



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0114941
(43) 공개일자 2021년09월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/12 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/12 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7020497
(22) 출원일자(국제) 2019년12월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/067961
(87) 국제공개번호 WO 2020/132510
국제공개일자 2020년06월25일
(30) 우선권주장
62/782,733 2018년12월20일 미국(US)

(71) 출원인
다케다 백신즈 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139 캄브리지 시드니 스트리트 75
(72) 발명자
마쓰다 타이세이
미국 02139 매사추세츠 캄브리지 시드니 스트리트 75 다케다 백신즈 인코포레이티드 내
셔우드 제임스
미국 02139 매사추세츠 캄브리지 시드니 스트리트 75 다케다 백신즈 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유한)케이비케이

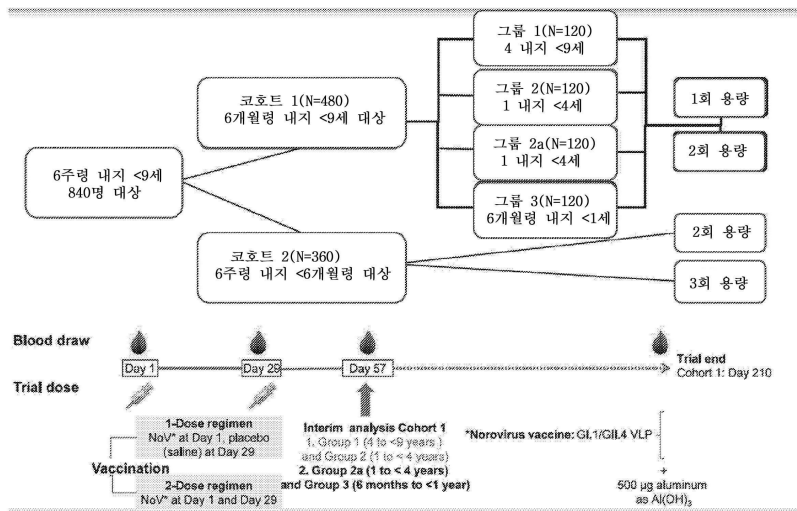
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 노로바이러스 백신 제제 및 방법

(57) 요약

본 발명은 백신, 특히 노로바이러스 백신 분야이다. 또한, 본 발명은 백신 조성물을 제조하는 방법 및 인간, 특히 소아 환자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역 반응을 유도하고 평가하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/5258 (2013.01)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2039/55 (2013.01)

A61K 2039/55505 (2013.01)

C12N 2770/16023 (2013.01)

C12N 2770/16034 (2013.01)

C12N 2770/16071 (2013.01)

(72) 발명자

멘들먼 폴

미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트

75 다케다 백신즈 인코포레이티드 내

베너 프랭크

미국 02139 매사추세츠 캠브리지 시드니 스트리트

75 다케다 백신즈 인코포레이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

노로바이러스 바이러스 유사 입자(VLP)를 포함하는 조성물을 피험자에게 투여 요법으로 투여하는 단계를 포함하고, 투여 요법은 적어도 제 1 용량 및 제 2 용량으로 조성물을 투여하는 것을 포함하는 소아 피험자에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

조성물은 노로바이러스 유전자 그룹 I VLP 및 노로바이러스 유전자 그룹 II VLP를 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

조성물은 노로바이러스 유전자 그룹 I, 유전자형 1(GI.1) VLP 및 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4(GII.4) VLP를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

GII.4 VLP는 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4의 순환 균주의 공통 서열의 발현으로부터 유래되는 것인 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

GII.4 VLP는 SEQ ID NO: 1의 서열을 포함하는 캡시드 단백질을 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 약 50 μ g의 노로바이러스 유전자 그룹 I VLP 및 약 150 μ g의 노로바이러스 유전자 그룹 II VLP를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

소아 피험자는 약 6주령 내지 약 9세인 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

소아 피험자는 약 6주령 내지 약 6개월령인 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

조성물은 3회 용량으로 피험자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,
소아 피험자는 약 6개월령 내지 약 9세인 방법.

청구항 11

제 9 항에 있어서,
조성물은 2회 이하의 용량으로 피험자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,
제 1 및 제 2 용량은 약 1개월, 약 2개월, 또는 약 3개월 간격으로 피험자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,
제 1 용량은 피험자가 약 5개월령일 때 투여되고 제 2 용량은 피험자가 약 7개월령일 때 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 피험자에게 근육 내 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 적어도 하나의 항원보강제를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 단일 항원보강제를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서,
항원보강제는 수산화 알루미늄인 방법.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 500 μ g의 수산화 알루미늄을 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,
방법은 조성물의 투여 전 피험자에서의 역가와 비교하여 노로바이러스-특이적 혈청 항체 역가에서 적어도 3배 증가를 유도하는 것인 방법.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,
방법은 허용 가능한 안전성 프로파일과 연관되고/되거나 조성물의 투여가 소아 피험자에서 잘 용인되는 것인 방법.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,
방법은 조성물에 존재하지 않는 하나 이상의 바이러스 균주에 대한 교차 반응성을 유도하는 것인 방법.

청구항 22

소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역을 유도하는 방법에 사용하기 위한 유전자 그룹 I 노로바이러스 VLP 및 유전자 그룹 II 노로바이러스 VLP를 포함하는 조성물.

청구항 23

제 22 항에 있어서,
노로바이러스 유전자 그룹 I VLP는 유전자 그룹 I, 유전자형 1(GI.1) VLP이고 노로바이러스 유전자 그룹 II VLP는 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4(GII.4) VLP인 조성물.

청구항 24

제 23 항에 있어서,
GII.4 VLP는 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4의 순환 균주의 공통 서열의 발현으로부터 유래되는 것인 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,
GII.4 VLP는 SEQ ID NO: 1의 서열을 포함하는 캡시드 단백질을 포함하는 것인 조성물.

청구항 26

제 22 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 약 50 μ g의 노로바이러스 유전자 그룹 I VLP 및 약 150 μ g의 노로바이러스 유전자 그룹 II VLP를 포함하는 것인 조성물.

청구항 27

제 22 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,
소아 피험자는 약 6주령 내지 약 9세인 조성물.

청구항 28

제 22 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,
소아 피험자는 약 6주령 내지 약 6개월령인 조성물.

청구항 29

제 28 항에 있어서,
조성물은 3회 용량으로 피험자에게 투여되는 것인 조성물.

청구항 30

제 22 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,
소아 피험자는 약 6개월령 내지 약 9세인 조성물.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

조성물은 2회 이하의 용량으로 피험자에게 투여되는 것인 조성물.

청구항 32

제 22 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 적어도 제 1 용량 및 제 2 용량으로 피험자에게 투여되고, 여기서 제 1 및 제 2 용량은 약 1개월, 약 2개월, 또는 약 3개월 간격으로 피험자에게 투여되는 것인 소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역을 유도하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

제 1 용량은 피험자가 약 5개월령일 때 투여되고 제 2 용량은 피험자가 약 7개월령일 때 투여되는 것인 소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역을 유도하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 34

제 22 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 피험자에게 근육 내 투여되는 것인 조성물.

청구항 35

제 22 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 적어도 하나의 항원보강제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 36

제 22 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 단일 항원보강제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 37

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서,

항원보강제는 수산화 알루미늄인 조성물.

청구항 38

제 22 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 500 μ g의 수산화 알루미늄을 포함하는 것인 조성물.

청구항 39

제 22 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 조성물에 존재하지 않는 하나 이상의 바이러스 균주에 대한 교차 반응성을 유도하는 것인 조성물.

청구항 40

소아 피험자에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도하는 방법에서 유전자 그룹 I 노로바이러스 VLP 및 유전자 그룹 II 노로바이러스 VLP를 포함하는 조성물의 용도.

청구항 41

제 40 항에 있어서,

노로바이러스 유전자 그룹 I VLP는 유전자 그룹 I, 유전자형 1(GI.1) VLP이고 노로바이러스 유전자 그룹 II VLP는 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4(GII.4) VLP인 용도.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

GII.4 VLP는 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4의 순환 균주의 공통 서열의 발현으로부터 유래되는 것인 용도.

청구항 43

제 42 항에 있어서,

GII.4 VLP는 SEQ ID NO: 1의 서열을 포함하는 캡시드 단백질을 포함하는 것인 용도.

청구항 44

제 40 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 약 50 μ g의 노로바이러스 유전자 그룹 I VLP 및 약 150 μ g의 노로바이러스 유전자 그룹 II VLP를 포함하는 것인 용도.

청구항 45

제 40 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서,

소아 피험자는 약 6주령 내지 약 9세인 용도.

청구항 46

제 40 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

소아 피험자는 약 6주령 내지 약 6개월령인 용도.

청구항 47

제 46 항에 있어서,

조성물은 3회 용량으로 피험자에게 투여되는 것인 용도.

청구항 48

제 40 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

소아 피험자는 약 6개월령 내지 약 9세인 용도.

청구항 49

제 48 항에 있어서,

조성물은 2회 이하의 용량으로 피험자에게 투여되는 것인 용도.

청구항 50

제 40 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물은 적어도 제 1 용량 및 제 2 용량으로 피험자에게 투여되고, 여기서 제 1 및 제 2 용량은 약 1개월, 약 2개월, 또는 약 3개월 간격으로 피험자에게 투여되는 것인 용도.

청구항 51

제 50 항에 있어서,

제 1 용량은 피험자가 약 5개월령일 때 투여되고 제 2 용량은 피험자가 약 7개월령일 때 투여되는 것인 용도.

청구항 52

제 40 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 피험자에게 근육 내 투여되는 것인 용도.

청구항 53

제 40 항 내지 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 적어도 하나의 항원보강제를 포함하는 것인 용도.

청구항 54

제 40 항 내지 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 단일 항원보강제를 포함하는 것인 용도.

청구항 55

제 53 항 또는 제 54 항에 있어서,
항원보강제는 수산화 알루미늄인 용도.

청구항 56

제 40 항 내지 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 500 μ g의 수산화 알루미늄을 포함하는 것인 용도.

청구항 57

제 40 항 내지 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물은 조성물에 존재하지 않는 하나 이상의 바이러스 균주에 대한 교차 반응성을 유도하는 것인 용도.

청구항 58

- (i) 피험자의 연령을 결정하는 단계, 및
- (ii) (a) 연령이 적어도 약 6주령이고 6개월령 미만인 경우, 조성물을 3회 개별 용량으로 투여하는 것으로 이루어진 투여 요법으로 노로바이러스 바이러스-유사 입자(VLP)를 포함하는 조성물을 피험자에게 투여하는 단계; 및
 - (b) 연령이 적어도 6개월령이고 9세 미만인 경우, 조성물을 2회 개별 용량으로 투여하는 것으로 이루어진 투여 요법으로 노로바이러스 바이러스-유사 입자(VLP)를 포함하는 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하여, 소아 피험자에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 노로바이러스 VLP를 포함하는 백신 조성물의 유효량을 피험자에게 비경구적으로 투여하는 단계를 포함하는, 인간 소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역을 유도하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 노로바이러스는 비박테리아성 위장염의 유행성 발생의 한 중요한 원인으로 출현한 배양할 수 없는 인간 칼리시 바이러스이다(Glass *et al.*, 2000; Hardy *et al.*, 1999). 노로바이러스의 임상적 중요성은 민감한 분자 진단법의 개발 이전에는 저평가되었다. 유전자형 유전자 그룹 I 놀워크 바이러스(NV) 게놈의 복제 및 재조합 바콜로바이러스 발현 시스템으로부터 바이러스-유사 입자들(VLPs)의 생산은 널리 퍼진 노로바이러스 감염을 밝혀낸 분석법의 개발을 유도하였다(Jiang *et al.* 1990; 1992).

[0003] 노로바이러스는 절단되지 않은 RNA 게놈을 함유하는 단일 가닥의 양성 센스 RNA 바이러스이다. 바이러스 게놈은 3개의 오픈 리딩 프레임에 암호화하고, 이중 후자 둘은 각각 중요한 캡시드 단백질과 중요하지 않은 구조 단백질의 생산을 특징으로 한다(Glass *et al.* 2000). 진핵세포 발현 시스템에서 높은 수준으로 발현될 때, NV의 캡

시드 단백질 및 특정 다른 노로바이러스들은 천연 노로바이러스 비리온들과 구조적으로 유사한 VLPs 속에서 자가결합된다. 투과전자현미경으로 관찰할 때, VLPs는 인간 대변 샘플로부터 분리한 감염성 비리온들과 형태적으로 분간할 수 없다.

[0004] 노로바이러스들에 대한 면역 반응은 복잡하고 보호의 상관관계의 한쪽은 이제 설명되고 있다. 천연 바이러스로 수행된 인간 지원자 연구들은 점막-유도 기억 면역 반응들이 감염으로부터 단기간의 보호를 제공한다는 것을 증명하고 백신-매개 보호가 실현 가능하다는 것을 나타내었다(Lindesmith *et al.* 2003; Parrino *et al.* 1977; Wyatt *et al.*, 1974).

[0005] 인간의 보호 면역 반응의 지표가 아직 명확하게 확인되지 않았기 때문에 인간의 노로바이러스에 대한 보호 면역은 여전히 파악하기 어렵다(Herbst-Kralovetz *et al.* (2010) Expert Rev. Vaccines 9(3), 299-307).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 특히 영유아와 같은 취약한 환자 집단에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도하기 위한 안전하고 효과적인 방법을 확인하는 것이 당업계에 필요하다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 노로바이러스 VLP를 포함하는 백신 조성물의 유효량을 피험자에게 비경구적으로 투여하는 단계를 포함하여 인간 소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역을 유도하는 방법을 제공한다. 실시태양에서, 조성물은 유전자 그룹 I 노로바이러스 VLP 및 유전자 그룹 II 노로바이러스 VLP를 포함한다. 실시태양에서, 방법은 적어도 제 1 용량 및 제 2 용량의 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역을 유도하는 방법에 사용하기 위한 유전자 그룹 I 노로바이러스 VLP 및 유전자 그룹 II 노로바이러스 VLP를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 소아 피험자에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도하는 방법에서 유전자 그룹 I 노로바이러스 VLP 및 유전자 그룹 II 노로바이러스 VLP를 포함하는 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

[0008] 한 양태에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도에 유용한 조성물은 노로바이러스 유전자 그룹 I, 유전자형 1(GI.1) VLP 및 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4(GII.4) VLP를 포함한다. 일부 실시태양에서, GII.4 VLP는 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4의 순환 균주의 공통 서열의 발현으로부터 유도된다. 특정 실시태양에서, GII.4 VLP는 SEQ ID NO: 1의 서열을 포함하는 캡시드 단백질을 포함한다. 이러한 VLP는, 일부 실시태양에서, "GII.4c"로 본 발명에서 지칭된다.

[0009] 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도에 유용한 조성물은 조성물에 약 15 μ g 내지 약 150 μ g의 각 VLP 유형을 포함한다. 특정 실시태양에서, 조성물은 약 15 μ g GI.1 VLP 및 약 15 μ g GII.4 VLP; 또는 약 15 μ g GI.1 VLP 및 약 50 μ g GII.4 VLP; 또는 약 50 μ g GI.1 VLP 및 약 50 μ g GII.4 VLP; 또는 약 50 μ g GI.1 VLP 및 약 150 μ g GII.4 VLP를 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 하나 이상의 항원보강제(adjuvant)를 더 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 단일 항원보강제를 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 수산화 알루미늄을 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 500 μ g의 수산화 알루미늄을 포함한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 근육 내 투여용으로 제제화된다. 따라서, 일부 실시태양에서, 본 발명은 본 발명에 기술된 바와 같은 GI.1 및 GII.4 VLP를 포함하고 500 μ g 수산화 알루미늄을 더 포함하는 조성물의 근육 내 투여를 포함하여, 소아 피험자에서 보호 면역을 유도하는 방법을 제공한다.

[0010] 실시태양에서, 소아 피험자는 약 6주령 내지 약 9세이다. 추가 실시태양에서, 조성물은 2회 또는 3회 용량으로 피험자에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 소아 피험자는 약 6주령 내지 약 6개월령이다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 본 발명에 제공된 조성물의 3회 이하 용량(예를 들어, 1회, 2회 또는 3회 용량)의 투여를 포함하며, 여기서 피험자는 약 6주령 내지 약 6개월령이다. 추가 실시태양에서, 피험자는 약 6주령 내지 약 6개월령이고, 조성물은 2회 또는 3회 용량으로 투여된다. 추가 실시태양에서, 피험자는 약 6주령 내지 약 6개월령이고, 조성물은 정확히 3회 용량으로 투여된다. 일부 실시태양에서, 피험자는 약 6주령 내지 약 6개월령이고, 조성물은 적어도 3회 용량으로 투여된다. 일부 실시태양에서, 소아 피험자는 약 6개월령 내지 약 1세이다. 일부 실시태양에서, 소아 피험자는 약 1세 내지 약 4세이다. 일부 실시태양에서, 소아 피험자는 약 4세 내지 약 9세이다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 본 발명에 제공된 조성물의 2회 이하 용량, 예를 들어, 1회 용량 또는 2회 용량의 투여를 포함하며, 여기서 피험자는 약 6개월령 내지 약 9세이다(예

를 들어, 약 6개월령 내지 약 1세; 약 1세 내지 약 4세; 또는 약 4세 내지 약 9세). 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 본 발명에 제공된 조성물의 정확히 2회 용량의 투여를 포함하며, 여기서 피험자는 약 6개월령 내지 약 9세이다(예를 들어, 약 6개월령 내지 약 1세; 약 1세 내지 약 4세; 또는 약 4세 내지 약 9세).

[0011] 일부 실시태양에서, 본 발명은 본 발명에 제공된 조성물의 방법 및 용도를 제공하고, 여기서 제 1 및 제 2 용량은 약 1, 약 2, 또는 약 3개월 간격으로 피험자에게 투여된다. 추가 실시태양에서, 방법은 조성물의 3회 용량의 투여를 포함하고, 여기서 제 2 및 제 3 용량은 약 1, 약 2, 또는 약 3개월 간격으로 피험자에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 제 1 용량은 피험자가 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11 또는 약 12개월령일 때 소아 피험자에게 투여되고 제 2 용량은 피험자가 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 또는 약 14개월령일 때 투여된다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 제 1 용량은 피험자가 약 5 개월령일 때 소아 피험자에게 투여되고 제 2 용량은 피험자가 약 7 개월령일 때 투여된다.

[0012] 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 조성물의 투여 전 피험자에서의 역가와 비교하여 노로바이러스 특이적 혈청 항체 역가의 3배 또는 4배 증가를 유도한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 허용 가능한 안전성 프로파일과 관련된다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 조성물은 소아 피험자에게 안전하게 투여된다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 조성물은 소아 피험자에서 잘 용인된다. 예를 들어, 본 발명에 제공된 조성물은 테스트된 최고 용량(예를 들어, 50 μ g GI.1 VLP 및 150 μ g GII.4 VLP) 및 테스트된 최고 용량 수(예를 들어, 2 또는 3회 용량)로 소아 피험자에게 투여될 때에도 잘 용인된다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 통계적으로 유의미한 안전한 부작용 프로파일과 관련된다. 일부 실시태양에서, 방법은 통계적으로 유의미한 낮은 부작용 발생 및/또는 중증도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 부작용의 발생률이 낮다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 심각한 부작용의 발생률이 낮다. 일부 실시태양에서, 방법은 심각한 부작용의 발생률이 무시할만하다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 상이한 백신 조성물을 사용하는 유사한 방법 및 용도에 비해 부작용 발생의 빈도 및/또는 중증도가 더 낮다.

[0013] 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 조성물에 존재하지 않는 하나 이상의 바이러스 균주에 대한 교차 반응성을 유도한다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 조성물에 존재하지 않는 하나 이상의 바이러스 균주에 대한 면역 반응을 유도한다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 방법 및 용도는 조성물에 존재하지 않는 하나 이상의 바이러스 균주에 대해 피험자에서 보호 면역을 유도한다. 조성물에 존재하지 않는 하나 이상의 바이러스 균주는 조성물에 존재하지 않는 노로바이러스 균주 및/또는 조성물에 나타나지 않는 노로바이러스 균주일 수 있다. 예를 들어, 조성물에 존재하지 않는 노로바이러스 균주는 GI.1 또는 GII.4 노로바이러스 균주 이외의 균주일 수 있으며; 또는 GII.4c 공통 서열을 유도하는 데 사용되는 균주 중 하나가 아닌 GII.4 노로바이러스 균주일 수 있다.

[0014] 일부 양태에서, 본 발명은 (i) 피험자의 연령을 결정하는 단계, 및 (ii) (a) 연령이 적어도 약 6주령이고 6개월령 미만인 경우, 조성물을 3회 개별 용량으로 투여하는 것으로 이루어진 투여 요법으로 노로바이러스 VLP를 포함하는 본 발명에 제공된 조성물을 피험자에게 투여하는 단계; 및 (ii) (b) 연령이 적어도 6개월령이고 약 9세 미만인 경우, 조성물을 2회 개별 용량으로 투여하는 것으로 이루어진 투여 요법으로 노로바이러스 바이러스-유사 입자(VLP)를 포함하는 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하여, 소아 피험자에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도하는 데 사용하기 위한 방법, 용도 및 조성물을 제공한다. 추가 실시태양에서, 조성물은 연령이 적어도 6개월령이고 약 8세 미만, 약 7세 미만, 약 6세 미만, 약 5세 미만, 약 4세 미만, 약 3세 미만, 약 2세 미만, 또는 약 1세 미만인 경우 2회의 개별 용량으로 조성물을 투여하는 것으로 이루어진 투여 요법으로 투여된다.

발명의 효과

[0015] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 소아 환자에서 2상 임상 연구 설계의 개략도이다.

도 2a-2d는 총-Ig 역가에 의해 측 정된 GI.1 및 GII.4 노로바이러스에 대한 혈청 반응 속도(SRR)를 도시한다. 각 막대 그래프에서, 왼쪽에서 오른쪽으로, 4개의 투여 그룹은 15/15; 15/50; 50/50; 및 50/150이다. 코호트 1

의 1-투여 그룹(백신/위약; V/P)은 막대 그래프의 상단 행에 도시된다(도 2a). 코호트 1의 2-투여 그룹(백신/백신; V/V)은 막대 그래프의 두 번째 행에 도시된다(도 2b). 코호트 2의 2-투여 그룹(백신/백신/위약; V/V/P)은 세 번째 행에 도시된다(도 2c). 코호트 2의 3-투여 그룹(백신/백신/백신; V/V/V)은 네 번째 행에 도시된다(도 2d). 혈청 반응은 역가가 57일(투여 2 후 28일) 또는 140일(투여 3 후 28일)에 ≥ 4 배 증가하였다. 도면에서, 그룹 1(4 내지 <9세)은 4-8y로 도시되고, 그룹 2 및 2a(12개월령 내지 <4세)는 1-3y로 도시되고, 그룹 3(6개월령 내지 <12개월령)은 6-11mo로 도시되고, 그룹 4(6주령 내지 6개월령)은 6-25wk로 도시된다.

도 3a-3d는 히스토 혈액형 항원(HBGA) 차단 역가에 의해 측정된 GI.1 및 GII.4 노로바이러스에 대한 SRR을 도시한다. 각 막대 그래프에서, 왼쪽에서 오른쪽으로, 4개의 투여 그룹은 15/15; 15/50; 50/50; 및 50/150이다. 코호트 1의 1-투여 그룹(V/P)은 막대 그래프의 상단 행에 도시된다(도 3a). 코호트 1의 2-투여 그룹(V/V)은 막대 그래프의 두 번째 행에 도시된다(도 3b). 코호트 2의 2-투여 그룹(V/V/P)은 세 번째 행에 도시된다(도 3c). 코호트 2의 3-투여 그룹(V/V/V)은 네 번째 줄에 도시된다(도 3d). 혈청 반응은 역가가 57일(투여 2 후 28일) 또는 140일(투여 3 후 28일)에 ≥ 4 배 증가하였다. 도면에서, 그룹 1(4 내지 <9세)은 4-8y로 도시되고, 그룹 2 및 2a(12개월령 내지 <4세)는 1-3y로 도시되고, 그룹 3(6개월령 내지 <12개월령)은 6-11mo로 도시되고, 그룹 4(6주령 내지 6개월령)은 6-25wk로 도시된다.

도 4a-4d는 연령 그룹 및 상징표(arm)에 의한 GI.1 특이적 HBGA 차단 기하 평균 역가(GMT)를 도시한다. 각 그래프에서, 왼쪽에서 오른쪽으로, 4개의 투여 그룹은 15/15; 15/50; 50/50; 및 50/150이다. 코호트 1의 1-투여 그룹(V/P)은 막대 그래프의 상단 행에 도시된다(도 4a). 코호트 1의 2-투여 그룹(V/V)은 막대 그래프의 두 번째 행에 도시된다(도 4b). 코호트 2의 2-투여 그룹(V/V/P)은 세 번째 행에 도시된다(도 4c). 코호트 2의 3-투여 그룹(V/V/V)은 네 번째 행에 도시된다(도 4d). GMT는 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 기준 역가(1일)에 대해 조정되었다.

도 5a-5d는 연령 그룹 및 상징표에 의한 GII.4c 특이적 HBGA 차단 GMT를 도시한다. 각 그래프에서, 왼쪽에서 오른쪽으로, 4개의 투여 그룹은 15/15; 15/50; 50/50; 및 50/150이다. 코호트 1의 1-투여 그룹(V/P)은 막대 그래프의 상단 행에 도시된다(도 5a). 코호트 1의 2-투여 그룹(V/V)은 막대 그래프의 두 번째 행에 도시된다(도 5b). 코호트 2의 2-투여 그룹(V/V/P)은 세 번째 행에 도시된다(도 5c). 코호트 2의 3-투여 그룹(V/V/V)은 네 번째 행에 도시된다(도 5d). GMT는 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 기준 역가(1일)에 대해 조정되었다.

도 6a-6b는 그룹 1(4 내지 <9세)에 대한 GI.1 특이적 IgA(도 6a) 및 GII.4c 특이적 IgA(도 6b)에 대한 GMT를 도시한다. 2회 투여 그룹의 환자는 실선으로 도시되고 1회 투여 그룹의 환자는 점선으로 도시된다(투여 2 시점에서 위약 투여 후 측정된 경우).

도 7a-7b는 그룹 2(1 내지 <4세)에 대한 GI.1 특이적 IgA(도 7a) 및 GII.4c 특이적 IgA(도 7b)에 대한 GMT를 도시한다. 2회 투여 그룹의 환자는 실선으로 도시되고 1회 투여 그룹의 환자는 점선으로 도시된다(투여 2 시점에서 위약 투여 후 측정된 경우).

도 8a-8b는 그룹 3에 대한 GI.1 특이적 IgA(도 8a) 및 GII.4c 특이적 IgA(도 8b)에 대한 GMT를 도시한다(6 내지 <12개월령). 2회 투여 그룹의 환자는 실선으로 도시되고 1회 투여 그룹의 환자는 점선으로 도시된다(투여 2 시점에서 위약 투여 후 측정된 경우).

도 9a-9b는 그룹 4(6주령 내지 <6개월령)에 대한 GI.1 특이적 IgA(도 9a) 및 GII.4c 특이적 IgA(도 9b)에 대한 GMT를 도시한다. 3회 투여 그룹의 환자는 실선으로 도시되고 2회 투여 그룹의 환자는 점선으로 도시된다(투여 3 시점에서 위약 투여 후 측정된 경우).

도 10은 그룹 2 피험자(1 내지 <4세)에게 2가 GI.1/GII.4c 노로바이러스 백신의 2회 용량 투여 후 다른 노로바이러스 균주에 대한 교차 반응성을 도시한다.

도 11a-11b는 그룹 3 피험자(6 내지 >12개월령)에게 2가 GI.1/GII.4c 노로바이러스 백신 투여 후 다른 노로바이러스 균주에 대한 교차 반응성을 도시한다. 도 11a는 첫 번째 투여 후 교차 반응성을 도시한다. 도 11b는 두 번째 투여 후 더 높은 교차 반응성을 도시한다.

도 12a-12b는 임상 연구의 각 투여 후 그룹별로 유인된 국소 AE의 개요를 제공한다. 표시된 강도(약함, 중간, 심함)에서 표시된 AE를 경험한 피험자의 %는 그룹 1(상단 행, 도 12a), 그룹 2(상단에서 두 번째 행, 도 12a), 그룹 2a(상단에서 세 번째 행, 도 12a) 및 그룹 3(하단 행, 도 12a)에 대해 도시된다. 도 12b는 그룹 4에 대해 표시된 강도로 표시된 AE를 경험한 피험자의 %를 보여준다. 유인된 국소 AE는 각 투여 후 7일 이내에 기록되었

다. 백분율은 모든 국소 AE에 대해 $100 \times \text{피험자의 수} / N_T$ 로 계산되었고 개별 AE 증상에 대해 $100 \times \text{피험자의 수} / N_S$ 로 계산되었고, 여기서 N_T 는 안전 세트의 피험자의 수이고 N_S 는 그 증상에 대해 평가된 안전 세트의 피험자의 수이다. 그래프에 주석이 달린 백분율은 "가장 가까운 짝수 정수로 반올림" 규칙에 따라 반올림되었다.

도 13a-13c는 임상 연구에서 각 투여 후 그룹별로 유인된 전신 AE의 개요를 제공한다. 표시된 강도에서 표시된 AE를 경험한 피험자의 %는 그룹 1(상단 행, 도 13a), 그룹 2(하단 행, 도 13a), 그룹 2a(상단 행, 도 13b) 및 그룹 3(하단 행, 도 13b). 도 13c는 그룹 4에 대해 표시된 강도에서 표시된 AE를 경험한 피험자의 %를 도시한다. 유인된 전신 AE는 각 투여 후 7 일 이내에 기록되었다. 열은 유인된 전신 AE로 간주되었고; 그래프의 경우, 열은 약함, 38.0 내지 $<38.5^\circ\text{C}$; 중간, 38.5 내지 $<39.0^\circ\text{C}$; 심함, $\geq 39^\circ\text{C}$ 로 분류되었다(그러나, 발열 강도 등급은 전체 AE에 대한 강도 등급에서 경미한 것으로 표시된다). 백분율은 모든 전신 AE에 대해 $100 \times \text{피험자의 수} / N_T$ 로 계산되었고 개별 AE 증상에 대해 $100 \times \text{피험자의 수} / N_S$ 로 계산되었고, 여기서 N_T 는 안전 세트의 피험자의 수이고 N_S 는 그 증상에 대해 평가된 안전 세트의 피험자의 수이다. 그래프에 주석이 달린 백분율은 "가장 가까운 짝수 정수로 반올림" 규칙에 따라 반올림되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 발명은 피험자에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도하는 방법에 관한 것으로, 피험자는 소아 인간 피험자이다. 특히, 본 발명은 노로바이러스 VLP를 포함하는 백신의 적어도 2회의 용량을 피험자에게 비경구적으로 투여함으로써 소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역을 유도하는 방법을 제공한다. 본 발명자들은 놀랍게도 노로바이러스 VLP를 포함하는 조성물이 소아 피험자에게 효과적이고 안전하게 투여될 수 있고 이들 피험자에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도할 수 있다는 것을 발견했다. 인간 소아 피험자에게 노로바이러스 VLP를 포함하는 백신 조성물의 2 또는 3회 용량의 투여는 노로바이러스 감염 및 질병에 대한 보호 면역 반응을 나타내는 신속하고 강력한 혈청 전환(예를 들어, 백신 접종 전 수준보다 항원 특이적 혈청 항체 역가가 적어도 3배 증가)을 유도하였다. 소아 피험자는 6주령 정도로 어리며 보호 면역 반응의 유도는 허용 가능한 안전성 프로필과 관련하여 성취되었다.
- [0018] 본 발명에 제공된 방법에 따라 투여된 $15\mu\text{g}$ 내지 $150\mu\text{g}$ 의 각각의 VLP 유형을 포함하는 투약 요법은 소아 피험자에게 안전하고 효과적이었다. 한 실시태양에서, 소아 피험자에게 투여되는 백신 조성물은 약 $50\mu\text{g}$ 의 노로바이러스 유전자 그룹 I, 유전자형 1(GI.1) VLP 및 상이한 GII.4 균주의 공통 서열에서 생성된 약 $150\mu\text{g}$ 의 노로바이러스 유전자 그룹 II, 유전자형 4(GII.4) VLP를 포함한다. 추가 실시태양에서, GII.4 VLP는 SEQ ID NO: 1에 따른 캡시드 단백질을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 조성물은 $500\mu\text{g}$ 수산화 알루미늄을 더 포함한다.
- [0019] 본 발명은 하나 이상의 노로바이러스 항원을 포함하는 백신 조성물을 제공한다. 본 발명에서 "노로바이러스", "노로바이러스(NOR)", "노로바이러스" 및 문법적 동등물은 칼리시비리데(Caliciviridae) 과의 노로바이러스 속 구성원을 의미한다. 일부 실시태양에서, 노로바이러스는 인간 또는 인간이 아닌 포유동물 종에 감염될 수 있는 관련, 양성-센스 단일 가닥 RNA, 비 외피 바이러스 그룹을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 노로바이러스는 인간에서 급성 위장염을 유발할 수 있다. 노로바이러스는 또한 전자 현미경으로 볼 때 표면 구조가 정의되어 있거나 가장자리가 울퉁불퉁한 소형 구형 바이러스(SRSV)라고도 한다.
- [0020] 노로바이러스에는 적어도 5개의 유전자 그룹(GI, GII, GIII, GIV 및 GV)이 포함된다. GI, GII 및 GIV 노로바이러스는 인간에게 전염성이 있는 반면 GIII 노로바이러스는 주로 소 종을 감염시킨다. GV는 최근 마우스에서 분리되었다(Zheng *et al.* (2006) Virology, Vol 346: 312-323). 제나(Jena) 및 뉴버리(Newbury) 균주가 GIII를 대표하며 알파트론(Alphatron), 포트 라우데랄(Fort Lauderdale) 및 세인트 클라우드(Saint Cloud) 균주는 GIV를 대표한다. GI 및 GII 그룹은 유전적 분류(Ando *et al.* (2000) J. Infectious Diseases, Vol. 181(Supp2):S336-S348; Lindell *et al.* (2005) J. Clin. Microbiol., Vol. 43(3): 1086-1092) 및/또는 발병 또는 전염병에 근거한 분류를 기반으로 한 유전자 클러스터 또는 유전자형으로 추가로 분리될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 유전자 클러스터는 용어 유전자형과 상호 교환적으로 사용된다. 유전자 그룹 I에는, 현재까지 알려진 8개의 GI 클러스터가 있다(원형 바이러스 균주 이름 포함): GI.1 (Norwalk (NV-USA93)); GI.2 (Southampton (SOV-GBR93)); GI.3 (Desert Shield (DSV-USA93), 또는 GI.3.2000); GI.4 (Cruise Ship virus/Chiba (Chiba-JPN00), 또는 GI.4.2000); GI.5 (318/Musgrove (Musgrove-GBR00)); GI.6 (Hesse (Hesse-DEU98)); GI.7 (Winchest-GBR00); 및 GI.8 (Boxer-USA02). 유전자 그룹 II에는, 현재까지 알려진 19개의 GII 클러스터가 있다(원형 바이러스 균주 이름 포함): GII.1 (Hawaii (Hawaii-USA94)); GII.2 (Snow Mountain/Melksham (Msham-GBR95)); GII.3 (Toronto (Toronto-CAN93) 또는 GII.3.1999); GII.4

(Bristol/Lordsdale (Bristol-GBR93), GII.4.2006b 또는 GII.4.2012); GII.5 (290/Hillingdon (Hilingd-GBR00)); GII.6 (269/Seacroft (Seacroft-GBR00)); GII.7 (273/Leeds (Leeds-GBR00)); GII.8 (539/Amsterdam (Amsterdam-NLD99)); GII.9 (378 (VABeach-USA01)), GII.10 (Erfurt-DEU01); GII.11 (SW9180JPN01); GII.12 (Wortley-GBR00); GII.13 (Faytville-USA02); GII.14 (M7-USA03); GII.15 (J23-USA02); GII.16 (Tiffin-USA03); GII.17 (CSE1-USA03) 또는 GII.17.2015; GII.18 (QW101/2003/US) 및 GII.19 (QW170/2003/US).

[0021] 본 발명에서 "노로바이러스"는 또한 재조합 노로바이러스 바이러스-유사 입자(rNOR VLP)를 의미한다. 일부 실시태양에서, 세포에서, 예를 들어 Sf9 세포의 배클로바이러스 벡터로부터 ORF2에 의해 코딩된 적어도 노로바이러스 캡시드 단백질의 재조합 발현은 캡시드 단백질의 VLP로의 자발적인 자기 조립을 초래할 수 있다. 일부 실시태양에서, 세포에서, 예를 들어 Sf9 세포의 배클로바이러스 벡터로부터의 ORF1 및 ORF2에 의해 코딩된 적어도 노로바이러스 단백질의 재조합 발현은 캡시드 단백질의 VLP로의 자발적인 자기 조립을 초래할 수 있다. VLP는 구조적으로 노로바이러스와 유사하지만 바이러스 RNA 게놈이 없기 때문에 감염성이 없다. 따라서, "노로바이러스"는 결합 입자를 포함하는 감염성 또는 비 감염성 입자일 수 있는 비리온을 포함한다.

[0022] 노로바이러스의 예는 일반적으로 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 공개 번호 US2013-0273102 및 US2011-0195113에 개시된 것들을 포함하며, 이들 각각의 전체 내용은 본 발명에 참조로 포함된다. 새로운 균주가 동정되고 이들의 유전자 서열이 이용 가능하게 되며, 당업자는 통상의 기술을 사용하여 본 발명의 조성물 및 방법에서 이러한 현대 균주를 사용하여 VLP를 사용할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은 본 발명에 기술된 바와 같은 소아 피험자에서 보호 면역을 유도하기 위한 조성물 및 방법에 사용하기에 적합한 항원으로서 이러한 균주로부터 제조된 VLP를 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 백신 조성물의 노로바이러스 항원은 펩타이드, 단백질 또는 바이러스 유사 입자(VLP) 형태일 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 노로바이러스 항원은 VLP를 포함한다. 본 발명에 사용된 "바이러스 유사 입자(들)" 또는 "VLP"는 노로바이러스의 서열을 암호화하고 감염성 노로바이러스 입자의 것과 유사한 항원 특성(들)을 포함하는 캡시드 단백질 코딩으로부터 생성된 바이러스 유사 입자(들), 단편(들), 응집체(들) 또는 그의 일부(들)를 지칭한다. 노로바이러스 항원은 또한 캡시드 모노머, 캡시드 멀티머, VLP의 단백질 또는 펩타이드 단편, 또는 이들의 응집체 또는 혼합물의 형태일 수 있다. 노로바이러스 항원성 단백질 또는 펩타이드는 또한 당업계에 공지된 방법을 사용하여 생성된 변형 형태일 수 있다.

[0024] 본 발명의 VLP는 당업계의 표준 방법을 사용하여 VP1 및/또는 VP2 단백질 또는 특정 VP1 또는 VP2 유도체와 같은 전장 노로바이러스 캡시드 단백질로부터 형성될 수 있다. 대안으로, VLP를 형성하는 데 사용되는 캡시드 단백질은 잘린 캡시드 단백질이다. 일부 실시태양에서, 예를 들어, VLP 중 적어도 하나는 절단된 VP1 단백질을 포함한다. 다른 실시태양에서, 모든 VLP는 절단된 VP1 단백질을 포함한다. 절단은 N 또는 C-말단 절단일 수 있다. 절단된 캡시드 단백질은 적절하게 기능적인 캡시드 단백질 유도체이다. 기능성 캡시드 단백질 유도체는 전장 캡시드 단백질로 이루어진 VLP에 의해 면역 반응이 증가하는 것과 동일한 방식으로 (필요한 경우 적절하게 보조될 때) 면역 반응을 증가시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 개시된 방법에 사용하기 위해 본 발명에 제공된 조성물은 절단된 캡시드 단백질을 포함한다. 다른 실시태양에서, 개시된 방법에 사용하기 위해 본 발명에 제공된 조성물은 절단된 캡시드 단백질을 포함하지 않거나 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 1% 이하의 절단된 캡시드 단백질을 포함하지 않도록 정제되었다.

[0025] VLP는 주요 VP1 단백질 및/또는 소량의 VP2 단백질을 함유할 수 있다. 일부 실시태양에서, 각각의 VLP는 1가 VLP를 발생시키는 단 하나의 노로바이러스 유전자 그룹으로부터의 VP1 및/또는 VP2 단백질을 함유한다. 본 발명에 사용된 용어 "1가"는 항원성 단백질이 단일 노로바이러스 유전자 그룹으로부터 유래됨을 의미한다. 예를 들어, VLP는 유전자 그룹 I의 바이러스 균주로부터의 VP1 및/또는 VP2(예를 들어, 놀워크 바이러스로부터의 VP1 및 VP2) 또는 유전자 그룹 II의 바이러스 균주의 VP1 및/또는 VP2(예를 들어, GII.4 균주의 VP1 및/또는 VP2) 또는 GII.4 균주의 공통 서열(예를 들어, GII.4c, SEQ ID NO: 1). 바람직하게는 VLP는 주로 VP1 단백질로 구성된다.

[0026] 본 발명의 한 실시태양에서, 조성물은 1가 VLP의 혼합물을 포함하며, 여기서 조성물은 여러 바이러스 균주로부터 얻은 상이한 노로바이러스 유전자 그룹(예를 들어, 놀워크 바이러스 및 휴스턴 바이러스)의 VP1 및 VP2로 구성된 VLP와 혼합된 단일 노로바이러스 유전자 그룹의 VP1 및 VP2로 구성된 VLP를 포함한다. 순전히 예로서, 조성물은 하나 이상의 노로바이러스 유전자 그룹 I 균주로부터의 1가 VLP를 하나 이상의 노로바이러스 유전자 그룹 II 균주로부터의 1가 VLP와 함께 함유할 수 있다. 균주는 주어진 시간의 순환 우위에 따라 선택될 수 있다. 특정 실시태양에서, 노로바이러스 VLP 혼합물은 GI.1 및 GII.4 바이러스 균주로 구성된다. 보다 바람직하게는,

노로바이러스 VLP 혼합물은 놀워크의 균주와 유전자 그룹 II 노로바이러스로부터 유래된 공통 캡시드 서열로 구성된다. 순환하는 노로바이러스 서열로부터 유래된 공통 캡시드 서열 및 이러한 서열로 만들어진 VLP는 WO 2010/017542에 기술되어 있으며, 이는 전체가 본 발명에 참고로 포함된다. 예를 들어, 한 실시태양에서, 유전자 그룹 II, 유전자형 4(GII.4) 바이러스 균주로부터 유래된 공통 캡시드 서열은 SEQ ID NO: 1의 서열을 포함한다. 이 VLP는 본 발명에서 "GII.4c"로 지칭된다. 따라서, 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 1가 VLP의 혼합물을 포함하며, 여기서 하나의 1가 VLP는 유전자 그룹 I 노로바이러스(예를 들어, 놀워크)의 캡시드 단백질을 포함하고 다른 1가 VLP는 SEQ ID NO: 1(GII.4c)의 서열을 포함하는 공통 캡시드 단백질을 포함한다.

[0027] 조성물 내 VLP의 조합은 바람직하게는 각 VLP 유형의 면역원성을 감소시키지 않는다. 특히, 본 발명의 조합에서 노로바이러스 VLP 사이에 간섭이 없는 것이 바람직하여, 본 발명의 조합된 VLP 조성물이 백신에 나타난 각각의 노로바이러스 유전자형 및/또는 유전자 그룹에 의한 감염에 대한 면역을 유도할 수 있다. 실시태양에서, 조합된 주어진 VLP 유형에 대한 면역 반응은 개별적으로 측정될 때 동일한 VLP 유형의 면역 반응의 적어도 50%, 바람직하게는 100% 또는 실질적으로 100%이다. 더욱이, 청구된 조성물은 조성물에 존재하지 않는 바이러스 균주에 대한 교차 반응을 유도할 수 있다. 예를 들어, 청구된 조성물은 조성물에 나타내지 않은 다른 노로바이러스 유전자형 및/또는 다른 노로바이러스 유전자 그룹에 대한 교차 반응을 유도할 수 있다. 교차 반응을 유도하는 조성물 또는 방법은 다른 바이러스 균주에 대한 면역 반응을 유도할 수 있으며; 및/또는 다른 바이러스 균주에 대한 피험자에서 보호 면역을 유도할 수 있다.

[0028] 예를 들어, 본 발명에 제공된 조성물을 피험자에게 투여하면 다른 유전자 그룹 I 균주(GI.1 제외); 기타 유전자 그룹 II 균주(GII.4c를 구성하는 균주 제외); 및/또는 다른 유전자 그룹(유전자 그룹 I 및 유전자 그룹 II 제외)에 대한 면역을 유도할 수 있다. 비 제한적인 예로서, 본 발명에 제공된 조성물은 GII.4.2006b, GII.4.2012, GI.3.2000, GI.4.2000, GII.3.1999 및 GII.17.2015로부터 선택된 하나 이상의 균주에 대한 면역을 유도할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 조성물은 GII.4.2006b에 대한 면역을 유도할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명에 제공된 조성물은 GII.4.2012에 대한 면역을 유도할 수 있다. 면역 반응은, 예를 들어, 본 발명의 실시예에 예시된 바와 같이 항체 반응에 의해 적절하게 측정될 수 있다.

[0029] 다가 VLP는 개별 캡시드 단백질의 개별 발현에 이어 조합하여 VLP를 형성함으로써 생성될 수 있다. 대안적으로, 다수의 캡시드 단백질은 하나 이상의 DNA 구조체로부터 동일한 세포 내에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 여러 DNA 구조체는 숙주 세포로 형질 전환되거나 형질 감염될 수 있으며, 각 벡터는 서로 다른 캡시드 단백질을 암호화한다. 대안적으로, 공유 프로모터 또는 여러 개별 프로모터에 의해 제어되는 다중 캡시드 유전자를 갖는 단일 벡터가 사용될 수 있다. IRES 요소는 적절한 경우 벡터에 포함될 수도 있다. 이러한 발현 전략을 사용하여, 공동-발현된 캡시드 단백질은 후속 VLP 형성을 위해 공동-정제될 수 있거나, 정제될 수 있는 다가 VLP를 자발적으로 형성할 수 있다. 다가 VLP 생산을 위한 바람직한 공정은 상이한 노로바이러스 유전자형으로부터 VLP 캡시드 단백질 또는 유도체, 예를 들어 VP1 단백질을 제조하고, 단백질을 혼합하고, 단백질을 조립하여 다가 VLP를 생산하는 것을 포함한다. VP1 단백질은 미정제 추출물의 형태일 수 있으며, 혼합 전에 부분적으로 정제되거나 정제될 수 있다. 상이한 다른 유전자 그룹의 조립된 1가 VLP는 분해되고 함께 혼합되고 다가 VLP로 제조될 수 있다. 바람직하게는 단백질 또는 VLP는 결합되기 전에 적어도 부분적으로 정제된다. 선택적으로, 다가 VLP의 추가 정제는 조립 후에 수행될 수 있다.

[0030] 다가 VLP가 사용되는 경우, 바람직하게는 VLP의 구성 요소는 최종 혼합 VLP에서 원하는 비율로 혼합된다. 예를 들어, 놀워크 및 휴스턴 바이러스(또는 다른 노로바이러스 균주)에서 추출한 부분적으로 정제된 동일한 양의 VP1 단백질의 혼합물은 거의 동일한 양의 각 단백질을 가진 다가 VLP를 제공한다. 다가 VLP를 포함하는 조성물은 본 발명에 참고로 포함된 WO 98/44944, WO 00/45841의 것과 같은 당 업계에 공지된 용액에 의해 안정화될 수 있다.

[0031] 본 발명의 조성물은 노로바이러스 VP1 및 VP2 단백질 또는 유도체 이외에 다른 단백질 또는 단백질 단편을 포함할 수 있다. 다른 단백질 또는 펩타이드도 본 발명의 조성물과 함께 공동 투여될 수 있다. 선택적으로, 조성물은 또한 비-노로바이러스 항원과 함께 제제화되거나 공동-투여될 수 있다. 적절하게 이러한 항원은 다른 질환에 대한 보호를 제공할 수 있다.

[0032] VP1 단백질 또는 기능성 단백질 유도체는 적합하게 VLP를 형성할 수 있고, VLP 형성은, 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피, 전자 현미경 및 동적 레이저 광 산란과 같은 표준 기술에 의해 평가될 수 있다.

[0033] 본 발명의 항원 분자는 그들이 자연적으로 발생하는 유기체로부터 분리 및 정제하여 제조될 수 있거나, 재조합 기술에 의해 제조될 수 있다. 바람직하게는, 노로바이러스 VLP 항원은 Sf9 또는 H5 세포와 같은 곤충 세포로부터

터 제조되지만, 대장균 또는 효모 세포와 같은 임의의 적합한 세포, 예를 들어 에스. 세레비시애, 에스. 폼베, 피치아 파스토리 또는 기타 피치아 발현 시스템, 또는 CHO 또는 HEK 시스템과 같은 포유류 세포 발현이 또한 사용될 수 있다. 제조합 방법 또는 합성에 의해 제조될 때, 펩타이드를 구성하는 아미노산의 하나 이상의 삽입, 결실, 반전 또는 치환이 이루어질 수 있다. 상기 항원 각각은 바람직하게는 실질적으로 순수한 상태로 사용된다.

[0034] 곤충 세포 배양에서 노로바이러스 VLP의 생산 절차는 미국 특허 제 6,942,865호에 이미 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본 발명에 참고로 포함된다. 간단히 말해서, 바이러스 캡시드 유전자(ORF2)와 작은 구조 유전자(ORF3)를 포함하는 게놈의 3' 말단에서 cDNA가 복제된다. 바이러스 캡시드 유전자를 운반하는 제조합 배플로바 이러스는 복제된 cDNA로부터 구축된다. 노로바이러스 VLP는 Sf9 또는 H5 곤충 세포 배양에서 생성된다.

[0035] 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 노로바이러스 항원과 조합된 하나 이상의 항원보강제를 포함한다. 수산화 알루미늄 또는 미네랄 오일과 같은 항원보강제는 항원을 빠른 이화 작용으로부터 보호하도록 설계된 물질을 포함한다. 예를 들어, 프레온 불완전 항원보강제 및 완전 항원보강제(Pifco Laboratories, Detroit, Mich.); 머크 항원보강제 65(Merck and Company, Inc., Rahway, N.J.); 수산화 알루미늄($Al(OH)_3$), 수산화 알루미늄 겔(alum) 또는 인산 알루미늄 염; 칼슘, 철 또는 아연 염; 아실화 티로신 아실화 당의 불용성 현탁액; 양이온 또는 음이온 유도체화 된 다당류; 폴리포스파젠; 생분해성 미소구; 및 쿼일 에이(Quil A)와 같은 적합한 항원보강제가 구입가능하다. 일부 실시태양에서, 항원보강제는 수산화 알루미늄($Al(OH)_3$)이다. 추가 실시태양에서, 항원보강제는 수산화 알루미늄($Al(OH)_3$)이고, 약 $10\mu g$, 약 $25\mu g$, 약 $50\mu g$, 약 $75\mu g$, 약 $100\mu g$, 약 $125\mu g$, 약 $150\mu g$, 약 $175\mu g$, 약 $200\mu g$, 약 $225\mu g$, 약 $250\mu g$, 약 $275\mu g$, 약 $300\mu g$, 약 $350\mu g$, 약 $375\mu g$, 약 $400\mu g$, 약 $425\mu g$, 약 $450\mu g$, 약 $475\mu g$, 약 $500\mu g$, 약 $525\mu g$, 약 $550\mu g$, 약 $575\mu g$, 약 $600\mu g$, 약 $625\mu g$, 약 $650\mu g$, 약 $675\mu g$, 약 $700\mu g$, 약 $750\mu g$, 약 $800\mu g$, 약 $850\mu g$, 약 $900\mu g$, 약 $950\mu g$ 또는 약 $1000\mu g$ 의 양으로 각 조성물에 존재한다. 특정 실시태양에서, 조성물은 약 500의 수산화 알루미늄을 포함한다.

[0036] 적합한 항원보강제는 또한 비 제한적으로 톨-유사 수용체(TLR) 작용제, 특히 톨-유사 수용체 유형 4(TLR-4) 작용제(예를 들어, 모노포스포릴 지질 A(MPL), 합성 지질 A, 지질 A 모방체 또는 유사체), 알루미늄 염, 사이토카인, 사포닌, 무라밀 다이펩타이드(MDP) 유도체, CpG 올리고, 그람 음성 박테리아의 지질 다당류(LPS), 폴리포스파젠, 에멀전, 비로솜, 콜리리이트, 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)(PLG) 마이크로입자, 폴록사머 입자, 미세입자, 리포솜, 수중유 에멀전, MF59 및 스쿠알렌을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시태양에서, 항원보강제는 박테리아 유래 외독소가 아니다. 바람직한 항원보강제는 3DMPL 또는 QS21과 같은 Th1 유형 반응을 자극하는 항원보강제를 포함한다.

[0037] 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 2개의 항원보강제를 포함한다. 항원보강제의 조합은 전술한 것들로부터 선택될 수 있다. 하나의 특정 실시태양에서, 2개의 항원보강제는 MPL 및 수산화 알루미늄(예를 들어, alum)이다. 또 다른 특정 실시태양에서, 2개의 항원보강제는 MPL 및 오일이다. 바람직한 실시태양에서, 백신 조성물은 단일 항원보강제를 포함한다. 추가 실시태양에서, 단일 항원보강제는 수산화 알루미늄이다.

[0038] 용어 "유효 항원보강제 양" 또는 "항원보강제의 유효량"은 당업자에 의해 잘 이해될 것이며, 투여된 항원에 대한 면역 반응을 자극할 수 있는 하나 이상의 항원보강제의 양, 즉, 비강 세척에서 IgA 수준, 혈청 IgG 또는 IgM 수준, 또는 B 및 T-세포 증식 측면에서 측정된 투여된 항원 조성물의 면역 반응을 증가시키는 양을 포함한다. 면역 글로불린 수준의 적절하게 효과적인 증가는 항원보강제가 없는 동일한 항원 조성물과 비교하여 5% 초과, 바람직하게는 25% 초과, 특히 50% 초과를 포함한다.

[0039] 한 실시태양에서, 본 발명은 비경구 투여용으로 제제화된 백신 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 수산화 알루미늄 및 완충액과 조합된 적어도 2 가지 유형의 노로바이러스 VLP를 포함한다. 완충액은 L-히스티딘, 이미다졸, 숙신산, 트리스, 시트르산, 비스-트리스, 파이프, 메스, 헤페스, 글리신 아마이드 및 트리신으로 이루어진 그룹에서 선택될 수 있다. 한 실시태양에서, 완충제는 L-히스티딘 또는 이미다졸이다. 바람직하게는, 완충제는 약 15mM 내지 약 50mM, 보다 바람직하게는 약 18mM 내지 약 40mM, 또는 가장 바람직하게는 약 20mM 내지 약 25mM의 농도로 존재한다. 일부 실시태양에서, 항원성 또는 백신 조성물의 pH는 약 6.0 내지 약 7.0, 또는 약 6.2 내지 약 6.8, 또는 약 6.5이다. 백신 조성물은 수성 제제일 수 있다. 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 동결 건조된 분말이고 수성 제제로 재구성된다.

[0040] 특정 실시태양에서, 백신 조성물은 약 $15\mu g$ 내지 약 $150\mu g$ 의 각 노로바이러스 VLP, 더욱 바람직하게는 약 $15\mu g$ 내지 약 $50\mu g$ 의 유전자 그룹 I VLP 및 약 $50\mu g$ 내지 약 $150\mu g$ 의 유전자 그룹 II VLP를 포함할 수 있다. 따라서,

일부 실시태양에서, 한 유형의 노로바이러스 VLP의 용량은 다른 유형의 노로바이러스 VLP의 용량과 상이하다. 예를 들어, 특정 실시태양에서, 백신 조성물은 약 15 μ g의 유전자 그룹 I VLP 및 약 50 μ g의 유전자 그룹 II VLP를 포함한다. 특정 실시태양에서, 백신 조성물은 약 50 μ g의 유전자 그룹 I VLP 및 약 150 μ g의 유전자 그룹 II VLP를 포함한다. 다른 실시태양에서, 백신 조성물은 약 15 μ g의 유전자 그룹 I VLP 및 약 15 μ g의 유전자 그룹 II VLP를 포함하고; 또는 약 50 μ g의 유전자 그룹 I VLP 및 약 50 μ g의 유전자 그룹 II VLP를 포함한다. 특정 실시태양에서, 인간 소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역 반응을 유도하기 위한 본 발명의 백신 조성물은 50 μ g GI.1 VLP 및 150 μ g GII.4c VLP 및 500 μ g 수산화 알루미늄을 포함한다.

[0041] 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨, 황산 암모늄 및 시트르산 나트륨을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용 가능한 염을 더 포함한다. 한 실시태양에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 염화나트륨이다. 약학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 10mM 내지 약 200mM일 수 있으며, 바람직한 농도는 약 100mM 내지 약 150mM 범위이다. 바람직하게는, 본 발명의 백신 조성물은 2mM 미만의 유리 포스페이트를 함유한다. 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 1mM 미만의 유리 포스페이트를 포함한다. 백신 조성물은 또한 당(예를 들어, 수크로오스, 트레할로스, 만니톨) 및 계면활성제와 같은 다른 약학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명에서 논의된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 백신 제제로서 투여를 위해 제제화될 수 있다. 본 발명에 사용된 용어 "백신"은 인간, 바람직하게는 소아 인간에게 투여될 수 있는 형태인 상기한 바와 같은 본 발명의 노로바이러스 VLP 또는 다른 노로바이러스 항원을 함유하는 제제를 지칭하고, 이는 노로바이러스 감염 또는 노로바이러스 유발 질환을 예방 및/또는 개선하고/또는 노로바이러스 감염 또는 질병의 적어도 하나의 증상을 감소시키기 위해 면역을 유도하기에 충분한 보호 면역 반응을 유도한다.

[0043] 본 발명에 사용된 용어 "면역 반응"은 체액성 면역 반응 및 세포 매개 면역 반응 둘 다를 의미한다. 체액성 면역 반응은, 예를 들어, 감염원을 중화시키고, 감염원이 세포에 들어가는 것을 차단하고, 상기 감염원의 복제를 차단하고, 및/또는 감염 및 파괴로부터 숙주 세포를 보호하는 B 림프구에 의한 항체 생산의 자극을 필요로 한다. 세포 매개 면역 반응은 감염원에 대해 T-림프구 및/또는 대식세포와 같은 다른 세포에 의해 매개되어 척추 동물(예를 들어, 인간)에 의해 나타나는 감염을 예방하거나 개선하거나 적어도 하나의 증상을 감소시키는 면역 반응을 의미한다. 특히, "보호 면역" 또는 "보호 면역 반응"은 감염을 예방 또는 개선하거나 적어도 하나의 증상을 감소시키는 척추 동물(예를 들어, 인간)에 의해 나타나는 감염원에 대한 면역 또는 면역 반응을 유발하는 것을 의미한다. 구체적으로, 백신 투여로부터 보호 면역 반응의 유도는 급성 위장염의 하나 이상의 증상의 존재를 제거 또는 감소시키거나 그러한 증상의 지속 기간 또는 중증도를 감소시킴으로써 명백하다. 노로바이러스로 인한 위장염의 임상 증상은 메스꺼움, 설사, 느슨한 대변, 구토, 발열 및 전반적인 불편감을 포함한다. 질환 증상을 줄이거나 없애는 보호 면역 반응은 집단에서 노로바이러스 확산을 줄이거나 막을 것이다. 백신 제제는 일반적으로 백신 설계("The subunit and adjuvant approach"(eds Powell M. F. & Newman M. J.) (1995) Plenum Press New York)에 기술되어 있다. 본 발명의 조성물은, 예를 들어, 경구, 위장 및 호흡기(예를 들어, 비강) 점막 중 하나 이상에 전달하기 위해 제제화될 수 있다. 본 발명의 조성물은, 예를 들어, 비경구 주사(예를 들어, 정맥 내, 피하, 피내 또는 근육 내 주사)와 같은 주사에 의한 전달을 위해 제제화될 수 있다.

[0044] 조성물이 정맥 내(i.v.), 피하(s.c.), 피내 또는 근육 내(i.m.) 주사와 같은 비경구 주사용인 경우, 일반적으로 적어도 한 유형의 노로바이러스 VLP 및 선택적으로 적어도 하나의 항원보강제로 구성된 액체 현탁액(즉, 수성 제제)으로 제제화된다. 바람직한 실시태양에서, 비경구로 제제화된(예를 들어, i.m., i.v. 또는 s.c. 제제화된) 액체 백신은 노로바이러스 유전자 그룹 I 및/또는 유전자 그룹 II VLP 및 수산화 알루미늄을 포함한다. 추가의 바람직한 실시태양에서, 조성물은 i.m. 주사용으로 제제화된다.

[0045] 전술한 백신 조성물은 동결 건조되고 사용 준비가 될 때까지 무수 형태로 저장될 수 있으며, 이때 희석제로 재구성된다. 대안적으로, 조성물의 상이한 구성 요소는 키트에 별도로 보관될 수 있다(일부 또는 모든 구성 요소가 동결 건조된다). 구성 요소는 건조 제형을 위해 동결 건조된 형태로 남아 있거나 액체 제형으로 재구성될 수 있으며, 사용 전에 혼합되거나 환자에게 별도로 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 액체 제제의 키트에 저장되고 바늘이 장착된 주사기와 같은 전달 장치가 동반될 수 있다. 다른 실시태양에서, 액체 백신 조성물은 키트의 전달 장치 내에 저장될 수 있다. 예를 들어, 키트는 본 발명에 기술된 백신 조성물의 액체 제제를 함유하는 미리 충전된 주사기, 자동 주사기 또는 주사 펜 장치를 포함할 수 있다.

[0046] 조성물은 특정 항원에 대한 면역 반응을 유도하고/하거나 질환 또는 감염으로 인한 증상 및/또는 합병증을 예방, 완화, 감소 또는 치료하여, 인구에서 노로바이러스의 확산을 감소 또는 중지하기에 충분한 양으로 소아

환자에게 투여된다. 이를 달성하기에 적절한 양은 "치료적 유효 용량"으로 정의된다. 각 백신 조성물에서 항원의 양은 심각한 부작용 없이 강력한 면역 반응을 유도하는 양으로 선택된다. 본 발명의 발명자들은 예기치 않게 50 μ g GI.1 및 150 μ g GII.4c VLP의 다중 투여 요법이 6주령의 어린 피험자를 포함하는 소아 피험자에서 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 안전하게 유도한다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 50 μ g/150 μ g(GI.1/GII.4c) 제제의 3회 용량은 6주령 내지 <6개월령의 피험자에서 보호 면역을 유도하였고; 50 μ g/150 μ g(GI.1/GII.4c) 제제의 2회 용량은 6개월령 내지 <9세의 피험자에서 보호 면역을 유도하였다.

[0047] 본 발명에 제공된 조성물의 투여를 포함하는 방법 및 용도는 소아 집단에서 부작용 프로파일을 놀랍게도 줄이는 것과 연관될 수 있다. 본 명세서에 개시된 실시예 및 도면에서 입증된 바와 같이, 부작용의 발생률은 테스트된 각 코호트 및 연령 그룹에 대해 허용 가능한 한계 내에 있었다. 특히, 심각한 부작용(SAE) 발생은 많은 그룹에서 무시할 수 있는 수준이었으며 실시예 1에 기술된 연구에서 보고된 백신 관련 SAE 또는 치명적인 SAE가 없었다. 따라서 일부 실시태양에서, 본 방법은 백신 관련 심각한 부작용이 상대적으로 없는 상태로 수행될 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 조성물의 안전성 프로파일은 비교 가능한 백신 조성물보다 더 안전하고/하거나 통계적으로 유의미한 더 낮은 부작용 발생과 관련된다. 유사한 백신 조성물은 위장염을 유발하는 바이러스를 표적으로 하는 것일 수 있다. 예를 들어, 유사한 백신 조성물은 로타바이러스를 표적으로 하는 것일 수 있다. 또 다른 유사한 백신 조성물은 아데노바이러스를 표적으로 하는 것일 수 있다. 또 다른 유사한 백신 조성물은 인플루엔자 바이러스를 표적으로 하는 것일 수 있다.

[0048] 본 발명은 소아 피험자에서 노로바이러스에 대한 보호 면역을 유도하는 방법을 제공한다. 본 발명에 사용된 "소아 피험자" 및 "소아 환자" 등은 6주령 이상의 유아; 9세 이하의 어린이를 의미한다. 일부 실시태양에서, "유아"는 6개월령 미만; 또는 6주령 내지 <6개월령의 인간 피험자를 의미할 수 있다.

[0049] 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 조성물의 투여 전 피험자에서의 역가와 비교하여 노로바이러스-특이적 혈청 항체 역가의 적어도 3배 증가를 유도한다. 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 조성물의 투여 전 피험자에서의 역가와 비교하여 노로바이러스-특이적 혈청 항체 역가의 적어도 4배 증가를 유도한다. 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 조성물의 투여 전 피험자에서의 역가와 비교하여 노로바이러스-특이적 혈청 항체 역가에서 적어도 5배 증가를 유도한다. 일부 실시태양에서, 백신 조성물은 조성물의 투여 전 피험자에서의 역가와 비교하여 노로바이러스-특이적 혈청 항체 역가에서 적어도 6배 증가를 유도한다. 다른 실시태양에서, 백신 조성물은 자연 감염에서 생 노로바이러스에 노출에 의해 유도된 항체 역가에 필적하는 노로바이러스 특이적 혈청 항체 역가, 즉, 조성물의 투여 이전 인간 피험자에서 역가와 비교하여 노로바이러스 특이적 혈청 항체의 10배 초과 증가를 유도한다. 특정 실시태양에서, 백신 조성물은 조성물 투여 후 7 일 이내에 노로바이러스 특이적 혈청 항체 역가의 증가를 유도한다. 바람직하게는, 백신 조성물은 정맥 내, 피하 또는 근육 내 투여 경로에 의해 투여된다. 특정 실시태양에서, 백신 조성물은 인간 피험자에게 근육 내로 투여된다.

[0050] 방법의 한 실시태양에서, 피험자는 인간 소아 피험자가고 백신은 노로바이러스 감염의 하나 이상의 증상으로부터 보호를 제공한다. 소아 피험자는 약 6주령 내지 약 9세일 수 있다.

[0051] 노로바이러스는 시험관 내에서 배양할 수 없기 때문에, 현재 바이러스 중화 분석법을 사용할 수 없다. 중화 분석을 대신하는 기능적 분석은 혈구 응집 억제(HAI) 분석법이다. HAI는 노로바이러스 VLP가 적혈구 항원(예를 들어, 조직 혈액형 항원)에 결합하기 때문에 노로바이러스 VLP에 의한 항원 코팅 적혈구의 응집을 억제하는 노로바이러스 백신 유도 항체의 능력을 측정한다. 이 분석법은 적혈구의 혈액형 항원 탄수화물에 대한 바이러스 또는 VLP의 결합을 차단하는 항체의 기능적 능력을 나타내기 때문에 탄수화물 차단 분석법이라고도 한다. 이 분석법에서, 고정된 양의 노로바이러스 VLP가 고정된 양의 적혈구 및 면역화된 피험자의 혈청과 혼합된다. 혈청 샘플에 기능성 항체가 포함되어 있으면 항체가 VLP에 결합하여 적혈구의 응집을 억제한다. 본 발명에 사용된 "기능성 항체"는 노로바이러스 입자와 적혈구 항원 간의 상호 작용을 억제할 수 있는 항체를 의미한다. 즉, 기능성 항체 역가는 HBGA 또는 탄수화물 차단 항체 역가와 동일하다. 노로바이러스 특이적 기능성 항체의 혈청 역가는 위에서 설명한 HAI 분석법에 의해 측정할 수 있다. 노로바이러스 특이적 기능성 항체의 혈청 역가는 또한 탄수화물 H 항원이 미세역가 웰에 결합되고 H 항원에 결합하는 노로바이러스 VLP가 혈청의 존재하에 검출되는 ELISA 기반 분석법을 사용하여 측정할 수 있다(Reeck *et al.* (2010) J Infect Dis, Vol.202 (8) : 1212-1218 참조). 노로바이러스 특이적 기능성 항체 수치의 증가는 보호 면역 반응의 지표가 될 수 있다. 따라서, 한 실시태양에서, 백신의 투여는 백신을 투여 받지 않은 인간의 혈청 역가와 비교하여 노로바이러스 특이적 기능성 항체의 혈청 역가의 증가를 포함하는 보호 면역을 유도한다. 보호성 면역 반응을 나타내는 노로바이러스 특이적 기능성 항체의 혈청 역가는 바람직하게는 HAI 분석법에 의해 측정된 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200보다 큰 기하 평균 역가 또는 H 항원 결합 분석법에 의해 측정된 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500보다

큰 차단 역가(BT)₅₀(노로바이러스 VLP에 의한 H 항원 결합의 50% 억제) 기하 평균 역가이다. 한 실시태양에서, 노로바이러스 특이적 기능성 항체의 혈청 역가는 HAI 분석법에 의해 측정된 40보다 큰 기하 평균 역가이다. 다른 실시태양에서, 노로바이러스 특이적 기능성 항체의 혈청 역가는 HAI 분석법에 의해 측정된 100보다 큰 기하 평균 역가이다. 다른 실시태양에서, 노로바이러스 특이적 기능성 항체의 혈청 역가는 H 항원 결합 분석법에 의해 측정된 100보다 큰 BT₅₀ 기하 평균 역가이다. 또 다른 실시태양에서, 노로바이러스 특이적 기능성 항체의 혈청 역가는 H 항원 결합 분석법에 의해 측정된 200보다 큰 BT₅₀ 기하 평균 역가이다.

[0052] 추가 양태에서, 백신의 투여는 하나 이상의 유형의 노로바이러스 항원 및 선택적으로 적어도 하나의 효과적인 항원보강제(예를 들어, 수산화 알루미늄)를 포함하는 적어도 2회 용량의 항원 또는 백신 조성물을 소아 피험자에게 비경구로(바람직하게는 근육 내로) 투여함으로써 IgA 점막 면역 반응 및 IgG 전신 면역 반응을 포함하는 보호 면역 반응을 유도한다. 본 발명자들은 놀랍게도 본 발명에 기술된 노로바이러스 백신 조성물의 비경구 투여가 강력한 IgG 반응에 더하여 어린이에서 강력한 IgA 반응을 유도한다는 것을 발견하였다. 일반적으로, 강력한 IgA 반응은 백신이 점막 투여 경로를 통해 투여될 때만 관찰된다.

[0053] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 백신 조성물의 투여는 노로바이러스 감염의 적어도 하나의 증상을 예방 및/또는 감소시킨다. 노로바이러스 감염의 증상은 당업계에 잘 알려져 있으며 메스꺼움, 구토, 설사 및 위경련을 포함한다. 또한 노로바이러스에 감염된 환자는 미열, 두통, 오한, 근육통 및 피로가 있을 수 있다. 본 발명은 또한 본 발명의 백신 제제를 피험자에게 투여함으로써 노로바이러스 감염을 경험하는 피험자에서 보호 면역 반응을 유도하여 노로바이러스 감염과 관련된 적어도 하나의 증상이 완화 및/또는 감소되는 방법을 포함한다. 증상의 감소는 주관적으로 또는 객관적으로, 예를 들어, 피험자에 의한 자가 평가, 임상의의 평가 또는 예를 들어 삶의 질 평가, 노로바이러스 감염 또는 추가 증상의 진행, 노로바이러스 증상의 감소된 심각도 또는 적합한 분석(예를 들어, 항체 역가, RT-PCR 항원 검출 및/또는 B-세포 또는 T-세포 활성화 분석)을 포함하는 적절한 분석 또는 측정(예를 들어, 체온)을 수행하여 결정될 수 있다. 효과적인 반응은 또한 장에서 배출된 바이러스의 양을 반영하는 대변 샘플에서 바이러스 부하를 직접 측정(예를 들어, RT-PCR)하여 결정될 수 있다. 객관적 평가는 동물 및 인간 평가로 구성된다.

[0054] 본 발명은 또한 하나 이상의 노로바이러스 항원에 대한 항체를 생성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기한 바와 같은 본 발명의 백신 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이들 항체는 당업계의 통상적인 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 노로바이러스 항원에 특이적인 분리된 항체는 진단 면역학적 분석법의 개발에 사용될 수 있다. 이러한 분석법은 임상 샘플에서 노로바이러스를 검출하고 감염을 유발하는 특정 바이러스(예를 들어, 뉴워크, 휴스턴, 스노우 마운틴 등)를 식별하는 데 사용될 수 있다. 대안적으로, 분리된 항체는 수동적 또는 단기적 면역을 부여하기 위해 노로바이러스 감염에 민감한 피험자에게 투여될 수 있다.

[0055] 본 발명은 이제 하기 실시예에서 설명된 특정 실시태양을 참조하여 보다 상세히 설명될 것이다. 실시예는 순전히 본 발명을 예시하기 위한 것이며 어떠한 방식으로든 그 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0056] 실시예

[0057] 실시예 1. 소아 피험자에서 근육 내 노로바이러스 2가 바이러스 유사 입자(VLP) 백신의 용량 상승, 안전성 및 면역원성 연구

[0058] 유아 또는 어린이를 위한 노로바이러스 VLP 백신의 안전하고 효과적인 투여 수준을 결정하기 위해 임상 연구를 수행하였다. 이 연구는 6주령 내지 <9세의 어린이를 피험자으로 한 2상, 무작위 배정, 위약 대조, 이중 맹검 안전성 및 면역원성 테스트이었다. 개별적으로 테스트된 코호트는 6주령 내지 <6개월령 어린이, 6개월령 내지 <1세 어린이; 1세 내지 <4세 어린이; 및 4세 내지 <9세 어린이를 포함하였다. 노로바이러스 백신 조성물은 GI.1 VLP 및 GII.4 VLP(GI.1/GII.4c 2가 VLP 백신)를 포함한다. 네 가지 다른 용량 수준이 테스트되었다. 투여 수준 중 두 가지는 동일한 투여 수준의 GI.1 및 GII.4 백신 성분을 포함하며 투여 수준 중 두 가지는 두 가지 다른 투여 수준에서 GI.1 및 GII.4 백신 성분을 포함한다. 테스트된 용량은 다음과 같다:

[0059] ● 15/15 μ g의 GI.1/GII.4c VLP 비율,

[0060] ● 15/50 μ g의 GI.1/GII.4c VLP 비율,

[0061] ● 50/50 μ g의 GI.1/GII.4c VLP 비율 및

[0062] ● 50/150 μ g의 GI.1/GII.4c VLP 비율.

- [0063] 백신 조성물은 또한 $500\mu\text{g}$ 의 $\text{Al}(\text{OH})_3$ (항원보강제)를 포함하였다. 백신 조성물은 근육 내 주사를 통해 피험자에게 투여되었다.
- [0064] 다음과 같이 2개의 상이한 투여 요법이 개별 환자 집단에서 테스트되었다:
- [0065] ● 6개월령에서 9세 미만의 피험자에게 1회 또는 2회 용량(즉, 6개월령 내지 <1세 그룹, 1세 내지 <4세 그룹, 4세 내지 <9세 그룹); 및
- [0066] ● 6주령 내지 <6개월령의 피험자에게 2 또는 3회 용량.
- [0067] 포함 기준은 다음을 포함한다:
- [0068] ● 등록 당시 6주령 내지 9세 미만의 남녀 참가자.
- [0069] ● 연구자의 병력, 신체 검사(활력 징후 포함) 및 임상적 판단에 의해 결정된대로 임상 시험에 들어갈 당시 건강 상태가 양호한다.
- [0070] ● 참가자는 현지 규제 요건에 따라 임상 시험의 성격을 설명한 후 임상 시험 절차를 시작하기 전에 서면, 사전 동의서(ICF) 및 필요한 개인 정보 승인에 서명하고 날짜를 기입한다. 연령에 맞는 국가 별 규정에 따라 동의를 얻는다.
- [0071] ● 시험 절차를 준수할 수 있고 시험 기간 동안 이용 가능한 참가자.
- [0072] 제외 기준은 다음을 포함한다:
- [0073] ● 예방 접종 예정일로부터 3일 이내에 임상적으로 유의한 활동성 감염(연구자 평가) 또는 체온 38.0°C (100.4°F) 이상.
- [0074] ● 예정된 백신 투여 전 24시간 이내에 해열제/진통제를 투여 받았다.
- [0075] ● 연구용 백신(시험용 백신의 부형제 포함)에 대해 알려진 과민성 또는 알레르기.
- [0076] ● 조사자의 의견으로, 임상 시험 참여 능력을 방해할 수 있는 행동 또는인지 장애 또는 정신 질환.
- [0077] ● 진행성 또는 중증 신경계 장애, 발작 장애 또는 신경 염증성 질환(예를 들어, 길랭바레(Guillain-Barre) 증후군)의 병력.
- [0078] ● 다음을 포함하여 알려진 또는 의심되는 면역 기능의 손상/변경:
- [0079] ● 생후 첫 6개월 동안 급성 중이염(AOM)(AOM은 고막 팽창으로 정의됨)의 의 반복적인 에피소드의 병력이 있고 삼출이 있는 중이염(OME)과 혼동하지 않는 <18개월령의 어린이.
- [0080] ● 1일 전 60일 이내에 경구 스테로이드($20\text{mg}/\text{일}$ 프레드니손 $\geq 12\text{주}/2\text{mg}/\text{체중}/\text{kg}/\text{일} \geq 2\text{주}$ 에 해당)의 만성 사용(흡입, 비강 또는 국소 코르티코스테로이드 사용이 허용된다).
- [0081] ● 1일 전 60 일 이내에 비경구 스테로이드($20\text{mg}/\text{일}$ 프레드니손 $\geq 12\text{주}/2\text{mg}/\text{체중}/\text{kg}/\text{일} \geq 2\text{주}$ 에 해당)의 투여
- [0082] ● 1일 전 60일 이내에 면역 자극제 투여.
- [0083] ● 1일 전 3개월 이내에 비경구, 경막외 또는 관절 내 면역 글로불린 제제, 혈액 제제 및/또는 혈장 유도체의 투여 또는 전체 시험 기간 동안 계획됨.
- [0084] ● 1일 전 6개월 이내에 면역 억제 요법의 투여.
- [0085] ● 인체 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염 또는 HIV 관련 질병.
- [0086] ● 만성 B형 또는 C형 간염 감염.
- [0087] ● 유전성 면역 결핍.
- [0088] ● 비장 또는 흉선 기능의 이상.
- [0089] ● 알려진 출혈 체질 또는 장기간의 출혈과 관련될 수 있는 상태.
- [0090] ● 조사자의 판단에 따른 심각한 만성 또는 진행성 질환(예를 들어, 신생물, 인슐린 의존성 당뇨병, 심장, 신장 또는 간 질환).

- [0091] ● 첫 번째 시험 방문 30일 전에 다른 시험 제품으로 임상 시험에 참여했거나 이 시험을 수행하는 동안 언제든 지 다른 임상 시험에 참여하려는 의도.
- [0092] ● 이 시험에 등록하기 전 14일(불활화 백신의 경우) 또는 28일(생백신의 경우) 이내에 다른 백신 투여.
- [0093] ● 시험 수행에 관련된 개인의 1급 친척.
- [0094] ● 자가 면역 질환의 병력.
- [0095] 임상 연구 설계의 개략도가 도 1에 제공된다. 코호트 1은 그룹 1(4세 내지 <9세), 2(1세 내지 <4세), 2a(1세 내지 <4세) 및 3(6개월령 내지 <1세)을 포함하였다. 그룹 2a는 다음 젊은 연령 그룹에 투여하기 전에 두 개의 서로 다른 제조 로트를 평가할 수 있는 브리징 그룹이다. 코호트 1의 모든 480명의 피험자는 위에 명시된 용량 수준(15/15, 15/50, 50/50 또는 50/150) 중 하나로 1회 또는 2회 용량의 GI.1/GII.4 VLP 백신을 투여받았다. 코호트 2는 6주령 내지 <6개월령의 그룹 4의 피험자를 포함하였다. 코호트 2(그룹 4)의 모든 360명의 피험자는 위에 명시된 용량 수준(15/15, 15/50, 50/50, 50/150) 중 하나로 2회 또는 3회 용량의 GI.1/GII.4 VLP 백신을 투여받았다. 용량은 1일(1회 투여 요법), 1일 및 29일(2회 투여 요법, 코호트 1), 1일 및 56일(2회 투여 요법, 코호트 2), 또는 1일, 56일 및 112일(3회 투여 요법, 코호트 2)로 투여되었다. 1회 투여 요법의 피험자는 29일에 위약 주사를 받았으며, 2회 용량, 코호트 2 요법의 피험자는 112일에 위약 주사를 받았다.
- [0096] 아래 표 1은 프로토콜 별 환자 세트의 인구 통계를 제공한다.

표 1

인구 통계

	그룹 1	그룹 2	그룹 2a	그룹 3	그룹 4
연구 위치	핀란드, 파나마, 콜롬비아		파나마, 콜로비아		
N	108	112	108	108	306
연령, 평균(SD)	5.8yr (1.39)	2.1yr (0.85)	2.0yr (0.74)	8.1mo (1.44)	3.1mo (1.32)
성별, 남성, no. (%)	52 (48.1)	60 (53.6)	61 (56.5)	57 (52.8)	157 (51.3)
인종, no. (%)					
백인	58 (53.7)	55 (49.1)	2 (1.9)	2 (1.9)	4 (1.3)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	37 (34.3)	18 (16.1)	21 (19.4)	53 (49.1)	144 (47.1)
흑인 또는 아프리카인	3 (2.8)	0	18 (16.7)	12 (11.1)	40 (13.1)
기타	10 (9.3)	47 (33.0)	67 (62.0)	39 (36.1)	118 (38.6)
기준선에서 혈청 음성 (%)					
GI.1-특이적 HBGA	84	94	79	92	88
GII.4c-특이적 HBGA	30	55	44	82	58

- [0098] 연구 결과는 모든 투여 수준이 면역원성을 보여 주었다. 50/150 μ g 용량의 2회 투여 요법은 6개월령 내지 <5세의 어린이에게 효과적일뿐만 아니라 안전하였다. 3회 투여 요법은 6주령 내지 <6개월령의 어린이에게 효과적이고 안전하였다.
- [0099] 면역원성
- [0100] 조성물의 모든 투여 수준은 6주령 내지 <6개월령, 6 내지 <12개월령, 1 내지 <4세 및 4 내지 <9세 아동의 상이한 연령 그룹에서 면역원성이었다(도 2a-d). HBGA-차단 역가에 기초하여, 백신 조성물의 2회 용량은 6개월령 내지 <1세 및 1 내지 <4세의 코호트 1 아동에서 1회 용량보다 더 면역원성인 것으로 나타났다(도 3a, 3b). 총-Ig 및 HBGA-차단 역가에 기초하여, 3회 용량은 6주령 내지 <6개월령의 코호트 2 영아에서 2회 용량보다 더 면역원성을 보였다.
- [0101] 그룹 3의 대부분의 환자는 기준선에서 혈청 음성이었다(HBGA GI.1, HBGA GII.4, 총-Ig GI.1 및 총-Ig GII.4로 측정). 따라서 백신은 대부분 항원에 노출되지 않은(unprimed) 어린이에게 면역원성이었다. HBGA 차단 항체 및 총-Ig에 의해 측정된 것과 유사한 면역 반응 패턴이 2개의 제조 로트를 투여받은 1세 내지 <4세의 어린이에서 관찰되었다(그룹 2 및 그룹 2a; 도 2a, 2b, 3a, 3b). 2회 투여 백신 요법은 두 연령 그룹(6개월령 내지 >12개월 및 1 내지 <4세)에서 단일 투여 요법보다 면역원성이 더 높았다.

[0102] 아래 표 2는 모든 분석에서 두 VLP에 대해 기준 역가가 정량 하한(LLoQ) 미만인 피험자에 대해 조합된 제제 및 연령 그룹에서 GI.1 및 GII.4 둘 다에 대한 혈청 반응(기준치 대비 역가의 4 배 증가)을 보여준다.

표 2

[0103] 조합된 제제 및 연령 그룹: 두 VLP에 대해 기준 역가가 <LLoQ인 환자에서 GI.1 및 GII.4 모두에 대한 그룹 1 및 2 혈청 반응

방문	총-Ig	HBGA	IgA
1-용량 그룹 (29일에 식염수); (N=6)			
29일 SRR	5/6 (83%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)
57일 SRR	6/6 (100%)	2/5 (40%)	0/6 (0%)
2-용량 그룹 (N=8)			
29일 SRR	8/8 (100%)	4/8 (50%)	8/8 (100%)
57일 SRR	8/8 (100%)	8/8 (100%)	7/8(88%)

[0104] 그룹 3의 데이터와 마찬가지로, 표 2에 요약된 데이터는 백신이 항원에 노출되지 않은 어린이에서 면역원성을 보여준다. GI.1-특이적 및 GII.4c-특이적 모체 항체의 존재는 혈청 음성 GI.1-특이적 또는 GII.4c-특이적 총-Ig 항체를 갖는 피험자의 비교적 낮은 유병률에 의해 그룹 4(6주령 내지 <6개월령)에서 제안되었다.

[0105] 50/150 조성물은 다른 조성물과 비교하여, 6 내지 <12개월령 및 1 내지 <4세의 코호트 1 어린이에서 2회 투여 후 또는 6주령 내지 <6개월령의 코호트 2 유아에서 3회 투여 후, 가장 높은 GI.1-특이적(도 4a-4d) 및 GII.4c-특이적(도 5a-5d) HBGA-차단 GMT와 관련이 있었다.

[0106] GI.1-특이적 IGA 및 GII.4c-특이적 IgA에 대한 GMT가 6a-6b(그룹 1), 도 7a-7b(그룹 2), 도 8a-8b(그룹 3) 및 9a-9b(그룹 4)에 도시된다.

[0107] 다른 노로바이러스 균주에 대한 교차 반응성은 그룹 2 및 3에서 테스트되었다. 1세 내지 <4세의 어린이 하위 집합(즉, 그룹 2; 조합된 조성물 그룹)에서, 높은 교차 반응성은 두 번째 백신 접종 후 이중 변이 GII.4 VLP(GII.4.2006b 및 GII.4.2012)에 의해 관찰되었다(도 10). 6개월령 내지 <12개월령의 영아(즉, 그룹 3, 2 투여 그룹, 조합된 조성물 그룹)의 경우, 2개의 이중 변형 GII.4 균주 GII.4.2006b 및 GII.4.2021에서만 단일 백신 투여 후 한계 교차 반응이 발생하였다(도 11a). 2회 백신 투여 후, 그룹 3 피험자는 2개의 이중 변이 GII.4 균주와 더 높은 교차 반응성을 나타내었다(도 11b).

[0108] 안전

[0109] 백신 관련 심각한 부작용(SAE) 또는 치명적인 SAE는 보고되지 않았다. 다양한 백신 조성물(15/15, 15/50, 50/50 및 50/150)에 대한 안전성 프로파일은 각 소아 연령층에 대해 유사했으며 주로 경증에서 중등도의 반응 유발 증상, 주로 경증에서 중등도의 강도가 특징이며, 중증 증상은 상대적으로 드물고(피험자의 ≤5%), 짧은 기간이며, 두 코호트에서 두 번째 투여 후 또는 코호트 2에서 세 번째 투여 후 증가하지 않았다. 그룹 1, 2, 2A 및 3에 대해 유도된 국소 이상 반응(AE)은 도 12a에 도시된다. 그룹 4에 대해 유도된 국소 AE가 도 12b에 도시된다. 그룹 1 및 2에 대해 유도된 전신 AE가 도 13a에 도시된다. 그룹 2a 및 3에 대해 유도된 전신 AE가 도 13b에 도시된다. 그룹 4에 대해 유도된 전신 AE가 도 13c에 도시된다.

[0110] 표 3은 28일 후 모든 그룹에 걸쳐 상징표 및 용량 하위 그룹별로 유도되지 않은 AE의 개요를 제공한다.

표 3

[0111] 유도되지 않은 AEs

용량 ^(a) 하위 (V 또는 P) 그룹	AE의 수(n _e) 및 AE를 보고하는 수(피험자의 백분율; n _s [%])											
	A(15/15)			B(15/50)			C(50/50)			D(50/150)		
	N	n _e	n _s (%)	N	n _e	n _s (%)	N	n _e	n _s (%)	N	n _e	n _s (%)
그룹 1(4-9y)												

1(V)	1-용량	15	7	4(27)	16	5	5(31)	14	10	8(57)	16	11	6(38)
1(V)	2-용량	14	8	6(43)	14	11	5(36)	16	10	7(44)	15	6	5(33)
2(P)	1-용량	15	6	5(33)	16	9	5(31)	14	6	5(36)	16	6	5(31)
2(V)	2-용량	14	7	6(43)	14	4	2(14)	16	5	5(31)	15	5	5(33)
그룹 2(1-<4y)													
1(V)	1-용량	16	15	11(69)	16	14	10(62)	14	5	5(36)	15	6	5(40)
1(V)	2-용량	15	11	8(53)	14	10	6(43)	15	13	9(60)	15	11	8(53)
2(P)	1-용량	16	14	8(50)	16	10	7(44)	14	6	3(21)	15	4	4(27)
2(V)	2-용량	15	8	7(47)	14	12	6(43)	15	8	5(33)	15	8	8(53)
그룹 2a(1-<4y)													
1(V)	1-용량	14	3	3(21)	15	9	7(47)	15	9	5(33)	16	7	5(31)
1(V)	2-용량	16	6	6(38)	15	7	6(40)	15	3	3(20)	14	2	2(14)
2(P)	1-용량	14	6	4(29)	15	7	5(33)	15	6	6(40)	16	5	5(31)
2(V)	2-용량	16	2	2(12)	16	6	6(40)	15	7	6(40)	14	7	6(43)
그룹 3(6-<12mo)													
1(V)	1-용량	15	10	8(53)	15	7	6(40)	15	7	5(33)	15	10	8(53)
1(V)	2-용량	15	10	8(53)	15	10	7(47)	15	7	6(40)	15	5	5(33)
2(P)	1-용량	15	10	8(53)	15	7	6(40)	15	12	9(60)	15	11	10(67)
2(V)	2-용량	15	13	8(53)	15	14	12(80)	15	7	6(40)	15	9	5(33)
그룹 4(6wk-<6mo)													
1(V)	2-용량	45	34	24(53)	46	32	20(44)	44	31	23(52)	45	21	15(33)
1(V)	3-용량	45	27	18(40)	44	26	20(46)	46	22	19(41)	44	22	16(36)
2(V)	3-용량	45	27	18(40)	46	27	21(46)	44	33	26(59)	45	28	21(47)
2(V)	2-용량	45	24	19(42)	44	24	16(36)	46	30	24(52)	44	40	24(54)
3(P)	2-용량	45	21	17(38)	46	16	14(30)	44	25	19(43)	45	21	17(38)
3(V)	3-용량	45	21	14(31)	44	20	16(36)	46	33	22(48)	44	26	19(43)

[0112] 표 4는 모든 그룹에 대한 상징표 및 용량 하위 그룹에 의한 SAEs의 개요를 제공한다.

표 4

SAEs

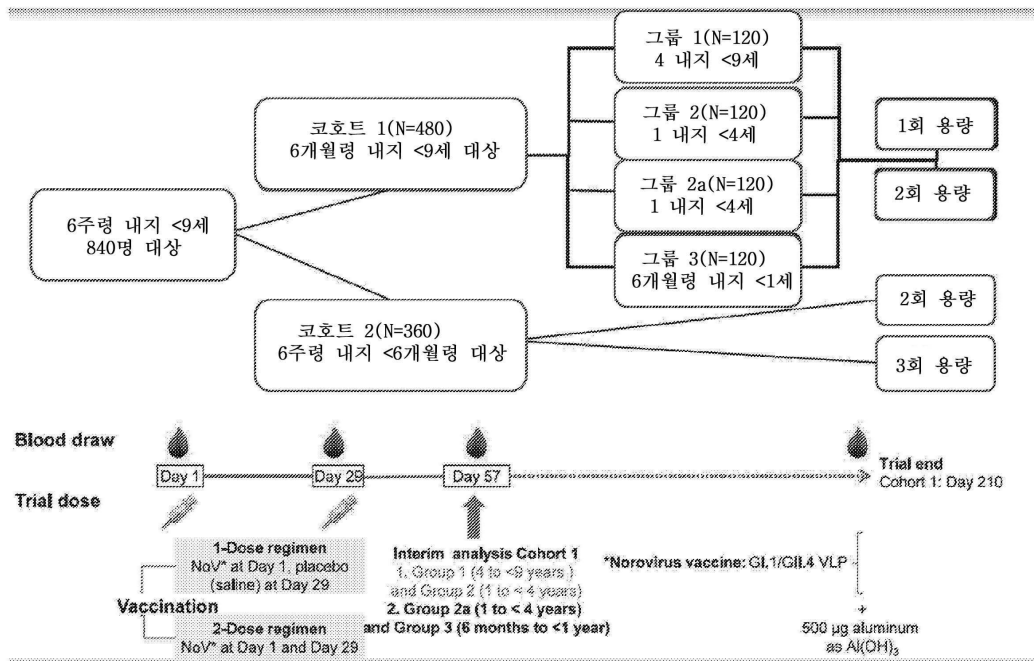
[0113]

그룹/하위 그룹 ^(a)	AE의 수(n _e) 및 AE를 보고하는 수(피험자의 백분율; n _s [%])											
	A(15/15)			B(15/50)			C(50/50)			D(50/150)		
	N	n _e	n _s (%)	N	n _e	n _s (%)	N	n _e	n _s (%)	N	n _e	n _s (%)
그룹 1(4-<9y)												
1-용량	15	0	0(0)	16	0	0(0)	14	0	0(0)	16	1	1(6)
2-용량	14	0	0(0)	14	0	0(0)	16	1	1(6)	15	1	1(7)
그룹 2(1-<4y)												
1-용량	16	0	0(0)	16	0	0(0)	14	0	0(0)	15	1	1(7)
2-용량	15	0	0(0)	14	0	0(0)	15	1	1(7)	15	1	1(7)
그룹 2a(1-<4y)												
1-용량	14	0	0(0)	15	4	3(20)	15	2	2(13)	16	1	1(6)
2-용량	16	0	0(0)	15	1	1(7)	15	0	0(0)	14	0	0(0)
그룹 3(6-<12mo)												
1-용량	15	2	2(13)	15	1	1(7)	15	3	3(20)	15	0	0(0)
2-용량	15	2	2(13)	15	2	2(13)	15	0	0(0)	15	1	1(7)
그룹 4(6wk-<mo)												
1-용량	45	5	5(11)	46	4	4(9)	44	5	4(9)	46	4	4(9)
2-용량	45	12	11(24)	44	6	4(9)	46	4	3(6)	44	7	6(14)

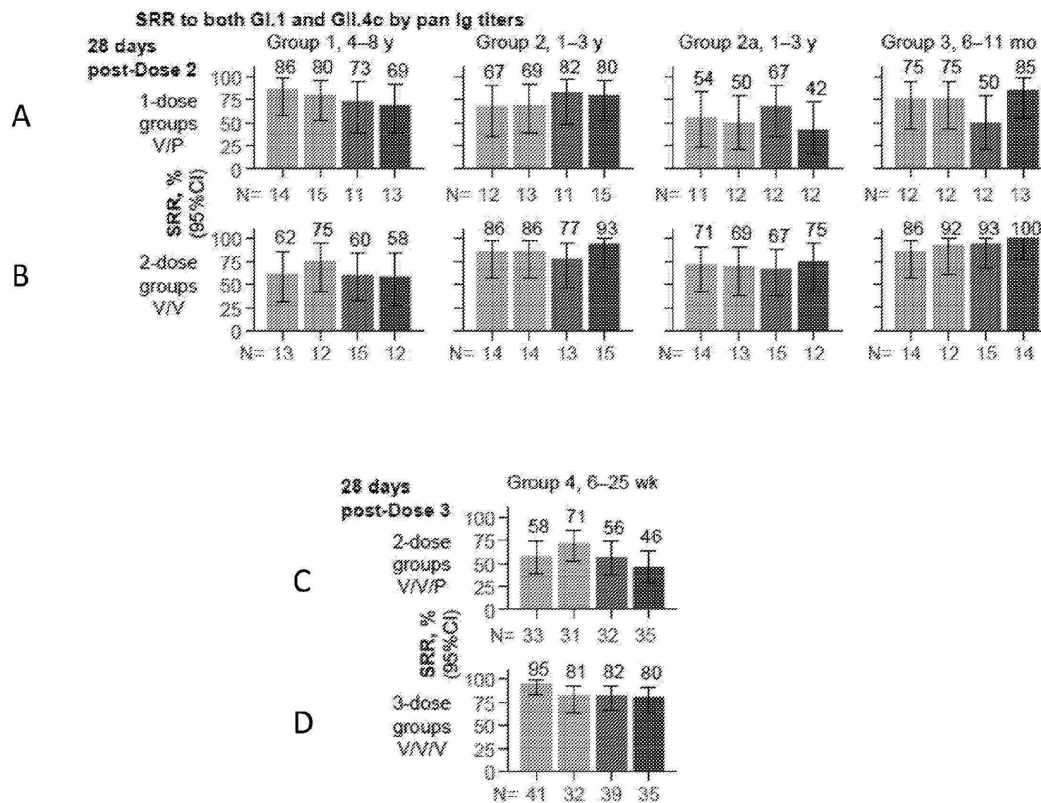
- [0114] 연구로부터의 데이터는 2가 노로바이러스 백신 조성물이 연구에서 투여된 최고 용량 및 최고 투여 횟수에서도 안전하다는 것을 보여주었다. 유도된 AE의 빈도와 백신의 항원 양 사이에는 명백한 연관성이 없었다. 2차 투여 후 또는 그룹 4에서 3차 투여 후에 유도된 AE의 빈도가 증가하지 않았다. 첫 번째 백신 투여 후, 유도된 AE가 피험자의 39% 내지 57%에 대해 보고되었다. 두 번째 백신 투여 후, 그룹 전체에서 37 내지 46%의 피험자에 대해 AE가 보고되었다. 투여 3 후, 유도된 AE의 빈도는 위약 및 백신 그룹에서 유사하였다. 백신 접종 후 통증이 가장 빈번한 국소 증상이었고($\leq 24\%$); 과민성($\leq 29\%$)과 졸음($\leq 23\%$)은 빈번한 전신 증상이었다. 유도된 증상은 대부분 경증 또는 중등도의 강도였다. 유사하게, 대부분의 유도되지 않은 AE는 경증에서 중간 정도의 강도였으며, 백신과 관련이 없었다. 24명의 피험자에 대해 보고된 38개의 SAE 중 백신과 관련된 것은 없다. 사망은 보고되지 않았고 AE로 인해 프로토콜에서 철회되지 않았다.
- [0115] 종합해 보면, 이 연구는 $Al(OH)_3$ 로서 $500\mu g$ 의 알루미늄을 더 포함하는 GI.1/GII.4c 2가 백신의 $50/150\mu g$ 조성물이 6주령 내지 <9세 어린이에게 매우 면역원적이고 안전함을 보여주었다. 안전성 문제가 확인되지 않았으므로 이 조성물은 2 또는 3회 용량의 맥락에서도 이 환자 집단에서 허용 가능한 안전성 프로파일을 가진다. 임상 연구를 통해 얻은 안전성 및 면역원성 데이터를 기반으로, 소아 환자 집단은 $50\mu g$ GI.1 VLP 및 $150\mu g$ GII.4 VLP를 포함하는 조성물을 2 또는 3회 용량으로 투여받을 수 있다. 예를 들어, 6주령 내지 <6개월령의 환자 집단은 3회 용량의 조성물을 안전하고 효과적으로 투여받을 수 있다. 6개월령 내지 <9세의 환자 집단은 2회 용량의 조성물을 안전하고 효과적으로 투여받을 수 있다.
- [0116] 따라서, 일부 실시태양에서, 본 발명은 먼저 피험자의 연령을 결정한 다음 피험자에게 투여될 용량의 수를 결정하는 단계를 포함하여 노로바이러스 감염에 대한 보호 면역을 유도하는 데 사용하기 위한 방법, 용도 및 조성물을 제공한다. 예를 들어, 피험자의 나이가 적어도 약 6주령이고 6개월령 미만인 경우, 피험자는 노로바이러스 VLP 백신(예를 들어, $50\mu g/150\mu g$ 의 투여 수준으로 GI.1/GII.4c 2가 백신)을 3회 개별 용량으로 투여받았고; 피험자의 나이가 적어도 약 6개월령이고 9세 미만인 경우, 피험자는 노로바이러스 VLP 백신(예를 들어, $50\mu g/150\mu g$ 의 투여 수준으로 GI.1/GII.4c 2가 백신)을 2회 개별 용량으로 투여받았다.
- [0117] 본 발명은 본 발명의 개별 양태의 단일 예시로서 의도된 기술된 특정 실시태양에 의해 범위가 제한되지 않으며, 기능적으로 동등한 방법 및 구성 요소는 본 발명의 범위 내에 있다. 실제로, 본 발명에 도시되고 기술된 것들에 더하여 본 발명의 다양한 변형은 단지 일상적인 실험을 사용하여 전술한 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형 및 균등물은 첨부된 청구 범위 내에 속하도록 의도된다.
- [0118] 본 발명에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 본 발명에 참조로 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 본 발명에 참고로 포함된다.
- [0119] 본 발명에서 참고 문헌에 대한 인용 또는 논의는 이것이 본 발명에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

도면

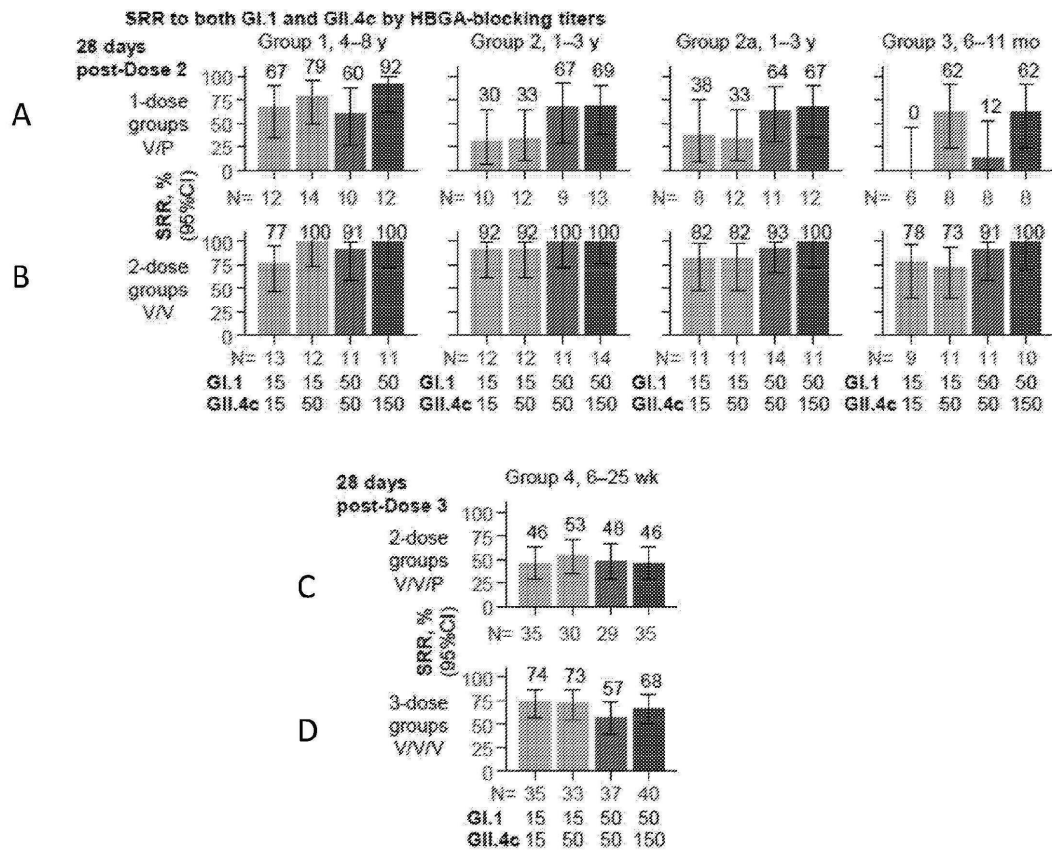
도면1



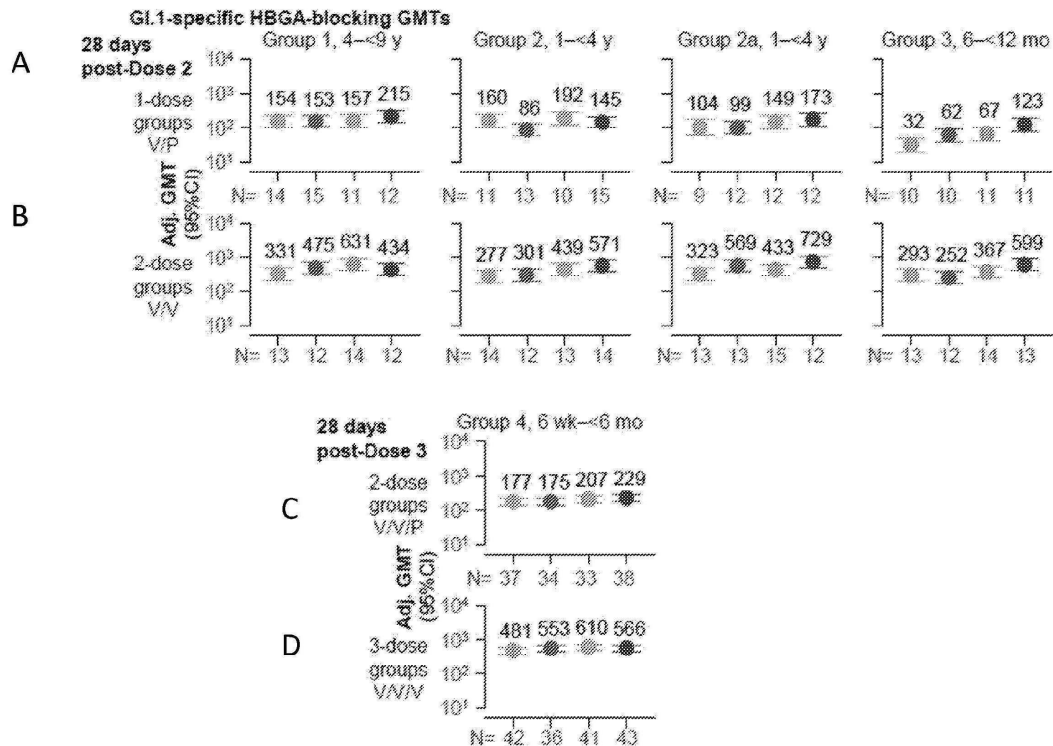
도면2



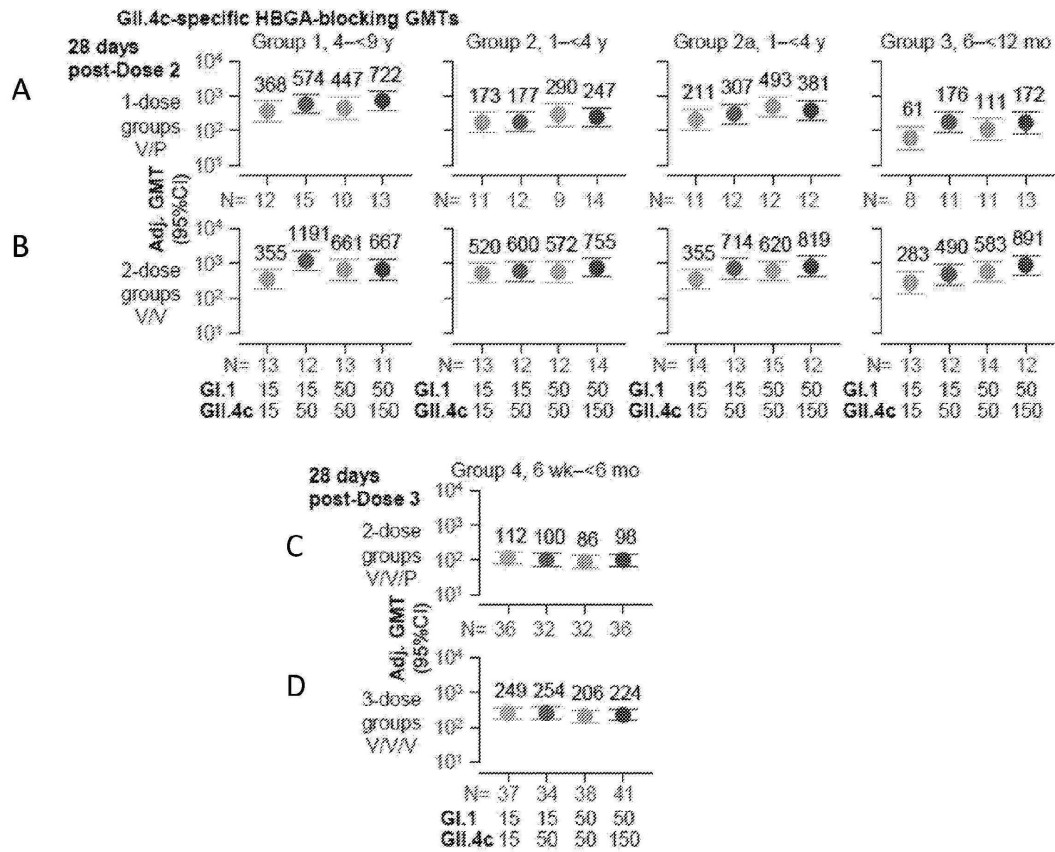
도면3



도면4

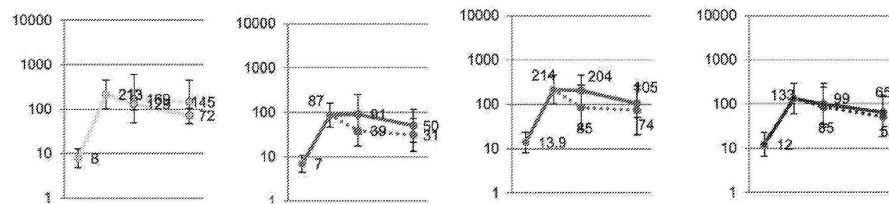


도면5

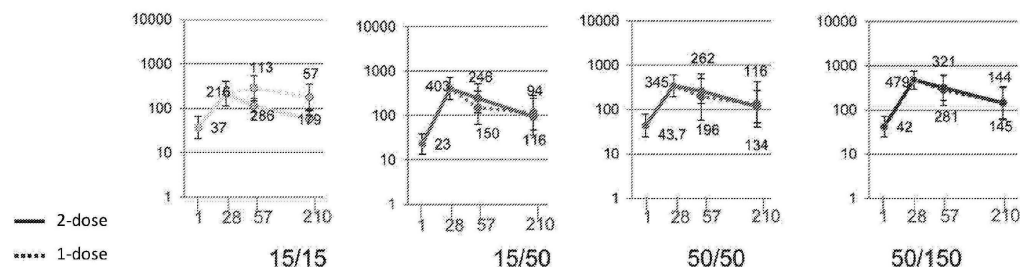


도면6

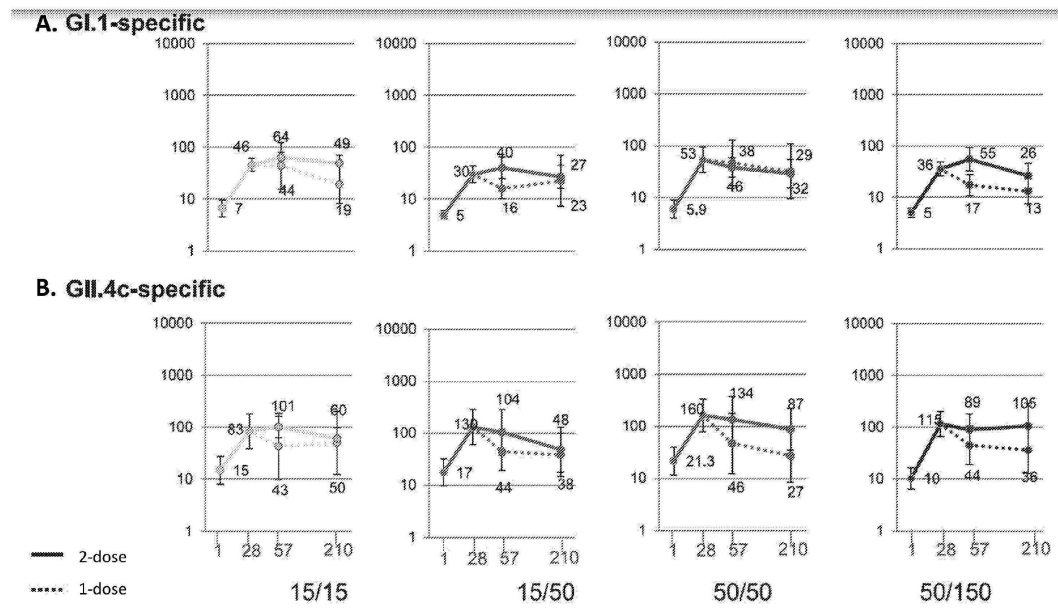
A. GI.1-specific



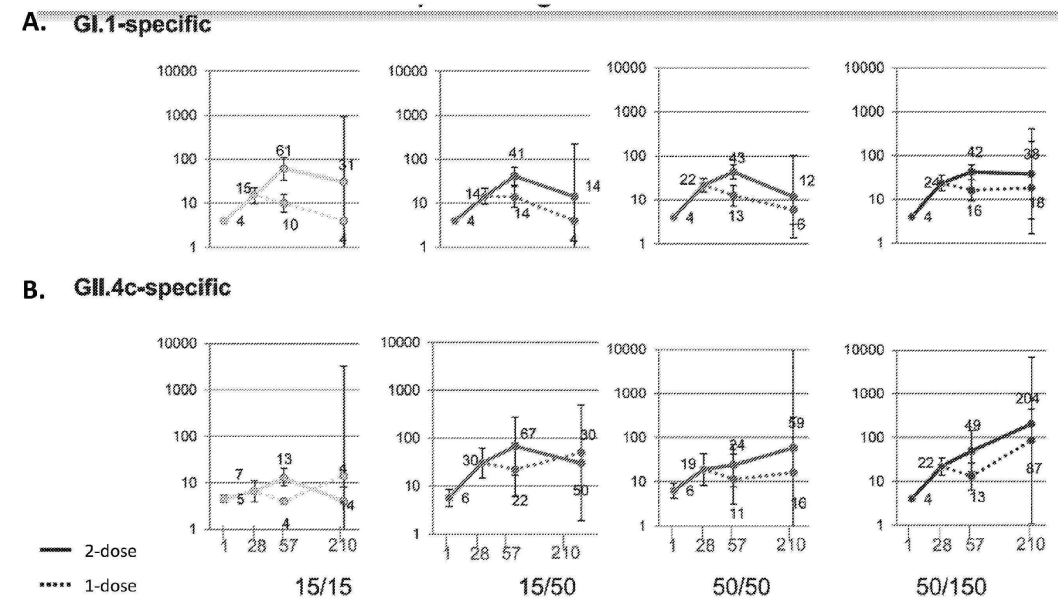
B. GII.4c-specific



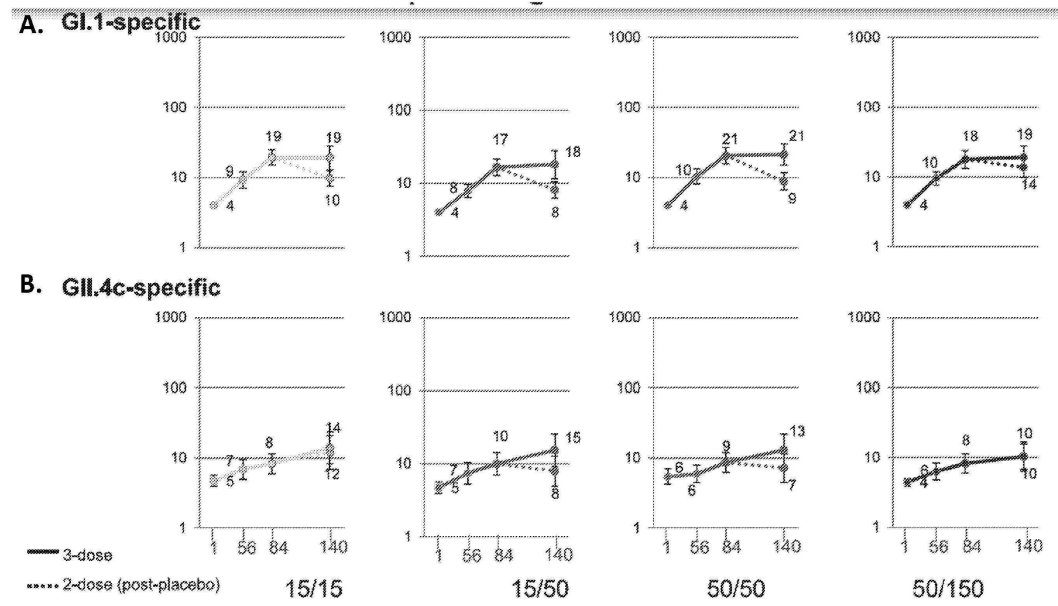
도면7



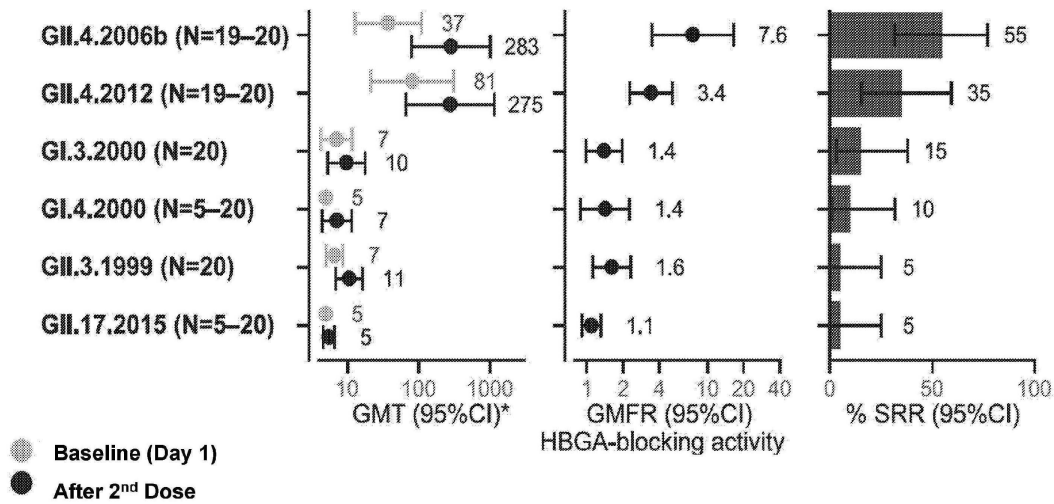
도면8



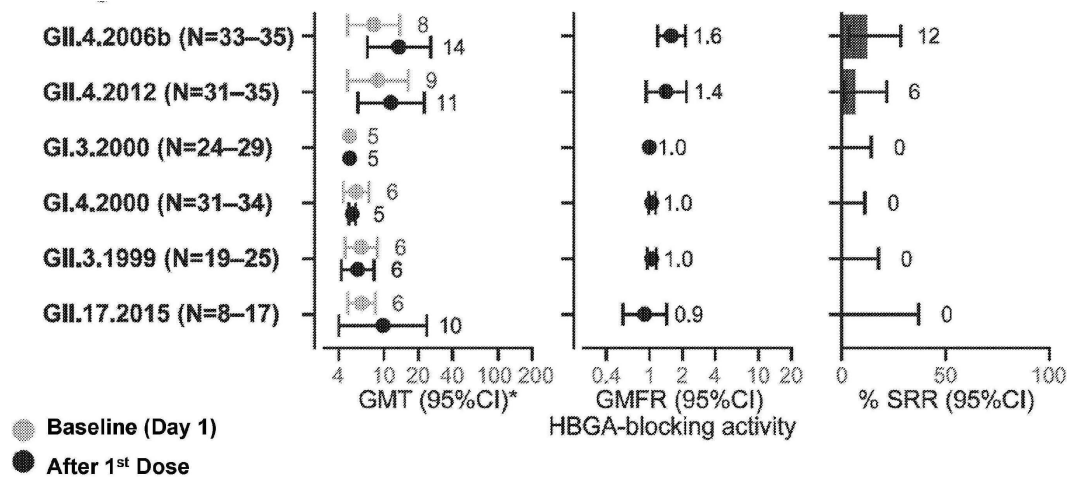
도면9



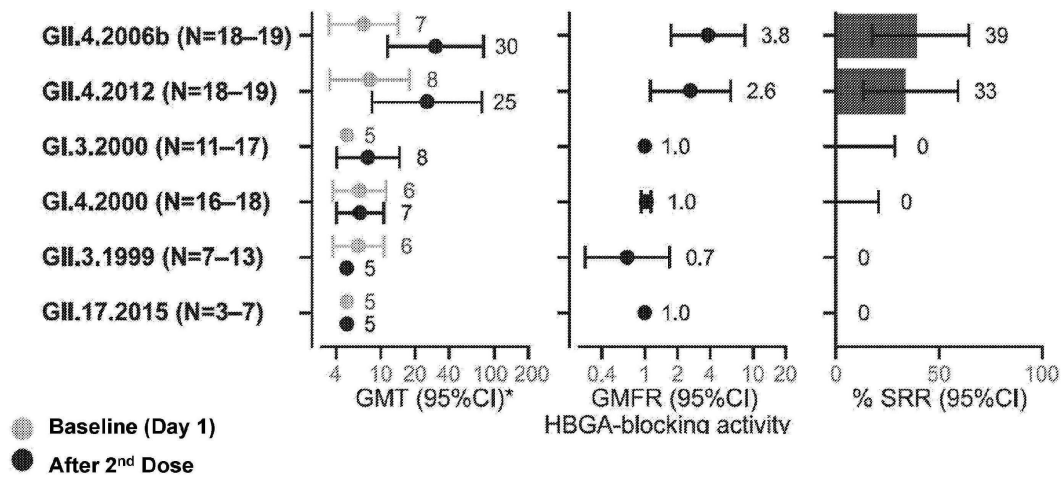
도면10



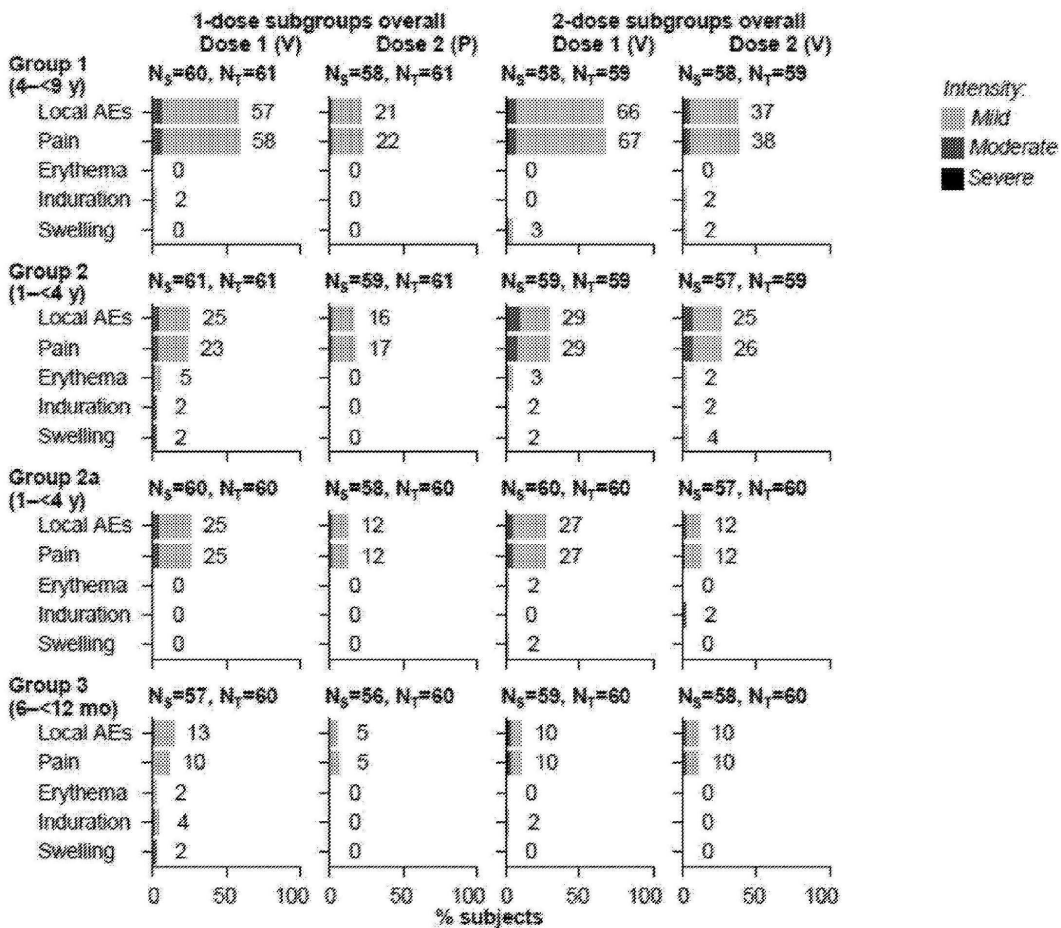
도면11a



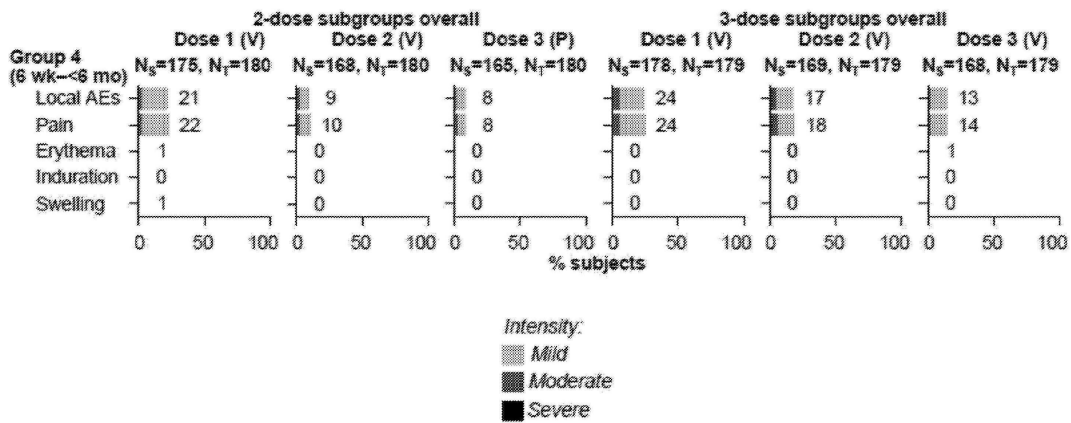
도면11b



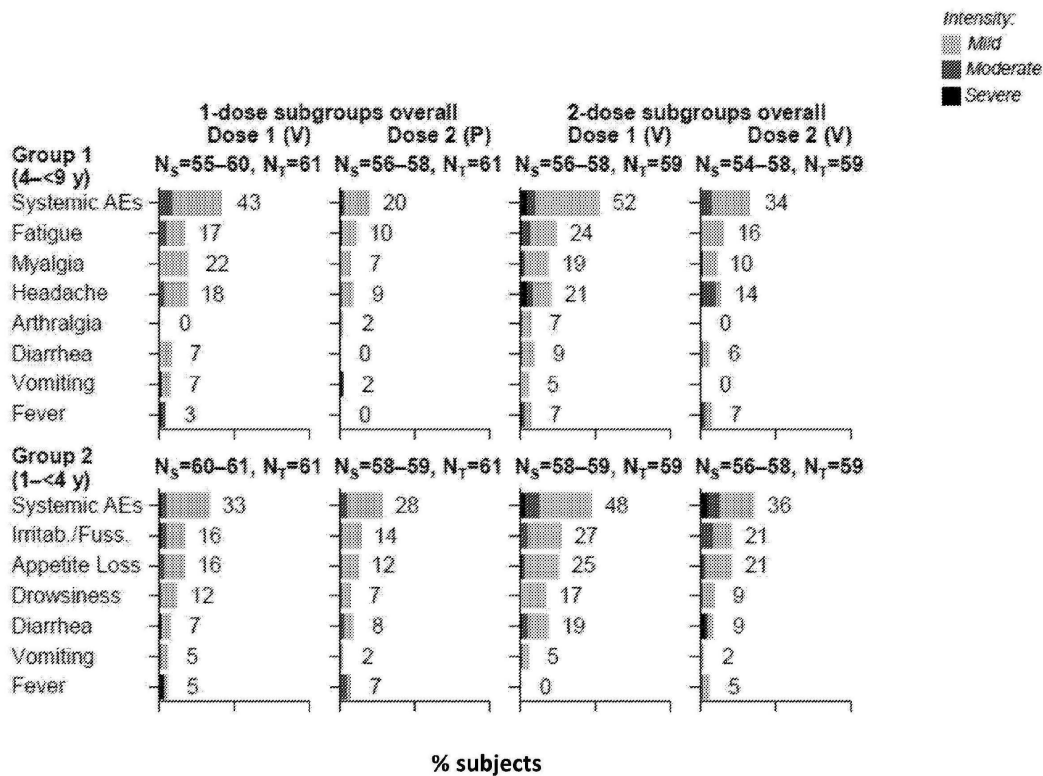
도면12a



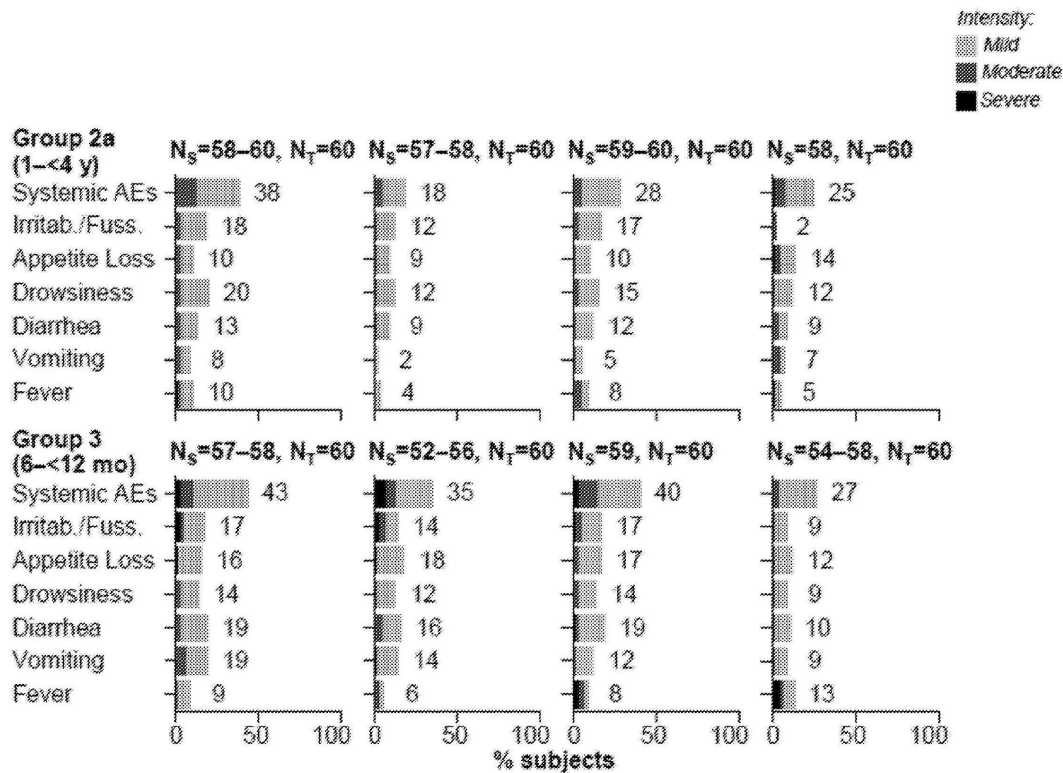
도면12b



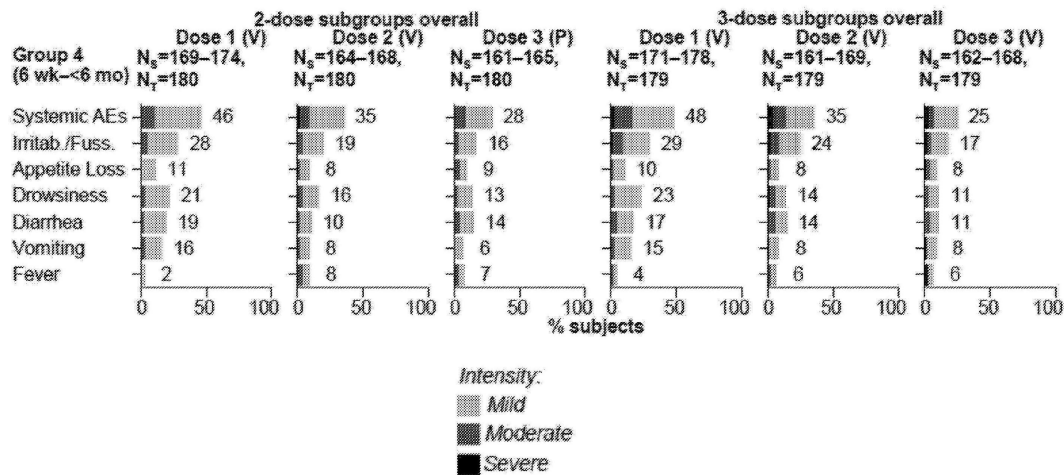
도면13a



도면13b



도면13c



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Vaccines, Inc.

Masuda, Taisei

<120> NOROVIRUS VACCINE FORMULATIONS AND METHODS

<130> LIGO-028/01W0

<150> US 62/782,733

<151> 2018-12-20

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 540

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Composite GII.4 Norovirus VP1 amino acid sequence

<400> 1

Met Lys Met Ala Ser Ser Asp Ala Asn Pro Ser Asp Gly Ser Thr Ala

1 5 10 15

Asn Leu Val Pro Glu Val Asn Asn Glu Val Met Ala Leu Glu Pro Val

20 25 30

Val Gly Ala Ala Ile Ala Ala Pro Val Ala Gly Gln Gln Asn Val Ile

35 40 45

Asp Pro Trp Ile Arg Asn Asn Phe Val Gln Ala Pro Gly Gly Glu Phe

50 55 60

Thr Val Ser Pro Arg Asn Ala Pro Gly Glu Ile Leu Trp Ser Ala Pro

65 70 75 80

Leu Gly Pro Asp Leu Asn Pro Tyr Leu Ser His Leu Ala Arg Met Tyr

85 90 95

Asn Gly Tyr Ala Gly Gly Phe Glu Val Gln Val Ile Leu Ala Gly Asn

100 105 110

Ala Phe Thr Ala Gly Lys Ile Ile Phe Ala Ala Val Pro Pro Asn Phe

115 120 125

Pro Thr Glu Gly Leu Ser Pro Ser Gln Val Thr Met Phe Pro His Ile

130 135 140

Ile Val Asp Val Arg Gln Leu Glu Pro Val Leu Ile Pro Leu Pro Asp

145 150 155 160

Val Arg Asn Asn Phe Tyr His Tyr Asn Gln Ser Asn Asp Pro Thr Ile

165 170 175

Lys Leu Ile Ala Met Leu Tyr Thr Pro Leu Arg Ala Asn Asn Ala Gly

180	185	190
Asp Asp Val Phe Thr Val Ser Cys Arg Val Leu Thr Arg Pro Ser Pro		
195	200	205
Asp Phe Asp Phe Ile Phe Leu Val Pro Pro Thr Val Glu Ser Arg Thr		
210	215	220
Lys Pro Phe Thr Val Pro Ile Leu Thr Val Glu Glu Met Thr Asn Ser		
225	230	235
Arg Phe Pro Ile Pro Leu Glu Lys Leu Phe Thr Gly Pro Ser Gly Ala		
245	250	255
Phe Val Val Gln Pro Gln Asn Gly Arg Cys Thr Thr Asp Gly Val Leu		
260	265	270
Leu Gly Thr Thr Gln Leu Ser Pro Val Asn Ile Cys Thr Phe Arg Gly		
275	280	285
Asp Val Thr His Ile Ala Gly Thr Gln Glu Tyr Thr Met Asn Leu Ala		
290	295	300
Ser Gln Asn Trp Asn Asn Tyr Asp Pro Thr Glu Glu Ile Pro Ala Pro		
305	310	315
Leu Gly Thr Pro Asp Phe Val Gly Lys Ile Gln Gly Val Leu Thr Gln		
325	330	335
Thr Thr Arg Gly Asp Gly Ser Thr Arg Gly His Lys Ala Thr Val Ser		
340	345	350
Thr Gly Ser Val His Phe Thr Pro Lys Leu Gly Ser Val Gln Phe Ser		
355	360	365
Thr Asp Thr Ser Asn Asp Phe Glu Thr Gly Gln Asn Thr Lys Phe Thr		
370	375	380
Pro Val Gly Val Val Gln Asp Gly Ser Thr Thr His Gln Asn Glu Pro		
385	390	395
Gln Gln Trp Val Leu Pro Asp Tyr Ser Gly Arg Asp Ser His Asn Val		
405	410	415
His Leu Ala Pro Ala Val Ala Pro Thr Phe Pro Gly Glu Gln Leu Leu		
420	425	430

Phe Phe Arg Ser Thr Met Pro Gly Cys Ser Gly Tyr Pro Asn Met Asn

435 440 445

Leu Asp Cys Leu Leu Pro Gln Glu Trp Val Gln His Phe Tyr Gln Glu

450 455 460

Ala Ala Pro Ala Gln Ser Asp Val Ala Leu Leu Arg Phe Val Asn Pro

465 470 475 480

Asp Thr Gly Arg Val Leu Phe Glu Cys Lys Leu His Lys Ser Gly Tyr

485 490 495

Val Thr Val Ala His Thr Gly Gln His Asp Leu Val Ile Pro Pro Asn

500 505 510

Gly Tyr Phe Arg Phe Asp Ser Trp Val Asn Gln Phe Tyr Thr Leu Ala

515 520 525

Pro Met Gly Asn Gly Thr Gly Arg Arg Arg Ala Leu

530 535 540