(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-508925
(P2024-508925A)
(43)公表日　令和6年2月28日(2024.2.28)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/145*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/145	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*39/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/02	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*31/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/16	
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*37/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全36頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-553678(P2023-553678)
(86)(22)出願日　令和4年2月28日(2022.2.28)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月30日(2023.10.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/018125
(87)国際公開番号　WO2022/187132
(87)国際公開日　令和4年9月9日(2022.9.9)
(31)優先権主張番号　63/156,645
(32)優先日　令和3年3月4日(2021.3.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/246,580
(32)優先日　令和3年9月21日(2021.9.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　523335313
ロングホーン・バクシーンズ・アンド・ダイアグノスティックス・エル・エル・シー
アメリカ合衆国、メリーランド・２０８１４、ベセスダ、ウィスコンシン・アベニュー・７２７２、ナインス・フロア
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ダウム，ルーク・ティー
アメリカ合衆国、テキサス・７８２０９、サン・アントニオ、ラークウッド・ドライブ・３１８
(72)発明者　フィッシャー，ジェラルド・ダブリュ
アメリカ合衆国、メリーランド・２０８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　人畜共通感染症の処置及び予防のためのワクチン

(57)【要約】
本発明は、１つ以上の病原体による感染に対して保護的である、動物又は哺乳動物における免疫応答を誘導するペプチドをコードする核酸又はペプチドを含む組成物に関する。さらに、本発明は、組成物を含むワクチン、並びに動物及びヒトなどの哺乳動物において感染症を処置及び予防するための方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト、哺乳動物又は動物に投与すると、病原体に対する免疫応答を生成するエピトープを含有する前記病原体のウイルス又は細菌抗原を含む免疫原性組成物。
【請求項２】
抗原が、インフルエンザウイルスのＨＡタンパク質、ＮＡタンパク質、Ｍ１タンパク質、Ｍ２タンパク質、Ｍ２ｅタンパク質及び／又はこれらの断片、誘導体若しくは修飾物から得られるか、又はこれらに由来する、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
抗原が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１～１０６のいずれか１つ以上、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０７～１１５のいずれか１つ以上、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１６～１２９のいずれか１つ以上の配列又はこれらの組み合わせを含有する請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
破傷風毒素、破傷風毒素重鎖タンパク質、ジフテリアトキソイド、ＣＲＭ、組換えＣＲＭ、破傷風トキソイド、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）エキソプロテインＡ、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）トキソイド、ボルデテラ・パータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ　ｐｅｒｔｕｓｉｓ）トキソイド、クロストリジウム・パーフリンジェンス（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ）トキソイド、エシェリキア・コリ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）熱不安定性毒素Ｂサブユニット、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）外膜複合体、ヘモフィルス・インフルエンザエ（Ｈｅｍｏｐｈｉｌｕｓ　ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）タンパク質Ｄ、フラジェリンＦｌｉ　Ｃ、カブトガニヘモシアニン及び／又はこれらの断片、誘導体若しくは修飾物から得られるか、又はこれらに由来するＴ細胞刺激エピトープをさらに含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
Ｔ細胞刺激エピトープが抗原のＮ末端又はＣ末端に位置する、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
複数のインフルエンザウイルスエピトープ及び／又は複数のＴ細胞刺激エピトープを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
アジュバントをさらに含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項８】
アジュバントが、フロイントアジュバント、ＡＬＦＱ、ＡＬＦＱＡ、ＡＬＦＡ、ＡＳ０１、ＡＳ０１ｂ、リポソームアジュバント、サポニン、リピドＡ、スクアレン及び／又はこれらの修飾物、誘導体及び組み合わせを含む、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
ウイルス感染症を処置又は予防するワクチンである、請求項１に記載の組成物。
【請求項１０】
細菌感染症を処置又は予防するワクチンである、請求項１に記載の組成物。
【請求項１１】
病原体に感染している疑いがあるか又は病原体に感染していることが決定された動物の集団に請求項１に記載の組成物を投与することによって、前記病原体による感染症を処置又は予防する方法。
【請求項１２】
前記組成物が、動物による全身及び／又は粘膜免疫応答を生じる、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
投与が水若しくは食品供給物への投与又はエアロゾルとしての投与である、請求項１１に記載の方法。

【請求項１４】
投与が経口、皮下、筋肉内又は鼻腔内である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１５】
病原体に感染している疑いがあるか又は病原体に感染していることが決定されたヒトに請求項１に記載の組成物を投与することによって、前記病原体による感染症を処置又は予防する方法。
【請求項１６】
組成物が、動物による全身及び／又は粘膜免疫応答を生じる、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
投与が経口、皮下、筋肉内又は鼻腔内である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
ヒト、哺乳動物又は動物に投与すると、病原体に対する免疫応答を生成するエピトープを含有する前記病原体の抗原をコードするウイルス又は細菌の核酸を含む免疫原性組成物。
【請求項１９】
核酸がＤＮＡを含む、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２０】
核酸がＲＮＡを含む、請求項１８に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の参照
本出願は、２０２１年９月２１日に出願された米国仮出願第６３／２４６，５８０号及び２０２１年３月４日に出願された米国仮出願第６３／１５６，６４５号の優先権を主張し、これらはいずれも参照により組み入れられる。
【０００２】
発明の分野
本発明は、１つ以上の病原体の複数のエピトープから構成される複合抗原及びワクチン並びに免疫応答を生成するためのツール及び方法に関する。特に、本発明は、ウイルス疾患の処置及び予防のためのワクチンとしてウイルス特異的ペプチド及び／又は核酸配列を含む組成物に関する。
【背景技術】
【０００３】
人畜共通感染症因子は、感染動物からヒトに伝染される、例えば細菌、ウイルス又は寄生生物などの感染性因子である。例えば、エボラウイルス及びヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）は、動物に起源をもち、ヒトに伝染したと考えられている。一旦伝染すると、ヒト病原体となった病原体は、純粋にヒトの疾患であるように変異しているか、又は変異し得、他の者に伝染する。
【０００４】
元々はトリ及びブタに感染するインフルエンザの多くの株は、ヒトに伝染し得る。ブタは、トリインフルエンザウイルスと哺乳動物インフルエンザウイルスの両方に感染しやすいので、トリインフルエンザウイルスの種間伝染の重要な中間宿主と考えられている。その結果生じるウイルスの混合が、ヒト又は他の哺乳動物に対してより適合できる新規な組換え株を産生すると考えられている。ヒト感染は、典型的には、感染動物又は中間宿主動物に近接する作業者に現れる。ウイルスは、ヒトに感染するように変異している場合があり、その作業者が、ウイルスをコミュニティ内の他の者に伝染させるか、又は中間宿主を通過したときに変異する。その後、感染は、しばしば、世界中に広がる。今日のヒトにおける病原性感染症の約２／３は、動物に由来すると考えられている。
【０００５】

人畜共通感染疾患は、多くの異なる伝染様式を有する。直接人畜共通感染症では、疾患は、空気を介して、直接的な接触を介して、又は水源及び飼料との間接的な接触を介して、感染動物又は中間動物からヒトに直接伝染する。インフルエンザは、感染した空気を呼吸することを介してヒトに広がると考えられているのに対して、水痘ウイルスは、直接の接触を通じて伝染する。

【０００６】

宿主中間体又はヒトの遺伝学が、しばしば、感染に対する感受性又は疾患の重症度を決定する。多くの病原体は、感染を確立するためにほとんど変異を必要としない。過去数十年にわたって、新たな人畜共通感染疾患の著しい増加が存在し、これは動物飼育の産業化によるものと考えられている。

【０００７】

インフルエンザウイルス（Ｉｎｆｌｕｅｎｚａ ｖｉｒｕｓ）の３つの属は、現在、オルトミクソウイルス科（Ｏｒｔｈｏｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ Ｆａｍｉｌｙ）：Ａ型インフルエンザウイルス、Ｂ型インフルエンザウイルス及びＣ型インフルエンザウイルスを構成する。これらの属の各々は、インフルエンザウイルスの単一の種を含む。Ａ型インフルエンザウイルス属は、単一の種、Ａ型インフルエンザウイルスからなり、例えば、限定されないが、Ｈ１Ｎ１、Ｈ１Ｎ２、Ｈ２Ｎ２、Ｈ３Ｎ１、Ｈ３Ｎ２、Ｈ３Ｎ８、Ｈ５Ｎ１、Ｈ５Ｎ２、Ｈ５Ｎ３、Ｈ５Ｎ８、Ｈ５Ｎ９、Ｈ７Ｎ１、Ｈ７Ｎ２、Ｈ７Ｎ３、Ｈ７Ｎ４、Ｈ７Ｎ７、Ｈ９Ｎ２及びＨ１０Ｎ７血清型を含む、ヒトの間で現在循環しているインフルエンザウイルス株のすべてを含む。ウイルス分類において、インフルエンザウイルスはＲＮＡウイルスである。Ｂ型インフルエンザウイルス属は、単一の種、Ｂ型インフルエンザウイルスからなり、そのうち、現在ただ１つの知られている血清型が存在する。Ｂ型インフルエンザウイルスは、ほとんど専らヒト病原体であるが、Ａ型インフルエンザ株よりも大幅に一般的でなく、遺伝的多様性がより低い。この限られた遺伝的多様性のために、ほとんどのヒトは、幼年期にＢ型インフルエンザウイルスに対してある程度の免疫を獲得するが、ウイルスの変異頻度は、ほとんどのヒトによる免疫の持続を妨げるのに十分に高いが、ヒト集団全体にわたるＢ型インフルエンザウイルスによるパンデミック感染を可能にするほど十分に高くない。Ｃ型インフルエンザウイルス属も、Ｃ型インフルエンザウイルスと呼ばれる単一の種からなり、そのうち現在ただ１つの知られている血清型も存在する。この血清型は霊長類とブタの両方に感染することが知られており、Ｃ型インフルエンザウイルスの感染はまれであるが、その結果生じる病気は重篤であり得る。しかしながら、Ｃ型インフルエンザウイルスの流行は、密接な接触を有するヒトにおけるその迅速な伝染性のために、曝露集団において珍しくない。

【０００８】

インフルエンザウイルスの第４の科、Ｄ型インフルエンザが、２０１６年に同定され、これは、２０１１年に最初に単離された。赤血球凝集素（ＨＡ）及びノイラミニダーゼ（ＮＡ）は、ウイルス粒子の外側にある２つの大きな糖タンパク質である。ＨＡは、ウイルスの標的細胞への結合及びウイルスゲノムの標的細胞中への侵入を媒介するレクチンであるのに対して、ＮＡは、成熟ウイルス粒子を結合する糖を切断することによって、感染細胞からの子孫ウイルスの放出に関与する。したがって、これらのタンパク質は抗ウイルス薬の標的である。さらに、これらのタンパク質は、それに対する抗体が産生され得る抗原である。Ａ型インフルエンザウイルスは、ＨＡ及びＮＡに対する抗体応答に基づいてサブタイプに分類される。これらの異なるタイプのＨＡ及びＮＡは、例えばＨ５Ｎ１におけるＨ及びＮの区別の基礎を形成する。１８のＨＡ及び１１のＮＡサブタイプが知られているが、ＨＡ１、２及び３並びにＮＡ１及び２のみがヒトにおいて一般的に見出される。特に、Ａ型インフルエンザウイルスは、多くの異なる血清型を有し、これらの２つのタンパク質のみの中での変動に基づいて１４４を超える可能性のある「ＨＮ」血清型を有する。これらの組み合わせの少数のみが、任意の所与の時点で感受性を有する集団内を循環していると考えられる。

【０００９】

インフルエンザウイルスは、主にヒト及び他の脊椎動物を侵す伝染性呼吸器疾患（一般にインフルエンザと呼ばれる）の病原体である。インフルエンザは高度に感染性があり、古来より人類を苦しめてきた急性呼吸器疾患である。感染は、再発性の毎年の流行及び周期的な世界的大流行を特徴とする。インフルエンザウイルス感染は、軽度から重度の病気を引き起こす可能性があり、死に至ることさえある。米国では毎年、平均して、人口の５～２０％が、インフルエンザに罹患しており、合併症により２０万人超が入院し、３６，０００人超が死亡している。疾患に関連する罹患率及び死亡率が高いため、インフルエンザの直接的及び間接的な社会経済的影響は甚大である。前世紀には４回のパンデミックが発生し、世界中で合わせて数千万人の死亡をもたらした。

【００１０】

インフルエンザウイルスは、密接な接触によって鳥類からヒト宿主に広がる。トリインフルエンザウイルス（ＡＩＶ）のゲノムは、１１個のタンパク質（ＰＢ２、ＰＢ１、ＰＢ１－Ｆ２、ＰＡ、ＨＡ、ＮＰ、ＮＡ、Ｍ１、Ｍ２、ＮＳ１及びＮＳ２／ＮＥＰ）をコードする一本鎖マイナス鎖ＲＮＡの８つのセグメントからなる。家禽産業従事者が、通例、インフルエンザの新しい株の最初のヒト宿主である。したがって、ヒトへの伝染が起こり得る前に家禽を処置することが有益であろう。毎年のインフルエンザの大流行は、「抗原ドリフト」の結果として起こる。抗原ドリフトは、ウイルスが数年間コミュニティ内を循環している場合でさえ、感染ウイルスを認識し、感染ウイルスに対して効果的に防御する宿主の能力を変化させる、宿主集団内を循環するウイルスサブタイプ内のウイルスタンパク質の抗原性（すなわち、免疫刺激）部分内の変異によって引き起こされる。宿主集団における既存の免疫を減弱させる抗原ドリフトは、一般に、いわゆる免疫優性抗原又は免疫優性領域内で起こる。免疫優性抗原は、宿主免疫系によって最も容易に及び最も迅速に認識され、その結果、侵入する、病原体に対する免疫応答の大部分を占める病原体に属する抗原である。典型的には、免疫優性抗原は、環境に最も曝露される病原体の領域内に存在する、すなわち、病原体の外面上又は突出する要素上に存在し、したがって宿主免疫系に最も容易に接近可能である。

【００１１】

インフルエンザの場合には、免疫優性ＨＡ及びＮＡタンパク質は、ウイルス粒子の中心カプシドから突出し、そのため、宿主の内部環境と最も強く相互作用し、宿主免疫応答を支配する傾向がある。宿主免疫系から微生物を保護する微生物ゲノム中に生じる変異は、免疫優性抗原に影響を及ぼすことが最も容易に見出される。

【００１２】

非免疫優性抗原は、宿主免疫応答を高めることができるが、総免疫応答のほんの少量を占める抗原である。これは、非免疫優性抗原は、微生物表面の割れ目若しくは折れ目に位置するか、又は微生物の突出する要素によって囲まれている抗原の場合のように、宿主免疫系から少なくとも部分的に遮蔽されているために起こると考えられている。インフルエンザの場合には、カプシド表面の近くに存在する非免疫優性抗原は、表面から突出する免疫優性ＨＡ及びＮＡスパイクによって宿主免疫系から遮蔽されている。非免疫優性抗原は、免疫優性抗原よりも宿主の免疫圧に応答してより少ない変異を示す傾向がある。

【００１３】

ＣＤＣ及び世界の疾患予防に関する主要な当局は、ヒトにおけるウイルス性呼吸器感染症を予防する唯一の最良の方法は定期的なワクチン接種によるものであることを勧告している。従来のワクチンは、典型的には、インフルエンザの免疫優性タンパク質、ＨＡ及びＮＡ抗原を標的とする。これらのワクチンは、疾患を予防する上で普遍的に保護的ではなく、又は１００％有効ではなかった。抗原シフトは、インフルエンザワクチンが普遍的に保護的であること、又は長年にわたって有効性を維持することを妨げる。従来のワクチンの非有効性は、１つには、抗原ドリフト並びに免疫系によって最も一般的に認識されるＨＡ及びＮＡタンパク質（すなわち、免疫優性抗原）の抗原性部分内においてその結果生じる変動にも起因し得る。その結果、インフルエンザが現在の処置に対するその耐性を絶えず改善しているので、多くのヒトは、利用可能な有効な処置方法がなく、インフルエンザ

ウイルスに感受性であることに気付くであろう。このシナリオは、極めて毒性が高いが、感受性を有するヒト集団を免疫するための広く利用可能な市販のワクチンが現在存在しないＨ５Ｎ１ウイルスに関して特に懸念される。

【００１４】

現在、インフルエンザワクチンは、新たな株が毎年出現するために毎年再処方され、一般的には、限られた免疫を誘導する。さらに、防御免疫応答を達成するために、いくつかのワクチンは高用量の抗原とともに投与される。これは、Ｈ５Ｎ１ワクチンについて特に当てはまる。さらに、Ｈ５Ｎ１ワクチンを含むインフルエンザワクチンは、典型的には、エピトープが天然に見出されるのと同じ順序でエピトープを提示し、一般的には完全なウイルスタンパク質として提示するので、その結果、有効なワクチンを作製するために比較的大量のタンパク質が必要とされる。その結果、各投与には、投与量に伴う増大したコストが含まれ、公衆にワクチンを接種するのに十分な用量を製造することがさらに困難になる。さらに、より大きなタンパク質の使用は、レシピエント宿主における望ましくない免疫応答のリスクを高める。

【００１５】

免疫応答の中で、Ｔ細胞は、免疫系の重要なツールであり、免疫応答後に生じるサイトカインのカスケードの主要な供給源である。Ｔ細胞の主要な形態のうちの２つは、細胞表面分子ＣＤ４及びＣＤ８の存在によって同定される。ＣＤ４を発現するＴ細胞は、一般にヘルパーＴ細胞と呼ばれる。Ｔヘルパー細胞は、サブセットＴｈ１及びＴｈ２を含み、それらが産生するサイトカインは、Ｔｈ１型サイトカイン及びＴｈ２型サイトカインとして知られており、これらの両セットは、免疫応答を生じさせる上で極めて重要である。Ｔｈ１型サイトカインは、細胞内寄生生物のオプソニン化を刺激する炎症促進性応答、基本的には体液性免疫応答を生成する。インターフェロンガンマは、主要なＴｈ１サイトカインの１つである。Ｔｈ２型サイトカインには、細胞性免疫応答の促進に密接に関連するインターロイキン４、５、１０及び１３が含まれる。感染に対しては、バランスのとれたＴｈ１及びＴｈ２応答が最も望ましい。

【００１６】

ニューカッスル病ウイルス（ＮＤＶ）は、家禽での破壊的な疾患の原因であり、業界に多大な経済的影響を与える。ニューカッスル病は、パラミクソウイルス科（Ｐａｒａｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ）のルブラウイルス（Ｒｕｂｕｌａｖｉｒｕｓ）属に属する。しかしながら、ＮＤＶは、ルブラウイルス（Ｒｕｂｕｌａｖｉｒｕｓ）属の他のメンバーとは遠縁であると考えられている。ＮＤＶは、飼育された鳥及び野生の鳥の種の両方が罹患する鳥類疾患の伝染性ウイルス因子である。ＮＤＶのマイナス鎖ＲＮＡウイルスゲノムは、６つの主要な構造タンパク質をコードする６つの遺伝子（３’－ＮＰ－Ｐ－Ｍ－Ｆ－ＨＮ－Ｌ－５’）を含有する。このウイルスはヒトに伝染性であるが、ほとんどの場合、ヒトの疾患は無症候性である。ＮＤＶのゲノムは、核タンパク質（ＮＰ）、リン酸化タンパク質（Ｐ）、マトリックスタンパク質（Ｍ）、融合タンパク質（Ｆ）、ヘマグルチニン－ノイラミニダーゼ（ＨＮ）及び大型タンパク質（Ｌ）をコードする６つのオープンリーディングフレームを含有する。少なくとも１つの追加の非構造タンパク質（Ｖ）及び場合によっては第２の非構造タンパク質（Ｗ）が、Ｐ遺伝子転写中のＲＮＡ編集によって生成される。ニューカッスルのウイルス粒子は、非病原性になるように改変され、ワクチン接種のためのベクターとして使用されている。ＮＤＶの多くの異なる弱毒化株が存在し、病原性はＦタンパク質の切断と相関する傾向があるが、絶対的ではない。例えば、Ｐ遺伝子のＵストレッチ内の単一のＵからＣへの改変は、複製を実質的に低減させることなくニワトリ胚に投与するためにウイルスを弱毒化した。弱毒化生ＮＤＶワクチンの別の利点は、飲料水又はスプレーを介して適用できることであり、投与コストを安価にする。

【００１７】

弱毒化生ＮＤワクチンは、自然感染の免疫応答と同じように粘膜及び全身免疫応答の両方を刺激することが知られている。これらの弱毒化ＮＤＶ株は、外来遺伝子を含有するように組換え技術で改変され得る。外来遺伝子の挿入は、複製効率又はウイルス収量に著し

い影響を与えることなく、ＮＤＶゲノム中の異なる位置に存在し得る。外来成分を含有する弱毒化株は、ＮＤＶの利点を維持しながら、外来成分に対する適切な免疫応答を生成するのに有用であり得る。

【００１８】

現在、病原性インフルエンザウイルスの拡散は、ワクチン接種及び／又は１つ以上の抗ウイルス化合物での処置によって動物集団において制御されている。不活化インフルエンザウイルス又は単にインフルエンザ抗原を含有するワクチンは、現在世界中で使用されている。典型的には、ワクチン接種は動物に個別に投与されるが、これは非実用的であり、高価である。したがって、感受性動物の大きな群にまとめて投与することができ、また、ワクチンが、広範囲の異なる株及び／若しくは標的病原体の変種にわたって並びに／又は複数の病原体に対する保護を提供するワクチンを有することが有利であろう。このようなワクチンは、産業にとっても、ヒトへの伝染の予防、換言すれば、パンデミックの回避にとっても有用であろう。このようなワクチンは、既存の病原体に対してのみならず、新規及び新興の病原体に対しても投与され得る。

【発明の概要】

【００１９】

本発明は、インフルエンザなどの人畜共通感染症を予防するためにヒト、哺乳動物、鳥類又は他の動物に投与される、特にヒト及び動物に投与するための、１つ以上の病原体に対するワクチンに向けられた、新規及び有用な組成物並びにツール及び方法を提供する。

【００２０】

本発明の一実施形態は、１つ以上のウイルス抗原、エピトープ及び／又は複合抗原若しくはエピトープを含有するペプチドに関する。好ましくは、ウイルスはインフルエンザウイルスであり、抗原及び／又はエピトープは、インフルエンザウイルスのＨＡタンパク質、ＮＡタンパク質、Ｍ１タンパク質、Ｍ２タンパク質、Ｍ２ｅタンパク質から得られるか、又はこれらに由来する。また好ましくは、ウイルスはトリインフルエンザウイルスである。本発明のペプチドは、複数のインフルエンザウイルスエピトープを含み得る。ペプチドは、例えばフロイント、リポソーム、サポニン、リピドＡ、スクアレン並びにこれらの誘導体及び組み合わせなどのアジュバントを任意に含有し得る免疫原性組成物の一部であり得る。好ましいアジュバントとしては、例えば、免疫賦活物質として、ＱＳ－２１（キラヤ・サポナリア・モリナ（Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａ）から抽出されたサポニン画分）及び３－Ｏ－デスアシル－４’－モノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬ；サルモネラ・ミネソタ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｍｉｎｎｅｓｏｔａ）由来のリポ多糖の非毒性誘導体）を含み、並びに、時に、ｔｏｌｌ様受容体（例えば、ＴＬＲ４）などのリガンド、アジュバントＳｈｉｎｇｒｉｘの成分であるＡＳ０１ｂ、飽和リン脂質、コレステロール及び／又はモノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬＡ）を含有するリポソームを含むＡＬＦ（Ａｒｍｙ Ｌｉｐｏｓｏｍｅ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）を含むリポソームベースのアジュバントであるＡＳ０１（Ａｄｊｕｖａｎｔ Ｓｙｓｔｅｍ ０１）が挙げられる。ＡＬＦは安全性及び強力な効力を有する。ＡＳ０１は、マラリアワクチンＲＴＳ、Ｓ（Ｍｏｓｑｕｉｒｉｘ）中に含まれる。ＡＬＦの修飾物及び誘導体には、例えば、水酸化アルミニウムに吸着されたＡＬＦ（ＡＬＦＡ）、ＱＳ２１サポニンを含有するＡＬＦ（ＡＬＦＱ）、及び水酸化アルミニウムに吸着されたＡＬＦＱ（ＡＬＦＱＡ）が含まれる。好ましいアジュバント製剤は、フロイントアジュバント、リポソーム、サポニン、リピドＡ、スクアレン、リン脂質として、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジステアリルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）及び／又はジステアリルホスファチジルグリセロール（ＤＳＰＧ）であり得る少なくとも１つのホスファチジルコリン（ＰＣ）及び／又はホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、コレステロール、モノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬＡ）並びにサポニンを含むリポソーム二重層を有する単層リポソームを含む。好ましくは、免疫原性組成物は、ブタ及び鳥類種を含むがこれらに限定されない、ヒト、

哺乳動物及び他の動物におけるインフルエンザウイルス感染を処置又は予防するワクチンである。

【００２１】

本発明の別の実施形態は、１つ以上のトリインフルエンザウイルス抗原若しくはエピトープ及び／又は複合抗原若しくはエピトープと、１つ以上のＴ細胞刺激エピトープとを含有するペプチドを含む。Ｔ細胞刺激エピトープは、破傷風毒素、破傷風毒素重鎖タンパク質、ジフテリアトキソイド、ＣＲＭ、組換えＣＲＭ、破傷風トキソイド、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）エキソプロテインＡ、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）トキソイド、ボルデテラ・パータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｉｓ）トキソイド、クロストリジウム・パーフリンジェンス（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ）トキソイド、エシェリキア・コリ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）熱不安定性毒素Ｂサブユニット、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）外膜複合体、ヘモフィルス・インフルエンザエ（Ｈｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）タンパク質Ｄ、フラジェリンＦｌｉ Ｃ、カブトガニヘモシアニン及び／又はこれらの断片、誘導体若しくは修飾物から得られるか、又はこれらに由来する。好ましくは、Ｔ細胞刺激エピトープは、ペプチドのＮ末端又はＣ末端に位置する。本発明のペプチドは、複数のインフルエンザウイルスエピトープ及び／又は複数のＴ細胞刺激エピトープを含み得る。ペプチドは、例えばフロイント、ＡＬＦＱ、ＡＬＦＱＡ、ＡＬＦＡ、ＡＳ０１、ＡＳ０１ｂ、リポソーム、サポニン、リピドＡ、スクアレン並びにこれらの誘導体及び組み合わせなどのアジュバントを任意に含有し得る免疫原性組成物の一部であり得る。好ましくは、免疫原性組成物は、動物におけるインフルエンザウイルス感染を処置又は予防するワクチンである。

【００２２】

本発明の別の実施形態は、本明細書に開示される１つ以上の抗原又は複合抗原をコードし、任意にＴ細胞刺激エピトープをコードするｍＲＮＡ配列などの配列を含有するウイルスベクターに関する。好ましくは、ｍＲＮＡ配列は、宿主に投与されると、宿主中で免疫応答を生成するエピトープを発現する。好ましくは、ウイルスベクターは、本発明のインフルエンザウイルス抗原及び／又は複合抗原をコードするＮＤＶの弱毒化株である。好ましくは、本明細書に開示されるペプチド及び／又は複合ペプチドをコードする核酸は、ＮＤＶのゲノムに挿入され、生ウイルスの弱毒化株に開発される。

【００２３】

本発明の別の実施形態は、本明細書に開示される１つ以上の抗原又は複合抗原を含有するウイルス様粒子（ＶＬＰ）ベクターに関する。好ましくは、ＶＬＰベクターは、本発明の抗原及び／又は複合抗原を含有する。

【００２４】

本発明の別の実施形態は、本発明のペプチド及び／若しくは複合ペプチドに対応する核酸配列を含有するウイルスベクター又は本発明の１つ以上のペプチド及び／若しくは複合ペプチドを含有するＶＬＰベクターを介して免疫原性組成物を投与することによって、感染症を処置及び／又は予防する方法に関する。投与は、ウイルスベクター又はＶＬＰを鳥（例えば、ニワトリ、シチメンチョウ）又はブタなどの動物の集団に分散させることを含む。好ましくは、ウイルスベクターは弱毒化ＮＤＶである。好ましくは、免疫原性組成物は、動物における感染に対する保護をもたらす。

【００２５】

本発明の別の実施形態は、哺乳動物又は動物において免疫応答を生成するための方法であって、本明細書に開示される抗原及び／若しくは複合抗原、又は本明細書に開示される核酸配列、抗原及び／若しくは複合抗原を含有する弱毒化ＮＤＶ株を動物の集団に、哺乳動物又は動物に投与する工程を含む方法に関する。好ましくは、哺乳動物又は動物において生成される免疫応答は、１つ以上の病原体の多数の異なる株、血清型又は種に対して保護的である。

【００２６】
本発明の他の実施形態及び利点は、以下の説明に部分的に記載されており、部分的には、この説明から明らかであり得るか、又は本発明の実施から習得され得る。
【発明を実施するための形態】
【００２７】
ワクチン接種及びワクチンは、感染症を回避し、衰弱させる危険な病原体の拡散を防止するための最良の機構であることが多い。処置の選択肢はほとんどなく、利用可能な選択肢は限られた有効性しか提供しないので、ウイルス感染症及び多くの細菌感染症に関して、ワクチン接種が唯一の有効な選択肢であることが多い。従来のワクチン接種は、病原体の既存の抗原性領域の事前の理解又は一般的な同定を必要とする。病原体自体を増殖させ、熱殺菌された又は弱毒化された微生物から適切なワクチンを開発する。又は、投与すると防御免疫応答を生成する抗原又は抗原の集合が同定される。ワクチンへの要望は、ある種の細菌及びウイルスによる感染の予防に関して特に差し迫っている。多くの細菌及び特にある種のウイルスは、絶えず変異するか、又は中間宿主を通過するときに変異し、しばしば、以前の又は起源となる細菌又はウイルスに対して開発されたワクチンを、出現する新しい株に対して役立たなくする。その結果、感染症に対するワクチンは毎年再処方され、しばしばかなり高い用量で投与される。開発及び製造コストは高く、ワクチンを投与することは、非常に多くの厄介な問題及び関連するリスクを患者にもたらす。
【００２８】
多くのウイルス感染症及び細菌感染症は、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ヤギ、トリ）を含む動物に由来し、ヒトに伝染し得る。ヒト感染は、典型的には、感染動物に接近する作業者に現れるか、又は家畜などの中間宿主を介して伝達される。感染性因子は、ヒトに感染するように変異していることがあり得、その作業者は、ウイルスをコミュニティ内の他の者に伝染させるか、又は中間宿主を通過したときに変異する。その後、感染は、しばしば、世界中に広がる。今日のヒトにおける病原性感染症の約２／３は、動物に由来すると考えられている。
【００２９】
驚くべきことに、元の動物宿主にワクチン接種することによって、人畜共通感染症に対する有効な防御を提供できることが発見された。本明細書に記載される抗原又は複合抗原からワクチンを製造することができ、そのワクチンは、後のヒト及び他の宿主への伝染を防ぐために動物に投与することができる。好ましくは、ワクチンは、免疫原性組成物を含むか、又は投与すると（例えば、ｍＲＮＡワクチン）、動物に免疫応答を生成し、その後の曝露から動物を保護する（ｐｒｏｔｅｓｔ）１つ以上の免疫原性抗原又はエピトープを発現する。
【００３０】
本明細書に開示される抗原及びエピトープは、１つの病原体又は異なる病原体の複数の抗原性領域（例えばエピトープ）を含有するか、又はそれらに由来する。本発明の複合抗原は、２つ以上のエピトープの全部又は一部の組み合わせ（例えば、複合ペプチド）を表す抗原性領域、又は１つ又は複数の抗原性源（例えば、ウイルス粒子、寄生生物、細菌、真菌、細胞のエピトープ）に由来する複数の免疫学的に応答性の領域を含有し得る。これらの免疫学的領域は、感染症若しくは疾患に関連する、又は重要なことに、病原体に対する保護を提供するために免疫系の刺激に関連する、病原体又はその他の抗原の抗原性領域に見られる配列を代表するアミノ酸配列又はエピトープである。投与は、注射（例えば、皮内、静脈内、経口、経鼻、腹腔内）などによる個体への投与であり得る。好ましくは、免疫原性組成物は、水若しくは食料供給などで、又は閉じた若しくは部分的に閉じた環境中に分配されるエアロゾルとして動物にまとめて投与され、それによりワクチンを個別に与える必要性及び費用を回避する。
【００３１】
本発明の一実施形態は、ウイルス抗原及び／又は細菌抗原などの病原体の抗原に関する。抗原は、投与後に有効な免疫応答を生成することが知られているか又は生成すると考え

られているウイルス又は細菌の選択された領域であり得る。抗原のペプチド配列は、好ましくは単一のアミノ酸配列又はペプチドに沿って、人工的に配置された、１つ以上の病原体の複数の免疫学的に応答性の領域又はエピトープを含有し得る。この複数は、一般的には天然に存在する順序ではないが、複数の同じエピトープ、又は１つ以上の病原体由来の複数の様々な異なるエピトープを含有し得る。エピトープは、病原体の公知の免疫学的領域、又は以前には存在しておらず、したがって人工的に構築された全く新しい構築物と同一であり得る。好ましくは、本発明の抗原は、動物又は哺乳動物（例えば、ヒト）において防御免疫原性応答を誘導し、自然感染のものと同様の粘膜免疫応答及び全身免疫応答の両方を刺激する。好ましくは、その応答は、接種された対象におけるキラーＴ細胞（T_C又はＣＴＬ）応答、ヘルパーＴ細胞（T_H）応答、マクロファージ（ＭＰ）の産生、及び特異的抗体産生を含む。

【００３２】

本発明の抗原はまた、例えば、細菌、例えば、限定されないが、ストレプトコッカス（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）、マイコバクテリウム・ツベルクローシス（Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）などのマイコバクテリウム（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、シゲラ（Ｓｈｉｇｅｌｌａ）、カンピロバクター（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ）、サルモネラ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ）、ヘモフィルス・インフルエンザ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａ）、クラミドフィラ・ニューモニア（Ｃｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）、コリネバクテリウム・ジフテリエ（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ）、クロストリジウム・テタニ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎｉ）、マイコプラズマ・ニューモニア（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）、スタフィロコッカス・オーレウス（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）、モラクセラ・カタラーリス（Ｍｏｒａｘｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ）、レジオネラ・ニューモフィラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）、ボルデテラ・パータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、Ｅ．コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）Ｏ１５７などのエシェリキア・コリ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）のタンパク質及び／又はポリペプチドの複数の又は組み合わされたエピトープ並びに前述のいずれかの保存領域の複数の又は組み合わされたエピトーム（ｅｐｉｔｏｍｅ）などの病原体の配列から得られ得るか、又は誘導され得る。配列がそこから得られ得る又は由来し得る例示的な寄生生物としては、限定されないが、プラスモジウム・ファルシパラム（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）などのプラスモジウム（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ）及びトリパノソーマ（Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ）が挙げられる。例示的な真菌としては、アスペルギルス・フミガタス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｆｕｍｉｇａｔｕｓ）又はアスペルギルス・フラバス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｆｌａｖｕｓ）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なウイルスとしては、アリーナウイルス、ブニヤウイルス、コロナウイルス、フィロウイルス、ヘパドナウイルス、ヘルペスウイルス、オルトミクソウイルス、パルボウイルス、ピコルナウイルス、パピローマウイルス、レオウイルス、レトロウイルス、ラブドウイルス及びトガウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、ウイルスエピトープは、インフルエンザウイルス（例えば、パラミクソウイルス）の配列から得られるか又はそれに由来する。

【００３３】

本明細書に開示される抗原には、得られた複合抗原が、個々のエピトープとは異なるか、又は個々のエピトープを加算した物理的及び／又は化学的特性を有するように、２つ以上のエピトープから作製された、操作され、人工的に作製された抗原である「複合」抗原が含まれる。好ましい複合抗原は、哺乳動物又は動物の免疫系に曝露されたときに、複合抗原の構成エピトープの各々に対して、好ましくは個々のエピトープよりも大きい程度（例えば、同定された病原体に対する細胞応答又は液性応答から測定可能）に免疫学的応答を同時に生じさせることができる。さらに、複合抗原は、ワクチンとして使用された場合に、哺乳動物又は動物中で、及び構成エピトープの各々に対して防御免疫学的応答を生成

するという追加の機能を提供する。好ましくは、複合抗原は、構成成分が由来する病原体のみならず、関連する病原体に対しても保護を提供するという追加の機能を有する。これらの関連する病原性生物は、生物の同じ種の株若しくは血清型、又は生物の同じ属の異なる種、又は共通のエピトープによって関連するに過ぎない全く異なる生物であり得る。

【００３４】

複合抗原又はペプチドは、そのエピトープ配列が由来するエピトープ配列にのみ類似するエピトープ配列を有する２つ以上のエピトープを表す複合エピトープを含有し得る。エピトープは、哺乳動物又は動物に投与された場合に堅牢な免疫学的応答を誘発する病原体のタンパク質又はペプチドから得られる又は由来する領域である。好ましくは、その堅固な応答は、病原体への曝露から疾患を発症することに対する免疫学的保護を対象に提供する。好ましい例は複合エピトープであり、これは、同一ではないが、２つ以上の異なるが関連する病原体の２つ以上の高度に保存されたアミノ酸配列の組み合わせから人工的に作製されたものである。病原体は、同じ種類のものであるが、異なる株、血清型、若しくは種、又は他の関係のものであり得る。複合エピトープは、関連するエピトープ間で共通する保存領域を含有し、異なる可変領域も含有する。２つの保存されているが同一ではない配列の組み合わせを表す複合エピトープの配列は、以下のように例示され得る。

エピトープ１の配列　　．．．ＡＡＡＡＡＢＡＡＡＡＡ．．．
エピトープ２の配列　　．．．ＡＡＡＡＡＣＡＡＡＡＡ．．．
複合エピトープ　　．．．ＡＡＡＡＡＢＣＡＡＡＡＡ．．．

「Ａ」は、２つの高度に保存されたエピトープ間で共通のアミノ酸を表し、「Ｂ」及び「Ｃ」は、２つのエピトープ間でそれぞれ異なるアミノ酸を表し、「Ａ」、「Ｂ」及び「Ｃ」のそれぞれは、任意のアミノ酸及び任意の数のアミノ酸であり得る。好ましくは、保存領域は、可変アミノ酸のそれぞれの側に約２０個以下、好ましくは約１５個以下、好ましくは約１０個以下、好ましくは約８個以下、好ましくは約６個以下、より好ましくは約４個以下のアミノ酸を含有する。好ましくは、２つの類似するが同一ではない保存領域の間で異なるアミノ酸は、５以下、好ましくは４以下、好ましくは３以下、好ましくは２以下、より好ましくは１つのみである。

【００３５】

複合抗原に類似する「複合エピトープ」は、結果として得られる複合エピトープが、構成エピトープとは異なるか、又は構成エピトープを加算した物理的及び／又は化学的特性を有するように、２つ以上の構成エピトープから作製された、操作され、人工的に作製された単一のエピトープである。好ましい複合エピトープは、哺乳動物又は動物の免疫系に曝露されたときに、複合エピトープの構成エピトープのそれぞれに対する免疫学的応答を同時に、好ましくは構成エピトープのいずれかによって個別に達成される免疫学的応答よりも大きな程度で生成することができる。さらに、複合エピトープは、ワクチンとして使用された場合に、患者中で、及び構成エピトープの各々に対して防御免疫学的応答を生成するという追加の機能を提供する。好ましくは、複合エピトープは、構成成分が由来する病原体のみならず、関連する病原体に対しても保護を提供するという追加の機能を有する。これらの関連する病原性生物は、生物の同じ種の株若しくは血清型、又は生物の同じ属の異なる種、又は共通のエピトープによって関連するに過ぎない全く異なる生物であり得る。

【００３６】

本発明の複合エピトープは、本来自然界に存在せず、本来免疫系が曝露されたことがない完全に人工の分子である。好ましくは、複合エピトープとして組み合わされるこれらの保存された免疫学的領域は、関連する病原体間で高度に保存されたタンパク質及び／又はポリペプチドの免疫学的に応答性の領域を表す。ワクチンは単一の複合エピトープから開発され得るが、多くの場合、最も有効なワクチンは複数の異なる複合エピトープから開発され得る。

【００３７】

本発明の複合抗原は、有効なワクチンを提供するために１つ以上の公知のエピトープを

含み得る、１つ以上のエピトープ又は複合エピトープを含有し得る。複合抗原は単一の複合エピトープを含み得るが、複合抗原は単一の公知のエピトープのみを含まないであろう。好ましくは、複合抗原又は複合抗原の群によるワクチン接種から達成される免疫学的応答は、複合抗原の配列が由来する元の株によって引き起こされる感染に対する保護を提供し、複合抗原中に表される一般的な保存領域の１つ以上を共有する他の株、血清型及び／又は種に対する免疫学的保護も提供する。好ましくは、その応答は、自然感染の応答と同様に、哺乳動物又は動物において粘膜免疫応答及び全身免疫応答の両方を刺激する。したがって、複合抗原によるワクチン接種から達成された得られる免疫応答は、病原体の進化において起こり得る抗原ドリフトに関係なく、複数の株、血清型及び種又は他の関連病原体に対する従来の単一抗原ワクチン接種から達成され得るよりも広く保護する。好ましくは、本発明の複合抗原から開発されたワクチンは、反復される又は毎年のワクチン接種の必要性、関連する厄介な問題及び製造の費用並びに対象に対する上昇したリスクを回避する。これらのワクチンは、個々の動物、哺乳動物及び集団、又はそのいずれかを処置するために有用であり、それにより、感染及び死亡、並びにパンデミックを含む哺乳動物におけるその後の感染症を予防する。このようなワクチンは、従来のワクチンを補完する（ｃｏｍｐｌｉｍｅｎｔ）のにも有用である。

【００３８】

本明細書で論述されているように、複合抗原は、好ましくは、同じ又は異なり得る１つ以上のエピトープ又は複数のエピトープに由来する配列を有するアミノ酸の一本鎖を含む。エピトープ配列は、複合配列に沿って連続して中断されずに反復され得るか、又はスペーサーとしての単一若しくは数個のアミノ酸若しくはペプチドをコードする配列（スペーサーと総称する）であり得、及び非免疫原性であり得る若しくは免疫原性であり得、動物若しくは哺乳動物に細胞性（Ｔ細胞）若しくは液性（Ｂ細胞）免疫応答を誘導することができる他の配列の間に散在され得る。Ｔ細胞刺激抗原としては、例えば、破傷風毒素、破傷風毒素重鎖タンパク質、ジフテリアトキソイド（例えば、組換えで操作された又は精製されたＣＲＭ１９７）、破傷風トキソイド、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）エキソプロテインＡ、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）トキソイド、ボルデテラ・パータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｉｓ）トキソイド、クロストリジウム・パーフリンジェンス（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ）トキソイド、エシェリキア・コリ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）熱不安定性毒素Ｂサブユニット、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）外膜複合体、ヘモフィルス・インフルエンザエ（Ｈｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）タンパク質Ｄ、フラジェリンＦｌｉ Ｃ、カブトガニヘモシアニン並びにこれらの断片、誘導体及び修飾物が挙げられる。無関係な微生物由来のペプチド配列は、単一の複合抗原に組み合わされ得る。例えば、選択された免疫応答性ペプチドのウイルス配列には、例えば、Ｓ．ニューモコッカス（Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃｕｓ）、Ｐ．アウリギノーサ（Ｐ．ａｕｒｉｇｉｎｏｓａ）又はＳ．オーレウス（Ｓ．ａｕｒｅｕｓ）などの細菌などの他の微生物から選択される保存された配列又はエピトープを散在させ得る。好ましいエピトープがそこから選択され得る好ましいウイルスタンパク質としては、限定されないが、インフルエンザウイルスタンパク質ＨＡ、ＮＡ及びＭ２ｅ、並びに／又はコロナウイルスタンパク質スパイク（Ｓ）、エンベロープ（Ｅ）、膜（Ｍ）及びヌクレオカプシド（Ｎ）が挙げられる。

【００３９】

複合抗原のエピトープは、任意の配列及びサイズのものであり得るが、好ましくは天然アミノ酸又はミメトープ（ｍｉｍｅｔｏｐｅ）から構成され、５を超えるが１００未満のアミノ酸長、好ましくは８０未満、好ましくは７０未満、好ましくは６０未満、好ましくは５０未満、好ましくは４０未満、好ましくは３０未満、好ましくは５～２５アミノ酸長、好ましくは８～２０アミノ酸長、より好ましくは５～１５アミノ酸長である。複合抗原は、好ましくは、任意の数の複合エピトープ及び／又は他のエピトープを含有する。特定の病原体、病原体ファミリー又は病原体の群に対する複合抗原のエピトープの最も有効な

数は、本出願の開示から、日常的な試験手順を使用して当業者によって決定され得る。複合抗原は、１つのエピトープ、好ましくは２つ以上、３つ以上、４つ以上、５つ以上又はそれより多くによって有効であり得る。任意に、複合抗原は、同じ若しくは１つ以上の異なる病原体に由来する抗原性領域の配列であり得る、又は免疫学的プライマーとして機能するか、若しくはその他免疫系に強化を提供する配列であり得るエピトープの間に１つ以上のスペーサーを含み得る。その強化は、免疫系を直接又はアジュバントとして刺激することが知られているアミノ酸の配列から生成され得る。好ましいアジュバントは、無痛アジュバント、無機化合物、例えばミョウバン、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、リン酸カルシウムヒドロキシド、鉱油、例えばパラフィン油、細菌製品、例えば死滅した細菌ボルデテラ・パータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ　ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、マイコバクテリウム・ボビス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｂｏｖｉｓ）、トキソイド、非細菌性有機物、例えばスクアレン、界面活性剤（Ｑｕｉｌ　Ａ）、植物サポニン、例えばキラヤ（Ｑｕｉｌｌａｊａ）、ダイズ、ポリガラ・セネガ（Ｐｏｌｙｇａｌａ　ｓｅｎｅｇａ）、サイトカイン、例えばＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、食品をベースとする油、ピーナッツ油をベースとする製品であるＡｄｊｕｖａｎｔ　６５、並びにこれらの誘導体、修飾物及び組み合わせを含む。好ましいアジュバントとしては、例えば、ＴＬＲ４リガンド、３－Ｏ－デスアシル－４’－モノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬ）及びサポニンを含むＡＳ０１（Ａｄｊｕｖａｎｔ　Ｓｙｓｔｅｍ　０１）、ＱＳ－２１、アジュバントＳｈｉｎｇｒｉｘの成分であるＡＳ０１ｂ、免疫賦活剤として飽和リン脂質、コレステロール及び／又はモノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬＡ）を含有するリポソームを含むＡＬＦ（Ａｒｍｙ　Ｌｉｐｏｓｏｍｅ　Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）が挙げられる。ＡＬＦは安全性及び強力な効力を有する。ＡＬＦの修飾物及び誘導体には、例えば、水酸化アルミニウムに吸着されたＡＬＦ（ＡＬＦＡ）、ＱＳ２１サポニンを含有するＡＬＦ（ＡＬＦＱ）、及び水酸化アルミニウムに吸着されたＡＬＦＱ（ＡＬＦＱＡ）が含まれる。好ましいアジュバント製剤は、リポソーム、サポニン、リピドＡ、スクアレン、リン脂質として、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ジステアリルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）及び／又はジステアリルホスファチジルグリセロール（ＤＳＰＧ）であり得る少なくとも１つのホスファチジルコリン（ＰＣ）及び／又はホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、コレステロール、モノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬＡ）並びにサポニンを含むリポソーム二重層を有する単層リポソームを含む。好ましくは、コレステロール対リン脂質のモル比は約５０：５０より大きく、また、単層リポソームは、光散乱分析によって検出されるようにマイクロメートル範囲の中央値直径サイズを有する。さらなる好ましいアジュバントは、２０１９年１０月８日に発行された米国特許第１０，４３４，１６７号に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【００４０】

１つの好ましい形態では、インフルエンザウイルスに対する免疫学的応答を生成するのに有用な複合抗原は、ＨＡ、Ｍ及び／若しくはＮＡタンパク質のエピトープ、並びに／又はインフルエンザウイルスの異なる血清型及び株の類似する保存領域に由来する、及び／若しくはコロナウイルスのＳタンパク質に由来する新しいエピトープを含む。マイコバクテリウム・ツベルクローシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）及びクロストリジウム・テタニ（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｔｅｔａｎｉ）のタンパク質のエピトープ、及び／又はこれらの細菌の異なる血清型の類似する保存領域に由来する新しいエピトープを含有する複合抗原も好ましい。

【００４１】

抗原の別の形態は、天然には存在せず、人工的に構築されなければならない配列中に、１つ以上の病原体からの、複合エピトープ及び／又は公知のエピトープを含み得る１つ以上のエピトープの連続配列を含む。好ましくは、本発明の連続配列は、複数の病原体に共

通するエピトープの保存領域の配列と２つの保存領域間で異なるアミノ酸との組み合わせである１つ以上の複合エピトープを含有する。例えば、２つの病原体が単一のアミノ酸のみが異なる類似の保存領域を含有する場合には、複合配列は、保存領域のアミノ酸及び本明細書で論述されるように２つの領域間で異なるアミノ酸の各々を含むであろう。

【００４２】

本発明の複合抗原は、複数の反復するエピトープと、任意に、各エピトープ間又は各エピトープを取り囲むリンカー領域とコンジュゲートされたエピトープとを含有することも好ましく、複数のエピトープは同じであるか又は異なる。好ましいリンカーとしては、同じ若しくは異なる病原体の抗原性領域のアミノ酸配列、又は免疫応答の生成を補助するアミノ酸配列が挙げられる。好ましい例としては、細菌の様々な抗原性領域のいずれも、例えば、限定されないが、結核並びにウイルス、例えば、限定されないが、インフルエンザ及びコロナウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。複合抗原は、天然の感染症から生じるものと同様の粘膜免疫応答及び／又は全身免疫応答を生じるエピトープを含有することも好ましい。

【００４３】

本発明の別の実施形態は、本発明の免疫原性組成物で哺乳動物又は動物を免疫する方法に関する。好ましくは、本発明のワクチンは、病原体の抗原シフトに起因する抗原性の変動の影響をより受けにくく、これにより、例えば、新たな細菌株又はウイルス分離株からの感染の潜在的大流行に対する哺乳動物又は動物集団の保護を維持するための毎年の又は繰り返されるワクチン接種の必要性が低減又は除去される。さらに、本発明のワクチンは、一般的には、及び有利には、（１つには反復投与の必要性の実質的な減少による）それらの製造及び投与の両方における安全性の配慮の増加、１つには、株特異的シフト及びドリフトを原因とする再処方の必要性が最小化されたことによる比較的長い貯蔵寿命、特定の微生物エピトープに対して高い特異性で免疫応答を標的化する能力、並びにその各々は異なるが、同じ病原体の公知の株又は種であり得る複数の病原体に対して有効である単一のワクチンを調製する能力を提供する。本発明は、抗原性組成物、このような組成物を作製する方法、並びに感染症の防止、処置、管理及び／又は予防におけるそれらの使用方法を包含する。本明細書に開示される組成物及びそれらを使用する方法は、当技術分野で現在利用可能な従来の処置よりも優れた免疫原性組成物及び方法を使用する、ウイルス、細菌、寄生生物及び／又は真菌の病態形成及び感染の処置又は予防において特に利用される。

【００４４】

これらの方法は、動物又は哺乳動物の選択された集団における、例えば、ウイルス、寄生虫、真菌又は細菌感染、好ましくは、限定されないが、インフルエンザウイルス、コロナウイルス及び／又は結核細菌感染症の大流行など、感染症を予防又は制御することができる。本方法は、一般集団におけるこのような感染症の大流行を予防し、低減し、軽減し、緩和し、制御し、又は遅延させるのに十分な時間、集団の感受性動物又は危険性のある動物に、開示された免疫原性組成物又はワクチン組成物の１つ以上の免疫学的有効量を提供する工程を少なくとも含む。好ましくは、投与は、水若しくは食物供給物中に、又は動物が維持される、一時的にでさえ維持される閉鎖された若しくは半閉鎖された環境中にエアロゾルとして行われる。

【００４５】

本発明の別の実施形態は、病原体に対する防御抗原及び／又はエピトープをコードする核酸配列を含む免疫原性組成物に関する。配列は、ＮＤＶなどのウイルスベクター、又は動物集団若しくは哺乳動物に適した別のウイルスベクター中に組み込まれ得る。好ましい病原体には、細菌、ウイルス、寄生生物、真菌及びウイルスが含まれるが、これらに限定されない。

【００４６】

好ましい例では、抗原は、インフルエンザウイルスサブタイプ（例えば、Ｈ１Ｎ１、Ｈ５Ｎ１、Ｈ３Ｎ２及びＨ２Ｎ２などの様々なＨＡ又はＮＡ組成物を有するインフルエンザ

ウイルス）に由来する保存領域を含有する。ＮＡ又はＨＡ上の保存領域のエピトープも、複数のサブタイプにわたる免疫を付与し得る。一例として、ＮＡ（Ｎ１）上の保存されたエピトープは、Ｈ５Ｎ１及びＨ１Ｎ１に対する増強された免疫性を付与し得る。Ａ型インフルエンザサブタイプ及び／又はサブタイプ内の株の間で類似又は相同な化学的化合物に関して、好ましくは、これらは少なくとも約８０％、より好ましくは少なくとも約９０％、より好ましくは少なくとも約９５％同一、より好ましくは少なくとも約９６％同一、より好ましくは少なくとも約９７％同一、より好ましくは少なくとも約９８％同一、より好ましくは少なくとも約９９％同一、さらにより好ましくは１００％同一（不変）である。好ましくは、複合抗原内の少なくとも１つのペプチド配列は、少なくとも２つのウイルス粒子、好ましくはインフルエンザ粒子の相同なタンパク質（例えば、タンパク質サブユニット）上でも保存されている。インフルエンザウイルスのタンパク質には、例えば、ＨＡ、ＮＡ、タンパク質ポリメラーゼ（ＰＢ１、ＰＢ２、ＰＡ）、マトリックスタンパク質（Ｍ１、Ｍ２）及び核タンパク質（「ＮＰ」）などのウイルス構造中の発現されるタンパク質が含まれる。好ましくは、保存されたペプチド配列は、Ｍ１、Ｍ２、ＨＡ、ＮＡの少なくとも２つ以上又は１つ以上のポリメラーゼタンパク質上で保存されている。

【００４７】

好ましい例では、Ｈ５Ｎ１インフルエンザウイルスのＭ１及びＭ２タンパク質中の選択された配列は、他のＨ５Ｎ１粒子中に見られるＭ１及びＭ２タンパク質に対応し、Ｈ３Ｎ２インフルエンザウイルスのＭ１及びＭ２タンパク質中の同じ配列に対応する。さらに、ＨＡ及びＮＡタンパク質は高度に可変的な領域を有するが、ＨＡ及びＮＡからの保存された配列は、多くのインフルエンザ株及び多くのサブタイプにわたって見出される（例えば、ＨＡ及びＮＡ配列は、Ｈ５Ｎ１及びＨ１Ｎ１にわたって保存されている）。本発明の好ましい実施形態では、配列は、単一のインフルエンザウイルスサブタイプの、より好ましくは少なくとも２つのインフルエンザウイルスサブタイプ、例えばＡ型インフルエンザウイルスのサブタイプにわたる、バリアント又は株（実質的に同じＨＡ及びＮＡタンパク質を発現するが、ＨＡ及びＮＡタンパク質のアミノ酸配列がいくらかのわずかなドリフトを示すウイルス分離株）内に存在する保存された配列に由来する。

【００４８】

その各々が、細菌又はウイルス株又は血清型の集団において保存されている複数の相同タンパク質にわたって保存されている、同じ又は異なるエピトープ配列の１つ以上の反復も含み得る、少なくとも１つの保存されたエピトープ配列を含むペプチド又はポリペプチド及び薬学的に許容される担体。例示的な複合抗原において、少なくとも１つのエピトープ配列が、少なくとも１回、好ましくは少なくとも２回、より好ましくは少なくとも３回繰り返される。他の形態では、少なくとも１つのエピトープ配列が４回以上繰り返される。好ましくは、配列は、少なくとも２つの循環ウイルス分離株の相同タンパク質サブユニット中の配列と同一である。組成物は、薬学的に許容される担体を含み得る。

【００４９】

ペプチド配列は、好ましくは、インフルエンザウイルスのゲノム（すなわち、ＲＮＡ）セグメント７に由来する配列を含むが、より好ましい実施形態では、配列はＭ１及びＭ２タンパク質の少なくとも一部を含む。他の好ましい実施形態では、配列は、ＨＡ又はＮＡタンパク質をコードするゲノムセグメントから発現される配列を含む。このような配列は、サブタイプドリフトの影響をより受けにくく、感染に対してより広く防御する。

【００５０】

抗原は、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、多糖、リポタンパク質、又はこれらの誘導体若しくは任意の組み合わせ（これらの断片又はバリアントを含む）などの１つ以上のＴ細胞刺激エピトープを含み得る。典型的には、複合抗原の少なくとも１つの反復される配列は、Ｔ細胞刺激エピトープと同じ分子内に含有される。タンパク質ベースのＴ細胞刺激エピトープの場合には、複合抗原の少なくとも１つの反復される配列は、Ｔ細胞刺激エピトープと同じポリペプチド内に含有され得、Ｔ細胞刺激エピトープと同じポリペプチドにコンジュゲートされ得、又は他の様式で会合され得る。好ましくは、１つ以上の

Ｔ細胞刺激エピトープは、抗原のＮ末端又はＣ末端のいずれか（又は両方）に配置される。

【００５１】

さらなる実施形態では、複合抗原は、付随するＴ細胞刺激エピトープあり又はなしで、１つ以上の多糖又はその一部を含み得る。好ましい実施形態では、複合抗原の少なくとも１つの配列は、１つ以上の多糖類にコンジュゲートされる。他の実施形態では、１つ以上の多糖は、複合抗原の他の部分にコンジュゲートされる。本発明のある実施形態は、多糖ワクチン、タンパク質－多糖コンジュゲートワクチン又はこれらの組み合わせから選択される。

【００５２】

本発明の複合抗原は、インビトロ化学合成、固相タンパク質合成、及びインビトロ（無細胞）タンパク質翻訳によって合成され得、又は細菌細胞、真菌、昆虫細胞、哺乳動物細胞、ウイルス粒子、酵母などの中で組換え操作され、発現され得る。

【００５３】

複合抗原は、以下の要素：少なくとも１つの反復されるエピトープ；少なくとも１つのＴ細胞エピトープ；少なくとも１つの多糖（糖）；少なくとも１つの構造成分のうちの１つ又はこれらの組み合わせを含み得る。１つの構造成分は、少なくとも１つのリンカーセグメント；少なくとも１つの糖結合部分；少なくとも１つのヌクレオチド結合部分；少なくとも１つのタンパク質結合部分；少なくとも１つの酵素部分；又はこれらの組み合わせの１つ以上を含み得る。本発明は、免疫原性組成物、好ましくは医薬組成物、より好ましくはワクチンを調製する方法であって、本発明の標的抗原が、薬学的に許容される、希釈剤、賦形剤又は担体を伴い、例えば、ＡＬＦＱ、ＡＬＦＱＡ、ＡＬＦＡ、ＡＳ０１、ＡＳ０１ｂ並びに／又はこれらの組み合わせ、誘導体及び修飾物などのほとんどの任意のアジュバントとともに使用され得る、免疫原性組成物、好ましくは医薬組成物、より好ましくはワクチンを調製する方法を包含する。

【００５４】

本発明の文脈内で、ペプチドに対する免疫学的応答を実質的に変化させることなく、本明細書に開示される複合抗原又はエピトープ配列の配列内に比較的少数の保存的又は中性の置換（例えば、１又は２）が行われ得る。いくつかの事例では、特定のペプチドにおける１つ以上のアミノ酸の置換は、実際には、修飾されたペプチド又はそのペプチドをコードするポリヌクレオチドを含む組成物が与えられた動物又は哺乳動物において全身応答を誘発するペプチドの能力を増強するか、又はその他改善するのに役立ち得る。適切な置換は、一般に、コンピュータプログラムを使用して同定され得、このような置換の効果は、修飾されたペプチドの、抗血清及び／又はＴ細胞との反応性に基づいて確認され得る。したがって、ある好ましい実施形態の中で、開示される診断方法及び処置方法において使用するためのペプチドは、修飾されたペプチドが抗原特異的抗血清及び／又はＴ細胞株若しくはクローンと反応する能力が、修飾されていないペプチドの能力よりも有意に小さくないように、１つ以上のアミノ酸残基が１つ以上の置換アミノ酸によって置換されている一次アミノ酸配列を含み得る。

【００５５】

上記のように、好ましいペプチドバリアントは、１つ以上の保存的置換を含有するものである。「保存的置換」とは、ペプチド化学の当業者が、ペプチドの二次構造及びハイドロパシー性が実質的に変化しないと予想するような、アミノ酸が類似の特性を有する別のアミノ酸で置換されているものである。アミノ酸置換は、一般に、残基の極性、電荷、溶解度、疎水性、親水性及び／又は両親媒性の類似性に基づいて行われ得る。例えば、負に荷電したアミノ酸としては、アスパラギン酸及びグルタミン酸が挙げられ；正に荷電したアミノ酸としては、リジン及びアルギニンが挙げられ；類似の親水性値を有する非荷電極性頭部基を有するアミノ酸としては、ロイシン、イソロイシン及びバリン；グリシン及びアラニン；アスパラギン及びグルタミン；並びにセリン、トレオニン、フェニルアラニン及びチロシンが挙げられる。保存的変化に相当するアミノ酸置換の例としては、（１）１

つ以上のＡｌａ、Ｐｒｏ、Ｇｌｙ、Ｇｌｕ、Ａｓｐ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ｓｅｒ又はＴｈｒの置き換え；同じ群からの１つ以上の残基を有する残基；（２）１つ以上のＣｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｙｒ又はＴｈｒ残基の、同じ群からの１つ以上の残基で置き換え；（３）１つ以上のＶａｌ、Ｉｌｅ、Ｌｅｕ、Ｍｅｔ、Ａｌａ又はＰｈｅ残基の、同じ群からの１つ以上の残基での置き換え；（４）１つ以上のＬｙｓ、Ａｒｇ又はＨｉｓ残基の、同じ群からの１つ以上の残基での置き換え；並びに（５）１つ以上のＰｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ又はＨｉｓ残基の、同じ群からの１つ以上の残基での置き換えが挙げられる。バリアントはまた、又は代替として、例えば群（１）からのアミノ酸残基の１つを群（２）、群（３）、群（４）又は群（５）からのアミノ酸残基で置換することによって、非保存的変化を含有し得る。バリアントはまた（又は代替として）、例えば、ペプチドの免疫原性、二次構造及びハイドロパシー性に対して最小限の影響を有するアミノ酸の欠失又は付加によって修飾され得る。

【００５６】

エピトープは、スペーサーあり又はなしであり得る複合配列内で互いに対して任意の順序で配置され得る。エピトープ配列の２つ以上の間にあるスペーサーアミノ酸の数は、例えば、１又は２個のアミノ酸から、隣接するエピトープ間の３、４、５、６、７、８、９個又はさらには１０個若しくはそれより多いアミノ酸までを含む、任意の実際的な範囲のものであり得る。

【００５７】

本発明の別の実施形態は、本発明の複合配列をコードするＤＮＡ、ＲＮＡ（例えば、ｃＲＮＡ、ｍＲＮＡ）及びＰＮＡ（ペプチド核酸）構築物を含むポリヌクレオチドに関する。これらのポリヌクレオチドは、一本鎖（コード又はアンチセンス）又は二本鎖であり得、ＤＮＡ（ゲノム、ｃＤＮＡ又は合成）又はＲＮＡ分子であり得る。さらなるコード配列又は非コード配列が、本発明のポリヌクレオチド内に存在し得るが、存在する必要はなく、ポリヌクレオチドは、他の分子及び／又は支持体材料に連結され得るが、連結される必要はない。当業者に理解されるように、遺伝暗号の縮重の結果として、所与の一次アミノ酸配列をコードする多くのヌクレオチド配列が存在する。これらのポリヌクレオチドのいくつかは、任意の天然の遺伝子のヌクレオチド配列に対して最小限の相同性を有する。それにもかかわらず、コドン使用頻度の差により変動するポリヌクレオチドが本発明によって具体的に想定される。免疫原性ペプチドをコードするポリヌクレオチドは、一般に、インビトロ又はインビボでのペプチドの産生のために使用され得る。任意のポリヌクレオチドは、インビボでの安定性を増加させるためにさらに修飾され得る。可能な修飾としては、５’及び／又は３’末端での隣接配列の付加；骨格中のホスホジエステラーゼ結合ではなくホスホロチオエート又は２’－ｏ－メチルの使用；並びに／又はイノシン、キューオシン（ｑｕｅｏｓｉｎｅ）及びワイブトシンなどの非伝統的な塩基の他、アセチル－メチル－、チオ－及び他の修飾された形態のアデニン、シチジン、グアニン、チミン及びウリジンを含めることが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５８】

本発明の核酸ワクチンは、ｃＲＮＡ若しくはｍＲＮＡ又はＤＮＡとしての複合抗原の遺伝子配列を含有し、加えて細胞中で複合抗原の発現を提供する他の必要な配列を含有する。哺乳動物に遺伝子操作された核酸を注射することによって、哺乳動物の免疫系が認識し、それによって複合抗原、したがって病原体に対する液性又は細胞性応答を生成する複合抗原が細胞中又は好ましくは細胞上で産生される。核酸ワクチンは、哺乳動物により一般的で完全な免疫応答を誘導する能力を含む、従来のワクチンを超える多くの利点を有する。したがって、ウイルス、細菌及び寄生生物起源の多くの異なる病原性生物から引き起こされる疾患並びにある種の腫瘍に対して動物又は哺乳動物を保護するために、核酸ワクチンを使用することができる。

【００５９】

核酸ワクチンは、典型的には、複合抗原性配列を転写し、病原体に由来する特定のタンパク質配列に翻訳するように遺伝子改変されたベクター又はプラスミド中に含有される抗

原をコードする、ウイルス又は細菌の核酸（例えば、ｃＲＮＡ、ｍＲＮＡ、ＤＮＡ）を含む。例として、核酸ワクチンが投与され、細胞機構が、核酸を転写し、及び／又は免疫応答を生成する抗原に翻訳する。非天然であり、哺乳動物の免疫系によって認識されない抗原は、細胞によって加工され、加工されたタンパク質、好ましくはエピトープは、細胞表面に提示される。これらの抗原が外来として認識されると、免疫系は感染から保護する適切な免疫応答を生成する。さらに、本発明の核酸ワクチンは、好ましくは、関心対象の動物（又は哺乳動物）における発現のためにコドン最適化されている。好ましい実施形態では、コドン最適化は、所望のペプチド配列が発現されるように、特定の細胞型について所望のコドン使用頻度バイアス（コーディングＤＮＡ中の同義コドンの出現の頻度）を選択することを含む。

【００６０】

本発明の組成物は、複合抗原及びエピトープ、複合配列、並びに／又はＲＮＡ及び／若しくはＤＮＡワクチンを含有し得る。組成物は、例えば、ＡＬＦＱ、ＡＬＦＱＡ、ＡＬＦＡ、ＡＳ０１、ＡＳ０１ｂ並びに／又はこれらの組み合わせ、誘導体及び修飾物などのアジュバントを含み得る。薬学的に許容される、賦形剤及び担体溶液の製剤化は、本明細書に記載される特定の組成物を様々な処置レジメンで使用するための適切な投薬及び処置レジメンの開発と同様に、当業者に周知である。

【００６１】

免疫原性組成物の量及びこのような免疫原性組成物の投与のために必要とされる時間は、本教示を利用できる当業者の範疇である。処置有効量、薬学的有効量及び／又は予防有効量の開示される免疫原性組成物の投与は、単回投与によって達成され得る。又は、いくつかの状況では、このような組成物の投与を監督する当業者によって決定され得るように、比較的短期間又はさらには比較的長期間にわたって免疫原性組成物の複数回又は連続投与を提供することが望ましい場合があり得る。

【００６２】

本発明の免疫原性組成物及びワクチンは、好ましくは、ＡＬＦＱなどのアジュバントを含有し、ＩＭ、ＳＱ、皮内若しくは鼻腔内投与によって、又は投与製剤と適合する様式で、予防的又は治療的に有効であり、好ましくは免疫原性であるような量で与えられ得る。投与される量は、例えば、免疫応答を開始する免疫系の能力、及び所望される保護の程度を含めて、処置される対象に依存する。適切な投与量範囲は、動物又は哺乳動物あたり数百マイクログラム（μｇ）程度の活性成分であり得、約０．５μｇ～１０００μｇの範囲、好ましくは約１μｇ～約５００μｇの範囲、特に約１０μｇ～約１００μｇの範囲など、約０．１μｇ～２０００μｇ（例えば約１～約１０ｍｇの範囲内などのより高い量も企図されるが）が好ましい範囲である。初回投与及びブースターショットに適したレジメンも可変であるが、初回投与とそれに後続する任意であるが好ましいその後の接種又はその他の周期的投与が代表的である。

【００６３】

有効用量は、動物又は哺乳動物あたり約１μｇ～約１ｍｇの範囲の総タンパク質又は標的抗原の範囲の量を含む。一つの例示的な実施形態では、ワクチン投与量範囲は、動物又は哺乳動物当たり約０．１μｇ～約１０ｍｇである。しかしながら、送達されるペプチドの量に基づいて投与量を調整することが好ましい場合があり得る。いずれの場合も、これらの範囲は、当業者が従来の投与技術に従って逸脱し得る単なる指針である。正確な投与量は、免疫学的に有効な用量が送達されるように、適切な宿主において産生されたコンジュゲートの免疫原性を評価することによって決定され得る。免疫学的に有効な用量は、動物又は哺乳動物の免疫系を刺激して、免疫原性組成物又はワクチンに対する免疫応答を確立する用量である。好ましくは、微生物感染によって引き起こされる疾患に対する長期防御を提供するのに十分な免疫学的記憶のレベルが得られる。本発明の免疫原性組成物又はワクチンは、好ましくはアジュバントとともに製剤化され得る。「長期」とは、好ましくは、少なくとも約６ヶ月、少なくとも約１年、少なくとも約２～５年、又はさらに少なくとも約２～約１０年又はそれより長い期間にわたることを意味する。

【００６４】
以下の実施例は、本発明の実施形態を例示するが、本発明の範囲を限定するものと見なされるべきではない。
【実施例】
【００６５】
［実施例１］ペプチド及び配列
以下は、例示的なペプチド配列のリストである。これらの配列は、複合配列に加えて、複合配列を形成するために組み合わせることができる関心対象の配列を含む：
インフルエンザウイルス
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １ ＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬＤ（Ｎ１配列；Ｈ１Ｎ５）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２ ＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ３ ＦＶＩＲＥＰＦＩＳＣＳＨＬＥＣ
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ４ ＧＮＦＩＡＰ（ＨＡエピトープ；Ｐｅｐ１）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ５ ＧＮＬＩＡＰ（ＨＡエピトープ；Ｐｅｐ２）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ６ ＧＮＬＦＩＡＰ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ４及び５の複合配列；Ｐｅｐ３）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ７ ＧＮＬＩＦＡＰ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ４及び５の複合配列）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ８ ＨＹＥＥＣＳＣＹ（ＮＡエピトープ；Ｐｅｐ１０）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ９ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲ（高度に保存された領域Ｍ１／Ｍ２ｅ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １０ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮ（高度に保存された領域Ｍ１／Ｍ２ｅ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １１ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（高度に保存された領域Ｍ１／Ｍ２ｅ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １２ ＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬ（Ｎ１配列；Ｈ１Ｎ５）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １３ ＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（高度に保存された領域Ｍ１／Ｍ２ｅ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １４ ＦＬＬＰＥＤＥＴＰＩＲＮＥＷＧＬＬＴＤＤＥＴＰＩＲＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １５ ＧＮＬＦＩＡＰＧＮＬＦＩＡＰＨＹＥＥＣＳＣＹＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＨＹＥＥＣＳＣＹＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥ
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １６ ＧＮＬＦＩＡＰＧＮＬＦＩＡＰＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＧＮＬＦＩＡＰ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ６、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ６、ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ６１及びＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ６の複合）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １７ ＨＹＥＥＣＳＣＹＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １８ ＩＴＧＦＡＰＦＳＫＤＮＳＩＲＬＳＡＧＧＤＩＷＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰ
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １９ ＩＷＧＩＨＨＰ（ＨＡエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２０ ＩＷＧＶＨＨＰ（ＨＡエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２１ ＩＷＧＶＩＨＨＰ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １９及び２０の複合）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２２ ＩＷＧＩＶＨＨＰ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １９及び２０の複合）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２３ ＫＳＣＩＮＲＣＦＹＶＥＬＩＲＧＲ（Ｎ３保存されたエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２４ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２５ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２６ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２７ ＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２８ ＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷ（Ｍ２ｅエピトープ）

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２９　　ＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３０　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３１　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３２　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３３　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３４　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３５　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３６　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３７　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３８　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３９　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＣＲＣＮＤＳＳＤ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４０　　ＳＬＬＴＥＶＥＴ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４１　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４２　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４３　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４４　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４５　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４６　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４７　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４８　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲ（Ｍ１／Ｍ２ｅ保存領域）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４９　　ＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５０　　ＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５１　　ＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５２　　ＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰＫＳＣＩＮＲＣＦＹＶＥＬＩＲＧＲＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰＷＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５３　　ＷＧＩＨＨＰ（ＨＡ保存領域；Ｐｅｐ５）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５４　　ＷＧＶＨＨＰ（ＨＡ保存領域；Ｐｅｐ４）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５５　　ＷＧＶＩＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５３及び５４の複合；Ｐｅｐ６）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５６　　ＷＧＩＶＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５３及び５４の複合；Ｐｅｐ７）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５７　　ＹＩＷＧＩＨＨＰ（ＨＡ保存領域）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５８　　ＹＩＷＧＶＨＨＰ（ＨＡ保存領域）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５９　　ＹＩＷＧＶＩＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５７及び５８の複合）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６０　　ＹＩＷＧＩＶＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５７及び５８の複合）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６１　　ＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ（Ｔ細胞エピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６２　　ＰＩＲＮＥＷＧＣＲＣＮＤＳＳＤ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６３　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹ（下線が引かれた配列は、それぞれ、Ａ型インフルエンザのエピトープＨＡ｛複合体｝（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６）及びＮＡ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８）であり、中央がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５５である；Ｐｅｐ　１１）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６４　　ＣＡＧＡＧＮＦＩＡＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６５　　ＣＡＧＡＧＮＬＩＡＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６６　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰ

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６７　　ＣＡＧＡＷＧＶＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６８　　ＣＡＧＡＷＧＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６９　　ＣＡＧＡＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７０　　ＣＡＧＡＷＧＩＶＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７１　　ＧＮＬＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７２　　ＣＡＧＡＧＮＬＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７３　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７４　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７５　　ＨＹＥＥＣＳＣＹ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７６　　ＣＡＧＡＨＹＥＥＣＳＣＹ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７７　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７８　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７９　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８０　　ＨＹＥＥＣＳＣＹＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８１　　ＧＮＬＦＩＡＰＨＹＥＥＣＳＣＹＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８２　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８３　　ＧＮＬＦＩＡＰＧＮＬＦＩＡＰＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＧＮＬＦＩＡＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８４　　ＨＹＥＥＣＳＣＹＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８５　　ＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰＫＳＣＩＮＲＣＦＹＶＥＬＩＲＧＲＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８６　　ＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８７　　ＩＴＧＦＡＰＦＳＫＤＮＳＩＲＬＳＡＧＧＤＩＷＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８８　　ＫＳＣＩＮＲＣＦＹＶＥＬＩＲＧＲ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８９　　ＧＮＬＦＩＡＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９０　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９１　　ＧＮＬＶＶＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９２　　ＣＡＧＡＧＮＬＶＶＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９３　　ＧＮＬＩＡＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９４　　ＣＡＧＡＧＮＬＩＡＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９５　　ＧＮＬＶＶＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９６　　ＣＡＧＡＧＮＬＶＶＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９７　　ＦＶＩＲＥＰＦＩＳＣＳＨＬＥＣ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９８　　ＣＡＧＡＦＶＩＲＥＰＦＩＳＣＳＨＬＥＣ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９９　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹ（Ｐｅｐ１１）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１００　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（Ｃ末端Ｔ細胞エピトープを有するＰｅｐ１１＝Ｐｅｐ６３）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０１　　ＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹ
（Ｎ末端Ｔ細胞エピトープを有するＰｅｐ１１＝Ｐｅｐ６４）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０２　　ＨＶＥＥＣＳＹ（Ｎ１及びＮ２）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０３　　ＷＦＩＨＨＰ（Ｈ５）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０４　　ＤＬＷＳＹＮＡＥＬＬＶ（ステムペプチド）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０５　　ＤＩＷＴＹＮＡＥＬＬＶ（ステムペプチド）

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０６　ＨＸＸＸＷ－Ｍ２チャネルの主要な機能要素を構成するＦｌｕ　Ａ及びＢに共通のマトリックスペプチド
コロナウイルス
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０７　ＹＰＫＣＤＲＡ＝ＲＮＡポリメラーゼ領域
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０８　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡ＝ＲＮＡポリメラーゼ領域
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０９　ＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹ　ｗ／ＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ＝スパイクタンパク質ｗ／破傷風トキソイドＴ細胞エピトープ
保存されたエピトープを使用する５つのコロナウイルス複合配列。
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１０　ＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹ
（コロナウイルススパイクタンパク質保存されたエピトープ（ＳＰ））
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１１　ＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（破傷風トキソイドＴ細胞エピトープ＋ＳＰ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１２　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡ
（ポリメラーゼ保存されたエピトープ（ＰＯＬ））
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１３　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ＰＯＬ＋破傷風Ｔ細胞エピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１４　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（コアＰＯＬ＋ＳＰ＋Ｔｅｔ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１５　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
Ｃｏｒ　ＰＯＬ．　Ｆｌｕ　Ｍ２ｅ．　Ｆｌｕ　ＮＡ．　破傷風　Ｔ細胞
（より広範なパンデミックワクチンである１つのコロナウイルスの保存されたエピトープ及び２つのＦｌｕの保存されたエピトープ）
コロナウイルスのペプチド及び複合コロナウイルス／インフルエンザペプチド
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１６　ＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（Ｔ細胞刺激エピトープを有するスパイクタンパク質エピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１７　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡ（コロナ保存ｓｅｑ－ポリメラーゼ）中和Ａｂ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１８　ＹＰＫＣＤＲＡ（コロナ保存ｓｅｑ－ポリメラーゼ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１９　ＡＲＤＬＩＣＡＱ
（高度に保存されたｃｏｒ　ｓｅｑ－同じスパイク付着は３つすべて－Ｃｏｒ　ＭＥＲＳ　ＳＡＲＳである）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２０　ＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬ（高度に保存されたｃｏｒ　ｓｅｑ－スパイク付着）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２１　ＥＮＱＫＬＩＡＮ（高度に保存されたｃｏｒ　ｓｅｑ－スパイク付着）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２２　ＡＲＤＬＩＣＡＱＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬＥＮＱＫＬＩＡＮ
（Ｔ細胞エピトープを含まない保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２３　ＥＮＱＫＬＩＡＮＡＲＤＬＩＣＡＱ
（Ｔ細胞エピトープを含まない保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２４　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＥＮＱＫＬＩＡＮＡＲＤＬＩＣＡＱ
（Ｔ細胞エピトープを含まない保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２５　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＥＮＱＫＬＩＡＮＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬ
（Ｔ細胞エピトープを含まない保存された配列の組み合わせ）

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２６　　ＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ（Ｔ細胞エピトープを有するｃｏｒ保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２７　　ＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ｃｏｒ保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２８　　ＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ　ＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ（ｃｏｒ保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２９　　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ　ＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ｃｏｒプラスインフルエンザの保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
太字のみ＝Ｃｏｒ
イタリック体＝ｍ２ｅ
下線＝Ｆｌｕ
太字及び下線－Ｔ細胞
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１３０　　ＨＹＥＥＣＳＣＹＷＤＹＰＫＣＤＲＡＶＥＴＰＩＲＮＥＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ｃｏｒプラスインフルエンザの保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１３１　　ＥＮＱＫＬＩＡＮＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ｃｏｒプラスインフルエンザの保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）

【００６６】

［実施例２］複合ペプチドによる中和抗体の誘導

筋肉内又は皮内経路によって（コットンラットには、筋肉内又は皮内注射の両方を与えた。）、ＡＬＦＱを配合した１μｇのコンジュゲートされた又はコンジュゲートされていない複合インフルエンザペプチドワクチン（Ｔ細胞エピトープを有するインフルエンザＨＡ、ＮＡ及びＭ２ｅ複合ペプチド）で、ＩＣＲマウス及びコットンラットを免疫した。いずれの投与経路も、群１及び群２のインフルエンザウイルス（Ｆｌｕ　Ａ　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ　Ｈ１Ｎ１／ｐｄｍ０９及びＦｌｕ　Ａ　Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ　Ｈ３Ｎ２／４８０１／２０１４）に結合する血清ＩｇＧ抗体を誘導した。さらに、１μｇの、ＡＬＦＱ中に配合された複合インフルエンザワクチンは、皮内経路及び筋肉内経路によって与えられた両インフルエンザウイルスに対する中和抗体を誘導した。これらのデータは、ＡＬＦＱ中に配合された複合インフルエンザペプチドワクチンが、担体へのコンジュゲーションなしに、及び異なる免疫経路によって投与された場合に、極めて低用量で強い免疫応答を誘導したことを実証している。これは、製造の効率及び製造コストの削減において利点を提供する。低用量の皮内投与は、ヒトの全世界的な集団予防接種のための、並びにヒトなどの哺乳動物又は鳥類及びブタなどの動物を免疫化するためのワクチン費用も減少させる。

【００６７】

本発明の他の実施形態及び使用は、本明細書に開示されている本明細書の考察及び本発明の実施から当業者には明らかであろう。すべての刊行物、米国及び外国の特許及び特許出願を含む、本明細書に引用されるすべての参考文献は、具体的及び全体的に参照により組み入れられる。含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）という用語は、使用される場合には常に、からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ）及び本質的にからなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）という用語を含むことが意図される。さらに、含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）及び含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）という用語は、限定を意図するものではない。本明細書及び実施例は例示に過ぎないと考えられ、本発明の真の範囲及び精神は以下の特許請求の範囲によって示されることが意

図される。
【配列表】
2024508925000001.app

【手続補正書】
【提出日】令和5年11月2日(2023.11.2)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００１】
関連出願の参照
本出願は、２０２１年９月２１日に出願された米国仮出願第６３／２４６，５８０号及び２０２１年３月４日に出願された米国仮出願第６３／１５６，６４５号の優先権を主張し、これらはいずれも参照により組み入れられる。
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０２２年３月２１日に作成された上記のＡＳＣＩＩコピーは、３０２２＿０５３＿ＵＳ＿ＳＬ．ｔｘｔという名前で、サイズは４０，６０９バイトである。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６５】
［実施例１］ペプチド及び配列
以下は、例示的なペプチド配列のリストである。これらの配列は、複合配列に加えて、複合配列を形成するために組み合わせることができる関心対象の配列を含む：
インフルエンザウイルス
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １ ＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬＤ（Ｎ１配列；Ｈ１Ｎ５）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ２ ＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ３ ＦＶＩＲＥＰＦＩＳＣＳＨＬＥＣ
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ４ ＧＮＦＩＡＰ（ＨＡエピトープ；Ｐｅｐ１）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ５ ＧＮＬＩＡＰ（ＨＡエピトープ；Ｐｅｐ２）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ６ ＧＮＬＦＩＡＰ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ４及び５の複合配列；Ｐｅｐ３）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ７ ＧＮＬＩＦＡＰ（ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ４及び５の複合配列）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ８ ＨＹＥＥＣＳＣＹ（ＮＡエピトープ；Ｐｅｐ１０）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ ９ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲ（高度に保存された領域Ｍ１／Ｍ２ｅ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １０ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮ（高度に保存された領域Ｍ１／Ｍ２ｅ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １１ ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（高度に保存された領域Ｍ１／Ｍ２ｅ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １２ ＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬ（Ｎ１配列；Ｈ１Ｎ５）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １３ ＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（高度に保存された領域Ｍ１／Ｍ２ｅ）
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １４ ＦＬＬＰＥＤＥＴＰＩＲＮＥＷＧＬＬＴＤＤＥＴＰＩＲＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １５ ＧＮＬＦＩＡＰＧＮＬＦＩＡＰＨＹＥＥＣＳＣＹＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＨＹＥＥＣＳＣＹＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥ
ＳＥＱ ＩＤ ＮＯ １６ ＧＮＬＦＩＡＰＧＮＬＦＩＡＰＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧ

ＩＴＥＧＮＬＦＩＡＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６１及びＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６の複合）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１７　　ＨＹＥＥＣＳＣＹＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１８　　ＩＴＧＦＡＰＦＳＫＤＮＳＩＲＬＳＡＧＧＤＩＷＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１９　　ＩＷＧＩＨＨＰ（ＨＡエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２０　　ＩＷＧＶＨＨＰ（ＨＡエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２１　　ＩＷＧＶＩＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１９及び２０の複合）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２２　　ＩＷＧＩＶＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１９及び２０の複合）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２３　　ＫＳＣＩＮＲＣＦＹＶＥＬＩＲＧＲ（Ｎ３保存されたエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２４　　ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２５　　ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２６　　ＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２７　　ＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２８　　ＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　２９　　ＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３０　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３１　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３２　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３３　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３４　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３５　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３６　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３７　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３８　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　３９　　ＭＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＣＲＣＮＤＳＳＤ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４０　　ＳＬＬＴＥＶＥＴ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４１　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４２　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４３　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４４　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４５　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４６　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４７　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４８　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲ（Ｍ１／Ｍ２ｅ保存領域）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　４９　　ＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５０　　ＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５１　　ＶＥＴＰＩＲＮＥ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５２　　ＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰＫＳＣＩＮＲＣＦＹＶＥＬＩＲＧＲＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰＷＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５３　　ＷＧＩＨＨＰ（ＨＡ保存領域；Ｐｅｐ５）

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５４　　ＷＧＶＨＨＰ（ＨＡ保存領域；Ｐｅｐ４）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５５　　ＷＧＶＩＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５３及び５４の複合；Ｐｅｐ６）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５６　　ＷＧＩＶＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５３及び５４の複合；Ｐｅｐ７）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５７　　ＹＩＷＧＩＨＨＰ（ＨＡ保存領域）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５８　　ＹＩＷＧＶＨＨＰ（ＨＡ保存領域）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５９　　ＹＩＷＧＶＩＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５７及び５８の複合）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６０　　ＹＩＷＧＩＶＨＨＰ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５７及び５８の複合）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６１　　ＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ（Ｔ細胞エピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６２　　ＰＩＲＮＥＷＧＣＲＣＮＤＳＳＤ（Ｍ２ｅエピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６３　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹ（下線が引かれた配列は、それぞれ、Ａ型インフルエンザのエピトープＨＡ｛複合体｝（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６）及びＮＡ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８）であり、中央がＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　５５である；Ｐｅｐ　１１）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６４　　ＣＡＧＡＧＮＦＩＡＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６５　　ＣＡＧＡＧＮＬＩＡＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６６　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６７　　ＣＡＧＡＷＧＶＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６８　　ＣＡＧＡＷＧＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　６９　　ＣＡＧＡＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７０　　ＣＡＧＡＷＧＩＶＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７１　　ＧＮＬＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７２　　ＣＡＧＡＧＮＬＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７３　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７４　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７５　　ＨＹＥＥＣＳＣＹ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７６　　ＣＡＧＡＨＹＥＥＣＳＣＹ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７７　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７８　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　７９　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８０　　ＨＹＥＥＣＳＣＹＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８１　　ＧＮＬＦＩＡＰＨＹＥＥＣＳＣＹＷＧＶＩＨＨＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８２　　ＳＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＷＧＬＬＴＥＶＥＴＰＩＲＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８３　　ＧＮＬＦＩＡＰＧＮＬＦＩＡＰＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＧＮＬＦＩＡＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８４　　ＨＹＥＥＣＳＣＹＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８５　　ＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰＫＳＣＩＮＲＣＦＹＶＥＬＩＲＧＲＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８６　　ＤＷＳＧＹＳＧＳＦＶＱＨＰＥＬＴＧＬ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８７　　ＩＴＧＦＡＰＦＳＫＤＮＳＩＲＬＳＡＧＧＤＩＷＶＴＲＥＰＹＶＳＣＤＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８８　　ＫＳＣＩＮＲＣＦＹＶＥＬＩＲＧＲ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　８９　　ＧＮＬＦＩＡＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９０　　ＣＡＧＡＧＮＬＦＩＡＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９１　　ＧＮＬＶＶＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９２　　ＣＡＧＡＧＮＬＶＶＰＲＹＡＦＡ

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９３　　ＧＮＬＩＡＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９４　　ＣＡＧＡＧＮＬＩＡＰＲＹＡＦＡ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９５　　ＧＮＬＶＶＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９６　　ＣＡＧＡＧＮＬＶＶＰ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９７　　ＦＶＩＲＥＰＦＩＳＣＳＨＬＥＣ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９８　　ＣＡＧＡＦＶＩＲＥＰＦＩＳＣＳＨＬＥＣ
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　９９　　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹ（Ｐｅｐ１１）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１００　ＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（Ｃ末端Ｔ細胞エピトープを有するＰｅｐ１１＝Ｐｅｐ６３）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０１　ＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＧＮＬＦＩＡＰＷＧＶＩＨＨＰＨＹＥＥＣＳＣＹ
（Ｎ末端Ｔ細胞エピトープを有するＰｅｐ１１＝Ｐｅｐ６４）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０２　ＨＶＥＥＣＳＹ（Ｎ１及びＮ２）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０３　ＷＦＩＨＨＰ（Ｈ５）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０４　ＤＬＷＳＹＮＡＥＬＬＶ（ステムペプチド）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０５　ＤＩＷＴＹＮＡＥＬＬＶ（ステムペプチド）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０６　ＨＸＸＸＷ－Ｍ２チャネルの主要な機能要素を構成するＦｌｕ　Ａ及びＢに共通のマトリックスペプチドコロナウイルス
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０７　ＹＰＫＣＤＲＡ＝ＲＮＡポリメラーゼ領域
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０８　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡ＝ＲＮＡポリメラーゼ領域
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０９　ＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹ　ｗ／ＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１６）＝スパイクタンパク質ｗ／破傷風トキソイドＴ細胞エピトープ
保存されたエピトープを使用する５つのコロナウイルス複合配列。
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１０　ＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹ
（コロナウイルススパイクタンパク質保存されたエピトープ（ＳＰ））
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１１　ＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（破傷風トキソイドＴ細胞エピトープ＋ＳＰ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１２　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡ
（ポリメラーゼ保存されたエピトープ（ＰＯＬ））
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１３　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ＰＯＬ＋破傷風Ｔ細胞エピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１４　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（コアＰＯＬ＋ＳＰ＋Ｔｅｔ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１５　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
Ｃｏｒ　ＰＯＬ．　Ｆｌｕ　Ｍ２ｅ．　Ｆｌｕ　ＮＡ．　破傷風　Ｔ細胞
（より広範なパンデミックワクチンである１つのコロナウイルスの保存されたエピトープ及び２つのＦｌｕの保存されたエピトープ）
コロナウイルスのペプチド及び複合コロナウイルス／インフルエンザペプチド
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１６　ＳＬＤＱＩＮＶＴＦＬＤＬＥＹＥＭＫＫＬＥＥＳＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（Ｔ細胞刺激エピトープを有するスパイクタンパク質エピトープ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１７　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡ（コロナ保存ｓｅｑ－ポリメラーゼ）中和Ａｂ

ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１８　　ＹＰＫＣＤＲＡ（コロナ保存ｓｅｑ－ポリメラーゼ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１９　　ＡＲＤＬＩＣＡＱ
（高度に保存されたｃｏｒ　ｓｅｑ－同じスパイク付着は３つすべて－Ｃｏｒ　ＭＥＲＳ　ＳＡＲＳである）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２０　　ＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬ（高度に保存されたｃｏｒ　ｓｅｑ－スパイク付着）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２１　　ＥＮＱＫＬＩＡＮ（高度に保存されたｃｏｒ　ｓｅｑ－スパイク付着）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２２　　ＡＲＤＬＩＣＡＱＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬＥＮＱＫＬＩＡＮ
（Ｔ細胞エピトープを含まない保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２３　　ＥＮＱＫＬＩＡＮＡＲＤＬＩＣＡＱ
（Ｔ細胞エピトープを含まない保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２４　　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＥＮＱＫＬＩＡＮＡＲＤＬＩＣＡＱ
（Ｔ細胞エピトープを含まない保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２５　　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＥＮＱＫＬＩＡＮＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬ
（Ｔ細胞エピトープを含まない保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２６　　ＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ（Ｔ細胞エピトープを有するｃｏｒ保存された配列の組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２７　　ＫＷＰＷＹＩＷＬＧＦＩＡＧＬＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥＡＲＤＬＩＣ
ＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ｃｏｒ保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２８　　ＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ　ＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ（ｃｏｒ保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１２９　　ＷＤＹＰＫＣＤＲＡＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ　ＡＲＤＬＩＣＡＱＥＮＱＫＬＩＡＮＷＤＹＰＫＣＤＲＡＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ｃｏｒプラスインフルエンザの保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
太字のみ＝Ｃｏｒ
イタリック体＝ｍ２ｅ
下線＝Ｆｌｕ
太字及び下線－Ｔ細胞
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１３０　　ＨＹＥＥＣＳＣＹＷＤＹＰＫＣＤＲＡＶＥＴＰＩＲＮＥＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ｃｏｒプラスインフルエンザの保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１３１　　ＥＮＱＫＬＩＡＮＴＥＶＥＴＰＩＲＮＥＨＹＥＥＣＳＣＹＱＹＩＫＡＮＳＫＦＩＧＩＴＥ
（ｃｏｒプラスインフルエンザの保存された配列の、Ｔ細胞エピトープとの組み合わせ）
【手続補正３】
【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】
ヒト、哺乳動物又は動物に投与すると、病原体に対する免疫応答を生成するエピトープ

を含有する前記病原体のウイルス又は細菌抗原を含む免疫原性組成物。
【請求項２】
抗原が、インフルエンザウイルスのＨＡタンパク質、ＮＡタンパク質、Ｍ１タンパク質、Ｍ２タンパク質、Ｍ２ｅタンパク質及び／又はこれらの断片、誘導体若しくは修飾物から得られるか、又はこれらに由来する、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
抗原が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１～１０６のいずれか１つ以上、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１０７～１１５のいずれか１つ以上、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ　１１６～１３１のいずれか１つ以上の配列又はこれらの組み合わせを含有する請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
破傷風毒素、破傷風毒素重鎖タンパク質、ジフテリアトキソイド、ＣＲＭ、組換えＣＲＭ、破傷風トキソイド、シュードモナス（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）エキソプロテインＡ、シュードモナス・エルジノーサ（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）トキソイド、ボルデテラ・パータシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ　ｐｅｒｔｕｓｉｓ）トキソイド、クロストリジウム・パーフリンジェンス（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ）トキソイド、エシェリキア・コリ（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）熱不安定性毒素Ｂサブユニット、ナイセリア・メニンギティディス（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）外膜複合体、ヘモフィルス・インフルエンザエ（Ｈｅｍｏｐｈｉｌｕｓ　ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）タンパク質Ｄ、フラジェリンＦｌｉ　Ｃ、カブトガニヘモシアニン及び／又はこれらの断片、誘導体若しくは修飾物から得られるか、又はこれらに由来するＴ細胞刺激エピトープをさらに含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
Ｔ細胞刺激エピトープが抗原のＮ末端又はＣ末端に位置する、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
複数のインフルエンザウイルスエピトープ及び／又は複数のＴ細胞刺激エピトープを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
アジュバントをさらに含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項８】
アジュバントが、フロイントアジュバント、ＡＬＦＱ、ＡＬＦＱＡ、ＡＬＦＡ、ＡＳ０１、ＡＳ０１ｂ、リポソームアジュバント、サポニン、リピドＡ、スクアレン及び／又はこれらの修飾物、誘導体及び組み合わせを含む、請求項７に記載の組成物。
【請求項９】
ウイルス感染症を処置又は予防するワクチンである、請求項１に記載の組成物。
【請求項１０】
細菌感染症を処置又は予防するワクチンである、請求項１に記載の組成物。
【請求項１１】
病原体に感染している疑いがあるか又は病原体に感染していることが決定された動物の集団に請求項１に記載の組成物を投与することによって、前記病原体による感染症を処置又は予防する方法。
【請求項１２】
前記組成物が、動物による全身及び／又は粘膜免疫応答を生じる、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
投与が水若しくは食品供給物への投与又はエアロゾルとしての投与である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
投与が経口、皮下、筋肉内又は鼻腔内である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１５】

病原体に感染している疑いがあるか又は病原体に感染していることが決定されたヒトに請求項１に記載の組成物を投与することによって、前記病原体による感染症を処置又は予防する方法。
【請求項１６】
組成物が、動物による全身及び／又は粘膜免疫応答を生じる、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
投与が経口、皮下、筋肉内又は鼻腔内である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
ヒト、哺乳動物又は動物に投与すると、病原体に対する免疫応答を生成するエピトープを含有する前記病原体の抗原をコードするウイルス又は細菌の核酸を含む免疫原性組成物。
【請求項１９】
核酸がＤＮＡを含む、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２０】
核酸がＲＮＡを含む、請求項１８に記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/018125

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 39/145; A61K 39/02; A61P 31/16; C07K 14/11 (2022.01)
CPC - A61K 39/145; A61K 39/02; A61K 39/12; A61P 31/16; C07K 14/005; C07K 2319/40; C12N 2760/16134 (2022.08)

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)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/0081202 A1 (FISCHER et al) 26 March 2009 (26.03.2009) entire document	1-3, 6-20
A	US 2006/0115489 A1 (BIRKETT et al) 01 June 2006 (01.06.2006) entire document	1-3, 6-20
A	US 2020/0268874 A1 (LONGHORN VACCINES AND DIAGNOSTICS LLC) 27 August 2020 (27.08.2020) entire document	1-3, 6-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
03 August 2022	AUG 18 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Talna Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/018125

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NO: 1 was searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/018125

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:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ 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:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ 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.:

4. ☒ 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.:
1-3, 6-20

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ 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.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/018125

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-20 are drawn to immunogenic compositions comprising a viral or bacterial antigen of a pathogen containing an epitope, methods to treat or prevent an infection by the pathogen thereof, and immunogenic compositions thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a viral or bacterial antigen of a pathogen containing an epitope having an amino acid sequence that is SEQ ID NO: 1, methods to treat or prevent an infection by the pathogen thereof, and immunogenic compositions thereof. It is believed that claims 1-3, and 6-20 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional immunogenic compositions comprising a viral or bacterial antigen of a pathogen containing an epitope that, upon administration to a human, a mammal or an animal, generates an immune response to the pathogen, and sequences thereof, to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be immunogenic compositions comprising a viral or bacterial antigen of a pathogen containing an epitope having an amino acid sequence that is SEQ ID NO: 2, methods to treat or prevent an infection by the pathogen thereof, and immunogenic compositions thereof. Additional embodiments will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The Groups I+ sequences do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for immunogenic compositions comprising a viral or bacterial antigen of a pathogen containing an epitope that, upon administration to a human, a mammal or an animal, generates an immune response to the pathogen, an accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of immunogenic composition comprising a viral or bacterial antigen of a pathogen containing an epitope that, upon administration to a human, a mammal or an animal, generates an immune response to the pathogen; a method to treat or prevent an infection by the pathogen by administering a composition to a collection of animals suspected of being or determined to be infected with the pathogen; a method to treat or prevent an infection by the pathogen by administering a composition to a human suspected of being or determined to be infected with the pathogen; and an immunogenic composition comprising a viral or bacterial nucleic acid that encodes an antigen of a pathogen containing an epitope that, upon administration to a human, a mammal or an animal, generates an immune repose to the pathogen, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art, as disclosed by US 2009/0081202 A1 to Fischer et al. (hereinafter, "Fischer").

Specifically, Fischer discloses immunogenic compositions comprising a viral or bacterial antigen of a pathogen (Abstract, immunogenic compositions and methods for preventing, treating, and/or ameliorating microbial infection, including, for example, influenza; Para. [0033], an immunogenic peptide or polypeptide that includes at least one epitopic antigen, which comprises one or more repeatedly occurring peptide sequences) containing an epitope (Para. [0035], Antigenic compositions including NA or HA-specific epitopic sequences include, but are not limited to, those amino acid sequences comprising, consisting essentially of, or alternatively, consisting of, an amino acid sequence selected from DWSGYSGSFVQHPELTGLD (SEQ ID NO:1); SEQ ID NO:1 to Fischer is 100% identical to instant SEQ ID NO:1) that, upon administration to a human, a mammal or an animal, generates an immune response to the pathogen (Para. [0026], administering one or more of the disclosed immunogenic compositions in an amount and for a time effective to elicit an immunological response to an influenzavirus in an animal. In one embodiment, the animal is a mammal, and in a preferred embodiment, the animal is a human); a method to treat or prevent an infection by the pathogen by administering a composition to a collection of animals suspected of being or determined to be infected with the pathogen (Para. [0024], compositions, methods of making such compositions, and methods for their use in the prevention, treatment, and/or management, of microbial or viral pathogenesis and infection; Para. [0025], immunogenic compositions ... methods of ... using them in a variety of therapeutic and prophylactic regimens, and particularly in the treatment and prevention of viral and bacterial diseases in an animal; Para. [0027], method of preventing or controlling an outbreak of viral or microbial ... in a selected mammalian population); and an immunogenic composition comprising a viral or bacterial nucleic acid that encodes an antigen of a pathogen containing an epitope that (Para. [0167], polynucleotide that encodes one or more of the immunogenic peptides or polypeptides as described herein, or that is complementary to such a polynucleotide, is also encompassed by the present invention. Such polynucleotides may be single-stranded (coding or antisense) or double-stranded, and may be DNA (genomic, cDNA or synthetic) or RNA molecules), upon administration to a human, a mammal or an animal, generates an immune repose to the pathogen (Para. [0026], administering one or more of the disclosed immunogenic compositions in an amount and for a time effective to elicit an immunological response to an influenzavirus in an animal. In one embodiment, the animal is a mammal, and in a preferred embodiment, the animal is a human).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I			テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｋ　14/11　(2006.01)		Ｃ０７Ｋ	14/11	ＺＮＡ	

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

１７、ベセスダ、ライブルック・ドライブ・６４１７

Ｆターム（参考）　4C085　AA03 AA38 BA31 BA55 CC07 CC08 EE06 FF18 FF20 GG03
GG04 GG08 GG10
4H045　AA10 AA30 BA10 BA41 BA72 CA01 DA86 EA31 FA74