

발 간 등 록 번 호

11-1790423-000152-14



감염병 백신 특허분석보고서

· Dengue열 ·



질병관리청
국립보건연구원 국립감염병연구소

목 차



 I	개 요	1
	1. 분석 배경	2
	2. Dengue열 백신 개발 현황	4
 II	특허동향	7
	1. 특허분석 개요	8
	2. 전체 특허출원동향	11
	3. 백신 플랫폼별 특허출원동향	20
	4. 주요 키워드 분석	25
	5. 주요 출원인 기술흐름도	29
	6. 백신 플랫폼별 기술흐름도	35
 III	심층분석	57
	1. 핵심특허 분석	58
	2. 핵심특허 O/S매트릭스 분석	154



IV

부 록 157

백신 플랫폼별 상위 출원인 특허리스트 158

I.

개요

1. 분석 배경
2. 뎅기열 백신 개발 현황

1. 분석 배경

- ① 뎅기열(Dengue fever)은 뎅기 바이러스(Dengue virus, DENV)에 감염된 이집트숲모기(*Aedes aegypti*) 및 흰줄숲모기(*Aedes albopictus*)에 물려 감염되는 감염병으로 매년 100여 개 국가에서 연간 1~4억 명이 감염되고 있음¹⁾
 - 국내에도 흰줄숲모기가 서식하고 있으나, 현재까지 뎅기 바이러스는 검출되지 않았음²⁾
- ② 뎅기 바이러스는 플라비비리대과(Family Flaviviridae)의 플라비바이러스속(Genus Flavivirus)에 속하며, 피막(envelope)이 있는 단일가닥 양성(single stranded positive-sense) RNA 바이러스이며, 네 개의 혈청형(DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4)이 있음³⁾
 - 뎅기 바이러스 유전체는 약 11,000개의 염기(base)로 구성되어있으며, 이 유전체는 3 종류의 구조 단백질과 7 종류의 비구조 단백질을 암호화하고 있음⁴⁾
 - 구조 단백질에는 캡시드 단백질(capsid protein), 막 단백질(membrane protein) 및 외피 단백질(envelope protein)이 있으며, 비구조 단백질에는 비구조 단백질 1, 비구조 단백질 2A, 비구조단백질 2B, 비구조 단백질 3, 비구조 단백질 4A, 비구조단백질 4B 및 비구조단백질 5가 있음⁵⁾
- ③ WHO에 따르면 뎅기열 발병 건수는 2000년 약 50만 건에서 2010년 240만 건, 2019년 520만 건으로 지난 20년 동안 10배 이상 증가한 것으로 나타났으며, 뎅기열은 전 세계적으로 2019년에 가장 많은 사례가 보고된 질병이며, 2020년과 2021년에는 감소하였다가 2022년에는 다시 급증하고 있음⁶⁾
 - 전 세계적으로 국제교류 활성화, 교통 발달 및 기후변화로 인한 모기서식지 확대 등으로 인해 뎅기열 발생이 증가 추세임
 - 국내 뎅기열 환자는 2019년에 273건으로 많이 발생한 이후, 2020년 43건, 2021년 3건으로 감소하다가, 2022년 30주까지 17건이 보고되었으며, 최근 코로나19 팬더믹 이후 각국의 입국 규제가 완화되고 해외여행이 다시 늘어나면서 뎅기열 해외 유입사례가 급증하고 있음

1) 출처 : 질병관리청, 뎅기열 국내·외 발생현황 및 국내 환자 특성 분석(2022.08.18.)

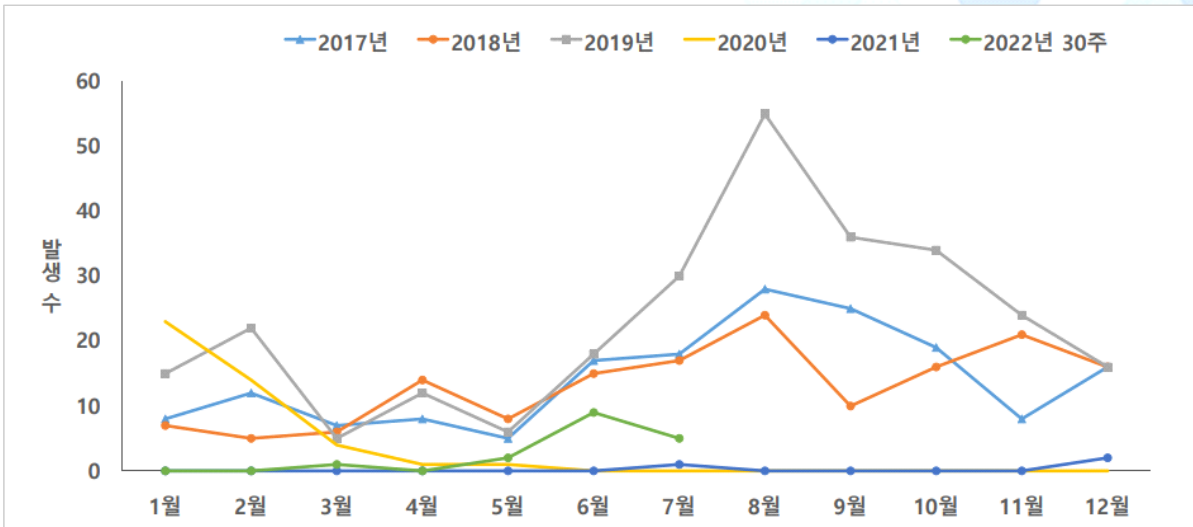
2) 출처 : 질병관리청, 감염병누리집-뎅기열(2021.02.19. 업데이트 기준)

3) 출처 : 대한내과학회지(제86권 제3호), 뎅기열(2014)

4) 출처 : Conde *et. al.*, The Complement System in Flavivirus Infections, Front Microbiol(2017.02.14.)

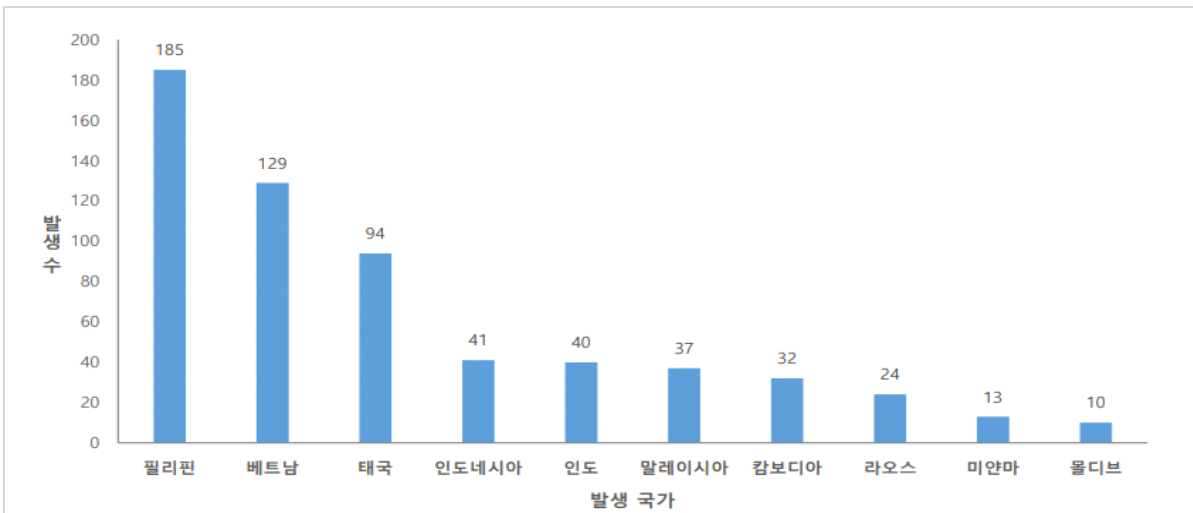
5) 출처 : Ng *et. al.*, The 5' and 3' Untranslated Regions of the Flaviviral Genome, Viruses(2017.06.06.)

6) 출처 : WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>



출처: 질병관리청, 뎅기열 국내·외 발생현황 및 국내 환자 특성 분석(2022.08.18.)

〈 국내 뎅기열 월별 발생 건수(2017~2022) 〉



출처: 질병관리청, 뎅기열 국내·외 발생현황 및 국내 환자 특성 분석(2022.08.18.)

〈 국내 뎅기열 해외유입 상위 10개국(2017~2022) 〉

2. 뎅기열 백신 개발 현황⁷⁾

- 현재까지 국내에서 상용화된 뎅기열 백신은 없기 때문에 뎅기 바이러스 감염을 예방하기 위해서는 뎅기열 발생 지역을 여행할 경우에 모기에 물리지 않도록 모기 기피제 및 모기장을 사용하고 밝은 색의 긴팔, 긴바지를 착용하는 등 예방수칙을 준수하는 것이 중요함. 또한 뎅기열에 특화된 치료법은 없으며, 증상에 따라 보존적 치료를 수행하고 있는 상황임⁸⁾

〈 임상 개발 중인 뎅기열 백신 후보 〉

백신후보	제조사	백신 종류	메커니즘	임상단계
CYD	Sanofi Pasteur	약독화 생백신	야생형 뎅기열 바이러스의 황열병 백신 백본, 전막 및 외피 단백질	승인
TAK-003	Takeda	약독화 생백신	야생형 DEN2 균주는 1차 개 신장 세포에서 약독화되고 NS3 유전자의 돌연변이에 의해 추가로 약독화	승인신청
TV003/TV005	NIAID* and Butantan Institute	약독화 생백신	유전적 돌연변이가 있는 야생형 균주	2상
TDEN PIV	GSK and WRAIR**	불활화 사백신	포르말린 불활성화	1상
V180	Merck	재조합 서브유닛	<i>Drosophila</i> S2 세포 발현 시스템에서의 발현을 통한 야생형 전막 및 절단 외피 단백질	1상
D1ME100	NMRC***	DNA	DENV1의 전막 및 외피 단백질은 플라스미드 벡터 VR1012의 인간 사이토메갈로바이러스 프로모터/인핸서의 제어하에 발현	1상

출처: Schwartz et. al., The Dengue Vaccine Pipeline: Implications for the Future of Dengue Control, Vaccine(2015.06.26.)

*NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases(미국 국립알레르기·감염병연구소)

**WRAIR: Walter Reed Army Institute of Research(미국 월터 리드 육군 연구소)

***NMRC: Naval Medical Research Center(미국 해군의료연구소)

7) 출처 : Schwartz et. al., The Dengue Vaccine Pipeline: Implications for the Future of Dengue Control, Vaccine(2015.06.26.)

8) 출처 : 질병관리청, 감염병누리집-뎅기열(2021.02.19. 업데이트 기준)

■ CYD-TDV(Dengvaxia, 덩그박시아)

- 프랑스 제약회사 Sanofi Pasteur에서 덩기 바이러스 백신(CYD-TDV)을 개발하여 2015년 12월에 허가받은 이후, 2017년에 최초로 상업화하였으나, 필리핀에서 덩기열 백신 투여로 인한 사망 사례가 보고됨에 따라 덩기열 백신의 안정성에 대한 우려가 커지고 있음⁹⁾¹⁰⁾
 - CYD-TDV는 약화된 황열병 17D 균주의 전막(premembrane)과 외막(envelope) 구조유전자를 재조합 DNA 기술을 사용하여 4개의 덩기열 유전자로 대체하여 제조된 생키메라백신 (live attenuated chimeric vaccine)이며, 덩기열 감염이 있는 사람에게만 사용하도록 권장하였으며, 미감염자에게 사용 시 심각한 덩기열에 감염될 수 있음을 안내함
 - 접종 부작용은 특정 바이러스를 무력화하는 능력을 가진 중화항체가 오히려 바이러스의 감염을 돕는 항체의존면역증강(ADE) 현상을 나타냈음

■ TAK-003(Qdenga, 큐덴가)

- 일본 Takeda에서 개발한 약독화된 덩기 바이러스 유형 2(DENV2) 백본을 기반으로 하는 전체 약독화 DENV2 및 DENV1, DENV3 및 DENV4의 구성요소가 있는 재조합 키메라백신임
 - TAK-003은 이전 덩기 노출 및 투약 일정에 관계없이 4가지 바이러스 균주에 대해 지속적인 항체 반응을 나타내며, 2021년 5월에 TAK-003의 2차 접종 후 3년 동안 효능 및 안전성 확인 및 임상 3상 (NCT02747927) 추가 결과를 발표하였음
 - 2022년 10월 유럽의약품청(EMA) 약물사용자문위원회(CHMP)로부터 4가 덩기열 백신 큐덴가 승인 권고를 받았으며, 11월 현재 미국 식품의약국(FDA)에서는 생물학적제제 허가 신청(BLA)을 접수하고 이를 우선 심사 대상으로 지정함

■ TV003/TV005

- 미국 국립알레르기·감염병연구소(NIAID)에서 개발한 백신 후보이며 알레르기 안전성과 면역 원성에 대해 별도로 테스트된 1가 백신의 4가 혼합물임
 - 1상 시험을 통과했으며 태국과 브라질에서 2상 시험 중이며, 브라질에서는 Instituto Butantan 과 공동으로 연구가 진행되고 있음

9) 출처 : Aguiar and Stollenwerk, Dengvaxia Efficacy Dependency on Serostatus: A Closer Look at More Recent Data Clin. Infect(2017.10.21.)

10) 출처 : Fatima and Syed, Dengvaxia Controversy: Impact on Vaccine Hesitancy, J. Glob. Health(2018.10.31.)

■ TDEN PIV

- 영국 GSK와 월터리드 미 육군병원(WRAIR)이 공동으로 개발하여 1상 시험을 받고 있는 비활성화된 4가 백신임
 - 다른 생약독화 후보백신(live attenuated vaccine)과 프라임 부스트 전략으로 상승적 효과도 2상 연구에서 평가되고 있음
 - 프라임 부스팅에서는, 한 유형의 백신이 면역원성을 향상시키기 위해 다른 유형으로 부스팅됨

■ V180

- 미국 Merck에서 개발하고 있는 것으로 초파리 세포에서 발현된 재조합 서브유닛 백신(subunit vaccine)을 연구하고 있음

■ D1ME100

- 미국 해군의료연구소(Naval Medical Research Center)에서 연구 중인 DNA 플라스미드 1가 백신이며, DENV1의 전막 및 외피 단백질은 플라스미드 벡터 VR1012[66]의 인간 사이토메갈로바이러스 프로모터/인핸서의 제어하에 발현됨

■ 국내

- 백신실용화기술개발사업단
 - 효능과 안전성을 겸비한 유전자 재조합 기반 뎅기열 예방 백신을 개발 중에 있으며, 현재 비임상 단계임

중점기술		1단계 (2020~2022년)		2단계 (2023~2026년)		3단계 (2027~2029년)	
뎅기열	신규 플랫폼 다가백신	물질검증 [1개]		비임상 [1개]			

출처: 백신실용화기술개발사업단, 사업안내-중점기술별 파이프라인

〈 뎅기열 파이프라인 현황 〉

II.

특허동향

1. 특허분석 개요
2. 전체 특허출원동향
3. 백신 플랫폼별 특허출원동향
4. 주요 키워드 분석
5. 주요 출원인 기술흐름도
6. 백신 플랫폼별 기술흐름도

1. 특허분석 개요

(1) 특허 검색 DB 및 검색범위

- 본 보고서에서는 Dengue열 백신에 대해 특허 동향 및 권리범위를 분석하기 위하여 2000년 1월 1일부터 2022년 9월 30일까지 공개 및 등록된 한국, 일본, 미국, 유럽 특허를 분석대상으로 함

〈 검색DB 및 검색범위 〉

자료 구분	국 가	검색 DB	분석구간	검색범위
공개·등록특허 (공개·등록일 기준)	한국	WINTELLIPS	2000.01.01.~ 2022.09.30.	특허공개 및 등록 전체문서
	일본			
	미국			
	유럽			

(2) 키워드 및 검색식 도출

- 기술범위를 고려하여 Dengue열, 백신, 임상, 비임상 등을 주요 키워드로 선정하여 검색식을 도출

〈 분석대상 키워드 도출 〉

구성요소	확장 키워드
덴기열	(덴기* 덴기* 덴귀* 덴귀* 덴그* dengue* "dengue fever")
백신	(백신* vaccin*)
임상	(항원* antigen* 단백질* protein* 바이러스* virus* RNA (리보* near2 핵산*) 알앤에이 (RiboNucleic* near2 Acid*) DNA 디엔에이(deoxyribonucleic* near2 acid*) 디옥시리보핵산 (nucleic* near2 acid*) 시퀀스* 씨퀀스* 서열* sequenc* (후보* near2 물질*) (candidate* near2 substanc*) (candidate* near2 material*) 비활성화* 불활성화* (inactivated* near2 vaccin*) (killed* near2 vaccin*) 약독화* attenuated* 아단위* subunit* 펩타이드* peptid* 독소이드* toxoid* (바이러스* adj1 유사입자*) VLP "Virus-like Particles" 벡터* vector* 당류* 다당* polysaccharid* Recombinant* 재조합*)
비임상	(비임상* (non near2 clinic*) (면역* near2 반응*) (immune* near2 reaction*) (immun* near2 respons*) 면역원* immunogen* 약리* pharmacolog* 병리* patholog* 독성* toxic* (조직* near2 병리*) 티슈* (tissu* near2 patholog*))

(3) 검색식 및 검색결과

- ① Dengue fever vaccine에 대한 특허 검색을 위하여 WINTELLIPS 검색시스템을 이용하였으며 사용된 특허 검색식은 아래와 같음
- ② Dengue fever, vaccine, symptom, asymptomatic을 핵심적인 키워드로 선정하여, 관련 키워드의 조합으로 검색식을 작성한 후, 해당 기술과 구성요소, 구조 및 방법 등이 동일 또는 유사한 특허의 존재 유무를 조사함

〈 검색식 및 검색결과 〉

키워드 조합	검색식	특허건수 (RawData)
덴기열 and 백신 and (임상 or 비임상)	(덴기* 덴기* 덴귀* 덴귀* 덴그* dengue* "dengue fever") and (백신* vaccin*) and ((항원* antigen* 단백질* protein* 바이러스* virus* RNA (리보* near2 핵산*) 알앤에이 (RiboNucleic* near2 Acid*) DNA 디엔에이 (deoxyribonucl* near2 acid*) 디옥시리보핵산 (nucleic* near2 acid*) 시퀀스* 씨퀀스* 서열* sequenc* (후보* near2 물질*) (candidat* near substanc*) (candidat* near2 material*) 비활성화* 불활성화* (inactivated* near2 vaccin*) (killed* near2 vaccin*) 약독화* attenuated* 아단위* subunit* 펩타이드* peptid* 독소이드* toxoid* (바이러스* adj1 유사입자*) VLP "Virus-like Particles" 벡터* vector* 당류* 다당* polysaccharid* Recombinant* 재조합*) (비임상* (non near2 clinic*) (면역* near2 반응*) (immune* near2 reaction*) (immun* near2 respons*) 면역원* immunogen* 약리* pharmacolog* 병리* patholog* 독성* toxic* (조직* near2 병리*) 티슈* (tissu* near2 patholog*))) and (@AD)=20000101<=20220930)	2,214
	합계 (중복제거)	2,214

(4) 유효특허 선별기준 및 결과

- Dengue vaccine 분야 관련 Raw Data에 대한 유효특허 선별 기준을 다음과 같이 적용하여 유효특허를 선별함

〈 유효특허 선별기준 〉

유효특허 선별기준	<ul style="list-style-type: none"> • Dengue 뿐만 아니라 모기 매개 감염 바이러스인 플라비바이러스(Flavivirus) 계열의 바이러스(Dengue/Zika/웨스트 나일/일본뇌염 등)에 대한 백신 플랫폼 관련 기술 포함 • 백신 플랫폼 외 백신 투여방법, 백신 전달체 등 관련 기술 포함
노이즈 제거 기준	<ul style="list-style-type: none"> • 모기 매개 감염 바이러스 외 다른 질환/질병에 관한 백신 플랫폼 기술은 제외

〈 유효특허 선별결과 〉

기술분류	한국	미국	일본	유럽	합계
Dengue 백신	149	488	199	266	1,102
유효건수	149	488	199	266	1,102

- Dengue vaccine 기술분류는 아래 기술분류를 준용하여 약독화 생백신, 불활화 사백신, 재조합단백질 백신, 바이러스 유사 입자 백신, 바이러스벡터 백신, 핵산 백신으로 구분하여 유효특허를 구분하였음

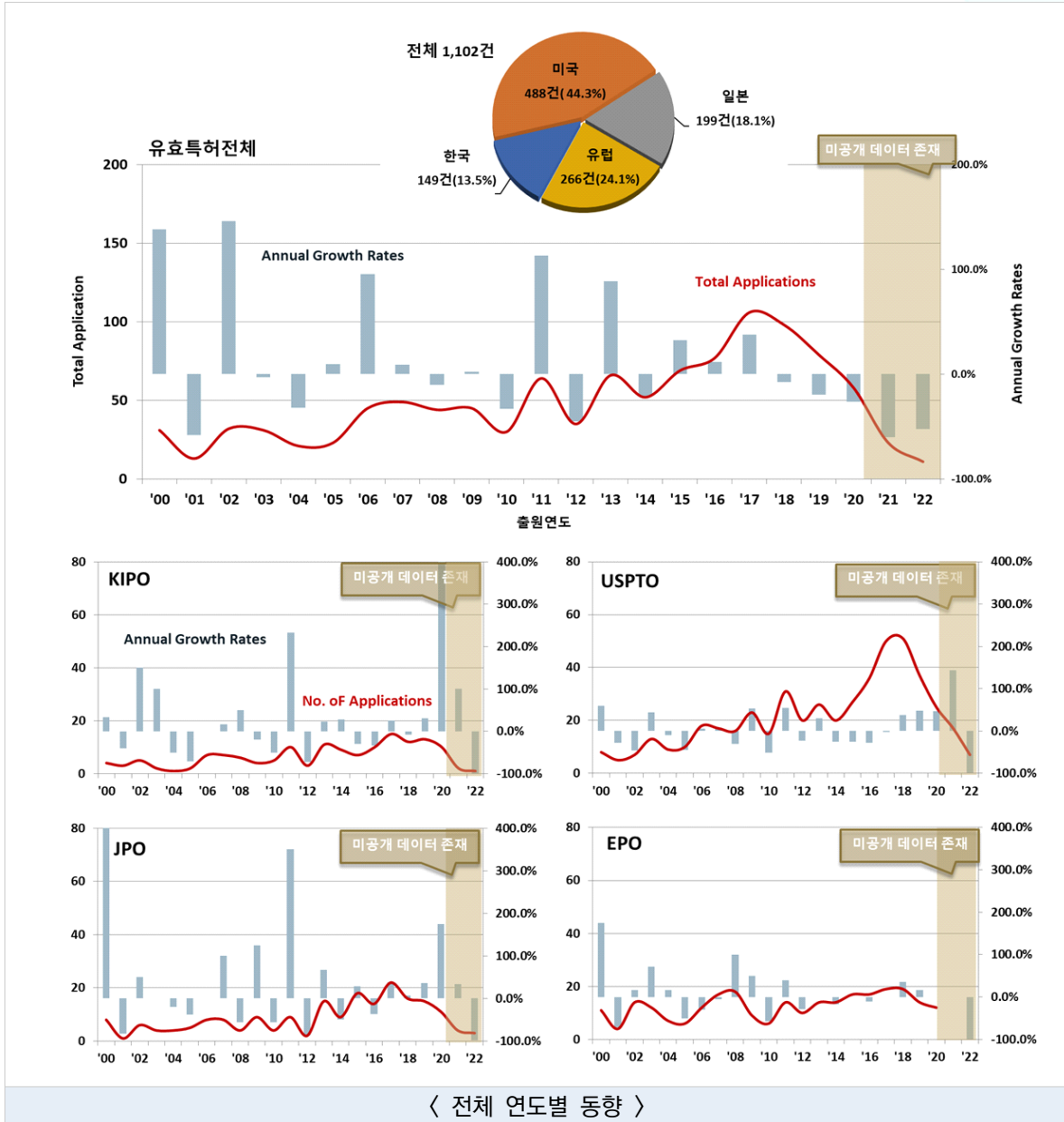
〈 백신플랫폼에 따른 기술분류 〉

백신 플랫폼 ¹¹⁾	세부분류
바이러스 백신	약독화 생백신
	불활화 사백신
단백질 기반 백신	단백질 서브유닛(재조합단백질)
	바이러스 유사 입자 백신
바이러스벡터 백신	복제 불능
	복제 가능
핵산 백신	DNA 백신
	RNA 백신

11) 백신플랫폼은 NCIRS(National Centre for Immunisation Research and Surveillance)에서 구분하고 있는 백신플랫폼 분류 준용(<https://ncirs.org.au/vaccine-platforms>)(2020.07. 업데이트 기준)

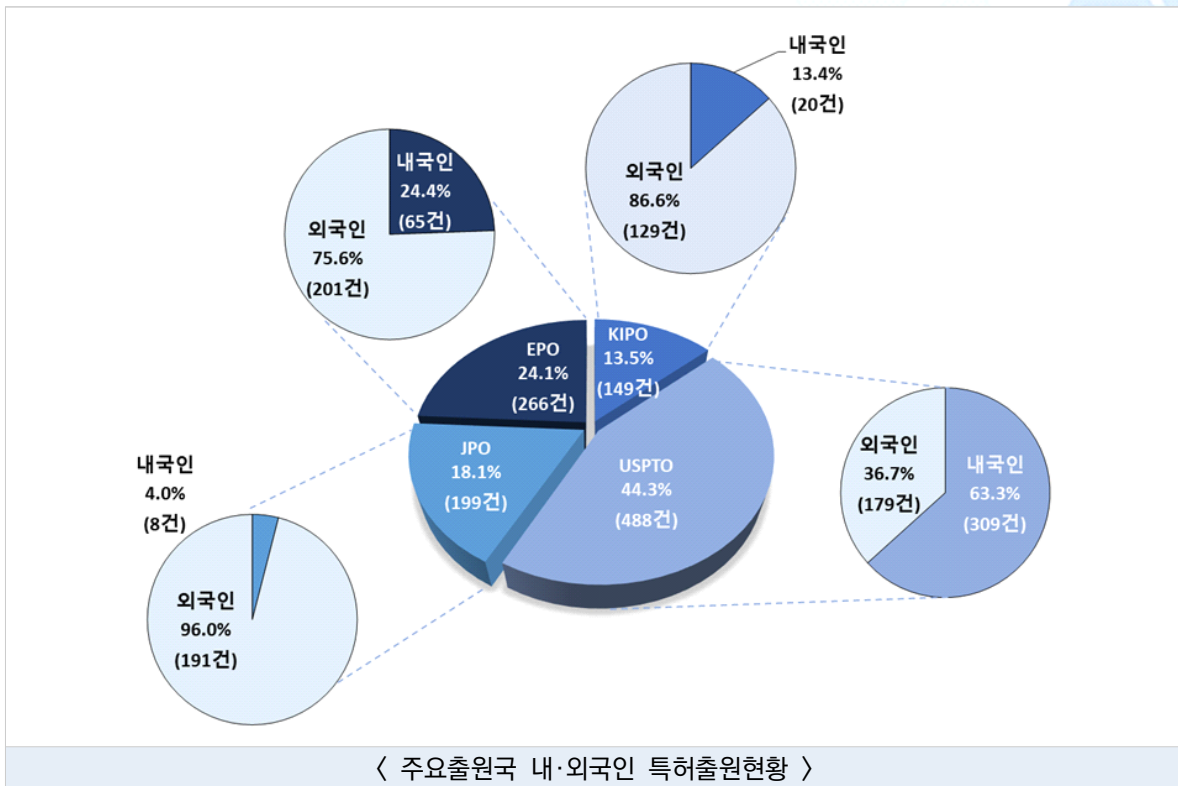
2. 전체 특허출원동향

(1) 연도별 특허출원동향



- ④ 2000년부터 2022년 9월까지 Dengue 백신 플랫폼 분야의 국가별 특허출원 점유율을 살펴보면, 총 1,102건이 출원 및 공개되어 있으며, 전체적으로 특허를 꾸준히 출원하는 경향을 보임
- ④ 전체 출원건 1,102건 중 미국 488건(44.3%), 유럽 266건(24.1%), 일본 199건(18.1%), 한국 149건(13.5%) 순으로 나타남에 따라, 미국 및 유럽의 출원 비율이 높아 연구개발이 활발한 것으로 분석됨
- ④ Dengue 백신 플랫폼 관련 주요 국가별 연도별 전체 특허동향을 살펴보면, 총 2000년대 초 출원이 이루어지기 시작한 후로 거시적인 관점에서 볼 때 출원의 증감이 반복되고 있으며, 2010년대부터 최근까지는 연간 50건 이상의 출원이 꾸준히 유지되고 있는 것으로 확인됨
- ④ 한국[KIPO]의 연도별 특허동향을 살펴보면, 전체 건수는 타 주요출원국 대비 적은 편이며, 소폭의 증감이 반복되면서도 최근까지 특허 출원이 꾸준히 이루어지고 있으나 연간 20건을 넘지 못함
- ④ 미국[USPTO]의 연도별 특허동향을 살펴보면, 2000년대 초반부터 출원이 꾸준히 이루어졌으며, 2014년부터 건수가 급증하였으며, 2000년대 Dengue 백신 플랫폼 관련 기술을 주도함. 거시적 관점에서 볼 때 연도별 전체 특허동향과 유사한 흐름을 보이고 있음
- ④ 일본[JPO]의 연도별 특허동향을 살펴보면, 분석기간 초기부터 현재까지 Dengue 백신 플랫폼 관련 기술의 출원이 조금씩 이루어지고 있으며, 2012년에 출원건수가 소폭 증가하여 2018년까지 증감을 반복하다가 최근에 들어서는 감소하는 경향을 보임. 한국, 일본과 유사한 출원 건수를 나타내고 있음
- ④ 유럽[EPO]의 연도별 특허동향을 살펴보면, 분석초기부터 출원이 소규모로 꾸준히 이루어졌으며, 2012년 이후에는 연간 출원건수 증감의 폭이 거의 없어 출원이 다소 정체되어 있음
- ④ 연도별 동향그래프에서 2021년 이후 데이터는 특허출원 후 1년 6개월이 경과하여야 공개되는 특허제도의 특성상, 실제 출원이 이루어졌으나 아직 공개되지 않아 특허분석 데이터 상에 포함되지 않은 특허출원도 있으므로 명확한 의미를 부여하기 어려움

(2) 주요출원국 내·외국인 특허출원현황



〈 주요출원국 내·외국인 특허출원현황 〉

※ 내·외국인 비율

내국인 출원비율이 높다는 것은 기술자립도가 높거나 해당 국가의 기술장벽도가 높은 것으로 해석 가능하나, 반대로 해외출원인들이 해당 국가의 시장성을 낮게 평가하여 진입도가 낮음을 의미함
 외국인 출원비율이 높다는 것은 해당 국가의 시장성이 높게 평가되는 것으로 해석 가능하나, 반대로 해당 국가 자국 출원인의 기술경쟁력이 낮거나 기술장벽도가 낮음을 의미

- **덴기열 백신 플랫폼 분야의 국가별·출원인 국적별 특허동향을 살펴보면, 미국에서의 출원이 44.3%(488건)의 점유율을 나타내고 있으며, 그 뒤로 유럽 24.1%(266건), 일본 18.1%(199건), 한국 13.5%(149건)의 점유율을 보이고 있음**
- **미국에서의 출원이 전체 분석대상 국가 출원 규모의 44.3%를 차지하는 것으로 나타남에 따라, 덴기열 백신 플랫폼 분야의 연구개발은 대부분 미국에서 주도하고 있으며, 전반적으로 기술을 발전시킨 것을 알 수 있음**

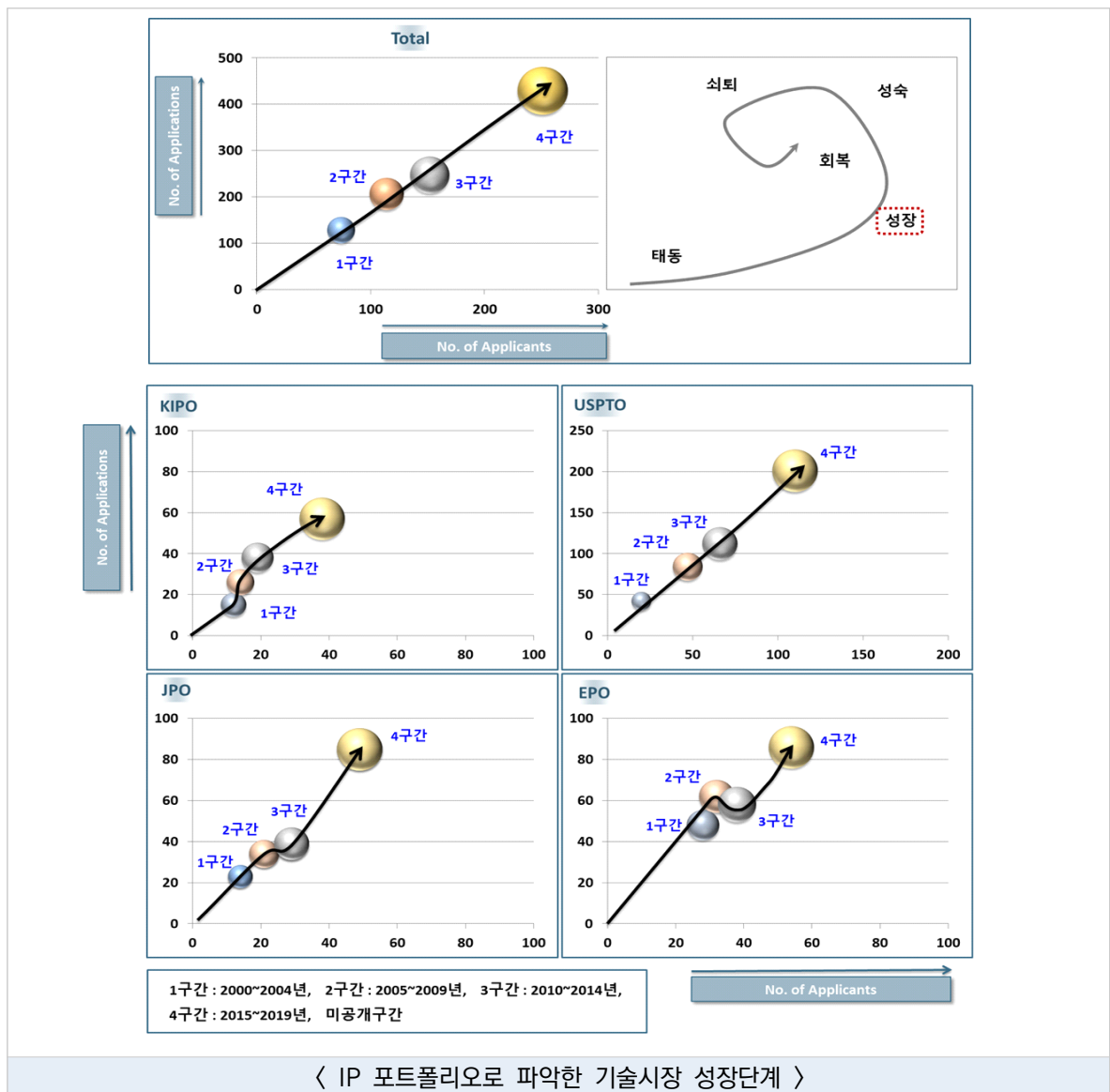
- ④ 주요출원국의 내·외국인 특허출원현황을 살펴보면, 미국은 내국인의 점유율이 63.3% 으로 내국인에 의한 특허활동이 대다수를 차지하는 것으로 나타남. 반면에 유럽, 일본 및 한국은 외국인의 점유율이 각각 75.6%, 96.0% 및 86.6%로 내국인 보다 외국인에 의한 특허활동이 활발한 것으로 나타남
- ④ 한국[KIPO]은 외국인에 의한 특허활동이 86.6%(129건)을 차지하고 있으며, 내국인에 의한 특허활동은 13.4%(20건)으로, 외국인 중심의 출원이 우세한 것으로 보임. 따라서 한국 외국가들의 시장 진입이 활발한 편이며, 한국의 시장 매력도가 있는 것으로 분석됨
- ④ 미국[USPTO]은 내국인에 의한 특허활동이 63.3%(309건)을 나타내고 있으며, 외국인에 의한 특허활동이 36.7%(179건)으로 집계됨. 내국인이 출원을 주도하고 있으나, 내국인과 외국인 점유율 격차가 약 2배 정도 차이남
- ④ 일본[JPO]은 외국인에 의한 특허활동이 96.0%(191건)로 대다수를 차지하는 것으로 나타나고 있으며, 내국인의 의한 특허활동은 4.0%(8건)로 나타나고 있음. 특히 일본은 통상적으로 특허출원 시 내국인 출원 비중이 80% 수준인 것¹²⁾과 비교하였을 때, 해당 기술분야에 대한 외국인의 점유가 매우 큰 편으로 확인됨
- ④ 유럽[EPO]은 외국인에 의한 특허활동이 75.6%(201건)를 차지하고 있으며, 내국인에 의한 특허활동이 24.4%(65건)으로 나타나고 있음

12) 출처 : 특허청, 2017 통계로 보는 특허동향, 2017

(3) 기술성장단계

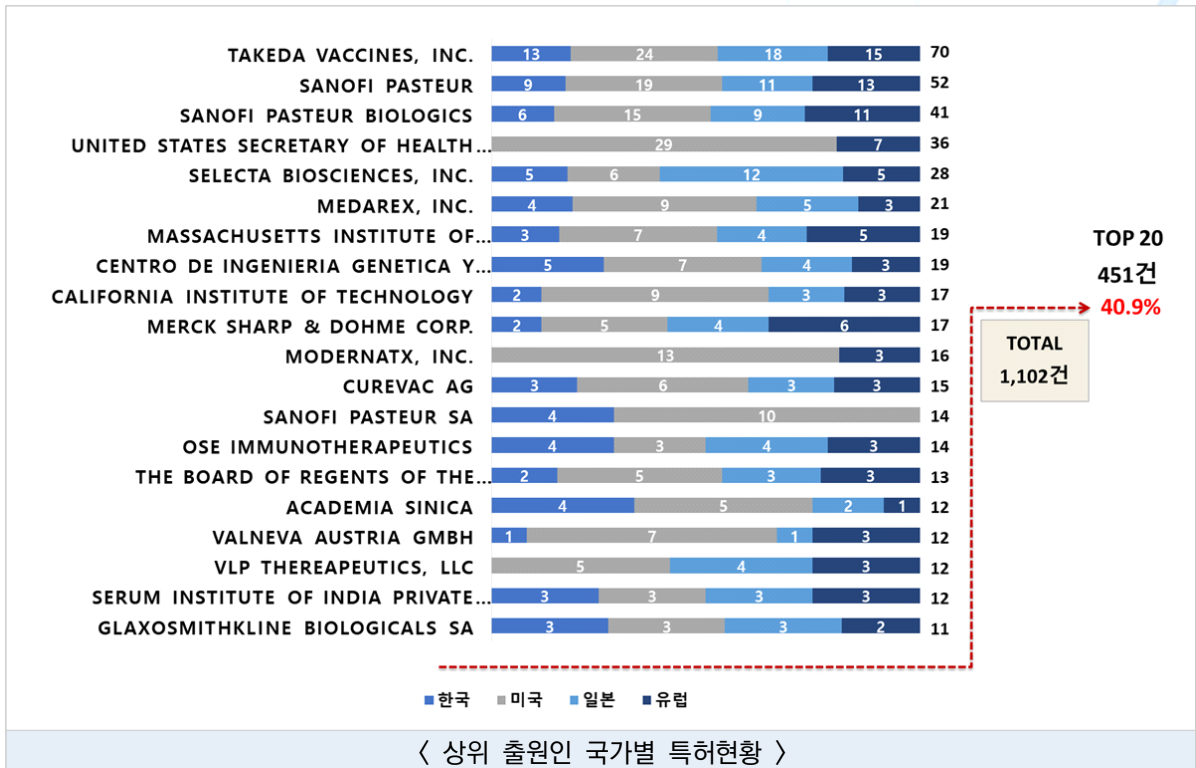
본 그래프는 덩기열 백신 플랫폼 분야 분야의 전체 및 국가별 기술 위치를 포트폴리오로 나타낸 것으로 전체 출원 중 최근의 출원 동향을 5개년으로 4개의 구간으로 나누어 각각의 구간별 특허 출원인수 및 출원건수를 나타내어 특허출원 동향을 통한 기술의 위치를 살펴볼 수 있음

- 출원건수와 출원인수 변화의 상관관계를 통해 기술의 위치를 살펴보는 포트폴리오 기본 모델로서 출원 건수는 기술개발의 활동정도를, 출원인수의 증가는 시장의 신규 진입자를 의미하며, 상관관계에 따라 태동기, 성장기, 성숙기, 쇠퇴기, 회복기로 분석할 수 있음



- ① 1구간(2000~2004), 2구간(2005~2009), 3구간(2010~2014), 4구간(2015~2019), 미공개구간(2020~2022)으로 설정하여 분석을 실시함
- ② 포트폴리오로 나타낸 한국, 미국, 일본, 유럽 등 주요 4개국의 전체특허의 기술 위치는 1구간(2000~2004)부터 4구간(2020~2022)까지 출원건수와 출원인수가 증가하는 성장기를 나타내고 있어 Denggi열 백신 플랫폼 관련 분야의 연구개발이 활발한 것으로 분석됨
- ③ 한국[KIPO] 포트폴리오로 나타낸 한국의 기술위치는 1구간(2000~2004)부터 3구간(2010~2014)까지는 출원인수에 비해 출원건수의 증가폭이 크게 증가하고 있으며, 4구간(2015~2019)에서 다시 출원인수 및 출원건수가 모두 증가하는 성장기 단계를 보이고 있음
- ④ 미국[USPTO] 포트폴리오로 나타낸 미국특허의 기술위치는 1구간(2000~2004)에서 4구간(2015~2019)까지 출원건수와 출원인수가 증가하는 성장기를 나타내고 있어 전체특허의 기술위치와 유사한 성향을 보임
- ⑤ 일본[JPO] 포트폴리오로 나타낸 일본특허의 기술위치는 2구간(2000~2004)부터 3구간(2010~2014)까지 출원건수에 비해 출원인수의 증가폭이 크게 증가하고 있음. 3구간(2010~2014)이후 부터 4구간(2015~2019)까지는 출원인수 및 출원건수가 급격히 증가하는 성장기 단계를 보이고 있음
- ⑥ 유럽[EPO] 포트폴리오로 나타낸 유럽특허의 기술위치는 2구간(2005~2009)부터 3구간(2010~2014)까지 출원인수 및 출원건수가 다소 감소되는 성숙기 단계를 나타냈으나, 4구간(2015~2019)부터 출원건수와 출원인수가 다시 증가추세로 전환되는 회복기 단계를 보이고 있음

(4) 상위 출원인 국가별 특허출원현황



- Dengue vaccine platform sector's top patent applicants, Japan's Takeda Vaccines, Inc. emerged as the overall top applicant, followed by France's multinational pharmaceutical company Sanofi Pasteur, the U.S.'s Sanofi Pasteur Biologics, the U.S.'s health and human services secretary United States Secretary of Health and Human Services (HHS), the U.S.'s Selecta Biosciences, Inc., etc. It is shown that many patents are filed in this field.
- The number of top 20 patent applicants is 451, accounting for 40.9% of the total patents, indicating a high concentration of patents among a few major applicants.
- Analysis of the main market countries of these major applicants shows that they are generally active in patenting in the U.S. and Europe.
- Among the top patent applicants, Takeda Vaccines, Inc. (Japan), Sanofi Pasteur (France), and Sanofi Pasteur Biologics (U.S.) are active in patenting in the U.S., Europe, and Japan, respectively, suggesting that they are actively engaged in patenting activities to secure the global market.

〈 상위 출원인 특허 동향 〉

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계	IP시장국 종합
		한국	미국	일본	유럽		
1	Takeda Vaccines, Inc.(일본)	13	24	18	15	70	미국
2	Sanofi Pasteur(프랑스)	9	19	11	13	52	미국
3	Sanofi Pasteur Biologics(미국)	6	15	9	11	41	미국
4	United States Secretary of Health and Human Services(미국)	-	29	-	7	26	미국
5	Selecta Biosciences, Inc.(미국)	5	6	12	5	28	일본
6	Medarex, Inc.(미국)	4	9	5	3	21	미국
7	Centro de Ingenieria Genetica Y Biotecnologia(쿠바)	5	7	4	3	19	미국
8	Massachusetts Institute of Technology(미국)	3	7	4	5	19	미국
9	California Institute of Technology(미국)	2	9	3	3	17	미국
10	Merck Sharp & Dohme Corp.(미국)	2	5	4	6	17	유럽
11	ModernaTX, Inc.(미국)	-	13	-	3	16	미국
12	CureVac AG(독일)	3	6	3	3	15	미국
13	OSE Immunotherapeutics(프랑스)	4	3	4	3	14	한국, 일본
14	Sanofi Pasteur SA(프랑스)	4	10	-	-	14	미국
15	The Board of Regents of the University of Texas System(미국)	2	5	3	3	13	미국
16	Valneva Austria GmbH(오스트리아)	1	7	1	3	12	미국
17	VLP Thereapeutics, LLC(일본)	-	5	4	3	12	미국
18	Serum Institute of India Private Limited(인도)	3	3	3	3	12	한국, 미국, 일본, 유럽
19	Academia Sinica(중국)	4	5	2	1	12	미국
20	GlaxoSmithKline Biologicals SA(벨기에)	3	3	3	2	11	한국, 미국, 일본
합계 (점유율)		73 (16.2%)	190 (42.1%)	93 (20.6%)	95 (21.1%)	451 (100%)	미국

(5) 분석구간별 최다출원인 변화

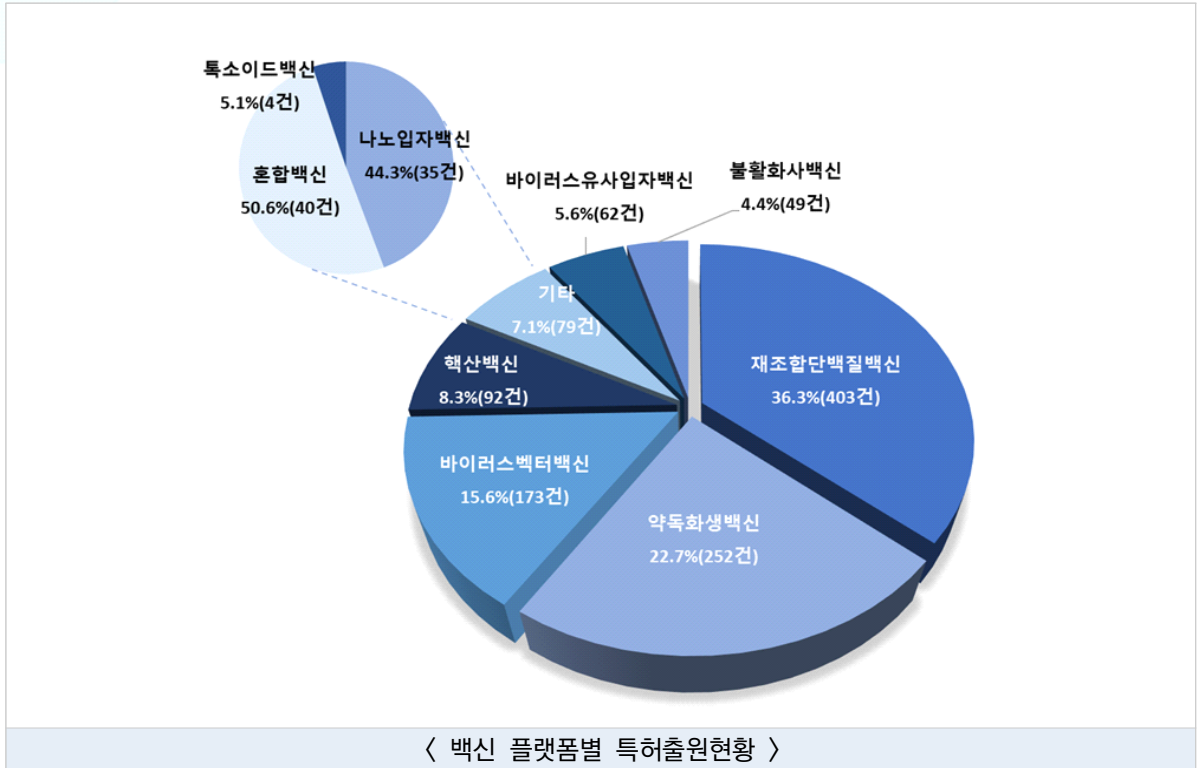
〈 최다출원인 변화 〉

1구간		2구간		3구간		4구간		미공개 구간	
2000년~2004년		2005년~2009년		2010년~2014년		2015년~2019년		2020년~2022년	
출원인	출원 건수	출원인	출원 건수	출원인	출원 건수	출원인	출원 건수	출원인	출원 건수
HHS(미국)	13	Selecta Biosciences (미국)	24	Selecta Biosciences (미국)	18	Takeda Vaccines,(일본)	46	Takeda Vaccines(일본)	7
WRAIR(미국)	10	Sanofi Pasteur SA(프랑스)	22	Sanofi Pasteur(프랑스)	18	ModernaTX (미국)	13	Gilead Sciences	6
Medarex(미국)	8	CIGB(쿠바)	11	Takeda Vaccines(일본)	11	Serum Institute of India(인도)	12	CureVac AG(독일)	5
Sanofi Pasteur Biologics(미국)	8	Medarex(미국)	8	GlaxoSmithKline Biologicals SA (벨기에)	8	OSE Immuno therapeutics (프랑스)	12	Codiak BioSciences (미국)	4
USA GOVERNMENT	5	California Institute of Technology	8	HHS(미국)	8	Sanofi Pasteur(프랑스)	11	ModernaTX (미국)	3
SECARMY	4	Institut Pasteur CNRS(프랑스)	7	Merck Sharp & Dohme Cop(미국)	8	EyeGene Inc.	10	ICGEB	3
HHS Mahidol University(미국)	4	Takeda Vaccines(일본)	7	Sanofi Pasteur Biologics(미국)	8	HHS(미국)	10		
Bavarian Nordic (덴마크) VeruTECH (말레이시아)	4	PepTcell(영국)	6	Takeda Vaccines (일본) HHS(미국)	7	Selecta Biosciences(미국)	10		
		University of New York(미국)	6	Academia Sinica(중국)	7				

WRAIR: Walter Reed Army Institute of Research
 SECARMY: United States Secretary of the Army
 CNRS: Centre national de la recherche scientifique
 CIGB: Centro de Ingenieria Genetica Y Biotecnologia
 HHS: United States Secretary of Health and Human Services
 ICGEB: Centre for Genetic Engineering and Biotechnology

3. 백신 플랫폼별 특허출원동향

(1) 백신 플랫폼별 특허출원현황



- Dengue vaccine platform patent application trends. Recombinant protein vaccine is the most common, accounting for 36.3% (403 cases). Next are attenuated live vaccine at 22.7% (252 cases) and viral vector vaccine at 15.6% (173 cases).

(2) 백신 플랫폼별 주요출원인 특허출원현황

■ 약독화 생백신

- Dengue 약독화 생백신과 관련하여 일본의 Takeda Vaccines, Inc.가 44건으로 가장 많은 출원을 한 것으로 나타나며, 그 다음으로 Sanofi Pasteur(프랑스), United States Secretary of Health and Human Services(미국) 순으로 다수 출원을 하였음

〈 약독화 생백신 주요출원인 동향 〉

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계
		한국	미국	일본	유럽	
1	Takeda Vaccines, Inc.(일본)	9	16	10	9	44
2	Sanofi Pasteur(프랑스)	5	11	7	7	30
3	United States Secretary of Health and Human Services(미국)	-	12	-	6	18
4	Sanofi Pasteur Biologics, LLC(프랑스)	2	3	4	4	13
5	Walter Reed Army Institute of Research(미국)	-	-	5	5	10
6	The Research Foundation of the State University of New York(미국)	1	4	2	2	9
6	Sanofi Pasteur Centers for Disease Control and Prevention(프랑스)	-	7	-	2	9
8	Takeda Vaccines, Inc.(일본) United States Secretary of Health and Human Services(미국)	2	1	2	2	7
약독화 생백신 전체		34	103	51	64	252

■ 불활화 사백신

- Dengue 불활화 사백신과 관련하여 일본의 Takeda Vaccines, Inc., 벨기에의 GlaxoSmith Kline Biologicals SA가 가장 활발한 출원을 하고 있는 것으로 나타남

〈 불활화 사백신 주요출원인 동향 〉

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계
		한국	미국	일본	유럽	
1	Takeda Vaccines, Inc.(일본)	4	4	4	4	16
2	GlaxoSmithKline Biologicals SA(벨기에)	2	3	3	2	10
3	Serum Institute of India Private Limited(인도)	1	1	1	1	4
4	Najit Technologies, Inc.(미국)	-	2	-	1	3

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계
		한국	미국	일본	유럽	
5	Sanofi Pasteur(프랑스)	-	1	1	-	2
5	United States Secretary of Health and Human Services(미국)	-	1	-	1	2
불활화 사백신 전체		8	19	12	10	49

■ 재조합단백질 백신

- Dengue 재조합단백질 백신과 관련하여 미국 국적의 Medarex, Inc.가 가장 많은 출원을 한 것으로 나타나며, 그 다음으로 Top5까지 미국 국적의 출원인이 다수 출원을 하였음

〈 재조합단백질 백신 주요출원인 동향 〉

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계
		한국	미국	일본	유럽	
1	Medarex, Inc.(미국)	4	9	5	3	21
2	Massachusetts Institute of Technology(미국)	3	7	4	5	19
3	Merck Sharp & Dohme Corp.(미국)	1	5	1	4	11
4	Visterra, Inc.(미국)	1	6	1	2	10
5	Massachusetts Institute of Technology President and Fellows of Harvard College The Brigham and Women's Hospital, Inc. The Children's Medical Center Corporation(미국)	-	-	6	3	9
5	PepTcell, Ltd.(영국)	-	2	3	4	9
7	OSE Immunotherapeutics(프랑스)	2	1	2	2	7
7	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology(인도)	-	2	3	2	7
7	The University of North Carolina at Chapel Hill(미국)	-	4	1	2	7
재조합단백질 백신 전체		48	187	70	98	403

■ 바이러스 유사 입자 백신

- Dengue 바이러스 유사 입자 백신과 관련하여 중국의 국립연구원인 Academia Sinica와 일본의 VLP Therapeutics, LLC, 미국의 The Board of Regents of the University of Texas System이 가장 활발한 출원 활동을 하고 있는 것으로 나타남

〈 바이러스 유사 입자 백신 주요출원인 동향 〉

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계
		한국	미국	일본	유럽	
1	Academia Sinica(중국)	2	2	2	1	7
2	VLP Thereapeutics, LLC(일본)	-	2	3	1	6
3	The Board of Regents of the University of Texas System(미국)	-	2	2	1	5
4	VERIMMUNE INC.(미국)	1	2	-	-	3
4	Inventprise, LLC(미국)	3	-	-	-	3
4	VLP Thereapeutics, LLC(미국)	2	1	-	-	3
4	Takeda Vaccines, Inc.(일본)	-	1	1	1	3
4	Sanofi Pasteur(프랑스)	2	1	-	-	3
바이러스 유사 입자 백신 전체		12	28	11	11	62

■ 바이러스백터 백신

- Dengue 바이러스백터 백신과 관련하여 미국의 Sanofi Pasteur Biologics, 쿠바의 Centro de Ingenieria Genetica Y Biotecnologia가 가장 많은 출원을 한 것으로 나타남

〈 바이러스백터 백신 주요출원인 동향 〉

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계
		한국	미국	일본	유럽	
1	Sanofi Pasteur Biologics(미국)	4	10	4	6	24
2	Centro de Ingenieria Genetica Y Biotecnologia(쿠바)	3	6	2	2	13
3	Medigen, Inc.(미국)	1	2	2	1	6
3	The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University(미국)	-	4	-	2	6
3	Excivion Limited(영국)	1	2	1	2	6
6	United States Secretary of Health and Human Services(미국)	-	5	-	-	5
6	Institut Pasteur(프랑스) Centre national de la recherche scientifique(프랑스)	-	1	1	3	5
8	The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University(일본)	-	2	-	2	4
바이러스백터 백신 전체		17	92	22	42	173

■ 핵산 백신

- Dengue nucleic acid vaccine and related to the California Institute of Technology and ModernaTX, Inc. is the most active source of funding.

〈 핵산 백신 주요출원인 동향 〉

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계
		한국	미국	일본	유럽	
1	California Institute of Technology(미국)	2	9	3	3	17
2	ModernaTX, Inc.(미국)	-	13	-	3	16
3	Valneva Austria GmbH(오스트리아)	1	5	1	3	10
3	CureVac AG(독일)	2	4	1	3	10
5	OSE Immunotherapeutics(프랑스)	2	2	2	1	7
6	Codiak BioSciences, Inc.(미국)	1	1	1	1	4
핵산 백신 전체		13	44	13	22	92

■ 기타 백신

- Dengue and related to the Sanofi Pasteur and Selecta Biosciences, Inc. is the most active source of funding.

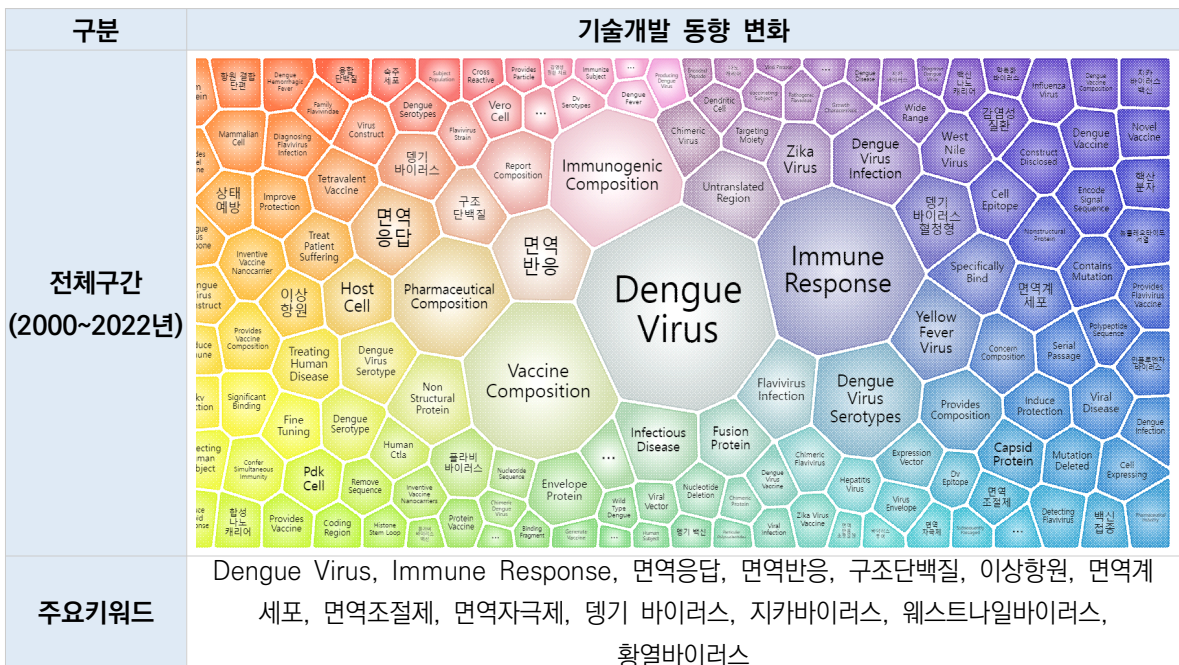
〈 기타 백신 주요출원인 동향 〉

No.	출원인(국적)	주요국가별 특허건수				합계
		한국	미국	일본	유럽	
1	Sanofi Pasteur(프랑스)	1	5	2	4	12
1	Selecta Biosciences, Inc.(미국)	1	5	2	4	12
3	The Board of Regents of the University of Texas System(미국)	1	1	2	-	4
3	Serum Institute of India Private Limited(인도) United States Secretary of Health and Human Services(미국)	1	1	2	-	4
5	Takeda Vaccines, Inc.(일본)	-	1	2	-	3
5	Eyegene Inc.(한국)	3	-	-	-	3
5	University of Washington(미국)	-	1	2	-	3
기타 백신 전체		17	21	22	19	79

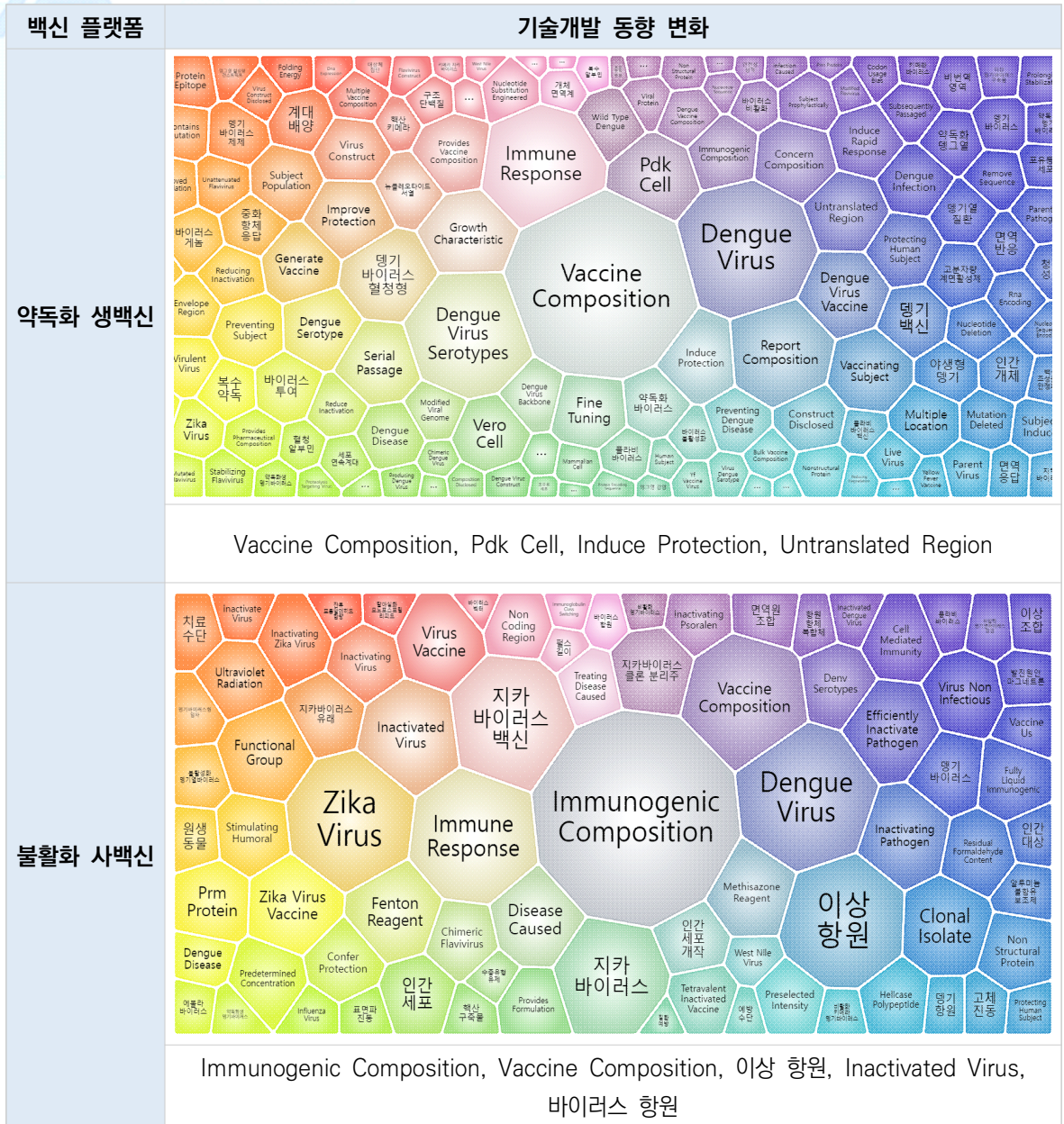
4. 주요 키워드 분석

(1) 기술개발 동향 변화 분석

- Dengue Virus, Immune Response, 면역응답, 면역반응, 구조단백질, 이상항원, 면역계 세포, 면역조절제, 면역자극제, 뎅기 바이러스, 지카바이러스, 웨스트나일바이러스, 황열바이러스 등 뎅기열 백신 플랫폼 키워드들이 다수 도출됨



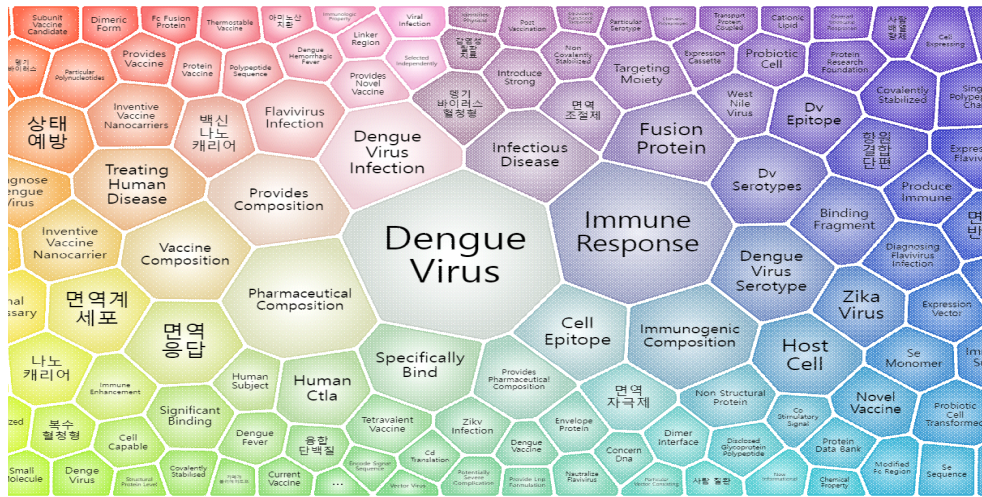
(2) 백신 플랫폼별 동향 변화 분석



백신 플랫폼

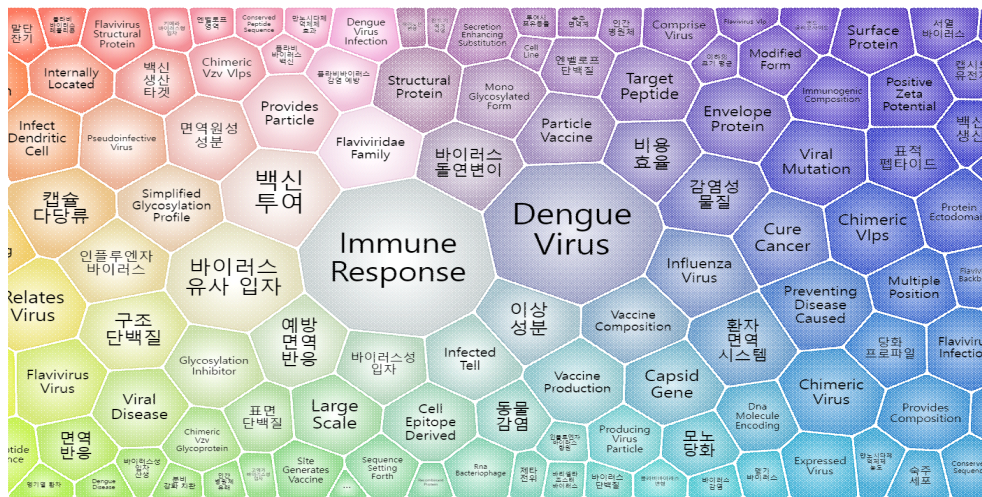
기술개발 동향 변화

재조합단백질 백신



Dengue Virus, Immune Response, 백신 나노 캐리어, Dengue Virus 혈청형, Fusion Protein, 면역계 세포, 면역응답, Cell Epitope, 면역자극제

바이러스 유사 입자 백신

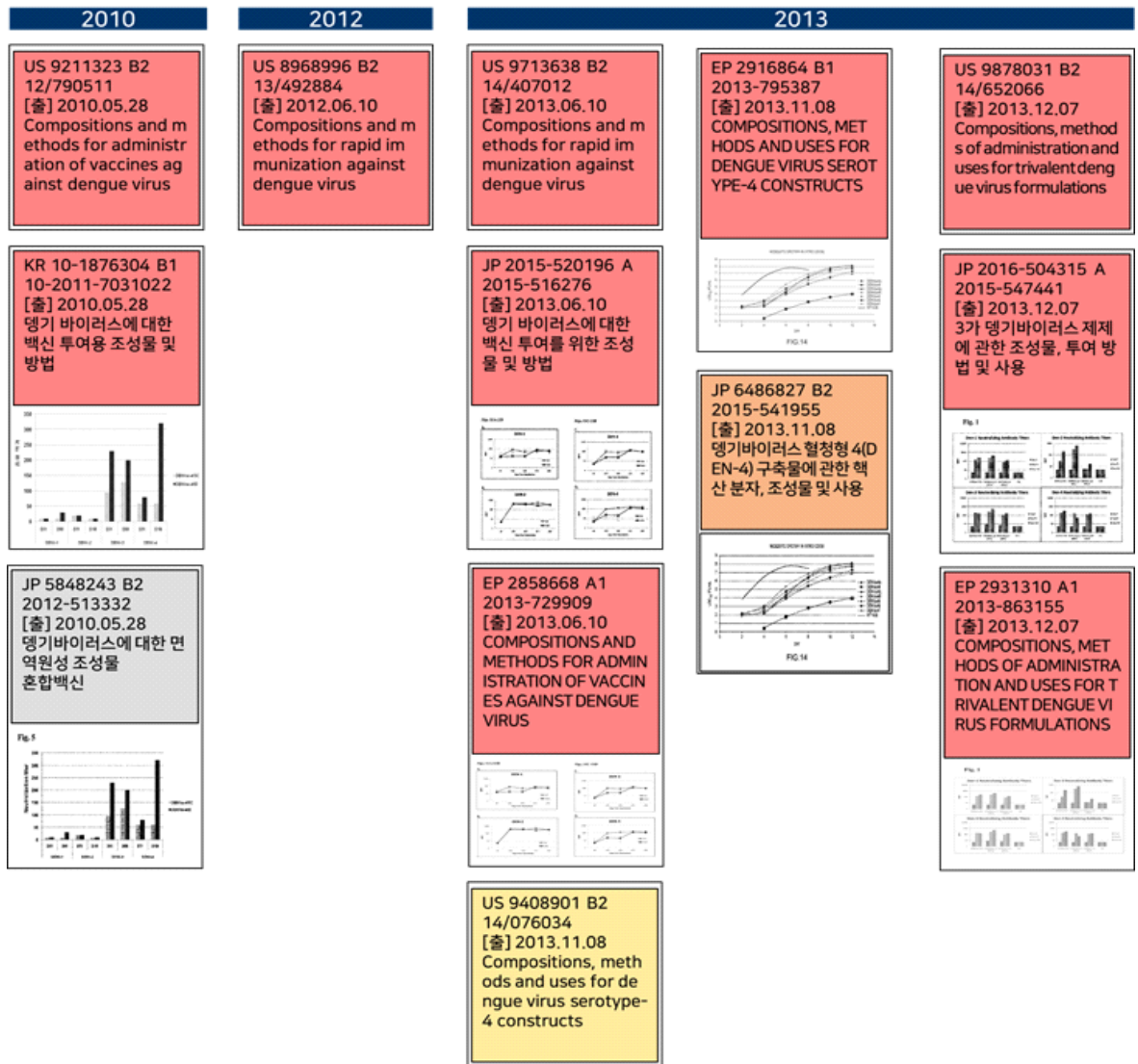


Immune Response, 백신투여, 바이러스 유사 입자, 캡슐 다당류, 표면 단백질, 바이러스성 입자, 이상성분, 언벨로프 단백질, 바이러스 돌연변이

5. 주요 출원인 기술흐름도

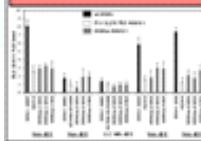
- 주요 출원인 Takeda Vaccines, Inc.와 Sanofi Pasteur의 최근 10년간(2010년~2019년) 백신 플랫폼별 기술흐름도를 나타내었음

(1) Takeda Vaccines, Inc.

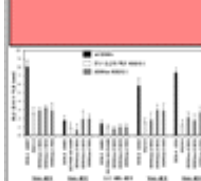


2014

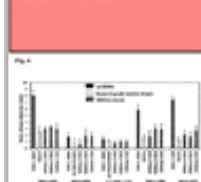
KR 10-2022-00548 B2
92 A
10-2022-7013084
[출] 2014.03.12
백신 내의 Dengue 바이러스 키메라 구조체를 위한 조성물 및 방법



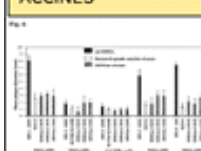
KR 10-2389908 B1
10-2015-7029897
[출] 2014.03.12
백신 내의 Dengue 바이러스 키메라 구조체를 위한 조성물 및 방법



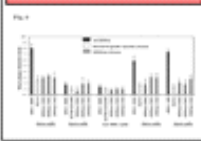
JP 6818548 B2
2016-501585
[출] 2014.03.12
백신의 Dengue 바이러스 키메라 구조체에 관한 조성물 및 방법



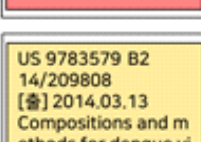
EP 3539565 A1
2019-168475
[출] 2014.03.12
COMPOSITIONS AND METHODS FOR DENGUE VIRUS CHIMERIC CONSTRUCTS IN VACCINES



EP 2968516 B1
2014-722014
[출] 2014.03.12
COMPOSITIONS AND METHODS FOR DENGUE VIRUS CHIMERIC CONSTRUCTS IN VACCINES



EP 3689374 A1
2020-154012
[출] 2014.03.12
COMPOSITIONS AND METHODS FOR DENGUE VIRUS CHIMERIC CONSTRUCTS IN VACCINES



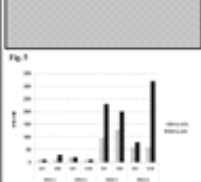
US 9783579 B2
14/209808
[출] 2014.03.13
Compositions and methods for dengue virus chimeric constructs in vaccines

US 9890362 B2
14/491805
[출] 2014.09.19
Compositions, methods and uses for inducing viral growth 혼합백신

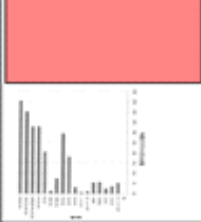
2015

US 10010600 B2
14/935281
[출] 2015.11.06
Compositions and methods for administration of vaccines against dengue virus

JP 2016-033151 A
2015-230723
[출] 2015.11.26
Dengue 바이러스에 대한 면역원성 조성물 혼합백신



JP 2016-041753 A
2015-245040
[출] 2015.12.16
약독성 바이러스 조성물



2016

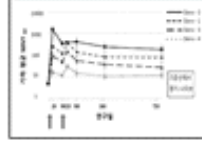
US 10052374 B2
15/195820
[출] 2016.06.28
Compositions, methods and uses for dengue virus serotype-4 constructs

US 10525120 B2
15/194297
[출] 2016.07.22
Methods and compositions for live attenuated viruses

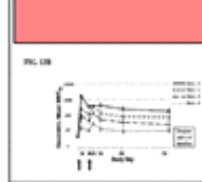
2017

US 11007261 B2
16/093385
[출] 2017.04.13
Compositions and methods of vaccination against dengue virus in children and young adults

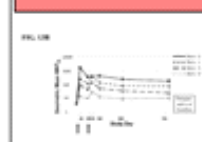
KR 10-2018-0137514 A
10-2018-7032733
[출] 2017.04.13
어린이 및 젊은 성인에서 Dengue 바이러스에 대한 백신접종 조성물 및 방법



JP 2019-511533 A
2018-553428
[출] 2017.04.13
소아 및 청년 성인의 Dengue 바이러스에 대한 백신의 조성물 및 방법



EP 3442571 A1
2017-721858
[출] 2017.04.13
COMPOSITIONS AND METHODS OF VACCINATION AGAINST DENGUE VIRUS IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS



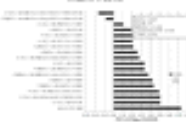
US 10449231 B2
15/492981
[출] 2017.04.20
Compositions and methods for dengue virus chimeric constructs in vaccines

2017

US 2018-0008691 A1
15/625914
[출] 2017.06.16
COMPOSITIONS AND METHODS FOR RAPID IMMUNIZATION AGAINST DENGUE VIRUS

US 10835597 B2
16/322791
[출] 2017.08.03
Compositions and methods for stabilizing flaviviruses with improved formulations

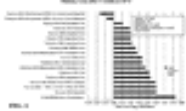
KR 10-2019-0034598 A
10-2019-7005623
[출] 2017.08.03
플라비바이러스를 개선된 제제로 안정화시키는 조성물 및 방법



EP 3493839 A1
2017-751959
[출] 2017.08.03
COMPOSITIONS AND METHODS FOR STABILIZING FLAVIVIRUSES WITH IMPROVED FORMULATIONS



JP 2019-524771 A
2019-505214
[출] 2017.08.03
제제 향상에 의해 플라비바이러스를 안정화하기 위한 조성물 및 방법



US 2018-022887 A1
15/844030
[출] 2017.12.15
COMPOSITIONS, METHODS OF ADMINISTRATION AND USES FOR TRIVALENT DENGUE VIRUS FORMULATIONS

2018

JP 2018-090618 A
2018-030539
[출] 2018.02.23
덴기바이러스에 대한 면역원성 조성물 및 백신 키트

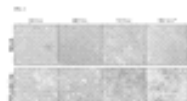
US 10898565 B2
15/996275
[출] 2018.06.01
Compositions, methods and uses for dengue virus serotype-4 constructs

US 11478541 B2
16/761340
[출] 2018.11.05
Method for inactivating Zika virus and for determining the completeness of inactivation

JP 2021-502350 A
2020-524598
[출] 2018.11.05
지카 백신 및 면역원성 조성물 및 그 사용 방법

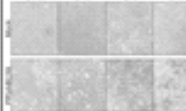


EP 3703739 A2
2018-807501
[출] 2018.11.05
ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME



US 2021-0106669 A1
16/768499
[출] 2018.11.30
ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME

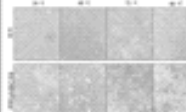
US 2020-0360505 A1
16/761368
[출] 2018.11.05
Zika Vaccines and Immunogenic Compositions, and Methods of Using the Same



US 2021-0177958 A1
16/761329
[출] 2018.11.05
ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME



KR 10-2020-0117981 A
10-2020-7015981
[출] 2018.11.05
지카 백신 및 면역원성 조성물, 그리고 이를 이용하는 방법들



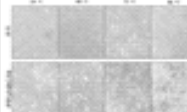
JP 2021-505648 A
2020-544571
[출] 2018.11.05
지카 백신 및 면역원성 조성물 및 그 사용 방법



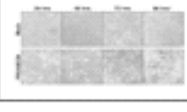
KR 10-2020-0085302 A
10-2020-7015983
[출] 2018.11.05
지카 백신 및 면역원성 조성물 및 이의 사용 방법



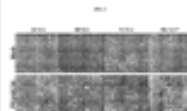
KR 10-2020-0083571 A
10-2020-7015982
[출] 2018.11.05
지카 바이러스를 비활성화시키기 위한, 그리고 비활성화의 완결도를 결정하기 위한 방법



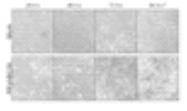
EP 3703741 A1
2018-815390
[출] 2018.11.05
ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME



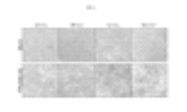
JP 2021-502075 A
2020-524599
[출] 2018.11.05
지카바이러스 비활성화 및 비활성화 완전성을 결정하기 위한 방법



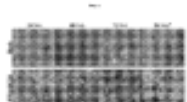
EP 3703740 A2
2018-815389
[출] 2018.11.05
METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND FOR DETERMINING THE COMPLETENESS OF INACTIVATION



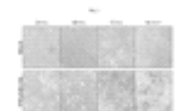
EP 3717511 A1
2018-884352
[출] 2018.11.30
ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME



JP 2021-505549 A
2020-529448
[출] 2018.11.30
지카백신 및 면역원성 조성물 및 그 사용 방법




EP 3717638 A1
2018-883849
[출] 2018.11.30
METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND RELATED METHODS



2018

JP 2021-505134 A
2020-529606
[출] 2018.11.30
지카바이러스를 불활성화하는 방법 및 관련된 방법




KR 10-2020-00941 91 A
10-2020-7018825
[출] 2018.11.30
지카 백신 및 면역원성 조성물, 그리고 이를 이용하는 방법들



KR 10-2020-00908 93 A
10-2020-7018824
[출] 2018.11.30
지카 바이러스를 불활성화시키기 위한 방법, 및 관련 방법들

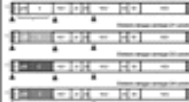


US 2021-0403879 A1
16/768550
[출] 2018.11.30
METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND RELATED METHODS

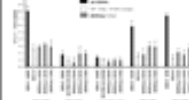


2019

US 11464815 B2
16/295611
[출] 2019.03.07
Dengue vaccine unit dose and administration thereof



JP 7050031 B2
2019-105307
[출] 2019.06.05
백신의 Deng기바이러스 키메라 및 조성물



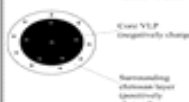
JP 6817370 B2
2019-105370
[출] 2019.06.05
약독생바이러스 조성물



EP 3840778 A1
2019-759874
[출] 2019.08.19
VLP FORMULATIONS



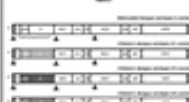
US 2021-0308249 A1
17/269148
[출] 2019.08.19
VLP FORMULATIONS



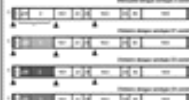
JP 2021-534074 A
2020-566290
[출] 2019.08.19
VLP 제제



EP 3620174 B1
2019-195692
[출] 2019.09.05
DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF




US 2020-0230230 A1
16/561953
[출] 2019.09.05
DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF




US 2022-0226401 A1
17/274016
[출] 2019.09.05
DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF

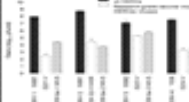
KR 10-2021-00719 79 A
10-2021-7009759
[출] 2019.09.05
 Deng기열 백신 단위 용량 및 이의 투여




JP 2021-536463 A
2021-512482
[출] 2019.09.05
 Deng기열 백신 단위 용량 및 그 투여




US 2020-0061151 A1
16/561755
[출] 2019.09.05
 Compositions and Methods for Dengue Virus Chimeric Constructs in Vaccines



EP 3846849 A1
2019-769699
[출] 2019.09.05
 DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF




US 2022-0332800 A1
17/295770
[출] 2019.09.20
 NOVEL ANTI-ZIKA VIRUS ANTIBODIES AND USES THEREOF




JP 2022-507836 A
2021-527996
[출] 2019.09.20
 신규의 항지카바이러스 항체 및 그 사용



EP 3883961 A1
2019-782842
[출] 2019.09.20
 NOVEL ANTI-ZIKA VIRUS ANTIBODIES AND USES THEREOF








US 11197923 B2
16/692488
[출] 2019.11.22
 Methods and compositions for live attenuated viruses



(2) Sanofi Pasteur



2010	2011	2012	2013	
<p>EP 2353609 A1 2010-305114 [출] 2010.02.04 Immunization compositions and methods 혼합백신</p>	<p>US 9169298 B2 13/281240 [출] 2011.10.25 Dengue serotype 1 a ttenuated strain</p>	<p>US 2013-0028934 A1 13/429542 [출] 2012.03.26 Stabilizer and Vaccine Composition Comprisi ng One or More Live A ttenuated Flaviviruses</p>	<p>US 2015-0265695 A1 14/416492 [출] 2013.07.24 VACCINE COMPOSITI ONS FOR PREVENTI ON AGAINST DENGU E VIRUS INFECTION</p>	<p>KR 10-2015-00365 93 A 10-2015-7003822 [출] 2013.07.24 덴기열 바이러스 감염 예방용 백신 조성물</p> 
	<p>US 8795688 B2 13/281255 [출] 2011.10.25 Dengue serotype 2 a ttenuated strain</p>		<p>US 2015-0196631 A1 14/416496 [출] 2013.07.24 VACCINE COMPOSITI ONS</p>	<p>KR 10-2015-00365 92 A 10-2015-7003821 [출] 2013.07.24 백신 조성물</p> 
			<p>EP 2877207 A1 2013-740025 [출] 2013.07.24 VACCINE COMPOSITI ONS FOR PREVENTI ON AGAINST DENGU E VIRUS INFECTION</p>	<p>KR 10-2020-00679 38 A 10-2020-7016038 [출] 2013.07.24 백신 조성물</p> 
			<p>JP 2015-524422 A 2015-523550 [출] 2013.07.24 백신 조성물</p>	<p>KR 10-2020-00679 38 A 10-2020-7016038 [출] 2013.07.24 백신 조성물</p> 
			<p>JP 2015-524421 A 2015-523548 [출] 2013.07.24 백신 조성물</p>	
			<p>EP 2877208 B1 2013-741748 [출] 2013.07.24 VACCINE COMPOSITI ONS FOR THE PREVE NTION OF DENGUE V IRUS INFECTION</p>	<p>EP 3932422 A1 2021-173406 [출] 2013.07.24 VACCINE COMPOSITI ONS FOR THE PREVE NTION OF DENGUE V IRUS INFECTION</p> 

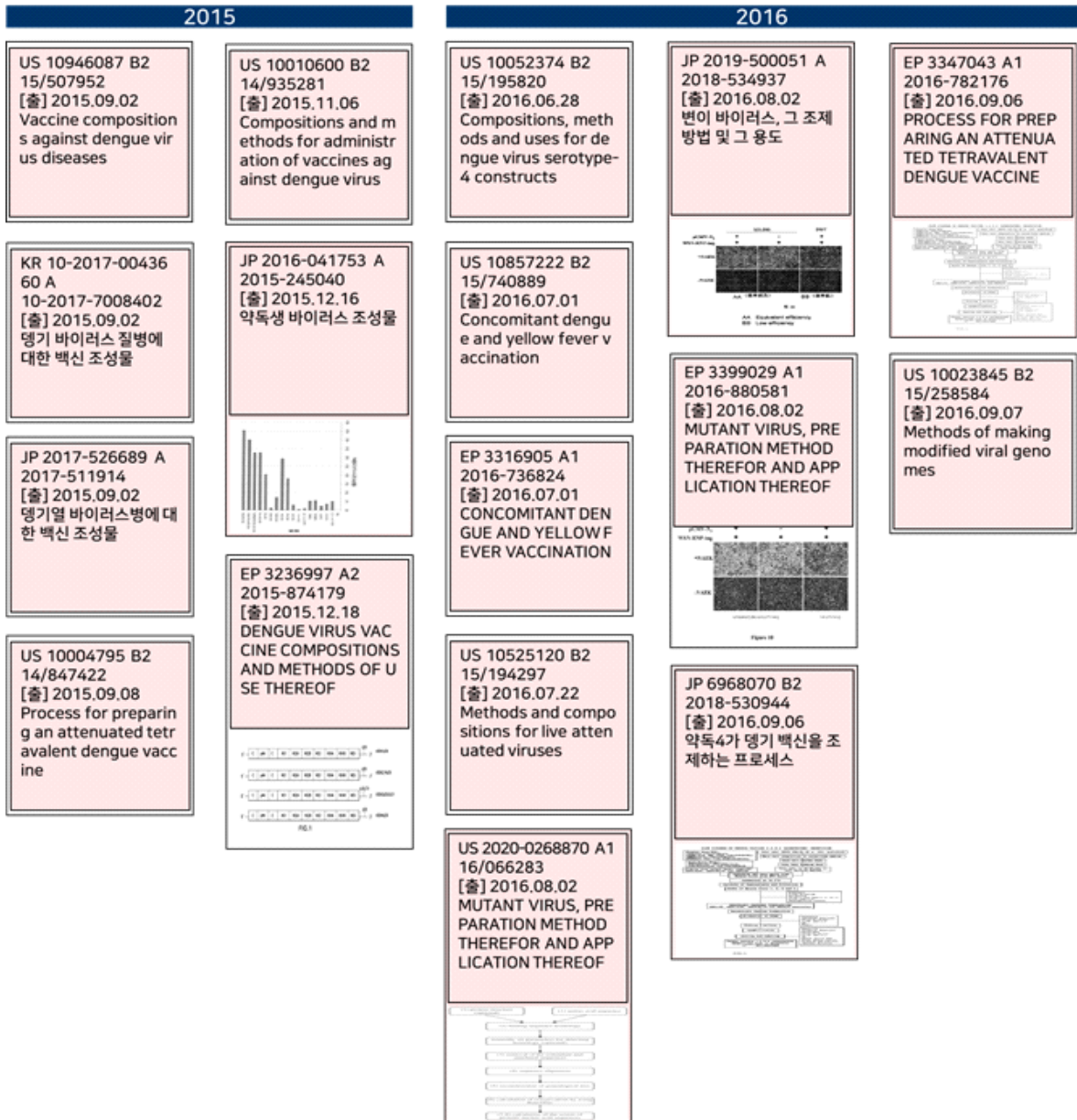
2014	2015	2016	2018	2019
US 2015-0031857 A1 14/450529 [출] 2014.08.04 DENGUE SEROTYPE 2 ATTENUATED STR AIN	US 10946087 B2 15/507952 [출] 2015.09.02 Vaccine composition s against dengue vir us diseases	US 10857222 B2 15/740889 [출] 2016.07.01 Concomitant dengue and yellow fever vacci nation	US 2019-0201517 A1 16/123319 [출] 2018.09.06 Vaccine Compositions 생백신 사백신 바이 러스유사입자	JP 6830118 B2 2019-071529 [출] 2019.04.03 백신 조성물 생백신 바이러스백터 사백신
	KR 10-2017-00436 60 A 10-2017-7008402 [출] 2015.09.02 덴기 바이러스 질병에 대한 백신 조성물	EP 3316905 A1 2016-736824 [출] 2016.07.01 CONCOMITANT DEN GUE AND YELLOW F EVER VACCINATION	US 2020-0289637 A1 16/652902 [출] 2018.10.05 Compositions for Bo oster Vaccination Ag ainst Dengue	
	EP 3188751 A1 2015-759746 [출] 2015.09.02 VACCINE COMPOSITI ONS AGAINST DENGU E VIRUS DISEASES 혼합백신		JP 2020-536107 A 2020-519400 [출] 2018.10.05 덴그열에 대한 부스터 백신 접종을 위한 조성물	
	JP 2017-526689 A 2017-511914 [출] 2015.09.02 덴기열 바이러스병에 대 한 백신 조성물		EP 3691681 A1 2018-799824 [출] 2018.10.05 COMPOSITIONS FOR BOOSTER VACCINATI ON AGAINST DENGU	
			US 2021-0069315 A1 16/772131 [출] 2018.12.12 FLAVIVIRUS VACCINE	
			EP 3723796 A1 2018-829762 [출] 2018.12.12 FLAVIVIRUS VACCINE	

6. 백신 플랫폼별 기술흐름도

최근 5년간(2015년~2019년) 백신 플랫폼별 기술흐름도를 나타내었음

(1) 약독화 생백신

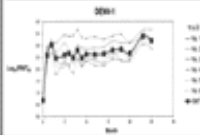
최근 5년간(2015년~2019년) 약독화 생백신 관련 특허출원은 84건인 것으로 나타남



2016

US 10086063 B2
15/274491
[출] 2016.09.23
Methods of making and using live attenuated viruses

KR 10-2373570 B1
10-2021-7020035
[출] 2016.11.25
덴기 바이러스 약독주를 벡크화한 생바이러스, 및 그것들을 항원으로 하는 덴기 백신



KR 10-2018-0041761 A
10-2018-7009271
[출] 2016.09.29
안정한 약독화된 재조합 덴기 생백신

EP 3382012 A1
2016-868705
[출] 2016.11.25
LIVE VIRUS HAVING A BANK OF DENGUE VIRUS ATTENUATED STRAINS, AND A DENGUE VACCINE CONTAINING SAME AS ANTIGENS

US 11123420 B2
15/763764
[출] 2016.09.29
Stable live attenuated recombinant dengue vaccine

US 10655110 B2
15/778368
[출] 2016.11.25
Multivalent dengue vaccine composition comprising a mixture of attenuated dengue viruses from different serotypes

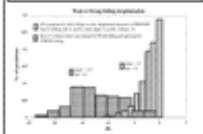
EP 3355916 A1
2016-850521
[출] 2016.09.29
STABLE LIVE ATTENUATED RECOMBINANT DENGUE VACCINE

JP 6910956 B2
2017-552751
[출] 2016.11.25
덴기바이러스약독주를 벡크화한 생바이러스 및 이들을 항원으로 하는 덴기 백신

US 11111481 B2
15/764691
[출] 2016.09.29
Attenuated virus mutated at sites of evolutionarily conserved RNA structure

KR 10-2297300 B1
10-2018-7017891
[출] 2016.11.25
덴기 바이러스 약독주를 벡크화한 생바이러스, 및 그것들을 항원으로 하는 덴기 백신

EP 3355899 A1
2016-850516
[출] 2016.09.29
ATTENUATED VIRUS MUTATED AT SITES OF EVOLUTIONARILY CONSERVED RNA STRUCTURE

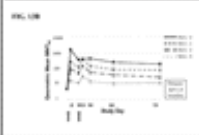


2017

US 2019-0194260 A1
16/083652
[출] 2017.03.11
LIVE ATTENUATED ZIKA VIRUS VACCINE



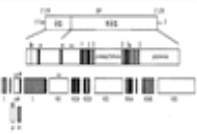
EP 3442571 A1
2017-721858
[출] 2017.04.13
COMPOSITIONS AND METHODS OF VACCINATION AGAINST DENGUE VIRUS IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS



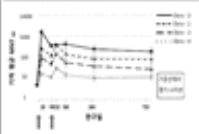
US 11007261 B2
16/093385
[출] 2017.04.13
Compositions and methods of vaccination against dengue virus in children and young adults

US 2019-0125855 A1
16/093262
[출] 2017.04.13
RAPID METHOD OF GENERATING LIVE ATTENUATED VACCINES

KR 10-2018-0127397 A
10-2018-7029244
[출] 2017.03.11
생약독화된 지카 바이러스 백신



KR 10-2018-0137514 A
10-2018-7032733
[출] 2017.04.13
어린이 및 젊은 성인에서 덴기 바이러스에 대한 백신접종 조성물 및 방법

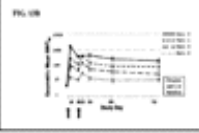


US 10449231 B2
15/492981
[출] 2017.04.20
Compositions and methods for dengue virus chimeric constructs in vaccines

JP 2019-511221 A
2018-547931
[출] 2017.03.11
약독화된 생 지카 바이러스 백신

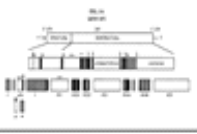


JP 2019-511533 A
2018-553428
[출] 2017.04.13
소아 및 청년 성인의 덴기 바이러스에 대한 백신의 조성물 및 방법



US 10124054 B2
15/494945
[출] 2017.04.24
Vaccine combination against multiple dengue virus serotypes and preparation and application thereof

EP 3426292 A1
2017-714066
[출] 2017.03.11
LIVE ATTENUATED ZIKA VIRUS VACCINE



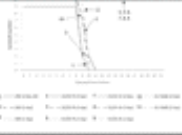
EP 3443077 A1
2017-782757
[출] 2017.04.13
RAPID METHOD OF GENERATING LIVE ATTENUATED VACCINES



US 2018-0008691 A1
15/625914
[출] 2017.06.16
COMPOSITIONS AND METHODS FOR RAPID IMMUNIZATION AGAINST DENGUE VIRUS

2017

EP 3481849 A1
2017-740574
[출] 2017.07.06
CHIMERIC DENGUE/
ZIKA VIRUSES LIVE-
ATTENUATED ZIKA V
IRUS VACCINES



KR 10-2019-0034598 A
10-2019-7005623
[출] 2017.08.03
플라비바이러스를 개선
된 제제로 안정화시키는
조성물 및 방법



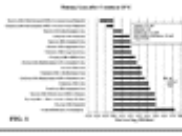
US 10500264 B2
15/650482
[출] 2017.07.14
Development of mut
ations useful for att
enuating dengue vir
uses and chimeric de
ngue viruses

US 10835597 B2
16/322791
[출] 2017.08.03
Compositions and met
hods for stabilizing fla
vivirus with improve
d formulations

US 11136354 B2
16/319363
[출] 2017.07.24
Protective anti-ZIKV
vaccine without indu
cing cross-reactions
with dengue

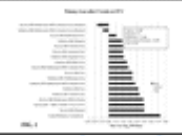
US 10837003 B2
15/710672
[출] 2017.09.20
Dengue tetravalent va
ccine containing a co
mmon 30 nucleotide d
eletion in the 3'-utr of
dengue types 1, 2, 3, a
nd 4, or antigenic chi
meric dengue viruses
1, 2, 3, and 4

JP 2019-524771 A
2019-505214
[출] 2017.08.03
제제 향상에 의해 플라
비바이러스를 안정화하
기 위한 조성물 및 방법



US 10383935 B2
15/799465
[출] 2017.10.31
Methods of making
and using live atten
uated viruses

EP 3493839 A1
2017-751959
[출] 2017.08.03
COMPOSITIONS AND
METHODS FOR STABIL
IZING FLAVIVIRUSES
WITH IMPROVED FOR
MULATIONS



US 2018-0228887 A1
15/844030
[출] 2017.12.15
COMPOSITIONS, MET
HODS OF ADMINISTRA
TION AND USES FOR T
RIVALENT DENGUE VI
RUS FORMULATIONS

2018

JP 2018-090618 A
2018-030539
[출] 2018.02.23
당기바이러스에 대한 면
역원성 조성물 및 백신
키트

US 10898565 B2
15/996275
[출] 2018.06.01
Compositions, meth
ods and uses for deng
ue virus serotype-4 co
nstructs

KR 10-2020-0088326 A
10-2020-7014037
[출] 2018.10.10
특히 생 약독화 재조합
플라비바이러스를 포함
하는 안정한 백신 조성
물 및 그의 제조 방법

KR 10-2020-0044721 A
10-2019-7030243
[출] 2018.03.14
백신

US 11173200 B2
16/616399
[출] 2018.06.01
Phenotypically wild-
type and genetically
attenuated viruses

JP 2020-537691 A
2020-542220
[출] 2018.10.10
약독성 재조합 플라비
바이러스 등으로 구성되는
안정된 백신 조성물 및
그 조제 방법



US 10456461 B2
16/025624
[출] 2018.07.02
Construction of West
Nile virus and dengue
virus chimeras for use
in a live virus vaccine t
o prevent disease cau
sed by West Nile virus



JP 2020-511532 A
2019-571782
[출] 2018.03.14
백신

US 11162080 B2
16/036348
[출] 2018.07.16
Attenuated viruses
useful for vaccines

US 2021-0187092 A1
16/756227
[출] 2018.10.10
STABLE VACCINE COM
POSITIONS COMPRISI
NG INTER ALIA LIVE AT
TENUATED RECOMBIN
ANT FLAVIVIRUS AND
PROCESS FOR PREPA
RATION THEREOF



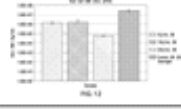
US 2019-0201517 A1
16/123319
[출] 2018.09.06
Vaccine Compositions



EP 3601543 A1
2018-774916
[출] 2018.03.28
ADDITION OF NUCLEA
SES DIRECTLY TO CEL
L CULTURE TO FACILIT
ATE DIGESTION AND C
LEARANCE OF HOST C
ELL NUCLEIC ACIDS

US 2020-0289637 A1
16/652902
[출] 2018.10.05
Compositions for Bo
oster Vaccination Ag
ainst Dengue

EP 3697897 A1
2018-867836
[출] 2018.10.10
STABLE VACCINE COM
POSITIONS COMPRISI
NG INTER ALIA LIVE AT
TENUATED RECOMBIN
ANT FLAVIVIRUS AND
PROCESS FOR PREPA
RATION THEREOF



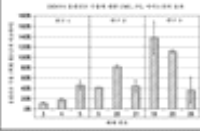
US 10201600 B2
15/985774
[출] 2018.05.22
Process for preparing
an attenuated tetraval
ent dengue vaccine



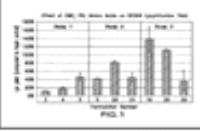
2018

US 10556929 B2
16/163162
[출] 2018.10.17
Cytotoxic T lymphocyte inducing immunogens for prevention treatment and diagnosis of dengue virus infection

KR 10-2020-0096272 A
10-2020-7019204
[출] 2018.12.03
덴기 바이러스 백신 조성물의 제제

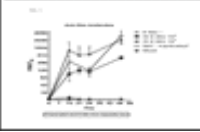


JP 7042341 B2
2020-530648
[출] 2018.12.03
덴기바이러스 백신 조성물의 제제



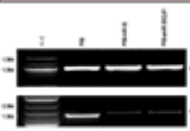
US 2021-0000939 A1
16/976220
[출] 2018.12.21
ATTENUATED FLAVI VIRUSES

EP 3762021 A1
2018-908620
[출] 2018.12.21
ATTENUATED FLAVI VIRUSES

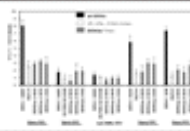


JP 6830118 B2
2019-071529
[출] 2019.04.03
백신 조성물

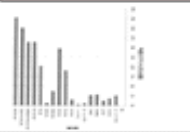
KR 10-2021-0005114 A
10-2020-7033446
[출] 2019.04.18
병원체에 대한 자가-약독 회원 예방 및 치료 백신



JP 7050031 B2
2019-105307
[출] 2019.06.05
백신의 덴기바이러스 키메라 및 조성물



JP 6817370 B2
2019-105370
[출] 2019.06.05
약독생바이러스 조성물



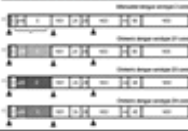
2019

EP 3846849 A1
2019-769699
[출] 2019.09.05
DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF

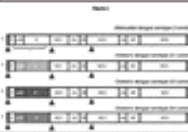


US 2022-0226401 A1
17/274016
[출] 2019.09.05
DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF

US 2020-0230230 A1
16/561953
[출] 2019.09.05
DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF



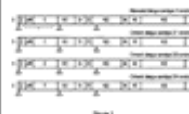
EP 3620174 B1
2019-195692
[출] 2019.09.05
DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF



KR 10-2021-0071979 A
10-2021-7009759
[출] 2019.09.05
덴기열 백신 단위 용량 및 이의 투여



JP 2021-536463 A
2021-512482
[출] 2019.09.05
덴기열 백신 단위 용량 및 그 투여




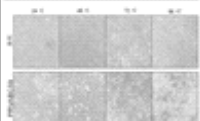
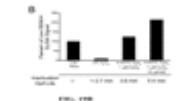
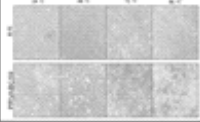
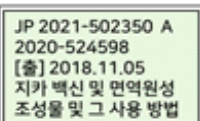
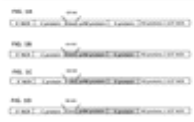
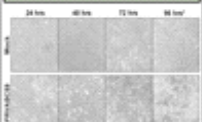
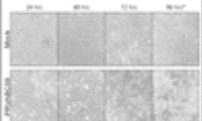

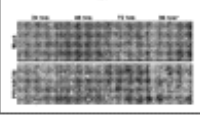
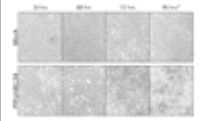


US 10869920 B2
16/596175
[출] 2019.10.08
Construction of West Nile virus and dengue virus chimeras for use in a live virus vaccine to prevent disease caused by West Nile virus

US 11318196 B2
16/684103
[출] 2019.11.14
Attenuated mutant dengue viruses comprising a mutation in the NS5 non-structural protein

US 11197923 B2
16/692488
[출] 2019.11.22
Methods and compositions for live attenuated viruses

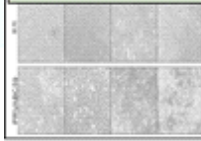
(2) 불활화 사백신

● 최근 5년간(2015년~2019년) 불활화 사백신 관련 특허출원은 37건인 것으로 나타남

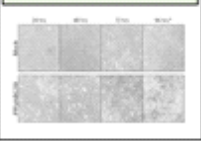
2015	2016	2017	2018	
<p>JP 2016-063805 A 2015-032850 [출] 2015.02.23 에볼라바이러스, HIV, IFV 등의 각종 다양한 바이러스(이하, 바이러스로 약칭)를 비활성화하는 데 바이러스의 표피가 대전하는 양전자(+이온)와 제올라이트 및 이온 교환 수지가 대전하는 음전자(-이온)를 교환하고 치환을 함으로써 바이러스를 비활성화하는 방법</p> 	<p>US 2016-0120972 A1 14/992354 [출] 2016.01.11 INACTIVATED DENGUE VIRUS VACCINE WITH ALUMINIUM-FREE ADJUVANT</p>	<p>US 11141475 B2 16/300540 [출] 2017.05.10 Inactivating pathogens and producing highly immunogenic inactivated vaccines using a dual oxidation process</p>	<p>US 2019-0201517 A1 16/123319 [출] 2018.09.06 Vaccine Compositions</p>	<p>KR 10-2020-0117981 A 10-2020-7015981 [출] 2018.11.05 지카 백신 및 면역원성 조성물, 그리고 이를 이용하는 방법들</p> 
<p>US 10086061 B2 15/550433 [출] 2016.03.10 Combination purified inactivated vaccine for flaviviruses</p>	<p>US 10105434 B2 15/224881 [출] 2016.08.01 Immune enhancing recombinant dengue protein</p>	<p>EP 3454894 B1 2017-725054 [출] 2017.05.10 INACTIVATING PATHOGENS AND PRODUCING HIGHLY IMMUNOGENIC INACTIVATED VACCINES USING A DUAL OXIDATION PROCESS</p> 	<p>US 10716843 B2 16/137937 [출] 2018.09.21 Immune enhancing recombinant dengue protein</p>	<p>KR 10-2020-0085302 A 10-2020-7015983 [출] 2018.11.05 지카 백신 및 면역원성 조성물 및 이의 사용 방법</p> 
<p>US 2015-0291936 A1 14/642064 [출] 2015.03.09 PSORALEN-INACTIVATED DENGUE VIRUS VACCINE AND METHOD OF PREPARATION</p>	<p>US 10428313 B2 15/318334 [출] 2015.06.19 Chimeric West Nile/Dengue viruses and methods of use</p>	<p>US 11478541 B2 16/761340 [출] 2018.11.05 Method for inactivating Zika virus and for determining the completeness of inactivation</p>	<p>US 11478541 B2 16/761340 [출] 2018.11.05 Method for inactivating Zika virus and for determining the completeness of inactivation</p>	<p>KR 10-2020-0085302 A 10-2020-7015983 [출] 2018.11.05 지카 백신 및 면역원성 조성물 및 이의 사용 방법</p> 
<p>US 3158061 B1 2015-734770 [출] 2015.06.19 CHIMERIC WEST NILE/DENGUE VIRUSES AND METHODS OF USE</p> 	<p>US 2021-0177958 A1 16/761329 [출] 2018.11.05 ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME</p> 	<p>US 2020-0360505 A1 16/761368 [출] 2018.11.05 Zika Vaccines and Immunogenic Compositions, and Methods of Using the Same</p> 	<p>US 2020-0360505 A1 16/761368 [출] 2018.11.05 Zika Vaccines and Immunogenic Compositions, and Methods of Using the Same</p> 	<p>JP 2021-502350 A 2020-524598 [출] 2018.11.05 지카 백신 및 면역원성 조성물 및 그 사용 방법</p> 
<p>JP 6104988 B2 2015-125077 [출] 2015.06.22 알루미늄 불함유 보조제를 첨가한 비활화 Dengue 바이러스 백신</p>	<p>EP 3703739 A2 2018-807501 [출] 2018.11.05 ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME</p> 	<p>EP 3703739 A2 2018-807501 [출] 2018.11.05 ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME</p> 	<p>EP 3703739 A2 2018-807501 [출] 2018.11.05 ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME</p> 	

2018

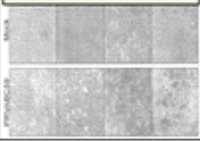
KR 10-2020-0083571 A
10-2020-7015982
[출] 2018.11.05
지카 바이러스를 비활성
화시키기 위한, 그리고
비활성화의 완결도를 결
정하기 위한 방법



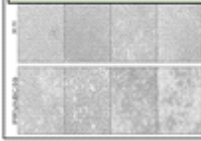
EP 3703740 A2
2018-815389
[출] 2018.11.05
METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND FOR DETERMINING THE COMPLETENESS OF INACTIVATION



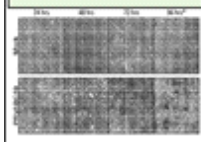
US 2021-0403879 A1
16/768550
[출] 2018.11.30
METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND RELATED METHODS



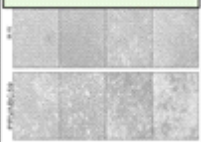
KR 10-2020-0094191 A
10-2020-7018825
[출] 2018.11.30
지카 백신 및 면역원성
조성물, 그리고 이를 이
용하는 방법들



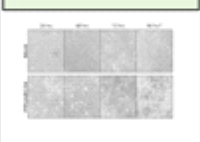
JP 2021-505648 A
2020-544571
[출] 2018.11.05
지카 백신 및 면역원성
조성물 및 그 사용 방법



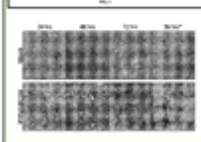
KR 10-2020-0090893 A
10-2020-7018824
[출] 2018.11.30
지카 바이러스를 비활성
화시키기 위한 방법, 및
관련 방법들



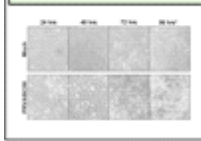
EP 3717511 A1
2018-884352
[출] 2018.11.30
ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME



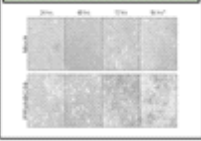
JP 2021-505549 A
2020-529448
[출] 2018.11.30
지카백신 및 면역원성
조성물 및 그 사용 방법



EP 3703741 A1
2018-815390
[출] 2018.11.05
ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME



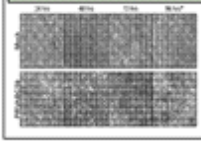
EP 3717638 A1
2018-883849
[출] 2018.11.30
METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND RELATED METHODS



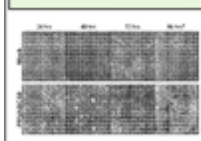
US 2021-0106669 A1
16/768499
[출] 2018.11.30
ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME



JP 2021-505134 A
2020-529606
[출] 2018.11.30
지카바이러스를 비활성
화하는 방법 및 관련된
방법



JP 2021-502075 A
2020-524599
[출] 2018.11.05
지카바이러스 비활성화
및 비활성화 완전성을
결정하기 위한 방법



2019

JP 6830118 B2
2019-071529
[출] 2019.04.03
백신 조성물

US 2021-0346483 A1
17/284529
[출] 2019.10.04
Combination Vaccine Composition Comprising Reduced Dose Inactivated Poliovirus And Method For Preparing The Same

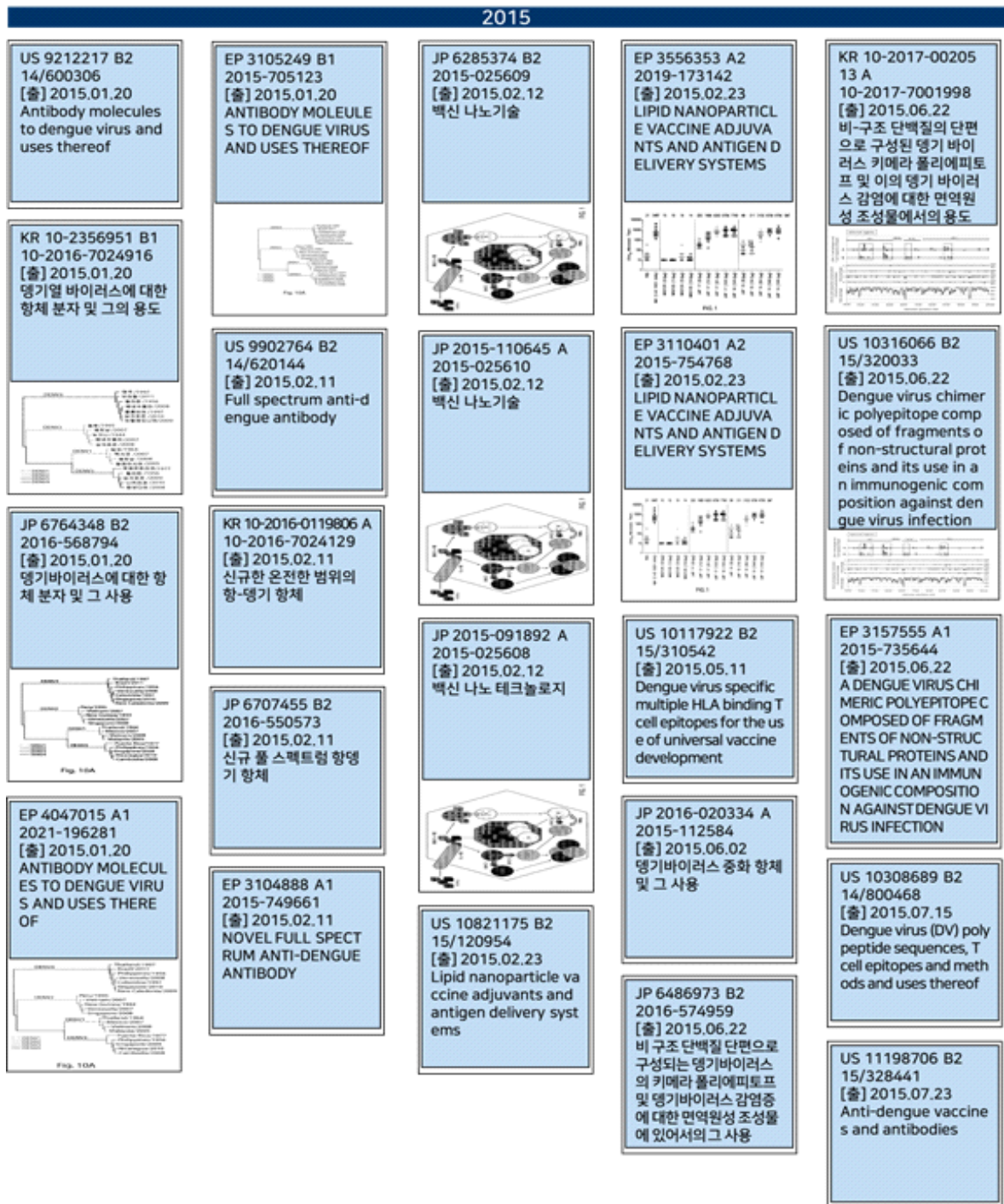
KR 10-2021-0091158 A
10-2021-7014281
[출] 2019.10.04
감소된 용량의 비활성화
된 폴리오바이러스를 포
함하는 조합 백신 조성
물 및 그의 제조 방법

JP 2022-502469 A
2021-520140
[출] 2019.10.04
감소 용량의 비활화 폴
리오바이러스를 포함하
는 혼합 백신 조성물 및
그것을 조제하기 위한
방법

EP 3863665 A1
2019-802302
[출] 2019.10.04
COMBINATION VACCINE COMPOSITION COMPRISING REDUCED DOSE INACTIVATED POLIOVIRUS AND METHOD FOR PREPARING THE SAME

(3) 재조합단백질 백신

● 최근 5년간(2015년~2019년) 재조합단백질 백신 관련 특허출원은 169건인 것으로 나타남

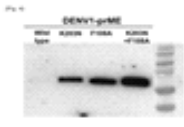


2015

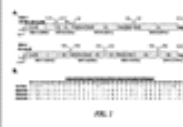
EP 3172229 A1
2015-781974
[출] 2015.07.23
ANTI-DENGUE VACCINES AND ANTIBODIES



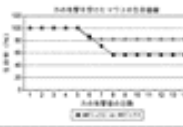
EP 3191589 A1
2015-840429
[출] 2015.09.10
FLAVIVIRUS VIRUS LIKE PARTICLE



JP 6671364 B2
2017-523804
[출] 2015.11.02
백신 및 진단 개발을 위한 재조합 뎅기바이러스에 대한 방법 및 조성물

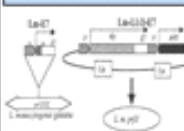


JP 6227018 B2
2016-000251
[출] 2016.01.04
캡타이드 서열 및 캡타이드 조성물



US 2016-0257753 A1
15/163332
[출] 2016.05.24
HUMAN CTLA-4 ANTIBODIES AND THEIR USES

US 2019-0381160 A1
15/576178
[출] 2016.05.26
PERSONALIZED DELIVERY VECTOR-BASED IMMUNOTHERAPY AND USES THEREOF



JP 2017-529096 A
2017-524124
[출] 2015.07.23
항뎅그열 백신 및 항체



US 9365639 B2
14/921701
[출] 2015.10.23
Antibody molecules to dengue virus and uses thereof

US 2016-0243214 A1
14/923134
[출] 2015.10.26
SUBGENOMIC REPLICONS OF THE FLAVIVIRUS DENGUE

EP 3212672 A1
2015-854399
[출] 2015.11.02
METHODS AND COMPOSITIONS FOR RECOMBINANT DENGUE VIRUSES FOR VACCINE AND DIAGNOSTIC DEVELOPMENT

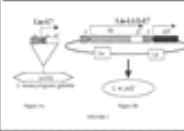


US 10316078 B2
15/558937
[출] 2016.03.17
Serotype cross-reactive, dengue neutralizing antibody and uses thereof

JP 6957355 B2
2017-549051
[출] 2016.03.17
혈청형 교차 반응성 뎅그열 중화항체 및 그 사용

US 2018-0185467 A1
15/739428
[출] 2016.06.21
COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING VIRAL INFECTION

EP 3302574 A1
2016-800704
[출] 2016.05.26
PERSONALIZED DELIVERY VECTOR-BASED IMMUNOTHERAPY AND USES THEREOF



JP 6983653 B2
2017-511582
[출] 2015.08.21
백신

EP 3685852 A1
2019-215426
[출] 2015.08.21
VACCINE

EP 3188755 B1
2015-775490
[출] 2015.08.21
VACCINE

US 10137187 B2
14/861425
[출] 2015.09.22
Recombinant subunit dengue virus vaccine

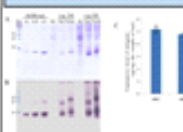
US 2016-0175419 A1
14/927321
[출] 2015.10.29
POLYMER PARTICLES AND USES THEREOF

US 10398768 B2
15/523899
[출] 2015.11.02
Methods and compositions for recombinant dengue viruses for vaccine and diagnostic development

KR 10-2017-0075775 A
10-2017-7014337
[출] 2015.11.02
백신 및 진단제 개발을 위한 재조합 뎅기바이러스에 대한 방법 및 조성물



KR 10-1783677 B1
10-2015-0155425
[출] 2015.11.06
식물 바이러스 발현 시스템을 이용한 재조합 뎅기 바이러스 백신을 대량 생산하는 방법



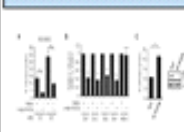
US 9446115 B2
14/955691
[출] 2015.12.01
Methods of stimulating immunity employing dengue viral antigens

US 10449243 B2
15/536319
[출] 2015.12.18
Dengue virus vaccine compositions and methods of use thereof

EP 3271390 A1
2016-765356
[출] 2016.03.17
A SEROTYPE CROSS-REACTIVE, DENGUE NEUTRALIZING ANTIBODY AND USES THEREOF

US 10155806 B2
15/155620
[출] 2016.05.16
Antibody molecules to dengue virus and uses thereof

US 2018-0185467 A1
15/739428
[출] 2016.06.21
COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING VIRAL INFECTION



EP 3310382 A1
2016-815135
[출] 2016.06.21
COMPOSITIONS AND METHODS FOR MODULATING VIRAL INFECTION

2016

US 10105434 B2
15/224881
[출] 2016.08.01
Immune enhancing r
ecombinant dengue p
rotein

EP 3331559 A1
2016-833671
[출] 2016.08.01
IMMUNE ENHANCIN
G RECOMBINANT DE
NGUE PROTEIN



US 10092637 B2
15/262268
[출] 2016.09.12
Dengue virus E-glycop
rotein polypeptides co
ntaining mutations th
at eliminate immunod
ominant cross-reactiv
e epitopes

US 10772948 B2
15/766304
[출] 2016.09.20
Methods and compo
sitions for dengue vi
rus vaccines and dia
gnostics

JP 2018-531256 A
2018-517808
[출] 2016.09.20
덴기바이러스 백신 및
진단을 위한 방법 및 조
성물



EP 3359652 A1
2016-854065
[출] 2016.09.20
METHODS AND COMP
OSITIONS FOR DENGU
E VIRUS VACCINES AN
D DIAGNOSTICS



US 9880167 B2
15/291199
[출] 2016.10.12
Anti-dengue virus a
ntibodies and uses t
hereof

US 10195265 B2
15/296658
[출] 2016.10.18
Transmission blocki
ng vaccines for mos
quito-borne Flavivir
uses

US 2017-0035871 A1
15/299859
[출] 2016.10.21
MALARIA VACCINE

US 2017-0143817 A1
15/357608
[출] 2016.11.21
DENGUE VIRUS VACCI
NE

JP 2017-081928 A
2016-228668
[출] 2016.11.25
내열성 백신 조성물 및
그것을 조제하는 방법

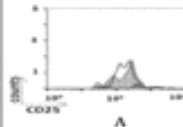
US 2017-0158742 A1
15/376917
[출] 2016.12.13
BIOTINYLATED PROTEIN

US 10286059 B2
15/378294
[출] 2016.12.14
Method for the prod
uction of recombina
nt virus, DNA constr
ucts, recombinant vi
rus and vaccine com
positions

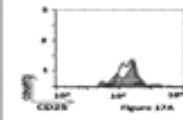
2017

US 11123404 B2
16/068133
[출] 2017.01.05
Methods for generat
ing immunotolerant
responses

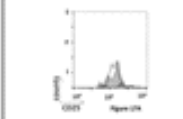
KR 10-2018-0104646 A
10-2018-702266 1
[출] 2017.01.05
면역관용 반응을 구축하
기 위한 조성물 및 방법



JP 7033066 B2
2018-535329
[출] 2017.01.05
면역 관용 용담을 생성
하는 조성물 및 방법



EP 3400074 B1
2017-735926
[출] 2017.01.05
COMPOSITIONS FOR
GENERATING IMMUN
OTOLERANT RESPO
NSES



US 11434259 B2
16/072357
[출] 2017.01.25
Modified Zika virus
NS1 protein with red
uced cross-reactive
immunogenicity

US 11285202 B2
15/416429
[출] 2017.01.26
Polymer-protein cor
e-shell particles as e
ffective vaccine deli
very vehicles and tre
atments methods us
ing the same

US 10772949 B2
16/064505
[출] 2017.02.13
Dengue virus glycop
rotein E DIII variants
and uses thereof

US 10322171 B2
15/437101
[출] 2017.02.20
Vaccine with reduce
d enhancement of vi
ral infection

US 10537633 B2
15/449665
[출] 2017.03.03
Antibodies to TIGIT

KR 10-2022-0024837 A
10-2022-7002189
[출] 2017.03.03
TIGIT에 대한 항체



KR 10-2355950 B1
10-2018-7028576
[출] 2017.03.03
TIGIT에 대한 항체



JP 7109382 B2
2018-566191
[출] 2017.03.03
TIGIT에 대한 항체



EP 3423089 A1
2017-760920
[출] 2017.03.03
ANTIBODIES TO TIGIT



US 2018-0015156 A1
15/453073
[출] 2017.03.08
POLYMER PARTICLES
AND USES THEREOF

US 2018-0265550 A1
15/464289
[출] 2017.03.20
THERAPIES, VACCINE
S, AND PREDICTIVE M
ETHODS FOR FLAVIVI
RUSES

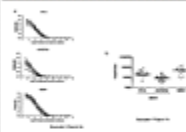
US RE47222 E1
15/469016
[출] 2017.03.24
Peptide sequences a
nd compositions

US 10144766 B2
15/471098
[출] 2017.03.28
Cytotoxic T Lymphoc
yte inducing immun
ogens for preventio
n treatment and dia
gnosis of dengue vir
us infection

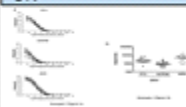
US 2017-0298119 A1
15/488153
[출] 2017.04.14
ANTIBODY MOLECUL
ES TO ZIKA VIRUS A
ND USES THEREOF

US 11111274 B2
16/308745
[출] 2017.06.09
Neutralising antibody
against dengue for us
e in a method of preve
nition and/or treatmen
t of zika infection

JP 2019-523647 A
2018-564238
[출] 2017.06.09
지카 감염의 예방 및/또
는 치료 방법에서의 사
용을 위한 덴그열에 대
한 중화 항체



EP 3468591 A1
2017-737013
[출] 2017.06.09
NEUTRALISING ANTI
BODY AGAINST DEN
GUE FOR USE IN A M
ETHOD OF PREVENTI
ON AND/OR TREATM
ENT OF ZIKA INFECTI
ON



US 11407818 B2
16/310964
[출] 2017.06.22
Antibodies that bind
to dengue virus sero
type 4 (DENV4) and
methods of making
and using the same

JP 6449384 B2
2017-130836
[출] 2017.07.04
항원 특이적 T세포 반응
을 유도하기 위한 면역
원인핵서로서의 용합 단
백질

US 11117954 B2
16/317533
[출] 2017.07.12
Antibodies specifical
ly binding to zika vir
us epitopes and use
s thereof

KR 10-2019-0027382 A
10-2019-7004192
[출] 2017.07.12
지카 바이러스 에피토프
에 특이적으로 결합하는
신규 항체 및 그의 용도

항체 ID	결합 친화도 (K _d)	결합 특이성
10-2019-7004192-1	1.2 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-2	1.5 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-3	1.8 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-4	2.1 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-5	2.4 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-6	2.7 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-7	3.0 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-8	3.3 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-9	3.6 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적
10-2019-7004192-10	3.9 × 10 ⁻⁸	지카 바이러스 에피토프에 특이적

JP 2019-533425 A
2019-501482
[출] 2017.07.12
지카 바이러스 에피토프
에 특이적으로 결합하는
신규 항체 및 그 사용

EP 3484915 A1
2017-742985
[출] 2017.07.12
NOVEL ANTIBODIES
SPECIFICALLY BINDI
NG TO ZIKA VIRUS E
PITOPES AND USES
THEREOF

EP 3484509 A1
2017-828593
[출] 2017.07.14
COMPOSITIONS AND
METHODS FOR FLAVI
VIRUS VACCINATION



US 10898566 B2
16/334099
[출] 2017.07.28
Zika virus vaccines

US 11230574 B2
16/324510
[출] 2017.08.04
Heterologous expres
sion cassette, DNA c
onstruct and vaccin
e composition to im
munize against flavi
virus and/or other p
athogens

EP 3498850 A1
2017-838234
[출] 2017.08.04
HETEROLOGOUS EX
PRESSION CASSETT
E, DNA CONSTRUCT
AND VACCINE COMP
OSITION FOR IMMUN
IZING AGAINST FLAV
IVIRUS AND/OR OTH
ER PATHOGENS



JP 6400810 B2
2017-166010
[출] 2017.08.30
항원 특이적 T세포 반응
을 유도하는 면역원인핵
서로서 사용하는 용합
단백질

US 2018-0092851 A1
15/694023
[출] 2017.09.01
Thermostable Vacci
ne Compositions an
d Methods of Prepar
ing Same

US 10537627 B2
15/709976
[출] 2017.09.20
Subunit vaccine deli
very platform for ro
bust humoral and ce
llular immune respo
nses

US 2019-0324040 A1
16/345943
[출] 2017.10.30
ZIKA VIRUS ANTIBODI
ES

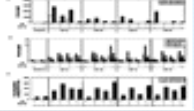


US 10918709 B2
16/345699
[출] 2017.10.30
Immune modulator
and vaccine composi
tion containing the s
ame

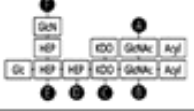
2017

US 10874733 B2
16/346401
[출] 2017.10.30
Composition for enhancing immunity comprising immune modulator and cationic liposome, and use of same

JP 6963019 B2
2019-545216
[출] 2017.10.30
면역 조절제 및 양이온성 리포솜을 포함하는 면역 증강용 조성물 및 그 용도



JP 6963018 B2
2019-545215
[출] 2017.10.30
면역 조절제 및 이것을 포함하는 백신 조성물



EP 3533464 A1
2017-865574
[출] 2017.10.30
IMMUNITY ENHANCING COMPOSITION INCLUDING IMMUNE RESPONSE REGULATOR AND CATIONIC LIPOSOME, AND USE OF SAME

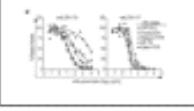


EP 3533463 A1
2017-863495
[출] 2017.10.30
IMMUNE RESPONSE REGULATORY SUBSTANCE AND VACCINE COMPOSITION CONTAINING SAME



US 11021533 B2
16/346709
[출] 2017.11.01
Human Zika virus antibodies and methods of use thereof

EP 3534953 A1
2017-866585
[출] 2017.11.01
HUMAN ZIKA VIRUS ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF



US 10400032 B2
15/818491
[출] 2017.11.20
Flavivirus neutralizing antibodies and methods of use thereof

US 2018-0246101 A1
15/833110
[출] 2017.12.06
ANTI-DENGUE VIRUS ANTIBODIES AND USES THEREOF

JP 2018-090592 A
2017-251019
[출] 2017.12.27
백신 나노기술



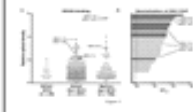
US 10519220 B2
15/868328
[출] 2018.01.11
Full spectrum anti-dengue antibody

JP 6605643 B2
2018-028780
[출] 2018.02.21
항당기바이러스 항체 및 그 사용

JP 6720234 B2
2018-032665
[출] 2018.02.27
코드되어 있는 병원체 항원의 발현을 증가시키기 위한, 히스톤 스템 루프와 폴리(A) 배열 또는 폴리아데닐화 신호를 포함하거나 또는 코딩하고 있는 핵산

US 11370830 B2
16/603341
[출] 2018.04.09
Neutralizing antibodies that bind to the zika virus domain III envelope region

EP 3606552 A1
2018-781514
[출] 2018.04.09
COMPOSITIONS AND METHODS RELATED TO HUMAN NEUTRALIZING ANTIBODIES TO ZIKA AND DENGUE E-1-VIRUS



US 2021-0379182 A1
16/612152
[출] 2018.05.01
BIVALENT DENGUE/HEPATITIS B VACCINES

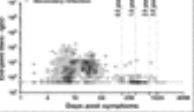


2018

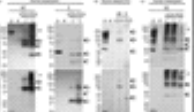
EP 3621645 A1
2018-798547
[출] 2018.05.01
BIVALENT DENGUE/HEPATITIS B VACCINES



US 2021-0181199 A1
16/611876
[출] 2018.05.08
METHODS AND COMPOSITIONS FOR THE DETECTION OF FLAVIVIRUS INFECTIONS



KR 10-2232659 B1
10-2018-0082238
[출] 2018.07.16
항원전달용 폴리펩타이드, 이를 포함하는 Fc-융합 단백질 및 이의 용도



US 10568956 B2
16/107119
[출] 2018.08.21
Dengue virus e-glycoprotein polypeptides containing mutations that eliminate immunodominant cross-reactive epitopes

US 11426457 B2
16/644123
[출] 2018.09.21
MHC class I associated peptides for prevention and treatment of zika virus

EP 3684405 A2
2018-779427
[출] 2018.09.21
MHC Class I Associated Peptides for Prevention and Treatment of Zika Virus



US 11344614 B2
16/147637
[출] 2018.09.29
Pharmaceutical compositions comprising dengue virus-specific multiple HLA-binding T cell epitopes

JP 2020-536107 A
2020-519400
[출] 2018.10.05
당그열에 대한 부스터 백신 접종을 위한 조성물

EP 3691681 A1
2018-799824
[출] 2018.10.05
COMPOSITIONS FOR BOOSTER VACCINATION AGAINST DENGUE

US 10556929 B2
16/163162
[출] 2018.10.17
Cytotoxic T lymphocyte inducing immunogens for prevention and diagnosis of dengue virus infection

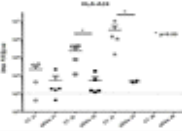
2018

US 11059883 B2
16/173678
[출] 2018.10.29
Antibody molecules to dengue virus and uses thereof

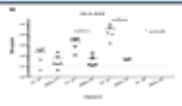
JP 6734902 B2
2018-202677
[출] 2018.10.29
플라비바이러스 중화 항체 및 그 사용 방법

US 11305003 B2
16/762849
[출] 2018.11.08
Zika virus chimeric polyepitope comprising non-structural proteins and its use in an immunogenic composition

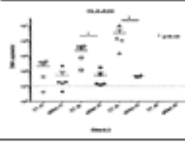
KR 10-2020-0090186 A
10-2020-7016579
[출] 2018.11.08
비-구조 단백질들을 포함하는 지카 바이러스 키메라 폴리에피토프 및 그의 면역원성 조성물로서의 용도



EP 3707154 A1
2018-811448
[출] 2018.11.08
A ZIKA VIRUS CHIMERIC POLYPEPTIDE COMPRISING NON-STRUCTURAL PROTEINS AND ITS USE IN AN IMMUNOGENIC COMPOSITION

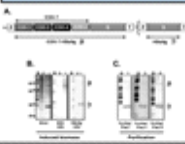


JP 2021-502115 A
2020-544127
[출] 2018.11.08
비구조 단백질을 포함하는 지카바이러스 키메라 폴리에피토프 및 면역원성 조성물에서의 그 사용



US 2021-0054055 A1
16/765509
[출] 2018.11.21
HIGHLY SPECIFIC ZIKA NEUTRALIZING HUMAN ANTIBODIES

US 10815280 B2
16/211564
[출] 2018.12.06
Tetravalent dengue vaccine

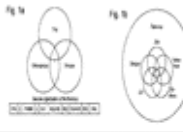


US 2019-0119384 A1
16/232463
[출] 2018.12.26
HUMAN CTLA-4 ANTIBODIES AND THEIR USES

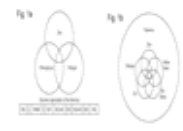
US 2021-0361760 A1
16/957931
[출] 2019.01.04
MHC CLASS I ASSOCIATED PEPTIDES FOR PREVENTION AND TREATMENT OF MULTIPLE FLAVI VIRUS



JP 2021-509400 A
2020-534924
[출] 2019.01.04
복수의 플라비바이러스 예방 및 치료를 목적으로 한 MHC 클래스 I 관련 펩타이드



EP 3735269 A1
2019-701899
[출] 2019.01.04
MHC CLASS I ASSOCIATED PEPTIDES FOR PREVENTION AND TREATMENT OF MULTIPLE FLAVI VIRUS



US 11034730 B2
16/360970
[출] 2019.03.21
Dengue virus chimeric polyepitope composed of fragments of non-structural proteins and its use in an immunogenic composition against dengue virus infection

2019

US 2019-0351041 A1
16/367374
[출] 2019.03.28
MALARIA VACCINE

US 2021-0093708 A1
16/982039
[출] 2019.03.29
VACCINE COMPOSITIONS

JP 2021-519762 A
2020-552289
[출] 2019.03.29
백신 조성물

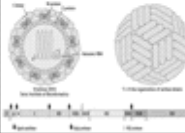
EP 3773705 A1
2019-718813
[출] 2019.03.29
VACCINE COMPOSITIONS

US 2021-0238262 A1
17/049800
[출] 2019.04.24
Potent Zika Virus-Specific and Cross-Neutralizing Monoclonal Antibodies to Zika and Dengue Viruses Following Zikv Infection or Vaccination

US 11249082 B2
16/441388
[출] 2019.06.14
Zika virus assay systems

US 2019-0380968 A1
16/448647
[출] 2019.06.21
Thermostable Vaccine Compositions and Methods of Preparing Same

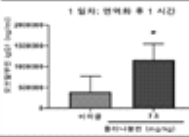
US 2022-0001001 A1
17/260032
[출] 2019.07.12
BROADLY REACTIVE IMMUNOGENS OF DENGUE VIRUS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE THEREOF



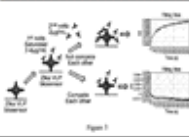
US 10899825 B2
16/514439
[출] 2019.07.17
Flavivirus neutralizing antibodies and methods of use thereof

US 2020-0237892 A1
16/537447
[출] 2019.08.09
FLAVIVIRUS PEPTIDE SEQUENCES, EPITOPES, AND METHODS AND USES THEREOF

KR 10-2021-0047309 A
10-2021-7006506
[출] 2019.08.16
면역 반응을 자극하기
위한 방법 및 조성물



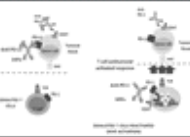
JP 2022-507836 A
2021-527996
[출] 2019.09.20
신규의 할지카바이러스
항체 및 그 사용



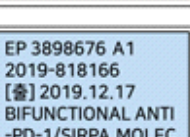
KR 10-2243295 B1
10-2019-0146765
[출] 2019.11.15
지카바이러스의 외피 단
백질을 포함하는 재조합
백신 조성물



US 2022-0056135 A1
17/414971
[출] 2019.12.17
BIFUNCTIONAL ANTI
-PD-1/SIRPA MOLEC
ULE

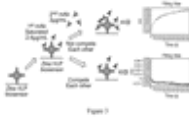


EP 3898677 A1
2019-818167
[출] 2019.12.17
BIFUNCTIONAL ANTI
-PD-1/IL-7 MOLEC
ULE



US 2020-0054559 A1
16/544464
[출] 2019.08.19
VACCINE NANOTECH
NOLOGY

EP 3883961 A1
2019-782842
[출] 2019.09.20
NOVEL ANTI-ZIKA VI
RUS ANTIBODIES AN
D USES THEREOF



US 10918706 B2
16/696190
[출] 2019.11.26
Subunit vaccine deli
very platform for ro
bust humoral and ce
llular immune respo
nses

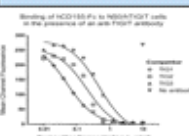
KR 10-2021-0108978 A
10-2021-7022838
[출] 2019.12.17
이작용성 항-PD-1/IL-7
분자

EP 3898676 A1
2019-818166
[출] 2019.12.17
BIFUNCTIONAL ANTI
-PD-1/SIRPA MOLEC
ULE

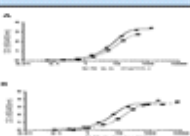
KR 10-2365464 B1
10-2019-0174075
[출] 2019.12.24
지카바이러스 재조합 서
브유닛 백신의 개발 및
이의 제조방법

US 2020-0230224 A1
16/555912
[출] 2019.08.29
METHODS AND COM
POSITIONS FOR REC
OMBINANT DENGUE V
IRUSES FOR VACCINE
AND DIAGNOSTIC DEV
ELOPMENT

US 2020-0297844 A1
16/703770
[출] 2019.12.04
Antibodies to TIGIT



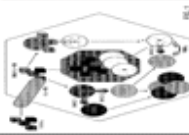
KR 10-2021-0107062 A
10-2021-7022853
[출] 2019.12.17
이작용성 항-PD-1/SIR
Pa 분자



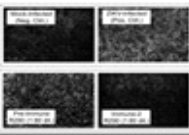
US 11421018 B2
16/727561
[출] 2019.12.26
Full spectrum anti-d
engue antibody

US 2022-0332800 A1
17/295770
[출] 2019.09.20
NOVEL ANTI-ZIKA VI
RUS ANTIBODIES AN
D USES THEREOF

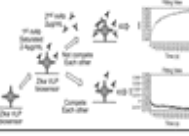
JP 7029128 B2
2019-172918
[출] 2019.09.24
백신 나노기술



US 2022-0054617 A1
17/312534
[출] 2019.12.12
SUBUNIT VACCINE C
ONSTRUCTS FOR FL
AVIVIRUSES



JP 2022-514702 A
2021-536209
[출] 2019.12.17
2기능성 항PD-1/IL-7 분
자

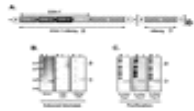

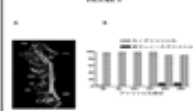

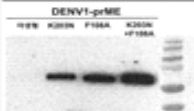
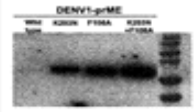


US 11111276 B2
16/597850
[출] 2019.10.10
Epitope-substituted
vaccine for use in im
proving safety and i
mmunogenicity agai
nst dengue viruses

JP 2022-514698 A
2021-536199
[출] 2019.12.17
2기능성 항PD-1/SIRP
A 분자

(4) 바이러스 유사 입자 백신

최근 5년간(2015년~2019년) 바이러스 유사 입자 백신 관련 특허출원은 28건인 것으로 나타남

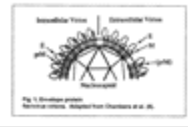
2015	2016	2017	2018
<p>US 10189877 B2 15/506379 [출] 2015.08.21 Tetravalent dengue vaccine</p> 	<p>US 10350285 B2 15/573337 [출] 2016.05.11 Dengue vaccines</p>	<p>KR 10-2021-00110 83 A 10-2021-7002423 [출] 2016.09.12 다가 VLP 접합체</p>	<p>JP 2018-064556 A 2017-202679 [출] 2017.10.19 바이러스성 입자 조성물</p>
<p>US 10098943 B2 14/850399 [출] 2015.09.10 Flavivirus virus like p article</p>	<p>US 9920347 B2 15/164968 [출] 2016.05.26 Methods for producing virus particles with simplified glycosylation of surface proteins</p>	<p>KR 10-2020-00383 39 A 10-2020-7009890 [출] 2016.09.12 다가 VLP 접합체</p>	<p>KR 10-2020-0027956 A 10-2020-7002367 [출] 2018.06.21 키메라 바이러스-유사 입자 및 면역 반응의 항원-특이적 재지향자의 의의 용도</p> 
<p>US 10098943 B2 14/850399 [출] 2015.09.10 Flavivirus virus like p article</p>	<p>US 10799575 B2 15/738240 [출] 2016.06.23 Flavivirus and alpha virus virus-like particles (VLPs)</p>	<p>JP 6773513 B2 2016-200454 [출] 2016.10.11 표면 단백질이 단순화한 글리코실화에 의한 바이러스 입자의 생산 방법</p> 	<p>JP 2020-524710 A 2020-520192 [출] 2018.06.21 면역 응답의 항원 특이적 리다이렉터로서의 키메라 바이러스형 입자 및 그 사용</p> 
<p>KR 10-2017-00555 13 A 10-2017-7009567 [출] 2015.09.10 플라비바이러스 바이러스 유사 입자</p> 	<p>KR 10-2018-00433 52 A 10-2018-7008464 [출] 2016.09.12 다가 VLP 접합체</p>		
<p>JP 6942309 B2 2017-513835 [출] 2015.09.10 플라비바이러스 바이러스성 입자</p> 			
<p>US 11345726 B2 14/962805 [출] 2015.12.08 Chikungunya virus (CHIKV) or Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV) virus-like particles comprising heterologous antigens inserted into the envelope protein</p>			

2018

EP 3641809 A2
2018-820136
[출] 2018.06.21
CHIMERIC VIRUS-LIKE PARTICLES AND USES THEREOF AS ANTIGEN-SPECIFIC DIRECTORS OF IMMUNE RESPONSES



US 2018-0340011 A1
16/056314
[출] 2018.08.06
Flavivirus Vaccine



US 2019-0201517 A1
16/123319
[출] 2018.09.06
Vaccine Compositions

US 10675343 B2
16/174253
[출] 2018.10.29
Vaccines and methods for creating a vaccine for inducing immunity to all dengue virus serotypes

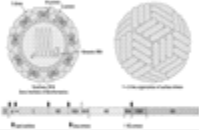
2019

US 2021-0324013 A1
17/262327
[출] 2019.05.28
MATURE VIRUS-LIKE PARTICLES OF FLAVI VIRUSES

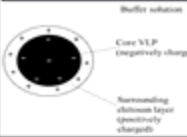
KR 10-2021-0027285 A
10-2020-7037440
[출] 2019.05.28
플라비바이러스의 성숙 바이러스-유사 입자

EP 3976768 A1
2019-732485
[출] 2019.05.28
MATURE VIRUS-LIKE PARTICLES OF FLAVI VIRUSES

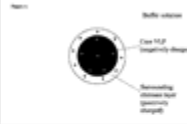
US 2022-0001001 A1
17/260032
[출] 2019.07.12
BROADLY REACTIVE IMMUNOGENS OF DENGUE VIRUS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE THEREOF



US 2021-0308249 A1
17/269148
[출] 2019.08.19
VLP FORMULATIONS



JP 2021-534074 A
2020-566290
[출] 2019.08.19
VLP 제제



EP 3840778 A1
2019-759874
[출] 2019.08.19
VLP FORMULATIONS

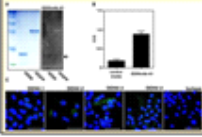

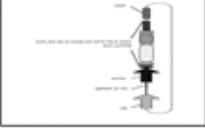
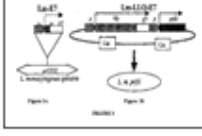


US 2022-0047691 A1
17/284614
[출] 2019.10.17
Multivalent Virus Like Particle Vaccines



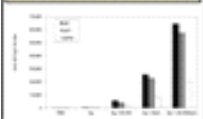
(5) 바이러스백터 백신

최근 5년간(2015년~2019년) 바이러스백터 백신 관련 특허출원은 46건인 것으로 나타남

2015	2016	2017
<p>US 10426827 B1 14/724409 [출] 2015.05.28 Dengue hemorrhagic fever virus vaccine</p>	<p>KR 10-1763745 B1 10-2016-0002465 [출] 2016.01.08 덴기 바이러스 4가지 혈청형의 외막 도메인 III에 대한 단일클론 항체 및 이의 용도</p> 	<p>US 10124053 B2 15/413347 [출] 2017.01.23 Vaccines and methods for creating a vaccine for inducing immunity to all dengue virus serotypes</p>
<p>US 10066241 B2 14/725943 [출] 2015.05.29 Compositions and methods of delivering treatments for latent viral infections</p>	<p>US 10487120 B2 15/549457 [출] 2016.01.27 Epitope-substituted vaccine for use in improving safety and immunogenicity against dengue viruses</p>	<p>JPWO2017-179726 A1 2018-512108 [출] 2017.04.14 중화 항체를 유도하거나 감염 증강 항체의 유도를 억제하는 덴기 백신 항원</p>
<p>EP 3149171 A1 2015-729008 [출] 2015.05.29 COMPOSITIONS AND METHODS OF DELIVERING TREATMENTS FOR LATENT VIRAL INFECTIONS</p> 	<p>US 10335478 B2 15/257430 [출] 2016.09.06 Avirulent, immunogenic flavivirus chimeras</p>	<p>US 11028133 B2 16/303588 [출] 2017.05.22 Modified flavivirus envelope sequences comprising unique glycosylation sites</p>
<p>US 2017-0136115 A1 15/321362 [출] 2015.06.29 TRANSGENIC PLANTS EXPRESSING A TETRAVALENT CHIMERIC DENGUE VIRUS ANTIGEN TO PRODUCE EFFECTIVE VACCINES DERIVED THEREFROM</p>	<p>US 10350285 B2 15/573337 [출] 2016.05.11 Dengue vaccines</p>	<p>JP 7121396 B2 2018-561062 [출] 2017.05.22 변형 플라비바이러스 엔벨로프 배열 및 그 사용</p> 
<p>EP 3161141 A1 2015-811403 [출] 2015.06.29 TRANSGENIC PLANTS EXPRESSING A TETRAVALENT CHIMERIC DENGUE VIRUS ANTIGEN TO PRODUCE EFFECTIVE VACCINES DERIVED THEREFROM</p>	<p>JP 2018-515588 A 2017-561358 [출] 2016.05.26 개별화 전달 벡터에 기초한 면역 요법과 그 사용</p> 	<p>EP 3458471 B1 2017-726515 [출] 2017.05.22 VARIANT FLAVIVIRUS ENVELOPE SEQUENCES AND USES THEREOF</p>
		<p>KR 10-2019-0008896 A 10-2018-7036317 [출] 2017.05.22 변이체 플라비바이러스 엔벨로프 서열 및 그 용도</p>

2017

KR 10-2086986 B1
10-2017-0079762
[출] 2017.06.23
면역반응 조절물질들을 포함하는 백신 조성물 및 그의 용도



US 11344615 B2
16/316005
[출] 2017.07.06
Nucleic acids encoding chimeric dengue/Zika viruses optimized for growth and stability in vero cells



US 10835596 B2
16/317739
[출] 2017.07.14
Compositions and methods for flavivirus vaccination

KR 10-2019-0039140 A
10-2019-7004311
[출] 2017.07.14
플라비바이러스 백신화를 위한 조성물 및 방법



JP 6797275 B2
2019-501629
[출] 2017.07.14
플라비바이러스 백신 접종을 위한 조성물 및 방법



US 2021-0290750 A1
16/334637
[출] 2017.10.10
VECTORS AND VACCINE CELLS FOR IMMUNITY AGAINST ZIKA VIRUS

US 11058759 B2
16/462383
[출] 2017.11.21
Vaccines against infectious diseases caused by positive stranded RNA viruses

EP 3545083 A1
2017-873411
[출] 2017.11.21
VACCINES AGAINST INFECTIOUS DISEASES CAUSED BY POSITIVE STRANDED RNA VIRUSES



KR 10-2019-0092468 A
10-2019-7018792
[출] 2017.11.21
양성 가닥 RNA 바이러스에 의해 유발되는 감염 질환에 대한 백신



JP 7117015 B2
2019-528043
[출] 2017.11.21
양성 가닥 RNA 바이러스에 의해 야기되는 감염 질환에 대한 백신



2018

US 2019-0010518 A1
15/877996
[출] 2018.01.23
Compositions and Methods of Delivering Treatments for Late nt Viral Infections



US 11401307 B2
16/615788
[출] 2018.05.22
Glycosylated analogues of Flavivirus E proteins and their use in diagnostic methods



EP 3630796 A1
2018-725547
[출] 2018.05.22
DIAGNOSTIC TESTS

US 10501529 B2
16/037502
[출] 2018.07.17
Zika virus vaccine composition and application thereof

US 2019-0185882 A1
16/046083
[출] 2018.07.26
Compositions and Methods of Delivering Treatments for Late nt Viral Infections

US 10870682 B2
16/105346
[출] 2018.08.20
Methods and compositions for dengue virus vaccines

US 10724007 B2
16/173217
[출] 2018.10.29
Development of dengue virus vaccine components

US 2019-0192649 A1
16/199831
[출] 2018.11.26
FLAVIVIRUS VACCINES

US 2021-0069315 A1
16/772131
[출] 2018.12.12
FLAVIVIRUS VACCINE

EP 3723796 A1
2018-829762
[출] 2018.12.12
FLAVIVIRUS VACCINE

2019

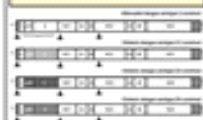
US 2021-0030860 A1
16/964007
[출] 2019.01.23
SELF-ANTIGEN SPECIFIC T-CELLS AS VACCINES FOR AUGMENTING ENGRAFTMENT AND STABILITY OF AUTOLOGOUS TRANSFER



EP 3743083 A2
2019-743772
[출] 2019.01.23
SELF-ANTIGEN SPECIFIC T-CELLS AS VACCINES FOR AUGMENTING ENGRAFTMENT AND STABILITY OF AUTOLOGOUS TRANSFER



US 11464815 B2
16/295611
[출] 2019.03.07
Dengue vaccine unit dose and administration thereof

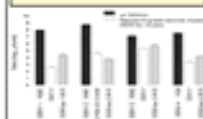


JP 6830118 B2
2019-071529
[출] 2019.04.03
백신 조성물

JP 2019-195328 A
2019-087452
[출] 2019.05.07
당기바이러스 백신을 위한 방법 및 조성물



US 2020-0061151 A1
16/561755
[출] 2019.09.05
Compositions and Methods for Dengue Virus Chimeric Constructs in Vaccines



(6) 핵산 백신

최근 5년간(2015년~2019년) 핵산 백신 관련 특허출원은 37건인 것으로 나타남

2015	2016		2017
<p>JP 6283005 B2 2015-169923 [출] 2015.08.31 수지상세포의 백신 처리용, 표적 특이적인 유전자 수송</p>	<p>US 9840721 B2 15/051907 [출] 2016.02.24 Recombinant retrovirus pseudotyped with E2 alphavirus glycoprotein</p>	<p>US 11331382 B2 16/060054 [출] 2016.12.23 Zika virus purification</p>	<p>US 10639365 B2 16/063007 [출] 2016.12.23 Zika virus vaccine</p>
	<p>US 11007260 B2 15/746286 [출] 2016.07.21 Infectious disease vaccines</p>	<p>US 10744194 B2 15/781825 [출] 2016.12.23 Zika virus purification</p>	<p>US 10166283 B2 15/465322 [출] 2017.03.21 Nucleic acid comprising or coding for a histone stem-loop and a poly(A) sequence or a polyadenylation signal for increasing the expression of an encoded pathogenic antigen</p>
	<p>EP 3324979 B1 2016-828537 [출] 2016.07.21 INFECTIOUS DISEASE VACCINES</p>	<p>US 10238731 B2 15/674591 [출] 2017.08.11 Chikagunya virus RNA A vaccines</p>	
		<p>JP 6949027 B2 2018-532747 [출] 2016.12.23 지카바이러스 백신</p>	<p>US 10124055 B2 15/674585 [출] 2017.08.11 Zika virus RNA vaccines</p>
	<p>EP 3364950 A1 2016-858404 [출] 2016.10.21 TROPICAL DISEASE VACCINES</p>	<p>KR 10-2018-0097558 A 10-2018-7017319 [출] 2016.12.23 지카 바이러스 백신</p>	
		<p>EP 3393508 A1 2016-826741 [출] 2016.12.23 ZIKA VIRUS PURIFICATION</p>	<p>EP 3393507 A1 2016-826740 [출] 2016.12.23 ZIKA VIRUS PURIFICATION</p>
			<p>US 10266847 B2 15/820741 [출] 2017.11.22 Methods of delivering a pseudotyped lentivirus</p>

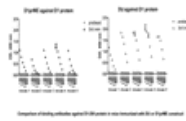
2018

US 10799577 B2
15/892330
[출] 2018.02.08
Nucleic acid comprising or coding for a histone stem-loop and a poly(A) sequence or a polyadenylation signal for increasing the expression of an encoded pathogenic antigen

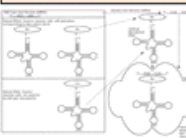
US 10682406 B2
15/892356
[출] 2018.02.08
Nucleic acid comprising or coding for a histone stem-loop and a poly(A) sequence or a polyadenylation signal for increasing the expression of an encoded pathogenic antigen

EP 3582790 A1
2018-754856
[출] 2018.02.16
HIGH POTENCY IMMUNOGENIC COMPOSITIONS

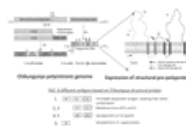
US 2018-0326037 A1
15/981962
[출] 2018.05.17
Novel Vaccines Against Multiple Subtypes Of Dengue Virus



US 11154607 B2
16/616402
[출] 2018.06.01
Genetically attenuated nucleic acid vaccine



US 2018-0344838 A1
16/009848
[출] 2018.06.15
DENV RNA VACCINES



US 10702597 B2
16/009880
[출] 2018.06.15
CHIKV RNA vaccines

US 10449244 B2
16/009811
[출] 2018.06.15
Zika RNA vaccines

US 10273269 B2
16/031951
[출] 2018.07.10
High potency immunogenic zika virus compositions

US 10675342 B2
16/136503
[출] 2018.09.20
Chikungunya virus RNA vaccines

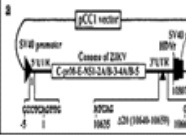
US 10517940 B2
16/136386
[출] 2018.09.20
Zika virus RNA vaccines

2019

US 10696984 B2
16/293151
[출] 2019.03.05
Packaging cell for making a pseudotyped lentivirus

US 2019-0211065 A1
16/362366
[출] 2019.03.22
HIGH POTENCY IMMUNOGENIC COMPOSITIONS

US 2021-0338794 A1
17/273258
[출] 2019.08.30
DNA PLASMID-LAUNCHED LIVE-ATTENUATED VACCINES FOR PLUS-SENSE SINGLE STRANDED RNA



EP 3846848 A1
2019-857888
[출] 2019.08.30
DNA PLASMID-LAUNCHED LIVE-ATTENUATED VACCINES FOR PLUS-SENSE SINGLE STRANDED RNA VIRUSES



US 11352430 B2
17/414967
[출] 2019.12.17
Humanized anti-human-PD-1 antibody and its use in cancer treatment

KR 10-2022-0032646 A
10-2022-7007041
[출] 2019.12.17
인간화된 항-인간-PD-1 항체

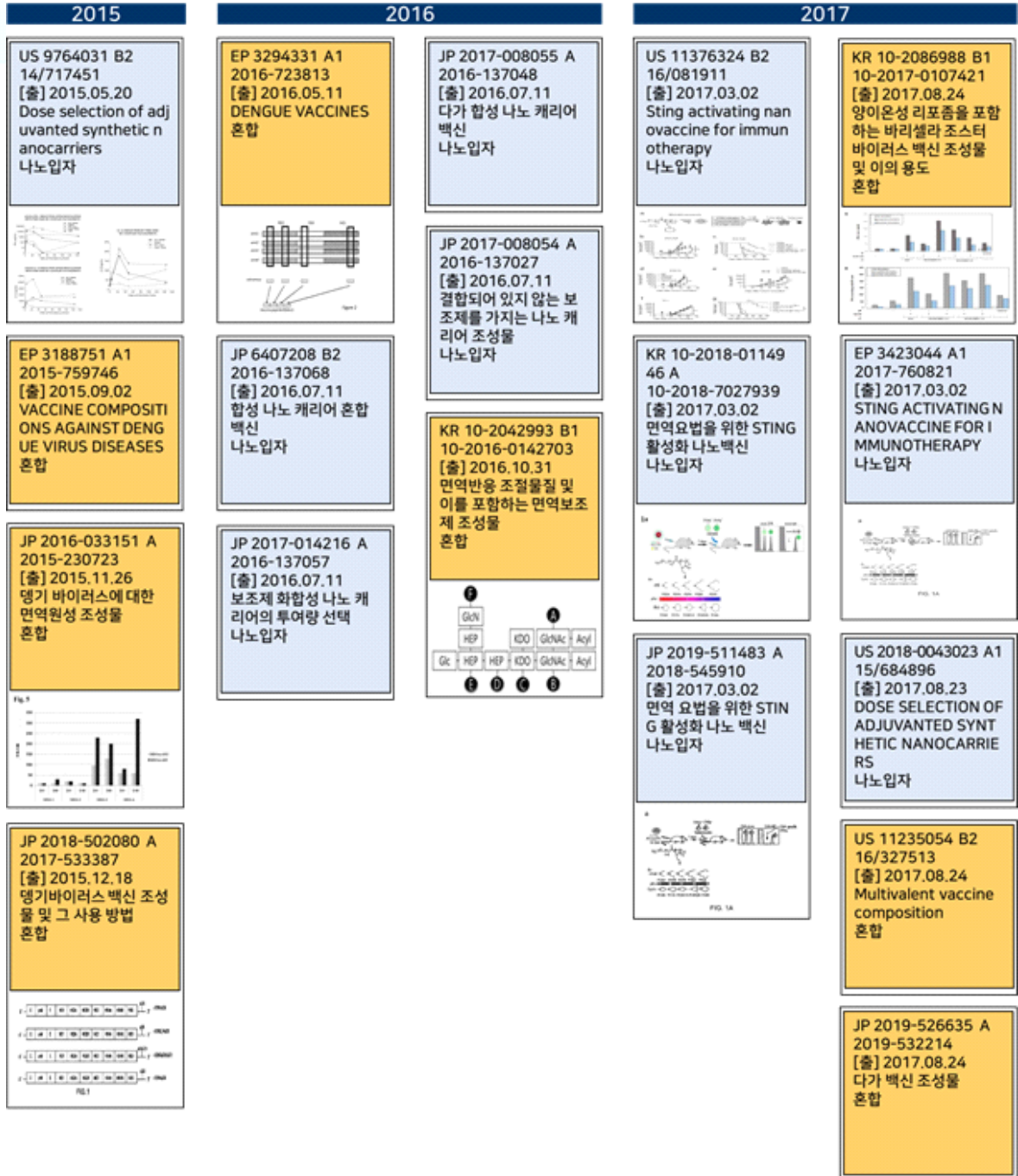
KR 10-2371173 B1
10-2021-7022357
[출] 2019.12.17
인간화된 항-인간-PD-1 항체

JP 7043685 B2
2021-536204
[출] 2019.12.17
인간화 항인간 PD-1 항체

EP 3883966 A1
2019-829506
[출] 2019.12.17
HUMANIZED ANTI-HUMAN-PD-1 ANTIBODY

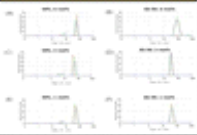
(7) 기타 백신

최근 5년간(2015년~2019년) 혼합백신, 나노입자 백신, 특소이드 백신 등으로 분류된 기타 백신 관련 특허출원은 36건인 것으로 나타남



2017

KR 10-2086987 B1
10-2017-0107420
[출] 2017.08.24
면역반응 조절물질 및 양이온성 리포솜을 포함하는 면역증강용 조성물 및 그의 용도
혼합



KR 10-2019-01423 11 A
10-2019-7008377
[출] 2017.08.24
다가 백신 조성물
혼합

EP 3503917 A1
2017-783992
[출] 2017.08.24
MULTIVALENT VACCINE COMPOSITION
혼합

JP 2018-052937 A
2017-197308
[출] 2017.10.11
결합하지 않은 보조제를 가지는 나노 캐리어 조성물
나노입자

JP 2018-052940 A
2017-199990
[출] 2017.10.16
다가 합성 나노 캐리어 백신
나노입자

JP 2018-065813 A
2017-214375
[출] 2017.11.07
보조제 화학성 나노 캐리어의 투여량 선택
나노입자

2018

US 2021-0275661 A1
16/494211
[출] 2018.03.14
Vaccine
혼합



EP 3595712 A1
2018-712538
[출] 2018.03.14
VACCINE
혼합



US 11179453 B2
16/631965
[출] 2018.07.13
Immunogenic composition having improved stability, enhanced immunogenicity and reduced reactogenicity and process for preparation thereof
독소이드

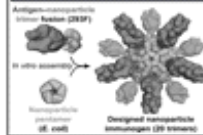
KR 10-2020-00424 70 A
10-2020-7004735
[출] 2018.07.13
개선된 안정성, 강화된 면역원성과 감소된 반응원성을 갖는 면역원성 조성물 및 그의 제조 방법
독소이드

JP 2020-527571 A
2020-502265
[출] 2018.07.13
항상된 안정성, 고도의 면역원성 및 감소한 반응원성을 가지는 면역원성 조성물 및 그 조제 프로세스
독소이드

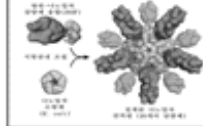
EP 3655024 A1
2018-768937
[출] 2018.07.13
AN IMMUNOGENIC COMPOSITION HAVING IMPROVED STABILITY, ENHANCED IMMUNOGENICITY AND REDUCED REACTOGENICITY AND PROCESS FOR PREPARATION THEREOF
독소이드

2019

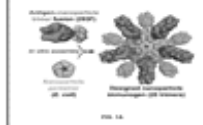
US 2020-0397886 A1
16/971278
[출] 2019.02.28
SELF-ASSEMBLING NANOSTRUCTURE VACCINES
나노입자



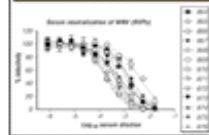
KR 10-2020-01382 34 A
10-2020-7027606
[출] 2019.02.28
자기 조립 나노구조 백신
나노입자



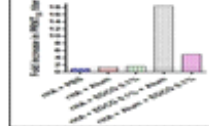
EP 3758747 A1
2019-714259
[출] 2019.02.28
SELF-ASSEMBLING NANOSTRUCTURE VACCINES
나노입자



US 2021-0115115 A1
17/041790
[출] 2019.03.26
HUMAN WEST NILE VIRUS ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREFOR
혼합



KR 10-2020-01143 10 A
10-2019-0035847
[출] 2019.03.28
녹차 유래 성분을 함유하는 바이러스 백신용 면역증강제 조성물
혼합



JP 2020-023492 A
2019-163782
[출] 2019.09.09
보조제 화학성 나노 캐리어 투여량 선택
나노입자



III.

심층분석

1. 핵심특허 정성분석
2. 핵심특허 O/S매트릭스 분석

1. 핵심특허 정성분석

(1) 핵심특허 리스트

🔴 Dengue열 백신 플랫폼과 관련하여 핵심특허 20건을 선정하여 심층분석을 실시함

번호	출원번호	공개일 (등록일)	발명의 명칭	출원인
1	US 17/274016	2022-07-21	DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF	Takeda Vaccines, Inc.
2	EP 2020-770940	2022-01-19	DENGUE VIRUS VACCINE	Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science Kagoshima University Nagasaki University
3	EP 2021-173406	2022-01-05	VACCINE COMPOSITIONS FOR THE PREVENTION OF DENGUE VIRUS INFECTION	Sanofi Pasteur
4	US 16/597850	2020-01-30	Epitope-substituted vaccine for use in improving safety and immunogenicity against dengue viruses	ACADEMIA SINICA
5	US 16/906134	2020-12-24	COMPOSITION OF SUBUNIT DENGUE VACCINE	National Cheng Kung University
6	EP 2015-775490	2017-07-12	VACCINE	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology
7	US 14/724409	2019-10-01	Dengue hemorrhagic fever virus vaccine	MicroVAX, LLC
8	US 15/573337	2018-07-12	Dengue vaccines	Oxford University Innovation Limited
9	US 15/494945	2018-05-17	Vaccine combination against multiple dengue virus serotypes and preparation and application thereof	NATIONAL TSING HUA UNIVERSITY
10	US 14/775069	2016-01-28	Vaccines against multiple subtypes of dengue virus	THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA INOVIO PHARMACEUTICALS, INC.

번호	출원번호	공개일 (등록일)	발명의 명칭	출원인
11	US 14/898515	2016-06-02	Dengue virus vaccine compositions and methods of use thereof	Merck Sharp & Dohme Corp.
12	US 13/896388	2017-12-19	Dengue tetravalent vaccine containing a common 30 nucleotide deletion in the 3'-UTR of dengue types 1,2,3, and 4, or antigenic chimeric dengue viruses 1,2,3, and 4	The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services
13	US 14/655227	2015-11-19	Dengue virus vaccine composition	CENTRO DE INGENIERIA GENEETICA Y BIOTEKNOLOGIA
14	US 13/692557	2013-04-11	Development of dengue virus vaccine components	The United States of America, as represented by the Secretary of the Department of Health & Human Services
15	US 13/993210	2013-12-19	Adenoviral vector-based dengue fever vaccine	GenVec, Inc.
16	US 12/787539	2010-12-02	Lipidated vaccine against dengue virus infection	National Health Research Institutes
17	US 16/105346	2019-07-25	Methods and compositions for dengue virus vaccines	The University of North Carolina at Chapel Hill
18	EP 2014-817079	2016-05-04	COMPOSITIONS FOR DENGUE VIRUS VACCINES AND THEIR USE	The University of North Carolina at Chapel Hill
19	US 15/778368	2018-11-29	Multivalent dengue vaccine composition comprising a mixture of attenuated dengue viruses from different serotypes	KM BIOLOGICS CO., LTD.
20	EP 2016-868705	2018-10-03	LIVE VIRUS HAVING A BANK OF DENGUE VIRUS ATTENUATED STRAINS, AND A DENGUE VACCINE CONTAINING SAME AS ANTIGENS	The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute

(2) 핵심특허 심층분석

P-1. DENGUE VACCINE UNIT DOSE AND ADMINISTRATION THEREOF			
문헌번호	US 2022-0226401 A1	공개/등록일	2022.07.21
출원번호	US 17/274016	출원일	2019.09.05
출원인	Takeda Vaccines, Inc.	발명자	Derek WALLACE Inge LEFEVRE
Current IPC(Main)	A61K-035/76	상태정보	심사중
패밀리특허	AU2019335006A1 AU2020331884A1 BR112021003962A2 CA3111332A1 CA3147807A1 CN112912106A CN114555113A CO2021003931A2 DK3620174T3 ECSP21023398A EP2018-192701 EP2018-192711 EP2018-192717 EP2018-192776 EP2018-192787 EP2018-192793 EP2018-192800 EP2018-192814 EP2019-154334 EP2019-161184 EP3620174B1 EP3846849A1 EP4013451A1 EP4082568A1 ES2908304T3 FI3620174T3 ID201907241 IDP00201907241 IDPID2019-07241 IL281177A IN202117015690 IN202217013406 JP2021-536463A JP2022-544613A KR10-2021-0071979A KR10-2022-0049023A PE20211545A1 PH12021550479A1 SG11202102104SA US11426461B2 US11464815B2 US2020-0230230A1 US2022-0226401A1 WOWO2020-051328A1 WOWO2020-051334A1 WOWO2021-034349A1		
요약	The invention relates to a unit dose of a dengue vaccine composition and methods and uses for preventing dengue disease and methods for stimulating an immune response to all four dengue virus serotypes in a subject or subject population. The unit dose of a dengue vaccine composition includes constructs of each dengue serotype, such as TDV-1, TDV-2, TDV-3 and TDV-4, at various concentrations in order to improve protection from dengue infection.		
대표청구항	1. A unit dose of a dengue vaccine composition comprising: a tetravalent virus composition including four live attenuated dengue virus serotypes wherein the unit dose is lyophilized and upon reconstitution with 0.5 mL of a pharmaceutically acceptable diluent comprises: (i) a dengue serotype 1, such as a chimeric dengue serotype 2/1 strain, in a concentration of at least 3.3 log 10 pfu/0.5 ml, (ii) a dengue serotype 2, such as a dengue serotype 2 strain, in a concentration of at least 2.7 log 10 pfu/0.5 ml, (iii) a dengue serotype 3, such as a chimeric dengue serotype 2/3 strain, in a concentration of at least 4.0 log 10 pfu/0.5 ml, and (IV) a dengue serotype 4, such as a chimeric dengue serotype 2/4 strain, in a concentration of at least 4.5 log 10 pfu/0.5 ml.		

도면1

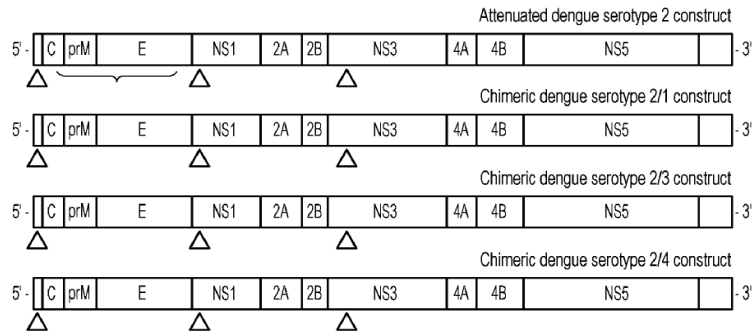


Figure 1

*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체

[목적]

- 뎅기-풍토병 및 뎅기 비-풍토병 집단, 광범위한 연령으로 특히 2개월 내지 60세의 대상체, 뎅기 바이러스에 대한 이전 노출 및 백신접종 이전에 상응하는 혈청반응양성 또는 혈청반응 음성 상태에 무관한 것으로 뎅기 바이러스의 모든 혈청에 대해서 안전하고 효과적인 백신 및 상응하는 접종 방법을 제공하기 위함

[해결수단]

■ 뎅기 바이러스 균주

- 뎅기 바이러스는 플라비비리다의 단일 가닥, 양성 센스 RNA 바이러스이며, 플라비 바이러스 계통은 5'내지 3'방향으로 포함됨

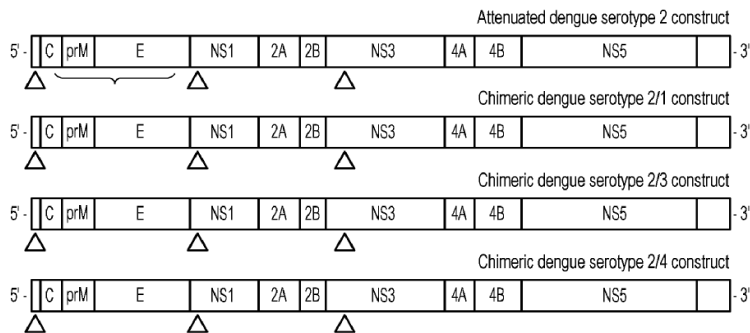


Figure 1

< TDV에 함유된 4개의 뎅기 균주의 유전자 구조 >

- 5'-비코딩 영역(5'-NCR),
- 캡시드 단백질 (C) 암호 영역,
- 프리-막 단백질(pre-membrane protein: prM) 암호 영역,
- 피막 단백질(E) 암호 영역,
- 비구조 단백질(NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5)을 인코딩하는 영역 및
- 3' 비코딩 영역(3'-NCR)

- ❶ 바이러스 구조 단백질은 C, prM 및 E이며, 비구조적 단백질은 NS1 내지 NS5임. 구조적 및 비구조적 단백질은 단일 폴리 단백질로서 번역되고 세포 및 바이러스 프로테아제에 의해 처리됨
- ❷ 본 발명의 단위 용량은 뎅기 혈청형 1, 뎅기 혈청형 2, 뎅기 혈청형 3 및 뎅기 혈청형 4를 나타내는 4개의 생 약독화 뎅기 바이러스 균주를 포함하는 뎅기 바이러스 조성물(4가 뎅기 바이러스 조성물)을 포함함. 바람직하게는 조성물은 키메라 뎅기 바이러스 및 선택적으로 적어도 하나의 비-키메라 뎅기 바이러스, 특히 분자적으로 특징 규명되고, 생 약독화 DENV-2 PDK-53 바이러스 균주(TDV-2)로부터 유래된 클로닝된 뎅기 혈청형 2 균주, 및 TDV-2 균주로부터의 구조 단백질 prM 및 E를 다른 뎅기 혈청형으로부터의 상응하는 구조 단백질로 대체함으로써 TDV-2 균주로부터 유래되어, 하기 키메라 뎅기 균주를 생성하는 3개의 키메라 뎅기 균주를 포함함
 - DENV-2/1 키메라(TDV-1)
 - DENV-2/3 키메라(TDV-3) 및
 - DENV-2/4 키메라(TDV-4)
- ❸ 키메라 뎅기 균주 TDV-1, TDV-3 및 TDV-4는 각각 DENV-1, DENV-3 또는 DENV-4 바이러스의 표면 항원 prM 및 E를 발현하고, TDV-2의 약독화에 대한 책임이 있는 유전자 변형을 보유함. 따라서, TDV-1, TDV-3 및 TDV-4 균주 각각은 약독화 돌연변이를 포함함
- ❹ 바람직한 실시예에서, TDV-1은 서열번호 1의 뉴클레오티드 서열을 가지며, TDV-2는 서열번호 3의 뉴클레오티드 서열을 가지며, TDV-3은 서열번호 5의 뉴클레오티드 서열을 가지고, 그리고/또는 TDV-4는 서열번호 7의 뉴클레오티드 서열을 갖음

〈 TDV 바이러스 균주의 서열 〉

SEQ ID NO.	뎅기 바이러스 균주	sequence type
SEQ ID NO. 1	TDV-1	nucleotide sequence
SEQ ID NO. 2	TDV-1	amino acid sequence
SEQ ID NO. 3	TDV-2	nucleotide sequence
SEQ ID NO. 4	TDV-2	amino acid sequence
SEQ ID NO. 5	TDV-3	nucleotide sequence
SEQ ID NO. 6	TDV-3	amino acid sequence
SEQ ID NO. 7	TDV-4	nucleotide sequence

- DEV-3의 E 단백질은 DEV-2의 E 단백질에 비해 아미노산이 2개 더 적음. 따라서, 시퀀스 식별 번호 5의 뉴클레오티드 2374 및 시퀀스 식별 번호 6의 아미노산 760에서 DEV-3의 E 영역을 시작한 TDV-2의 뉴클레오티드 및 인코딩된 아미노산 백본은 각각 본래의 TDV-2 뉴클레오티드 및 아미노산 위치보다 적은 2개의 뉴클레오티드임

■ 뎅기 백신 조성물

1) 뎅기 바이러스 조성물, 바이러스 농도 및 % 농도

- 뎅기 백신 조성물의 단위 투여량을 지시하며, 여기에서 상기 뎅기 백신 조성물은 4개의 생약독화 뎅기 바이러스 균주를 포함하는 4개의 뎅기 바이러스 조성물을 포함함
 - (i) 바람직하게는 3.3 log 10 pfu/0.5 mL 농도의 뎅기혈청형 1
 - (ii) 뎅기혈청형 2, 바람직하게는 2.7 log 10 pfu/0.5 mL 농도.
 - (iii) 뎅기 혈청형 3, 바람직하게는 적어도 4.0 log 10 pfu/0.5 mL 농도
 - (iv) 뎅기 혈청형 4는 바람직하게는 4.5 log 10 pfu/0.5 mL 농도의 균주를 포함함
- 본 발명은 추가로 뎅기 백신 조성물의 단위 투여량을 지시하며, 여기에서 상기 뎅기 백신 조성물은 4개의 생약독화 뎅기 바이러스 균주를 포함하는 4개의 뎅기 바이러스 조성물을 포함함
 - (i) 적어도 3.3 log 10 pfu/0.5 mL 농도의 키메라 뎅기 혈청형 2/1 균주
 - (ii) 적어도 2.7 log 10 pfu/0.5 mL의 농도의 뎅기혈청형 2 균주
 - (iii) 적어도 4.0 log 10 pfu/0.5 mL의 농도의 키메라 뎅기 혈청형 2/3 균주
 - (iv) 적어도 4.5 log 10 pfu/0.5 mL의 농도의 키메라 뎅기 혈청형 2/4 균주

- 바람직하게는, 상기 키메라 덩기 혈청형 2/1 균주가 TDV-10이고, 상기 덩기 혈청형 2 균주가 TDV-20이고, 상기 키메라 덩기 혈청형 2/3 균주가 TDV-30이고 상기 키메라 덩기 혈청형 2/4 균주가 TDV-4임
- 본 발명은 덩기 백신 조성물의 단위 투여량을 지시하며, 여기에서 상기 덩기 백신 조성물은 4 개의 생약독화 덩기 바이러스 균주를 포함하는 4 개의 덩기 바이러스 조성물을 포함함
 - (i) 적어도 3.3 log 10 pfu/투여량의 덩기 혈청형 1 (예를 들어, 키메라 덩기 혈청형 2/1 균주)
 - (ii) 적어도 2.7 log 10 pfu/투여량의 덩기 혈청형 2 (e.g. dengue serotype 2 strain)
 - (iii) 최소 4.0 log 10 pfu/투여량의 덩기 혈청형 3 (예를 들어, 키메라 덩기 혈청형 2/3 균주)
 - (iv) 적어도 4.5 log 10 pfu/투여량의 덩기 혈청형 4 (예를 들면, 키메라 덩기 혈청형 2/4 균주)

2) 약제학적으로 허용 가능한 부형제

- 본 발명은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 덩기 백신 조성물의 단위 투여량을 지시하는 부분으로, 일 실시예에서, 덩기 백신 조성물은 비환원당을 포함함. 계면활성제, 단백질 및 무기염. 바람직하게, 비환원당은 트레할로오스이고, 계면활성제는 폴록사머 407이며, 단백질은 인간 혈청 알부민이고 무기염은 염화나트륨
- 일 실시예에서, 덩기 백신 조성물의 단위 투여량은 하기 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함함
 - 약 10%w/v 내지 약 20%w/v α , α -트레할로오스 이수화물 또는 α , α -트레할로오스의
 - 약 0.5%w/v 내지 약 1.5%w/v 폴록사머 407
 - 약 0.05%w/v 내지 약 2%w/v 인간 혈청 알부민
 - 약 70mM 내지 140mM의 염화나트륨.

■ 예방 방법, 접종 방법

- 본 발명은 부분적으로 대상체에서 덩기병(특히 바이러스학적으로 확인 가능한 덩기, VCD)을 예방하는 방법에 관한 것임. 따라서, 특정 실시형태에서 본 발명은 대상체에서 덩기병을 예방하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 대상체에게, 단위 용량/4가 덩기 바이러스 조성물, 특히 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 재구성된 단위 용량을 투여하는 단계를 포함
- 본 발명은 부분적으로 덩기 출혈열(DHF) 및 덩기 쇼크 증후군(DSS)을 예방하는 방법에 관한 것으로, 특정 실시형태에서 본 발명은 덩기 출혈열(DHF) 및 덩기 쇼크 증후군(DSS)을 예방하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 대상체에게 재구성된 단위 용량/본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 4가 덩기 바이러스 조성물을 투여하는 단계를 포함

● 본 발명의 방법은.

- (A) 4가 뎅기 바이러스 조성물의 제1 단위 용량을 대상체에게 투여하는 단계, 및
- (B) 4가 뎅기 바이러스 조성물의 제2 단위 용량을 제1 단위 용량의 투여 3개월 이내에 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 단지 2개의 단위 용량의 투여를 사용한 1차 백신접종을 포함하는, 방법 및 상응하는 용도에 관한 것임

● 이러한 실시형태에 따라서, 3개월 이내에 단지 2회 용량의 투여가 후속 뎅기 감염에 대한 효과적인 보호를 제공하기에 충분함

■ (실시에 1) 뎅기 바이러스 균주의 제조

- 1) 키메라 뎅기 균주 TDV-1, -3 및 -4를 생성시키기 위해서 사용되는 방법은 표준 분자 클로닝 및 DNA 조작 방법임. 널리 공지된 방법을 사용하여 뎅기 혈청형 1, 3 및 4의 prM-E 유전자를 구성하고, TDV-2 골격에 도입함. 역전사효소 PCR(RT-PCR), PCR, 제한 효소 소화, DNA 단편 결찰, 전기천공에 의한 박테리아 형질전환, 플라스미드 DNA 제조, T7 RNA 중합효소에 의한 in vitro 전사 및 전기천공에 의한 Vero 세포의 형질주입 함
- 2) 상이한 뎅기 혈청형을 분리 및 정제시킨 후, 혼합함. 뎅기 혈청형의 혼합물은 뎅기 백신 조성물에 존재하고, 이를 약제학적으로 허용 가능한 부형제이 조성물과 배합하여 15% w/v의 α, α -트레할로스 이수화물, 1% w/v의 풀록사머 407, 0.1% w/v의 인간 혈청 알부민 및 100mM의 염화나트륨을 포함하는 뎅기 백신 조성물을 생성함. 뎅기 백신 조성물을 동결건조시키고, 이것은 TDV의 동결건조된 단위 용량을 나타냄. 동결건조된 단위 용량을 37mM 수성 염화나트륨 용액으로 재구성시키고, 재구성된 단위 용량은 15% w/v의 α, α -트레할로스 이수화물, 1% w/v의 풀록사머 407, 0.1% w/v의 인간 혈청 알부민 및 137mM의 염화나트륨을 포함함

■ (실시에 2) 마이크로중화 시험

- 1) 플라크 값의 50% 감소를 초래하는 희석(MNT50)으로서 정의된 역가를 사용하여 4개의 뎅기 혈청형 서로에 대해서 면역원성을 마이크로중화 검정에 의해서 측정함. 1일에 Vero 세포를 DMEM 및 10% FBS 중에서 96웰 검정 플레이트 상에 2.5×10^5 개 세포/ml의 밀도로 시딩하고, 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션, 2일에 열-불활성화된 항체-함유 시험 혈청 샘플 및 대조군 혈청 샘플(희석 범위 1:10 내지 1:20480)의 연속 희석물을 제조하고, 뎅기 바이러스, 특히 DENV-1 균주 16007, DENV-2 균주 16681, DENV-3 균주 16562 및 DENV-4 균주 1036의 일정한 농도(목표 60 내지 80pfu/웰)와 96웰 마이크로역가 플레이트에서 혼합하고, 밤새 2~8°C에서 인큐베이션시켜 혈청에 존재하는 항체에 의해서 바이러스

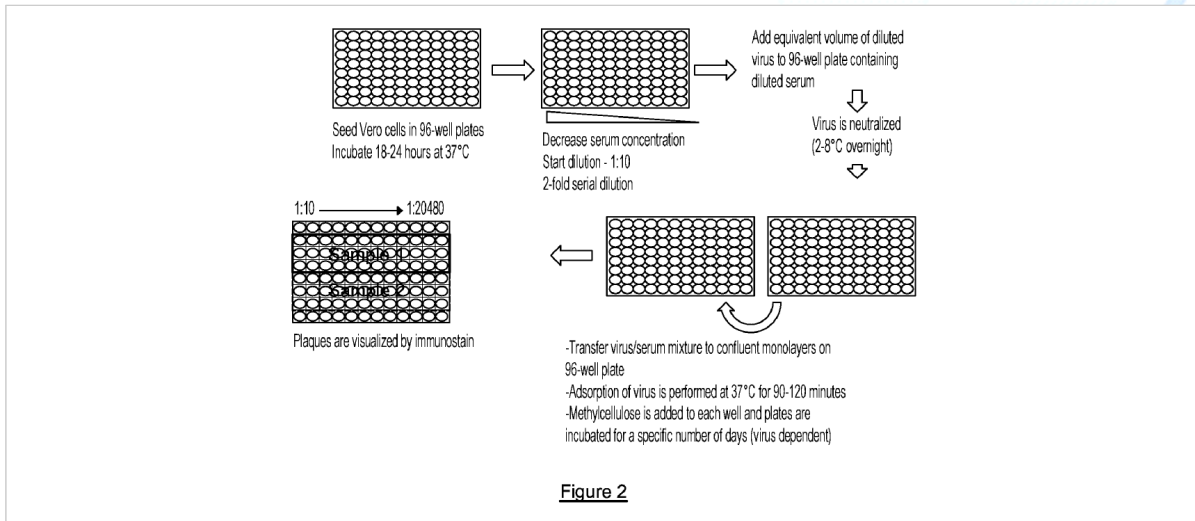
의 중화를 가능하게 함. 인큐베이션 후 바이러스와 항체의 혼합물을 Vero 세포가 있는 96 웰 플레이트로 옮기고, 플레이트를 37°C에서 90 내지 120분 동안 인큐베이션시켜 Vero 세포를 감염시킴. DMEM 중의 1% 메틸셀룰로스 오버레이를 플레이트에 적용하여 자손 바이러스의 확산을 제한하고, 플레이트를 덩기 혈청형에 따라서 46~70시간 동안 34°C에서 인큐베이션함

- DENV1 - 66±2시간
- DENV2 - 70±2시간
- DENV3 - 66±2시간
- DENV4 - 46±2시간

- 2) 인큐베이션 후 세포를 PBS로 2회 세척하고, 차가운 메탄올을 첨가하고, 60분 동안 -20°C 이하의 온도에서 인큐베이션시킴으로써 고정함. 고정 후, 플레이트를 건조시키고, 세척 완충액(1x PBS, pH 7.4, 0.5% Tween 함유)으로 3회 세척한 후, 웰당 차단 용액(PBST 중의 2.5% 탈지 분유) 중의 50 μ l의 혈청형-특이적 항-덩기 단클론성 항체를 첨가하고, 세포와 함께 18±4시간 동안 2 내지 8°C에서 인큐베이션함
- 3) 단일 클론 항체는 Gentry et al.(1982) 등에 기술된 바와 같이 만들었음. 항-DENV-1 HBD는 덩기 1 균주 Hawaii, 엔벨로프에 대해 제조되었고, 엔벨로프, 항-DEV-2는 덩기열 2 균주 New Guinii C에 대해 제조됨. 아이소타입 1, 항-DENV-3 HBD는 덩기 3 균주 H87, 엔벨로프, 이소타입 2A에 대해 제조하였고, 항-DENV-4 HBD는 덩기 4 균주 H241, 엔벨로프, 이소타입 2A에 대해 제조함
- 4) 인큐베이션 후, 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 블로킹 용액 중의 50 μ l의 2차 퍼옥시다제 표지된 염소 항-마우스 IgG(H + L)를 첨가하고, 90~120분 동안 37°C에서 인큐베이션함. 이어서, 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 2.5ml DMSO 중의 50 μ l의 침전 기질(2-아미노-9-에틸 카바졸(AEC) 정제 및 47.5ml 50mM 아세테이트 완충액 및 250 μ l의 과산화수소)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션함. 마지막으로, 기질을 제거하고, 플레이트를 dH2O로 행구고, 건조시킴
- 5) 선형 회귀 방법을 사용하여 샘플 역가를 계산하고, 각각의 샘플에 대해서 MNT50 역가로서 보고함. 임상 데이터를 각각의 처리군에서 모든 개별 MNT50 역가에 대한 기하 평균 역가로서 보고함. 각각의 웰에서 감염성 병소의 수를 세고, 항체(시험 샘플)를 함유하는 웰에서 감염성 병소 중심의 감소 백분율을 바이러스만 함유하는 웰과 비교함으로써 중화 항체의 역가를 결정함. MNT50은 하기 선형 회귀 수학적식을 사용하여 계산하였음:

$$- MNT50 = 10^{\{(50 - c) / m\}}$$

(식 중, c는 회귀선의 y 절편이고, m은 회귀선의 기울기임)



〈 중화 항체의 역가를 결정하는데 사용되는 마이크로중화 시험의 개략적 도식도 〉

❖ (실시에 3) 두 개의 다른 단위 용량을 비교하는 임상 시험

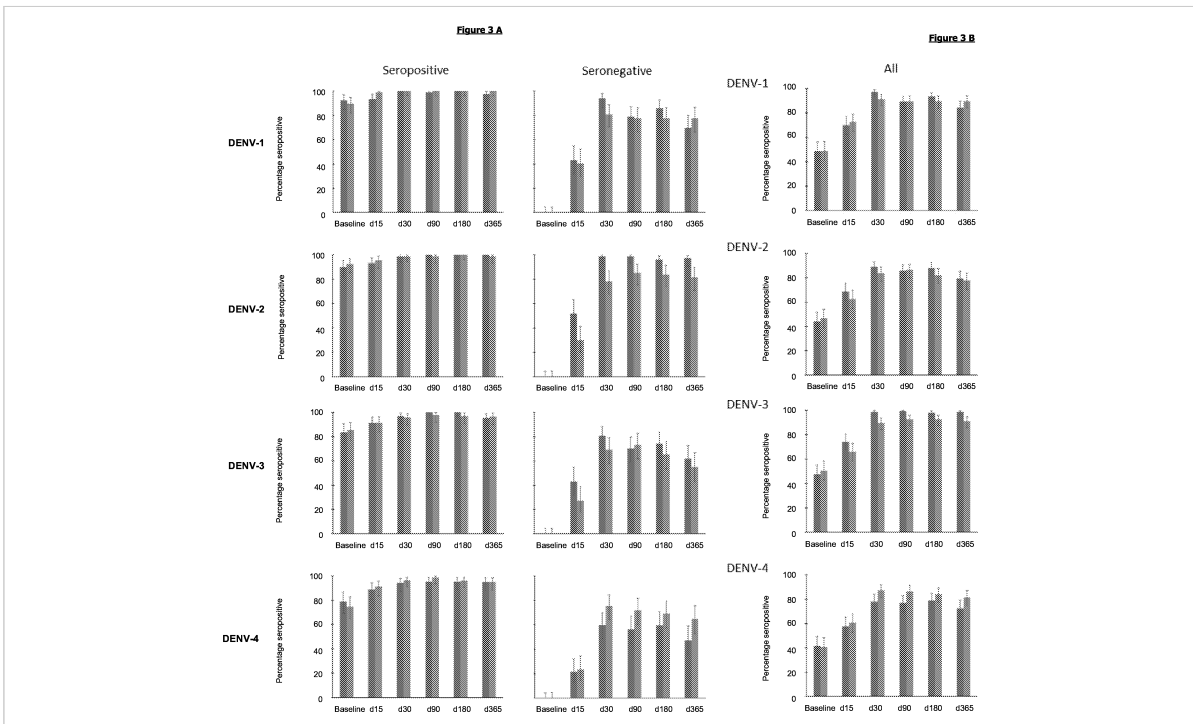
- 1) 싱가포르에 거주하는 21세~45세 351명의 대상체에서 4가 Dengue 백신의 2개의 다른 제형을 비교하는 기술 상 II상, 이중-맹검, 무작위 및 대조 시험을 수행함. 대상체를 무작위화(1:1) 하고, 기준선 Dengue 혈청상태에 의해 2개의 처리군으로 계층화함: HD-TDV의 피하(SC) 용량 1회를 제공받은 군 1 및 TDV 1회 피하 용량을 제공받은 군 2. Dengue 백신 제형을 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조함
- 2) 백신접종 후 15일, 30일, 90일, 180일 및 365일에 기하 평균 역가(GMT) 및 혈청반응양성 비율로서 면역원성을 평가함. 4개의 Dengue 혈청형 각각에 대한 백신의 면역원성을 실시예 2에 기재된 바와 같은 플라크 감소에서의 50% 감소를 초래하는 희석(MNT50)에 상응하는 역가를 사용하여, 마이크로중화 검정을 사용하여 평가함. 1차 면역원성 평가변수를 전체 시험 집단에서 중화 항체의 기하 평균 역가(GMT) 및 혈청반응양성 비율의 관점에서 보고함. 2차 평가변수로서 GMT 및 혈청 양성 비율을 Dengue 기준선 혈청반응양성 상태에 의해서 분석함. 기준선에서 혈청반응양성은 적어도 하나의 DENV 혈청형에 대해 혈청반응양성으로 정의된 반면, 기준선에서 혈청반응음성은 4개의 DENV 혈청형 모두에 대해 혈청반응음성으로 정의됨

(a) 혈청반응양성

- 전체적으로, 187명의 대상체(53.6%)가 기준선에서의 적어도 1개의 Dengue 혈청형에 대해서, MNT50에 기초하여, 혈청반응양성이었고, DENV-1의 경우 48.7%, DENV-2의 경우 49.0%, DENV-3의 경우

45.2% 그리고 DENV-4의 경우 41.2%가 혈청반응양성이었음

- 혈청반응양성 비율은 단위 용량의 투여 후 30일까지 증가되었고, 4개의 혈청형 각각의 경우 365일까지 높게 유지됨
- 전체 시험 집단의 경우, DENV-1 및 DENV-3에 대해서 혈청반응양성인 대상체의 백분율은 HD-TDV 및 TDV 군에서 유사하였지만, DENV-2에 대한 HD-TDV 군 및 DENV-4에 대한 TDV 군에 대해서 더 높은 사후-기준선 혈청반응양성 비율이 인지됨(도 3B)
- 일반적으로, 더 높은 혈청반응양성 비율은 혈청반응음성 대상체에서보다 기준선에서 이미 혈청반응양성인 대상체에서 인지됨. 혈청반응양성 비율은 30일에 혈청반응양성 백신군에서 4개의 덩기 혈청형 모두에 대해서 거의 100%까지 상승되었고, 365일까지 이 수준에서 유지되었으며, HD-TDV과 TDV 사이에서는 어떠한 차이도 인지되지 않았음(도 3a)
- 혈청반응음성군에서, 혈청반응양성 비율은 365일까지의 제한되게 감소하면서, 30일에서의 피크까지 점차적으로 증가됨. 비율은 DENV-2에 대해서 TDV보다 HD-TDV의 경우에 일관되게 더 높았지만, 365일까지, TDENV-4에 대해서 HD-TDV보다 TDV의 경우에 더 높았음(도 3a)

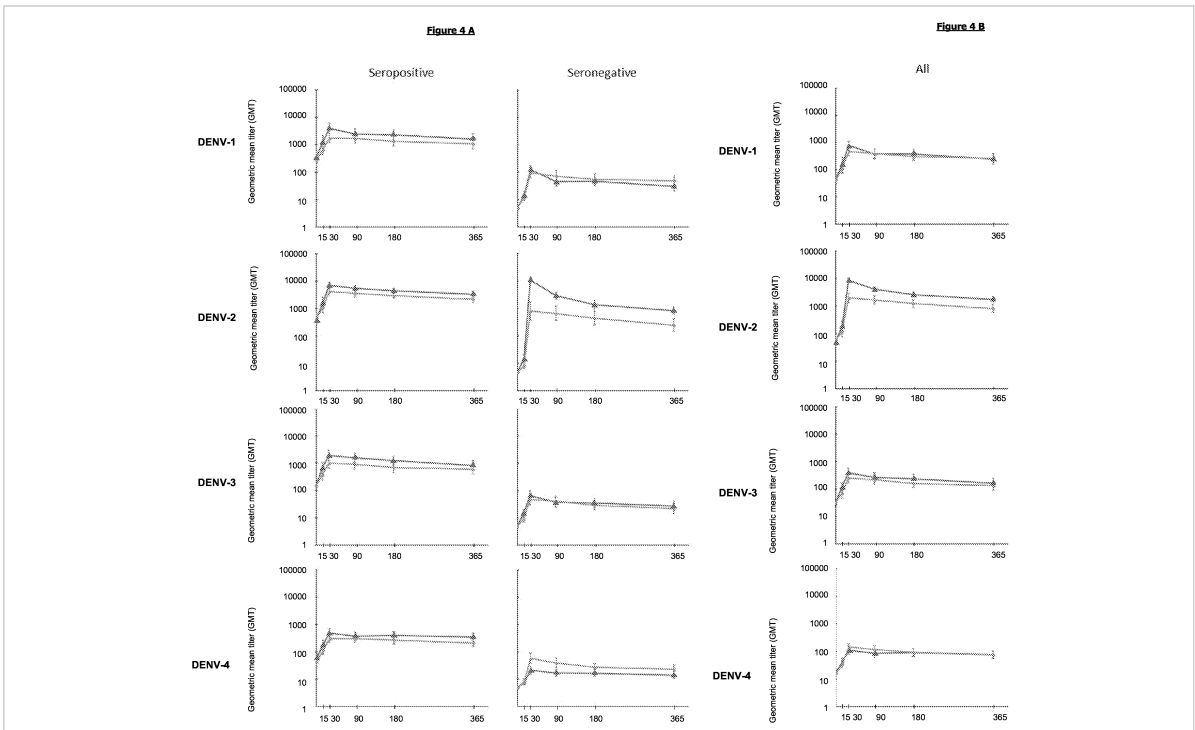


< 시험 전체에서 HD-TDV 군(좌측 막대) 및 TDV 군(우측 막대)에서 시험의 상이한 시간 지점에서 덩기 혈청형 각각에 대한 혈청반응양성(상호 중화 역가 \geq 10)인 대상체의 백분율 >

(b) 기하 평균 중화 항체 역가(GMT)

- HD-TDV 및 TDV 둘 다의 경우, 15일까지 GMT에서의 증가가 관찰되었고, 30일까지 최대치에 도달함

- 항체 역가는 두 단위 용량 모두에 대해서 시험 전체에서 기준선 수준을 초과하게 유지됨. 전체 시험 집단에서, DENV-2에 대한 것을 제외하고는, 두 단위 용량군 간에 GMT 역가에서 실질적인 차이가 인지되지 않았고, 여기서 반응은 TDV군과 비교할 때 HD-TDV군의 경우에 더 높았음(30일에 8640.3 대 1992.7). 기준선 혈청반응양성 상태에 의해서 평가되는 경우, GMT 프로파일은 전체 집단에 대해서 유사하였고, 15일까지 증가하고, 30일에 피크이고, 그 후에 점차적으로 감소함(도 4b)
- 기준선에서 혈청반응양성인 군에서, DENV-2에 반응하여 단위 용량 군 사이에서의 차이가 감소되었고, 각각 30일에 HD-TDV 및 TDV 군의 경우 6970.3 및 4193.3의 GMT로 나타남. 반응은 두 단위 용량 모두에 걸쳐서, 기준선 혈청반응음성군과 비교할 때, 기준선 혈청반응양성군에서 DENV-1, DENV-3 및 DENV-4에 대해서 더 높았음. DENV-2에 대해서, HD-TDV와 비교할 때, TDV를 제공 받은 기준선 혈청반응음성 대상체에서 더 낮은 반응이 인지되었고, 30일 GMT는 TDV군에서 812.90이었고, 이에 비해서 HD-TDV군에서는 10965.9였음. 이들 대상체에서의 반응은 또한 DENV-4에 대해서 상이하였는데, 더 높은 반응이 TDV군(30일 GMT 57.7, 이에 비해서 HD-TDV 군에서 20.9)에서 관찰되었고, 이러한 차이는 365일까지 일관되었음(도 4a)



〈 프로토콜 순응 세트, 전체 시험 집단(파트 B) 및 기준선에서 혈청반응양성인 참가자 및 혈청반응음성인 참가자(파트 A)에 대한, HD-TDV(삼각형이 있는 어두운 선) 및 TDV(원이 있는 밝은 선) 수용자에 대한 시험 기간 동안 4개의 Dengue 혈청형 각각에 대한 중화 항체의 기하 평균 역가(GMT) 〉

(c) 안전성

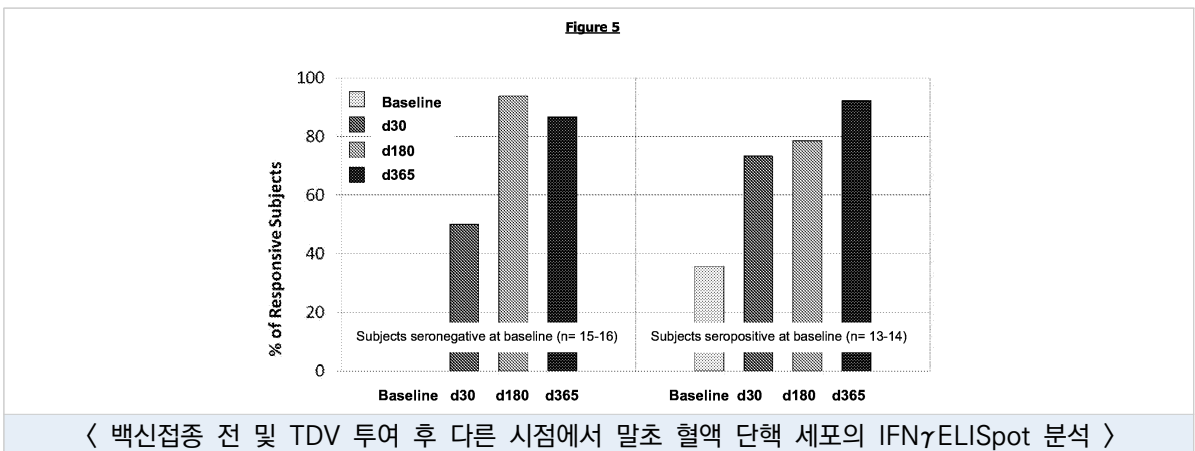
- 전반적으로, 요청된 국소 및 전신 이상 반응(AE), 비요청된 AE 및 중증 이상 반응(SAE)의 비율은 두 단위 용량군에서 유사함. 중단으로 이어지는 사망 또는 AE는 시험에서 기록하지 않았음. 각각의 단위 용량군의 3명의 대상체가 SAE를 경험하였으며, HD-TDV 군에서 이러한 사건 중 하나는 시간적 연관성에 기초한 백신-관련된 스폰서에 의해서 고려됨. SAE는 백신을 제공받은 후 6일 후에 시작된 다발성 관절염이었음. 요청된 반응의 비율은 단위 용량군에 걸쳐서 그리고 기준선에서의 혈청반응양성 상태에서 유사하였음. 전체적으로, HD-TDV 군 및 TDV 군에서 각각 47.4% 및 53.7%의 대상체가 국소 반응을 보고하였고, 52.0% 및 50.9%가 요청된 전신 AE를 보고하였음. 대부분의 반응은 경증이거나 중등도였음. 가장 흔하게 보고된 국소 부작용은 주사 부위 통증(HD-TDV 군에서 46.3%, TDV 군에서 52.0%)이었고, 가장 흔한 전신 AE는 두통(HD-TDV 군에서 28.6%, TDV 군에서 34.9%)이었음

(d) 결론

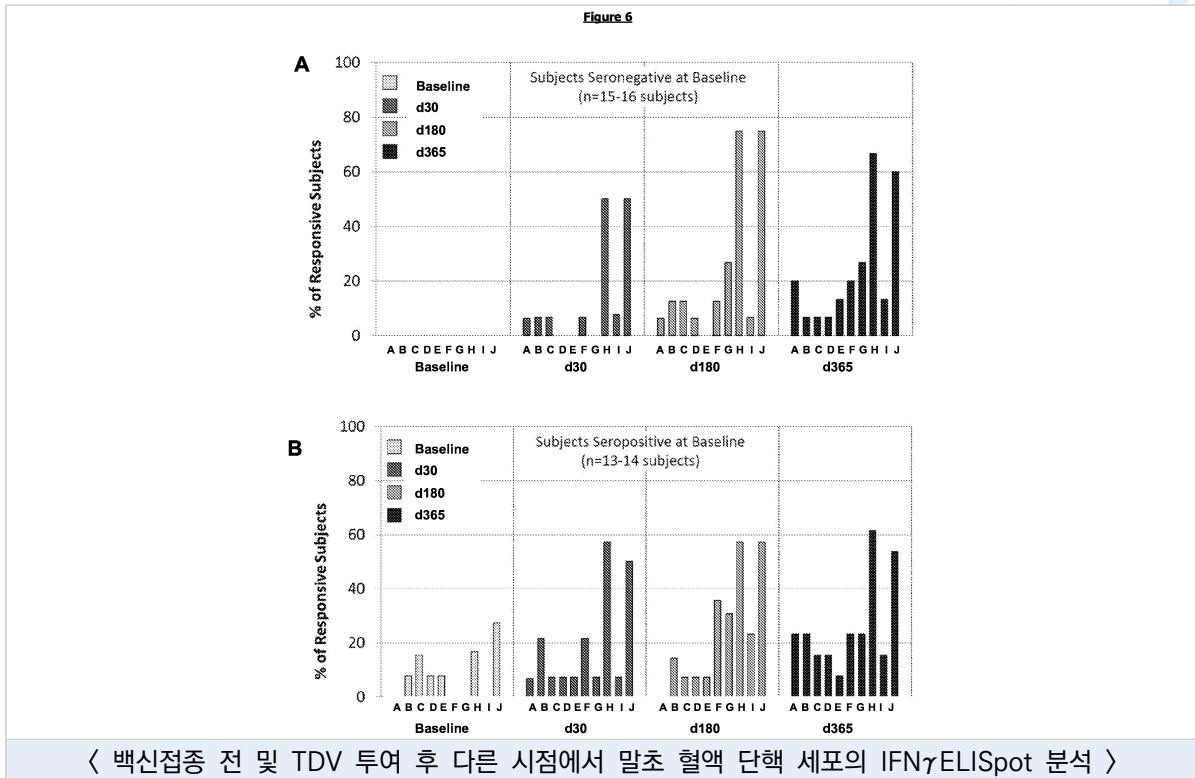
- 두 단위 용량 모두는 허용 가능한 안전성 프로파일을 나타냄

❖ (실시에 4) 뎅기 백신에 의해서 자극된 세포-매개된 면역

- 1) 실시예 3의 임상 시험에 참여한 대상체로부터의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 맵테크사(Mabtech)의 ELISpot 검정 키트를 사용하여 감마 인터페론(IFN γ) 효소-결합 면역흡착 스팟(enzyme-linked immunosorbent spot: ELISPOT) 검정을 수행함. 동결보존된 PBMC를 해동시키고, 밤새 정치시킨 후, 항-IFN γ 항체로 코팅된 플레이트에서 18~22시간 동안 다양한 펩타이드 풀과 함께 인큐베이션시킴. 이어서 PBMC를 제거하고, 스팟을 현상하고 개수함. 결과를 106개 PBMC당 평균 스팟 형성 세포(SFC)로 보고함
- 2) TDV의 단일 용량 후 6개월 및 12개월에 DENV-2 프로테오미에 대한 반응률은 90% 초과였고, 기준선에서 혈청반응음성인 대상체와 혈청반응양성인 대상체 간에 대등하였음



3) 반응은 특히 기준선에서 혈청반응음성인 대상체에서 주로 NS 단백질에 대한 것이었음



4) NS3 및 NS5 단백질은 최대로 인식되는 항원이었음(대상체 중 50 내지 75%). NS3 및 NS5의 면역우세는 기준선 혈청상태와 무관하였으며, 반응의 지속성은 단일 백신접종 후 12개월에 걸친 추적 기간 전체에서 NS3과 NS5 간에 동일하게 유지되었음

■ (실시에 5) 비구조적 단백질에 대한 항체 반응

1) 4개의 덩기 혈청형 모두로부터의 비-구조 단백질 NS-1은 경내피 전기 저항에 의해서 측정되는 경우 인간 폐 미세혈관 내피세포의 내피 과투과성을 유도할 수 있음. 그것은 또한 내피세포와 상호작용하여 시알리다제 및 카텡신 L/헤파라나제 경로의 활성화를 통해 글리코칼릭스의 분해를 유도함. 이러한 효과를 고려하여, 비교 단위 용량이 NS1에 대한 항체를 유도하고, NS1-매개된 생리학적 효과를 저해하는지의 여부를 조사함

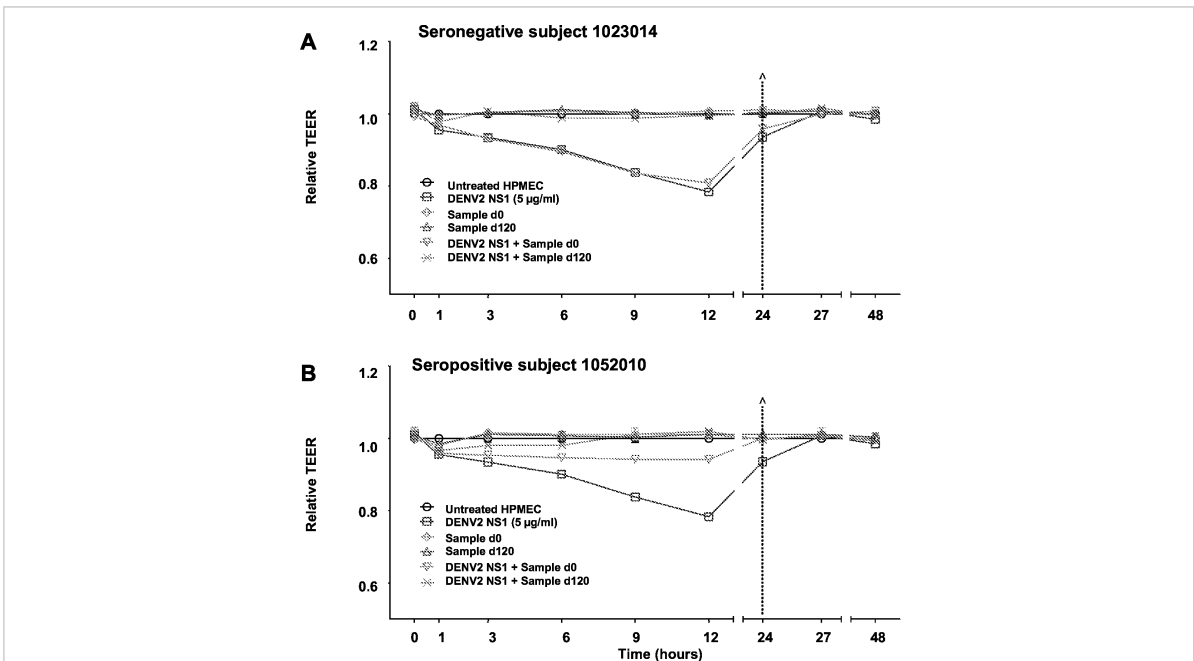
(a) 항-NS1 항체

- 백신접종 전 0일 및 제1 단위 용량 투여 후 120일에 혈청 샘플을 수집함. 혈청을 0일 및 120일 둘다에 6명의 덩기 혈청반응음성 및 6명의 덩기 혈청반응양성 대상체로부터 수집하였고, Ab 농도를 ELISA에 의해 결정함

- 백신이 혈청반응양성 대상체 및 혈청반응음성 대상체 둘 다에서 모든 덩기 혈청형으로부터의 NS1에 대해서 항체를 유도함

(b) 경내피 전기 저항(TEER)

- 혈청반응음성 대상체로부터의 0일 혈청 샘플은 NS1-매개된 장벽 기능장애를 예방하지 못했지만, 모든 혈청음성 대상체로부터의 120일 샘플은 NS1에 의해 유도된 TEER 값의 감소를 차단gka(도 7A). 혈청반응양성 대상체로부터의 0일 샘플은 다양한 수준의 보호를 생성하였고, 혈청반응양성 대상체로부터의 모든 120일 샘플은 NS1-유도 과투과성을 완전히 제거함(도 7B)



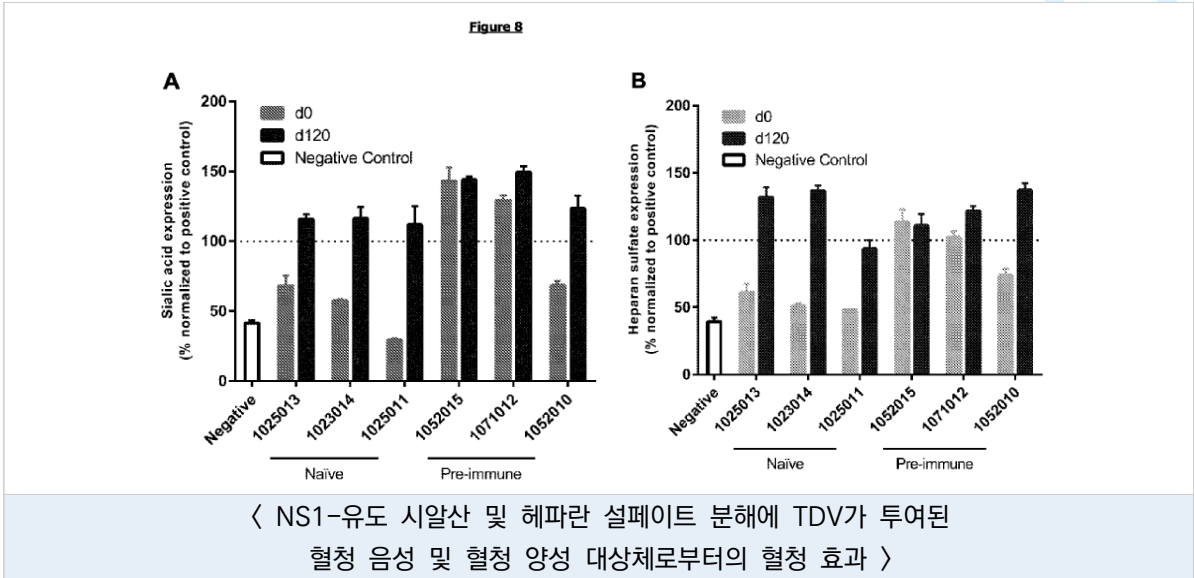
< TEER에 의해 결정된 바와 같은 DENV-2 NS1-유도된 과투과성에 대한 TDV이 투여된 혈청반응음성 대상체(A) 및 혈청반응양성 대상체(A)로부터의 혈청의 효과 >

(c) 글리코칼릭스-유사 층(EGL)의 분해

- 혈청반응음성 대상체로부터의 0 혈청은 실질적인 보호 효과가 없었던 반면, 혈청반응음성 대상체로부터의 120일 혈청은 시알산 및 헤파란 설페이트의 분해를 완전히 차단함. 유사하게, 혈청반응양성 대상체로부터의 0일 샘플은 다양한 수준의 보호를 나타내었고, 120일에 혈청반응양성 대상체로부터의 혈청은 완전히 보호적이었음(도 8)
- 양성 대조군 혈청을 보호에 대한 기준선으로 사용하였고, 음성 대조군 혈청은 최대 NS1-매개된 파괴를 나타내었음. 이러한 결과는, 덩기 백신에 의해 자극된 항-NS1 항체 반응이 주요 EGL 성분의 분해를

방지함으로써 NS1-유도 과투과성에 대해서 보호할 수 있음을 나타냄

- 종합하면, 이들 결과는 덩기 백신이 백신접종 후 강력하고 보호적인 항-DENV2 NS1 Ab 반응을 자극 한다는 것을 시사함



❖ (실시예 6) 어린이의 III상 임상 시험

1) 태국, 스리랑카, 필리핀, 파나마, 니카라과, 도미니카 공화국, 콜롬비아 또는 브라질에 거주하는 4~16세의 20,100명의 대상체에서 III상, 이중 맹검, 무작위 및 위약 대조 시험을 수행하여, 이하 TDV로 지칭되는 4가 덩기 백신의 효능, 안전성 및 면역원성을 평가함. 시험은 3개의 파트로, 파트 1은 백신 효능(VE)을 평가하고, 다음 2개의 기준이 모두 충족될 때까지 지속됨: (i) 120건의 덩기열이 확인됨, 및 (ii) 제2 백신접종 후 최소 12개월의 대상체 추적 기간. 파트 2는 VE를 평가하고, 2차 효능 분석을 위한 추가 6개월 진행함. 파트 3은 부작용에 대해 참가자를 추적함으로써 장기 안전성을 평가할 것이고, 추가로 3년 동안 지속함

(a) 파트 1: 모든 대상체에서 효능의 1차 평가를 위한 능동 감시. 이 시간 동안, 대상체는 잠재적으로 덩기에 기인될 수 있는 열성 질병을 확인하는 것을 가능하게 하기 위해서 적어도 매주 연락 받음. 파트 1은 백신접종일에 시작하여, 마지막은 제2 백신접종 후 추적 기간이 모든 대상체에 대해 거의 동일하도록 각각의 대상체에 대해 정의되었음. 파트 1에서 바이러스학적으로-확인된 사례는 제2 백신접종 후 적어도 30일 후에 발생하는 경우 1차 효능 목표에 포함됨

(b) 파트 2: 파트 1, I 완료 후, 각각의 대상체에 대해 추가 6개월, 즉, 제2 백신접종 후 18개월에 동안의 능동 감시. 이 시간 동안, 대상체는 잠재적으로 덩기에 기인될 수 있는 열성 질병을 확인하는 것을 가능하게 하기 위해서 적어도 매주 연락 받음. 파트 1 및 파트 2에서 바이러스학적으로-확인된 사례는 2차 효능

목표에 기여함

- (c) 파트 3: 파트 2를 완료한 후 각각의 대상체에 대해 3년 동안 지속되는 모든 대상체에서의 안전성 평가를 위해 변형된 능동 감시. 파트 3 동안 변형된 감시는 임상 파트 3을 통해 적어도 매주 접촉을 유지할 것이지만, 입원 필요성에 따라 조사 강도가 변형될 것임. 감시는 잠재적으로 Dengue로 인한 것일 수 있는 임의의 심각한 열성 질병을 식별함
- 2) 적격한 대상체를 2개의 치료군으로 무작위화함(2:1): 군 1은 1일 및 90일에 위쪽 팔에 TDV의 1회 피하(SC) 용량을 제공받았고, 군 2는 1일 및 90일에 위쪽 팔에 위약의 1회 피하 용량을 제공받음. 연구 1일은 TDV 또는 위약의 제1 용량 투여일인 것으로 정의, TDV를 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조함. TDV의 각각의 피하 용량은 0.5ml였고, 각각의 용량에서 TDV 백신 중의 4개의 Dengue 혈청형의 농도는 TDV-1, TDV-2, TDV-3 및 TDV-4의 각각 3.6 log₁₀PFU/용량, 4.0 log₁₀PFU/용량, 4.6 log₁₀PFU/용량 및 5.1 log₁₀PFU/용량이었음
- 3) 스크리닝 후, 20,099명의 참가자를 무작위화하고, 20,071명에게 적어도 1회의 주사를 제공함. 위약 참가자 중 97.4%(n/N: 6,521/6,698) 및 백신 참가자 중 97.3%(n/N: 13,038/13,401)가 연구의 파트 1을 완결함
- 파트 1을 요약하면, 4~16세 어린이의 임의의 혈청형의 바이러스학적으로-확인된 Dengue에 대해 80.2%의 높은 백신 효능이 발견됨. 기준선 혈청반응음성에서 74.9%의 효능 및 입원의 95.4%의 강력한 감소를 포함함
 - 중증 이상 반응(SAE)의 비율은 백신 및 위약군에서 유사함. 1명의 백신 접종자 및 4명의 위약 접종자가 조사자에 의해 맹검 임상 시험 제품을 제공받은 것과 관련된 것으로 간주되는 SAE를 경험함. 파트 1 동안, 5건의 사망이 존재하였고, 모두 조사 제품 또는 연구 절차와 관련이 없는 것으로 간주됨
 - 비요청된 AE의 총 비율은 백신군과 위약군 간에 유사하였음. 바람직한 기간에 의해서 임의의 용량의 4주 이내에 가장 일반적으로(백신 접종자의 1% 이상) 보고된 비요청된 AE는 발열(백신군 1.5%, 위약 1.4%), 비인두염(백신 2.7%, 위약 3.0%), 상기도 기관 감염(백신 2.6%, 위약 2.9%) 및 바이러스 감염(백신 1.1%, 위약 0.9%)이었음. 요청된 국소 반응은 백신군에서 더 자주 보고됨

[효과]

- 본 발명은, 바이러스학적으로 확인 가능한 Dengue병을 예방하는데 있어서, 4개의 혈청형 모두에 대해서 조합된 백신의 효능을 안전하고 효과적으로 제공할 수 있음
- 특히 Dengue 접종 이전에 Dengue에 노출되거나 Dengue에 대해 혈청성이 없는 어린 나이의 아동의 경우, DEVE1, DEV-2, DEV-3 또는 DEVNO-4로 감염에 의한 DHF 및 DSS의 위험을 최소화할 수 있으며, Dengue 질환에 대한 안전하고 효과적인 접종 방법을 제공할 수 있음

P-2. DENGUE VIRUS VACCINE			
문헌번호	EP 3939607 A1	공개/등록일	2022.01.19
출원번호	EP 2020-770940	출원일	2020.03.13
출원인	Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science Kagoshima University Nagasaki University	발명자	KOHARA, Michinori YASUI, Fumihiko YAMANE, Daisuke KOHARA, Kyoko MORITA, Kouichi YASUTOMI, Yasuhiro ISHII, Koji
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	심사중
패밀리특허	EP3939607A1 JP2019-047582 JP2020-150940A KR10-2021-0139315A US2022-0152187A1 WOWO2020-184730A1		
요약	The present invention provides a recombinant Vaccinia virus as a dengue virus vaccine that can be used as a therapeutic or prophylactic agent in the clinic. This recombinant Vaccinia virus is characterized by including: all or part of a cDNA that encodes a non-structural protein from a dengue virus; and an expression promoter.		
대표청구항	A recombinant vaccinia virus comprising all or part of a cDNA encoding a non-structural protein from a dengue virus, and an expression promoter.		
대표도면			

[목적]

- 임상에서 사용 가능한 치료 또는 예방약이 될 수 있는 뎅기 바이러스 백신, 바이러스 비감염자에게 접종했을 경우에도 뎅기열이나 뎅기 출혈열의 위험성을 억제할 수 있는 뎅기 바이러스 백신에 관한 것임

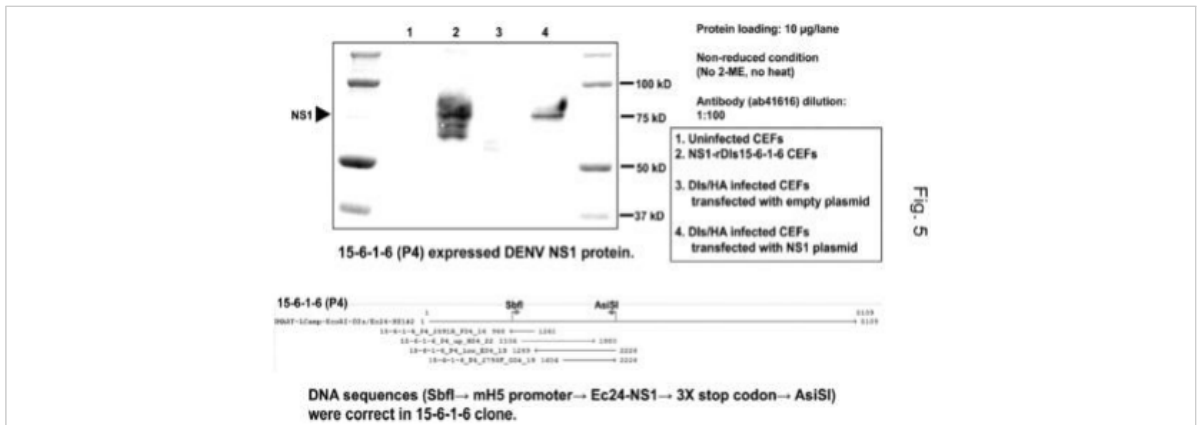
[해결수단]

- ① 재조합 백시니아 바이러스나 약제학적 조성물 등을 제공함
 - 1) 뎅기 바이러스로부터 비구조적 단백질을 코딩하는 cDNA의 전부 또는 일부를 포함하는 재조합 우두 바이러스. 그리고 발현 프로모터임
 - 2) 상기 1)에 따른 재조합 우두 바이러스는 DIs 균주임
 - 3) 상기 1) 및 2) 중 어느 하나에 따른 재조합 우두 바이러스에 있어서, 비구조적 단백질을 코딩하는 cDNA는 뎅기열 바이러스로부터 비구조 단백질의 NS1 영역을 코딩하는 cDNA임
 - 4) 상기 1) 및 2) 중 어느 하나에 따른 재조합 우두 바이러스에 있어서, 비구조적 단백질을 코딩하는 cDNA는 뎅기 바이러스로부터 상기 비구조 단백질의 상기 NS1 영역을 제외한 영역을 코딩하는 cDNA임
 - 5) 상기 4)에 따른 재조합 우두 바이러스에 있어서, 상기 비구조 단백질의 NS1 영역을 제외한 영역은 NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B 및 NS5를 포함하는 영역임
 - 6) 상기 1)~5)의 어느 하나에 따른 재조합 우두 바이러스, 여기에서 뎅기열 바이러스는 뎅기 바이러스 혈청형 2임
 - 7) 상기 1)~6) 중 어느 한 항에 따른 재조합 우두 바이러스는 비구조적 단백질을 코딩하는 cDNA가 하기 (a)~(f)의 DNA인 재조합 우두 바이러스
 - (a) 서열번호 서열로 표시되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 1;
 - (b) 시퀀스 식별 번호로 표시되는 뉴클레오티드 서열과 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA와 80%이상의 신원을 가지는 DNA 1, 뎅기 바이러스로부터 비구조적 단백질을 위한 코드
 - (c) 서열번호 서열로 표시되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 2;
 - (d) 시퀀스 식별 번호로 표시되는 뉴클레오티드 서열과 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA와 80%이상의 신원을 가지는 DNA 2, 뎅기 바이러스로부터 비구조적 단백질을 위한 코드
 - (e) 서열번호 서열로 표시되는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA 3;
 - (f) 시퀀스 식별 번호로 표시되는 뉴클레오티드 서열과 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 DNA와 80%이상의 신원을 가지는 DNA 3, 뎅기 바이러스로부터 비구조적 단백질을 코딩하는 코드
 - 8) 상기 1)~7) 중 어느 하나에 따른 재조합 우두 바이러스를 포함하는 약학 조성물.
 - 9) 상기 8)에 따른 의약 조성물은 뎅기 바이러스 감염성 질환에 대한 예방약물.
 - 10) 상기 8)에 따른 의약 조성물은 뎅기 바이러스 감염성 질환의 치료약.

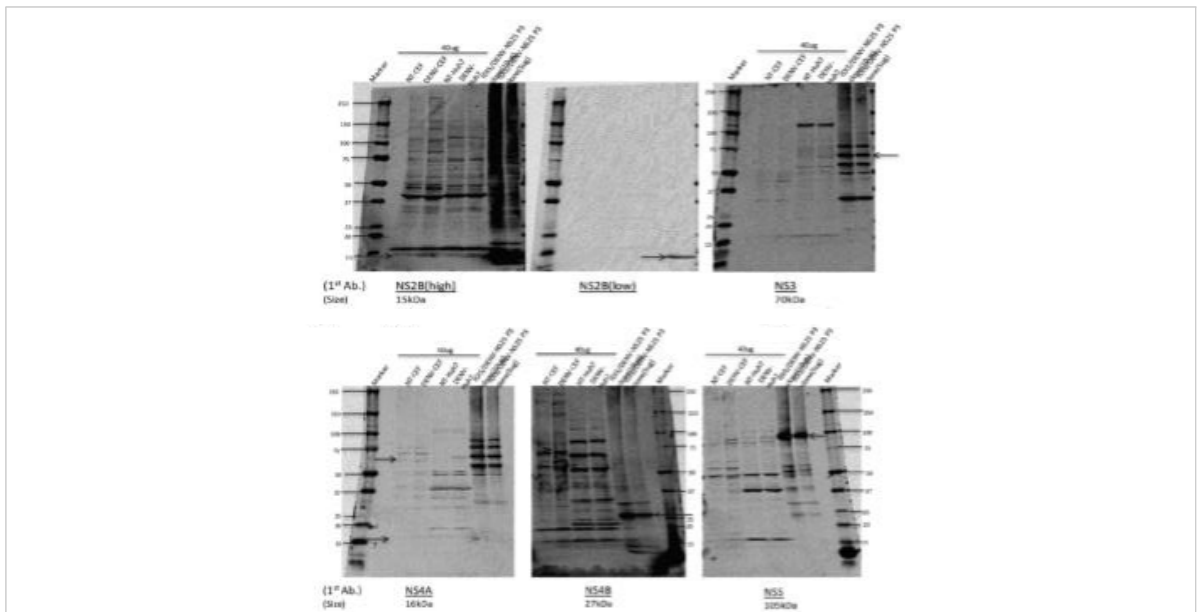
■ (실시에 1) 뎅기 바이러스 비구조단백질 유전자를 포함하는 재조합 백시니아 백신 제조 및 평가

- ① 유전자 재조합 사용 뎅기 바이러스 균주의 선택

- 뎅기 바이러스에는 뎅기 1, 2, 3, 4 의 4종류의 혈청형이 존재함. 그 중에서 뎅기 2는 추가로 아시아형과 코스모폴리탄형으로 나뉘어짐. 이 5종류 뎅기 바이러스의 혈청형 계통수 해석의 결과, 대략 중앙에 위치하는 뎅기 2형 코스모폴리탄주(Dengue-2 : Cosmopolitan : o1Sa-054)의 유전자를 백신 후보로서 선택함
- 뎅기 2 코스모폴리탄주의 비구조 단백질 영역의 유전자를 클로닝하여, NS-1 영역 및 NS2-5 영역의 유전자를, 「NS-1 영역 프라이머」 및 「NS2-5 영역 프라이머」를 사용하여, PCR을 실시, 당해 PCR 산물을 Sbf-I 효소 및 AsiSI 효소로 소화 후, DIs 주 유전자 재조합 플라스미드인 transfer vector pUC/DIs 벡터에 삽입함. 그 후, DIs 재조합 백신 제작용의 재조합 벡터에 삽입함. 재조합 DIs 에 삽입된 유전자 서열을 확인한 후, 뎅기 바이러스 단백질이 발현하고 있는 것을 웨스턴 블롯법으로 확인함



〈 뎅기 바이러스 NS1 단백질의 발현 확인 〉



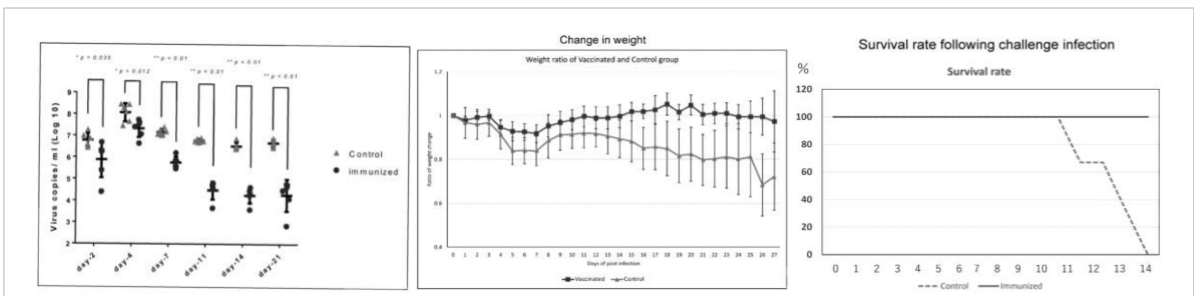
〈 뎅기 바이러스 NS2B, NS3, NS4A, NS4B 및 NS5 단백질의 발현을 확인 〉

- 동물에서 뎅기 바이러스 비구조적 단백질 유전자를 포함하는 재조합 백시니아 백신 평가
 - 제조된 NS-1 영역 또는 NS2-5 영역 유전자를 포함하는 Dis 재조합 백신으로 BalB/c 및 C57BL/6 마우스를 접종하여 면역 반응을 평가함
 - NS-1 영역 유전자-Dis 재조합 백신 (rdRE-DENV2C-NS1) BALB/c와 C57BL/6 마우스에서 높은 항체 생산 및 세포 면역의 유도가 관찰됨
 - NS2-5 영역 유전자-Dis 재조합 백신 (rdRE-DEV2C-NS25) NS2 영역에 대한 항체 생산과 NS3 영역에 대한 세포 면역의 유도가 관찰됨

● 뎅기 바이러스 감염 동물 모델의 선택 및 백신 유효성 평가

[유전자 변형 마우스]

- 야생형 마우스는 뎅기 바이러스에 잘 감염되지 않는 것으로 알려져 뎅기열을 발병하지 않으므로, 항 바이러스 활성을 가지는 인터페론에 대한 수용체에 결핍된 마우스는 질병의 감염 및 발병을 위한 동물 모델로서 사용 가능성을 연구함. 뎅기 바이러스로 인한 유형-I 및 유형-II 인터페론 수용체 녹아웃 마우스 (AG129 mice)는 뎅기 바이러스를 공격 감염시킨 결과, 발증·사망하는 것으로 알려짐
- AG129 마우스에 뎅기 바이러스 비구조 단백질 유전자 재조합 백시니아 백신을 접종하고, 또한 뎅기 바이러스(혈청형 2형)로 공격 감염한 결과, 백신 접종군은 비접종군과 비교하여, 우수한 보호 효과를 나타냄
- NS2-5 영역 유전자-Dis 재조합 백신 (rDis-DENV2C-NS25-GND) AG129 마우스에 접종하여 2주일 후 뎅기 바이러스(혈청형 2형)의 감염을 실시하여, 면역 응답에 의한 발증 방어 효과의 평가를 실시함. 백신 접종 동물에 뎅기 바이러스를 공격 감염시킨 결과, 혈청 중 바이러스량의 감소가 확인, 또한 체중 감소의 저해, 생존률의 상승 등의 현저한 발증 방어 효과가 확인됨



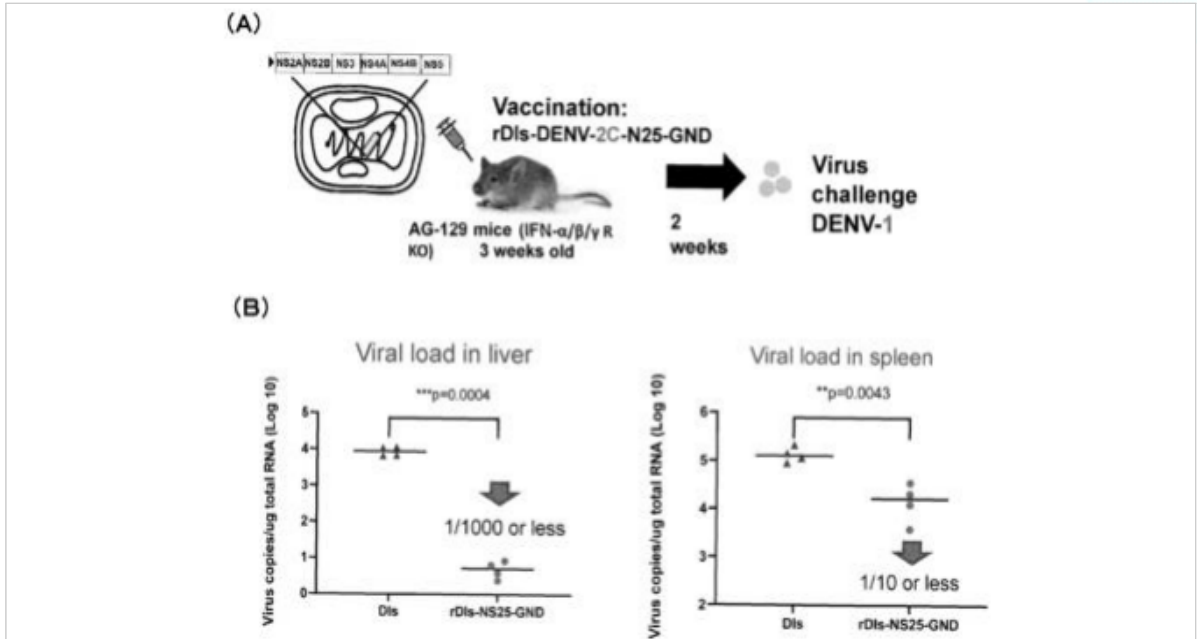
< AG129 마우스를 사용하여 감염에 대한 예방 접종 효과 평가 결과 >

■ (실시에 2)

- 실시예 1에서 제작한, NS2-5 영역 유전자-Dis 재조합 바이러스 (rDis-DENV2C-NS25)의 변이주 (rDis-DENV2C-NS25-GND)를, I형 및 II형 인터페론의 수용체 결실 마우스 (AG129 마우스)의 피부에, 1 × 10⁸ PFU로 접종(단회)하고, 2주일 후 마우스에 뎅기 바이러스를 접종하여 감염을 유도하고, 2주일 후 뎅기 바이러스를 공격 감염시킨 결과, 혈청 중 바이러스량의 감소가 확인, 또한 체중 감소의 저해, 생존률의 상승 등의 현저한 발증 방어 효과가 확인됨

이러스 1주(혈청형 1형 ; NIID-02-17 주)의 감염(피하)을 실시하여, 면역 응답에 의한 발증 방어 효과의 평가를 실시함

- 상기 감염으로부터 13~16일 후의 당해 마우스의 간장 및 비장 중의 바이러스량을 정량적 RT-PCR로 측정한 결과, rDis-DENV2C-N25-GND 접종군(백신 접종군)에서, 유의하게 바이러스량이 낮은 값을 나타냄



〈 (A) AG129 마우스를 사용하여 감염에 대한 백신 접종의 예방 효과를 평가하기 위한 방법 (B) 상기 마우스를 사용하여 감염 예방 접종 효과 〉

[효과]

- 임상에 있어서 사용 가능한 치료 또는 예방약이 될 수 있는 뎅기 바이러스 백신으로서의 재조합 백시니아 바이러스 및 그것을 사용한 약제학적 조성물 등을 제공할 수 있음
- 본 발명의 재조합 백시니아 바이러스는, 뎅기 바이러스 백신으로서 당해 바이러스 비감염자에게 접종했을 경우에도, 뎅기열이나 뎅기 출혈열(특히 중증도가 높은 뎅기 출혈열)의 위험성을 억제할 수 있어 매우 유용함

P-3. VACCINE COMPOSITIONS FOR THE PREVENTION OF DENGUE VIRUS INFECTION

문헌번호	EP 3932422 A1	공개/등록일	2022.01.05
출원번호	EP 2021-173406	출원일	2013.07.24
출원인	Sanofi Pasteur	발명자	TORNIEPORTH, Nadia BOUCKENOOGHE, Alain FORRAT, Remi LANG, Jean SAVILLE, Mélanie
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	심사중
패밀리특허	AU2013295014B2 CA2878682A1 CN104812407A EP2012-305907 EP2012-305912 EP2877208B1 EP3932422A1 HK1212906A1 JP2015-524421A JP6830118B2 KR10-2015-0036592A KR10-2020-0067938A MX2015000442A MY168959A PH12014502840B1 SG10201912291YA SG11201500412TA US2015-0196631A1 US2019-0201517A1 WOWO2014-016360A1		
요약	The present invention relates to vaccine compositions that are useful in a method of protecting a human subject against dengue disease.		
대표청구항	A vaccine composition for use in a method of protecting a human subject against dengue disease, wherein said composition comprises a dengue antigen of serotype 1, a dengue antigen of serotype 2, a dengue antigen of serotype 3 and a dengue antigen of serotype 4; wherein said dengue antigens of serotypes 1, 2, 3 and 4 are each independently selected from a live attenuated dengue virus or a live attenuated chimeric dengue virus and wherein said chimeric dengue virus comprises the prM-E sequence of a dengue virus.		
대표도면	<p>Figure 1: Construction of the YF-VAX cDNA by RT-PCR and cloning.</p> <p>The diagram illustrates the construction of the YF-VAX cDNA. It shows the RT-PCR cloning and sequence confirmation process. The YF-Vax-2003 cDNA (13362 bp) and the pACYC YF-Vax 5-3 plasmid (2712 bp) are used. The pACYC YF-Vax 5-3 plasmid contains the NS1, NS2, NS3, NS4, NS5, and NS6 genes. The YF-Vax-2003 cDNA contains the prM, E, and C genes. The RT-PCR cloning and sequence confirmation process involves the stepwise ligation of each fragment to pJSV2284.1 (pACYC YF-vax-5-3) to obtain a full-length cDNA clone of YF-vax. The final product is pJSV2374.5 (23411 bp), which contains the prM, E, and C genes.</p>		

[목적]

- Dengue illness에 대한 인간 피험자를 보호하는 방법에서 백신 조성물과 해당 조성물의 사용에 관한 기술임

[해결수단]

■ Dengue illness에 대한 백신 조성물로, 조성물은 다음을 포함

- 1) 하기의 그룹으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 Dengue 항원.
 - (a) 살아있는 약독화 Dengue 바이러스
 - (b) 비활성화된 Dengue 바이러스
 - (c) 살아있는 약독화되거나 비활성화된 키메라 Dengue 바이러스
 - (d) Dengue 바이러스 유사 입자(VLP) 및
 - (e) (a)내지 (d)중 둘 이상의 조합; 또는
- 2) 인간 세포에서 Dengue VLP인 Dengue 항원을 발현할 수 있는 핵산 구조물 또는 바이러스 벡터

■ (실시에 1) Chimeribax™ DEN-1, DEN-2, DEN-3 및 DEN-4를 포함하는 4가 Dengue 백신 (TDV) 조성물로 백신 접종된 환자의 1년 추적 검사

- 바이러스-확증된 Dengue열 질환에 대한 4가 Chimerivax™ 백신 효능에 대한 관찰자-맹검의, 무작위, 대조군, 단일 센터, IIb 상 실험을 수행함. 의학적인 병력과 신체 검사에서 건강이 양호한 4-11세의 학생 4,002명이 실험에 참여하였으며, 참가자들은 2:1로 무작위로 나누어, Dengue열 백신 3회 투여군 또는 대조군 제품을 0, 6개월 및 12개월에 제공함
 - 참여한 어린이 4,002명에서, 95.9%가 백신 접종을 완료하였고, 91.8%가 PP (per protocol) 효능 분석 세트에 포함됨. 백신군과 대조군은 연령과 성별이 유사하였으며, 베이스라인에서 샘플링한 샘플의 90% 이상이 Dengue열 또는 JEV 항체에 양성이었음
 - 실험하는 동안, Dengue열 131명에서 바이러스가 확인됨. 이들 중, PP 개체군에서 3차 주사 후 28일 후에 77건이 발생하였으며, 이들은 1차 분석에 포함됨. 1회 이상의 주사한 이후의 효능은 33.4%이고, 2회 이상 주사한 이후의 효능은 35.3%로 나타남
 - 나중 분석 (Post-hoc analyse)에서 혈청형에 따른 효능 차이가 확인됨. 1회 이상 주사 후 DENV1, DENV3 및 DENV4에 대한 효능은 61.2%-90.0% 범위인데 반해, DEN2는 1.7%이었음. 3번의 주사 후, DENV1, DENV3 및 DENV4에 대한 효능은 55.3%-100% 이었고, DENV2는 15.6%로 나타남
 - 바이러스-확증된 후천성 Dengue열 개체들의 경우, 백신군에서는 대조군에 비해 연간 입원율이 통계학적으로 유의하게 감소되는 것으로 관찰됨. 3번의 투여 후 상대적인 위험성 (RR)은 0.523으로 나타남

〈 실험하는 동안 바이러스-확증된 뎅기열로 인한 입원 건수 〉

기간	CYD 뎅기열 백신군 (N=2666)				대조군 (N=1331)				상대적인 위험성	
	M	사례	연간 발생율 (95%CI)	발생 건수, n	M	사례	연간 발생율 (95%CI)	발생 건수, n	RR	(95%CI)
1년	2,666	8	0.3 (0.1; 0.6)	8	1,331	7	0.5 (0.2; 1.1)	7	0.571	(0.181, 1.85)
2년	2,557	24	0.9 (0.5; 1.3)	24	1,282	23	1.7 (1.0; 2.5)	23	0.523	(0.283, 0.970)

- 면역원성 분석 결과를 살펴보면, per-protocol 분석 세트에서 3차 주사 후 28일 시점에, 뎅기열 혈청형 1-4에 대한 중화 항체의 기하평균역가(GMT)는, 각각 백신군의 경우 146, 310, 405 및 155 이었음. 대조군의 경우, 그 값은 각각 23.9, 52.2, 48.9 및 19.4 이었음. 과거 1년 GMT는 혈청형 1, 2, 3 및 4에 따라 각각 76.5, 122, 94 및 153 이었음
- 안전성 시험 결과, SAE는 584건이었으며, 366건은 백신군 참가자들 중 11.8%, 218건은 대조군 참가자들 중 13.2%에서 보고됨. 뎅기열 그룹에서 백신-관련 SAE는 없었으며, 대조군은 1건 있었음. 관찰된 SAE는 연령군과 일치하는 의학적 상태였으며, 백신 주사 후 7일 또는 28일 이내에 몰려있지 않았음
- 백신에서의 비약적인 진보로서 발생하는 바이러스-확증된 뎅기열 사례들은 대조군에서 발생하는 사례보다 심각한 것은 아니었음

[효과]

- 뎅기열 질환에 대한 본 발명의 예방 방법의 효과는, 혈청형 1, 3 또는 4에 의해 유발된 뎅기열 질환에 대하여 50% 이상, 바람직하게는 60% 이상이며, 혈청형 3 또는 4에 의해 유발되는 뎅기열 질환에 대해 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상이고, 혈청형 4에 의해 유발되는 뎅기열 질환에 대해서는 유익하게는 90% 이상의 예방 방법 효과를 제공함

P-4. Epitope-substituted vaccine for use in improving safety and immunogenicity against dengue viruses

문헌번호	US 1111276 B2	공개/등록일	2021.09.07
출원번호	US 16/597850	출원일	2019.10.10
출원인	ACADEMIA SINICA	발명자	Han-Chung Wu Chung-Tao Tang
Current IPC(Main)	C07K-014/005	상태정보	등록

패밀리특허 CN107405392B | SG11201706342PA | TWI702227B | US10487120B2 | US1111276B2 | US62/113811 | WOWO2016-130321A1

요약
Isolated mutant dengue virus E protein variants are disclosed. The variant comprises an amino acid sequence that is at least 80% identical to SEQ ID NO: 1 and has one or more amino acid residue substitutions at position corresponding to Asn8 (N8), Arg9 (R9), Val12 (V 12) and/or Glu13 (E13). The variant may comprise an amino acid sequence that is at least 90% identical to the SEQ ID NO: 1 and lack an infection-enhancing antibody-binding motif comprising the amino acid sequence of SEQ ID NO: 28 at domain I. An isolated nucleic acid sequence encoding the variant, a plasmid expressing the variant, a plasmid expressing a virus-like particle comprising the variant, a DNA vaccine, and a method of detecting the presence of a dengue virus in a biological sample are also disclosed.

대표청구항
1. A method for neutralizing and protecting against one or more dengue virus serotypes infection, and/or for neutralizing a dengue virus, reducing, alleviating antibody dependent enhancement of dengue virus infection, and/or increasing survival rate in a subject in need thereof, comprising: administering to the subject in need thereof a therapeutically effective amount of a plasmid expressing a mutant dengue virus E protein comprising an amino acid sequence that is at least 80% identical to SEQ ID NO; 1, wherein the mutant dengue virus E protein has one or more amino acid residue substitutions at position corresponding to Asn8, Arg9, Val12, and/or Glu13 of SEQ ID NO: 1.

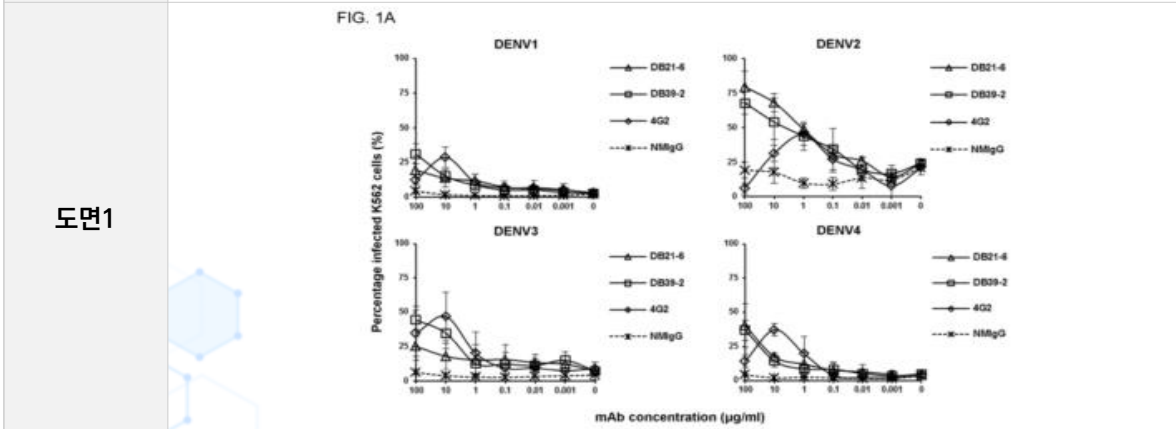
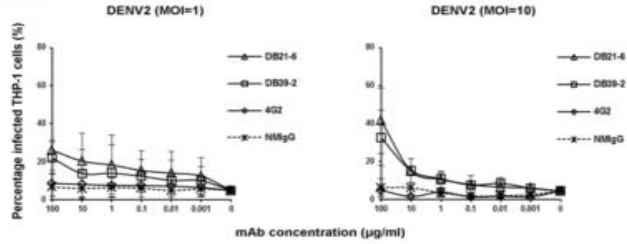


FIG. 1B



*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체

[목적]

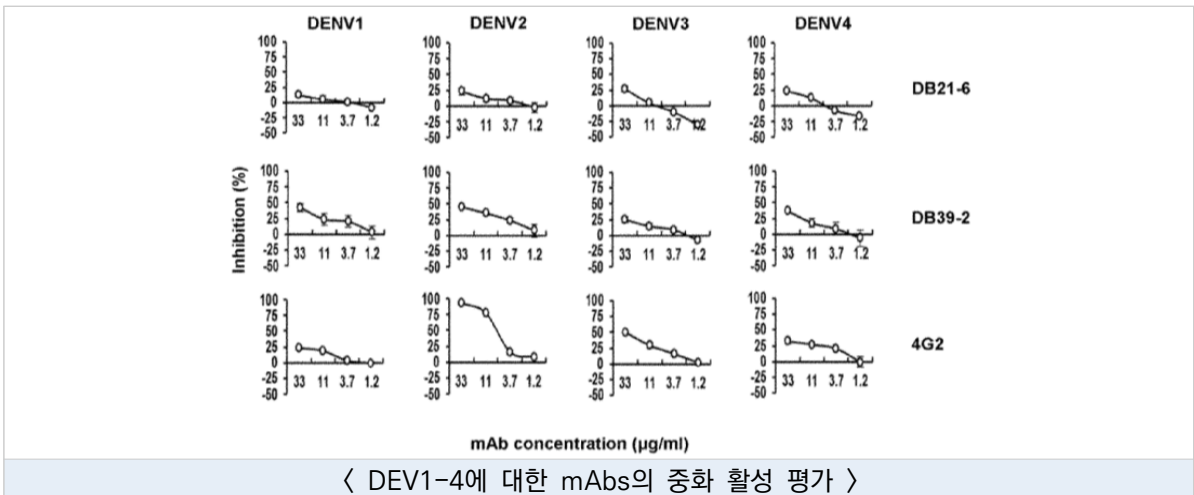
- 뎅기 바이러스에 대한 안전성 및 면역원성을 개선시키는 백신에 관한 것임

[해결수단]

- 시퀀스 식별 번호 (SEQ ID NO)와 적어도 80%이상인 아미노산 서열을 포함하는 돌연변이 뎅기 바이러스 E 단백질을 발현하는 치료적 유효량의 플라스미드를 제공함

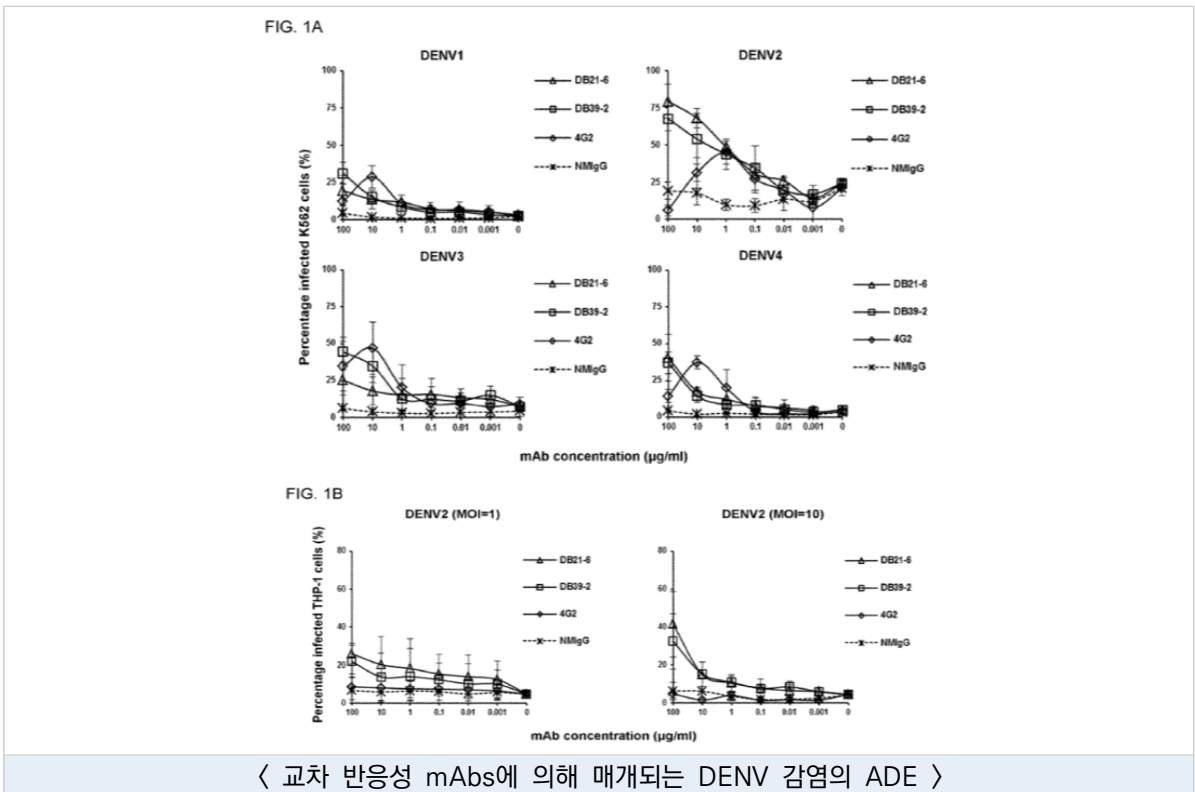
■ DEV에 대한 교차 반응형 DB21-6 및 DB39-2 특성

- mAbs DB21-6 및 DB39-2가 DENV1-4에 감염된 세포를 인식할 수 있으며, mAbs는 추가로 DENV2 E 및 EDI-II 단백질을 발현하는 형질 감염된 BHK-21 세포를 인식함. 교차 반응성 DB21-6 및 DB39-2는 E 단백질 상의 DENV1-4 및 도메인 I-II를 인식함
- 특정 농도에서 중화 및 강화 활성을 갖는 항플라비 바이러스 항체인 4G2가 DENV2에 대해 DB21-6 및 DB39-2보다 더 높은 중화 활성을 가짐



■ DB21-6 및 DB39-2 활동 강화

- (도. 1A) ADE를 통한 DENV 감염의 시험관 내 향상을 조사하기 위해, 시험관내 ADE 분석을 수행함. 광범위한 mAb 농도에 걸쳐 감염 향상을 나타냄. 4G2는 낮은 항체 농도에서 K562 세포에서 DENV1-4 감염의 증가를 유발함
- (도. 1B) 감염의 증진을 추가적으로 확인하기 위해, Fc γ RI-및 Fc γ RIIA-를 포함하는 THP-1 세포에서 DB21-6 및 DB39-2에 의한 DENV2 16681 감염의 향상을 확인함. THP-1 세포에서의 감염은 4G2보다 DB21-6 및 DB39-2에 의해 더 크게 향상됨



- mAbs에 의한 DENV2 S221 감염의 in vitro 향상을 평가하기 위해, K562 세포 및 THP-L 세포를 사용하여 ADE 분석을 수행함. DENV1-4 감염의 경우, DB21-6 및 DB39-2의 고농도는 1K562 세포에서 DENV2 S221 감염을 증가시킴. 이와 같은 결과는 DB21-6 및 DB39-2가 시험관 내 DENV2 S221 감염을 향상시킬 수 있음을 시사함

FIG. 9A

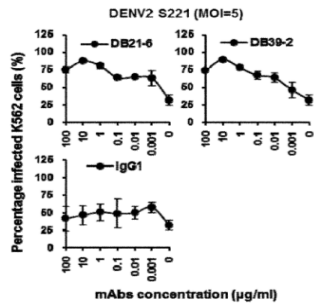
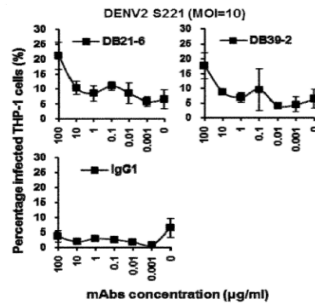


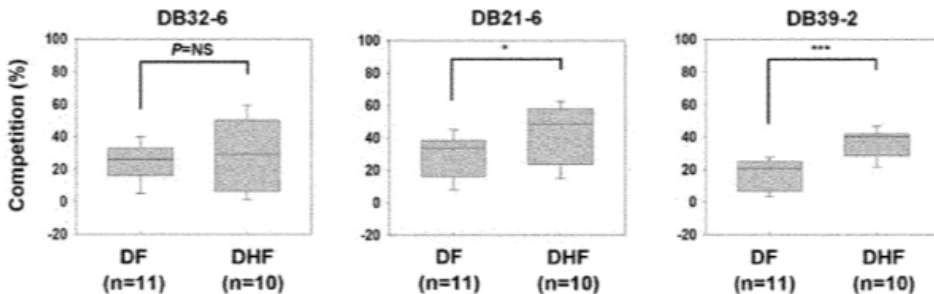
FIG. 9B



〈 K562 (A) 및 THP-1 (B) 세포에서 DENV2 S221 감염의 mAb 매개 ADE 체외 측정 〉

■ mAb 및 감염된 환자 혈청의 경쟁 분석

- Dengue 환자의 혈청 항체가 DENV2에 결합하기 위한 mAbs와 경쟁하는지 여부를 결정하기 위해 경쟁 분석을 수행함. 감염된 환자들의 혈청 항체가 DB21-6 및 DB39-2와 경쟁하였고, DB21-6 및 DB39-2 경쟁 비율이 DF 환자의 혈청 샘플보다 DHF 환자의 혈청 샘플에서 현저히 높았지만, 중화 DB32-6의 경쟁 백분율은 DF 또는 DHF 환자의 혈청이 서로 유사하였음. DHF 환자의 혈청 샘플이 DB21-6 및 DB39-2 mAb와 경쟁하는 더 높은 수준의 항체를 포함하는 것을 시사함



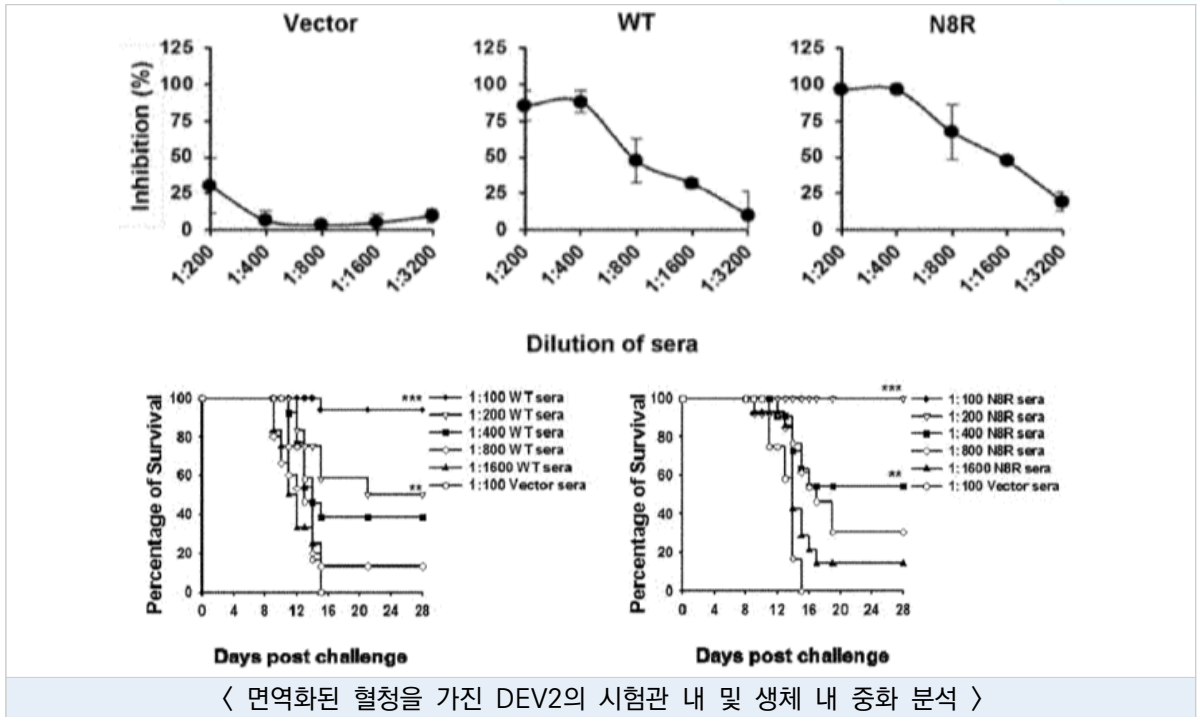
〈 DENV2와 결합하기 위한 환자 혈청 간의 경쟁 〉

■ E 단백질의 N8 잔기 치환

- EDI 단백질에서 mAbs DB21-6 및 DB39-2를 강화하는 에피토프를 매핑함. 중화 활성을 유지하면서 강화 효과를 줄이는 방법을 조사하기 위해 E 단백질의 N8 잔기를 치환하고, 유전자 총 전달 시스템이 있는 WT 또는 N8R 플라스미드로 마우스를 면역화함. 3회의 면역화 후, N8R-면역화된 혈청은 DENV2에 대한 중화 활성을 생성하였고 WT-면역화된 혈청과 비교하여 사망률의 증가를 감소시켰음. 따라서, 강화 에피토프 잔기의 치환은 ADE의 가능성을

감소시키면서 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 증가시킬 수 있음

- N8R-면역화된 혈청은 WT-면역화된 혈청보다 더 높은 시험관내 중화 활성 및 생체내 보호 활성을 나타냄. N8R DNA 백신으로의 면역이 DENV2에 대한 중화 및 보호 면역을 증가시킬 수 있음을 시사함



[효과]

- 본 발명의 N8R 면역 혈청은 WT 면역화된 혈청보다 더 높은 중화 및 보호 활성을 보임. WT 면역 혈청으로 처리된 마우스와 비교하여 N8R 면역 혈청을 가진 AG129 마우스의 치료는 ADE 감소 및 사망률을 감소시켰음. 결과적으로, E 단백질에서 신규 교차 반응성 및 감염 강화 에피토프를 확인하였으며, 이를 통해 안전하고 효과적인 뎅기 바이러스 백신을 제공할 수 있음

P-5. COMPOSITION OF SUBUNIT DENGUE VACCINE			
문헌번호	US 2020-0397884 A1	공개/등록일	2020.12.24
출원번호	US 16/906134	출원일	2020.06.19
출원인	National Cheng Kung University	발명자	Yee-Shin Lin Trai-Ming Yeh Yung-Chun Chuang Chia-Yi Yu Hsin-Wei Chen Shu-Wen Wan Shu-Ying Wang Tzong-Shiann Ho Dar-Bin Shieh
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	심사중
패밀리특허	BR102020025455A2 CN113876939A TW202115103A US2020-0397884A1 US62/863278		
요약	The present invention relates to a composition of subunit dengue vaccine comprising a fusion protein of conjugating or connecting delta C nonstructural protein 1 (NS1 Δ C or truncated NS1 Δ C) to at least one polypeptides of NS3c (or truncated NS3c) and/or consensus envelope protein domain III (cEDIII), thereby enhancing better protection against DENV challenge and alleviating associated pathological effects.		
대표청구항	1. A composition of subunit dengue vaccine, comprising: a fusion protein of a delta C nonstructural protein 1 (NS1 Δ C) polypeptide conjugating or connecting to at least one polypeptides of a NS3c polypeptide and/or a consensus envelope protein domain III (cEDIII) polypeptide, wherein the NS1 Δ C polypeptide is listed as SEQ ID NOs: 2 or 5, the cEDIII polypeptide is listed as SEQ ID NOs: 1 or 4, and the NS3c polypeptide is listed as SEQ ID NOs: 3 or 6; and optionally together with one or more pharmaceutically acceptable carriers and/or adjuvants.		
도면1	<p>*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체</p>		

[목적]

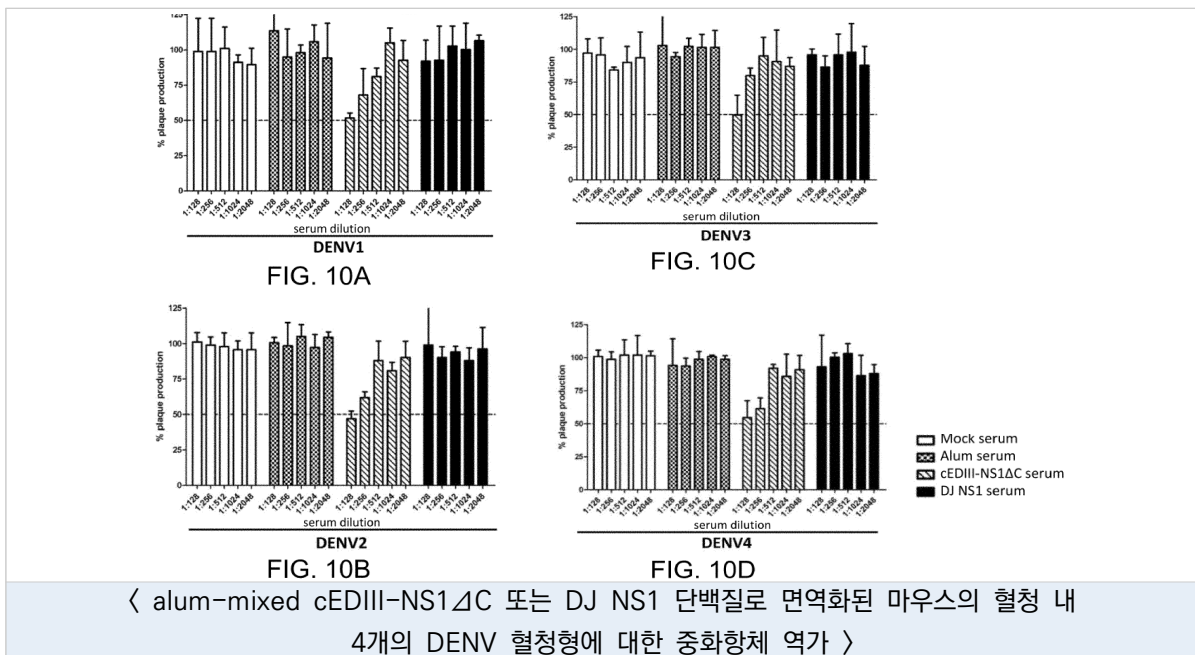
- NS3c (또는 절단된 NS3c) 및/또는 컨센서스 엔벨로프 단백질 도메인 III (cEIII)의 적어도 하나의 폴리펩타이드에 델타 C 비구조 단백질 1 (NS1ΔC 또는 절단된 NS1ΔC)을 접합하거나 연결시키는 융합 단백질을 포함하는 덩기 재조합 서브유닛 백신 조성물을 제공하기 위함

[해결수단]

- 융합 단백질은 N-말단에서 C-말단까지 cEIII-NS1ΔC의 순서일 수 있음. 한 예로, 융합 단백질은 cEIII 폴리펩타이드와 NS1ΔC 폴리펩타이드 사이에 제1 링커를 포함함
- N-말단에서 C-말단으로 NS1ΔC-cEIII의 순서의 융합 단백질은 NS3c 폴리펩타이드에 접합될 수 있음. 한 예로, 제2 링커는 NS1ΔC 폴리펩타이드와 NS3c 폴리펩타이드 사이에 접합될 수 있음

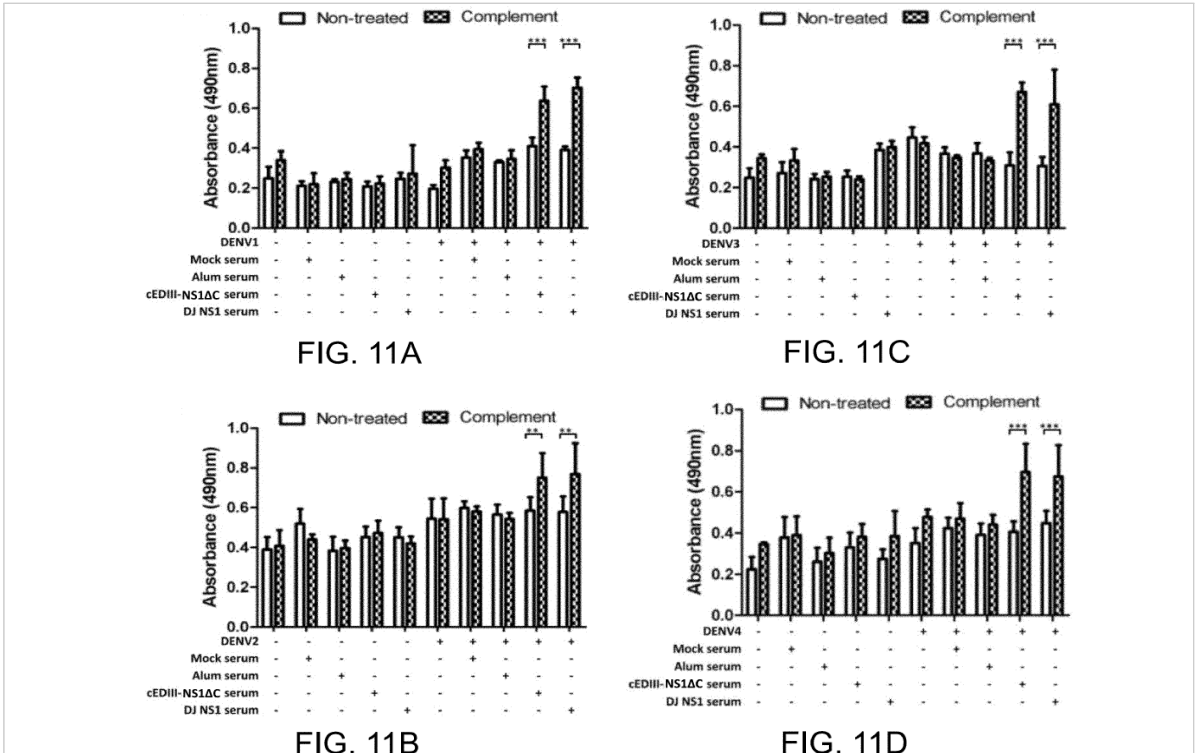
■ cEIII-NS1ΔC-면역 마우스 혈청의 DENV 혈청형 중화

- cEIII-NS1ΔC-면역 마우스 혈청은 4개의 DENV 혈청형 모두를 중화시킴. cEIII-NS1ΔC-면역 마우스 혈청 그룹만이 DENV1, DENV2, DENV3 및 DENV4를 용량 의존적으로 중화시켰고 1:128의 희석에서 플라크 수의 50% 감소를 나타냄. 그러나 DJ NS1 면역 마우스 혈청은 DENV 혈청형을 중화할 수 없었음



■ cEDIIII-NS1ΔC-면역 마우스 혈청의 항체-보체 매개 세포 용해

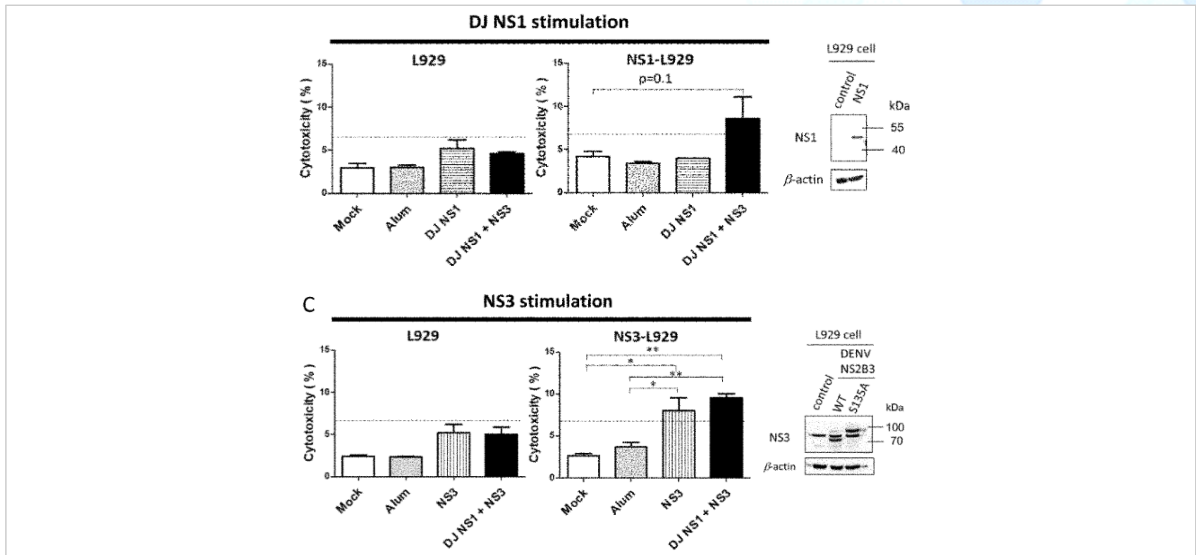
- cEDIIII-NS1ΔC-면역 마우스 혈청은 항체-보체 매개 세포 용해를 통해 4개의 DENV 혈청형 모두에 의해 감염된 세포를 파괴함. 보체와 혼합된 cEDIIII-NS1ΔC- 및 DJ NS1-면역화된 마우스 혈청 둘 모두는 다른 그룹과 비교하여 4개의 상이한 혈청형 DENV에 의해 감염된 세포에서 세포용해를 야기함. NS1ΔC는 DENV2의 NS1에서 생성되었기 때문에, 모든 DENV 혈청형에 대한 DENV2 NS1ΔC의 교차 보호를 나타냄



〈 alum-mixed cEDIIII-NS1ΔC 또는 DJ NS1 단백질로 면역화된 마우스 혈청의 4개의 DENV 혈청형에 감염된 항체-보체 매개 세포 용해 〉

■ DJ NS1 및 NS3 능동 면역화의 특정 CTL 반응 유도

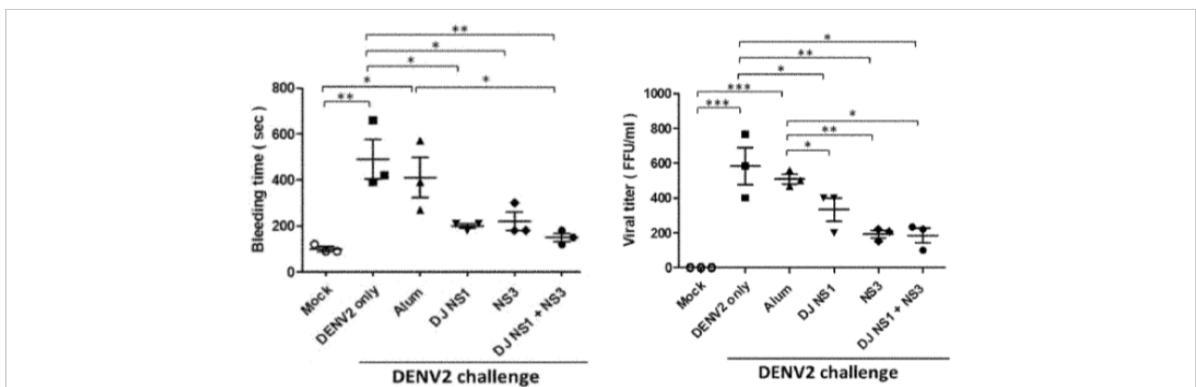
- DJ NS1 및 NS3에 의한 능동 면역화는 특정 CTL 반응을 유도함. DJ NS1 + NS3 면역화된 마우스의 CTL만이 NS1-발현 L929 세포를 용해시켰으나, 다른 그룹과 비교하여 통계적 차이가 없었음. 한편, NS3 단독 또는 DJ NS1 + NS3 면역화된 마우스의 CTL은 NS3-발현 L929 세포를 유의미하게 용해시킴



< DJ NS1 및 NS3의 능동 면역화 결과를 통한 NS3-발현 L929 세포에 대한 세포독성 T 림프구(CTL) 반응 >

■ DJ NS1 및 NS3 능동 면역의 DENV 감염에 대한 보호 효과

- DJ NS1 및 NS3를 통한 능동 면역은 DENV 감염에 대한 보호 효과 제공함. DENV 감염은 48시간 후 DENV 감염 단독으로 또는 alum으로 유발하는 마우스에서 출혈 시간을 연장시키는 것으로 나타남. DJ NS1, NS3, 또는 DJ NS1 + NS3의 능동 면역화는 DENV 감염 단독과 비교하여 DENV-유도된 연장된 출혈 시간을 유의미하게 감소시킴. 또한 DJ NS1 단독으로 능동 면역화는 DENV2 단독 및 alum 대조군과 비교하여 바이러스 역가를 유의미하게 감소시킴. NS3 단독의 능동 면역화는 DJ NS1 단독보다 바이러스 역가를 현저하게 감소시켰음. 따라서 NS3-특이적 T 세포 반응은 바이러스 제거에 기여할 수 있음. DJ NS1 + NS3으로 능동 면역화 후 감소된 바이러스 역가는 NS3 단독으로 면역화 후의 것과 유사하였음



< DJ NS1 및 NS3 능동 면역의 DENV 유도 출혈 감소 및 바이러스 역가 감소 >

[효과]

- DJ NS1 및 NS3를 통한 능동 면역는 DENV 감염에 대한 보호 효과 제공할 수 있음. cEDIII-NS1 Δ C 융합 단백질과 NS3c 폴리펩티드, 또는 절단된 NS1 폴리펩티드와 절단된 NS3c 폴리펩티드의 융합 단백질을 포함하는 서브유닛 뎅기열 백신 조성물은 DENV 공격에 대한 더 나은 보호를 강화하고 관련된 병리학적 효과를 완화시킬 수 있음
- 본 발명은 DENV 공격 및 관련 병리학적 효과에 대한 강화된 보호를 제공하는 cEDIII-NS1 Δ C 융합 단백질 및 NS3 단백질을 결합하는 신규한 DENV 백신 조성물을 제공할 수 있음

P-6. VACCINE			
문헌번호	EP 3188755 B1	공개/등록일	2020.08.05
출원번호	EP 2015-775490	출원일	2015.08.21
출원인	International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology	발명자	KHANNA, Navin RAMASAMY, Viswanathan
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록
패밀리특허	BR112017004008A2 CA2959280A1 CN107074968B EP3188755B1 EP3685852A1 ES2821480T3 HRP20201523T1 HUE053284T2 IN02478/DEL/2014 IN2478/DEL/2014 IN2478DE2014 IN382789 JP2022-031791A JP6983653B2 JP6985458B2 LT3188755T MX2017002621A PL3188755T3 PT3188755T RS61000B1 SI3188755T1 US10189877B2 US10815280B2 US2021-0122787A1 WOWO2016-034974A1		
요약	The invention provides a recombinant polypeptide comprising the EDIII domain of each of Dengue virus serotype DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4 linked to the N-terminal of HBsAg.		
대표청구항	A virus like particle (VLP) comprising: a.) a recombinant polypeptide consisting of the EDIII domain of each of Dengue virus serotype DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4 linked to the N-terminal of HBsAg wherein the EDIII domains are fused sequentially, N-terminal to C-terminal, in the sequence DENV-1, DENV-3, DENV-4, DENV-2, wherein the amino acid sequence of the EDIII domains of each of Dengue virus serotypes DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4 is SEQ ID No. 1, 2, 3, and 4 respectively; as shown in Figures 4a,b,c and d, respectively and b.) four expression cassettes of HBsAg polypeptide.		
도면1	<p>Figure 1</p> <p>A.</p> <p>B.</p> <p>C.</p> <p>*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체</p>		

[목적]

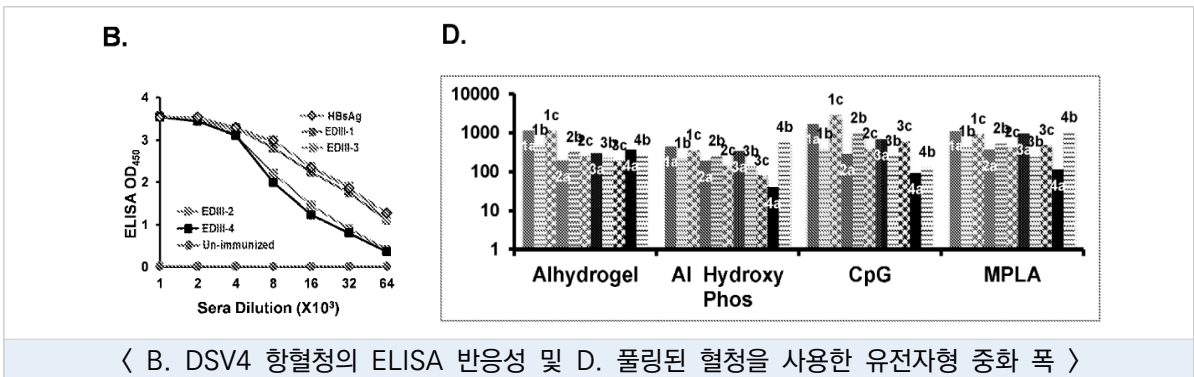
- 뎅기열의 4개 혈청형(DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) 모두에 대한 재조합 뎅기 서브유닛 백신, 재조합 VLP 기반 뎅기 4가 백신 후보물질인 DSV4를 제공하기 위함

[해결수단]

- HBsAg의 N-말단에 연결된 뎅기 바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4 각각의 EDIII 도메인을 포함하는 재조합 폴리펩티드를 제공함

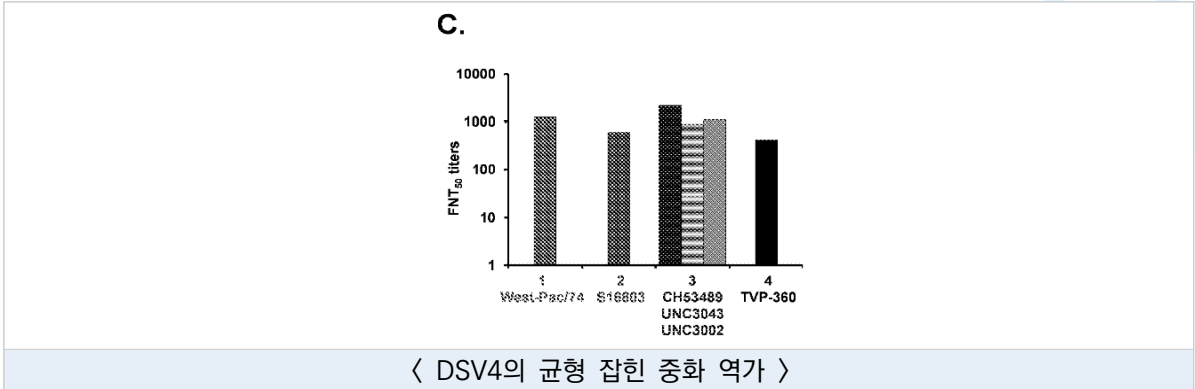
■ 정제된 DSV4VLPs에 의한 마우스의 면역화

- 4개의 DENV 혈청형에 대한 강력한 면역 반응을 일으키는 VLP의 능력은 BALB/c 마우스에서 면역화에 의해 평가됨. 정제된 DSV4 VLP를 0, 30 및 90일에 복강 내로 6마리의 BALB/c 마우스 그룹에서 면역화한 다음 100일째에 최종 출혈을 수행하고 ELISA에 의해 DSV4에 대한 반응을 분석함. 양성 반응자의 혈청을 풀링하고 (그림 B)에 나타난 것과 같이 EDIII-1, EDIII-2, EDIII-3, EDIII-4 및 HBsAg의 다섯 가지 구성 요소에 대한 항체의 존재에 대해 특성화했으며, 다양한 보조제로 생성된 DSV4 항원의 유전자형 중화 폭을 (그림 D)에 나타난 것과 같이 결정함



- EDIII-1, EDIII-2, EDIII-3, EDIII-4 및 HBsAg의 5가지 성분에 대하여 강한 면역 반응이 발생하는 것으로 관찰됨. 항-뎅기 반응이 4개의 DENV를 중화시킬 수 있는지 여부를 결정하는 것이 필수적이었음. 따라서, 풀링된 혈청은 FACS 기반 분석을 통해 중화 용량에 대해 평가되었고 DSV4-항혈청은 (그림 C)와 같이 4개의 DENV를 모두 중화시킬 수 있는 것으로 관찰되었음. 4개의 WHO 기준 균주 DENVs와 DENV-3의 두 가지 추가 유전자형의 균주에 대한 DSV4-항혈청의 중화 역가를 보여줌. 중화분석에 사용된 DENV-2, -3 및 -4 유전자형은 EDIII 서열을 획득한 유전자형과는 차이가 있으며 DSV4 항혈청의 중화능력에

악영향을 미치지 않았음이 명백하여 생성된 면역반응의 강도가 높음을 나타냄. 더욱이, 다양한 혈청형에 대한 전반적인 반응도 균형을 이루는 것으로 나타나 잠재적인 뎅기열 백신으로서 DSV4를 강조함



[효과]

- 뎅기 바이러스의 4개의 혈청형에 대한 효율적이고 안전한 백신 및 예방 접종 접근법을 제공하는 효과가 있음

P-7. Dengue hemorrhagic fever virus vaccine			
문헌번호	US 10426827 B1	공개/등록일	2019.10.01
출원번호	US 14/724409	출원일	2015.05.28
출원인	MicroVAX, LLC	발명자	Albert B. Deisseroth
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록
패밀리특허	AU2006311752A1 CA2628837C EP1951862B1 JP2009-514536A US10046041B2 US10174100B1 US10293040B1 US10426827B1 US11077183B2 US13/469351 US13/775343 US13/902025 US14/067523 US2013-0149330A1 US2014-0127252A1 US2022-0143171A1 US60/734136 US60/755885 US60/789270 US60/793206 US60/853184 US61/486834 US61/506207 US61/599969 US61/651145 US61/725535 US61/733127 US61/754984 US9526774B1 US9533036B2 US9642901B1 WOWO2007-056266A2		
요약	<p>Provided are methods of selecting domains of the dengue hemorrhagic fever virus E protein for generating a neutralizing antibody immune response to the dengue hemorrhagic fever virus. The method comprises priming an individual by administering a mixture of expression vectors encoding fusion proteins or the fusion proteins themselves which comprises the DHFV E antigen fragment linked to the extracellular domain of the CD40 ligand. The expression vector comprises a transcription unit encoding a secretable fusion protein, the fusion protein containing the DHFV E antigen fragment linked to the CD40 ligand. The methods may be used to immunize an individual against all four strains of dengue hemorrhagic fever virus.</p>		
대표청구항	<p>1. A composition for generating a humoral and cellular immune response in an individual against four strains of the Dengue Hemorrhagic Fever Virus (DHFV) with the E antigenic protein of the DHFV, in the form of a multi expression vector mixture comprising twelve expression vectors each of which comprises an effective amount of a nucleic acid encoding a secretable fusion protein comprising one of twelve distinct epitopes SEQ ID NOS. 1-12 from Domain III of the E protein, wherein said twelve distinct epitopes comprise three separate fragments from each of said four strains, each of said twelve epitopes recognized and bound by Class I and Class II MHC capable to generate both neutralizing antibodies and CD8 effector T cells, and wherein each of said twelve epitopes is separately linked to the N-terminal end of the extracellular domain of a CD40 ligand to define one of twelve distinct sub-compositions, and to collectively define said multi-expression vector mixture composition that is potent to anticipate immunological escape to heterologous strains of the DHFV thereby providing protection against related but not identical DHFV viruses.</p>		

[목적]

- 뎅기출혈열 바이러스 백신 및 이의 조성물 및 상기 백신을 개발하여 뎅기출혈열 바이러스에 의한 감염에 대한 면역성을 생성하는 방법을 제공하기 위함

[해결수단]

- 뎅기열 단백질 E의 단편에 대한 면역 반응은 DHFV의 모든 주요 균주에 대한 백신을 만들기 위해 4개의 DHFV 균주 각각의 E 단백질에서 ecdCD40L에 일련의 에피토프를 인프레임에 부착하는 것으로 제공함
 - E/ecdCD40L DHFV 백신에 대해 상기 EcdCD40L에 부착하기 위해 DHFV의 4개의 균주로부터 E 항원의 도메인 III의 3개 단편을 사용함
 - 도메인 I 및 II는 비중화 항체를 유도하는 에피토프를 가지고, 도메인 III 내의 모든 에피토프는 중화 항체를 유도함
- DHFV가 속하는 플라비바이러스 군에서 E 단백질이 중화 항체의 주요 표적 중 하나이기 때문에 본 발명에 의한 백신의 표적으로 DHFV의 E 단백질을 선택함. 따라서 E 단백질은 바이러스가 숙주 세포에 부착되고 숙주 세포막과 바이러스가 세포로 들어가는 데 필요한 낮은 pH 용합에 필요할 것임
- ecdCD40L의 아미노 말단에 부착될 때 중화 항체 면역 반응을 생성할 수 있는 E 단백질 단편을 선택하는 데 사용되는 일반적인 기준은 다음과 같음
 - 높은 수준의 E 단백질 특이적 중화 항체를 DHFV에 생성함으로써 DHFV 감염을 예방하기 위해, 단편은 클래스 II MHC에 의해 인식 및 결합되고 DHFV에 의한 세포의 감염에 필요한 상기 DHFV 항원의 영역을 차지해야 함
 - E 단백질의(아미노산 294-320, 아미노산 321-354 및 아미노산 355-395) 각 균주의 도메인 III의 3개 단편을 부착함으로써 백신을 위해 선택된 E 단백질의 영역의 서열 진화로 인한 면역학적 반응의 음의 선택압으로부터 벗어날 확률을 방지하거나 감소시키기 위해, 각 단편은 ecdCD40L의 아미노 말단에 별도로 부착됨
 - TAA가 ecdCD40L의 아미노말단 말단에 부착되는 것으로부터 ecdCD40L의 동중삼량체 구조의 불안정화를 방지하기 위해, 결합된 TAA의 분자량이 너무 크지 않도록 E 단백질의 단편이 선택될 것임
 - 4개의 균주 각각에 대해 도메인 III의 3개의 단편이 선택되었지만, 예를 들어 E 단백질의 각 균주의 도메인 III 중 4개 이상의 단편을 선택할 수 있음

■ (실시예) 표 1과 같이 12개의 상이한 TAA/ecdCD40L 백신을 생성하는 것으로 구성

● 표 1에서, E294-320, E321-355 및 E356-395는 ecdCD40L에 부착된 E 단백질의 도메인 III의 단편을 의미하고, "Vaccine" 열 아래 "S" 뒤에 오는 로마 숫자는(I, II, III 및 IV) E 단백질 단편이 유래한 DHFV 균주를 나타냄

E Protein Fragment	Strain of DHFV			
	I	II	III	IV
Vaccine				
1. E ₂₉₄₋₃₂₀ SI/ecdCD40L	X			
2. E ₂₉₄₋₃₂₀ SII/ecdCD40L		X		
3. E ₂₉₄₋₃₂₀ SIII/ecdCD40L			X	
4. E ₂₉₄₋₃₂₀ SIV/ecdCD40L				X
5. E ₃₂₁₋₃₅₅ SI/ecdCD40L	X			
6. E ₃₂₁₋₃₅₅ SII/ecdCD40L		X		
7. E ₃₂₁₋₃₅₅ SIII/ecdCD40L			X	
8. E ₃₂₁₋₃₅₅ SIV/ecdCD40L				X
9. E ₃₅₆₋₃₉₅ SI/ecdCD40L	X			
10. E ₃₅₆₋₃₉₅ SII/ecdCD40L		X		
11. E ₃₅₆₋₃₉₅ SIII/ecdCD40L			X	
12. E ₃₅₆₋₃₉₅ SIV/ecdCD40L				X

〈 Vaccines for DHFV 〉

● 각 Dengue 균주의 E 단백질 단편의 아미노산 서열은 다음과 같음:

1. E294-320 Fragment from Strain I: LKGMSYVMCTGSFKLEKEVAETQHGTV (SEQ ID #1)
2. E294-320 Fragment from Strain II: LKGMSYSMCTGKFKVKEIAETQHGTI (SEQ ID#2)
3. E294-320 Fragment from Strain III: LKGMSYAMCLSSFVLKKEVSETQHGTI (SEQ ID#3)
4. E294-320 Fragment from Strain IV: IKGMSYTMCSGKFSIDKEMAETQHGTI (SEQ ID #4)
5. E321-355 Fragment from Strain I: LVQVKYEGTDAPCKIPFSTQDEKGATQMGRLLTA (SEQ ID #5)
6. E321-355 Fragment from Strain II: VIRVQYEGTGSPCKIPFEIMDLEKRHVLGRLITV (SEQ ID #6)
7. E321-355 Fragment from Strain III: LIKVEYKGEDAPCKIPFSTEDGQKKAHNGLRLTA (SEQ ID #7)
8. E321-355 Fragment from Strain IV: WKVKYEGAGAPCKVPIEIRDVNKEKVVGRILSS (SEQ ID #8)
9. E356-395 Fragment from Strain I: NPIVTDKEKPVNIEAEPFPGESYIVGAGEKALKLSWFKK (SEQ ID #9)
10. E356-395 Fragment from Strain II: NPIVTEKDSPVNIEAEPFPGDSYIIIGVEPGQLKNWFKK (SEQ ID #10)

11. E356-395 Fragment from Strain III: NPVTKKEEPVNIEAEPFPGESNIVIGIGDKALKINWYKK (SEQ ID #11)
 12. E356-395 Fragment from Strain IV: TPLAENTNSATNIELEPPFGDSYIVIGVGNLSALTLHWFRK (SEQ ID #12)
- 12가지 백신의 혼합물("Vaccine" 열에 나열됨)은 약한 DHFV 항원을 강력한 면역원으로 만들고 면역 결핍 개인의 결함이 있는 반응을 극복하며 모든 VHF 균주에 대한 면역 반응을 동시에 유도할 수 있음

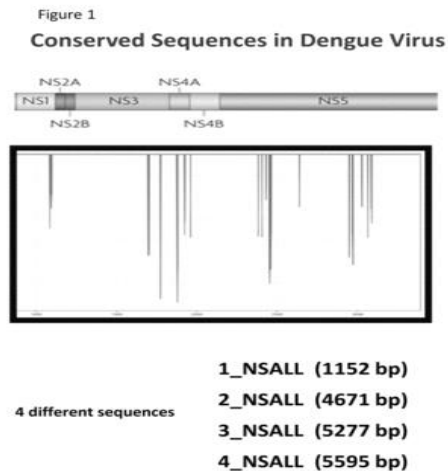
[효과]

- DHFV E 단백질의 도메인 III 단편을 ecdCD40L(E/ecdCD40L)에 부착하면 면역원으로서 DHFV의 4개 균주 모두로부터 E 항원의 효능을 증가시킬 수 있으며, 이로써 DHFV에 대한 현재 백신을 제한하는 더 중요한 요소를 극복할 수 있는 효과가 있음. EcdCD40L에 E 항원을 부착하면 약한 항원이 보다 강력한 면역원을 만드는 효과가 있음
- 이종 균주에 대한 면역학적 회피와 초기 예방 접종 또는 단일 균주로의 감염에 대한 약한 면역 반응에 이어 DHFV의 이종 균주에 대한 감수성이 증가하는 효과가 있음

P-8. Dengue vaccines			
문헌번호	US 10350285 B2	공개/등록일	2019.07.16
출원번호	US 15/573337	출원일	2016.05.11
출원인	Oxford University Innovation Limited	발명자	Arturo Reyes-Sandoval Cesar Lopez-Camacho Joshua Blight
Current IPC(Main)	A61K-039/00	상태정보	등록
패밀리특허	BR112017024283A2 EP3294331A1 GB2015008099 MX2017014417A US10350285B2 WOWO2016-181147A1		
요약	The invention relates to a protein comprising a plurality of conserved peptide sequences, or variants thereof, wherein at least one of the conserved sequences is conserved across all four dengue virus serotypes DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4, and wherein the conserved sequences comprise at least part of a sequence of one or more non-structural proteins of the dengue virus serotypes. The invention further relates to associated peptides, compositions, nucleic acids, viral vectors, virus-like particles, use, prime boost vaccination kits, agents and methods.		
대표청구항	1. A nucleic acid comprising a sequence encoding a fusion protein, wherein the fusion protein comprises the peptide sequences of SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO:		

111, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, and SEQ ID NO: 114, or variants thereof, and wherein the variants of the peptide sequences comprise sequences having at least 80% identity with the peptide sequences.

도면1



*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체

[목적]

- Dengue 바이러스 감염에 대한 백신에 사용하기 위한 단백질, 특히 면역원성 단백질 및 관련 바이러스 벡터, Dengue 바이러스 감염을 위한 개선된 백신을 제공하기 위함

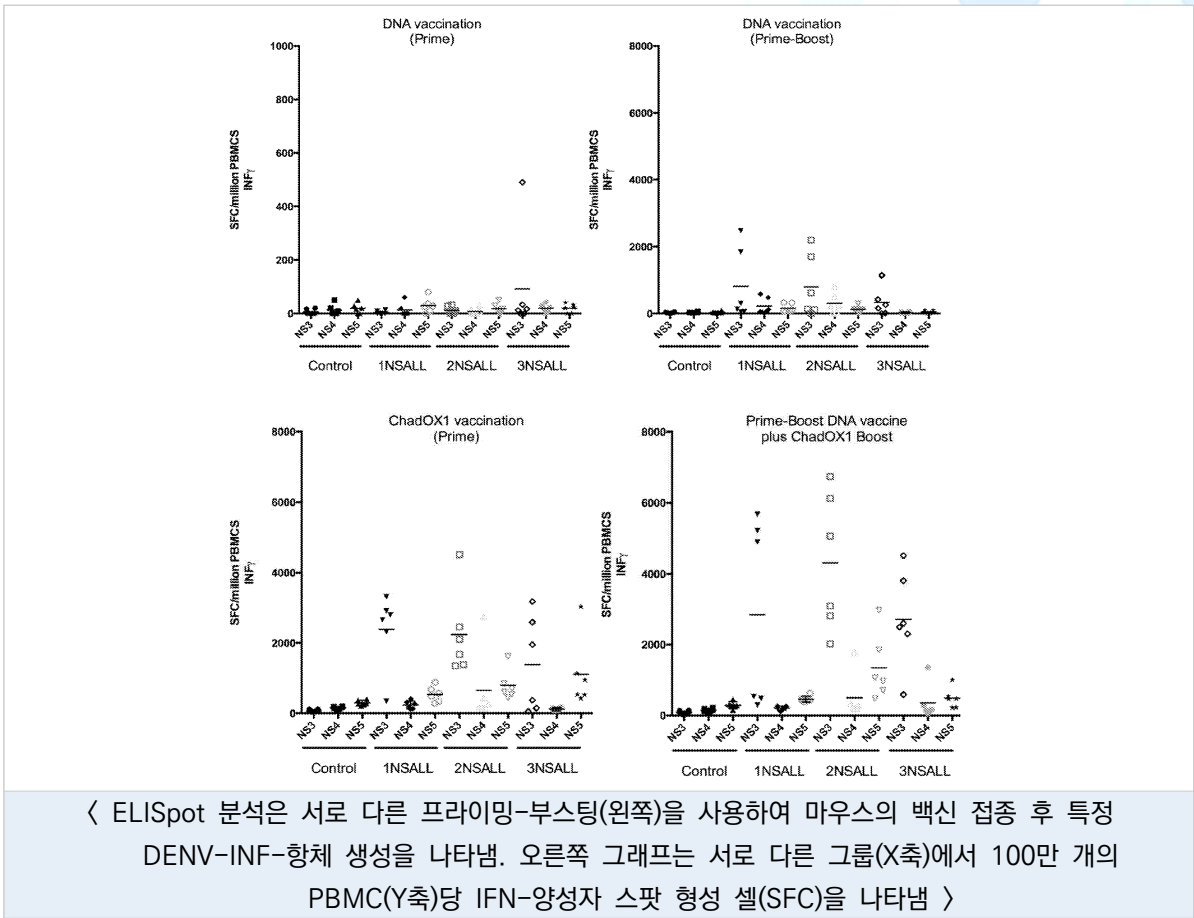
[해결수단]

- 복수의 보존된 펩타이드 서열 또는 그 변이주를 포함하는 단백질이 제공되며, 여기서 보존된 서열 중 적어도 하나는 4개의 Dengue 바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4에 걸쳐 보존되고, 여기서 보존된 서열은 Dengue 바이러스 혈청형의 하나 이상의 비구조 단백질 서열의 적어도 일부를 포함함
- 일 실시예에서 단백질은 다음을 포함할 수 있음
 - DENV-1, DENV2, DENV-3 및 DENV-4의 4가지 Dengue 바이러스 혈청형 모두에 걸쳐 보존된 다수의 보존된 펩타이드 서열; 및
 - DENV-1, DENV2, DENV-3 및 DENV-4로부터 선택된 2개 또는 3개의 Dengue 바이러스 혈청형에 걸쳐 보존된 펩타이드 서열,
 - 여기서 보존된 펩타이드 서열은 Dengue 바이러스 혈청형의 비구조 단백질 서열의 적어도 일부를 포함함

- 다수의 보존된 펩타이드 서열은 5개 이상의 보존된 서열을 포함할 수 있음. 또한, 다수의 보존된 펩타이드 서열은 8개 이상의 보존된 펩티드 서열을 포함할 수 있음
 - 적어도 하나의 보존된 펩타이드 서열은 길이가 적어도 약 15개 아미노산일 수 있으며, 적어도 하나의 보존된 펩타이드 서열은 길이가 적어도 약 20개 아미노산일 수 있고, 적어도 하나의 보존된 펩타이드 서열은 길이가 약 23개 이하의 아미노산일 수 있음
 - 보존된 펩타이드 서열은 보존된 펩타이드 서열의 집단에서 약 18개 아미노산의 평균 길이일 수 있으며, 보존된 펩타이드 서열은 보존된 펩타이드 서열의 집단에서 약 16 내지 약 20개 아미노산의 평균 길이일 수 있고, 보존된 펩타이드 서열은 보존된 펩타이드 서열의 집단에서 약 15 내지 약 23개 아미노산의 평균 길이일 수 있음
- 비구조(NS) 단백질은 NS1, NS2, NS3, NS4 또는 NS5를 포함할 수 있으며, 비구조(NS) 단백질은 NS1, NS2, NS3, NS4 또는 NS5에서 선택될 수 있음
- 단백질은 분리된 단백질이고, 핵산 또는 바이러스 벡터에서 암호화될 수 있음. 또한 면역원성일 수 있으며, 단백질은 포유동물에서 면역원성일 수 있음. 단백질은 개체에서 T-세포 및 항체 매개 면역을 활성화할 수 있음
- 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 다음 중 하나 이상을 포함하는 조성물이 제공됨
 - 본 발명에 따른 단백질;
 - 본 발명에 따른 핵산;
 - 본 발명에 따른 바이러스-유사 입자; 그리고
 - 본 발명에 따른 바이러스 벡터.

■ 뎅기 바이러스로부터 고도로 보존된 서열을 포함하는 DNA 백신의 Ex Vivo IFN- γ ELISPOT 분석에 의한 면역원성 평가

- 구조물이 보존된 뎅기 항원 서열을 발현하는 DNA 백신으로 단일 백신 접종 시 CD1 마우스에서 면역원성을 나타냄
- 마우스 코호트에서 NS3 및 NS5에 해당하는 펩타이드 풀이 INF- γ 생성 측면에서 중간 정도의 면역 반응을 유도함
- 마우스가 이전에 DNA 백신으로 프라임-부스팅되고 나중에 ChadOX1 뎅기열 백신으로 부스팅된 실험은 프라임 단독 ChadOX1 뎅기열 백신과 비교하여 추가 증가를 나타냄
- MVA-DENV를 사용한 ChAd-DENV의 프라임-부스트 요법은 DNA 백신 또는 ChAd-DENV단독의 프라임 백신 접종과 비교할 때 IFN- γ 반응의 10배 증가를 유도함



[효과]

- 본 발명은 T 세포가 Dengue 바이러스의 내부(비구조적) 항원에 유도될 수 있는 백신 접종에 대한 새로운 대안과 안전한 접근법을 유리하게 제공하는 효과가 있음. 이것은 항체 매개 강화의 위험이 없으며, 비구조 단백질로부터 암호화된 보존된 바이러스 세그먼트를 사용하면 모든 혈청형에 대한 보호를 제공할 수 있는 효과가 있음

P-9. Vaccine combination against multiple dengue virus serotypes and preparation and application thereof

문헌번호	US 10124054 B2	공개/등록일	2018.11.13
출원번호	US 15/494945	출원일	2017.04.24
출원인	NATIONAL TSING HUA UNIVERSITY	발명자	Suh-Chin Wu Hsiao-Han Lin Meng-Ju Tsai Guan-Cheng Lin
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록
패밀리특허	CN108066756B TW105137299 A TWI625393B US10124054B2		
요약	<p>Provided is a vaccine combination against multiple dengue virus serotypes and preparation thereof. The vaccine combination includes a first vaccine and a second vaccine, wherein the first vaccine includes a live-attenuated dengue virus and a live-attenuated chimeric dengue virus, and the second vaccine includes a plurality type of recombinant flagellin and envelope domain III fusion proteins, wherein an envelope domain III of each type of the recombinant flagellin and envelope domain III fusion proteins is derived from a different dengue virus serotype. Also provided is a method of preventing or treating viral infection by multiple dengue virus serotypes in a subject using the vaccine combination, including the steps of administering the first and then the second vaccines at a time interval of about 1-5 weeks.</p>		
대표청구항	<p>1. A method of preventing or treating viral infection by multiple dengue virus serotypes in a subject comprising the steps of (a) administering to the subject a first vaccine comprising viruses consisting of a live-attenuated dengue virus type 4 and a live-attenuated type 2/type 4 chimeric dengue virus; and (b) administering to the subject a second vaccine comprising a plurality type of recombinant flagellin and envelope domain III fusion proteins consisting of a recombinant flagellin-dengue virus type 1 envelope domain III fusion protein, a recombinant flagellin-dengue virus type 2 envelope domain III fusion protein, a recombinant flagellin-dengue virus type 3 envelope domain III fusion protein, and a recombinant flagellin-dengue virus type 4 envelope domain III fusion protein, wherein each type of the recombinant flagellin and envelope domain III fusion proteins comprises one copy of an envelope domain III; wherein the vaccine combination provides protection against more dengue virus serotypes than the live-attenuated dengue viruses in the first vaccine.</p>		
도면1	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>FIG. 1A</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>FIG. 1B</p> </div> </div> <p>*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체</p>		

[목적]

- 제 1 백신과 제 2 백신을 포함하는 다수의 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 백신 조합을 제공하기 위함

[해결수단]

- 제 1백신은 약독화 뎅기 생 바이러스 및 키메라 생 약독화 뎅기 바이러스를 포함하고, 제 2 백신은 복수의 재조합 플라젤린 및 엔벨로프 도메인 III 융합 단백질을 포함하며, 여기에서 재조합 플라젤린 및 엔벨로프 도메인 III 융합 단백질의 각 유형의 엔벨로프 도메인 III은 다른 뎅기 바이러스 혈청형으로부터 유래됨. 백신 조합은 제 1백신에서 약독화 뎅기 생 바이러스보다 더 많은 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 보호를 제공함

■ 약독화 뎅기 생 바이러스(DENV4 Δ 30)를 포함하는 2가 제 1백신 및 재조합 플라젤린 및 엔벨로프 도메인 III (FliC-DIIII) 융합 단백질을 포함하는 2가 제 2백신을 포함하는 백신 조합

- 뎅기 바이러스에 대한 중화 항체 역가 평가
 - 뎅기 바이러스 1형, 2형, 3형 또는 4형에 대한 마우스 혈청 중화 항체에 대한 중화 곡선을 도 6A-6D에 나타내었고, 도 6A-6D를 바탕으로 계산된 중화 항체 역가는 도 7A-7D에 나타냄
 - 도 6A-6D에 따르면, 상동 프라임-부스트 면역과 비교했을 때, DENV2/4 Δ 30(약독화 2형/4형 키메라 뎅기 바이러스) 및 DENV4 Δ 30(약독화 뎅기 생 바이러스) 바이러스를 포함하는 제 1백신에 이어 재조합 융합 단백질 FliC-D2DIII(재조합 플라젤린 뎅기 바이러스 유형 2 엔벨로프 도메인 III 융합 단백질) 및 FliC-D4DIII(재조합 플라젤린-뎅기 바이러스 유형 4 엔벨로프 도메인 III 융합 단백질)을 포함하는 제 2백신의 마우스의 이종 프라임-부스트 면역화는 4개의 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 혈청 중화 항체의 높은 역가를 유도함
 - 도 7A-7D는 특히 이종 프라임-부스트 면역이 DENV1에 대한 역가 772, DENV2에 대한 역가 12,899, DENV4에 대한 역가 595를 포함하여 뎅기 바이러스 1, 2, 4형에 대한 마우스 혈청 중화 항체의 높은 역가를 유도한 것을 나타냄
 - 가장 높은 중화 항체 역가는 뎅기열 바이러스 2형에서 나타남

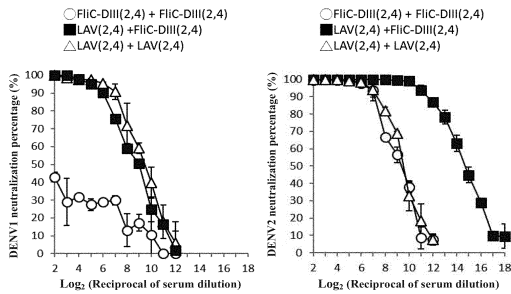


FIG. 6A

FIG. 6B

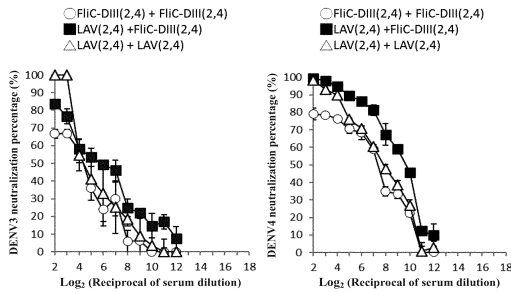


FIG. 6C

FIG. 6D

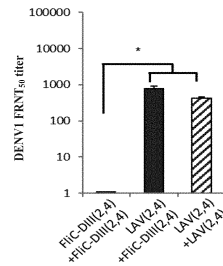


FIG. 7A

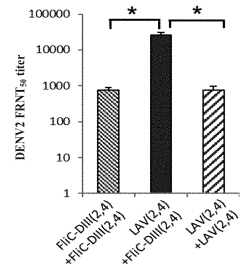


FIG. 7B

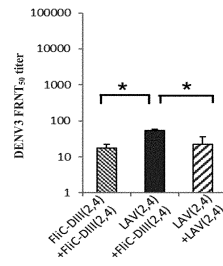


FIG. 7C

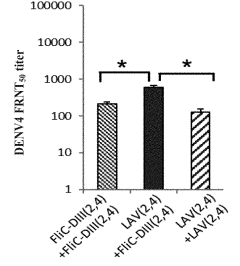


FIG. 7D

〈 멧기 바이러스 1형, 2형, 3형 또는 4형에 대한 마우스 혈청 중화 항체에 대한 중화 곡선(도 6A-6D) 및 중화 항체 역가 계산결과(도 7A-7D) 〉

■ 약독화 멧기 생 바이러스(DENV4 Δ30)를 포함하는 2가 제 1백신 및 재조합 플라젤린 및 엔벨로프 도메인 III (FliC-DIII) 융합 단백질을 포함하는 4가 제 2백신을 포함하는 백신 조합

● 멧기 바이러스에 대한 중화 항체 역가 평가

- 중화곡선은 도 11A-11D에 중화 항체 역가는 도 12A-12D에 나타냄
- 도 11A-11D에 따르면, DENV2/4 Δ30 및 DENV4 Δ30 바이러스를 포함하는 제 1백신과 재조합 융합 단백질 FliC-D1DIII, FliC-D2DIII, FliC-D3DIII 및 FliC-D4DIII를 포함하는 제 2백신에 의한 마우스의 이중 프라임-부스트 면역화는 여러 멧기 바이러스 혈청형에 대해, 특히 멧기 바이러스 2형과 4형에 대한 혈청 중화 항체의 높은 역가를 유도했음
- 도 12A-12D는 또한, 이중 프라임-부스트 면역이 DENV2에 대한 12,899의 역가와 DENV4에 대한 553의 역가를 포함하여, 멧기 바이러스 타입 2 및 타입 4에 대한 마우스 혈청 중화 항체의 최고 역가를 유도한 것을 나타냄

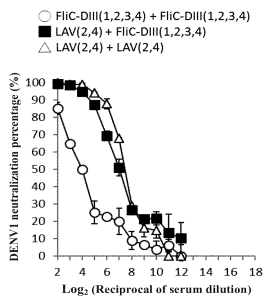


FIG. 11A

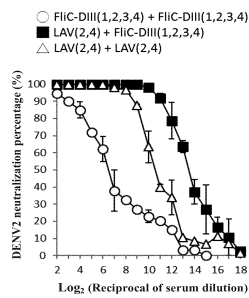


FIG. 11B

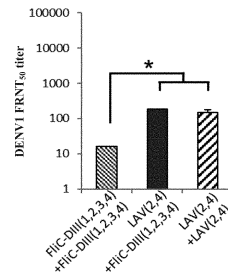


FIG. 12A

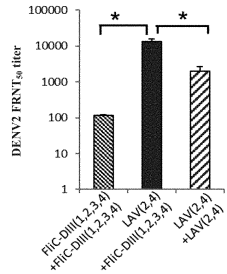


FIG. 12B

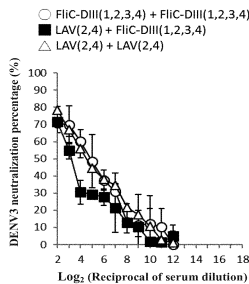


FIG. 11C

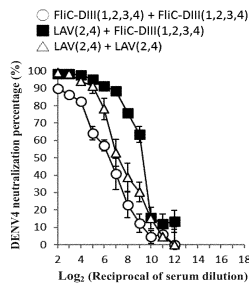


FIG. 11D

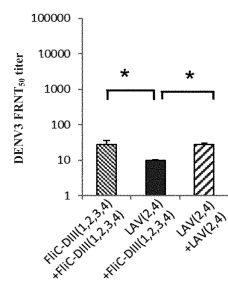


FIG. 12C

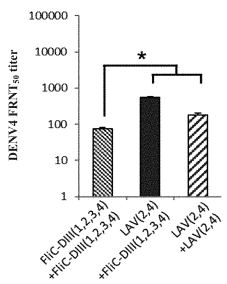


FIG. 12D

〈 뎅기 바이러스에 대한 중화 항체 역가 평가
중화곡선(도 11A-11D) 및 중화 항체 역가(도 12A-12D) 〉

[효과]

- 본 발명의 백신 조합은 4개의 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 중화 항체를 효과적으로 유도할 수 있고, 실험 대상에서 뎅기 바이러스 감염에 대한 면역력을 강화하고, 이러한 감염으로 인한 증상을 완화시키는 효과가 있음

P-10. Vaccines against multiple subtypes of dengue virus			
문헌번호	US 9987347 B2	공개/등록일	2018.06.05
출원번호	US 14/775069	출원일	2014.03.14
출원인	THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA INOVIO PHARMACEUTICALS, INC.	발명자	David B. Weiner Jian Yan Niranjan Sardesai
Current IPC(Main)	C07H-021/04	상태정보	등록
패밀리특허	AU2014228497B2 CA2906082A1 CN105246491B CN110055265A EP2968394A1 HK1219904A1 IN08663/DELNP/2015 JP6457481B2 KR10-2016-0004267A MX365656B US2018-0326037A1 US61/801792 US61/801972 US9987347B2 WOWO2014-144786A1		
요약	An aspect of the present invention is related to nucleic acid constructs capable of expressing a polypeptide, such as a consensus dengue prME that elicits an immune response in a mammal against more than one subtype of dengue virus, and methods of use thereof. Additionally, there are DNA plasmid vaccines capable of generating in a mammal an immune response against a plurality of dengue virus subtypes, comprising a DNA plasmid and a pharmaceutically acceptable excipient, and methods of use thereof. The DNA plasmid is capable of expressing a consensus dengue antigen in a cell of the mammal in a quantity effective to elicit an immune response in the mammal that is cross reactive against all 4 dengue subtypes.		
대표청구항	1. A nucleic acid construct for expressing a polypeptide that elicits an immune response in a mammal against more than one subtype of Dengue virus, comprising: an encoding nucleotide sequence that expresses the polypeptide, wherein the polypeptide includes consensus prME proteins from at least two different Dengue virus subtypes, and a promoter that regulates expression of the polypeptide in the mammal and is operably linked to the encoding nucleotide sequence, wherein the encoding nucleotide sequence comprises at least two nucleic acid sequences selected from the group consisting of a nucleotide sequence encoding SEQ ID NO: 2, a nucleotide sequence encoding SEQ ID NO: 4, a nucleotide sequence encoding SEQ ID NO: 6, and a nucleotide sequence encoding SEQ ID NO: 8.		
도면1	<p>Comparison of binding antibodies against D1-DIII protein in mice immunized with DU or D1prME construct.</p> <p>FIGURE 1</p>		
	*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체		

[목적]

- 개선된 덩기 백신, 면역 반응을 유도하기 위한 개선된 방법에 관한 것으로, 덩기 바이러스에 대해 개인을 예방적 및/또는 치료적으로 면역화시키는 방법을 제공하기 위함

[해결수단]

- 덩기 바이러스의 하나 이상의 아형에 대해 포유동물에서 면역 반응을 유도하는 폴리펩티드를 발현할 수 있는 핵산 구조체, DNA 플라스미드 백신 및 면역 반응을 유도하는 방법을 제공

■ 면역 반응을 유도하는 폴리 펩타이드를 발현하기 위한 핵산 구조

- 적어도 2개의 상이한 덩기 바이러스 아형으로부터의 컨센서스 prME 단백질을 포함하는 폴리펩타이드를 발현하는 암호화 뉴클레오티드 서열, 및
- 포유류에서 폴리펩타이드의 발현을 조절하고 암호화 뉴클레오티드 서열과 작동 가능하게 연결되는 프로모터,
- 여기서, 상기 암호화 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 2를 암호화하는 뉴클레오티드 서열, SEQ ID NO: 4를 암호화하는 뉴클레오티드 서열, SEQ ID NO: 6을 암호화하는 뉴클레오티드 서열 및 SEQ ID NO: 8을 암호화하는 뉴클레오티드 서열로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 2개의 핵산 서열을 포함함

■ 면역 반응을 생성하기 위한 DNA 플라스미드 백신

- 포유동물에서 면역 반응을 유도하기에 효과적인 양으로 포유동물의 세포에서 적어도 하나의 공통 덩기 항원을 발현하기 위한 적어도 하나의 DNA 플라스미드, 여기서 적어도 하나의 공통 덩기 항원은 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, 및 SEQ ID NO: 8 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택, 및
- 약학적으로 허용되는 부형제
- DNA 플라스미드는 상기 공통 덩기 항원을 암호화하는 코딩 시퀀스에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함

■ 면역 반응을 유도하는 방법

- DNA 플라스미드 백신을 포유류의 조직에 전달하는 단계, 및
- DNA 플라스미드 백신의 DNA 플라스미드가 세포 내로 들어갈 수 있도록 하는 데 효과적인 정전류에서 에너지 펄스로 조직의 세포를 전기 천공하는 단계를 포함함



[효과]

- 면역 반응을 유도할 수 있는 면역원으로 특히 효과적인 에피토프로 단백질을 인코딩하는 단백질 및 유전 구조물을 제공함으로써 개선된 백신을 제공할 수 있음



P-11. Dengue virus vaccine compositions and methods of use thereof			
문헌번호	US 9861692 B2	공개/등록일	2018.01.09
출원번호	US 14/898515	출원일	2014.06.17
출원인	Merck Sharp & Dohme Corp.	발명자	Andrew Bett Beth-Ann Griswold Collier Govindarajan Dhanasekaran Ramesh V. Chintala
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록
패밀리특허	AU2014281713A1 CN105246506A EP3010536A1 IN07760/CHENP/2015 JP2016-523251A KR10-2016-0023683A MX366154B MY187896A PH1201550266B1 SG11201510266SA US61/837721 US9861692B2 WOWO2014-204892A1		
요약	The present invention relates to dengue virus vaccine compositions comprising a first and a second dengue vaccine, wherein the first dengue vaccine is a live, attenuated dengue vaccine and the second dengue vaccine is a recombinant dengue subunit vaccine or an inactivated dengue vaccine; wherein the live attenuated dengue vaccine comprises at least one live, attenuated dengue virus or at least one live attenuated chimeric flavivirus. The dengue virus vaccine compositions of the invention may further comprise one or more adjuvants. In preferred embodiments of the invention, the first and the second dengue vaccine are tetravalent. The invention also relates to methods of using the dengue virus vaccine compositions of the invention to treat or prevent dengue infection, or to prevent, ameliorate, or delay the onset or progression of the clinical manifestations thereof.		
대표청구항	1. A dengue virus immunogenic composition comprising a first and a second dengue composition and an adjuvant, wherein the first dengue composition is a tetravalent live, attenuated dengue immunogenic composition and the second dengue composition is a tetravalent non-replicating dengue immunogenic composition; wherein the live attenuated dengue immunogenic composition comprises at least one live, attenuated dengue virus or at least one live attenuated chimeric flavivirus, and wherein the tetravalent non-replicating dengue immunogenic composition comprises dengue E protein, or fragment thereof, from dengue virus type 1 (DEN1), dengue virus type 2 (DEN2), dengue virus type 3 (DEN3), and dengue virus type 4 (DEN4).		
도면1	<p>FIG.1</p> <p>*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체</p>		

[목적]

- 실험 대상에서 뎅기 바이러스 감염의 예방 및/또는 치료에 유용하고 뎅기 바이러스 감염에 대한 면역 반응을 유도하는 조성물을 제공하기 위함

[해결수단]

- 약독화 뎅기 생백신(LAV) 및 제2 뎅기 백신을 포함하는 뎅기 바이러스 백신 조성물에 관한 것으로, 제2 뎅기 백신은 비-복제성 뎅기 백신을 제공

■ 약독화 뎅기 바이러스 생백신

- 뎅기열 바이러스 백신 조성물은 뎅기열에 대한 면역 반응을 유도하고, 뎅기열에 대한 바이러스 중화 항체 반응을 유도하고, 감염 가능성을 예방하거나 감소시키거나, 임상 증상의 중증도 또는 기간을 감소시키는 뎅기 바이러스 1형(DEN1), 뎅기 바이러스 2형(DEN2), 뎅기 바이러스 3형(DEN3) 및 뎅기 바이러스 4형(DEN4) 중 적어도 하나를 포함하는 약독화된 뎅기열 생백신을 포함함
 - 약독화 뎅기 생백신은 1가, 2가, 3가 또는 4가임
 - 각 약독화 뎅기 생백신 성분은 약독화된 키메라 플라비바이러스 또는 약독화된 뎅기 바이러스 중 하나인 살아있는, 약독화된 바이러스를 포함함

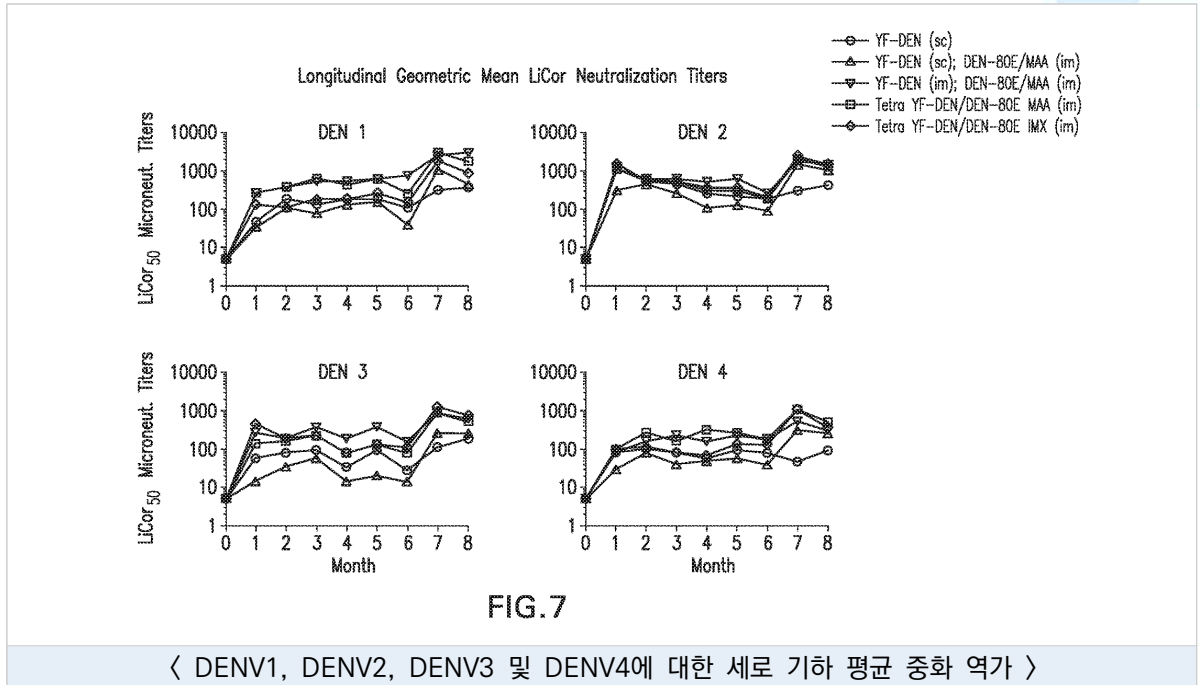
■ 비활성화 뎅기 백신

- 뎅기 백신 조성물에서 뎅기 서브유닛 백신에 대한 대안으로서, 전체 비활성화 뎅기 백신 또는 비활성화 뎅기 키메라 백신이 사용될 수 있음
 - 비활성화된 뎅기 백신은 하나 이상의 전체 비활성화된 뎅기 바이러스 및/또는 하나 이상의 비활성화된 키메라 바이러스를 포함함
 - 비활성화된 뎅기 백신은 4가이고, 전체 비활성화된 DEN1, DEN2, DEN3 및 DEN4를 포함함

■ *Macaca mulatta*에서의 뎅기열 프라임-부스트 백신 접종

- 연구를 위해 2가지 백신 후보, 즉 4가 재조합 뎅기 서브유닛 백신 후보(V180)와 4가 뎅기 약독화 생백신(LAV)을 서로 다른 요법을 사용하여 투여함
 - V180 서브 유닛 백신과 보조제를 가진 YF-DEN 백신의 공동 제제가 서브유닛 부스트에 대한 반응에 부정적인 영향을 미치지 않음

- 모든 그룹에 대한 DENV1, DENV2, DENV3 및 DENV4에 대한 종방향 기하학적 평균 중화 역가에서, 0주 및 24주차에 4가 LAV와 함께 혼합된 V180 서브유닛 백신을 동물에게 투여한 공동 제제 프라임-부스트 요법이 기존의 프라임-부스트 접근법과 유사한 반응을 도출하고, 동종 백신으로 주어진 LAV보다 우수한 반응을 유도함



[효과]

- 본 발명의 뎅기 바이러스 백신은 인간 지원자의 상동 뎅기 바이러스에 대한 바이러스 중화 항체 반응을 유도하는데 효과적임

P-12. Dengue tetravalent vaccine containing a common 30 nucleotide deletion in the 3'-UTR of dengue types 1,2,3, and 4, or antigenic chimeric dengue viruses 1,2,3, and 4

문헌번호	US RE46641 E1	공개/등록일	2017.12.19
출원번호	US 13/896388	출원일	2013.05.17
출원인	The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services	발명자	Stephen S. Whitehead Brian R. Murphy Lewis Markoff Barry Falgout Joseph E. Blaney Kathryn A. Hanley Ching-Juh Lai
Current IPC(Main)	C12N-007/00	상태정보	등록
패밀리특허	AT481982T AU2003231185B2 BRPI0309631B1 CA2483653C CY1117369T1 CY1120558T1 DK1554301T3 DK2338508T3 EP1554301B1 EP2319532A1 EP2338508B1 EP3205352A1 EP3763382A1 ES2355719T3 ES2677348T3 HUE037330T2 IN242661 JP4977811B2 PT1554301E PT2338508T SI1554301T1 SI2338508T1 TR201806655T4 US10837003B2 US2020-0392469A1 US60/377860 US60/436500 US7517531B2 US8075903B2 US9783787B2 USRE46631E1 USRE46641E1 WOWO2003-092592A2		
요약	The invention relates to a dengue virus tetravalent vaccine containing a common 30 nucleotide deletion (Δ 30) in the 3'-untranslated region of the genome of dengue virus serotypes 1, 2, 3, and 4, or antigenic chimeric dengue viruses of serotypes 1, 2, 3, and 4.		
대표청구항	1. A tetravalent immunogenic composition comprising a) a first attenuated virus that is immunogenic against dengue serotype 1 comprising a nucleic acid that encodes at least one structural protein from dengue serotype 1 and nonstructural proteins from dengue serotype 1 or dengue serotype 4; b) a second attenuated virus that is immunogenic against dengue serotype 2 comprising a nucleic acid that encodes at least one structural protein from dengue serotype 2 and nonstructural proteins from dengue serotype 4; c) a third attenuated virus that is immunogenic against dengue serotype 3 comprising a nucleic acid that encodes at least one structural protein from dengue serotype 3 and nonstructural proteins from dengue serotype 3 or dengue serotype 4; and d) a fourth attenuated virus that is immunogenic against dengue serotype 4 comprising a nucleic acid that encodes at least one structural protein from dengue serotype 4 and nonstructural proteins from dengue serotype 4, wherein the first attenuated virus, the second attenuated virus, the third attenuated virus, and the fourth attenuated virus each comprise a 3' untranslated region, and wherein the 3' untranslated region contains a deletion of about 30 nucleotides corresponding to the TL2 stem-loop structure of dengue serotype 1, dengue serotype 3, or dengue serotype 4; wherein the tetravalent immunogenic composition is not a combination of rDEN1/4 Δ 30, rDEN2/4 Δ 30, rDEN3/4 Δ 30, and rDEN4 Δ 30.		

도면1

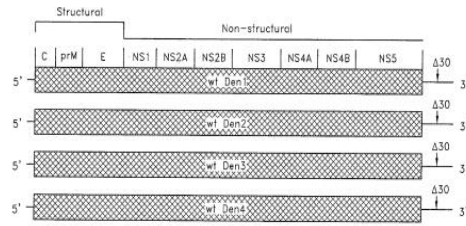


FIG. 1

*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체

[목적]

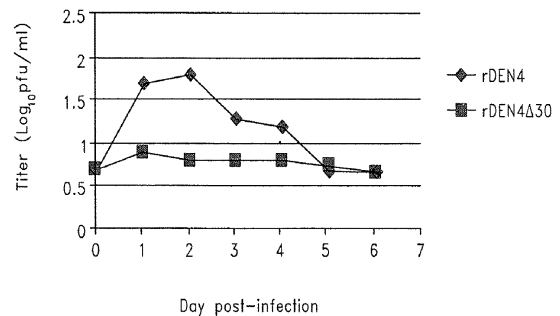
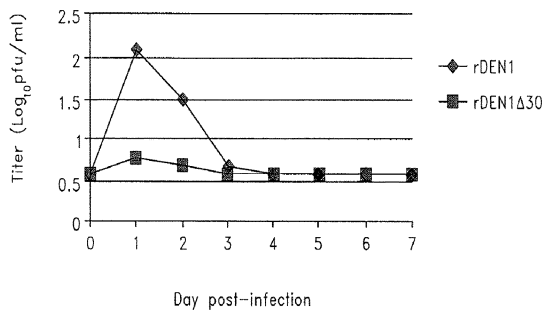
- Dengue 바이러스 혈청형 1, 2, 3 및 4의 게놈 중 3'-비번역 영역의 공통 30개 뉴클레오티드 결실(Δ30) 또는 혈청형 1, 2, 3 및 4의 항원성 키메라 Dengue 바이러스를 포함하는 Dengue 바이러스 4가 백신을 제공하기 위함

[해결수단]

- Δ30 돌연변이에 의해 약화되는 Dengue 바이러스 유형 1, 2, 3 및 4를 포함하는 4가 Dengue 바이러스 백신을 제공하고, Dengue 바이러스 유형 1, 2 및 3의 구조 유전자가 DEN4Δ30의 구조 유전자를 대체하는 재조합 항원 키메라 바이러스를 포함하는 4가 Dengue 바이러스 백신을 제공함

■ Δ30 돌연변이를 포함하는 재조합 DEN1 바이러스

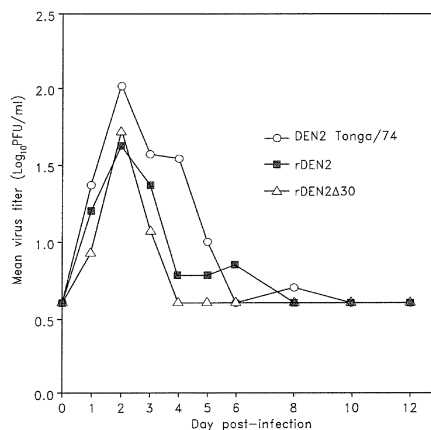
- 전체 길이 야생형 rDEN1으로 접종된 원숭이는 평균 피크 역가 2.1 log₁₀ PFU/ml로 2-3일 동안 바이러스 혈증이 있었고, rDEN1Δ30으로 접종된 원숭이는 평균 피크 역가 0.8 log₁₀ PFU/ml로 1일 미만 동안 바이러스 혈증이 나타나 Δ30 변이가 DEN1을 약독화시킬 수 있음을 나타냄
- 약독화된 바이러스에 대해 예상한 바와 같이, 중화 항체 역가에 의해 측정된 면역 반응은 야생형 rDEN1 접종에 비해 rDEN1Δ30 접종 후 더 낮았지만, 야생형 DEN1 바이러스에 대해 동물을 보호하기에 충분히 높았음
- 야생형 rDEN1 바이러스는 바이러스 챌린지 후 수집된 혈청 샘플에서 검출되지 않았으며, 이는 전체 길이 야생형 rDEN1 또는 재조합 바이러스 rDEN1Δ30으로 면역화된 후 원숭이가 완전히 보호되었음을 나타냄
- Δ30 돌연변이에 의해 명시된 약독화 수준은 DEN1 및 DEN4 유전적 배경 모두에서 유사하였음



〈 Δ30 돌연변이는 붉은털 원숭이의 DEN1과 DEN4를 모두 약화시킴 〉

■ Δ30 돌연변이를 포함하는 재조합 DEN2 바이러스

- wt DEN2(Tonga/74) 또는 rDEN2로 접종된 원숭이는 각각 2.1 또는 1.9 log₁₀ PFU/ml의 평균 피크 역가로 4-5일 동안 바이러스에 감염되었음
- rDEN2Δ30으로 접종된 원숭이는 2-3일 동안 바이러스에 감염되어 평균 피크가 1.7 log₁₀ PFU/ml였으며, 이는 Δ30 돌연변이가 rDEN1Δ30에서 관찰된 것과 같은 낮은 수준까지는 아니지만, DEN2를 약독화시킬 수 있음을 나타냄
- 약독화된 바이러스에 대해 예상한 바와 같이, 중화 항체 역가로 측정된 면역 반응은 wt DEN2(Tonga/74) 또는 rDEN2로 접종한 것과 비교하여 rDEN2Δ30으로 접종한 후 더 낮았지만, wt DEN2 바이러스 도전으로부터 동물을 보호하기에 충분히 높았음
- rDEN2Δ30에 대한 바이러스 혈증 일수 감소, 평균 피크 역가 감소 및 혈청 항체 반응 감소는 Δ30 돌연변이가 붉은털 원숭이에 대한 rDEN2를 약독화 시킨다는 것을 나타냄



〈 DEN2(Tonga/74), rDEN2 및 rDEN2Δ30 백신 후보로 접종된 붉은털 원숭이의 바이러스 혈증 수준 〉

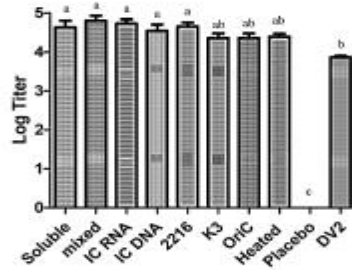
[효과]

- 본 발명은 DEN1, DEN2, DEN3 및 DEN4 바이러스의 각 단백질을 각 뎅기 바이러스 혈청형에 존재하는 모든 구조적 및 비구조적 단백질에 대해 체액성 및 세포성 면역 반응을 유도하는 4개 바이러스의 각 단백질의 완전한 능력을 보존하는 상태로 유지하는 약독화 메커니즘을 제공하는 효과가 있음

P-13. Dengue virus vaccine composition			
문헌번호	US 9463235 B2	공개/등록일	2016.10.11
출원번호	US 14/655227	출원일	2013.12.16
출원인	CENTRO DE INGENIERIA GENEETICA Y BIOTECHNOLOGIA	발명자	Lisset Hermida Cruz Lazaro Gil Gonzalez Alienys Izquierdo Oliva Ernesto Marcos Lopez Edith Suzarte Portal Gerardo Enrique Guillen Nieto Maria Guadalupe Guzman Tirado Iris Valdes Prado Laura Lazo Vazquez Angelica de la Caridad Garcia Arechavaleta Mayling Alvarez Vera Jorge Castro Velazco Lazaro Lopez Fernandez Rosa Liset Ramirez Bartutis Yusleidi de la Caridad Perez Fuentes Olga Lidia Perez Guevara Yaremy Romero Fernandez
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록
패밀리특허	AR094238A1 AU2013369626B2 BR112015015138B1 CA2894134A1 CN104936616B CU2012-0179 CU24188B1 EP2939691B1 ES2721921T3 HK1209647A1 IN331933 JP6333290B2 KR10-2203759B1 MX367424B MY190698A PH12015501446B1 SG11201505170WA US9463235B2 WOWO2014-101903A1		
요약	Vaccine compositions that comprise at least one antigen based on the dengue virus (DV) capsid protein and the oligonucleotide identified as SEQ ID NO 1. The vaccine composition that comprises a fusion protein formed by the DV2 capsid and domain III of the envelope protein of the same serotype, together with the oligonucleotide identified as SEQ ID NO 1, gives rise to higher levels of cellular immune response and protection in mice as compared with that produced by formulations of the same antigen together with oligonucleotides with potential adjuvant capacity which were reported previously. The efficacy of the compositions that comprise the SEQ ID NO 1 oligonucleotide has been demonstrated in non-human primates. These compositions may be monovalent, bivalent or tetravalent and are combined in different immunization regimes with a view to inducing a functional immune response to the four viral serotypes.		
대표청구항	1. An immunogenic composition, wherein said composition comprises: a) at least one protein antigen, wherein said antigen comprises at least 50% of the sequence of the capsid protein of a dengue virus (DV) and b) the oligonucleotide of SEQ ID NO: 1.		

도면1

Figure 1



*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체

[목적]

- 재조합 단백질 항원에 기초한 뎅기 바이러스(DV)에 대한 백신 제제 및 정의된 서열을 가진 올리고 뉴클레오타이드에 대한 백신 제제를 제공하기 위함

[해결수단]

- 뎅기 바이러스(DV)의 캡시드 단백질 서열의 적어도 50%를 포함하는 적어도 하나의 항원 및 서열번호 1로 확인된 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 백신 조성물을 제공함

▣ 정의된 서열의 상이한 올리고뉴클레오타이드에 의한 응집 단백질 DIIC-2의 마우스에서의 면역 원성 평가

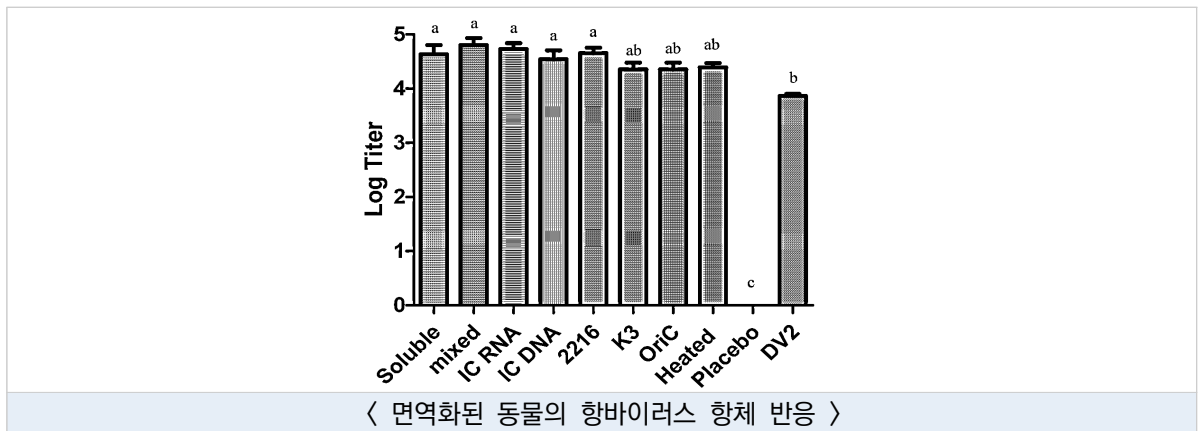
● 시험된 올리고뉴클레오타이드

- 올리고뉴클레오타이드 K3 (서열번호 2): ATCGACTCTCGAGCGTTCTC, 20 mer (인간 및 원숭이의 CpG 모티프를 포함함. 포스포디에스테르 결합의 골격)
- 올리고뉴클레오타이드 2216 (서열번호 3): GGGGGACGATCGTCGGGGG, 19 mer (마우스 및 원숭이의 CpG 모티프를 포함함. 포스포디에스테르 결합의 골격)
- 혼합 올리고뉴클레오타이드 (서열번호 1): ATCGACTCTCGAGCGTTCTCGGGGGACGATCGTCGGGGG, 39 mer (올리고뉴클레오타이드 K3 및 2216의 서열을 포함함, 포스포디에스테르 결합의 골격)
- 올리고뉴클레오타이드 OriC (서열번호 4): CATACTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTG 39 mer (포스포디에스테르 결합의 골격)
- RNA의 폴리 I:C 골격: ICICICICICICICICICICIC 26 mer (포스포디에스테르 결합의 골격)
- DNA의 폴리 I:C 골격: ICICICICICICICICICICIC 26 mer (포스포디에스테르 결합의 골격)

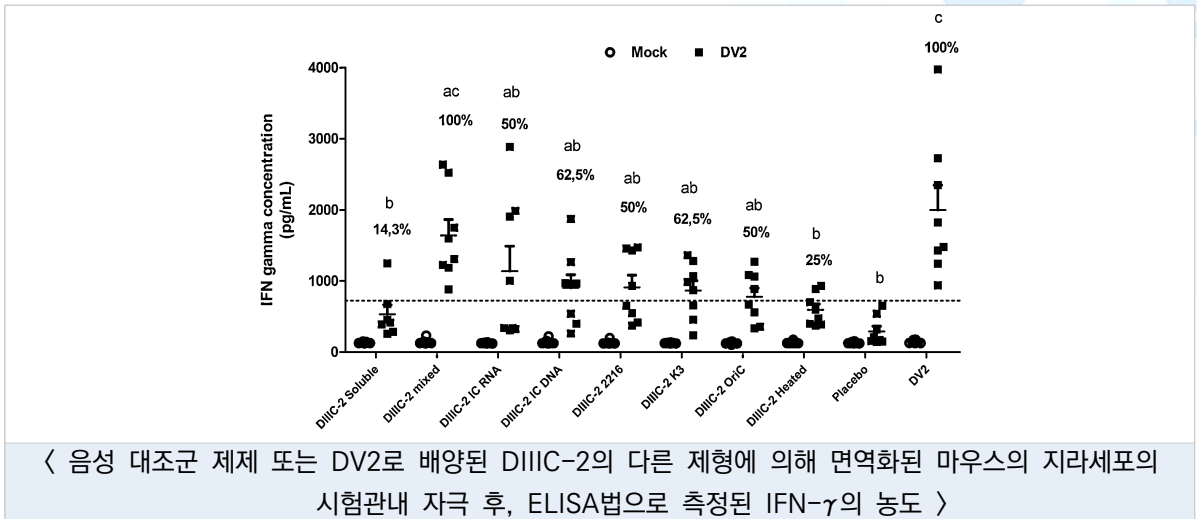
● 다른 올리고뉴클레오타이드를 갖는 응집 단백질 DIIC-2

- 그룹 1: 가용성 DIIC-2 (비응집 및 올리고뉴클레오타이드 불함유) (20 μ g 단백질)
- 그룹 2: 혼합 올리고뉴클레오타이드 (서열번호 1)를 갖는 DIIC-2: (20 μ g 단백질 + 2 μ g 올리고뉴클레오타이드)
- 그룹 3: 올리고뉴클레오타이드 폴리:IC, ARN을 갖는 DIIC-2 (20 μ g 단백질 + 2 μ g 올리고뉴클레오타이드)
- 그룹 4: 올리고뉴클레오타이드 폴리:IC, ADN을 갖는 DIIC-2 (20 μ g 단백질 + 2 μ g 올리고뉴클레오타이드)
- 그룹 5: 올리고뉴클레오타이드 2216 (서열번호 3)을 갖는 DIIC-2 (20 μ g 단백질 + 2 μ g 올리고뉴클레오타이드)
- 그룹 6: 올리고뉴클레오타이드 K3 (서열번호 2)을 갖는 DIIC-2 (20 μ g 단백질 + 2 μ g 올리고뉴클레오타이드)
- 그룹 7: 올리고뉴클레오타이드 OriC (서열번호 4)를 갖는 DIIC-2 (20 μ g 단백질 + 2 μ g 올리고뉴클레오타이드)
- 그룹 8: 가열된 DIIC-2 (올리고뉴클레오타이드 불함유 침전 대조군) (침전 단백질 1/2 (10 μ g) 및 가용성 1/2 (10 μ g) 포함)
- 그룹 9: 혼합 올리고뉴클레오타이드 (서열번호 1) (2 μ g)를 갖는 위약
- 그룹 10: 102 pfu의 감염성 DV2

● 시험된 모든 그룹에서 항바이러스 항체의 높은 역가가 검출되었고, 그들 사이에 통계적 차는 없었으며, 이는 키메라 단백질 DIIC-2의 응집이 항바이러스 항체 반응에 영향을 주지 않는다는 것을 나타냄

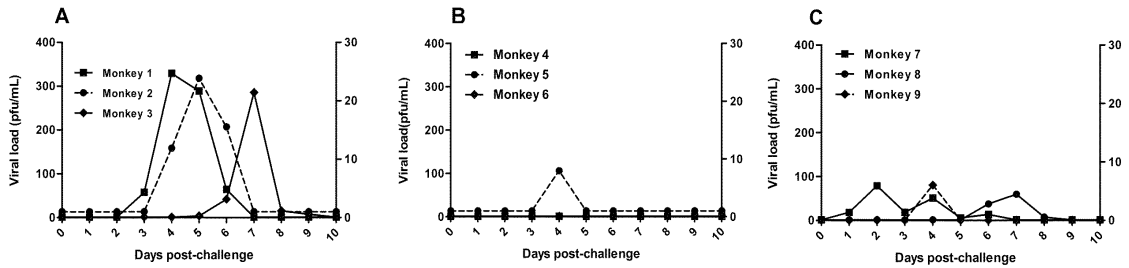


● 상당한 수준의 IFN- γ 분비가 모든 그룹에서 얻어졌지만, 서열번호 1의 올리고뉴클레오타이드를 갖는 응집 단백질에 의해 면역화된 그룹만이 음성 대조군 그룹과 비교하여, 통계적 유의차를 나타냈으며, 이 그룹 내의 동물 100%에서 양성 반응이 나타남



재조합 캡시드 단백질 DV2에서 얻은 뉴클레오캡시드 유사 입자 및 응집 단백질 DIIIC-2로 면역화된 비인간 영장류의 면역 증명

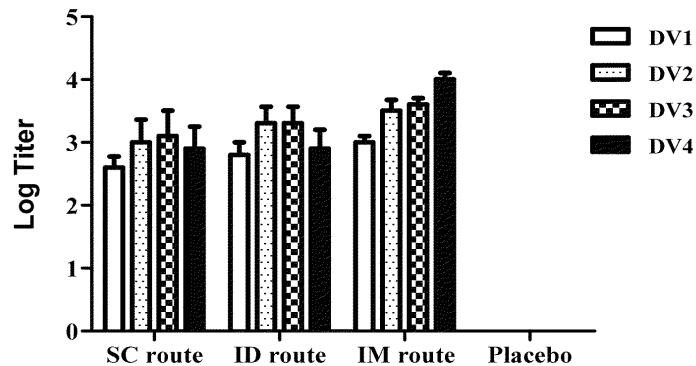
- ① 위약 제형(A)이 제공된 동물은 3.6일 동안 평균 값으로 바이러스 혈증을 발생시켰고, 평균 바이러스 양은 102 pfu/mL이었음
- ② 서열번호 1의 올리고뉴클레오티드를 갖는 DIIIC-2 단백질 제형이 제공된 원숭이 중 2마리에서 바이러스 혈증이 발생하지 않았고, 완전히 보호된 것으로 나타남. 나머지 한 마리 동물(원숭이 5)에서, 5일째에 바이러스가 검출되었으나 바이러스 양이 매우 낮은 값으로, 이 또한 상당한 수준의 보호를 나타냄
- ③ NLPs-2(서열번호 1의 올리고뉴클레오티드 함유)가 제공된 그룹의 경우에, 모든 원숭이에서 바이러스의 존재가 검출되었으나, 바이러스 양은 위약 제형(A) 그룹에서 검출된 것과 비교하여 더 적은 양이었고, 원숭이 9는 매우 적은 바이러스 양을 나타내어 이 또한 상당한 수준의 보호 수준을 나타냄
- ④ 서열번호 1의 올리고뉴클레오티드를 갖는 바이러스 캡시드에 기반의 응집 단백질이 원숭이에서 보호 반응을 유도할 수 있음



〈 VERO 세포상의 직접 플라크 형성에 의해 측정된, 위약 제형(A), 응집 단백질 DIIC-2(B) 또는 NLP-2(C)로 면역화된 원숭이의 혈청내 바이러스 양 〉

4가 제형 Tetra-DIIC의 비인간 영장류의 면역학적 평가

- 항원 투여 경로와 무관하게, 원숭이에서 캡처 ELISA 시스템을 통해 4개 바이러스 혈청형을 인식할 수 있는 항체 반응이 유도됨. 또한 이러한 반응은 4개 DV에 대해 동질성 패턴을 나타내었고, 이것은 인간 병원균에 대한 백신의 개발을 위해 중요한 단계로서, 균형 잡힌 면역 반응을 요구함
- 4가 제형 Tetra-DIIC로 면역화된 모든 동물은 항원 투여 경로에 관계없이 시험관내 바이러스 감염을 중화시킬 수 있는 항체 반응을 유도함



〈 피하(SC), 피내(ID) 및 근육내(IM) 투여 경로를 이용하여, 비인간 영장류에서 서열번호 1의 올리고뉴클레오티드를 갖는 4가 제형 DIIC의 3회 투여 후, DV 4개 혈청형에 대한 항바이러스 항체 반응 〉

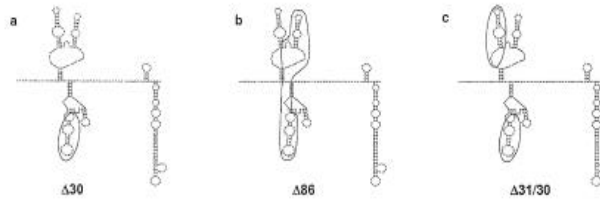
[효과]

- 본 발명을 통해 4개 혈청형에 대해 안전하고 효과적인 면역 반응을 유도할 수 있는 DV에 대한 백신 조성물을 제공할 수 있음

P-14. Development of dengue virus vaccine components			
문헌번호	US 9090873 B2	공개/등록일	2015.07.28
출원번호	US 13/692557	출원일	2012.12.03
출원인	The United States of America, as represented by the Secretary of the Department of Health & Human Services	발명자	Stephen S. Whitehead Joseph E. Blaney Brian R. Murphy Ching-Juh Lai
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록
패밀리특허	AU2007285929B2 AU2013263788B2 AU2016219680B2 AU2018260848B2 AU2021202950A1 BRPI0716455A2 CA2661296C CA3004991A1 CN101657463B CN103602689B CY1118003T1 DK2054428T3 DK2589602T3 EP2054428B9 EP2589602B1 ES2585553T3 HUE029333T2 IN273097 IN348654 LT2589602T PL2589602T3 PT2589602T SI2589602T1 US10160957B2 US10724007B2 US11332722B2 US2022-0251521A1 US60/837723 US8337860B2 US9090873B2 USRE46042E1 WOWO2008-022196A2		
요약	The invention is related to a dengue virus or chimeric dengue virus that contains a mutation in the 3'untranslated region (3'-UTR) comprising a Δ30 mutation that removes the TL-2 homologous structure in each of the dengue virus serotypes 1, 2, 3, and 4, and nucleotides additional to the Δ30 mutation deleted from the 3'-UTR that removes sequence in the 5'direction as far as the 5'boundary of the TL-3 homologous structure in each of the dengue virus serotypes 1, 2, 3, and 4, or a replacement of the 3'-UTR of a dengue virus of a first serotype with the 3'-UTR of a dengue virus of a second serotype, optionally containing the Δ30 mutation and nucleotides additional to the Δ30 mutation deleted from the 3'-UTR; and immunogenic compositions, methods of inducing an immune response, and methods of producing a dengue virus or chimeric dengue virus.		
대표청구항	1. A nucleic acid encoding a dengue virus or chimeric dengue virus comprising a first 3'-UTR of a first dengue virus serotype which has been replaced with a corresponding second 3'-UTR of a second dengue virus serotype, optionally wherein the second 3'UTR contains the Δ30mutation and nucleotides additional to the Δ30mutation deleted from the first 3'-UTR, and wherein the first or second dengue virus serotype is dengue virus serotype 1, 2, 3 or 4, and wherein the first and the second dengue viruses are different serotypes.		

도면1

A. Delete additional nucleotides from the 3' UTR:



B. Replace the 3' UTR of DEN3 with the UTR from DEN4Δ30:

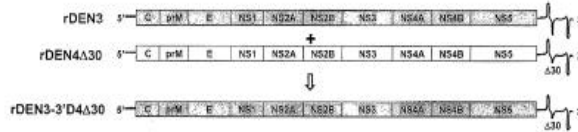


Figure 1

*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체

[목적]

- 안전하고 효과적이며 경제적인 4가 Dengue 백신으로 제형화될 수 있는 유형별 약독화 Dengue 백신 성분 세트를 제공하기 위함

[해결수단]

- 약독화 결과를 초래하는 하나 이상의 돌연변이를 가지는 Dengue 바이러스 및 키메라 Dengue 바이러스 및 해당 Dengue 바이러스를 제조하는 방법을 제공함

■ 붉은털원숭이에서 DEN3 돌연변이 바이러스의 복제와 면역원성

- 야생형 DEN3 Sleman/78 바이러스는 모든 원숭이가 바이러스 혈증이 발생한 1.8 log₁₀PFU/ml 혈청의 평균 피크 바이러스 역가로 붉은털원숭이에서 복제되었음
- rDEN3Δ30/31, rDEN3Δ86 또는 rDEN3-3'D4Δ30의 3가지 백신 성분 중 임의의 것에 감염된 원숭이에서 바이러스 혈증이 검출되지 않았으며, 이는 붉은털원숭이의 각 바이러스에 대한 명확한 약독화 표현형을 나타냄
- rDEN3-3'D4 바이러스는 1.3 log₁₀PFU/ml 혈청의 평균 피크 바이러스 역가로 원숭이의 75%에서 검출되었으며, 이는 Δ30 돌연변이의 존재가 3'-UTR 키메라 바이러스의 약독화에 중요함을 시사함
- 검출 가능한 바이러스 혈증이 없음에도 불구하고, rDEN3Δ30/31 및 rDEN3Δ86에 감염된 원숭이의 평균 중화 항체 수준은 야생형 DEN3 바이러스와 유사한 수준인 1:253을 나타냄
- 대조적으로, rDEN3-3'D4Δ30 바이러스는 DEN3보다 약 3배 낮은 평균 중화 항체 수준을 유도함

- 그러나 각 백신 성분으로 면역화된 원숭이의 100%는 감염 후 혈청 중화 항체 수치가 4배 이상 증가하는 것으로 정의된 바와 같이 혈청 전환됨
- 따라서 모든 원숭이는 검출 가능한 바이러스 혈증이 부족함에도 불구하고 각 백신 성분에 의해 감염된 것으로 간주됨
- DEN3 바이러스로 챌린지 후 혈청에서 바이러스 역가를 측정된 결과, 관찰된 중화 항체 수준에서 예상할 수 있는 바와 같이 각각의 백신 성분을 사용한 면역화가 검출 가능한 바이러스 혈증으로부터 완전한 보호를 유도했음을 나타냄

Replication and immunogenicity of rDEN3 mutant viruses in rhesus monkeys.

Virus ¹	No. of monkeys	% of monkeys with viremia	Mean no. of viremic days per monkey	Mean peak virus titer ² (log ₁₀ pfu/ml ± SE)	Geometric mean serum neutralizing antibody titer (reciprocal dilution) ³		Post-challenge ⁴	
					Day 0	Day 28	% of monkeys with viremia	Mean peak virus titer ² (log ₁₀ pfu/ml ± SE)
					DEN3 (Sleman/78)	4	100	3.5
rDEN3A30/31	4	0	0	<1.0	<5	304	0	<1.0
rDEN3A86	4	0	0	<1.0	<5	224	0	<1.0
rDEN3-3'D4	4	75	1.5	1.3 ± 0.2	<5	229	0	<1.0
rDEN3-3'D4A30	4	0	0	<1.0	<5	77	0	<1.0
mock infected	2	0	0	<1.0	<5	<5	100	1.8 ± 0.2

[효과]

- 약독화되는 것으로 발견된 돌연변이체는 약독화로 인해 안전성을 증가시킨 새로운 백신 균주로서 사용될 수 있음

P-15. Adenoviral vector-based dengue fever vaccine																		
문헌번호	US 8920813 B2	공개/등록일	2014.12.30															
출원번호	US 13/993210	출원일	2011.12.20															
출원인	GenVec, Inc.	발명자	Joseph T. Bruder Duncan McVey Douglas E. Brough															
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록															
패밀리특허	EP2654786B1 US61/425092 US8920813B2 WOWO2012-088041A1																	
요약	<p>The invention relates to a replication-deficient adenoviral vector comprising two or more nucleic acid sequences encoding Dengue virus antigens and a chimeric hexon protein. The chimeric hexon protein comprises a first portion and a second portion. The first portion comprises at least 10 contiguous amino acid residues from a first adenovirus serotype (e.g., serotype 5 adenovirus hexon protein), optionally with one amino acid substitution. The second portion comprises (a) at least one hypervariable region (HVR) of a hexon protein of an adenovirus of a second adenovirus serotype, or (b) at least one synthetic hypervariable region (HVR) that is not present in the hexon protein of the wild-type adenovirus of the first adenovirus serotype.</p>																	
대표청구항	<p>1. A replication-deficient adenoviral vector comprising two or more of the following: (a) the nucleic acid sequence of SEQ ID NO: 7, which encodes a serotype DV1 Dengue virus pre-membrane and envelope fusion protein, (b) the nucleic acid sequence of SEQ ID NO: 8, which encodes a serotype DV2 Dengue virus pre-membrane and envelope fusion protein, (c) the nucleic acid sequence of SEQ ID NO: 9, which encodes a serotype DV3 Dengue virus pre-membrane and envelope fusion protein, or (d) the nucleic acid sequence of SEQ ID NO: 10, which encodes a serotype DV4 Dengue virus pre-membrane and envelope fusion protein.</p>																	
도면1	<table border="1"> <caption>Figure 1: Representative Drawings</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>AdH.D.13 + AdH.D24</th> <th>AdNull</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>D1</td> <td>2.4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>D2</td> <td>2.1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>D3</td> <td>1.8</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>D4</td> <td>1.8</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체</p>			Category	AdH.D.13 + AdH.D24	AdNull	D1	2.4	0	D2	2.1	0	D3	1.8	0	D4	1.8	0
Category	AdH.D.13 + AdH.D24	AdNull																
D1	2.4	0																
D2	2.1	0																
D3	1.8	0																
D4	1.8	0																

[목적]

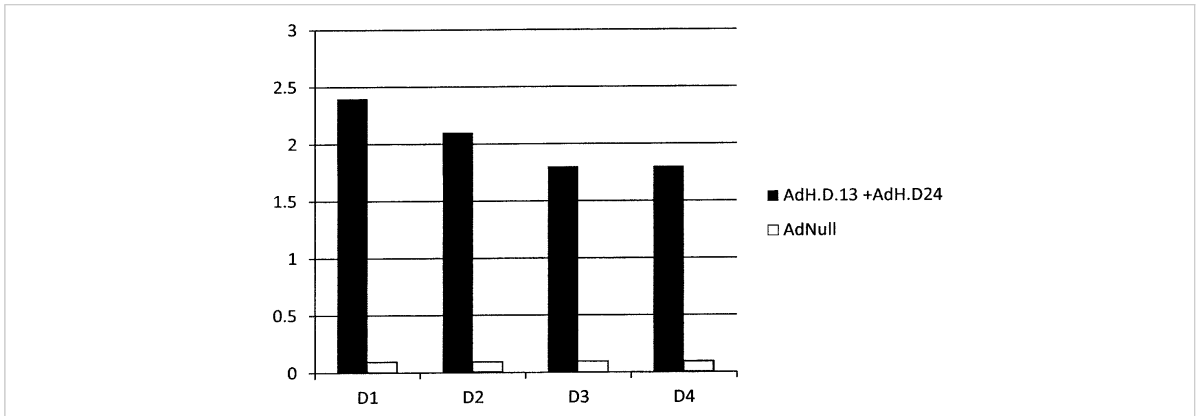
- 질병의 발병을 방지하고 추가 감염으로부터 인간 숙주를 보호하기 위해 뎅기 바이러스 항원을 인간 호스트에 효과적으로 전달하는 조성물을 제공하기 위함

[해결수단]

- 2개 이상의 핵산 서열을 포함하는 복제-결핍 아데노바이러스 벡터를 제공하며, 각각의 핵산 서열은 뎅기열 바이러스 항원을 암호화하는 것으로 제공함

■ 아데노바이러스 벡터가 마우스에서 뎅기열 바이러스에 대한 면역 반응을 유도

- AdNull로 면역된 마우스에서 뎅기열 특이 항체가 검출되지 않았음을 보여줌
- 그러나, D1, D2, D3 및 D4 preM 및 엔벨로프 융합 단백질을 집합적으로 발현하는 2개의 아데노바이러스 벡터의 혼합물로 면역된 마우스에서 4개의 뎅기 엔벨로프 항원 모두에 대해 반응하는 항체가 검출됨
- 뎅기 바이러스 preM 및 엔벨로프 융합 단백질을 발현하는 2가 아데노 바이러스 벡터의 조합이 마우스에서 체액성 면역 반응을 유도함을 증명함



〈 DV1, DV2, DV3 및 DV4 preM 및 엔벨로프 융합 단백질을 집합적으로 발현하는 2개의 아데노바이러스 벡터의 병용 투여가 마우스에서 뎅기 특이적 항체 반응을 유도함 〉

[효과]

- 질병을 예방하고 감염으로부터 대상체를 보호 효과를 갖는 아데노바이러스 벡터 기반 뎅기 백신을 제공할 수 있음

P-16. Lipidated vaccine against dengue virus infection																		
문헌번호	US 8287880 B2	공개/등록일	2012.10.16															
출원번호	US 12/787539	출원일	2010.05.26															
출원인	National Health Research Institutes	발명자	Hsin-Wei Chen Chih-Hsiang Leng Shih-Jen Liu Pele Choi-Sing Chong															
Current IPC(Main)	A61K-039/295	상태정보	등록															
패밀리특허	US61/183277 US8287880B2																	
요약	Disclosed are immunogenic composition, fusion proteins, and related methods for inducing immune response to dengue virus infection.																	
대표청구항	1. An isolated fusion protein, comprising a first segment having a lipidating sequence, the lipidating sequence being at least 80% identical to the sequence of SEQ ID NO: 20 and capable of promoting lipidation of the fusion protein, and a second segment having the sequence of a dengue viral protein fragment, wherein the first segment is located at the N-terminus to the second segment in the fusion protein.																	
도면1	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Names</th> <th>Constructs</th> <th>Expression</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SPE3</td> <td>[Diagram of SPE3 construct]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D1E3</td> <td>[Diagram of D1E3 construct]</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>D2E3</td> <td>[Diagram of D2E3 construct]</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>D3E3</td> <td>[Diagram of D3E3 construct]</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Fig. 1</p> <p>*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체</p>			Names	Constructs	Expression	SPE3	[Diagram of SPE3 construct]	-	D1E3	[Diagram of D1E3 construct]	+	D2E3	[Diagram of D2E3 construct]	+	D3E3	[Diagram of D3E3 construct]	+
Names	Constructs	Expression																
SPE3	[Diagram of SPE3 construct]	-																
D1E3	[Diagram of D1E3 construct]	+																
D2E3	[Diagram of D2E3 construct]	+																
D3E3	[Diagram of D3E3 construct]	+																

[목적]

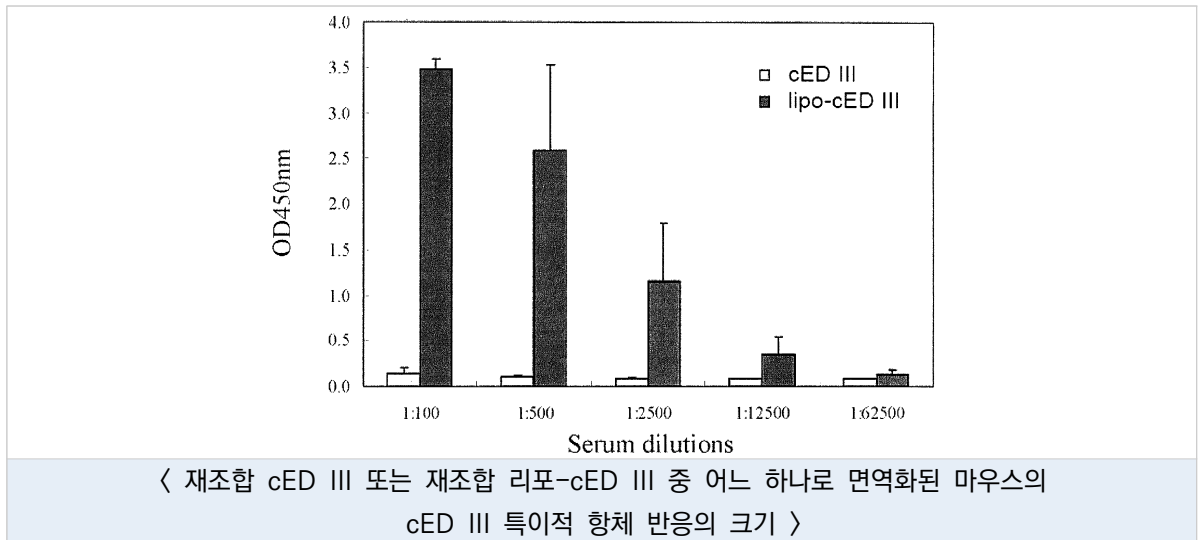
- 뎅기 바이러스 감염에 대한 면역원성 조성물, 백신 제공을 위함

[해결수단]

- 지질화 서열을 갖는 제1 세그먼트 및 덩기 바이러스 단백질 단편의 서열을 갖는 제2 세그먼트를 갖는 재조합 융합 단백질을 갖는 면역원성 조성물을 제공함

■ 리포-cED III의 생체 활성화

- 생체내에서 리포-cED III의 면역원성을 평가하기 위해 재조합 cED III 또는 재조합 리포-cED III로 면역된 마우스에서 cED III 특이적 항체 반응의 크기를 분석함
 - cED III 단독으로 면역화된 마우스는 거의 검출할 수 없는 수준의 항-cED III IgG 항체 반응을 유도한 반면, 보조제가 없는 재조합 리포-cED III로 면역화된 마우스는 훨씬 더 높은 역가의 항-E3 항체를 생성하였음
 - 재조합 리포-cED III를 이용한 면역은 재조합 cED III 단독으로 얻은 항체보다 500배 높은 항체 역가를 유도함



- 덩기 cED III에 대한 지질화 도메인의 융합은 덩기 cED III의 면역원성을 극적으로 향상시킬 수 있으며, 지질화된 cED III(리포-cED III)가 비지방화된 것보다 훨씬 더 면역원성이 높다는 것이 명확하게 입증됨

[효과]

- 실험 대상에게 투여된 융합 단백질 또는 덩기 바이러스 단백질 단편은 덩기 바이러스에 대한 항체, 예를 들어 덩기 바이러스의 4개의 혈청형에 대한 교차 중화 항체를 유도할 수 있음

P-17. Methods and compositions for dengue virus vaccines

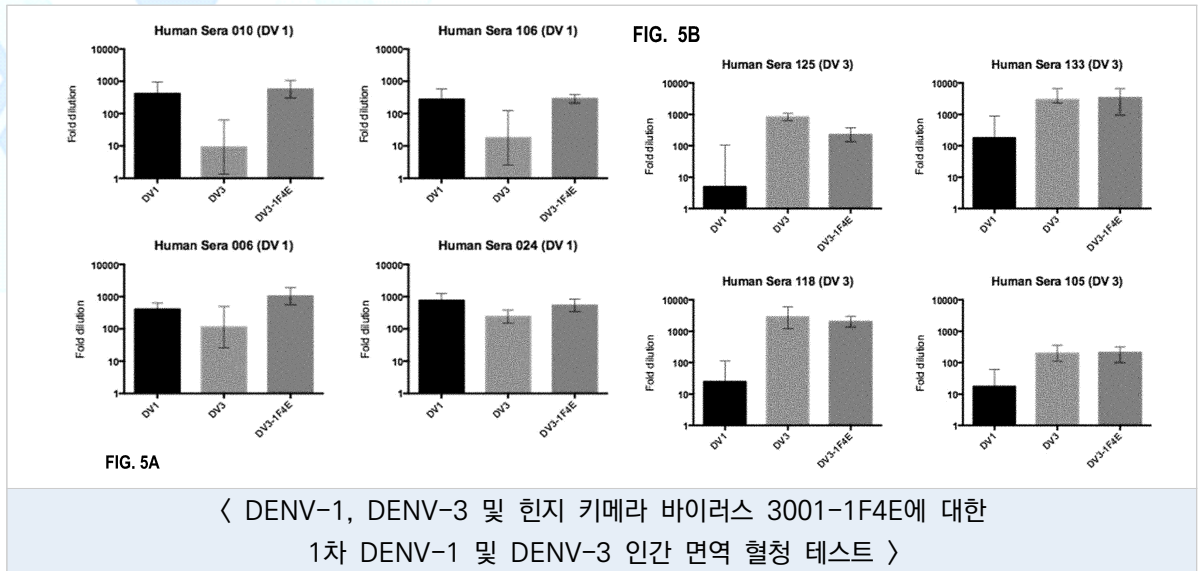
문헌번호	US 10870682 B2	공개/등록일	2020.12.22
출원번호	US 16/105346	출원일	2018.08.20
출원인	The University of North Carolina at Chapel Hill	발명자	William Messer Ralph Baric Aravinda de Silva Boyd Yount
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록
패밀리특허	AU2014302282B2 AU2018278927A1 BR112015032388A2 CA2918644A1 CN105473603B CN110734500A EP3013852B1 EP3590955A1 ES2745431T3 IN201647002413 JP2019-195328A JP6525984B2 KR10-2016-0027019A MX2019007252A MX365957B SG11201510617WA US10053493B2 US10870682B2 US61/839687 WOWO2014-210358A1		
요약	The present invention provides compositions and methods of use comprising a chimeric dengue virus E glycoprotein comprising a dengue virus E glycoprotein backbone, which comprises amino acid substitutions that introduce an epitope that is recognized by an antibody from a dengue virus serotype that is different from the dengue virus serotype of the dengue virus E glycoprotein backbone.		
대표청구항	1. A chimeric dengue virus E glycoprotein comprising a dengue virus E glycoprotein backbone that comprises the following amino acid substitutions that introduce an epitope that is recognized by an antibody that is reactive with a dengue virus serotype that is different from the dengue virus serotype of the dengue virus E glycoprotein backbone; wherein the amino acid residue numbering is based on the reference amino acid sequence of an E glycoprotein of dengue virus serotype 3 (DENV3) identified as SEQ ID NO:1: T138S, Q158H, V160T, S169P, A173I, I174Q, P176T, E177D, N272T, G275T, and S277T, and wherein said dengue virus E glycoprotein further comprises an insertion of the amino acid residues T and E between amino acid residues 155 and 156.		
도면1	<p>FIG. 1</p> <p>*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체</p>		

[목적]

- 단일 소스로부터 하나 이상의 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 중화 항체를 유도하는 뎅기 바이러스 백신을 제공하기 위함

[해결수단]

- 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과 상이한 뎅기 바이러스 혈청형과 반응성인 항체에 의해 인식되는 에피토프를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 제공함
- DENV 혈청형을 규정하는 에피토프 영역을 상이한 DENV 혈청형의 단백질 백본으로 전달 하여, 두 혈청형에 대한 항체 표적을 함유함으로써 단일 공급원으로부터 2종의 상이한 DENV 혈청형에 대한 중화 항체를 유도할 수 있는 2가 백신으로서 기능할 수 있음. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과 상이한 뎅기 바이러스 혈청형과 반응성인 항체에 의해 인식되는 에피토프를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 구축을 위한 플랫폼을 제공함
- 본 발명의 키메라 E 당단백질을 포함하는 플라비 바이러스 입자 또는 바이러스 유사 입자 (VLP)를 추가로 제공하고, 뎅기 바이러스 에피토프 또는 본 발명의 폴리 펩타이드를 인코딩하는 핵산을 추가적으로 제공함. 또한 상기 핵산을 인코딩하는 벡터가 추가로 제공하며, 벡터, 핵산, 뎅기 바이러스 에피토프, 폴리 펩타이드, 키메라 플라비 바이러스 VLP 또는 키메라 플라비 바이러스 입자를 포함하는 세포가 추가로 제공됨
- (그림 A) DENV-1 1차 면역 혈청은 DENV-1을 강력하게 중화하지만 DENV-3은 중화하지 않음. 힌지 키메라 바이러스 3001 1F4E는 DEVN-1과 유사한 농도에서 DEVN-1 면역 혈청에 의한 중화에 민감하며, 이는 모 DENV-3 바이러스와 대조적으로 키메라 바이러스가 DREV-1 면역 혈청에 의해 인식된 에피토프를 표시함을 나타냄
- (그림 B) DENV-3 1차 면역 혈청은 DENV-1을 중화시키지 않지만, DENV-3을 중화시킴. 3001 1F4E는 DENV-3과 유사한 농도의 DENV-3 1차 면역 혈청에 의해 중화되며, 상기 키메라 바이러스 3001-1F4E가 DENV-3 인간 면역 혈청에서 DENV-3 항체에 의해 표적화된 중요한 DENV-3 에피토프를 보존함을 나타냄



[효과]

- 본 발명의 조성물은 실험 대상에서 뎅기 바이러스 감염을 예방하고, 실험 대상에서 뎅기 바이러스 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 백신으로서 효과가 있음

[청구항]

청구항 1항(대표 청구항)

뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과 상이한 뎅기 바이러스 혈청형과 반응하는 항체에 의해 인식되는 에피토프를 도입하는 하기 아미노산 치환을 포함하는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질; 여기에서 아미노산 잔기 번호는 SEQ ID NO:1로 식별된 뎅기 바이러스 혈청형 3 (DENV3)의 E 당단백질의 기준 아미노산 서열을 기반으로 하고: T138S, Q158H, V160T, S169P, A173Q, I174Q, P176T, E177D, N272T, G275T, 및 S277T, 여기에서 상기 뎅기 바이러스 E 당단백질은 아미노산 잔기 155 와 156 사이에 상기 아미노산 잔기 T 및 E의 삽입을 추가로 포함함

청구항 2항

제1항의 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 포함하는 플라비 바이러스 입자 또는 바이러스 유사 입자 (VLP).

청구항 3항

약제학적으로 허용되는 담체에 제1항의 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 포함하는 조성물

청구항 4항

약제학적으로 허용되는 담체에 제2항의 플라비 바이러스 입자 또는 VLP를 포함하는 조성물

청구항 5항

제 1항의 상기 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 실험 대상에서 뎅기 바이러스에 대한 면역 반응을 유도하는 방법.

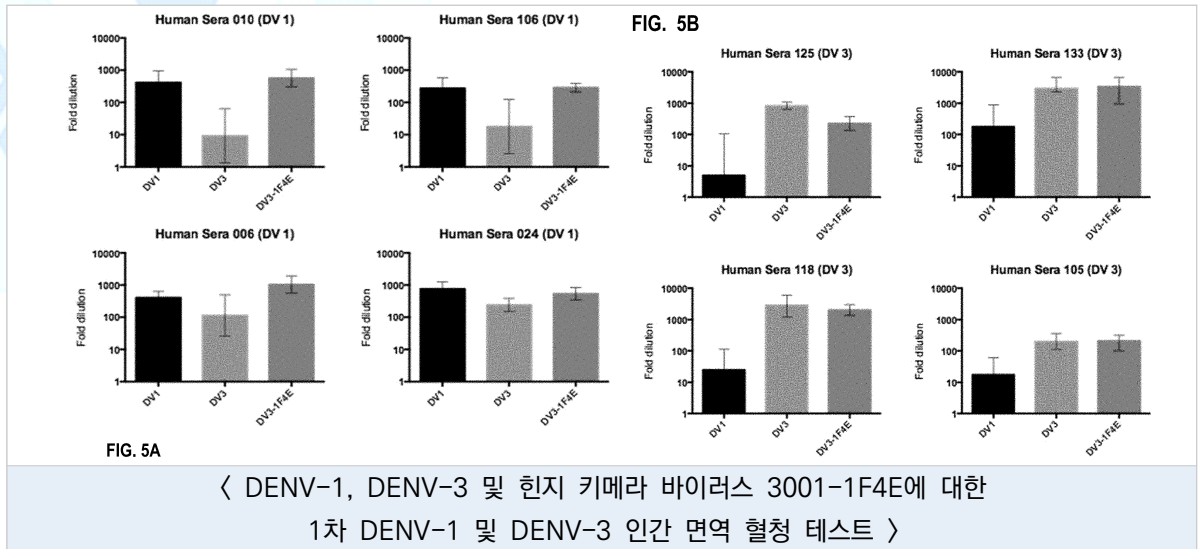
청구항 6항

제2항의 플라비 바이러스 입자 또는 VLP의 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 뎅기 바이러스에 대한 면역 반응을 유도하는 방법.

P-18. COMPOSITIONS FOR DENGUE VIRUS VACCINES AND THEIR USE			
문헌번호	EP 3013852 B1	공개/등록일	2019.06.19
출원번호	EP 2014-817079	출원일	2014.06.26
출원인	The University of North Carolina at Chapel Hill	발명자	MESSER, William BARIC, Ralph DESILVA, Aravinda YOUNT, Boyd
Current IPC(Main)	C07K-014/005	상태정보	등록
패밀리특허	AU2014302282B2 AU2018278927A1 BR112015032388A2 CA2918644A1 CN105473603B CN110734500A EP3013852B1 EP3590955A1 ES2745431T3 IN201647002413 JP2019-195328A JP6525984B2 KR10-2016-0027019A MX2019007252A MX365957B SG11201510617WA US10053493B2 US10870682B2 US61/839687 WOWO2014-210358A1		
요약	The present invention provides compositions and methods of use comprising a chimeric dengue virus E glycoprotein comprising a dengue virus E glycoprotein backbone, which comprises amino acid substitutions that introduce an epitope that is recognized by an antibody from a dengue virus serotype that is different from the dengue virus serotype of the dengue virus E glycoprotein backbone.		
대표청구항	A chimeric dengue virus E glycoprotein comprising a dengue virus E glycoprotein backbone that comprises amino acid substitutions that introduce an epitope that is recognized by an antibody that is reactive with a dengue virus serotype that is different from the dengue virus serotype of the dengue virus E glycoprotein backbone; wherein the chimeric dengue virus E glycoprotein comprises the amino acid sequence: or the amino acid sequence:		
대표도면	<p>FIG. 1</p>		

[목적]

- 단일 소스로부터 하나 이상의 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 중화 항체를 유도하는 뎅기 바이러스 백신을 제공하기 위함



[효과]

- 본 발명의 조성물은 실험 대상에서 뎅기 바이러스 감염을 예방하고, 실험 대상에서 뎅기 바이러스 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 백신으로서 효과가 있음

[청구항]

청구항 1항(대표 청구항)

뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과 상이한 뎅기 바이러스 혈청형과 반응하는 항체에 의해 인식된 항체를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질; 여기에서 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질은 아미노산 서열을 포함함:

MRCVIGIGNRDFVEGLSGATWVDVVLEHGCSCVTTMAKDKPTLDIELLKTE**ATQLAT**LRKLC
 IEAKISNTTTDSRCPTQGEATLVEEQDTNFVCRRTFVDRGWGNGCGLFGKGLITCAKFK
 CVTK**IEGKVVQY**ENLKYSVIVTVHTGDQHQVGNETTEHGT**IATITPQAPTSEIQ**LTDYGA
 LTLDCSPRTGLDFNEM**ILLTMKNKAWM**VHRQWFLDLPLPWTSGASTSQETWNRQDLLVTF
 KTAHAKKQEVVVLGSQEGAMHTALTGATEI**QNSGTS**IFAGHLKCRLLKMDKLLTKGMSYV
 MCTGSFKLEKEVAETQHGTVLVQVKYEGTDAPCKIPFSSQDEKGVTONGRRLITANPIVTD
 KEKPVNIEAEPFPGESYIVVGAGEKALKLSWFKKG

또는 아미노산 서열:

MRCVGIGNRDFVEGLSGATWVDVVLEHGCVTTMAKNKPTLDIEL**FKTEVTNPAVLRKLCI**
EGKITNITTD SRCPTQGEAVLPEEQDQNYVCKHTYVDRGWNGCGLFGKGS LVTCAKFQCL
EPIEGKVVQYENLKY**SVIVTVHTGDQHQVGNETTEHGTIATITPQAPTSEIQLTDY GALGL**
ECSPTGLDFNEMILLTMKNKAWMVHRQWFFDLPLPWTSGATTETPTWNRKELLVTFKNAH
AKKQEVVVLGSQEGAMHTALTGATEIQ**TSGTTTT**IFAGHLKCR LKMDKLELKGMSYAMCTNT
FVLKKEVSETQHGTILIKVEYKGEDAPCKIPFSTEDGQGAHNRLITANPVVTKKEEPVN
IEAEPPFGESNIVIGIGDNALKINWYKKG.

청구항 2항

제1항에 있어서, 하기 아미노산 서열을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질:

MRCVGIGNRDFVEGLSGATWVDVVLEHGSCVTTMAKDKPTLDIELLKTE**ATQLATLRKLC**
IEAKISNTTTD SRCPTQGEATLVEEQDTNFVCRRTFVDRGWNGCGLFGKGS LITCAKFK
CVTK**IEGKVVQYENLKYSVIVTVHTGDQHQVGNETTEHGTI**ATITPQAPTSEIQLTDYGA
LTLDCSPTGLDFNEM**ILLTMKNKAWMVHRQWFLDLPLPWTSGASTSQETWNRQDLLVTF**
KTAHAKKQEVVVLGSQEGAMHTALTGATEIQ**NSGGS**IFAGHLKCR LKMDKLT LKGMSYV
MCTGSFKLEKEVAETQHGTVLVQVKYEGTDAPCKIPFSSQDEKGV TQNGRLITANPIVTD
KEKPVNIEAEPPFGESYIVVGAGEKALKLSWFKKG

청구항 3항

제1항에 있어서, 하기 아미노산 서열을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질:

MRCVGIGNRDFVEGLSGATWVDVVLEHGCVTTMAKNKPTLDIEL**FKTEVTNPAVLRKLCI**
EGKITNITTD SRCPTQGEAVLPEEQDQNYVCKHTYVDRGWNGCGLFGKGS LVTCAKFQCL
EPIEGKVVQYENLKY**SVIVTVHTGDQHQVGNETTEHGTIATITPQAPTSEIQLTDY GALGL**
ECSPTGLDFNEMILLTMKNKAWMVHRQWFFDLPLPWTSGATTETPTWNRKELLVTFKNAH
AKKQEVVVLGSQEGAMHTALTGATEIQ**TSGTTTT**IFAGHLKCR LKMDKLELKGMSYAMCTNT
FVLKKEVSETQHGTILIKVEYKGEDAPCKIPFSTEDGQGAHNRLITANPVVTKKEEPVN
IEAEPPFGESNIVIGIGDNALKINWYKKG

청구항 4항

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 E 당단백질을 포함하는 플라비 바이러스 입자 또는 바이러스 유사 입자 (VLP).

청구항 5항

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 E 당단백질을 암호화하는 분리된 핵산 분자.

청구항 6항

제4항에 있어서, 플라비 바이러스 입자 또는 VLP를 암호화하는 분리된 핵산 분자.

청구항 7항

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 E 당단백질을 약학적으로 허용 가능한 담체에 포함하는 조성물.

청구항 8항

제5항 또는 제6항에 있어, 핵산 분자를 약학적으로 허용 가능한 담체에 포함하는 조성물.

청구항 9항

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 E 당단백질, 제4항의 플라비 바이러스 입자, 제5항 내지 제6항 중 어느 한 항의 핵산 분자 및/또는 제7항 내지 제8항 중 어느 한 항의 조성물 및 이들의 임의의 조합에 있어, 대상체에서 뎅기 바이러스에 대한 면역 반응을 유도하거나 대상체에서 뎅기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하거나 뎅기 바이러스 감염의 영향으로부터 대상체를 보호하기 위한 이의 사용

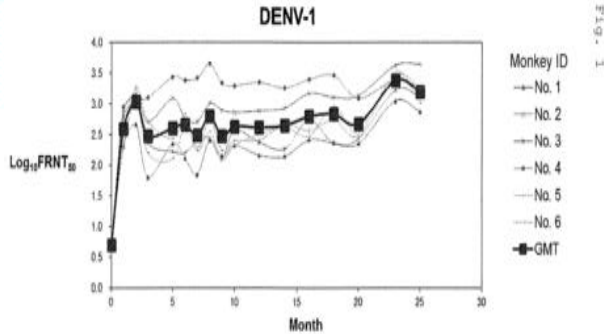
P-17. Methods and compositions for dengue virus vaccines

P-18. COMPOSITIONS FOR DENGUE VIRUS VACCINES AND THEIR USE

위 특허 2건은 패밀리 특허이며, 모두 등록된 상태로 청구항의 권리범위가 상이하여 청구항을 추가로 기재하였음

P-19. Multivalent dengue vaccine composition comprising a mixture of attenuated dengue viruses from different serotypes			
문헌번호	US 10655110 B2	공개/등록일	2020.05.19
출원번호	US 15/778368	출원일	2016.11.25
출원인	KM BIOLOGICS CO., LTD.	발명자	Kengo Sonoda Yasuhiko Shinmura Susumu Yamaori Motoharu Abe Shinichi Maruno Shota Takagi Yasuhisa Hayashi Kazuhisa Kameyama Fusae Komura Aki Fukuda Naomi Uchida Masaya Yoshimura
Current IPC(Main)	A61K-039/12	상태정보	등록
패밀리특허	AU2016360487C1 BR112018010690A2 CA3005814A1 CN108699534B EP3382012A1 IL259451B IN201847022959 JP2015-232013 JP2021-168672A JP6910956B2 KR10-2297300B1 KR10-2373570B1 MX2018006500A NZ742683A PH12018501107A1 SG10201913338XA SG11201804317YA TWI736563B US10655110B2 WOWO2017-090762A1		
요약	A highly safe dengue vaccine was invented that induced a neutralizing antibody response against all of the four serotypes of dengue virus without developing more than a fixed level of viremia with single administration. A tetravalent dengue virus formulation is provided that is excellent in both efficacy (neutralizing antibody response) and safety (viremia).		
대표청구항	1. An attenuated dengue virus (DENV) vaccine composition comprising one or more non-naturally-occurring attenuated DENVs selected from the group consisting of a mixture of attenuated serotype 1 dengue viruses (DENV1), a mixture of attenuated serotype 2 dengue viruses (DENV2), a mixture of attenuated serotype 3 dengue viruses (DENV3), and a mixture of attenuated serotype 4 dengue viruses (DENV4), wherein said vaccine has the following features: (a) said attenuated DENV1 mixture comprises DENV1 viruses with the following mutations: K482E/K, E483K, K484R/K, K568R, N1663K, I/T2353T, and A2364T/A; wherein said numbering is based upon the DENV1 parent strain 03135 comprising SEQ ID NO:1; (b) said attenuated DENV2 mixture comprises DENV2 viruses with the following mutations: D143N, T400K, D1102N, L1308F, E1654K, P2347P/L and T2828T/M; wherein said numbering is based upon the DENV2 parent strain 99345 comprising SEQ ID NO:2; (c) said attenuated DENV3 mixture comprises DENV3 viruses with the following mutations: I209L, S582G, K/R671K, A687V, T764I/T, F1211L, A1237T, and Q1563K; wherein said numbering is based upon the DENV3 parent strain 16562 comprising SEQ ID NO:3; and, (d) said attenuated DENV4 mixture comprises DENV4 viruses with the following mutations: L2187F and F/L2354S, wherein said numbering is based upon the DENV4 parent strain 1036 comprising SEQ ID NO:4.		

도면1



*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체

[목적]

- 약독화 덩기 바이러스를 포함하는 덩기 백신을 제공하기 위함

[해결수단]

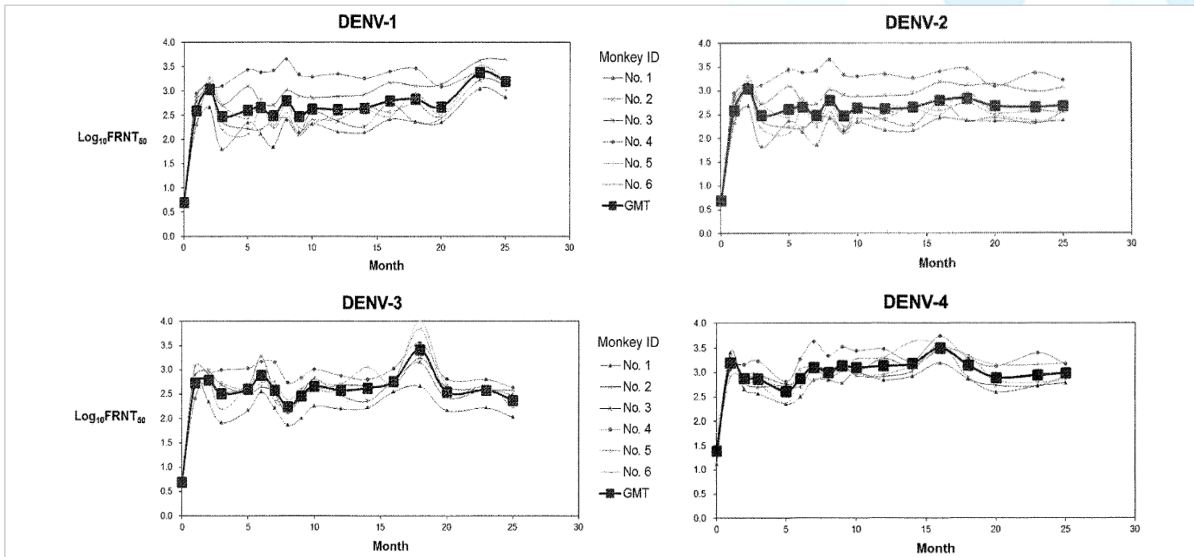
- 야생형 덩기 바이러스(parent strain)를 PDK 세포, 또는 PGMK 세포와 PDK 세포에서 계대배양하여 약독화된 균주를 얻고 상기 약독화된 균주를 베로(Vero) 세포에서 계대 배양함으로써 제조된 약독화된 덩기 바이러스를 제공함

■ 4가 덩기 바이러스 제형의 중화 항체 역가 장기 관찰 시험

- 효능과 안전성이 우수한 VMSVP1, VMSVP2, VMSVP3 및 VMSVP4를 이용하여 제조한 4가 덩기 바이러스 제제(제형 5555)의 중화 항체역가의 장기 평가를 위해 6마리의 사이노물거스 원숭이(ID No.1~6)에 제형 5555를 단회 접종하고, 접종월을 0개월로 하고, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 23, 25개월 및 2년 이상에 걸쳐서 중화 항체역가를 측정함

- 그 결과, 1개월 이후부터 모든 개체에서 중화 항체의 양성전환이 관찰됨. 중화 항체역가의 기하 평균값은 혈청형 1~4형 어느 것에 대해서도 100 이상이었음. 중화 항체역가는 그 후 2년 이상 동일한 수준으로 유지되고 있고, 감소의 경향은 관찰되지 않음

- 따라서 4가 덩기 바이러스 제제(제형 5555)는 적어도 2년 동안 효능이 인정되고, 감소 경향이 없어 장기간에 걸쳐서 중화 항체역가가 유지되는 것으로 예상됨

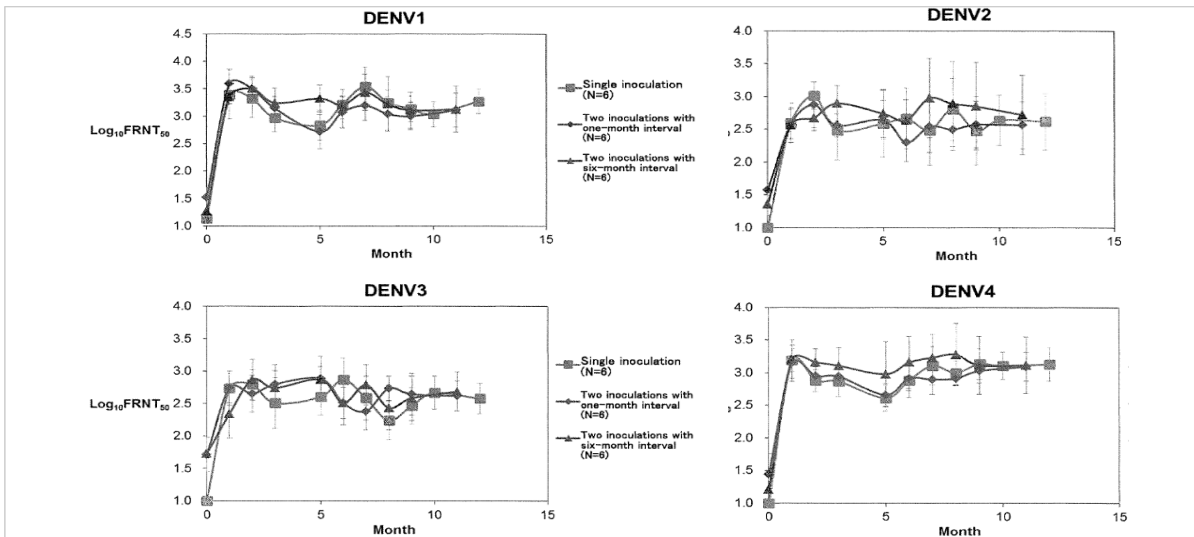


〈 혈청형 1~4의 중화 항체역가의 장기 추이 〉

접종 빈도 및 간격 조사

4가 뎅기 바이러스 제제(제형 5555)의 접종 빈도와 접종 간격을 평가하기 위해 1개월 간격 2회 접종, 6개월 간격 2회 접종의 스케줄로 사이노몰거스 원숭이 6마리에게 접종함

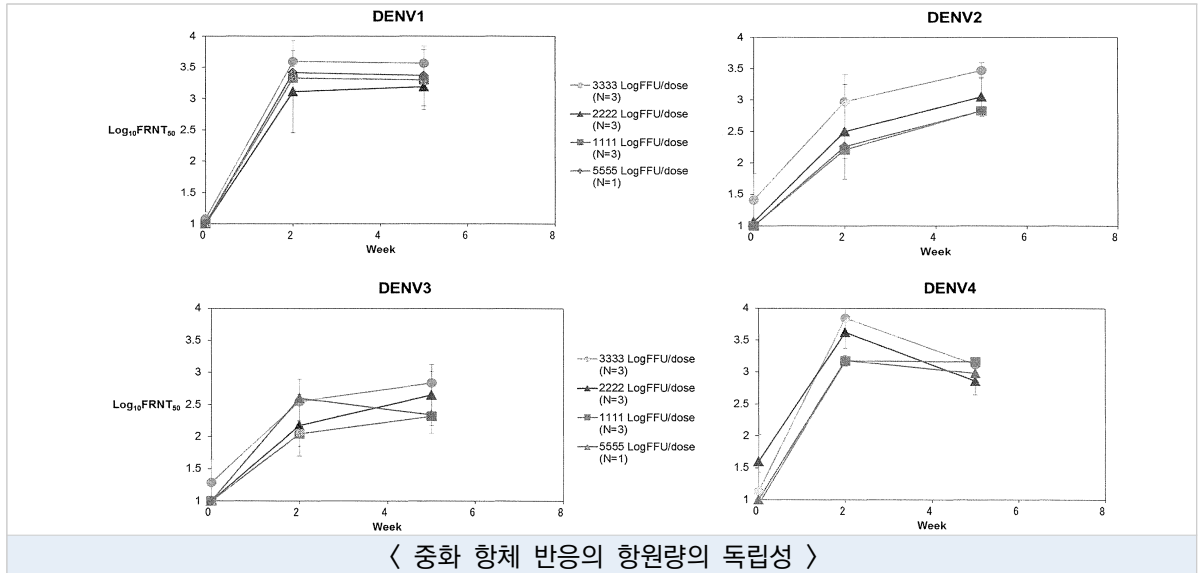
- 그 결과, 1개월 간격 2회 접종, 6개월 간격 2회 접종의 경우 모두 1회 접종과 동일한 정도로 중화 항체역가가 증가하였고, 2차 접종 후에도 중화 항체역가의 유의미한 변화는 관찰되지 않음. 따라서 뎅기 바이러스 약독화 균주를 포함하는 백신은 1회 접종으로 충분한 중화 항체 반응을 유도할 수 있음을 시사함



〈 혈청형 1~4의 중화 항체역가의 접종 횟수의 장기 추이 및 독립성 〉

투약 시험

- 상이한 용량에 대한 반응성을 확인하기 위해 각 5log10, 각 3log10, 각 2log10 및 각 1log10 FFU/dose의 4가 Dengue 바이러스 제제를 제조하고, 사이노몰거스 원숭이에 단회 접종함. 접종 주를 0주로 하고, 2 및 5주의 중화 항체역가를 측정함
 - 그 결과, 2주차에서 모든 개체의 중화 항체가 양성전환이 관찰되었고, 5주차에서도 양성이 유지됨. 따라서 1log10 FFU/dose의 저항원량으로 중화 항체 반응을 확인할 수 있었음



GLP 효능 시험

- 제조한 Pre-CTM을 혼합하여 5555Log10FFU/dose, 4444Log10FFU/dose, 3333Log10FFU/dose의 4가 Dengue 백신 제형을 제조함. 제조한 4가 Dengue 백신 제형 또는 배지를 사이노몰거스 원숭이에 피하 단회 접종하고, 중화 항체 유도능 및 챌린지 바이러스(parent strain)에 대한 보호 효능을 평가함. 중화 항체역가는 Immunospot PRNT법에 의해 얻음
 - 중화 항체의 양성 전환은 5555Log10FFU/dose 접종 그룹(N=24), 4444Log10FFU/dose 접종 그룹(N=24) 및 3333Log10FFU/dose 접종 그룹(N=24)의 모든 개체에서 14일에 관찰되었으나, 배지 접종 그룹에서는 중화 항체의 양성 전환은 관찰되지 않음
- 챌린지 바이러스(parent strain)에 대한 보호 효능을 평가하기 위해서, 각 그룹을 각각 6마리의 동물로 구성된 균일한 그룹으로 분류하고, 60일째에 각각의 혈청형의 1가 parent strain을 피하 접종함. 접종 양은 각각의 혈청형에 대해 5Log10 PFU/dose, 5Log10 PFU/dose, 6Log10 PFU/dose, 5Log10 PFU/dose로 함
 - 접종 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14일 후에 혈청 중의 바이러스 게놈 수준을 측정된 결과, 배지 접종 그룹

(각 N=3)에서는 바이러스 게놈이 많이 검출되었지만, 백신 접종 그룹에서는 어느 그룹도 바이러스 게놈이 검출되지 않음

[효과]

- 단일 투여로도 뎅기 바이러스의 4개의 혈청형에 대한 중화항체 반응을 유도할 수 있는 뎅기 백신을 제공하고 시판되는 다른 약독화 생바이러스 백신과 동등한 수준의 안전성을 갖는 효과가 있음

[청구항]

청구항 1항(대표 청구항)

약독화 혈청형 1 뎅기 바이러스(DENV1) 혼합물, 약독화 혈청형 2 뎅기 바이러스(DENV2) 혼합물, 약독화 혈청형 3 뎅기 바이러스(DENV3) 혼합물 및 약독화 혈청형 4 뎅기 바이러스(DENV4) 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 비자연적으로 발생하는 약독화 DENVs을 포함하는 약독화 뎅기 바이러스(DENV) 백신 조성물, 여기서 상기 백신은 하기 특징을 가지는 가짐

(a) 상기 약독화 DENV1 혼합물은 다음과 같은 돌연변이를 갖는 DENV1 바이러스를 포함: K482E/K, E483K, K484R/K, K568R, N1663K, I/T2353T 및 A2364T/A;

여기서 넘버링은 서열번호 1을 포함하는 DENV1 모 균주 03135에 기초하고;

(b) 상기 약독화 DENV2 혼합물은 다음과 같은 돌연변이를 갖는 DENV2 바이러스를 포함: D143N, T400K, D1102N, L1308F, E1654K, P2347P/L 및 T2828T/M;

여기서 넘버링은 서열번호 2를 포함하는 DENV2 모 균주 99345에 기초하고;

(c) 상기 약독화 DENV3 혼합물은 다음과 같은 돌연변이를 갖는 DENV3 바이러스를 포함: I209L, S582G, K/R671K, A687V, T764I/T, F1211L, A1237T 및 Q1563K;

여기서 넘버링은 서열번호 3을 포함하는 DENV3 모 균주 16562에 기초하고; 및

(d) 상기 약독화 DENV4 혼합물은 다음과 같은 돌연변이를 갖는 DENV4 바이러스를 포함: L2187F 및 F/L2354S,

여기서 넘버링은 서열번호 4를 포함하는 DENV4 모 균주 1036에 기초함

청구항 2항

제1항에 있어서, 상기 약독화 혈청형 1, 2, 3 및 4의 뎅기 바이러스의 혼합 비율이 1:1:1:1, 5:3:5:3, 또는 5:3:3:3인 약독화 4가 뎅기 바이러스 백신

청구항 3항

제1항에 있어서, 상기 약독화 혈청형 1, 2, 3 및 4 뎅기 바이러스의 각각의 항원량이 1 내지 $7 \log_{10}$ FFU/투여량인 약독화 4가 뎅기 바이러스 백신

P-20. LIVE VIRUS HAVING A BANK OF DENGUE VIRUS ATTENUATED STRAINS, AND A DENGUE VACCINE CONTAINING SAME AS ANTIGENS

문헌번호	EP 3382012 A1	공개/등록일	2018.10.03
출원번호	EP 2016-868705	출원일	2016.11.25
출원인	The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute	발명자	SONODA, Kengo SHINMURA, Yasuhiko YAMAORI, Susumu ABE, Motoharu MARUNO, Shinichi TAKAGI, Shota HAYASHI, Yasuhisa KAMEYAMA, Kazuhisa KOMURA, Fusae FUKUDA, Aki UCHIDA, Naomi YOSHIMURA, Masaya
Current IPC(Main)	C12N-007/04	상태정보	심사중
패밀리특허	AU2016360487C1 BR112018010690A2 CA3005814A1 CN108699534B EP3382012A1 IL259451B IN201847022959 JP2015-232013 JP2021-168672A JP6910956B2 KR10-2297300B1 KR10-2373570B1 MX2018006500A NZ742683A PH12018501107A1 SG10201913338XA SG11201804317YA TWI736563B US10655110B2 WOWO2017-090762A1		
요약	A highly safe dengue vaccine was invented that induced a neutralizing antibody response against all of the four serotypes of dengue virus without developing more than a fixed level of viremia with single administration. A tetravalent dengue virus formulation is provided that is excellent in both efficacy (neutralizing antibody response) and safety (viremia).		
대표청구항	An attenuated serotype 1 dengue virus wherein said virus has homology of 95% or more with serotype 1 dengue virus parent strain 03135 having an amino acid sequence of SEQ ID NO: 1 as analyzed using a Next Generation Sequencer, has complete mutation at any one of amino acid residue at position 483, 568 or 1663 of said parent strain, and further has one or more mutations of the following (1) to (4): (1) K482E or K482E/K (2) K484R or K484R/K (3) I/T2353T (4) A2364T or A2364T/A.		
도면1	<p>*대표도면이 없는 경우 도면1로 대체</p>		

[목적]

- 약독화 뎅기 바이러스를 포함하는 뎅기 백신을 제공하기 위함

[해결수단]

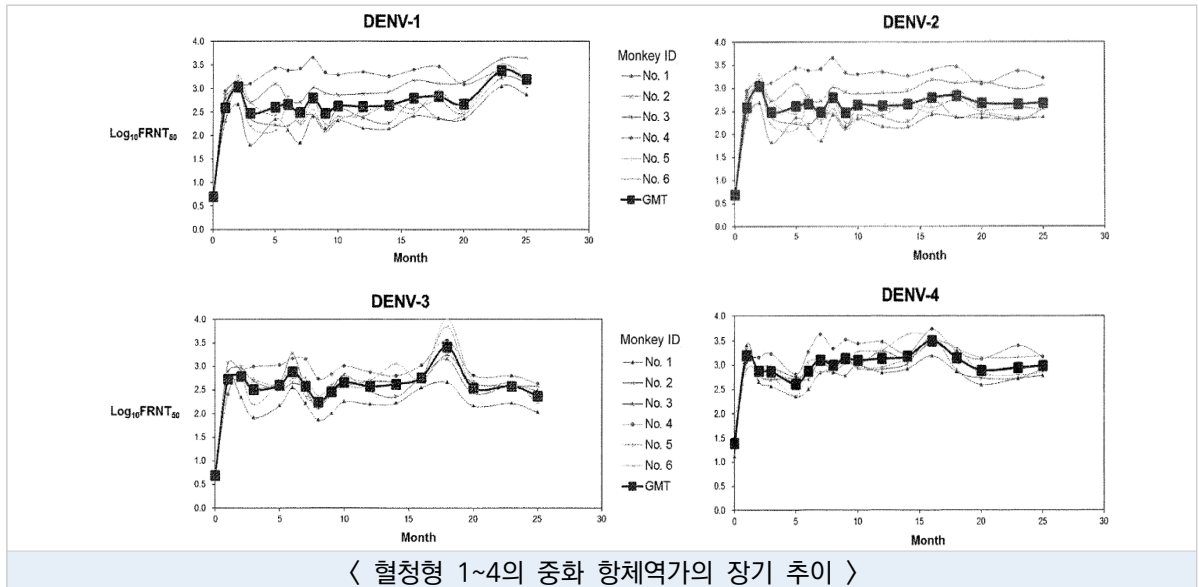
- 야생형 뎅기 바이러스(parent strain)를 PDK 세포, 또는 PGMK 세포와 PDK 세포에서 계대배양하여 약독화된 균주를 얻고 상기 약독화된 균주를 베로(Vero) 세포에서 계대 배양함으로써 제조된 약독화된 뎅기 바이러스를 제공함

■ 4가 뎅기 바이러스 제형의 중화 항체 역가 장기 관찰 시험

- 효능과 안전성이 우수한 VMSVP1, VMSVP2, VMSVP3 및 VMSVP4를 이용하여 제조한 4가 뎅기 바이러스 제제(제형 5555)의 중화 항체역가의 장기 평가를 위해 6마리의 사이노물거스 원숭이(ID No.1~6)에 제형 5555를 단회 접종하고, 접종월을 0개월로 하고, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 23, 25개월 및 2년 이상에 걸쳐서 중화 항체역가를 측정함

- 그 결과, 1개월 이후부터 모든 개체에서 중화 항체의 양성전환이 관찰됨. 중화 항체역가의 기하 평균값은 혈청형 1~4형 어느 것에 대해서도 100 이상이었음. 중화 항체역가는 그 후 2년 이상 동일한 수준으로 유지되고 있고, 감소의 경향은 관찰되지 않음

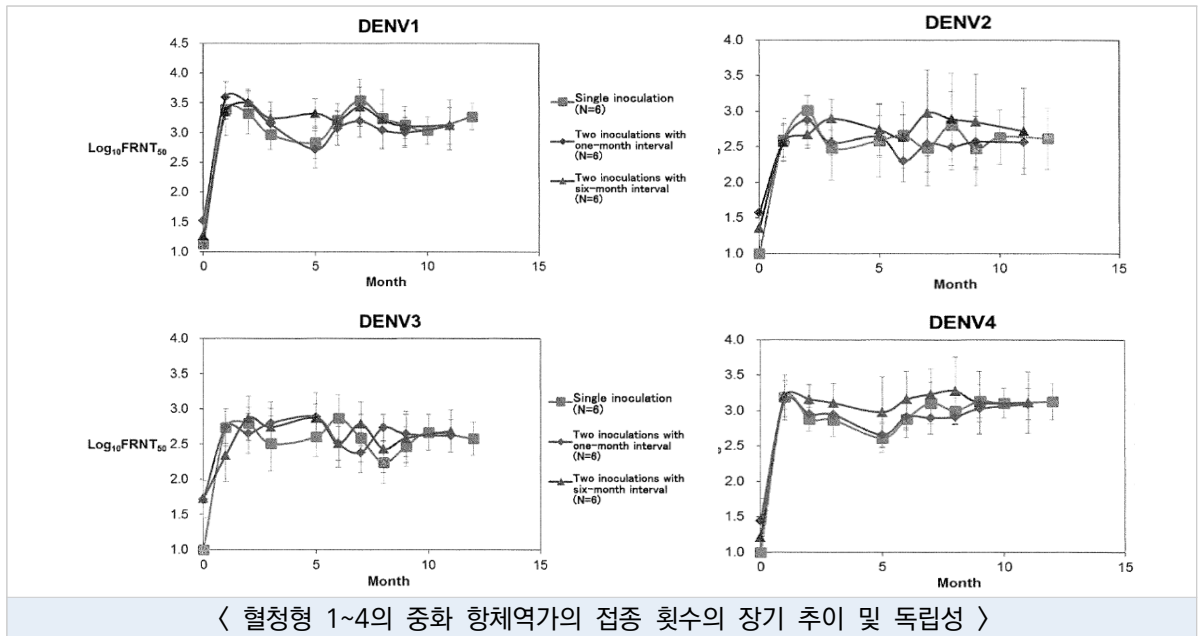
- 따라서 4가 뎅기 바이러스 제제(제형 5555)는 적어도 2년 동안 효능이 인정되고, 감소 경향이 없어 장기간에 걸쳐서 중화 항체역가가 유지되는 것으로 예상됨



〈 혈청형 1~4의 중화 항체역가의 장기 추이 〉

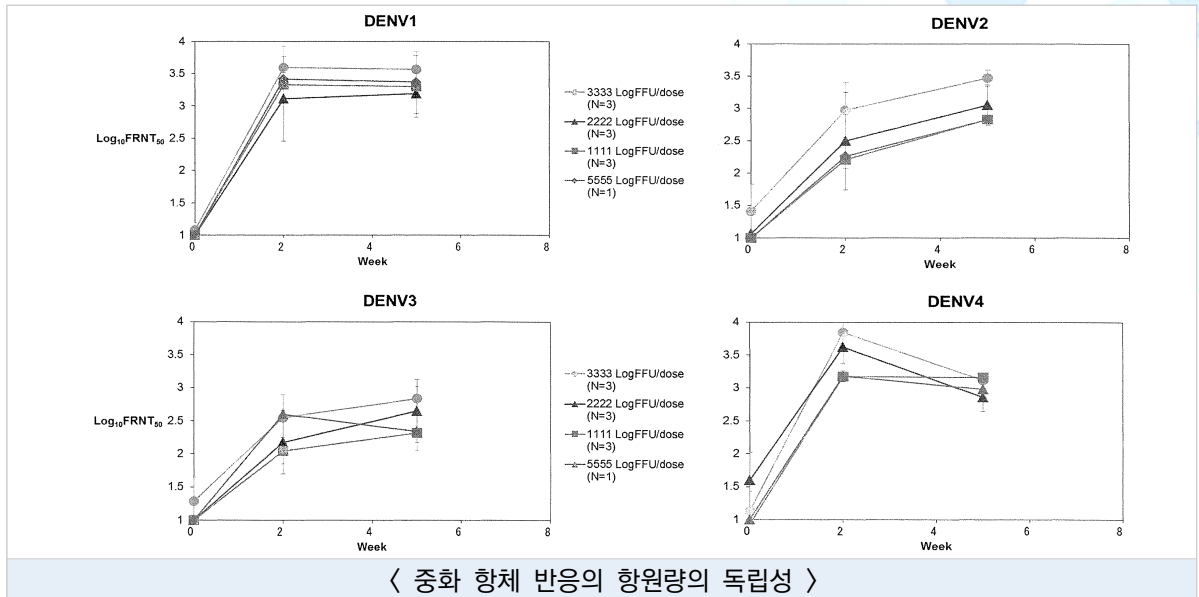
■ 접종 빈도 및 간격 조사

- 4가 뎅기 바이러스 제제(제형 5555)의 접종 빈도와 접종 간격을 평가하기 위해 1개월 간격 2회 접종, 6개월 간격 2회 접종의 스케줄로 사이노물거스 원숭이 6마리에게 접종함
- 그 결과, 1개월 간격 2회 접종, 6개월 간격 2회 접종의 경우 모두 1회 접종과 동일한 정도로 중화 항체역가가 증가하였고, 2차 접종 후에도 중화 항체역가의 유의미한 변화는 관찰되지 않음. 따라서 뎅기 바이러스 약독화 균주를 포함하는 백신은 1회 접종으로 충분한 중화 항체 반응을 유도할 수 있음을 시사함



■ 투약 시험

- 상이한 용량에 대한 반응성을 확인하기 위해 각 $5\log_{10}$, 각 $3\log_{10}$, 각 $2\log_{10}$ 및 각 $1\log_{10}$ FFU/dose의 4가 뎅기 바이러스 제제를 제조하고, 사이노물거스 원숭이에 단회 접종함. 접종 주를 0주로 하고, 2 및 5주의 중화 항체역가를 측정함
- 그 결과, 2주차에서 모든 개체의 중화 항체가 양성전환이 관찰되었고, 5주차에서도 양성이 유지됨. 따라서 $1\log_{10}$ FFU/dose의 저항원량으로 중화 항체 반응을 확인할 수 있었음



GLP 효능 시험

- 제조한 Pre-CTM을 혼합하여 5555Log10FFU/dose, 4444Log10FFU/dose, 3333Log10FFU/dose의 4가 덩기 백신 제형을 제조함. 제조한 4가 덩기 백신 제형 또는 배지를 사이노물거스 원숭이에 피하 단회 접종하고, 중화 항체 유도능 및 챌린지 바이러스(parent strain)에 대한 보호 효능을 평가함. 중화 항체역가는 Immunospot PRNT법에 의해 얻음

 - 중화 항체의 양성 전환은 5555Log10FFU/dose 접종 그룹(N=24), 4444Log10FFU/dose 접종 그룹(N=24) 및 3333Log10FFU/dose 접종 그룹(N=24)의 모든 개체에서 14일에 관찰되었으나, 배지 접종 그룹에서는 중화 항체의 양성 전환은 관찰되지 않음
- 챌린지 바이러스(parent strain)에 대한 보호 효능을 평가하기 위해서, 각 그룹을 각각 6마리의 동물로 구성된 균일한 그룹으로 분류하고, 60일째에 각각의 혈청형의 1가 parent strain을 피하 접종함. 접종 양은 각각의 혈청형에 대해 5Log10 PFU/dose, 5Log10 PFU/dose, 6Log10 PFU/dose, 5Log10 PFU/dose로 함

 - 접종 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14일 후에 혈청 중의 바이러스 게놈 수준을 측정된 결과, 배지 접종 그룹(각 N=3)에서는 바이러스 게놈이 많이 검출되었지만, 백신 접종 그룹에서는 어느 그룹도 바이러스 게놈이 검출되지 않음

[효과]

- 단일 투여로도 뎅기 바이러스의 4개의 혈청형에 대한 중화항체 반응을 유도할 수 있는 뎅기 백신을 제공하고 시판되는 다른 약독화 생바이러스 백신과 동등한 수준의 안전성을 갖는 효과가 있음

[청구항]

청구항 1항(대표 청구항)

상기 바이러스가 차세대 시퀀서를 이용하여 분석된 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 1 뎅기 바이러스 모 균주 03135와 상동성이 95% 이상 있고, 상기 모 균주의 483, 568 또는 1663 위치에 아미노산 잔기 중 어느 하나에서 완전한 돌연변이를 갖고 추가로 다음의 (1) 내지 (4)의 하나 이상의 돌연변이를 갖는: (1) K482E 또는 K482E/K (2) K484R 또는 K484R/K (3) I/T2353T (4) A2364T 또는 A2364T/A인 약독화된 혈청형 1 뎅기 바이러스

청구항 2항

제1항에 있어서, 상기 바이러스는 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 모 균주 03135와 97% 이상의 상동성을 갖는 약독화된 혈청형 1 뎅기 바이러스

청구항 3항

제1항에 있어서, 상기 바이러스는 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 모 균주 03135와 99% 이상의 상동성을 갖는 약독화 혈청형 1 뎅기 바이러스

청구항 4항

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스가 위치 483, 568 및 1663의 아미노산 잔기에 완전한 돌연변이를 갖는 약독화된 혈청형 1 뎅기 바이러스

청구항 5항

제4항에 있어서, 위치 483에서의 돌연변이가 E483K인 약독화 혈청형 1 뎅기 바이러스

청구항 6항

제4항에 있어서, 위치 568에서의 돌연변이가 K568R인 약독화된 혈청형 1 뎅기 바이러스

청구항 7항

제4항에 있어서, 위치 1663에서의 돌연변이가 N1663K인 약독화된 혈청형 1 뎅기 바이러스

청구항 8항

제4항에 있어서, 위치 483에서의 돌연변이가 E483K이고, 위치 568에서의 돌연변이가 K568R이고, 위치

1663에서의 돌연변이가 N1663K인 약독화된 혈청형 1 Deng기 바이러스

청구항 9항

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스가 상기 (1) 내지 (4)의 모든 돌연변이를 갖는 약독화 혈청형 1 Deng기 바이러스

청구항 10항

상기 바이러스가 차세대 시퀀서를 이용하여 분석된 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 2 Deng기 바이러스 모 균주 99345와 상동성이 95% 이상 있고, 상기 모 균주의 143, 400, 1102, 1308 또는 1654 위치에 아미노산 잔기 중 어느 하나에서 완전한 돌연변이를 갖고 추가로 다음의 (5) 또는 (6)의 돌연변이를 갖는: (5) P2347L 또는 P2347P/L (6) T2828M 또는 T2828T/M인 약독화된 혈청형 2 Deng기 바이러스

청구항 11항

제2항에 있어서, 상기 바이러스가 서열번호 2로 나타낸 아미노산 서열을 갖는 모 균주 99345와 97% 이상의 상동성을 갖는 약독화된 혈청형 1 Deng기 바이러스

청구항 12항

제2항에 있어서, 상기 바이러스가 서열번호 2로 나타낸 아미노산 서열을 갖는 모 균주 99345와 99% 이상의 상동성을 갖는 약독화된 혈청형 1 Deng기 바이러스

청구항 13항

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스가 위치 143, 400, 1102, 1308 및 1654의 아미노산 잔기에서 완전한 돌연변이를 갖는 약독화 혈청형 2 Deng기 바이러스

청구항 14항

제13항에 있어서, 위치 143에서의 돌연변이가 D143N인 약독화된 혈청형 2 Deng기 바이러스

청구항 15항

제13항에 있어서, 위치 400에서의 돌연변이가 T400K인 약독화된 혈청형 2 Deng기 바이러스

청구항 16항

제13항에 있어서, 위치 1102에서의 돌연변이가 D1102N인 약독화된 혈청형 2 Deng기 바이러스

청구항 17항

제13항에 있어서, 위치 1308에서의 돌연변이가 L1308F인 약독화된 혈청형 2 Deng기 바이러스

청구항 18항

제13항에 있어서, 위치 1654에서의 돌연변이가 E1654K인 약독화된 혈청형 2 Deng기 바이러스

청구항 19항

제13항에 있어서, 위치 143에서의 돌연변이가 D143N이고, 위치 400에서의 돌연변이가 T400K이고, 위치 1102에서의 돌연변이가 D1102N이고, 위치 1308에서의 돌연변이가 L1308F이고, 위치 1654에서의 돌연변이가 E1654K인 약독화된 혈청형 2 멧기 바이러스

청구항 20항

제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스가 상기 (5) 및 (6)의 돌연변이를 갖는 약독화된 혈청형 2 멧기 바이러스

청구항 21항

상기 바이러스가 차세대 시퀀서를 이용하여 분석된 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 3 멧기 바이러스 모 균주 16562와 상동성이 95% 이상 있고, 상기 모 균주의 209, 582, 1211 또는 1563 위치에 아미노산 잔기 중 어느 하나에서 완전한 돌연변이를 갖고 추가로 다음의 (7) 내지 (10)의 하나 이상의 돌연변이를 갖는: (7) K/R671K (8) A687V (9) T764I/T (10) A1237T인 약독화된 혈청형 3 멧기 바이러스

청구항 22항

제21항에 있어서, 상기 바이러스가 서열번호 3으로 나타낸 아미노산 서열을 갖는 모 균주 16562와 97% 이상의 상동성을 갖는 약독화된 혈청형 3 멧기 바이러스

청구항 23항

제21항에 있어서, 상기 바이러스가 서열번호 2로 나타낸 아미노산 서열을 갖는 모 균주 16562와 99% 이상의 상동성을 갖는 약독화 혈청형 3 멧기 바이러스

청구항 24항

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스가 위치 209, 582, 1211, 1563 및 1654의 아미노산 잔기에서 완전한 돌연변이를 갖는 약독화 혈청형 3 멧기 바이러스

청구항 25항

제24항에 있어서, 위치 209에서의 돌연변이가 I209L인 약독화된 혈청형 3 멧기 바이러스

청구항 26항

제24항에 있어서, 위치 582에서의 돌연변이가 S582G인 약독화된 혈청형 3 멧기 바이러스

청구항 27항

제24항에 있어서, 위치 1211에서의 돌연변이가 F1211L인 약독화 혈청형 3 멧기 바이러스

청구항 28항

제24항에 있어서, 위치 1563에서의 돌연변이가 Q1563K인 약독화된 혈청형 3 멧기 바이러스

청구항 29항

제24항에 있어서, 위치 209에서의 돌연변이가 I209L이고, 위치 582에서의 돌연변이가 S582G이고, 위치

1211에서의 돌연변이가 F1211L이고, 위치 1563에서의 돌연변이가 Q1563K인 약독화된 혈청형 3 뎅기 바이러스

청구항 30항

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스가 상기 (7) 내지 (10)의 모든 돌연변이를 갖는 약독화된 혈청형 3 뎅기 바이러스

청구항 31항

상기 바이러스가 차세대 시퀀서를 이용하여 분석된 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 4 뎅기 바이러스 모 균주 1036과 상동성이 95% 이상 있고, 상기 모 균주의 2187 또는 2354 위치 아미노산 잔기에서 완전한 돌연변이를 갖고 추가로 624, 742, 1628, 2286, 2482 또는 2508 위치에 돌연변이가 없는 약독화된 혈청형 4 뎅기 바이러스

청구항 32항

제31항에 있어서, 상기 바이러스가 서열번호 4로 나타낸 아미노산 서열을 갖는 모 균주 1036과 97% 이상의 상동성을 갖는 약독화 혈청형 4 뎅기 바이러스

청구항 33항

제31항에 있어서, 상기 바이러스가 서열번호 4로 나타낸 아미노산 서열을 갖는 모 균주 1036과 97% 이상의 상동성을 갖는 약독화 혈청형 4 뎅기 바이러스

청구항 34항

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스가 위치 2187 및 2354의 아미노산 잔기에서 완전한 돌연변이를 갖는 약독화 혈청형 4 뎅기 바이러스

청구항 35항

제34항에 있어서, 위치 2187에서의 돌연변이가 L2187F인 약독화된 혈청형 4 뎅기 바이러스.

청구항 36항

제34항에 있어서, 위치 2354에서의 돌연변이가 F/L2354S인 약독화된 혈청형 4 뎅기 바이러스

청구항 37항

제34항에 있어서, 위치 2187에서의 돌연변이가 L2187F이고 위치 2354에서의 돌연변이가 F/L2354S인 약독화된 혈청형 4 뎅기 바이러스

청구항 38항

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스가 위치 624, 742, 1628, 2286, 2482 및 2508에서 돌연변이를 갖지 않는 약독화된 혈청형 4 뎅기 바이러스

청구항 39항

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 약독화된 혈청형 1 뎅기열 바이러스, 제10항 내지 제20항 중 어느 한 항의 약독화된 혈청형 2 뎅기열 바이러스, 제31항 내지 제38항의 어느 한 항의 약독화된 혈청형 3 뎅기열 바이러스 및 제31항 내지 제38항 중 어느 한 항의 약독화된 혈청형 4 뎅기열 바이러스로 이루어진 군에서 선택된 1개 이상의 약독화 뎅기 바이러스를 항원으로 포함하는 약독화 뎅기열 바이러스 백신

청구항 40항

제1 항 내지 제9 항 중 어느 한 항에 기재된 약독화 혈청형 1 뎅기 바이러스, 제10 항 내지 제20 항 중 어느 한 항에 기재된 약독화 혈청형 2 뎅기 바이러스, 제31 항 내지 제38 항 중 어느 한 항에 기재된 약독화 혈청형 3 뎅기 바이러스, 및 제31 항 내지 제38 항 중 어느 한 항에 기재된 약독화 혈청형 4 뎅기 바이러스를 항원으로 포함하는 약독화된 4가 뎅기 바이러스 백신

청구항 41항

제39항 또는 제40항에 있어서, 약독화된 혈청형 1, 2, 3 및 4 뎅기 바이러스의 혼합 비율이 1:1:1:1, 5:3:5:3 또는 5:3:3:3인 약독화 뎅기 바이러스 백신

청구항 42항

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 약독화된 혈청형 1, 2, 3 및 4 뎅기 바이러스의 각각의 항원양이 1 내지 7 log₁₀ FFU/용량인 약독화된 뎅기 바이러스 백신

청구항 43항

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 차세대 시퀀서를 사용해서 분석된 서열번호 1의 아미노산 서열을 가지는 혈청형 1 뎅기 바이러스 모 균주 03135를 초기 개 신장(PDK) 세포에서 15~25 계대해서 약독주를 얻고, 상기 약독주를 추가로 아프리카 녹색원숭이 신장(Vero) 세포에서 계대하는 것을 포함하는 약독화된 혈청형 1 뎅기 바이러스의 제조방법

청구항 44항

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 차세대 시퀀서를 사용하여 분석한 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 1 뎅기 바이러스 모 균주 03135를 PDK 세포에서 15 계대 배양하여 약독화 균주를 얻고, 상기 약독화 균주를 Vero 세포에서 계대 배양하는 것을 포함하는 약독화된 혈청형 1 뎅기 바이러스의 제조 방법

청구항 45항

제10항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 차세대 시퀀서를 사용하여 분석한 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 2 뎅기 바이러스 모 균주 99345를 PDK 세포에서 20 내지 25회 계대 배양하여 약독화 균주를 얻고, 상기 약독화 균주를 추가로 Vero 세포에서 계대 배양하는 것을 포함하는 약독화된 혈청형 2 뎅기 바이러스의 제조 방법

청구항 46항

제10항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 차세대 시퀀서를 사용하여 분석한 서열 번호 2의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 2 뎅기 바이러스 모 균주 99345를 PDK 세포에서 25 계대 배양하여 약독화 균주를 얻고, 상기 약독화 균주를 추가로 Vero 세포에서 계대 배양하는 것을 포함하는 약독화된 혈청형 2 뎅기 바이러스의 제조 방법

청구항 47항

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 차세대 시퀀서를 사용하여 분석한 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 3 뎅기 바이러스 모 균주 16562를 PGMK(Primary Green Monkey Kidney) 세포에서 20 내지 30 계대 배양하고, PDK 세포에서 2 내지 5 계대 배양하여 약독화 균주를 얻고, 상기 약독화 균주를 추가로 Vero 세포에서 계대 배양하는 것을 포함하는 약독화된 혈청형 3 뎅기 바이러스의 제조 방법

청구항 48항

제20항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, 차세대 시퀀서를 사용하여 분석한 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 3 뎅기 바이러스 모 균주 16562를 PGMK 세포에서 30 계대 배양하고 PDK 세포에서 4계대 배양하여 약독화 균주를 얻고, 상기 약독화 균주를 추가로 Vero 세포에서 계대 배양하는 것을 포함하는 약독화된 혈청형 3 뎅기 바이러스의 제조 방법

청구항 49항

제24항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 차세대 시퀀서를 사용하여 분석한 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 4 뎅기 바이러스 모 균주 1036을 PDK 세포에서 35 내지 45 계대 배양하여 약독화 균주를 얻고, 상기 약독화 균주를 추가로 Vero 세포에서 계대 배양하는 것을 포함하는 약독화된 혈청형 4 뎅기 바이러스의 제조 방법

청구항 50항

제24항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 차세대 시퀀서를 사용하여 분석한 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 혈청형 4 뎅기 바이러스 모 균주 1036을 PDK 세포에서 40 계대 배양하여 약독화 균주를 얻고, 상기 약독화 균주를 추가로 Vero 세포에서 계대 배양하는 것을 포함하는 약독화된 혈청형 4 뎅기 바이러스의 제조 방법

P-19. Multivalent dengue vaccine composition comprising a mixture of attenuated dengue viruses from different serotypes

P-20. LIVE VIRUS HAVING A BANK OF DENGUE VIRUS ATTENUATED STRAINS, AND A DENGUE VACCINE CONTAINING SAME AS ANTIGENS

위 특허 2건은 패밀리 특허이며, P-19 특허는 등록, P-20 특허는 심사중인 상태로 청구항의 권리범위가 상이하여 청구항을 추가로 기재하였음

2. 핵심특허 O/S 매트릭스 분석

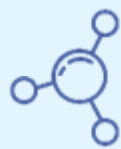
- 핵심특허로 선별된 20건에 대해 [1. 핵심특허 정성분석]에서 상세하게 분석된 내용을 바탕으로 해결과제에 따른 해결수단을 알아보고자 O/S 매트릭스 분석을 실시하였음

해결과제 해결수단	바이러스 백신	단백질 기반 백신		바이러스 벡터 백신	핵산 백신	
	약독화 생백신	재조합단백질	바이러스 유사 입자			
바이러스 유전자 변형	US 17/274016 야생형 바이러스 유래 TDV-2 백본에 키메라 생성					
	EP 2021-173406 키메라 뎅기 바이러스					
	US 15/778368 EP 2016-868705 DENV 1~4 돌연변이 획득					
	US 15/494945 키메라 뎅기 바이러스					
	US 13/896388 키메라 뎅기 바이러스					
	US 13/692557 키메라 뎅기 바이러스					
		US 14/898515				
		US 12/787539 지질형성 서열, 단백질 단편 서열				
		US 16/906134 NS3c 폴리펩타이드, 엔벨로프 단백질, 델타C 비구조 단백질 1	EP 2015-775490 DENV 1~3 EDIII 도메인 구성 재조합 폴리펩티드			
		US 16/105346, EP 2014-817079 한지 돌연변이체				
스파이크 단백질 생성 (항원전체, 수용체 포함)	US 15/573337 에피토프 변이체					
	US 14/724409 DHFV의 E단백질로 부터 채취한 단편					
		US 14/655227 재조합 항원 (캡시드, 엔벨로프)				

해결과제 해결수단	바이러스 백신	단백질 기반 백신		바이러스 벡터 백신	핵산 백신
	약독화 생백신	재조합단백질	바이러스 유사 입자		
외막 단백질 생성			US 16/597850 댕기 바이러스 E단백질 변형체		
			US 16/105346 키메라 플라비 바이러스 VLP		
벡터 바이러스				EP 2020-770940 재조합 백시니아 바이러스	
				US 16/105346 플라비 바이러스 (웨스트나일, 황열)	
			US 15/573337 아데노바이러스		
				US 14/724409 아데노바이러스	
				US 13/993210 아데노바이러스	
DNA 플라스미드					US 14/775069
면역증강제		US 14/898515 알루미늄 보조제/ 사포닌-기반 보조제, 톨 유사 수용체 작용제			
		US 16/906134 Alum			
생산방법 (배양/복제 등)			US 16/597850 플라스미드	EP 2020-770940 플라스미드	
전달/투여방법					US 14/775069 전기천공

*하나의 특허(출원번호 기준)에 여러 개의 해결수단이 있는 경우 중복 기재하였음(색상 표시 참고)

*바이러스 유전자 변형 또는 단백질 염기서열 등에 대한 구체적인 내용은 [1. 핵심특허 정성분석] 참고



IV.

부 록

백신 플랫폼별 상위 출원인 특허리스트

[백신 플랫폼별 상위 출원인 특허리스트]

(1) 약독화 생백신

■ Takeda Vaccines, Inc.

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2021-7009759	2019-09-05	덴기열 백신 단위 용량 및 이의 투여
2	KR	10-2018-7032733	2017-04-13	어린이 및 젊은 성인에서 덴기 바이러스에 대한 백신접종 조성물 및 방법
3	KR	10-2019-7005623	2017-08-03	플라비바이러스를 개선된 제제로 안정화시키는 조성물 및 방법
4	US	15/844030	2017-12-15	COMPOSITIONS, METHODS OF ADMINISTRATION AND USES FOR TRIVALENT DENGUE VIRUS FORMULATIONS
5	US	17/274016	2019-09-05	Dengue vaccine unit dose and administration thereof
6	US	16/561953	2019-09-05	Dengue vaccine unit dose and administration thereof
7	US	15/625914	2017-06-16	COMPOSITIONS AND METHODS FOR RAPID IMMUNIZATION AGAINST DENGUE VIRUS
8	US	14/935281	2015-11-06	Compositions and methods for administration of vaccines against dengue virus
9	US	16/093385	2017-04-13	Compositions and methods of vaccination against dengue virus in children and young adults
10	US	16/322791	2017-08-03	Compositions and methods for stabilizing flaviviruses with improved formulations
11	US	16/692488	2019-11-22	Methods and compositions for live attenuated viruses
12	US	15/194297	2016-07-22	Methods and compositions for live attenuated viruses
13	JP	2021-512482	2019-09-05	덴그열 백신 단위 용량 및 그 투여
14	JP	2018-030539	2018-02-23	덴기 바이러스에 대한 면역원성 조성물 및 백신 키트
15	JP	2018-553428	2017-04-13	소아 및 청년 성인의 덴기 바이러스에 대한 백신의 조성물 및 방법
16	JP	2019-505214	2017-08-03	제제 향상에 의해 플라비바이러스를 안정화하기 위한 조성물 및 방법
17	JP	2019-105370	2019-06-05	약독생바이러스 조성물
18	JP	2015-245040	2015-12-16	약독생 바이러스 조성물
19	EP	2019-195692	2019-09-05	Dengue vaccine unit dose and administration thereof

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
20	EP	2019-769699	2019-09-05	Dengue vaccine unit dose and administration thereof
21	EP	2017-721858	2017-04-13	COMPOSITIONS AND METHODS OF VACCINATION AGAINST DENGUE VIRUS IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS
22	EP	2017-751959	2017-08-03	COMPOSITIONS AND METHODS FOR STABILIZING FLAVIVIRUSES WITH IMPROVED FORMULATIONS

■ Sanofi Pasteur

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2017-7008402	2015-09-02	뎅기 바이러스 질병에 대한 백신 조성물
2	US	15/507952	2015-09-02	Vaccine compositions against dengue virus diseases
3	US	16/123319	2018-09-06	Vaccine Compositions
4	US	15/740889	2016-07-01	Concomitant dengue and yellow fever vaccination
5	US	16/652902	2018-10-05	Compositions for Booster Vaccination Against Dengue
6	JP	2017-511914	2015-09-02	뎅기열 바이러스병에 대한 백신 조성물
7	JP	2019-071529	2019-04-03	백신 조성물
8	EP	2016-736824	2016-07-01	CONCOMITANT DENGUE AND YELLOW FEVER VACCINATION

(2) 불활화 사백신

■ Takeda Vaccines, Inc.

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2020-7018824	2018-11-30	지카 바이러스를 비활성화시키기 위한 방법, 및 관련 방법들
2	KR	10-2020-7018825	2018-11-30	지카 백신 및 면역원성 조성물, 그리고 이를 이용하는 방법들
3	KR	10-2020-7015982	2018-11-05	지카 바이러스를 비활성화시키기 위한, 그리고 비활성화의 완결도를 결정하기 위한 방법
4	KR	10-2020-7015983	2018-11-05	지카 백신 및 면역원성 조성물 및 이의 사용 방법
5	US	16/768499	2018-11-30	ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME
6	US	16/768550	2018-11-30	METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND RELATED METHODS
7	US	16/761329	2018-11-05	ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME
8	US	16/761340	2018-11-05	Method for inactivating Zika virus and for determining the completeness of inactivation
9	JP	2020-529606	2018-11-30	지카바이러스를 불활성화하는 방법 및 관련된 방법
10	JP	2020-529448	2018-11-30	지카백신 및 면역원성 조성물 및 그 사용 방법
11	JP	2020-524599	2018-11-05	지카바이러스 비활성화 및 비활성화 완전성을 결정하기 위한 방법
12	JP	2020-524598	2018-11-05	지카 백신 및 면역원성 조성물 및 그 사용 방법
13	EP	2018-883849	2018-11-30	METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND RELATED METHODS
14	EP	2018-884352	2018-11-30	ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME
15	EP	2018-815389	2018-11-05	METHOD FOR INACTIVATING ZIKA VIRUS AND FOR DETERMINING THE COMPLETENESS OF INACTIVATION
16	EP	2018-815390	2018-11-05	ZIKA VACCINES AND IMMUNOGENIC COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING THE SAME

■ Serum Institute of India Private Limited

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2021-7014281	2019-10-04	감소된 용량의 불활성화된 폴리오바이러스를 포함하는 조합 백신 조성물 및 그의 제조 방법
2	US	17/284529	2019-10-04	Combination Vaccine Composition Comprising Reduced Dose Inactivated Poliovirus And Method For Preparing The Same
3	JP	2021-520140	2019-10-04	감소 용량의 비활화 폴리오바이러스를 포함하는 혼합 백신 조성물 및 그것을 조제하기 위한 방법
4	EP	2019-802302	2019-10-04	COMBINATION VACCINE COMPOSITION COMPRISING REDUCED DOSE INACTIVATED POLIOVIRUS AND METHOD FOR PREPARING THE SAME

(3) 재조합단백질 백신

■ Visterra, Inc.

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2016-7024916	2015-01-20	덴기열 바이러스에 대한 항체 분자 및 그의 용도
2	US	15/488153	2017-04-14	ANTIBODY MOLECULES TO ZIKA VIRUS AND USES THEREOF
3	US	16/173678	2018-10-29	Antibody molecules to dengue virus and uses thereof
4	US	15/155620	2016-05-16	Antibody molecules to dengue virus and uses thereof
5	US	14/921701	2015-10-23	Antibody molecules to dengue virus and uses thereof
6	US	14/600306	2015-01-20	Antibody molecules to dengue virus and uses thereof
7	JP	2016-568794	2015-01-20	덴기 바이러스에 대한 항체 분자 및 그 사용
8	EP	2021-196281	2015-01-20	ANTIBODY MOLECULES TO DENGUE VIRUS AND USES THEREOF
9	EP	2015-705123	2015-01-20	ANTIBODY MOLECULES TO DENGUE VIRUS AND USES THEREOF

■ Massachusetts Institute of Technology

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2016-7024129	2015-02-11	신규한 온전한 범위의 항-덴기 항체
2	US	16/727561	2019-12-26	Full spectrum anti-dengue antibody
3	US	15/868328	2018-01-11	Full spectrum anti-dengue antibody
4	US	14/620144	2015-02-11	Full spectrum anti-dengue antibody
5	US	15/833110	2017-12-06	ANTI-DENGUE VIRUS ANTIBODIES AND USES THEREOF
6	US	15/291199	2016-10-12	Anti-dengue virus antibodies and uses thereof
7	JP	2016-550573	2015-02-11	신규 풀 스펙트럼 항덴기 항체
8	JP	2018-028780	2018-02-21	항덴기 바이러스 항체 및 그 사용
9	EP	2015-749661	2015-02-11	NOVEL FULL SPECTRUM ANTI-DENGUE ANTIBODY

(4) 바이러스 유사 입자 백신

■ Inventprise, LLC

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2018-7008464	2016-09-12	VLP assembly
2	KR	10-2020-7009890	2016-09-12	MULTIVALENT VLP CONJUGATES
3	KR	10-2021-7002423	2016-09-12	MULTIVALENT VLP CONJUGATES

■ VLP Therapeutics, LLC

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	US	14/850399	2015-09-10	Flavivirus virus like particle
2	JP	2017-513835	2015-09-10	플라비바이러스 바이러스성 입자
3	JP	2017-202679	2017-10-19	바이러스성 입자 조성물

(5) 바이러스벡터 백신

■ The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	US	16/046083	2018-07-26	Compositions and Methods of Delivering Treatments for Latent Viral Infections
2	US	15/877996	2018-01-23	Compositions and Methods of Delivering Treatments for Latent Viral Infections
3	US	15/362519	2016-11-28	Compositions and Methods of Delivering Treatments for Latent Viral Infections
4	US	14/725943	2015-05-29	Compositions and methods of delivering treatments for latent viral infections
5	EP	2015-727838	2015-05-29	COMPOSITIONS AND METHODS OF DELIVERING TREATMENTS FOR LATENT VIRAL INFECTIONS
6	EP	2015-729008	2015-05-29	COMPOSITIONS AND METHODS OF DELIVERING TREATMENTS FOR LATENT VIRAL INFECTIONS

■ Excivion Limited

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2018-7036317	2017-05-22	변이체 플라비바이러스 엔벨로프 서열 및 그의 용도
2	US	16/615788	2018-05-22	Glycosylated analogues of Flavivirus E proteins and their use in diagnostic methods
3	US	16/303588	2017-05-22	Modified flavivirus envelope sequences comprising unique glycosylation sites
4	JP	2018-561062	2017-05-22	변형 플라비바이러스 엔벨로프 배열 및 그 사용
5	EP	2018-725547	2018-05-22	DIAGNOSTIC TESTS
6	EP	2017-726515	2017-05-22	VARIANT FLAVIVIRUS ENVELOPE SEQUENCES AND USES THEREOF

(6) 핵산 백신

■ ModernaTX, Inc.

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	US	16/136386	2018-09-20	Zika virus RNA vaccines
2	US	16/136503	2018-09-20	Chikungunya virus RNA vaccines
3	US	15/674585	2017-08-11	Zika virus RNA vaccines
4	US	15/674591	2017-08-11	Chikagunya virus RNA vaccines
5	US	16/362366	2019-03-22	HIGH POTENCY IMMUNOGENIC COMPOSITIONS
6	US	16/031951	2018-07-10	High potency immunogenic zika virus compositions
7	US	16/009848	2018-06-15	DENV RNA VACCINES
8	US	16/009811	2018-06-15	Zika RNA vaccines
9	US	16/009880	2018-06-15	CHIKV RNA vaccines
10	US	15/746286	2016-07-21	Infectious disease vaccines
11	EP	2016-858404	2016-10-21	TROPICAL DISEASE VACCINES
12	EP	2018-754856	2018-02-16	HIGH POTENCY IMMUNOGENIC COMPOSITIONS
13	EP	2016-828537	2016-07-21	INFECTIOUS DISEASE VACCINES

■ Valneva Austria GmbH

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	KR	10-2018-7017319	2016-12-23	지카 바이러스 백신
2	US	16/063007	2016-12-23	Zika virus vaccine
3	US	15/781825	2016-12-23	Zika virus purification
4	US	16/060054	2016-12-23	Zika virus purification
5	JP	2018-532747	2016-12-23	지카바이러스 백신
6	EP	2016-826740	2016-12-23	ZIKA VIRUS PURIFICATION
7	EP	2016-826741	2016-12-23	ZIKA VIRUS PURIFICATION
8	EP	2016-828746	2016-12-23	ZIKA VIRUS VACCINE

(7) 기타 백신

■ Selecta Biosciences, Inc.

번호	국가	출원번호	출원일	발명의 명칭
1	US	15/684896	2017-08-23	DOSE SELECTION OF ADJUVANTED SYNTHETIC NANOCARRIERS
2	US	14/717451	2015-05-20	Dose selection of adjuvanted synthetic nanocarriers
3	JP	2019-163782	2019-09-09	보조제 화합성 나노 캐리어 투여량 선택
4	JP	2017-214375	2017-11-07	보조제 화합성 나노 캐리어의 투여량 선택
5	JP	2017-199990	2017-10-16	다가 합성 나노 캐리어 백신
6	JP	2017-197308	2017-10-11	결합하지 않은 보조제를 가지는 나노 캐리어 조성물
7	JP	2016-137027	2016-07-11	결합되어 있지 않는 보조제를 가지는 나노 캐리어 조성물
8	JP	2016-137048	2016-07-11	다가 합성 나노 캐리어 백신
9	JP	2016-137057	2016-07-11	보조제 화합성 나노 캐리어의 투여량 선택
10	JP	2016-137068	2016-07-11	합성 나노 캐리어 혼합 백신

감염병 백신 특허분석보고서

- Dengue열 -

- 발 행 일 2022년 12월
- 발 행 인 권준욱
- 편집위원장 장희창
- 편 집 위 원 이유경, 우인옥, 임희지, 박혜진, 김미영, 김병철, 인현주, 원건호
- 발 행 처 국립보건연구원

28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 212 국립보건
연구원 국립감염병연구소 공공백신개발지원센터 백신연구개발총괄과

이 보고서는 「감염병 백신 특허분석보고서」에 특허 등 과학적 정보에 대하여 기술한
것입니다.

또한, 본 보고서는 2022년 11월까지 현재의 특허 분석 등을 토대로 작성되었으므로
이후 최신 특허 분석 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ 본 보고서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 공공백신개발지원센터 백신
연구개발총괄과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호 : 043-913-4159

팩스번호 : 043-913-4199