

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成29年7月20日(2017.7.20)

【公表番号】特表2016-521553(P2016-521553A)

【公表日】平成28年7月25日(2016.7.25)

【年通号数】公開・登録公報2016-044

【出願番号】特願2016-517733(P2016-517733)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/11	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 1 2 N	7/02	(2006.01)
C 1 2 N	5/071	(2010.01)
C 1 2 N	7/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/145	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/11	
C 0 7 K	19/00	
C 1 2 N	7/02	
C 1 2 N	5/071	
C 1 2 N	7/00	
A 6 1 K	39/145	
A 6 1 P	31/16	

【手続補正書】

【提出日】平成29年6月5日(2017.6.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、シグナルペプチド、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメントであって、

a) 前記外部ドメインは、第1のインフルエンザ株由来であり、前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち1種または複数は、A / Puerto Rico / 8 / 34、A / WSN / 33またはB / Lee / 40ではない第2のインフルエンザ株由来であり、前記第1のインフルエンザ株および前記第2のインフルエンザ株は、両者共にインフルエンザA株またはインフルエンザB株であるか；あるいは

b) 前記外部ドメインは、H1インフルエンザ株またはH5インフルエンザ株ではない第1のインフルエンザA株由来であり、前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち1種または複数は、第2のインフルエンザ株由来であり、前記第1のインフルエンザ株および前記第2のインフルエンザ株は、両者共にインフルエンザA株またはインフルエンザB株で

あるか；あるいは

c) 前記外部ドメインは、第1のインフルエンザB株由来であり、前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち1種または複数は、インフルエンザB株またはH1株もしくはH3株ではないインフルエンザA株である第2のインフルエンザ株由来であるか；あるいは

d) 前記外部ドメインは、第1のインフルエンザ株由来であり、前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち1種または複数は、第2のインフルエンザ株由来であり、前記セグメントは、ペアワイズアラインメントアルゴリズムを使用して配列番号15と整列させた場合、以下：

i) 配列番号15のヌクレオチド24に対応する位置におけるグアニン、および／または

i i) 配列番号15のヌクレオチド38に対応する位置におけるアデニン、および／または

i i i) 配列番号15のヌクレオチド40に対応する位置におけるチミン、および／または

i v) 配列番号15のヌクレオチド44に対応する位置におけるアデニン、および／または

v) 配列番号15のヌクレオチド53に対応する位置におけるチミン、および／または

v i) 配列番号15のヌクレオチド63に対応する位置におけるアデニン、および／または

v i i) 配列番号15のヌクレオチド66に対応する位置におけるチミン、および／または

v i i i) 配列番号15のヌクレオチド69に対応する位置におけるアデニン、および／または

i x) 配列番号15のヌクレオチド75に対応する位置におけるアデニン、および／または

x) 配列番号15のヌクレオチド78に対応する位置におけるチミン、および／または

x i) 配列番号15のヌクレオチド1637に対応する位置におけるアデニン、および／または

x i i) 配列番号15のヌクレオチド1649に対応する位置におけるシトシン、および／または

x i i i) 配列番号15のヌクレオチド1655に対応する位置におけるチミン、および／または

x i v) 配列番号15のヌクレオチド1682に対応する位置におけるシトシン、および／または

x v) 配列番号15のヌクレオチド1697に対応する位置におけるシトシン、および／または

x v i) 配列番号15のヌクレオチド1703に対応する位置におけるグアニン、および／または

x v i i) 配列番号15のヌクレオチド1715に対応する位置におけるチミン、および／または

x v i i i) 配列番号15のヌクレオチド1729に対応する位置におけるアデニン、および／または

x i x) 配列番号15のヌクレオチド1733に対応する位置におけるシトシン、および／または

x x) 配列番号15のヌクレオチド1734に対応する位置におけるシトシン、および／または

x x i) 配列番号15のヌクレオチド1746に対応する位置におけるアデニン、および／または

x x i i) 配列番号 1 5 のヌクレオチド 1 7 5 1 に対応する位置におけるアデニンのうち 1 種または複数を含む、

キメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメント。

【請求項 2】

請求項 1 の前記 d) の特徴を有し、(i) ~ (x x i i) の前記ヌクレオチドの全てを含む、請求項 1 に記載のキメラ赤血球凝集素セグメント。

【請求項 3】

配列番号 1 0 5 の前記 5 ' - N C R ドメイン、および / または配列番号 1 0 6 の前記 S P 、および / または配列番号 1 0 7 の前記 T M ドメイン、および / または配列番号 1 0 8 の前記 C T ドメイン、および / または配列番号 1 0 9 の前記 3 ' - N C R のうち 1 種または複数を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のキメラ赤血球凝集素セグメント。

【請求項 4】

前記第 1 のインフルエンザ株および前記第 2 のインフルエンザ株が、両者共にインフルエンザ A ウィルスまたはインフルエンザ B ウィルスである、請求項 1 、 2 または 3 に記載のキメラ赤血球凝集素セグメントであって、請求項 1 に従属する場合、請求項 1 の前記 d) の特徴を有する、キメラ赤血球凝集素セグメント。

【請求項 5】

a) 前記 5 ' - 非コード領域、前記 3 ' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインが全て、前記第 2 のインフルエンザ株由来である；および / または

b) 前記セグメントが、配列番号 7 と整列させた場合、アミノ酸 5 4 5 に対応する位置にチロシンを有さないタンパク質をコードする、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のキメラ赤血球凝集素セグメント。

【請求項 6】

外部ドメイン、5 ' - 非コード領域、3 ' - 非コード領域、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラインフルエンザノイラミニダーゼセグメントであって、

a) 前記外部ドメインは、第 1 のインフルエンザ株由来であり、前記 5 ' - 非コード領域、前記 3 ' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち 1 種または複数は、A / Puerto Rico / 8 / 3 4 または A / W S N / 3 3 ではない第 2 のインフルエンザ株由来であるか；あるいは

b) 前記外部ドメインは、第 1 のインフルエンザ株由来であり、前記 5 ' - 非コード領域、前記 3 ' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインは、第 2 のインフルエンザ株由来であり、前記第 1 のインフルエンザ株および前記第 2 のインフルエンザ株は、両者共にインフルエンザ A 株であるまたは両者共にインフルエンザ B 株であるか；あるいは

c) 前記外部ドメインは、第 1 のインフルエンザ株由来であり、前記 5 ' - 非コード領域、前記 3 ' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち 1 種または複数は、第 2 のインフルエンザ株由来であり、前記セグメントは、ペアワイズアライメントアルゴリズムを使用して配列番号 1 6 と整列させた場合、以下：

i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 3 に対応する位置におけるアデニン、および / または

i i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 3 5 に対応する位置におけるアデニン、および / または

i i i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 0 に対応する位置におけるアデニン、および / または

i v) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 3 に対応する位置におけるアデニン、および / または

v) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 5 に対応する位置におけるアデニン、および / または

v i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 7 に対応する位置におけるシトシン、および / ま

たは

v i i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 9 に対応する位置におけるアデニン、および /
または

v i i i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 7 5 に対応する位置におけるアデニン、および /
または

i x) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 8 3 に対応する位置におけるチミン、および /
または

x) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 8 9 に対応する位置におけるグアニン、および /
または

x i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 0 1 に対応する位置におけるアデニン、および /
または

x i i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 0 7 に対応する位置におけるチミン、および /
または

x i i i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 1 0 に対応する位置におけるチミン、および /
または

x i v) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 2 0 に対応する位置におけるグアニン、および /
または

x v) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 2 1 に対応する位置におけるシトシン、および /
または

x v i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 2 5 に対応する位置におけるチミン、および /
または

x v i i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 2 7 に対応する位置におけるチミン
を含む、

キメラインフルエンザノイラミニダーゼセグメント。

【請求項 7】

請求項 6 の前記 c) の特徴を有し、(a) ~ (q) の前記ヌクレオチドの全てを含む、
請求項 6 に記載のキメラノイラミニダーゼセグメント。

【請求項 8】

配列番号 1 1 0 の前記 5 ' - N C R ドメイン、および / または配列番号 1 1 1 の前記 C
T ドメイン、および / または配列番号 1 1 2 の前記 T M ドメイン、および / または配列番
号 1 1 3 の前記 3 ' - N C R のうち 1 種または複数を含む、請求項 6 または請求項 7 に記
載のキメラノイラミニダーゼセグメント。

【請求項 9】

前記 5 ' - 非コード領域、前記 3 ' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細
胞質ドメインが全て、前記第 2 のインフルエンザ株由来である、請求項 6 ~ 8 のいずれか一
項に記載のキメラノイラミニダーゼセグメント。

【請求項 10】

前記第 2 のインフルエンザ株が、H 1 インフルエンザ株である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のキメラ赤血球凝集素セグメントまたは請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載のキメラノイラミニダーゼセグメント。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のキメラ赤血球凝集素セグメントにコードされるキ
メラ赤血球凝集素タンパク質、または請求項 6 ~ 1 0 のいずれかに記載のキメラノイラミニ
ダーゼセグメントにコードされるキメラノイラミニダーゼタンパク質。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のキメラ赤血球凝集素セグメントおよび / または
キメラノイラミニダーゼセグメントを含む、リアソータントインフルエンザウイルス。

【請求項 13】

前記バックボーンセグメントの全てが、1 0 5 p 3 0 および P R 8 - X からなる群より
選択されるインフルエンザ株由来である、請求項 1 2 に記載のリアソータントインフルエ

ンザウイルス。

【請求項 14】

リアソータントインフルエンザウイルスであって、以下：

a) 外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、シグナルペプチド、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラ赤血球凝集素タンパク質であって、前記外部ドメインは、第1のインフルエンザ株由来であり、前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち1種または複数は、第2のインフルエンザ株由来であるキメラ赤血球凝集素タンパク質；ならびに／あるいは外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラノイラミニダーゼタンパク質であって、前記外部ドメインは、第1のインフルエンザ株由来であり、前記非コード領域、前記細胞質ドメインおよび前記膜貫通ドメインのうち1種または複数は、第2のインフルエンザ株由来である、キメラノイラミニダーゼタンパク質と、

b) 以下：

i . 2種またはそれを超える異なるドナー株由来のバックボーンセグメント、

i i . 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、P B 1セグメントおよびP B 2セグメントが、同じドナー株由来である、バックボーンセグメント、

i i i . 2または3種のドナー株由来のバックボーンセグメントであって、各ドナー株が、2種以上のバックボーンセグメントを提供する、バックボーンセグメント、

i v . 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、P B 1セグメントが、A / T e x a s / 1 / 7 7 インフルエンザ株由来でない、バックボーンセグメント、

v . 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、少なくともP Aセグメント、N PセグメントまたはMセグメントが、A / P u e r t o R i c o / 8 / 3 4 由来でない、バックボーンセグメント、

v i . 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、H AセグメントおよびP B 1セグメントが、同じインフルエンザウイルスH Aサブタイプを有する異なるインフルエンザA株由来である、バックボーンセグメント、

v i i . 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、H AセグメントおよびP B 1セグメントが、同じインフルエンザウイルスH Aサブタイプを有する異なるインフルエンザA株由来である、バックボーンセグメントのうち1種または複数と

を含む、リアソータントインフルエンザウイルス。

【請求項 15】

前記キメラ赤血球凝集素の前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインが全て、前記第2のインフルエンザ株由来である、および／または前記キメラノイラミニダーゼタンパク質の前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインが全て、前記第2のインフルエンザ株由来である、請求項14に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

【請求項 16】

a) 前記第2のインフルエンザ株が、105p30およびP R 8 - Xからなる群より選択されるか；あるいは

b) ペアワイズアラインメントアルゴリズムを使用して配列番号33と整列させた場合、配列番号33のアミノ酸95に対応する位置にリシンを有するMゲノムセグメントを含むか；あるいは

c) 105p30およびP R 8 - Xからなる群より選択されるドナー株由来の少なくとも1種のバックボーンウイルスセグメントを含む、

請求項12～15のいずれか一項に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

【請求項 17】

請求項 16 の前記 c) の特徴を有し、前記少なくとも 1 種のバックボーンウイルスセグメントが、配列番号 9 ~ 14 または配列番号 17 ~ 22 からなる群より選択される配列と少なくとも 95 % の同一性、少なくとも 96 % の同一性、少なくとも 97 % の同一性、少なくとも 98 % の同一性、少なくとも 99 % の同一性または 100 % の同一性を有する配列を有する、請求項 16 に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

【請求項 18】

a) 前記少なくとも 1 種のバックボーンウイルスセグメントが、配列番号 17 または配列番号 20 の配列を有するか；あるいは

b) 前記 P B 1 ウィルスセグメントおよび前記 P B 2 ウィルスセグメントが、配列番号 18 および 19 の配列と少なくとも 95 % の同一性、少なくとも 96 % の同一性、少なくとも 97 % の同一性、少なくとも 98 % の同一性、少なくとも 99 % の同一性または 100 % の同一性を有する、

請求項 16 または請求項 17 に記載のリアソータントインフルエンザウイルスであって、請求項 16 に従属する場合、請求項 16 の前記 c) の特徴を有する、リアソータントインフルエンザウイルス。

【請求項 19】

請求項 18 の前記 b) の特徴を有し、配列番号 17 ~ 22 からなる群より選択される配列と少なくとも 95 % の同一性を有するウイルスセグメントをさらに含む、請求項 18 に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

【請求項 20】

a) 配列番号 9 ~ 14 の全セグメントを含むか；あるいは

b) 配列番号 9 の前記 P A セグメント、配列番号 13 の前記 M セグメント、配列番号 14 の前記 N S セグメント、配列番号 18 の前記 P B 1 セグメント、配列番号 19 の前記 P B 2 セグメントおよび配列番号 20 の前記 N P セグメントを含むか；あるいは

c) 配列番号 9 の前記 P A セグメント、配列番号 13 の前記 M セグメント、配列番号 14 の前記 N S セグメント、配列番号 52 の前記 P B 1 セグメント、配列番号 11 の前記 P B 2 セグメントおよび配列番号 12 の前記 N P セグメントを含む、

請求項 17 に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

【請求項 21】

リアソータントインフルエンザ A ウィルスを調製する方法であって、前記方法は、以下：

(i) 培養宿主に、請求項 12 ~ 19 のいずれか一項に記載のインフルエンザウイルスの產生に必要とされるウイルスセグメントをコードする 1 種または複数の発現構築物（複数可）を導入するステップと、

(i i) リアソータントウイルスを產生するために前記培養宿主を培養するステップとを含む、方法。

【請求項 22】

リアソータントインフルエンザウイルスを調製する方法であって、前記方法は、以下：

(a) 請求項 10 ~ 20 に記載のリアソータントインフルエンザウイルスまたは請求項 21 に記載の方法によって得られるウイルスに培養宿主を感染させるステップと、

(b) ステップ (a) の前記宿主を培養して、前記ウイルスを產生するステップとを含む、方法。

【請求項 23】

、
(c) ステップ (b) において得られる前記ウイルスを精製するステップを含む、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

ワクチンを調製する方法であって、前記方法は、以下：

(a) 請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法によってウイルスを調製するステップと、

(b) 前記ウイルスからワクチンを調製するステップと
を含む、方法。

【請求項 2 5】

- a) 前記培養宿主が、孵化鶏卵であるか；または
- b) 前記培養宿主が、哺乳動物細胞であり、例えば、前記細胞が、M D C K 細胞、Vero 細胞またはP e r C 6 細胞である、ならびに／あるいは
 - i) 前記細胞が、接着して成長するか；または
 - i i) 前記細胞が、懸濁物中で成長し、例えば、前記M D C K 細胞が、細胞株 M D C K 3 3 0 1 6 (D S M A C C 2 2 1 9) のものである、

請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

- (a) ステップ (b) が、前記ウイルスの不活化を伴う；および／または
 - (b) 前記ワクチンが、全ビリオンワクチン、スプリットビリオンワクチン、表面抗原ワクチンまたはピロソームワクチンである；および／または
 - (c) 前記ワクチンが、用量当たり 1 0 n g 未満の残留宿主細胞 D N A を含有する、
- 請求項 2 4 または請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

請求項 1 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のリアソータントインフルエンザウイルスのセグメントをコードする 1 種または複数の発現構築物（複数可）を含む発現系。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 9】

本発明が、ほんの一例として記載されており、本発明の範囲および精神内にとどまりつつ改変を行ってよいことが理解できよう。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、シグナルペプチド、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメントであって、前記外部ドメインは、第 1 のインフルエンザ株由来であり、前記 5' - 非コード領域、前記 3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち 1 種または複数は、A / P u e r t o R i c o / 8 / 3 4 、A / W S N / 3 3 または B / L e e / 4 0 ではない第 2 のインフルエンザ株由来であり、前記第 1 のインフルエンザ株および前記第 2 のインフルエンザ株は、両者共にインフルエンザ A 株またはインフルエンザ B 株である、キメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメント。

(項目 2)

外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、シグナルペプチド、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメントであって、前記外部ドメインは、H 1 インフルエンザ株または H 5 インフルエンザ株ではない第 1 のインフルエンザ A 株由来であり、前記 5' - 非コード領域、前記 3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち 1 種または複数は、第 2 のインフルエンザ株由来であり、前記第 1 のインフルエンザ株および前記第 2 のインフルエンザ株は、両者共にインフルエンザ A 株またはインフルエンザ B 株である、キメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメント。

(項目3)

外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、シグナルペプチド、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメントであって、前記外部ドメインは、第1のインフルエンザB株由来であり、前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち1種または複数は、インフルエンザB株またはH1株もしくはH3株ではないインフルエンザA株である第2のインフルエンザ株由来である、キメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメント。

(項目4)

外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、シグナルペプチド、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメントであって、前記外部ドメインは、第1のインフルエンザ株由来であり、前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち1種または複数は、第2のインフルエンザ株由来であり、前記セグメントは、ペアワイズアラインメントアルゴリズムを使用して配列番号15と整列させた場合、以下：

a) 配列番号15のヌクレオチド24に対応する位置におけるグアニン、および／または

b) 配列番号15のヌクレオチド38に対応する位置におけるアデニン、および／または

c) 配列番号15のヌクレオチド40に対応する位置におけるチミン、および／または

d) 配列番号15のヌクレオチド44に対応する位置におけるアデニン、および／または

e) 配列番号15のヌクレオチド53に対応する位置におけるチミン、および／または

f) 配列番号15のヌクレオチド63に対応する位置におけるアデニン、および／または

g) 配列番号15のヌクレオチド66に対応する位置におけるチミン、および／または

h) 配列番号15のヌクレオチド69に対応する位置におけるアデニン、および／または

i) 配列番号15のヌクレオチド75に対応する位置におけるアデニン、および／または

j) 配列番号15のヌクレオチド78に対応する位置におけるチミン、および／または

k) 配列番号15のヌクレオチド1637に対応する位置におけるアデニン、および／または

l) 配列番号15のヌクレオチド1649に対応する位置におけるシトシン、および／または

m) 配列番号15のヌクレオチド1655に対応する位置におけるチミン、および／または

n) 配列番号15のヌクレオチド1682に対応する位置におけるシトシン、および／または

o) 配列番号15のヌクレオチド1697に対応する位置におけるシトシン、および／または

p) 配列番号15のヌクレオチド1703に対応する位置におけるグアニン、および／または

q) 配列番号15のヌクレオチド1715に対応する位置におけるチミン、および／または

r) 配列番号15のヌクレオチド1729に対応する位置におけるアデニン、および／または

s) 配列番号15のヌクレオチド1733に対応する位置におけるシトシン、および／または

t) 配列番号 15 のヌクレオチド 1734 に対応する位置におけるシトシン、および／または

u) 配列番号 15 のヌクレオチド 1746 に対応する位置におけるアデニン、および／または

v) 配列番号 15 のヌクレオチド 1751 に対応する位置におけるアデニンのうち 1 種または複数を含む、キメラインフルエンザ赤血球凝集素セグメント。

(項目 5)

(a) ~ (v) の前記ヌクレオチドの全てを含む、項目 4 に記載のキメラ赤血球凝集素セグメント。

(項目 6)

配列番号 105 の前記 5' - NCR ドメイン、および／または配列番号 106 の前記 SP、および／または配列番号 107 の前記 TM ドメイン、および／または配列番号 108 の前記 CT ドメイン、および／または配列番号 109 の前記 3' - NCR のうち 1 種または複数を含む、前記項目のいずれかに記載のキメラ赤血球凝集素セグメント。

(項目 7)

前記第 1 のインフルエンザ株および前記第 2 のインフルエンザ株が、両者共にインフルエンザ A ウィルスまたはインフルエンザ B ウィルスである、項目 4 ~ 6 のいずれか一項に記載のキメラ赤血球凝集素セグメント。

(項目 8)

前記 5' - 非コード領域、前記 3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインが全て、前記第 2 のインフルエンザ株由来である、前記項目のいずれかに記載のキメラ赤血球凝集素セグメント。

(項目 9)

前記セグメントが、配列番号 7 と整列させた場合、アミノ酸 545 に対応する位置にチロシンを有さないタンパク質をコードする、前記項目のいずれかに記載のキメラ赤血球凝集素セグメント。

(項目 10)

外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラインフルエンザノイラミニダーゼセグメントであって、前記外部ドメインは、第 1 のインフルエンザ株由来であり、前記 5' - 非コード領域、前記 3' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち 1 種または複数は、A / Puerto Rico / 8 / 34 または A / WSN / 33 ではない第 2 のインフルエンザ株由来である、キメラインフルエンザノイラミニダーゼセグメント。

(項目 11)

外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラインフルエンザノイラミニダーゼセグメントであって、前記外部ドメインは、第 1 のインフルエンザ株由来であり、前記 5' - 非コード領域、前記 3' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインは、第 2 のインフルエンザ株由来であり、前記第 1 のインフルエンザ株および前記第 2 のインフルエンザ株は、両者共にインフルエンザ A 株であるまたは両者共にインフルエンザ B 株である、キメラインフルエンザノイラミニダーゼセグメント。

(項目 12)

外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラノイラミニダーゼセグメントであって、前記外部ドメインは、第 1 のインフルエンザ株由来であり、前記 5' - 非コード領域、前記 3' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち 1 種または複数は、第 2 のインフルエンザ株由来であり、前記セグメントは、ペアワイズアラインメントアルゴリズムを使用して配列番号 16 と整列させた場合、以下：

a) 配列番号 16 のヌクレオチド 13 に対応する位置におけるアデニン、および／または

b) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 3 5 に対応する位置におけるアデニン、および / または

c) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 0 に対応する位置におけるアデニン、および / または

d) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 3 に対応する位置におけるアデニン、および / または

e) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 5 に対応する位置におけるアデニン、および / または

f) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 7 に対応する位置におけるシトシン、および / または

g) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 6 9 に対応する位置におけるアデニン、および / または

h) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 7 5 に対応する位置におけるアデニン、および / または

i) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 8 3 に対応する位置におけるチミン、および / または

j) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 8 9 に対応する位置におけるグアニン、および / または

k) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 0 1 に対応する位置におけるアデニン、および / または

l) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 0 7 に対応する位置におけるチミン、および / または

m) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 1 0 に対応する位置におけるチミン、および / または

n) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 2 0 に対応する位置におけるグアニン、および / または

o) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 2 1 に対応する位置におけるシトシン、および / または

p) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 2 5 に対応する位置におけるチミン、および / または

q) 配列番号 1 6 のヌクレオチド 1 2 7 に対応する位置におけるチミン
を含む、キメラノイラミニダーゼセグメント。

(項目 1 3)

(a) ~ (q) の前記ヌクレオチドの全てを含む、項目 1 2 に記載のキメラノイラミニダーゼセグメント。

(項目 1 4)

配列番号 1 1 0 の前記 5 ' - N C R ドメイン、および / または配列番号 1 1 1 の前記 C T ドメイン、および / または配列番号 1 1 2 の前記 T M ドメイン、および / または配列番号 1 1 3 の前記 3 ' - N C R のうち 1 種または複数を含む、項目 1 0 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のキメラノイラミニダーゼセグメント。

(項目 1 5)

前記 5 ' - 非コード領域、前記 3 ' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインが全て、前記第 2 のインフルエンザ株由来である、項目 1 0 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のキメラノイラミニダーゼセグメント。

(項目 1 6)

前記第 2 のインフルエンザ株が、H 1 インフルエンザ株である、前記項目のいずれかに記載のキメラ赤血球凝集素セグメントまたはキメラノイラミニダーゼセグメント。

(項目 1 7)

項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のキメラ赤血球凝集素セグメントにコードされるキメラ赤血球凝集素タンパク質、または項目 1 0 ~ 1 6 のいずれかに記載のキメラノイラミニダーゼセグメントにコードされるキメラノイラミニダーゼタンパク質。

(項目18)

項目1～17のいずれか一項に記載のキメラ赤血球凝集素セグメントおよび／またはキメラノイラミニダーゼセグメントを含む、リアソータントインフルエンザウイルス。

(項目19)

前記バックボーンセグメントの全てが、105p30およびPR8-Xからなる群より選択されるインフルエンザ株由来である、項目18に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目20)

リアソータントインフルエンザウイルスであって、以下：

a) 外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、シグナルペプチド、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラ赤血球凝集素タンパク質であって、前記外部ドメインは、第1のインフルエンザ株由来であり、前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインのうち1種または複数は、第2のインフルエンザ株由来であるキメラ赤血球凝集素タンパク質；ならびに／あるいは外部ドメイン、5' - 非コード領域、3' - 非コード領域、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有するキメラノイラミニダーゼタンパク質であって、前記外部ドメインは、第1のインフルエンザ株由来であり、前記非コード領域、前記細胞質ドメインおよび前記膜貫通ドメインのうち1種または複数は、第2のインフルエンザ株由来である、キメラノイラミニダーゼタンパク質と、

b) 以下：

i. 2種またはそれを超える異なるドナー株由来のバックボーンセグメント、

ii. 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、PB1セグメントおよびPB2セグメントが、同じドナー株由来である、バックボーンセグメント、

iii. 2種または3種のドナー株由来のバックボーンセグメントであって、各ドナー株が、2種以上のバックボーンセグメントを提供する、バックボーンセグメント、

iv. 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、PB1セグメントが、A/Texas/1/77インフルエンザ株由来でない、バックボーンセグメント、

v. 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、少なくともPAセグメント、NPセグメントまたはMセグメントが、A/Puerto Rico/8/34由来でない、バックボーンセグメント、

vi. 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、HAセグメントおよびPB1セグメントが、同じインフルエンザウイルスHAサブタイプを有する異なるインフルエンザA株由来である、バックボーンセグメント、

vii. 2種またはそれを超えるドナー株由来のバックボーンセグメントであって、HAセグメントおよびPB1セグメントが、同じインフルエンザウイルスHAサブタイプを有する異なるインフルエンザA株由来である、バックボーンセグメントのうち1種または複数と

を含む、リアソータントインフルエンザウイルス。

(項目21)

前記キメラ赤血球凝集素の前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記シグナルペプチド、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインが全て、前記第2のインフルエンザ株由来である、および／または前記キメラノイラミニダーゼタンパク質の前記5' - 非コード領域、前記3' - 非コード領域、前記膜貫通ドメインおよび前記細胞質ドメインが全て、前記第2のインフルエンザ株由来である、項目20に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目22)

前記第2のインフルエンザ株が、105p30およびPR8-Xからなる群より選択される、項目18～21のいずれか一項に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目23)

ペアワイズアラインメントアルゴリズムを使用して配列番号33と整列させた場合、配列番号33のアミノ酸95に対応する位置にリシンを有するMゲノムセグメントを含む、項目18～22のいずれか一項に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目24)

105p30およびPR8-Xからなる群より選択されるドナー株由来の少なくとも1種のバックボーンウイルスセグメントを含む、項目18または20～23のいずれか一項に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目25)

前記少なくとも1種のバックボーンウイルスセグメントが、配列番号9～14または配列番号17～22からなる群より選択される配列と少なくとも95%の同一性、少なくとも96%の同一性、少なくとも97%の同一性、少なくとも98%の同一性、少なくとも99%の同一性または100%の同一性を有する配列を有する、項目24に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目26)

前記少なくとも1種のバックボーンウイルスセグメントが、配列番号17または配列番号20の配列を有する、項目24または項目25に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目27)

前記PB1ウイルスセグメントおよび前記PB2ウイルスセグメントが、配列番号18および19の配列と少なくとも95%の同一性、少なくとも96%の同一性、少なくとも97%の同一性、少なくとも98%の同一性、少なくとも99%の同一性または100%の同一性を有する、項目24または項目25に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目28)

配列番号17～22からなる群より選択される配列と少なくとも95%の同一性を有するウイルスセグメントをさらに含む、項目27に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目29)

配列番号9～14の全セグメントを含む、項目25に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目30)

配列番号9の前記PAセグメント、配列番号13の前記Mセグメント、配列番号14の前記NSセグメント、配列番号18の前記PB1セグメント、配列番号19の前記PB2セグメントおよび配列番号20の前記NPセグメントを含む、項目25に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目31)

配列番号9の前記PAセグメント、配列番号13の前記Mセグメント、配列番号14の前記NSセグメント、配列番号52の前記PB1セグメント、配列番号11の前記PB2セグメントおよび配列番号12の前記NPセグメントを含む、項目25に記載のリアソータントインフルエンザウイルス。

(項目32)

リアソータントインフルエンザAウイルスを調製する方法であって、前記方法は、以下：

(i) 培養宿主に、項目18～28のいずれか一項に記載のインフルエンザウイルスの產生に必要とされるウイルスセグメントをコードする1種または複数の発現構築物(複数可)を導入するステップと、

(ii) リアソータントウイルスを產生するために前記培養宿主を培養するステップとを含む、方法。

(項目33)

リアソータントインフルエンザウイルスを調製する方法であって、前記方法は、以下：
(a) 項目17～31に記載のリアソータントインフルエンザウイルスまたは項目32に記載の方法によって得られるウイルスに培養宿主を感染させるステップと、
(b) ステップ(a)の前記宿主を培養して、前記ウイルスを產生するステップと、
任意選択で(c)ステップ(b)において得られる前記ウイルスを精製するステップとを含む、方法。

(項目34)

ワクチンを調製する方法であって、前記方法は、以下：
(a) 項目32または項目33に記載の方法によってウイルスを調製するステップと、
(b) 前記ウイルスからワクチンを調製するステップとを含む、方法。

(項目35)

前記培養宿主が、孵化鶏卵である、項目32～34のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記培養宿主が、哺乳動物細胞である、項目32～34のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記細胞が、MDCK細胞、Vero細胞またはPerc6細胞である、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記細胞が、接着して成長する、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記細胞が、懸濁物中で成長する、項目37に記載の方法。

(項目40)

前記MDCK細胞が、細胞株MDCK 33016(DSM ACC2219)のものである、項目39に記載の方法。

(項目41)

ステップ(b)が、前記ウイルスの不活化を伴う、項目34～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記ワクチンが、全ビリオンワクチンである、項目34～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目43)

前記ワクチンが、スプリットビリオンワクチンである、項目34～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記ワクチンが、表面抗原ワクチンである、項目34～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

前記ワクチンが、ピロソームワクチンである、項目34～41のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

前記ワクチンが、用量当たり10ng未満の残留宿主細胞DNAを含有する、項目34～45のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

項目17～31のいずれか一項に記載のリアソータントインフルエンザウイルスのセグメントをコードする1種または複数の発現構築物(複数可)を含む発現系。