

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-522302
(P2013-522302A)

(43) 公表日 平成25年6月13日(2013.6.13)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 39/00 (2006.01)	A 61 K 39/00	4 B 02 4
A61P 31/16 (2006.01)	A 61 P 31/16	4 B 06 3
A61P 31/20 (2006.01)	A 61 P 31/20	4 B 06 5
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	4 C 07 6
A61K 39/29 (2006.01)	A 61 K 39/29	4 C 08 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 103 頁)		最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2013-500127 (P2013-500127)	(71) 出願人 505226437 グローブイミューン、インコーポレイテッド アメリカ合衆国、コロラド州 80027 、ルイヴィル、インフィニト ドライブ 1450
(86) (22) 出願日	平成23年3月14日 (2011.3.14)	(74) 代理人 100068755 弁理士 恩田 博宣
(85) 翻訳文提出日	平成24年10月30日 (2012.10.30)	(74) 代理人 100105957 弁理士 恩田 誠
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/028359	(74) 代理人 100142907 弁理士 本田 淳
(87) 国際公開番号	W02011/115914	
(87) 国際公開日	平成23年9月22日 (2011.9.22)	
(31) 優先権主張番号	61/313,774	
(32) 優先日	平成22年3月14日 (2010.3.14)	
(33) 優先権主張国	米国 (US)	
(31) 優先権主張番号	61/313,776	
(32) 優先日	平成22年3月14日 (2010.3.14)	
(33) 優先権主張国	米国 (US)	
(31) 優先権主張番号	61/313,775	
(32) 優先日	平成22年3月14日 (2010.3.14)	
(33) 優先権主張国	米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 酵母系免疫療法を使用した感染症の薬理ゲノミクス及び治療反応性ガイド治療

(57) 【要約】

個体のIL28B遺伝子型に基づく薬理ゲノミクス及び治療反応性ガイド手法を使用して、肝炎ウイルス感染に起因する疾患等のウイルス疾患を含む感染症を酵母系免疫療法で治療するための改善された方法が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C / T 又は T / T の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体の、慢性 C 型肝炎ウイルス (H C V) 感染症の治療、又は、慢性 H C V 感染症の少なくとも 1 つの症状の予防、改善、又は治療の少なくともいずれかのための方法であって、前記個体に、少なくとも 1 つの H C V 抗原又はその免疫原性ドメインと、少なくとも 1 つのインターフェロン及び少なくとも 1 つの抗ウイルス化合物のうちの一方又は両方とを含む酵母系免疫療法組成物を投与することを含み、酵母系免疫療法組成物とインターフェロン及び抗ウイルス化合物の少なくともいずれか一方とが、酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン又は抗ウイルス化合物が効果的であることが確立されている期間よりも長期間にわたって同時投与される方法。 10

【請求項 2】

C / T 又は T / T の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体の、慢性 C 型肝炎ウイルス (H C V) 感染症の治療、又は、慢性 H C V 感染症の少なくとも 1 つの症状の予防、改善、又は治療の少なくともいずれかのための方法であって、前記個体に、少なくとも 1 つの H C V 抗原又はその免疫原性ドメインと、少なくとも 1 つのインターフェロン及び少なくとも 1 つの抗ウイルス化合物のうちの一方又は両方とを含む酵母系免疫療法組成物を投与することを含み、前記個体のウイルスレベルをモニターし、前記個体が初めてウイルス陰性を達成した時、前記個体を前記治療プロトコールで更に 4 ~ 4 8 週間治療する方法。 20

【請求項 3】

C / C の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体の、慢性 C 型肝炎ウイルス (H C V) 感染症の治療、又は、慢性 H C V 感染症の少なくとも 1 つの症状の予防、改善、又は治療の少なくともいずれかのための方法であって、前記個体に、少なくとも 1 つの H C V 抗原又はその免疫原性ドメインと、少なくとも 1 つのインターフェロン及び少なくとも 1 つの抗ウイルス化合物のうちの一方又は両方とを含む酵母系免疫療法組成物を投与することを含み、酵母系免疫療法組成物とインターフェロン及び抗ウイルス化合物の少なくともいずれか一方とが同時投与され、インターフェロン及び抗ウイルス化合物の少なくともいずれか一方が、前記酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン又は抗ウイルス性化合物が有効であることがそれぞれ確立されているプロトコールよりも、少ない用量、少ない頻度、及び短い期間の少なくともいずれかで投与される方法。 30

【請求項 4】

酵母系免疫療法組成物とインターフェロン及び抗ウイルス化合物の少なくともいずれか一方とが、酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン及び抗ウイルス化合物の少なくともいずれか一方が有効であることが確立されている期間よりも少なくとも数週間長い期間にわたって同時投与される、請求項 1 に記載の方法。 40

【請求項 5】

酵母系免疫療法組成物とインターフェロン及び抗ウイルス化合物の少なくともいずれか一方とが、酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン及び抗ウイルス化合物のいずれか一方が有効であることが確立されている期間よりも少なくとも 4 ~ 4 8 週間長い期間にわたって同時投与される、請求項 1 に記載の方法。 40

【請求項 6】

インターフェロンがペグ化インターフェロン - である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

インターフェロンがペグ化インターフェロン - - 2 a 又はペグ化インターフェロン - - 2 b である、請求項 1 ~ 3 のいずれかの一項に記載の方法。

【請求項 8】

抗ウイルス化合物がリバビリンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

抗ウイルス化合物がリバビリン及び H C V プロテアーゼ阻害剤を含む、請求項 1 ~ 3 のい

すれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0】

抗ウイルス化合物がリバビリン及びHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

抗ウイルス化合物が1つ又は2つのHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

個体の慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症の治療、又は、慢性HCV感染症の少なくとも1つの症状の予防、改善、又は治療の少なくともいずれかのための方法であって、個体に、

(a) 1つ又は複数のHCV抗原に対してT細胞媒介性免疫応答を誘発する少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物、

(b) ペグ化インターフェロン-、及び

(c) リバビリン

を投与することを含み、

酵母系免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン-、及びリバビリンが、C/CのIL28B遺伝子型を有するインターフェロン未使用個体には48週間にわたって、C/CのIL28B遺伝子型を有する無効個体には72週間にわたって同時投与され、ただし(b)及び(c)の少なくともいずれか一方の作用剤は、任意に、免疫療法の非存在下で(b)又は(c)の作用剤が有効であるとそれぞれ確立されたプロトコールよりも、少ない用量、少ない頻度、及び短い期間の少なくともいずれかで投与されてもよく、

酵母系免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン-、及びリバビリンが、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有するインターフェロン未使用個体には48週間にわたって、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する無効個体には72週間にわたって同時投与され、ただし、前記C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体が、前記期間の最初の12週間以内にウイルス陰性に達しない場合、酵母系免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン-、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体には48週間を超えて、無効個体には72週間を超えて投与される方法。

【請求項 1 3】

抗原が、HCV配列を含む融合タンパク質であり、HCV配列が、1～5つのHCVタンパク質及びそれらの免疫原性ドメインの少なくともいずれかからなり、HCVタンパク質が、HCVコア(配列番号20の1～191位)；HCV E1エンベロープ糖タンパク質(配列番号20の192～383位)；HCV E2エンベロープ糖タンパク質(配列番号20の384～746位)；HCV、P7イオンチャネル(配列番号20の747～809位)；HCV NS2メタロプロテアーゼ(配列番号20の810～1026位)；HCV NS3プロテアーゼ/ヘリカーゼ(配列番号20の1027～1657位)；HCV NS4a NS3プロテアーゼコファクター(配列番号20の1658～1711位)；HCV NS4b(配列番号20の1712～1972位)；HCV NS5a(配列番号20の1973～2420位)；及びHCV NS5b RNA依存性RNAポリメラーゼ(配列番号20の2421～3011位)からなる群から選択され、

前記組成物が、前記融合タンパク質中のHCVタンパク質又はその免疫原性ドメインの各々に対する免疫応答を誘発する、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

HCV配列が、HCVコア配列又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインに結合されたHCV NS3プロテアーゼ配列又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインからなり、HCV NS3プロテアーゼ配列が、天然HCV NS3プロテアーゼの触媒ドメインを欠如しており、前記組成物が、HCV NS3特異的免疫応答及びHCVコア特異的免疫応答を誘発する、請求項13に記載の方法。

【請求項 1 5】

10

20

30

40

50

融合タンパク質が配列番号 2 を含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

個体の肝炎ウイルス感染症を治療する方法であって、前記個体を、

(a) 1 つ又は複数の肝炎抗原に対して T 細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも 1 つの肝炎抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物、及び

(b) インターフェロン、抗ウイルス化合物、宿主酵素阻害剤、及び (a) の酵母系免疫療法組成物以外の免疫療法組成物の少なくともいずれか 1 つから選択される 1 つ又は複数の作用剤

の投与を含む治療プロトコールで治療することを含み、

前記治療プロトコールが、C / C の IL 2 8 B 遺伝子型を有する個体の場合は、(b) の 1 つ又は複数の作用剤の投与用量、投与頻度、及び投与期間の少なくともいずれかを、免疫療法の非存在下で (b) の作用剤が有効であることが確立されている投与用量、投与頻度、又は投与期間と比較して低減させることにより変更され、

前記治療プロトコールが、C / T 又は T / T の IL 2 8 B 遺伝子型を有する個体の場合は、前記プロトコールに対するこれらの個体の応答性をモニターし、前記プロトコールに対して遅延応答者である個体の前記プロトコールの投与期間を延長することにより変更される方法。

【請求項 1 7】

肝炎ウイルスが C 型肝炎ウイルス (HCV) 又は B 型肝炎ウイルス (HBV) である、請求項 1 6 に記載の方法。

20

【請求項 1 8】

インターフェロンがインターフェロン - である、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 9】

個体の慢性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症の治療、又は、慢性 HBV 感染症の少なくとも 1 つの症状の予防、改善、又は治療の少なくともいずれかのための方法であって、個体に、

(a) 1 つ又は複数の HBV 抗原に対して T 細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも 1 つの HBV 抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物と、

(b) インターフェロン、ラミブジン、アデホビル、テノホビル、テルビブジン、及びエンテカビルから選択される 1 つ又は複数の作用剤とを投与することを含み、

30

酵母系免疫療法組成物及び 1 つ又は複数の作用剤が、C / C の IL 2 8 B 遺伝子型を有する個体には、前記個体がセロコンバージョンに達するまで同時投与され、ただし (b) の作用剤は、任意に、酵母系免疫療法の非存在下で (b) の作用剤が有効であることが確立されているプロトコールよりも、少ない用量、少ない頻度、及び短い期間の少なくともいずれかで投与され、その後任意に (a) 及び (b) の作用剤の少なくともいずれか一方が更に 1 ~ 1 2 か月間投与され、

酵母系免疫療法組成物及び 1 つ又は複数の作用剤が、C / T 又は T / T の IL 2 8 B 遺伝子型の有する個体には、前記個体がセロコンバージョンに達するまで同時投与され、その後 (a) 及び (b) の作用剤の少なくともいずれか一方が更に 1 ~ 1 2 か月間投与される方法。

40

【請求項 2 0】

抗原が、表面タンパク質 (L 、 M 、及び S 、並びにその機能的及び免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ；ブレコア / コア / e (ブレコア、コア、 e 抗原、並びにその機能的及び免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ；ポリメラーゼ； (全長、 RT ドメイン、 TP ドメイン、並びにその機能的及び免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ；及び X 抗原 (又はその機能的及び免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) からなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

個体の感染症を治療する方法であって、前記個体を、酵母系免疫療法組成物の投与を含む治療プロトコールで治療することを含み、前記個体の IL 2 8 B 遺伝子型が、前記プロト

50

コールを投与する前に決定され；

全個体又はC / CのIL28B遺伝子型を有する個体の平均応答時間よりも遅延して、前記治療プロトコールに初めて応答するIL28B C / T又はT / Tの遺伝子型を有する個体の場合は、前記治療プロトコールの投与期間が延長され；かつ

C / CのIL28B遺伝子型を有する個体の場合は、前記治療プロトコールが、酵母系免疫療法組成物以外の前記治療プロトコールの1つ又は複数の作用剤の投与用量、投与期間、又は投与頻度を低減させることにより修正される方法。

【請求項22】

個体の感染症の治療を向上させる方法であって、

(a) 個体を治療する前に前記個体のIL28B遺伝子型を検出すること、

10

(b) 酵母系免疫療法剤組成物を、C / T又はT / TのIL28B遺伝子型を有する個体に、感染症の治療用の追加の作用剤と共に同時投与し、酵母系免疫療法組成物及び追加の作用剤が投与される期間が、C / CのIL28B遺伝子型を有する個体に酵母系免疫療法組成物及び追加の作用剤が投与される期間よりも延長されること、及び

(c) 酵母系免疫療法組成物を、C / CのIL28B遺伝子型を有する個体に、感染症の治療用の追加の作用剤と共に同時投与し、治療プロトコールが、酵母系免疫療法の非存在下での追加の作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度と比較して、前記プロトコールの追加の作用剤の用量を低減させ、投与期間を短縮させ、又は投与頻度を低減させるように修正されること

の少なくともいずれかを含む方法。

20

【請求項23】

感染症がウイルス疾患である、請求項21又は22に記載の方法。

【請求項24】

感染症が肝炎ウイルス感染症である、請求項21又は22に記載の方法。

【請求項25】

酵母系免疫療法組成物が、少なくとも1つの抗原又はその免疫原性ドメインを含み、抗原が、感染症を引き起こす病原体と関連しているか又は感染症を引き起こす病原体に由来する、請求項21又は22に記載の方法。

【請求項26】

抗原が、ウイルス抗原、真菌抗原、細菌抗原、蠕虫抗原、寄生虫抗原、外寄生生物抗原、及び原虫抗原からなる群から選択される、請求項25に記載の方法。

30

【請求項27】

個体のウイルス血症を治療する方法であって、前記個体を、酵母系免疫療法組成物の投与を含む治療プロトコールで治療することを含み、前記個体のIL28B遺伝子型が、前記プロトコールを投与する前に決定され、全個体又はC / CのIL28B遺伝子型を有する個体の平均応答時間よりも遅延して、前記治療プロトコールに初めて応答するIL28B

C / T又はT / Tの遺伝子型を有する個体の場合は、前記治療プロトコールの投与期間が延長される方法。

【請求項28】

C / T又はT / TのIL28B遺伝子型を有する個体又は個体の集団のウイルス血症を治療する方法であって、C / T又はT / TのIL28B遺伝子型を有する個体又は個体の集団を、酵母系免疫療法組成物の投与を含む治療プロトコールで治療することを含み、前記個体の治療プロトコールに対する応答性をモニターし、前記個体が治療プロトコールに対して遅延応答者である場合、前記個体が、IL28B C / C遺伝子型を有する個体よりも長期間にわたって治療される方法。

40

【請求項29】

酵母系免疫療法組成物が、抗原を発現する酵母媒体を含む、請求項1～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

酵母媒体が全酵母である、請求項29に記載の方法。

50

【請求項 3 1】

酵母媒体が熱不活化酵母である、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

酵母媒体がサッカロマイセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) に由来する、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】

(a) D N A 試料中の I L 2 8 B 多型を検出するためのポリヌクレオチドプライマー又はプローブ、及び

(b) 感染症病原体に由来する抗原を発現する熱不活化全酵母を含む酵母系免疫療法組成物

を含むキット。

【請求項 3 4】

(a) 個体の前記 I L - 2 8 B 遺伝子型を検出すること、

(b) 酵母系免疫療法剤組成物を、C / T 又は T / T の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体に、感染症の治療用の追加の作用剤と共に同時投与し、酵母系免疫療法組成物及び追加の作用剤が投与される期間が、C / C の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体に酵母系免疫療法組成物及び追加の作用剤が投与される期間と比較して延長されること、及び

(c) 酵母系免疫療法組成物を、C / C の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体に、感染症の治療用の追加の作用剤と共に同時投与し、治療プロトコールが、酵母系免疫療法の非存在下での追加の作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度と比較して、前記プロトコールの追加の作用剤の用量を低減させ、投与期間を短縮させ、又は投与頻度を低減させるように修正されること

を含むプロトコールで感染症を治療する方法における酵母系免疫療法組成物の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、一般的に、肝炎ウイルス感染に起因する疾患等のウイルス疾患を含む感染症を酵母系免疫療法で治療するための改善された方法に関する。

【背景技術】**【0 0 0 2】**

ワクチンを含む免疫療法組成物は、医療産業が疾患を予防及び治療するために利用可能な最も対費用効果の高い手段の 1 つである。しかしながら、病原体による感染により引き起こされる疾患又は病原体による感染に伴う疾患を含む様々な疾患の安全で有効な免疫療法戦略を開発する切迫した必要性が依然として存在する。肝炎ウイルス感染により引き起こされる疾患等のウイルス疾患を含む多くの感染症を治療するためには、細胞媒介性(細胞性)免疫応答を誘発する免疫療法を提供することが望ましい。疾患は、継続期間、症状、重症度、及び / 又は転帰が、特定の個体又は患者で異なることが多く、種々の疾患療法は、ある個体又は患者集団の場合に、他の個体又は患者集団よりも効果的であることがある。したがって、患者の治療が成功する確率を最適化するために、及び / 又は患者に利益をもたらす可能性の低い治療を回避又は修正するために、個々の患者又は患者集団に特異的な情報を使用することにより、つまり個別化療法により疾患療法を向上させる必要性が存在する。

【0 0 0 3】

2 つの感染因子、C 型肝炎ウイルス (H C V) 及び B 型肝炎ウイルス (H B V) は、世界的に、急性及び慢性肝炎の主な原因物質である。H C V 感染は、世界で 2 億人を超える人々に影響を与えており、多くの国々で重大な健康問題である(非特許文献 1、非特許文献 2)。同様に、H B V は、世界の様々な地域で伝染病を引き起こしており、中国では地方病である(非特許文献 3)。少なくとも 3 億 5 0 0 0 万人の慢性ウイルス保菌者を含む、世界人口のおよそ 3 分の 1 である 2 0 億人を超える人々が、H B V に感染している。

【0 0 0 4】

10

20

30

40

50

HCVに感染した個体のおよそ20～40%は、急性期にウイルスを除去するが、残りの60～80%は、肝不全及び肝臓癌に帰着する場合がある慢性疾患を発症する（非特許文献4～6）。現在、HCV感染症の予防用組成物は存在せず、治療選択は、現在のところ標準治療（SOC）インターフェロン／リバビリン療法に限定されており、この療法は、耐容性に乏しい場合が多く、多くの患者に禁忌であり、高価である。加えて、インターフェロン（ペグ化インターフェロン-αを含むインターフェロン-α）及びリバビリンによる現行の標準治療の効力は、特に遺伝子型1、米国及びほとんどの先進国で最も多い遺伝子型に限定されている（非特許文献7）。したがって、現行の標準治療投薬計画を使用した治療を成功させることができるのは、HCV感染者の一部のみである。

【0005】

10

更に、患者群が異なれば、年齢、肥満度指数（BMI）、ウイルス負荷、性別、及び人種等の要因に基づき、SOC投薬計画に対する応答は様々であることが示されている（非特許文献8～11）。加えて、最近、慢性遺伝子型1HCVに感染した患者のSOC療法（ペグ化インターフェロン及びリバビリン）に対する応答（非特許文献12～14）、並びに急性感染の個体によるHCVの自然除去（非特許文献15）と有意に関連するIL28B遺伝子（これは、インターフェロン-αをコードする）の上流の遺伝的多型が示されている。rs12979860と称されるこの多型は、慢性遺伝子型1HCVに感染したヨーロッパ系アメリカ人患者及びアフリカ系アメリカ人患者間で観察されたSOCに対する応答の違いと有意に相関する（非特許文献12）。より詳しくは、個体は、rs12979860遺伝子座の3つの遺伝子型のうちの1つに分類される：C/C（C対立遺伝子がホモ接合性）、C/T（C及びT対立遺伝子がテロ接合性）、又はT/T（T対立遺伝子がホモ接合性）。上述したHCV感染症のインターフェロン療法研究に関して、C/C個体は、標準治療インターフェロン療法に対して完全寛解を達成する可能性が最も高いが、C/T個体の応答率は、遙かにより不良であり、T/T個体の応答率は、極めて不良である。Thomasらによる研究は、この多型が、急性感染の個体によるHCVの自然除去にも同様に関連していたことを示した（つまり、C/C個体は、急性感染を自然除去する可能性が最も高いが、C/T個体の自然除去は、遙かにより低く、C/T個体では、更により低い）。したがって、ある患者群（C/T及び特にT/T）は、彼らのIL28B遺伝子型が好ましくないことに基づき、急性HCV感染症の現行SOC療法及び自然除去に不良な転帰を示すことが予想される。遺伝子型2/3HCVに慢性感染した患者に関するより最近の研究は、IL28B多型が、SOCに対する予測転帰と同様に関連することを示した（非特許文献16）。また、Mangiaらは、C/C遺伝子型が、遺伝子型1感染と同様に、HCV遺伝子型2/3における急性感染の自然除去と関連する可能性より高いことを示唆した。

20

【0006】

30

この表現型とこれまで最も強い関連シグナルを示すrs12979860多型に加えて、幾つかの他の緊密に相關する多型が同定されており、急性HCV感染の自然除去及び/又はインターフェロンに基づく療法/SOCに対する応答における転帰と関連付けられている（例えば、rs28416813、rs8103142、rs8099917、rs12980275、rs7248668、rs11881222、又はrs8105790、非特許文献12～14、17、及び18を参照）。しかしながら、これらは、rs12979860多型と非常に密接に関連しており、上記で考察した応答性表現型から分離されていない。

40

【0007】

50

HBVに関しては、幼児のおよそ90%及び1～5歳の小児の25%～50%が、依然としてHBVに慢性感染したままであることになる（2010年9月時点の疾病対策予防センター）。小児期に慢性感染した者のおよそ25%及び小児期後に慢性感染した者の15%は、肝硬変又は肝細胞癌で若くして死亡し、慢性感染した個体の大多数は、肝硬変又は末期肝臓疾患の発症まで無症候のままである（2010年9月時点のCDC）。世界中で年間100万人の死亡（米国では年間約2000～4000人の死亡）が、慢性HBV

感染に起因する。H B V 感染症の現行標準治療（S O C）療法には、主に、ラミブジン（E P I V I R（登録商標））、アデホビル（H E P S E R A（登録商標））、テノホビル（V I R E A D（登録商標））、テルビブジン（T Y Z E K A（登録商標））及びエンテカビル（B A R A C L U D E（登録商標））等の抗ウイルス薬が含まれ、また、インターフェロン（例えば、インターフェロン-2 a 及びペグ化インターフェロン-2 a（P E G A S Y S（登録商標））又はペグ化インターフェロン-2 b（P E G I N T R O N（登録商標））が含まれる。これらの薬物、特に抗ウイルス剤は、典型的には長期間投与され（例えば、最大1～5年以上にわたって毎日又は毎週）、ウイルス複製を遅延又は停止させるが、セロコンバージョン及び寛解により判断すると、典型的には完全な「治癒」又はウイルスの根絶をもたらさない。インターフェロンに基づく手法は、毒性であり、寛解率がわずかであり、長期間許容することができない。したがって、H B V に慢性感染した患者のセロコンバージョン率及び治癒率を増加させる療法を見出す必要性が依然として存在する。

10

20

20

【0008】

したがって、標準治療（S O C）療法は、慢性H C V 又は慢性H B V 等の感染症を罹患している患者の、現行では最も良好な認可されている治療を提供するが、この投薬計画には著しい有害効果があるため、服薬不履行、服用量減少、及び治療中断に結び付き、併せて、ある割合の患者が、依然として療法に応答しないか又は療法に対する応答を持続しない場合がある。したがって、当技術分野には、感染症の治療処置を向上させる必要性が依然として存在する。更に、応答結果に対する患者遺伝子型及び臨床的特徴の影響を検討した最近の研究では、治療に対する個体の応答性により導かれる柔軟性のある治療プロトコールを提供することに加えて、例えば、所与の時点での特定の疾患又は状態に関する個体の免疫状態及び/又は遺伝的背景に基づく治療によって誘発される免疫応答を制御するか又は免疫応答に影響を及ぼすことにより、個体を治療するためのより個別化された手法を提供することができることが望ましいことが示されている。

30

30

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】L a u e r 及びW a l k e r 、 N E n g l J M e d 2 0 0 1 年；3 4 5 卷：4 1 ~ 5 2 頁

30

【非特許文献2】S h e p a r d ら、 L a n c e t I n f e c t D i s 2 0 0 5 年；5 卷：5 5 8 ~ 5 6 7 頁

【非特許文献3】W i l l i a m s 、 H e p a t o l o g y 、 2 0 0 6 年、 4 4 卷（3 号）：5 2 1 ~ 5 2 6 頁

【非特許文献4】V i l l a n o ら、 H e p a t o l o g y 、 1 9 9 9 年；2 9 卷：9 0 8 ~ 9 1 4 頁

【非特許文献5】S e e f f 、 H e p a t o l o g y 2 0 0 2 年；3 6 卷：S 3 5 ~ S 4 6 頁

【非特許文献6】C o x ら、 C l i n I n f e c t D i s 2 0 0 5 年；4 0 卷：9 5 1 ~ 9 5 8 頁

40

【非特許文献7】D i e n s t a g 及びM c H u t c h i s o n 、 G a s t r o e n t e r o l o g y 2 0 0 6 年；1 3 0 卷：2 3 1 ~ 2 6 4 頁

【非特許文献8】W a l s h ら、 2 0 0 6 年、 G u t 5 5 卷、 5 2 9 ~ 5 3 5 頁

【非特許文献9】G a o ら、 2 0 0 4 年、 H e p a t o l o g y 3 9 卷、 8 8 0 ~ 8 9 0 頁

【非特許文献10】M c H u t c h i s o n ら、 2 0 0 9 年、 N E J M 3 6 1 卷：5 8 0 ~ 5 9 3 頁

50

【非特許文献11】F r i e d 、 2 0 0 2 年、 N E J M 3 4 7 卷：9 7 5 ~ 9 8 2 頁

50

【非特許文献12】G e ら、 2 0 0 9 年、 N a t u r e 4 6 1 卷、 3 9 9 ~ 4 0 1 頁

50

【非特許文献13】T a n a k a ら、 2 0 0 9 年、 N a t u r e G e n e t i c s 4

1巻：1105頁

【非特許文献14】Suppiahら、2009年、Nature Genetics

41巻：1100頁

【非特許文献15】Thomasら、2009年 Nature 461巻、798～801頁

【非特許文献16】Mangiaら、2010年、Gastroenterol. 139巻(3号)：821～827頁

【非特許文献17】Rauschら、Gastroenterology, 2010年、138巻：1338～45頁

【非特許文献18】McCarthyら、Gastroenterology、2010年、138巻：2307～14頁 10

【発明の概要】

【0010】

本発明は、一般的に、感染症を治療するための薬理ゲノミクス及び治療応答性ガイド手法(pharmacogenomic and response-guided approach)において、酵母系免疫療法(又は同様の特性を有する免疫療法)を使用する方法に関する。具体的には、本発明は、感染症を治療するための薬理ゲノミクス及び治療応答性ガイド手法において、酵母系免疫療法を様々な併用療法の基礎成分として使用することができる事を示す。下記の概要に記載の実施形態は、本発明の種々の実施形態の例示であるが、本発明は、本発明の他の実施形態が、本発明の詳細な説明及び本明細書に記載の例に記述されているように、これらの実施形態に限定されない。 20

【0011】

本発明の1つの実施形態は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体の慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療する、及び/又は慢性HCV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。本方法は、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメイン、並びに少なくとも1つのインターフェロン及び少なくとも1つの抗ウイルス化合物のうちの1つ又は両方を含む酵母系免疫療法組成物を、個体に投与するステップを含む。免疫療法組成物並びにインターフェロン及び/又は抗ウイルス化合物は、酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン及び/又は抗ウイルス化合物が有効であると確立されている期間よりも長期間にわたって同時投与される。1つの態様では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び/又は抗ウイルス化合物は、酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン及び/又は抗ウイルス化合物が有効であると確立されている期間よりも少なくとも数週間長い期間にわたって同時投与される。1つの態様では、インターフェロン及び/又は抗ウイルス化合物は、酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン及び/又は抗ウイルス化合物が有効であると確立されている期間よりも少なくとも4～48週間長い期間にわたって同時投与される。 30

【0012】

本発明の別の実施形態は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体の慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療する、及び/又は慢性HCV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。本方法は、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメイン、並びに少なくとも1つのインターフェロン及び少なくとも1つの抗ウイルス化合物のうちの1つ又は両方を含む酵母系免疫療法組成物を含む治療プロトコールを個体に投与することを含む。個体のウイルスレベルをモニターし、個体が最初にウイルス陰性を達成したら、個体は、この治療プロトコールで更に4～48週間治療される。 40

【0013】

本発明の別の実施形態は、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体の慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療する、及び/又は慢性HCV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。本方法は、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメイン、並びに少なくとも1つのインターフェロン及び少なくとも1つ 50

の抗ウイルス化合物のうちの 1 つ又は両方を含む酵母系免疫療法組成物を、個体に投与するステップを含む。免疫療法組成物並びにインターフェロン及び / 又は抗ウイルス化合物は同時投与され、インターフェロン及び / 又は抗ウイルス化合物は、酵母系免疫療法組成物の非存在下でインターフェロン及び / 又は抗ウイルス化合物がそれぞれ有効であると確立されたプロトコールよりも、用量を低減させて、頻度を低減させて、及び / 又は期間を短縮して投与される。

【 0 0 1 4 】

本発明の更に別の実施形態は、個体の慢性 C 型肝炎ウイルス (H C V) 感染症を治療する、及び / 又は慢性 H C V 感染症の少なくとも 1 つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。本方法は、(a) 1 つ又は複数の H C V 抗原に対する T 細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも 1 つの H C V 抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物 ; (b) ペグ化インターフェロン - 、及び (c) リバビリンを個体に投与することを含む。個体が C / C の I L 2 8 B 遺伝子型を有する場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン - 、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体には 4 8 週間にわたって、無効個体には 7 2 週間にわたって同時投与され、ただしインターフェロン及び / 又はリバビリンは、任意に、免疫療法の非存在下でインターフェロン及び / 又はリバビリンがそれぞれ有効であると確立されたプロトコールよりも、用量を低減させて、頻度を低減させて、又は期間を短縮して投与される場合がある。個体が C / T 又は T / T の I L 2 8 B 遺伝子型を有する場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン - 、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体には 4 8 週間にわたって、無効個体には 7 2 週間にわたって同時投与され、ただし C / T 又は T / T の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体が期間の最初の 1 2 週間以内にウイルス陰性に達しない場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン - 、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体には 4 8 週間を超えて、無効個体には 7 2 週間を超えて投与される。1 つの態様では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び / 又はリバビリンは、少なくとも更に数週間投与される。1 つの態様では、インターフェロン及び / 又はリバビリンは、更に少なくとも 4 ~ 4 8 週間投与される。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の実施形態は、個体の肝炎ウイルス感染症を治療する方法であって、(a) 1 つ又は複数の肝炎ウイルス抗原に対する T 細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも 1 つの肝炎ウイルス抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物 ; 並びに (b)インターフェロン、抗ウイルス化合物、宿主酵素阻害剤、及び / 又は (a) の免疫療法組成物以外の免疫療法組成物から選択される 1 つ又は複数の作用剤を投与することを含む治療プロトコールで個体を治療することを含む方法に関する。治療プロトコールは、C / C の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体の場合、免疫療法の非存在下で (b) の作用剤が有効であると確立されている投与用量及び / 又は投与頻度及び / 又は投与期間と比較して、(b) の作用剤の 1 つ又は複数の投与用量及び / 又は投与頻度及び / 又は投与期間を低減させることにより修正される。治療プロトコールは、C / T 又は T / T の I L 2 8 B 遺伝子型を有する個体の場合、これら個体の応答性をモニターし、プロトコールに対して遅延応答者である個体のプロトコールの投与期間を延長することにより修正される。1 つの態様では、肝炎ウイルスは、C 型肝炎ウイルス (H C V) である。1 つの態様では、B 型肝炎ウイルスは、(H B V) である。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の実施形態は、個体の慢性 B 型肝炎ウイルス (H B V) 感染症を治療する、及び / 又は慢性 H B V 感染症の少なくとも 1 つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。本方法は、以下のものを個体に投与することを含む：(a) 1 つ又は複数の H B V 抗原に対する T 細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも 1 つの H B V 抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物 ; 並びに (b)インターフェロン、ラミブジン、アデホビル、テノホビル、テルビブジン、及びエンテカビルから選択される 1 つ又は複数の作用剤。免疫療法組成物及び 1 つ又は複数の作用剤は、C / C の I L 2 8 B 遺伝

10

20

30

40

50

子型を有する個体には、個体がセロコンバージョンに達するまで同時投与され、ただし(b)の作用剤は、任意に、免疫療法の非存在下で(b)の作用剤が有効であると確立されているプロトコールよりも、用量を低減させて、頻度を低減させて、又は期間を短縮して投与され、その後任意に(a)及び/又は(b)の作用剤が更に1~12か月間投与される場合がある。免疫療法組成物及び1つ又は複数の作用剤は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体には、個体がセロコンバージョンに達するまで同時投与され、その後(a)及び/又は(b)の作用剤が更に1~12か月間投与される。

【0017】

本発明の別の実施形態は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体の慢性B型肝炎ウイルス(HBV)感染症を治療する、及び/又は慢性HBV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。本方法は、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメイン並びに抗ウイルス化合物を含む酵母系免疫療法組成物を含む治療プロトコールを個体に投与することを含む。個体のセロコンバージョンをモニターし、個体が最初にセロコンバージョンを達成すると、個体は、この治療プロトコールで更に6~12か月間治療される。

10

【0018】

本発明の更に別の実施形態は、個体の感染症を治療する方法であって、酵母系免疫療法組成物を投与することを含む治療プロトコールで個体を治療することを含む方法に関する。この実施形態では、個体のIL28B遺伝子型は、プロトコールを投与する前に決定される。治療プロトコールを投与する期間は、全ての個体又はC/CのIL28B遺伝子型を有する個体の平均応答期間よりも遅延して、初めて治療プロトコールに応答するIL28B C/T又はT/Tの遺伝子型を有する個体の場合、延長される。それに加えて又はその代わりに、治療プロトコールは、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体の場合、酵母系免疫療法組成物以外の、治療プロトコールにおける1つ又は複数の作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度を低減することにより修正される。

20

【0019】

本発明の別の実施形態は、個体の感染症治療を向上させる方法であって、(a)個体を治療する前に個体のIL28B遺伝子型を検出すること；(b)酵母系免疫療法剤組成物を、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための追加作用剤と共に同時投与し、酵母系免疫療法組成物及び追加作用剤が投与される期間が、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体に酵母系免疫療法組成物及び追加作用剤が投与される期間と比較して延長されていること；及び任意に又は代替的に(c)酵母系免疫療法組成物を、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための追加作用剤と共に同時投与することを含み、治療プロトコールが、酵母系免疫療法の非存在下における追加作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度と比較して、プロトコールにおける追加作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度を低減させるように修正されている方法に関する。

30

【0020】

本発明の別の実施形態は、個体のウイルス血症を治療する方法であって、酵母系免疫療法組成物を投与することを含む治療プロトコールで個体を治療することを含む方法に関する。個体のIL28B遺伝子型は、治療プロトコールを投与する前に決定され、治療プロトコールを投与する期間は、全ての個体又はC/CのIL28B遺伝子型を有する個体の平均応答期間よりも遅延して初めて治療プロトコールに応答するIL28B C/T又はT/Tの遺伝子型を有する個体の場合、延長される。

40

【0021】

本発明の更に別の実施形態は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体又は個体の集団のウイルス血症を治療する方法であって、酵母系免疫療法組成物を投与することを含む治療プロトコールで、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体又は個体の集団を治療することを含む方法に関する。治療プロトコールに対する個体の応答性をモニターし、個体が治療プロトコールに対する遅延応答者である場合、個体は、IL

50

28B C/C 遺伝子型を有する個体よりも長期間治療される。

【0022】

本発明の別の実施形態は、(a) DNA 試料中の IL28B 多型を検出するためのヌクレオチドプライマー及び / 又はプローブ；及び (b) 感染症病原体由来の抗原を発現する熱不活化全酵母を含む酵母系免疫療法組成物を含むキットに関する。

【0023】

本発明の更に別の実施形態は、あるプロトコールで感染症を治療するための方法における酵母系免疫療法組成物の使用であって、上記プロトコールが、(a) 個体の IL-28B 遺伝子型を検出すること；(b) 酵母系免疫療法剤組成物を、C/T 又は T/T の IL28B 遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための追加作用剤と共に同時投与し、酵母系免疫療法組成物及び追加作用剤が投与される期間が、C/C の IL28B 遺伝子型を有する個体に酵母系免疫療法組成物及び追加作用剤が投与される期間と比較して延長されていること；及び任意に又は代替的に (c) 酵母系免疫療法組成物を、C/C の IL28B 遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための追加作用剤と共に同時投与することを含み、上記治療プロトコールが、酵母系免疫療法の非存在下における追加作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度と比較して、上記プロトコールにおける追加作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度を低減させるように修正されている使用に関する。

10

【0024】

本発明の別の実施形態は、個体の感染症を治療する方法であって、(a) 個体を治療する前に個体の IL28B 遺伝子型を検出すること；及び (b) 酵母系免疫療法剤組成物を、C/T 又は T/T の IL28B 遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための治療プロトコールと併せて投与することを含む方法に関する。

20

【0025】

本発明の別の実施形態は、C/T 又は T/T の IL28B 遺伝子型を有する個体又は個体の集団の感染症を治療する方法、感染症の治療を向上させる方法、及び / 又は疾患の少なくとも 1 つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。本方法は、C/T 又は T/T の IL28B 遺伝子型を有する個体又は個体の集団を、酵母系免疫療法組成物を投与することを含む治療プロトコ - ルで治療し、治療プロトコ - ルに対する個体の応答性をモニターし、個体が治療の臨床マイルストーンを達成した後、規定の追加期間にわたって個体を治療プロトコールで治療することを含む。

30

【0026】

本発明の別の実施形態は、個体のウイルス血症を治療する方法であって、酵母系免疫療法組成物を投与することを含む治療プロトコールで個体を治療することを含む方法に関する。個体の IL28B 遺伝子型は、治療プロトコールを投与する前に決定され、治療プロトコールを投与する期間は、全ての個体又は C/C の IL28B 遺伝子型を有する個体の平均応答期間よりも遅延して初めて治療プロトコールに応答する IL28B C/T 又は T/T の遺伝子型を有する個体の場合、延長される。

【0027】

本発明の別の実施形態は、C/T 又は T/T の IL28B 遺伝子型を有する個体に、酵母系免疫療法組成物、並びに少なくとも 1 つのインターフェロン及び少なくとも 1 つの抗ウイルス化合物のうちの 1 つ又は両方を投与することを含む治療プロトコールで慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症を治療するための薬剤の調製における、又は慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症を治療するための、少なくとも 1 つの HCV 抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物の使用に関する。免疫療法組成物並びにインターフェロン及び / 又は抗ウイルス化合物は、酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン及び / 又は抗ウイルス化合物が有効であると確立されている期間よりも長期間にわたって同時投与される。1 つの態様では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び / 又は抗ウイルス化合物は、酵母系免疫療法の非存在下でインターフェロン及び / 又は抗ウイルス化合物が有効であると確立されている期間よりも少なくとも数週間長い期間にわたって同時投与される。1 つの態様では、インターフェロン及び / 又は抗ウイルス化合物は、酵

40

50

母系免疫療法の非存在下でインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物が有効であると確立されている期間よりも少なくとも4～48週間長い期間にわたって同時投与される。

【0028】

本発明の別の実施形態は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体に、酵母系免疫療法組成物、並びに少なくとも1つのインターフェロン及び少なくとも1つの抗ウイルス化合物のうちの1つ又は両方を投与することを含む治療プロトコールで慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療するための薬剤の調製における、又は慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療するための、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物の使用に関する。個体のウイルスレベルをモニターし、個体が最初にウイルス陰性を達成したら、個体は、治療プロトコールで更に4～48週間治療される。

10

【0029】

本発明の別の実施形態は、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体に、酵母系免疫療法組成物、並びに少なくとも1つのインターフェロン及び少なくとも1つの抗ウイルス化合物のうちの1つ又は両方を投与することを含む治療プロトコールで慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療するための薬剤の調製における、又は慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療するための、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物の使用に関する。免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、同時に投与され、インターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、酵母系免疫療法組成物の非存在下でインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物がそれぞれ有効であると確立されているプロトコールよりも、用量を低減させて、頻度を低減させて、及び／又は期間を短縮して投与される。

20

【0030】

本発明の別の実施形態は、個体に、(a)酵母系免疫療法組成物、(b)ペグ化インターフェロン-、及び(c)リバビリンを投与することを含む治療プロトコールで慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療するための薬剤の調製における、又は慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療するための、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物の使用に関する。個体がC/CのIL28B遺伝子型を有する場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン-、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体には48週間にわたって、無効個体には72週間にわたって同時投与され、ただしインターフェロン及び／又はリバビリンは、任意に、免疫療法の非存在下でインターフェロン及び／又はリバビリンがそれぞれ有効であると確立されているプロトコールよりも、用量を低減させて、頻度を低減させて、又は期間を短縮して投与される場合がある。個体がC/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン-、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体には48週間にわたって、無効個体には72週間にわたって同時投与され、ただしC/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体が、期間の最初の12週間以内にウイルス陰性に達しない場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン-、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体には48週間を超える期間にわたって、無効個体には72週間を超える期間にわたって投与される。1つの態様では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又はリバビリンは、少なくとも更に数週間投与される。1つの態様では、インターフェロン及び／又はリバビリンは、更に少なくとも4～48週間投与される。

30

【0031】

本発明の別の実施形態は、(a)1つ又は複数の肝炎ウイルス抗原に対するT細胞媒介性免疫応答を誘発する酵母系免疫療法組成物；並びに(b)インターフェロン、抗ウイルス化合物、宿主酵素阻害剤、及び／又は(a)の免疫療法組成物以外の免疫療法組成物から選択される1つ又は複数の作用剤を個体に投与することを含む治療プロトコールで肝炎ウイルス感染症を治療するための薬剤の調製における、又は肝炎ウイルス感染症を治療するための、少なくとも1つの肝炎ウイルス抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免

40

50

療法組成物の使用に関する。治療プロトコールは、C / C の IL 28B 遺伝子型を有する個体の場合、(b) の作用剤の 1 つ又は複数の投与用量及び / 又は投与頻度及び / 又は投与期間を、免疫療法の非存在下で (b) の作用剤が有効であると確立されている投与用量及び / 又は投与頻度及び / 又は投与期間と比較して低減させることにより修正される。治療プロトコールは、C / T 又は T / T の IL 28B 遺伝子型を有する個体の場合、プロトコールに対するこれら個体の応答性をモニターし、プロトコールに対する遅延応答者である個体のプロトコールの投与期間を延長することにより修正される。1 つの態様では、肝炎ウイルスは、C 型肝炎ウイルス (HCV) である。1 つの態様では、B 型肝炎ウイルスは、(HBV) である。

【0032】

10

本発明の別の実施形態は、(a) 1 つ又は複数の HBV 抗原に対する T 細胞媒介性免疫応答を誘発する酵母系免疫療法組成物；並びに (b) インターフェロン、ラミブジン、アデホビル、テノホビル、テルビブジン、及びエンテカビルから選択される 1 つ又は複数の作用剤を個体に投与することを含む治療プロトコールで慢性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症を治療するための薬剤の調製における、又は慢性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症を治療するための、少なくとも 1 つの HBV 抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物の使用に関する。免疫療法組成物及び 1 つ又は複数の作用剤は、C / C の IL 28B 遺伝子型を有する個体には、個体がセロコンバージョンに達するまで同時投与され、ただし (b) の作用剤は、任意に、免疫療法の非存在下において (b) の作用剤が有効であると確立されているプロトコールよりも、用量を低減させて、頻度を低減させて、又は期間を短縮して投与され、その後任意に (a) 及び / 又は (b) の作用剤が更に 1 ~ 12 か月間投与される場合がある。免疫療法組成物及び 1 つ又は複数の作用剤は、C / T 又は T / T の IL 28B 遺伝子型を有する個体には、個体がセロコンバージョンに達するまで同時投与され、その後 (a) 及び / 又は (b) の作用剤が更に 1 ~ 12 か月間投与される。

20

【0033】

本発明の別の実施形態は、C / T 又は T / T の IL 28B 遺伝子型を有する個体に酵母系免疫療法組成物及び抗ウイルス化合物を投与することを含む治療プロトコールで慢性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症を治療するための薬剤の調製における、又は慢性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症を治療するための、少なくとも 1 つの HBV 抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物の使用に関する。個体のセロコンバージョンをモニターし、個体が最初にセロコンバージョンを達成したら、個体は、治療プロトコールで更に 6 ~ 12 か月間治療される。

30

【0034】

本発明の更に別の実施形態は、酵母系免疫療法組成物を投与することを含み、個体の IL 28B 遺伝子型がプロトコールの投与前に決定される治療プロトコールで感染症を治療するための薬剤の調製における、又は感染症を治療するための、酵母系免疫療法組成物の使用に関する。治療プロトコールを投与する期間は、全ての個体又は C / C の IL 28B 遺伝子型を有する個体の平均応答期間よりも遅延して初めて治療プロトコールに応答する IL 28B C / T 又は T / T の遺伝子型を有する個体の場合、延長される。それに加えて又はその代わりに、治療プロトコールは、C / C の IL 28B 遺伝子型を有する個体の場合、酵母系免疫療法組成物以外の治療プロトコールにおける 1 つ又は複数の作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度を低減することにより修正される。

40

【0035】

本発明の更に別の実施形態は、ある治療プロトコールで個体の感染治療を向上させるための薬剤の調製における又は個体の感染治療を向上させるための酵母系免疫療法組成物の使用であって、上記治療プロトコールが、(a) 個体を治療する前に個体の IL - 28B 遺伝子型を検出すること；(b) 酵母系免疫療法剤組成物を、C / T 又は T / T の IL 28B 遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための追加の作用剤と共に同時投与し、酵母系免疫療法組成物及び追加の作用剤が投与される期間が、C / C の IL 28B 遺伝子

50

型を有する個体に酵母系免疫療法組成物及び追加の作用剤が投与される期間と比較して延長されていること；及び任意に又は代替的に（c）酵母系免疫療法組成物を、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための追加作用剤と共に同時投与することを含み、上記治療プロトコールが、酵母系免疫療法の非存在下における追加の作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度と比較して、上記プロトコールにおける追加の作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度を低減させるように修正されている使用に関する。

【0036】

本発明の更に別の実施形態は、個体のウイルス血症を治療するための薬剤の調製における又は個体のウイルス血症を治療するための酵母系免疫療法組成物の使用であって、治療プロトコールが、酵母系免疫療法組成物を投与することを含む使用に関する。個体のIL28B遺伝子型は、プロトコールを投与する前に決定され、治療プロトコールを投与する期間は、全ての個体又はC/CのIL28B遺伝子型を有する個体の平均応答期間よりも遅延して初めて治療プロトコールに応答するIL28B C/T又はT/Tの遺伝子型を有する個体の場合、延長される。

10

【0037】

本発明の更に別の実施形態は、個体のウイルス血症を治療するための薬剤の調製における又は個体のウイルス血症を治療するための酵母系免疫療法組成物の使用であって、治療プロトコールが、酵母系免疫療法組成物を、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体に投与することを含む使用に関する。治療プロトコールに対する個体の応答性をモニターし、個体が治療プロトコールに対する遅延応答者である場合、個体はIL28B C/C遺伝子型を有する個体よりも長期間治療される。

20

【0038】

本発明の別の実施形態は、（a）DNA試料中のIL28B多型の検出するためのヌクレオチドプライマー及び/又はプローブ；及び（b）感染症病原体由来の抗原を発現する熱不活化全酵母を含む酵母系免疫療法組成物を含むキットに関する。

20

【0039】

本発明の更に別の実施形態は、あるプロトコールで感染症を治療するための方法における酵母系免疫療法組成物の使用であって、上記プロトコールが、（a）個体のIL-28B遺伝子型を検出すること；（b）酵母系免疫療法剤組成物を、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための追加の作用剤と共に同時投与し、酵母系免疫療法組成物及び追加の作用剤が投与される期間が、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体に酵母系免疫療法組成物及び追加の作用剤が投与される期間と比較して延長されていること；及び任意に又は代替的に（c）酵母系免疫療法組成物を、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための追加の作用剤と共に同時投与することを含み、上記治療プロトコールが、酵母系免疫療法の非存在下における追加の作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度と比較して、上記プロトコールにおける追加の作用剤の用量、投与期間、又は投与頻度を低減させるように修正されている使用に関する。

30

【0040】

本発明の別の実施形態は、個体の感染症を治療する方法であって、（a）個体を治療する前に個体のIL28B遺伝子型を検出すること；及び（b）酵母系免疫療法剤組成物を、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体に、感染症を治療するための治療プロトコールと併せて投与することを含む方法に関する。

40

【0041】

本発明の別の実施形態は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体又は個体の集団の感染症を治療する方法、感染症の治療を向上させる方法、及び/又は疾患の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。本方法は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する個体又は個体の集団を、酵母系免疫療法組成物を投与することを含む治療プロトコールで治療し、治療プロトコールに対する個体の応答性をモニターし、個体が治療の臨床マイルストーンを達成した後、規定の追加期間にわたって個体を治療プロトコールで治療することを含む。

50

【0042】

本明細書の任意の箇所に記載されている実施形態のいずれかのうち1つの態様では、インターフェロンは、インターフェロン-₁を含むがそれに限定されないI型インターフェロンである。上記又は本明細書の他所に記載されている、インターフェロンのタイプが指定されない本発明の実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、インターフェロンは、ペグ化インターフェロン-₁-2a又はペグ化インターフェロン-₁-2bである。本明細書に記載の実施形態のいずれかのうち1つの態様では、インターフェロンは、インターフェロン-₁ではない。本明細書に記載の実施形態のいずれかのうち1つの態様では、インターフェロンは、インターフェロン-₁である。本明細書に記載の実施形態のいずれかのうち1つの態様では、インターフェロンは、コンセンサスインターフェロンである。

10

【0043】

上記又は本明細書の他所に記載されている、抗ウイルス化合物がまだ指定されない本発明の実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、抗ウイルス化合物は、リバビリンである。1つの態様では、抗ウイルス化合物には、リバビリン及びHCVプロテアーゼ阻害剤が含まれる。1つの態様では、抗ウイルス化合物には、リバビリン及びHCVポリメラーゼ阻害剤が含まれる。1つの態様では、抗ウイルス化合物には、1種又は2種のHCVポリメラーゼ阻害剤が含まれる。

【0044】

上記の本発明の実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、感染症は、ウイルス疾患である。1つの態様では、感染症は、肝炎ウイルス感染である。1つの態様では、感染症は、慢性C型肝炎ウイルス感染である。1つの態様では、感染症は、B型肝炎ウイルス感染である。1つの態様では、免疫療法組成物は、少なくとも1つの抗原又はその免疫原性ドメインを含み、抗原は、感染症を引き起こす病原体と関連しているか又は感染症を引き起こす病原体に由来する。1つの態様では、抗原は、ウイルス抗原、真菌抗原、細菌抗原、蠕虫抗原、寄生虫抗原、外寄生生物抗原、及び原虫抗原からなる群から選択される。1つの態様では、抗原は、慢性感染症と関連するあらゆるウイルスを含むウイルスに由来する。1つの態様では、ウイルスには、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：アデノウイルス、アレナウイルス、ブンヤウイルス、コロナウイルス、コクサッキーウイルス、サイトメガロウイルス、エブスタイン-バーウイルス、フラビウイルス、ヘパドナウイルス、肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルス、レンチウイルス、はしかウイルス、おたふくかぜウイルス、ミクソウイルス、オルトミクソウイルス、パピローマウイルス、パポバウイルス、パラインフルエンザウイルス、パラミクソウイルス、パルボウイルス、ピコルナウイルス、ポックスウイルス、狂犬病ウイルス、RSウイルス、レオウイルス、ラブドウイルス、風疹ウイルス、トガウイルス、水痘ウイルス、及びT-リンパ球指向性ウイルス。1つの態様では、抗原は、肝炎ウイルス由来である。1つの態様では、肝炎ウイルスは、HCV又はHBVである。1つの態様では、抗原は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)由来である。1つの態様では、抗原は、以下のものからなる群から選択される属に由来する感染因子に由来する：アスペルギルス(Aspergillus)、ボルデテラ(Bordetella)、ブルギア(Brugia)、カンジダ(Candida)、クラミジア(Chlamydia)、コクシジウム(Coccidioides)、クリプトコックス(Cryptococcus)、ディロフィラリア(Dirofilaria)、エシェリヒア(Escherichia)、フランキセラ(Francisella)、淋菌(Gonococcus)、ヒストプラスマ(Histoplasma)、リーシュマニア(Leishmania)、ミコバクテリウム(Mycobacterium)、マイコプラズマ(Mycoplasma)、パラメシウム(Paramaecium)、百日咳(Pertussis)、プラスモジウム(Plasmodium)、肺炎球菌(Pneumococcus)、ニューモシスティス(Pneumocystis)、リケッチャ(Rickettsia)、サルモネラ(Salmonella)、シゲラ(Shigella)、スタフィロコッカス(Staphylococcus)、ストレプトコッカス(Streptococcus)、トキソプラズマ(Toxo

20

30

40

50

plasma)、ビブリオコレラ (Vibrio cholerae)、及びエルジニア (Yersinia)。1つの態様では、抗原は、腸内細菌科 (Enterobacteriaceae)、ミクロコッカス科 (Micrococcaceae)、ビブリオ科 (Vibriionaceae)、パストレラ科 (Pasteurellaceae)、マイコプラズマ科 (Mycoplasmataceae)、及びリケッチア科 (Rickettsiaceae) からなる群から選択される科に由来する細菌に由来する。1つの態様では、細菌は、シュードモナス (Pseudomonas)、ボルデテラ (Bordetella)、ミコバクテリウム (Mycobacterium)、ビブリオ (Vibrio)、バチルス (Bacillus)、サルモネラ (Salmonella)、フランキセラ (Francisella)、スタフィロコッカス (Staphylococcus)、ストレプトコッカス (Streptococcus)、エシェリヒア (Escherichia)、エンテロコッカス (Enterococcus)、パストレラ (Pasteurella)、及びエルジニア (Yersinia) から選択される属である。

【0045】

本明細書に記載のC型肝炎ウイルス感染に関する本発明の実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、抗原は、HCV配列を含む融合タンパク質であり、HCV配列は、1~5つのHCVタンパク質及び/又はその免疫原性ドメインで構成されており、HCV配列は、以下のものからなる群から選択される：HCVコア（配列番号20の1~191位）；HCV E1エンベロープ糖タンパク質（配列番号20の192~383位）；HCV E2エンベロープ糖タンパク質（配列番号20の384~746位）；HCV P7イオンチャネル（配列番号20の747~809位）；HCV NS2メタロプロテアーゼ（配列番号20の810~1026位）；HCV NS3プロテアーゼ/ヘリカーゼ（配列番号20の1027~1657位）；HCV NS4a NS3プロテアーゼコファクター（配列番号20の1658~1711位）；HCV NS4b（配列番号20の1712~1972位）；HCV NS5a（配列番号20の1973~2420位）；及びHCV NS5b RNA依存性RNAポリメラーゼ（配列番号20の2421~3011位）。1つの態様では、組成物は、融合タンパク質中のHCVタンパク質又はその免疫原性ドメインの各々に対する免疫応答を誘発する。

【0046】

1つの態様では、HCV配列は、HCVコア配列又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインに結合されたHCV NS3プロテアーゼ配列又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインで構成されており、HCV NS3プロテアーゼ配列は、天然HCV NS3プロテアーゼの触媒ドメインを欠如しており、組成物は、HCV NS3特異的免疫応答及びHCVコア特異的免疫応答を誘発する。1つの態様では、HCV NS3プロテアーゼは、全長NS3タンパク質の最初のN末端88個アミノ酸に続くHCV NS3の262個アミノ酸（配列番号20では1115~1376位）で構成される。1つの態様では、HCVコア配列は、全長HCVコア配列の2~140位のアミノ酸で構成される（配列番号20では2~140位）。1つの態様では、HCVコアの疎水性C末端配列は切断されている。1つの態様では、融合タンパク質は、配列番号2を含むか又は配列番号2からなる。

【0047】

別の態様では、HCV配列は、全長不活化HCV NS3タンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインで構成され、組成物は、HCV NS3特異的免疫応答を誘発する。1つの態様では、HCV NS3タンパク質は、配列番号20のHCVポリタンパク質配列の残基1165に突然変異を含み、この変異は、このタンパク質のタンパク質分解活性の失活をもたらす。1つの態様では、融合タンパク質は、配列番号4を含むか又は配列番号4からなる。

【0048】

別の態様では、HCV配列は、HCV E2タンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインに融合されたHCV E1タンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ド

10

20

30

40

50

メインで構成され、組成物は、HCV E1特異的免疫応答及びHCV E2特異的免疫応答を誘発する。1つの態様では、HCV E1タンパク質は全長タンパク質であり、HCV E2タンパク質は全長タンパク質である。1つの態様では、融合タンパク質は、配列番号12を含むか又は配列番号12からなる。1つの態様では、HCV E1タンパク質は、HCV E1のアミノ酸1～156で構成される切断型E1タンパク質である（配列番号20では192～347位）。1つの態様では、HCV E2タンパク質は、HCV E2のアミノ酸1～334で構成される切断型E2タンパク質である（配列番号20では384～717位）。1つの態様では、融合タンパク質は、配列番号6を含むか又は配列番号6からなる。

【0049】

10

別の態様では、HCV配列は、膜貫通ドメイン欠失HCV NS4bタンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインで構成され、組成物は、HCV NS4b特異的免疫応答を誘発する。1つの態様では、膜貫通ドメイン欠失HCV NS4bタンパク質は、HCV NS4bのアミノ酸177～261（配列番号20では1888～1972位）に結合されたHCV NS4bのアミノ酸1～69（配列番号20では1712～1780位）で構成される。1つの態様では、融合タンパク質は、配列番号8を含むか又は配列番号8からなる。

【0050】

20

1つの態様では、HCV配列は、膜貫通ドメイン欠失HCV E2タンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインに融合された膜貫通ドメイン欠失HCV E1タンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインに融合された切断型HCVコアタンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインで構成され、組成物は、HCVコア特異的免疫応答、HCV E1特異的免疫応答、及びHCV E2特異的免疫応答を誘発する。1つの態様では、切断型HCVコアタンパク質は、HCVコアタンパク質の2～140位（配列番号20では2～140位）で構成され、膜貫通ドメイン欠失HCV E1タンパク質は、HCV E1タンパク質の1～156位（配列番号20では192～347位）で構成され、膜貫通ドメイン欠失HCV E2タンパク質は、HCV E2タンパク質の1～334位（配列番号20では384～717位）で構成される。1つの態様では、融合タンパク質は、配列番号14を含むか又は配列番号14からなる。

【0051】

30

別の態様では、HCV配列は、膜貫通ドメインを欠如するHCV NS4b又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインに融合されたHCV NS4a又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインに融合された不活化HCV NS3又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインで構成され、組成物は、HCV NS3特異的免疫応答、HCV NS4a特異的免疫応答、及びHCV NS4b特異的免疫応答を誘発する。1つの態様では、HCV NS3タンパク質は、HCV HS3の1～631位（配列番号20では1027～1657位）で構成され、配列番号20における1165位のセリンは、プロテアーゼを不活化するためにアラニンに置換されており、HCV NS4aタンパク質は、HCV NS4aタンパク質の1～54位（配列番号20では635～691位）で構成され、HCV NS4bタンパク質は、HCV NS4bの177～261位（配列番号20では1888～1972位）に融合されたHCV NS4bの1～69位（配列番号20では1712～1780位）で構成される。1つの態様では、融合タンパク質は、配列番号16を含むか又は配列番号16からなる。

40

【0052】

1つの態様では、HCV配列は、HCV NS5b C末端の不活化欠失を含むHCV NS5bタンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインに融合されたHCV NS5aタンパク質又はその少なくとも1つの免疫原性ドメインで構成され、組成物は、HCV NS5a特異的免疫応答を誘発する。1つの態様では、HCV NS5aタンパク質は、HCV NS5aの1～448（配列番号20では1973～2420位）で構成され、HCV NS5bタンパク質は、HCV NS5bの1～539（配列番号20

50

では 2 4 2 1 ~ 2 9 5 9 位) で構成される。1 つの態様では、融合タンパク質は、配列番号 1 8 を含むか又は配列番号 1 8 からなる。

【 0 0 5 3 】

本明細書のいずれかの箇所に記載されている B 型肝炎ウイルス感染に関する実施形態のいずれかのうち 1 つの態様では、抗原は、表面タンパク質 (L、M、及び / 若しくは S、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ; プレコア / コア / e (プレコア、コア、e - 抗原、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ; ポリメラーゼ ; (全長、R T ドメイン、T P ドメイン、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ; 及び X 抗原 (又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) からなる群から選択される。

10

【 0 0 5 4 】

本明細書のいずれかの箇所に記載されている本発明の実施形態のいずれかのうち 1 つの態様では、本方法又はプロトコールは、プロトコールの他の作用剤を投与する前に、酵母系免疫療法組成物のみを 4 ~ 1 2 週間投与することを更に含む。

【 0 0 5 5 】

本明細書のいずれかの箇所に記載されている本発明の実施形態のいずれかのうち 1 つの態様では、免疫療法組成物は、C D 8 + T 細胞応答を誘発する。1 つの態様では、免疫療法組成物は、C D 4 + T 細胞応答を誘発する。1 つの態様では、免疫療法組成物は、以下の特徴の 1 つ又は複数を有する : (a) 抗原提示細胞の活性化に有効な 1 つ又は複数のパターン認識受容体を刺激する ; (b) 抗原提示細胞の接着分子、共刺激分子、並びに M H C クラス I 及び / 又はクラス I I 分子を上方制御する ; (c) 抗原提示細胞による炎症促進性サイトカインの産生を誘導する ; (d) T 細胞による T h 1 型サイトカインの産生を誘導する ; (e) T 細胞による T h 1 7 型サイトカインの産生を誘導する ; (f) 制御性 T 細胞 (T r e g) の数及び / 又は機能性を低減する ; 及び / 又は (g) M H C クラス I 及び / 又は M H C クラス I I 、抗原特異的免疫応答を誘発する。

20

【 0 0 5 6 】

本明細書のいずれかの箇所に記載されている本発明の実施形態のいずれかのうち 1 つの態様では、免疫療法組成物は、アジュvantを含む。

本明細書のいずれかの箇所に記載されている本発明の実施形態のいずれかのうち 1 つの態様では、免疫療法組成物は、生物学的応答修飾物質を含む。

30

【 0 0 5 7 】

本明細書のいずれかの箇所に記載されている本発明の実施形態のいずれかのうち 1 つの態様では、酵母系免疫療法組成物は酵母媒体を含み、抗原又はその免疫原性ドメインは、酵母媒体により発現されるか、酵母媒体に結合されているか、又は酵母媒体と混合されている。1 つの態様では、抗原又はその免疫原性ドメインは、酵母媒体により発現される。1 つの態様では、酵母媒体は、全酵母、酵母スフェロプラスト、酵母サイトプラスト、酵母ゴースト、及びその亜細胞酵母膜抽出物又はそれらの画分からなる群から選択される。1 つの態様では、抗原又はその免疫原性ドメインは、酵母媒体により発現される。1 つの態様では、酵母媒体は、全酵母及び酵母スフェロプラストからなる群から選択される。1 つの態様では、酵母媒体は全酵母である。1 つの態様では、酵母媒体は熱不活化酵母である。1 つの態様では、酵母媒体は、サッカロマイセス (S a c c h a r o m y c e s) に由来する。1 つの態様では、酵母媒体は、サッカロマイセス・セレビシエ (S a c c h a r o m y c e s c e r e v i s i a e) に由来する。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 8 】

【 図 1 】免疫療法と慢性 H C V 感染症の標準治療療法を併用した第 2 相臨床試験の計画を示す模式図である。

【 図 2 】フィッシャーの正確確率検定 (両側) により決定された p 値を含む、全患者 (全体) 、インターフェロン未使用患者 (I F N 未使用) 、及び以前にインターフェロン療法

50

に対して無効であった患者（無効者）の第2相臨床試験における治療終了時（E T R）応答のI T T（包括）解析を示す棒グラフであり、3剤療法が、S O C単独と比較してE T Rを改善したことを示す。

【図3】3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者の、S O C単独と比べた応答動態を示すグラフであり、3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者が、S O C単独を受容したインターフェロン未使用被験者よりも、S V R（持続性ウイルス学的著効）の10%絶対的改善及びS V Rの21%相対的改善を示す。また、図3は、3剤療法を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した（R V R）被験者の方が、S O C単独を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した被験者よりも、多くの被験者がS V Rの達成に至ったことを示す。

【図4】3剤療法を受容した無効被験者の、S O C単独と比べた応答動態を示すグラフであり、3剤療法を受容した無効者が、S O C単独を受容した無効被験者よりも、S V R（持続性ウイルス学的著効）の12%絶対的改善を示す。

【図5】図2～4に示されているデータを要約した棒グラフであり、3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者、無効被験者、及び全被験者の、S O C単独と比べたE T R及びS V Rでのウイルス学的応答が比較されている。

【図6】3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者の、S O C単独と比べたI L 2 8 B遺伝子型によるS V R率（全体と比較したC / C対C / T対T / T）を示す棒グラフである。

【図7】3剤療法対を受容したインターフェロン未使用被験者の、S O C単独と比べたI L 2 8 B遺伝子型によるウイルス除去（E T R及びS V R）を要約した棒グラフである。

【図8】I L 2 8 B C / C遺伝子型を有するインターフェロン未使用被験者の応答動態（3剤療法対S O C単独）を示すグラフであり、I L 2 8 B C / C被験者の方が、S O C単独を受容した被験者よりも多くがS V Rを達成したことを示す（74%対65%）。また、図5は、3剤療法を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した（R V R）I L 2 8 B C / C被験者の方が、S O C単独を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した被験者よりも、多くがS V Rの達成に至ったことを示す（83%対63%）。

【図9】I L 2 8 B C / T遺伝子型を有するインターフェロン未使用被験者の応答動態（3剤療法対S O C単独）を示すグラフであり、3剤療法を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した（R V R）I L 2 8 B C / C被験者の方が、S O C単独を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した被験者よりも、多くがS V Rの達成に至ったことを示す（90%対69%）。また、図6は、3剤療法を受容したI L 2 8 B C / T被験者の方が、S O C単独を受容したI L 2 8 B C / T被験者よりも、多くが治療終了時にウイルス陰性を達成し（69%対54%）、治療中に遅延して初めてウイルス陰性を達成した被験者は、治療後に再発する可能性が高いと考えられることを示す。

【図10】I L 2 8 B T / T遺伝子型を有するインターフェロン未使用被験者の応答動態（3剤療法対S O C単独）を示すグラフであり、3剤療法を受容したI L 2 8 B T / T被験者のかなりの割合がS V Rを達成したが、S O C単独を受容したI L 2 8 B T / T被験者はS V Rを達成しなかったことを示す（60%対0%）。また、図7は、同数の3剤療法I L 2 8 B T / T被験者及びS O C単独I L 2 8 B T / T被験者が、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成したが（R V R）、3剤療法を受容した被験者のみが、S V Rに達成に至ったことを示す（50%対0%）。また、図7は、3剤療法を受容したI L 2 8 B T / T被験者が、治療の最初の12週間後もウイルス陰性の達成を持続したが、S O C単独を受容した追加のI L 2 8 B T / T被験者は、治療の最初の12週間後にウイルス陰性を達成しなかったことを示す。

【図11】治療終了時に、3剤療法を受けたインターフェロン未使用及び無効者の群が、S O C単独を受容した被験者と比較してA L T正常化の改善を示したことを示す棒グラフである（61%対36%）。

【図12A】インターフェロン未使用（IFN未使用）被験者の治療終了時に（48週間）、3剤療法が、SOC単独を受容した被験者と比較してALT正常化の改善を示したことを示す図である（56%対28%）。

【図12B】無効被験者の治療終了時に（72週間）、3剤療法が、SOC単独を受容した被験者と比較してALT正常化の改善を示したこと示す図である（28%対7%）。

【図13】治療後24週時に（SVR24）、3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者が、SOC単独を受容した被験者と比較してALT正常化の持続的改善を示したこと示す図である（42%対21%）。

【図14】3剤療法を受容したIL28B-T/T被験者のHCV特異的T細胞応答が、SOC単独を受容したIL28B-T/T被験者と比較して、最大10倍増加したことを示すグラフである。

【図15】SOC単独を受容したインターフェロン未使用被験者と比較した、3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者のIL28B亜群による細胞性免疫応答の分類を示し、3剤療法がIL28B-T/T被験者の細胞性免疫を改善することを示す棒グラフである。

【図16】第2相臨床試験の3剤療法集団中の1人のIL28B-T/T被験者の重複しており最適化されていないHCVペプチドプールに対するELISPOT応答の代表的な例を示すグラフである。

【図17】3剤療法対SOC単独の設定におけるHCV感染肝細胞の免疫除去の提唱作用機構を示す模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0059】

本発明は、一般的に、限定ではないが慢性肝炎ウイルス感染等のウイルス感染症を含む感染症を免疫療法で治療する（例えば、酵母系免疫療法組成物等の免疫療法組成物を投与することにより疾患又は状態を治療する）ための改善された方法に関する。具体的には、本発明は、（a）個体の遺伝的背景及びこの遺伝的背景が免疫療法による治療の決定にどのように影響を及ぼすか及び治療の決定を導くことができるかと、（b）免疫療法を含む治療投薬計画に対する個体の実際の応答とを考慮及び組み合わせた、感染症を治療するための免疫療法の新規使用を提供する。本発明は、慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症及び慢性B型肝炎ウイルス（HBV）感染症の両方を含む慢性肝炎ウイルス感染症の免疫療法治療に有用であり、他の感染症を免疫療法で治療するためにも有用である。本明細書には、療法に対する個体の応答を予測することにより導かれる、治療に対する柔軟な手法と組み合わせた、IL28Bとして知られている遺伝子座（「IL28B」と称される場合もある）における又は関連した個体の遺伝子型、及びこの遺伝子型に基づく（及び／又は本明細書に記載の他の緊密に関連／関係した多型に基づく）個体の免疫応答の予測に部分的にに基づく、「治療応答性ガイド治療」と「薬理ゲノミクスガイド免疫療法」とを組み合わせた新規な方法（まとめると「薬理ゲノミクス／治療応答性ガイド免疫療法」）が記載される。本発明の方法は、（a）個体の治療が成功する確率を最適化する、及び／又は（b）個体に利益をもたらさない可能性が高いか又は毒性である治療を回避、修正、若しくは排除する。特に、本明細書に記載の発見は、本明細書では一般的に個体のIL28B遺伝子型と呼ばれる1つ又は複数の遺伝子多型が、個体及び／又は個体の特定の群が酵母系免疫療法にどのように応答するかに対して影響を及ぼすことを明らかにし、酵母系免疫療法（及び他の同様なタイプの免疫療法）が、標準治療療法（例えば、インターフェロン療法、抗ウイルス剤療法、又は感染因子の他の従来療法）に対する応答を変更できることを明らかにする。この応答の変更は、さもなくば標準治療療法に応答しない可能性のある個体、及び／又は酵母系免疫療法成分を含まない療法により引き起こされる毒性及び／若しくは副作用を被る可能性のある個体に有益であり得る。実際、酵母系免疫療法は、そのような個体の治癒率（又は治療成功率若しくは治療有益率）を向上させ、望ましくない副作用を有する標準治療療法の成分の使用を低減、減少、又は排除することができる。

【0060】

10

20

30

40

50

より詳しくは、本発明は、IL28Bと呼ばれる遺伝子座における個体の特定の遺伝子型に応じて、個体が酵母系免疫療法に異なる応答を示すという発見、更に、従来の又は認可されている療法（つまり、標準治療又は「SOC」）と組み合わせた免疫療法に対する種々の遺伝子型の応答が、SOC単独に対するこれら遺伝子型の応答とは異なる（つまり、酵母系免疫療法に対する応答は、抗ウイルス剤又はインターフェロンに基づく療法等のSOCに対する個体の応答により予測されない）という発見に基づく。特に、本発明は、酵母系免疫療法が、IL28B遺伝子型に関わらず、HCVによる慢性感染症に対する生産的な（有益な）応答を増大させることを示す。しかしながら、この増大は、最も「不利な」IL28B遺伝子型（つまり、慢性HCVの現行標準治療（SOC）療法に対して、わずかに又は不十分に、及びいずれの場合でも「好みしい」とはほど遠い程度にしか応答しないことが予測されるIL28B遺伝子型）において特に顕著である。具体的には、慢性C型肝炎ウイルス感染症のSOCプロトコールに免疫療法を追加することにより、患者のIL28B遺伝子型に関わらず治療応答が改善されたことが本明細書で示されている（つまり、応答は、C/C、C/T、及びT/T遺伝子型の各々において、SOCと比較してある点で増強された）。しかしながら、免疫療法の効果は、最も不良な予後遺伝子型（T/T）（SOC療法に対する応答予測に基づいて「最も不良なもの」）を有する患者において最も大きかった。

10

【0061】

したがって、本発明は、感染症の全体的治療投薬計画の基礎成分としての免疫療法及び特に酵母系免疫療法の使用（つまり、標準治療療法と新しい療法との組み合わせ）を記述するものであり、IL28B遺伝子座の「C」対立遺伝子を有する個体及び特にC/C遺伝子型の個体では、免疫療法の使用は、治療的免疫応答の増強及び治療転帰の改善に加えて、治療期間を短縮することができ、並びに/又は特に毒性及び他の望ましくない治療の副作用に寄与するインターフェロン及び抗ウイルス剤等の、治療プロトコールの1つ若しくは複数の成分の投与期間、投与用量、及び/若しくは投与頻度を低減することができる（つまり、用量節約）。実際、幾つかの個体では、酵母系免疫療法をプロトコールに追加することを使用して、療法の非免疫学的成分の1つ又は複数を排除することもできる。C/T及びT/T個体の両方を含むIL28B遺伝子座の「T」対立遺伝子を有する個体、及び特にT/T個体では、治療投薬計画にそのような免疫療法を追加することにより、治療的免疫応答が増強され、治療転帰が改善され、さもなくば免疫療法の非存在下での投薬計画に対して応答しないか又は応答が不良であると予期される個体さえ救済することになるであろう。これら個体では、本発明は、これら個体の応答率を向上させることを目標にして、治療の継続期間を延長するか、又はさもなくば治療マイルストーンを使用して治療を修正することができる、免疫療法を含むロバストな治療応答性ガイド療法を企図する。実際、そのような投薬計画において治療期間を延長する場合でさえ、本明細書に記載の免疫療法の使用は、治療プロトコールの1つ又は複数の成分の投与期間、投与用量、及び/又は投与頻度の低減を可能にすることもでき、又は望ましくない副作用（例えば、毒性又は耐性）を示す成分を排除することさえできる。感染症の治療投薬計画に免疫療法を追加すると、様々な作用剤の新しい組み合せ及び投薬プロトコールが可能である（例えば、免疫療法を、インターフェロンを排除した1種、2種、又は3種以上抗ウイルス剤と組み合わせる、免疫療法を、1種又は複数の抗ウイルス剤及びインターフェロンと組み合わせる、免疫療法を、治療応答性ガイド方式の標準的非免疫投薬計画に追加する等）。

20

【0062】

本発明が基づくこの発見は、慢性C型肝炎ウイルス感染治療の第2相臨床試験から生じたものに基づくが、本発明は、HBV並びに免疫療法手法から利益を得る又は利益を得る可能性のある他の感染症の治療に拡張することができることが予期される。この第2相臨床研究では、G1-5005と称する、慢性C型肝炎ウイルス感染症の酵母系免疫療法をSOC（インターフェロン及びリバビリン）と組み合わせて使用して、慢性C型肝炎ウイルス感染症を有する個体を治療した。より詳しくは、G1-5005、即ちHCV NS3及びコア抗原を高レベルで発現する熱不活化全S.セレビシエ免疫療法製品を、ペグ化

30

40

50

インターフェロン - 及びリバビリン (S O C) と組み合わせて使用して、遺伝子型 1 慢性 H C V 感染症を有する被験者を治療した (治験計画の模式図については図 1 を参照)。この非盲検治験では、患者 (合計 140 人が参加) を 1 : 1 に無作為化し、患者の以前の治療経過中のウイルス学的応答により階層化した。集団 1 の患者は、12 週間にわたる 40 Y U (1 Y U = 10,000,000 個の酵母) の G I - 5005 の 5 回の週 1 回皮下 (S C) 投与、その後は 2 回の月 1 回皮下 (S C) 投与で構成される G I - 5005 導入単独療法を受け (患者の 4 箇所の別個部位に 10 Y U 用量として投与された)、その後、月 1 回の 40 Y U の G I - 5005 投与並びにペグ化インターフェロン及びリバビリンで構成される 3 剤療法を受容した (インターフェロン未使用患者には 48 週間、及びインターフェロン療法に対して以前に無効であった患者には 72 週間投与された)。集団 2 の患者は、S O C 単独による治療を受容した (先行する G I - 5005 単独療法を受けずに)。治療終了時応答 (E T R) までの報告された結果では、3 剤療法 (つまり、S O C (ペグ化インターフェロン - 及びリバビリン) と組み合わせた酵母系免疫療法) は、S O C 単独と比較して、種々の患者群でウイルス動態の改善、完全寛解率の改善、並びに肝機能の改善及び / 又は肝損傷の低減を示した (McHutchison ら、「G I - 5005 Immunotherapy Plus Peg - IFN / Ribavirin In Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients Compared To Peg - IFN / Ribavirin Alone In Naive and Non - Responder Patients; Preliminary RVR and Viral Kinetic Analysis From the G I - 5005 - 02 Phase 2 Study」ポスター発表; AASLD 11 月 3 日、2008 年; Lawitz ら、「G I - 5005 Immunotherapy Plus PEG - IFN / Ribavirin Versus PEG - IFN / Ribavirin in Genotype 1 Chronic HCV Subjects; Preliminary Phase 2 EVR Analyses」ポスター発表; EASL 4 月 24 日、2009 年; McHutchison ら、「G I - 5005 Therapeutic Vaccine Plus Peg - IFN / Ribavirin Improves End of Treatment Response at 48 Weeks Versus Peg - IFN / Ribavirin in Naive Genotype 1 Chronic HCV Patients」ポスター発表; AASLD 11 月 2 日、2009 年; 及び PCT 出願 PCT / US2009 / 057535 号)。

【0063】

本発明以前は、酵母系免疫療法を含むがそれに限定されない免疫療法に対する応答性に対する I L 2 8 B 遺伝子型の影響は、知られていなかった。未使用遺伝子型 1 慢性 H C V 患者における、3 剤療法に対する治療終了時応答 (E T R) 及び持続性ウイルス学的著効 (S V R) に対する I L 2 8 B の影響を評価した際、免疫療法を S O C に追加すると (3 剤療法)、全ての I L 2 8 B 遺伝子型の応答率 (つまり、H C V ではウイルス陰性、本明細書の他所で定義されている) が改善されることが、本発明者らにより発見された。しかしながら、各 I L 2 8 B 遺伝子型がどのように免疫療法に応答するかに違いもあり、それらの各々は、興味深いものであった。I L 2 8 B 遺伝子型を決定することにより、予期しなかった遺伝子型に基づく応答相関が明らかにされ、これにより、免疫療法による治療応答性ガイド療法を基礎として使用して、患者応答がどのように改善され得るかが更に教示される。

【0064】

具体的には、S O C と共に G I - 5005 を受容し、I L 2 8 B T / T 遺伝子型でもあった患者は、I L 2 8 B 遺伝子座に T 対立遺伝子を有する (C / T 及び T / T) 全ての患者で最も良好な治療応答を示した。対照的に、S O C のみを受容した患者 (酵母系免疫療法を受容しない) は、I L 2 8 B 遺伝子座に T 対立遺伝子を有する全ての患者の中で最も不良な応答を示した。更に、S O C と組み合わせて酵母系免疫療法を使用する 3 剤療法

10

Immunotherapy Plus Peg - IFN / Ribavirin In Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients Compared To Peg - IFN / Ribavirin Alone In Naive and Non - Responder Patients; Preliminary RVR and Viral Kinetic Analysis From the G I - 5005 - 02 Phase 2 Study」ポスター発表; AASLD 11 月 3 日、2008 年; Lawitz ら、「G I - 5005 Immunotherapy Plus PEG - IFN / Ribavirin Versus PEG - IFN / Ribavirin in Genotype 1 Chronic HCV Subjects; Preliminary Phase 2 EVR Analyses」ポスター発表; EASL 4 月 24 日、2009 年; McHutchison ら、「G I - 5005 Therapeutic Vaccine Plus Peg - IFN / Ribavirin Improves End of Treatment Response at 48 Weeks Versus Peg - IFN / Ribavirin in Naive Genotype 1 Chronic HCV Patients」ポスター発表; AASLD 11 月 2 日、2009 年; 及び PCT 出願 PCT / US2009 / 057535 号)。

20

【0063】

40

本発明以前は、酵母系免疫療法を含むがそれに限定されない免疫療法に対する応答性に対する I L 2 8 B 遺伝子型の影響は、知られていなかった。未使用遺伝子型 1 慢性 H C V 患者における、3 剤療法に対する治療終了時応答 (E T R) 及び持続性ウイルス学的著効 (S V R) に対する I L 2 8 B の影響を評価した際、免疫療法を S O C に追加すると (3 剤療法)、全ての I L 2 8 B 遺伝子型の応答率 (つまり、H C V ではウイルス陰性、本明細書の他所で定義されている) が改善されることが、本発明者らにより発見された。しかしながら、各 I L 2 8 B 遺伝子型がどのように免疫療法に応答するかに違いもあり、それらの各々は、興味深いものであった。I L 2 8 B 遺伝子型を決定することにより、予期しなかった遺伝子型に基づく応答相関が明らかにされ、これにより、免疫療法による治療応答性ガイド療法を基礎として使用して、患者応答がどのように改善され得るかが更に教示される。

50

具体的には、S O C と共に G I - 5005 を受容し、I L 2 8 B T / T 遺伝子型でもあった患者は、I L 2 8 B 遺伝子座に T 対立遺伝子を有する (C / T 及び T / T) 全ての患者で最も良好な治療応答を示した。対照的に、S O C のみを受容した患者 (酵母系免疫療法を受容しない) は、I L 2 8 B 遺伝子座に T 対立遺伝子を有する全ての患者の中で最も不良な応答を示した。更に、S O C と組み合わせて酵母系免疫療法を使用する 3 剤療法

は、3つ全ての遺伝子型（C/C、C/T、及びT/T）において、SOCと比較してHCV特異的免疫応答を向上させ、T/Tで最も大きな違いが観察された。更に、結果は、幾人かの患者、特にIL28B遺伝子型C/T及びT/Tの患者（つまり、SOC療法に対してより不良な応答を予測するIL28B遺伝子座に「T対立遺伝子」を有する患者）は、治療上有益な様式（例えば、HCV患者の場合は、ウイルス陰性）で免疫療法に応答することが可能であるが、例えば、予後が好ましいIL28B遺伝子型（C/C）の患者よりも応答が遅延する傾向があったことを示した。この発見により、SOCプロトコールによる療法のタイミングに関する現行ガイドラインは、転帰の事前予測に基づく患者についての判断ポイントに導くことができるが、免疫療法の転帰を予測するには不十分であることが示された。実際、本発明は、個体が感染に対して完全寛解（例えば、持続性ウイルス陰性の達成）を示す確率を向上させるために、免疫療法に対する応答がより遅い個体のための治療応答性ガイド式の治療修正（例えば、総治療期間を延長すること及び/又は療法に使用される作用剤を修正することによる）を提供する。

【0065】

このように、本発明では、IL28B状態は、個体が免疫療法にどのように応答するかを予測する指標であることが示されており、免疫療法を使用する新規な感染症治療戦略、具体的には酵母系免疫療法の基盤が提供されている。本明細書で提供された結果は、慢性HCV感染症並びにインターフェロン及びリバビリンの例示的なSOC組み合わせによる治療の状況で示されているが、本発明の有益性は、特定のタイプの免疫療法を治療プロトコールに追加することと患者のIL28B遺伝子型との相関性であるため、本発明は、免疫療法及び特に酵母系免疫療法を使用する、あらゆる感染症の薬理ゲノミクス/治療応答性ガイド治療に容易に応用される。上記で考察したように、インターフェロン療法と共に又はインターフェロン療法をせずに投与される新しい組み合わせの改善された抗ウイルス薬は、HCVに慢性感染している患者の応答率の向上を継続させた（例えば、リバビリン及びペグ化インターフェロン-1と組み合わせて投与されるTELAPREVIR（商標）、Vertex社製/Johnson & Johnson社製/Mitsubishi社製のNS3プロテアーゼ阻害剤；BOCEPREVIR（商標）、リバビリン及びペグ化インターフェロン-1と組み合わせて投与されるMerck & Co., Inc.社製のNS3プロテアーゼ阻害剤；リバビリンと組み合わせてペグ化インターフェロン-1と共に又はペグ化インターフェロン-1を用いずに投与されるPSI-7977、Pharmasset社製のウリジンヌクレオチド類似体ポリメラーゼ阻害剤；及びインターフェロンを用いずに併用治療として投与される、PSI-7977及びPSI-938（Pharmasset社製のグアニンヌクレオチド類似体ポリメラーゼ阻害剤）の組み合わせ）。しかしながら、これら薬物は、それらの先行薬と同様に、異なるIL28B遺伝子型の患者に生じる免疫応答に明白な相違があることを無視して、ウイルスに直接作用し、ほとんどがインターフェロンとの併用投与を依然として必要としており、幾つかのより重症の毒性が引き起こされる。実際、開発中の新しい治療投薬計画の下でさえ、IL28B遺伝子型に基づく「階段状」応答率が依然として存在すると考えられ、T対立遺伝子を有する個体は、少なくとも、あまり好ましくない応答を示す傾向がある（例えば、Jacobsonら、2011年、「Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the ADVANCE trial」、EASL、ベルリン、ドイツ、抄録；Polら、2001年「Similar SVR Rates In IL28B CC, CT Or TT Prior Relapsers, Partial-Or Null-Responder Patients Treated With Telaprevir/Peginterferon/Ribavirin: Retrospective Analysis Of The Realize Study」、EASL、ベルリン、ドイツ、抄録；Poordadら、2001年、「IL28B Polymorphism Predicts Virologic Response In Patients With Hepatitis C Genotype 1 Treated 40 50

d With Boceprevir (Boce) Combination Therapy」EASL、ベルリン、ドイツ、抄録)。

【0066】

対照的に、本発明の酵母系免疫療法は、本来的に所与の感染症と戦うことができないか又は免疫応答の増強から利益を得る可能性のある免疫応答の必要性に取り組む比類なきものである。したがって、酵母系免疫療法を、インターフェロン、抗ウイルス剤、及び他の感染症治療手法に基づく様々な併用療法の基礎成分として追加することにより、治療するのが最も困難なIL28B遺伝子型をさえ含む全ての患者の療法に対する応答率が更に向 10 上されることになる。酵母系免疫療法は、標準治療の失敗が持続することになる個体を「レスキュー」することが予期され、それらのほとんどが毒性及び薬剤耐性等の他の望ましくない副作用に関連している非免疫学的療法剤及び/又はサイトカインの低減、排除、又は使用短縮を可能にし、それにより患者コンプライアンス、生活の質、及び治療成功確率を向上させることになる。

【0067】

上記で考察したように、本発明は、IL28B-T対立遺伝子を保持する個体に、及び特にT対立遺伝子がホモ接合性である個体に特に利点があると予期される。加えて、個体の幾つかの亜集団はより高い頻度でT対立遺伝子を保持するため、本発明は、SOC療法を使用して治療するのが歴史的により難しかった亜集団に利点をもたらすことが予期される。例えば、Geら、上記には、ヨーロッパ系祖先の個人と比較して、アフリカ系アメリカ人は、集団においてより高いT/T遺伝子型の出現頻度を示しており、ヒスパニックも、この遺伝子型のより高い出現頻度を示すことが示されていた。慢性HCV患者のSOCに対する不良な転帰を予想するIL28B遺伝子型の事前研究に基づくと、そのような個体(T/T遺伝子型を有する個体)のSOC療法継続の完全な中止を勧告することが可能であり、そのような個体は、これら時点までにウイルス陰性でない患者は持続性ウイルス学的著効(SVR)の可能性がより低くなるという事前の統計に基づき、初期応答エンドポイントに到達することができないため、初期にSOC療法から除外される可能性がより高いであろう。更に、開発中の改善された抗ウイルス療法さえ、少なくとも1つのT対立遺伝子を有する患者の応答率が依然として最も低いと考えられており、そのような治療投薬計画は、全ての患者の応答率を更に上昇させるため、新しい投薬計画に依然として応答しない患者は、治療選択肢がないまま取り残される可能性が更に高い。しかしながら、本発明は、最も不良な予後を示す患者群の陽性治療転帰に対する新たな希望を提供する。実際、Geらの結果は、ある個体(例えば、T/T遺伝子型を有する個体)が、現行HCV療法の良好な候補ではない場合があることを示唆していた可能性があるが、本発明は、免疫療法をプロトコールに追加することにより、その予後を完全に変更し、そのような患者は、今や回復に関する良好な予後を示す。この分析を、T/T対立遺伝子がある人種集団においてより高い頻度で出現するという知見に延長すると、本発明による免疫療法の使用は、これら集団全体においてかなりの療法向上を提供することになる。本発明は、そのような療法の経過を、IL28B遺伝子型等の目的分子マーカーを使用して個別化されており、免疫療法に対する個体の応答性に基づいて修正することができるものに変更する。 20 30

【0068】

本明細書で提供されたデータは、免疫療法が、感染症の療法に個体が応答し易い様式を変更することができることを示し、それは、感染又はその直接的症状の低減又は緩和を促進するよう個体の免疫応答を変更することによる可能性が最も高い。IL28B遺伝子は、インターフェロン-3として知られているIII型インターフェロンをコードする。rs12979860多型、又は任意の緊密に関連する多型(例えば、rs28416813、rs8103142、rs8099917、rs12980275、rs7248668、rs11881222、又はrs8105790、Geら、上記、Suppiahら、上記、Tanakaら、上記、Rauschら、Gastroenterology、2010年、138巻:1338~45頁、及びMcCarthyら、Gastroenterology、2010年、138巻:2307~14頁を参照)が、因果関 40 50

係を持って表現型と関連しているか否か、又は表現型がインターフェロン- α に対する影響により生じるかのか否かは、今のところ判明していない。しかしながら、理論により束縛されないが、本発明は、1つの実施形態では、1つ又は複数のIFN- α サイトカインの調節又は活性における効果に基づき、感染症治療の治療プロトコールを修正することを包含する。3つのインターフェロン- α サイトカイン：インターフェロン- α 3(IL28Bによりコードされる)、インターフェロン- α 1(IL29によりコードされる)、及びインターフェロン- α 2(IL28Aによりコードされる)が存在し、3つの遺伝子は全て19番染色体に位置する。このクラスのインターフェロン- α タンパク質は、2002年に最初の記載があり、2003年に発表された(Kotenkoら、Nat. Immunol. 4巻：69～77頁(2003年)；及びSheppardら、Nat. Immunol. 4巻：63～68頁(2003年))。このクラスのインターフェロンは、インターフェロン- α 等のI型インターフェロンとは構造が異なり、I型インターフェロンとは異なる組織内分布を示す異なる受容体を使用するが、IFN- α は、I型インターフェロンと同様のシグナル伝達経路及び同様の生物学的機能を有する。この群の3つのサイトカインは、一般的に単にインターフェロン- α と呼ばれる。インターフェロン- α は、I型インターフェロンと同様に、ウイルス感染により誘導され、HCV複製を含むウイルス複製を阻害することが示されているが、インターフェロン- α は、ウイルスに対して直接ではなく、実際は免疫系に影響を発揮する場合があると考えられている(Uzeら、2007年、Biochimie 89巻：729～734頁による総説を参照)。実際、インターフェロン- α 1(IL29によりコードされる)は、現在、インターフェロン- α の有望な代替薬として慢性HCVの臨床試験中である。加えて、III型インターフェロンの抗増殖性及びアボトーシス効果が、in vitroで示されており(Maherら、Cancer Biol. Ther. 2008年、7巻、1109～1115頁；Liら、Cell Prolif. 2008年、41巻、960～979頁)、抗腫瘍効果が、マウスで示されている(Lasfarら、Cancer Res. 2006年、66巻、4468～4477頁；Satoら、J. Immunol. 2006年、176巻、7686～7694頁)。

【0069】

2009年に、Mennechet及びUzeは、インターフェロン- α で処理した樹状細胞(DC)が「制御性T細胞」又は「Treg」(CD4+CD25+Foxp3+T細胞)として知られているT細胞のサブセットの増殖を特異的に誘導したことを示した(Mennechet及びUze、2009年、Blood 107巻(11号)：4417～4423頁)。したがって、Mennechet及びUzeは、インターフェロン- α が、拡大解釈すれば、HCV感染細胞を除去するように作用することになるT細胞応答を下方制御するように作用する場合があるTregを上方制御することにより、エフェクターT細胞の能動抑制に関与する場合があることを提唱している。インターフェロン- α ファミリーメンバーは、幾つかの対抗する機能を有する場合があるため、一方又は他方の機能又は発現の修飾は、in vivoで異なる免疫制御に寄与する可能性がある。

【0070】

酵母系免疫療法は、TH17免疫応答を上方制御し、Tregの数及び/又は機能を抑制することができる今や知られており、これは、理論的には、Mennechet及びUzeにより提唱されたインターフェロン- α メンバーの作用と対抗するものであろう。また、酵母系免疫療法は、Treg作用を上方制御することができる他のインターフェロン- α ファミリーメンバーの作用を増強することができる。加えて、酵母系免疫療法は、酵母が結合するパターン認識受容体により媒介される広範な「危険信号」により樹状細胞を活性化する。骨髓由来抗原提示細胞又は樹状細胞に対するそのようなシグナル伝達及び活性化の非存在下では、これら細胞がサイトカイン単独(例えば、IFN- α 又はIFN- β)等の異なる刺激に遭遇することにより予期され得るように、これら細胞は、T細胞応答を抑制する骨髓由来サプレッサー細胞(MDSC)になる(例えば、Yangら、2004年、Nat. Immunol. 5巻(5号)：508～515頁；又はNag

10

20

30

40

50

ara jら、2010年、J. Immunol. 184巻：3106～3116頁を参照)。

【0071】

本発明の1つの態様では、IL28B遺伝子の上流の多型(又は密接に関連する多型)が、IFN- α 機能(遺伝子が共にクラスターを形成しているため、IFN- α タンパク質のいずれか1つ、2つ、又は3つを含む場合がある)に影響を及ぼす場合、理論により束縛されないが、本発明は、限定ではないがI型及びII型インターフェロンの両方を含むインターフェロン療法を使用してどのように個体を治療するか、及びインターフェロン療法を使用してどの個体を治療するかを変更することができ、及び/又は遺伝子型に基づくインターフェロン療法を使用してHCV感染を調節するための新しいプロトコールを示すことができる洞察を提供することができる。例えば、理論により束縛されないが、本明細書に記載のT対立遺伝子を保持する個体の多型が、IFN- α を何らかの様式で修飾する場合(例えば、サイトカイン産生の制御を変更することにより)、この修飾されたIFN- α 産生は、T対立遺伝子を保持する個体の生産的T細胞応答を阻害することになり、本明細書に記載されている免疫療法の投与は、その阻害を軽減し、生産的免疫応答の生成を可能にすると考えられる。したがって、1つの態様では、本発明は、全ての患者における免疫療法の使用を提供することになるが、IFN- α 投与は、T対立遺伝子を保持する個体等の少なくともあるサブセットの患者には好ましくないことを示すことができる。或いは、IFN- α と組み合わせた免疫療法の作用が治療的利益を提供する場合、免疫療法と併用したIFN- α 投与を企図することができる。また、インターフェロン- α をコードする遺伝子付近の又は遺伝子中の更なる多型が、SOC療法に応答してある個体で観察されたより不良な転帰に寄与している可能性があり、免疫療法をこのプロトコールに追加することにより、この表現型を克服し、そのような個体で有益な応答を増大させることができることが、本発明により企図される。

【0072】

作用機序が何であれ、酵母系免疫療法、及び類似したタイプの免疫応答を提供する免疫療法は、さもなくば免疫不全、免疫抑制、又は単にHCV除去能力に関するT細胞活性化経路の無効化を被ると考えられる患者に利益を提供し、これは、恐らくはT細胞が個体において活性化される及び/又は応答する様式を変更することにより、又は個体におけるT細胞活性化の代替経路を提供することにより、他の感染症に拡張することができる。本発明による酵母系免疫療法の使用は、個体が、感染症に対する有効な免疫応答を開始する能力を向上させる。本明細書の考察の多くには、慢性HCV感染、HCVの現行SOC、及びIL28B遺伝子型に基づきSOCと組み合わせた酵母系免疫療法に対する個体の応答が使用されているが、これらのシナリオは、本発明の例示である。実際、本発明は、酵母系免疫療法が特定のIL28B遺伝子型の個体にどのように作用するかに関する理解に基づくものであり、この効果は、理論により束縛されないが、感染症に対して個体により誘発される免疫応答に関連すると考えられるため、及び感染症と闘うことは、免疫系の機能であるため、本発明は、他の感染症及びそのような疾患の対応する従来の治療又はSOC治療に容易に拡張される。

【0073】

本発明によると、IL28B遺伝子座(下記により詳細に記載)にC/C遺伝子型を有する「C/C」個体は、HCVの従来治療投薬計画(例えば、抗ウイルス剤及び/又はインターフェロン等の直接作用剤の組み合わせ等のSOC)に対する応答について最も良好な予後を示すことが予想される。例えば、HCVでは、C/C個体のおよそ78%が、持続性ウイルス学的著効(SVR)を達成することになり、それは、SOCに応答したHCVの「治癒」を示す(Geら、上記)。加えて、C/C個体は、HCV感染を自然除去する可能性が最も高い(Thomasら、上記)。本発明者らは、今や、慢性HCV感染及び進行中のSOC治療の状況で、C/C個体がどのように酵母系免疫療法に応答するのかを発見し、他の感染状態又は感染症に容易に拡張される、これら個体の治療に対する薬理ゲノミクス及び治療応答性ガイド手法を本明細書にて提供する。

10

20

30

40

50

【0074】

本明細書に記載の研究では、かなりの人数の C / C 個体が、治療初期（最初の 12 週間）に S O C + 酵母系免疫療法（3 剤療法）に応答し、S O C 単独を受容した C / C 個体についても同じことが言えたが、R V R 又は c E V R を達成した 3 剤療法受容 C / C 個体は、S O C 単独を受容した C / C 個体と比較してより高い割合が、治療終了時の完全寛解及び S V R の達成に至った。したがって、C / C 個体は、一般的に、3 剤療法及び S O C 単独の両方に対して同様の動態で良好に応答し、3 剤療法は、E T R 及び S V R エンドポイントまでに、かなりのより多くの C / C 患者に完全寛解をもたらす（図 5 を参照）。実際、本明細書に記載の研究における S O C C / C 患者及び 3 剤療法 C / C 患者は両方とも、全体的に良好な S V R 率を示し、3 剤療法は、更にほとんど 10 % に近い優位性をもたらした。したがって、酵母系免疫療法は、I L 2 8 B C / C 個体が療法に応答することになる可能性を向上させることにより、I L 2 8 B C / C 個体に利益をもたらす。たとえ I L 2 8 B C / C 個体が、本来的に、H C V 等の感染因子に対して、他の I L 2 8 B 遺伝子型よりも有効な免疫応答を開始すると考えられるとしても、酵母系免疫療法を標準治療投薬計画に追加することにより、応答が増強され、より多くの I L 2 8 B C / C 個体が治療エンドポイント達成を成功させることが可能になる。更に、I L 2 8 B C / C 個体を特定することにより、そのような個体が、治療を修正して毒性及び薬物耐性等の他の副作用を低減させることを可能にすることができる、免疫療法が投薬計画に追加される場合、作用剤の 1 つ又は全てによる治療の期間又は治療の継続期間を更に短縮することができる。例えば、酵母系免疫療法は、I L 2 8 B C / C 個体が、治療転帰を犠牲にせずに、副作用を低減し、薬物耐性発生の可能性を低減し、患者コンプライアンスを向上させるために、治療投薬計画の他の作用剤の用量を修正し（例えば、1 つの作用剤、特により高い毒性又は他の副作用を有する作用剤の継続期間、用量、及び / 又は頻度を低減し）、投与される作用剤の組み合わせを修正し（インターフェロン等の毒性作用剤を排除する、及び / 又はそれほど毒性でない抗ウイルス剤を追加する）、及び / 又は総治療期間を修正する（例えば、総治療期間を短縮する）ことを可能にすることができる。例えば、I L 2 8 B C / C 個体は、慢性 H C V 感染症を治療するために酵母系免疫療法を使用する場合、療法の S O C 成分中のインターフェロン - 及び / 又はリバビリン及び / 又は別の抗ウイルス剤及び / 又は他の低分子剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤）の用量及び / 又は頻度を低減又は排除することができる場合があり、及び / 又は免疫療法の追加により治療過程を短縮することができる場合がある。加えて、酵母系免疫療法は、そのような療法の非存在下では陽性応答を達成することが難しい C / C 患者をレスキューすることができる。本発明の方法を使用して、免疫療法を S O C 療法に追加することにより、S O C の場合と同じ治療プロトコールを使用する場合でさえ（例えば、治療期間を延長することなく）、S O C と比較して有意な利点が、I L 2 8 B C / C 遺伝子型を有する個体にもたらされると予期される。

【0075】

本発明によると、I L 2 8 B 遺伝子座（下記により詳細に記載）にヘテロ接合性 C / T 遺伝子型を有する個体である「C / T」個体は、H C V の従来の治療投薬計画（例えば、抗ウイルス剤及び / 又はインターフェロン等の直接作用剤の組み合わせ等の S O C）に対する応答について中程度の予後を示すことが予想される。例えば、慢性 H C V 感染では、これら個体のおよそ 37 % が、S O C 療法に応答して S V R を達成することになる（Ge ら、上記）。本発明者らは、今や、慢性 H C V 感染及び進行中の S O C 治療の状況で、C / T 個体がどのように酵母系免疫療法に応答するのかを発見し、他の感染状態又は感染症に容易に拡張される、これら個体の治療に対する薬理ゲノミクス及び治療応答性ガイド手法を本明細書にて提供する。本発明は、免疫療法を使用することにより、インターフェロン未使用個体及びインターフェロンに基づく療法に以前無効であった者を含む C / T 個体の応答率を相当程度向上させることができることを示す証拠を提供する。

【0076】

より詳しくは、3 剤療法 C / T 個体及び S O C C / T 個体は両方とも、本明細書に記

10

20

30

40

50

載の研究では同じ S V R 率を達成したが（図 6 を参照）、個々の応答及び応答動態を検討することにより（図 6 を参照）、C / T の応答を向上させるために今や使用することができる酵母系免疫療法（3 剤療法）を追加する場合の応答の特徴が明らかされる（これは T / T 患者にも一般的に当てはまり、下記でより詳細に考察されている）。具体的には、3 剤療法及び S O C 単独の両方で、C / T は、完全寛解（ウイルス陰性）への遅発的時間経過を示し、治療の最初の 12 週間後、つまり治療成功を予測するために使用される重要な早期応答時点（E V R）後に、ウイルス陰性に達する個体の数が増加した。しかしながら、S O C 治療群は、療法を受けた C / T 応答者を喪失したが（つまり、薬物が依然として投与されていた 24 ~ 48 週間に）、3 剤療法治療群は、この同じ期間中に療法を受けた C / T の完全寛解を実質的に維持し、3 剤療法を受けた C / T の場合は良好な E T R を達成した（図 6 を参照）。3 剤療法群の C / T が、S V R における完全寛解の合計割合を、S O C 単独を受けた C / T と同じ割合に移行させるのに十分なほどの再発を起こすのは、48 週目の治療終了後（E T R）に過ぎなかった（特筆すべきは、S O C 群の C / T も、治療後には応答者は喪失した）。24 ~ 48 週中に最初のウイルス陰性を達成しその後治療後に再発した C / T 個体を検討すると、免疫療法に対するこれら個体の応答に対する更なる洞察がもたらされる。具体的には、図 6 を参照すると、3 剤療法群では、個体が治療に際して最初にウイルス陰性を達成する時期が治療期間の後期であればあるほど、個体は、治療後により早期に再発することが一般的に観察される。これらのデータは、C / T が、療法（いずれのタイプでもよい）に対してよりゆっくりと応答し、一方で、3 剤療法（あらゆる S O C + 酵母系免疫療法に外挿される）を継続することにより、S O C とは対照的にウイルス陰性が維持されると考えられることを示す。しかしながら、C / T が治療期間の後期にウイルス陰性を達成する場合、療法が中止されると、多くがウイルス陰性を維持することができない。こうしたデータは全体として、これら個体は、療法をより長期間継続すれば、より良好な転帰が得られる可能性があることを示す。

【 0 0 7 7 】

したがって、本発明者らは、本明細書にて、免疫療法を受容する C / T を療法中にモニターし、時間的エンドポイント又は臨床的マイルストーンであるかに関わらず、その疾患の陽性応答を示すか又は予測する特定のマイルストーンに到達しないことにより判断して、免疫療法及び所与の感染症の S O C の組み合わせに対して遅延応答者である個体を特定すべきであることを提唱する。例えば、S O C と組み合わせた酵母系免疫療法による治療が延長されるべき患者には、酵母系免疫療法を含む 12 ~ 24 週間の S O C 療法後に、又は S O C のみを受容した患者がいつ S V R に進行することになるのかが最もよく予測されることが判明した時間後に、初めてウイルス陰性に達する、H C V に慢性感染した C / T 患者が含まれる。同様に、ウイルス陰性を達成した後でさえセロコンバージョンを達成しないか、又は緩解を示す H B V に慢性感染した C / T 患者の場合、酵母系免疫療法の延長又は投薬計画への追加、又は投薬計画で既に使用されている場合は、酵母系免疫療法の延長が、本発明により企図される。或いは、C / T 患者には、酵母系免疫療法を含む投薬計画を使用するよりの長期の治療を、最初に処方してもよい。1 つの実施形態では、C / T 個体は、延長された期間にわたって酵母系免疫療法 / S O C 投薬計画を継続して受容し、標準治療終了時（例えば、現行 S O C 投薬計画下の H C V インターフェロン未使用個体の場合は 48 週目、H C V 無効個体の場合は 72 週目）を超える、又はセロコンバージョン等の臨床マイルストーンを超える療法を可能にする。酵母系免疫療法を使用する延長療法により、かなりより高い割合の C / T 個体が、完全寛解を達成することになると考えられる（例えば、H C V の場合は S V R での完全寛解、H B V の場合はセロコンバージョン、又は数か月間の緩解を伴わないセロコンバージョン等）。本明細書に示されているデータは、患者が療法に対して完全寛解を達成する確率を最適化するために、単独患者を免疫療法に基づく投薬計画下における応答性についてモニターし、最初に応答した時期と遺伝子型とを組み合わせることに基づき治療を延長又は修正することにより、患者の療法を個別化することができることを示す。例えば、免疫療法を受容する C / T 患者は、S O C 単独のプロトコール下の C / T 患者と比較して治療転帰を向上させつつ、治療転帰を犠牲にせ

10

20

30

40

50

ずくに用量を修正する、投与される作用剤の組み合わせを修正する、及び／又は総治療期間を修正することができる可能性がある。

【0078】

したがって、S O C が最も成功すると予測される期間内に療法に対して陽性応答を達成するか、又は治療の成功を予測する臨床マイルストーンを達成する I L 2 8 B C / T 遺伝子型を有する個体の場合、本明細書で提供されたデータに基づき、免疫療法を S O C 療法に追加することは、S O C の場合と同じ治療プロトコールを使用する場合でさえ（例えば、治療期間を延長することなく）、そのような個体に有意な利点をもたらすことも予期される。S O C が最も成功すると予測される期間後に療法に対して陽性応答を達成するか、又は所与の期間後に治療成功と関連する臨床マイルストーンを達成しない C / T 個体の場合、S O C を併用した免疫療法の投与期間を標準 S O C プロトコールを超えて延長すること等により、治療プロトコールを修正することは、そのような C / T 患者に持続可能な完全寛解をもたらすのにより効果的であることが予期される。延長期間は、特定の患者が療法期間のどれくらい後期に応答の成功を達成するか又は臨床マイルストーンを達成するかに応じて、調整することができる。例えば、H C V では、療法の 2 4 週間でウイルス陰性を達成する患者は、特に患者が療法に十分耐容性であれば、2 0 週間でウイルス陰性を達成した患者よりも長期の合計期間にわたって療法を受容することができる。加えて、免疫療法を使用することにより、これらに限定されないが、治療剤の用量を調整すること及び／又は使用される作用剤の組み合わせ修正することを含む他のパラメータを修正することができる。本発明は、遺伝子型に基づく治療応答性ガイド療法が、S O C 単独に基づく転帰の事前予測因子により制限されることなく免疫療法の利点を実現するための効果的な方法であることを示す根拠を提供している。本発明以前は、I L 2 8 B 遺伝子型に基づく H C V 及び他の感染症の治療に対する、そのような個別化された手法又は治療応答性ガイド手法は、利用可能ではなかった。

10

20

30

40

50

【0079】

本発明によると、I L 2 8 B 遺伝子座（下記により詳細に記載）に T / T 遺伝子型を有する「T / T」個体は、H C V の従来の治療投薬計画（例えば、抗ウイルス剤及び／又はインターフェロン等の直接作用剤の組み合わせ等の S O C ）に対する応答について不良な予後を示すことが予想される。例えば、慢性 H C V 感染では、これら個体のおよそ 2 6 % が、S O C 療法に応答して S V R を達成するに過ぎないであろう（G e ら、上記）。本発明者は、今や、慢性 H C V 感染及び進行中の S O C 治療の状況で、T / T 個体がどのように酵母系免疫療法に応答するのかを発見し、他の感染状態又は感染症に容易に拡張される、これら個体の治療に対する薬理ゲノミクス及び治療応答性ガイド手法を本明細書にて提供する。本発明は、T / T 個体の応答率が、免疫療法を使用することにより、著しく向上され得ることを示す根拠を提供する。より詳しくは、本明細書に記載の研究では、T / T 患者の E T R 率及び S V R 率は両方とも、S O C 又は従来の対照と比較して 3 剤療法の場合で著しくより大きく（図 7 を参照）、T / T 患者の 6 0 % が E T R を達成し、S V R に対する陰性を維持し、S O C 単独を受容した患者の 0 % と比較すると、免疫療法は、この高リスク患者群に実質的な効果を示すことが示された。より詳しくは、この研究において、3 剤療法は、1 2 週前又は 1 2 週後に（遅延応答者）ウイルス陰性に達した患者に S V R をもたらしたが、S O C は、いかなる T / T 患者にも S V R をもたらすことができなかった。加えて、3 剤療法群の T / T 患者は全て、2 4 週までにウイルス陰性に達した。S O C 単独の場合に従来報告されている 2 6 % という低い S V R 率と比較して（この研究では 0 % が報告されている）、免疫療法は、この亜群の患者の転帰を不良から良好に変化させることができることを示した。加えて、本明細書に記載されている結果は、この T / T 亜群内では、上述の C / T 遺伝子型患者のように、幾人かの患者は、療法の後期に、S O C による慢性 H C V 治療において陽性転帰の予測因子として使用される 1 2 週 E V R エンドポイント後に陰性を達成した。そのような患者は、延長された期間にわたって治療される場合（例えば、インターフェロン未使用個体の場合は合計で 4 8 週間よりも長期、無効個体の場合は合計で 7 2 週間よりも長期）、標準 S O C プロトコールが使用される患

者と比較して、S V R に達する可能性が向上すると予想することができる。したがって、本発明者らは、免疫療法を受容する T / T を療法中にモニターし、時間的エンドポイント又は臨床マイルストーンであるかに関わらず、その疾患の陽性応答を示すか又は予測する特定のマイルストーンに到達しないことにより判断して、免疫療法及び所与の感染症の S O C の組み合わせに対して遅延応答者である個体を特定すべきであることを提唱する。例えば、S O C と組み合わせた酵母系免疫療法による治療が延長されるべき患者には、酵母系免疫療法を含む 12 ~ 24 週間の S O C 療法後に、又は S O C のみを受容した患者がいつ S V R に進行することになるのかを最もよく予測することが判明した時間後に、初めてウイルス陰性に達する、H C V に慢性感染した T / T 患者が含まれる。同様に、ウイルス陰性を達成した後でさえセロコンバージョンを達成しないか、又は緩解を示す、H B V に慢性感染した T / T 患者の場合、酵母系免疫療法の延長又は投薬計画への追加、又は投薬計画で既に使用されている場合は酵母系免疫療法の延長が、本発明により企図される。或いは、T / T 患者には、酵母系免疫療法を含む投薬計画を使用するよりも長期間の治療を最初に処方してもよい。患者が療法で完全寛解を達成する確率を最適化するために、免疫療法に基づく投薬計画下の応答性について T / T 患者をモニターし、最初に応答した時期と遺伝子型とを組み合わせることに基づき治療を延長又は修正することにより、患者の療法を個別化できることを示す。例えば、免疫療法を受容する T / T 患者は、実際に S O C 単独のプロトコール下での T / T 患者と比較して治療転帰を向上させつつ、治療転帰を犠牲にせずに用量を修正する、投与される作用剤の組み合わせを修正する、及び / 又は総治療期間を修正することができる可能性がある。

10

20

30

【 0 0 8 0 】

したがって、S O C が最も成功すると予測される期間内に療法に対して陽性応答を達成するか、又は治療の成功を予測する臨床マイルストーンを達成する I L 2 8 B T / T 遺伝子型を有する個体の場合、免疫療法を S O C 療法に追加することは、S O C の場合と同じ治療プロトコールを使用する場合でさえ（例えば、治療期間を延長することなく）、そのような個体に有意な利点をもたらすことが予期される。しかしながら、そのような患者が他の患者よりもゆっくりと応答することを示す本明細書で提供されたデータに基づき、先行研究に基づくそのような患者の遺伝子型に基づく不良な予後と併せて、本発明は、患者が持続可能な応答を達成する可能性を最大化するために、これら患者の大部分又は幾つかのシナリオでは全てのための延長療法を起想する。例えば、本明細書で提供されたデータは、T / T 個体が、群として、C / C 遺伝子型の個体よりも療法の後期で応答することを示す。また、T / T 個体の場合、S O C を用いた免疫療法の投与期間を標準 S O C プロトコールを超えて延長することは、そのような T / T 患者に持続可能な完全寛解をもたらすためにより効果的であることが予期される。C / T 患者と同じように、延長期間は、特定の患者が療法期間のどれくらい後期に応答の成功を達成するかに応じて、調整することができる。加えて、免疫療法を使用することにより、これらに限定されないが、治療剤の用量を調整すること及び / 又は使用される作用剤の組み合わせを修正すること、及び / 又は作用剤の投与頻度を修正することを含む他の治療パラメータを修正することができる。

40

【 0 0 8 1 】

本発明の更に 1 つの実施形態は、酵母系免疫療法組成物を含む免疫療法組成物を個体に投与することを含む治療プロトコールを使用して個体の感染症を治療する方法に関する。本発明によると、感染症は、病原性又は感染性生物による感染により引き起こされるあらゆる疾患として定義される。本発明は、癌を診断、予防、又は治療するための方法を除外し、むしろ病原体又は感染因子による感染及び感染に関連する症状を予防又は治療することに向けられるが、癌を診断、予防、緩和、又は治療するための方法を除外する。本明細書に記載の任意の実施形態の 1 つの態様では、感染症は、ウイルス疾患である。本発明の 1 つの実施形態では、ウイルス血症又は慢性ウイルス血症を治療する方法が企図される。本明細書で使用される場合、ウイルス血症は、血流中にウイルスが存在することを指す。好ましくは、ウイルス血症は、低減又は除去される。本明細書に記載の任意の実施形態の 1 つの態様では、感染症は、肝炎ウイルス感染である。本明細書に記載の任意の実施形態

50

の 1 つの態様では、感染症は、慢性 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染である。本明細書に記載の任意の実施形態の 1 つの態様では、感染症は、慢性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染である。肝炎、肝炎ウイルス、又は肝炎ウイルス感染に対する本明細書における一般的な任意の言及は、指定のない場合は、HCV 又は HBV を含むウイルスを指すことができる。本発明の 1 つの態様では、ウイルスは、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) であり、感染は、HCV 及び / 又は HBV 等の別のウイルスと HIVとの同時感染を含む場合がある。本明細書に記載の任意の実施形態の 1 つの態様では、感染症は、ウイルス、真菌、細菌、蠕虫、寄生生物、外寄生生物、又は原虫による感染である。

【 0082 】

本発明の方法の 1 つの中の 1 つの要素は、個体の IL28B 遺伝子型が、治療プロトコールを始める前に判明しているか、決定されているか、又は調査されていることである。本発明によると、本発明の治疗方法の実施者は、遺伝子型決定を行う者と同じ個人又は団体である必要はない。個体の遺伝子型は、診断研究室により事前に決定することができ、例えば、この情報は、任意の好適な形態の口頭、書面、電子的、又は他の情報伝達より、実施者に提供することができる。1 つの実施形態では、IL28B 遺伝子型を決定するためのキット（例えば、DNA 試料等の試料中の IL28B 遺伝子型を決定する又は IL28B 多型を検出するのに有用な試薬、プローブ、プライマー、及び / 又は他の作用剤含む）が、感染症又は状態を治療するための治療用試薬（酵母系免疫療法試薬又は組成物を含む）及び被験者の IL28B 遺伝子型に基づいてそれを使用するための説明書と共に提供される。個体の IL28B 遺伝子型を知ることにより、免疫療法を含むプロトコールは、必要に応じて、個体の遺伝子型、及び遺伝子型に基づく療法に対するこの個体の転帰予想を考慮して、修正することができる。

10

20

30

40

50

【 0083 】

本発明の方法は、一般的に、治療プロトコールに対する個体の応答を最適化することを目的として（つまり、薬理ゲノミクスガイド応答（pharmacogenomic guided response））、個体が C / C、C / T、又は T / T の IL28B 遺伝子型を有するか否かに応じて、更に治療プロトコールに対する個体の応答性に基づき、その個体に異なる治療を施すことを含む。理想的には、個体は、所与の感染症内で完全寛解を達成するより高い可能性を示すことになり、ここで「完全寛解」とは、典型的には感染因子の検出に関して（所与の感染に関する技術分野での標準技術により決定される）病原体負荷の陰性又は著しい低減を達成すること、特定の抗原のセロコンバージョンを達成すること、特定のバイオマーカーの產生又は除去を達成すること、及び / 又は感染に直接関連する症状の実質的な低減又は完全な除去を達成することを意味する。これら指標は、感染症が異なれば異なることが認識されるはずであり、そのような指標は、例えば HCV 及び HBV については本明細書で提供されている。

【 0084 】

一般的に、C / C 表現型を有する個体には、免疫療法の非存在下の標準治療プロトコール用に規定されたパラメータに従って、又は免疫療法を含むプロトコールを使用して全ての個体で（つまり、IL28B 遺伝子型に関わりなく）臨床的に意味のある完全寛解を達成するように規定されたパラメータに従って、又は免疫療法を含むプロトコールを使用して C / C 個体で臨床的に意味のある完全寛解を達成するように事前に規定されたパラメータに従ってのいずれかで、酵母系免疫療法を含む治療プロトコールが投与されることになる。必要に応じて、治療に対する C / C 患者の応答をモニターしてもよく、幾つかの場合には、用量を調整してもよく、治療剤の組み合わせを修正してもよく、及び / 又は治療プロトコールを短縮又は延長してもよい。1 つの態様では、C / C 遺伝子型を有する個体には、感染症の治療に使用される追加の作用剤（例えば、病原体に直接作用することができる作用剤、インターフェロン等のサイトカイン）と組み合わせて酵母系免疫療法が投与され、プロトコールは、追加の作用剤の 1 つ又は複数の投与期間、用量、及び / 又は投与頻度を低減するように修正される。1 つの態様では、本発明の免疫療法の非存在下での標準治療プロトコールで使用されることになる 1 つ又は複数の作用剤は、排除される（例えば

、インターフェロンが排除される）。1つの態様では、酵母系免疫療法が標準治療プロトコールに追加される場合、全ての作用剤を使用する合計治療期間が短縮される。

【0085】

1つの態様では、C/T表現型又はT/T表現型を有する個体には、免疫療法の非存在下での標準的治療プロトコール用に規定されたパラメータに従って、又は免疫療法を含むプロトコールを使用して全ての個体で（つまり、IL28B遺伝子型に関わりなく）臨床的に意味のある完全寛解を達成するように規定されたパラメータに従って、又は免疫療法を含むプロトコールを使用してC/C個体で臨床的に意味のある完全寛解を達成するよう事前に規定されたパラメータに従ってのいずれかで、酵母系免疫療法を含む治療プロトコールが最初に投与される。その後、治療プロトコールは、全ての個体又はC/CのIL28B遺伝子型を有する個体の平均応答期間よりも後に、又は特定の臨床マイルストーンの到達後に開始する規定の治療期間までに、治療プロトコールに初めて応答するC/T又はT/T個体の場合、プロトコールが投与される期間を延長すること等により修正される。例えば、後者の場合、HBVに慢性感染した患者には、酵母系免疫療法が、ウイルス陰性又はセロコンバージョンの臨床エンドポイントに到達するまで、標準治療療法（例えば、抗ウイルス剤）と組み合わせて投与される。この時点で、患者は、更に数か月（例えば、6～12か月間）併用療法で治療される。このタイプの治療応答性ガイド療法は、個体が厳密な適時性の範囲外で応答することを可能にし、次いでこの個体の療法を更なる期間延長して療法の成功を増強する。ある場合には、IL28B C/T又はT/T個体の応答に従って、治療剤の用量を調整してもよく、及び/又は治療剤の組み合わせを修正してもよい。1つの実施形態では、治療プロトコールに対する個体の応答性を選択された時間間隔でモニターし、個体が治療プロトコールに対して遅延応答者である場合、個体は、IL28B C/C遺伝子型を有する個体よりも長期間にわたって、又はSOC若しくは新しい標準プロトコールが指定する期間よりも長期間にわたって治療される（並びに/又は個体を治療するために使用される作用剤及び/若しくは作用剤の用量が修正される）。T/T個体に関して、1つの実施形態では、個体は、最初に、IL28B C/C遺伝子型を有する個体よりも長期間にわたって、又はSOC若しくは新しい標準プロトコールが指定する期間よりも長期間にわたって治療される（並びに/又は個体を治療するために使用される作用剤の組み合わせ及び/若しくは作用剤の用量が修正される）。そのような個体の応答性をモニターし、必要に応じて、例えば、治療期間を延長することにより、並びに/又は個体を治療するのに使用される作用剤及び/若しくは作用剤の用量を修正することにより、治療プロトコールを修正することができる。

【0086】

本発明の1つの実施形態は、個体の肝炎ウイルス感染症を治療する方法に関する。本方法は、少なくとも1つの肝炎ウイルス抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物等の免疫療法組成物を投与することを含む治療プロトコールで個体を治療することを含む。個体のIL28B遺伝子型は、プロトコールを投与する前に決定され、治療プロトコールは、患者のIL28B遺伝子型に従って、本明細書に詳細に記載されているように修正される。例えば、IL28B C/C個体には、治療投薬計画の1つ又は複数の作用剤の継続期間、用量、又は頻度が低減又は排除される用量節約手法を使用してもよい。IL28B C/T又はT/T個体では、例えば、指定の時間的エンドポイントよりも遅延して応答する個体の場合は、治療プロトコールの投与期間を延長し、又は臨床マイルストーン到達後に作用剤を指定の期間にわたって投与し、並びに/又は個体を治療するのに使用される作用剤の組み合わせ及び/若しくは作用剤の用量を修正する。

【0087】

本発明によると、本明細書に記載の本発明の任意の実施形態に関して、「臨床マイルストーン」は、治療中の個体の状態を決定するために、及び/又は治療に対する個体の治療転帰を予想するために、又は治療的処置の転帰を評価する（例えば、臨床エンドポイントであるマイルストーンの場合）ために有用な又は使用されている、個体の感染症の治療中の測定可能な又は検出可能な臨床事象である。例えば、本明細書の他所に詳細に記載され

10

20

30

40

50

ているように、慢性HCV感染症の臨床マイルストーンには、ウイルス陰性及びALT正常化並びにRVR、EV R、ETR、及びSVRを含む時点での個体のウイルス状態が含まれる。HBVの臨床マイルストーンには、ウイルス陰性、セロコンバージョン、及び無緩解疾患が含まれる。

【0088】

本発明によると、本明細書に記載の本発明の任意の実施形態に関して、治療プロトコール投与の「期間を延長する」、作用剤を「より長期に」又は「より長期間にわたって」投与する、又はこれら語句のあらゆる代替的語句は、最初に投与されたプロトコールと比較して(免疫療法の非存在下での標準的治療プロトコール用に規定されたパラメータに従って、又は免疫療法を含むプロトコールを使用して全ての個体で(つまり、IL28B遺伝子型に関わりなく)臨床的に意味のある完全寛解を達成するように規定されたパラメータに従って、又は免疫療法を含むプロトコールを使用してC/C個体で臨床的に意味のある完全寛解を達成するように事前に規定されたパラメータに従ってのいずれかで施された免疫療法を含むプロトコールを含んでいてもよい)、プロトコールを好適な期間延長して、そのような個体が治療プロトコールに応答するためのより長い期間を提供することを意味する。そのような延長された期間は、治療される感染症に依存することになり、更に1、2、3、4、5、6、若しくは7日間、又は更に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、7、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60若しくはそれ以上の週間、又は更に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12若しくはそれ以上の月間にわたる治療であってもよい。幾つかの態様では、治療期間を延長することに加えて、使用される作用剤を修正してもよく、及び/又は作用剤の用量を修正してもよい。1つの態様では、1つ又は複数の作用剤は、基準期間よりも又は臨床マイルストーンの達成を超えて少なくとも数週間長期にわたって投与される。1つの態様では、1つ又は複数の作用剤は、少なくとも更に4~48週間投与され、それには、4~48の任意の数が含まれる(例えば、4、5、6、7、8...12...24...36...48)。1つの態様では、1つ又は複数の作用剤は、基準時点又は臨床マイルストーンを超えて、少なくとも更に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12か月間投与される。

【0089】

1つの実施形態では、酵母系免疫療法を含む治療投薬計画は、臨床マイルストーン到達後、指定の期間にわたって継続される。この実施形態では、臨床マイルストーン達成前の治療期間は規定されないが、むしろマイルストーン到達後の追加の治療期間が規定される。例えば、HBV治療では、患者は、典型的には、セロコンバージョン、及び1つ又は複数のHBV抗原の喪失等の臨床マイルストーンに基づいて治療され、治療は数か月間又は数年間継続する場合がある。HCV治療においてでさえ、現行の標準治療の治療決定用時間的エンドポイントを使用する代わりに、臨床マイルストーンの使用を療法に組み込むことができ、例えば、患者はウイルス陰性が最初に達成されるまで治療され、その後治療は、このマイルストーン後に標準的期間にわたって進行する(例えば、更に12、24、36、又は48か月以上)。

【0090】

治療剤の用量を調整、修正、又は変更することは、单一投与で個体に送達される作用剤の量を変更するために、所与の治療剤の量を増加又は減少させることを意味する。併用療法における1つの作用剤の用量を調整してもよく(例えば、他の作用剤の用量を変えないまま、より毒性の作用剤の用量を低減してもよい)、又は併用療法の複数の作用剤の用量を調整してもよい。本発明の1つの態様では、用量は、プロトコール又は投薬計画に含まれる酵母系免疫療法の非存在下で感染症の治療に有効であるか又は有効であると以前に確立された用量と比較して、作用剤の用量が低減されるように修正される。

10

20

30

40

50

【0091】

治療剤の投与期間を調整、修正、又は変更することは、個体に送達される作用剤の総量を変更するために、又は患者が所与の作用剤を受容する時間を変更するために、所与の治療剤が投与される時間の量（合計又は1サイクル当たりのいずれか）を増加又は減少させることを意味する。併用療法における1つの作用剤の投与期間を調整してもよく（例えば、他の作用剤の用量を変えないまま、より毒性の作用剤を所与の期間後に除外してもよい）、又は併用療法の複数の作用剤の投与期間を調整してもよい。本発明の1つの態様では、投与期間は、投薬計画に含まれる酵母系免疫療法の非存在下で感染症の治療に有効であるか又は有効であると以前に確立された合計期間と比較して、作用剤が投与される合計期間が長期化されるように修正される。本発明の1つの態様では、投薬計画に含まれる酵母系免疫療法の非存在下で感染症の治療に有効であるか又は有効であると以前に確立された合計期間と比較して、作用剤が投与される合計期間が低減されるように、作用剤の投与期間を短縮することが望ましい場合がある。

10

【0092】

治療剤の投与の頻度を調整、修正、又は変更することは、所与の治療剤の投薬間の時間を増加又は減少させることを意味する。併用療法における1つの作用剤の投与頻度を調整してもよく（例えば、他の作用剤の投与頻度を変えないまま、より毒性の作用剤の投与頻度を低減してもよい）、又は併用療法の複数の作用剤の投与頻度を調整してもよい。本発明の1つの態様では、投与頻度は、投薬計画に含まれる酵母系免疫療法の非存在下で感染症の治療に有効であるか又は有効であると以前に確立された作用剤の投与頻度よりも、作用剤がより頻繁に又はより間隔をおいて投与されるように修正される。

20

【0093】

「有効であると確立されている」作用剤の用量又は投与プロトコールに対する本明細書における言及は、作用剤の所与の用量又は用量範囲、投与頻度、投与経路、及び／又は投与期間が、典型的には所与の疾患又は状態に関する作用剤の使用についての規制当局の認可により、所与の目的に有効である以前に確立されていることを意味する。例えば、酵母系免疫療法剤の非存在下でHCVの治療に有効であると確立されているペグ化インターフェロン-αの用量は、慢性C型肝炎用にリバビリンと組み合わせて使用される場合のインターフェロンの推奨用量であり、それは、週1回で180μg（1.0mLバイアル又は0.5mL事前充填注射器）である（例えば、PEGASYS（登録商標）、Roche社製）。したがって、本発明の1つの態様では、酵母系免疫療法を含んでいたプロトコールでは、インターフェロンの用量を低減することができ（又は必要とみなされる場合は、用量を増加させる）、又は投与頻度を、週1回よりも間隔をおいた頻度に修正することができ（又は必要とみなされる場合は、より頻繁に）、又はインターフェロンを、標準プロトコール又は治療投薬計画よりも短い又は長い合計期間で投与することができる（たとえば、遺伝子型1 HCVに慢性感染したインターフェロン未使用患者の場合、標準プロトコールは48週間である）。

30

【0094】

投与される作用剤の組み合わせを調整、修正、又は変更することは、作用剤の組み合わせ中の少なくとも1つの作用剤を、その作用剤を除外することにより、又はその作用剤を異なる作用剤に置き換えることにより、又は作用剤の既存の組み合わせに新しい作用剤を追加することにより変更することを意味する。例えば、免疫療法、インターフェロン-α、及びリバビリンの組み合わせでは、リバビリンを除外してもよく、又は異なる抗ウイルス剤に置き換えてよく、又は別の抗ウイルス若しくは宿主酵素阻害剤をこの組み合わせに追加してもよい（恐らくは、1つ又は複数の作用剤の用量の変更と共に）。或いは、インターフェロン成分を排除してもよい。別の例として、酵母系免疫療法が、リバビリン、インターフェロン、及びウイルスプロテアーゼ阻害剤と組み合わされている場合があり、その場合、例えば、インターフェロンをこの組み合わせから除外してもよい。酵母系免疫療法と感染症治療用の他の治療剤との事実上あらゆる組み合わせが起想される。

40

【0095】

50

本発明の別の実施形態は、これらに限定されないが、B型肝炎ウイルス（HBV）感染又はC型肝炎ウイルス（HCV）感染症を含む個体の肝炎ウイルス感染症を治療する方法に関する。本方法は、以下のものを投与することを含む治療プロトコールで個体を治療することを含む：（a）1つ又は複数の肝炎ウイルス抗原に対するT細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも1つの肝炎ウイルス抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物；並びに（b）インターフェロン、抗ウイルス化合物、宿主酵素阻害剤、及び／又は（a）の免疫療法組成物以外の免疫療法組成物から選択される1つ又は複数の作用剤。

【0096】

この実施形態の1つの態様では、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体の場合、治療プロトコールは、（b）の作用剤の1つ又は複数の投与期間、投与用量、及び／又は投与頻度を低減することにより、又は酵母系免疫療法剤の非存在下での治療プロトコールの投与期間と比較して、治療プロトコールの合計投与期間を短縮することにより修正される。

10

【0097】

この実施形態の1つの態様では、C/TのIL28B遺伝子型を有する個体の治療プロトコールは、プロトコールに対するこれら個体の応答性をモニターし、（1）プロトコールに対する遅延応答者であるこれら個体のプロトコールの投与期間を延長することにより、（2）療法がそれを超えて延長されることになる臨床エンドポイント後に所与の期間を提供することにより、及び／又は（3）（b）の作用剤の1つ又は複数の投与期間、投与用量、及び／又は投与頻度を修正することにより、修正される。

20

【0098】

この実施形態の1つの態様では、T/TのIL28B遺伝子型を有する個体の治療プロトコールは、プロトコールに対するこれら個体の応答性をモニターし、（1）プロトコールに対する遅延応答者であるこれら個体のプロトコールの投与期間を延長することにより、（2）療法がそれを超えて延長されることになる臨床エンドポイント後に所与の期間を提供することにより、及び／又は（3）（b）の作用剤の1つ又は複数の投与期間、投与用量、及び／又は投与頻度を修正することにより、修正される。1つの態様では、TT遺伝子型を有する個体のプロトコールは、合計治療期間を延長することにより、療法がそれを超えて延長されることになる臨床エンドポイント後に所与の期間を提供することにより、及び／又は（3）（b）の作用剤の1つ又は複数の投与期間、投与用量、及び／又は投与頻度を修正することにより、自動的に修正される。

30

【0099】

本発明の別の実施形態は、個体の慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症を治療する、及び／又は慢性HCV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法であって、個体に、（a）1つ又は複数のHCV抗原に対してT細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物等の免疫療法組成物；及び（b）少なくとも1つのインターフェロン及び少なくとも1つの抗ウイルス化合物の1つ又は両方を投与することを含む方法である。1つの態様では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、C/C又はC/TのIL28B遺伝子型を有するインターフェロン未使用個体には48週間にわたって同時投与され、C/C又はC/TのIL28B遺伝子型を有する無効個体には72週間にわたって同時投与され、ただし、C/TのIL28B遺伝子型を有する個体が、期間の最初の12週以内にウイルス陰性に到達しない場合、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、インターフェロン未使用個体の場合は48週間を超える期間にわたって、無効個体の場合は72週間を超える期間にわたって同時投与される。別の実施形態では、C/C遺伝子型を有する個体が、期間の最初の12週以内にウイルス陰性に到達しない場合、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、インターフェロン未使用個体の場合は48週間を超える期間にわたって、無効個体の場合は72週間を超える期間にわたって同時投与される。

40

50

1つの態様では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、C／CのIL28B遺伝子型を有する個体には48週間未満の期間にわたって同時投与される。1つの実施形態では、C／CのIL28B遺伝子型を有する個体の場合、抗ウイルス剤又はインターフェロンのいずれかの用量、投与期間、又は投与頻度は、他の遺伝子型に投与される用量と比較して、又は酵母系免疫療法の包含の非存在下で典型的に提供される用量と比較して低減される。1つの実施形態では、インターフェロンは、C／C個体のプロトコールから除外される。

加えて、1つの実施形態では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、T／TのIL28B遺伝子型を有する全ての個体（インターフェロン未使用及び無効者）に48～72週間にわたって同時投与され、ただし個体が、最初の12～24週以内にウイルス陰性に到達しない場合、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、48～72週間を超える期間にわたって同時投与される。別の実施形態では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、T／TのIL28B遺伝子型を有する全てのインターフェロン未使用個体には48週間にわたって同時投与され、T／TのIL28B遺伝子型を有する全ての無効個体には72週間にわたって同時投与され、ただし個体が、最初の12～24週以内にウイルス陰性に到達しない場合、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、インターフェロン未使用個体の場合は48週間を超える期間にわたって、無効個体の場合は72週間を超える期間にわたって同時投与される。1つの実施形態では、抗ウイルス剤又はインターフェロンのいずれかの用量、投与期間、又は投与頻度が低減される。1つの実施形態では、インターフェロンは、プロトコールから除外される。

【0100】

本発明の別の実施形態は、個体の慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症を治療する、及び／又は慢性HCV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法であって、個体に、（a）1つ又は複数のHCV抗原に対してT細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物等の免疫療法組成物；及び（b）少なくとも1つのインターフェロン及び少なくとも1つの抗ウイルス化合物の1つ又は両方を投与することを含む方法である。1つの態様では、免疫療法組成物並びにインターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物は、C／T又はT／TのIL28B遺伝子型を有する患者に、個体が最初にウイルス陰性に達するまで投与され、その後併用療法を使用して更に24週間、36週間、48週間、又は60週間以上投与される。1つの態様では、抗ウイルス剤又はインターフェロンのいずれかの用量、投与期間、又は投与頻度が低減される。1つの実施形態では、インターフェロンは、プロトコールから除外される。

【0101】

本発明の別の実施形態は、個体の慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症を治療する、及び／又は慢性HCV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法であって、個体に、（a）1つ又は複数のHCV抗原に対してT細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物等の免疫療法組成物；（b）ペグ化インターフェロン-；及び（c）リバビリンを投与することを含む方法である。この実施形態の1つの態様では、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン-、及びリバビリンは、C／CのIL28B遺伝子型を有するインターフェロン-未使用個体には48週間にわたって同時投与され、C／CのIL28B遺伝子型を有する無効個体には72週間にわたって同時投与される。1つの実施形態では、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン-、及びリバビリンは、C／CのIL28B遺伝子型を有する個体には48週間未満の期間にわたって同時投与される。1つの実施形態では、C／CのIL28B遺伝子型を有する個体の場合、リバビリン又はペグ化インターフェロン-のいずれかの用量、投与期間、又は投与頻度は、他の遺伝子型に投与される用量と比較して、又は酵母系免疫療法の包含の非存在下で典型的に提供される用量と比較して低減される。1つの実施形態では、インターフェロンは、C／C個体のプロトコール

10

20

30

40

50

から除外される。

この実施形態の1つの態様では、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、及びリバビリンは、C/TのIL28B遺伝子型を有するインターフェロン未使用個体には48週間にわたって、C/TのIL28B遺伝子型を有する無効個体には72週間にわたって同時投与され、ただし、C/TのIL28B遺伝子型を有する個体が、期間の最初の12週以内にウイルス陰性に達しない場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体には48週間を超える期間にわたって、無効個体には72週間を超える期間にわたって投与される。

1つの態様では、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、及びリバビリンは、T/TのIL28B遺伝子型を有する全ての個体（インターフェロン未使用及び無効者）の場合は72週間にわたって同時投与され、ただし、個体が、最初の12～24週以内にウイルス陰性に到達しない場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、及び/又はリバビリンは、72週間を超える期間にわたって同時投与される。別の態様では、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、及びリバビリンは、T/TのIL28B遺伝子型を有する全てのインターフェロン未使用個体の場合は48週間にわたって同時投与され、T/TのIL28B遺伝子型を有する全ての無効個体の場合は72週間にわたって同時投与され、ただし個体が、最初の12～24週以内にウイルス陰性に到達しない場合、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、及びリバビリンは、インターフェロン未使用個体の場合は48週間を超える期間にわたって、無効個体の場合は72週間を超える期間にわたって同時投与される。

【0102】

本発明の別の方法は、個体の慢性C型肝炎ウイルス(HCV)感染症を治療する、及び/又は慢性HCV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法であって、個体に、(a)1つ又は複数のHCV抗原に対してT細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも1つのHCV抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物等の免疫療法組成物；(b)ペグ化インターフェロン- α ；(c)リバビリン；及び(d)HCVプロテアーゼ阻害剤を投与することを含む方法に関する。この実施形態の1つの態様では、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、及びリバビリンは、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体には24～48週間にわたって同時投与される。1つの実施形態では、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、及びリバビリンは、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体には24～48週間未満の期間にわたって同時投与される。1つの実施形態では、C/CのIL28B遺伝子型を有する個体の場合、リバビリン、プロテアーゼ阻害剤、又はペグ化インターフェロン- α の用量、投与期間、又は投与頻度は、他の遺伝子型に投与される用量と比較して、又は酵母系免疫療法の包含の非存在下で典型的に提供される用量と比較して低減される。1つの実施形態では、インターフェロンは、C/C個体のプロトコールから除外される。1つの態様では、免疫療法組成物、ペグ化インターフェロン- α 、リバビリン、及びプロテアーゼ阻害剤は、C/T又はT/TのIL28B遺伝子型を有する全ての個体（インターフェロン未使用及び無効者）の場合は24～72週間にわたって同時投与され、ただし、個体が、最初の12週以内にウイルス陰性に到達しない場合、免疫療法組成物、並びにペグ化インターフェロン- α 、リバビリン、及びプロテアーゼ阻害剤は、24～48週間を超える期間にわたって同時投与される。

【0103】

本発明の別の実施形態は、個体の慢性B型肝炎ウイルス(HBV)感染症を治療する、及び/又は慢性HBV感染症の少なくとも1つの症状を予防、改善、又は治療する方法に関する。個体のHBV感染は、典型的には、感染個体の血液中にHBsAg(B型肝炎ウイルス表面抗原)及び/又はHBcAg(e抗原)を検出することにより診断される。加えて、慢性HBV感染は、HBV-DNA(>2000IU/ml)及び/又はALTレベル上昇を特定することにより診断することができる。ウイルス感染からの回復(完全寛解、治療のエンドポイント)は、HBcAg及びHBsAgの喪失並びにB型肝炎表面抗

10

20

30

40

50

原（抗H B ）に対する抗体及び／又はH B e A g に対する抗体の発生であるH B e A g / H B s A g セロコンバージョンにより決定される。セロコンバージョンは、現行の標準治療処置（つまり、抗ウイルス剤又はインターフェロン）下の慢性感染患者では、発生するのに数年かかる場合がある。また、ウイルスD N A の喪失又は著しい低減（P C R による検出可能なレベル未満、又は< 2 0 0 0 I U / m l ）、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T ）レベルの正常化、及び肝炎症及び線維症の改善について、患者をモニターすることができる。「A L T 」は、肝損傷の十分に検証された指標であり、肝炎症の代理指標としての役割を果たす。先行大規模肝炎治験では、A L T レベルの低減及び／又は正常化（A L T 正常化）は、肝機能の改善及び連続生検により決定される肝線維症の低減と相關することが示されている。

10

【0 1 0 4】

個体は、通常、A L T レベル上昇及びH B V D N A 上昇（> 2 0 0 0 0 I U / m l ）並びに／又は検出可能なH B e A g を示す場合、認可されているインターフェロン又は抗ウイルス剤を使用してH B V が治療される。慢性H B V 感染では、S O C は、幾つかの異なる認可された治療プロトコールの1つであってもよく、これには、限定ではないがインターフェロン療法又は抗ウイルス療法が含まれる。慢性H B V 感染症を有する個体を治療するための現行S O C は、インターフェロン又は抗ウイルス化合物を含む。H B V 感染用に現在認可されている抗ウイルス剤には、ラミブジン（E P I V I R（登録商標））、アデホビル（H E P S E R A（登録商標））、テノホビル（V I R E A D（登録商標））、テルビブジン（T Y Z E K A（登録商標））、及びエンテカビル（B A R A C L U D E（登録商標））が含まれる。

20

【0 1 0 5】

慢性B型肝炎ウイルス感染症を治療する方法は、個体に、（a）1つ又は複数のH B V 抗原に対するT細胞媒介性免疫応答を誘発する、少なくとも1つのH B V 抗原又はその免疫原性ドメインを含む酵母系免疫療法組成物等の免疫療法組成物；並びに（b）インターフェロン、ラミブジン、アデホビル、テノホビル、テルビブジン、及びエンテカビルから選択される1つ又は複数の作用剤を投与することを含む。免疫療法組成物及び1つ又は複数の作用剤は、C / C のI L 2 8 B 遺伝子型を有する個体には、（b）の作用剤が有効であると確立されている期間にわたって、又は個体がH B e A g 又はH B s A g セロコンバージョンに達するまで同時投与される。この臨床エンドポイントの後、個体は、併用療法で更に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12か月間治療される。1つの実施形態では、C / C のI L 2 8 B 遺伝子型を有する個体の場合、抗ウイルス剤又はインターフェロンの用量、投与期間、又は投与頻度は、他の遺伝子型に投与される用量と比較して、又は酵母系免疫療法の包含の非存在下で典型的に提供される用量と比較して低減される。免疫療法組成物及び1つ又は複数の作用剤は、C / T 又はT / T のI L 2 8 B 遺伝子型を有する個体には、（b）の作用剤が有効であると確立されている期間にわたって、又は個体がH B e A g 又はH B s A g セロコンバージョンに達するまで同時投与される。この臨床エンドポイントの後、個体は、併用療法で更に1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、又は24か月間治療され、並びに／又は個体を治療するために使用される作用剤、作用剤の組み合わせ、及び／若しくは作用剤の用量が修正される。1つの態様では、C / T 及び／又はT / T 個体は、C / C 個体がセロコンバージョン後に治療されるよりも1～12か月間より長期であるセロコンバージョン後の期間にわたって治療される。1つの実施形態では、各個体は、I L 2 8 B 遺伝子型に関わらず、個体がH B e A g 又はH B s A g セロコンバージョンに達するまで治療され、その後同じ投薬計画を使用して更に1～24か月間治療される。1つの実施形態では、酵母系免疫療法を含む療法を受容するT / T 個体は、酵母系免疫療法を含まない療法を受容するT / T 個体よりも、著しく多数の個体が、セロコンバージョン及び無緩解状態に達する。

30

【0 1 0 6】

本発明の実施形態のいずれかに関する種々の態様及び定義は、下記に記載されている。

40

50

I L 2 8 B 遺伝子型及び個体の遺伝子型を特定する方法

本発明によると、「I L 2 8 B 遺伝子型」又はこの語句のあらゆる派生語若しくは類似用法に対する言及は、染色体 19 にある、インターフェロン - 3 をコードする L 2 8 B 遺伝子のおよそ 3 キロベース (k b) 上流に実際に存在する多型の同一性に関連する遺伝子型を指す。したがって、この多型を「I L 2 8 B 遺伝子型」と呼ぶことは便利であるが、この多型により影響を受ける実際の遺伝子は判明していない。影響は、免疫応答と関連すると考えられるが、I L 2 8 B が、I I I 型インターフェロンであるインターフェロン - 3 をコードするという事実は、この点で興味深い。したがって、この多型は、I L 2 8 B 遺伝子に影響を及ぼす可能性があり、及び / 又は異なる遺伝子に影響を及ぼす可能性がある。rs 1 2 9 7 9 8 6 0 と称されるこの多型は、H C V の S O C 療法（インターフェロン / リバビリン療法）の転帰と強く関連していることが、Ge らにより 2 0 0 9 年（Nature, 4 6 1 卷、3 9 9 ~ 4 0 1 頁）に最初に特徴付けられ、それは、Tanaka ら（2 0 0 9 年、Nature Genetics 4 1 卷：1 1 0 5 頁）及び Suppiah ら（2 0 0 9 年、Nature Genetics 4 1 卷：1 1 0 0 頁）によりすぐに確認された。また、2 0 0 9 年には、Thomas ら（Nature 4 6 1 卷、7 9 8 ~ 8 0 1 頁）は、この多型が、急性感染症の個体による H C V の自然除去にも関係していたことを示し、H C V の自然除去に関連する今まで最も強力で最も重要な遺伝子的影響であると記載された。rs 1 2 9 7 9 8 6 0 多型に加えて、幾つかの他の緊密に相關する多型が特定されており、急性 H C V 感染の自然除去における転帰及び / 又はインターフェロンに基づく療法 / S O C に対する応答と関連付けられている（例えば、rs 2 8 4 1 6 8 1 3 、rs 8 1 0 3 1 4 2 、rs 8 0 9 9 9 1 7 、rs 1 2 9 8 0 2 7 5 、rs 7 2 4 8 6 6 8 、rs 1 1 8 8 1 2 2 2 、又は rs 8 1 0 5 7 9 0 、Ge ら、上記、Suppiah ら、上記、Tanaka ら、上記、Rausch ら、Gastroenterology, 2 0 1 0 年、1 3 8 卷：1 3 3 8 ~ 4 5 頁、及び McCarty ら、Gastroenterology, 2 0 1 0 年、1 3 8 卷：2 3 0 7 ~ 1 4 頁を参照）。これら多型の少なくとも幾つかは、今のところ rs 1 2 9 7 9 8 6 0 遺伝子座の影響から分離可能でないため、本発明の 1 つの実施形態では、rs 1 2 9 7 9 8 6 0 遺伝子座に加えて又はその代わりに、これら他の遺伝子座のいずれか 1 つ又は複数を使用して、標準治療又はインターフェロンに基づく療法の転帰を予測してもよい。

【0 1 0 7】

個体は、rs 1 2 9 7 9 8 6 0 遺伝子座の 3 つの遺伝子型のうちの 1 つに分類される：C / C (C 対立遺伝子についてホモ接合性)、C / T (C 及び T 対立遺伝子についてヘテロ接合性)、又は T / T (T 対立遺伝子についてホモ接合性)。C / C 個体は、下記の表に示されているように（表は、Ge ら、2 0 0 9 年、上記に提供されているデータを使用して生成した）、S O C 療法に応答して S V R を達成する可能性が最も高いが、C / T の S V R 率は、さらに不良であり、T / T の S V R 率は、著しく不良である。

【0 1 0 8】

【表 1】

遺伝子型	予後	SVR 率	遺伝子型を有する集団の%
C/C	良好	78%	34%
C/T	中程度	37%	49%
T/T	不良	26%	16%

Ge ら及び他者らは、この多型が、全患者群において S O C 療法後の S V R と強く関連していたことを示したが、この多型により、異なる人種集団による応答に違いがあることが以前に観察されたことも説明されると考えられる（つまり、ヨーロッパ人祖先の個体対アフリカ系アメリカ人祖先の個体間で以前に観察された S O C に対する応答の違いの多くは、各集団の C 対立遺伝子の頻度により説明することができる）。

10

20

30

40

50

【0109】

また、Geら、上記は、IL28B rs12979860遺伝子型と非常に緊密に相關していた2つの他の変異を特定し、変異体の非依存性試験は、もしあるとすれば、どの多型が観察された表現型に実際に因果関係を持って関与したかを識別することができなかった。rs28416813 (IL28B遺伝子の翻訳開始コドンの37bp上流のG>C変異) 及びrs8103142 (IFN-3のアミノ酸置換Lys70Argをコードする非同義コード化一塩基多型)と称されるこれら多型、並びに本明細書に記載のIL28B遺伝子型と高度に相關する任意の他の多型も、個体を治療するための免疫療法を含む癌療法を修正するために個々に又は任意の組み合わせで使用するために、本発明により包含される。HCVの治療応答と相關しているIL28B領域の別の多型は、rs8099917であり、これは、IL28AとIL28Bとの間の遺伝子間領域に位置する。

10

【0110】

rs12979860遺伝子座の多型を含む、本明細書に記載の多型はいずれも、当技術分野で公知である任意の好適な遺伝子型決定方法を使用して特定することができる。そのような方法は、例えば、Geら、Suppiahら、Tanakaら、及びThomasらに記載されている。実施例2には、本発明で使用された方法が記載されており、この方法では、PCRと双方向配列決定とが組み合わされている。他の方法には、これらに限定されないが、ハイブリダイゼーション法、プライマー伸長法、一本鎖コンフォーメーション多型法、ピロシーケンス法、高解像度融解曲線法、及び配列決定法が含まれ得る。

20

【0111】

慢性HCV感染に関する背景及び定義

慢性C型肝炎を治療するための現行標準治療 (SOC) は、ペグ化インターフェロン+リバビリンの併用療法であり、インターフェロンは、典型的には、リバビリンの1日1回の投与と共に、24週間 (HCV遺伝子型2及び3) 又は48週間 (HCV遺伝子型1及び4) にわたって皮下注射により週1回投与される。インターフェロン/リバビリン療法は、遺伝子型2又は3のHCV感染症に罹患している患者に比較的効果的であるが (患者の約85%は、持続性ウイルス学的著効 (SVR) に達する)、遺伝子型1のHCVに感染した患者の約50%は、SVRに達しない。更に、現行SOCの耐容性は不良であり、インターフェロンは、インフルエンザ様症状及びうつ病を含む副作用を引き起こすことが知られている炎症促進性サイトカインであり、リバビリンは、患者の20~30%に溶血性貧血を誘発する。標準治療 (SOC) と共に使用される場合、報告されている有害事象には、インフルエンザ様症状 (例えば、発熱、頭痛、悪寒)、胃腸問題 (例えば、恶心、食欲不振、下痢)、神経精神障害 (例えば、うつ病)、皮膚障害、及び血液疾患が含まれる。これら副作用は、患者の服薬不履行又は治療中断に結び付くことが多く、患者の10~20%でエリスロポエチンレスキュー及び/又は用量低減が必要とされる。

30

【0112】

慢性HCVにおける血清HCV RNAレベルの挙動は、未感染肝細胞、感染肝細胞、及び血清中の遊離ウイルスを含む、ウイルス動態の3つの成分モデルを使用した種々の設定で予想されている。インターフェロン (IFN) 療法の経過初期の末梢血ウイルスレベルは、それらを容易に測定することができ、持続性ウイルス学的応答 (SVR、IFNに基づく療法の終了後少なくとも6か月間は末梢ウイルスレベルが陰性であると定義される) 等の、長期IFN治療の設定において他のより意味のあるエンドポイントと相關しているという事実により、療法に対する応答の初期予測因子としての役割を果たしている。インターフェロン療法の設定におけるウイルス除去は、二相性である; 最初の週に生じる末梢ウイルス負荷低減の急速初期相 (第1相)、その後の律速性で漸進的な、数か月にわたって生じる末梢ウイルス負荷低減の第2相 (第2相) (Layden-Almerら、J Viral Hep 2006年; 13巻: 499~504頁; Herrmann及びZeuzem S. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006年; 18巻: 339~342頁) 第1相動態は、ウイルス複製阻害の効率を反映しており (迅速な末梢ウイルス除去により駆動される)、第2相動態は、感染肝細胞の直接的除

40

50

去を表している。感染肝細胞の除去は、肝感染の完全な根絶及びS V Rを達成する際の律速段階である。

【0 1 1 3】

療法の最終目的はS V Rであるが、下記に要約されているように患者治療を導くためのマーカーとしての役目を果たす幾つかの初期予後エンドポイントが存在する。

【0 1 1 4】

【表2】

エンドポイント	定義	予測値
迅速なウイルス学的応答(RVR)	IFN療法の4週目にウイルス陰性	RVRの90~100%(以前の治療未使用被験者)が、SVRに達することになる ^{1,2,3}
早期ウイルス学的応答(EVR)	インターフェロン療法の12週目にウイルス負荷が $2\log_{10}$ を超えて低減	3%未満の非EVRが、SVRに達することになり ⁴ 、60~75%のEVRがSVRに達する ^{3,5,6,7}
完全EVR(cEVR)	IFN療法の12週目にウイルス陰性	約90%のcEVRがSVRに達することになる ⁵
治療終了時応答(ETR)	48週間でウイルス陰性(遺伝子型1)	約80%のETRがSVRを達成することになる ⁸
持続性ウイルス学的著効(SVR又はSVR24)	ETRの6か月後にウイルス陰性	SVR24を達成する被験者の約98%は、5年間無ウイルス状態のままになる ⁹

¹ Yuら、RVR and treatment duration in CHC: a randomized trial; Hepatology 2008年

² Jensenら、Early ID of HCV GI patients responding to 24 wks of treatment; Hepatology 2006年

³ Schiffman ML (2007年) 「New Management Strategies for HCV Nonresponders and Relapsers」

⁴ Pegasys 処方情報 2008年; Roche社

⁵ Brandaoら、24 vs 48 weeks of Pegasys (Riba) in (Geno1,naives) CHC; J. Viral Hepatitis 2006年

⁶ Mannsら、PegIntron (Riba) vs IFN (Riba) in (CHC); Lancet 2001年

⁷ Poordadら、RVR in the management of CHC: Clin Inf Dis 2008年

⁸ Hoofnagelら、PegInterferon & Riba case study; NEJM 2008年

⁹ Schering Plough Treatment Outcomes Study

上記の表のS O C療法(インターフェロン-α及びリバビリン)と関連するエンドポイントのうち、E V Rは、最も重要な転帰の陰性予測因子である。インターフェロン療法で12週目までにE V R(ウイルス負荷の $2\log_{10}$ を超える低減)を達成しない患者は、最終的に3%未満のS V R達成確率を示す。これら患者の自然免疫応答は、48週間のウイルス抑制の状況ではウイルス感染細胞を除去することができないと考えられるため、これらの患者は、S O Cに関連する著しい副作用から患者を救うために日常的に療法から外される。R V R及びc E V Rは、陽性予測エンドポイントであり、およそ90%の患者が、48週間のペグ化インターフェロン基づく療法の後で最終的にS V Rを達成する。

【0 1 1 5】

患者は、これらウイルス学的エンドポイントにおける患者の応答により分類される。「無応答者」は、S O Cで12週目までに少なくとも $1\log_{10}$ のウイルス負荷の低減を達成することできない患者であり、これら患者は免疫系の障害を有している可能性があると考えられる。「無効者」は、12週間にわたる療法を受容し、E V Rを達成しない患者

10

20

30

40

50

である。「部分的応答者」は、12週目までに 210 g_{10} を超えるウイルス負荷の低減を示すが、ウイルス陰性を決して達成しない患者と定義される。これら患者は、より攻撃的な投薬計画に応答する確率が20~30%である。「再発者」は、治療終了時にウイルス根絶（陰性）を達成するが、そのウイルス負荷が、24週間の経過観察中に検出可能なレベルに戻る患者である。

【0116】

遺伝子型1患者における48週間の標準治療に対する平均患者応答は、十分に特徴付けられている。例えば、以下の表は、ペグ化インターフェロン-2（PEGASYS（登録商標）（ペグインターフェロンアルファ-2a；Roche Pharmaceutical社製）+リバビリンのSOC療法を受容した慢性C型肝炎感染症を有する患者（遺伝子型1）のうちの、これら患者の典型的な応答予測を示す。

10

【0117】

【表3】

患者のインターフェロン/リバビリン治療表現型			
応答エンドポイント	未使用	再発者	無効者
RVR	10~15% ¹		
EVR	約80% ¹	57% ²	33% ²
cEVR	約43% ³		
ETR	68~69% ^{4,5,6}		
SVR24	46~52% ^{4,6,7,8}		10~15% ⁹

¹ Schiffman ML (2007年) 「New Management Strategies for HCV Nonresponders and Relapsers」

20

² Sporeaら、Randomized Study of Pegasys (Riba) vs PegIntron (Riba); J Gastro Liver Disease, 2006年6月

³ PROVE 2 study; 以下に収録: DM Stakeholder Opinions (Datamonitor Stakeholder Opinions: Hepatitis C 「Small molecule antivirals pave the way for triple therapy」 12/2007) – 12wks of triple therapy

30

⁴ Schiffmanら、Pegasys (Riba) v PegIntron (Riba) v Pegasys in CHC; NEJM 2002

⁵ Poordadら、RVR in the management of CHC: Clin Inf Dis 2008年

⁶ Jensenら、Early ID of HCV G1 patients responding to 24 wks of treatment; Hepatology 2006年

⁷ Pegasys 処方情報 2008年; Roche社

⁸ Brandoら、24 vs 48 weeks of Pegasys (Riba) in (Geno 1, naives) CHC; J. Viral Hepatitis 2006年

⁹ Nevensら、J Hepato 2005; 42巻: A588頁

C型肝炎に感染した個体でのウイルス複製、ウイルス血症のレベル、及び慢性状態への進行は、CD4+ヘルパー（Th）及びCD8+細胞傷害性リンパ球（CTL）により媒介されるHCV特異的細胞性免疫により直接的及び間接的に影響を受けることが、多数の報告により示唆されている（Cooperら、Immunity 1999年；10巻: 439~449頁；Gerlachら、Gastroenterology 1999年；117巻: 933~941頁；Lechnerら、J Exp Med 2000年；191巻: 1499~1512頁；Thimmeら、J Exp Med 2001年；194巻: 1395~1406頁；Shoukryら、Annual Rev Microbiol 2004年；58巻: 391~424頁）。ヒト及びチンパンジーでの研究により、HCVは、CD4+及びCD8+T細胞応答の開始が肝臓及び血中で検出できる数週間前に、複製することができる事が明らかにされている。更に、CD8+（及び恐らくはCD4+）T細胞による機能の獲得は、T細胞が血中で増殖した後でさえ、遅延する場合がある（Shoukry、同書）。機能的CD8+T細胞の出現は、ウイルス血症の

40

50

制御、及び少なくとも幾つかの場合には、血清トランスアミナーゼの上昇と動態的に関連しており、急性C型肝炎中の肝損傷が免疫病理学的であることを示唆する。血液、肝臓、又はその両方で検出可能なウイルス特異的Tリンパ球応答を発生させない個体は、持続的HCV感染のリスクが最も高い。恐らく最も重要なことには、細胞性免疫反応の発生は、感染が恒久的に制御されることを必ずしも保証しないということである。持続的感染の再発及び確立を予防するためには、ウイルス複製を見かけ上制御した時点を超えて数週間又は数か月間にわたって、CD4+及びCD8+T細胞応答を保持しなければならない。

【0118】

免疫療法組成物

本発明は、少なくとも1つの免疫療法組成物の使用を含む。1つの態様では、免疫療法組成物は、CD8+T細胞応答を誘発する。1つの態様では、免疫療法組成物は、CD4+T細胞応答を誘発する。1つの態様では、免疫療法組成物は、CD4+T細胞応答及びCD8+T細胞応答を誘発する。1つの態様では、免疫療法組成物は、以下の特徴の1つ又は複数を有する：(a)抗原提示細胞の活性化に有効な1つ又は複数のパターン認識受容体を刺激する；(b)抗原提示細胞の接着分子、共刺激分子、並びにMHCクラスI及び/又はクラスII分子を上方制御する；(c)抗原提示細胞による炎症促進性サイトカインの産生を誘導する；(d)T細胞によるTh1型サイトカインの産生を誘導する；(e)T細胞によるTh17型サイトカインの産生を誘導する；(f)Tregを阻害又は下方制御する；及び/又は(g)MHCクラスI及び/又はMHCクラスII、抗原特異的免疫応答を誘発する。好適な免疫療法組成物には、酵母系免疫療法組成物、ウイルス系免疫療法組成物、抗体系免疫療法組成物、DNA免疫療法組成物、サブユニットワクチン、並びにTLRアゴニスト、サイトカイン、免疫強化剤、及び他の作用剤等の、免疫応答を刺激又は調節するのに有用な任意の成分又はアジュバントが含まれていてもよく、これらの多くは下記でより詳細に記載されている。

10

20

30

40

【0119】

酵母系免疫療法組成物

本発明の任意の実施形態の1つの態様では、本発明は、少なくとも1つの「酵母系免疫療法組成物」（この語句は、「酵母系免疫療法製品」、「酵母系組成物」、「酵母系免疫療法剤」、又は「酵母系ワクチン」と同義に使用される場合がある）の使用を含む。本明細書で使用される場合、語句「酵母系免疫療法」又は「酵母系免疫療法組成物」は、酵母媒体成分を含み、被験者に少なくとも1つの治療利益を達成するのに十分な免疫応答を誘発する組成物（又はそのような組成物の使用）を指す。より詳しくは、酵母系免疫療法組成物は、酵母媒体成分を含み、限定ではないが、T細胞媒介性細胞性免疫応答を含む細胞性免疫反応等の免疫応答を誘発又は誘導することができる組成物である。1つの態様では、本発明に有用な酵母系免疫療法組成物は、CD8+及び/又はCD4+T細胞媒介性免疫応答、並びに1つの態様ではCD8+及びCD4+T細胞媒介性免疫応答を誘導することができる。任意に、酵母系免疫療法組成物は、体液性免疫応答を誘発することができる。本発明に有用な酵母系免疫療法組成物は、例えば、個体の疾患若しくは状態又は疾患若しくは状態に起因する症状が治療されるように、個体の免疫応答を誘発することができる。

【0120】

本発明の酵母系免疫療法組成物は、「予防的」又は「治療的」のいずれであってもよい。予防的に提供される場合、本発明の免疫療法組成物は、疾患又は状態の任意の症状に先だって提供される。免疫療法組成物の予防的投与は、任意のその後の疾患の発症を予防、又は改善、又は発症までの時間を遅延する役目を果たす。治療的提供される場合、免疫療法組成物は、疾患の症状の発症時又は発症後に提供される。

【0121】

典型的には、酵母系免疫療法組成物は、酵母媒体、及び酵母媒体により発現されるか、酵母媒体に結合しているか、又は酵母媒体と混合されている少なくとも1つの抗原又はその免疫原性ドメインを含む。幾つかの実施形態では、抗原又はその免疫原性ドメインは、

50

融合タンパク質として提供される。本発明の1つの態様では、融合タンパク質は、2つ以上の抗原を含むことができる。1つの態様では、融合タンパク質は、1つ若しくは複数の抗原の2つ以上の免疫原性ドメイン、又は1つ若しくは複数の抗原の2つ以上のエピトープを含むことができる。

【0122】

本発明で使用される酵母系免疫療法組成物のいずれかでは、酵母媒体に関する以下の態様が、本発明に含まれる。本発明によると、酵母媒体は、本発明の治療組成物中の1つ又は複数の抗原、その免疫原性ドメイン、又はそのエピトープと共に使用することができるあらゆる酵母細胞（例えば、全細胞又は完全細胞）又はその誘導体であり（以下を参照）、又は1つの態様では、酵母媒体は、単独で又はアジュバントとして使用することができる。したがって、酵母媒体には、これらに限定されないが、生菌完全酵母微生物（つまり、細胞壁を含むその全ての成分を有する酵母細胞）；酵母スフェロプラスト（つまり、細胞壁を欠如する酵母細胞）、酵母サイトプラスト（つまり、細胞壁及び核を欠如する酵母細胞）、酵母ゴースト（つまり、細胞壁、核、及び細胞質を欠如する酵母細胞）、亜細胞酵母膜抽出物若しくはその画分（酵母膜粒子とも呼ばれ、以前は亜細胞酵母粒子とも呼ばれた）、任意の他の酵母粒子、又は酵母細胞壁調製物を含む、死滅（死）又は不活化完全酵母微生物又はその誘導体が含まれ得る。

10

【0123】

酵母スフェロプラストは、典型的には、酵母細胞壁を酵素消化することにより生成される。そのような方法は、例えば、Franzusoffら、1991年、Meth. Enzymol. 194巻、662～674頁に記載されており、この文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0124】

酵母サイトプラストは、典型的には、酵母細胞の除核により生成される。そのような方法は、例えば、Coon、1978年、Nat'l. Cancer Inst. Monogr. 48巻、45～55頁に記載されており、この文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0125】

酵母ゴーストは、典型的には、透過性又は溶解細胞を再封入することにより生成され、その細胞の細胞小器官の少なくとも幾つかを含んでいてもよいが、その必要はない。そのような方法は、例えば、Franzusoffら、1983年、J. Biol. Chem. 258巻、3608～3614頁及びBussseyら、1979年、Biochim. Biophys. Acta 553巻、185～196頁に記載されており、それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0126】

酵母膜粒子（亜細胞酵母膜抽出物又はその画分）は、天然の核又は細胞質を欠如する酵母膜を指す。この粒子は、天然酵母膜の大きさから、超音波処理又は当業者に公知の他の膜破碎法により生成されその後再封入された微粒子までの範囲の大きさを含む任意の大きさであり得る。亜細胞酵母膜抽出物を生成する方法は、例えば、Franzusoffら、1991年、Meth. Enzymol. 194巻、662～674頁に記載されている。また、酵母膜部分、及び抗原又は他のタンパク質が酵母膜粒子を調製する前に酵母により組換え的に発現された場合は、抗原又は他の目的タンパク質を含有する酵母膜粒子の画分を使用することができる。抗原又は他の目的タンパク質は、膜の内部、膜のいずれかの表面、又はそれらの組み合わせに坦持されていてもよい（つまり、タンパク質は、酵母膜粒子の膜の内側及び外側の両方に存在してもよく、及び／又は酵母膜粒子の膜を貫通していてもよい）。1つの実施形態では、酵母膜粒子は、膜表面にある又は膜内に少なくとも部分的に埋め込まれている少なくとも1つの所望の抗原又は他の目的タンパク質を含む完全酵母膜、破碎酵母膜、又は破碎及び再封入酵母膜であってもよい組換え酵母膜粒子である。

50

【0127】

酵母細胞壁調製物の一例は、酵母細胞壁調製物が、動物への投与時に疾患標的に対する所望の免疫応答を刺激するように、その表面にある又は細胞壁内に少なくとも部分的に埋め込まれている抗原を担持する単離酵母細胞壁である。

【0128】

任意の酵母菌株を使用して、本発明の酵母媒体を生成することができる。酵母は、3つの綱のうちの1つに属する単細胞微生物である：子囊菌綱、担子菌綱、及び不完全菌綱。免疫修飾因子として使用するための酵母のタイプの選択するために考慮すべきことの1つは、酵母の病原性である。1つの実施形態では、酵母は、サッカロマイセス・セレビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) 等の非病原性菌株である。非病原性酵母菌株の選択は、酵母媒体が投与される個体に対するあらゆる有害効果を最小限に抑える。しかしながら、酵母の病原性を、当業者に公知の任意の方法により無効にすることできる場合(例えば、突然変異株)、病原性酵母を使用することができる。本発明の1つの態様によると、非病原性酵母菌株が使用される。

10

【0129】

本発明で使用することができる酵母菌株の属には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：サッカロマイセス、カンジダ(病原性であり得る)、クリプトコックス、ハンゼヌラ (*Hansenula*)、クリベロマイセス (*Kluyveromyces*)、ピキア (*Pichia*)、ロドトルラ (*Rhodotorula*)、シゾサッカロミセス (*Schizosaccharomyces*)、及びヤロウイア (*Yarrowia*)。1つの態様では、酵母属は、サッカロマイセス、カンジダ、ハンゼヌラ、ピキア、又はシゾサッカロミセスから選択され、1つの態様では、サッカロマイセスが使用される。本発明で使用することができる酵母菌株の種には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：サッカロマイセス・セレビシエ、サッカロマイセス・カールスベルゲンシス (*Saccharomyces carlsbergensis*)、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、カンジダ・ケフィール (*Candida kefyr*)、カンジダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*)、クリプトコックス・ローレンティ (*Cryptococcus laurentii*)、クリプトコックス・ネオフォルマンス (*Cryptococcus neoformans*)、ハンゼヌラ・アノマラ (*Hansenula anomala*)、ハンゼヌラ・ポリモルファ (*Hansenula polymorpha*)、クリベロマイセス・フラジリス (*Kluyveromyces fragilis*)、クリベロマイセス・ラクティス (*Kluyveromyces lactis*)、クリベロマイセス・マルキシアヌス変種ラクティス (*Kluyveromyces marxianus var. lactis*)、ピキア・パストリス (*Pichia pastoris*)、ロドトルラ・ルブラ (*Rhodotorula rubra*)、シゾサッカロミセス・ポンベ (*Schizosaccharomyces pombe*)、及びヤロウイア・リポリティカ (*Yarrowia lipolytica*)。これら種の多数には、前述の種内に含まれることが意図される様々な亜種、タイプ、サブタイプ等が含まれることが理解されるべきである。1つの態様では、本発明で使用される酵母種には、*S. cerevisiae*、*C. albicans*、*H. polymorpha*、*P. pastoris*、及び *S. pombe* が含まれる。*S. cerevisiae* は、操作が比較的容易であり、食品添加物としての使用が「安全食品認定」又は「GRAS」であるため有用である (GRAS、FDA規則案 62 FR 18938、1997年4月17日)。本発明の1つの実施形態は、*S. cerevisiae* c ir. (*S. cerevisiae* c ir.) 菌株等の、プラスミドを特に高いコピー数に複製することができる酵母菌株である。この *S. cerevisiae* 菌株は、1つ又は複数の標的抗原及び/又は抗原融合タンパク質及び/又は他のタンパク質の高レベル発現を可能にする発現ベクターを支援することができる1つの菌株である。加えて、本発明では任意の突然変異酵母菌株を使用することができ、それらには、N結合グリコシル化を伸長させる酵素の突然変異等の、発現される標的抗原又は他のタンパク質の翻訳後修飾の低減を示すものが含まれる。

20

【0130】

30

40

50

1つの実施形態では、本発明の酵母媒体は、酵母媒体及び抗原／作用剤が送達される、樹状細胞又はマクロファージ等の細胞タイプと融合させることが可能であり、それにより、酵母媒体及び多くの実施形態では抗原又は他の作用剤の、細胞タイプに対する効率的な送達を達成する。本明細書で使用される場合、酵母媒体と標的細胞タイプとの融合は、標的細胞タイプ（例えば、樹状細胞又はマクロファージ）の膜と融合してシンシチウム形成に至る酵母細胞膜又はその粒子の能力を指す。本明細書で使用される場合、シンシチウムは、細胞の融合により生成される原形質の多核物質である。多数のウイルス表面タンパク質（HIV等の免疫不全ウイルス、インフルエンザウイルス、ポリオウイルス、及びアデノウイルスの表面タンパク質を含む）及び他の融合剤（卵子と精子との融合に関与するもの等）は、2膜間（つまり、ウイルス膜及び哺乳動物細胞膜、又は哺乳動物細胞膜間）の融合を達成することができる事が示されている。例えば、HIV gp120 / gp41異種抗原をその表面に産生する酵母媒体は、CD4+Tリンパ球と融合することが可能である。しかしながら、標的化部分を酵母媒体に組み込むことは、幾つかの状況下では望ましい場合があるが、必ずしも必要ではないことが留意される。抗原を細胞外に発現する酵母媒体の場合、これは、本発明の酵母媒体の更なる利点であり得る。一般的に、本発明に有用な酵母媒体は、樹状細胞（並びにマクロファージ等の他の細胞）により容易に取り込まれる。

10

【0131】

本発明のほとんどの実施形態では、酵母系免疫療法組成物は、少なくとも1つの抗原、その免疫原性ドメイン、又はそのエピトープを含む。本発明での使用が企図される抗原には、それに対して免疫応答を誘発することが所望であるあらゆる抗原が含まれる。

20

【0132】

本発明での使用が企図される抗原には、病原体に関連するか、又は病原体により引き起こされるか若しくは関連する疾患若しくは状態に関連するあらゆる抗原が含まれる。そのような抗原には、これらに限定されないが、ウイルス抗原、真菌抗原、細菌抗原、蠕虫抗原、寄生虫抗原、外寄生生物抗原、原虫抗原、又は任意の他の感染因子に由来する抗原を含む、病原体に関連するあらゆる抗原が含まれる。これら抗原は、天然抗原（それらが由来する生物に関して）又は幾つかの様式（例えば、配列変化又は融合タンパク質の生成）で修飾されている遺伝子操作された抗原であってもよい。幾つかの実施形態（つまり、抗原が、組換え核酸分子から酵母媒体により発現される場合）では、抗原は、細胞全体若しくは微生物全体以外のタンパク質又はその任意のエピトープ若しくは免疫原性ドメイン、融合タンパク質、又はキメラタンパク質であってもよいことが理解されるであろう。

30

【0133】

1つの態様では、抗原には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：アデノウイルス、アレナウイルス、ブンヤウイルス、コロナウイルス、コクサッキーウイルス、サイトメガロウイルス、エブスタイン・バーウイルス、ラビウイルス、ヘパドナウイルス、肝炎ウイルス（HCV及びHBVを含む）、ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルス、レンチウイルス、はしかウイルス、おたふくかぜウイルス、ミクソウイルス、オルトミクソウイルス、パピローマウイルス、パボバウイルス、パラインフルエンザウイルス、パラミクソウイルス、パルボウイルス、ピコルナウイルス、ポックスウイルス、狂犬病ウイルス、RSウイルス、レオウイルス、ラブドウイルス、風疹ウイルス、トガウイルス、及び水痘ウイルス。他のウイルスには、ヒトT細胞リンパ球指向性ウイルス（HTLV-I及びHTLV-II等のHTLV）、ウシ白血病ウイルス（BLVS）、及びネコ白血病ウイルス（FLV）等のTリンパ球指向性ウイルスが含まれる。レンチウイルスには、これらに限定されないが、ヒト（HIV-1又はHIV-2を含むHIV）、サル（SIV）、ネコ（FIV）、及びイヌ（CIV）免疫不全ウイルスが含まれる。1つの実施形態では、ウイルス抗原には、非腫瘍ウイルスに由来するものが含まれる。

40

【0134】

本発明の1つの実施形態では、本発明の組成物には、被験者を免疫するための少なくとも1つのHCV抗原及び／又は少なくとも1つのHCV抗原の少なくとも1つの免疫原性

50

ドメインが含まれる。組成物は、必要に応じて、1つ又は複数のHCV抗原の1つ又は複数の免疫原性ドメインを含む1つの、2つの、少数の、幾つかの、又は多数のHCV抗原を含むことができる。例えば、本明細書に記載の、任意の融合タンパク質を含む任意のタンパク質は、以下のものから選択される任意の1つ又は複数のHCVタンパク質の少なくとも1つ又は複数の部分を含むことができる：HCV E 1 エンベロープ糖タンパク質、HCV E 2 エンベロープ糖タンパク質、HCV、P7イオンチャネル、HCV NS 2 メタロプロテアーゼ、HCV NS 3 プロテアーゼ/ヘリカーゼ、HCV NS 4a NS 3 プロテアーゼコファクター、HCV NS 4b、HCV NS 5a、HCV NS 5b RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ、及びHCVコア配列。1つの態様では、融合タンパク質は、1つ又は複数のHCV抗原の少なくとも1つ又は複数の免疫原性ドメインを含む。

10

【0135】

本発明の1つの好ましい態様では、HCV抗原は、HCV NS 3 プロテアーゼ及びコア配列で構成されるHCVタンパク質である。別の態様では、HCV抗原は、HCVコア配列に結合されている天然NS 3タンパク質の触媒ドメインを欠如するHCV NS 3タンパク質で構成される。別の態様では、HCV抗原は、HCVコア配列に結合されている天然NS 3タンパク質の最初のN末端88個アミノ酸の後に続くHCV NS 3の262個アミノ酸（つまり、HCV NS 3の89～350位；配列番号20）で構成される。1つの態様では、HCVコア配列は、疎水性C末端配列を欠如している。別の態様では、HCVコア配列は、C末端の2個のアミノ酸、グルタミン酸及びアスパラギン酸を欠如する。好ましい態様では、HCVコア配列は、天然HCVコア配列のアミノ酸2～140位で構成される。

20

【0136】

例えば、酵母（例えば、サッカロマイセス・セレビシエ）を操作して、銅誘導性プロモーターであるCUP 1の制御下でHCV NS 3 - コア融合タンパク質を発現させた。この融合タンパク質は、以下の配列エレメントがN末端からC末端にインフレームで融合された単一ポリペプチドである（括弧内はHCVポリタンパク質（配列番号20）の付番であり、融合タンパク質のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号2により表されている）：1）プロテアソーム分解に対する耐性を付与する配列M A D E A P（配列番号9）（配列番号2の1～6位）；2）HCV NS 3 プロテアーゼタンパク質のアミノ酸89～350（配列番号20の1115～1376）（配列番号2の6～268位）；3）クローニングに導入された単一トレオニンアミノ酸残基（配列番号2の269位）；4）HCVコアタンパク質のアミノ酸2～140（配列番号20の2～140）（配列番号2の270～408位）；及び5）コア変異体の親水性を増加させる配列E - D（配列番号2の409～410位）。配列番号2の融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細書では配列番号1により表される。配列番号2は、本明細書ではG I - 5 0 0 5と呼ばれる酵母系免疫療法製品により発現される融合タンパク質である。

30

【0137】

本発明の別の好ましい態様では、HCV抗原は、本発明による融合タンパク質の一部である不活化全長HCV NS 3である。この実施形態では、酵母（例えば、サッカロマイセス・セレビシエ）を操作して、銅誘導性プロモーターであるCUP 1の制御下で不活化全長HCV NS 3融合タンパク質を発現させた。全長HCV NS 3を含むこの融合タンパク質は、以下の配列エレメントがN末端からC末端にインフレームで融合された単一ポリペプチドである（括弧内はHCVポリタンパク質の付番であり、融合タンパク質のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号4により表されている）：1）プロテアソーム分解に対する耐性を付与する配列M A D E A P（配列番号9）（配列番号4の1～6位）；及び2）HCV NS 3 プロテアーゼタンパク質のアミノ酸1～631（配列番号20の1027～1657）（配列番号4の7～637位）（HCVポリペプチド残基1165のアミノ酸は、タンパク質分解活性を不活化するためにセリンからアラニンに変更されていることに留意されたい）。配列番号4の融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細

40

50

書では配列番号 3 により表される。

【 0 1 3 8 】

本発明の別の好ましい態様では、酵母組成物は、切断型 H C V E 1 - E 2 融合タンパク質を含む。この実施形態では、酵母（例えば、サッカロマイセス・セレビシエ）を操作して、E 1 - E 2 融合タンパク質を、以下の配列エレメントがN末端からC末端にインフレームで融合された単一ポリペプチドとして発現させる（括弧内はH C V ポリタンパク質の付番であり、融合タンパク質のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号 6 により表される）：1）プロテアソーム分解に対する耐性を付与する配列 M A D E A P（配列番号 9）（配列番号 6 の 1 ~ 6 位）；2）H C V タンパク質 E 1 のアミノ酸 1 ~ 1 5 6（配列番号 2 0 の 1 9 2 ~ 3 4 7）（配列番号 6 の 7 ~ 1 6 2 位）；及び 3）H C V タンパク質 E 2 のアミノ酸 1 ~ 3 3 4（配列番号 2 0 の 3 8 4 ~ 7 1 7）（配列番号 6 の 1 6 3 ~ 4 4 6 位）。この特定の融合タンパク質では、E 1 の 3 6 個の C 末端疎水性アミノ酸及び E 2 の 2 9 個の C 末端疎水性アミノ酸が、酵母での細胞質内蓄積を促進するために融合タンパク質から除外されたことが留意される。配列番号 6 の融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細書では配列番号 5 により表される。

【 0 1 3 9 】

本発明の更に別の好ましい態様では、酵母組成物は、膜貫通（T M）ドメイン欠失 H C V N S 4 b 融合タンパク質を含む。この融合タンパク質は、以下の配列エレメントがタンデムでN末端からC末端にインフレームで配置された単一ポリペプチドである（括弧内はポリタンパク質の付番であり、融合タンパク質のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号 8 により表されている）：1）プロテアソーム分解に対する耐性を付与する配列 M A D E A P（配列番号 9）（配列番号 8 の 1 ~ 6 位）；2）H C V タンパク質 N S 4 b のアミノ酸 1 ~ 6 9（配列番号 2 0 の 1 7 1 2 ~ 1 7 8 0）（配列番号 8 の 7 ~ 7 5 位）；及び 3）H C V タンパク質 N S 4 b のアミノ酸 1 7 7 ~ 2 6 1（配列番号 2 0 の 1 8 8 8 ~ 1 9 7 2）（配列番号 8 の 7 6 ~ 1 6 0 位）。複数の膜貫通ドメインを含有する N S 4 b アミノ酸 7 0 ~ 1 7 6（配列番号 2 0 の 1 7 8 1 ~ 1 8 8 7）に対応する 1 0 7 個アミノ酸領域は、酵母での細胞質内蓄積を促進するために除外された。配列番号 8 の融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細書では配列番号 7 により表される。

【 0 1 4 0 】

本発明の更に別の好ましい態様では、酵母組成物は、コア - E 1 - E 2 融合タンパク質を含む。この融合タンパク質は、以下の配列エレメントがタンデムでN末端からC末端にインフレームで配置された単一ポリペプチドである（括弧内はポリタンパク質の付番であり、融合タンパク質のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号 1 2 により表されている）：1）プロテアソーム分解に対する耐性を付与する配列 M A D E A P（配列番号 9）（配列番号 1 2 の 1 ~ 6 位）；及び 2）全長コア、E 1、E 2 タンパク質（配列番号 1 2 の 7 ~ 7 5 1 位：コアは 7 ~ 1 9 6 位に及ぶ；E 1 は 1 9 7 ~ 3 8 7 位に及ぶ；及び E 2 は 3 8 8 ~ 7 5 1 位に及ぶ）をコードする未修飾 H C V ポリタンパク質のアミノ酸 1 ~ 7 4 6（配列番号 2 0 の 2 ~ 7 4 6）。配列番号 1 2 の融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細書では配列番号 1 1 により表される。

【 0 1 4 1 】

本発明の別の好ましい態様では、酵母組成物は、膜貫通ドメインが欠失したコア - E 1 - E 2 融合タンパク質を含む。この融合タンパク質は、以下の配列エレメントがN末端からC末端にインフレームで融合された単一ポリペプチドである（括弧内はポリタンパク質の付番であり、融合タンパク質のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号 1 4 により表されている）：1）プロテアソーム分解に対する耐性を付与する配列 M A D E A P（配列番号 9）、2）H C V コアタンパク質のアミノ酸 2 ~ 1 4 0（配列番号 2 0 の 2 ~ 1 4 0）（配列番号 1 4 の 7 ~ 1 4 5 位）、3）H C V タンパク質 E 1 のアミノ酸 1 ~ 1 5 6（配列番号 2 0 の 1 9 2 ~ 3 4 7）（配列番号 1 4 の 1 4 6 ~ 3 0 1 位）、及び 4）H C V タンパク質 E 2 のアミノ酸 1 ~ 3 3 4（配列番号 2 0 の 3 8 4 ~ 7 1 7）（配列番号 1 4 の 3 0 2 ~ 6 3 5 位）。コアタンパク質の 5 1 個の C 末端疎水性アミノ酸及び E 1 の 3 6 個

の C 末端疎水性アミノ酸及び E 2 の 29 個の C 末端疎水性アミノ酸は、酵母での細胞質内蓄積を促進するために融合タンパク質から除外された。配列番号 14 の融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細書では配列番号 13 により表される。

【 0142 】

本発明の更に別の好ましい態様では、酵母組成物は、NS3 プロテアーゼが不活化され、NS4b が膜貫通ドメインを欠如する NS3 - NS4a - NS4b 融合タンパク質を含む。NS3 - NS4a - NS4b 融合タンパク質は、以下の配列エレメントが N 末端から C 末端にインフレームで融合された単一ポリペプチドである（括弧内はポリタンパク質の付番であり、融合タンパク質のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号 16 により表されている）：1) プロテアソーム分解に対する耐性を付与する配列 MADEAP（配列番号 9）（配列番号 16 の 1 ~ 6 位）；2) 全長 HCV NS3 タンパク質に対応するアミノ酸 1 ~ 631（配列番号 20 の 1027 ~ 1657）（注：NS3 のタンパク質分解能力を不活化するために、セリン 139（配列番号 20 では 1165 位）がアラニンに変更されている）（配列番号 16 の 7 ~ 634 位）；3) NS4a タンパク質のアミノ酸 1 ~ 54（配列番号 20 の 1658 ~ 1711）（配列番号 16 の 635 ~ 691 位）；4) HCV タンパク質 NS4b のアミノ酸 1 ~ 69（配列番号 20 の 1712 ~ 1780）（配列番号 16 の 692 ~ 776 位）；及び 5) HCV タンパク質 NS4b のアミノ酸 177 ~ 261（配列番号 20 の 1888 ~ 1972）（配列番号 16 の 777 ~ 845 位）。複数の膜貫通ドメインを含有する NS4b アミノ酸 70 ~ 176（配列番号 20 の 1781 ~ 1887）に対応する 107 個アミノ酸領域は、酵母での細胞質内蓄積を促進するために除外された。配列番号 16 の融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細書では配列番号 15 により表される。

10

20

20

30

40

【 0143 】

本発明の別の好ましい態様では、酵母組成物は、NS5b C 末端を不活化のために欠失させた NS5a - NS5b 融合タンパク質を含む。この NS5a - NS5b 融合タンパク質は、以下の配列エレメントが N 末端から C 末端にインフレームで融合された単一ポリペプチドである（括弧内はポリタンパク質の付番であり、融合タンパク質のアミノ酸配列は、本明細書では配列番号 18 により表されている）：1) プロテアソーム分解に対する耐性を付与する配列 MADEAP（配列番号 9）（配列番号 18 の 1 ~ 6 位）；2) アミノ酸 1 ~ 148 に対応する NS5a タンパク質全体（配列番号 20 の 1973 ~ 2420）（配列番号 18 の 7 ~ 454 位）；及び 3) NS5b のアミノ酸 1 ~ 539（配列番号 20 の 2421 ~ 2959）（配列番号 18 の 455 ~ 993 位）。NS5b の HCV 複製活性に必要な 52 個の C 末端残基を、タンパク質を不活化するために欠失させた。配列番号 18 の融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細書では配列番号 17 により表される。

30

【 0144 】

本発明の特定の態様では、上述の融合タンパク質は、2 つの HCV タンパク質間（例えば、HCV NS3 配列及び HCV コア配列）に 1 つ又は複数の異種性リンカー配列を含有する。好ましい実施形態では、異種性リンカー配列は、単一の異種性アミノ酸残基で構成される。より好ましい実施形態では、異種性リンカー配列は、単一のトレオニン残基で構成される。

40

【 0145 】

本発明の別の態様では、本発明の組成物には、被験者を免疫するための少なくとも 1 つの HBV 抗原及び / 又は少なくとも 1 つの HBV 抗原の少なくとも 1 つの免疫原性ドメインが含まれる。組成物は、必要に応じて、1 つ又は複数の HBV 抗原の 1 つ又は複数の免疫原性ドメインを含む 1 つの、2 つの、少数の、幾つかの、又は多数の HBV 抗原を含むことができる。例えば、本明細書に記載の、任意の融合タンパク質を含む任意のタンパク質は、以下のものから選択される任意の 1 つ又は複数の HBV タンパク質の少なくとも 1 つ又は複数の部分を含むことができる：HbsAg、Pol、コア、及び X タンパク質。1 つの態様では、融合タンパク質は、1 つ又は複数の HBV 抗原の少なくとも 1 つ又は複

50

数の免疫原性ドメインを含む。本発明により包含される H B V タンパク質又は融合タンパク質は、以下のものから選択される任意の 1 つ又は複数の H B V タンパク質の少なくとも部分又は全長を含むことができる：大型 (L) 、中型 (M) 、及び / 又は小型 (S) の表面タンパク質を含む H B V 表面タンパク質（表面抗原又はエンベロープタンパク質又は H B s A g とも呼ばれる）；H B V プレコアタンパク質；H B V コアタンパク質（コア抗原又は H B c A g とも呼ばれる）；H B V e 抗原（H B e A g とも呼ばれる）；H B V ポリメラーゼ（R T ドメイン及び T P ドメインと呼ばれる、ポリメラーゼの一方のドメイン又は両方のドメインを含む）；H B V X 抗原（X 又は H B x とも呼ばれる）；及び / 又はこれら H B V タンパク質のいずれか 1 つ又は複数のうちのいずれか 1 つ又は複数の免疫原性ドメイン。

10

【 0 1 4 6 】

本発明に有用な H B V 抗原の組み合わせには、これらに限定されないが、以下のものが含まれる（融合体内での順序は任意である）：

(1) (a) プレコア / コア / e (プレコア、コア、e 抗原、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ； (b) ポリメラーゼ（全長、R T ドメイン、T P ドメイン、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ）；及び / 又は (c) X 抗原（又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ）のいずれか 1 つ又は複数と組み合わされた表面タンパク質 (L 、 M 、及び / 若しくは S 、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ；

20

(2) (a) 表面タンパク質 (L 、 M 、及び / 若しくは S 、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ； (b) ポリメラーゼ（全長、R T ドメイン、T P ドメイン、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ）；及び / 又は (c) X 抗原（又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ）のいずれか 1 つ又は複数と組み合わされたプレコア / コア / e (プレコア、コア、e 抗原、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ；

20

(3) (a) 表面タンパク質 (L 、 M 、及び / 若しくは S 、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ； (b) プレコア / コア / e (プレコア、コア、e 抗原、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ；及び / 又は (c) X 抗原（又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ）のいずれか 1 つ又は複数と組み合わされたポリメラーゼ（全長、R T ドメイン、T P ドメイン、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ）；及び / 又は

30

(4) (a) 表面タンパク質 (L 、 M 、及び / 若しくは S 、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) ； (b) ポリメラーゼ（全長、R T ドメイン、T P ドメイン、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ）；及び / 又は (c) プレコア / コア / e (プレコア、コア、e 抗原、並びに / 又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ) のいずれか 1 つ又は複数と組み合わされた X 抗原（又はその機能的及び / 若しくは免疫学的ドメインのいずれか 1 つ若しくは組み合わせ）。

40

【 0 1 4 7 】

既知遺伝子型の各々について、H B V 遺伝子及びそれによりコードされるタンパク質の核酸及びアミノ酸配列は、当技術分野で公知である。下記の表は、H B V の 8 つの既知遺伝子型の各々の H B V 構造タンパク質及び非構造タンパク質の全ての例示的（代表的）アミノ酸配列の配列識別子に対する参照を提供する。同じ H B V 遺伝子型に由来する同じタンパク質の異なるウイルス分離株間のアミノ酸配列には、小さな変異が生じる場合があることが留意される。しかしながら、上記で考察したように、菌株及び H B V の血清型及び H B V の遺伝子型は、血清型と遺伝子型との間でさえ、高いアミノ酸同一性を示す。した

50

がって、本明細書で提供されている手引き及び例示的 H B V 配列に対する参照を使用すると、当業者であれば、本発明の組成物及び方法で使用するための、任意の H B V 菌株、血清型、又は遺伝子型に由来する、融合タンパク質を含む、様々な H B V に基づくタンパク質及び / 又はその相同体を容易に生成することができるであろう。

【 0 1 4 8 】

【表 4】

生物、遺伝子型、遺伝子	タンパク質	配列識別子 (データベース受入番号)
HBV, 遺伝子型 A, C	プレコア	配列番号 24 (受入番号 AAX83988.1)
	・コア(HBcAg)	*配列番号 24 の 30/31 - 212 位
	・e - 抗原(HBeAg)	*配列番号 24 の 20 - 178 位
HBV, 遺伝子型 A, P	ポリメラーゼ	配列番号 25 (受入番号 BAI81985)
	・逆転写酵素	*配列番号 25 の 383 - 602 位
HBV, 遺伝子型 A, S	表面 HBsAg(L)	配列番号 26 (受入番号 BAD91280.1)
	表面 HBsAg(M)	*配列番号 26 の 120 - 400 位
	表面 HBsAg(S)	*配列番号 26 の 175 - 400 位

10

20

生物、遺伝子型、遺伝子	タンパク質	配列識別子 (データベース受入番号)
HBV, 遺伝子型 A, X	X(HBx)	配列番号 27 (受入番号 AAK97189.1)
HBV, 遺伝子型 B, C	プレコア	配列番号 28 (受入番号 BAD90067)
	・コア(HBcAg)	*配列番号 28 の 30/31 - 212 位
	・e - 抗原(HBeAg)	*配列番号 28 の 20 - 178 位
HBV, 遺伝子型 B, P	ポリメラーゼ	配列番号 29 (受入番号 BAD90068.1)
	・逆転写酵素	*配列番号 29 の 381 - 600 位
HBV, 遺伝子型 B, S	表面 HBsAg(L)	配列番号 30 (受入番号 BAJ06634.1)
	表面 HBsAg(M)	*配列番号 30 の 120 - 400 位
	表面 HBsAg(S)	*配列番号 30 の 175 - 400 位
HBV, 遺伝子型 B, X	X(HBx)	配列番号 31 (受入番号 BAD90066.1)
HBV, 遺伝子型 C, C	プレコア	配列番号 32 (受入番号 YP_355335)
	・コア(HBcAg)	*配列番号 32 の 30/31 - 212 位
	・e - 抗原(HBeAg)	*配列番号 32 の 20 - 178 位
HBV, 遺伝子型 C, P	ポリメラーゼ	配列番号 33 (受入番号 ACH57822)
	・逆転写酵素	*配列番号 33 の 381 - 600 位
HBV, 遺伝子型 C, S	表面 HBsAg(L)	配列番号 34 (受入番号 BAJ06646.1)
	表面 HBsAg(M)	*配列番号 34 の 120 - 400 位
	表面 HBsAg(S)	*配列番号 34 の 175 - 400 位
HBV, 遺伝子型 C, X	X(HBx)	配列番号 35 (受入番号 BAJ06639.1)
HBV, 遺伝子型 D, C	プレコア	配列番号 36 (受入番号 ADF29260.1)
	・コア(HBcAg)	*配列番号 36 の 30/31 - 212 位
	・e - 抗原(HBeAg)	*配列番号 36 の 20 - 178 位

10

20

30

40

生物、遺伝子型、遺伝子	タンパク質	配列識別子 (データベース受入番号)
HBV, 遺伝子型 D, P	ポリメラーゼ	配列番号 37 (受入番号 ADD12642.1)
	・逆転写酵素	*配列番号 37 の 370 – 589 位
HBV, 遺伝子型 D, S	表面 HBsAg(L)	配列番号 38 (受入番号 ACP20363.1)
	表面 HBsAg(M)	*配列番号 38 の 109 – 389 位
	表面 HBsAg(S)	*配列番号 38 の 164 – 389 位
HBV, 遺伝子型 D, X	X(HBx)	配列番号 39 (受入番号 BAF47226.1)
HBV, 遺伝子型 E, C	プレコア	配列番号 40 (受入番号 ACU25047.1)
	・コア(HBcAg)	*配列番号 40 の 30/31 – 212 位
	・e – 抗原(HBeAg)	*配列番号 40 の 20 – 178 位
HBV, 遺伝子型 E, P	ポリメラーゼ	配列番号 41 (受入番号 ACO89764.1)
	・逆転写酵素	*配列番号 41 の 380 – 599 位
HBV, 遺伝子型 E, S	表面 HBsAg(L)	配列番号 42 (受入番号 BAD91274.1)
	表面 HBsAg(M)	*配列番号 42 の 119 – 399 位
	表面 HBsAg(S)	*配列番号 42 の 174 – 399 位
HBV, 遺伝子型 E, X	X(HBx)	配列番号 43 (受入番号 ACU24870.1)
HBV, 遺伝子型 F, C	プレコア	配列番号 44 (受入番号 BAB17946.1)
	・コア(HBcAg)	*配列番号 44 の 30/31 – 212 位
	・e – 抗原(HBeAg)	*配列番号 44 の 20 – 178 位
HBV, 遺伝子型 F, P	ポリメラーゼ	配列番号 45 (受入番号 ACD03788.2)
	・逆転写酵素	*配列番号 45 の 381 – 600 位
HBV, 遺伝子型 F, S	表面 HBsAg(L)	配列番号 46 (受入番号 BAD98933.1)
	表面 HBsAg(M)	*配列番号 46 の 120 – 400 位
	表面 HBsAg(S)	*配列番号 46 の 175 – 400 位

10

20

30

40

生物、遺伝子型、遺伝子	タンパク質	配列識別子 (データベース受入番号)
HBV, 遺伝子型 F, X	X(HBx)	配列番号 47 (受入番号 AAM09054.1)
HBV, 遺伝子型 G, C	プレコア	配列番号 48 (受入番号 ADD62622.1)
	・コア(HBcAg)	*配列番号 48 の 14 - 194 位
	・e - 抗原(HBeAg)	*配列番号 48 の 4 - 161 位
HBV, 遺伝子型 G, P	ポリメラーゼ	配列番号 49 (受入番号 ADD62619.1)
	・逆転写酵素	*配列番号 49 の 380 - 599 位
HBV, 遺伝子型 G, S	表面 HBsAg(L)	配列番号 50 (受入番号 ADD62620.1)
	表面 HBsAg(M)	*配列番号 50 の 119 - 399 位
	表面 HBsAg(S)	*配列番号 50 の 174 - 399 位
HBV, 遺伝子型 G, X	X(HBx)	配列番号 51 (受入番号 BAB82400.1)
HBV, 遺伝子型 H, C	プレコア	配列番号 52 (受入番号 BAD91265.1)
	・コア(HBcAg)	*配列番号 52 の 30/31 - 212 位
	・e - 抗原(HBeAg)	*配列番号 52 の 20 - 178 位
HBV, 遺伝子型 H, P	ポリメラーゼ	配列番号 53 (受入番号 BAF49208.1)
	・逆転写酵素	*配列番号 53 の 381 - 600 位
HBV, 遺伝子型 H, S	表面 HBsAg(L)	配列番号 54 (受入番号 BAE20065.1)
	表面 HBsAg(M)	*配列番号 54 の 120 - 400 位
	表面 HBsAg(S)	*配列番号 54 の 175 - 400 位
HBV, 遺伝子型 H, X	X(HBx)	配列番号 55 (受入番号 BAF49206.1)

本発明の別の態様では、抗原は、以下のものから選択される属に由来する感染因子に由来する：アスペルギルス、ボルデテラ、ブルギア、カンジダ、クラミジア、コクシジウム、クリプトコックス、ディロフィラリア、エシェリヒア、フランキセラ、淋菌、ヒストプラスマ、リーシュマニア、ミコバクテリウム、マイコプラズマ、パラメシウム、百日咳、プラスモジウム、肺炎球菌、ニューモシスティス、リケッチャ、サルモネラ、シゲラ、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、トキソプラズマ、ビブリオコレラ、及びエルジニア。1つの態様では、感染因子は、熱帯熱マラリア原虫 (Plasmodium falciparum) 又は三日熱マラリア原虫 (Plasmodium vivax) から

10

20

30

40

50

選択される。

【0149】

1つの態様では、抗原は、腸内細菌科、ミクロコッカス科、ビブリオ科、パストレラ科、マイコプラズマ科、及びリケッチャ科から選択される科に由来する細菌に由来する。1つの態様では、細菌は、シュードモナス、ボルデテラ、ミコバクテリウム、ビブリオ、バチルス、サルモネラ、フランキセラ、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、エシェリヒア、エンテロコッカス、パストレラ、及びエルジニアから選択される属である。1つの態様では、細菌は、以下のものから選択される種に由来する：シュードモナス・エルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、シュードモナス・マレイ (*Pseudomonas mallei*)、シュードモナス・シュードマレイ (*Pseudomonas pseudomallei*)、ボルデテラ・パータシス (*Bordetella pertussis*)、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・レブレ (*Mycobacterium leprae*)、フランシセラ・ツラレンシス (*Francisella tularensis*)、ビブリオ・コレラ (*Vibrio cholerae*)、バチルス・アントラシス (*Bacillus anthracis*)、サルモネラ・エンテリカ (*Salmonella enteric*)、エルシニア・ペスチス (*Yersinia pestis*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、及びボルデテラ・ブロンキセプチカ (*Bordetella bronchiseptica*)。

10

20

30

40

50

【0150】

1つの態様では、抗原は真菌に由来し、そのような真菌には、これらに限定されないが、以下のものに由来する真菌が含まれる：サッカロマイセス種、アスペルギルス種、クリプトコックス種、コクシジオイデス (*Coccidioides*) 種、ニューロスpora (*Neurospora*) 種、ヒストプラスマ種、又はブラストミセス (*Blastomyces*) 種。1つの態様では、真菌は、以下のものから選択される種に由来する：アスペルギルス・フミガーツス (*Aspergillus fumigatus*)、A. フラバス (*A. flavus*)、黒色コウジ菌 (*A. niger*)、A. テレウス (*A. terreus*)、A. ニデュランス (*A. nidulans*)、コクシジオイデス・イミチス (*Coccidioides immitis*)、コクシジオイデス・ポサダシ (*Coccidioides posadasii*)、又はクリプトコックス・ネオフォルマンス (*Cryptococcus neoformans*)。侵襲性疾患を引き起こすアスペルギルスの最も一般的な種には、A. フミガーツス、A. フラバス、黒色コウジ菌、A. テレウス、及びA. ニデュランスが含まれ、例えば、免疫抑制、又はT細胞若しくは食細胞障害を有する患者に見出される場合がある。A. フミガーツスは、喘息、アスペルギローム、及び侵襲性アスペルギルス症に関与するとされている。サンホアキン渓谷熱としても知られているコクシジオイデス症は、コクシジオイデス・イミチスにより引き起こされる真菌疾患であり、急性呼吸器感染症及び慢性肺疾患、又は髄膜、硬骨、及び関節への内転移に結び付く場合がある。例えば、非免疫抑制被験者又はHIVに感染している被験者等の免疫抑制被験者におけるクリプトコックス関連症状も、本発明の方法により標的とされる。

【0151】

幾つかの実施形態では、抗原は、融合タンパク質である。本発明の1つの態様では、融合タンパク質は、2つ以上の抗原を含むことができる。1つの態様では、融合タンパク質は、1つ若しくは複数の抗原の2つ以上の免疫原性ドメイン、又は1つ若しくは複数の抗原の2つ以上のエピトープを含むことができる。そのような抗原を含有する酵母系免疫療法組成物は、広範な患者の抗原特異的免疫を提供することができる。例えば、本発明に有用な複数ドメイン融合タンパク質は、複数のドメインを有していてもよく、各ドメインは、特定のタンパク質に由来するペプチドで構成されており、このペプチドは、このタンパク質のいずれかの側を隣接する少なくとも4個のアミノ酸残基で構成されており、このタ

ンパク質に見出される突然変異アミノ酸を含み、この突然変異は、特定の疾患又は状態と関連している。

【0152】

1つの実施形態では、本発明に有用な酵母系免疫療法組成物の成分として使用される融合タンパク質は、酵母における異種抗原の発現に特に有用な構築体を使用して産生される。典型的には、所望の抗原性タンパク質又はペプチドは、それらのアミノ末端が、以下のものに融合されている：(a) 酵母媒体における融合タンパク質発現を安定させるか、又は発現された融合タンパク質の翻訳後修飾を防止する特定の合成ペプチド（そのようなペプチドは、例えば、2004年8月12日に公開された米国特許出願公開第2004-0156858号A1に詳細に記載されており、この文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）；(b) いずれかの融合パートナーが、酵母におけるタンパク質発現安定性の著しい増強を提供するか、及び／又は酵母細胞によるタンパク質の翻訳後修飾を防止する内因性酵母タンパク質の少なくとも部分、（そのようなタンパク質も、例えば、上記の米国特許出願公開第2004-0156858号A1に詳細に記載されている）；及び／又は(c) 酵母の表面に融合タンパク質を発現させる酵母タンパク質の少なくとも部分（例えば、本明細書により詳細に記載されているAgataンパク質）。加えて、本発明は、特にタンパク質の選択及び特定に使用するための、抗原をコードする構築体のC末端に融合されているペプチドの使用を含む。そのようなペプチドには、これらに限定されないが、ペプチドタグ（例えば、6×His）又は任意の他の短鎖エピトープタグ等の任意の合成又は天然ペプチドが含まれる。本発明による抗原のC末端に結合されたペプチドは、上記で考察したN末端ペプチドを付加して使用してもよく、又は付加せずに使用してもよい。

10

20

30

40

【0153】

1つの実施形態では、融合タンパク質に有用な合成ペプチドは、抗原のN末端に結合されており、このペプチドは、抗原に対して異種性である少なくとも2個のアミノ酸残基で構成されており、このペプチドは、酵母媒体における融合タンパク質発現を安定化するか又は発現された融合タンパク質の翻訳後修飾を防止する。合成ペプチド及び抗原のN末端部分は、一緒にになって以下の要件を満たす融合タンパク質を形成する：(1) 融合タンパク質の1位のアミノ酸残基は、メチオニンである（つまり、合成ペプチド中の最初のアミノ酸はメチオニンである）；(2) 融合タンパク質の2位のアミノ酸残基は、グリシン又はプロリンではない（つまり、合成ペプチドの2番目のアミノ酸は、グリシン又はプロリンではない）；(3) 融合タンパク質の2～6位のアミノ酸残基はいずれもメチオニンではない（つまり、2～6位のアミノ酸は、合成ペプチド又はタンパク質の一部であるか否かに関わらず、合成ペプチドが6個アミノ酸より短い場合、メチオニンを含んでいない）；及び(4) 融合タンパク質の2～6位のアミノ酸はいずれも、リジン又はアルギニンではない（つまり、2～6位のアミノ酸は、合成ペプチド又はタンパク質の一部であるか否かに関わりなく、合成ペプチドが5個アミノ酸より短い場合、リジン又はアルギニンを含んでいない）。合成ペプチドは、2個アミノ酸と短くともよいが、1つの態様では、少なくとも2～6個のアミノ酸であり（3個、4個、及び5個のアミノ酸を含む）、6個のアミノ酸より長くともよく、整数で最大約200個のアミノ酸、300個のアミノ酸、400個のアミノ酸、500個以上のアミノ酸であってもよい。

50

【0154】

1つの実施形態では、融合タンパク質は、M-X2-X3-X4-X5-X6のアミノ酸配列を含み、ここで、Mはメチオニンであり、X2は、グリシン、プロリン、リジン、又はアルギニン以外の任意のアミノ酸であり、X3は、メチオニン、リジン、又はアルギニン以外の任意のアミノ酸であり、X4は、メチオニン、リジン、又はアルギニン以外の任意のアミノ酸であり、X5は、メチオニン、リジン、又はアルギニン以外の任意のアミノ酸であり、X6は、メチオニン、リジン、又はアルギニン以外の任意のアミノ酸である。1つの実施形態では、X6残基は、プロリンである。酵母細胞における抗原発現の安定性を増強する及び／又は酵母におけるタンパク質の翻訳後修飾を防止する例示的な合成配

50

列は、配列 M - A - D - E - A - P (配列番号 1) を含む。発現産物の安定性増強に加えて、この融合パートナーは、この構築体のワクチン用抗原に対する免疫応答に負の影響を及ぼさないと考えられる。加えて、合成融合ペプチドは、抗体等の選択作用剤により認識され得るエピトープを提供するように設計することができる。

【 0 1 5 5 】

本発明の 1 つの態様では、酵母媒体は、抗原が酵母媒体の表面に発現されるか、又は発現されたタンパク質産物の部分的若しくは全体的な送達若しくは移行により酵母媒体の表面に提供されるように操作される (細胞外発現)。本発明のこの態様を達成するための 1 つの方法は、酵母媒体の表面に 1 つ又は複数のタンパク質を配置するためのスペーサーアームを使用することである。例えば、スペーサーアームを使用して、抗原又は他の目的タンパク質と抗原又は他の目的タンパク質を酵母細胞壁に標的化するタンパク質との融合タンパク質を生成することができる。例えば、他のタンパク質を標的化するために使用することができる 1 つのそのようなタンパク質は、抗原又は他のタンパク質が酵母の表面に配置されるように、抗原又は他のタンパク質が酵母細胞壁に標的化されることを可能にする酵母タンパク質である (例えば、細胞壁タンパク質 2 (c w p 2)、A g a 2、P i r 4、又はF 1 o 1 タンパク質)。酵母タンパク質以外のタンパク質をスペーサーアームに使用してもよいが、いずれのスペーサーアームの場合でも、免疫原性応答を、スペーサーアームタンパク質に対してではなく標的抗原に対して向かわせることができが最も望ましい。そのため、他のタンパク質をスペーサーアームに使用する場合、使用されるスペーサーアームタンパク質は、標的抗原に対する免疫応答が圧倒されるほど大きな免疫応答をスペーサーアームタンパク質自体に対して発生させるべきでない。当業者であれば、標的抗原に対する免疫応答と比べて、スペーサーアームタンパク質に対する免疫応答が小さくなることを目指すはずである。スペーサーアームは、必要に応じて、抗原が酵母から容易に除去されるか又はプロセシングされて酵母から離脱することを可能にする切断部位 (例えば、プロテアーゼ切断部位) を有するように構築することができる。免疫応答の大きさを決定するあらゆる公知の方法を使用することができ (例えば、抗体産生、細胞溶解アッセイ等)、当業者に直ちに公知である。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 6 】

標的抗原又は他のタンパク質を酵母表面に露出するように配置する別の方法は、グリコシルホスファチジルイノシトール (G P I) 等のシグナル配列を使用して、標的を酵母細胞壁に係留することである。或いは、位置決めは、細胞壁に結合されるタンパク質 (例えば、c w p) に抗原が結合するように、抗原又は他の目的タンパク質を、小胞体 (E R) に移行させることにより分泌経路に標的化するシグナル配列を付加することにより達成することができる。

【 0 1 5 7 】

1 つの態様では、スペーサーアームタンパク質は、酵母タンパク質である。酵母タンパク質は、酵母タンパク質の約 2 個 ~ 約 8 0 0 個のアミノ酸で構成されていてもよい。1 つの実施形態では、酵母タンパク質は、約 1 0 ~ 7 0 0 個のアミノ酸である。別の実施形態では、酵母タンパク質は、約 4 0 ~ 6 0 0 個のアミノ酸である。本発明の他の実施形態には、少なくとも 2 5 0 個アミノ酸、少なくとも 3 0 0 個アミノ酸、少なくとも 3 5 0 個アミノ酸、少なくとも 4 0 0 個アミノ酸、少なくとも 4 5 0 個アミノ酸、少なくとも 5 0 0 個アミノ酸、少なくとも 5 5 0 個アミノ酸、少なくとも 6 0 0 個アミノ酸、又は少なくとも 6 5 0 個アミノ酸である酵母タンパク質が含まれる。1 つの実施形態では、酵母タンパク質は、長さが少なくとも 4 5 0 個アミノ酸である。

【 0 1 5 8 】

酵母タンパク質の使用は、酵母媒体における融合タンパク質の発現を安定させることができ、発現された融合タンパク質の翻訳後修飾を防止することができ、及び / 又は融合タンパク質を酵母の特定の区画に標的化することができる (例えば、酵母細胞表面に発現させるために)。酵母分泌経路に送達する場合、使用する例示的な酵母タンパク質には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる : A g a (これらに限定されないが、A g

a 1 及び / 又は A g a 2 を含む) ; S U C 2 (酵母インベルターゼ) ; アルファファクターシグナルリーダー配列 ; C P Y ; それを細胞壁に局在化及び保持するための C w p 2 p ; 娘細胞形成の初期段階中の酵母細胞芽に局在化させるための B U D 遺伝子 ; F l o 1 p ; P i r 2 p ; 及び P i r 4 p 。

【 0 1 5 9 】

他の配列を使用して、タンパク質を、酵母媒体の他の部分、例えばサイトゾル又はミトコンドリアに標的化する、保持する、及び / 又は安定化させることができる。上記の実施形態のいずれかに使用することができる好適な酵母タンパク質の例には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる : S E C 7 ; ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ P C K 1 、ホスホグリセロキナーゼ P G K 、及びトリオースリン酸イソメラーゼ T P I 遺伝子産物 (グルコース及びサイトゾル内局在化でのそれらの抑制性発現のため) ; ヒートショックタンパク質 S S A 1 、 S S A 3 、 S S A 4 、 S S C 1 、細胞が熱処理に曝されると、それらの発現が誘導され、そのタンパク質はより熱安定性である ; ミトコンドリアにインポートするためのミトコンドリアタンパク質 C Y C 1 ； A C T 1 。

【 0 1 6 0 】

酵母媒体を生成し、酵母媒体を、目的の抗原及び / 又は他のタンパク質及び / 又は作用剤と共に発現させる、混合する、及び / 又は結合させて、酵母系免疫療法組成物を生成する方法が、本発明により企図される。

【 0 1 6 1 】

本発明によると、用語「酵母媒体 - 抗原複合体」又は「酵母 - 抗原複合体」は、酵母媒体と抗原とのあらゆる結合を記述するために一般的に使用されており、そのような組成物が上述のように免疫応答を誘発するために使用される場合、「酵母系免疫療法組成物」と同義に使用することができる。そのような結合には、酵母 (組換え酵母) による抗原の発現、酵母への抗原の導入、抗原と酵母との物理的な結合、並びに酵母及び抗原を緩衝液又は他の溶液又は製剤等の中で共に混合することが含まれる。これらのタイプの複合体は、下記に詳細に記載されている。

【 0 1 6 2 】

1つの実施形態では、酵母媒体を調製するために使用される酵母細胞は、酵母細胞によりタンパク質が発現されるように、タンパク質 (例えば、抗原又は作用剤) をコードする異種性核酸分子を用いて形質移入される。そのような酵母は、本明細書では組換え酵母又は組換え酵母媒体とも呼ばれる。その後、酵母細胞は、完全細胞として樹状細胞に取り込まれてもよく、又は酵母細胞は、死滅させてもよく、又は酵母スフェロプラスト、サイトプラスト、ゴースト、又は亜細胞粒子の形成等により誘導体化して、それらのいずれの場合でも、その後誘導体を樹状細胞に取り込ませることができる。また、酵母スフェロプラストは、抗原又は他のタンパク質を発現する組換えスフェロプラストを生成するために、組換え核酸分子で直接的に形質移入することができる (例えば、スフェロプラストを全酵母から生成し、その後形質移入する) 。

【 0 1 6 3 】

1つの態様では、酵母媒体を調製するために使用される酵母細胞又は酵母スフェロプラストは、抗原又は他のタンパク質が酵母細胞又は酵母スフェロプラストにより組換え的に発現されるように、抗原又は他のタンパク質をコードする組換え核酸分子で形質移入される。この態様では、抗原又は他のタンパク質を組換え的に発現する酵母細胞又は酵母スフェロプラストを使用して、酵母サイトプラスト、酵母ゴースト、又は酵母膜粒子若しくは酵母細胞壁粒子、又はそれらの画分を含む酵母媒体を生成する。

【 0 1 6 4 】

一般的に、酵母媒体及び抗原及び / 又は他の作用剤は、本明細書に記載の任意の技術により結合させることができる。1つの態様では、酵母媒体の細胞内に抗原及び / 又は作用剤を取り込ませた。別の態様では、抗原及び / 又は作用剤を共有結合又は非共有結合で酵母媒体と結合させた。更に別の態様では、酵母媒体及び抗原及び / 又は作用剤を、混合により結合させた。別の態様及び1つの実施形態では、抗原及び / 又は作用剤は、酵母媒体

10

20

30

40

50

により、又は酵母媒体が由來した酵母細胞又は酵母スフェロプラストにより組換え的に発現される。

【0165】

本発明の酵母媒体により產生される抗原及び／又は他のタンパク質の数は、酵母媒体により合理的に產生され得る任意の数の抗原及び／又は他のタンパク質のどの数でもよく、約2つ～約6つの異種性抗原及び／又は他のタンパク質を含む、典型的には少なくとも1つ～少なくとも約6つ以上の範囲にある。

【0166】

本発明の酵母媒体における抗原又は他のタンパク質の発現は、当業者に公知の技術を使用して達成される。手短に言えば、宿主酵母細胞への形質転換に際して核酸分子の構成的発現又は制御された発現のいずれかを達成可能にするために、少なくとも1つの所望の抗原又は他のタンパク質をコードする核酸分子は、核酸分子が転写調節配列に作用可能に結合されるように発現ベクターに挿入される。1つ又は複数の抗原及び／又は他のタンパク質をコードする核酸分子は、1つ又は複数の発現ベクター中で1つ又は複数の発現調節配列に作用可能に結合されていてもよい。特に重要な発現調節配列は、プロモーター及び上流活性化配列等の転写開始を制御する配列である。任意の好適な酵母プロモーターを本発明で使用することができ、様々なそのようなプロモーターは、当業者に公知である。サッカロマイセス・セレビシエにおける発現用プロモーターには、これらに限定されないが、以下の酵母タンパク質をコードする遺伝子のプロモーターが含まれる：アルコールデヒドロゲナーゼI (ADH1) 又はII (ADH2) 、CUP1、ホスホグリセリン酸キナーゼ、トリオースリン酸イソメラーゼ (TPI) 、翻訳伸長因子EF-1アルファ (TEF2) 、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) ；トリオースリン酸デヒドロゲナーゼの場合はTDH3とも呼ばれる) 、ガラクトキナーゼ (GAL1) 、ガラクトース-1-リン酸ウリジル-トランスフェラーゼ (GAL7) 、UDP-ガラクトースエピメラーゼ (GAL10) 、チトクロムc1 (CYC1) 、SEC7タンパク質 (SEC7) 、及び酸性ホスファターゼ (PHO5) 、並びにADH2/GAPDH及びCYC1/GAL10プロモーター等のハイブリッドプロモーターが含まれ、並びに細胞のグルコース濃度が低い(例えば、約0.1～約0.2パーセント)場合に誘導されるADH2/GAPDHプロモーター、並びにCUP1プロモーター及びTEF2プロモーターが含まれる。同様に、エンハンサーとも呼ばれる多数の上流活性化配列 (UAS) が知られている。サッカロマイセス・セレビシエにおける発現用の上流活性化配列には、これらに限定されないが、以下のタンパク質をコードする遺伝子のUASが含まれる：PCK1、TPI、TDH3、CYC1、ADH1、ADH2、SUC2、GAL1、GAL7、及びGAL10、並びにGAL4遺伝子産物により活性化される他のUAS。1つの態様では、ADH2 UASが使用される。ADH2 UASはADR1遺伝子産物により活性化されるため、異種性遺伝子がADH2 UASに作用可能に結合されている場合、ADR1遺伝子を過剰発現することが好ましい場合がある。サッカロマイセス・セレビシエにおける発現用の転写終結配列には、因子、GAPDH、及びCYC1遺伝子の終結配列が含まれる。

【0167】

メチロトローフ酵母中で遺伝子を発現するための転写調節配列には、アルコールオキシダーゼ及びギ酸デヒドロゲナーゼをコードする遺伝子の転写調節領域が含まれる。

本発明による酵母細胞への核酸分子の形質移入は、核酸分子が細胞に導入される任意の方法により達成することができ、これらに限定されないが、拡散、能動輸送、超音波浴、エレクトロボレーション、マイクロインジェクション、リポフェクション、吸着、及びプロトプラスト融合が含まれる。形質移入された核酸分子は、当業者に公知の技術を使用して、酵母染色体に組み込んでもよく、又は染色体外のベクターで維持してもよい。そのような核酸分子を保持する酵母媒体の例は、本明細書において詳細に開示されている。上記で考察したように、酵母サイトプラスト、酵母ゴースト、及び酵母膜粒子又は細胞壁調製物は、完全酵母微生物又は酵母スフェロプラストを所望の核酸分子で形質移入して、その

10

20

30

40

50

中で抗原を產生させ、その後当業者に公知の技術を使用してその微生物又はスフェロプラストを操作して、所望の抗原又は他のタンパク質を含有するサイトプラスト、ゴースト、又は亜細胞酵母膜抽出物若しくはその画分を生成することによっても生成することができる。

【0168】

組換え酵母媒体を產生するための、並びに抗原及び／又は他のタンパク質（例えば、本明細書に記載の作用剤）を酵母媒体により発現するための効果的な条件には、酵母菌株を培養することができる効果的な培地が含まれる。効果的な培地は、典型的には、同化可能な炭水化物、窒素、及びリン酸供給源、並びに適切な塩、無機質、金属、並びにビタミン及び増殖因子等の他の栄養素を含む水性媒体である。培地は、複雑な栄養素を含んでいてもよく、又は限定最少培地であってもよい。本発明の酵母菌株は、これらに限定されないが、バイオリアクター、エルレンマイヤーフラスコ、試験管、マイクロタイマー皿、及びペトリ皿を含む様々な容器で培養することができる。培養は、酵母菌株に適切な温度、pH、及び酸素含有量で実施される。そのような培養条件は、十分に当業者の専門知識内にある（例えば、Guthrieら（編）、1991年、Methods in Enzymology、194巻、Academic Press、San Diegoを参照）。

10

【0169】

本発明の幾つかの態様では、酵母は、中性pH条件下で、特に少なくとも5.5のpHレベルに維持された培地で増殖され、つまり培地のpHは、pH5.5未満に低下することは許されない。他の態様では、酵母は、約5.5に維持されたpHレベルで増殖する。他の態様では、酵母は、約5.6、5.7、5.8、又は5.9に維持されたpHレベルで増殖される。別の態様では、酵母は、約6に維持されたpHレベルで増殖される。別の態様では、酵母は、約6.5に維持されたpHレベルで増殖される。他の態様では、酵母は、約6.6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、又は7.0に維持されたpHレベルで増殖される。他の態様では、酵母は、約7.7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、又は8.0に維持されたpHレベルで増殖される。pHレベルは、酵母の培養に重要である。当業者であれば、培養プロセスには、酵母培養の開始だけでなく、培養の維持も同様に含まれることを理解するであろう。酵母培養は、時間がたつと酸性になることが知られているため（つまり、pHが低下する）、培養プロセス中は、pHレベルをモニターすることに注意を払わなければならない。培地のpHレベルが6未満に低下する酵母細胞養殖は、培地のpHが培養プロセス中のある時点で少なくとも5.5にされる場合、依然として本発明の範囲内で企図される。そのため、酵母が、少なくともpH5.5以上の培地で増殖される時間が長いほど、望ましい特徴を有する酵母を得るという点で、結果はより良好であろう。

20

【0170】

本明細書で使用される場合、用語「中性pH」の一般的な使用は、約pH5.5～約pH8、及び1つの態様では約pH6～約8のpH領域を指す。当業者であれば、pH計で測定する場合、わずかな変動（例えば、10分の1、又は100分の1）が生じる場合があることを理解するであろう。そのため、酵母細胞を増殖させるための中性pHの使用は、酵母細胞が、培養時間の大部分で中性pHにて増殖されることを意味する。酵母培養における中性pHの使用は、酵母を免疫修飾用の媒体として使用するための望ましい特徴である幾つかの生物学的効果を促進する。1つの態様では、中性pHで酵母を培養することにより、細胞世代時間に対するいかなる負の効果（例えば、倍加時間の遅延）もない良好な酵母増殖が可能になる。酵母は、細胞壁の柔軟性を失わずに、高密度に増殖を継続することができる。別の態様では、中性pHの使用は、全ての回収密度において柔軟な細胞壁を有する酵母及び／又は細胞壁消化酵素（例えば、グルカナーゼ）に感受性である酵母の產生を可能にする。この形質が望ましいのは、柔軟な細胞壁を有する酵母は、酵母の宿主となる細胞中でサイトカイン（例えば、インターフェロン-（IFN-））の分泌を促進すること等により、独特な免疫応答を誘導することができるためである。加えて、細

30

40

50

胞壁に位置する抗原への接近可能度がより大きくなることは、そのような培養方法により可能になる。別の態様では、幾つかの抗原の場合、中性pHを使用することにより、ジチオトレイトル(DTT)での処理によるジスルフィド結合抗原の放出が可能になり、それは、そのような抗原発現酵母をより低いpH(例えば、pH5)の培地で培養する場合は可能ではない。最後に、別の態様では、中性pH法を使用して培養された酵母は、これらに限定されないが、IFN-、インターロイキン12(IL-12)、及びIL-2を含む、少なくともTH1型サイトカインの産生増加を誘発し、炎症促進性サイトカイン(例えば、IL-6)等の他のサイトカインの産生増加も誘発する場合がある。

【0171】

1つの実施形態では、酵母グリコシル化の量の制御を使用して、酵母による抗原の発現、特に表面での発現を制御する。酵母グリコシル化の量は、糖部分はかさ高い傾向があるため、表面に発現される抗原の免疫原性及び抗原性に影響を及ぼす場合がある。そのため、酵母表面の糖部分の存在、及び標的抗原周囲の3次元空間に対するその影響は、本発明による酵母を調節する際に考慮されるべきである。任意の方法を使用して、酵母のグリコシル化の量を低減(又は、必要に応じて増加)させることができる。例えば、低グリコシル化を示すように選択されている酵母突然変異株(例えば、mnn1、och1、及びmnn9突然変異体)を使用してもよく、又は標的抗原のグリコシル化受容体配列を突然変異により除去してもよい。或いは、グリコシル化パターンが短縮された酵母、例えばピニアを使用してもよい。また、グリコシル化を低減又は変更する方法を使用して酵母を処理することができる。

10

20

30

【0172】

本発明の1つの実施形態では、抗原又は他のタンパク質を酵母媒体で組換えるに発現する代わりに、タンパク質若しくはペプチド、又は抗原としての役目を果たすか及び/若しくは本発明による免疫調節剤又は生物学的応答修飾物質として有用な糖質若しくは他の分子が、酵母媒体の細胞内に取り込まれる。その後、今や抗原及び/又は他のタンパク質を細胞内に含有する酵母媒体を患者に投与してもよく、又は樹状細胞等の担体に取り込ませてもよい。ペプチド及びタンパク質は、拡散、能動輸送、リポソーム融合、エレクトロポレーション、食作用、凍結融解サイクル、及び超音波浴による等、当業者に公知の技術により本発明の酵母媒体に直接挿入することができる。ペプチド、タンパク質、糖質、又は他の分子を直接取り込むことができる酵母媒体には、完全酵母、並びにスフェロプラスト、ゴースト、又はサイトプラストが含まれ、それらには、生成後に抗原及び他の作用剤を取り込ませることができる。或いは、完全酵母に抗原及び/又は作用剤を取り込ませ、その後それからスフェロプラスト、ゴースト、サイトプラスト、又は亜細胞粒子を調製してもよい。この実施形態では、例えば、微生物又はその部分の取り込み等によりもたらされる、少なくとも1、2、3、4、又は任意の整数から最大数百又は何千個の抗原及び/又は他の作用剤に及ぶ任意の数の抗原及び/又は他の作用剤を酵母媒体に取り込ませることができる。

30

【0173】

本発明の別の実施形態では、抗原及び/又は他の作用剤は、酵母媒体に物理的に結合されている。酵母媒体に対する抗原及び/又は他の作用剤の物理的結合は、これらに限定されないが、抗原及び/若しくは他の作用剤を酵母媒体の外側表面に化学的に架橋すること、又は抗原及び/若しくは他の作用剤を、抗体若しくは他の結合パートナーを使用すること等により、酵母媒体の外側表面に生物学的に結合させることを含む共有結合及び非共有結合法を含む当技術分野で好適な任意の方法により達成することができる。化学的架橋は、例えば、グルタルアルデヒド結合、フォトアフィニティーラベリング、カルボジイミドによる処理、ジスルフィド結合を架橋可能な化学薬品による処理、及び当技術分野で標準的な他の架橋用化学薬品による処理を含む方法により達成することができる。或いは、酵母膜の脂質二重層又は細胞壁の成分の電荷を変更する化学薬品を酵母媒体と接触させてもよく、その結果、酵母の外側表面は、特定の電荷特徴を有する抗原及び/又は他の作用剤と融合又は結合する可能性がより高くなる。また、抗体、結合ペプチド、可溶性受容体、

40

50

及び他のリガンド等の標的化作用剤を、融合タンパク質として抗原に組み込んでもよく、又はそうでなければ酵母媒体に抗原を結合させるための抗原に結合させてもよい。

【0174】

抗原又は他のタンパク質が、酵母の表面に発現されるか、又は酵母の表面物理的に結合される場合、1つの態様では、スペーサーアームは、抗原又は他のタンパク質の表面での発現又は含有量を最適化するように注意深く選択することができる。スペーサーアームのサイズは、抗原又は他のタンパク質が、結合のために酵母表面にどの程度露出されるかに影響を及ぼす。したがって、当業者であれば、どの抗原又は他のタンパク質が使用されているかに応じて、酵母表面の抗原又は他のタンパク質の適切な間隔を達成するスペーサーアームを選択するであろう。1つの実施形態では、スペーサーアームは、少なくとも450個アミノ酸の酵母タンパク質である。スペーサーアームは、上記で詳細に考察されている。

10

【0175】

抗原表面発現の最適化に関して更に考慮することは、抗原及びスペーサーアームの組み合わせが、単量体として、又は二量体として、又は三量体として、又は更により多くの共に結合された単位として発現されるべきか否かである。単量体、二量体、三量体等のこの使用は、抗原の適切な間隔又は折り畳みを可能にし、その結果、抗原の全てでないとしても、ある部分が、抗原をより免疫原性にする様式で酵母媒体の表面に提示される。

【0176】

更に別の実施形態では、酵母媒体及び抗原又は他のタンパク質は、緩衝液又は他の好適な製剤（例えば、混合物）中で、酵母媒体及び抗原又は他のタンパク質を共に穏やかに混合することによる等、より受動的で非特異的又は非共有結合的機序により互いに結合される。

20

【0177】

本発明の1つの実施形態では、酵母媒体及び抗原又は他のタンパク質は両方とも、本発明の治療用組成物又はワクチンを形成する樹状細胞又はマクロファージ等の担体の細胞内に取り込まれる。或いは、抗原又は他のタンパク質は、酵母媒体の非存在下で樹状細胞に取り込まれてもよい。

【0178】

1つの実施形態では、完全酵母（異種性抗原又は他のタンパク質を発現する又は発現しない）を破碎又は加工して、酵母細胞壁調製物、酵母膜粒子、又は酵母断片（つまり、非完全な）を生成することができ、幾つかの実施形態では、酵母断片は、免疫応答を増強するための抗原（例えば、DNAワクチン、タンパク質サブユニットワクチン、死滅又は不活化病原体）を含む他の組成物と共に提供又は投与することができる。例えば、酵素処理、化学処理、又は物理的力（例えば、機械的剪断又は超音波処理）を使用して酵母を解体し、アジュバントとして使用される部分にすることができる。

30

【0179】

本発明の1つの実施形態では、本発明に有用な酵母媒体には、死滅しているか又は不活化されている酵母媒体が含まれる。酵母の死滅化又は不活性化は、当技術分野で公知である様々な好適な方法のいずれかにより達成することができる。例えば、酵母の熱不活性化は、酵母を不活化する標準的方法であり、当業者は、必要に応じて、当技術分野で公知の標準的方法により、標的抗原の構造変化をモニターすることができる。或いは、化学的方法、電気的方法、放射能的方法、又はUV法等の、酵母を不活化する他の方法を使用することができる。例えば、Methods of Enzymology、194巻、Cold Spring Harbor Publishing（1990年）等の標準的酵母培養教科書に開示されている方法を参照されたい。使用されるいずれの不活化戦略においても、標的抗原の二次構造、三次構造、又は四次構造が考慮されるべきであり、そのような構造は、その免疫原性を最適化するように保存されるべきである。

40

【0180】

酵母媒体は、被験者に直接投与されるか又は当業者に公知の多数の技術を使用して樹状

50

細胞等の担体に最初に取り込まれる調製物を含む、本発明の酵母系免疫療法組成物又は製品に製剤化することができる。例えば、酵母媒体は、凍結乾燥により乾燥させることができる。また、酵母媒体を含む製剤は、製パン又は醸造作業に使用される酵母等になされているように、酵母を固塊又は錠剤に充填することにより調製することができる。加えて、酵母媒体は、宿主又は宿主細胞により許容される等張緩衝剤等の薬学的に許容される賦形剤と混合されていてもよい。そのような賦形剤の例には、水、生理食塩水、リンゲル液、デキストロース溶液、ハンクス溶液、及び他の生理学的平衡塩水溶液が含まれる。固定油、ゴマ油、オレイン酸エチル、又はトリグリセリド等の非水性媒体を使用することもできる。他の有用な製剤には、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、グリセロール、又はデキストラン等の粘性増強剤を含有する懸濁物が含まれる。賦形剤は、等張性及び化学的安定性を増強する物質等の、少量の添加剤を含有することもできる。緩衝剤の例には、リン酸緩衝剤、重炭酸塩緩衝剤、及びTris緩衝剤が含まれ、保存剤の例には、チメロサール、m-又はo-クレゾール、ホルマリン、及びベンジルアルコールが含まれる。標準的製剤は、注射用懸濁液又は溶液として好適な液体に取り込むことができる液体注射剤又は固形物のいずれであってもよい。したがって、非液体製剤では、賦形剤は、例えば、投与前に滅菌水又は生理食塩水を添加することができるデキストロース、ヒト血清アルブミン、及び/又は保存剤を含むことができる。

10

【0181】

本発明の1つの実施形態では、組成物は、追加の作用剤及び/又は生物学的応答修飾化合物、又はそのような修飾物質を産生する能力(つまり、そのような修飾物質をコードする核酸分子を用いて酵母媒体を形質移入することによる)を含むことができる。

20

【0182】

そのような作用剤には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる:サイトカイン、ケモカイン、ホルモン、脂質誘導体、ペプチド、タンパク質、ポリサッカライド、低分子薬、抗体及びその抗原結合性断片(これらに限定されないが、抗サイトカイン抗体、抗サイトカイン受容体抗体、抗ケモカイン抗体を含む)、ビタミン、ポリヌクレオチド、核酸結合部分、アブタマー、並びに増殖修飾因子。幾つかの好適な作用剤には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる:IL-1、又はIL-1のアゴニスト若しくはIL-1Rのアゴニスト、抗IL-1、又は他のIL-1アンタゴニスト;IL-6、又はIL-6のアゴニスト若しくはIL-6Rのアゴニスト、抗IL-6、又は他のIL-6アンタゴニスト;IL-12、又はIL-12のアゴニスト若しくはIL-12Rのアゴニスト、抗IL-12、又は他のIL-12アンタゴニスト;IL-17、又はIL-17のアゴニスト若しくはIL-17Rのアゴニスト、抗IL-17、又は他のIL-17アンタゴニスト;IL-21、又はIL-21のアゴニスト又はIL-21Rのアゴニスト、抗IL-21、又は他のIL-21アンタゴニスト;IL-22、又はIL-22のアゴニスト若しくはIL-22R、抗IL-22、又は他のIL-22アンタゴニスト;IL-23、又はIL-23のアゴニスト若しくはIL-23Rのアゴニスト、抗IL-23、又は他のIL-23アンタゴニスト;IL-25、又はIL-25のアゴニスト若しくはIL-25Rのアゴニスト、抗IL-25、又は他のIL-25アンタゴニスト;IL-27、又はIL-27のアゴニスト若しくはIL-27Rのアゴニスト、抗IL-27、又は他のIL-27アンタゴニスト;I型インターフェロン(IFN- α を含む)又はI型インターフェロン若しくはその受容体のアゴニスト若しくはアンタゴニスト;II型インターフェロン(IFN- β を含む)又はII型インターフェロン若しくはその受容体のアゴニスト若しくはアンタゴニスト;抗CD40、CD40L、抗CTLA-4抗体(例えば、アネルギー性T細胞を放出する);T細胞共刺激因子(例えば、抗CD137、抗CD28、抗CD40);アレムツズマブ(例えば、Campath(登録商標));デニロイキンジフチトクス(例えば、ONTAK(商標));抗CD4;抗CD25;抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2;FOXP3を阻止する作用剤(例えば、活性/死滅CD4+/CD25+T抑制性細胞を抑制する);Flt3リガンド、イミキモド(Aladar(登録商標));顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-C

30

40

50

S F) ; 顆粒球コロニー刺激因子 (G - C S F) 、サルグラモスチム (Leukine (商標)) ; 限定ではないが、プロラクチン及び成長ホルモンを含むホルモン ; これらに限定されないが、T L R - 2 アゴニスト、T L R - 4 アゴニスト、T L R - 7 アゴニスト、及びT L R - 9 アゴニストを含むトール様受容体 (T L R) アゴニスト ; これらに限定されないが、T L R - 2 アンタゴニスト、T L R - 4 アンタゴニスト、T L R - 7 アンタゴニスト、及びT L R - 9 アンタゴニストを含むT L R アンタゴニスト ; これらに限定されないが、C O X - 2 阻害剤 (例えば、セレコキシブ、N S A I D S) 、グルココルチコイド、スタチン、並びにサリドマイド及びI M i D (商標) (サリドマイドの構造的及び機能的類似体 (例えば、R E V L I M I D (登録商標) (レナリドマイド) 、A C T I M I D (登録商標) (ポマリドマイド)) を含むその類似体を含む抗炎症剤及び免疫調節剤 ; 真菌性若しくは細菌性成分、又は任意の炎症性サイトカイン若しくはケモカイン等の炎症促進性作用剤 ; これらに限定されないが、ウイルス系ワクチン、細菌系ワクチン、又は抗体系ワクチンを含む免疫療法ワクチン ; 並びに任意の他の免疫調節物質、免疫強化物質、抗炎症剤、及び / 又は炎症促進性作用剤。そのような作用剤の任意の組み合わせが本発明により企図されており、酵母系免疫療法剤と組み合わせたそのような作用剤、又は酵母系免疫療法剤を用いたプロトコールで (例えば、同時に、順次に、又は他の形式で) 投与されるそのような作用剤はいずれも、本発明により包含される組成物である。そのような作用剤は、当技術分野で周知である。これら作用剤は、単独で使用してもよく、又は本明細書に記載の他の作用剤と組み合わせて使用してもよい。

10

20

30

【 0 1 8 3 】

本発明の作用剤は、幾つかの態様では、生物学的応答修飾化合物と呼ばれる場合があり、本発明は、そのような修飾物質を產生する能力 (つまり、そのような修飾物質をコードする核酸分子を用いて酵母媒体を形質移入することによる) を含む。例えば、酵母媒体に、少なくとも 1 つの抗原及び少なくとも 1 つの生物学的応答修飾化合物を形質移入又は取り込ませてもよく、又は本発明の組成物を、少なくとも 1 つの生物学的応答修飾物質と共に投与してもよい。生物学的応答修飾物質には、免疫調節化合物と呼ばれる場合がある、免疫応答を調節することできるアジュバント及び他の化合物、並びに酵母系免疫療法剤等の、別の化合物又は作用剤の生物活性を修飾する化合物が含まれ、そのような生物活性は免疫系効果に限定されない。ある免疫調節化合物は、防御免疫応答を刺激することができる一方で、他の免疫調節化合物は、有害免疫応答を抑制することができ、所与の酵母系免疫療法剤と組み合わせた免疫調節が有用であるか否かは、治療若しくは予防される疾患状態若しくは症状に、及び / 又は治療される個体に少なくとも部分的に依存する場合がある。ある生物学的応答修飾物質は、細胞媒介性免疫応答を優先的に調節する一方で、他の生物学的応答修飾物質は、体液性免疫応答を優先的に増強する (つまり、体液性免疫と比較して細胞媒介性免疫のレベルが増大される免疫応答、又はその逆の免疫応答を刺激することができる) 。ある生物学的応答修飾物質は、酵母系免疫療法剤の生物学的特性と共に通する 1 つ又は複数の特性を有するか、又は酵母系免疫療法剤の生物学的特性を増強又は補完する。免疫応答の刺激又は抑制を測定するための、並びに細胞媒介性免疫反応と体液性免疫応答とを区別するための当業者に公知の技術は、多数存在する。

40

【 0 1 8 4 】

作用剤には、所与のタンパク質若しくはペプチド又はそのドメインのアゴニスト及びアンタゴニストが含まれ得る。本明細書で使用される場合、「アゴニスト」は、受容体又はリガンドに結合し、応答を生成又は誘発する、低分子、タンパク質、ペプチド、抗体、核酸結合剤等を含むがそれらに限定されない任意の化合物又は作用剤であり、それらには、受容体又はリガンドに結合する天然物質の作用を模倣する作用剤が含まれ得る。「アンタゴニスト」は、アゴニストの作用を阻止又は阻害又は低減する、低分子、タンパク質、ペプチド、抗体、核酸結合剤等を含むがそれらに限定されない任意の化合物又は作用剤である。

【 0 1 8 5 】

本発明の組成物には、特定の感染症から被験者を保護するのに有用な任意の他の化合物

50

、又はそのような感染症の任意の症状を治療又は改善する任意の化合物が更に含まれ得る。

【0186】

したがって、本発明は、本発明の方法に有用な様々な組成物も含み、それらの種々の態様は、本明細書に詳細に記載されている。

本発明は、本明細書に記載の組成物のいずれか、又は本明細書に記載の組成物の個々の成分のいずれかを含むキットも含む。

【0187】

本発明の組成物を投与又は使用するための方法

本発明は、本発明の組成物を被験者に送達（投与、免疫）することを含む。投与プロセスは、*ex vivo* で又は *in vivo* で実施することができるが、典型的には *in vivo* で実施される。*Ex vivo* 投与は、酵母媒体、抗原、及び任意の他の作用剤又は組成物を細胞に取り込ませ、その細胞を患者に戻すという条件下で、患者から取り出された細胞（樹状細胞）の集団に、本発明の組成物を投与すること等、患者の外部にて制御ステップの一部を実施することを指す。本発明の治療用組成物は、任意の好適な投与方法により、患者に戻すか又は患者に投与することができる。

10

【0188】

組成物の投与は、全身性、粘膜性、及び／又は標的部位位置の近位（例えば、感染部位付近）であってもよい。好適な投与経路が、予防又は治療される状態のタイプ、使用される抗原、及び／又は標的細胞集団若しくは組織に依存することは、当業者であれば明らかであろう。種々の許容される投与方法には、これらに限定されないが、以下の投与方法が含まれる：静脈内投与、腹腔内投与、筋内投与、結節内投与、冠動脈内投与、動脈内投与（例えば、頸動脈への）、皮下投与、経皮的送達、気管内投与、皮下投与、関節内投与、脳室内投与、吸入投与（例えば、エアロゾル）、頭蓋内投与、脊髄内投与、眼内投与、耳内投与、鼻腔内投与、経口投与、経肺投与、カテーテル含浸、及び組織への直接注射。1つの態様では、投与経路には、静脈内、腹腔内、皮下、皮内、結節内、筋肉内、経皮、吸入、鼻腔内、経口、眼内、関節内、頭蓋内、及び脊髄内が含まれる。非経口送達には、皮内、筋肉内、腹腔内、胸膜腔内、肺内、静脈内、皮下、心房カテーテル、及び静脈カテーテル経路が含まれ得る。耳内送達には点耳剤が含まれ、鼻腔内送達には、点鼻剤又は鼻腔内注射が含まれ、眼内送達には目薬が含まれ得る。また、エアロゾル（吸入）送達は、当技術分野で標準的な方法を使用して実施することができる（例えば、*Stripling* ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 189巻：111277～111281頁、1992年を参照、この文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。粘膜免疫を調節する他の投与経路は、ウイルス感染症の治療に有用である。そのような経路には、気管支、皮内、筋肉内、鼻腔内、他の吸入、直腸、皮下、局所、経皮、膣、及び尿道経路が含まれる。1つの態様では、本発明の酵母系免疫療法組成物は、皮下投与される。

20

30

【0189】

本発明の種々の方法は、本発明の組成物を投与することにより疾患又は状態を治療する。本明細書で使用される場合、語句「疾患を治療する」又はその任意の並び換え（例えば、「疾患について治療する」等）は、一般的に、疾患を予防すること、疾患の少なくとも1つの症状を予防すること、疾患の発症を遅延させること、疾患の1つ又は複数の症状を低減すること、疾患の出現を低減すること、及び／又は疾患の重症度を低減することを指すことができる。感染症及び他の疾患に関して、本発明の方法は、以下の1つ又は複数を結果としてもたらすことができる：疾患又は状態の予防、感染症の予防、感染により引き起こされる疾患又は症状の発症の遅延、生存の増加、病原体負荷の低減（例えば、ウイルス力値の低減）、個体の感染に起因する少なくとも1つの症状の低減、感染又は疾患に起因する臓器又は生理学的系の損傷の低減、臓器又は系の機能の改善、及び／又は個体の全体的健康の改善。

40

【0190】

50

本発明の酵母系免疫療法組成物に関して、一般的に、好適な単一用量は、好適な期間にわたって1回又は複数回で投与する際に、酵母媒体及び抗原（含まれている場合）を、抗原特異的免疫応答の誘発に有効な量で、患者体内の所与の細胞タイプ、組織、又は領域に効果的に提供することが可能な用量である。例えば、1つの実施形態では、本発明の酵母媒体の単一用量は、組成物が投与されている生物の体重1キログラム当たり約 1×10^5 ～約 5×10^7 個の酵母細胞当量である。1つの態様では、本発明の酵母媒体の単一用量は、1用量当たり（つまり、1生物当たり）約 $0.1Y.U.$ （ 1×10^6 細胞）～約 $100Y.U.$ （ 1×10^9 細胞）であり、 0.1×10^6 細胞きざみの任意の中間用量が含まれる（つまり、 1.1×10^6 、 1.2×10^6 、 1.3×10^6 ...）。1つの実施形態では、用量には、 $1Y.U.$ ～ $40Y.U.$ 、及び1つの態様では、 $10Y.U.$ ～ $40Y.U.$ の用量が含まれる。1つの実施形態では、用量は、個体の異なる部位にではあるが、同じ投与期間中に投与される。例えば、 $40Y.U.$ 用量は、1投与期間中に個体の4つの異なる部位に $10Y.U.$ 用量を注射することにより、投与される場合がある。

10

【0191】

治療用組成物の「追加免疫」又は「ブースト」は、例えば、抗原に対する免疫応答が衰退した場合、又は特定の抗原に対する免疫応答を提供するか又は記憶応答を誘導することが必要である場合に投与される。追加免疫は、最初の投与後、約1、2、3、4、5、6、7、又は8週間間隔から、月1回、2か月に1回、四半期毎に1回、年1回、数年に1回で投与される。1つの実施形態では、投与スケジュールは、生物の体重1kg当たり約 1×10^5 個～約 5×10^7 酵母細胞当量の組成物が、数週間から数か月、数年間までの期間にわたって少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10回又はそれ以上投与されるスケジュールである。

20

【0192】

本発明の1つの態様では、酵母系免疫療法組成物。本発明の1つの態様では、作用剤は、酵母系免疫療法組成物と共に順次投与される。別の実施形態では、作用剤は、酵母系免疫療法組成物が投与される前に投与される。別の実施形態では、作用剤は、酵母系免疫療法組成物が投与された後で投与される。1つの実施形態では、作用剤は、酵母系免疫療法組成物との交互投薬で、又は酵母系組成物が作用剤の1つ又は複数の連続した投薬の間に又は投薬と共に、所定の間隔で投与されるプロトコールで投与される。1つの実施形態では、酵母系免疫療法組成物は、作用剤の投与を開始する前に、ある期間にわたって1つ又は複数の用量で投与される。言い換えれば、酵母系免疫療法組成物は、ある期間は単独療法として投与され、その後、新たな用量の酵母系免疫療法と同時に又は酵母系免疫療法と交互する様式でのいずれかで、作用剤投与が追加される。或いは、作用剤は、酵母系免疫療法組成物の投与を開始する前に、ある期間にわたって投与されてもよい。1つの態様では、この酵母が、作用剤を発現又は担持するように操作されているか、又は異なる酵母が、作用剤を発現又は担持するように操作又は產生されている。

30

【0193】

1つの態様では、免疫療法と共に使用される1つ又は複数の療法は、少なくとも1つのインターフェロン及び少なくとも1つの抗ウイルス化合物のうちの1つ又は両方を投与することを含む。この実施形態では、インターフェロン及び抗ウイルス化合物等の追加療法は、免疫療法組成物が最初に投与された少なくとも4週間後に初めて投与される。この実施形態の他の態様では、インターフェロン及び抗ウイルス化合物等の追加療法は、免疫療法組成物が最初に投与された少なくとも4～12週間後に最初に投与され、別の態様では、免疫療法組成物が最初に投与された少なくとも12週間後に最初に投与される。好ましくは、インターフェロンは、被験者に週1回で24～48週間以上投与され、抗ウイルス化合物は、同じ期間にわたって1日1回投与される。1つの態様では、抗ウイルス化合物は、リバビリンである。別の態様では、インターフェロンは、少なくとも24週間又は48週間以上にわたって2、3、又は4週間毎に、抗ウイルス療法中に被験者に投与される。1つの実施形態では、抗ウイルス化合物の投薬は、1日1回、2日毎、3日毎、4日毎

40

50

、5日毎、6日毎、又は週1回であり、1日1回が、1つの好ましい実施形態である。

【0194】

本明細書で使用される場合、用語「抗ウイルス化合物」は、直接的抗ウイルス治療効果により、HCV生活環の1つ又は複数の種々のステップを標的とする任意の化合物、典型的には低分子阻害剤又は抗体を指す。HCV治療用の抗ウイルス化合物は、「C型肝炎のための特異的に標的化された抗ウイルス療法 (Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C)」又は「STAT-C」と呼ばれることがある。抗ウイルス化合物の例には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：ウイルスプロテアーゼ阻害剤（例えば、TELAPREVIR（商標）、Vertex/Johnson & Johnson/Mitsubishi社製のNS3プロテアーゼ阻害剤；BOCEPREVIR（商標）（Merck & Co., Inc.社製のNS3プロテアーゼ阻害剤；RG7227、HCV NS3/4プロテアーゼの阻害剤、InterMune, Inc. / Roche社製）、ポリメラーゼ阻害剤（例えば、R-7128、Roche/Pharmasset社製の経口シチジンヌクレオシド類似体及びNS5bポリメラーゼ阻害剤のプロドラッグ；PSI-7977、Pharmasset社製のウリジンヌクレオチド類似体ポリメラーゼ阻害剤；PSI-938、Pharmasset社製のグアニンヌクレオチド類似体ポリメラーゼ阻害剤）、又は他のウイルス阻害剤（例えば、Valent社製のTARIBAVIRIN（商標）（ビラミジン））。また、用語「抗ウイルス化合物」は、本明細書で使用される場合、宿主酵素阻害剤を含む。HBV治療用の抗ウイルス化合物には、ラミブジン（EPIVIR（登録商標））、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビル（VIREAD（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））、及びエンテカビル（BARACLUDE（登録商標））が含まれる。

【0195】

リバビリンは、本発明に有用な抗ウイルス化合物の例であるが、本発明は、この抗ウイルス化合物に限定されない。他の抗ウイルス化合物及びそれらの投与計画は、本明細書の他所で考察されており、及び/又は当技術分野で公知である。「リバビリン」は、不完全プリン6員環を有するリボシリルプリン類似体である。リバビリンの化学名は、1-(ベータ)-D-リボフラノシリル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。リバビリンの実験式は、C₈H₁₂N₄O₅であり、分子量は、244.2である。リバビリンは白色から白色に近い粉末である。リバビリンは、十分に水溶性であり、無水アルコールにわずかに可溶性である。リバビリンのカルボキサミド基により、この天然ヌクレオシド薬は、その回転に応じてアデノシン又はグアノシンと類似する場合がある。リバビリンは、細胞性キナーゼにより活性化されるプロドラッグであり、細胞性キナーゼは、リバビリンを5'三リン酸ヌクレオチドに変化させる。リバビリンは、この形態では、ウイルス複製に關係するRNA代謝の局面を妨害する。リバビリンの誘導体は、当技術分野で周知であり、（COPEGUS（登録商標）；REBETOL（登録商標）；RIBASPERE（商標）；VILONA（商標）、VIRAZOLE（登録商標）、またSandoz社製、Teva社製、Warwick社製の後発薬）として市販されている。リバビリンは、200mgの錠剤又はカプセルで市販されているが、あらゆる好適な形態の用量又は送達タイプが、本発明により包含される。用量は、医師の選択及び推薦により、及びバビリンがインターフェロンと併用されているか否かにより変動する場合があり、適切な用量の決定は、当業者の能力内にある。リバビリンの好適な用量は、インターフェロンと共に使用される場合、1日1回およそ800mg～およそ1200mgの範囲であってもよく、これらの用量間の任意の增加分が含まれる（例えば、900mg、1000mg、1100mg等）。典型的には、用量は体重に基づいて決定され、体重の重い人ほど、より高い用量のリバビリンを服用する。好ましい実施形態では、リバビリンは、1000mg（被験者<75kg）～1200mg（被験者>75kg）で1日1回投与され、2つの分割用量で経口投与される。用量は、好ましくは、投薬計画（製品の説明書による）の基線体重及び耐容性に応じて、患者毎に個別化される。

【0196】

10

20

30

30

40

50

「宿主酵素阻害剤」は、ウイルス及び免疫系をいずれも標的としないため、間接的に作用する。これら分子は、ウイルスにより利用される宿主細胞機能を阻害することにより作用する。そのような阻害剤の例には、これらに限定されないが、サイクロフィリンB阻害剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、PFOR阻害剤、及びIRES阻害剤が含まれる。例示的な宿主酵素阻害剤には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：DEBIO（登録商標）-025（Debiopharma社製）、サイクロフィリンB阻害剤；CELGOSIVIR（商標）（Migenix社製）、経口アルファグルコシダーゼ阻害剤；NIM811（商標）（Novartis社製）、サイクロフィリンB阻害剤；ALINIA（商標）（Romark社製のニタゾキサニド）、PFOR阻害剤；及びVGX-410C（商標）（VGX Pharma社製）、経口IRES阻害剤。

10

【0197】

BOCEPREVIR（商標）は、NS3プロテアーゼ阻害剤である。HCV治療の場合、上記薬物は、現在、1日3回800mgの用量で経口投与される。

TELAPREVIR（商標）は、NS3プロテアーゼ阻害剤である。HCV治療の場合、上記薬物は、現在、750mgの用量で経口投与される。

【0198】

「ラミブジン」又は2'，3' - ジデオキシ-3' - チアシチジンは、一般的に3TCと呼ばれ、強力なヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤（nRTI）である。HBV感染症の治療の場合、ラミブジンは、1日1回100mgの用量で丸剤又は経口液剤として投与される（3か月～12歳の小児には、1.4～2mg/1b. 1日2回）。

20

【0199】

「アデホビル」（アデホビルジピボキシル）又は9-[2-[2-[bis[（ピバロイルオキシ）メトキシ]-ホスフィニル-メトキシ]エチル]アデニンは、経口投与されるヌクレオチド類似体逆転写酵素阻害剤（nRTI）である。HBV感染症の治療の場合、アデホビルは、1日1回10mgの用量で服用される丸剤として投与される。

【0200】

「テノホビル」（テノホビルジソプロキシルフル酸塩）又は{[(2R)-1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロパン-2-イル]オキシ}メチル）ホスホン酸は、ヌクレオチド類似体逆転写酵素阻害剤（nRTI）である。HBV治療の場合、テノホビルは、1日1回300mg（テノホビルジソプロキシルフル酸塩）の用量で服用される丸剤として投与される。

30

【0201】

「テルビブジン」又は1-(2-デオキシ- -L-エリスロ-ペントフラノシリル)-5-メチルビリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンは、合成チミジンヌクレオシド類似体（チミジンのL異性体）である。HBV感染症の治療の場合、テルビブジンは、1日1回600mgの用量で服用される丸剤又は経口液剤として投与される。

【0202】

「エンテカビル」又は2-アミノ-9-[(1S,3R,4S)-4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチリデンシクロペンチル]-6,9-ジヒドロ-3H-プリン-6-オンは、ウイルスの逆転写、DNA複製、及び転写を阻害するヌクレオシド類似体（グアニン類似体）である。HBV感染症の治療の場合、エンテカビルは、1日1回0.5mgの用量で服用される丸剤又は経口液剤として投与される（ラミブジン抵抗性又はテルビブジン耐性変異体の場合は、1日1回1mg）。

40

【0203】

インターフェロンの投与を含む本発明の実施形態のいずれにおいても、インターフェロンは、任意のインターフェロンであってもよい。本明細書で使用される場合、用語「インターフェロン」は、典型的には、二本鎖RNAの存在に応答して免疫系の細胞により及び多種多様な細胞により產生されるサイトカインを指す。インターフェロンは、宿主細胞内のウイルス複製を阻害し、ナチュラルキラー細胞及びマクロファージを活性化し、リンパ球に対する抗原提示を増加させ、ウイルス感染に対する宿主細胞の耐性を誘導することに

50

より、免疫応答を支援する。I型インターフェロンには、インターフェロン- α が含まれる。本発明の方法に有用なインターフェロンには、以下のものが含まれる：任意のI型インターフェロン、及び好ましくはインターフェロン- α 、及びより好ましくはインターフェロン- α 2、及びより好ましくは、これに限定されないが、ペグ化インターフェロン、インターフェロン融合タンパク質（アルブミンに融合されたインターフェロン）を含む、より長寿命型のインターフェロン、及びインターフェロンを含む放出制御製剤（例えば、ミクロスフェア内のインターフェロン又はポリアミノ酸ナノ粒子を有するインターフェロン）。

【0204】

本発明の1つの実施形態では、インターフェロンは、インターフェロン- α ではない。1つの実施形態では、インターフェロンは、インターフェロン- α である。1つの実施形態では、インターフェロンは、インターフェロン- α ではない。1つの実施形態では、インターフェロンは、インターフェロン- α である。1つの実施形態では、インターフェロンは、慢性C型肝炎ウイルス感染症の治療用に連邦医薬品局（Federal Drug Administration）により承認されている、新しい非天然I型インターフェロンである「コンセンサスインターフェロン」、即ちCIFNである。CIFNは、天然アルファインターフェロンの各々対応する位置で最も高頻度に観察されるアミノ酸で構成されるように生物学的に操作されていた（例えば、Meliain及びPlosker、Drugs、2001年、61巻（11号）：1661～91頁を参照）。

【0205】

1つのインターフェロン、PEGASYS（登録商標）、ペグインターフェロン-2aは、組換え-2aインターフェロン（近似分子量[MW]20,000ダルトン）と、單一分岐bis-Monoメトキシポリエチレングリコール（PEG）鎖（近似MW40,000ダルトン）との共有結合による結合体である。PEG部分は、リジンとの安定したアミド結合により、単一部位でインターフェロン-2a部分に結合されている。ペグインターフェロン-2aは、60,000ダルトンの近似分子量を有する。インターフェロン-2aは、クローニングされたヒト白血球インターフェロン遺伝子が大腸菌に挿入され、大腸菌で発現される組換えDNA技術を使用して產生される。1つの実施形態では、インターフェロンは、これらに限定されないが、インターフェロン-2又はペグ化インターフェロン-2を含むインターフェロン- α である。

【0206】

別のインターフェロン、PEGINTRON（登録商標）、ペグ化インターフェロン-2bは、組換え-2bインターフェロンと、モノメトキシポリエチレングリコール（PEG）（近似MW12,000ダルトン）との共有結合による結合体である。

【0207】

インターフェロンは、典型的には筋肉内又は皮下注射により投与され、300～1000万単位の用量で投与することができ、1つの実施形態では、300万単位が好ましい。別の実施形態では、慢性C型肝炎用にリバビリンと組み合わせて使用される場合のインターフェロンの推奨用量は、週1回180 μ g（1.0mLバイアル又は0.5mL事前充填注射器）である（例えば、PEGASYS（登録商標）の場合）。

【0208】

インターフェロンの用量は、定期的なスケジュールで投与され、1週当たり1、2、3、4、5、又は6回から、週1回、2週毎、3週毎、又は月1回まで変動する。現在利用可能なインターフェロンの典型的な用量は、週1回で提供され、本発明によると、それはインターフェロンの好ましい投薬スケジュールである。投与量及びタイミングは、医師の選択及び推薦により、並びに使用されている特定のインターフェロンについての推奨により変動する場合があり、適切な用量の決定は、当業者の能力内にある。

【0209】

好ましくは、インターフェロン及び抗ウイルス化合物療法の経過が開始されると、追加用量の免疫療法組成物は、同じ期間にわたって又はその期間の少なくとも一部期間にわた

10

20

30

40

50

って投与され、インターフェロン及び抗ウイルス化合物の経過が終了しても、投与は継続される場合がある。しかしながら、期間全体にわたる免疫療法の投薬スケジュールは、インターフェロン及び／又は抗ウイルス化合物の投薬スケジュールとは異なっていてもよく、好ましくは異なっている。例えば、免疫療法組成物は、最後に投与された（最も最近の）インターフェロン投与と同じ日、又はその少なくとも3～4日後（又は最後の投与の任意の好適な日数後）に投与してもよく、週1回、2週に1回、月1回、2か月に1回、又は3～6か月毎に投与してもよい。免疫療法組成物の初期単独療法投与中は、組成物は、好ましくは週1回で4～12週間投与され、その後月1回で投与される（追加のインターフェロン／抗ウイルス療法が、プロトコールに追加させる時期に関わらず）。1つの態様では、免疫療法組成物は、週1回で5週間投与され、その後、完全な治療プロトコールが終了するまで、月1回で投与される。

10

【0210】

本発明の態様では、酵母系免疫療法組成物及び他の作用剤は、一緒に（同時に）投与することができる。本明細書で使用される場合、同時使用は、全ての化合物の全ての用量が、同じ日に同時に投与されることを必ずしも意味しない。むしろ、同時使用は、療法成分の各々が（例えば、免疫療法及びインターフェロン療法、並びに追加されている場合は抗ウイルス療法）、ほぼ同じ時期に開始され（数時間内、又は互いに最大1～7日間内）、同じ通常期間にわたって投与されることを意味する。ただし各成分は、異なる投薬スケジュールを有していてもよい（例えば、1日1回用量のリバビリンに加えて、週1回のインターフェロン及び月1回の免疫療法等）。加えて、同時投与期間の前又は後に、作用剤又は免疫療法組成物のいずれか1つを、他方の作用剤を用いずに投与することができる。

20

【0211】

本発明の方法では、組成物及び治療用組成物は、任意の脊椎動物を含む動物に、及び限定ではないが、霊長類、げっ歯動物、家畜、及び家庭ペットを含む、特に脊椎動物種である哺乳類の任意のメンバーに投与することができる。家畜には、消費用の哺乳動物又は有用な産物を生産する哺乳動物（例えば、羊毛生産用のヒツジ）が含まれる。防御すべき哺乳動物には、ヒト、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ウマ、及びブタが含まれる。

30

【0212】

「個体」は、限定ではないが、ヒトを含む哺乳動物等の脊椎動物である。哺乳動物には、これらに限定されないが、農場動物、スポーツ用動物、ペット、霊長類、マウス、及びラットが含まれる。用語「個体」は、用語「動物」、「被験者」、又は「患者」と同義に使用することができる。

【0213】

本発明に有用な基本技術

本発明の実施では、別様の指定がない限り、分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学、核酸化学、及び免疫学の従来技術が使用されることになり、それらは当業者に周知である。そのような技術は、以下のもの等の文献に十分に説明されている：Methods of Enzymology、194巻、Guthrieら編、Cold Spring Harbor Laboratory Press（1990年）；Biology and activities of yeasts、Skinnerら編、Academic Press（1980年）；Methods in yeast genetics: a laboratory course manual、Roseら、Cold Spring Harbor Laboratory Press（1990年）；The Yeast Saccharomyces: Cell Cycle and Cell Biology、Pringleら編、Cold Spring Harbor Laboratory Press（1997年）；The Yeast Saccharomyces: Gene Expression、Jonesら編、Cold Spring Harbor Laboratory Press（1993年）；The Yeast Saccharomyces: Genome Dyn

40

50

amic s, Protein Synthesis, and Energetics, Broachら編、Cold Spring Harbor Laboratory Press (1992年) ; Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrookら、1989年) 及びMolecular Cloning: A Laboratory Manual、第3版 (Sambrook及びRussel、2001年) 、(本明細書では合わせて「Sambrook」と呼ぶ) ; Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubelら編、1987年、2001年までの追録を含む) ; PCR: The Polymerase Chain Reaction (Mullisら編、1994年) ; Harlow及びLane (1988年) Antibodies, A Laboratory Manual、Cold Spring Harbor Publications, New York; Harlow及びLane (1999年) Using Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (本明細書では合わせて「Harlow及びLane」と呼ぶ) 、Beaucageら編、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000年) ; Casarett及びDoull's Toxicology The Basic Science of Poisons, C. Klaassen編、第6版 (2001年) 、及びVaccines, S. P. Plotkin、及びW. Orenstein編、第3版 (1999年) 。

【0214】

一般的定義

「標準治療」(SOC)は、一般的に、又は臨床医が、あるタイプの患者、疾患、又は臨床状況の場合に従うべき特定の感染症の治療又は診断又は治療プロセスに現在認可されている標準治療を指す。慢性HBV感染等の幾つかの疾患では、SOCは、種々の抗ウイルス剤(ラミブジン(EPIVIR(登録商標))、アデホビル(HEPSERA(登録商標))、テノホビル(VIREAD(登録商標))、テルビブジン(TYZEKA(登録商標))、及びエンテカビル(BARACLUDE(登録商標))又はI型インターフェロン(例えば、ペグ化インターフェロン-1)を含む幾つかの異なる認可されている治療プロトコールのうちの1つを含んでいてもよい。HCV感染に関して、SOCは、C型肝炎ウイルスを治療するための現行の標準治療を指し、それは、インターフェロン(好ましくは、インターフェロン-2、及びより好ましくはペグ化インターフェロン-1)と抗ウイルス化合物であるリバビリンとの組み合わせを投与することから本質的になる。この組み合わせは、典型的には1日1回の投薬スケジュールで経口投与されるリバビリンの同時投与と共に、典型的にはインターフェロンを24週間(HCV遺伝子型2及び3)又は48週間(HCV遺伝子型1及び4)にわたって週1回皮下注射することにより投与される。最終的にHCVのSOCであるとみなすことができるHCV療法の新しいプロトコールには、現行の標準治療(ペグ化インターフェロン-1及びリバビリン)と、TELAPREVIR(商標)、Vertex/Johnson & Johnson/Mitsubishi社製のNS3プロテアーゼ阻害剤、又はBOCEPREVIR(商標)、Merck & Co., Inc.社製のNS3プロテアーゼ阻害剤として知られている2つのプロテアーゼ阻害剤のうちの1つとの組合せが含まれる。加えて、他の抗ウイルス剤が開発中であり、それらには、以下のものが含まれる:ペグ化インターフェロン-1及びリバビリンと組み合わせて使用される、Pharmasset社製のウリジンヌクレオチド類似体ポリメラーゼ阻害剤であるポリメラーゼ阻害剤PSI-7977、又はインターフェロンの非存在下で一緒に使用される、Pharmasset社製のグアニンヌクレオチド類似体ポリメラーゼ阻害剤であるPSI-7977及びPSI-938の組み合わせ。

【0215】

「ウイルス陰性」又は「完全寛解」は、本明細書では同義に使用することができ、HCV

10

20

30

40

50

Vの場合は、ウイルスが検出不能であることを含む、25IU/ml未満のHCV RNAと定義される。「完全応答者」は、完全寛解を達成した被験者である。HBVの場合、ウイルス陰性は、典型的には、PCRによる検出可能レベル未満又は2000IU/ml未満と定義される。

【0216】

HCVの「迅速なウイルス学的応答」(RVR)は、4週間のインターフェロン系療法後にウイルス陰性になると定義される。

HCVの「早期ウイルス学的応答」(EV R)は、インターフェロン系療法の12週目までにウイルス負荷が2log10を超えて低減されることと定義される。

【0217】

HCVの「完全EV R」(cEV R)は、インターフェロン系療法の12週目までにウイルス陰性になると定義される。

HCVの「治療終了時応答」(ETR)は、インターフェロン未使用被験者の場合、インターフェロン系療法の48週までにウイルス陰性になると、及び無効者(遺伝子型1の患者)の場合、72週までにウイルス陰性になると定義される。

【0218】

HCVの「持続性ウイルス学的著効」(SVR又はSVR24)は、ETR6か月後にウイルス陰性であることと定義される。

HCVの「未使用」又は「インターフェロン未使用」被験者(患者)は、以前にインターフェロン又はSOC(リバビリン及びインターフェロン)の治療を受けていない被験者である。

【0219】

「無応答者」は、SOCの12週までにウイルス負荷の少なくとも1log10の低減を達成することができないHCV感染被験者である。

「無効者」は、12週間にわたるインターフェロン系療法を受け、EV Rを達成しなかった被験者である。

【0220】

「部分的応答者」は、12週までに2log10を超えるウイルス負荷の低減を示すが、ウイルス陰性を決して達成しない患者と定義される。

「不良な応答者」は、12週までに1~2log10のウイルス負荷低減を示すが、ウイルス陰性を決して達成しない患者と定義される。

【0221】

「破綻」被験者又は「治療破綻」被験者は、治療中にウイルス陰性を達成するが、そのウイルス負荷が治療終了時(ETRエンドポイント)前に検出可能なレベルに戻る被験者である。

【0222】

「再発者」は、治療終了時(ETRエンドポイント)までにウイルス根絶(陰性)を達成するが、そのウイルス負荷が、24週間の経過観察中に検出可能なレベルに戻る被験者である。

【0223】

HBV患者の「セロコンバージョン」は、HBeAg及びHBsAgの喪失、並びにB型肝炎表面抗原(抗HBs抗体)に対する抗体及び/又はHBeAgに対する抗体の発生であるHBeAg/HBsAgセロコンバージョンを指す。臨床研究では、セロコンバージョン又は防御抗体(抗HBs抗体)レベルは、以下のように定義される:(a)ラジオイムノアッセイにより決定して10試料比単位(SRU、sample ratio unit)以上;(b)酵素イムノアッセイにより決定して陽性の結果;又は(c)10mIU/ml以上の抗体濃度の検出(10SRUは、10mIU/mlの抗体に相当する)。

【0224】

「ALT」は、肝損傷の十分に検証された指標であり、肝炎症の代理指標としての役割を果たす。先行大規模肝炎治験では、ALTレベルの低減及び/又は正常化(ALT正常

10

20

30

40

50

化)は、肝機能の改善及び連続生検により決定される肝線維症の低減と相関することが示されている。

【0225】

「免疫療法組成物」は、被験者に少なくとも1つの治療利益を達成するのに十分な免疫応答を誘発する組成物である。

「TARMOGEN(商標)」(GlobeImmune, Inc.社、ルーアビル、コロラド州)は、酵母系免疫療法剤の例であり、一般的に、1つ又は複数の異種性抗原を細胞外に(その表面に)、細胞内に(内部的に又はサイトゾル的に)、又は細胞外及び細胞内の両方に発現する酵母媒体を指す。TARMOGEN(商標)製品は、一般的に記述されている(例えば米国特許第5,830,463号明細書を参照)。ある酵母系免疫療法組成物並びにそれを製作する方法及び一般的に使用する方法は、例えば、米国特許第5,830,463号明細書、米国特許第7,083,787号明細書、米国特許第7,736,642号明細書、Stubbら、Nat. Med. 7巻:625~629頁(2001年)、Lurら、Cancer Research 64巻:5084~5088頁(2004年)、及びBernsteinら、Vaccine 2008年1月24日;26巻(4号):509~21頁にも詳細に記載されており、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0226】

本明細書で使用される場合、用語「類似体」は、別の化合物に構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる化学化合物を指す(1つの原子が異なる元素の原子に置換されているか、又は特定の官能基が存在するか、又は1つの官能基が別の官能基に置換されている等)。したがって、類似体は、機能及び外観は類似又は同等であるが、基準化合物とは異なる構造又は由来を有する化合物である。

20

【0227】

用語「置換された」、「置換誘導体」、及び「誘導体」は、化合物の記述に使用される場合、非置換化合物に結合されている少なくとも1つの水素が、異なる原子又は化学部分に置換されていることを意味する。

30

【0228】

誘導体は、親化合物と類似した物理的構造を有するが、誘導体は、親化合物とは異なる化学的及び/又は生物学的特性を有する場合がある。そのような特性には、これらに限定されないが、以下の特性が含まれる:親化合物の活性の増大若しくは減少、親化合物と比較して新しい活性、生物学的利用能の増強若しくは減少、効力の増強若しくは減少、in vitro及び/若しくはin vivoでの安定性の増強若しくは減少、並びに/又は吸収特性の増強若しくは減少。

【0229】

一般的に、用語「生物学的に活性」は、化合物が、in vivo(つまり、自然の生理的環境で)又はin vitro(つまり、実験室条件下)で測定又は観察して、細胞又は生物の代謝又は他のプロセスに影響を及ぼす少なくとも1つの検出可能な活性を有することを示す。

40

【0230】

本発明によると、本明細書における用語「抗原」の一般的な使用は、以下のものを指す:天然又は合成由来であるタンパク質の任意の部分(ペプチド、部分タンパク質、全長タンパク質)、細胞性組成物(全細胞、細胞溶解産物、又は破碎細胞)、生物(生物全体、溶解産物、又は破碎細胞)、又は糖質、又は他の分子、又はそれらの部分。抗原は、免疫系の要素(例えば、T細胞、抗体)が遭遇するのと同じ又は類似の抗原に対して抗原特異的免疫応答(例えば、体液性及び/又は細胞媒介性免疫応答)を誘発することができる。

【0231】

抗原は、单一エピトープほど小さな大きさでもよく、又はより大きくともよく、複数のエピトープを含んでいてもよい。そのため、抗原のサイズは、約5~12個アミノ酸(例えば、ペプチド)ほど小さな大きさであってもよく、多量体及び融合タンパク質、キメラ

50

タンパク質、全細胞、微生物全体、又はそれらの部分（例えば、全細胞の溶解産物又は微生物の抽出物）を含む全長タンパク質ほど大きなサイズであってもよい。加えて、抗原には、本発明の酵母媒体又は組成物に取り込ませることができる糖質が含まれ得る。幾つかの実施形態（つまり、抗原が、組換え核酸分子から酵母媒体により発現される場合）では、抗原は、細胞全体若しくは微生物全体以外の、タンパク質、融合タンパク質、キメラタンパク質、又はそれらの画分であってもよいことが理解されるであろう。

【0232】

免疫応答の刺激を参照する場合、用語「免疫原」は、用語「抗原」のサブセットであり、したがって幾つかの場合では、用語「抗原」と同義に使用することができる。免疫原は、本明細書で使用される場合、体液性及び／又は細胞媒介性免疫反応を誘発する（つまり、免疫原性である）抗原を記述し、したがって免疫原を個体に投与すると、個体の免疫系が遭遇するのと同じ又は類似した抗原に対する抗原特異的免疫応答が開始される。

10

【0233】

所与の抗原の「免疫原性ドメイン」は、動物に投与されると免疫原として作用する少なくとも1つのエピトープを含有する抗原の任意の部分、画分、又はエピトープ（例えば、ペプチド画分又はサブユニット又は抗体エピトープ又は他の立体構造エピトープ）であってもよい。例えば、単一タンパク質は、複数の異なる免疫原性ドメインを含有する場合がある。免疫原性ドメインは、体液性免疫応答の場合等のように、タンパク質内の直鎖配列である必要がない。

20

【0234】

エピトープは、本明細書では、免疫応答を誘発するのに十分な所与の抗原内の单一の免疫原性部位であると定義される。当業者であれば、T細胞エピトープは、B細胞エピトープとはサイズ及び組成が異なり、クラスI MHC経路により提示されるエピトープは、クラスII MHC経路により提示されるエピトープとは異なることを理解するであろう。エピトープは、直鎖配列エピトープ又は立体構造エピトープ（保存された結合領域）であってもよい。

20

【0235】

「個体」又は「被験者」又は「患者」という用語は、同義に使用することができ、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトである。哺乳動物には、これらに限定されないが、農場動物、スポーツ用動物、ペット、靈長類、マウス、及びラットが含まれる。

30

【0236】

本発明によると、用語「調節する」は、「制御する」と同義に使用することができ、一般的に、特定の活性の上方制御又は下方制御を指す。本明細書で使用される場合、用語「上方制御する」は、一般的に、以下のもののいずれかを記述するために使用することができる：特定の活性を誘発、開始、増加、増大、追加免疫、改善、増強、増幅、促進、又は提供すること。同様に、用語「下方制御する」は、一般的に、以下のもののいずれかを記述するために使用することができる：特定の活性を減少、低減、阻害、改善、縮小、軽減、阻止、又は予防すること。

40

【0237】

本発明によると、「異種性アミノ酸」は、指定のアミノ酸配列を隣接することが天然では見出されない（つまり、自然界、in vivoで見い出されない）、又は指定のアミノ酸配列の機能と関連しない、又は所与のアミノ酸配列が由来する生物の標準的コドン使用頻度を使用して、天然配列のそのようなヌクレオチドを翻訳した場合、指定のアミノ酸配列を遺伝子に生じるようにコードする天然核酸配列を隣接するヌクレオチドによりコードされることはないアミノ酸の配列である。

【0238】

本発明によると、本発明の酵母媒体について、異種性融合タンパク質を含む「異種性」タンパク質又は「異種性」抗原への言及は、タンパク質又は抗原が、酵母により天然に発現されるタンパク質又は抗原ではないことを意味するが、融合タンパク質は、酵母により

50

天然に発現される酵母配列又はタンパク質又はその部分を含んでいてもよい。

【0239】

本発明の1つの実施形態では、本明細書に記載のアミノ酸配列はいずれも、指定のアミノ酸配列のC末端及び/又はN末端の各々を隣接する少なくとも1個から、最大約20個の追加の異種性アミノ酸を用いて產生することができる。その結果生じるタンパク質又はポリペプチドは、指定のアミノ酸配列から「本質的になる」と呼ぶことができる。上記で考察したように、本発明によると、異種性アミノ酸は、指定のアミノ酸配列を隣接することが天然では見出されない(つまり、自然界、in vivoで見い出されない)、又は指定のアミノ酸配列の機能と関連しない、又は所与のアミノ酸配列が由来する生物の標準的コドン使用頻度を使用して、天然配列のそのようなヌクレオチドを翻訳した場合、指定のアミノ酸配列を遺伝子に生じるようにコードする天然核酸配列を隣接するヌクレオチドによりコードされることはないアミノ酸の配列である。同様に、語句「から本質的になる」は、本明細書で核酸配列に関して使用される場合、指定のアミノ酸配列をコードする核酸配列の5'末端及び/又は3'末端の各々で、少なくとも1個から、最大約60個もの追加の異種性ヌクレオチドにより隣接されていてもよい指定のアミノ酸配列をコードする核酸配列を指す。異種性ヌクレオチドは、それが天然遺伝子に生じるように指定のアミノ酸配列をコードする核酸配列を隣接することが天然には見出されないか(つまり、自然界、in vivoで見い出されない)、又は指定のアミノ酸配列を有するタンパク質に任意の追加の機能を付与するか若しくは指定のアミノ酸配列を有するタンパク質の機能を変更するタンパク質をコードしない。

10

20

30

40

【0240】

本発明によると、語句「選択的に結合する」は、本発明の抗体、抗原結合性断片、又は結合パートナーが、指定のタンパク質に優先的に結合する能力を指す。より詳しくは、語句「選択的に結合する」は、あるタンパク質が別のタンパク質に特異的結合することを指し(例えば、抗原に対する抗体、その断片、又は結合パートナー)、結合のレベルは、任意の標準的アッセイ(例えば、イムノアッセイ)により測定して、アッセイのバックグラウンド対照よりも統計的に有意に高い。例えば、イムノアッセイを実施する場合、対照は、典型的には抗体又は抗原結合性断片のみを含有する(つまり抗原の非存在下で)反応ウエル/チューブを含み、抗原の非存在下での抗体又はその抗原結合性断片による反応の量(例えば、ウエルに対する非特異的結合)は、バックグラウンドであるとみなされる。結合は、酵素イムノアッセイ(例えば、ELISA)、免疫プロットアッセイ等を含む、当技術分野で標準的な様々な方法を使用して測定することができる。.

本発明における単離されたタンパク質又はポリペプチドへの言及は、全長タンパク質、融合タンパク質、又はそのようなタンパク質の任意の断片、ドメイン、立体構造エピトープ、又は相同体を含む。より詳しくは、単離されたタンパク質は、本発明によると、その天然環境(つまり、ヒトによる操作を受けていない環境)から取り出されたタンパク質(ポリペプチド又はペプチドを含む)であり、例えば、精製されたタンパク質、部分的に精製されたタンパク質、組換え的に產生されたタンパク質、及び合成的に生成されたタンパク質を含むことができる。そのため、「単離された」は、タンパク質が精製されている程度を反映しない。好ましくは、本発明の単離されたタンパク質は、組換え的に產生される。本発明によると、用語「修飾」及び「突然変異」は、特に本明細書に記載のタンパク質又はその部分のアミノ酸配列(又は核酸配列)の修飾/突然変異に関して、同義に使用することができる。

【0241】

本明細書で使用される場合、用語「相同体」は、天然タンパク質又はペプチドがわずかに修飾されていることにより、天然タンパク質又はペプチド(つまり、「原型」又は「野生型」タンパク質)とは異なるが、天然型の基本的タンパク質及び側鎖組織を維持するタンパク質又はペプチドを参照するために使用される。そのような変化には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる:欠失(例えば、タンパク質又はペプチドの短縮型)、挿入、及び/又は置換を含む1つ又は少数のアミノ酸側鎖の変化;1つ又は少数の原子

50

の立体化学の変化；及び／又はこれらに限定されないが、メチル化、グリコシル化、リン酸化、アセチル化、ミリストイル化、プレニル化、パルミタート化(palmitation)、アミド化、及び／又はグリコシルホスファチジルイノシトールの付加を含む軽微な誘導体化。相同体は、天然タンパク質又はペプチドと比較して、増強された、低減された、又は実質的に同様な特性のいずれを有していてもよい。相同体は、タンパク質のアゴニスト又はタンパク質のアンタゴニストを含むことができる。相同体は、これらに限定されないが、単離された天然タンパク質に対する直接的修飾、直接タンパク質合成、又は例えば古典的又は組換えDNA技術を使用して、タンパク質をコードする核酸配列を修飾して、無作為若しくは標的突然変異誘発を達成することを含む、タンパク質産生に関する技術分野で公知の技術を使用して產生することができる。

10

【0242】

本明細書に記載の任意のタンパク質又は免疫原性ドメインを含む所与のタンパク質の相同体は、基準タンパク質のアミノ酸配列に対して、少なくとも約45%、又は少なくとも約50%、又は少なくとも約55%、又は少なくとも約60%、又は少なくとも約65%、又は少なくとも約70%、又は少なくとも約75%、又は少なくとも約80%、又は少なくとも約85%、又は少なくとも約90%、又は少なくとも約95%の同一性、又は少なくとも約95%の同一性、又は少なくとも約96%の同一性、又は少なくとも約97%の同一性、又は少なくとも約98%の同一性、又は少なくとも約99%の同一性(又は45%～99%の整数きざみの任意の同一性パーセント)であるアミノ酸配列を含んでいてもよく、このようなアミノ酸配列から本質的になっていてもよく、又はこのようなアミノ酸配列からなっていてもよい。1つの実施形態では、相同体は、基準タンパク質の天然アミノ酸配列に対して、100%未満の同一性、約99%未満の同一性、約98%未満の同一性、約97%未満の同一性、約96%未満の同一性、約95%未満の同一性等、約70%未満まで1%きざみの同一性のアミノ酸配列を含むか、このようなアミノ酸配列から本質的になるか、又はこのようなアミノ酸配列からなる。

20

【0243】

本明細書で使用される場合、別様の指示がない限り、パーセント(%)同一性に対する言及は、以下を使用して実施される相同性の評価を指す：(1)アミノ酸探索にはblastp及び核酸探索にはblastnを使用し、初期設定ではクエリー配列の低複雑性領域がフィルタリングされる標準的初期設定パラメータを用いたBLAST2.0 Basic BLAST相同性検索(Altschul, S. F., Madden, T. L., Schaffer, A. A., Zhang, J., Zhang, Z., Miller, W.及びLipman, D. J. (1997年)「Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs.」Nucleic Acids Res. 25巻: 3389～3402頁に記載、この文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)；(2)BLAST2アラインメント(下記に記載のパラメータを使用)；(3)及び／又は標準的初期設定パラメータを用いたPSI-BLAST(位置特異的反復BLAST)。BLAST2.0 Basic BLASTとBLAST2との間には標準パラメータに幾つかの違いがあるため、BLAST2プログラムを使用すると2つの特定の配列が有意な相同性を有すると認識される場合でも、これら配列の一方をクエリー配列として使用しBLAST2.0 Basic BLASTで探索を実施すると、第2の配列が最高一致の中に特定されない場合があることが留意される。加えて、PSI-BLASTは、自動化された使いやすい形態の「プロファイル」探索を提供し、配列相同体を探索する高感度な方法である。このプログラムは、まずギャップ付きBLASTデータベース検索を行う。PSI-BLASTプログラムは、返ってきた任意の有意なアラインメントからの情報を使用して、位置特異的スコアマトリックスを構築し、それが、次のデータベース探索のクエリー配列に使用される。したがって、これらプログラムのいずれか1つを使用することにより同一性パーセントを決定することができるが理解されるべきである。

30

40

50

【0244】

2つの特定の配列は、Tatusova及びMadden、(1999年)、「BLAST2 sequences - a new tool for comparing protein and nucleotide sequences」、FEMS Microbiol Lett. 174巻: 247~250頁に記載のように、BLAST2配列を使用して互いにアラインすることができ、この文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。BLAST2配列アラインメントは、その結果生じるアラインメントにギャップ(欠失及び挿入)の導入を許容する2配列間のギャップ付きBLAST探索(BLAST2.0)を実施するために、BLAST2.0アルゴリズムを使用してblastp又はblastnで実施される。本明細書では明瞭性のために、BLAST2配列アラインメントは、以下の標準的初期設定パラメータを使用して実施される。

10

【0245】

blastnの場合、0 BLOSUM62マトリックスを使用:
 一致に対する報酬 = 1
 不一致に対するペナルティ = -2
 オープンギャップ(5)及び伸長ギャップ(2)ペナルティ
 gap x_dropout(50)期待値(10)ワードサイズ(11)フィルタ(オン)

20

blastpの場合、0 BLOSUM62マトリックスを使用:
 オープンギャップ(11)及び伸長ギャップ(1)ペナルティ
 gap x_dropout(50)期待値(10)ワードサイズ(3)フィルタ(オン)。

【0246】

単離された核酸分子は、その天然環境(つまり、ヒトによる操作を受けていない)から取り出された核酸分子であり、その天然環境とは、核酸分子が自然界において見出されるゲノム又は染色体である。そのため、「単離された」は、核酸分子が精製されている程度を必ずしも反映しないが、核酸分子が自然界において見出されるゲノム全体又は染色体全体を、分子が含んでいないことを示す。単離された核酸分子は、遺伝子を含んでいてもよい。遺伝子を含む単離された核酸分子は、そのような遺伝子を含む染色体の断片ではなく、むしろ遺伝子に関連するコード領域及び制御領域を含むが、同じ染色体に天然に見い出される追加の遺伝子を含まない。また、単離された核酸分子は、自然界において指定の核酸配列を通常は隣接しない追加の核酸(つまり、異種性配列)により隣接された(つまり、配列の5'末端及び/又は3'末端に)指定の核酸配列を含むことができる。単離された核酸分子は、DNA、RNA(例えば、mRNA)、又はDNA若しくはRNAのいずれかの誘導体(例えば、cDNA)を含むことができる。語句「核酸分子」は、主に物理的な核酸分子を指し、語句「核酸配列」は、主に核酸分子のヌクレオチドの配列を指すが、2つの語句は、特にタンパク質又はタンパク質のドメインをコードすることができる核酸分子又は核酸配列に関して、同義に使用することができる。

30

【0247】

組換え核酸分子は、形質移入される細胞における核酸分子の発現を効果的に制御することができる任意の転写調節配列の少なくとも1つに作用可能に結合された、本明細書に記載されている任意の1つ又は複数のタンパク質をコードする任意の核酸配列の少なくとも1つを含むことができる分子である。語句「核酸分子」は、主に物理的な核酸分子を指し、語句「核酸配列」は、主に核酸分子のヌクレオチドの配列を指すが、2つの語句は、特にタンパク質をコードすることができる核酸分子又は核酸配列に関して、同義に使用することができる。加えて、語句「組換え分子」は、主に転写調節配列に作用可能に結合された核酸分子を指すが、動物に投与される「核酸分子」という語句と同義に使用することができる。

40

【0248】

組換え核酸分子は、組換えベクターを含み、組換えベクターは、任意の核酸配列、典型

50

的には異種性配列であり、本発明の融合タンパク質をコードする単離された核酸分子に作用可能に結合されており、融合タンパク質の組換え体産生を可能にすことができ、本発明により核酸分子を宿主細胞に送達することができる。そのようなベクターは、ベクターに挿入される単離される核酸分子に隣接していることが天然には見出されない核酸配列を含有することができる。ベクターは、RNA又はDNAのいずれであってもよく、原核生物性又は真核生物性のいずれであってもよく、本発明では好ましくはウイルス又はプラスミドである。組換えベクターは、クローニング、配列決定、及び/又はそうでなければ核酸分子の操作に使用することができ、そのような分子の送達に使用することができる（例えば、DNA組成物又はウイルスベクターに基づく組成物の場合のように）。組換えベクターは、好ましくは核酸分子の発現に使用され、発現ベクターと呼ばれる場合もある。好ましい組換えベクターは、形質移入された宿主細胞で発現させることができある。

10

【0249】

本発明の組換え分子では、核酸分子は、転写調節配列、翻訳調節配列、複製開始点、及び宿主細胞と適合し、本発明の核酸分子の発現を制御する他の調節配列等の制御配列を含有する発現ベクターに作用可能に結合されている。特に、本発明の組換え分子には、1つ又は複数の発現調節配列に作用可能に結合されている核酸分子が含まれる。語句「作用可能に結合された」は、宿主細胞に形質移入されると（つまり、形質転換、形質導入、又は形質移入されると）分子が発現されるように、核酸分子を発現調節配列に結合させることを指す。

20

【0250】

本発明によると、用語「形質移入」は、外来性核酸分子（つまり、組換え核酸分子）を、細胞に挿入することができる任意の方法を指すために使用される。用語「形質転換」は、そのような用語が、藻類、細菌、及び酵母等の微生物細胞に核酸分子を導入することを指すために使用される場合、用語「形質移入」と同義に使用することができる。微生物系では、用語「形質転換」は、微生物による外来性核酸の取り込みによる遺伝的変化を記述するために使用され、用語「形質移入」と本質的に同義である。したがって、形質移入技術には、これらに限定されないが、形質転換、細胞の化学的処理、粒子衝突、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、リポフェクション、吸着、感染、及びプロトプラスト融合が含まれる。

30

【0251】

以下の実験結果は、例示のために提供されており、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

実施例

実施例 1

以下の例では、インターフェロン/リバビリン療法と組み合わせたG I - 5005免疫療法により治療した被験者の第2相試験の持続性ウイルス学的著効（S V R）エンドポイント分析を説明する。

【0252】

G I - 5005は、高レベルのH C V N S 3及びコア抗原を発現する、熱死滅化全サッカロマイセス・セレビシエである。G I - 5005において発現される融合タンパク質をコードする核酸配列は、本明細書では配列番号2により表される。G I - 5005は、特にH C V 感染肝細胞の免疫媒介性除去により、H C Vの免疫除去率を向上させる目的で、抗原特異的宿主C D 4及びC D 8 T細胞応答を誘発するように設計されている。G I - 5005 - 02第2相試験では、遺伝子型1慢性H C V感染症を有する被験者におけるG I - 5005 + ペグ - I F N / リバビリン（S O C）の効力及び安全性を評価する。

40

【0253】

図1は、S O C（3剤療法）と組み合わせたG I - 5005（G I - 5005 - 02）の第2相試験の概略的な設計を示す。以前にインターフェロン（I F N）又はペグインターフェロン（p e g I F N）に基づく療法に対して治療未使用又は無効者であった慢性H C V感染症を有する遺伝子型1被験者を対象とした（以前の無応答者及び再発者は除外し

50

た）。患者（合計140人が参加）を、1:1に無作為化し、この非盲検治験では、患者の以前の治療経過中のウイルス学的応答により階層化した。集団1では、G I - 5 0 0 5を、まず、12週間にわたる40YU（1YU=10,000,000個の酵母）のG I - 5 0 0 5の週5回その後は月2回の皮下（S C）投与で構成される導入単独療法として投与し（患者の4箇所の別個部位に10YU用量として投与した）、その後、月1回の40YUのG I - 5 0 0 5用量+ペグ化インターフェロン（p e g I F N）及びリバビリンで構成される3剤療法を投与した（3剤療法治療期間は、未使用患者には48週間であり、以前の無効者には72週間である）。集団2の患者は、S O C単独による治療（G I - 5 0 0 5を用いずに）と同じ期間にわたって受容し（未使用の場合は48週間又は以前の無効者の場合は72週間）、先行G I - 5 0 0 5単独療法を受容しなかった。

10

【0254】

PEGASYS（登録商標）、即ちペグ化インターフェロン - 2 aは、組換え - 2 aインターフェロン（近似分子量 [MW] 20,000ダルトン）と、單一分岐b i s - モノメトキシポリエチレングリコール（P E G）鎖（近似MW 40,000ダルトン）との共有結合による結合体である。P E G部分は、リジンとの安定したアミド結合により、単一部位でインターフェロン - 2 a部分に結合されている。ペグ化インターフェロン - 2 aは、60,000ダルトンの近似分子量を有する。インターフェロン - 2 aは、クローニングされたヒト白血球インターフェロン遺伝子が大腸菌に挿入され、大腸菌で発現される組換えD N A技術を使用して產生する。

20

【0255】

リバビリンの化学名は、1-(ベータ)-D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドである。リバビリンの実験式は、C₈H₁₂N₄O₅であり、分子量は、244.2である。リバビリンは、白色から白色に近い粉末である。リバビリンは、十分に水溶性であり、無水アルコールにわずかに可溶性である。リバビリンは、合成ヌクレオシド類似体である。リバビリン及びインターフェロン製品の組み合わせがC型肝炎ウイルスに対するその効果を発揮する機序は、完全には確立されていない。

30

【0256】

リバビリン及びインターフェロン（ペグ化I F N - 2 a）を、以下の推奨投薬情報に従って投与した。慢性C型肝炎用にリバビリンと組み合わせて使用される場合のインターフェロンの推奨用量は、週1回180μg（1.0mLバイアル又は0.5mL事前充填注射器）である。リバビリンの1日用量は、2つの分割用量で経口投与される1000mg（被験者<75kg）～1200mg（被験者>75kg）である。用量は、投薬計画の基線体重及び耐容性に応じて、患者毎に個別化されるべきである。

【0257】

研究は、合衆国、インド、及び欧洲の40施設で実施した。合計登録患者の74%は、以前のインターフェロン系療法に未使用であり（本明細書では、「インターフェロン未使用」又は単に「未使用」個体と呼ばれる）、26%は、以前の治療が失敗していた（本明細書では「無効者」と呼ばれる）。

30

【0258】

集団1の患者は全て、G I - 5 0 0 5の3剤療法を終了し、集団2の患者は全て、S O C療法を終了し、未使用及び無効患者は全て、24週間の治療後経過観察を終了した（つまり、患者は全て、S V Rエンドポイントに到達した）。E T R *、S V R **、及びA L T正常化 ***は、下記の表1に説明されている。

40

【0259】

【表5】

表1

エンドポイント	3剤	SOC	p 値(ITT) [#]
ETR*全個体(n _t =68, n _{soc} =65)	63%	45%	0.024 ¹
ETR 未使用(n _t =50, n _{soc} =46)	74%	59%	0.085 ¹
ETR NRs(n _t =18, n _{soc} =19)	33%	11%	0.099 ¹
SVR**全個体(n _t =68, n _{soc} =65)	47%	35%	0.117 ¹
SVR 未使用(n _t =50, n _{soc} =46)	58%	48%	0.214 ¹
再発者(n _t =36, n _{soc} =26)打ち切り欠落	19%	15%	ND
治療時破綻(n _t =36, n _{soc} =28)	8%	11%	ND
SVR 未使用 IL28 T/T(n _t =5, n _{soc} =5)	60%	0%	0.166
SVR NRs(n _t =18, n _{soc} =19)	17%	5%	0.214 ¹
EoT で ALT 正常化***全個体(n _t =61, n _{soc} =44)	61%	36%	0.018 ²

*ETR=治療終了時のPCRによりHCV RNA陰性の患者の%、**SVR=療法を終了した24週後にHCV RNAが25IU/mL未満である%、***ALTが、基線(集団1の場合は導入期間の1日目、及び集団2の場合はSOCの1日目)ではULNより大きく、少なくとも連続した2回の来院時にはULNより小さい患者の%、#ITTのフィッシャーの片側解析¹又は両側解析²は、少なくとも1用量の3剤療法又はSOCを受容した全て患者を含む。

10

20

30

40

結果は、3剤療法(SOC+G I - 5 0 0 5)が、十分に許容性であったことを示し、著しい新たな毒性、関連重篤有害事象、又は貧血若しくは好中球減少症用の増殖因子使用は観察されず、各群の有害事象によるSOC中断の相当数は、3剤療法=9/68(13.2%)及びSOC=8/65(12.3%)であった。ETRでは、SOC単独と比較して、治療終了時応答(ETR)の統計的に有意な(p<0.05)改善が、3剤療法を受容した全患者の群で観察された(3剤療法 43/68[63%]対SOC 28/65[45%])。SOC単独を受容した全患者の35%(23/65)と比較して、3剤療法を受容した全患者の47%(32/68)がSVRを達成した。図5も参照されたい。

【0260】

群として、図2及び5に示されているように、3剤療法を受容した未使用患者は、SOC単独を受容した未使用患者よりもETRが改善される傾向を示し(3剤療法 37/50[74%]対SOC 27/46[59%])、この研究では、3剤療法の12%の優位性が示された。SOC単独を受容した未使用患者の48%(22/46)と比較して、3剤療法を受容した未使用患者の58%(29/50)がSVRを達成した。SVRは、3剤療法を受容したIL-28B C/C亜群、及び特にIL28B T/T亜群の両方で生じた(SOC単独を受容したIL28B T/T亜群では、SVRは生じなかった)。

【0261】

図5に示されているように、治療終了時応答(ETR)が改善される傾向(3剤療法 6/18[33%]対SOC 2/19[11%])及びSVR(3剤 3/18[17%]対SOC 1/19[5%])が、無効患者で観察された。各治療群の無効患者が少數であったため、これらの違いはいずれも統計的に有意ではなかった(表を参照)。無効者のSVRは、IL28B C/T被験者においてのみ生じた(3剤 3/11[28%]対SOC 1/12[8%])。

【0262】

50

要約すると、G I - 5 0 0 5 3剤療法は、S O C 単独と比較して、治療未使用及び無効者亜群だけでなく、全患者においてE T R 及びS V R の改善をもたらした（は、10 ~ 22 %の範囲）（表を参照）。

【0263】

解析結果は、図2、3、4、及び5に示されている。図2は、フィッシャーの正確確率検定（片側又は両側）により決定されたp値を含む、全患者（全体）、インターフェロン未使用患者（I F N 未使用）、及び以前にインターフェロン療法に対して無効であった患者（無効者）の第2相臨床試験における治療終了時（E T R ）応答のI T T（包括）解析を示す棒グラフであり、3剤療法（黒色バー）が、S O C 単独（薄色バー）と比較してE T R を改善したことを示す。

10

【0264】

図3は、S O C 単独と比べた、3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者の応答動態を示すグラフであり、3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者（四角）が、S O C 単独を受容したインターフェロン未使用被験者（菱形）よりも、S V R（持続性ウイルス学的著効）の10 %絶対的改善及びS V R の21 %相対的改善を示す。また、図3は、3剤療法を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した（R V R ）被験者の方が、S O C 単独を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した被験者よりも、多くの被験者がS V R の達成に至ったことを示す。

10

【0265】

図4は、S O C 単独と比べた、3剤療法を受容した無効被験者の応答動態を示すグラフであり、3剤療法を受容した無効被験者（四角）が、S O C 単独を受容した無効被験者（菱形）よりも、S V R（持続性ウイルス学的著効）の12 %絶対的改善を示した。

20

【0266】

図5は、全患者（全体）、インターフェロン未使用患者（I F N 未使用）、及び以前にインターフェロン療法に応答しなかった患者（無効者）の累積E T R 及びS V R データを示し、3剤療法が、S O C 単独と比較して、全ての群でE T R 及びS V R を改善したことを示す。

【0267】

要約すると、3剤療法は、S O C 単独と比較して、E T R 及びA L T 正常化（実施例3を参照）を有意に改善した。S O C 単独よりもS V R が10 %改善されたことが、治療終了の24週間後に未使用患者で観察され、S O C 単独よりもS V R が12 %改善されたことが、治療終了の24週間後に無効患者で観察された。これらのデータは、S O C と組み合わせたG I - 5 0 0 5 、並びに新規の組み合わせで使用されたG I - 5 0 0 5 （例えば、直接作用性抗ウイルス剤と共に）は、慢性H C V 感染症の非常に有効な治療であり、他の肝炎感染症（例えば、H B V ）の治療に有効であると予期されることを示す。

30

【0268】

実施例2

以下の例は、I L 2 8 B 遺伝子型が、個体及び/又は個体の特定の群がどのように免疫療法に応答するかに影響を及ぼすことを示し、また免疫療法が、感染症療法の応答を変更することができるることを示す。

40

【0269】

I L 2 8 B 遺伝子型（C / C、C / T、T / T）は、標準治療（S O C ; P e g I F N / リバビリン）及び急性H C V の自然除去に対する持続性ウイルス学的著効（S V R ）を予測した（G e ら、上記；及びT h o m a s ら、上記を参照）。G I - 5 0 0 5 は、自然H C V 除去に関するH C V 特異的T 細胞を生成するため、この例に記載されている実験では、未使用及び無効者遺伝子型1慢性H C V におけるG I - 5 0 0 5 + S O C に対する治療終了時応答（E T R ）及びS V R 応答に対するI L 2 8 B の影響を評価した。

【0270】

全患者のI L 2 8 B 遺伝子座を、患者のゲノムD N A からP C R 増幅し、双方向配列決定により遺伝子型を決定した。手短に言えば、ヒトI L 2 8 B 遺伝子上流のS N P (r s

50

1 2 9 7 9 8 6 0) を包含する領域を、末梢血単核細胞 (P B M C) から単離したゲノム DNA から P C R により、又は乾燥血斑から直接的にセミネステッド P C R により増幅した。試料には、試験前に無作為化された番号を割り当て、人員には知られなかった。 P C R プライマーは、以下の通りであった：センス： 5 ' - T A T G T C A G C G C C C A C A A T T C - 3 ' (配列番号 2 1) 、及びアンチセンス： 5 ' - G G C T C A G G G T C A A T C A C A G A - 3 ' (配列番号 2 2) 、及び： 5 ' - G G A A G G A G C A G T T G C G C T G C - 3 ' (配列番号 2 3) 。

【 0 2 7 1 】

ゲノム DNA (1 0 0 n g) を、 5 0 μ L の総容積中 0 . 2 m M の d N T P 、 1 \times 高 fidelity デリティー (H F) P C R 緩衝液 (1 . 5 m M M g C l 2 を含む、 N E B 社製) 、 0 . 4 μ M のセンス及びアンチセンスプライマー、並びに 1 単位の熱安定性ポリメラーゼ (P h u s i o n (商標) t a q 、 N E B 社製) で構成される P C R ミックスに添加した。 P C R は、タッチダウンプログラムを用いて以下のように実施した：セグメント i) 9 8 で 2 分間；セグメント i i) 2 0 サイクルの [9 8 で 1 0 秒間、その後 6 4 からのタッチダウンアニーリングを 3 0 秒間、その後 7 2 での伸長を 2 0 秒間] ；セグメント i i i) 1 5 サイクルの [9 8 で 1 0 秒間、 6 0 で 3 0 秒間、及び 7 2 で 2 0 秒間] 。

P C R 産物から余分なプライマー及び d N T P を除去し、 E x o S A P I T (G E h e a l t h c a r e 社製) を用いて 3 7 で 1 5 分間インキュベーションし、その後プライマー 5 ' - G G C T C A G G G T C A A T C A C A G A - 3 ' (配列番号 2 2) 及び 5 ' - G G A A G G A G C A G T T G C G C T G C - 3 ' (配列番号 2 3) を用いて、両方向的に配列決定して、予測 S N P 遺伝子座のヌクレオチドの同一性を決定した。

【 0 2 7 2 】

I L 2 8 B 遺伝子型は、表 2 ~ 4 に示されているように、集団 2 (S O C 単独) の無効者の C / C 群を除いて、両集団中で均衡していた。

【 0 2 7 3 】

【 表 6 】

表2

全被験者	C/C	C/T	T/T	合計
集団1-3剤療法	31%	57%	12%	68
集団2-SOCのみ	27%	57%	16%	63

10

20

30

40

【 0 2 7 4 】

【 表 7 】

表3

インターフェロン未使用被験者	C/C	C/T	T/T	合計
集団1-3剤療法	38%	52%	10%	50
集団2-SOCのみ	37%	52%	11%	46

【 0 2 7 5 】

【 表 8 】

表4

無効者	C/C	C/T	T/T	合計
集団1-3剤療法	11%	72%	17%	18
集団2-SOCのみ	0%	71%	29%	17

50

インターフェロン未使用患者のIL28B遺伝子型決定の結果は、表5及び6に示されている。

【0276】

【表9】

表5:インターフェロン未使用患者のETR48及びSVR24に対するIL28B対立遺伝子の影響

IL28B 遺伝子型	エンドポイント	3剤	SOC	△
全個体 {n _t =50, n _{soc} =46}	ETR	74%	59%	15%
	SVR24	58%	48%	10%
C/C {n _t =19 (38%), n _{soc} =17 (37%)}	ETR	84%	76%	8%
	SVR24	74%	65%	9%
C/T {n _t =26 (52%), n _{soc} =24 (52%)}	ETR	69%	54%	15%
	SVR24	46%	46%	0%
T/T {n _t =5 (10%), n _{soc} =5 (11%)}	ETR	60%	20%	40%
	SVR24	60%	0%	60%

【0277】

【表10】

表6:HCV除去及びSVR24の動態に対するIL28B対立遺伝子の影響(未使用)

IL28B 遺伝子型	最初のRNA陰性が1~29 日目(RVR)の場合のSVR		最初のRNA陰性が30~ 85日目(cEVR)の場合の SVR		最初のRNA陰性が86~ 337日目(遅延応答者) の場合のSVR	
	3剤	SOC	3剤	SOC	3剤	SOC
CC	10/10 (100%)	5/6 (83%)	4/7 (57%)	6/10 (60%)	0/0	0/0
CT	2/3 (67%)	1/2 (50%)	7/7 (100%)	8/11 (73%)	3/10 (30%)	2/5 (40%)
TT	0/0	0/1	1/2 (50%)	0/1	2/3 (67%)	0/0
全個体	12/13 (92%)	6/9 (67%)	12/16 (75%)	14/22 (64%)	5/13 (38%)	2/5 (40%)

図6は、SOC単独と比べた、3剤療法対を受容したインターフェロン未使用被験者におけるIL28B遺伝子型によるSVR率(全体と比較したC/C対C/T対T/T)を示す棒グラフである。図7は、3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者におけるIL28B遺伝子型によるウイルス学的応答(ETR及びSVR)(合計(全体)と比較したC/C対C/T対T/T)を、SOC単独と比較した棒グラフである。これらの結果は、IL28B T/T遺伝子型を有するG1-5005 3剤療法被験者が、SVRにおいて最も大きな利点を有したことを示す。

【0278】

図8は、IL28B C/C遺伝子型を有するインターフェロン未使用被験者の応答動態(3剤療法対SOC単独)を示すグラフであり、SOC単独を受容した被験者よりも、多くのIL28B C/C被験者がSVRを達成したことを示す(74%対65%)。また、図8は、3剤療法を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した(RVR)IL28B C/C被験者の方が、SOC単独を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した被験者よりも、多くの被験者がSVRの達成に至ったことを示す(83%対63%)。

10

20

30

40

50

【0279】

図9は、IL28B C/T遺伝子型を有するインターフェロン未使用被験者の応答動態（3剤療法対SOC単独）を示すグラフであり、3剤療法を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した（RVR）IL28B C/T被験者の方が、SOC単独を受容し、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成した被験者よりも、多くの被験者がSVRの達成に至ったことを示す（90%対69%）。また、図9は、3剤療法を受容したIL28B C/T被験者の方が、SOC単独を受容したIL28B C/T被験者よりも、多くが、ETRでウイルス陰性を達成し（69%対54%）、治療中後期に初めてウイルス陰性を達成した被験者は、治療後に再発する可能性がより高いと考えられることを示す。

10

【0280】

図10は、IL28B C/T遺伝子型を有するインターフェロン未使用被験者の応答動態（3剤療法対SOC単独）を示すグラフであり、3剤療法を受容したIL28B T/T被験者のかなりの割合がSVRを達成したが、SOC単独を受容したIL28B T/T被験者はSVRを達成しなかったことを示す（60%対0%）。また、図10は、同数の3剤療法IL28B T/T被験者及びSOC単独IL28B T/T被験者が、治療の最初の12週間にウイルス陰性を達成したが（RVR）、3剤療法を受容したものだけが、SVRの達成に至ったことを示す（50%対0%）。また、図10は、3剤療法を受容したIL28B T/T被験者が、治療の最初の12週間後もウイルス陰性の達成を持続したが、SOC単独を受容した追加のIL28B T/T被験者は、治療の最初の12週間後にウイルス陰性を達成しなかったことを示す。

20

【0281】

無効患者のIL28B遺伝子型決定の結果は、表7に示されている。

【0282】

【表11】

表7:無効患者のETR及びSVR24に対するIL28B対立遺伝子の影響

IL28B遺伝子型	エンドポイント	3剤	SOC	△
全個体 {n _t =18, n _{soc} =19}	ETR	33%	11%	22%
	SVR24	17%	5%	12%
C/C {n _t =2, n _{soc} =0}	SVR24	0%	0%	0%
C/T {n _t =13, n _{soc} =13}	SVR24	23%	8%	15%
T/T {n _t =3, n _{soc} =5}	SVR24	0%	0%	0%

30

全患者のIL28B遺伝子型決定の結果は、表8に示されている。

40

【0283】

【表12】

表8:全患者のSVR24に対するIL28B対立遺伝子の影響

IL28B 遺伝子型	エンドポイント	3剤	SOC	Δ
全個体 {n _t =68, n _{soc} =65}	ETR	63%	45%	18%
	SVR24	47%	35%	12%
C/C {n _t =21, n _{soc} =17}	SVR24	67%	65%	2%
C/T {n _t =39, n _{soc} =37}	SVR24	38%	32%	6%
T/T {n _t =8, n _{soc} =10}	SVR24	38%	0%	38%
IL28B 遺伝子型不明 {n _t =0, n _{soc} =1}	SVR24	0%	0%	0%

10

20

30

40

50

これら研究の結果は、薬理ゲノミクス解析が、療法の治験結果に対する価値のある洞察を提供することができることを示す。インターフェロン未使用患者において、3剤療法は、IL28B遺伝子型に関わらずETRを改善し、より多くのC/C及びC/T RVR、より多くのC/T及びT/T cEVR、並びにより多くのT/T遅延応答者をもたらした。SVRに対するG1-5005の効果は、最も不良な予後遺伝子型(TT)を有する患者において最も大きい。

【0284】

以前の無効者においては、3剤療法は、この患者群全体の転帰を改善し、それは、IL28B C/T遺伝子型患者で達成されたSVRの結果であった。この研究の無効者群は、インターフェロン療法に対する以前の部分応答者（この研究では、少なくとも12週までに210gを超えるウイルス低減を達成するが、24週間後に除去を示さない患者として定義された）、及び以前の不良応答者（この研究では、少なくとも療法の12週までに1~210gのウイルス低減を達成するが、24週間後に除去を示さない患者として定義された）のみで構成されるが、他の研究では「無効者」群に含まれていることがある無応答者、再発者、又は治療破綻患者は除外されていた。以前の再発者及び以前の治療破綻患者（一般的定義を参照）は、一般的に、他のタイプの無効者と比較して再治療に対する応答がより良好であると予期されるため、本研究の無効者は、特に治療が困難である慢性感染患者の亜集団であると考えられる。

【0285】

まとめると、IL28B遺伝子型決定は、G1-5005治療ワクチンが、不利なIL28Bタイプを有するものの療法応答を増大することを示し、HCV感染等の感染症を治療するためのSOCと免疫療法との組み合わせ、並びにそのような疾患を治療するための他のHCV阻害剤と共に免疫療法を使用することが支援される。

【0286】

C/Cは、IL28B遺伝子座にC/C遺伝子型を有する個体であり（下記により詳細に記載されている）、SOC療法に対する応答の予後が最も良好であると予測される（これら個体のおよそ78%が、SOCに応答してSVRを達成することになる）（Geら、上記）。加えて、C/C個体は、HCV感染を自然除去する可能性が最も高い（Thomassら、上記）。本発明者らは、今や、C/C個体がどのように免疫療法に応答するかを発見した。かなりの数のC/C個体が、治療初期（最初の12週間）に3剤療法に応答し、SOCを受容したC/C個体についても同じことが当てはまるが、3剤療法を受容し、RVR又はcEVRに達したC/C個体は、SOC単独を受容したC/C個体と比較してより高い割合が、治療終了時の完全寛解及びSVRの達成に至った。したがって、C/C

個体は、一般的に、3剤療法及びSOC単独の両方に対して同様の全体的動態で良好に応答するが、3剤療法は、ETR及びSVRエンドポイントまでに、かなりより多くのC/T患者に完全寛解をもたらした（図8を参照）。

【0287】

C/Tは、IL28B遺伝子座にヘテロ接合性C/T遺伝子型を有する個体であり（下記により詳細に記載されている）、SOC療法に対する応答の予後が中程度であると予測される（これら個体のおよそ37%が、SOC療法に応答してSVRを達成することになる）（Geら、上記）。本発明は、C/T個体の応答率が、免疫療法を使用することにより、著しく向上され得ることを示す根拠を提供する。より詳しくは、3剤療法及びSOC

C/Tインターフェロン未使用個体は両方とも、本明細書に記載の研究では同じSVR率を達成したが（図9を参照）、応答動態を検討すると（図9を参照）、C/Tの応答を向上させるために今や使用することができる免疫療法（3剤療法）に対する応答動態の特徴が明らかになる。具体的には、3剤療法及びSOC単独の両方において、C/Tは、完全寛解への遅発的時間経過を示し、最初の12週間後に、ウイルス陰性に達する個体数の増加を示した。しかしながら、SOC治療群は、療法を受けたC/T応答者を喪失したが（つまり、24～48週に）、3剤療法治療群は、この同じ期間中に療法を受けたC/Tの完全寛解を実質的に維持し、3剤療法を受けたC/Tの場合は良好なETRを達成した（図9を参照）。3剤療法群のC/Tが、SVRにおける完全寛解の合計割合を、SOC単独を受けたC/Tと同じ割合に移行させるのに十分なほどの再発を起こすのは、48週目に治療が終了した後（ETR）に過ぎなかった（特に、SOC群のC/Tも、治療後に応答者を喪失した）。24～48週間に最初のウイルス陰性を達成し、その後治療後に再発したC/T個体を検討すると、免疫療法に対するこれら個体の応答に対する更なる洞察がもたらされた。具体的には、図9を参照すると、3剤療法群では、個体が治療に際してウイルス陰性を達成するのが後期であるほど、個体は、治療後より早期に再発する。これらのデータは、C/Tが、療法（いずれのタイプでもよい）に対してより遅延して応答し、3剤療法を継続する間は、SOCとは対照的にウイルス陰性が維持されると考えられることを示す。更に、インターフェロン系療法に対する以前の無効者の中で、3剤療法は、SOC単独を受容した患者の8%のみと比較して、23%の患者にSVRをもたらした。

【0288】

本明細書に示された結果に基づき、本発明者らは、免疫療法を受容したC/T、特に3剤療法に対して遅延応答者である個体（例えば、3剤療法の12週間後に応答する個体）は、48週間の標準的治療終了時を超えて3剤療法を受容し続けるべきであると考える。3剤療法を延長及び/又は修正することにより、かなりより高い割合のC/T個体が、SVRで完全寛解を達成することになると想られる。更に、本明細書に示されたデータは、患者が療法に対して完全寛解を達成する確率を最適化するために、免疫療法に基づく投薬計画下の応答性について単独患者をモニターし、最初に応答した時期と遺伝子型とを組み合わせることに基づき治療を延長又は修正することにより、患者の療法を個別化することができることを示す。本発明の以前は、HCV及び他の感染症の治療に対するそのような個別化された手法又は治療応答性ガイド手法は、利用可能ではなかった。

【0289】

療法の転帰に対する免疫療法の効果は、最も不良な予後遺伝子型（T/T）を有する患者において最も大きかった。T/Tは、IL28B遺伝子座にT/T遺伝子型を有する個体であり（下記により詳細に記載されている）、SOC療法に対する応答の予後が不良であると予測される（これら個体のおよそ26%のみが、SOC療法に応答してSVRを達成することになる）（Geら、上記）。本発明は、T/T個体の応答率が、免疫療法を使用することにより、著しく向上され得ることを示す根拠を提供する。より詳しくは、T/T患者のETR及びSVR率は両方とも、SOC又は従来対照と比較して3剤療法の場合で著しくより大きく（図10を参照）、T/T患者の60%がETRを達成し、SVRに対する陰性を維持し、免疫療法は、この高リスク患者群に実質的な効果を示すことが示さ

10

20

30

40

50

れた。3剤療法は、12週前に又は12週後（遅延応答者）にウイルス陰性に達した患者にSVRをもたらしたが、SOC単独は、この研究ではSVRをもたらさなかった。3剤療法群のT/T患者は全て、24週までにウイルス陰性に達した。SOC単独の場合に従来報告されている26%という低いSVR率及びこの研究で報告されている0%と比較して、免疫療法は、この亜群の患者の転帰を不良から良好に変化させることができることを示した。したがって、他の抗ウイルス剤及びインターフェロンを含む場合があるSOC又は新しい投薬計画等の標準的投薬計画に免疫療法を単に追加することにより、陽性転帰を示す可能性がより高い治療を、T/T患者に施すことができる。加えて、本明細書に記載の結果は、この亜群の患者では、上述のC/T遺伝子型患者と同じように、T/T患者の幾人かは、療法の後期、SOCで陽性転帰の予測因子として使用される12週目EVRエンドポイント後に陰性を達成したことを示す。そのような患者は、延長された期間にわたって治療された場合（例えば、合計で48週間よりも長期）、標準SOCプロトコールが使用される患者と比較して、SVRに達する可能性が改善されると予期することができる。したがって、患者が療法に対して完全寛解を達成する確率を最適化するために、免疫療法に基づく投薬計画下の応答性についてT/T患者をモニターし、最初に応答する時期と遺伝子型とを組み合わせることに基づき治療を延長又は変更することにより、患者の療法を個別化できる。

10

【0290】

実施例3

以下の例は、SOCと組み合わせた免疫療法が、C型肝炎ウイルスに慢性感染した個体の肝機能を改善することを示す。

20

【0291】

「ALT」は、肝損傷の十分に検証された指標であり、肝炎症の代理指標としての役割を果たす。先行大規模肝炎治験では、ALTレベルの低減及び/又は正常化（ALT正常化）は、肝機能の改善及び連続生検により決定される肝線維症の低減と相關することが示されている。慢性HCV感染症の第2相臨床試験の患者を、ALTレベルについて調査した。治療終了時（全患者）及びSVR24（インターフェロン未使用被験者）のALT正常化の結果は、図11～13に示されている。

30

【0292】

図11は、3剤療法を受けたインターフェロン未使用及び無効者の群が、治療終了時に、SOC単独を受容した被験者と比較してALT正常化の改善を示したことを示す棒グラフである（61%対36%）。図12Aは、インターフェロン未使用（IFN未使用）被験者の治療終了時に（48週間）、3剤療法が、SOC単独を受容した被験者と比較してALT正常化の改善を示したことを示す図である（56%対28%）。図12Bは、無効被験者の治療終了時に（72週間）、3剤療法が、SOC単独を受容した被験者と比較してALT正常化の改善を示したことを示す図である（28%対7%）。図13は、治療後24週時に（SVR24）、3剤療法を受容したインターフェロン未使用被験者が、SOC単独を受容した被験者と比較してALT正常化の改善の持続を示したことを示す図である（42%対21%）。

40

【0293】

実施例4

以下の例には、IL28B T/T遺伝子型を有する被験者のHCV特異的T細胞応答に対する、SOCに免疫療法を追加することの効果が記載されている。

【0294】

末梢血単核細胞（PBMC）は、上記の実施例1～3に記載の臨床研究の患者から得た。HCV特異的T細胞活性化を、HCVペプチド抗原を用いてex vivoで刺激した末梢血単核細胞（PBMC）のインターフェロン-ELISPOTアッセイにより分析した。T細胞応答の強度、幅、及び特異性を、一群のペプチドを使用して評価した。

【0295】

より詳しくは、ELISPOT免疫解析の場合、この研究において患者から単離した末

50

梢血単核細胞（P B M C）を、アッセイするまで凍結保存した。被験者からの全ての時点を、同じ日に分析した（縦断的解析）。アッセイの時点で、P B M Cを解凍し、H C Vペプチドと共にex vivoでインキュベートした。ペプチドは、発現されたH C Vタンパク質の全域にわたる407個の重複するペプチド（15～20量体）の一群を含んでいた。ヒトC D 8 + T細胞応答の同系ペプチドであると特定された93個のペプチド（8～12量体）の第2の群も分析した。

【0296】

T細胞応答を、I F N 産生（T細胞活性化の特徴）により分析した。ホルボールミリステートアセテート（P M A）+イオノマイシンを、陽性対照として添加した。培地のみを6つの重複ウエル添加して、対照バックグラウンド値を生成し、100万個P B M C当たりのI F N 産生細胞（又は「スポット」）を計数した。コアは、各ペプチドプールから平均バックグラウンド値を減算することにより、またその所与のペプチドプールの基線値を減算することにより各時点でのペプチドプールスコアを修正することにより調整した。

10

【0297】

I L 2 8 B亜群及び全体（合計）により示された、インターフェロン未使用被験者の分類別細胞性免疫応答は、図15に示されている。急性感染したH C V被験者が、強度においてロバストであり、幅広いH C Vエピトープ認識を示すT細胞応答を生成することが以前に示されているため、「分類別免疫応答」は、幅、期間、及び強度の点でI F N T細胞応答を評価するために事前に指定されたアルゴリズムである（Rehermann及びChisari、Current Topics in Microbiology and Immunology（2000年）242巻：299～325頁；Lauerら、Gastroenterology（2004年）127巻：924～936頁；Lechnerら、Journal of Experimental Medicine（2000年）191巻：1499～1512頁）。

20

【0298】

被験者がE L I S p o tアッセイで応答者であるとみなされるためには、以下の厳格な基準を満たさなければならなかった。

1) 重複した（最適化されていない）ペプチドE L I S p o t：

1回の来院で15個以上のプールが25個を超えるスポットを示す；

又は1回の来院で少なくとも10個のプールが25個を超えるスポットを示し、複数の治療時測定で少なくとも2個のプールが陽性（>25）；

30

又は1回の来院で少なくとも5個のプールが25個を超えるスポットを示し、少なくとも1個のプールが150個を超えるスポットを示す。

【0299】

2) 非重複で個別の（最適化された）ペプチドE L I S p o t：

1回の来院で4個以上のプールが75個を超えるスポットを示す；

又は少なくとも2個のプールが75個を超えるスポットを示し、複数の治療時測定で少なくとも1個のプールが陽性（>75）；

40

又は少なくとも2個のプールが75個を超えるスポットを示し、少なくとも1個のプールが150個を超えるスポットを示す。

【0300】

I F N 応答を、導入単独療法（G I - 5 0 0 5治療被験者のみ）、3剤療法、又はS O Cによる様々な治療期間、及び治療後経過観察期間により評価した。

これらE L I S p o tアッセイの場合、合計76人の被験者を、I L 2 8 B遺伝子型の表示を用いて、以下のように分析した：

【0301】

【表13】

	C/C	C/T	T/T
3剤療法	14	18	6
SOC	15	19	4

上記で考察したように、ELISPOT結果の解析には、幅、期間、及び強度の点でINF-T細胞応答を評価するために確立されている事前に指定したパラメータを使用した。結果は、SOC単独を受容した被験者では、HCV特異的細胞性免疫応答は、他のIL28B亜群と比較して、IL28B-T/T被験者において17倍もより低かったことを示した(0.4対6.6 T細胞/106PBMC/ウェル)。3剤療法(GI-5005+SOC)を受容した被験者では、HCV特異的細胞性免疫応答は、他のIL28B亜群と比較して、IL28B-T/T被験者において最大5倍、より高かった(47.5対8.9 T細胞/106PBMC/ウェル)。更に、HCV特異的T細胞免疫応答は、SOC単独を受容したIL28B-T/T被験者と比較して、3剤療法を受容したIL28B-T/T被験者において、最大10倍増加した(47.5対4.5 T細胞/106PBMC/ウェル、図14を参照)。3剤療法IL28B-T/T被験者のHCV特異的免疫の改善は、上記の実施例2に記載のように、SOC単独で治療されたIL28B-T/T被験者と比較したSVRの改善(60%対0%)と相関を示した。

10

20

30

40

50

【0302】

分類別解析を使用すると、SOCと組み合わせたGI-5005は、SOCと比較して、IL28B-T/T未使用被験者に免疫応答の増強をもたらした(図15を参照)。SOCの0(5人のうち0人)と比較して、3剤療法集団の6人のT/T被験者のうちの4人(67%)がT細胞応答を示した(図15を参照)。加えて、SOCを受容した被験者と比較して、絶対的出現頻度が18%増加した細胞性免疫応答が、3剤療法を受容した全IL28B遺伝子型を横断する被験者において示された(47%対29%)。図16は、3剤療法集団中の1人のIL-28B-T/T被験者の重複する(最適化されていない)ペプチドプールに対する応答の代表的な例を示す。100万個PBMC(Y軸)当たりのINF-産生細胞の、複数時点における基線からの増加が、刺激に使用されたペプチドプール(X軸)に対してプロットされる。この図に示されているように、時間と共に、免疫応答は、強度に関して、及び細胞性免疫反応がそれに対して誘発されるHCVペプチド抗原に関しての両方で増加する。

【0303】

要約すると、INF-ELISPOTアッセイにより測定される、HCV特異的細胞性免疫のタイミング及び強度に関連する著しい違いが、異なるIL28B遺伝子型で認められた。GI-5005 3剤療法は、全てのIL28B亜群において、INF-ELISPOTアッセイにより測定されるHCV特異的細胞性免疫(C/C; 43%対33%、C/T; 44%対32%、T/T; 67%対0%)、並びに治療終了時ウイルス除去(C/C; 84%対76%、C/T; 69%対54%、T/T; 60%対20%)、並びにC/C群(74%対65%)及びT/T群(60%対0%)におけるSVRを改善した。GI-5005の最大の好ましい治療効果は、T/T群で観察された(ETR+40%及びSVR+60%)。SOC IL28B-T/T群で測定された低レベルのHCV特異的細胞性免疫応答は、不良な細胞性免疫が、これら患者における最も重要な障害であり、本明細書に記載されているように、抗ウイルス療法に対する病因及び応答の新しいモデルを指し示している可能性があることを示唆する。

【0304】

図17は、免疫媒介性肝クリアランスに対する酵母系免疫療法の効果の仮説モデルを示す。理論により束縛されないが、SOCのみが、HCVに慢性感染した被験者に投与される場合、SOCは、ウイルス複製を阻害するが、肝臓におけるHCV得特異的CD4+及

び C D 8 + T 細胞の数が少ないため、及び抑制的制御性 T 細胞 (T r e g) によりこれらエフェクター T 細胞が抑制されるため、肝クリアランスは不良である。対照的に、3 剤療法 (免疫療法及び S O C) が、慢性感染した被験者に投与される場合、肝臓中のエフェクター C D 4 + 及び C D 8 + T 細胞の数及び機能性は、増加 / 活性化される。加えて、酵母系免疫療法は、 T h 1 7 経路の誘導により T r e g の数及び機能性を低減させ、好ましい C D 4 / C D 8 効果を更に解放する。また、 T h 1 7 細胞は、 C D 8 + T 細胞の寿命を増加させる I L 2 1 を産生し、その全ては、効果的な肝クリアランス及びより高い S V R 率に寄与する。

【 0 3 0 5 】

これらの例は、 I L 2 8 B T / T 遺伝子型を有する 3 剤療法被験者が、 S V R 並びに I F N - E L I S p o t アッセイにおいて最大の利点を示したことを示し、免疫療法成分である G I - 5 0 0 5 が、これら被験者の T 細胞免疫の欠陥を補償していることを示す。 S O C I L 2 8 B T / T 被験者は、 S O C C / C 及び C / T 患者よりも顕著に不良なウイルス学的応答及び I F N - E L I S p o t 応答を示した。これは、これら患者の基本的欠陥が細胞性免疫応答のうちの 1 つであることを示している。 G I - 5 0 0 5 免疫及びウイルス学的応答と I L 2 8 B 状態とが関連することは、慢性 H C V の病因の代替的モデルを示唆し、このモデルでは、 H C V 特異的細胞性免疫の違いが、抗ウイルス療法に対する持続的応答の駆動に主要な役割を果たす。臨床免疫学的データ及びウイルス学的データが一致することは、この第 2 相臨床試験で観察された S V R 利点に対する更なる信頼性を提供する。

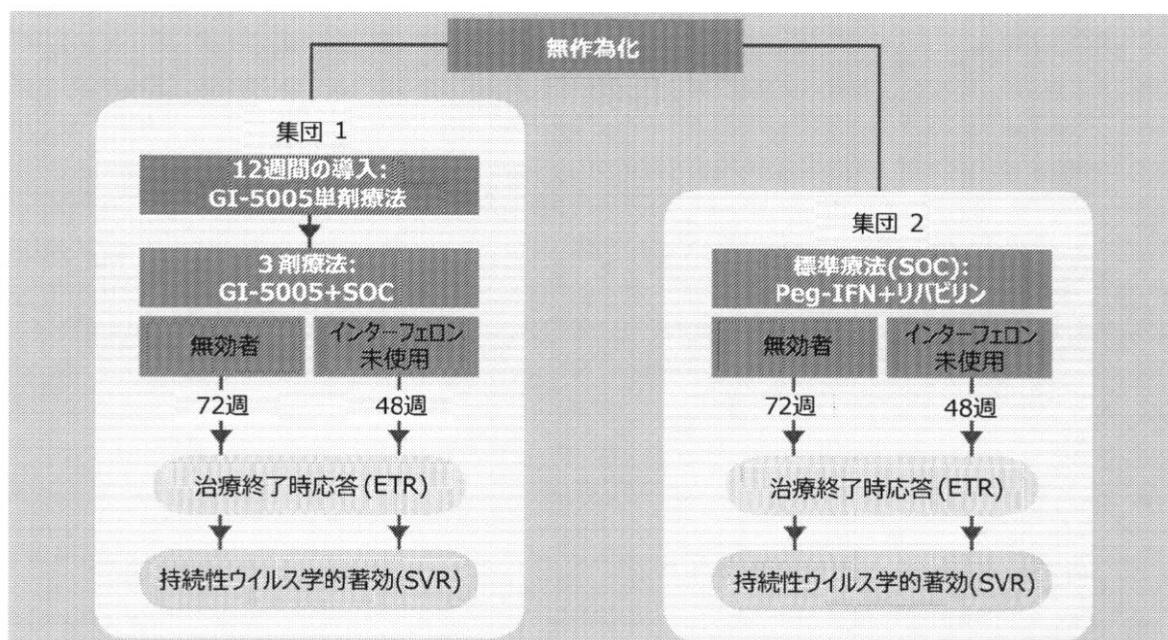
10

20

【 0 3 0 6 】

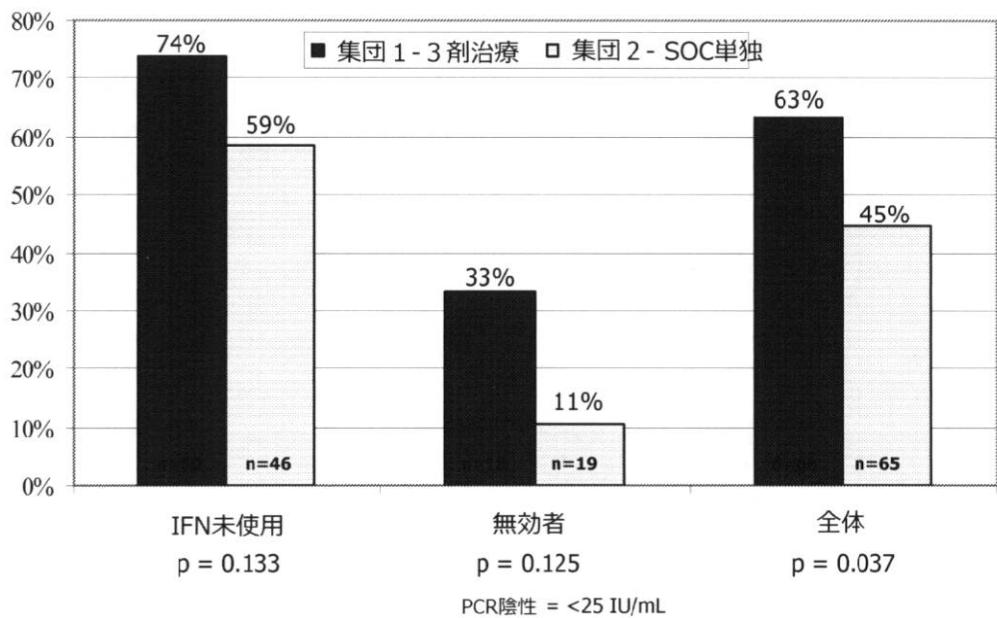
本発明の種々の実施形態が詳細に記述されているが、当業者であれば、それら実施形態の改変及び応用を起想することになることは明らかである。しかしながら、そのような改変及び応用は、以下の例示的な請求項に示されているような本発明の範囲内であることが、明確に理解されるべきである。

【 図 1 】

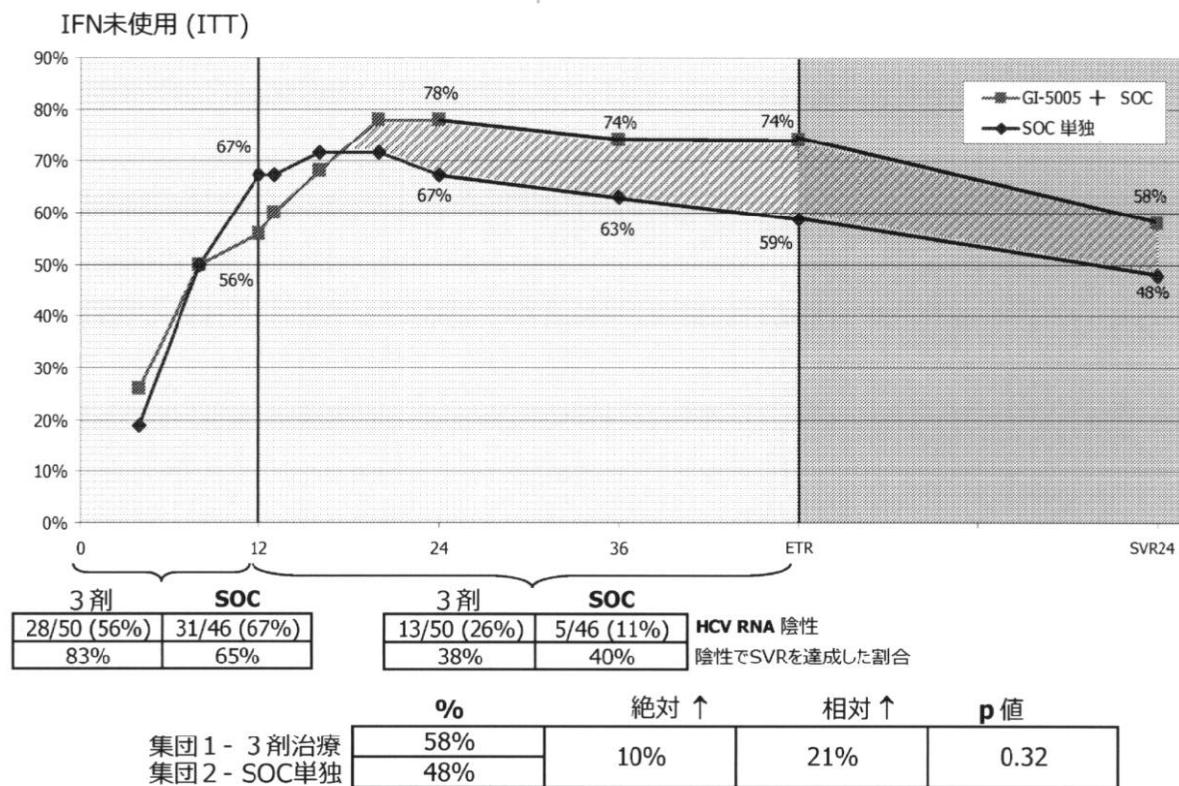


【図2】

ITT分析

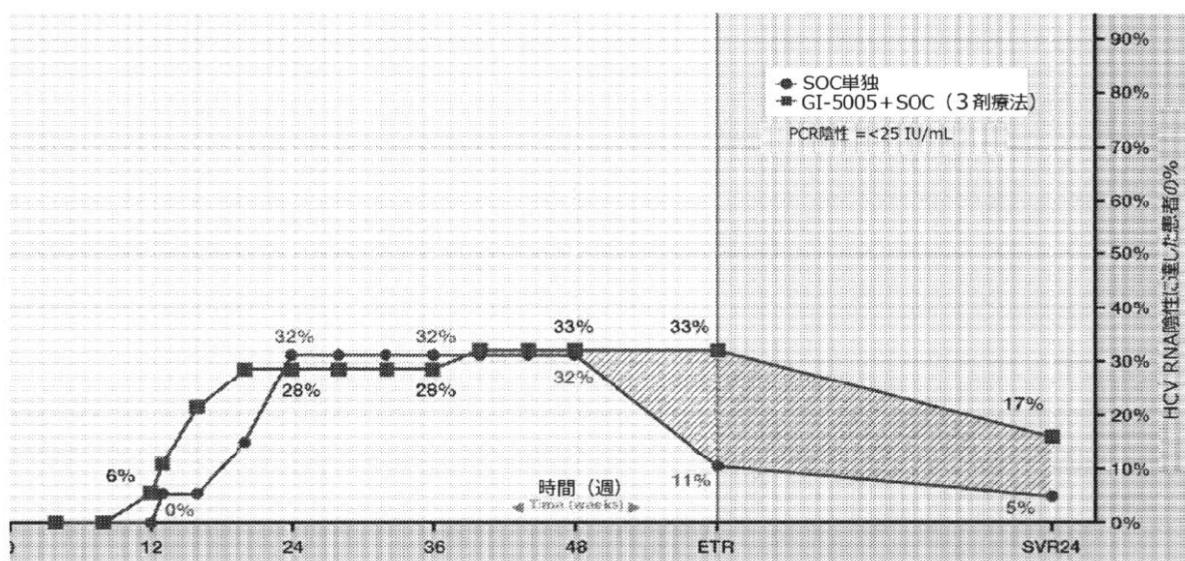


【図3】

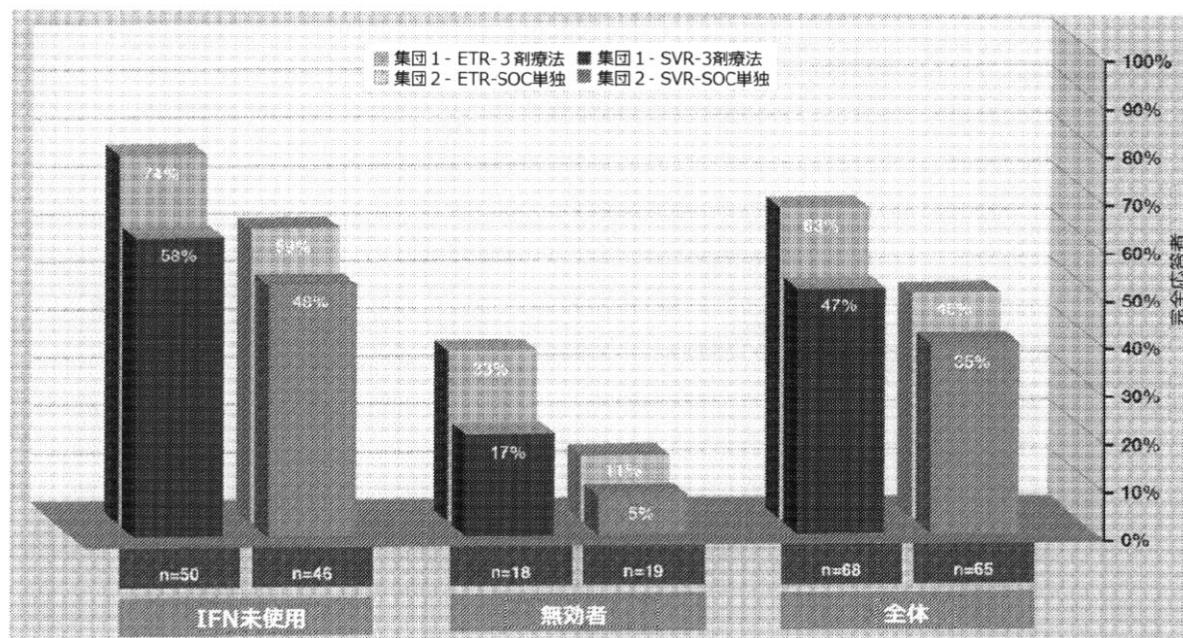


【図4】

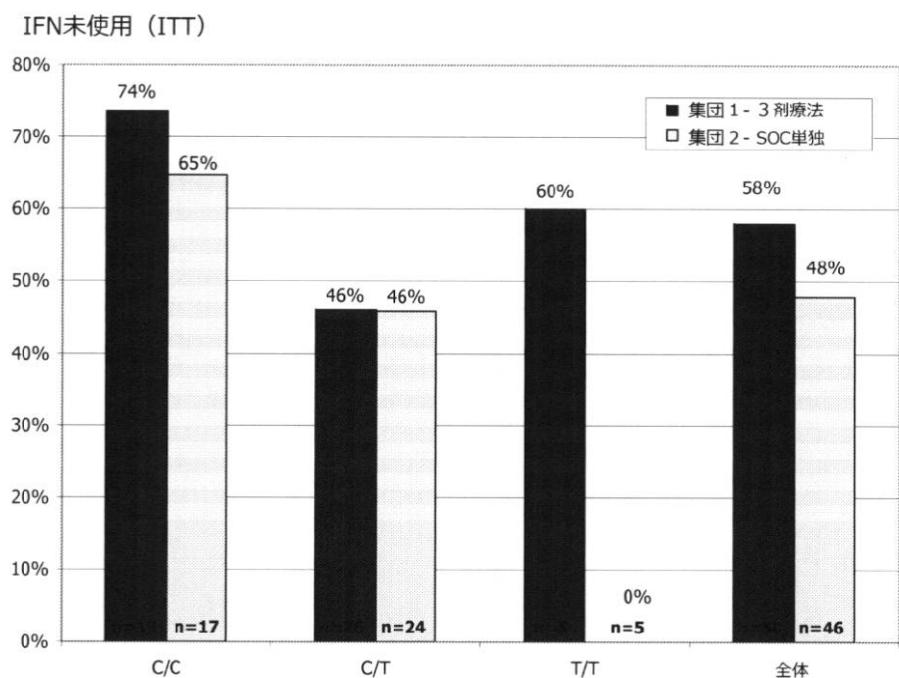
IFN無効者 (ITT)



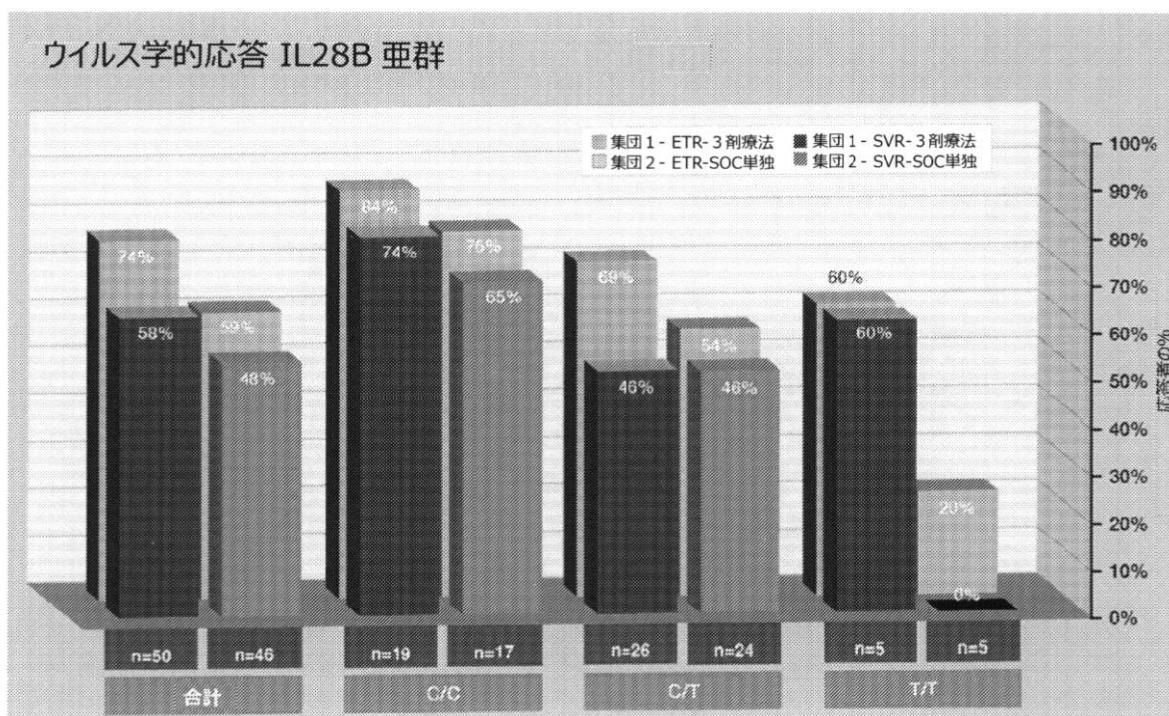
【図5】



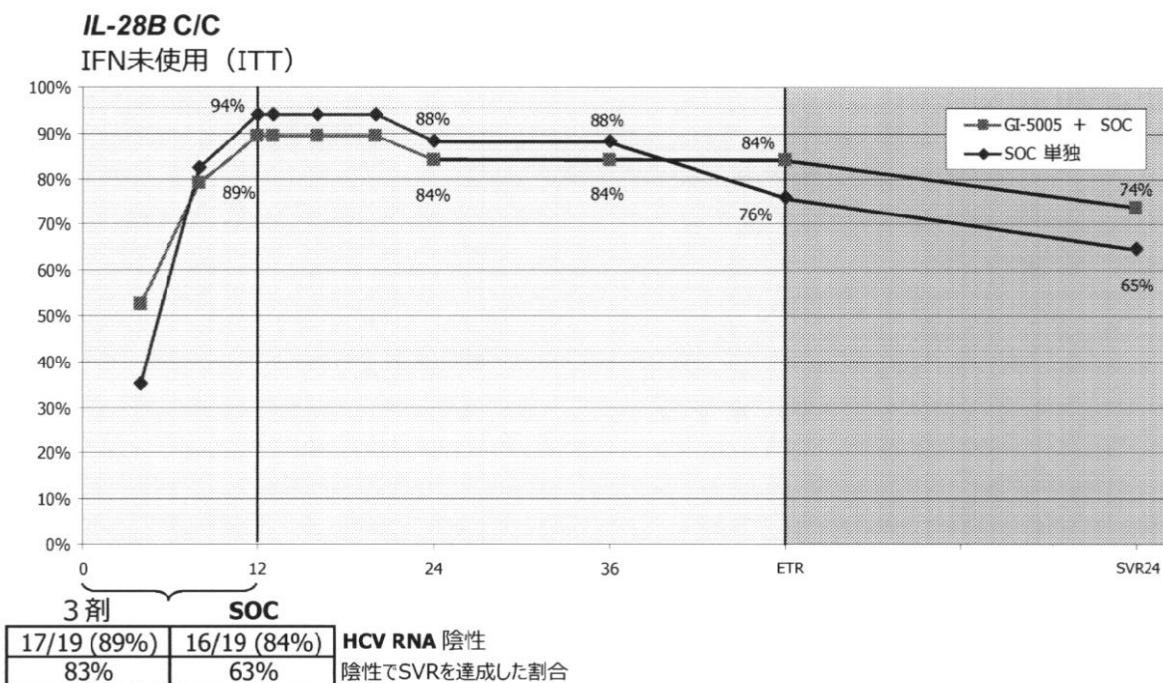
【図6】



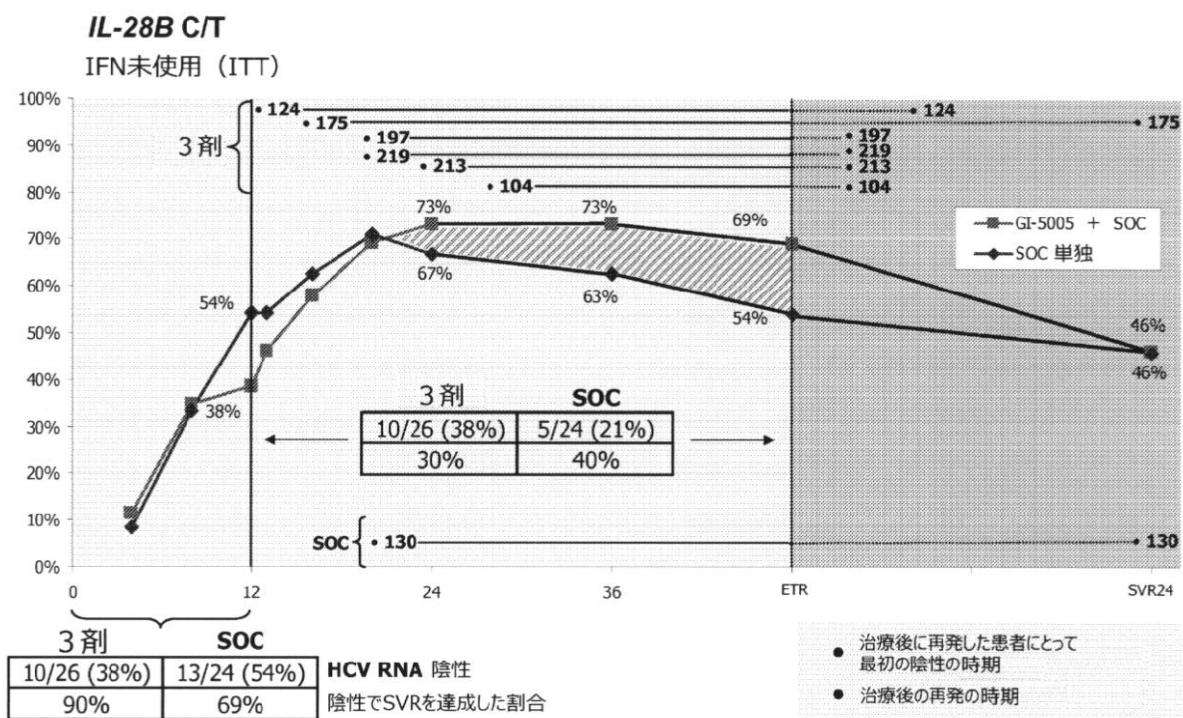
【図7】



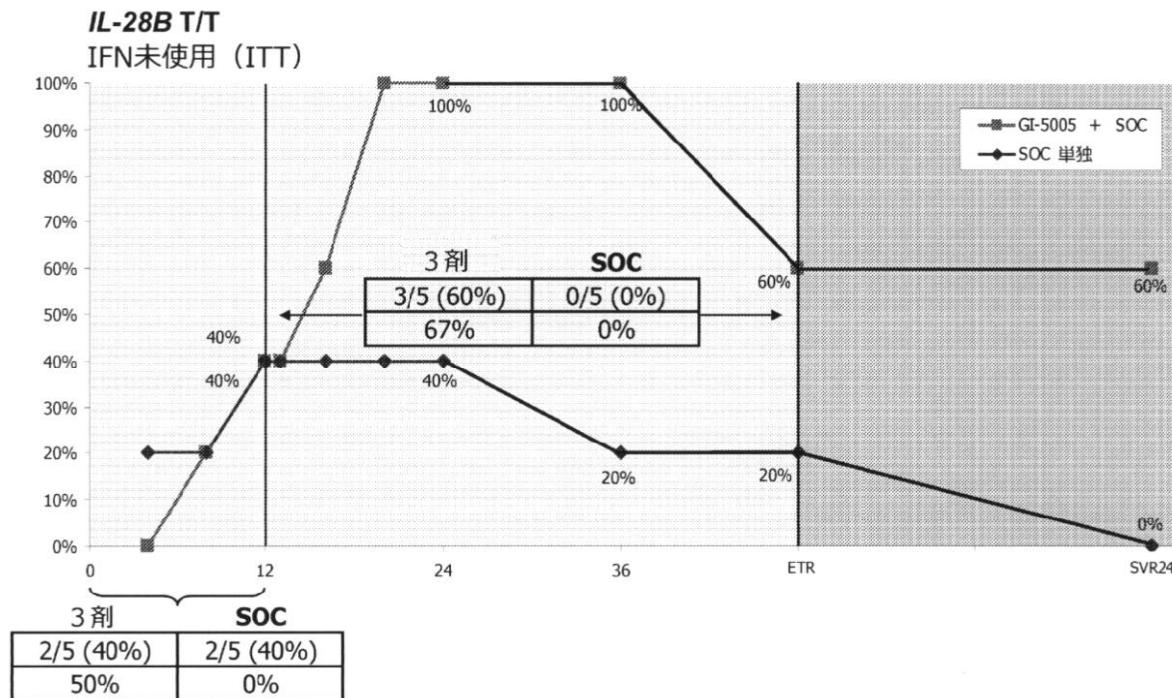
【図8】



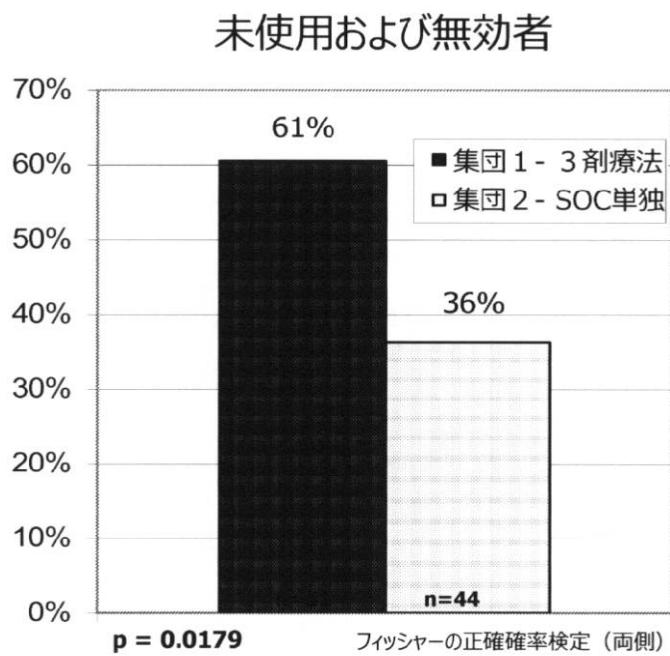
【図9】



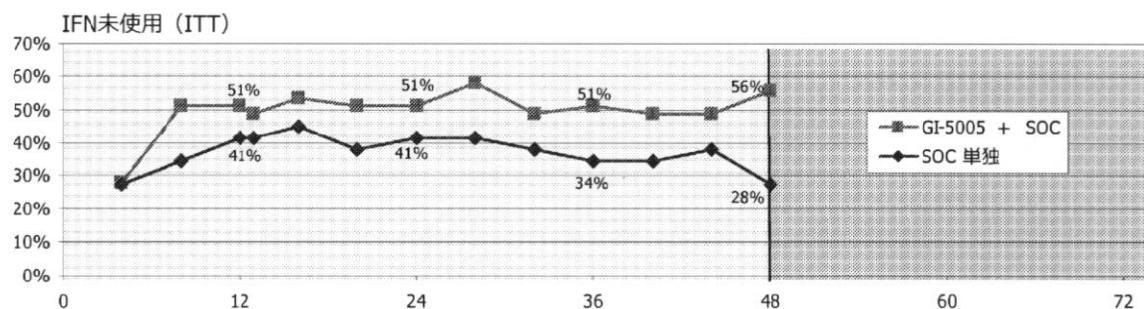
【図 10】



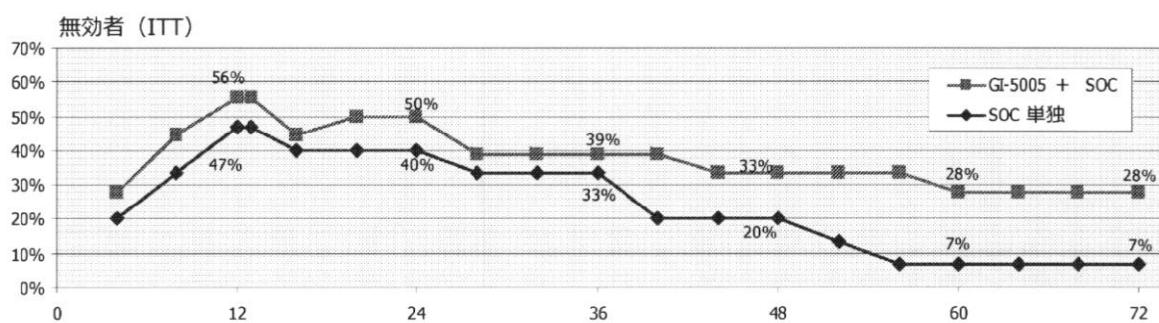
【図 11】



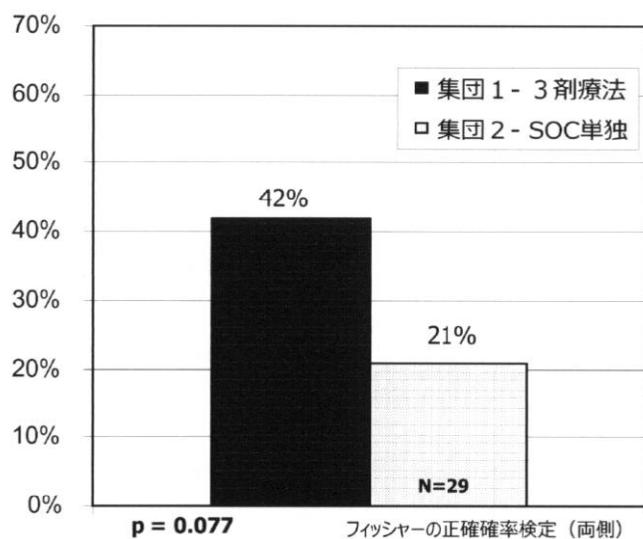
【図 1 2 A】



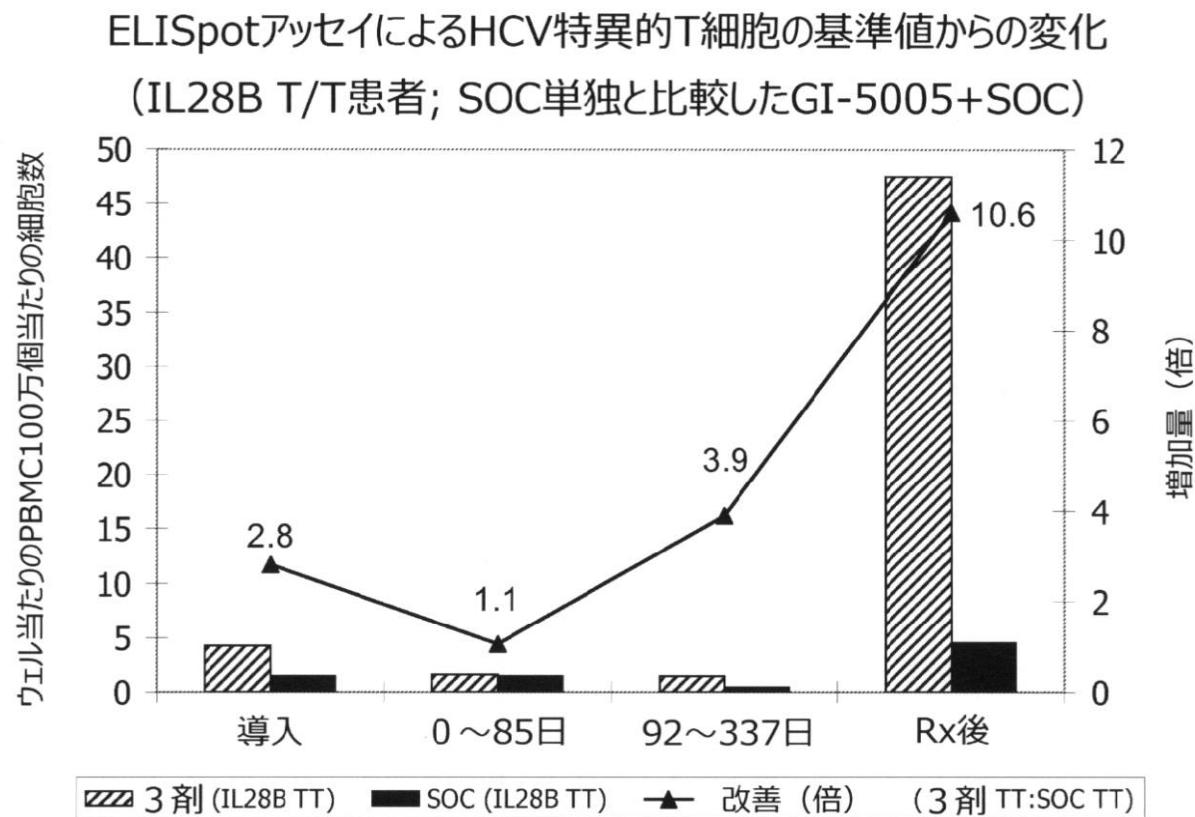
【図 1 2 B】



【図 1 3】

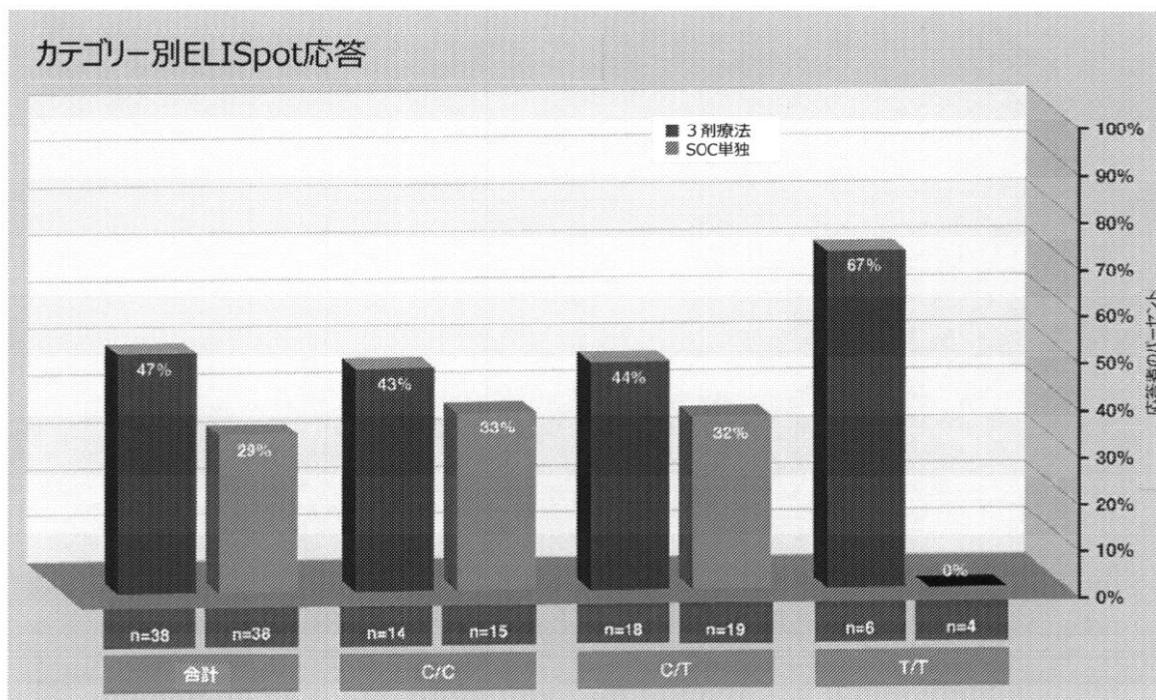


【図14】

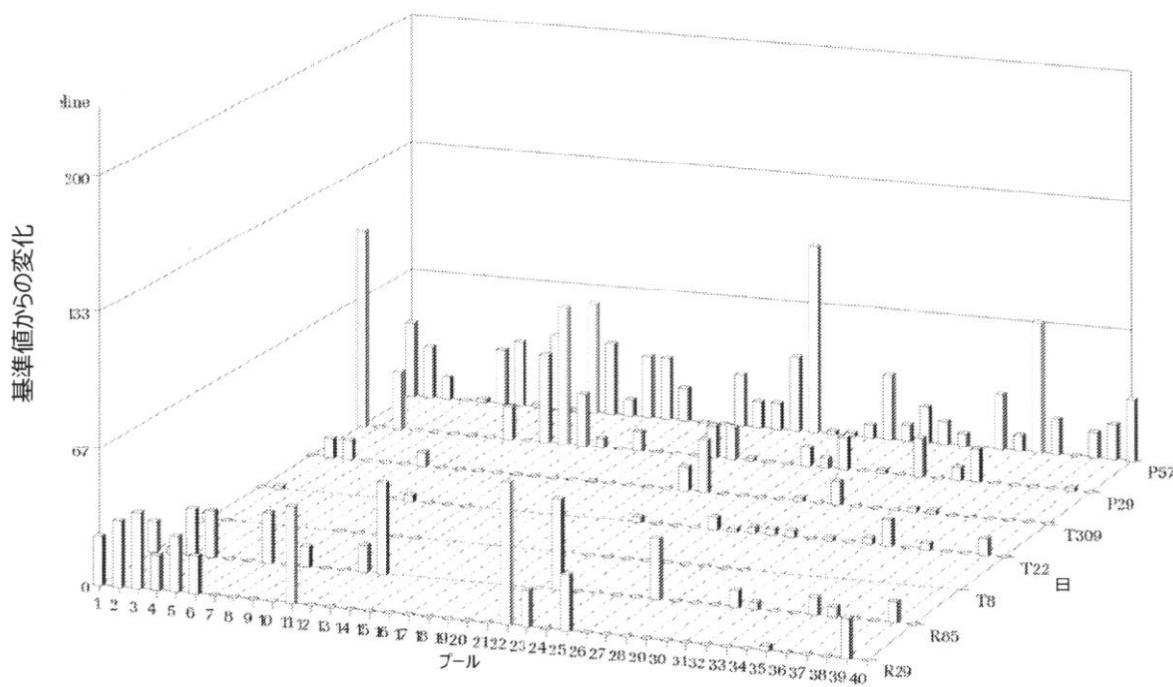


*SOC 0～85日は、GI-5005導入およびGI-5005+SOC両方の0～85日の期間の対照である

【図15】

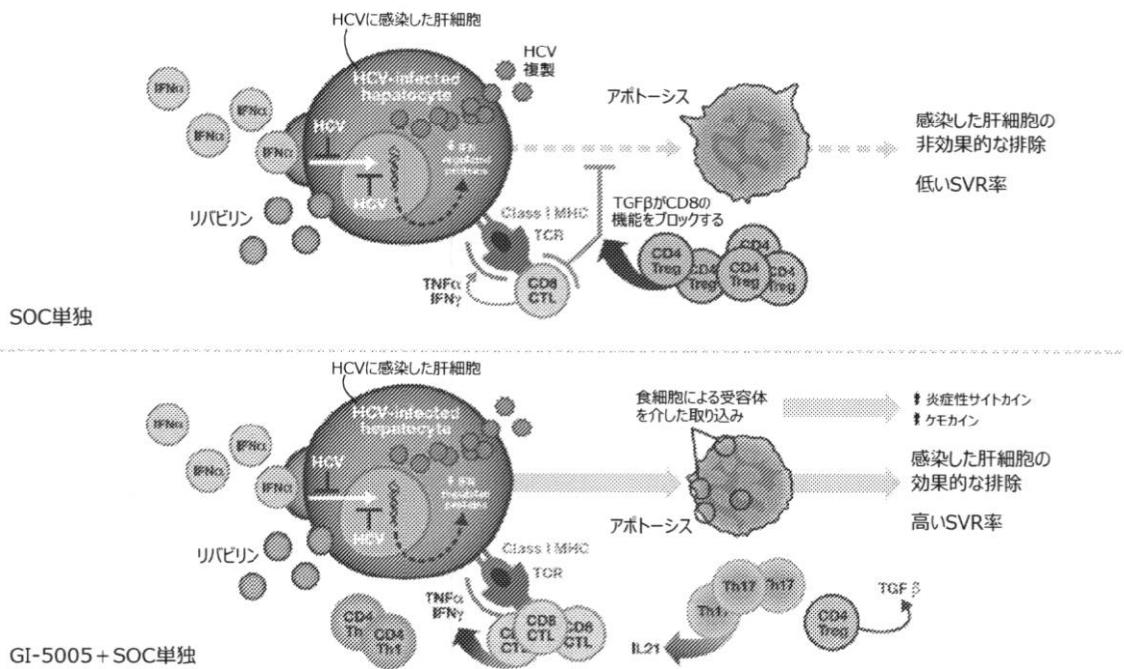


【図 16】



【図 17】

免疫を介したHCVの排除



【配列表】

2013522302000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/28359
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12Q 1/68 (2011.01) USPC - 435/6 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - C12Q 1/68 (2011.01) USPC - 435/6		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB); Google Scholar and PubMed: yeast, therap\$, immunotherap\$, hepatitis C, infection, HBV, HCV, hepatitis B, GI-5005, ribavirin, IL-28B, rs12979880, C/T, T/T, interferon, IFN, lambda, reduc\$, viral negativity, treat, treat\$, weeks, 25 IU, dose, dosage, frequency, time, decreas\$, week		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MCHUTCHISON, et al. GI-5005 Therapeutic Vaccine Plus Peg-IFN/Ribavirin Improves End of Treatment Response at 48 Weeks Versus Peg-IFN/Ribavirin in Na?ve Genotype 1 Chronic HCV Patients. AASLD, Poster LB15. 2009. [Retrieved from the Internet 18 May 2011: <http://www.globeimmune.com/filebase/McHutchison_AASLD_2009_HCV_Phase_2_%2811x17_handout%29.pdf>]; pg 1, Sections of "Introduction", "Phase 2 design", "Complete virologic response in naive patients at end of treatment (week 48)", "Conclusion"; pg 2, col 2, col 1, para 1-4; para 1-3	1-5, (6-11)/(1-3), 12, 16-28 and 33-34
Y	MCCARTHY, et al. Replicated Association Between an IL28B Gene Variant and a Sustained Response to Pegylated Interferon and Ribavirin. Gastroenterology 19 February 2010, 138(7):2307-2314; fig 2; abstract; pg 2309, col 1, para 3; pg 2310, col 2, para 2; pg 2311, col 2, para 2	1-5, (6-11)/(1-3), 12, 16-28 and 33-34
Y	LIN, et al. Combination of a Hepatitis C Virus NS3-NS4A Protease Inhibitor and Alpha Interferon Synergistically Inhibits Viral RNA Replication and Facilitates Viral RNA Clearance in Replicon Cells. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004, 48(12):4784-4792; abstract	3, (6-11)/3, 12, 16-26, 34
Y	WATANABE, et al. Prolonged Treatment with Pegylated Interferon a 2b Plus Ribavirin Improves Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients with Late Response in a Clinical Real-life Setting in Japan. Hepatology Research ePub September 2009, 40(2):135-144; abstract; pg 136, col 1, para 2, col 2 para 6 to pg 137, col 1, para 1	12, 16-20, 27-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 19 May 2011 (19.05.2011)		Date of mailing of the international search report 01 JUN 2011
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/28359
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
<p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 13-15 and 29-32 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	G 4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/12 (2006.01)	A 6 1 K 39/12	
A 6 1 K 39/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/02	
A 6 1 K 39/002 (2006.01)	A 6 1 K 39/002	
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/662 (2006.01)	A 6 1 K 31/662	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	K
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
C 0 7 K 14/18 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	Z N A
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 14/18	
C 0 7 K 14/56 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 0 7 K 14/56	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	A
	C 1 2 Q 1/68	A

(31) 優先権主張番号 61/407,859

(32) 優先日 平成22年10月28日(2010.10.28)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(31) 優先権主張番号 61/370,899

(32) 優先日 平成22年8月5日(2010.8.5)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IDL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW)

(72) 発明者 アペリアン、デイビッド

アメリカ合衆国 0 7 0 0 5 ニュージャージー州 ブーツン タウンシップ オールド ビーチ グレン ロード 3

(72) 発明者 フランズソフ、アレックス

アメリカ合衆国 0 1 9 0 8 マサチューセッツ州 ナハント リトル ナハント ロード 8 0
 F ターム(参考) 4B024 AA01 AA14 BA23 BA33 CA07 DA12 EA04
 4B063 QA14 QA19 QQ02 QQ43 QR32 QR62 QS25 QS34 QX02
 4B065 AA80X AA93Y AA96Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA44 CA45
 4C076 CC35 EE23 EE59
 4C084 AA01 AA02 AA22 BA37 BA44 DA21 MA02 NA14 ZA752 ZB332

4C085 AA32 BA02 BA07 BA45 BA46 BA47 BA48 BA49 BA51 BA89
BA92 EE03
4C086 AA01 AA02 BC42 CB07 DA38 EA16 EA17 MA03 MA04 NA14
ZA75 ZB33 ZC75
4H045 AA30 BA10 BA41 CA02 CA40 DA16 DA86 EA31 FA74