGTGAPDVSALGAQGVLLLSTRDLAFAGAVEFLGLLAGACDRRLIVVNAVRAADWPADGPVVSQHAY
LACEVLPAVQCAVRWPAARDLRTVLASGRVFGPGV FARVEAAHARLYPDAPPLRLCRGANVRYVRTRFGPDTLVP
MSPREYRRAVLPALDGRAASGAGDAMAPGAPDFCEDEAHSHRACARWGLGAPLRPVYVALGRDAVRGGPAELRGPR
REFCARALLEPDGDAPPVLRDDADAGPPPQIRWASAAGRAGTVLAAAGGGVEVGTAAAGLATPPREPVDMAELE
DDDDGLFGE

10

20

配列番号 140 = 構築物 RS1.9

ATGAGTGCCAACAGCGTAAAAAGAAAAACCACCAACGACCCAGCTGGAGCTGAAGTTGCTATGGCGGA
TGAGGATGGAGGCCCTTGAGAGCTGCTGAGACTACTGGAGGACCTGGATCACCGACCTGCCATGGACCCCC
CCCCCTACACCAAACCCGATCGTAGACCGGCTGCTAGACCTGGATTGGATGGCATGGAGGACCCGAGGAAACGAG
GACGGAGGCGGACGACGCCCTGCCGACGCCGATGAGGCTGCCCTGCTGGAGAGGGCGTAGACGAACC
TGCTGCCATGGAGTTGTTAGCCCTAGGCAATTGGCTTGTGGCGAGCATGGTAGACGAGGCTGTGAGAACAAATCC
CTTCCCCTCCCCCTGAACGTGATGGAGCACAAGAGGAGGCCTAGGAGTCCTCACCACCCGTACACCTTCTATG
AGAGCGGATTACGGCGAGGAAACGACGACGACGACGATGATGACGACGATGATCGTATGCCGACGCTGGGT
TAGGGACCTGAAACCACCTCTGCTGCTGGAGCATACCCGATCCTATGGCAGTTGAGCCTAGACCTGTTCTGGCGCTAGTGA
CCCCGAGGAGACACCACCACCAACCATCATAGCGTAGACGTGCTCTAGACGTGTTCTGGCGCTAGTGA
TCCAAATCTGGCTCTTCTCATCTGCCCTTCCGCTTATCTCGGCCATCGTCTCTCGGCATCCGCTTCGAG
TAGTGATGATGATGATGACGACGACGCTGCTAGAGCCCCGCTCTGCTGCCGACACGCTGCTGGCGAACCTTGG
GAGCGACGACGAGGAGGGGGAGTTCTGCTCGTCCCCGGAGCTGCTCCGAGGGCTTCTCCACCCCGTGTGAA
CCTGCTCCGGCTAGAACACCGGCCGCTACTGCTGGTAGACTGGAGCGTAGACGTGCCGTGCTGTGGCTGGTAG
AGATGCTACTGGCCCTTACTGCTGCCGCTAGACGTGTTGAACGTGCTGCTCTGGTGTTCT
ACGCCCGTTACCGTATGGTACGTGTCTGGTAAACCTTGGCTGGCGTGGTCCACCTCCGCCGGACGTGTACTC

30

40

50

【化42】

TACGGTGGATTGGGCCGTACCCCGATGACGGTGGCAGCAGCCAAACGCCACGATGGTATGATGCTAGAGGCAAACC
 CGCTGCCGCTGCTGCTCCCTGCCCTCTGCCGCCCTCCCCCTGCCATGAACGTGCTGTTCCCTGCCGGTTACGGTG
 CCGCTGGTGTGGCTGCTTGGACGCTTGAGTGCCTGAGGCTGGACGTGGCTGTTGAATGCCCTGGCTGC
 GATGACGATGGTGCCTGGCGAGGCGGTGGCGTAGACGTGCTGAGGCTGGACGTGGCTGTTGAATGCCCTGGCTGC
 CTGTAGAGGAATCTTGAGGCTCTGGCGAGGGATTGACGGAGACTTGGCGCTGTACCGGGACTGGCGGGAGCGA
 GGCTGCCGCTCCACCTCGCCCCGGTCTGCTGCTGCCCTCCTCATGCCACGCTCCAGACTCCGTGCT
 TGGCTCCGTGAACCTCGTTCTGCTGACGCTTGGTCTGATGAGACTGAGAGGGGACTTGAGAGGTGGCTGGAGG
 ATCCGAGGCTGCTGTTGCTGCTGCTGCTGTTCTTGGTCTGGTCTTGGCCCTGCTTGCCGAGATCTC
 CCCGTTGTTGTCGAGTGCCGCCGCTGCTGCCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 GACACTGTTGCCGCTGCCGATTCTCTGGCTGCTCCGGCTCTGCTGCTGCTGCTCCCCCGCTGGTCTGCTGCTCCCCCGC
 TCCCCCTACTCCCCCCCCCACGCCACCTCGTCCGCTGCCCTCACACGCCGCTCTGCTGAGGGACCCGATCCACAAG
 GCAGCTGGCGTAGACAACCTCTGGCCATCCCATAACACGGCACCATCTGCCCTGCTGCTTGGAGGCTTACTGTGCT
 CCTCGTCTGCTGCTGCTGAACTCACCGATCATCCGCTGTTCCCTGCTCCCTGGCGTCCGCCCTCATGTTGATCCTAG
 AGCTTGGCTTCCCTGGCGCTGTTGCTGCTGCCCTCCCCCTGGCGGTGCTCCGGCTGCTTGGTCTCTCCGTG
 CCTCTGGTCCACTCCGCGTGCCGCTGCCCTGGATGAGACAAGTTCCCGACCCCTGAGGATGTTAGAGTTGTGATCTG
 TACTCGCCCTTGCGCTGGCGAGGATTGGCGCTGGTAGAGCTGGCGGTGGCCCCCTCCCTGAATGGTCTGCTGAA
 CGTGGTTTGTCTTGCTTGGCCGCTGGAAACCGTCTGTGCTGCTGCTGCTACTGCTGCTTGGCTGGAAACT
 GGACTGGCGCTCCCGATGTTCTGCTCTGGTCTCAAGGAGTTTGCTGCTCTACTCGTGAATTGGCATTGCT
 GGAGCTGTTGAATTCTGGACTCTTGGCTGGCGCTTGTGATAGGAGACTCATCGTCGTAACCGCTGTGAGAGCTGC
 CGATTGGCCTGCCGATGGCCTGTTGCTCGTCAACACGCTTACTTGGCTTGTGAAGTGTGCTGCCGCTGCTCCAAT
 GTGCTGTTGCTGGCCTGCTGCTCGTGAATCTGAGGCGTACTGTTCTGGCTAGTGGCTGTTTGGACCTGGTGT
 TTCGCTCGTGTGCGAAGCTGCTCACCGTAGACTGTACCCCGATGCCAACCCCTCCGTTGTGCTGGAGCAA
 CGTTCGCTACCGTGTCCGTACTCGTTGGACCCGATACTCTGGTCCAATGCTCCCTCGTGAATACCGTCGCTGTT
 TGCCCTGCCCTCGATGGACGTGCTGCCGCTCTGGCGCTGGTACGCTATGGCTCCCTGGCGCTCCGGACTCTGTGAG
 GATGAGGCTCACTCACATCGTGCCTGTGCCCGCTGGGACTGGCGCTCCATTGAGGCGTGTATACGTGGCACTGG
 CCGTGATGCTGTTAGAGGCGGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTGCTGTAATTCTGTGCTAGGGCTGCTGCTGAA
 CCGATGGAGATGCTCCTCTGGTACTCCGTGACGACGCCGATGCTGGCCTCCCCCACAAATTGCTGGCTAGT
 GCTGCTGGACGTGCTGGTACTGTATTGGCTGCTGGCGGTGGCGTTGAAGTTGGTACTGCCGCTGGACTCGC
 TACACCTCCCCCGTGAACCTGTAGACATGGATGCTGAACATCGAGGATGATGACGACGGATTGTTGGAGAG
10
20
30

配列番号 141 = 構築物 RS1.10

ATGAGTGCCGAACAGCGTAAAAAGAAAAAACCACCAACGACCCAAAGGACGTGGAGCTGAAGTTGCTATGGCGGA
 TGAGGATGGAGGCCGCTTGAGAGCTGCTGCTGAGACTACTGGAGGACCTGGATCACCGAACCTGCCGATGGACCC
40

【化43】

CCCCTACACCAAACCCGATCGTAGACCGGCTGCTAGACCTGGATTGGCATGGAGGACCCGAGGAAAACGAG
 GACGAGGCAGACGCCGCTGCCGACGCCGATGAGGCTGCCCTGCTTCTGGAGAGGCGGTAGACGAACC
 TGCTGCCGATGGAGTTGTTAGCCCTAGGCAATTGGCTTGTCGGCAGCATGGTAGACGAGGCTGTGAGAACAAATCC
 CTTCCCTCCCCCTGAACGTATGGAGCACAAAGAGGAGGCGCTAGGAGTCCCTCACCAACCCGATCACCTTATG
 AGAGCGGATTACGGCGAGGAAAACGACGACGACGATGATGATGACGACGATGATCGTATGCCGACGCTGGGT
 TAGGGACCTGAAACCACTCTGCTGTCGTGGAGCATAACCCGATCCTATGGCAGTTGAGCCCTAGACCAACCTG
 CCCGAGGAGACACCACCACCATCATAGCGTAGACGTCTCTAGACGTCTCTGCCCTAGTGA
 TCCAAATCTGGCTCTTCTTCATCTGCCCTTCCGCTTCATCTCGCCTCATCGTCTCTCGGATCCGCTTCAG
 TAGTGATGATGATGACGACGACGCTAGAGCCCCCGCTCTGCTGCCGACCCACGCTGCTGGCGAAGTTGG
 GAGCCGACGACGAGGAGGAGGAGGAGTCTCTGCTGCCGCTCGCTGCCCGGGAGCTGCTCCGAGGCCCTCTCC
 CCTGCTCCGGCTAGAACACCGGCCGCTACTGCTGGTAGACTGGAGCGTAGACGTGCCGTGCTGTGGCTGGTAG
 AGATGCTACTGGCCGCTTCACTGCTGCCGCTTAGACGTGGTAGACTGGAGCGTAGACGTGCCGTGCTGTGGCTGGTAG
 ACGCCCGTTACCGTATGGTACGTCTGGTAACCTTGGCTGGCGCTGGTCCACCTCCGCCGGACGTGTACTC
 TACGGTGGATTGGCGCAATGTCTAGACGCTACGACCGTGTCAAAAGATTCTGCTCACGTACTGAGGCGTGC
 TTACGCCCTTGTGGCCGTGAAACGCTGCCCTCACTGGGCCGTACCCCGATGACGGTGGGAGGCCAAC
 GCCACGATGGTATGATGCTAGAGGCAAACCGCTGCCGTGCTGCTCCTTGGCCCTGCGCCGCTTCC
 GATGAACGTGCTGTTCTGCCGTTACGGTGCCGTGGTGTGGCTGCTTGGGACGCTGAGTGTGCTGCCCGGC
 TAGTGCCCTGGTGGCGATGACGATGACGATGGTGTGGCGAGGCGGTGGCGTAGACGTGCTGAGG
 CTGGACGTGTTGCTGTTGAATGCCCTGCTGCTGCTGCTGAGGAACTTGGAGGCTGCTGCCGAGGGATTGACGGAGAC
 TTGGCGGCTGTACGGGACTGGGGAGCGAGGCCCTGCCGCTCCACCTGCCCGGCTCTGCTGGTGTGCTGCC
 TCCTCATGCCGACGCTCTAGACTCCGTCTGGCTCCGTGAACTCGTTGCTGACGCTTGGTCTGATGA
 GACTGAGAGGCCACTTGAGAGTGGCTGGAGGATCCGAGGCTGCTGTTGCTGCTGCTGCTGCTGTTGGTCT
 GGTGCTTGGCCCTGCTTGGAGGATCTCCCGTTGCTGAGTGGCGCTGCTGCTGCTGCCGATTTGGTCT
 CCAAAACCAATCCCTCCGCCCTGCTGCCGACACTGTTGCCGTGCCGATTCTCTGGCTGCTCCGGCTCTGCTG
 CTGCTCCCCCGCTGGTGTGCTCCCCCGCTCCCCCTACTCCCCCCCCACGCCACCTGCTCCGCTGCC
 CGCGTCTGCTGAGGGACCCGATCCACAAGGCGCTGGCGTAGACAACCTCTGCCCATCCACACCGCACC
 ATCTGCCGCTGCTTGGAGGTTACTGTGCTCTCGTGTGGCTGAACTCACCGATCATCCGCTGCTGCC
 CCTGGCGTCCGCCCTCATGTTGATCCTAGAGCTTGGCTTCTGGCGCTGTTGCTGCCCTCCCCCTGG
 GGTGCTCCGGCTGCTTGGCTCTCCGTGCCCTGGTCCACTCCGCCGTGCCGCTGCCGATGAGACAAGTCC
 CGACCCCTGAGGATGTTAGAGTGTGATCTGTACTGCCCTGCTGGAGGATTTGGCGCTGGTAGAGCTGGCG
 GTGGCCCCCTCTGAATGGTCTGCTGAACGTGGGTTGTCTGCTTGGCCGCCCTGGAAACCGTCTGT
 GGTCTGCTACTGCTGCTTGGCTGGAAACTGGACTGGCGCTCCGATGTTCTGCTCTGGTGTCAAGGAGTT
 GCTGCTCTACTCGTGAATTGGCATTGCTGGAGCTGTTGAATTCTGGACTCTTGGCTGGCGCTGT
 GACTCATCGTGTAAACGCTGTGAGAGCTGCCGATTGGCGCTGCCGATGGCCTGTTGCTGCTCAACACGCTTAC
 TTGGCTTGTGAAGTGTGCTGGCCGCTGCTCAATGTGCTGTTGCTGGCGCTGCTGCTGATCTGAGGCGTACTGTTCT
 GGCTAGTGGTGTGTTGGACCTGGTGTGGCTCGTGTGAGCTGCTCACGCTAGACTGATACCCGATGCC 10
 20
 30
 40

【化44】

CACCCCTCCGTTGTGTCGTGGAGCAAACGTTCGCTACCGTGTCCGTACTCGTTGGACCCGATACTCTGGTTCCA
 ATGTCCCCTCGTGAATACCGTCGTGCTGTTCTGCCCTCGATGGACGTGCTGCCGTTCTGGCGCTGGTGACGC
 TATGGCTCCTGGCGCTCCGGACTTCTGTGAGGATGAGGCTCACTCACATCGTGCCGTGCCCCGCTGGGACTGGCG
 CTCCATTGAGGCCTGTATACGTGGCACTGGGCCGTGATGCTGTTAGAGGCGGACCCGCTGAATTGAGAGGCCCTCGT
 CGTGAATTCTGTGCTAGGGCTCTGCTCGAACCCGATGGAGATGCTCCTCCTTGGTACTCCGTGACGACGCCGATGC
 TGGTCCCTCCCCCACAAATTGCTGGCCTAGTGCTGCTGGACGTGCTGGTACTGTATTGGCTGCTGGCGGTGGCG
 TTGAAGTTGGTACTGCCGCTGGACTCGCTACACCTCCCCGCCGTGAACCTGTAGACATGGATGCTGAACCTCGAG
 GATGATGACGACGGATTGTTCGGAGAG

10

【0449】

均等物および範囲

当業者は、本明細書に記載される本発明の具体的な実施形態の多くの均等物を認識し、またはルーチン程度の実験を使用して確認することができるであろう。本発明の範囲は上記の説明に限定されることは意図されず、むしろ添付の特許請求の範囲に記載されるとおりである。

【0450】

特許請求の範囲において、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、特に反対の指示がない限りまたは特に文脈上明白ではない限り、1つまたは1つよりも多くを意味し得る。したがって、例えば「細胞(a cell)」と言うとき、それは当業者に公知の1つまたはそれを超える細胞に対する参照を含むなどする。群の1つまたはそれを超えるメンバー間に「または」を含む特許請求の範囲または説明は、特に反対の指示がない限りまたは特に文脈上明白ではない限り、群のメンバーの1つ、1つを超える、またはすべてが所与の物または方法に存在する、それにおいて用いられる、または他の形でそれに関連する場合を満たしているものとみなされる。本発明は、群のなかの正確に1つのメンバーが所定の物または方法に存在する、それにおいて用いられる、または他の形でそれに関連する実施形態を含む。本発明は、群のメンバーの1つを超える、またはすべてが所与の物または方法に存在する、それにおいて用いられる、または他の形でそれに関連する実施形態を含む。さらに、本発明は、列挙される請求項の1つまたはそれよりも多くの1つまたはそれを超える限界、要素、条項、記述的用語などが別の請求項に導入されるすべての変形例、組み合わせ、および並べ替えを包含することが理解すべきである。例えば、別の請求項に従属する任意の請求項を、同じ基本請求項に従属する任意の他の請求項に見られる1つまたはそれを超える限界を含むように変更することができる。さらに、請求項が組成物について記載している場合、指示がない限り、または矛盾もしくは不整合が生じるであろうことが当業者に明らかでない限り、本明細書に開示される任意の目的のために組成物を使用する方法が含まれ、および本明細書に開示される作製方法のいずれかまたは当技術分野で公知の他の方法によって組成物を作製する方法が含まれることが理解すべきである。

20

30

30

【0451】

例えばマーカッシュ群形式において、要素がリストとして提示される場合、それらの要素の部分的な群の各々もまた開示され、およびその群から任意の1つまたはそれを超える要素が取り除かれてもよいことが理解すべきである。一般に、本発明または本発明の態様が特定の要素、特徴などを含むものとして言及される場合、本発明の特定の実施形態または本発明の態様は、このような要素、特徴などからなる、またはそれらから本質的になることが理解されなければならない。簡潔にするため、本明細書でこれらの実施形態がこの言葉で具体的に記載されることはない。用語「を含む」は非限定的であるものと意図され、さらなる要素または工程の包含を許容することが注記される。

40

【0452】

範囲が示される場合、端点は含まれる。さらに、特に指示がない限り、または他の形で文

50

脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現される値は、本発明の異なる実施形態では、文脈上特に明確に指示されない限りその範囲の下限の10分の1単位までの記載される範囲内の任意の具体的な値または部分的範囲をとり得ることが理解すべきである。

【0453】

加えて、先行技術の範囲内に含まれる本発明の任意の特定の実施形態が請求項の任意の1つまたはそれよりも多くから明示的に除外され得ることが理解すべきである。このような実施形態は当業者に公知であるとみなされるため、除外が本明細書に明示的に記載されない場合であっても、それらは除外され得る。本発明の組成物の任意の特定の実施形態（例えば、任意の抗原、任意の投与方法、任意の予防的および／または治療的適用など）は、先行技術の存在が関係するか否かにかかわらず、任意の理由で、任意の1つまたはそれを超える請求項から除外され得る。10

【0454】

上記でおよび本文章全体を通じて考察される文献は、単にそれらの開示が本出願の出願日より前であるために提供される。本明細書のいかなる事項も、先行する開示であるという理由で本発明者らがこのような開示に先行する権利を有しないことを認めるものとして解釈されてはならない。

【0455】

他の実施形態

当業者は、上記が単に本発明の特定の好ましい実施形態を表すに過ぎないことを容易に理解するであろう。以下の特許請求の範囲に記載されるとおりの本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、上記に記載される手順および組成物に様々な変更および改良を加えることができる。20

【0042】

定義

本出願では、特に文脈上明確ではない限り、(i)用語「a」は、「少なくとも1つ」を意味すると理解され得る；(ii)用語「または」は、「および／または」を意味すると理解され得る；(iii)用語「含む（comprising）」および「含む（including）」は、それ自体で提示されるかまたは1つまたはそれを超えるさらなる成分もしくは工程と一緒に提示されるかにかかわらず、記載されている成分または工程を包含すると理解され得る；ならびに(iv)用語「約」および「およそ」は、当業者によって理解されるように、標準的なバリエーションを許容すると理解され得る；ならびに(v)範囲が提供されている場合には、端点が含まれる。30

【0043】

投与：本明細書で使用される場合、用語「投与」は、典型的には、被験体または系への組成物の投与を指す。当業者は、適切な状況において、被験体、例えばヒトへの投与に利用され得る様々な経路を把握しているであろう。例えば、いくつかの実施形態では、投与は、眼内、経口、非経口、局所などであり得る。いくつかの特定の実施形態では、投与は、気管支（例えば、気管支点滴注入による）、頸側、皮膚（これは、例えば、真皮、皮内、皮間、経皮などに対する局所の1つまたはそれよりも多くであり得るかまたはそれらを含み得る）、腸内、動脈内、皮内、胃内、髄内、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、くも膜下腔内、静脈内、脳室内、特定器官内（例えば、肝内）、粘膜、鼻腔、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管（例えば、気管内点滴注入による）、壁硝子体などであり得る。いくつかの実施形態では、投与は、間欠的（例えば、時間で分けられた複数回の投与）および／または断続的（例えば、共通の期間によって分けられた個々の投与）投与である投与を含み得る。いくつかの実施形態では、投与は、少なくとも選択期間にわたる継続投与（例えば、灌流）を含み得る。40

【0044】

薬剤：一般に、本明細書で使用される場合、用語「薬剤」は、例えば、ポリペプチド、核酸、糖、脂質、小分子、金属またはそれらの組み合わせもしくは複合体を含む任意の化学

10

20

30

40

50

クラスの化合物または実体を指すために使用され得る。適切な状況では、文脈から当業者には明らかであるように、この用語は、細胞もしくは生物またはそれらの画分、抽出物もしくは成分であるかまたはそれらを含む実体を指すために利用され得る。あるいはまたは加えて、文脈上明らかであるように、この用語は、天然に見られるおよび／または天然から得られるという点で、天然物を指すために使用され得る。いくつかの場合では、やはり文脈上明らかであるように、この用語は、人の手による活動によって設計、操作および／または生産されるならびに／または天然に見られないという点で、人工の1つまたはそれを超える実体を指すために使用され得る。いくつかの実施形態では、薬剤は、単離形態または純粋形態で利用され得る；いくつかの実施形態では、薬剤は、粗製形態で利用され得る。いくつかの実施形態では、薬剤候補は、例えばそれらの中の活性剤を同定または特性評価するためにスクリーニングされ得るコレクションまたはライブラリーとして提供され得る。いくつかの場合では、用語「薬剤」は、ポリマーであるかまたはポリマーを含む化合物または実体を指し得る；いくつかの場合では、この用語は、1つまたはそれを超えるポリマー部分を含む化合物または実体を指し得る。いくつかの実施形態では、用語「薬剤」は、ポリマーではなく、ならびに／またはいかなるポリマーもおよび／もしくは1つもしくはそれを超える特定のポリマー部分を実質的に含まない化合物または実体を指し得る。いくつかの実施形態では、この用語は、いかなるポリマー部分も欠くかまたは実質的に含まない化合物または実体を指し得る。

10

【0045】

改善：本明細書で使用される場合、状態の予防、軽減もしくは緩和、または被験体の状態の向上を指す。改善は、疾患、障害または症状（例えば、放射線傷害）の完全回復または完全予防を含むが、これらを必要としない。

20

【0046】

阻害剤：本明細書で使用される場合、用語「阻害剤」は、その存在、レベル、度合い、タイプまたは形態が別の薬剤（すなわち、阻害された薬剤または標的）のレベルまたは活性の減少と相關する薬剤、条件または事象を指す。一般に、阻害剤は、例えば、小分子、ポリペプチド、核酸、炭水化物、脂質、金属および／または関連阻害活性を示す任意の他の実体、条件もしくは事象を含む任意の化学クラスの薬剤であり得るかまたはそれらを含み得る。いくつかの実施形態では、阻害剤は、直接的であり得る（この場合、それは、例えば標的に対する結合によって、その標的に対してその影響を直接的に発揮する）；いくつかの実施形態では、阻害剤は、間接的であり得る（この場合、それは、標的のレベルおよび／または活性が減少するように、標的のレギュレーターと相互作用し、および／または他の方法でそれを変化させることによって、その影響を発揮する）。

30

【0047】

抗ウイルス剤：本明細書で使用される場合、用語「抗ウイルス剤」は、ウイルス粒子を阻害、不活性化または破壊することによって、ウイルス感染を処置するために特に使用される医薬のクラスを指す。一般に、抗ウイルス剤は、任意の化学クラスの化合物（例えば、小分子、金属、核酸、ポリペプチド、脂質および／または炭水化物）であり得るかまたはそれらを含み得る。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、抗体または抗体模倣物であるかまたはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、核酸剤（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、s i RNA、s h RNAなど）またはそれらの模倣物であるかまたはそれらを含む。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、小分子であるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、天然に存在する化合物（例えば、小分子）であるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、人の手によって生成および／または改変される化学構造を有する。

40

【0048】

おおよそ：本明細書で使用される場合、用語「おおよそ」または「約」は、1つまたはそれを超える目的の値に適用される場合、記述されている参照値と同様の値を指す。特定の実施形態では、用語「おおよそ」または「約」は、特に指定がない限りまたは文脈上明白ではない限り、記述されている参照値のプラスマイナス（超えるまたは未満）で25%、

50

20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%またはそれ未満に入る値の範囲を指す（このような数字が可能値の100%を超える場合を除く）。

【0049】

関連する：一方の存在、レベルおよび／または形態が他方のものと相關する場合、2つの事象または実体は、その用語が本明細書で使用されるように互いに「関連する」。例えば、特定の実体（例えば、ポリペプチド、遺伝子シグネチャー、代謝産物、微生物など）は、その存在、レベルおよび／または形態が（例えば、関連集団全体で）疾患、障害または症状の発生率および／またはそれらに対する易罹患性と相關する場合、特定の疾患、障害または症状に関連するとみなされる。いくつかの実施形態では、2つまたはそれを超える実体は、それらが互いに物理的に近接するおよび／または物理的に近接したままであるようにそれらが直接的または間接的に相互作用する場合、互いに物理的に「関連する」。いくつかの実施形態では、互いに物理的に関連する2つまたはそれを超える実体は、互いに共有結合的に連結する；いくつかの実施形態では、互いに物理的に関連する2つまたはそれを超える実体は、互いに共有結合的に連結していないが、例えば水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、磁力およびそれらの組み合わせによって非共有結合的に関連する。

10

【0050】

生物学的に活性：本明細書で使用される場合、目的の薬剤または実体によって達成される観察可能な生物学的效果または結果を指す。例えば、いくつかの実施形態では、特異的結合相互作用は、生物学的活性である。いくつかの実施形態では、生物学的経路または事象のモジュレーション（例えば、誘導、増強または阻害）は、生物学的活性である。いくつかの実施形態では、生物学的活性の存在または程度は、目的の生物学的経路または事象によって生産される直接産物または間接産物の検出を通じて評価される。

20

【0051】

併用療法：本明細書で使用される場合、用語「併用療法」は、被験体を2つまたはそれを超える治療レジメン（例えば、2つまたはそれを超える治療剤）に同時に曝露する状況を指す。いくつかの実施形態では、2つまたはそれを超えるレジメンは、同時投与され得る；いくつかの実施形態では、このようなレジメンは、逐次投与され得る（例えば、第1のレジメンのすべての「用量」は、第2のレジメンのいずれかの用量の投与の前に投与される）；いくつかの実施形態では、このような薬剤は、重複投与レジメンで投与される。いくつかの実施形態では、併用療法の「投与」は、組み合わせて他の薬剤またはモダリティを受けている被験体への1つまたはそれを超える薬剤またはモダリティの投与を伴い得る。明確性のために、併用療法は、個々の薬剤を単一組成物で一緒に（または必ずしも同時に）投与することを必要としないが、いくつかの実施形態では、2つまたはそれを超える薬剤またはその活性部分は、複合組成物でまたは複合化合物で一緒に（例えば、単一化学複合体または共有結合実体の一部として）投与され得る。

30

【0052】

比較可能：本明細書で使用される場合、用語「比較可能」は、観察される差異または類似性に基づいて結論が合理的に導かれ得ることを当業者が認識するように、互いに同一であり得ないがそれらの間の比較を可能にするほど十分に類似する2つまたはそれを超える薬剤、実体、状況、一連の条件などを指す。いくつかの実施形態では、比較可能な一連の条件、状況、個体または集団は、複数の実質的に同一の特徴および1つまたは少数の様々な特徴によって特徴付けられる。当業者は、任意の所与の状況において、2つまたはそれを超えるこのような薬剤、実体、状況、一連の条件などが比較可能であるとみなされるために必要な同一性の度合いを文脈から理解するであろう。例えば、当業者は、異なる一連の状況、個体または集団で得られた結果または観察された現象における差異が、変動する特徴のバリエーションによって引き起こされるかまたはそれを示すものであるという合理的な結論を支持するために十分な数および種類の実質的に同一の特徴によって特徴付けられる場合、一連の状況、個体または集団が互いに比較可能であることを認識するであろう。

40

50

【0053】

対応する：本明細書で使用される場合、適切な参照化合物または組成物との比較によって、化合物または組成物中の構造要素の位置／同一性を表す。例えば、いくつかの実施形態では、ポリマー中のモノマー残基（例えば、ポリペプチド中のアミノ酸残基またはポリヌクレオチド中の核酸残基）は、適切な参照ポリマー中の残基に「対応する」と特定され得る。例えば、当業者は、簡潔性のために、参照関連ポリペプチドに基づく標準的なナンバリングシステムを使用して、ポリペプチド中の残基を表記することが多く、例えば、190位の残基「に対応する」アミノ酸が、実際には特定のアミノ酸鎖の190番目のアミノ酸である必要はなく、参照ポリペプチドの190に見られる残基に対応することを認識するであろう；当業者は、「対応する」アミノ酸を同定する方法を容易に認識する。

10

【0054】

決定する：本明細書に記載される多くの方法論は、「決定する」工程を含む。本明細書を読んだ当業者は、このような「決定」が、例えば本明細書で明示的に言及される特定の技術を含む当業者に利用可能な様々な技術のいずれかを使用し得るか、またはその利用を通じて達成され得ることを認識するであろう。いくつかの実施形態では、決定は、物理的サンプルの操作を伴う。いくつかの実施形態では、決定は、例えば、関連分析を実施するようになされたコンピュータまたは他のプロセシングユニットを利用して、データまたは情報の検討および／または操作を伴う。いくつかの実施形態では、決定は、ソースから関連情報および／または材料を受け取ることを伴う。いくつかの実施形態では、決定は、サンプルまたは実体の1つまたはそれを超える特徴と、比較可能な参照とを比較することを伴う。

20

【0055】

診断情報：本明細書で使用される場合、「診断情報」または「診断において使用するための情報」は、患者が疾患、障害もしくは症状を有するかを決定すること、および／または疾患、障害もしくは症状を表現型カテゴリーに、もしくは疾患、障害もしくは症状の予後もしくは疾患、障害もしくは症状の処置（処置一般または任意の特定の処置のいずれか）に対する反応可能性に関する重要性を有する任意のカテゴリーに分類することにおいて有用な情報である。同様に、「診断」は、限定されないが、被験体が疾患、障害もしくは症状を有するもしくは発症する可能性があるか、被験体において現れる疾患、障害もしくは症状の状態、病期もしくは特徴、腫瘍の性質もしくは分類に関する情報、予後にに関する情報、および／または適切な処置の選択において有用な情報を含む任意のタイプの診断情報を提供することを指す。処置の選択は、特定の治療剤または他の処置モダリティ、例えば手術、放射線などの選択、治療を保留または送達するかに関する選択、投与レジメン（例えば、特定の治療剤または治療剤の組み合わせの1つまたはそれより多い用量の頻度またはレベル）に関する選択などを含み得る。

30

【0056】

剤形または単位剤形：当業者は、用語「剤形」が、被験体への投与のための活性剤（例えば、治療剤または診断剤）の物理的に別々の単位を指すために使用され得ることを認識するであろう。典型的には、このような各単位は、所定分量の活性剤を含有する。いくつかの実施形態では、このような分量は、関連集団に投与された場合に所望のまたは有益な転帰と相関すると決定された投与レジメン（すなわち、治療投与レジメン）にしたがって投与するために適切な単位投与量（またはその全画分）である。当業者は、特定の被験体に投与される治療用組成物または薬剤の総量が1人またはそれを超える主治医によって決定され、複数の剤形の投与を伴い得ることを認識する。

40

【0057】

投与レジメン：当業者は、用語「投与レジメン」が、被験体に個々に投与される一連の単位用量（典型的には、1つを超える）であって、典型的には期間によって分けられた一連の単位用量を指すために使用され得ることを認識するであろう。いくつかの実施形態では、所与の治療剤は、1つまたはそれより多い用量を伴い得る推奨投与レジメンを有する。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、それぞれが他の用量から時間的に分けられた

50

複数の用量を含む。いくつかの実施形態では、個々の用量は、同じ長さの期間によって互いに分けられている；いくつかの実施形態では、投与レジメンは、複数の用量と、個々の用量を分ける少なくとも2つの異なる期間とを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメン内のすべての用量は、同じ単位投与量のものである。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、第1の投与量による第1の投与と、続いて、第1の投与量とは異なる第2の投与量による1回またはそれを超えるさらなる投与とを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、第1の投与量による第1の投与と、続いて、第1の投与量と同じ第2の投与量による1回またはそれを超えるさらなる投与とを含む。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、関連集団全体に投与される場合に所望のまたは有益な転帰と相関する（すなわち、治療投与レジメンである）。

10

20

30

【0058】

断片：本明細書に記載される場合、材料または実体の「断片」は、全体の個別部分を含むが全体に見られる1つまたはそれを超える部分を欠く構造を有する。いくつかの実施形態では、断片は、このような個別部分からなる。いくつかの実施形態では、断片は、全体に見られる特徴的な構造要素または部分からなるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、ポリマー断片は、ポリマー全体に見られる少なくとも3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、55個、60個、65個、70個、75個、80個、85個、90個、95個、100個、110個、120個、130個、140個、150個、160個、170個、180個、190個、200個、210個、220個、230個、240個、250個、275個、300個、325個、350個、375個、400個、425個、450個、475個、500個またはそれを超えるモノマー単位（例えば、残基）を含むかまたはそれらからなる。いくつかの実施形態では、ポリマー断片は、ポリマー全体に見られるモノマー単位（例えば、残基）の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、25%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれよりも多くを含むかまたはそれらからなる。いくつかの実施形態では、全材料または実体は、全体の「親」と称され得る。

40

50

【0059】

機能的：本明細書で使用される場合、「機能的」生物学的分子は、それが特徴とする特性および／または活性を示す形態の生物学的分子である。生物学的分子は、2つの機能（すなわち、二機能性）または多くの機能（すなわち、多機能性）を有し得る。

【0060】

同一性：本明細書で使用される場合、用語「同一性」は、ポリマー分子間、例えば核酸分子（例えば、DNA分子および／またはRNA分子）間および／またはポリペプチド分子間の全体的な関連性を指す。いくつかの実施形態では、ポリマー分子は、それらの配列が少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%同一である場合、互いに「実質的に同一」であるとみなされる。例えば、2つの核酸またはポリペプチド配列の同一性パーセントの計算は、最適な比較目的のために2つの配列をアライメントすることによって実施され得る（例えば、最適アライメントのために第1および第2の配列の一方または両方において、ギャップを導入し得、比較目的のために、非同一配列を無視し得る）。特定の実施形態では、比較目的のためにアライメントされた配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%または実質的に100%である。次いで、対応する位置のヌクレオチドを比較する。第1の配列中の位置が、第2の配列中の対応する位置と同じ残基（例えば、ヌクレオチドまたはアミノ酸）によって占められる場合、分子は、その位置において同一である。2つの配列間の同一

性パーセントは、2つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮した、配列が共有する同一位置の数の関数である。配列の比較および2つの配列間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。例えば、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、ALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれているMeyers and Miller（CABIOS, 1989, 4: 11-17）のアルゴリズムを使用して決定され得る。いくつかの例示的な実施形態では、ALIGNプログラムを用いて行われた核酸配列比較は、PAM120重み付け残基表、12のギャップ長ペナルティおよび4のギャップペナルティを使用する。あるいは、2つのヌクレオチド配列間の同一性パーセントは、NWsgap dna.CMPマトリックスを使用した、GCGソフトウェアパッケージ中のGAPプログラムを使用して決定され得る。

10

【0061】

本明細書で使用される場合、「改善する」、「増加させる」または「減少させる」またはその文法的等価物は、ベースライン測定値、例えば、本明細書に記載される処置の開始前の同じ個体における測定値、または本明細書に記載される処置の非存在下の対照個体（または、複数の対照個体）における測定値と比べた値を示す。いくつかの実施形態では、「対照個体」は、処置されている個体と同じ形態の疾患または傷害を罹患している個体である。

【0062】

単離された：本明細書で使用される場合、（1）（天然および／または実験的環境にかかわらず）最初に生産された際にそれが関連していた成分の少なくとも一部から分離され、ならびに／または（2）人の手によって設計、生産、調製および／もしくは製造された物質および／または実体を指す。単離された物質および／または実体は、それらが最初に関連していた他の成分の約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%または約99%超から分離され得る。いくつかの実施形態では、単離された薬剤は、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%または約99%超純粹である。本明細書で使用される場合、物質は、他の成分を実質的に含まない場合には「純粹」である。いくつかの実施形態では、当業者によって理解されるように、特定の他の成分、例えば1つまたはそれを超える担体または賦形剤など（例えば、緩衝液、溶媒、水など）と組み合わされた後、物質は依然として、「単離された」または「純粹」とみなされ得る；このような実施形態では、物質の単離または純度のパーセントは、このような担体または賦形剤を含めずに計算される。一例を挙げれば、いくつかの実施形態では、天然に存在する生物学的ポリマー、例えばポリペプチドまたはポリヌクレオチドは、a) その起源または由來のおかげで、天然のそのネイティブな状態でそれに付随する成分の一部または全部に関連していない場合；b) それが、天然でそれを産生する種と同じ種の他のポリペプチドまたは核酸を実質的に含まない場合；c) 天然でそれを産生する種のものではない細胞もしくは他の発現系によって発現されるか、またはそれらに由来する成分に他の方法で関連している場合、「単離された」とみなされる。したがって、例えば、いくつかの実施形態では、化学的に合成されるか、または天然でそれを産生するものとは異なる細胞系において合成されるポリペプチドは、「単離された」ポリペプチドであるとみなされる。あるいはまたは加えて、いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える精製技術に供されたポリペプチドは、a) 天然でそれが関連している；および／またはb) 最初に生産された際にそれが関連していた他の成分から分離されている限り、「単離された」ポリペプチドであるとみなされ得る。

20

【0063】

患者：本明細書で使用される場合、用語「患者」は、例えば実験的、診断的、予防的、美容的および／または治療的目的で、提供される組成物が投与されるまたは投与され得る任意の生物を指す。典型的な患者としては、動物（例えば、哺乳動物、例えばマウス、ラット

30

40

50

ト、ウサギ、非ヒト靈長類および／またはヒト)が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、患者は、1つまたはそれを超える障害または症状を患っているかまたはそれらに易罹患性である。いくつかの実施形態では、患者は、障害または症状の1つまたはそれを超える症候を示す。いくつかの実施形態では、患者は、1つまたはそれを超える障害または症状と診断されている。いくつかの実施形態では、障害または症状は、癌または1つもしくはそれを超える腫瘍の存在であるかまたはそれらを含む。いくつかの実施形態では、患者は、疾患、障害または症状を診断および／または処置するための特定の治療を受けていた。

【0064】

ペプチド：本明細書で使用される場合、用語「ペプチド」は、典型的には比較的短い、例えば約100アミノ酸未満、約50アミノ酸未満、約40アミノ酸未満、約30アミノ酸未満、約25アミノ酸未満、約20アミノ酸未満、約15アミノ酸未満または10アミノ酸未満の長さを有するポリペプチドを指す。

【0065】

医薬組成物：本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、1つまたはそれを超える薬学的に許容され得る担体と一緒に活性剤が製剤化された組成物を指す。いくつかの実施形態では、活性剤は、関連集団に投与された場合に所定の治療効果を達成する統計的に有意な確率を示す治療レジメンで、投与に適切な単位投与量で存在する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、以下：経口投与、例えば水薬（水性または非水性液剤または懸濁剤）、錠剤、例えば顆粒剤、舌下および全身吸収を目的とするもの、ボーラス剤、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤；例えば皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射による非経口投与、例えば滅菌液剤もしくは懸濁剤または徐放性製剤として；局所適用、例えば皮膚、肺または口腔に適用されるクリーム剤、軟膏剤または制御放出パッチ剤またはスプレー剤として；腔内または直腸内、例えばペッサリー、クリーム剤またはフォーム剤として；舌下；眼に；経皮；または鼻に、肺におよび他の経粘膜表面へのために適合されたものを含む固体または液体形態で、投与のために特別に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ヒト被験体への投与を目的とし、それに適切である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は滅菌されており、実質的にパイロジエンフリーである。

【0066】

薬学的に許容され得る：本明細書で使用される場合、本明細書に開示される組成物を製剤化するために使用される担体、希釈剤または賦形剤に適用される用語「薬学的に許容され得る」は、担体、希釈剤または賦形剤が組成物の他の成分と適合性でなければならず、そのレシピエントに有害ではないことを意味する。

【0067】

薬学的に許容され得る担体：本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容され得る担体」は、ある器官または体の一部から別の器官または体の一部に対象化合物を運搬または輸送するのに関与する薬学的に許容され得る材料、組成物またはビヒクル、例えば液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤または溶媒封入材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者を害するものではないという意味で、「許容され得るもの」でなければならない。薬学的に許容され得る担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；でんぷん、例えばコーンスターチおよびポテトスター；セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガカント粉；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオバターおよび座薬用ワックス；油、例えば落花生油、綿実油、ベニバナ油、胡麻油、オリーブオイル、コーン油および大豆油；グリコール、例えばプロピレン glycole；ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレン glycole；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジエンフリー水、等張生理食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；

10

20

30

40

50

pH緩衝液；ポリエステル、ポリカーボネートおよび／またはポリ無水物；ならびに医薬製剤に用いられる他の非毒性適合性物質が挙げられる。

【0068】

ポリペプチド：本明細書で使用される場合、アミノ酸の任意のポリマー鎖を指す。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然に存在するアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然に存在しないアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、それが人の手による活動によって設計および／または生産されたという点で操作されたアミノ酸配列を有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然アミノ酸、非天然アミノ酸またはその両方を含み得るかまたはそれからなり得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、天然アミノ酸のみまたは非天然アミノ酸のみを含み得るかまたはそれからなり得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、D-アミノ酸、L-アミノ酸またはその両方を含み得る。いくつかの態様では、ポリペプチドは、D-アミノ酸のみを含み得る。いくつかの態様では、ポリペプチドは、L-アミノ酸のみを含み得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ポリペプチドのN末端において、ポリペプチドのC末端において、またはそれらの任意の組み合わせで、1つまたはそれを超えるペンドント基または他の改変、例えば1つまたはそれを超えるアミノ酸側鎖の改変または付加を含み得る。いくつかの実施形態では、このようなペンドント基または改変は、アセチル化、アミド化、脂質化、メチル化、ペグ化など（それらの組み合わせを含む）からなる群より選択され得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは環状であり得、および／または環状部分を含み得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは環状ではなく、および／またはいかなる環状部分も含まない。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは線状である。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ステープルポリペプチドであり得るかまたはそれを含み得る。いくつかの実施形態では、用語「ポリペプチド」は、参照ポリペプチド、活性または構造の名称に追加され得る；このような場合、それは、関連活性または構造を共有するポリペプチドであって、したがって、同じクラスまたはファミリーのポリペプチドのメンバーであるとみなされ得るポリペプチドを指すために本明細書で使用される。このような各クラスについて、本明細書は、そのアミノ酸配列および／または機能が公知の例示的なポリペプチドを提供し、および／または当業者は、それを把握するであろう；いくつかの実施形態では、このような例示的なポリペプチドは、ポリペプチドクラスまたはファミリーの参照ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ポリペプチドクラスまたはファミリーのメンバーは、前記クラスの参照ポリペプチドと（いくつかの実施形態では、前記クラス内のすべてのポリペプチドと）有意な配列相同性もしくは同一性を示し、共通の配列モチーフ（例えば、特徴的配列エレメント）を共有し、および／または（いくつかの実施形態では、比較可能なレベルで、および／または指定範囲内で）共通の活性を共有する。例えば、いくつかの実施形態では、メンバーポリペプチドは、少なくとも約30～40%、多くの場合には約50%超、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%もしくはそれを超える参照ポリペプチドとの配列相同性または同一性の全体的な度合いを示し、ならびに／または多くの場合には90%超もしくはさらに95%、96%、97%、98%もしくは99%の非常に高い配列同一性を示す少なくとも1つの領域（例えば、いくつかの実施形態では、特徴的な配列エレメントであり得るかまたはそれを含み得る保存領域）を含む。このような保存領域は、通常、少なくとも3～4個、多くの場合には最大20個またはそれを超えるアミノ酸を包含する；いくつかの実施形態では、保存領域は、少なくとも2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個またはそれを超える連続アミノ酸の少なくとも1つのストレッチを包含する。いくつかの実施形態では、有用なポリペプチドは、親ポリペプチドの断片を含み得るかまたはそれからなり得る。いくつかの実施形態では、有用なポリペプチドは、目的のポリペプチドがその親ポリペプチドの誘導体であるように、それぞれが同じ親ポリペプチドに見られる複数の断片であって、互いに対して、目的のポリペプチドに見られるものとは異なる空間配置にある複数の断片（例えば、親で直接連結され

10

20

30

40

50

ている断片は、目的のポリペプチドでは空間的に分離され得るかもしくは逆もまた同様であり、および／または断片は、目的のポリペプチドでは親とは異なる順序で存在し得る)を含み得るかまたはそれからなり得る。

【 0 0 6 9 】

予防するまたは予防：本明細書で使用される場合、用語「予防する」または「予防」は、特定の疾患、障害または症状の1つまたはそれを超える症候の発症の遅延、ならびに／またはその頻度および／または重症度の減少を指す。いくつかの実施形態では、特定の疾患、障害または症状に易罹患性の集団において、前記疾患、障害または症状の1つまたはそれを超える症候の発症、頻度および／または強度の統計的に有意な減少が観察される場合に、薬剤が前記疾患、障害または症状を「予防する」とみなされるように、予防は、集団に基づいて評価される。疾患、障害または症状の発症が所定の期間遅延した場合、予防が完了したとみなされ得る。

10

【 0 0 7 0 】

予後および予測情報：本明細書で使用される場合、用語「予後情報」および「予測情報」は、処置の非存在下または存在下のいずれかにおける疾患または症状の経過の任意の態様を示すために使用され得る任意の情報を指すために使用される。このような情報としては、限定されないが、患者の平均寿命、患者が所与の期間（例えば、6カ月間、1年間、5年間など）生存する可能性、患者が疾患を治癒する可能性、患者の疾患が特定の治療に反応する可能性（反応は、様々な方法のいずれかで定義され得る）が挙げられ得る。予後および予測情報は、診断情報の広いカテゴリー内に含まれる。

20

【 0 0 7 1 】

タンパク質：本明細書で使用される場合、用語「タンパク質」は、ポリペプチド（すなわち、ペプチド結合によって互いに連結された一連の少なくとも2個のアミノ酸）を指す。タンパク質は、アミノ酸以外の部分を含み得（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカンなどであり得）、および／または他の方法でプロセシングもしくは改変され得る。当業者は、「タンパク質」が、（シグナル配列の有無にかかわらず）細胞によって産生されるような完全ポリペプチド鎖であり得るか、またはその特徴的部分であり得ることを認識するであろう。当業者は、タンパク質が、例えば1つまたはそれを超えるジスルフィド結合によって連結されまたは他の手段によって会合された1つを超えるポリペプチド鎖を含み得ることもあることを認識するであろう。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸またはその両方を含有し得、当技術分野で公知の任意の様々なアミノ酸改変または類似体のいずれかを含有し得る。有用な改変としては、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化などが挙げられる。いくつかの実施形態では、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、合成アミノ酸およびそれらの組み合わせを含み得る。用語「ペプチド」は、一般に、約100アミノ酸未満、約50アミノ酸未満、20アミノ酸未満または10アミノ酸未満の長さを有するポリペプチドを指すために使用される。いくつかの実施形態では、タンパク質は、抗体、抗体断片、その生物学的に活性な部分および／またはその特徴的部分である。

30

【 0 0 7 2 】

参照：本明細書で使用される場合、用語「参照」は、それに対して比較が実施される標準または対照を指す。例えば、いくつかの実施形態では、目的の薬剤、動物、個体、集団、サンプル、配列または値は、参照または対照薬剤、動物、個体、集団、サンプル、配列または値と比較される。いくつかの実施形態では、参照または対照は、目的の試験または決定と実質的に同時に試験および／または決定される。いくつかの実施形態では、参照または対照は、場合により有形的表現媒体で具体化された歴史的参照または対照である。典型的には、当業者によって理解されるように、参照または対照は、評価中のものと比較可能な条件または状況下で決定または特性評価される。当業者は、特定の可能な参照または対照への依存および／またはそれとの比較を正当化するために、十分な類似性が存在するときを認識するであろう。

40

【 0 0 7 3 】

50

反応：本明細書で使用される場合、処置に対する反応は、被験体の症状の任意の有益な変化であって、処置の結果として生じるかまたは処置と相關する変化を指し得る。このような変化としては、症状の安定化（例えば、処置の非存在下で起こるであろう悪化の予防）、症状の症候の改善、および／または症状の治癒可能性の向上などが挙げられ得る。それは、被験体の反応または腫瘍の反応を指し得る。腫瘍または被験体の反応は、臨床基準および客観的基準を含む多種多様な基準にしたがって測定され得る。反応を評価するための技術としては、限定されないが、臨床検査、陽電子放出断層撮影、胸部X線CTスキャン、MR1、超音波、内視鏡検査、腹腔鏡検査、被験体から得られたサンプル中の腫瘍マーカーの存在もしくはレベル、細胞学および／または組織学が挙げられる。これらの技術の多くは、腫瘍のサイズを決定すること、または総腫瘍量を他の方法で決定することを試みる。処置に対する反応を評価するための方法およびガイドラインは、Therasseら、“New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors”, European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92(3) : 205-216において議論されている。腫瘍および／または患者の群を比較する場合、反応率を決定するための同じまたは比較可能な基準に基づいて、比較すべき群を評価するという条件で、正確な反応基準は、任意の適切な方法で選択され得る。当業者は、適切な基準を選択することができるであろう。

10

20

30

40

【0074】

サンプル：本明細書で使用される場合、用語「サンプル」は、本明細書に記載されるよう、目的の供給源から得られるかまたはそれに由来する生物学的サンプルを指す。いくつかの実施形態では、目的の供給源は、生物、例えば微生物、植物、動物またはヒトを含む。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、生物学的組織または体液を含む。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、骨髓；血液；血液細胞；腹水；組織または細針生検サンプル；細胞含有体液；遊離浮遊核酸；喀痰；唾液；尿；脳脊髄液、腹腔液；胸水；糞便；リンパ；婦人科学的体液；皮膚スワブ；膣スワブ；口腔スワブ；鼻スワブ；洗浄物または洗浄液、例えば管洗浄液または気管支肺胞洗浄液；吸引物；剥離物；骨髓標本；組織生検標本；手術標本；他の体液、分泌物および／もしくは排泄物；ならびに／またはそれらに由来する細胞を含み得る。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、個体から、例えばヒトまたは動物被験体から得られる細胞を含む。いくつかの実施形態では、得られた細胞は、サンプルが得られた個体由来の細胞であるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態では、サンプルは、任意の適切な手段によって、目的の供給源から直接得られる「一次サンプル」である。例えば、いくつかの実施形態では、一次生物学的サンプルは、生検（例えば、細針吸引または組織生検）、手術、体液（例えば、血液、リンパ、糞便）の収集からなる群より選択される方法によって得られる。いくつかの実施形態では、文脈上明確であるように、用語「サンプル」は、一次サンプルを処理することによって（例えば、その1つまたはそれを超える成分を除去することによって、および／またはそれに1つまたはそれを超える薬剤を添加することによって）得られる調製物を指す。例えば、半透膜を使用したろ過。このような「処理サンプル」は、例えば、サンプルから抽出されるか、または一次サンプルをmRNAの増幅もしくは逆転写、特定の成分の単離および／もしくは精製などの技術に供することによって得られる核酸またはポリペプチドを含み得る。

50

【0075】

被験体：本明細書で使用される場合、用語「被験体」は、生物、例えば哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト哺乳動物、非ヒト靈長類、靈長類、実験動物、マウス、ラット、ハムスター、スナネズミ、ネコ、イヌ）を指す。いくつかの実施形態では、ヒト被験体は、成人、青年または小児被験体である。いくつかの実施形態では、被験体は、疾患、障害または症

50

状、例えば本明細書で提供されるように処置され得る疾患、障害または症状、例えば本明細書に列挙される癌または腫瘍を患っている。いくつかの実施形態では、被験体は、疾患、障害または症状に易罹患性である；いくつかの実施形態では、易罹患性被験体は、疾患、障害または症状を発症する素因があり、および／または（参照被験体または集団において観察される平均リスクと比較して）増加したそのリスクを示す。いくつかの実施形態では、被験体は、疾患、障害または症状の1つまたはそれを超える症候を示す。いくつかの実施形態では、被験体は、疾患、障害または症状の特定の症候（例えば、疾患の臨床的発現）または特徴を示さない。いくつかの実施形態では、被験体は、疾患、障害または症状のいかなる症候または特徴も示さない。いくつかの実施形態では、被験体は、患者である。いくつかの実施形態では、被験体は、診断および／または治療が施行されるおよび／または施行された個体である。

10

【0076】

実質的に：本明細書で使用される場合、用語「実質的に」は、目的の特徴または特性の全体的またはほぼ全体的な程度または度合いを示す定性的条件を指す。生物学的分野の当業者は、生物学的および化学的現象が完了に至り、および／または完全に進行し、または絶対的な結果を達成もしくは回避することがほとんどないことを理解するであろう。したがって、用語「実質的に」は、多くの生物学的および化学的現象に固有の完全性の潜在的な欠如をとらえるために本明細書で使用される。

20

【0077】

易罹患性：疾患、障害または症状（例えば、インフルエンザ）に「易罹患性の」個体は、疾患、障害または症状を発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、疾患、障害または症状に易罹患性の個体は、疾患、障害または症状のいかなる症候も示さない。いくつかの実施形態では、疾患、障害または症状に易罹患性の個体は、疾患、障害および／または症状と診断されていない。いくつかの実施形態では、疾患、障害または症状に易罹患性の個体は、疾患、障害または症状の発症に関連する条件に曝露された個体である。いくつかの実施形態では、疾患、障害および／または症状を発症するリスクは、集団ベースのリスク（例えば、疾患、障害または症状を患っている個体の家族の一員）である。

20

【0078】

症候が軽減される：本発明によれば、規模（例えば、強度、重症度など）および／または頻度の点で、特定の疾患、障害または症状の1つまたはそれを超える症候が軽減される場合、「症候が軽減される」。明確性のために、特定の症候の発症の遅延は、その症候の頻度を軽減する一形態とみなされる。

30

【0079】

治療レジメン：その用語が本明細書で使用される場合、「治療レジメン」は、関連集団全体へのその投与が所望のまたは有益な治療転帰と相関し得る投与レジメンを指す。

【0080】

治療剤：本明細書で使用される場合、用語「治療剤」は、一般に、被験体に投与された場合に所望の効果（例えば、所望の生物学的、臨床的または薬理学的效果）を誘発する任意の薬剤を指す。いくつかの実施形態では、薬剤は、それが適切な集団全体で統計的に有意な効果を示す場合、治療剤であるとみなされる。いくつかの実施形態では、適切な集団は、疾患、障害または症状を患っているおよび／またはそれに易罹患性の被験体の集団である。いくつかの実施形態では、適切な集団は、モデル生物の集団である。いくつかの実施形態では、適切な集団は、1つまたはそれを超える基準、例えば年齢群、性別、遺伝的背景、既存の臨床症状、治療への過去の曝露によって定義され得る。いくつかの実施形態では、治療剤は、有効量で被験体に投与された場合に、被験体における疾患、障害および／または症状の1つまたはそれを超える症候または特徴を緩和し、改善し、軽減し、阻害し、予防し、その発症を遅延し、その重症度を減少させ、および／またはその発生率を減少させる物質である。いくつかの実施形態では、「治療剤」は、それがヒトへの投与のために市販され得る前に、政府機関によって承認されているかまたは承認されることを必要とする薬剤である。いくつかの実施形態では、「治療剤」は、ヒトへの投与のために医療処

40

50

方が必要な薬剤である。

【0081】

治療有効量：本明細書で使用される場合、それが投与される目的である所望の効果をもたらす量を意味する。いくつかの実施形態では、この用語は、治療投与レジメンにしたがって疾患、障害および／または症状を患っているかまたはそれに易罹患性の集団に投与された場合に、疾患、障害および／または症状を処置するために十分な量を指す。いくつかの実施形態では、治療有効量は、疾患、障害および／または症状の1つまたはそれを超える症候の発生率および／もしくは重症度を減少させ、ならびに／またはその発症を遅延するものである。当業者は、用語「治療有効量」が、実際には、特定の個体において処置の成功が達成されることを必要としないことを認識するであろう。むしろ、治療有効量は、このような処置を必要とする患者に投与された場合に、有意な数の被験体において特定の所望の薬理学的反応を提供する量であり得る。いくつかの実施形態では、治療有効量への言及は、1つまたはそれを超える特定の組織（例えば、疾患、障害または症状に罹患している組織）または体液（例えば、血液、唾液、血清、汗、涙、尿など）において測定される量への言及であり得る。当業者は、いくつかの実施形態では、治療有効量の特定の薬剤または治療が単回用量で製剤化および／または投与され得ることを認識するであろう。いくつかの実施形態では、治療的に有効な薬剤は、例えば投与レジメンの一部として、複数の用量で製剤化および／または投与され得る。

10

【0082】

処置：本明細書で使用される場合、用語「処置」（また「処置する」または「処置すること」）は、特定の疾患、障害および／または症状の1つまたはそれを超える症候、特徴および／または原因を部分的または完全に緩和し、改善し、軽減し、阻害し、その発症を遅延し、その重症度を減少させ、および／またはその発生率を減少させる治療の任意の施行を指す。いくつかの実施形態では、このような処置は、関連疾患、障害および／もしくは症状の兆候を示さない被験体、ならびに／または疾患、障害および／もしくは症状の初期兆候のみを示す被験体のものであり得る。あるいはまたは加えて、このような処置は、関連疾患、障害および／または症状の1つまたはそれを超える確立された兆候を示す被験体のものであり得る。いくつかの実施形態では、処置は、関連疾患、障害および／または症状を患っていると診断された被験体のものであり得る。いくつかの実施形態では、処置は、関連疾患、障害および／または症状の発症リスクの増加と統計的に相關する1つまたはそれを超える易罹患性因子を有することが公知の被験体のものであり得る。

20

【0083】

単位用量：本明細書で使用される場合、表現「単位用量」は、単回用量として、および／または物理的に別々の単位の医薬組成物で投与される量を指す。多くの実施形態では、単位用量は、所定分量の活性剤を含有する。いくつかの実施形態では、単位用量は、全単回用量の薬剤を含有する。いくつかの実施形態では、総単回用量を達成するために、1つを超える単位用量が投与される。いくつかの実施形態では、目的の効果を達成するために、複数の単位用量の投与が必要であるかまたは必要であると予想される。単位用量は、例えば、所定分量の1つまたはそれを超える治療剤などを含有する一定体積の液体（例えば、許容され得る担体）、所定量の固体形態の1つまたはそれを超える治療剤、所定量の1つまたはそれを超える治療剤を含有する徐放性製剤または薬物送達デバイスであり得る。単位用量は、治療剤に加えて様々な成分のいずれかを含む製剤中に存在し得ることが認識されよう。例えば、許容され得る担体（例えば、薬学的に許容され得る担体）、希釈剤、安定剤、緩衝液、保存剤などは、下記のように含められ得る。多くの実施形態では、適切な総1日投与量の特定の治療剤は、一部または複数の単位用量を含み得、例えば健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定され得ることが当業者によって認識されよう。いくつかの実施形態では、任意の特定の被験体または生物のための具体的な有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；用いられる特定の活性化合物の活性；用いられる特定の組成物；被験体の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および食事；投与時間、および用いられる特定の活性化合物の排出速度；処置の期間；用いられる特定の化合物と組

30

40

50

み合わせてまたは同時に使用される薬物および／またはさらなる治療、ならびに医学分野で周知の類似要因を含む様々な要因に依存し得る。

【0084】

ワクチン接種：本明細書で使用される場合、用語「ワクチン接種」は、例えば疾患原因因子に対する免疫反応を生じさせることを目的とする組成物の投与を指す。本発明のために、ワクチン接種は、疾患原因因子への曝露前、曝露中および／または曝露後に、特定の実施形態では、疾患原因因子への曝露前、曝露中および／または曝露直後に投与され得る。いくつかの実施形態では、ワクチン接種は、適切な時間間隔によるワクチン接種組成物の複数回投与を含む。

【0085】

発明の詳細な説明

本出願は、HSV-2に対する免疫原性組成物と、抗ウイルス療法とを含む併用療法を記載する。HSV-2は、性器ヘルペスのより一般的な原因であり、世界中で5億人近くの罹患者がいる最も一般的な性感染病の1つである。米国では、血清学的研究による感染の証拠は、14～49歳の6人中1人に存在する。女性は男性よりも多く感染しており、米国では、女性の5人中1人が感染の証拠を有する。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)を有する人々および商業的セックスワーカーなどの特定のグループは、60%～95%の範囲の高い感染率を有する(Kimberlin & Rouse, New Engl J Med. (2004) 350: 1970-7; Guptaら、Lancet. (2007) 370: 2127-37)。

【0086】

HSV-2感染は、部分的にはヘルペス病変（これは、性器上皮の破損をもたらし得る）の存在に起因して、HIV感染獲得リスクの3倍の増加に関連し、世界中のAIDS流行に大きく寄与していると考えられる(Corey, J Infect Dis. (2007) 195: 1242-4; Freemanら、AIDS (2006) 20: 73-83）。おそらくは、症候および兆候が軽度および非定型であるので、ほとんどのHSV-2血清陽性者は自身の感染状態を認識しておらず、この認識の欠如は、易罹患性集団におけるHSV-2感染の継続的拡散に寄与する。

【0087】

認識された性器ヘルペスを有する者では、この疾患は、感染部位、通常は肛門性器領域（ボクサーショーツによってカバーされる領域と定義される）における小胞の発達を特徴とする。小胞は数日間持続し、潰瘍に進展し、これは最終的には痴皮となり、そして治癒する。初期臨床徵候は、感染獲得の約4日後に起こり、一次発生または感染と称される（または、単純ヘルペス1型[HSV-1]血清陽性の患者におけるHSV-2の初回エピソードでは非一次初期）。抗ウイルス療法の非存在下では、病変は、1～3週間で消散する。ウイルスは、逆行的に遊走して感覚神経節に潜伏する。様々な間隔で、ウイルスが順行的に皮膚または粘膜表面に移動すると、再発（二次発生または感染）が起こる。一次感染後の最初の1年間に、治療の非存在下における再発率の中央値は年4回であり、患者の20%が10回を超える再発を経験する(Benedettiら、Ann Intern Med (1994) 121: 847-54)。

【0088】

HSV-2感染は、ウイルスを排出している感染者の粘膜との接触によって伝染する。臨床活動性再発（性器潰瘍の存在）中、HSV-2は、潰瘍ならびに周辺皮膚および粘膜において頻繁に検出され得る。しかしながら、無症候期間中、感染者の肛門性器領域からのHSV-2の排出は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって、日数の約10%～13%（無症候性排出）で検出され得る(Fifeら、Mayo Clin Proc. (2006) 81: 1321-7; Martensら、Infect Obstet Gynecol (2009) 105376)。ほとんどの伝染は、このような無症候性排出期間中に起こる。伝染はまた、出産時に妊娠中の母親から乳児に起こり、永続的な神経損傷または乳児の死亡につながる重症型の播種性感染症がもたらされる(Whitley

10

20

30

40

50

, Curr Opin Infect Dis. (2004) 17 : 243 - 6).

【0089】

これらの適応症では、アシクロビル、バラシクロビルまたはファムシクロビルが有効であり得る。治療期間中、HSV-2の臨床排出および無症候性排出は両方とも減少するが排除されない(Waldら、Ann Intern Med. (1996) 124 : 8 - 15; Guptaら、J Infect Dis. (2004) 190 : 1374 - 81; Fifeら、Mayo Clin Proc. (2006) 81 : 1321 - 7; Martensら、Infect Dis Obstet Gynecol (2009) 105376; Johnstonら、Lancet. (2012) 379 : 641 - 7)。しかしながら、臨床試験では、バラシクロビルは、感染者から非感染パートナーへのHSV-2伝染を48%しか減少させなかつた(Coreyら、J Infect Dis. (2007) 195 : 1242 - 4)。抗ウイルス療法の限界としては、毎日処置の必要性、ウイルス排出または臨床疾患のブレイクスルーにつながるコンプライアンスの潜在的な不完全性、臨床再発の完全抑制の不可能性、および感染伝染の限定的な予防が挙げられる。その結果として、HSV-2による感染の予防または処置のいずれかのための有効なワクチンを開発する多くの試みがあったが(Stanberryら、N Engl J Med. (2002) 347 : 1652 - 61; de Bruynら、Vaccine. (2006) 24 : 914 - 20)、現在利用可能なものはない。したがって、ヘルペス疾患から保護するためには、ヘルペスウイルスワクチン発見のための新たな改善された方法論が必要である。

10

20

30

40

50

【0090】

免疫原性組成物

抗ウイルス療法と組み合わせて使用するための免疫原性組成物は、表1からの配列もしくはその免疫原性断片を含むポリペプチド、または表1からの配列もしくはその免疫原性断片を含む少なくとも2つのポリペプチドの組み合わせを含み得る。特定の実施形態では、免疫原性組成物のポリペプチドは、配列番号1～26、135、136、138および139の少なくとも1つの全配列を含む、または配列番号1～26、135、136、138および139のいずれか1つの全配列からなる。免疫原性組成物は、表1もしくは表2からの配列もしくはその免疫原性断片を含むポリペプチド、または表1もしくは表2からの配列もしくはその免疫原性断片を含む少なくとも2つのポリペプチドの組み合わせを含み得る。特定の実施形態では、免疫原性組成物のポリペプチドは、配列番号1～38、135、136、138および139のいずれか1つの全配列を含む、または配列番号1～38、135、136、138および139のいずれか1つの全配列からなる。表1または表2におけるポリペプチドは、示される配列番号39～46および117～134、137、140および141ならびに/またはwww.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez上で公的に入手可能なcDNA配列によってコードされ得る。cDNAおよびタンパク質配列は、HG52、333、およびG株を含むHSV-2の任意の公知の株からも得ることができる。したがって、cDNA配列は、NC_001798.1のゲノム配列からの遺伝子名またはタンパク質名によりアクセスすることができ、NC_001798.1に開示されている配列に対して約97%保存され得る。本明細書に記載されるとおり、ポリペプチドは、タンパク質名、配列番号、および/またはタンパク質をコードする遺伝子の名称で呼ぶことができる。

【0091】

ポリペプチドは、様々な発現系中で調製することができる。適切な発現系には、大腸菌、およびバキュロウイルスベースの発現系（例えば、昆虫細胞における）が含まれる。大腸菌を使用して調製されたポリペプチドは、典型的には、完全長であり、グリコシル化されていないが、切断型変異体を調製することができる。特定の実施形態では、これらの切断型変異体は、シグナルドメインの全部または一部を保持する。バキュロウイルス系を使用して調製されたポリペプチドは、典型的には、N末端シグナル配列を欠くが、完全または部分的にグリコシル化されている。

【0092】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、非哺乳動物細胞系中で調製される。外因性シグナル配列が使用される場合、ポリペプチドは、外因性シグナル配列に対応するN末端における1つまたはそれを超えるアミノ酸を含有し得る。昆虫発現系中で一般に使用される外因性シグナル配列は、ミツバチメリチンシグナル配列である。他の実施形態では、ポリペプチドは、切断されたシグナル配列に対応する1つまたはそれを超えるアミノ酸を含有し得る。例示的なポリペプチドは、ポリペプチドを調製するために使用される系に応じてインタクトのままのまたは切断された哺乳動物シグナル配列からの1つまたはそれを超えるアミノ酸を含有し得る。

【表1-1】

10

表1. 免疫原性組成物のためのHSV-2抗原

タンパク質 配列番号	DNA 配列番号	遺伝子または構築物 の名称 タンパク質の名称	GeneID番号	GenBankアクセッション番 号
1	39	RS1 <i>ICP4</i>	1487291 (HSV-2ゲノム中で重複: 1487290も同様)	NP_044530.1 (HSV-2ゲノム中で重複: NP_044544.1も同様)
2	117	RS1.2 <i>ICP4内部断片</i> (<i>ICP4.2</i>)	1487291	NP_044530.1 RS1.2は、RS1配列の内部断片 のアミノ酸配列に対応する
3	118	UL1 細胞質gL2	1487292	NP_044470.1
4	40	US6ΔTMR gD2内部欠失 (<i>gD2-TMR</i>)	1487358	NP_044536.1 US6ΔTMRは、アミノ酸 340-363の欠失を有するgD2 に対応する
5		US6 gD2	1487358	NP_044536.1
6	41	RL1 <i>ICP34.5</i>	1487287	NP_044529.1
7	42	RL2 <i>ICP0</i>	1487289	NP_044528.2
8	121	RS1.1 <i>ICP4内部断片</i>	1487291	NP_044530.1 RS1.1は、RS1の残基1-400に 対応する

20

30

40

50

【表1-2】

タンパク質 配列番号	DNA 配列番号	遺伝子または構築物 の名称 タンパク質の名称	GeneID番号	GenBankアクセッション番 号
9	122	RS1.3.1 <i>ICP4内部断片</i>	1487291	NP_044530.1 RS1.3.1は、RS1の残基 750-1024に対応する
10	123	RS1.3.2 <i>ICP4内部断片</i>	1487291	NP_044530.1 RS1.3.2は、RS1の残基 1008-1319に対応する
11	124	RS1.3 <i>ICP4内部断片</i>	1487291	NP_044530.1 RS1.3は、RS1の残基750-1319 に対応する
12	125	RS1.4 <i>ICP4内部断片</i>	1487291	NP_044530.1 RS1.4は、RS1の残基340-883 に対応する
13	126	RS1.5 <i>ICP4内部断片</i>	1487291	NP_044530.1 RS1.5は、RS1の残基775-1318 に対応する
14	127	RS1.6 <i>ICP4内部断片</i>	1487291	NP_044530.1 RS1.6は、RS1の残基210-1318 に対応する
15	128	RS1.7 <i>ICP4内部断片</i>	1487291	NP_044530.1 RS1.7は、RS1の残基391-544 の欠失を有する
16	129	RS1.8		NP_044530.1

10

20

30

40

50

【表1-3】

タンパク質 配列番号	DNA 配列番号	遺伝子または構築物 の名称 タンパク質の名称	GeneID番号	GenBankアクセスション番 号
		<i>ICP4</i> 内部断片	1487291	RS1.8は、RS1の残基786-868 の欠失を有する
17		UL2 v. 1 ウラシルDNAグリコシ ラーゼ	1487303	NP_044471.2
135		UL2 v. 2 ウラシルDNAグリコシ ラーゼ	1487303	NP_044471.2
18		UL11 ミリスチル化テグメ ントタンパク質	1487294	NP_044480.1
19	119	UL1s v. 1 分泌gL2	1487292	NP_044470.1
136	137	UL1s v. 2 分泌gL2	1487292	NP_044470.1
20		UL19a VP5	1487302	NP_044488.1
21	120	UL19ΔTEV VP5	1487302	NP_044488.1
22		UL36 <i>ICP1/2</i>	1487322	NP_044506.1
23	43	UL36.3.4.1	1487322	NP_044506.1

10

20

30

40

50

【表1-4】

タンパク質 配列番号	DNA 配列番号	遺伝子または構築物 の名称 タンパク質の名称	GeneID番号	GenBankアクセスション番号
		<i>IOP1/2内部断片</i>		UL 36. 3. 4. 1は、UL36の残基1318-2280に対応する
24	44	UL36. 4. 2. 5 <i>IOP1/2内部断片</i>	1487322	NP_044506. 1 UL 36. 4. 2. 5は、UL36の残基2253-3122に対応する
25		UL40 リボヌクレオシドレダクターゼ	1487327	NP_044510. 1
26	45	US12 <i>IOP47</i>	1487353	NP_044543. 1
138	140	RS1. 9 <i>IOP4内部断片</i>	1487291	NP_044530. 1 RS1. 9は、RS1の残基391-544および786-821の欠失を有する
139	141	RS1. 10 <i>IOP4内部断片</i>	1487291	NP_044530. 1 RS1. 10は、RS1の残基391-508および786-821の欠失を有する

10

20

30

40

50

【表2 - 1】

表2. 免疫原性組成物のためのさらなるHSV-2抗原

タンパク質 配列番号	DNA 配列番号	遺伝子または構築物 の名称 タンパク質の名称	GeneID番号	GenBankアクセッション番号
27	134	UL10 <i>gM2</i>	1487293	NP_044479. 1
28		UL15 <i>DNA切断/パッケージ ングタンパク質</i>	1487298	NP_044484. 1
29		UL26. 5 <i>ICP35</i>	1487311	NP_044496. 1
30		UL30 <i>DNA指向性ポリメラ ーゼ</i>	1487316	NP_044500. 1
31		UL5 <i>DNAヘリカーゼ/プラ イマーゼ複合体</i>	1487338	NP_044474. 1
32		UL8 <i>DNAヘリカーゼ/プラ イマーゼ複合体</i>	1487348	NP_044477. 1
33		UL15. 5 未知	1487298	NP_044484. 1 UL15. 5は、UL15の選択的翻訳物 である
34		UL32	1487318	NP_044502. 1

10

20

30

40

50

タンパク質 配列番号	DNA 配列番号	遺伝子または構築物 の名称 タンパク質の名称	GeneID番号	GenBankアクセスション番号
		切断/パッケージン グタンパク質		
35		UL36. 4. 2 <i>ICP1/2断片</i>	1487322	NP_044506.1
36		UL54 <i>ICP27</i>	1487343	NP_044525.1
37	133	UL49. 5 膜結合ビリオンタン パク質	1487337	NP_044520.1
38	46	US4 <i>gG2</i>	1487356	NP_044534.1

10

20

30

40

50

【 0 0 9 3 】

免疫原性 H S V - 2 ポリペプチド

表 1 および / または表 2 に示される免疫原性ポリペプチドまたはポリヌクレオチドは、免疫原性組成物、例えば医薬組成物において使用することができる。本開示は、免疫原性ポリペプチドまたはこれらの免疫原性ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを例えれば薬学的担体と一緒に含有する免疫原性組成物を提供する。H S V - 2 からの抗原は、H S V - 2 に曝露されたまたは感染した患者からの免疫細胞をスクリーニングすることにより同定することができる。簡潔に言えば、H S V - 2 抗原のライブラリーを細菌により発現させ、A P C と混合した。次いで、A P C が、H S V - 2 由来ポリペプチドをプロセシングして、H S V - 2 に曝露されたまたは感染したヒト患者から単離されたリンパ球に提示した。患者は、いくつかの集団：(1) H S V - 2 に曝露されたが感染について血清反応陰性、(2) H S V - 2 に感染したが無症候、(3) H S V - 2 に感染し、低頻度の発生を経験する、(4) H S V - 2 に感染し、高頻度の発生を経験する、(5) 未感作および(6) H S V - 2 について血清反応陰性 (H S V - 2 -) であるが、H S V - 1 について血清反応陽性 (H S V - 1 +) に属した。各集団からのリンパ球反応を、H S V - 2 由来ポリペプチドに対する反応性について比較し、スクリーニングにより、ある患者集団において他の患者集団と比較して高頻度で反応性リンパ球を誘導する抗原を検出した。感染したが無症候である患者および曝露されたが血清反応陰性である患者は、高頻度の発生を経

験する患者が活性化しない防御免疫反応を活性化することができ；特に、曝露されたが血清反応陰性である患者は、H S V - 2 感染に対する滅菌免疫を開始したと推測される。ポリペプチドの固有の組が、これらの患者集団からのリンパ球を活性化すると考えられる。したがって、本発明は、感染したが無症候である患者または曝露されたが血清反応陰性である患者のリンパ球を活性化する特定のH S V - 2 ポリペプチドの組成物、またはH S V - 2 による感染を阻害もしくは妨げるこれらのポリペプチドの組み合わせも企図する。

【 0 0 9 4 】

感染したが無症候である患者、または曝露されたが血清反応陰性である患者における免疫原性に基づいて同定された抗原は、同様に、任意の被験体において免疫原性であると予想される。

10

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、先天性免疫反応、体液性免疫反応、または細胞性免疫反応を誘導し得る。細胞性免疫反応は、C D 4 + および / またはC D 8 + T 細胞が関与し得、特定の実施形態では、C D 4 + T 細胞が関与する免疫反応は、T H 1 細胞が活性化される免疫反応である。いくつかの実施形態では、免疫原性ポリペプチドは、T H 2 サイトカインの誘導を回避する。いくつかの実施形態では、C D 4 + T 細胞が関与する免疫反応は、T H 1 7 細胞が活性化される免疫反応である。

【 0 0 9 6 】

本開示の免疫原性組成物中のポリペプチド（またはその免疫原性断片）は、個体のH L A ハプロタイプに関係なく、複数の個体においてT 細胞反応を誘導し得る。具体的には、ポリペプチドにおけるエピトープは、以下のH L A スーパータイプ：H L A - A 2 、 - A 3 、 - A 2 4 、 - A 1 、 - B 7 、 - B 8 、 - B 2 7 、 - B 4 4 、 - B 5 8 、およびB 6 2 、ならびにH L A - D Q B 0 1 、 - D Q B 0 2 、 - D Q B 0 3 、 - D Q B - 0 4 、およびD Q B 0 5 の1つまたはそれよりも多くを有する個体においてT 細胞反応を誘導し得る。

20

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態では、表1および / または表2からの1つまたはそれを超える、例えば、2、3、4つまたはそれを超える数のポリペプチド（またはその免疫原性断片）が、免疫原性組成物において提供される。いくつかの実施形態では、表1および / または表2からの2つのポリペプチドが、免疫原性組成物において提供される。他の実施形態では、表1および / または表2からの3つのポリペプチドが、免疫原性組成物において提供される。他の実施形態では、表1および / または表2からの4つのポリペプチドが、免疫原性組成物において提供される。

30

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態では、表1および / または表2からの2、3、4つまたはそれを超える数のポリペプチド（またはその免疫原性断片）が、コンジュゲートとして一緒に提供される。いくつかの実施形態では、表1および / もしくは表2からの2つのポリペプチド、または表1および / もしくは表2からの3つのポリペプチドが、または表1および / もしくは表2からの4つのポリペプチドがコンジュゲートとして提供される。いくつかの実施形態では、表1および / または表2からの2、3、4つまたはそれを超える数のポリペプチドが、例えば、融合タンパク質として、互いに共有結合している。いくつかの実施形態では、表1および / もしくは表2からの2つのポリペプチド、または表1および / もしくは表2の3つのポリペプチド、または表1および / もしくは表2からの4つのポリペプチドが、例えば、融合タンパク質として、互いに共有結合している。

40

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、配列番号1～38、135、136、138および139からなる群より選択される2、3、4つまたはそれを超える数のポリペプチドを含み、任意の他のH S V - 2 ポリペプチドを含有しても、含有しなくてもよい。

【 0 1 0 0 】

特定の実施形態では、免疫原性組成物は、表1および / または表2の遺伝子によってコードされるポリペプチドと少なくとも70%、80%、90%、95%、96%、97%、

50

98%、99%、もしくは100%同一である1つまたはそれを超えるポリペプチド、または前記ポリペプチドの一部を含む。特定の実施形態では、相同ポリペプチドは、少なくとも8、10、15、20、30、40、50、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、350、400、450、または500のアミノ酸長である。いくつかの実施形態では、例えば直前に記載されているポリペプチドにおいて、ポリペプチドは、300、350、400、450または500を超えないアミノ酸長である。

【0101】

免疫原性組成物は、前記ポリペプチドおよび遺伝子の一部、例えば、欠失突然変異体、切断突然変異体、オリゴヌクレオチド、およびペプチド断片も含み得る。いくつかの実施形態では、前記タンパク質の一部は、免疫原性である。10

【0102】

タンパク質の一部またはその相同体の免疫原性は、完全長タンパク質の免疫原性を決定するためには、アッセイと同一のアッセイを使用して容易に決定することができる。いくつかの実施形態では、タンパク質の一部は、完全長タンパク質と実質的に同一の免疫原性を有する。いくつかの実施形態では、免疫原性は、完全長タンパク質の免疫原性の10%、20%、30%、40%または50%を超えないまたはそれ未満である。タンパク質断片は、例えば、直鎖、環状、または分枝鎖であり得る。いくつかの実施形態では、タンパク質またはタンパク質断片は、1つまたはそれを超える非天然アミノ酸（例えば、天然のタンパク質に典型的に見出される20種のアミノ酸以外のアミノ酸）を含む。非天然アミノ酸は、非定型側鎖を有し得る。加えて、ペプチド模倣物を使用することもでき：これらは、ペプチド主鎖の代替物を取り込み得る。20

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物は、免疫原性ポリペプチドの哺乳動物細胞への導入および続く細胞性免疫反応の刺激を促進するために膜移行配列（M TS）を含有する免疫原性ポリペプチドを含む。例示的な膜移行配列には、カポジ線維芽細胞成長因子のシグナル配列における疎水性領域、-シヌクレイン、-シヌクレイン、または-シヌクレインのM TS、アンテナペディアホメオドメインの第3のヘリックス、S N 5 0、インテグリン 3 h 領域、H I V T a t、p A n t p、P R - 3 9、アバエシン、アピダエシン、B a c 5、B a c 7、ネズミマラリア原虫（P. berghei）C S タンパク質、ならびに米国特許第6,248,558号、米国特許第6,432,680号、および米国特許第6,248,558号に記載のM TSが含まれる。30

【0104】

特定の実施形態では、免疫原性ポリペプチドは、別の分子にコンジュゲートしている（例えば、共有結合している）。これは、例えば、抗原の半減期、溶解度、バイオアベイラビリティ、または免疫原性を増加させ得る。免疫原性ポリペプチドにコンジュゲートさせることができる分子には、炭水化物、ビオチン、ポリ（エチレンギリコール）（P E G）、ポリシリアル酸、N-プロピオニル化ポリシリアル酸、核酸、多糖、およびP L G Aが含まれる。300g / モル未満から10000000g / モルを超える分子量に及ぶ多くの異なるタイプのP E Gが存在する。P E G鎖は、直鎖、分枝鎖、または 型もしくは星型の形状であり得る。40

【0105】

免疫原性組成物において使用するための免疫原性H S V - 2 ポリペプチドおよび核酸特定の実施形態では、1つまたはそれを超える、例えば、2、3、4つまたはそれを超える数の免疫原性断片またはその変異体が、混合物において提供される。例えば、免疫原性組成物は、配列番号1～26、136、138または139のいずれか1つまたはそれよりも多くを含み得る。

【0106】

特定の実施形態では、免疫原性組成物は、I C P 4、I C P 4 . 2、I C P 4 . 5、I C P 4 . 9、I C P 4 . 1 0、g L 2、g L 2 s v . 2、g D 2 T M R およびg D 2（50

配列番号 1 ~ 5、13、136、138 および 139) またはこれらの免疫原性断片のいずれか 1、2、3、もしくは 4 つを含み得る。特定の実施形態では、組み合わせは、ICP4 (配列番号 1)、ICP4 . 2 (配列番号 2)、ICP4 . 5 (配列番号 13)、ICP4 . 9 (配列番号 138) および ICP4 . 10 (配列番号 139) の 1 つのみからのポリペプチドまたは免疫原性断片を含有する。他の実施形態では、組み合わせは、gD2 TMR (配列番号 4) および gD2 (配列番号 5) の 1 つのみからのポリペプチドまたは免疫原性断片を含有する。さらに他の実施形態では、組み合わせは、gL2 (配列番号 3) および gL2s v.2s (配列番号 136) の 1 つのみからのポリペプチドまたは免疫原性断片を含有する。いくつかの実施形態では、組み合わせは、ICP4 . 2 (配列番号 2)、ICP4 . 5 (配列番号 13)、ICP4 . 9 (配列番号 138) および ICP4 . 10 (配列番号 139) の任意の 2 つからのポリペプチドまたは免疫原性断片を含有する。

10

20

【0107】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、少なくとも 1 つの配列番号 1 のポリペプチド断片、例えば配列番号 2、8 ~ 16、138 および 139 のポリペプチドを含み得る。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、少なくとも 2 つの配列番号 1 のポリペプチド断片、例えば配列番号 2、8 ~ 16、138 および 139 のポリペプチドを含み得る。1 つまたはそれを超える配列番号 1 のポリペプチド断片を、本明細書に記載される免疫原性組成物のいずれかにおける配列番号 1 と置き換えることができる。

20

【0108】

ICP4、ICP4 . 2、ICP4 . 5、ICP4 . 9、ICP4 . 10、gL2、gL2s v.2、gD2 TMR および gD2 の例示的な組み合わせは、以下を含む：

30

【表 8 - 1】

2つの抗原の組み合わせ	
ICP4 配列番号 1	gL2 または gL2s v.2 配列番号 3 または 配列番号 136
ICP4 配列番号 1	gD2ΔTMR 配列番号 4

40

50

【表 8 - 2】

ICP4 配列番号 1	gD2 配列番号 5	
ICP4.2 配列番号 2	gL2 または gL2s v.2 配列番号 3 または 配列番号 136	
ICP4.2 配列番号 2	gD2ΔTMR 配列番号 4	10
ICP4.2 配列番号 2	gD2 配列番号 5	
gL2 または gL2s v.2 配列番号 3 または 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4	
gL2 または gL2s v.2 配列番号 3 または 配列番号 136	gD2 配列番号 5	20
ICP4.5 配列番号 13	gL2 または gL2s v.2 配列番号 3 または 配列番号 136	
ICP4.5 配列番号 13	gD2ΔTMR 配列番号 4	
ICP4.5 配列番号 13	gD2 配列番号 5	30
ICP4.9 配列番号 138	gL2 または gL2s v.2 配列番号 3 または 配列番号 136	
ICP4.9 配列番号 138	gD2ΔTMR 配列番号 4	
ICP4.9	gD2	40

【表8-3】

配列番号 138	配列番号 5
ICP4.10 配列番号 139	gL2 または gL2s v.2 配列番号 3 または 配列番号 136
ICP4.10 配列番号 139	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.10 配列番号 139	gD2 配列番号 5

10

20

30

40

50

【表9-1】

3つの抗原の組み合わせ		
ICP4 配列番号 1	gL2 配列番号 3	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.2 配列番号 2	gL2 配列番号 3	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.5 配列番号 13	gL2 配列番号 3	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.9 配列番号 138	gL2 配列番号 3	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.10 配列番号 139	gL2 配列番号 3	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4	gL2	gD2

【表 9 - 2】

配列番号 1	配列番号 3	配列番号 5	
ICP4.2 配列番号 2	gL2 配列番号 3	gD2 配列番号 5	10
ICP4.5 配列番号 13	gL2 配列番号 3	gD2 配列番号 5	
ICP4.9 配列番号 138	gL2 配列番号 3	gD2 配列番号 5	
ICP4.10 配列番号 139	gL2 配列番号 3	gD2 配列番号 5	
ICP4 配列番号 1	gL2s v.2 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4	20
ICP4.2 配列番号 2	gL2s v.2 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4	
ICP4.5 配列番号 13	gL2s v.2 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4	
ICP4.9 配列番号 138	gL2s v.2 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4	30
ICP4.10 配列番号 139	gL2s v.2 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4	
ICP4 配列番号 1	gL2s v.2 配列番号 136	gD2 配列番号 5	40

【表 9 - 3】

ICP4.2 配列番号 2	gL2s v.2 配列番号 136	gD2 配列番号 5
ICP4.5 配列番号 13	gL2s v.2 配列番号 136	gD2 配列番号 5
ICP4.9 配列番号 138	gL2s v.2 配列番号 136	gD2 配列番号 5
ICP4.10 配列番号 139	gL2s v.2 配列番号 136	gD2 配列番号 5

10

【表 10 - 1】

20

4つの抗原の組み合わせ			
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.5 配列番号 13	gL2 配列番号 3	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.9 配列番号 138	gL2 配列番号 3	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.10 配列番号 139	gL2 配列番号 3	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.5 配列番号 13	gL2 配列番号 3	gD2 配列番号 5
ICP4.2	ICP4.9	gL2	gD2

30

40

50

【表 10 - 2】

配列番号 2	配列番号 138	配列番号 3	配列番号 5
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.10 配列番号 139	gL2 配列番号 3	gD2 配列番号 5
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.5 配列番号 13	gL2s v.2 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.9 配列番号 138	gL2s v.2 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.10 配列番号 139	gL2s v.2 配列番号 136	gD2ΔTMR 配列番号 4
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.5 配列番号 13	gL2s v.2 配列番号 136	gD2 配列番号 5
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.9 配列番号 138	gL2s v.2 配列番号 136	gD2 配列番号 5
ICP4.2 配列番号 2	ICP4.10 配列番号 139	gL2s v.2 配列番号 136	gD2 配列番号 5

10

20

30

40

【0109】

上記の個々の抗原および組み合わせは、HSV-2からのまたはそれ由来のさらなるペプチド、例えば配列番号6～12、14～26、および配列番号135またはその免疫原性断片から選択される配列を含むポリペプチドも含み得る。

【0110】

いくつかの実施形態では、上記の個々の抗原および組み合わせは、単離された核酸として提供される。特定の態様では、核酸は、配列番号39～45、117～129、137、140、141、またはその免疫原性断片の少なくとも1つのヌクレオチド配列を有する。核酸は、本発明の組成物において単独でまたは組み合わせで存在し得る。例示的な組み合わせは、ICP4(配列番号1)、ICP4.9(配列番号138)、gL2(配列番号139)である。

50

号 3)、 g G 2 (配列番号 3 8) および g D 2 (配列番号 5) の 2 つまたはそれよりも多くをコードする核酸を含む。

【 0 1 1 1 】

R S 1 によってコードされる I C P 4 (配列番号 1)

R S 1 は、基本転写機構の特定の成分と相互作用し、その成分をウイルスプロモーターに動員し、転写開始のために それらの形成を安定させ得る転写トランス活性化因子である I C P 4 をコードする。I C P 4 は、トランス活性化 / リン酸化 (配列番号 1 のアミノ酸残基 1 5 0 ~ 2 0 0 にほぼ及ぶ) 、DNA 結合 (配列番号 1 の残基 3 8 0 ~ 5 4 0 にほぼ及ぶ) 、核局在 (配列番号 1 の残基 6 3 0 ~ 7 3 0 にほぼ及ぶ) 、および後期調節性トランス活性化 (配列番号 1 の残基 1 2 2 0 ~ 1 3 1 9 にほぼ及ぶ) の区別されるドメインを含有する。R S 1 の DNA およびタンパク質配列は、ヒトヘルペスウイルス 2 型完全ゲノムにおいて、公的に利用可能なデータベース、E n t r e z G e n e (w w w . n c b i . n l m . n i h . g o v / s i t e s / e n t r e z ? d b = g e n e におけるワールドワイドウェブ上の N C B I N I H のウェブサイト上) での R S 1 の検索により見出すことができる。

10

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物は、I C P 4 (配列番号 1) の残基 3 8 3 ~ 7 6 6 から選択される少なくとも 2 0 の連続アミノ酸残基を含有するが、I C P 4 (配列番号 1) の 1 0 0 0 個を超えないアミノ酸を含有するポリペプチドを含む。このポリペプチドは、少なくとも 2 0 個の残基の断片の変異体でもあり得る。

20

【 0 1 1 3 】

特定の実施形態では、このポリペプチドは、I C P 4 からの 9 5 0 、 9 0 0 、 8 5 0 、 8 0 0 、 7 5 0 、 7 0 0 、 6 5 0 、 6 0 0 、 5 5 0 、 5 0 0 、 4 5 0 、またはさらには 4 0 0 個を超えない連続アミノ酸を含む。例示的なポリペプチドは、以下の完全長 I C P 4 のアミノ酸残基にほぼ対応する : 3 8 3 ~ 7 6 6 ; 1 ~ 4 0 0 (R S 1 . 1) ; 7 5 0 ~ 1 0 2 4 (R S 1 . 3 . 1) ; 1 0 0 8 ~ 1 3 1 9 (R S 1 . 3 . 2) ; 7 5 0 ~ 1 3 1 9 (R S 1 . 3) ; 2 8 0 ~ 7 8 5 (全 DNA 結合領域を含む R S 1 . 4) ; 6 8 0 ~ 1 3 1 9 (グリコシラーゼ / C 末端領域を含む R S 1 . 5) ; 2 0 8 ~ 1 3 1 9 (N 末端の M e t 残基も含み得る R S 1 . 6) ; 1 ~ 3 8 0 と 5 4 5 ~ 1 3 1 9 (残基 3 8 1 ~ 5 4 4 にほぼ及ぶ領域が欠失して、DNA 結合領域が除去された R S 1 . 7) ; 1 ~ 7 8 5 と 8 7 0 ~ 1 3 1 9 (残基 7 8 6 ~ 8 6 9 にほぼ及ぶ領域が欠失して、核局在ドメインが除去された R S 1 . 8) 、または I C P 4 (配列番号 1) の 1 ~ 7 6 6 、 3 8 3 ~ 1 3 1 8 、 1 0 0 ~ 7 5 0 、 4 0 0 ~ 1 3 0 0 、 2 5 0 ~ 7 6 6 、 3 8 3 ~ 9 0 0 など。

30

【 0 1 1 4 】

R S 1 . 2 によってコードされる I C P 4 内部断片 I C P 4 . 2 (配列番号 2)

R S 1 . 2 は、I C P 4 . 2 と示される 3 9 1 のアミノ酸断片をコードする。

【 0 1 1 5 】

特定の実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物は、I C P 4 . 2 (配列番号 2) の 5 0 から全 3 9 1 のアミノ酸残基、例えば 1 0 0 から 3 9 1 、 2 0 0 から 3 9 1 、または 2 5 0 から 3 5 0 残基を含有するポリペプチドを含む。特定の実施形態では、このポリペプチドは、I C P 4 . 2 (配列番号 2) のすべてを含む、または I C P 4 . 2 (配列番号 2) 自体である。これらのポリペプチドは、例えば、本明細書に記載される I C P 4 . 2 (配列番号 2) の完全長または断片を含み得、I C P 4 (配列番号 1) のアミノ酸残基 1 ~ 3 8 2 もしくは 7 6 7 ~ 1 3 1 8 またはその断片が、特定の実施形態では、使用される I C P 4 . 2 のアミノ酸残基と連続している。配列番号 2 の残基を配列番号 1 の 1 ~ 3 8 2 または 7 6 7 ~ 1 3 1 8 の選択残基に組み合わせる例示的な断片を上記に記載する。

40

【 0 1 1 6 】

I C P 4 . 2 の免疫原性断片は、実験的に測定された、またはアルゴリズムにより同定された少なくとも 1 つの免疫原性部分を含む。このような方法により同定されたペプチドは

50

、以下を含む：

【化1】

GLAHVAAAV (配列番号 47)

FISGSVARA (配列番号 48)

QYALITRLL (配列番号 49)

【化2】

10

RYDRAQKGF (配列番号 50)

GYAMAAGR (配列番号 51)

PPHADAPRL (配列番号 52)

KPAAAAAPL (配列番号 53)

20

SEAAVAAV (配列番号 54)

FGWGLAHV (配列番号 55)

YALITRLLY (配列番号 56)

ALPRSPRLL (配列番号 57)

DLLFQNQL (配列番号 58)

30

ADLLFQNQS (配列番号 59)

ARNSSSFIS (配列番号 60)

QACFRISGA (配列番号 61)

FVRDALVLM (配列番号 62)

40

FDGDLAAVP (配列番号 63)

GLGDSRPGL (配列番号 64)

WAPELGDA (配列番号 65)

ECLAACRG (配列番号 66)

RAWLRELRF (配列番号 67)

50

【0117】

したがって、いくつかの態様では、本開示は、ICP4.2の免疫原性断片を提供する。これらの断片は、いくつかの場合では、サイズが完全長ポリペプチドに近い。例えば、これらの断片は、一方または両方の末端から多くても1、2、3、4、5、10、または20個のアミノ酸を欠き得る。他の実施形態では、断片は、100～391のアミノ酸長、または150～391、または200～391、または250～391のアミノ酸長である。他の例示的な断片は、アミノ酸残基1～350、1～300、1～250、1～200、1～150、1～100、1～50、50～391、50～350、50～300、50～250、50～200、50～150、50～100、100～391、100～350、100～300、100～250、100～200、100～150、150～391、150～350、150～300、150～250、150～200、200～391、200～350、200～300、200～250、250～391、250～350、250～300、300～391、および350～391である。上記の断片またはその小断片（例えば、8～50、8～30、または8～20個のアミノ酸残基の断片）は、好ましくは、T細胞反応を少なくとも1.5倍または2倍に増加させるなどの、後述する生物学的活性の1つを有する。断片は、本明細書に記載されるワクチン中のポリペプチドとして使用することができ、または別のタンパク質、タンパク質断片もしくはポリペプチドに融合させることができる。

【0118】

特定の態様では、本出願は、ICP4.2と少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または99.5%の同一性を有する免疫原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片を提供する。

【0119】

UL1によってコードされる糖タンパク質L-2（配列番号3または配列番号136）UL1は、ウイルスおよび細胞膜の融合に要求され、ウイルスの宿主細胞への侵入を可能にするヘテロ二量体糖タンパク質である糖タンパク質L-2（gL2）をコードする。UL1のDNAおよびタンパク質配列は、ヒトヘルペスウイルス2型完全ゲノムにおいて、公的に利用可能なデータベース、Entrez Gene（www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene）におけるワールドワイドウェブ上のNCBI NIHのウェブサイト上）での検索により見出すことができる。

【0120】

いくつかの実施形態では、このポリペプチドは、UL1（配列番号3）の細胞質形態であり得る。他の実施形態では、このポリペプチドは、シグナル配列の1つまたはそれを超えるアミノ酸を欠くUL1の分泌形態であり得る。UL1の分泌形態の例示的なポリペプチドは、配列番号136のポリペプチドである。特定の実施形態では、このポリペプチドは、それが実質的に精製された後に凝集体を形成しない。いくつかの実施形態では、このポリペプチドは、切断されたシグナル配列に対応する1つまたはそれを超えるアミノ酸を含有する。シグナル配列は、ポリペプチドが精製された系に応じて哺乳動物シグナル配列であり得、または非哺乳動物シグナル配列であり得る。

【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物は、gL2（配列番号3または配列番号136）の残基1～224または1～200から選択される少なくとも20の連続アミノ酸残基を含有するが、gL2（配列番号3または配列番号136）の224または200を超えないアミノ酸を含有するポリペプチドを含む。このポリペプチドは、少なくとも20の残基の断片の変異体でもあり得る。

【0122】

いくつかの実施形態では、このポリペプチドは、配列番号3または配列番号136の150～200または200～250のアミノ酸の断片と少なくとも85%同一である。

【0123】

特定の実施形態では、このポリペプチドは、gL2からの200または100を超えない

10

20

30

40

50

連続アミノ酸を含む。例示的なポリペプチドは、g L 2 (配列番号 3 またはアミノ酸残基 1 ~ 2 0 、 2 1 ~ 4 0 、 4 1 ~ 6 0 、 6 1 ~ 8 0 の、 8 1 ~ 1 0 0 、 1 0 1 ~ 1 2 0 、 1 2 1 ~ 1 4 0 、 1 4 1 ~ 1 6 0 、 1 6 1 ~ 1 8 0 、 または 1 8 1 ~ 2 0 0 の配列番号 1 3 6) のアミノ酸残基 1 ~ 2 0 、 2 1 ~ 4 0 、 4 1 ~ 6 0 、 6 1 ~ 8 0 の、 8 1 ~ 1 0 0 、 1 0 1 ~ 1 2 0 、 1 2 1 ~ 1 4 0 、 1 4 1 ~ 1 6 0 、 1 6 1 ~ 1 8 0 、 1 8 1 ~ 2 0 0 、 2 0 1 ~ 2 2 1 などである。

【 0 1 2 4 】

他の態様では、本開示は、g L 2 の免疫原性断片を提供する。g L 2 の免疫原性断片は、実験的に測定された、またはアルゴリズムにより同定された少なくとも 1 つの免疫原性部分を含む。このような方法により同定されたペプチドは、以下を含む：

10

【 化 3 】

AYLVNPFLF (配列番号 100)

PFLFAAGFL (配列番号 101)

TEYVLRSVI (配列番号 102)

GSQATEYVL (配列番号 103)

20

RIDGIFLRY (配列番号 104)

FLEDLSHSV (配列番号 105)

30

40

50

【化4】

YVLRSVIAK (配列番号 106)

YVLRSVIAK (配列番号 107)

AYLVNPFLF (配列番号 108)

ETTTRRALY (配列番号 109)

10

RIDGIFLRY (配列番号 110)

YLVNPFLFA (配列番号 111)

FVCLFGLVV (配列番号 112)

LYKEIRDAL (配列番号 113)

20

GLDTFLWDR (配列番号 114)

RVSPTRGR (配列番号 115)

YVLRSVIAK (配列番号 142)

GLDTFLWDR (配列番号 116)

DILRVPCM (配列番号 143)

30

DRHAQRAYL (配列番号 144)

【0125】

U S 6 によってコードされる糖タンパク質 D - 2 (配列番号 5) および U S 6 T M R によってコードされる内部欠失糖タンパク質 D - 2 (配列番号 4)

U S 6 は、宿主細胞侵入受容体に結合して、ウイルスと宿主膜との融合を引き起こし得るエンベロープ糖タンパク質であるエンベロープ糖タンパク質 D - 2 (g D 2) をコードする。g D 2 タンパク質は、成熟タンパク質から切断されたシグナルドメイン (アミノ酸残基 1 ~ 25)、および膜貫通ドメイン (アミノ酸残基 340 ~ 363 にほぼ及ぶ) を含む、いくつかの区別されるドメインを有する。U S 6 の D N A およびタンパク質配列は、ヒトヘルペスウイルス 2 型完全ゲノムにおいて、公的に利用可能なデータベース、E n t r e z G e n e (w w w . n c b i . n l m . n i h . g o v / s i t e s / e n t r e z ? d b = g e n e) におけるワールドワイドウェブ上の N C B I N I H のウェブサイト上)での検索により見出すことができる。

40

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物は、膜貫通ドメイン (アミノ酸残基 340 ~ 363 にほぼおよび、これらの残基を含む) の全部または一部およびシグナル配列が欠損している g D 2 を含むポリペプチドを含む。他の実施形態では、欠失領域は、膜貫通ドメインをフランкиングする配列の 5 ~ 10 個のアミノ酸をさらに含み得

50

る。欠失領域は、膜貫通ドメインの一部、例えば、残基 340 ~ 363 の間の少なくとも 3 つのアミノ酸も含み得る。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインがもはや機能的でないよう、膜貫通ドメインの少なくとも 1 つの残基が改変、欠失、または置換されている。例えば、変異体は、アミノ酸残基 336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、または 346 で始まり、アミノ酸残基 358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、または 368 で終わるその内部欠失を有し得る。

【 0 1 2 7 】

アミノ酸残基 340 ~ 363 (膜貫通ドメイン) が欠損している gD2 をコードする構築物は、U S 6 T M R (配列番号 40) と称される。対応するタンパク質は、gD2-T M R (配列番号 4) と示される。他の実施形態では、gD2 または gD2-T M R の免疫原性断片は、膜貫通ドメインの一部における欠失を含み得、および / または膜貫通ドメインの外部のフランкиング配列における欠失を含み得る。
10

【 0 1 2 8 】

他の態様では、本開示は、gD2 または gD2-T M R の免疫原性断片を提供する。gD2 または gD2-T M R の免疫原性断片は、実験的に測定された、またはアルゴリズムによって同定された少なくとも 1 つの免疫原性部分を含む。このような方法により同定されたペプチドは、以下を含む。

【 化 5 】

ALAGSTLAV (配列番号 68)

20

LLEDPAGTV (配列番号 69)

VIGGIAFWV (配列番号 70)

30

40

50

【化6】

TVYYAVLER (配列番号	71)	
KYALADPSL (配列番号	72)	
AFETAGTYL (配列番号	73)	
APSNPGLII (配列番号	74)	10
IPITVYYAV (配列番号	75)	
APP HQPLF (配列番号	76)	
FLMHAPAFE (配列番号	77)	
FSAVSEDNL (配列番号	78)	
VYYAVLER (配列番号	79)	20
IGMLPRFI (配列番号	80)	
YTECPYNKS (配列番号	81)	
FLMHAPAFE (配列番号	82)	
NLGFLMHAP (配列番号	83)	
VIGGIAFWV (配列番号	84)	30
GIAFWVRRR (配列番号	85)	
SEDNLGFLM (配列番号	86)	
RTQPRWSYY (配列番号	87)	
IAFWVRRRA (配列番号	88)	
LVIGGIAFW (配列番号	89)	40

【化7】

FWVRRRAQM (配列番号 90)

PYTSTLLPP (配列番号 91)

VGTAALLVV (配列番号 92)

TAALLVVAV (配列番号 93)

10

TSTLLPPEL (配列番号 94)

GTVSSQIPPP (配列番号 95)

TAGTYLRLV (配列番号 96)

GVTVDISGM (配列番号 97)

20

AFWVRRRAQ (配列番号 98)

RVYHIQPSL (配列番号 99)

【0129】

したがって、いくつかの態様では、本開示は、gD2 (配列番号5) またはgD2-TMR (配列番号4) の免疫原性断片を提供する。断片は、いくつかの場合では、サイズが完全長ポリペプチドに近い。例えば、これらの断片は、一方または両方の末端から多くても1、2、3、4、5、10、または20個のアミノ酸を欠き得る。他の実施形態では、断片は、100～393のアミノ酸長、または150～393、または200～393、または250～393のアミノ酸長である。他の例示的な断片は、アミノ酸残基1～350、1～300、1～250、1～200、1～150、1～100、1～50、50～393、50～350、50～300、50～250、50～200、50～150、50～100、100～393、100～350、100～300、100～250、100～200、100～150、150～393、150～350、150～300、150～250、150～200、150～150、250～393、250～350、250～300、300～393、および350～393である。上記の断片またはその小断片（例えば、8～50、8～30、または8～20個のアミノ酸残基の断片）は、好ましくは、T細胞反応を少なくとも1.5倍または2倍に増加させるなどの、後述する生物学的活性の1つを有する。断片は、本明細書に記載されるワクチン中のポリペプチドとして使用することができ、または別のタンパク質、タンパク質断片、もしくはポリペプチドに融合させることができる。

30

40

【0130】

他の実施形態では、ポリペプチドは、配列番号4もしくは配列番号5の全配列を含む、または配列番号4もしくは配列番号5の全配列からなる。特定の実施形態では、gD2の免疫原性断片は、シグナルドメイン（アミノ酸残基1～25）および/または膜貫通ドメイン（アミノ酸残基340～363）の全部または一部を保持する。

40

【0131】

特定の実施形態では、ポリペプチドは、ヒト自己抗原に対して20%、30%、40%、50%、60%、または70%未満の相同性を有する。このような自己抗原の例には、H

50

S V - 1 からの U L 6 または H S V - 2 からの g K もしくは U L 5 3 が含まれる。

【 0 1 3 2 】

特定の態様では、本出願は、 g D 2 T M R と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 9 9 . 5 % の同一性を有する免疫原性ポリペプチド、またはその免疫原性断片を提供する。

【 0 1 3 3 】

R S 1 . 5 によってコードされる I C P 4 内部断片 I C P 4 . 5 (配列番号 1 3)

R S 1 . 5 は、 I C P 4 . 5 と示される I C P 4 の残基 7 7 5 ~ 1 3 1 8 に対応する 5 4 4 のアミノ酸断片をコードする。R S 1 . 5 の D N A およびタンパク質配列は、ヒトヘルペスウイルス 2 型完全ゲノムにおいて、公的に利用可能なデータベース、 E n t r e z 10 Gene (w w w . n c b i . n l m . n i h . g o v / s i t e s / e n t r e z ? d b = g e n e におけるワールドワイドウェブ上の N C B I N I H のウェブサイト上) での R S 1 の検索により見出すことができる。

【 0 1 3 4 】

特定の実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物は、 I C P 4 . 5 (配列番号 1 3) の 5 0 ~ 全 5 4 4 のアミノ酸残基、例えば 5 0 、 1 0 0 、 1 5 0 、 2 0 0 、 2 5 0 、 3 0 0 、 3 5 0 、 4 0 0 、 4 5 0 、 5 0 0 、または 5 4 4 残基を含有するポリペプチドを含む。特定の実施形態では、このポリペプチドは、 I C P 4 . 5 (配列番号 1 3) のすべてを含む、または I C P 4 . 5 (配列番号 1 3) 自体である。これらのポリペプチドは、例えば、本明細書に記載される I C P 4 . 5 (配列番号 1 3) の完全長または断片を含み、 I C P 4 (配列番号 1) のアミノ酸残基 1 ~ 7 7 4 またはその断片が、特定の実施形態では、使用される I C P 4 . 5 のアミノ酸残基と連続している。配列番号 1 3 の残基を配列番号 1 の 1 ~ 7 7 4 の選択残基に組み合わせる例示的な断片を上記に記載する。

【 0 1 3 5 】

I C P 4 . 5 の免疫原性断片は、実験的に測定された、またはアルゴリズムにより同定された少なくとも 1 つの免疫原性部分を含む。したがって、いくつかの態様では、本出願は、 I C P 4 . 5 の免疫原性断片を提供する。これらの断片は、いくつかの場合では、サイズが完全長ポリペプチドに近い。例えば、これらの断片は、一方または両方の末端から多くても 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 1 0 、または 2 0 のアミノ酸を欠き得る。他の実施形態では、断片は、 5 0 ~ 5 4 4 のアミノ酸長、または 1 0 0 ~ 5 4 4 、または 1 5 0 ~ 5 4 4 、または 2 0 0 ~ 5 4 4 、または 2 5 0 ~ 5 4 4 、または 3 0 0 ~ 5 4 4 、または 3 5 0 ~ 5 4 4 、または 4 0 0 ~ 5 4 4 、または 4 5 0 ~ 5 4 4 、または 5 0 0 ~ 5 4 4 のアミノ酸長である。他の例示的な断片は、アミノ酸残基 1 ~ 5 0 0 、 1 ~ 4 5 0 、 1 ~ 4 0 0 、 1 ~ 3 5 0 、 1 ~ 3 0 0 、 1 ~ 2 5 0 、 1 ~ 2 0 0 、 1 ~ 1 5 0 、 1 ~ 1 0 0 、 1 ~ 5 0 、 5 0 ~ 5 4 4 、 5 0 ~ 5 0 0 、 5 0 ~ 4 5 0 、 5 0 ~ 4 0 0 、 5 0 ~ 3 5 0 、 5 0 ~ 3 0 0 、 5 0 ~ 2 5 0 、 5 0 ~ 2 0 0 、 5 0 ~ 1 5 0 、 5 0 ~ 1 0 0 、 1 0 0 ~ 5 4 4 、 1 0 0 ~ 5 0 0 、 1 0 0 ~ 4 5 0 、 1 0 0 ~ 4 0 0 、 1 0 0 ~ 3 5 0 、 1 0 0 ~ 3 0 0 、 1 0 0 ~ 2 5 0 、 1 0 0 ~ 2 0 0 、 1 0 0 ~ 1 5 0 、 1 5 0 ~ 5 4 4 、 1 5 0 ~ 5 0 0 、 1 5 0 ~ 4 5 0 、 1 5 0 ~ 4 0 0 、 1 5 0 ~ 3 5 0 、 1 5 0 ~ 3 0 0 、 1 5 0 ~ 2 5 0 、 1 5 0 ~ 2 0 0 、 2 0 0 ~ 5 4 4 、 2 0 0 ~ 5 0 0 、 2 0 0 ~ 4 5 0 、 2 0 0 ~ 4 0 0 、 2 0 0 ~ 3 5 0 、 2 0 0 ~ 3 0 0 、 2 0 0 ~ 2 5 0 などである。上記の断片またはその小断片(例えば、 8 ~ 5 0 、 8 ~ 3 0 、または 8 ~ 2 0 個のアミノ酸残基の断片)は、好ましくは、 T 細胞反応を少なくとも 1 . 5 倍または 2 倍に増加させるなどの、後述する生物学的活性の 1 つを有する。断片は、本明細書に記載されるワクチン中のポリペプチドとして使用することができ、または別のタンパク質、タンパク質断片、もしくはポリペプチドに融合させることができ。

【 0 1 3 6 】

特定の態様では、本開示は、 I C P 4 . 5 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 9 9 . 5 % の同一性を有する免疫原性ポリペプチドまたはその免疫原性断片を提供する。

10

20

30

40

50

【0137】

R S 1 . 9 によってコードされる I C P 4 断片 I C P 4 . 9 (配列番号 1 3 8)、および R S 1 . 1 0 によってコードされる I C P 4 断片 I C P 4 . 1 0 (配列番号 1 3 9) R S 1 . 9 は、 I C P 4 . 9 と示される I C P 4 の残基 3 9 1 ~ 5 4 4 および残基 7 8 6 ~ 8 2 1 の二重内部欠失を担持する I C P 4 の 1 1 3 0 のアミノ酸断片をコードする。 R S 1 . 1 0 は、 I C P 4 . 1 0 と示される I C P 4 の残基 3 9 1 ~ 5 0 8 および残基 7 8 6 ~ 8 2 1 の二重内部欠失を担持する I C P 4 の 1 1 6 6 のアミノ酸断片をコードする。 R S 1 . 9 および R S 1 . 1 0 の D N A およびタンパク質配列は、ヒトヘルペスウイルス 2 型完全ゲノムにおいて、公的に利用可能なデータベース、 E n t r e z G e n e (w w w . n c b i . n l m . n i h . g o v / s i t e s / e n t r e z ? d b = g e n e 10 におけるワールドワイドウェブ上の N C B I N I H のウェブサイト上) での R S 1 の検索により見出すことができる。

【0138】

特定の実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物は、 I C P 4 . 9 (配列番号 1 3 8) または I C P 4 . 1 0 (配列番号 1 3 9) の 5 0 ~ 全 1 1 3 0 または 1 1 6 6 のアミノ酸残基、例えば 5 0 、 1 0 0 、 1 5 0 、 2 0 0 、 2 5 0 、 3 0 0 、 3 5 0 、 4 0 0 、 4 5 0 、 5 0 0 、 5 5 0 、 6 0 0 、 6 5 0 、 7 0 0 、 7 5 0 、 8 0 0 、 8 5 0 、 9 0 0 、 9 5 0 、 1 0 0 0 、 1 0 5 0 、 1 1 0 0 、 1 1 3 0 または 1 1 6 6 残基を含有するポリペプチドを含む。特定の実施形態では、このポリペプチドは、 I C P 4 . 9 (配列番号 1 3 8) もしくは I C P 4 . 1 0 (配列番号 1 3 9) のすべてを含む、または I C P 4 . 9 (配列番号 1 3 8) もしくは I C P 4 . 1 0 (配列番号 1 3 9) 自体である。これらのポリペプチドは、例えば、本明細書に記載される I C P 4 . 9 (配列番号 1 3 8) または I C P 4 . 1 0 (配列番号 1 3 9) の完全長または断片を含み得る。 20

【0139】

I C P 4 . 9 または I C P 4 . 1 0 の免疫原性断片は、実験的に測定された、またはアルゴリズムにより同定された少なくとも 1 つの免疫原性部分を含む。したがって、いくつかの態様では、本出願は、 I C P 4 . 9 または I C P 4 . 1 0 の免疫原性断片を提供する。これらの断片は、いくつかの場合では、サイズが完全長ポリペプチドに近い。例えば、これらの断片は、一方または両方の末端から多くても 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 1 0 、または 2 0 のアミノ酸を欠き得る。他の実施形態では、断片は、 5 0 ~ 1 1 3 0 のアミノ酸長、または 1 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 1 5 0 ~ 1 1 3 0 、または 2 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 2 5 0 ~ 1 1 3 0 、または 3 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 4 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 5 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 6 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 7 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 8 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 9 0 0 ~ 1 1 3 0 、または 1 0 0 0 ~ 1 1 3 0 のアミノ酸長である。他の例示的な断片は、アミノ酸残基 1 ~ 1 1 3 0 、 1 ~ 1 0 0 0 、 1 ~ 9 0 0 、 1 ~ 8 0 0 、 1 ~ 7 0 0 、 1 ~ 6 0 0 、 1 ~ 5 0 0 、 1 ~ 4 0 0 、 1 ~ 3 0 0 、 1 ~ 2 0 0 、 1 ~ 1 5 0 、 1 ~ 1 0 0 、 1 ~ 5 0 、 5 0 ~ 1 1 3 0 、 5 0 ~ 1 0 0 0 、 5 0 ~ 9 0 0 、 5 0 ~ 8 0 0 、 5 0 ~ 7 0 0 、 5 0 ~ 6 0 0 、 5 0 ~ 5 0 0 、 5 0 ~ 4 0 0 、 5 0 ~ 3 0 0 、 5 0 ~ 2 5 0 、 5 0 ~ 2 0 0 、 5 0 ~ 1 5 0 、 5 0 ~ 1 0 0 、 1 0 0 ~ 1 1 3 0 、 1 0 0 ~ 1 0 0 0 、 1 0 0 ~ 9 0 0 、 1 0 0 ~ 8 0 0 、 1 0 0 ~ 7 0 0 、 1 0 0 ~ 6 0 0 、 1 0 0 ~ 5 0 0 、 1 0 0 ~ 4 0 0 、 1 0 0 ~ 3 0 0 、 1 0 0 ~ 2 5 0 、 1 0 0 ~ 2 0 0 、 1 0 0 ~ 1 5 0 などである。上記の断片またはその小断片(例えば、 8 ~ 5 0 、 8 ~ 3 0 、または 8 ~ 2 0 個のアミノ酸残基の断片)は、好ましくは、 T 細胞反応を少なくとも 1 . 5 倍または 2 倍に増加させるなどの、後述する生物学的活性の 1 つを有する。断片は、本明細書に記載されるワクチン中のポリペプチドとして使用することができ、または別のタンパク質、タンパク質断片、もしくはポリペプチドに融合させることができる。 30

【0140】

特定の実施形態では、 I C P 4 . 9 の類似体は、配列番号 1 に基づき、残基 3 9 1 ~ 5 4 4 からの少なくとも 5 0 、 7 5 、 1 0 0 、 1 2 5 、 1 3 0 、 1 4 0 、 1 4 5 または 1 5 0 残基が欠失している。別個にまたは組み合わせにおいて、残基 7 8 6 ~ 8 2 1 からの少な 50

くとも 20、25、または 30 残基が欠失している。

【0141】

特定の実施形態では、ICP4.10 の類似体は、配列番号 1 に基づき、残基 391～508 からの少なくとも 25、50、75、90、95、100、105、110 または 115 残基が欠失している。別個にまたは組み合わせにおいて、残基 786～821 からの少なくとも 25、50、60、65、70 または 75 残基が欠失している。

【0142】

特定の態様では、本開示は、ICP4.9 または ICP4.10 と少なくとも 90%、95%、97%、98%、99%、または 99.5% の同一性を有する免疫原性ポリペプチド、またはその免疫原性断片もしくは類似体を提供する。

10

【0143】

H5V-2 ポリペプチドのさらなる特徴

典型的には、本明細書に記載される免疫原性組成物中に存在するポリペプチドは、単独で、または変異体として免疫原性であり、この変異体は、別のポリペプチドに融合したポリペプチド、またはアジュバントと混合されたもしくは複合体形成したポリペプチドを含む。変異体は、本明細書に記載されるとおり、配列同一性が 100% 未満の配列も含む。加えて、適切な免疫原性を有する断片、前駆体、および類似体を使用することができる。

【0144】

これらのポリペプチドは、哺乳動物、例えば、マウス、モルモット、またはヒトにおいて免疫原性であり得る。免疫原性ポリペプチドは、典型的には、アッセイまたは被験体において有意な免疫反応をもたらし得るポリペプチドである。あるいは、免疫原性ポリペプチドは、(i) 抗体、例えば、ポリペプチドに結合する中和抗体の産生を誘導し得る、(ii) TH1 免疫を誘導し得る、(iii) 例えば、CD8⁺ T 細胞の数の増加、CD8⁺ T 細胞の感染または再感染部位への局在の増加により CD8⁺ T 細胞反応を活性化させ得る、(iv) TH17 免疫を誘導し得る、および / または (v) 先天性免疫を活性化させ得る。いくつかの実施形態では、免疫原性ポリペプチドは、その抗原に特異的な抗体の検出可能な量の産生をもたらす。

20

【0145】

特定の実施形態では、ポリペプチドは、ヒト自己抗原に対して 20%、30%、40%、50%、60%、または 70% 未満の相同性を有する。

30

【0146】

ポリペプチドは、1つまたはそれを超える免疫原性部分および 1つまたはそれを超える非免疫原性部分を含み得る。免疫原性部分は、タンパク質マイクロアレイ、ELISPOT / ELISA 技術、および / または当該ポリペプチドの様々な欠失突然変異体（例えば、断片）に対する特定のアッセイを含め、様々な方法により同定することができる。免疫原性部分は、コンピュータアルゴリズムにより同定することもできる。EpiMatrix (EpiVax により生産) のような一部のこのようなアルゴリズムは、計算マトリックスアプローチを使用する。抗原エピトープを同定するための他の計算ツールには、PEPVAC (Dana Farber Cancer Institute によりワールドワイドウェブ上で immunax.dfcf.harvard.edu / PEPVAC においてホストされる Promiscuous Epitope-based Vaccine)、MHC Pred (部分最小二乗アプローチを使用し、The Jenner Institute によりワールドワイドウェブ上で www.jenner.ac.uk / MHC Pred においてホストされる)、およびワールドワイドウェブ上で www.syfpeithi.de / においてホストされる Syfpeithi が含まれる。

40

【0147】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物は、融合タンパク質および / または融合 DNA 構築物を含み得る。上記の基本的な DNA 配列は、タンパク質産物の配列に影響しないように改変することができる。例えば、DNA 配列は、コドンを最適化して、宿主、例えば大腸菌、昆虫細胞系（例えば、バキュロウイルス発現系を使用）ま

50

たは哺乳動物（例えば、チャイニーズハムスター卵巣）細胞系における発現を改善することができる。特定の実施形態では、DNA配列は、外因性配列、例えば非哺乳動物細胞中の発現のための外因性シグナル配列を含み得る。特定の実施形態では、例えば約5000ダルトン未満、例えば、1500から5000ダルトンの分子量を有するポリペプチドなどを含む、より低分子量の関連ポリペプチドが使用される場合、改変が、所望の免疫反応の誘発において有用であり得る。例えば、より低分子量のポリペプチドは、適切な免疫原性担体、例えば他の病原体またはウイルス（例えば、破傷風トキソイド）からのタンパク質、巨大タンパク質（例えば、キーホールリンペットヘモシアニン）などにコンジュゲートすることができる。コンジュゲーションは、直接的または間接的（例えば、リンカーを介して）であり得る。他の特定の実施形態では、融合タンパク質は、上記のポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくは変異体およびタグを含み得る。タグは、N末端またはC末端であり得る。例えば、タグは、核酸またはポリペプチドに付加して、精製、検出、溶解度を促進することができ、またはタンパク質もしくは核酸に対する他の望ましい特徴を付与することができる。例えば、精製タグは、親和性精製に使用することができるペプチド、オリゴペプチド、またはポリペプチドであり得る。例には、His、GST、TAP、FLAG、myc、HA、MBP、VSV-G、チオレドキシン、V5、アビジン、ストレプトアビジン、BCCP、カルモジュリン、Nus、Sタグ、リボタンパク質D、およびガラクトシダーゼが含まれる。いくつかの実施形態では、融合タンパク質は短鎖である。したがって、いくつかの場合では、融合タンパク質は、上記のポリペプチドの一方または両方の末端上の1、2、3、4、5、10、20、または50個を超えないさらなるアミノ酸、例えば表1のポリペプチドのいずれかの連続アミノ酸を含む。
10
20

【0148】

いくつかの実施形態では、タグ、分泌シグナル、または他のシグナル配列を、ポリペプチドのC末端および/またはN末端に付加することができる。タグは、発現されたポリペプチドの精製を支援するために使用することができる。例示的なタグには、HHHHHHH（配列番号130）およびMSYYHHHHHH（配列番号131）が含まれる。分泌シグナルは、非哺乳動物細胞、例えば昆虫細胞についての使用に最適化することができる。例示的な分泌シグナルは、MKFLVNVALVFMV VYISYIYA（配列番号132）である。

【0149】

検出タグを使用して、タグを検出して結果的にタグに融合した任意のアミノ酸配列を検出することができる。検出タグには、蛍光タンパク質、蛍光標識に結合するタンパク質、および高電子密度部分に結合するタンパク質が含まれる。蛍光タンパク質の例には、d s R ed、m R F P、Y F P、G F P、C F P、B F P、およびVenusが含まれる。蛍光標識または高電子密度標識に結合するタンパク質の例は、F1AsHである。
30

【0150】

本明細書に開示される別の態様は、本発明の組成物（例えば、表1に列挙されたポリペプチドの1つもしくはそれよりも多くまたは2つもしくはそれよりも多くを含む組成物）に対して生成される抗体調製物である。様々な抗体のいずれかが含まれる。このような抗体には、例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト化または部分ヒト化抗体、一本鎖抗体、Fab抗体、およびこれらの断片などが含まれる。抗体は、任意のアイソタイプ、例えば、IgA、IgG、様々なIgGアイソタイプ、例えば、IgG1、IgG2、IgG2a、IgG2b、IgG3、IgG4などであり；抗体は、ヤギ、ウサギ、マウス、ニワトリなどを含む、抗体を産生する任意の動物種からのものであり得る。いくつかの実施形態では、Fab分子は、遺伝子形質転換された宿主、例えば大腸菌中で発現され、アセンブルされる。したがって、ラムダベクター系は、先行抗体を生成する被験体のそれと同等またはそれを超過する潜在的多様性を有するFabの集団を発現させるために利用可能である。Huseら、(1989)，Science 246, 1275-81を参照のこと。
40

【0151】

免疫原性組成物および医薬組成物の成分

特定の実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物、例えばワクチン、ワクチン製剤および／または医薬組成物は、上記のポリペプチドおよび核酸の1つまたはそれよりも多くならびに以下の1つまたはそれよりも多く：アジュバント、安定剤、緩衝剤、界面活性剤、制御放出成分、塩、保存剤、および前記抗原に特異的な抗体を含む。

【0152】

アジュバント

本明細書に記載される免疫原性組成物は、アジュバントを含み得る。アジュバントは、その主な作用機序に基づいて2つのクラス：ワクチン送達系および免疫賦活性アジュバント（例えば、Singhら、Curr. HIV Res., 1: 309-20, 2003を参照のこと）に大きく分けられる。ワクチン送達系は、粒子状製剤、例えば、エマルジョン、マイクロ粒子、例えば粒子および／またはマトリックスであり得る免疫刺激複合体（ISCOM）、およびリポソームの場合が多い。対照的に、免疫賦活性アジュバントは、病原体に由来することもあり、先天性免疫系の細胞を活性化させる病原体関連分子パターン（PAMP）、例えば、リポ多糖（LPS）、モノホスホリルリピッド（MPL）、またはCpG含有DNAを表し得る。

【0153】

あるいは、アジュバントは、有機および無機として分類することができる。無機アジュバントには、ヒトワクチンにおいて一般に使用されるアルミニウム塩、例えば、リン酸アルミニウム、非晶質アルミニウムヒドロキシホスフェートスルフェート、および水酸化アルミニウムが含まれる。有機アジュバントは、巨大分子を含む有機分子を含む。有機アジュバントの例は、コレラ毒素である。

【0154】

アジュバントは、アジュバントが誘導する反応によっても分類することができ、アジュバントは、1つを超えるタイプの反応を活性化し得る。いくつかの実施形態では、アジュバントは、CD4⁺T細胞の活性化を誘導する。アジュバントは、TH1細胞の活性化および／またはTH17細胞の活性化および／またはTH2細胞の活性化を誘導し得る。あるいは、アジュバントは、TH1細胞および／またはTH17細胞の活性化を誘導し得るが、TH2細胞の活性化を誘導し得ないか、または逆もまた同様であり得る。いくつかの実施形態では、アジュバントは、CD8⁺T細胞の活性化を誘導する。さらなる実施形態では、アジュバントは、ナチュラルキラーT（NKT）細胞の活性化を誘導し得る。いくつかの実施形態では、アジュバントは、TH1細胞またはTH17細胞またはTH2細胞の活性化を誘導する。他の実施形態では、アジュバントは、B細胞の活性化を誘導する。さらに他の実施形態では、アジュバントは、APCの活性化を誘導する。これらのカテゴリーは、相互に排他的ではなく；いくつかの場合では、アジュバントは、1つを超えるタイプの細胞を活性化する。

【0155】

特定の実施形態では、アジュバントは、APC、例えば樹状細胞の数または活性を増加させる物質である。特定の実施形態では、アジュバントは、APC、例えば樹状細胞の成熟を促進する。いくつかの実施形態では、アジュバントは、サポニンであるか、またはサポニンを含む。典型的には、サポニンは、トリテルペングリコシド、例えば、Quillaja saponaria樹木の樹皮から単離されたトリテルペングリコシドである。生物学的起源からのサポニン抽出物は、さらに分画して（例えば、クロマトグラフィーにより）、最良のアジュバント活性および許容可能な毒性を有する抽出物の部分を単離することができる。アジュバントとして使用されるQuillaja saponaria樹木からの抽出物の典型的な画分は、画分Aおよび画分Cとして公知である。例示的なサポニンアジュバントは、Antigenicsから入手可能なQS-21（画分C）である。QS-21は、オリゴ糖コンジュゲート小分子である。場合により、QS-21は、脂質、例えば3D-MPLまたはコレステロールと混合することができる。

【0156】

10

20

30

40

50

本明細書に記載されるワクチン製剤において使用することができるサポニンの特定の形態は、免疫刺激複合体（ISCOM）である。ISCOMは、一般にQuillajaサポニンマトリックスおよび脂質（例えば、コレステロールおよびリン脂質、例えば、ホスファチジルコリン）を含む、当技術分野で認識されるアジュバントのクラスである。特定の実施形態では、ISCOMは、目的のポリペプチドまたは核酸と一緒にアセンブルされる。しかしながら、様々なサポニンマトリックスを、様々な比で使用することができる。加えて、様々なサポニンマトリックスは、同一粒子中で一緒に存在し得、または1つの粒子当たり実質的に1つの画分のみを有し得る（示される画分AおよびCの比が、様々な割合で粒子と一緒に混合することにより生成されるように）。この文脈では、「実質的に」は、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%またはさらには1%未満を指す。このようなアジュバントは、70～95A：30～5C、例えば、70A：30Cから75A：25C；75A：25Cから80A：20C；80A：20Cから85A：15C；85A：15Cから90A：10C；90A：10Cから95A：5C；または95A：5Cから99A：1Cの比に混合された画分Aおよび画分Cを含み得る。CSLにより生産されるISCOMatrix、ならびにIsconovaにより生産されるAbISCO100および300は、典型的には直径40～50nmのケージ状構造を形成する、サポニン、コレステロールおよびリン脂質（細胞膜からの脂質）を含むISCOMマトリックスである。Nordic Vaccinesにより生産されるPosintronは、複数の様々な機序、例えば、電荷改変による静電相互作用、キレート化基の取り込み、または直接結合により免疫原が粒子に結合したISCOMマトリックスである。

10

20

30

40

【0157】

いくつかの実施形態では、アジュバントは、TLRリガンドである。TLRは、白血球膜上に見出すことができるタンパク質であり、外来抗原（微生物抗原を含む）を認識する。例示的なTLRリガンドは、Intercellから入手可能なIC-31である。IC-31は、抗微生物ペプチド、KLK、および免疫賦活性オリゴデオキシヌクレオチド、ODN1aを含む。IC-31は、TLR9アゴニスト活性を有する。別の例は、CpG含有DNAである。多種多様なCpG含有DNAは、Prizer(Coley)から入手可能であり：VaxImmuneは、CpG7909((CpG)含有オリゴデオキシヌクレオチド)であり、Actilonは、CpG10101((CpG)含有オリゴデオキシヌクレオチド)である。

30

40

【0158】

いくつかの実施形態では、アジュバントは、ナノエマルジョンである。1つの例示的なナノエマルジョンアジュバントは、Nanobioにより生産されるNanostat Vaccineである。このナノエマルジョンは、高エネルギー水中油型エマルジョンである。このナノエマルジョンは、典型的には、150～400ナノメートルのサイズであり、安定性を提供するための界面活性剤を含む。Nanostatについてのさらなる情報は、米国特許第6,015,832号、米国特許第6,506,803号、米国特許第6,559,189号、米国特許第6,635,676号、および米国特許第7,314,624号に見出すことができる。

40

【0159】

いくつかの実施形態では、アジュバントは、サイトカインを含む。いくつかの実施形態では、サイトカインは、インターロイキン、例えばIL-1、IL-6、IL-12、IL-17およびIL-23である。いくつかの実施形態では、サイトカインは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)である。アジュバントは、精製されたポリペプチドとしてのサイトカインを含み得る。あるいは、アジュバントはサイトカインをコードする核酸を含み得る。

40

【0160】

アジュバントは、抗原（例えば、上記のポリペプチド）に共有結合させることができる。いくつかの実施形態では、アジュバントは、APCの活性化を介して炎症反応を誘導するタンパク質であり得る。いくつかの実施形態では、これらのタンパク質の1つまたはそれ

50

よりも多くは、得られる融合分子は、樹状細胞成熟を促進し、樹状細胞を活性化してサイトカインおよびケモカインを産生させ、最終的に、T細胞への抗原の提示およびT細胞反応の開始を向上させるように、最適な抗原と組換え技術で融合させることができる（Wular、Cancer Res 2005；65(11)、pp 4947-4954を参照のこと）。抗原に共有結合させることができると例示的なアジュバントは、多糖、合成ペプチド、リポペプチド、および核酸を含む。

【0161】

アジュバントは、単独でまたは2つもしくはそれを超える組み合わせで使用することができる。アジュバントは、抗原に直接コンジュゲートさせることができる。アジュバントを組み合わせて、抗原に対する免疫反応の大きさを増加させることもできる。典型的には、同一アジュバントまたはアジュバントの混合物が、ワクチンの各用量中に存在する。しかしながら、場合により、アジュバントは、ワクチンの最初の投与に含めて投与することができ、続く投与（例えば、ブースターショット）には含めなくてよい。あるいは、強いアジュバントを、ワクチンの最初の投与と共に投与することができ、弱いアジュバントまたは低用量の強いアジュバントを、続く投与と共に投与することができる。アジュバントは、抗原の投与の前、抗原の投与と同時に、または抗原の投与の後（1、2、6、または12時間以内であることもあり、1、2、または5日以内であることもある）に被験体に投与することができる。あるアジュバントは、ヒト患者、非ヒト患者、またはその両方に適切である。

【0162】

免疫原性組成物および医薬組成物のさらなる成分

上記の抗原およびアジュバントに加えて、免疫原性組成物、例えば、ワクチン、ワクチン製剤または医薬組成物は、1つまたはそれを超えるさらなる成分を含み得る。

【0163】

特定の実施形態では、免疫原性組成物は、1つまたはそれを超える安定剤、例えば、糖（例えば、スクロース、グルコース、またはフルクトース）、リン酸塩（例えば、リン酸二ナトリウム、リン酸一カリウム、リン酸二カリウム、またはリン酸一ナトリウム）、グルタミン酸塩（例えば、L-グルタミン酸一ナトリウム）、ゼラチン（例えば、処理ゼラチン、加水分解ゼラチン、またはブタゼラチン）、アミノ酸（例えば、アルギニン、アスパラギン、ヒスチジン、L-ヒスチジン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リジン、フェニルアラニン、チロシン、およびこれらのアルキルエステル）、イノシン、またはホウ酸ナトリウムを含み得る。

【0164】

特定の実施形態では、免疫原性組成物は、1つまたはそれを超える緩衝剤、例えば、重炭酸ナトリウムおよびアスコルビン酸の混合物などを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、生理食塩水、例えば、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）、または蒸留水中で投与することができる。

【0165】

特定の実施形態では、免疫原性組成物は、1つまたはそれを超える界面活性剤、例えば、ポリソルベート80（Tween 80）、ポリエチレングリコール-tert-オクチルフェニルエーテル-t-オクチルフェノキシポリエトキシエタノール4-（1,1,3,3-テトラメチルブチル）フェニル-ポリエチレングリコール（TRITON X-100）；ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートポリエチレングリコールソルビタンモノラウレート（TWEEN 20）；ならびにホルムアルデヒドおよびオキシランを有する4-（1,1,3,3-テトラメチルブチル）フェノールポリマー（TYLOXAPOL）を含む。界面活性剤は、イオン性または非イオン性であり得る。

【0166】

特定の実施形態では、免疫原性組成物は、1つまたはそれを超える塩、例えば、塩化ナトリウム、塩化アンモニウム、塩化カルシウム、または塩化カリウムを含む。

【0167】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、保存剤が免疫原性組成物に含まれられる。他の実施形態では、保存剤は使用されない。保存剤は、複数回用量ワクチンバイアルで使用されることが最も多く、単回用量ワクチンバイアルで必要とされることはない。特定の実施形態では、保存剤は、2-フェノキシエタノール、メチルおよびプロピルパラベン、ベンジルアルコール、および/またはソルビン酸である。

【0168】

特定の実施形態では、免疫原性組成物は、制御放出製剤である。

【0169】

DNA免疫原性組成物

特定の態様では、免疫原性組成物、例えばワクチン、ワクチン製剤および/または医薬組成物は、本明細書に開示される核酸の1つまたはそれよりも多くを含む。核酸ワクチンが患者に投与されると、対応する遺伝子産物（例えば、所望の抗原）が患者の体内で產生される。いくつかの実施形態では、最適化された組換えポリヌクレオチドを含む核酸ワクチンベクターを哺乳動物（ヒトを含む）に送達して、治療または予防免疫反応を誘導することができる。核酸は、例えば、DNA、RNA、または合成核酸であり得る。核酸は、一本鎖または二本鎖であり得る。

10

【0170】

核酸ワクチンベクター（例えば、アデノウイルス、リポソーム、パピローマウイルス、レトロウイルスなど）を、インビボでの細胞の形質導入のために哺乳動物に直接投与することができる。核酸ワクチンは、非経口投与を含む任意の適切な方式で投与するために医薬組成物として製剤化することができる。プラスミドベクターは、典型的には、筋組織への遺伝子移入により効率的である。経口投与によりDNAベクターを粘膜表面に送達する潜在性も報告されており（PLGA封入ロタウイルスおよびB型肝炎）、DNAプラスミドが遺伝子の他の組織中への直接導入に利用されている。DNAワクチンは、動物中に主として筋肉内注射により、遺伝子銃送達、またはエレクトロポレーションにより導入されている。プラスミドは、導入された後、一般に、複製なしでエピソームで維持される。コードされるタンパク質の発現は、長時間、持続することが示されており、BおよびT細胞の刺激を提供する。

20

【0171】

感染または他の病態の処置または予防で投与すべきベクターの有効量の決定において、医師は、ベクターの毒性、疾患の進行度、および抗ベクター抗体の产生（存在する場合）を評価する。多くの場合、ベクターからの裸核酸に等しい用量は、典型的な70キログラムの患者では、約1μgから1mgであり、核酸を送達するために使用されるベクターの用量は、等価量の治療用核酸が產生されるように計算する。投与は、単回または分割用量により達成することができる。核酸ワクチンベクターの毒性および治療有効性は、細胞培養または実験動物での標準薬学手順を使用して決定することができる。

30

【0172】

核酸ワクチンは、DNA、RNA、改変核酸、またはこれらの組み合わせを含有し得る。いくつかの実施形態では、ワクチンは、1つまたはそれを超えるクローニングまたは発現ベクターを含み；例えば、ワクチンは、それぞれが哺乳動物細胞中でヌクレオチドコード領域を自律発現して少なくとも1つの免疫原性ポリペプチドを產生し得る複数の発現ベクターを含み得る。発現ベクターは、真核生物プロモーター配列、例えば、1つまたはそれを超えるコード領域に作動可能に連結した強い真核生物プロモーターのヌクレオチド配列などを含むことが多い。本明細書の組成物および方法は、任意の特定の真核生物プロモーターの使用を伴うこともあり得、多種多様なもの、例えばCMVまたはRSVプロモーターが公知である。プロモーターは、宿主細胞に対して異種性であり得るが、異種性である必要はない。使用されるプロモーターは、構成的プロモーターであり得る。

40

【0173】

組成物および本方法に有用なベクターは、環状または直鎖、一本鎖または二本鎖であり得、プラスミド、コスミド、またはエピソームであり得る。適切な実施形態では、各ヌクレ

50

オチドコード領域は、別個のベクター上に存在し；しかしながら、1つまたはそれを超えるコード領域が单一ベクター上に存在し得、これらのコード領域は単一または複数のプロモーターの制御下であり得ることを理解すべきである。

【0174】

多数のプラスミドを、核酸ワクチンの產生に使用することができる。核酸ワクチンの適切な実施形態は、プラスミドVR1012 (Vical Inc., San Diego California)、pCMV1.UBF3/2 (S. Johnston, University of Texas) または pCDNA3.1 (Invitrogen Corporation, Carlsbad, California) をベクターとして使用する構築物を用いる。加えて、ベクター構築物は、動物の免疫系を刺激する免疫賦活性配列 (ISS)、例えば非メチル化 dCpG モチーフを含有し得る。核酸ワクチンは、免疫原性ポリペプチドを含有する融合産物もコードし得る。プラスミドDNAは、送達系として弱毒化細菌を使用して送達することもでき、これは、経口投与されるDNAワクチンに適切な方法である。細菌を独立して複製するプラスミドにより形質転換し、そのプラスミドが、宿主細胞中での弱毒化細菌の死後に宿主細胞の細胞質中に放出される。10

【0175】

所望の抗原をコードするDNAを含むDNAワクチンは、断片単独、直鎖化されたプラスミド、環状プラスミド、複製し得るプラスミド、エピソーム、RNAなどを含む任意の適切な形態で宿主細胞中に導入することができる。好ましくは、遺伝子はプラスミド中で含有される。特定の実施形態では、プラスミドは発現ベクターである。遺伝子材料を発現し得る個々の発現ベクターは、標準組換え技術を使用して生成することができる。例えば、一般的なクローニング法についてはManiatisら、1985 Molecular Cloning: A Laboratory Manual or DNA Cloning, Vol. I and II (D.N. Glover, ed., 1985) を参照のこと。20

【0176】

投与経路には、限定されないが、筋肉内、鼻腔内、腹腔内、皮内、皮下、静脈内、動脈内、眼球内および経口ならびに局所的、経皮的投与、吸入もしくは坐剤による投与または粘膜組織への投与、例えば膣、直腸、尿道、頸側および舌下組織への洗浄による投与が含まれる。典型的な投与経路には、筋肉内、腹腔内、皮内および皮下注射が含まれる。遺伝子構築物は、限定されないが、慣習的な注射器、無針注射デバイス、「微粒子遺伝子銃」、または他の物理的方法、例えばエレクトロポレーション（「EP」）、「ハイドロダイナミック法」、もしくは超音波を含む手段により投与することができる。DNAワクチンは、DNAが発現され、所望の抗原が細胞中で作製される限り、DNAを送達するために使用することができる任意の方法により送達することができる。30

【0177】

いくつかの実施形態では、DNAワクチンは、公知のトランスフェクション試薬、例えばカチオン性リポソーム、フルオロカーボンエマルジョン、コクレエート、小管、金粒子、生分解性マイクロスフェア、またはカチオン性ポリマーを介して送達される。コクレエート送達ビヒクルは、ホスファチジルセリン、コレステロール、およびカルシウムからなる安定なリン脂質カルシウム沈殿物であり；この非毒性および非炎症性トランスフェクション試薬は消化系中に存在し得る。生分解性マイクロスフェアは、ポリマー、例えばポリ(ラクチド-co-グリコリド)、トランスフェクションのためのDNAのマイクロカプセルの生成において使用することができるポリエステルを含む。脂質ベース微小管は、互いに結合しているそれらの端部で束ねられた螺旋状に巻き付いた2つの層の脂質からなることが多い。小管が使用される場合、核酸は、動物の体内への送達および制御放出のためにその中央の中空部分中に配置することができる。40

【0178】

いくつかの実施形態では、DNAワクチンは、マイクロスフェアを介して粘膜表面に送達される。生体接着マイクロスフェアは、様々な技術を使用して調製することができ、眼、50

鼻腔、尿管、結腸および胃腸管に見出されるものを含む任意の粘膜組織に接着するように調整することができ、ワクチンの局在化および全身性制御放出の可能性を提供する。生体接着マイクロスフェアの特定の粘膜組織への適用は、局在化ワクチン作用に使用することもできる。いくつかの実施形態では、粘膜ワクチン送達のための代替的アプローチは、特定のタンパク質抗原についての遺伝子をコードするプラスミドDNA発現ベクターの粘膜表面への直接投与である。

【0179】

本発明のDNAプラスミドワクチンは、使用すべき投与方式にしたがって製剤化することができる。DNAプラスミドワクチンが注射組成物であるいくつかの実施形態では、それらは、滅菌、および／またはバイロジエンフリーおよび／または微粒子フリーである。いくつかの実施形態では、等張製剤が好ましく使用される。一般に、等張性のための添加剤には、塩化ナトリウム、デキストロース、マンニトール、ソルビトールおよびラクトースが含まれ得る。いくつかの実施形態では、等張性溶液、例えばリン酸緩衝生理食塩水が好ましい。いくつかの実施形態では、安定剤には、ゼラチンおよびアルブミンが含まれる。いくつかの実施形態では、血管収縮剤を製剤に添加する。いくつかの実施形態では、製剤を室温または周囲温度において長時間安定とする安定剤、例えばLGSまたは他のポリカチオンまたはポリアニオンを製剤に添加する。

10

【0180】

いくつかの実施形態では、DNAワクチンは、薬理学的に許容可能な担体または希釈剤をさらに含み得る。ワクチンのための適切な担体は、当業者に周知であり、限定されないが、タンパク質、糖などが含まれる。このような担体は、水性または非水性溶液、懸濁液、およびエマルジョンであり得る。非水性担体の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、例えばオリーブ油、および注射有機エステル、例えばオレイン酸エチルである。水性担体には、水、アルコール性／水性溶液、エマルジョンまたは懸濁液、例として生理食塩水および緩衝媒体が含まれる。非経口ビヒクルには、塩化ナトリウム溶液、リンガーデキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸化リンガーまたは固定油が含まれる。静脈内ビヒクルには、流体および栄養補充剤、電解質補充剤、例えばリンガーデキストロースベースのものなどが含まれる。保存剤および抗菌剤には、抗酸化剤、キレート化剤、不活性ガスなどが含まれる。好ましい保存剤には、ホルマリン、チメロサール、ネオマイシン、ポリミキシンBおよびアンフォテリシンBが含まれる。

20

【0181】

核酸を動物に送達する代替アプローチは、ウイルスまたは細菌ベクターの使用を伴う。適切なウイルスベクターの例には、アデノウイルス、ポリオウイルス、ポックスウイルス、例えば、ウイルス、ワクシニア、カナリア痘、および鶏痘、ナマズ・ヘルペス・ウイルスを含むヘルペスウイルス、アデノウイルス関連ベクター、ならびにレトロウイルスが含まれる。ウイルス様ベクターには、ビロソームおよびウイルス様粒子が含まれる。例示的な細菌ベクターには、弱毒化形態のサルモネラ菌、赤痢菌、*Edwardsiella ictaluri*、*Yersinia ruckeri*および*Listeria monocytogenes*が含まれる。いくつかの実施形態では、核酸は、免疫原性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を自己発現し得るプラスミドなどのベクターである。

30

【0182】

免疫原性組成物の使用

本明細書に記載される免疫原性組成物、例えばワクチン、ワクチン製剤および／または医薬組成物は、HSV-1および特にHSV-2を含むヘルペスの予防および／または治療処置に使用することができる。いくつかの実施形態では、このような組成物は、免疫療法において使用される。ワクチン接種を受ける被験体は、男性または女性であり得、子供または成人であり得る。いくつかの実施形態では、処置される被験体は、ヒトである。他の実施形態では、被験体は、非ヒト動物である。

40

【0183】

50

予防的使用

予防的な実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物（例えば、ワクチン）を、H S V - 2 の確立に対する保護に役立ち得る免疫反応を誘導するために被験体に投与する。

【 0 1 8 4 】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン組成物）は、防御免疫を付与し、ワクチン接種をされた個体が、ワクチンへのその曝露の結果として、症候の発症の遅延を示す、または症候の重症度を軽減することができる（例えば、感染の発症時の病変の数を減少させる）（例えば、メモリー反応）。特定の実施形態では、症候の重症度の軽減は、少なくとも 2 5 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 % またはさらには 9 0 % である。ワクチン接種をされた一部の個体は、H S V - 2 との接触時に症候を示さない、または H S V - 2 による感染さえも示さないこともあり得る。防御免疫は、典型的には、以下の機序：粘膜、体液性、または細胞性免疫の 1 つまたはそれよりも多くにより達成される。粘膜免疫は主に、気道、胃腸管、および泌尿生殖器の粘膜表面における分泌性 I g A (s I G A) 抗体の結果である。s I G A 抗体は、抗原処理細胞、B および T リンパ球により媒介される一連の事象の後に生成され、体の粘膜裏打ち組織上での B リンパ球による s I G A の産生をもたらす。体液性免疫は、典型的には、血清中の I g G 抗体および I g M 抗体の結果である。例えば、I g G 力価を、本明細書に記載されるワクチン製剤の投与後に 1 . 5 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、1 0 倍、2 0 倍、5 0 倍、またはさらには 1 0 0 倍またはそれを超えて上昇させることができる。細胞性免疫は、細胞障害性 T リンパ球を介して、またはマクロファージおよび T リンパ球が関与する遅延型過敏を介して達成することができ、抗体を要求しない T 細胞が関与する他の機序によっても達成することができる。特に、細胞性免疫は、T H 1 細胞または T H 1 7 細胞により媒介され得る。T H 1 細胞の活性化は、免疫反応を生成しないポリペプチドに反応して放出される I F N - のレベルに対する I F N - の分泌により測定することができる。特定の実施形態では、放出される I F N - の量は、1 . 5 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、1 0 倍、2 0 倍、5 0 倍、またはさらには 1 0 0 倍多い。防御免疫の主な結果は、H S V - 2 ウィルス粒子の破壊または H S V - 2 の複製能の阻害である。いくつかの実施形態では、H S V - 2 への曝露前の抗原の提示により付与される防御免疫は、H S V - 2 陽性状態へのセロコンバージョンの見込みを減少させる。

【 0 1 8 5 】

防御免疫の期間は、可能な限り長いことが好ましい。特定の実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、6 カ月、1 年、2 年、5 年、1 0 年、2 0 年またはさらには一生涯続く防御免疫を生成する。

【 0 1 8 6 】

いくつかの実施形態では、特定のポリペプチドの組み合わせは、H S V - 2 感染または上記症候の発症の阻害に有効であることを証明し得る。予防的使用のための例示的な免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、薬学的に許容され得る担体、配列番号 1 3 6 からなる第 1 のポリペプチド、配列番号 1 もしくは 4 からなる第 2 のポリペプチド、ならびに場合により配列番号 1 および 4 の他方からなる第 3 のポリペプチド、またはその免疫原性断片を含み得る。いくつかの実施形態では、第 2 または第 3 のポリペプチドは、配列番号 1 のポリペプチド断片、例えば配列番号 2 、 8 ~ 1 6 、 1 3 8 および 1 3 9 のポリペプチド、またはその免疫原性断片からなる。いくつかの実施形態では、予防的使用のための免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、配列番号 1 3 6 からなる第 1 のポリペプチド、配列番号 4 もしくは配列番号 5 からなる第 2 のポリペプチド、配列番号 2 、 8 ~ 1 6 、 1 3 8 および 1 3 9 からなる群より選択される第 3 のポリペプチド、ならびに場合により配列番号 2 、 8 ~ 1 6 、 1 3 8 および 1 3 9 からなる群より選択される第 4 のポリペプチド、またはその免疫原性断片を含み得る。

【 0 1 8 7 】

他の実施形態では、予防的使用のための免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、薬学的

10

20

30

40

50

に許容され得る担体および配列番号 1、3、5、38、136 もしくは 138、またはその免疫原性断片の少なくとも 1 つをコードするヌクレオチド配列を有する核酸を含む。例えば、核酸は、配列番号 39、46、118、137 もしくは 140、または免疫原性ポリペプチドをコードするその断片の少なくとも 1 つを含むヌクレオチド配列を有し得る。

【 0 1 8 8 】

治療的使用

治療的適用において、本明細書に記載されるポリペプチドまたは核酸を含む免疫原性組成物（例えば、ワクチン）を、HSV - 2 を患っている患者に患者の処置に十分な量投与することができる。患者の処置は、この場合、感染した個体における HSV - 2 の症候を遅延させる、または軽減することを指し得る。いくつかの実施形態では、患者の処置は、病変の期間を減少させること、病変の数を減少させること、エピソード当たりの症候の期間を減少させること、および／またはそうでなければエピソード当たりの発症における症候の強さを減少させることを指す。特定の実施形態では、ワクチンは、軽度の症候の期間または重症度を減少させ；いくつかの実施形態では、ワクチンは、重度の症候の期間または重症度を減少させる。いくつかの実施形態では、ワクチンは、ウイルス排出を減少させ、これによりワクチン接種された患者からの HSV - 2 の伝染性を減少させる。特定の実施形態では、上記の減少は、少なくとも 25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、またはさらには 90% である。特定の実施形態では、上記の減少は、症候、ウイルス排出、および／または将来的発症の完全な停止を含む（例えば、知覚神経節中の潜伏を確立するウイルスの能力を阻害することにより）。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 9 】

治療的な実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン）を、感染後に患者に投与する。免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、感染の直後、例えば、症候の顕在化の前に投与することができ、または症候の顕在化の間もしくはその後に投与することができる。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、早期感染の内因性再活性化を防止し得る。いくつかの実施形態では、感染後ワクチンを、高リスク群の患者に投与することができる。

【 0 1 9 0 】

本明細書に開示される免疫原性組成物（例えば、ワクチン）の治療効果の期間は、可能な限り長いことが好ましい。特定の実施形態では、免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、1カ月、2カ月、3カ月、6カ月、1年、2年、5年、10年、20年またはさらには一生涯続く治療効果を生成する。

【 0 1 9 1 】

いくつかの実施形態では、特定のポリペプチドの組み合わせは、上記の HSV - 2 を患っている患者の処置に有効であることを証明し得る。治療的使用のための例示的な免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、薬学的に許容され得る担体、配列番号 136 からなる第 1 のポリペプチド、配列番号 1 もしくは 4 からなる第 2 のポリペプチド、ならびに場合により配列番号 1 および 4 の他方からなる第 3 のポリペプチド、またはその免疫原性断片を含み得る。いくつかの実施形態では、第 2 または第 3 のポリペプチドは、配列番号 1 のポリペプチド断片、例えば配列番号 2、8～16、138 および 139 のポリペプチド、またはその免疫原性断片からなる。いくつかの実施形態では、治療的使用のための免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、配列番号 136 からなる第 1 のポリペプチド、配列番号 4 もしくは配列番号 5 からなる第 2 のポリペプチド、配列番号 2、8～16、138 および 139 からなる群より選択される第 3 のポリペプチド、ならびに場合により配列番号 2、8～16、138 および 139 からなる群より選択される第 4 のポリペプチド、またはその免疫原性断片を含み得る。

【 0 1 9 2 】

他の実施形態では、治療的使用のための免疫原性組成物（例えば、ワクチン）は、薬学的に許容され得る担体および配列番号 1、3、5、38、136 もしくは 138 またはその免疫原性断片の少なくとも 1 つをコードするヌクレオチド配列を有する核酸を含む。例え

ば、核酸は、配列番号 3 9、4 6、1 1 8、1 3 7 もしくは 1 4 0、または免疫原性ポリペプチドをコードするその断片の少なくとも 1 つを含むヌクレオチド配列を有し得る。

【 0 1 9 3 】

ワクチン接種有効性のアッセイ

本明細書に開示される免疫原性組成物（例えば、ワクチン）によるワクチン接種の有効性を多数の手法で決定することができる。

【 0 1 9 4 】

有効性は、様々なモデル系でアッセイすることができる。H S V - 2 の試験に使用される適切なモデル系には、以下の実施例に記載のとおりモルモットモデルおよびマウスマodelが含まれる。簡潔に言えば、免疫原性組成物（例えば、ワクチン）を動物にワクチン接種し、次いで H S V - 2 により攻撃する、または既に感染した動物に免疫原性組成物（例えば、ワクチン）を投与する。次いで、H S V - 2 攻撃または免疫原性組成物（例えば、ワクチン）に対する動物の反応を、上記の手段の 1 つを使用して対照動物と比較する。同様のアッセイを、ヒトの臨床試験に使用することができる。上記の処置および予防効果は、免疫原性組成物（例えば、ワクチン）の有効性を決定するさらなる手法を表す。

10

【 0 1 9 5 】

加えて、有効性は、未感作ヒト末梢血単核細胞（P B M C）のインビトロ免疫により評価することができ、A P C を免疫原性組成物（例えば、ワクチン）に曝露し、次いで A P C を同一ドナーからの未感作 T 細胞と共に培養して、試験管での免疫に対する一次反応を評価する。免疫原性組成物（例えば、ワクチン）に曝露されなかった A P C を使用した T 細胞の活性化に対する 1 . 5 倍、2 倍、5 倍、1 0 倍、2 0 倍、5 0 倍、または 1 0 0 倍またはそれを超える T 細胞の活性化は、特定の実施形態では適正な反応とみなされる。

20

【 0 1 9 6 】

有効性は、ウイルス中和アッセイによりさらに決定することができる。簡潔に言えば、動物を免疫し、血清を免疫後の様々な日に回収する。血清の連続希釈液を、ウイルスと共にプレインキュベートし、この間、ウイルスに特異的な血清中の抗体がウイルスに結合する。次いで、ウイルス / 血清混合物を許容細胞に添加してブラークアッセイにより感染力を決定する。血清中の抗体がウイルスを中和する場合、対照群と比較して存在するブラークが少ない。

30

【 0 1 9 7 】

抗ウイルス療法

本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される免疫原性組成物と抗ウイルス療法との組み合わせを含む。任意の抗ウイルス療法は、本明細書に記載される免疫原性組成物と組み合わされ得る。抗ウイルス療法は、ウイルス感染を処置するために特に使用されるクラスの薬物療法である。ほとんどの抗ウイルス薬は、特定のウイルス感染を処置するために使用される；しかしながら、広域抗ウイルス薬は、広範囲のウイルスに対して有効である。典型的には、抗ウイルス薬は標的病原体を破壊しないが、その代わり、その複製または発達を阻害する。利用可能なほとんどの抗ウイルス治療薬は、H I V、ヘルペスウイルス、B 型および C 型肝炎ウイルス、ならびに A 型および B 型インフルエンザウイルスを処置するために使用される。

40

【 0 1 9 8 】

バラシクロビル

バラシクロビル（またはバラシクロビル（v a l a c i c l o v i r ））は、とりわけ、単純疱疹（例えば、口唇ヘルペス）、性器ヘルペス（初期エピソード、再発エピソード、抑制療法および伝染の軽減を含む）および帯状疱疹を有する成人患者における使用について承認されている抗ウイルス薬である。バラシクロビルは、アシクロビルにインビボで変換されるプロドラッグである。それは、V a l t r e x（登録商標）（バラシクロビル塩酸塩）の名称で販売されている。

【 0 1 9 9 】

成人における単純疱疹を処置するために、バラシクロビルの現在承認されている投与量は

50

、1日で12時間おいて1日2回2gである。治療は、単純疱疹の最初期症候（例えば、うずき、かゆみまたは灼熱感）で開始される。成人における性器ヘルペスの初期エピソードを処置するために、バラシクロビルの現在承認されている投与量は、10日間にわたって1日2回1gである。治療は、兆候または症候の発症の48時間以内に投与された場合に最も有効である。成人における性器ヘルペスの再発エピソードを処置するために、バラシクロビルの現在承認されている投与量は、3日間にわたって1日2回50mgである。処置は、エピソードの最初の兆候または症候で開始される。成人における再発性器ヘルペスのための抑制療法を提供するために、バラシクロビルの現在承認されている投与量は、正常な免疫機能を有する患者において1日1回1gである。年9回またはそれ未満の再発歴を有する患者では、代替用量は、1日1回500mgである。細胞100個/mm³を超えるかまたはそれに等しいCD4+細胞数を有するHIV-1感染患者では、再発性器ヘルペスの慢性抑制療法のためのバラシクロビルの現在承認されている投与量は、1日2回500mgである。年9回またはそれ未満の再発歴を有する成人における性器ヘルペスの伝染を減少させるために、バラシクロビルの現在承認されている投与量は、ソースパートナーについて1日1回500mgである。帯状疱疹の処置のためのバラシクロビルの現在承認されている投与量は、7日間にわたって1日3回1グラムである。治療は、帯状疱疹の最初期兆候または症候で開始されるべきであり、発疹の発症の48時間以内に開始された場合に最も有効である。

10

20

【0200】

バラシクロビルはまた、単純疱疹（例えば、口唇ヘルペス）および水痘の処置のために小児患者における使用について承認されている。12歳を超えるかまたはそれに等しい小児患者における単純疱疹の処置のためのバラシクロビルの現在承認されている投与量は、1日で12時間おいて1日2回2グラムである。治療は、単純疱疹の最初期症候（例えば、うずき、かゆみまたは灼熱感）で開始されるべきである。2~18歳未満の免疫正常小児患者における水痘の処置のためのバラシクロビルの現在承認されている投与量は、5日間にわたって1日3回投与される20mg/kgである。総用量は、1日3回1グラムを超えるべきではない。治療は、最初期兆候または症候で開始されるべきである。

30

【0201】

ファムシクロビル

ファムシクロビルは、とりわけ、単純疱疹（例えば、口唇ヘルペス）、性器ヘルペス（再発エピソードおよび抑制療法を含む）および帯状疱疹を有する免疫正常成人患者における使用について承認されている抗ウイルス薬である。ファムシクロビルはまた、再発性口唇または性器ヘルペスを有するHIV感染成人患者における使用について承認されている。ファムシクロビルは、FAMVIR（登録商標）の名称で販売されている。

40

【0202】

免疫正常成人における再発性単純疱疹を処置するために、ファムシクロビルの現在承認されている投与量は、単回用量として1500mgである。治療は、単純疱疹の初期症候（例えば、うずき、かゆみ、灼熱感、痛みまたは病変）で開始される。免疫正常成人における性器ヘルペスの再発エピソードを処置するために、ファムシクロビルの現在承認されている投与量は、1日で1日2回100mgである。治療は、再発エピソードの最初の兆候または症候（例えば、うずき、かゆみ、灼熱感または病変）で開始されるべきである。免疫正常成人における再発性器ヘルペスの抑制療法を提供するために、現在承認されている投与量は、1日2回250mgである。免疫正常成人における帯状疱疹を処置するために、ファムシクロビルの現在承認されている投与量は、7日間にわたって8時間ごとに500mgである。治療は、帯状疱疹と診断されたら直ぐに開始されるべきである。

50

【0203】

HIV感染成人患者における再発性口唇または性器ヘルペスを処置するために、ファムシクロビルの現在承認されている投与量は、7日間にわたって1日2回500mgである。治療は、再発エピソードの最初の兆候または症候（例えば、うずき、かゆみ、灼熱感、痛みまたは病変）で開始されるべきである。

【 0 2 0 4 】**アシクロビル**

アシクロビルは、とりわけ、初期および再発粘膜および皮膚単純ヘルペス（H S V - 1 およびH S V - 2 による）、性器ヘルペスの重度の初期臨床エピソード、および水痘帯状疱疹（帯状疱疹）を有する免疫不全成人患者における使用について承認されているグアノシン類似体である。それはまた、とりわけ、単純ヘルペス脳炎を有する成人患者および新生児単純ヘルペスウイルス感染における使用について承認されている。アシクロビルは、Z O V I R A X の名称で販売されている。

【 0 2 0 5 】

免疫不全患者における粘膜および皮膚単純ヘルペス（H S V - 1 およびH S V - 2 ）感染を処置するために、成人および青年（12歳およびそれを超える）のためのアシクロビルの現在承認されている投与量は、7日間にわたって8時間ごとに一定速度で1時間にわたって注入される5m g / k g である。12歳未満の子供では、アシクロビルの現在承認されている投与量は、7日間にわたって8時間ごとに一定速度で1時間にわたって注入される10m g / k g である。成人および青年（12歳およびそれを超える）における性器ヘルペス感染の重度の初期臨床エピソードを処置するために、アシクロビルの現在承認されている投与量は、5日間にわたって8時間ごとに一定速度で1時間にわたって注入される5m g / k g である。

【 0 2 0 6 】

成人および青年（12歳およびそれを超える）における単純ヘルペス脳炎を処置するために、アシクロビルの推奨投与量は、10日間にわたって8時間ごとに一定速度で1時間にわたって注入される10m g / k g である。単純ヘルペス脳炎の処置のためのアシクロビルの現在承認されている小児（3カ月～12歳）投与量は、10日間にわたって8時間ごとに一定速度で1時間にわたって注入される20m g / k g である。新生児単純ヘルペスウイルス感染（生後3カ月まで）を処置するために、アシクロビルの現在の承認されている投与量は、10日間にわたって8時間ごとに一定速度で1時間にわたって注入される10m g / k g である。

【 0 2 0 7 】

免疫不全成人または青年（12歳およびそれを超える）患者における水痘帯状疱疹感染を処置するために、アシクロビルの現在承認されている投与量は、7日間にわたって8時間ごとに一定速度で1時間にわたって注入される10m g / k g である。小児（12歳未満）患者の処置のために、アシクロビルの現在承認されている投与量は、7日間にわたって8時間ごとに一定速度で1時間にわたって注入される20m g / k g である。

【 0 2 0 8 】**H S V のための他の抗ウイルス療法**

アシクロビルおよびそのプロドラッグであるバラシクロビルに加えて、ヌクレオシド類似体ペンシクロビルおよびトリフルリジンが、H S V の処置について承認されている。ペンシクロビルは経口的に生体利用可能ではなく、口唇ヘルペスのための局所製剤としてそれ自体使用されるのみである。改変型のデオキシリクリジンであるヌクレオシド類似体トリフルリジンは、ヘルペス角膜炎を処置するために使用され、他のウイルス、例えばワクシニアウイルスおよびいくつかのアデノウイルス株に対しても活性である。ドコサノールは、再発性口唇ヘルペスの局所処置に使用される飽和脂肪アルコールである；その提案されている作用機序は、宿主細胞膜とのウイルスエンベロープ融合の防止である。ヒドロコルチゾンと組み合わせたアシクロビルによる処置は、発生が予防されるように、再発性口唇ヘルペスの前駆症状のみのエピソードの数の増加をもたらす。

性器または口唇H S V 感染の処置のために、小分子化合物が開発されている。目的の2つの化合物（アメナメビルおよびプリテリビル）は、ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害剤のクラスに属する。ウイルスヘリカーゼ・プライマーゼ酵素複合体は、ウイルスU L 5ヘリカーゼと、U L 5 2 プライマーゼと、U L 8（酵素機能を有しないアクセサリータンパク質）とからなるヘテロ三量体である。それは、複製フォークにおけるD N A の巻き戻しと、

10

20

30

40

50

ウイルス複製中のプライマーの合成とに必要である。ヘリカーゼ - プライマーゼ複合体の真核生物相同体はないので、およびそれはウイルス複製に必須であるので、ヘリカーゼ - プライマーゼ複合体は、新薬開発のための魅力的な標的である。さらに、ヘリカーゼ - プライマーゼ阻害剤は、ウイルス酵素によって活性化される必要がないので、感染細胞および非感染細胞の両方を感染から保護し得る。アメナメビルは、HSVおよびVZVの両方に対して活性を有するヘリカーゼ - プライマーゼ阻害剤である。初期研究では、1日1回のアメナメビルの有効性は、3日間にわたって1日2回投与されるバラシクロビルのものと同程度であり、病変治癒までの時間が1~2日短縮される。性器ヘルペスを有する患者では、プリテリビルは、ウイルス排出および病変率の減少において有効性を示した。さらなる抗ウイルス薬は、例えば、Birkmannら、Curr Opin. Virol. 18: 9-13 (2016) に記載されている。10

【0209】

免疫原性組成物の使用

HSV感染に対する防御

本開示の免疫原性組成物は、HSV-2に対して免疫反応を誘発するように設計される。本明細書に記載される組成物は、これらの組成物が投与される被験体において、先天性免疫反応、抗体反応もしくは細胞性免疫反応、またはこれらの反応の組み合わせを刺激し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、免疫細胞、例えば好中球、マクロファージ、およびNK細胞を、感染の末梢部位または知覚神経節において刺激する。組成物は、マクロファージによる浸潤；好中球による抗ウイルス化合物、例えば一酸化窒素、TNF- α 、インターフェロン（IFN）、およびインターロイキン12（IL-12）の産生；ならびに/またはIFN- γ を産生するためのNK細胞の刺激を刺激し得る。IL-2、IFN- β およびIFN- γ の産生は、組成物のポリペプチドにより引き起こすことができ、感染の制御を支援すると考えられる。20

【0210】

いくつかの実施形態では、組成物は、中和抗体の産生を刺激する抗原を含む。中和抗体は、ウイルスエンベロープの糖タンパク質を標的化することができ、この糖タンパク質は、ウイルス粒子と宿主細胞との相互作用を媒介し、HSV-2の細胞中への付着、結合、および侵入を担う。したがって、例示的な組成物は、上記の1つまたはそれを超える糖タンパク質、または上記の核酸によってコードされる1つまたはそれを超える糖タンパク質を含む。本明細書に記載される免疫原性抗原および/またはエピトープは、別個に、順次、または互いに組み合わせて投与することができる。30

【0211】

いくつかの実施形態では、組成物は、細胞性反応を誘発し、この細胞性反応は、CD4 $^+$ T細胞、CD8 $^+$ T細胞および/または抗ウイルスサイトカインの産生に関与し得る。組成物は、TH17細胞によるIL-17分泌を引き起こし得る。組成物は、例えば、先天性免疫反応の活性化を介してIFN- γ 分泌を引き起こし、CD8 $^+$ T細胞のウイルスのクリアリングを媒介し得る。IFN- γ は、TH1細胞、TC細胞、樹状細胞、およびNK細胞によっても分泌され、組成物は、これらの細胞型のいずれかによるIFN- γ 分泌を引き起こし得る。CD8 $^+$ T細胞のこのような活性は、細胞溶解性であり得る、あるいは、ニューロンの死滅を防止するニューロン表面上の阻害分子により調節することができる。CD4 $^+$ および/またはCD8 $^+$ T細胞は、ウイルスの潜伏の維持を担い、したがって再活性化を防止し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、ウイルスのその潜伏状態からの再活性化を防止するCD4 $^+$ T細胞反応および/またはCD8 $^+$ T細胞反応をブーストする。40

【0212】

いくつかの実施形態では、組成物は、HSVの宿主免疫反応を回避する能力を遮断する、あるいは通常はHSVにより回避される免疫反応をブーストする。いくつかの実施形態では、組成物は、HSV-2が免疫バランスをHSV抗原のトレランスにシフトするのを阻害する。HSV-2は、TH2細胞を介するトレランスを媒介し得る。まず、HSV-2

10

20

30

40

50

は、IL-10、TH2サイトカインを分泌するサプレッサーT細胞、例えばCD4⁺CD25⁺T細胞およびTr1細胞を誘導し得る。TH2サイトカインは、共刺激分子を下方調節し、抗原提示樹状細胞の成熟および機能を阻害する。加えて、HSV-2による感染は、効率的なCD8⁺キラーT細胞の誘導に不可欠である樹状細胞の成熟および遊走を阻害する。注目すべきことに、TH2サイトカインは、無再発エピソードの間に產生されるTH1サイトカインとは対照的に、HSV-2感染の再発の間に產生される。したがって、特定の実施形態では、本発明の組成物は、サプレッサーT細胞を抑制し、および/または樹状細胞の成熟もしくは遊走またはその両方を誘導する。

【0213】

いくつかの実施形態では、哺乳動物においてHSV-2に対する免疫反応を誘導する方法は、上記の組成物を投与することを含む。組成物は、異なる時点、例えば、HSV-2への曝露前、HSV-2による初期感染後、HSV-2が潜伏を確立する前もしくは後、HSV-2排出が起こる前もしくは後、および/または再発性発症が起こる前もしくは後などで免疫反応を誘導するために使用することができる。いくつかの実施形態では、HSV-2に対する免疫反応は、上記の時点の1つまたはそれよりも多くにおいて誘導することができる。組成物は、TH1反応および/もしくはTH17反応を誘導し得るがTH2反応を誘導し得ず、または同時もしくは異なる時点において反応を活性化し得る。

10

【0214】

いくつかの実施形態では、組成物の投与により、HSVによる初期感染、潜伏、または再発性感染に伴う症候を減少させる。このような組成物は、HSV感染もしくは発症に伴う病変、糜爛、疼痛、刺激、搔痒、発熱、倦怠感、頭痛、ウイルス排出、または前駆症候の発生率および/または重症度を減少させ得る。

20

【0215】

いくつかの実施形態では、HSV-2の抗原に対する1つまたはそれを超える抗体を、受動免疫を生成するために個体に投与することができる。受動免疫は、既製の抗体での形態の活性な体液性免疫の、ある個体から別の個体への移入から生じる。受動免疫は、高い感染リスクが存在し、体が自己の免疫反応を発現するための時間が不十分である、または進行中もしくは免疫抑制疾患の症候を軽減するための時間が不十分である場合に使用することができる。T細胞の養子移入は、患者におけるHSV-2抗原に対する免疫反応を誘発する別の方法を提供し得る。一実施形態では、自己T細胞は、上記のポリペプチドに由来する抗原を提示するAPC上で拡張させることができる。続いて、拡張したHSV-2特異的T細胞を、このT細胞が由来する患者に戻す。

30

【0216】

診断的使用

本出願は、患者におけるHSV-2の検出のための、とりわけ迅速、安価、高感度な特殊な方法を提供する。これに関連して、病院および医師が、HSV-2に感染している、または感染のリスクのある患者を検査および処置することが有用なはずである。本明細書において使用される「患者」は、HSV-2に感染しているか、またはHSV-2感染に罹患する可能性を有する個体（例えば、ヒト）を指す。

40

【0217】

いくつかの実施形態では、個体におけるHSV-2を検出するために、本明細書に記載されるポリペプチド、例えば表1および/または表2のポリペプチドの1つに対する抗体を使用することができる。本開示は、HSV-2感染の疑いのある患者からの生物学的サンプルのフェノタイピングの方法であって、(a)必要に応じて、生物学的サンプルを免疫アッセイに適するようにすること、(b)HSV-2のエピトープへの抗体または抗原結合部分の結合を可能にする条件下で、サンプルを、適切なHSV-2特異的抗体またはその抗原結合部分に接触させること；および(c)サンプルが、対照組織と比較してHSV-2の存在を示すか否かを決定することを含み；試験組織がHSV-2の存在を示す場合、患者をHSV-2に感染している可能性があると認定する方法も提供する。

【0218】

50

あるいは、個体における抗HSV-2抗体を検出するために上記のポリペプチドを使用することができる。本開示は、HSV-2感染の疑いのある患者からの生物学的サンプルのフェノタイピングの方法であって、(a)必要に応じて、生物学的サンプルを、親和性アッセイ、例えばELISAに適するようにすること、(b)サンプル中に存在する任意の宿主抗体への抗原の結合を可能にする条件下で、サンプルを、HSV-2特異的抗原またはその一部に接触させること；および(c)サンプルが、対照組織と比較してHSV-2の存在を示すか否かを決定することを含み；試験組織がHSV-2の存在を示す場合、患者をHSV-2に感染している可能性があると認定する方法も提供する。上記の試験は、他のウイルス感染を検出するために、例えば、上記のタンパク質、例えば表1および/または表2のものの相同体（別のウイルス種由来）を使用することにより適切に調整することができる。

10

【0219】

ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）、ウエスタンプロットティング、競合アッセイ、およびスポットプロットを含め、抗体抗原結合を測定する多数の方法が、当技術分野で公知である。検出工程は、例えば、化学発光法、蛍光法、または比色分析であり得る。抗体タンパク質結合を測定する1つの適切な方法は、ペプチドが色素含有マイクロスフェアにコンジュゲートしたLuminex xMAPシステムである。xMAPシステムを含むあるシステムは、いくつかの異なるマーカーの多重測定に適しており、抗体のレベルを即座に測定するために使用することができる。いくつかの実施形態では、他のシステムを使用して、複数のマーカーを多重アッセイする。例えば、以下のシステム：抗原マイクロアレイ、ビーズマイクロアレイ、ナノバーコード粒子技術、cDNA発現ライブラリーからのアレイされたタンパク質、タンパク質のインサイチュアレイ、生存形質転換体のタンパク質アレイ、ユニバーサルタンパク質アレイ、ラブ・オン・チップ・マイクロフルイディクス、およびピン上ペプチドのいずれかを使用してプロファイリングを行うことができる。臨床アッセイの別のタイプは、抗体結合を検出する化学発光アッセイである。VITROS Eci抗HCVアッセイを含め、一部のこののようなアッセイにおいて、抗体が、液体懸濁液中の微粒子から構成される固相支持体に結合し、表面蛍光光度計を使用して蛍光産物の酵素的生成を定量する。

20

【0220】

他の実施形態では、HSV-2に特異的なT細胞を検出するために、上記のポリペプチド、例えば表1および/または表2のものを使用することができる。本開示は、HSV-2感染の疑いのある患者からの生物学的サンプルのフェノタイピングの方法であって、(a)必要に応じて、生物学的サンプルを、T細胞の活性化についてのアッセイに適すること、(b)APCがHSV-2特異的ポリペプチドをプロセシングできる条件下で、サンプルを、HSV-2特異的ポリペプチドまたはその一部に接触させること、および(c)HSV-2特異的ポリペプチドに反応したT細胞の活性化を決定することを含み、感染患者に対するT細胞活性化の上昇がHSV-2感染を示す方法を提供する。この診断アッセイは、HSV-2に曝露されたがセロコンバージョンされずに検出可能なレベルの抗HSV-2抗体を產生しない患者を含め、任意の患者におけるHSV-2特異的T細胞の存在を検出することを目的とする。

30

【0221】

T細胞活性化は、サイトカイン特異的ELISA、トリチウム化チミジン取り込みまたは膜インターラート(membrane intercalating)(PKH-67)もしくは細胞質(CFSE)色素により測定される細胞増殖、ELISPOT、フローサイトメトリー、およびビーズアレイを含む多くのアッセイを使用して測定することができる。加えて、抗原に特異的であるマウスまたはヒトからのT細胞系またはT細胞ハイブリドーマにおけるT細胞反応を測定することができる。活性化T細胞についての読み取りには、T細胞またはT細胞ハイブリドーマが抗原に反応して活性化された場合に誘導される増殖、サイトカイン産生、またはハイブリドーマにより発現された代理酵素の読み取りが含まれる。例えば、T細胞反応の活性化は、-ガラクトシダーゼを產生するように操

40

50

作されたT細胞ハイブリドーマにより検出することができる。-ガラクトシダーゼは、比色ガラクトシダーゼ基質、例えばクロロフェニルレッド—Dガラクトピラノシド(CPG)の使用を介して検出することができる。

【0222】

H SV - 2による感染は、急性または潜伏性であり得る。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルがH SV - 2の存在を示す場合、本明細書に記載される治療有効量の組成物および治療を患者に施すことができる。生物学的サンプルには、例えば、血液、精液、尿、膿液、粘液、唾液、糞便、尿、脳脊髄液、または組織サンプルが含まれ得る。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、移植目的の器官である。特定の実施形態では、検出工程の前に、生物学的サンプルを、H SV - 2の増殖を促進する培養条件に供する。

10

【0223】

本明細書における診断試験を使用して、患者から採取したサンプルおよび他の供給源から得たサンプルを含む様々なサンプル中のH SV - 2を検出することができる。例えば、診断試験を使用して、医療器具などの物体上のH SV - 2を検出することができる。いくつかの実施形態では、本明細書における試験は、動物、例えば家畜(ウシ、ブタ、ニワトリ、ヤギ、ウマなど)、愛玩動物(イヌ、ネコ、トリなど)、または野生動物から採取したサンプルに対して行うことができる。特定の実施形態では、本明細書における試験は、細胞培養物、例えば治療用タンパク質を産生するヒト細胞の培養物、有用な生物分子の産生目的の細菌の培養物、または研究目的で増殖される細胞の培養物から採取したサンプルに対して行うことができる。

20

【0224】

本発明はまた、患者におけるH SV - 2感染の位置を決定する方法であって、(a)標識H SV - 2抗体またはその抗原結合部分を含む医薬組成物を患者に投与すること、(b)標識を検出すること、および(c)患者が対照と比較してH SV - 2を有するか否かを決定することを含む方法を含む。特定の実施形態では、この方法は、患者がH SV - 2に感染している場合、本明細書に記載される治療有効量の組成物を患者に投与する工程をさらに含む。この方法は、患者における感染細胞型および/またはH SV - 2の容量を決定することをさらに含み得る。この方法を使用して患者におけるH SV - 2の拡散を評価し、局所治療が適切であるか否かを決定することができる。

30

【0225】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるポリペプチドを使用して感染過程の予後診断を行うことができる。いくつかの実施形態では、本明細書におけるポリペプチドに特異的なT細胞または抗体の反応を、患者から採取したサンプルで検出することができる。抗体またはT細胞が通常のレベルで存在する場合、患者が、病原体に対する有効な免疫反応を引き起こしたことを示す。抗体またはT細胞が不存在である、または減少させたレベルにおいて存在する場合は、患者が病原体に対する十分な反応を引き起こせなかつたことを示し、より積極的な処置が推奨される。いくつかの実施形態では、減少させたレベルにおいて存在する抗体またはT細胞は、防御免疫反応を有する患者の典型的なレベルの50%、20%、10%、5%、2%、または1%未満において存在する反応を指す。T細胞反応は、当技術分野で公知の方法、例えばT細胞増殖、ELISPOTまたはELISAにより検出することができ、抗体は、当技術分野で公知の方法、例えばELISAを使用して、本明細書に記載される抗原のいずれかの親和性により検出することができる。

40

【0226】

いくつかの実施形態では、H SV - 2抗原に特異的なT細胞の検出を使用して、患者におけるH SV - 2感染の進行および症候を予測することができる。H SV - 2による感染後、一部の患者は、無症候のままであるが、ウイルスは潜伏を確立し得る。他の患者は、H SV - 2感染の症候を示し、再発性発症を罹患し得る。無症候患者に見出されるH SV - 2抗原は、症候および/または再発性発症を示す患者に見出される抗原とは異なり得る。したがって、本発明の検出方法を使用して、H SV - 2に感染した患者の集団内の下位群を区別することができる。下位群は、高頻度の発症を罹患する患者および発症を低頻度で

50

罹患するかもしくは発症を罹患しない患者、または高レベルのウイルスを排出する患者および低レベルのウイルスを排出するかもしくはウイルスを排出しない患者にさらに分類することができる。他の抗原ではなくある H S V - 2 抗原に対する T 細胞反応の存在およびレベルに基づいた患者のカテゴリー化は、医療従事者が適切な処置レジメンを決定するために役立ち得る。同様に、T 細胞反応の程度の差および / または T 細胞により産生されるサイトカインの組み合わせおよびレベルの差を使用して、患者における H S V - 2 感染の進行および症候を予測することもできる。したがって、T 細胞が反応する H S V - 2 抗原の補体が、重度の症候、高頻度の発症、および / または高レベルのウイルス排出を予測する感染患者は、H S V - 2 抗原の補体が無症候感染を予測する患者よりも集中的な抗ウイルス療法および / または長期間の治療処置を要求し得る。

10

【 0 2 2 7 】

本明細書における方法は、H S V - 2 の検出に限定されるものではないことが当業者により理解される。他の実施形態は、上記のタンパク質、例えば表 1 および / または表 2 におけるものに相同なタンパク質を有するウイルスを含む近縁ウイルスの検出を含む。このような近縁ウイルスには、例えば、ヘルペスウイルス科の他のメンバーが含まれる。相同性に応じて、これらの近縁ウイルスには、ヘルペスウイルス科のメンバーではないウイルスも含まれ得る。

【 0 2 2 8 】

H S V - 2 による感染リスクが増加した群における使用

本質的に任意の個体は、H S V - 2 による感染のあるリスクを有する。しかしながら、ある下位集団は感染リスクが増加している。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および / または抗ウイルス療法を受ける患者は、免疫不全である。

20

【 0 2 2 9 】

医療処置から生じる免疫不全病態は、当該個体をより高い感染リスクに曝露する可能性がある。免疫不全病態を生成することが公知の処置の前またはその間に、免疫不全病態である個体の感染を予防的に処置することが可能である。このような病態を生成することが公知の処置の前またはその間に抗原により予防的に処置することにより、続く感染を予防することまたは免疫不全状態に起因して個体が感染するリスクを減少させることが可能である。個体が、例えば、免疫不全病態をもたらす処置の後に感染した場合、個体に抗原組成物を投与することにより感染を処置することも可能である。

30

【 0 2 3 0 】

特定の実施形態では、組成物を子供または成人患者に投与する。他の実施形態では、組成物は、例えば胎児または乳児の感染を阻害するため、妊娠前に感染した妊婦または妊娠中に感染した妊婦に適切である。組成物は、子宮中で、または出産中に感染した新生児および幼児に投与することもできる。

【 0 2 3 1 】

投与の用量および経路

投与量およびタイミング

各ワクチン用量における抗原の量は、単回投与で、または複数回投与にわたり上記の予防または治療反応を誘導する有効量として選択される。好ましくは、この用量は、典型的なワクチン接種において有意な有害副作用を有しない。このような量は、どの特異的抗原が用いられるかに応じて変動する。一般に、用量は、1 ~ 1 0 0 0 μ g、いくつかの場合では、2 ~ 1 0 0 μ g、例えば、4 ~ 4 0 μ g のタンパク質を含むことが予想される。あるいは、用量は、1 0 ~ 6 0 0 0 μ g、いくつかの場合では、2 0 ~ 4 0 0 0 μ g、例えば 3 0 ~ 4 0 0 0 μ g の核酸を含む。特定のワクチンの最適量は、抗体力価、T 細胞の活性化レベル、および被験体における他の反応の観察を含む標準的試験により確定することができる。いくつかの実施形態では、送達すべき抗原の適切量は、被験体の年齢、体重、および健康状態（例えば、免疫不全状態）に依存する。アジュバントは、存在する場合、典型的には、用量当たり 1 μ g ~ 2 5 0 μ g、例えば、5 0 ~ 1 5 0 μ g、7 5 ~ 1 2 5 μ g または 1 0 0 μ g の量で存在する。

40

50

【0232】

いくつかの実施形態では、上記の結果を得るために1回用量のワクチンのみが投与される。他の実施形態では、最初のワクチン接種の後、1回またはそれを超えるブーストワクチン接種、例えば、合計で2、3、4または5回、被験体がワクチン接種を受ける。有利には、回数が3回またはそれ未満である。1回のワクチン接種レジメンが、0、0.5~2および4~8カ月における投与を含むように、ブーストワクチン接種を、例えば、最初のワクチン接種から約1カ月、2カ月、4カ月、6カ月、または12カ月後に施すことができる。同一または異なる経路により投与することができるワクチンの分割用量を投与することが有利であり得る。

【0233】

いくつかの実施形態では、本発明は、第1の用量のワクチンおよび第2、第3または第4の用量のワクチン（ブーストワクチン）を含む処置レジメンを供給する。例示的な実施形態では、第1の用量のワクチンは、1つまたはそれを超えるポリペプチド抗原、または1つまたはそれを超えるポリペプチド抗原をコードする核酸、または1つまたはそれを超えるポリペプチド抗原および同一もしくは他のタンパク質抗原をコードする核酸の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ブーストワクチンは、第1の用量と同一のポリペプチド抗原、核酸、またはポリペプチド抗原および核酸と製剤化される。いくつかの実施形態では、第1の用量は、ポリペプチド抗原のみを含み得、ブーストワクチンは、核酸のみを含み得、または第1の用量は、核酸のみを含み得、ブーストワクチンは、ポリペプチドのみを含み得る。いくつかの実施形態では、第1の用量は、ポリペプチド抗原および核酸を含み得、ブーストワクチンは、タンパク質抗原のみまたは核酸のみを含み得る。いくつかの実施形態では、第1の用量は、タンパク質抗原のみまたは核酸のみを含み得、ブーストワクチンは、タンパク質抗原および核酸を含み得る。ブーストワクチンがポリペプチドである、特定の実施形態では、ポリペプチドは、場合により上記アジュバントの1つまたはそれよりも多く、特にISCOMの1つまたはそれよりも多くの組み合わせにおけるg L 2（配列番号3）またはICP4（配列番号1）またはその免疫原性断片（例えば、ICP4.2、およびg L 2 s v . 2、配列番号2および136）である。このようなポリペプチドブーストワクチンは、上記核酸ワクチン（例えば、配列番号1、3、5、38、136もしくは138、またはその免疫原性断片の少なくとも1つをコードするヌクレオチド配列を有する核酸）のいずれか1つとの併用において特に有用である。

【0234】

本明細書に記載される医薬組成物は、様々な剤形をとり得る。特定の実施形態では、組成物は、固体または粉末化（例えば、凍結乾燥）形態で提供され：または溶液形態でも提供され得る。特定の実施形態では、剤形は、1回分の凍結乾燥組成物および少なくとも1つの別個の希釈剤の滅菌容器として提供される。

【0235】

いくつかの実施形態では、抗原は、用量当たり $1 \mu\text{m}\text{o}\text{l}$ の量で患者に送達される。いくつかの実施形態では、抗原は、用量当たり $10 \text{n}\text{m}\text{o}\text{l}$ から $100 \text{n}\text{m}\text{o}\text{l}$ の範囲の用量において送達される。送達すべき抗原の適切量は、当業者が決定することができる。いくつかの実施形態では、送達すべき抗原の適切量は、被験体の年齢、体重、および健康状態（例えば、免疫不全状態）に依存する。

【0236】

本明細書に開示される医薬組成物は、（いくつかの実施形態では）免疫原性反応の一部として抗体の產生を誘発するために十分な量で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、 $5 \mu\text{g} / 0.5 \text{m}\text{l}$ または $10 \mu\text{g} / 1 \text{m}\text{l}$ から $200 \mu\text{g} / 1 \text{m}\text{l}$ の範囲の量の抗原を含有するように製剤化することができる。他の実施形態では、組成物は、抗原の組み合わせを含み得る。複数の抗原はそれぞれ、同一濃度であり得、または異なる濃度であり得る。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 7 】

いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の次の投与が前の投与よりも高濃度の組成物を含有するように、用量漸増様式で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、組成物の次の投与が前の投与よりも低濃度の組成物を含有するような様式で投与される。

【 0 2 3 8 】

治療的適用において、組成物は、疾患を罹患する患者に、疾患およびその合併症を治癒する、または少なくとも部分的に抑止するために十分な量で投与される。

【 0 2 3 9 】

本明細書に記載される組成物の治療的適用は、例えば、組成物により処置されない個体において起こるレベルの 90 %、 80 %、 70 %、 60 %、 50 %、 40 %、 30 %、 20 %または 10 %に、 H S V - 2 に感染した患者において伝染性を減少させる、疾患の進行を遅延させる、ウイルス排出を減少させる、または再発性感染を排除することを含む。組成物は、例えば、組成物により処置されない個体において起こるレベルの 90 %、 80 %、 70 %、 60 %、 50 %、 40 %、 30 %、 20 %、または 10 %に、感染した個体により排出される H S V - 2 の分量を減少させる、感染した患者の潜伏段階からの H S V - 2 の再活性化に要求されるタンパク質の発現を阻害する、および / または感染した患者のニューロンにおける H S V - 2 の複製を阻害することもできる。

【 0 2 4 0 】

予防的な実施形態では、組成物は、感染性疾患または他の病態の確立を阻害し得る免疫反応を誘導するためにヒトまたは他の哺乳動物に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、ウイルスが潜伏を確立するのを部分的に遮断し得、または潜伏が確立される効率を減少させ得る。

【 0 2 4 1 】

いくつかの実施形態では、1回用量(投与)のみの組成物が与えられる。他の実施形態では、組成物は、複数回用量で投与される。様々な実施形態では、組成物は、1回、2回、3回、または3回を超えて投与される。被験体に投与される用量の回数は、抗原、疾患の程度または疾患への予想される曝露、および被験体の組成物に対する反応に依存する。

【 0 2 4 2 】

いくつかの実施形態では、組成物は、抗菌分子との組み合わせで投与される。抗菌分子には、抗ウイルス分子が含まれ得る。多くの抗ウイルス分子が、現在、当技術分野で公知であり、宿主細胞へのウイルス付着、ウイルス遺伝子および / または酵素の宿主細胞内への放出、宿主細胞機構を使用するウイルス成分の複製、ウイルス成分の完全ウイルス粒子へのアセンブリ、および新たな宿主に感染するためのウイルス粒子の放出を含むウイルスのライフサイクルの1つまたはそれを超える段階を標的とする。

【 0 2 4 3 】**投与経路**

本明細書におけるワクチン製剤および医薬組成物は、個体への投与、典型的には、全身投与(例えば、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、皮下、経皮、真皮下、頭蓋内、鼻腔内、粘膜、肛門、膣、経口、舌下、頸側経路、もしくはそれらを吸入させることができる)により送達することができ、またはそれらを局所適用により投与することができる。

【 0 2 4 4 】

いくつかの実施形態では、組成物は、感染の可能性がある部位に直接投与することができる。女性患者において、組成物は、粘膜に局所適用する、または当技術分野で公知のデバイスおよび方法を使用して膣にまたは直腸に送達することができる。膣および直腸の送達経路は、組成物投与量の長期、連続的、またはパルス送達および投与を可能にし、予防用組成物または治療用組成物の使用に応じて、H S Vへの曝露の前または後で投与することができる。男性患者において、組成物は、皮膚または粘膜に局所適用する、または直腸に送達することができる。両方の患者集団において、組成物は、知覚神経節に標的化することもできる。

【 0 2 4 5 】

10

20

30

40

50

H S V - 2 ワクチンまたは医薬組成物は、筋肉内経路を介して投与されることが多い。典型的には、この経路において、ワクチンは、筋組織のアクセス可能な領域に注射される。筋肉内注射は、いくつかの実施形態では、三角筋、外側広筋、腹または背殿筋に与えられる。注射は、典型的には、ワクチンが筋肉に浸透するように皮膚の表面に対して約 90° の角度において与えられる。

【 0 2 4 6 】

H S V - 2 ワクチンは、皮下投与することもできる。注射は、典型的には、ワクチンが筋肉ではなく皮下組織に投与されるように皮膚の表面に対して 45° の角度において行われる。

【 0 2 4 7 】

いくつかの実施形態では、H S V - 2 ワクチンは皮内投与される。皮内投与は、皮下投与に類似するが、注射は、それほど深くなく、標的皮膚層は真皮である。注射は、典型的には、ワクチンが表皮のすぐ下側に送達されるように皮膚の表面に対して 10 ~ 15° の角度において与えられる。

【 0 2 4 8 】

いくつかの実施形態では、H S V - 2 ワクチンはエレクトロポレーションにより投与される。エレクトロポレーションによる送達は、筋肉内または皮内であり得る。エレクトロポレーションのための適切なデバイスには、Inovio Pharmaceuticals, Inc. (Blue Bell, PA) により作製されるデバイスおよび Ichor Medical Systems, Inc. (San Diego, CA) により作製される TriGrid (商標) Delivery System が含まれる。

【 0 2 4 9 】

製剤

ワクチン製剤は、ヒト患者への投与に適切であり得、ワクチン調製物は、U S F D A のガイドラインに適合し得る。いくつかの実施形態では、ワクチン製剤は、非ヒト動物への投与に適切である。いくつかの実施形態では、ワクチンは、エンドトキシンもエキソトキシンも実質的に含まない。エンドトキシンには、バイロジエン、例えばリポ多糖 (LPS) 分子が含まれる。ワクチンは、不活性なタンパク質断片も実質的に含み得ない。いくつかの実施形態では、ワクチンは、工業用水、水道水、または蒸留水よりも低いレベルのバイロジエンを有する。他のワクチン成分を、当技術分野で公知の方法、例えば、イオン交換クロマトグラフィー、限外ろ過、または蒸留を使用して精製することができる。他の実施形態では、バイロジエンは、患者に投与する前に不活化または破壊することができる。ワクチンの原料、例えば、水、緩衝剤、塩および他の化学物質を、スクリーニングおよびバイロジエン除去することもできる。ワクチン中のすべての材料を滅菌し、ワクチンの各ロットを滅菌性について試験することができる。したがって、特定の実施形態では、ワクチン中のエンドトキシンのレベルが、U S F D A により設定されたレベル、例えば、くも膜下腔内注射組成物については製品 1 k g 当たり 0 . 2 エンドトキシン (E U)、非くも膜下腔内注射組成物については製品 1 k g 当たり 5 E U、滅菌水については 1 m l 当たり 0 . 25 ~ 0 . 5 E U になる。

【 0 2 5 0 】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドを含むワクチンは、所望のポリペプチドの量に対して 5%、2%、1%、0 . 5%、0 . 2%、0 . 1% 未満の他の不所望な非ポリペプチドを含有する。いくつかの実施形態では、ワクチンは、5% 未満、2% 未満、1% 未満、0 . 5% 未満、0 . 2% 未満、または 0 . 1% 未満のDNA および / またはRNA を含有する。

【 0 2 5 1 】

ワクチンは、妥当なリスクベネフィット比の範囲内で低い毒性を有するか、または毒性を有しないことが好ましい。

【 0 2 5 2 】

医薬組成物の導入に適切な製剤は、投与経路により変動する。例えば、非経口投与、例え

10

20

30

40

50

ば、関節内（関節の内部）、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、鼻腔内、および皮下経路による投与に適切な製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を目的のレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有し得る水性および非水性の等張性滅菌注射液剤、ならびに懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、および保存剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁剤が含まれる。製剤は、単位用量または複数回用量の密封容器、例えばアンプルおよびバイアル中で提供することができる。

【0253】

注射用の液剤および懸濁剤は、上記種類の滅菌された粉末、顆粒、および錠剤から調製することができる。パッケージ核酸が形質導入された細胞を、静脈内投与または非経口投与することもできる。

10

【0254】

経口投与に適切な製剤は、(a)液体液剤、例えば希釈剤、例えば水、生理食塩水またはPEG400中に懸濁された有効量のポリペプチドまたはパッケージ核酸；(b)液体、固体、顆粒またはゼラチンとして所定量の活性成分をそれぞれ含有するカプセル剤、サシェ剤または錠剤；(c)適切な液体中の懸濁剤；および(d)適切な乳剤からなり得る。錠剤形態は、ラクトース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、リン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、トラガカント、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、および他の賦形剤、着色剤、充填剤、結合剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、付香剤、色素、崩壊剤、および薬学的に適合可能な担体の1つまたはそれよりも多くを含み得る。トローチ形態は、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントである香料中の活性成分を含み得、同様に芳香錠は、不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアエマルジョン、ゲルなどの中に活性成分を含み、活性成分に加えて当技術分野で公知の担体も含有する。医薬組成物は、例えば、リポソーム中に、または活性成分の徐放を提供する製剤中に封入することができる。

20

【0255】

抗原は、単独で、または他の適切な成分との組み合わせで、吸入を介して投与すべきエアロゾル製剤（例えば、「霧状」にすることができる）にすることができる。エアロゾル製剤は、許容可能な加圧噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの中に入れることができる。

30

【0256】

膜または直腸投与に適切な製剤には、例えば、ポリペプチドまたはパッケージ核酸と坐剤基剤からなる坐剤が含まれる。適切な坐剤基剤には、天然または合成のトリグリセリドまたはパラフィン炭化水素が含まれる。加えて、ポリペプチドまたはパッケージ核酸と、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、およびパラフィン炭化水素を含む基剤との組み合わせからなるゼラチン直腸カプセル剤を使用することも可能である。製剤は、ヒト患者への投与に適切であり得、この調製物は、USFDAガイドラインに適合し得る。いくつかの実施形態では、製剤は、非ヒト動物への投与に適切である。いくつかの実施形態では、組成物は、エンドトキシンもエキソトキシンも実質的に含まない。エンドトキシンには、パイロジエン、例えばリポ多糖（LPS）分子が含まれ得る。組成物は、発熱または他の副作用を引き起こし得る不活性なタンパク質断片も実質的に含み得ない。いくつかの実施形態では、組成物は、1%未満、0.1%未満、0.01%未満、0.001%未満、または0.0001%未満のエンドトキシン、エキソトキシン、および/または不活性なタンパク質断片を含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、工業用水、水道水、または蒸留水よりも低いレベルのパイロジエンを有する。他の成分を、当技術分野で公知の方法、例えば、イオン交換クロマトグラフィー、限外ろ過、または蒸留を使用して精製することができる。他の実施形態では、パイロジエンは、患者に投与する前に不活化または破壊することができる。組成物の原料、例えば、水、緩衝剤、塩、および他の化学物質を、スクリーニングおよびパイロジエン除去することもできる。組成物中のす

40

50

べての材料を滅菌し、組成物の各ロットを滅菌性について試験することができる。したがって、特定の実施形態では、組成物中のエンドトキシンのレベルが、U S F D Aにより設定されたレベル：くも膜下腔内注射組成物については製品 1 k g 当たり 0 . 2 エンドトキシン (E U) ; 非くも膜下腔内注入組成物の場合は、製品 1 k g 当たり 5 E U ; 滅菌水については 1 m l 当たり 0 . 2 5 ~ 0 . 5 E U になる。

【 0 2 5 7 】

特定の実施形態では、調製物は、50%、20%、10%、または5%未満（乾燥重量で）の汚染タンパク質を含む。特定の実施形態では、所望の分子は、他の生物巨大分子、例えば、他のタンパク質（特に、精製された調製物としてまたは被験体の再構成混合物中のその機能における成分タンパク質の特徴を実質的に覆う、減弱する、攪乱する、または変更することができる他のタンパク質）などの実質的不存在下で存在する。特定の実施形態では、同一種類の生物巨大分子の少なくとも 80%、90%、95%、99%、または 99 . 8 % (乾燥重量で) が存在する（しかし、水、緩衝剤、および他の小分子、特に 5 0 0 未満の分子量を有する分子も存在し得る）。

【 0 2 5 8 】

組成物は、妥当なリスクベネフィット比の範囲内で低い毒性を有するか、または毒性を有しないことが好ましい。特定の実施形態では、組成物は、組成物により処置されている動物の L D 5 0 測定値未満の濃度において成分を含む。L D 5 0 測定値は、マウスまたは他の実験モデル系において得て、ヒトおよび他の動物に対して推定することができる。ヒトおよび他の動物における化合物の L D 5 0 を推定する方法は、当技術分野で周知である。組成物および組成物中の任意の成分は、1 0 0 g / k g を超える、5 0 g / k g を超える、2 0 g / k g を超える、1 0 g / k g を超える、5 g / k g を超える、2 g / k g を超える、1 g / k g を超える、5 0 0 m g / k g を超える、2 0 0 m g / k g を超える、1 0 0 m g / k g を超える、5 0 m g / k g を超える、2 0 m g / k g を超える、または 1 0 m g / k g を超えるラットにおける L D 5 0 値を有し得る。いくつかの実施形態では、組成物の治療指数（集団の 50% についての毒性の用量 (T D 5 0) を集団の 50% についての最小有効用量 (E D 5 0) により除したものとして測定）は、1よりも大きい、1 0 よりも大きい、または 1 0 0 よりも大きい。

【 0 2 5 9 】

ワクチン製剤および免疫原性組成物の調製および貯蔵

本明細書に記載される免疫原性組成物は、様々な技術を使用して生産することができる。例えば、ポリペプチドを、組換えDNA技術を使用して適切な宿主細胞中で產生させることができる。適切な宿主細胞は、細菌、酵母、哺乳動物、または他の種類の細胞であり得る。宿主細胞は、関連ポリペプチド遺伝子の 1 つの外因性コピーを発現するように改変することができる。典型的には、遺伝子は、適切な調節配列、例えば強いプロモーターおよびポリアデニル化配列に作動可能に連結される。いくつかの実施形態では、プロモーターは、誘導性または抑制性である。他の調節配列は、ポリペプチドをどのように精製したいかに応じて、目的のポリペプチドの分泌もしくは排出または細胞質もしくは膜中での目的のポリペプチドの保持を提供し得る。遺伝子は、染色体外プラスミド上に存在し得、または宿主ゲノム中に統合することができる。当業者は、天然配列と 1 0 0 % 同一の核酸を使用する必要はないことを認識する。むしろ、これらの配列に対していくぶんの改変は認容され、望ましいことがある。例えば、核酸を変更して、コードされたポリペプチドが同一のままであるように遺伝子コードの縮重を利用することができる。いくつかの実施形態では、遺伝子は、特定の宿主中での発現を改善するためにコドン最適化される。核酸は、例えば、P C R または化学合成により生成することができる。

【 0 2 6 0 】

組換え細胞系が生成されたら、ポリペプチドを組換え細胞系から単離することができる。この単離は、例えば、親和性精製技術または物理的分離技術（例えば、サイズカラム）により達成することができる。

【 0 2 6 1 】

10

20

30

40

50

本開示のさらなる態様では、1つまたはそれを超えるポリペプチドまたはその免疫原性断片もしくは変異体を担体および／またはアジュバントと混合することを含む製造方法が提供される。いくつかの実施形態では、アジュバントは、T H 1 細胞反応を刺激するアジュバントである。

【 0 2 6 2 】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物中の包含のための抗原は、細胞培養で產生することができる。1つの方法は、1つまたはそれを超える哺乳動物発現ベクターを提供すること、および配列番号1～38、135、136、138または139のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドから選択される2つまたはそれを超えるポリペプチドをコードするスクレオチドをクローニングし、次いでこのポリペプチドを発現および単離することを含む。10

【 0 2 6 3 】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物中の包含のための核酸は、細菌宿主、例えば大腸菌中の複製により生成し、標準的RNAまたはDNA精製法により精製することができる。

【 0 2 6 4 】

本明細書に記載される免疫原性ポリペプチド、およびこのポリペプチドを発現する核酸組成物を、核酸組成物を哺乳動物に投与するためのパック、ディスペンサーデバイス、およびキットにパッケージングすることができる。例えば、1つまたはそれを超える単位剤形を含有するパックまたはディスペンサーデバイスが提供される。典型的には、化合物の投与についての指示がパッケージングに提供されると共に、示される病態、例えば本明細書に開示される病態の処置に化合物が適切であるという適切な表示がラベル上に提供される。20

【 0 2 6 5 】

併用療法

併用療法は、被験体または被験体の集団を2つまたはそれを超える治療レジメン（例えば、2つまたはそれを超える治療剤、例えば抗ウイルス療法および免疫原性組成物）に同時に曝露する状況を指す。いくつかの実施形態では、2つまたはそれを超える治療は、同時に投与（例えば、同時に）され得る。いくつかの実施形態では、このような治療は、逐次投与され得る（例えば、第1のレジメンのすべての「用量」は、第2のレジメンのいずれかの用量の投与前に投与される）。30

【 0 2 6 6 】

本開示は、重複投与レジメンで投与される抗ウイルス療法および免疫原性組成物などの2つまたはそれを超える治療レジメンを使用して、ヘルペスを処置する方法を教示する。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える薬剤のための投与レジメンは、特定のパターンにしたがって投与される用量の複数の「サイクル」を含み得る。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法のための特定の投与パターンは、毎日、約2日ごと、約3日ごと、約4日ごと、約5日ごと、約6日ごと、約7日ごと（例えば、毎週）、約14日ごと（例えば、隔週）、約21日ごと、約28日ごと、約35日ごと、約42日ごと、約49日ごと、約2ヶ月ごと、約6ヶ月ごとまたはそれを超える。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法は、毎日投与される。いくつかの実施形態では、ヘルペスは、性器ヘルペスである。40

【 0 2 6 7 】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物のための特定の投与パターンは、約7日ごと、約14日ごと、約21日ごと、約28日ごと、約35日ごと、約42日ごと、約49日ごと、約56日ごとまたはそれを超える。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、少なくとも1用量、少なくとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも4用量、少なくとも5用量またはそれよりも多くて投与される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、治療レジメンの約1日目、約22日目および約43日目に投与される。いくつかの実施形態では、治療レジメンは、抗ウイルス療法の毎日の投与を含む。いくつかの実施形態で50

は、治療レジメンは、ワクチン製剤の投与の少なくとも 14 日前に開始する抗ウイルス療法の毎日の投与を含み、ワクチン製剤は、約 21 日間隔で 3 つの用量で投与される。

【 0 2 6 8 】

いくつかの態様では、免疫原性組成物は、膜貫通ドメインの全部または一部の内部欠失を有する H S V - 2 g D 2 ポリペプチドと、H S V - 2 I C P 4 ポリペプチドまたは H S V - 2 I C P 4 ポリペプチドの少なくとも 8 個の連続アミノ酸を含む免疫原性断片とを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、それぞれ約 10 μg、20 μg、30 μg、60 μg もしくは 100 μg の g D 2 ポリペプチドおよび I C P 4 ポリペプチド、ならびに / または約 25 μg、50 μg もしくは 75 μg のアジュバントを含む。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、約 60 μg の g D 2 ポリペプチド、約 60 μg の I C P 4 ポリペプチドおよび約 50 μg のアジュバントを含む。10

【 0 2 6 9 】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法は、ファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビル、ベンシクロビル、トリフルリジン、ヒドロコルチゾンと組み合わせたアシクロビル、ヘリカーゼ - ブライマーゼ阻害剤（例えば、アメナメビルおよびブリテリビル）およびそれらの組み合わせからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法は、バラシクロビルである。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、1 用量当たり約 500 mg ~ 約 1 g の抗ウイルス療法を受ける。

【 0 2 7 0 】

いくつかの実施形態では、併用療法の「投与」は、組み合わせで他の薬剤またはモダリティを受けている被験体への 1 つまたはそれを超える薬剤またはモダリティの投与を伴い得る。明確性のために、併用療法は、個々の薬剤を单一組成物で一緒に投与すること（またさらには必ずしも同時に）を必要としないが、いくつかの実施形態では、2 つまたはそれを超える薬剤またはその活性部分は、複合組成物または複合化合物で一緒に（例えば、単一化学複合体または共有結合実体の一部として）投与され得る。20

【 0 2 7 1 】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および / または抗ウイルス療法は、被験体または被験体の集団における H S V - 1 、 H S V - 2 または H S V - 1 および H S V - 2 による感染を処置する。

【 0 2 7 2 】

患者集団

とりわけ、本開示は、本明細書に記載される免疫原性組成物と、本明細書に記載される抗ウイルス療法とを含む併用療法を使用して、特定の患者集団におけるヘルペス感染を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、ヘルペスは、性器ヘルペスである。いくつかの実施形態では、1 つまたは複数の被験体は、免疫原性組成物による処置前 28 日間および処置後 90 日間に避妊法を使用する。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、男性である。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、女性である。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、非妊娠女性である。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、10 歳、11 歳、12 歳、13 歳、14 歳、15 歳、16 歳または 17 歳である。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、少なくとも 18 歳かつ 51 歳未満である。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、51 歳またはそれを超える。40

【 0 2 7 3 】

いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、1 年間を超えて性器ヘルペス感染と診断されている。いくつかの実施形態では、性器ヘルペス感染の診断は、1 つもしくはそれを超える H S V - 2 抗原のウエスタンプロット分析；P C R （例えば、型特異的 P C R ）；ウイルス培養（例えば、型特異的ウイルス培養）；または適合性病歴および指標値 3.5 を超える陽性 H e r p e S e l e c t （登録商標） 2 酵素結合免疫吸着測定法 I g G もしくは陽性 L I A I S O N （登録商標） H S V - 2 型特異的 I g G を含む。

【 0 2 7 4 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、抗ウイルス療法を受けている被験体または被験体の集団に投与される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法は、バラシクロビル、アシクロビルまたはファムシクロビルである。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、免疫原性組成物の投与前に、6カ月間またはそれを超えて安定用量の抗ウイルス療法を受けている。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、免疫原性組成物の投与の6カ月以内に、性器ヘルペスの少なくとも1回の発生を有している。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、6カ月間またはそれを超えて安定用量の抗ウイルス療法を受けており、ワクチン製剤の投与の6カ月以内に、性器ヘルペスの少なくとも1回の発生を有している。いくつかの実施形態では、抗ウイルス薬の安定用量は、1日当たり500mgまたは1日当たり1gである。

10

【0275】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、抗ウイルス療法を受けていない被験体または被験体の集団に投与される。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、免疫原性組成物の投与前に、約14日間にわたって安定用量の抗ウイルス療法を受けている。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、免疫原性組成物の投与の12カ月以内に、性器ヘルペスの5回を超える発生を有している。いくつかの実施形態では、被験体または被験体の集団は、約14日間の、安定用量の抗ウイルス療法を受けており、免疫原性組成物の投与の12カ月以内に、性器ヘルペスの5回を超える発生を有している。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法の安定用量は、1日1回500mgまたは1日1回1gである。

20

【0276】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、テノホビル、リジン、サプリメント、またはバラシクロビル以外の医薬を含む治療、例えばヘルペス発生の頻度または強度に影響を与えることが公知のまたはそれを意図する治療を受けていない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、眼ヘルペス感染、ヘルペス関連多形性紅斑、ヘルペス髄膜炎またはヘルペス脳炎の既往歴を有していない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、活動性性器HSV-2病変を有していない。

30

【0277】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、免疫不全ではない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、全身免疫抑制医薬を受けていない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、自己免疫疾患を有していない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、自己免疫疾患を以前に有していない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、HIV、B型肝炎やC型肝炎を有していない。

40

【0278】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、ワクチン製剤のいかなる成分に対する過敏症の既往歴も有していない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、(i)肝臓および腎臓の酵素レベルが正常範囲内である、確認された運動レジメン(an identified exercise regimen)の被験体では、クレアチニンキナーゼ、または(ii)ギルバート症候群の既往歴を有する絶食被験体では、単離されたグレード2の非抱合ビリルビンを除いて、臨床的に有意な検査所見異常を有していない。

【0279】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体また

50

は被験体の集団は、HSV-2抗原を含有するいかかる他のワクチンも受けていない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、免疫原性組成物の1回目の投与前30日以内に治験薬を受けていない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、ワクチン製剤の1回目の投与前90日以内に血液製剤を受けていない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、ワクチン製剤の1回目の投与前28日以内に生ワクチンを受けていない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、ワクチン製剤の1回目の投与前14日以内にいかかる他のワクチンも受けっていない。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、1回目の投与から3回目の投与後28日間まで任意の他のワクチンを受けている。

10

【0280】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法および免疫原性組成物で処置された被験体または被験体の集団は、妊娠中でも授乳中でもない。

【0281】

併用療法の有効性

とりわけ、本開示は、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性が、免疫原性組成物もしくは抗ウイルス療法のみを受けている、または免疫原性組成物も抗ウイルス療法も受けていない被験体または被験体の集団と比べて、特定期間にわたって被験体または被験体の集団において改善されるように、本明細書に記載される免疫原性組成物と抗ウイルス療法とを含む併用療法を使用して、ヘルペス感染を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法は、免疫原性組成物を受けている被験体または被験体の集団に投与される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物は、抗ウイルス療法を受けている被験体または被験体の集団に投与される。

20

【0282】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される免疫原性組成物と、本明細書に記載される抗ウイルス療法との併用投与は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみのいずれかによってもたらされるものよりも大きな程度に、本明細書に記載される疾患または障害またはその症候の改善をもたらす。併用効果と免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみの効果との間の差異は、統計的に有意な差異であり得る。いくつかの実施形態では、併用結果は、相乗的である。

30

【0283】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物と抗ウイルス療法との併用投与は、抗ウイルス療法について承認されている標準的な投与レジメン、例えば、本明細書に記載される抗ウイルス療法のための承認されたレジメンと比較して減少した用量、減少した投与回数、および／または減少した投与頻度による抗ウイルス療法の投与を可能にする。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物と抗ウイルス療法との併用投与は、免疫原性組成物のための有効な投与レジメンと比較して減少した用量、減少した投与回数、および／または減少した投与頻度による免疫原性組成物の投与を可能にする。

40

【0284】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法は、ファムシクロビル、バラシクロビル、アシクロビルおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス療法は、バラシクロビルである。いくつかの実施形態では、被験体は、1用量当たり約500mg～約1gの抗ウイルス療法を受ける。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、治療の施行の少なくとも3カ月、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年後に評価される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物の有効性および／または抗ウイルス療法の有効性は、治療の施行の少なくとも6カ月後に評価される。

【0285】

50

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス製剤の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた性器ヘルペス無再発期間によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス製剤の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた最初のヘルペス再発までの時間の増加によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた次のヘルペス再発までの時間の増加によって測定されるかまたは示される。

【0286】

10

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた性器ヘルペス病変率の減少によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた性器ヘルペス病変頻度の減少によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた性器ヘルペス病変期間の減少によって測定されるかまたは示される。

【0287】

20

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた性器ヘルペス発生率の減少によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた肛門性器HSV排出率の減少によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた肛門性器HSV排出規模の減少によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、ウイルス排出は、リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって測定される。

【0288】

30

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた抗ウイルス薬（例えば、バラシクロビル）用量の減少または増加のないことによって測定されるかまたは示される。

【0289】

40

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた1つまたはそれを超えるヘルペス兆候または症候の減少によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超えるヘルペスの兆候または症候の減少は、ヘルペス関連兆候もしくは症候の日数のパーセンテージの減少、および／またはヘルペス関連兆候もしくは症候の規模の減少である。

【0290】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた健康関連の生活の質の増加によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、健康関連の生活の質は、EuroQoL-5 Domains-5 Levels (EQ-5D-5L) 質問票によって測定される。いくつかの実施形態では、性器ヘルペス発生を経験しない場合に、およびまたは／発生のほぼ毎日に(and/or/on about each day of an outbreak)、被験体または被験体の集団は、EQ-5D-5L 質問

50

票を完成する。

【0291】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた病変治癒までの時間の減少によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた疼痛停止までの時間の減少によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた易罹患性パートナーにおけるヘルペスの症候性獲得率の減少によって測定されるかまたは示される。

10

【0292】

いくつかの実施形態では、免疫原性組成物および／または抗ウイルス療法の有効性は、免疫原性組成物または抗ウイルス療法のみを受けている被験体または被験体の集団と比べた体液性反応の増加および／または細胞性反応の増加によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、体液性反応の増加は、反応の規模の増加またはHSV-2免疫グロブリンG (IgG) レベルおよび／またはHSV-2中和抗体レベルのベースラインからの上昇倍率によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、ベースラインは、抗ウイルス療法および／または免疫原性組成物の投与前に、ヘルペスを有する被験体において測定されるかまたは示される値、レベル、量または分量である。いくつかの実施形態では、ベースラインは、抗ウイルス療法および／または免疫原性組成物の投与前に、ヘルペスを有する被験体の集団において測定されるかまたは示される値、レベル、量または分量である。いくつかの実施形態では、ベースラインは、ヘルペスを有しない被験体または被験体の集団において測定されるかまたは示される値、レベル、量または分量である。

20

【0293】

いくつかの実施形態では、体液性反応の増加は、ベースラインからのIgG力価の4倍またはそれを超える上昇によって示される。いくつかの実施形態では、体液性反応の増加は、ベースラインからの50%中和抗体力価の2倍またはそれを超える上昇によって示される。いくつかの実施形態では、細胞性反応は、グランザイムB (GrB) 分泌レベルの増加である。いくつかの実施形態では、細胞性反応の増加は、反応の規模の増加またはグランザイムB (GrB) レベルのベースラインからの上昇倍率によって測定されるかまたは示される。いくつかの実施形態では、細胞性反応は、T細胞のIFN 分泌の増加である。

30

【0294】

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。加えて、材料、方法および実施例は例示的なものにすぎず、限定的であることを意図しない。特に定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または同等の方法および材料を本発明の実施または試験において使用し得るが、適切な方法および材料が本明細書に記載されている。

40

【0295】

本開示は、以下の実施例によってさらに例証される。実施例は、例示目的でのみ提供されている。それらは、決して本開示の範囲または内容を限定すると解釈されるべきではない。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】 図面

【訂正対象項目名】 全図

【訂正方法】 変更

50

【訂正の内容】

【図 1A】

予防ワクチン臨床試験に登録された健常成人および青年志願者に関する毒性評価尺度

臨床異常

	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	致死の可能性 (グレード4)
注射用製品に対する局所反応 痛み	活動を妨げない	24時間を超える非麻痺性鎮痛薬の反復使用、または活動を妨げる運動に不快感	麻痺性鎮痛薬の使用、または日常活動を妨げる重大な安静時不快感	救急外来(ER)受診または入院
圧痛 紅斑／発赤	感觸に軽度の不快感 2.5 - 5 cm	5.1 - 10 cm	> 10 cm	救急外来受診または入院
硬化／膨張	2. 5-5cm、および 活動を妨げない	5. 1-10cm、または 活動を妨げる	>10cm、または 日常活動を妨げる	犠死または剥脱性皮膚炎
バイタルサイン				犠死
発熱 (°C) (°F)	38.0 - 38.4 100.4 - 101.1	38.5 - 38.9 101.2 - 102.0	39.0 - 40 102.1 - 104	>40 >104
頸脈-1分当たりの心拍数	101 - 115	116 - 130	>130	不整脈による救急外来受診または入院
徐脈-1分当たりの心拍数	50 - 54	45 - 49	<45	不整脈による救急外来受診または入院
高血圧(収縮期) - mmHg	141 - 150	151 - 155	>155	悪性高血圧による救急外来受診または入院
高血圧(拡張期) - mmHg	91 - 95	96 - 100	>100	悪性高血圧による救急外来受診または入院
低血圧(収縮期) - mmHg	85 - 89	80 - 84	<80	低血圧ショックによる救急外来受診または入院
呼吸数-1分当たりの呼吸数	17 - 20	21 - 25	>25	插管

Figure 1A

【図 1 B】

	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	致死の可能性 (グレード4)
全身性(一般)				
吐き気／嘔吐	活動を妨げない、または1-2のエピソード／24時間	活動をいくらか妨げる、または>2のエピソード／24時間	日常活動を妨げる、外来患者IV水分補給を必要とする	低血圧ショックによる救急外来受診または入院
下痢	2-30回便、または<400gms／24時間	4-5回便、または400-800gms／24時間	6もしくはそれを超える水様便、または>800gms／24時間、または外来患者IV水分補給を必要とする	救急外来受診または入院
頭痛	活動を妨げない	24時間を超える非麻薬性鎮痛薬の反復使用、または活動をいくらか妨げる	重大；麻薬性鎮痛薬の使用、または日常活動を妨げる	救急外来受診または入院
疲労	活動を妨げない	活動をいくらか妨げる	重大；日常活動を妨げる	救急外来受診または入院
筋肉痛	活動を妨げない	活動をいくらか妨げる	重大；日常活動を妨げる	救急外来受診または入院
全身病 病気または臨床有害事象(適用 可能な規則にしきがって定義)	活動を妨げない	活動をいくらか妨げる、医学的介入を必要としない	日常活動を妨げる、および 医学的介入を必要とする	救急外来受診または入院

Figure 1B

【図1C】

	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	致死の可能性 (グレード4)
血清				
ナトリウム－低ナトリウム血症 mEq/L	132 – 134	130 – 131	125 – 129	<125
ナトリウム－高ナトリウム血症 mEq/L	144 – 145	146 – 147	148 – 150	>150
カリウム－高カリウム血症 mEq/L	5.1 – 5.2	5.3 – 5.4	5.5 – 5.6	>5.6
カリウム－低カリウム血症 mEq/L	3.5 – 3.6	3.3 – 3.4	3.1 – 3.2	<3.1
グルコース－低グルコース血症 mg/dL	65 – 69	55 – 64	45 – 54	<45
グルコース－高グルコース血症				インスリンの必要性、 または高浸透圧性昏睡
空腹時－mg/dL	100 – 110	111 – 125	>125	
ランダム－mg/dL	110 – 125	126 – 200	>200	
血中尿素				
BUN mg/dL	23 – 26	27 – 31	>31	透析を必要とする
クレアチニン－mg/dL	1.5 – 1.7	1.8 – 2.0	2.1 – 2.5	>2.5 または透析を必要とする
カルシウム－低カルシウム血症 mg/dL	8.0 – 8.4	7.5 – 7.9	7.0 – 7.4	<7.0
カルシウム－高カルシウム血症 mg/dL	10.5 – 11.0	11.1 – 11.5	11.6 – 12.0	>12.0
マグネシウム－低マグネシウム血症 mg/dL	1.3 – 1.5	1.1 – 1.2	0.9 – 1.0	<0.9
リノ－低リン血症 mg/dL	2.3 – 2.5	2.0 – 2.2	1.6 – 1.9	<1.6
CPK－mg/dL	1.25 – 1.5 × ULN	1.6 – 3.0 × ULN	3.1 – 10 × ULN	>10 × ULN
アルブミン－低アルブミン血症 g/dL	2.8 – 3.1	2.5 – 2.7	<2.5	--
総タンパク質－低タンパク血症 g/dL	5.5 – 6.0	5.0 – 5.4	<5.0	--
アルカリ性リシン酸塩－倍増加	1.1 – 2.0 × ULN	2.1 – 3.0 × ULN	3.1 – 10 × ULN	>10 × ULN
肝機能検査－ALT、AST、倍増加	1.1 – 2.5 × ULN	2.6 – 5.0 × ULN	5.1 – 10 × ULN	>10 × ULN
ビリルビン－肝機能検査における 増加を伴う場合、倍増加	1.1 – 1.25 × ULN	1.26 – 1.5 × ULN	1.51 – 1.75 × ULN	>1.75 × ULN
ビリルビン－肝機能検査が 正常である場合；倍増加	1.1 – 1.5 × ULN	1.6 – 2.0 × ULN	2.0 – 3.0 × ULN	>3.0 × ULN
コレステロール	201 – 210	211 – 225	>226	--
脳臓酵素－アミラーゼ、リパーゼ	1.1 – 1.5 × ULN	1.6 – 2.0 × ULN	2.1 – 5.0 × ULN	>5.0 × ULN

Figure 1C

【図 1 D】

	軽度 (グレード1)	中等度 (グレード2)	重度 (グレード3)	致死の可能性 (グレード4)
血液学				
ヘモグロビン(女性) - gm/dL	11.0 - 12.0	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	< 8.0
ベースライン値からのヘモグロビン(女性) 変化 - gm/dL	任意の減少 - 1.5	1.6 - 2.0	2.1 - 5.0	> 5.0
ヘモグロビン(男性) - gm/dL	12.5 - 13.5	10.5 - 12.4	8.5 - 10.4	< 8.5
ベースライン値からのヘモグロビン(男性) 変化 - gm/dL	任意の減少 - 1.5	1.6 - 2.0	2.1 - 5.0	> 5.0
WBC 増加 - 細胞 /mm ³	10,800 - 15,000	15,001 - 20,000	20,001 - 25,000	> 25,000
WBC 減少 - 細胞 /mm ³	2,500 - 3,500	1,500 - 2,499	1,000 - 1,499	< 1,000
リンパ球減少 - 細胞 /mm ³	750 - 1,000	500 - 749	250 - 499	< 250
好中球減少 - 細胞 /mm ³	1,500 - 2,000	1,000 - 1,499	500 - 999	< 500
好酸球 - 細胞 /mm ³	650 - 1500	1501 - 5000	> 5000	過好酸球増加
血小板減少 - 細胞 /mm ³	125,000 - 140,000	100,000 - 124,000	25,000 - 99,000	< 25,000
PT - 倍増加(プロトロンビン時間) (部分トロンボプラスチン時間)	1.0 - 1.10 × ULN	1.11 - 1.20 × ULN	1.21 - 1.25 × ULN	> 1.25 ULN
PTT - 倍増加 (フィブリノゲン増加 - mg/dL)	1.0 - 1.2 × ULN	1.21 - 1.4 × ULN	1.41 - 1.5 × ULN	> 1.5 × ULN
フィブリノゲン減少 - mg/dL	400 - 500	501 - 600	> 600	-
尿	150 - 200	125 - 149	100 - 124	< 100、または肉眼的出血もしくは播種性血管内凝固症候群(DIC)を伴う
タンパク質	微量	1+	2+	入院または透析
グルコース	微量	1+	2+	高血糖による入院
血液(顯微的) - 赤血球／高倍率視野 (fbc/hpf)	1 - 10	11 - 50	> 50、および／または 肉眼的出血	入院または濃厚 赤血球(PRBC)輸血

Figure 1D

【図2】

抗ウイルス薬の使用によるベースライン病変率からの変化
GEN-003 60 μ g/M2 50 μ g処置群の中

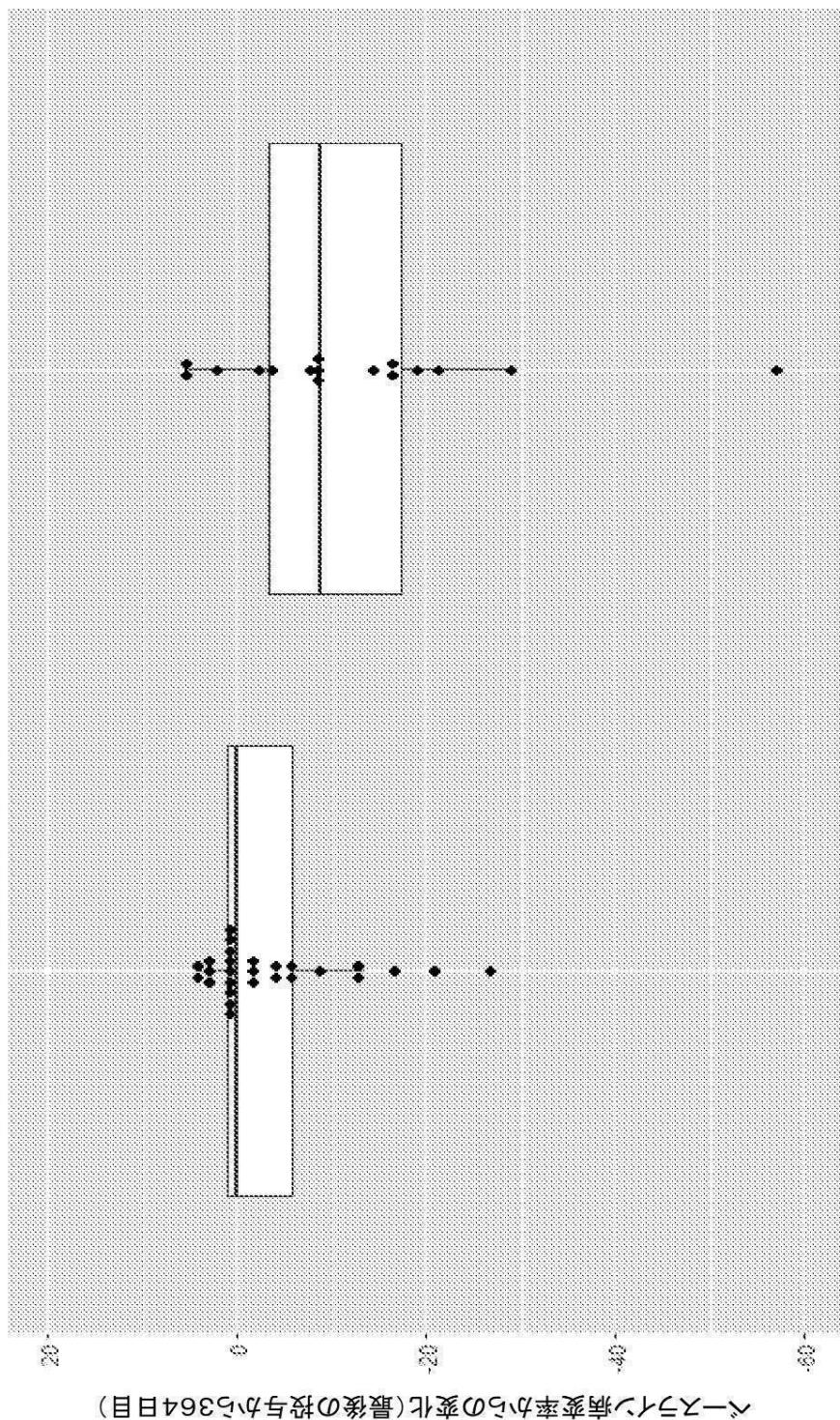


FIGURE 2

10

20

30

40

50

【図3】

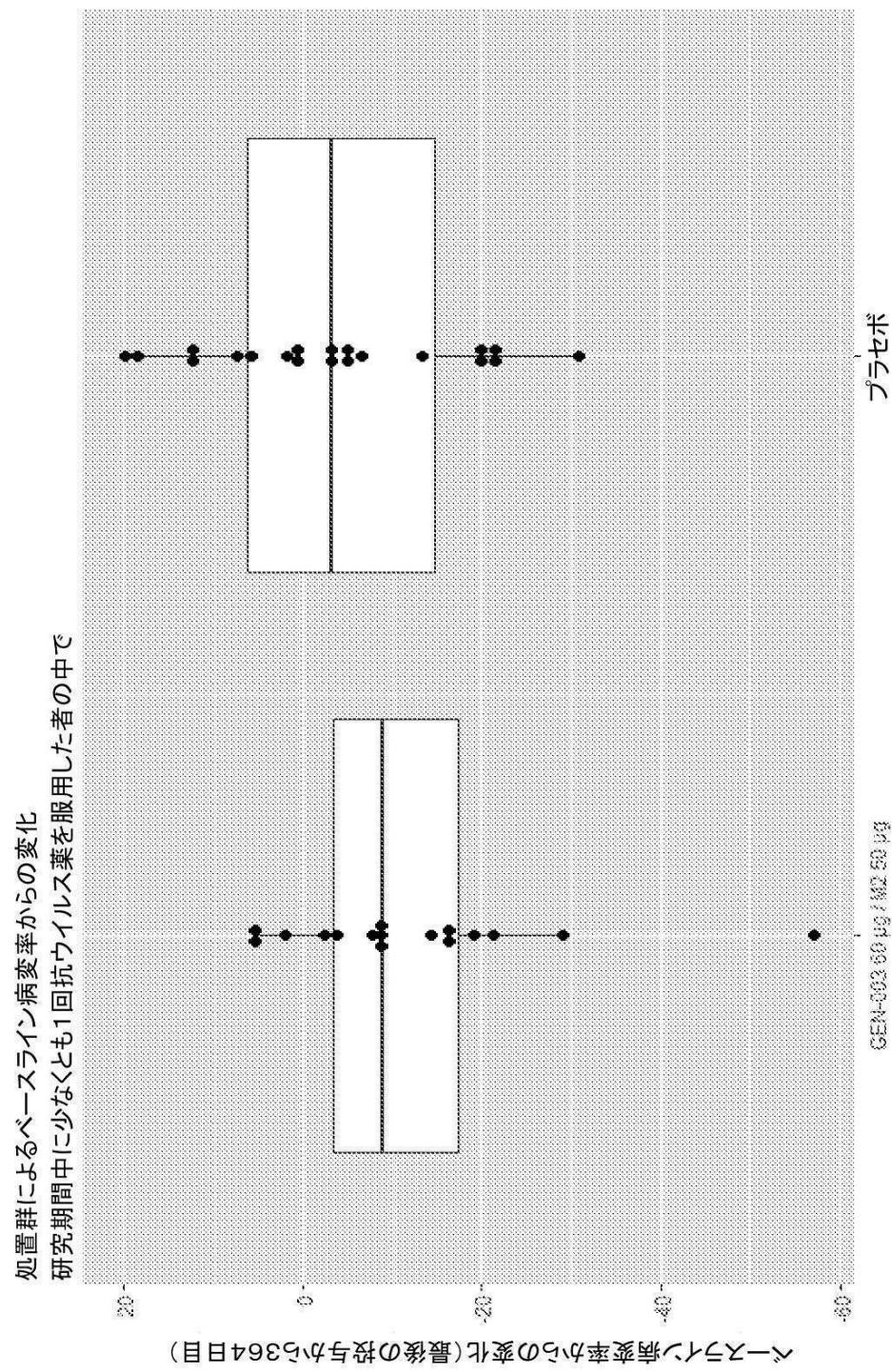


FIGURE 3

10

20

30

40

50

【 図 4 】

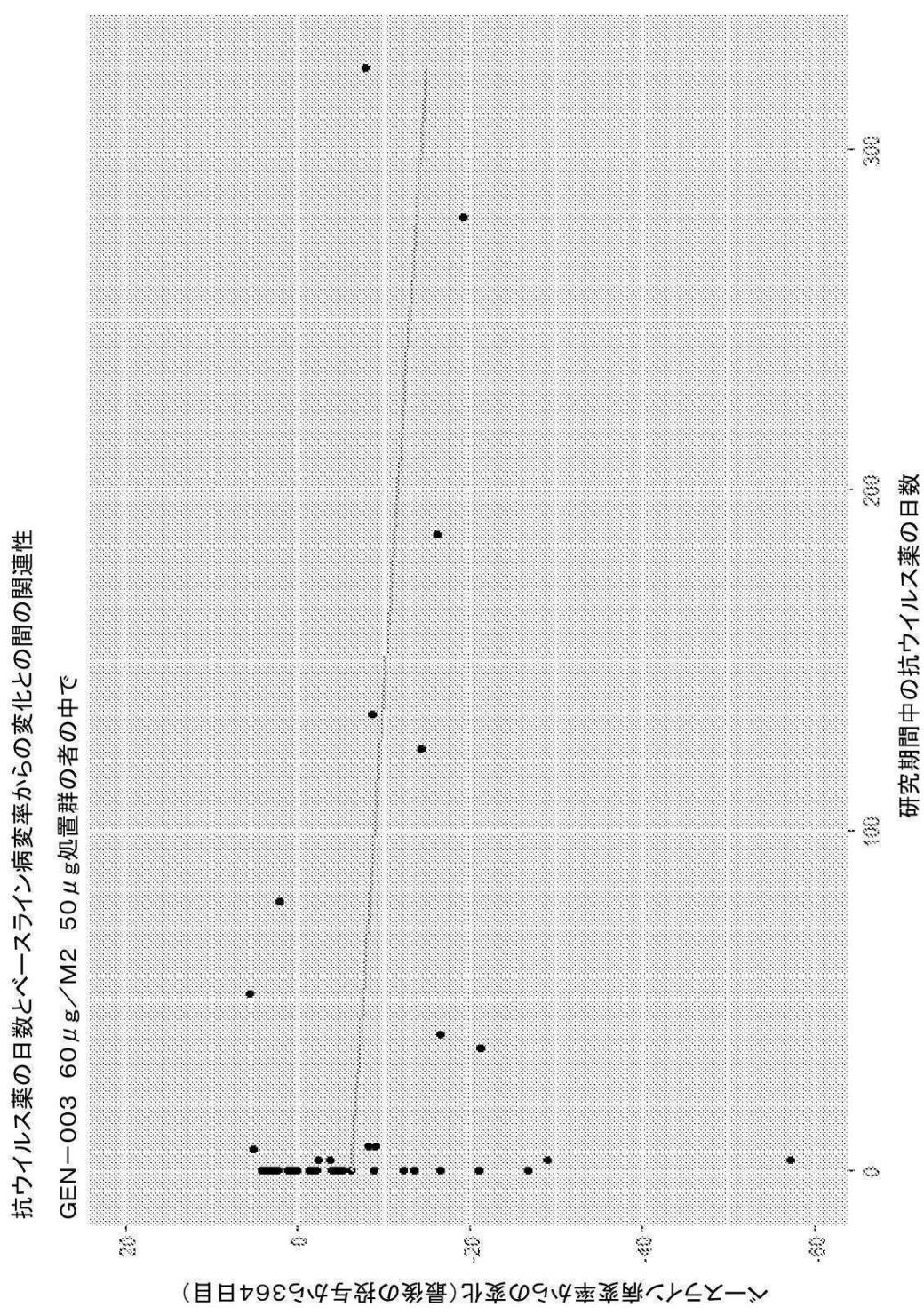


FIGURE 4