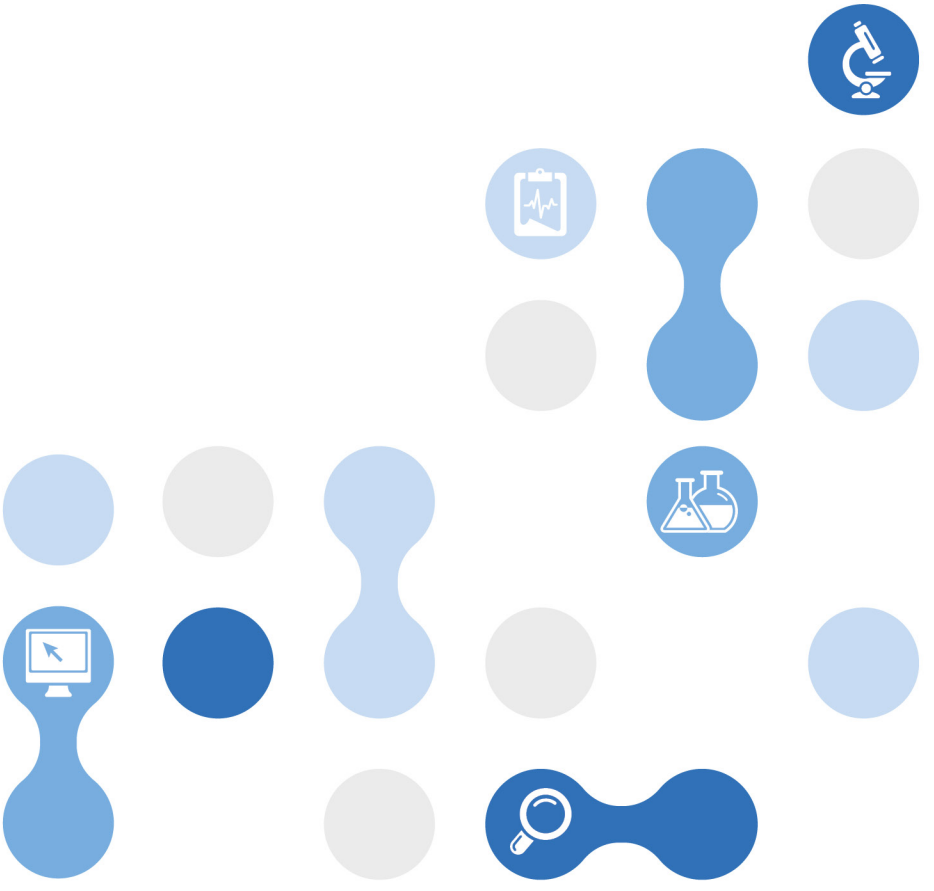
발 간 등 록 번 호
11-1790423-000177-14

2023년

신종 감염병 백신 R&D 및 특허 전략 분석

뎅기 바이러스



질병관리청
국립보건연구원 국립감염병연구소

CONTENTS

Ⅰ 개요 1

1. 배경 ····· 2
2. 개요 ····· 3

Ⅱ 국내외 R&D 동향 5

1. 국내외 연구개발 동향 ····· 6
2. 국내외 주요 동향 ····· 17

Ⅲ 국내외 특허 동향 21

1. 분석 개요 및 분류 ····· 22
2. 대상 특허 목록 ····· 26
3. 정량 분석 ····· 31
4. 정성 분석 ····· 36
5. 마무리 ····· 96

별첨

S/A/B 등급 주요 특허 요약 ····· 99

2023년
신종 감염병 백신
R&D 및 특허 전략 분석

뎅기 바이러스(Dengue virus)

PART

개요

1. 배경
2. 개요

Ⅰ 개요

1 배경

» 코로나바이러스 감염증-19(코로나-19)의 대유행을 경험한 이후 전세계적으로 신종 감염병에 대한 경각심이 높아지고 대비 필요성에 대해 공감대가 형성되었음

» 이와 함께, 제약사 등 민간 영역의 연구는 활발하지 않으나 공중보건 위기 예방 및 대응을 위해 국가가 개입해 개발을 유도해야 하는 이른바 “공공백신” 분야의 연구 필요성 및 연구 수요가 증가하고 있음

» 이러한 상황을 계기로 우리나라에서는 질병관리청 산하에 국립감염병연구소가 감염병의 예방·대응을 위한 과학적 근거 마련 및 극복 기술 개발을 위해 2020년 9월 설립되었음

» 국립감염병연구소는 공공백신의 개발 필요성이 있는 감염병 분야를 대상으로 최신 백신 개발·지원 관련 자료를 확보하고자 하며, 이를 위해서 특허의 조사·분석을 통해 병원체 및 백신의 연구개발 동향, 공공백신 개발에 참고 또는 위협이 되는 선행 특허 동향 등을 파악하고자 함

» 본 보고서에서는 잠재적 유행 위험성이 높은 병원체 중 하나인 “뎅기 바이러스(Dengue virus, DENV) 백신”에 대해 최신 특허 동향을 분석하였음

- 특허의 주요 출원인 분석을 통해 뎅기 바이러스 백신 연구가 이루어지고 있는 기업/연구기관을 파악 가능
- 항원 관련 또는 시퀀스 데이터가 포함된 특허의 청구범위를 상세 분석함으로써 제3자의 권리가 이미 성립된 영역에 대한 중복연구를 방지 및 향후 연구개발에 참고할 수 있는 주요 특허 정보를 제공하고자 함

2 개요

- 뎅기 바이러스(Dengue virus, DENV)는 *Flaviviridae* 과 *Flavivirus* 속에 속하는 외피로 둘러싸인 양성 단일가닥 RNA 바이러스로, 바이러스에 감염된 매개성 모기에 물려 인수공통 급성 열성 질환인 뎅기열을 일으키는 생물안전 3등급의 치명적인 병원체 중 하나임

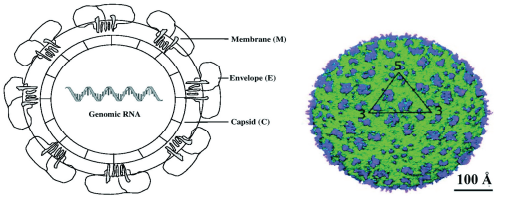
- 또한, 뎅기 바이러스는 대표적인 자연숙주로 이집트숲모기 *Aedes aegypti* 또는 흰줄숲모기 *Aedes albopictus*가 있으며, 뎅기 바이러스에 감염된 매개 모기에 물려 감염이 전파됨

- 뎅기 바이러스에 의한 뎅기열은 무증상과 가벼운 두통 및 발열, 발진에서부터 염증성 관절통, 뎅기출혈열, 뎅기쇼크증후군(혈장유출, 체액저류, 호흡곤란, 심한출혈, 장기부전 등)과 같은 심각한 증상까지 다양하게 나타나며, 합병증으로 인해 사망에 이를 수 있음

- 뎅기 바이러스는 18세기와 19세기에 열대지방 전역에 분포를 이루었지만, 20세기와 21세기 세계화로 인해 더 빠르게 확산하면서 다양한 혈청형의 바이러스가 유입되고 대부분의 세계 열대지역의 풍토병이 되었으며 계속해서 확산되고 있음

- 현재 뎅기열에 효과적인 치료제는 존재하지 않으며, 승인된 백신으로 사노피 파스퇴르(Sanofi Pasteur)가 개발한 생약독화 황열병 Dengvaxia® 백신이 있으나, 주로 이전에 뎅기열 감염이 있었던 개인에게만 권장되며, 부작용이 커 여전히 큰 주의가 필요한 치명적인 바이러스 중 하나임

- 아래의 표는 뎅기 바이러스와 뎅기열에 관한 기본적인 정보를 나열함

뎅기열(Dengue Fever)과 뎅기 바이러스(Dengue virus)		
정의	뎅기 바이러스(Dengue virus) 감염에 의한 급성 열성 질환	
질병분류	제3급 감염병(질병코드: A90.0, A91.0)	
병원체	플라비바이러스과(*Flaviviridae*) 플라비바이러스속(*Flavivirus*) 뎅기 바이러스(Dengue virus) (양성 단일가닥 RNA 바이러스)	
주요 백신항원	Structural proteins(Premembrane(prM), Envelope(E))	
병원소	숲모기류(흰줄숲모기 *Aedes albopictus* or 이집트숲모기 *Aedes aegypti*), 사람	
감염경로	숲모기 ↔ 사람	• 뎅기 바이러스에 감염된 매개 모기에 물려 감염 전파 • 뎅기 바이러스에 감염되어 발열이 지속되는 사람을 흡혈 시 매개체(모기)에게 바이러스 전파 가능
	사람 ↔ 사람	수혈, 성접촉, 태반, 모유 등
국내발생	2000년에 법정 감염병으로 지정되었으며, 자체 국내 발생 사례는 없음.	
국외발생	최초보고	뎅기 바이러스의 정확한 발생시기는 알기 어렵지만, 중국 진나라 시대(265~420년)에 발간된 책이 있을 정도로 오래전부터 존재
	발생동향	전 세계 100여 개 이상의 국가에서 발생, 풍토 지역은 주로 열대와 아열대 지방에 걸쳐 적도를 기준으로 남북 위도 35°까지 매우 광범위함, 뎅기열을 전파하는 모기가 주로 고인 물에서 번식하기 때문에 우기에 환자가 급증함
	위험지역	
	해외유입	해외유입으로 인한 국내 신고현황 : 2013-2019년 평균 227명, 2020년 43명, 2021년 3명, 2022년 104명
잠복기	5-7일	
임상 증상	• 뎅기열은 질병의 경과가 다양하고 감염자 중 약 75% 정도가 무증상, 증상이 발생하는 경우 대부분 비특이적 증상 혹은 급성 열성 증상이 나타남 • 일반적으로 뎅기열의 임상 경과는 발열기, 급성기, 회복기로 진행 • 발열기(Febrile phase) : 일반적으로 2-7일 정도 지속됨 • 두통, 근육통, 발진, 관절통, 백혈구/혈소판 감소, 간기능수치 증가 등 다양한 질환 발생 • 급성기(Critical phase/Plasma leak phase) : 해열 이후부터 1~2일(4일) 지속 • 대부분의 환자는 이 시기에 회복 • 심각한 혈장 유출이 있는 환자는 혈관투과성 증가로 인해 중증 뎅기열로 발전 가능 • 회복기(Recovery or Convalescent phase) • 환자는 적혈구 용적률이 안정화되고 이뇨 현상도 좋아지며 호전 • 회복기 단계에서의 발진은 피부가 벗겨지거나 가려움증을 유발 • 전체 뎅기열 환자 중 약 5% 정도는 중증 뎅기 감염증을 보임 • 뎅기출혈열, 뎅기쇼크증후군으로 불림 • 성인보다 소아에서 주로 발생하며, 주요 증상으로 복통, 지속적인 구토, 빠른 호흡, 혈장유출, 체액저류, 심한 출혈, 장기부전 등의 합병증으로 사망에 이르기도 함 • 이전에 감염된 환자가 다른 혈청형에 재감염되면 중증 뎅기열로 진행되기 쉬움	
치명률	조기에 치료 시 1%, 치료시기가 늦을 경우 약 20%	
진단	검체(혈액, 체액 등)에서 특이 유전자 검출(Real-time RT-PCR)	
치료	전 세계적으로 특화된 치료제 없어 증상에 따른 대증치료가 최선	
예방	• 전 세계적으로 상용화된 FDA 승인 백신 Dengvaxia®이 존재하나 이전에 뎅기열 감염이 있었던 개인에게만 권장되며, 부작용이 큼 • 유행지역 여행 시 모기에 물리지 않는 것이 가장 중요함(모기 기피제, 긴 옷 등)	

출처 : 뎅기열 질병 개요, 질병관리청, 2022. [제3급] 뎅기열, 부산광역시 감염병관리지원단, 2023. 재구성.

PART

II

국내외 R&D 동향

1. 국내외 연구개발 동향
2. 국내외 주요 동향

Ⅱ 국내외 R&D 동향

1 국내외 연구개발 동향

1) 뎅기 바이러스 백신 및 치료제 개발 동향

» 뎅기 바이러스 감염증의 백신 연구개발

- 현재 뎅기열의 유일한 FDA 승인 백신은 사노피 파스퇴르(Sanofi Pasteur)가 개발한 생약독화 황열병 기반 'Dengvaxia®' 백신이 있으며, 이어 임상 3상 시험이 진행 중인 Takeda 제약의 생약독화 'TAK-003' 백신, NIAID/Butantan Institute의 생약독화 'TV003/TV005' 백신 등이 있음
- 이외에도, TDENV-LAV, V181, rDEN1, 2, 3, 4⊿30, TDENV-PIV, V180, DENV NS1, cED III, pNS1-tPA, TVDV, CAdVax-Den, Baculovirus-expressed NS1, MV-DEN, DSV4, VEE-VRP 백신 등의 임상시험 및 전임상 연구가 진행 중임

〈뎅기 바이러스 백신 연구개발 현황〉

Vaccine	Technology (Platform)	Dengue Immunogen	임상 여부 (Clinicaltrial 최고 단계 기준)	Related Clinical trials*
Dengvaxia (CYD-TDV)	Live Attenuated	prM&E	FDA approved, Phase 3	
TV003/TV005		Live Virus	Phase 3	
TAK-003		Live Virus	Phase 3	
TDENV-LAV		Live Virus	Phase 2	
V181		Live Virus	Phase 2	
rDEN1, 2, 3, 4⊿30		Live Virus	Phase 2	
TDENV-PIV	Inactivated virus vaccine	Inactive Virus	Phase 1/2	
V180	Subunit vaccine	80% E	Phase 1	
DENV NS1		NS1	Preclinical	
cED III		Consensus envelpe domain III(cED III)	Preclinical	
pNS1-tPA	DNA vaccine	NS1	Preclinical	
TVDV		prM&E	Phase 1	

Vaccine	Technology (Platform)	Dengue Immunogen	임상 여부 (Clinicaltrial 최고 단계 기준)	Related Clinical trials*
CAdVax-Den	Vector vaccine	prM&E	Preclinical	
Baculovirus-expressed NS1		NS1	Preclinical	
MV-DEN	Viral vector vaccine	Envelope protein domain III(ED3)	Preclinical	
DSV4	Virus like particles	NS1	Preclinical	
VEE-VRP		prM&E	Preclinical	

※ Related clinical trials 현황은 뎅기열 임상시험 현황을 참고 바람.
출처 : Dengue overview: An updated systemic review, J Infect Public Health, 2023. Clinical trials.gov, 2023. 재구성.

» 뎅기 바이러스 감염증의 치료제 연구개발

- 현재, 뎅기 바이러스의 승인된 치료제는 존재하지 않으며, 개발되고 있는 대표적인 치료제에는 뎅기열 혈장 누출 억제제로서 Ketotifen, Montelukast 및 항바이러스제로써 활용되는 EYU688, AT-752, Ivermectin, JNJ-64281802, Atibuclimab(IC14), Chloroquine, Celgosivir, Melatonin 등 다수 임상 1/2상 시험에서 연구되고 있음
- 이어 Modipafant, Dengushield, AV-1, Zanamivir, Balapiravir, Dexamethasone, Lovastatin, Single donor platelet transfusion, Recombinant human IL-11, Prednisolone, Carbazochrome sodium sulfonate 등이 뎅기 바이러스 치료제로 연구되고 있음

〈뎅기 바이러스 치료제 연구개발 현황〉

Treatment name	임상 여부 (Clinicaltrial 최고 단계)	DOI number	Related Clinical trials
Carbazochrome sodium sulfonate		DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70055-6	
Chloroquine	Phase 1/2	DOI: 10.1371/journal.pntd.0000785	NCT00849602
Prednisolone		DOI: 10.1093/cid/cis655	
Balapiravir	Phase 1	DOI: 10.1093/infdis/jis470	NCT01096576
Recombinant human IL-11		-	
Single donor platelet transfusion		DOI: 10.1159/000354837	
Celgosivir	Phase 1/2	DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70730-3	NCT01619969
Lovastatin		DOI: 10.1186/1745-6215-13-203 DOI: 10.1093/cid/civ949	
Zanamivir	Phase 1	-	NCT04597437

Treatment name	임상 여부 (Clinicaltrial 최고 단계)	DOI number	Related Clinical trials
Dexamethasone	Not Applicable	-	NCT05631405
AT-752	Phase 2	-	NCT05366439, NCT04722627, NCT05466240
Modipafant	Phase 1/2	-	NCT02569827
JNJ-64281802	Phase 2	-	NCT05048875, NCT05201794, NCT04906980, NCT04480736
Ivermectin	Phase 2/3	-	NCT03432442, NCT02045069
Atibuclimab[IC14]	Phase 2	-	NCT03875560
EYU688	Phase 2	-	NCT06006559
Montelukast	Phase 2/3	-	NCT04673422
Dengushield	Phase 1	-	NCT03883620
Melatonin	Phase 2	-	NCT05034809
Ketotifen	Phase 4	-	NCT02673840
AV-1	Phase 1	-	NCT04273217

출처 : Dengue: A Minireview, Viruses, 2020. Inhibitory Potential of Chromene Derivatives on Structural and Non-Structural Proteins of Dengue Virus, Viruses, 2022. Clinicaltrials.gov(2023.9). 재구성.

2) 뎅기 바이러스 감염증의 동물모델

» 뎅기 바이러스 동물모델의 종류

- 뎅기 바이러스의 백신 및 치료제 개발을 위해 비임상 실험에서 활용되는 대표적인 동물모델에는 마우스, 원숭이(영장류), 돼지, 나무두더지가 있음
- 최근 뎅기열 감염 모델로 적합한 동물모델이 개발되고 있으며, 이러한 동물모델 중에서는 일부 유전적 변형을 통해 뎅기열의 임상적 징후와 유사한 양상을 띠게 유도한 경우가 상당수 있음

〈뎅기 바이러스 동물모델의 장점과 단점〉

뎅기 바이러스 동물모델	장점	단점
Murine Models (C57BL/6 and BALB/c mice, AG129 mice, Humanized mice)	• 작은 규모 및 저비용으로 대규모 실험 가능 • 방대한 문헌, 도구 및 시약의 가용성이 큼 • 형질전환 동물을 이용한 실험 용이 • 뎅기열로 인한 높은 바이러스혈증, 혈소판 감소증 재현 가능	• 진화적 거리 • 일부 종에서 명백한 임상적 증상 부족 • 시약 투여량 및 분석 시간제한 • 제한된 면역 반응
NHP (Rhesus macaques, Cynomolgus macaques, Marmoset, Bonnet macaque, Chimpanzee) Models	• 영장류로서, 인간의 생리 및 면역반응과 가장 유사하고 진화적으로 근접한 모델 • 감염 과정과 바이러스혈증, 증식 및 확산, 바이러스 지속성 등 실제 뎅기열과 가장 유사한 임상적 징후 관찰 가능	• 대형동물로서 고비용 및 관리 어려움 • 숙련된 연구원 및 보조 필요 • 윤리적 제약 문제 • 일부 종에서 명백한 임상적 증상 부족
Swine Models (Yucatan miniature pig)	• 바이러스혈증, 피부 발진 등 뎅기열의 임상적 증상 관찰 가능 • 비교적 저비용으로 실험 가능 • 면역학적 시약의 가용성이 큼 • 일부 종에서 인간과 유사한 생리적/면역학적 반응 관찰 가능	• 명백한 임상적 징후 부족
Tree shrew Models	• 체온 상승, 혈소판 감소증 등 뎅기열 임상적 증상 관찰 가능 • 설치류보다 영장류와 유전적 유사성이 더 높고 뎅기열 관련 항바이러스제 및 백신 평가에 적합함	• 매우 낮은 바이러스혈증 유도 • 명백한 임상적 징후 부족

※ 각 동물모델의 구체적인 특징은 출처 자료를 참고 바람.
출처 : Mammalian animal models for dengue virus infection: a recent overview, Arch Virol, 2022. 재구성.

- 위 동물모델들은 각각 장·단점이 분명하게 존재하나, 그중에서도 뎅기 바이러스의 영장류 모델로 가장 대표적인 Cynomolgus macaques, Rhesus macaques 원숭이를 활용한 비임상 실험은 그 실험적 가치가 매우 높음
- 그 이유는 영장류가 인간과 가장 유사한 생리·면역학적 특성을 보이기 때문임

3) 뎅기 바이러스 백신 임상시험 현황

- Clinical trials.gov 검색을 통해 최근 수행되고 있는 뎅기 바이러스 백신(Dengue virus vaccine)의 임상시험 현황을 조사·분석함

〈뎅기 바이러스(DENV) 백신 관련 임상 현황〉

No	NCT number	Vaccine	Phase	비고	Technology(Platform)	Sponsor/Collaborator
1	NCT01477580	TetraVax-DV(V180)	Phase 1		subunit vaccine	Merck Sharp & Dohme LLC
2	NCT02450838	TetraVax-DV(V180)	Phase 1		subunit vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Merck Sharp & Dohme LLC
3	NCT04935801	HD PepGNP-Dengue	Phase 1		nano particle	Emergex Vaccines Holding Ltd., Center for Primary Care and Public Health (Unisante), University of Lausanne, Switzerland, University of Lausanne Hospitals
4	NCT04035278	Dengusiil	Phase 1		live-attenuated-vaccine	Serum Institute of India Pvt. Ltd., PPD Australia Pty Ltd
5	NCT02239614	TDENV-LAV and TDENV-PIV	Phase 1	병용	live-attenuated/inactivated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command
6	NCT03110952	TDENV-LAV and TDENV-PIV	Phase 1	병용	live-attenuated/inactivated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), GlaxoSmithKline
7	NCT03141138	TDENV-LAV and TDENV-PIV	Phase 1	병용	live-attenuated/inactivated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command
8	NCT05476757	rDEN2⊿30-7169	Phase 1		live-attenuated vaccine	Mahidol University
9	NCT00919178	rDEN4⊿30	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
10	NCT01084291	rDEN1⊿30	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
11	NCT01073306	rDEN2/4⊿30(ME)	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
12	NCT02392325	rDEN1⊿30, rDEN2⊿30-7169	Phase 1	병용	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

No	NCT number	Vaccine	Phase	비고	Technology(Platform)	Sponsor/Collaborator
13	NCT00473135	rDEN1⊿30	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
14	NCT00089908	rDEN1⊿30	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
15	NCT00458120	rDEN1⊿30 and rDEN2/4⊿30(ME)	Phase 1	병용	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
16	NCT00920517	rDEN2/4⊿30(ME)	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
17	NCT00094705	rDEN2/4⊿30(ME)	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
18	NCT01931176	rDEN2⊿30-7169	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
19	NCT00375726	rDEN3/4⊿30[ME]	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
20	NCT02684383	rDEN3⊿30	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
21	NCT00712803	rDEN3-3'D4⊿30	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
22	NCT00831012	rDEN3⊿30/31-7164	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
23	NCT00270699	rDEN4⊿30(ME)-200, 201	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
24	NCT00322946	rDEN4⊿30-4995	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
25	NCT02433652	rDEN2⊿30(ME)-7169	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
26	NCT01542632	TAK-003	Phase 1		live-attenuated vaccine	Takeda
27	NCT01728792	TAK-003	Phase 1		live-attenuated vaccine	Takeda, Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)
28	NCT01224639	TAK-003	Phase 1		live-attenuated vaccine	Inviragen Inc., Takeda

No	NCT number	Vaccine	Phase	비고	Technology(Platform)	Sponsor/Collaborator
29	NCT02879266	TetraVax-DV TV005	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
30	NCT01506570	TetraVax-DV TV003, 005	Phase 1	단독	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
31	NCT01436422	TetraVax-DV TV003, 005	Phase 1	단독	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
32	NCT01072786	TetraVax-DV Admixture 1, 2, 3, 4, 5	Phase 1	단독	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
33	NCT03416036	TetraVax-DV TV003, rDEN2⊿30-7169, rDEN3⊿30	Phase 1	병용	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
34	NCT02021968	TetraVax-DV-TV003, rDEN2⊿30-7169	Phase 1	병용	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
35	NCT02873260	TetraVax-DV-TV005, rDEN3⊿30	Phase 1	병용	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
36	NCT01782300	TetraVax-DV TV003	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
37	NCT02317900	TetraVax-DV-TV005, rDEN2⊿30-7169	Phase 1	병용	live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
38	NCT01110551	TAK-003	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
39	NCT05691530	rDEN3⊿30/31-7164	Phase 1		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health Clinical Center (CC)
40	NCT01666652	TDENV-PIV	Phase 1		inactivated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, GlaxoSmithKline, Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)
41	NCT01702857	TDENV-PIV	Phase 1		inactivated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, GlaxoSmithKline, Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)
42	NCT01502735	TDENV-1 PIV	Phase 1		inactivated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command

No	NCT number	Vaccine	Phase	비고	Technology(Platform)	Sponsor/Collaborator
43	NCT00290147	D1ME100(TVDV)	Phase 1		DNA vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, United States Army Medical Materiel Development Activity
44	NCT01502358	D1ME100(TVDV)	Phase 1		DNA vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, Vical, Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), Naval Medical Research Center
45	NCT01843621	TDENV-LAV	Phase 1/2		live-attenuated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, GlaxoSmithKline
46	NCT00384670	TDENV-LAV, JE	Phase 1/2	병용	live-attenuated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, GlaxoSmithKline
47	NCT00322049	TDENV-LAV	Phase 1/2		live-attenuated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, GlaxoSmithKline
48	NCT02421367	TDENV-PIV	Phase 1/2		inactivated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR), GlaxoSmithKline
49	NCT02824198	CYD-TDV	Phase 2		Live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
50	NCT05229354	TetraVax-DV-TV005	Phase 2		live-attenuated vaccine	Beth Kirkpatrick, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh, University of Vermont
51	NCT04133987	TetraVax-DV-TV005	Phase 2		live-attenuated vaccine	National Taiwan University Hospital, Centers for Disease Control, Taiwan
52	NCT01943825	CYD-TDV, JE	Phase 2	병용	live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, United States Department of Defense, Sanofi
53	NCT01696422	TetraVax-DV-TV003	Phase 2		live-attenuated vaccine	Butantan Institute, Banco Nacional de Desenvolvimento Economico e Social, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Butantan Foundation
54	NCT00468858	TDENV-LAV	Phase 2		live-attenuated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, GlaxoSmithKline

No	NCT number	Vaccine	Phase	비고	Technology(Platform)	Sponsor/Collaborator
55	NCT00370682	TDENV-LAV	Phase 2		live-attenuated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, GlaxoSmithKline
56	NCT00350337	TDENV-LAV	Phase 2		live-attenuated vaccine	U.S. Army Medical Research and Development Command, GlaxoSmithKline, Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)
57	NCT05710224	V181, TV003	Phase 2	단독	live-attenuated vaccine	Butantan Institute, Merck Sharp & Dohme LLC
58	NCT05507450	V181	Phase 2		live-attenuated vaccine	Merck Sharp & Dohme LLC
59	NCT03746015	TAK-003	Phase 2		live-attenuated vaccine	Takeda
60	NCT03485144	TetraVax-DV TV003	Phase 2		live-attenuated vaccine	Medigen Vaccine Biologics Corp.
61	NCT02948829	TAK-003	Phase 2		live-attenuated vaccine	Takeda
62	NCT02741128	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
63	NCT02678455	TetraVax-DV-TV005	Phase 2		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), University of Vermont, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
64	NCT02628444	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
65	NCT02623725	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
66	NCT02425098	TAK-003	Phase 2		live-attenuated vaccine	Takeda
67	NCT02332733	TetraVax-DV TV003	Phase 2		live-attenuated vaccine	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
68	NCT02302066	TAK-003	Phase 2		live-attenuated vaccine	Takeda
69	NCT02193087	TAK-003	Phase 2		live-attenuated vaccine	Takeda
70	NCT01550289	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
71	NCT01511250	TAK-003	Phase 2		live-attenuated vaccine	Takeda
72	NCT01488890	CYD-TDV, YF	Phase 2	병용	live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
73	NCT01187433	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi

No	NCT number	Vaccine	Phase	비고	Technology(Platform)	Sponsor/Collaborator
74	NCT01064141	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi
75	NCT00993447	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
76	NCT00880893	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
77	NCT00875524	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
78	NCT00842530	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
79	NCT00788151	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
80	NCT00740155	CYD-TDV, JE-VAX®	Phase 2	병용	live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
81	NCT00730288	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi
82	NCT00617344	CYD-TDV	Phase 2		live-attenuated vaccine	Sanofi
83	NCT00239577	TDENV-LAV	Phase 2		live-attenuated vaccine	GlaxoSmithKline
84	NCT02406729	TetraVax-DV-TV003	Phase 3		live-attenuated vaccine	Butantan Institute
85	NCT04313244	TAK-003	Phase 3		live-attenuated vaccine	Takeda
86	NCT03999996	TAK-003	Phase 3		live-attenuated vaccine	Takeda
87	NCT03771963	TAK-003	Phase 3		live-attenuated vaccine	Takeda
88	NCT03525119	TAK-003	Phase 3		live-attenuated vaccine	Takeda
89	NCT03423173	TAK-003	Phase 3		live-attenuated vaccine	Takeda
90	NCT03342898	TAK-003, YF	Phase 3	병용	live-attenuated vaccine	Takeda
91	NCT03341637	TAK-003	Phase 3		live-attenuated vaccine	Takeda
92	NCT02993757	CYD-TDV, Gardasil	Phase 3	병용	live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
93	NCT02992418	CYD-TDV, Adacel®	Phase 3	병용	live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
94	NCT02979535	CYD-TDV, Cervarix®	Phase 3	병용	live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
95	NCT02747927	TAK-003	Phase 3		live-attenuated vaccine	Takeda

No	NCT number	Vaccine	Phase	비고	Technology(Platform)	Sponsor/Collaborator
96	NCT01436396	CYD-TDV (Stamaril® or Trimovax® or Prevenar® or AVAXIM® or Pentaxim™)	Phase 3	병용	live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
97	NCT01411241	CYD-TDV (Pentaxim™, Trimovax®, Prevenar®)	Phase 3	병용	live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
98	NCT01374516	CYD-TDV	Phase 3		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
99	NCT01373281	CYD-TDV	Phase 3		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi
100	NCT01254422	CYD-TDV	Phase 3		live-attenuated vaccine	Sanofi
101	NCT01134263	CYD-TDV	Phase 3		live-attenuated vaccine	Sanofi Pasteur, a Sanofi Company, Sanofi

출처 : Clinicaltrials.gov(2023.09 기준). 재구성.

- 뎅기 바이러스의 백신과 관련된 임상시험은 총 101건이 도출되었으며, 임상 단계별 기준 임상 1상 44건, 1/2상 4건, 2상 35건, 3상 18건으로 나타남
- 임상 3상에 있는 주요 백신으로는 사노피의 'Dengvaxia(CYD-TDV)', 다케다 제약의 'TAK-003', 부탄탄 연구소의 'TetraVax-DV-TV003' 등이 있음
- 전체 101건 중에서 Live-attenuated 백신이 92건으로 대부분을 차지하였으며, Nano particle 백신 1건, DNA 백신 2건, Subunit 백신 2건, Inactivated 백신 4건이었음

2 국내외 주요 동향

1) 해외

본 항목에서는 뎅기 바이러스 백신 관련 임상시험 진행 주체 및 특허 개발주체에 대해 살펴봄

① NIAID(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)

- 미국의 NIAID(국립 알레르기·전염병 연구소)는 미국 보건복지부(HHS; Health & Human Services)의 산하기관 중 하나인 미국 국립보건원(NIH; National Institute of Health)을 구성하는 27개의 기관이나 센터 중 하나임
- NIAID의 주요 목표는 전염성, 면역성 및 알레르기성 질환에 대한 해석과 백신 및 치료제 개발이며, 이를 위한 기초 및 응용 연구를 수행하고 있음
- NIAID에서 개발한 TV003/TV005 뎅기 바이러스 백신은 약 30여 개의 뉴클레오타이드가 결실된 4가지 뎅기 바이러스 백본을 제공하는 키메라 생약독화 백신으로, 해당 백신은 live virus 그 자체가 항원으로 작용하여 숙주에게 면역원성을 부여함
- NIAID는 TV003/TV005 백신을 브라질의 비영리 면역생물학제제 생산업체인 부탄탄 연구소(Butantan Institute)에 라이선스하였으며, 현재 부탄탄 연구소에서 키메라 생약독화 TV003/TV005 백신의 상용화를 위한 임상 3상 시험을 비롯하여, 다양한 임상시험 연구를 진행하고 있음
- 앞서 언급한 미국 보건복지부(HHS)의 경우 임상 현황에서는 직접적인 Sponsor로 나타나지 않고 하위 기관인 NIAID의 이름으로 다수의 임상시험이 확인되었으며, 특허 분야에서는 이와 관련된 뎅기 바이러스 혈청형 1, 2, 3 및 4에 대한 키메라 뉴클레오타이드 결실(⊿30)로 인한 약독화 백신 관련 특허를 출원하여 주요 출원인으로서 활발하게 연구를 진행하고 있음

- TV003/TV005 백신은 현재 다수의 1, 2, 3단계 임상평가 진행 및 완료(대표 임상시험, NCT02406729 등)
  - Title : Phase III Trial to Evaluate Efficacy and Safety of a Tetravalent Dengue Vaccine
  - Sponsor and Collaborator: Butantan Institut

② Takeda Pharmaceutical & Co.

- Takeda Pharmaceutical Company(다케다 제약)은 일본 최대의 제약기업으로 매출액 기준 세계 9위의 대규모 제약기업임
- 다케다 제약은 주로 항암제, 위장관질환, 중추신경계와 관련된 치료제 분야와 글로벌 백신 사업으로 뎅기열, 코로나19, 유행성 독감, 지카 바이러스 등 세계에서 가장 해결하기 어려운 전염병을 위해 혁신적인 연구를 진행하고 있음
- 다케다 제약에서 개발 중인 TAK-003 백신은 4가지 뎅기 바이러스 모두의 백본을 제공하는 혈청형 2에 기반을 둔 생약독화 백신으로, 해당 백신은 live virus 그 자체가 항원으로 작용하여 숙주에게 면역원성을 부여함
- 현재, 다케다 제약의 TAK-003 백신은 미국 생물학적 제제 허가 신청(BLA)을 자발적으로 철회하고 관련하여 미국 식품의약국(FDA)과 추가 논의 중임
- 지난 2019년 최초로 FDA 승인받은 뎅기열 백신인 Dengvaxia® 이후 2번째로 FDA 승인에 가장 가까운 백신이며, 이미 여러 뎅기열 풍토병 국가와 비풍토병 국가에서 승인됨
- 다케다 제약의 TAK-003 백신은 지금도 많은 임상시험 연구를 진행하고 있음

- TAK-003 백신은 현재 다수의 1, 2, 3단계 임상평가 진행 및 완료(대표 임상시험, NCT02747927 등)
  - Title : Efficacy, Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children
  - Collaborator: No information provided

③ US. Army Medical Research & Development command(USAMRDC)

- 미국의 USAMRDC(미 육군 의료 연구개발 사령부)는 군 전염병, 전투 사상자 치료, 군 작전 의학, 화학 생물학적 방어, 임상 및 재활의학 등 5가지 분야의 연구를 진행하고 있음
- 또한, USAMRDC는 의학 및 연구개발의 프로그램 중 하나인 MIDRP(Military Infectious Diseases Research Program; 군사 전염병 연구 프로그램)을 진행하고 있음
- MIDRP는 전투원의 준비 태세와 성과를 극대화하면서 전체 병력에 대한 전염병 위협을 예방 및 예측하고 치료하는 국방부 요구 사항 중심의 의료 솔루션을 계획, 조정 및 감독하는 것이 주요 목적임
- MIDRP는 전염병 위협이 군의 운영 및 준비 상태에 미치는 부정적인 영향을 제거하기 위해 치료제 및 백신의 개발을 지원하고 있으며, 주목하고 있는 전염병으로 세균성 설사병, 상처 감염성 질병, 뎅기열, HIV, 한타바이러스, 신종 전염병 등이 있음
- 현재, USAMRDC가 지원하는 혹은 개발하고 있는 생약독화 TDEN F17/F19 백신으로, 해당 백신은 live virus 그 자체가 항원으로 작용하여 숙주에게 면역원성을 부여함

- USAMRDC는 생약독화 TDEN F17/F19 백신의 상용화를 위한 다양한 임상시험 연구를 진행하고 있음

- TDEN F17/F19 백신은 현재 다수의 1, 2상 임상평가 진행 및 완료(대표 임상시험, NCT00370682 등)
  - Title : A Phase II Trial of a Live Attenuated Virus Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Adults in Thailand
  - Collaborator: GlaxoSmithKline

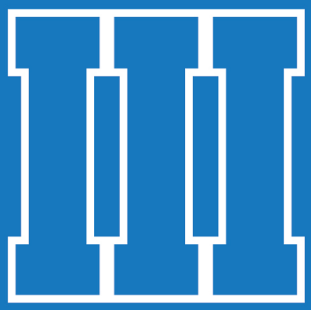
④ Sanofi(Sanofi pasteur)

- Sanofi는 프랑스의 다국적 제약회사로 인간의 삶의 질 개선을 위한 치료 솔루션을 연구, 개발 및 제공하는 세계 선두의 글로벌 제약기업임
- 사노피는 암, 희귀질환, 다발성 경화증 치료용 의약품에서부터 다양한 박테리아나 바이러스 질병을 예방하기 위한 백신 등 다양한 포트폴리오를 보유하고 있음
- 사노피에서 주로 백신 개발에 전념하는 백신 글로벌 사업부 Sanofi pasteur(사노피 파스퇴르)는 백신에만 전념하는 세계 최대 기업이며, 인플루엔자, 수막염, 뎅기열, 여행 및 풍토병을 포함한 어린이, 청소년 또는 성인을 위한 다양한 고품질의 백신 포트폴리오를 보유하고 있음
- 사노피 파스퇴르에서 개발한 뎅기 바이러스 Dengvaxia®(CYD-TDV) 백신은 황열병 바이러스의 백신 균주(YFV-17D)를 기반으로 한 4가지 뎅기 바이러스 혈청형의 키메라 생약독화 백신으로, 해당 백신은 live virus 그 자체가 항원으로 작용하여 숙주에게 면역원성을 부여함
- Dengvaxia®(CYD-TDV) 백신은 제한적이지만 최초로 뎅기열에 대한 FDA 승인 백신이며, 제한적 FDA 승인 이전에 이미 2015년 멕시코에서 전 세계 최초 뎅기열 예방 백신으로 승인받음
- 이듬해 2016년에는 필리핀, 인도네시아, 브라질, 엘살바도르, 코스타리카, 파라과이, 과테말라, 페루, 태국, 싱가포르 등 총 11개국에서 상용화됨
- 그러나 2017년 말 백신 접종 후 소아 환자가 집단으로 사망하는 사례가 계속해서 발생하여 예방접종을 중단하고 수사까지 진행됨
- 현재, 사노피는 황열병 백신 균주를 기반으로 한 키메라 생약독화 백신(CYD-TDV)과 다양한 종류의 백신(일본뇌염, 황열병, 인간유두종 바이러스 백신 등) 과의 병용 요법에 대한 임상시험을 진행하고 있으며, 추가적인 백신 관련 특허를 출원하여 주요 출원인으로서 활발하게 연구를 진행하고 있음

⑤ Merck & Co.

- 미국과 캐나다 이외의 지역에서는 MSD로 알려진 선도적인 글로벌 바이오제약사인 Merck는 100년이 넘게 세계에서 가장 어려운 질병에 대한 의약품과 백신을 개발해오고 있음
- Merck의 주요 초점 분야에는 종양학, 백신, 전염병(HIV, Ebola, Dengue 등), 코로나19, 심장 대사 장애, 현재와 미래에 가장 큰 변화를 만들 수 있는 과학적 발견 및 개발 등이 있으며, 전 세계 수백만 명의 사람들에게 도움이 될 수 있는 의약품과 백신을 제공하기 위한 과학적 혁신에 집중함
- 지난 2019년 Merck는 브라질 상파울루에 있는 비영리 면역생물학 제품 생산업체인 Institute Butantan과 모기 매개 감염성 질병인 뎅기 바이러스를 예방하기 위한 백신 개발에 협력 계약을 체결함
- 두 회사의 합작으로 연구개발하고 있는 뎅기 바이러스 예방 백신 TetraVax-DV(V180)은 보조제(ISCOMATRIX or Alhydrogel)가 첨가된 재조합(DEN-80E) 4가 서브유닛 백신으로, 해당 백신의 4가지 혈청형에 대한 잘린 형태의 외피 단백질(DEN-80E)이 항원으로 작용하여 숙주에게 면역원성을 부여함
- 현재 TetraVax-DV(V180)은 2개의 임상 1상 시험을 완료하였으며, 해당 백신과 관련된 특허를 출원하여 주요 출원인으로서 활발하게 연구를 진행하고 있음

PART



국내외 특허 동향

1. 분석 개요 및 분류
2. 대상 특허 목록
3. 정량 분석
4. 정성 분석
5. 마무리

Ⅲ 국내외 특허 동향

1 분석 개요 및 분류

» 분석 범위

- 뎅기 바이러스 백신에 대한 특허 출원 동향을 분석함으로써 국내외 주요 관련 연구 기관이나 기업의 연구개발 동향을 파악하고자 함
- 국내외 특허 출원 트렌드 분석을 위해 적어도 10년 동안 출원된 기술이 포함되도록 기간을 설정※하여 한국의 공개·등록 특허, 미국의 공개·등록 특허, 중국의 공개·등록 특허, 일본의 공개·등록 특허 및 유럽의 공개·등록 특허, PCT 공개·출원 특허를 검색 대상으로 하였음

  ※ 2022.02~2023.08 구간에는 미공개 출원 건이 포함되어 있는 점을 고려하여, 상기 미공개 구간에 추가로 2012.01~2021.12의 10년 구간이 포함되도록 설정

〈국가별 DB 및 검색 연도〉

국가	사용 DB	검색 범위	검색 연도
한국	Wipson	공개·등록 특허	2012.01.01. ~ 2023.08.
미국	Wipson	공개·등록 특허	
중국	Wipson	공개·등록 특허	
일본	Wipson	공개·등록 특허	
유럽	Wipson	공개·등록 특허	
PCT	Wipson	공개·출원 특허	

» 키워드 및 검색식

- 뎅기 바이러스 백신에 직간접적으로 연관된 특허를 도출하기 위해 '뎅기 바이러스' 및 '백신'과 관련된 키워드와 IPC 분류를 활용하면서, 검색식은 검색 결과에서 누락 건수가 가능한 최소화할 수 있도록 작성되었음
- 또, 소멸, 포기, 무효확정, 거절확정 등 현재 유효하지 않은 특허는 조사 대상에서 제외하였음

〈검색 키워드 및 검색식〉

키워드	검색식	검색 건수	패밀리 그룹핑※	1차 분류※※
dengue virus, 백신 및 관련 IPC (A61K-039*)	((뎅기 뎅귀 댕귀 뎅그 dengue) and (열 fever 피버 바이러스 비루스 virus viral)).TI,AB,CLA,TF. and (백신 vaccine).DSC,CLA. and (뎅기 뎅귀 댕귀 뎅그 dengue).CLA. AND (A61K-039*).IPC. AND (@AD〉=20120101〈=20230828) AND (출원 심사중 등록 등록예정).CSTK.	1,565건	521건	161건

※ 패밀리 그룹핑: 특허를 '발명 단위'로 검토하기 위해 복수의 패밀리 특허를 한 건으로 처리하는 방식
※ 1차 분류 기준
: 뎅기 백신 관련 연구개발이 활발한 주체를 확인할 수 있도록 i) 특허를 복수 출원한 주체의 특허, ii) 패밀리 특허가 다수인 특허를 선별함. 추가로, iii) 등록된 특허를 우선적으로 선정하되 iv) 최근 3년 기간 내에는 미등록 및 해외 미진출 건이 있는 점을 고려하여 심사 중 및 출원 특허를 포함시킴
- 2012~2020년 출원 건: i) 약 10년간 특허를 2건 이상 출원한 주체의 특허 / ii) 패밀리 10개국 이상 또는 주요 5개국 출원에 해당하는 특허 / iii) 등록특허
- 2021~2023년 출원 건: i) 약 10년간 특허를 2건 이상 출원한 주체의 특허 / iv) 등록·심사중·출원에 해당하는 특허

등급 분류 기준

- 검색 후 패밀리 그룹핑 및 처리된 161건의 특허 리스트를 뎅기 바이러스 백신 관련도에 따라 아래 기준을 토대로 S/A/B/C/D 등급으로 분류함

〈특허 등급 분류 기준〉

등급	기준
S	뎅기 백신에 직접적 연관이 있으며, 뎅기 항원 자체에 발명의 특징이 있음
A	뎅기 백신에 직접적 연관이 있으며, 뎅기 항원 외 다른 구성요소에 특징이 있음
B	뎅기 백신에 직·간접적 연관이 있어 뎅기 백신에 응용/적용이 가능한 기술
C	뎅기 백신과 직접적 연관은 없고 광범위하게 볼 때 뎅기 백신과 연관 있음; 뎅기 치료제 또는 진단기술 등
D	뎅기와 무관한 기술, 타질환 백신 등

※ S ~ A: 핵심 특허, S ~ B: 주요 특허, S ~ C: 관련 특허, D: 무관 특허 (노이즈)

기술 분류 기준

- 검색된 특허 리스트 중 관련 특허 문헌에 대해 아래 분류 기준을 토대로 기술 분류를 수행하였음

〈백신 특허 기술 분류 기준〉

대분류	중분류	소분류	세부분류
1. 백신 기술	1.1. 백신 플랫폼	1.1.1. 1세대(감염체 자체)	(1.1.1-a) 생백신(약독화) (1.1.1-b) 사백신(불활화)
		1.1.2. 2세대(감염체 일부)	(1.1.2-a) 아단위백신(subunit) (1.1.2-b) 바이러스유사입자백신(VLPs) (1.1.2-c) 펩타이드백신(peptide) (1.1.2-d) 톡소이드백신(toxoid) (1.1.2-e) 다당류백신(Polysaccharide) (1.1.2-f) 단백접합백신(Conjugate)
		1.1.3. 3세대(유전자 백신)	(1.1.3-a) DNA백신 (1.1.3-b) mRNA백신 (1.1.3-c) 바이러스벡터백신
	1.2. 백신 제조 기술	1.2.1. 세포 배양(cell culture)	(1.2.1-a) 포유류 세포배양(Mammalian cell culture) (1.2.1-b) 곤충세포배양(Insectcellculture) (1.2.1-c) 박테리아세포배양(Bacterialcellculture) (1.2.1-d) 효모세포배양(Yeastcellculture) (1.2.1-e) 식물세포배양(Plantcellculture)
		1.2.2. 발효 및 정제 (Fermentation and purification)	(1.2.2-a) 대량 발효(Large-scale fermentation) (1.2.2-b) 단백질정제(Proteinpurification) (1.2.2-c) 바이러스정제(Viruspurification) (1.2.2-d) 미생물정제(Microbialpurification)
		1.2.3. 유전자 재조합 (genetic recombination)	(1.2.3-a) 유전자 클로닝(Gene cloning) (1.2.3-b) 유전자발현(Geneexpression) (1.2.3-c) 유전자편집(Geneediting) (1.2.3-d) 유전자전달(Genedelivery)
		1.2.4. 합성 or 컨쥬게이션 (synthesis or conjugation)	(1.2.4-a) 펩티드 합성(Peptide synthesis) (1.2.4-b) 핵산합성(Nucleicacidsynthesis) (1.2.4-c) 단백질컨쥬게이션(Proteinconjugation) (1.2.4-d) 수송단백질컨쥬게이션 (Carrierproteinconjugation)
		1.2.5. 기타 제조기술	
	1.3. 백신 전달 및 증강 기술	1.3.1. 백신 전달 시스템 (Vaccine delivery system)	(1.3.1-a) 미립화 및 지질체 (Microencapsulation and liposomes) (1.3.1-b) 나노입자(Nanoparticles) (1.3.1-c) 유전자전달시스템(GeneDeliverySystems) (1.3.1-d) 기타(침습적, 비침습적방법) ex. 경구 및 경피, 스프레이, 마이크로니들 등

대분류	중분류	소분류	세부분류
		1.3.2. 면역반응 증강 기술(immune response enhancement)	(1.3.2-a) 특정 벡터 이용(ex. Adenovirus vectors, Adeno-associated virus vectors) (1.3.2-b) 보강제(Adjuvants) (1.3.2-c) 면역유도첨가제(Immunostimulatoryagents) (1.3.2-d) 기타
	1.4. 기타기술	·	·
2. 치료 기술	2.1. 저분자 의약품		
	2.2. 항체 치료제		
	2.3. 세포 치료제		
	2.4. 유전자 치료제		
	2.5. 펩타이드 치료제		
	2.6. 치료 방법		
	2.7. 치료용 의료기기		
	2.8. 기타 치료기술		
3. 진단 기술	3.1. 체외 진단	·	(면역진단, 분자진단 등)
	3.2. 영상 진단	·	(x ray, CT 등 영상기기 이용)
	3.3. 기타 진단	·	(전통적 방법: 혈액, 소변, 맥박, 혈류, 모폴로지…)
4. 기타 기술		·	·

2 대상 특허 목록

» 검색 후 패밀리 그룹핑 처리된 161건의 특허 리스트를 뎅기 바이러스 백신 관련도에 따라 S/A/B/C/D 등급으로 분류하였으며, S/A/B/C 등급에 해당하는 특허는 다음과 같음

» S 등급 특허 14건, A 등급 특허 8건, B 등급 특허 16건, C 등급 특허 33건으로 S/A/B/C 등급에 해당하는 특허는 총 71건으로 파악됨

〈뎅기 바이러스 백신 관련 특허(S/A/B/C 등급)〉

No.	국가 코드	발명의 명칭	등급	출원번호	출원일	등록번호	등록일
1	KR	백신 내의 뎅기 바이러스 키메라 구조체를 위한 조성물 및 방법	S	10-2015-7029897	2014-03-12	10-2389908	2022-04-19
2	US	Vaccines against multiple subtypes of dengue virus	S	14/775069	2014-03-14	9987347	2018-06-05
3	KR	비-구조 단백질의 단편으로 구성된 뎅기 바이러스 키메라 폴리에피토프 및 이의 뎅기 바이러스 감염에 대한 면역원성 조성물에서의 용도	S	10-2017-7001998	2015-06-22	10-2557390	2023-07-14
4	US	Flavivirus virus like particle	S	14/850399	2015-09-10	10098943	2018-10-16
5	US	Recombinant subunit dengue virus vaccine	S	14/861425	2015-09-22	10137187	2018-11-27
6	US	Methods and compositions for recombinant dengue viruses for vaccine and diagnostic development	S	15/523899	2015-11-02	10398768	2019-09-03
7	US	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	S	15/710672	2017-09-20	10837003	2020-11-17
8	US	Methods and compositions for dengue virus vaccines	S	16/105346	2018-08-20	10870682	2020-12-22
9	US	Tetravalent dengue vaccine	S	16/211564	2018-12-06	10815280	2020-10-27
10	US	Development of dengue virus vaccine components	S	16/912359	2020-06-25	11332722	2022-05-17
11	JP	백신	S	2021-191104	2021-11-25	7333373	2023-08-16

No.	국가 코드	발명의 명칭	등급	출원번호	출원일	등록번호	등록일
12	CN	Dengue virus vaccine with weakened antibody-dependent enhancement effect	S	2022-10940054	2022-08-05		
13	CN	Dengue tetravalent DNA vaccine and application thereof	S	2022-11233534	2022-10-10		
14	CN	Dengue tetravalent mRNA (messenger ribonucleic acid) vaccine, liposome nanoparticle as well as preparation method and application of liposome nanoparticle	S	2022-11237398	2022-10-10		
15	EP	VACCINE COMPOSITIONS FOR THE PREVENTION OF DENGUE VIRUS INFECTION	A	2013-741748	2013-07-24	2877208	2021-05-12
16	KR	뎅기 바이러스 백신 조성물	A	10-2015-7015888	2013-12-16	10-2203759	2021-01-11
17	US	Dengue virus vaccine compositions and methods of use thereof	A	14/898515	2014-06-17	9861692	2018-01-09
18	US	Vaccine compositions against dengue virus diseases	A	15/507952	2015-09-02	10946087	2021-03-16
19	US	Dengue virus vaccine compositions and methods of use thereof	A	15/536319	2015-12-18	10449243	2019-10-22
20	US	Stable vaccine compositions comprising inter alia live attenuated recombinant flavivirus and process for preparation thereof	A	16/756227	2018-10-10	11660333	2023-05-30
21	US	INFECTIOUS DISEASE VACCINES	A	17/737532	2022-05-05		
22	CN	Tetravalent dengue inactivated vaccine	A	2022-11295953	2022-10-21		
23	EP	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	B	2018-153324	2013-02-15	3348645	2020-06-03
24	KR	암호화된 병원성 항원의 발현증가를 위한 히스톤 스템-루프 및 폴리(A) 서열 또는 폴리아데닐레이션 신호를 포함하거나 코딩하는 핵산	B	10-2014-7025616	2013-02-15	10-2003096	2019-07-17

No.	국가 코드	발명의 명칭	등급	출원번호	출원일	등록번호	등록일
25	US	Immunization compositions and methods	B	14/251970	2014-04-14	10143741	2018-12-04
26	JP	엔벨로프형 RNA 또는 DNA 바이러스를 제조하는 방법	B	2015-049625	2015-03-12	6174066	2017-07-14
27	US	Chimeric poly peptides and the therapeutic use thereof against a flaviviridae infection	B	15/409210	2017-01-18	10227385	2019-03-12
28	US	Compositions and methods of vaccination against dengue virus in children and young adults	B	16/093385	2017-04-13	11007261	2021-05-18
29	KR	뎅기 바이러스 백신 조성물의 제제	B	10-2020-7019204	2018-12-03	10-2494651	2023-01-27
30	US	Dengue vaccine unit dose and administration thereof	B	16/295611	2019-03-07	11464815	2022-10-11
31	US	Dengue vaccine unit dose and administration thereof	B	16/561953	2019-09-05	11590221	2023-02-28
32	US	Methods and compositions for live attenuated viruses	B	16/692488	2019-11-22	11197923	2021-12-14
33	US	Methods for preventing dengue and hepatitis A	B	16/809268	2020-03-04	11426461	2022-08-30
34	US	Compositions and methods for stabilizing flaviviruses with improved formulations	B	17/062923	2020-10-05	11701421	2023-07-18
35	EP	METHOD FOR REMOVING HOST CELL DNA FROM VIRUS PREPARATION	B	2021-712386	2021-02-26		
36	CN	DENV-4 full-length infectious clone and construction method thereof	B	2021-10790056	2021-07-13		
37	KR	녹차 유래 성분을 함유하는 바이러스 백신용 면역증강제 조성물	B	10-2022-0014471	2022-02-03	10-2429564	2022-08-01
38	US	COMBINATIONS OF FLAVIVIRUS PROTEINS, PEPTIDE SEQUENCES, EPITOPES, AND METHODS AND USES THEREOF	B	17/841267	2022-06-15		
39	US	Pseudoinfectious flavivirus and uses thereof	C	13/561002	2012-07-28	9273288	2016-03-01
40	US	Methods of using a vaccine composition containing synthetic adjuvant	C	13/599695	2012-08-30	8609114	2013-12-17

No.	국가 코드	발명의 명칭	등급	출원번호	출원일	등록번호	등록일
41	US	Vaccine nanotechnology	C	13/844100	2013-03-15	9474717	2016-10-25
42	EP	ANTI-DENGUE VIRUS ANTIBODIES AND USES THEREOF	C	2013-827926	2013-07-25	2882453	2021-01-06
43	US	DNA antibody constructs and method of using same	C	15/103970	2014-12-13	10087240	2018-10-02
44	EP	PICHINDE VIRUS REVERSE GENETICS SYSTEM AND METHODS OF USE	C	2015-772173	2015-09-22	3198008	2019-05-29
45	JP	뎅기 바이러스 복제 억제제로서의 1 또는 2 치환 인돌 유도체	C	2017-513061	2015-09-30	6732736	2020-07-10
46	JP	뎅기 바이러스 복제 억제제로서의 인돌 유도체	C	2017-537374	2016-01-15	6830438	2021-01-28
47	US	Human monoclonal antibody with specificity for dengue virus serotype 1 E protein and uses thereof	C	15/170838	2016-06-01	10294293	2019-05-21
48	JP	RNA 분자 조성물의 제작 방법	C	2018-532466	2016-12-22	6949845	2021-09-27
49	US	Chromatography based purification strategies for viruses	C	16/063240	2016-12-23	10894079	2021-01-19
50	US	Virus purification	C	15/781959	2016-12-23	10660950	2020-05-26
51	JP	뎅기바이러스 복제 억제제로서의 치환 인돌린 유도체	C	2018-550545	2017-03-31	6970115	2021-11-01
52	JP	뎅기바이러스 복제 억제제로서의 치환 인돌린 유도체	C	2018-550333	2017-03-31	6931357	2021-08-17
53	KR	항-뎅기 바이러스 항체, 변이체 Fc 영역을 함유하는 폴리펩타이드 및 사용 방법	C	10-2019-7009118	2017-09-15	10-2301948	2021-09-08
54	US	Full spectrum anti-dengue antibody	C	15/868328	2018-01-11	10519220	2019-12-31
55	US	Attenuated viruses useful for vaccines	C	16/036348	2018-07-16	11162080	2021-11-02
56	US	MHC class I associated peptides for prevention and treatment of multiple flavi virus	C	16/957931	2019-01-04	11690904	2023-07-04
57	JP	뎅기바이러스 복제 억제제로서의 1 또는 2 치환 인돌 유도체	C	2020-071412	2020-04-13	6898493	2021-06-14
58	EP	METHOD FOR DETERMINING THE POTENCY OF ANTIGENS	C	2021-725278	2021-03-19		
59	KR	전염성 질병 항원 및 백신	C	10-2022-7038618	2021-04-05		

No.	국가 코드	발명의 명칭	등급	출원번호	출원일	등록번호	등록일
60	US	COMPOSITIONS OF CARDIOLIPIN ADJUVANTS AND METHODS OF USE THEREOF	C	17/324752	2021-05-19		
61	CN	Recombinant virus containing degradation determinant as well as preparation method and application of recombinant virus	C	2021-10923852	2021-08-12		
62	US	TARGET SEQUENCE OF RNA VIRUS AND USE THEREOF	C	17/453574	2021-11-04		
63	CN	Pharmaceutical composition and application thereof	C	2021-11491754	2021-12-08		
64	CN	Method for simultaneously inducing immune response against multiple viruses	C	2021-11597361	2021-12-24		
65	CN	Heat-resistant polymer protein scaffold and application of heat-resistant polymer protein scaffold in vaccine	C	2022-10345996	2022-04-02		
66	CN	Freeze-drying protective agent for nucleic acid-lipid nanoparticles as well as preparation method and application of freeze-drying protective agent	C	2022-10438888	2022-04-25	114557971	2023-05-23
67	US	ATTENUATING VIRAL MUTATIONS IN PROTEIN GENES	C	17/737991	2022-05-05		
68	CN	Recombinant adenovirus vector vaccine inhalation administration delivery system	C	2022-11589718	2022-12-12		
69	US	EFFICIENT VACCINE	C	18/067358	2022-12-16		
70	CN	Fusion protein vaccine	C	2022-11743150	2022-12-30		
71	US	COMPOSITIONS AND METHODS FOR STABILIZING FLAVIVIRUSES WITH IMPROVED FORMULATIONS	C	18/113193	2023-02-23		

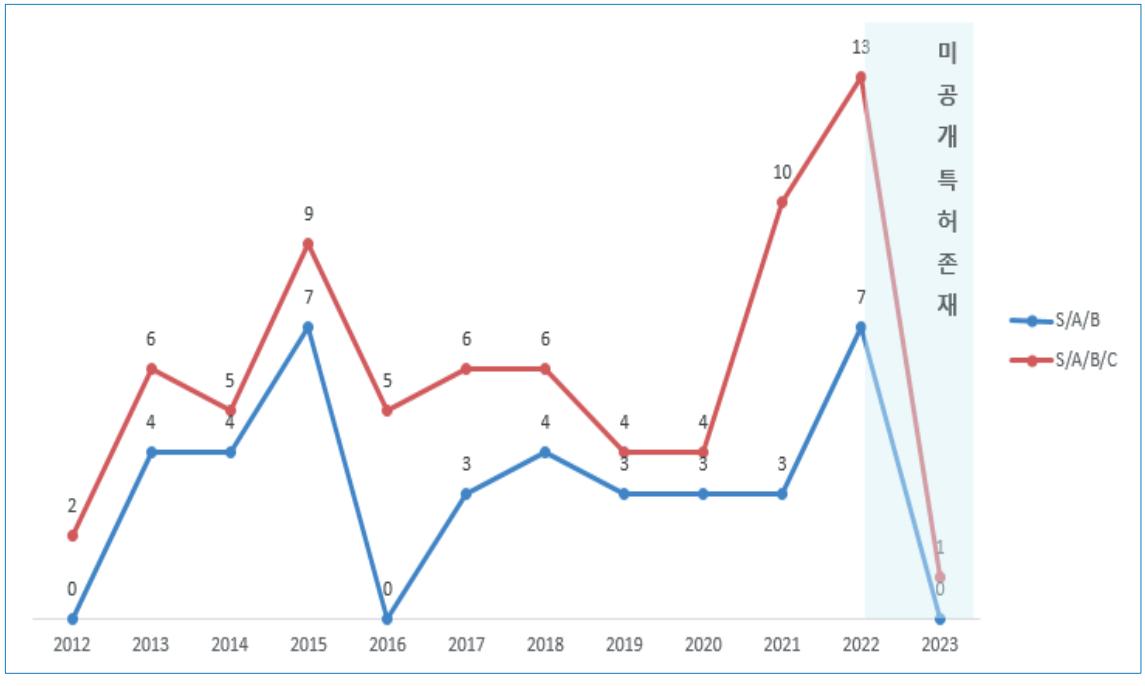
3 정량 분석

» 뎅기 바이러스 백신 관련 특허 정량 분석은, 앞서 수행된 등급 분류에서 S/A/B/C 등급에 해당하는 71건에 대한 대략적 추이를 살펴본 후 뎅기 바이러스 백신과 더 밀접하게 연관된 S/A/B 등급 38건에 대해 정밀 분석을 수행하여 특허 동향을 분석하였음

1) 연도별

» 분석 대상기간(2012.01.01. ~ 2023.08.) 동안 S/A/B/C 등급에 해당하는 뎅기 바이러스 백신 관련 특허는 출원이 증감을 반복하는 경향을 보임. S/A/B/C 등급 전체에서 2022년에 관련 특허 출원이 많았으며, S/A/B 등급의 주요 특허는 2015년과 2022년에는 각 7건이 출원되었음

※ 2022년 이후 구간은 미공개 특허 존재



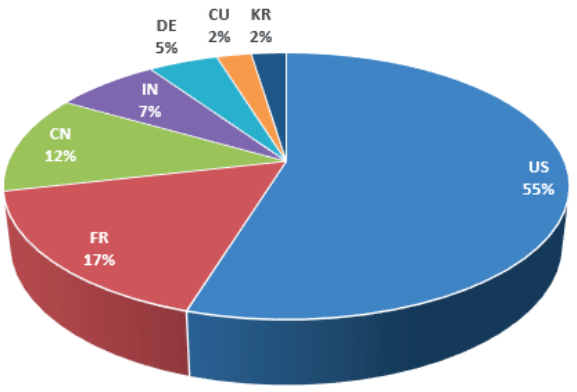
〈뎅기 바이러스 백신 관련 특허 연도별 출원 동향〉

2) 출원인 국적별

- 국가별 특허 출원 동향을 파악하기 위해 S/A/B 등급의 주요 특허에 대해 출원인의 국적별 동향을 분석함
- 전체 분석 대상 특허 38건 중 공동 출원 건 4건의 출원인을 모두 포함하여 분석한 결과, 미국 국적의 출원인이 전체의 55%로 가장 많았으며, 프랑스가 17%로 뒤를 이었음
- 이외 중국, 인도, 독일, 쿠바, 한국 등에서 특허가 출원된 바 있으며, 중국 5건, 인도 3건, 독일이 2건을 출원하였음. 쿠바와 한국의 특허는 각 1건씩으로 관련 특허 출원이 활발하지 않은 것으로 확인됨

출원인 국적	출원 건수
US	23
FR	7
CN	5
IN	3
DE	2
CU	1
KR	1
총합계※	42

※ 공동 출원 건은 출원인 국적을 각각 카운팅함



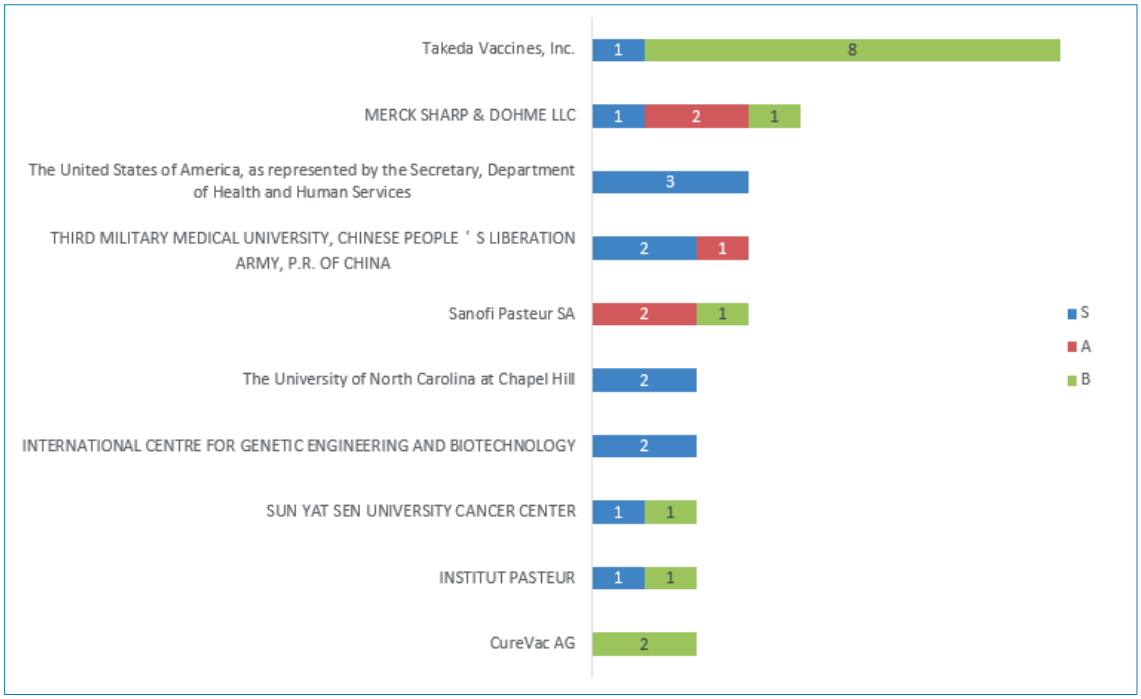
〈뎅기 바이러스 백신 관련 출원인 국적별 출원 동향〉

3) 등급 분류별/주요 출원인별

- S/A/B 등급 특허 38건 중 공동 출원 건 4건의 출원인을 모두 포함하여 분석을 수행한 결과, Takeda Vaccines, Inc.(US)가 9건으로 가장 많이 출원하였으며, MERCK SHARP & DOHME LLC(US)가 4건, The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services(US), THIRD MILITARY MEDICAL UNIVERSITY (CN), Sanofi Pasteur SA(US)가 각 3건을 출원한 것으로 확인됨

- S급에 해당하는 특허 2건 이상 출원한 출원인은 The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services(US), THIRD MILITARY MEDICAL UNIVERSITY(CN), The University of North Carolina at Chapel Hill(US), INTERNATIONAL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY(IN)이었으며, 1건을 출원한 출원인은 SUN YAT SEN UNIVERSITY CANCER CENTER(CN), INSTITUT PASTEUR(FR) 등으로 확인됨

- 주요 출원인 중 출원인 분석을 통해 파악되는 뎅기 바이러스 관련 연구가 주로 이루어지고 있는 기업은 Takeda Vaccines, Inc.(US), MERCK SHARP & DOHME LLC(US), Sanofi Pasteur SA(US)로 확인되며, The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services(US), THIRD MILITARY MEDICAL UNIVERSITY(CN), The University of North Carolina at Chapel Hill(US), INTERNATIONAL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY(IN)와 같은 연구기관은 S급에 해당하는 핵심 특허를 출원한 것으로 파악됨

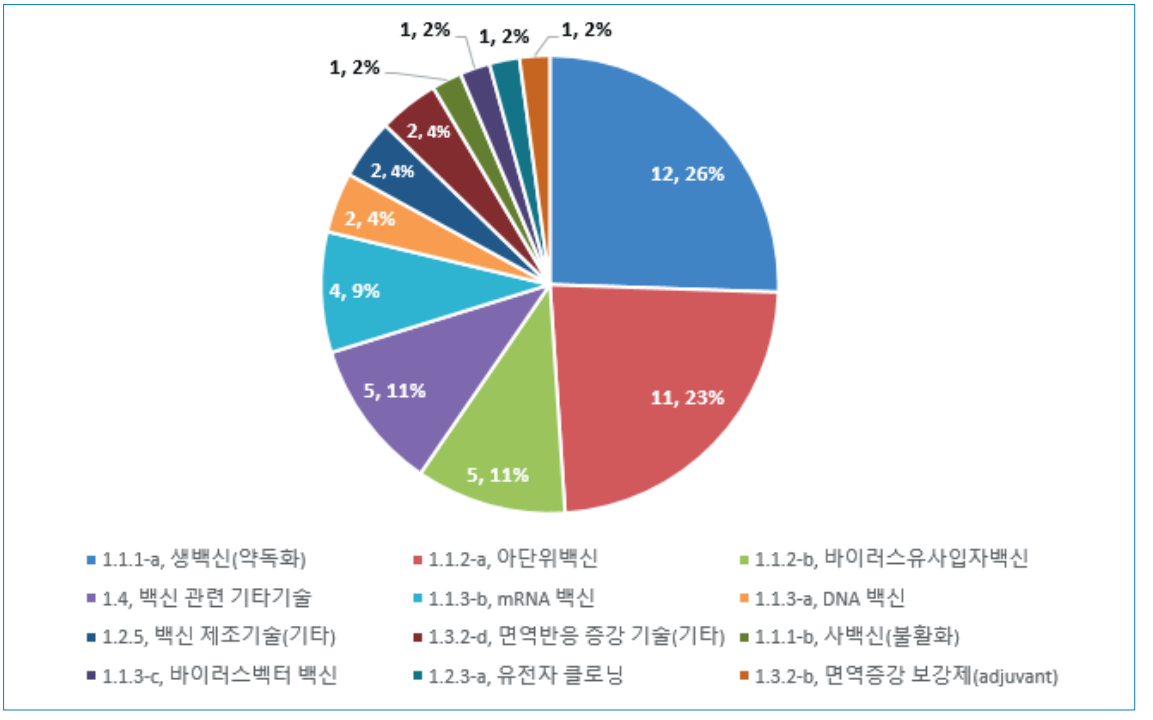


〈뎅기 바이러스 백신 관련 등급 분류별/주요 출원인별 출원 동향〉

4) 기술 분류별

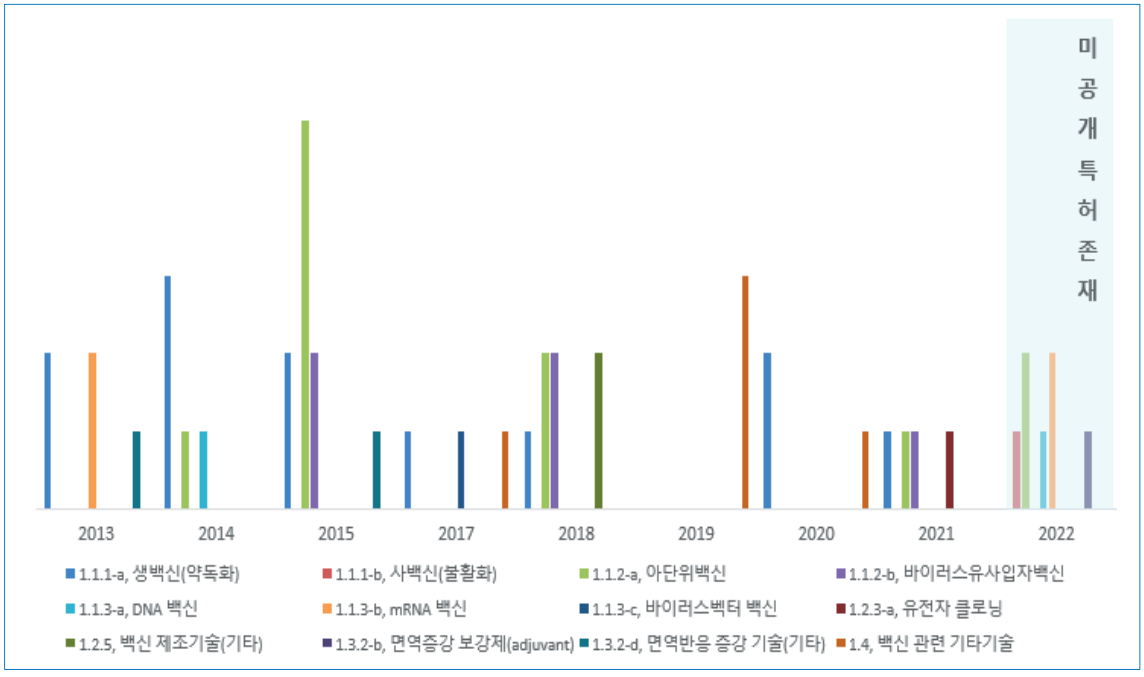
» 뎅기 바이러스 백신과 직간접 관련이 있는 S/A/B 등급 38건에 대해 기술 분류별 분석을 수행한 결과(이때, 두 개 이상의 세부 분류를 갖는 특허 9건은 중복 카운팅 함), 생백신(약독화, 1.1.1-a) 관련 특허가 26%로 가장 많은 비중을 차지하며, 아단위 백신(1.1.2-a) 관련 특허가 23%, 바이러스 유사입자 백신(1.1.2-b) 및 백신 관련 기타 기술(1.4) 관련 특허가 11%를 차지하는 것으로 파악됨

» 참고로, S/A 등급의 핵심 특허(22건)에 대해 기술 분류별 분석을 수행한 결과에서는 아단위 백신(1.1.2-a) 관련 특허가 33%로 가장 높았고, 생백신(약독화, 1.1.1-a) 관련 특허가 27%, 바이러스 유사입자 백신(1.1.2-b) 관련 특허가 17%로, 많은 비중을 차지하는 것으로 파악됨



〈뎅기 바이러스 백신 관련 기술 분류별 출원 동향〉

» 또한, 뎅기 바이러스 백신과 직간접 관련이 있는 S/A/B 등급 38건에 대해 연도별 세부 기술 분석을 수행한 결과, 아단위 백신(1.1.2-a), 생백신(약독화, 1.1.1-a) 관련 특허는 연도와 큰 상관 없이 지속적으로 출원되고 있는 것으로 파악됨



〈뎅기 바이러스 백신 관련 연도별/기술 분류별 출원 동향〉

4 정성 분석

1) 핵심 특허 분석

» 상세분석대상 선별 세부 기준

분석후보군
뎅기 바이러스 백신과 직접 또는 간접적으로 관련성 있는 특허(S/A/B 등급)
38 건

↓

분석대상
뎅기 바이러스 백신과 직접 관련 있는 특허로서 항원 또는 그 외 기술에 특징이 있는 특허(S/A 등급) 22건 → 이 가운데 등록되어 청구범위가 확정되고 기술적 중요도가 높은 16건 최종 선정
16 건

» 핵심 특허 분석 내용

- 핵심 선별 특허(S급) 상세분석 10건

<table>
<tr><td>1</td><td colspan="3">백신 내의 뎅기 바이러스 키메라 구조체를 위한 조성물 및 방법</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>KR 10-2389908 B1 (2022.04.19)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">Takeda Vaccines, Inc(US),
THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA as represented by THE SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>10-2015-7029897 (2014.03.12)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">Takeda Vaccines, Inc(US),
THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA as represented by THE SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2034.03.12</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">28</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>심사중</td><td>등록</td><td>등록</td><td>-</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.1-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">본 발명에서 구현예는 뎅기 바이러스 구조체 및 생약독화 뎅기 바이러스의 조성물, 용도 및 제조방법을 제공한다. 일부 구현예는 4가 뎅기 바이러스 조성물을 포함하는 조성물에 관한 것이지만, 이에 한정되지 아니한다. 어떤 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 뎅기 바이러스 혈청형, 예컨대 뎅기-1(DEN-1) 바이러스, 뎅기-2(DEN-2)</td></tr>
</table>

	바이러스, 뎅기-3(DEN-3) 또는 뎅기-4(DEN-4) 바이러스의 구조체를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명에서 개시된 구조체는 포유동물 세포에서 이어서 계대배양될 수 있거나, 될 수 없는 하나 이상의 뎅기 바이러스 구조체에 대한 백신을 발생시키기 위해 조성물에 병용될 수 있다.
주요청구항	1. 변형된 생약독화(live, attenuated) 뎅기-2 바이러스 균주 PDK-53 폴리펩티드 분자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 분자로서, 상기 폴리뉴클레오티드 분자는 서열번호 4 또는 서열번호 14로 표시되는 폴리뉴클레오티드 분자. 2. 청구항 1에 따른 폴리뉴클레오티드 분자에 의해 암호화되는 폴리펩티드 분자. 3. 청구항 1에 따른 폴리뉴클레오티드 분자로 표시되는 변형된 생약독화 뎅기-2 바이러스 균주 PDK-53. 4. 청구항 1에 따른 폴리뉴클레오티드 분자, 청구항 2에 따른 폴리펩티드 분자, 또는 청구항 3에 따른 뎅기-2 바이러스 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 개체 내에서 뎅기 바이러스에 대한 면역 반응을 유도하기 위한 약학적 조성물. 7. 청구항 1에 따른 폴리뉴클레오티드 분자로 표시되는 변형된 생약독화 뎅기-2 바이러스 균주 PDK-53 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 면역원성 조성물. 8. 청구항 7에 있어서, 뎅기-1/뎅기-2 키메라 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 분자로 표시되는 뎅기-1/뎅기-2 키메라를 추가로 포함하고, 상기 뎅기-1/뎅기-2 키메라 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 분자는 서열번호 1 또는 서열번호 13으로 표시되는 면역원성 조성물. 9. 청구항 7에 있어서, 뎅기-3/뎅기-2 키메라 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 분자로 표시되는 뎅기-3/뎅기-2 키메라를 추가로 포함하고, 상기 뎅기-3/뎅기-2 키메라 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 분자는 서열번호 7 또는 서열번호 15로 표시되는 면역원성 조성물. 10. 청구항 7에 있어서, 뎅기-4/뎅기-2 키메라 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 분자로 표시되는 뎅기-4/뎅기-2 키메라를 추가로 포함하고, 상기 뎅기-4/뎅기-2 키메라 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 분자는 서열번호 10 또는 서열번호 16으로 표시되는 면역원성 조성물. 11. 청구항 7에 있어서, 상기 조성물은 4개의 모든 뎅기 바이러스 혈청형(serotype)을 함유하는 4가 조성물인 면역원성 조성물.
특허 내용	〈발명의 개요〉 • 본 특허는 뎅기 바이러스 구조체 및 이의 백신 조성물에 관한 것으로, 더욱 자세하게는 하나 이상의 다른 뎅기 바이러스 혈청형 유래 구조 유전자와 약독화 뎅기 바이러스 백본을 가지는 키메라 뎅기 바이러스 구조체를 포함하는 기술에 관한 것임 • 하나의 뎅기 바이러스 혈청형에 의한 감염은 다른 3개의 뎅기 바이러스 혈청형에 의한 2차 감염은 예방하지 못하며, 다른 혈청형에 의한 2차 감염시 심각한 질환(DHF/DSS)의 증가된 위험을 초래하는 문제점이 있음에 따라 효과적인 백신 개발이 요구되어짐(DHF: 뎅기 출혈열(dengue hemorrhagic fever), DSS: 뎅기 쇼크 증후군(dengue shock syndrome)) 〈발명의 구성〉 • 본 특허의 청구항 1은 변형된 생약독화 뎅기-2 바이러스 균주 PDK-53 폴리펩티드 분자를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 분자를 청구하며, 상기 폴리뉴클레오티드 분자는 서열번호 4 또는 서열번호 14로 표시된다고 기재하고 있음(서열번호 4는 뎅기 바이러스 혈청형 2 BVS의 DNA 서열, 서열번호 14는 뎅기 바이러스 혈청형 2 MVS의 DNA 서열) • 본 특허에 개시된 변형된 PDK-53 바이러스를 유도하기 위해 비보존적 아미노산 치환 또는 뉴클레오티드 치환을 함유하는 DEN-2 바이러스의 게놈이 기초 서열로 사용된다고 언급하고 있음 • 본 특허에 따르면 백신 후보는 그들의 뎅기 혈청형, 그들이 계대배양된 것을 통한 상기 세포주 및 그들이 계대배양된 횟수의 병용에 의해 표기된다고 언급하고 있으며, 이에 따라 DEN-2 PDK-53는 PDK 세포에서

53회 계대배양된 뎅기 혈청형 2 야생형 바이러스임을 알 수 있음

- 청구항 7은 청구항 1에 기재된 변형된 생약독화 뎅기-2 바이러스 균주 PDK-53를 포함하는 면역원성 조성물(백신)을 청구하고 있음
- 청구항 8, 9, 10은 각각 뎅기-1/뎅기-2 키메라, 뎅기-3/뎅기-2 키메라, 뎅기-4/뎅기-2 키메라를 추가로 포함하는 면역원성 조성물을 청구하고 있음
- 본 특허에 따르면 서열번호 1 또는 13은 뎅기 바이러스 혈청형 1 BVS 또는 MVS의 DNA 서열, 서열번호 7 또는 15는 뎅기 바이러스 혈청형 3 BVS 또는 MVS의 DNA 서열, 서열번호 10 또는 16은 뎅기 바이러스 혈청형 4 BVS 또는 MVS의 DNA 서열이라고 기재되어 있음. MVS는 마스터 바이러스 시드, BVS는 백신용 벌크 바이러스 시드에 해당함
- 본 특허에서의 핵산 키메라는 뎅기-2 바이러스의 뉴클레오티드 서열의 일부를 포함하는 핵산 및 추가로 뎅기-2 바이러스의 뉴클레오티드 서열과 동일한 기원이 아닌 뉴클레오티드 서열을 포함하는 본 발명의 구조체를 의미함. 이에 따라 약독화 뎅기-2 바이러스의 기능적 특성을 가지면서, DEN-1, DEN-3 또는 DEN-4를 포함한 다른 플라비바이러스의 구조 유전자 생산물의 항원성 에피토프를 발현할 수 있음

〈주요 실시예 내용〉

- DENVax의 주요 약독화 유전자자리를 활용하여, DENVax MVS를 제조하였음. MVS의 유전적 및 표현형적 특성분석 및 결과를 통해 백신의 안전성에 대하여 바람직한 약독화를 유지하는 것을 확인함
- 이후, 제조된 새로운 생약독화 바이러스와 이전에 발생된 생약독화 뎅기 바이러스를 비교하였다고 제시하고 있음

혈청형	균주	바이러스 기원	C57T 5'NCR	A524T prM-D29V	T900C[a] M (silent)	C2055T E (silent)	G2579A NS3-G53D	C4018T NS2A-L181	A52703 NS3-E350V	T5547C NS3 (silent)	G6599C NS4A-G75A	C8571T NS5 (silent)
DENV-2	16681	인간으로부터 단리됨	C	A	T	C	G	C	A	T	G	C
	PDK-53	16681의 PDK 세포 패스	T	T	..	t	A	T	T/A mix	c	C	t
	PDK53-V(VV45R)	재조합 PDK-53-V	T	T	c	t	A	T	T	c	C	C
	PDK53-E(VE48R)	재조합 PDK-53-E	T	T	c	t	A	T	A	c	C	C

밑줄친 돌연변이: PDK-53의 3가지 가장 중요한 약독화 위치
볼른 폰트: PDK-53 특이적 서열 (16681 로부터의 변화)
굵은 폰트: PDK-53 및 클론-유도된 V 또는 E 바이러스 사이의 삼이한 nt 서열
[a] 원래의 PDK-53 및 재조합체 (클론-유도된) 바이러스를 분화시키기 위한 가공된 사일런트 클론 마커

항원 정보

- 본 특허에서는 변형된 생약독화 뎅기-2 바이러스 균주 PDK-53 폴리펩티드 분자가 항원 역할을 함
- 상기 폴리펩티드 분자는 서열번호 4 또는 서열번호 14의 폴리뉴클레오티드 분자에 의해 암호화됨. 아래에는 서열번호 4만을 예시하며, 나머지 서열번호 14는 지면 관계상 본 특허 KR 10-2389908 B1의 명세서를 참고하기 바람

SEQ ID No: 4

<210> 4
<211> 10723
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Dengue virus serotype 2, BVS
<400> 4

agttgttagt ctacgtggac cgacaaagac agatctttg agggagctaa gctcaatgta 60
gttctaacag ttttttaatt agagagcaga tctctgatga ataaccaacg gaaaaaggcg 120
aaaaacacgc ctttcaatat gctgaaacgc gagagaaacc gcgtgtcgac tgtgcaacag 180

ctgacaaaga gattctcact tggaatgctg cagggacgag gaccattaaa actgttcatg 240
gccctggtgg cgttccttcg tttcctaaca atcccaccaa cagcagggat attgaagaga 300
tggggaacaa ttaaaaaatc aaaagctatt aatgttttga gagggttcag gaaagagatt 360
ggaaggatgc tgaacatctt gaataggaga cgcagatctg caggcatgat cattatgctg 420
attccaacag tgatggcgtt ccatttaacc acacgtaacg gagaaccaca catgatcgtc 480
agcagacaag agaaaggaaa aagtcttctg tttaaaacag aggttggcgt gaacatgtgt 540
accctcatgg ccatggacct tggtgaattg tgtgaagaca caatcacgta cgagtgtccc 600

cttctcaggc agaatgagcc agaagacata gactgttggt gcaactctac gtccacgtgg 660
gtaacttatg ggacgtgtac caccatggga gaacatagaa gagaaaaaag atcagtggca 720
ctcgttccac atgtgggaat gggactggag acacgaactg aaacatggat gtcatcagaa 780
ggggcctgga aacatgtcca gagaattgaa acttggatct tgagacatcc aggcttcacc 840
atgatggcag caatcctggc atacaccata ggaacgacac atttccaaag agccctgatc 900
ttcatcttac tgacagctgt cactccttca atgacaatgc gttgcatagg aatgtcaaat 960
agagactttg tggaaggggt ttcaggagga agctgggttg acatagtctt agaacatgga 1020

caggcagaga tatcaggaag cagtccaatc ctgtcaataa caatatcaga agatggtagc 4380

atgtcgataa aaaatgaaga ggaagaacaa acactgacca tactcattag aacaggattg 4440
ctggtgatct caggactttt tcctgtatca ataccaatca cggcagcagc atggtacctg 4500
tgggaagtga agaaacaacg ggccggagta ttgtgtggatg ttccttcacc cccacccatg 4560
ggaaaggctg aactggaaga tggagcctat agaattaagc aaaaagggat tcttggatat 4620
tcccagatcg gagccggagt ttacaaagaa ggaacattcc atacaatgtg gcatgtcaca 4680
cgtggcgctg ttctaatgca taaaggaaag aggattgaac catcatgggc ggacgtcaag 4740
aaagacctaa tatcatatgg aggaggctgg aagttagaag gagaatggaa ggaaggagaa 4800

gaagtccagg tattggcact ggagcctgga aaaaatccaa gagccgtcca aacgaaacct 4860
ggtctttca aaaccaacgc cggaacaata ggtgctgtat ctctggactt ttctcctgga 4920
acgtcaggat ctccaattat cgacaaaaaa ggaaaagttg tgggtctttta tggtaatggt 4980
gttgttacaa ggagtggagc atatgtgagt gctatgccc agactgaaaa aagcattgaa 5040
gacaacccag agatcgaaga tgacattttc cgaaaagaga gactgaccat catggacctc 5100
cacccaggag cgggaaagac gaagagatac cttccggcca tagtcagaga agctataaaa 5160
cgggggttga gaacattaat cttggccccc actagagttg tggcagctga aatggaggaa 5220

gcccttagag gacttccaat aagataccag acccagcca tcagagctgt gcacaccggg 5280
cgggagattg tggacctaat gtgtcatgcc acatttacca tgaggctgct atcaccagtt 5340
agagtgccaa actacaacct gattatcatg gacgaagccc atttcacaga cccagcaagt 5400
atagcagcta gaggatacat ctcaactcga gtgggagatgg gtgaggcagc tgggattttt 5460
atgacagcca ctcccccggg aagcagagac ccatttcctc agagcaatgc accaatcata 5520
gatgaagaaa gagaaatccc tgaacgctcg tggaattccg gacatgaatg ggtcacggat 5580
tttaaaggga agactgtttg gttcgttcca agtataaaag caggaaatga tatagcagct 5640

agctgtgtga cgacgatggc aaaaaacaaa ccaacattgg attttgaact gataaaaaca 1080
gaagccaaac agcctgccac cctaaggaag tactgtatag aggcaaagct aaccaacaca 1140
acaacagaat ctcgctgccc aacacaaggg gaacccagcc taaatgaaga gcaggacaaa 1200
aggttcgtct gcaaacactc catggtagac agaggatggg gaaatggatg tggactattt 1260
ggaaagggag gcattgtgac ctgtgctatg ttcagatgca aaaagaacat ggaaggaaaa 1320
gttgtgcaac cagaaaactt ggaatacacc attgtgataa cacctcactc aggggaagag 1380
catgcagtcg gaaatgacac aggaaaacat ggcaaggaaa tcaaaataac accacagagt 1440

tccatcacag aagcagaatt gacaggttat ggcactgtca caatggagtg ctctccaaga 1500
acgggcctcg acttcaatga gatggtgttg ctgcagatgg aaaataaagc ttggctggtg 1560
cacaggcaat ggttcctaga cctgccgtta ccatggttgc ccggagcgga cacacaaggg 1620
tcaaattgga tacagaaaga gacattggtc actttcaaaa atccccatgc gaagaaacag 1680
gatgttgttg ttttaggatc ccaagaaggg gccatgcaca cagcacttac aggggccaca 1740
gaaatccaaa tgtcatcagg aaacttactc ttcacaggac atctcaagtg caggctgaga 1800
atggacaagc tacagctcaa aggaatgtca tactctatgt gcacaggaaa gtttaaagtt 1860

gtgaaggaaa tagcagaaac acaacatgga acaatagtta tcagagtgca atatgaaggg 1920
gacggctctc catgcaagat ccctttgag ataatggatt tggaaaaaag acatgtctta 1980
ggtcgcctga ttacagtcaa cccaattgtg acagaaaaag atagcccagt caacatagaa 2040
gcagaacctc catttggaga cagctacatc atcataggag tagagcggg acaactgaag 2100
ctcaactggt ttaagaaagg aagttctatc ggccaaatgt ttgagacaac aatgaggggg 2160
gcgaagagaa tggccatttt aggtgacaca gcctgggatt ttggatcctt gggaggagtg 2220
tttacatcta taggaaaggc tctccaccaa gtctttggag caatctatgg agctgccttc 2280

ttccaaccag aatcccctc aaaactagct tcagctatcc agaaagccca tgaagaggac 2580
atttgtggaa tccgctcagt aacaagactg gagaatctga tgtggaaaca aataacacca 2640
gaattgaatc acattctatc agaaaatgag gtgaagttaa ctattatgac aggagacatc 2700

aaaggaatca tgcaggcagg aaaacgatct ctgcggcctc agcccactga gctgaagtat 2760
tcatggaaaa catggggcaa agcaaaaatg ctctctacag agtctcataa ccagaccttt 2820
ctcattgatg gccccgaaac agcagaatgc cccaacacaa atagagcttg gaattcgttg 2880
gaagttgaag actatggctt tggagtattc accaccaata tatggctaaa attgaaagaa 2940
aaacaggatg tattctgcga ctcaaaactc atgtcagcgg ccataaaaga caacagagcc 3000
gtccatgccg atatgggtta ttggatagaa agtgcactca atgacacatg gaagatagag 3060
aaagcctctt tcattgaagt taaaaactgc cactggccaa aatcacacac cctctggagc 3120

aatggagtgc tagaaagtga gatgataatt ccaaagaatc tcgctggacc agtgtctcaa 3180
cacaactata gaccaggcta ccatacacaa ataacaggac catggcatct aggtaagctt 3240
gagatggact ttgatttctg tgatggaaca acagtggtag tgactgagga ctgcggaaat 3300
agaggaccct ctttgagaac aaccactgcc tctggaaaac tcataacaga atggtgctgc 3360
cgatcttgca cattaccacc gctaagatac agaggtgagg atgggtgctg gtacgggatg 3420
gaaatcagac cattgaagga gaaagaagag aatttggtca actccttggt cacagctgga 3480
catgggcagg tcgacaactt ttcactagga gtcttgggaa tggcattgtt cctggaggaa 3540

atgcttagga cccgagtagg aacgaaacat gcaatactac tagttgcagt ttcttttgtg 3600
acattgatca cagggaacat gtccttaga gacctgggaa gagtgatggt tatggtaggc 3660
gccactatga cggatgacat aggtatgggc gtgacttatc ttgccctact agcagccttc 3720
aaagtcagac caactttgc agctggacta ctcttgagaa agctgacctc caaggaattg 3780
atgatgacta ctataggaat tgtactcctc tcccagagca ccataccaga gaccattctt 3840
gagttgactg atgcgttagc cttaggcatg atggtcctca aaatggtgag aaatatggaa 3900
aagtatcaat tggcagtgac tatcatggct atcttgtgcg tcccaaacgc agtgatatta 3960

caaaacgcat ggaaagtgag ttgcacaata ttggcagtgg tgtccgtttc cccactgttc 4020
ttaacatcct cacagcaaaa aacagattgg atacccattag cattgacgat caaaggtctc 4080
aatccaacag ctatttttct aacaacccctc tcaagaacca gcaagaaaag gagctggcca 4140
ttaaatgagg ctatcatggc agtcgggatg gtgagcattt tagccagttc tctcctaaaa 4200
aatgatattc ccatgacagg accattagtg gctggagggc tcctcactgt gtgctacgtg 4260
ctcactggac gatcggccga tttggaactg gagagagcag ccgatgtcaa atgggaagac 4320

gaaaaggtgg atgccattga tggcgaatac cgcttgagag gagaagcaag gaaaaccttt 6120
gtagacttaa tgagaagagg agacctacca gtctggttgg cctacagagt ggcagctgaa 6180
ggcatcaact acgcagacag aaggtggtgt tttgatggag tcaagaacaa ccaaatccta 6240
gaagaaaacg tggaagttga aatctggaca aaagaagggg aaaggaagaa attgaaaccc 6300
agatggttgg atgctaggat ctattctgac ccactggcgc taaaagaatt taaggaattt 6360
gcagccggaa gaaagtctct gaccctgaac ctaatcacag aaatgggtag gctcccaacc 6420
ttcatgactc agaaggcaag agacgcactg gacaacttag cagtgctgca cacggctgag 6480

ccaggtggaa gggcgtacaa ccatgctctc agtgaactgc cggagaccct ggagacattg 6540
cttttactga cacttctggc tacagtcacg ggagggatct ttttattctt gatgagcgca 6600
aggggcatag ggaagatgac cctgggaatg tgctgcataa tcacggctag catcctccta 6660
tggtacgcac aaatacagcc acactggata gcagcttcaa taatactgga gttttttctc 6720
atagttttgc ttattccaga acctgaaaaa cagagaacac cccaagacaa ccaactgacc 6780
tacgttgtca tagccatcct cacagtggtg gccgcaacca tggcaaacga gatgggtttc 6840
ctagaaaaaa cgaagaaaga tctcggattg ggaagcattg caacccagca acccgagagc 6900

aacatcctgg acatagatct acgtcctgca tcagcatgga cgctgtatgc cgtggccaca 6960
acatttgtta caccaatgtt gagacatagc attgaaaatt cctcagtgaa tgtgtcccta 7020
acagctatag ccaaccaagc cacagtgtta atgggtctcg ggaaaggatg gccattgtca 7080
aagatggaca tcggagttcc ccttctcgcc attggatgct actcacaagt caaccccata 7140
actctcacag cagctttttt cttattggta gcacattatg ccatcatagg gccaggactc 7200
caagcaaaag caaccagaga agctcagaaa agagcagcgg cgggcatcat gaaaaaccca 7260
actgtcgatg gaataacagt gattgaccta gatccaatac cttatgatcc aaagtttgaa 7320

aagcagttgg gacaagtaat gctcctagtc ctctgcgtga ctcaagtatt gatgatgagg 7380
actacatggg ctctgtgtga ggcttaacc ttagctaccg ggcccatctc cacattgtgg 7440
gaaggaaatc cagggaggtt ttggaacact accattgcgg tgtcaatggc taacattttt 7500
agagggagtt acttggccgg agctggactt ctcttttcta ttatgaagaa cacaaccaac 7560
acaagaaggg gaactggcaa catggagag acgcttggag agaaatggaa aagccgattg 7620
aacgcattgg gaaaaagtga attccagatc tacaagaaaa gtggaatcca ggaagtggat 7680
agaaccttag caaaagaagg cattaaaaga ggagaaacgg accatcacgc tgtgtcgcga 7740

ggctcagcaa aactgagatg gttcgttgag agaaacatgg tcacaccaga agggaaagta 7800
gtggacctcg gttgtggcag aggaggctgg tcatactatt gtggaggact aaagaatgta 7860
agagaagtca aaggcctaac aaaaggagga ccaggacacg aagaacccat ccccatgtca 7920

acatatgggt ggaatctagt gcgtcttcaa agtggagttg acgttttctt catcccgcca 7980
gaaaagtgtg acacattatt gtgtgacata aggggagtcat caccaaatcc cacagtggaa 8040
gcaggacgaa cactcagagt ccttaactta gtagaaaatt ggttgaacaa caacactcaa 8100
ttttgcataa aggttctcaa cccatatatg ccctcagtca tagaaaaaat ggaagcacta 8160

caaaggaaat atggaggagc cttagtgagg aatccactct cacgaaactc cacacatgag 8220
atgtactggg tatccaatgc ttccgggaac atagtgtcat cagtgaacat gatttcaagg 8280
atgttgatca acagatttac aatgagatac aagaaagcca cttacgagcc ggatgttgac 8340
ctcggaagcg gaacccgtaa catcgggatt gaaagtgaga taccaaacct agatataatt 8400
gggaaaagaa tagaaaaaat aaagcaagag catgaaacat catggcacta tgaccaagac 8460
cacccataca aaacgtgggc ataccatggt agctatgaaa caaaacagac tggatcagca 8520
tcatccatgg tcaacggagt ggtcaggctg ctgacaaaac cttgggacgt cgtccccatg 8580

gtgacacaga tggcaatgac agacacgact ccatttggac aacagcgcgt ttttaaagag 8640
aaagtggaca cgagaaccca agaaccgaaa gaaggcacga agaaactaat gaaaataaca 8700
gcagagtggc tttggaaaga attagggaag aaaaagacac ccaggatgtg caccagagaa 8760
gaattcacaa gaaaggtgag aagcaatgca gccttggggg ccgtattcac tgatgagaac 8820
aagtggaagt cggcacgtga ggctgttgaa gatagtaggt tttgggagct ggttgacaag 8880
gaaaggaatc tccatcttga aggaaagtgt gaaacatgtg tgtacaacat gatgggaaaa 8940
agagagaaga agctagggga attcggcaag gcaaaaggca gcagagccat atggtacatg 9000

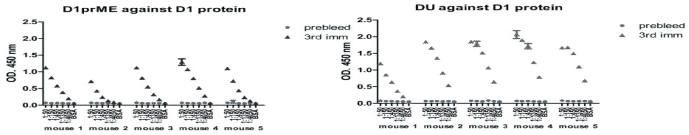
tggcttggag cacgcttctt agagtttgaa gccctaggat tcttaaatga agatcactgg 9060
ttctccagag agaactccct gagtggagtg gaaggagaag ggctgcacaa gctaggttac 9120
attctaagag acgtgagcaa gaaagaggga ggagcaatgt atgccgatga caccgcagga 9180
tgggatacaa gaatcacact agaagaccta aaaaatgaag aaatggtaac aaaccacatg 9240

		gaaggagaac acaagaaact agccgaggcc attttcaaac taacgtacca aaacaaggtg 9300 gtgcgtgtgc aaagaccaac accaagaggc acagtaatgg acatcatatc gagaagagac 9360 caaagaggta gtggacaagt tggcacctat ggactcaata ctttcaccaa tatggaagcc 9420 caactaatca gacagatgga gggagaagga gtctttaaaa gcattcagca cctaacaatc 9480 acagaagaaa tcgctgtgca aaactggtta gcaagagtgg ggcgcgaaag gttatcaaga 9540 atggccatca gtggagatga ttgtgttgtg aaacctttag atgacaggtt cgcaagcgct 9600 ttaacagctc taaatgacat gggaaagatt aggaaagaca tacaacaatg ggaaccttca 9660 agaggatgga atgattggac acaagtgccc ttctgttcac accatttcca tgagttaatc 9720 atgaaagacg gtcgcgtact cgttgttcca tgtagaaacc aagatgaact gattggcaga 9780 gcccgaatct cccaaggagc agggtggtct ttgcgggaga cggcctgttt ggggaagtct 9840 tacgcccaaa tgtggagctt gatgtacttc cacagacgcg acctcaggct ggcggcaaat 9900 gctatttgct cggcagtacc atcacattgg gttccaacaa gtcgaacaac ctggtccata 9960 catgctaaac atgaatggat gacaacggaa gacatgctga cagtctggaa cagggtgtgg 10020 attcaagaaa acccatggat ggaagacaaa actccagtgg aatcatggga ggaaatccca 10080 tacttgggga aaagagaaga ccaatggtgc ggctcattga ttgggttaac aagcaggccc 10140 acctgggcaa agaacatcca agcagcaata aatcaagtta gatcccttat aggcaatgaa 10200 gaatacacag attacatgcc atccatgaaa agattcagaa gagaagagga agaagcagga 10260 gttctgtggt agaaagcaaa actaacatga aacaaggcta gaagtcaggt cggattaagc 10320 catagtacgg aaaaaactat gctacctgtg agccccgtcc aaggacgtta aaagaagtca 10380 ggccatcata aatgccatag cttgagtaaa ctatgcagcc tgtagctcca cctgagaagg 10440 tgtaaaaaat ccgggaggcc acaaaccatg gaagctgtac gcatggcgta gtggactagc 10500 ggttagagga gacccctccc ttacaaatcg cagcaacaat gggggcccaa ggcgagatga 10560 agctgtagtc tcgctggaag gactagaggt tagaggagac ccccccgaaa caaaaaacag 10620 catattgacg ctgggaaaga ccagagatcc tgctgtctcc tcagcatcat tccaggcaca 10680 gaacgccaga aaatggaatg gtgctgttga atcaacaggt tct 10723

<table>
<tr><td>2</td><td colspan="7">Vaccines against multiple subtypes of dengue virus</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 9987347 B2 (2018.06.05)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA(US),
INOVIO PHARMACEUTICALS, INC.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>14/775069 (2014.03.14)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA(US),
INOVIO PHARMACEUTICALS, INC.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2034.03.14</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">11</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>거절</td><td>등록</td><td>취하</td><td>소멸</td><td>소멸</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.3-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">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.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">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.
6. The nucleic acid construct of claim 1, wherein the encoding nucleotide sequence comprises at least two nucleic acid sequences selected from the group consisting of SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, and SEQ ID NO: 7.
7. A DNA plasmid vaccine for generating in a mammal an immune response against a plurality of dengue virus subtypes, comprising:
at least one DNA plasmid for expressing at least one consensus dengue antigen in a cell of the mammal in a quantity effective to elicit an immune response in the mammal, wherein at least one consensus dengue antigen is selected from the group consisting of SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, and SEQ ID NO: 8 and a combination thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient;
the DNA plasmid comprising a promoter operably linked to a coding sequence that</td></tr>
</table>

	encodes the consensus dengue antigen.
특허 내용	〈발명의 개요〉 • 본 특허는 하나 이상의 뎅기열 바이러스 아형에 대해 포유동물에서 면역반응을 유도하는 뎅기열 prME와 같은 폴리펩티드를 발현할 수 있는 핵산 구성물에 관한 것임 • 기존 연구를 통해 플라비바이러스의 E 단백질의 PRM/E에 대해 생성된 재조합 PRM/E 단백질과 항체 모두 플라비바이러스가 표적 세포로 유입되는 것을 억제할 수 있으며, 단백질의 PRM/E에 돌연변이가 있는 플라비바이러스는 약화된 독성 또는 면역 중화를 피할 수 있음이 확인됨 (E 단백질의 3개의 도메인, 도메인 I(DI, 중앙 N-말단 도메인), 도메인 II(DII, 이량체화 도메인), 도메인 III(PRM/E, C 말단 도메인과 같은 면역글로불린(Ig) 도메인)) • 이에 따라, 본 특허에서는 2개 이상의 상이한 뎅기열 바이러스 아형에 존재하는 '공통 prME 단백질을 포함하는 폴리펩티드'를 항원으로 사용함 〈발명의 구성〉 • 본 특허의 청구항 1은 하나 이상의 뎅기열 바이러스의 아형에 대해 면역반응을 유도하는 폴리펩티드를 발현하기 위한 핵산 구조물을 청구하고 있음. 상기 핵산 구조물은 폴리펩티드를 발현하는 인코딩 뉴클레오티드 서열 및 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결되는 프로모터를 포함함 • 상기 폴리펩티드는 적어도 2개의 상이한 뎅기열 바이러스 아형에 존재하는 공통(consensus) prME 단백질을 포함함 • 이상기 인코딩 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 핵산 서열을 포함함. (SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8은 각 Den1, Den2, Den3 및 Den4-prME 단백질 서열에 해당함) • 본 특허에 따르면, 공통 또는 공통(consensus) 서열은 특정 뎅기 아형의 다수의 균주의 정렬 분석을 기초로 구축된 합성 핵산 서열, 또는 상응하는 폴리펩티드 서열을 의미함. 공통된 보편적 뎅기는 뎅기 바이러스의 다수의 아형 또는 혈청형에 대한 광범위한 면역을 유도하는 데 사용될 수 있다고 기재되어 있음 • 청구항 6은 상기 인코딩 뉴클레오티드 서열이 SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, 및 SEQ ID NO: 7로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 핵산 서열을 포함하는 핵산 구축물에 대해서 청구하고 있음(SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7은 각 Den1, Den2, Den3 및 Den4-prME DNA 서열에 해당함) • 청구항 7은 복수의 뎅기 바이러스 아형에 대해 면역 반응을 일으키는 DNA 플라스미드 백신을 청구하는데, 이 백신은 하나 이상의 공통 뎅기 항원을 발현하는 하나 이상의 DNA 플라스미드를 포함하는 것이고, 여기서 하나 이상의 공통 뎅기 항원은 아미노산 서열 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8로 이루어지는 군에서 선택됨 〈주요 실시예 내용〉 [도 1, 2, 3, 4] • 본 특허의 실시예에서는 각 D1prME, D2prME, D3prME, D4prME 또는 DU 구조물을 접종시킨 마우스에서 각 D1-DIII, D2-DIII, D3-DIII, D4-DIII 단백질에 대한 결합 항체를 비교하였다고 기재하고 있음. 그 결과는 본 특허 명세서의 [도면 1, 2, 3, 4]에 도시되어 있음 (D1prME, D2prME, D3prME, 및 D4prME는 각각 혈청형 D1, D2, D3, 또는 D4에 대한 prM 단백질 및 E 단백질 둘 모두의 공통 서열을 포함하는 항원을 인코드하는 구조체, DU는 혈청형 D1, D2, D3, D4에 대한 E 단백질의 DIII 도메인의 공통 서열을 포함하는 항원을 인코드하는 구조체라고 기재되어 있음)

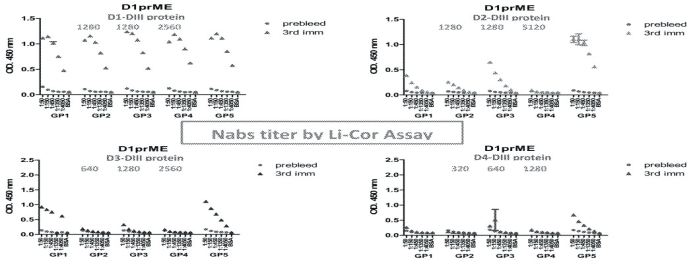
[도 1]



[도 10, 11, 12, 13]

• 또한, 각 D1prME, D2prME, D3prME, D4prME 구조물로 면역화된 기니피그의 D1-DIII D2-DIII, D3-DIII, 및 D4-DIII 단백질에 대한 결합 항체를 비교하였다고 기재하고 있음. 그 결과는 본 특허 명세서의 [도 10, 11, 12, 13]에 도시되어 있음

[도 10]



항원 정보

• 본 특허의 청구항 1에 따르면, 적어도 2개의 상이한 뎅기열 바이러스 아형에 존재하는 '공통 prME 단백질을 포함하는 폴리펩티드'가 항원으로 작용함

• 한편, 청구항 1에 기재된 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8는 각각 Den1, Den2, Den3 및 Den4의 prME 단백질 서열이며 아래와 같이 표시됨

SEQ ID No: 2

```
<210> SEQ ID NO 2
<211> LENGTH: 698
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Den1-prME protein sequence

<400> SEQUENCE: 2

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1               5                  10                  15

His Ser Asn Arg Arg Lys Arg Ser Val Thr Met Leu Leu Met Leu Met
            20                  25                  30

Pro Thr Ala Leu Ala Phe His Leu Thr Thr Arg Gly Gly Glu Pro His
        35                  40                  45

Met Ile Val Ser Lys Gln Glu Arg Gly Lys Ser Leu Leu Phe Lys Thr
    50                  55                  60

Ser Ala Gly Val Asn Met Cys Thr Leu Ile Ala Met Asp Leu Gly Glu
65                  70                  75                  80

Leu Cys Glu Asp Thr Met Thr Tyr Lys Cys Pro Arg Ile Thr Glu Ala
                85                  90                  95

Glu Pro Asp Asp Val Asp Cys Trp Cys Asn Ala Thr Asp Thr Trp Val
            100                 105                 110

Thr Tyr Gly Thr Cys Ser Gln Thr Gly Glu His Arg Arg Asp Lys Arg
        115                 120                 125

Ser Val Ala Leu Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Thr
    130                 135                 140

Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Arg Val
145                 150                 155                 160
```

SEQ ID No: 4

```
<210> SEQ ID NO 4
<211> LENGTH: 698
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Den2-prME protein sequence

<400> SEQUENCE: 4

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1               5                  10                  15

His Ser Asn Arg Arg Arg Arg Ser Ala Gly Met Ile Ile Met Leu Ile
            20                  25                  30

Pro Thr Val Met Ala Phe His Leu Thr Thr Arg Asn Gly Glu Pro His
        35                  40                  45

Met Ile Val Gly Arg Gln Glu Lys Gly Lys Ser Leu Leu Phe Lys Thr
    50                  55                  60

Glu Asp Gly Val Asn Met Cys Thr Leu Met Ala Ile Asp Leu Gly Glu
65                  70                  75                  80

Leu Cys Glu Asp Thr Ile Thr Tyr Lys Cys Pro Leu Leu Arg Gln Asn
                85                  90                  95

Glu Pro Glu Asp Ile Asp Cys Trp Cys Asn Ser Thr Ser Thr Trp Val
            100                 105                 110

Thr Tyr Gly Thr Cys Thr Thr Thr Gly Glu His Arg Arg Glu Lys Arg
        115                 120                 125

Ser Val Ala Leu Val Pro His Val Gly Met Gly Leu Glu Thr Arg Thr
    130                 135                 140

Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys His Val Gln Arg Ile
145                 150                 155                 160

Glu Thr Trp Ile Leu Arg His Pro Gly Phe Thr Ile Met Ala Ala Ile
                165                 170                 175

Leu Ala Tyr Thr Ile Gly Thr Thr His Phe Gln Arg Ala Leu Ile Phe
            180                 185                 190

Ile Leu Leu Thr Ala Val Ala Pro Ser Met Thr Met Arg Cys Ile Gly
        195                 200                 205

Ile Ser Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Val Ser Gly Gly Ser Trp Val
    210                 215                 220

Asp Ile Val Leu Glu His Gly Ser Cys Val Thr Thr Met Ala Lys Asn
225                 230                 235                 240
```

```
Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro Gly Phe Thr Val Ile Ala Leu Phe
                165                 170                 175

Leu Ala His Ala Ile Gly Thr Ser Ile Thr Gln Lys Gly Ile Ile Phe
            180                 185                 190

Ile Leu Leu Met Leu Val Thr Pro Ser Met Ala Met Arg Cys Val Gly
        195                 200                 205

Ile Gly Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Leu Ser Gly Ala Thr Trp Val
    210                 215                 220

Asp Val Val Leu Glu His Gly Ser Cys Val Thr Thr Met Ala Lys Asp
225                 230                 235                 240

Lys Pro Thr Leu Asp Ile Glu Leu Leu Lys Thr Glu Val Thr Asn Pro
                245                 250                 255

Ala Val Leu Arg Lys Leu Cys Ile Glu Ala Lys Ile Ser Asn Thr Thr
            260                 265                 270

Thr Asp Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala Thr Leu Val Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Asp Ala Asn Phe Val Cys Arg Arg Thr Phe Val Asp Arg Gly Trp
    290                 295                 300

Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser Leu Ile Thr Cys Ala
305                 310                 315                 320

Lys Phe Lys Cys Val Thr Lys Leu Glu Gly Lys Ile Val Gln Tyr Glu
                325                 330                 335

Asn Leu Lys Tyr Ser Val Ile Val Thr Val His Thr Gly Asp Gln His
            340                 345                 350

Gln Val Gly Asn Glu Ser Thr Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Ile Thr
        355                 360                 365

Pro Gln Ala Pro Thr Ser Glu Ile Gln Leu Thr Asp Tyr Gly Ala Leu
    370                 375                 380

Thr Leu Asp Cys Ser Pro Arg Thr Gly Leu Asp Phe Asn Glu Met Val
385                 390                 395                 400

Leu Leu Thr Met Lys Glu Lys Ser Trp Leu Val His Lys Gln Trp Phe
                405                 410                 415

Leu Asp Leu Pro Leu Pro Trp Thr Ser Gly Ala Ser Thr Ser Gln Glu
            420                 425                 430

Thr Trp Asn Arg Gln Asp Leu Leu Val Thr Phe Lys Thr Ala His Ala
        435                 440                 445

Lys Lys Gln Glu Val Val Val Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Met His
    450                 455                 460

Thr Ala Leu Thr Gly Ala Thr Glu Ile Gln Thr Ser Gly Thr Thr Thr
465                 470                 475                 480

Ile Phe Ala Gly His Leu Lys Cys Arg Leu Lys Met Asp Lys Leu Thr
                485                 490                 495

Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly Ser Phe Lys Leu Glu
            500                 505                 510

Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val Leu Val Gln Val Lys
        515                 520                 525

Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Thr Gln Asp
    530                 535                 540

Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Ile
545                 550                 555                 560

Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe
                565                 570                 575

Gly Glu Ser Tyr Ile Val Val Gly Ala Gly Glu Lys Ala Leu Lys Leu

            580                 585                 590

Ser Trp Phe Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys Met Phe Glu Ala Thr
        595                 600                 605

Ala Arg Gly Ala Arg Arg Met Ala Ile Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp
    610                 615                 620

Phe Gly Ser Ile Gly Gly Val Phe Thr Ser Val Gly Lys Leu Val His
625                 630                 635                 640

Gln Ile Phe Gly Thr Ala Tyr Gly Val Leu Phe Ser Gly Val Ser Trp
                645                 650                 655

Thr Met Lys Ile Gly Ile Gly Ile Leu Leu Thr Trp Leu Gly Leu Asn
            660                 665                 670

Ser Arg Ser Thr Ser Leu Ser Met Thr Cys Ile Ala Val Gly Leu Val
        675                 680                 685

Thr Leu Tyr Leu Gly Val Met Val Gln Ala
    690                 695
```

```
Lys Pro Thr Leu Asp Phe Glu Leu Ile Lys Thr Glu Ala Lys Gln Pro
                245                 250                 255

Ala Thr Leu Arg Lys Tyr Cys Ile Glu Ala Lys Leu Thr Asn Thr Thr
            260                 265                 270

Thr Glu Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Pro Ser Leu Asn Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Asp Lys Arg Phe Val Cys Lys His Ser Met Val Asp Arg Gly Trp
    290                 295                 300

Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Gly Ile Val Thr Cys Ala
305                 310                 315                 320

Met Phe Thr Cys Lys Lys Asn Met Glu Gly Lys Ile Val Gln Pro Glu
                325                 330                 335

Asn Leu Glu Tyr Thr Ile Val Ile Thr Pro His Ser Gly Glu Glu His
            340                 345                 350

Ala Val Gly Asn Asp Thr Gly Lys His Gly Lys Glu Ile Lys Val Thr
        355                 360                 365

Pro Gln Ser Ser Ile Thr Glu Ala Glu Leu Thr Gly Tyr Gly Thr Val
    370                 375                 380

Thr Met Glu Cys Ser Pro Arg Thr Gly Leu Asp Phe Asn Glu Met Val
385                 390                 395                 400

Leu Leu Gln Met Glu Asn Lys Ala Trp Leu Val His Arg Gln Trp Phe
                405                 410                 415

Leu Asp Leu Pro Leu Pro Trp Leu Pro Gly Ala Asp Thr Gln Gly Ser
            420                 425                 430

Asn Trp Ile Gln Lys Glu Thr Leu Val Thr Phe Lys Asn Pro His Ala
        435                 440                 445

Lys Lys Gln Asp Val Val Val Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Met His
    450                 455                 460

Thr Ala Leu Thr Gly Ala Thr Glu Ile Gln Met Ser Ser Gly Asn Leu
465                 470                 475                 480

Leu Phe Thr Gly His Leu Lys Cys Arg Leu Arg Met Asp Lys Leu Gln
                485                 490                 495

Leu Lys Gly Met Ser Tyr Ser Met Cys Thr Gly Lys Phe Lys Val Val
            500                 505                 510

Lys Glu Ile Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Val Ile Arg Val Gln
        515                 520                 525

Tyr Glu Gly Asp Gly Ser Pro Cys Lys Ile Pro Phe Glu Ile Met Asp
    530                 535                 540

Leu Glu Lys Arg His Val Leu Gly Arg Leu Ile Thr Val Asn Pro Ile
545                 550                 555                 560

Val Thr Glu Lys Asp Ser Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe
                565                 570                 575

Gly Asp Ser Tyr Ile Ile Ile Gly Val Glu Pro Gly Gln Leu Lys Leu
            580                 585                 590

Asn Trp Phe Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Gln Met Phe Glu Thr Thr
        595                 600                 605

Met Arg Gly Ala Lys Arg Met Ala Ile Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp
    610                 615                 620

Phe Gly Ser Leu Gly Gly Val Phe Thr Ser Ile Gly Lys Ala Leu His
625                 630                 635                 640

Gln Val Phe Gly Ala Ile Tyr Gly Ala Ala Phe Ser Gly Val Ser Trp
                645                 650                 655

Thr Met Lys Ile Leu Ile Gly Val Ile Ile Thr Trp Ile Gly Met Asn

            660                 665                 670

Ser Arg Ser Thr Ser Leu Ser Val Ser Leu Val Leu Val Gly Val Val
        675                 680                 685

Thr Leu Tyr Leu Gly Val Met Val Gln Ala
    690                 695
```

SEQ ID No: 6

<210> SEQ ID NO 6
<211> LENGTH: 696
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Den3-prME protein sequence

<400> SEQUENCE: 6

```
Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1               5                  10                  15

His Ser Asn Lys Arg Lys Lys Thr Ser Leu Cys Leu Met Met Met Leu
            20                  25                  30

Pro Ala Thr Leu Ala Phe His Leu Thr Ser Arg Asp Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Met Ile Val Gly Lys Asn Glu Arg Gly Lys Ser Leu Leu Phe Lys Thr
    50                  55                  60

Ala Ser Gly Ile Asn Met Cys Thr Leu Ile Ala Met Asp Leu Gly Glu
65                  70                  75                  80

Met Cys Asp Asp Thr Val Thr Tyr Lys Cys Pro His Ile Thr Glu Val
                85                  90                  95

Glu Pro Glu Asp Ile Asp Cys Trp Cys Asn Leu Thr Ser Thr Trp Val
            100                 105                 110

Thr Tyr Gly Thr Cys Asn Gln Ala Gly Glu His Arg Arg Asp Lys Arg
        115                 120                 125

Ser Val Ala Leu Ala Pro His Val Gly Met Gly Leu Asp Thr Arg Thr
    130                 135                 140

Gln Thr Trp Met Ser Ala Glu Gly Ala Trp Arg Gln Val Glu Lys Val
145                 150                 155                 160

Glu Thr Trp Ala Leu Arg His Pro Gly Phe Thr Ile Leu Ala Leu Phe
                165                 170                 175

Leu Ala His Tyr Ile Gly Thr Ser Leu Thr Gln Lys Val Val Ile Phe
            180                 185                 190

Ile Leu Leu Met Leu Val Thr Pro Ser Met Thr Met Arg Cys Val Gly
        195                 200                 205

Val Gly Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Leu Ser Gly Ala Thr Trp Val
    210                 215                 220

Asp Val Val Leu Glu His Gly Gly Cys Val Thr Thr Met Ala Lys Asn
225                 230                 235                 240

Lys Pro Thr Leu Asp Ile Glu Leu Gln Lys Thr Glu Ala Thr Gln Leu
                245                 250                 255

Ala Thr Leu Arg Lys Leu Cys Ile Glu Gly Lys Ile Thr Asn Ile Thr
            260                 265                 270

Thr Asp Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala Val Leu Pro Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Asp Gln Asn Tyr Val Cys Lys His Thr Tyr Val Asp Arg Gly Trp
    290                 295                 300

Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser Leu Val Thr Cys Ala
305                 310                 315                 320

Lys Phe Gln Cys Leu Glu Pro Ile Glu Gly Lys Val Val Gln Tyr Glu
                325                 330                 335

Asn Leu Lys Tyr Thr Val Ile Ile Thr Val His Thr Gly Asp Gln His
            340                 345                 350

Gln Val Gly Asn Glu Thr Gln Gly Val Thr Ala Glu Ile Thr Pro Gln
        355                 360                 365

Ala Ser Thr Val Glu Ala Ile Leu Pro Glu Tyr Gly Thr Leu Gly Leu
    370                 375                 380

Glu Cys Ser Pro Arg Thr Gly Leu Asp Phe Asn Glu Met Ile Leu Leu
385                 390                 395                 400

Thr Met Lys Asn Lys Ala Trp Met Val His Arg Gln Trp Phe Phe Asp
                405                 410                 415

Leu Pro Leu Pro Trp Thr Ser Gly Ala Thr Thr Glu Thr Pro Thr Trp
            420                 425                 430

Asn Arg Lys Glu Leu Leu Val Thr Phe Lys Asn Ala His Ala Lys Lys
        435                 440                 445

Gln Glu Val Val Val Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Met His Thr Ala
    450                 455                 460

Leu Thr Gly Ala Thr Glu Ile Gln Asn Ser Gly Gly Thr Ser Ile Phe
465                 470                 475                 480

Ala Gly His Leu Lys Cys Arg Leu Lys Met Asp Lys Leu Glu Leu Lys
                485                 490                 495

Gly Met Ser Tyr Ala Met Cys Thr Asn Thr Phe Val Leu Lys Lys Glu
            500                 505                 510

Val Ser Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Leu Ile Lys Val Glu Tyr Lys
        515                 520                 525

Gly Glu Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Thr Glu Asp Gly Gln
    530                 535                 540

Gly Lys Ala His Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Val Val Thr
545                 550                 555                 560

Lys Lys Glu Glu Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu
                565                 570                 575

Ser Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp
            580                 585                 590
```

SEQ ID No: 8

<210> SEQ ID NO 8
<211> LENGTH: 698
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:

<223> OTHER INFORMATION: Den4-prME Protein sequence

<400> SEQUENCE: 8

```
Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
1               5                  10                  15

His Ser Asn Gly Arg Lys Arg Ser Thr Ile Thr Leu Leu Cys Leu Ile
            20                  25                  30

Pro Thr Val Met Ala Phe His Leu Ser Thr Arg Asp Gly Glu Pro Leu
        35                  40                  45

Met Ile Val Ala Lys His Glu Arg Gly Arg Pro Leu Leu Phe Lys Thr
    50                  55                  60

Thr Glu Gly Ile Asn Lys Cys Thr Leu Ile Ala Met Asp Leu Gly Glu
65                  70                  75                  80

Met Cys Glu Asp Thr Val Thr Tyr Lys Cys Pro Leu Leu Val Asn Thr
                85                  90                  95

Glu Pro Glu Asp Ile Asp Cys Trp Cys Asn Leu Thr Ser Thr Trp Val
            100                 105                 110

Met Tyr Gly Thr Cys Thr Gln Ser Gly Glu Arg Arg Arg Glu Lys Arg
        115                 120                 125

Ser Val Ala Leu Thr Pro His Ser Gly Met Gly Leu Glu Thr Arg Ala
    130                 135                 140

Glu Thr Trp Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys His Ala Gln Arg Val
145                 150                 155                 160

Glu Ser Trp Ile Leu Arg Asn Pro Gly Phe Ala Leu Leu Ala Gly Phe
                165                 170                 175

Met Ala Tyr Met Ile Gly Gln Thr Gly Ile Gln Arg Thr Val Phe Phe
            180                 185                 190

Val Leu Met Met Leu Val Ala Pro Ser Tyr Gly Met Arg Cys Val Gly
        195                 200                 205

Val Gly Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Val Ser Gly Gly Ala Trp Val
    210                 215                 220

Asp Leu Val Leu Glu His Gly Gly Cys Val Thr Thr Met Ala Gln Gly
225                 230                 235                 240

Lys Pro Thr Leu Asp Phe Glu Leu Thr Lys Thr Thr Ala Lys Glu Val
                245                 250                 255

Ala Leu Leu Arg Thr Tyr Cys Ile Glu Ala Ser Ile Ser Asn Ile Thr
            260                 265                 270

Thr Ala Thr Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Pro Tyr Leu Lys Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Asp Gln Gln Tyr Ile Cys Arg Arg Asp Val Val Asp Arg Gly Trp
    290                 295                 300

Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Gly Val Val Thr Cys Ala
305                 310                 315                 320

Lys Phe Ser Cys Ser Gly Lys Ile Thr Gly Asn Leu Val Gln Ile Glu
                325                 330                 335

Asn Leu Glu Tyr Thr Val Val Val Thr Val His Asn Gly Asp Thr His
            340                 345                 350

Ala Val Gly Asn Asp Thr Ser Asn His Gly Val Thr Ala Thr Ile Thr
        355                 360                 365

Pro Arg Ser Pro Ser Val Glu Val Lys Leu Pro Asp Tyr Gly Glu Leu
    370                 375                 380

Thr Leu Asp Cys Glu Pro Arg Ser Gly Ile Asp Phe Asn Glu Met Ile
385                 390                 395                 400

Leu Met Lys Met Lys Lys Lys Thr Trp Leu Val His Lys Gln Trp Phe
                405                 410                 415

Leu Asp Leu Pro Leu Pro Trp Thr Ala Gly Ala Asp Thr Ser Glu Val
            420                 425                 430

His Trp Asn Tyr Lys Glu Arg Met Val Thr Phe Lys Val Pro His Ala
        435                 440                 445

Lys Arg Gln Asp Val Thr Val Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Met His
    450                 455                 460

Ser Ala Leu Ala Gly Ala Thr Glu Val Asp Ser Gly Asp Gly Asn His
465                 470                 475                 480

Met Phe Ala Gly His Leu Lys Cys Lys Val Arg Met Glu Lys Leu Arg
                485                 490                 495

Ile Lys Gly Met Ser Tyr Thr Met Cys Ser Gly Lys Phe Ser Ile Asp
            500                 505                 510

Lys Glu Met Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Thr Val Val Lys Val Lys
        515                 520                 525

Tyr Glu Gly Ala Gly Ala Pro Cys Lys Val Pro Ile Glu Ile Arg Asp
    530                 535                 540

Val Asn Lys Glu Lys Val Val Gly Arg Ile Ile Ser Ser Thr Pro Leu
545                 550                 555                 560

Ala Glu Asn Thr Asn Ser Val Thr Asn Ile Glu Leu Glu Pro Pro Phe
                565                 570                 575
```

```
Tyr Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys Met Phe Glu Ala Thr Ala Arg
        595                 600                 605

Gly Ala Arg Arg Met Ala Ile Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly
    610                 615                 620

Ser Val Gly Gly Val Leu Asn Ser Leu Gly Lys Met Val His Gln Ile
625                 630                 635                 640

Phe Gly Ser Ala Tyr Thr Ala Leu Phe Ser Gly Val Ser Trp Ile Met
                645                 650                 655

Lys Ile Gly Ile Gly Val Leu Leu Thr Trp Ile Gly Leu Asn Ser Lys
            660                 665                 670

Asn Thr Ser Met Ser Phe Ser Cys Ile Ala Ile Gly Ile Ile Thr Leu
        675                 680                 685

Tyr Leu Gly Ala Val Val Gln Ala
    690                 695
```

```
Gly Asp Ser Tyr Ile Val Ile Gly Val Gly Asn Ser Ala Leu Thr Leu
            580                 585                 590

His Trp Phe Arg Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys Met Phe Glu Ser Thr
        595                 600                 605

Tyr Arg Gly Ala Lys Arg Met Ala Ile Leu Gly Glu Thr Ala Trp Asp
    610                 615                 620

Phe Gly Ser Val Gly Gly Leu Phe Thr Ser Leu Gly Lys Ala Val His
625                 630                 635                 640

Gln Val Phe Gly Ser Val Tyr Thr Thr Met Phe Gly Gly Val Ser Trp
                645                 650                 655

Met Ile Arg Ile Leu Ile Gly Phe Leu Val Leu Trp Ile Gly Thr Asn
            660                 665                 670

Ser Arg Asn Thr Ser Met Ala Met Thr Cys Ile Ala Val Gly Gly Ile
        675                 680                 685

Thr Leu Phe Leu Gly Phe Thr Val Gln Ala
    690                 695
```

<table>
<tr><td>3</td><td colspan="7">비-구조 단백질의 단편으로 구성된 뎅기 바이러스 키메라 폴리에피토프 및
이의 뎅기 바이러스 감염에 대한 면역원성 조성물에서의 용도</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>KR 10-2557390 B1 (2023.07.14)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">INSTITUT PASTEUR(FR), CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE(FR)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>10-2017-7001998 (2015.06.22)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">INSTITUT PASTEUR(FR), CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE(FR)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2035.06.22</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">13</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>등록</td><td>심사중</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.2-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">본 특허는 비-구조(non-structural) 단백의 단편으로 구성된 뎅기 바이러스 키메라 폴리에피토프(dengue virus chimeric polyepitope) 및 이의 뎅기 바이러스 감염에 대한 면역원성 조성물(immunogenic composition)에서의 용도에 관한 것이다. 본 특허는 상기 키메라 폴리에피토프를 발현하는 벡터, 특히 재조합 홍역 바이러스 입자로 구성되는 벡터를 제조하기 위한 수단, 특히 폴리뉴클레오티드, 벡터, 세포 및 방법을 제공한다. 또한, 본 특허는 뎅기 바이러스 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 특히 조성물 형태 또는 백신 형태의 재조합 MV 입자의 용도에 관한 것이다.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. 융합 폴리펩티드 내에 조립된 하기의 (a), (b) 및 (c)의 단편:
(a) 제1 영역이 서열번호 6에서 정의된 아미노산 서열을 갖고, 제2 영역이 서열번호 9에서 정의된 아미노산 서열을 갖는, 두 개의 영역들을 포함하거나 그 영역들로 구성되는, 뎅기 바이러스(DENV) 혈청형 1(DENV1)의 비-구조(non-structural:NS) NS3 단백질의 두 개의 단편;
(b) 서열번호 12에서 정의된 아미노산 서열을 갖는 DENV1의 NS4b 단백질의 단편;
(c) 서열번호 15에서 정의된 아미노산 서열을 갖는 DENV1의 NS5 단백질의 단편,
을 포함하거나 그 단편들로 구성되는, 600개 미만의 아미노산 잔기를 갖고, 상기 (a), (b) 및 (c)의 단편이 직접 또는 간접적으로 순서대로 융합되어 있는 키메라 폴리에피토프,
또는 전체 길이에 걸쳐서, 융합된 단편들 (a), (b) 및 (c)로 구성되는 융합 단백질로부터 아미노산 잔기들의 돌연변이를 통해 유도되고 상기 융합 단백질의 서열과 90% 초과의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 키메라 폴리에피토프로 구성되는, 이의 폴리에피토프 변이체.
2. 제1항에 있어서, 서열번호 3, 서열번호 146, 서열번호 147 및 서열번호 148로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 키메라 폴리에피토프.
14. (a) DENV1의 ectoM에 융합된, 4종의 DENV 혈청형들의 EDIII 폴리펩티드의 융합체로 구성되는 DENV 항원, 및 (b) 제1항에 따른 키메라 폴리에피토프를 포함하는, 면역원성 조성물.
15. 제14항에 있어서, 상기 DENV 항원이 서열번호 145의 서열을 갖는, 면역원성 조성물.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="7">〈발명의 개요〉
• 뎅기 바이러스(DENV)는 아미노산 수준이 67 내지 75% 동일한 4개의 주요한 DENV 혈청형이 존재하며, 바이러스 RNA 게놈은 단일 폴리프로테인으로 번역되고 그 폴리프로테인은 바이러스 및 숙주의 프로테아제에 의해 3개의 구조 단백질(캡시드(C), 전막(prM), 외피막(E)) 및 7개의 비-구조(NS) 단백질로 분해됨
• 종래 개발되어온 DENV 백신은 4개의 주요한 DENV 혈청형(DENV1 내지 4) 중 일부에 대해서만 효과를 나타내는 등 한계가 있었음. 이에 DENV 감염시 질병에 대한 CD8+ T세포의 효과에 대한 연구가 진행되어 왔고, 본 발명자들은 캄보디아 일대의 징후가 없는 공여자들의 유전자(과발현된 CD8+ T 세포 활성화)와 중증 뎅기 환자의 염증성 반응 등의 관찰을 통해 항-DENV 면역에서 CD8+ T 세포에 대한 HLA-연결</td></tr>
</table>

보호 역할에 대해 확인함

- 이에 본 특허에서는 비-구조(NS) 단백질의 단편으로 구성되는 키메라 폴리에피토프를 포함하며, DENV에 대한 CD8+ T 세포 면역을 유도할 수 있는 항원을 디자인하였음
- 본 특허의 항원은 CD8 에피토프가 풍부한, 전체 539개 아미노산의 4개 영역을 선택하고(NS3 내의 2개 영역, NS4b 내의 하나의 영역, NS5내의 하나의 영역), 이들 단편이 융합 폴리펩티드 내에 조립되거나, 또는 각 단편이 직간접적으로 융합되어 있는 키메라 폴리에피토프를 포함하거나, 이에 대한 폴리에피토프 변이체를 포함함

〈발명의 구성〉

- 이본 특허의 청구항 1항은 융합 폴리펩티드 내에 아래의 (a), (b), (c)의 단편을 포함하거나, 이로 이루어진 600개 미만의 아미노산 잔기를 갖는 키메라 폴리에피토프를 청구하며, 이때 본 특허 (a), (b), (c) 단편은 직접 또는 간접적으로 순서대로 융합됨
  (a) 제1 영역이 서열번호 6에서 정의된 아미노산 서열을 갖고, 제2 영역이 서열번호 9에서 정의된 아미노산 서열을 갖는, 두 개의 영역들을 포함하거나 그 영역들로 구성되는, 뎅기 바이러스(DENV) 혈청형 1(DENV1)의 비-구조(non-structural:NS) NS3 단백질의 두 개의 단편;
  (b) 서열번호 12에서 정의된 아미노산 서열을 갖는 DENV1의 NS4b 단백질의 단편;
  (c) 서열번호 15에서 정의된 아미노산 서열을 갖는 DENV1의 NS5 단백질의 단편
- 또, 청구항 1은 상기 키메라 폴리에피토프에 대한 변이체도 청구하는데, 이때의 키메라 폴리에피토프는 전체 길이가 (a), (b), (c)로 구성되는 융합 단백질의 서열과 90%가 넘는 동일성을 갖는 아미노산 서열을 가짐
- 청구항 2는 청구항 1에 기재된 키메라 폴리에피토프의 서열이 서열번호 3, 서열번호 146, 서열번호 147 및 서열번호 148로 이루어진 군에서 선택된다고 기재하고 있음
- 청구항 14는 (2)청구항 1의 키메라 폴리에피토프와 함께 (1)DENV1의 ectoM에 융합된, 4종의 DENV 혈청형들의 EDIII 폴리펩티드의 융합체로 구성되는 DENV 항원를 포함하는 면역원성 조성물에 대해서 기재하고 있고, 청구항 15는 청구항 14의 DENV 항원이 서열번호 145의 서열을 갖는 것임을 기재하고 있음

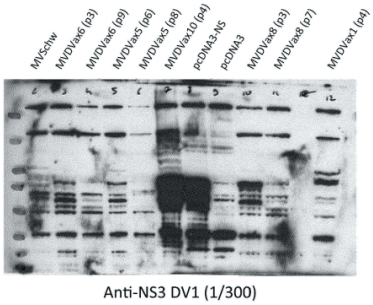
  본 특허의 명세서에 따르면, 각각의 단편 (a), (b) 및 (c)는 면역반응, 특히 모든 DENV 혈청형에 대한 면역 T-세포 반응의 유도를 위해 복수의 에피토프를 포함하며, 상기의 폴리에피토프는 상기 단편이 직접적 또는 간접적으로 순서대로 융합하여 생성됨(특정 실시예에서 본 특허의 키메라 폴리에피토프는 DENV1, DENV2, DENV3 및 DENV4에 대한 인간 백혈구 항원(HLA)-제한 CD4+ T 세포 반응을 유도)

〈주요 실시예 내용〉

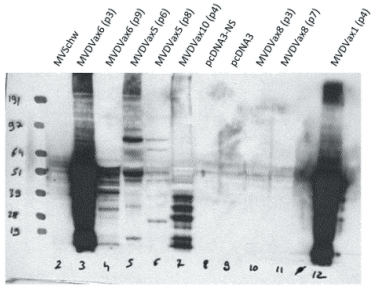
- 본 특허 청구항 1 및 14에 따른, (2) 키메라 폴리에피토프를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 및 선택적으로 (2) 4가 EDIII/ectoM 폴리펩티드를 발현하는, 재조합 홍역 바이러스(MV) 벡터를 포함하여 마우스를 면역화하는 실시예를 통해 항-DENV 세포성 면역을 촉진할 수 있다는 점을 확인하였음

[도 8]

- 본 특허 재조합 MV 벡터의 EDIII 사합체 항원 및 NS 폴리펩티드 항원 발현



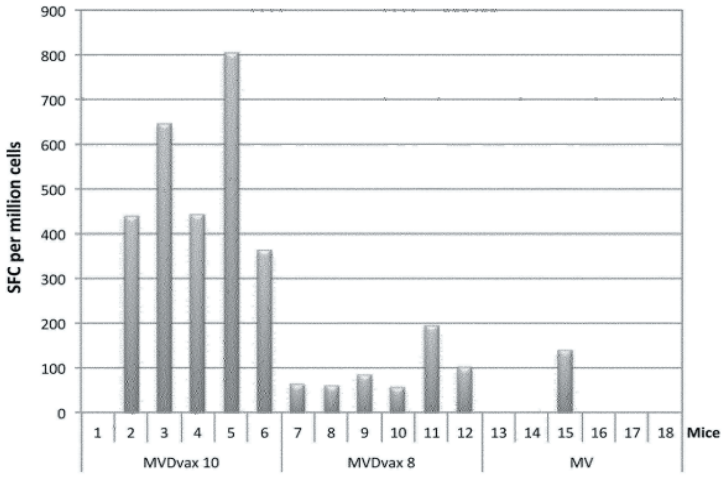
Anti-NS3 DV1 (1/300)



Anti-EDIII DV1 (4E11, 1/1000)

[도 12]

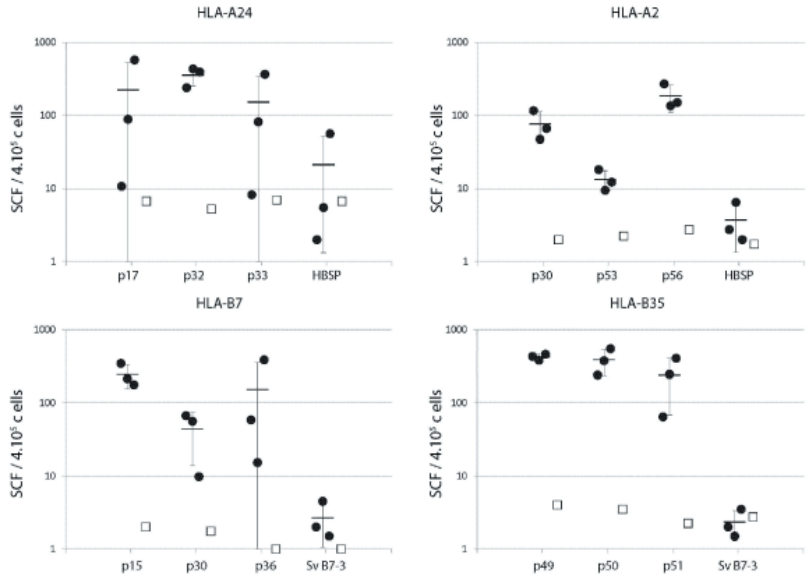
- MV-DENV을 이용하여 면역시킨 대부분의 마우스(5/6)는 DENV에 대하여 유의한 CMI(Cell-mediated immune response, 세포성 면역 반응) 반응을 나타냄
- MV-DENV 면역은 1주 이내에 항-DENV 세포성 면역을 촉진할 수 있는 것으로 확인



- 또한 본 특허 각각 서열번호 3, 서열번호 146, 147 및 148의 폴리에피토프 DENV1-NS, DENV2-NS, DENV3-NS 및 DENV4-NS 중 DENV1-NS를 이용한 생체 내 면역 보호 효과를 확인하였음
- 특히 보호 면역 반응에서 CD8 T 세포의 역할을 조사하기 위하여 HLA(Human leukocyte antigen) 클래스 I 형질전환 마우스에서 DENV-특이적 세포독성 T 세포의 유도를 확인함

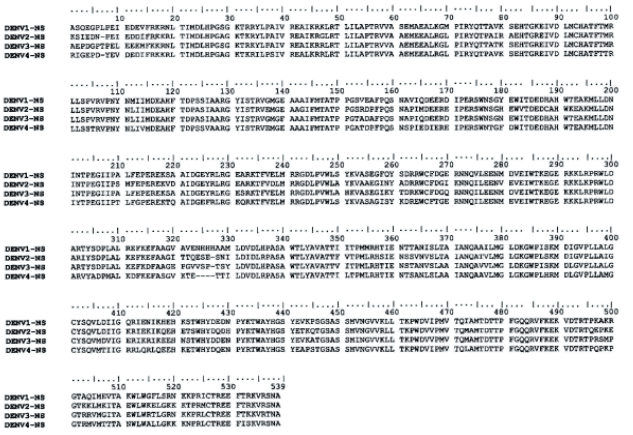
[도 16] DENV-특이적 세포독성 T 세포 반응

- 형질전환 마우스의 4개 그룹(HLA-A*02-01, HLA-A*24:02, HLA-B*07:02 and HLA-B*35:01 monochain transgenic/ H-2 Class I null mice)을 DNA 면역을 통해 백신접종, 대조 플라스미드 면역 동물에 비해 DENV1-NS 폴리에피토프 컨스트럭트를 이용하여 면역시킨 마우스에서 유의한 INF-γ및 GrB 반응이 확인됨



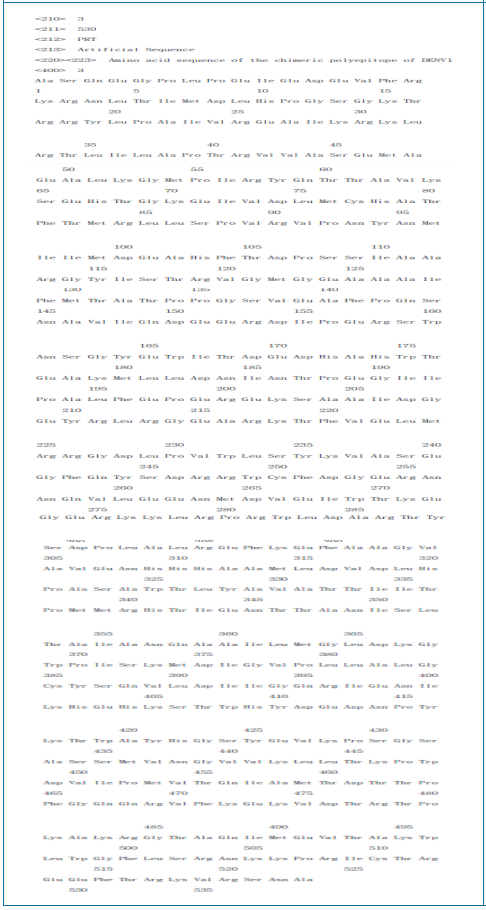
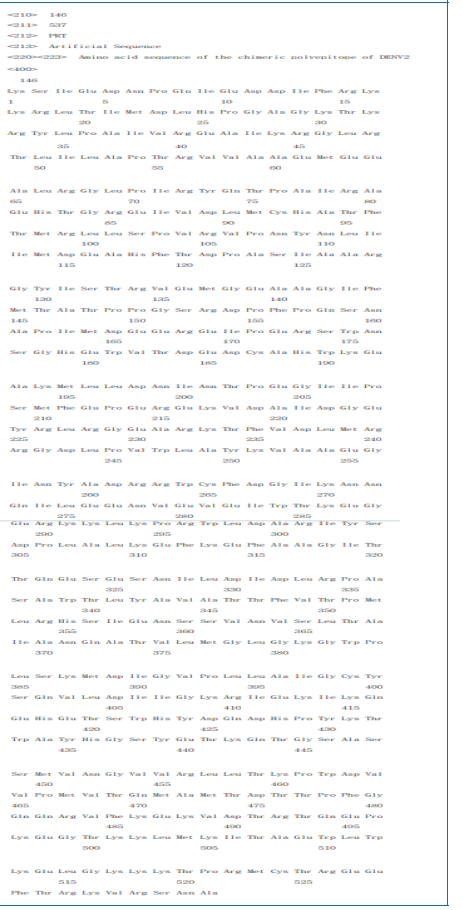
관련 도면

- 본 발명 키메라 폴리에피토프인 각각 서열번호 146, 147 및 148의 DENV2-NS, DENV3-NS 및 DENV4-NS 폴리에피토프 서열 내의 보존된 아미노산 잔기들을 나타내는 정렬도



항원 정보

- 본 특허의 청구항 1은 키메라 폴리에피토프의 구조를 기재하고 있고, 청구항 1는 이 키메라 폴리에피토프의 아미노산이 서열번호 3, 서열번호 146, 서열번호 147 및 서열번호 148로 이루어진 군에서 선택될 수 있다고 기재하고 있음

서열번호 3	서열번호 146
	

서열번호 147

<210> 147
<211> 538
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of the chimeric polyepitope of DENV3
<400> 147

```
Ala Glu Pro Asp Gly Pro Thr Pro Glu Leu Glu Glu Glu Met Phe Lys
1               5                  10                  15
Lys Arg Asn Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ser Gly Lys Thr

            20                  25                  30
Arg Lys Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu Ala Ile Lys Arg Arg Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala Glu Met Glu
    50                  55                  60
Glu Ala Leu Lys Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Thr Ala Thr Lys
65                  70                  75                  80
Ser Glu His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr

                85                  90                  95
Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu
            100                 105                 110
Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro Ala Ser Ile Ala Ala
        115                 120                 125
Arg Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Gly Met Gly Glu Ala Ala Ala Ile
    130                 135                 140
Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Thr Ala Asp Ala Phe Pro Gln Ser

145                 150                 155                 160
Asn Ala Pro Ile Gln Asp Glu Glu Arg Asp Ile Pro Glu Arg Ser Trp
                165                 170                 175
Asn Ser Gly Asn Glu Trp Ile Thr Asp Glu Asp His Ala His Trp Thr
            180                 185                 190
Glu Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile Asn Thr Pro Glu Gly Ile Ile
        195                 200                 205
Pro Ala Leu Phe Glu Pro Glu Arg Glu Lys Ser Ala Ala Ile Asp Gly

    210                 215                 220
Glu Tyr Arg Leu Lys Gly Glu Ser Arg Lys Thr Phe Val Glu Leu Met
225                 230                 235                 240
Arg Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu Ala His Lys Val Ala Ser Glu
                245                 250                 255
Gly Ile Lys Tyr Thr Asp Arg Lys Trp Cys Phe Asp Gly Glu Arg Asn
            260                 265                 270
Asn Gln Ile Leu Glu Glu Asn Met Asp Val Glu Ile Trp Thr Lys Glu

        275                 280                 285
Gly Glu Lys Lys Leu Arg Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Thr Tyr
    290                 295                 300
Ser Asp Pro Leu Ala Leu Lys Glu Phe Lys Asp Phe Ala Ala Gly Glu
305                 310                 315                 320
Pro Gly Val Val Ser Pro Thr Ser Tyr Leu Asp Val Asp Leu His Pro
                325                 330                 335
Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr Thr Val Ile Thr Pro

            340                 345                 350
Met Leu Arg His Thr Ile Glu Asn Ser Thr Ala Asn Val Ser Leu Ala
        355                 360                 365
Ala Ile Ala Asn Gln Ala Val Val Leu Met Gly Leu Asp Lys Gly Trp
    370                 375                 380
Pro Ile Ser Lys Met Asp Leu Gly Val Pro Leu Leu Ala Leu Gly Cys
385                 390                 395                 400
Tyr Ser Gln Val Met Asp Val Ile Gly Glu Arg Ile Lys Arg Ile Lys

                405                 410                 415
Glu Glu His Asn Ser Thr Trp His Tyr Asp Asp Glu Asn Pro Tyr Lys
            420                 425                 430
Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr Glu Val Lys Ala Thr Gly Ser Ala
        435                 440                 445
Ser Ser Met Ile Asn Gly Val Val Lys Leu Leu Thr Lys Pro Trp Asp
    450                 455                 460
Val Val Pro Met Val Thr Gln Met Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro Phe

465                 470                 475                 480
Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg Thr Pro Arg
                485                 490                 495
Ser Met Pro Gly Thr Arg Arg Val Met Gly Ile Thr Ala Glu Trp Leu
            500                 505                 510
Trp Arg Thr Leu Gly Arg Asn Lys Lys Pro Arg Leu Cys Thr Arg Glu
        515                 520                 525
Glu Phe Thr Lys Lys Val Arg Thr Asn Ala
    530                 535
```

서열번호 148

<210> 148
<211> 534
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Amino acid sequence of the chimeric polyepitope of DENV4
<400> 148

```
Arg Ile Gly Glu Pro Asp Tyr Glu Val Asp Glu Asp Ile Phe Arg Lys
1               5                  10                  15
Lys Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ala Gly Lys Thr Lys
            20                  25                  30
Arg Ile Leu Pro Ser Ile Val Arg Glu Ala Leu Lys Arg Arg Leu Arg
        35                  40                  45

Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala Glu Met Glu Glu
    50                  55                  60
Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Pro Ala Val Lys Ser
65                  70                  75                  80
Glu His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr Phe
                85                  90                  95
Thr Thr Arg Leu Leu Ser Ser Thr Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu Ile
            100                 105                 110

Val Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro Ser Ser Val Ala Ala Arg
        115                 120                 125
Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala Ala Ala Ile Phe
    130                 135                 140
Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ala Thr Asp Pro Phe Pro Gln Ser Asn
145                 150                 155                 160
Ser Pro Ile Glu Asp Ile Glu Arg Glu Ile Pro Glu Arg Ser Trp Asn
                165                 170                 175

Thr Gly Phe Asp Trp Ile Thr Asp Glu Asp His Ala His Trp Thr Glu
            180                 185                 190
Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile Tyr Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro
        195                 200                 205
Thr Leu Phe Gly Pro Glu Arg Glu Lys Thr Gln Ala Ile Asp Gly Glu
    210                 215                 220
Phe Arg Leu Arg Gly Glu Gln Arg Lys Thr Phe Val Glu Leu Met Arg
225                 230                 235                 240

Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu Ser Tyr Lys Val Ala Ser Ala Gly
                245                 250                 255
Ile Ser Tyr Lys Asp Arg Glu Trp Cys Phe Thr Gly Glu Arg Asn Asn
            260                 265                 270
Gln Ile Leu Glu Glu Asn Met Glu Val Glu Ile Trp Thr Arg Glu Gly
        275                 280                 285
Glu Lys Lys Leu Arg Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Val Tyr Ala
    290                 295                 300

Asp Pro Met Ala Leu Lys Asp Phe Lys Glu Phe Ala Ser Gly Val Lys
305                 310                 315                 320
Thr Glu Thr Thr Ile Leu Asp Val Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp
                325                 330                 335
Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr Thr Ile Leu Thr Pro Met Leu Arg His
            340                 345                 350
Thr Ile Glu Asn Thr Ser Ala Asn Leu Ser Leu Ala Ala Ile Ala Asn
        355                 360                 365

Gln Ala Ala Val Leu Met Gly Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu His Arg
    370                 375                 380
Met Asp Leu Gly Val Pro Leu Leu Ala Met Gly Cys Tyr Ser Gln Val
385                 390                 395                 400
Met Thr Ile Ile Gly Arg Arg Leu Gln Arg Leu Gln Glu His Lys
                405                 410                 415
Glu Thr Trp His Tyr Asp Gln Glu Asn Pro Tyr Arg Thr Trp Ala Tyr
            420                 425                 430

His Gly Ser Tyr Glu Ala Pro Ser Thr Gly Ser Ala Ser Ser Met Val
        435                 440                 445
Asn Gly Val Val Lys Leu Leu Thr Lys Pro Trp Asp Val Ile Pro Met
    450                 455                 460
Val Thr Gln Leu Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro Phe Gly Gln Gln Arg
465                 470                 475                 480
Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg Thr Pro Gln Pro Lys Pro Gly
                485                 490                 495

Thr Arg Met Val Met Thr Thr Thr Ala Asn Trp Leu Trp Ala Leu Leu
            500                 505                 510
Gly Lys Lys Lys Asn Pro Arg Leu Cys Thr Arg Glu Glu Phe Ile Ser
        515                 520                 525
Lys Val Arg Ser Asn Ala
    530
```

<table>
<tr><th>4</th><th colspan="7">Flavivirus virus like particle</th></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 10098943 B2 (2018.10.16)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">VLP THERAPEUTICS, INC.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">14/850399 (2015.09.10)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">VLP Therapeutics, LLC(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2035.09.10</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">14</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>등록</td><td>심사중</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.2-b</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">Provided is a virus like particle comprising one or more flavivirus structural proteins, and a composition or vaccine comprising thereof, its use in the prevention or treatment of flavivirus infection. The flavivirus structural protein contains at least one amino acid alteration in the envelope region. Examples of flavivirus contains dengue virus.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A virus like particle comprising a flavivirus envelope protein, wherein said envelope protein comprises an amino acid substitution at position 108 of SEQ ID NO: 20, or at a position determined as corresponding to position 108 of SEQ ID NO: 20 by alignment.
4. The virus like particle according to claim 1, wherein said virus like particle is produced from a dengue virus structural protein comprising prM and envelope regions.
5. The virus like particle according to claim 4, wherein said structural protein comprises the amino acid sequence of residues 16-676 of an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 4, 8, 10, 14 and 16.
12. The virus like particle according to claim 1, wherein said envelope protein further comprises an amino acid substitution at position 203 of SEQ ID NO: 20, or at a position determined as corresponding to position 203 of SEQ ID NO: 20 by alignment.
13. The virus like particle according to claim 1, wherein said envelope protein further comprises an amino acid substitution at position 246 of SEQ ID NO: 20, or at a position determined as corresponding to position 246 of SEQ ID NO: 20 by alignment.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="7">〈발명의 개요〉
• 본 특허는 하나 이상의 플라비 바이러스 구조 단백질을 포함하는 바이러스 유사 입자에 관한 것으로, 더욱 자세하게는 prM 및 외피 단백질을 포함하는 뎅기 바이러스 구조 단백질로부터 생산되는 바이러스 유사 입자(VLP)에 관한 것임

〈발명의 구성〉
• 본 특허의 청구항 1은 플라비바이러스 외피 단백질을 포함하는 바이러스 유사 입자를 청구하고 있으며, 상기 외피 단백질은 SEQ ID NO: 20의 위치 108에, 또는 정렬에 의해 SEQ ID NO: 20의 위치 108에 상응하는 것으로 결정된 위치에 아미노산 치환을 포함함(서열번호 NO: 20은 뎅기 바이러스 1형 아미노산 서열의 외피 영역에 해당함)
• 본 특허에 따르면, 상응하는 위치란 표준 정렬 알고리즘을 사용하여 일치성을 최대화하기 위해 기재된 서열과 정렬하여 확인된 뉴클레오티드 또는 아미노산 위치라고 언급하고 있으며, 서열을 정렬함으로써 당업자는 상응하는 잔기를 확인할 수 있음
• 청구항 4는 청구항 1의 바이러스 유사 입자는 prM 및 외피 영역을 포함하는 뎅기열 바이러스 구조</td></tr>
</table>

단백질로부터 생성되는 바이러스 유사 입자라고 청구하고 있음

- 청구항 5는 청구항 4의 구조 단백질은 SEQ ID NOs: 2, 4, 8, 10, 14 및 16으로 구성된 그룹으로부터 선택된 아미노산의 서열의 잔기 16-676의 아미노산 서열을 포함하는 바이러스 유사 입자에 대해 청구하고 있음
- 본 특허에 따르면, 상기 제5항의 서열번호 2, 4, 8, 10, 14 및 16번 서열은 개시 코돈: M(1aa), 신호 서열(2-15aa), pr 서열(16-106aa), M 서열(107-181aa) 및 엔벨로프 영역(182-676aa)과 같은 영역을 포함하는 뎅기 바이러스의 구조 단백질임. 따라서, 청구항 5는 서열번호 2, 4, 8, 10, 14 또는 16의 prM 영역 및 외피 영역을 갖는, 즉 위치 16 내지 위치 676의 아미노산 서열을 포함하는 바이러스 유사 입자를 제공함
- 청구항 12에 따르면, 청구항 1의 외피 단백질은 SEQ ID NO: 20의 위치 203, 또는 정렬에 의해 SEQ ID NO: 20의 위치 203에 상응하는 것으로 결정된 위치에 아미노산 치환을 추가로 포함한다고 청구하고 있음
- 청구항 13에 따르면, 청구항 1의 외피 단백질은 SEQ ID NO: 20의 위치 246, 또는 정렬에 의해 SEQ ID NO: 20의 위치 246에 상응하는 것으로 결정된 위치에 아미노산 치환을 추가로 포함한다고 청구하고 있음

  (본 특허의 실시예에 따르면, 엔벨로프 영역은 SEQ ID NO: 2의 172-676aa에 해당하고, SEQ ID NO: 20의 위치 108은 SEQ ID NO: 2의 위치 289에, SEQ ID NO: 20의 위치 203은 SEQ ID NO: 2의 위치 384에, SEQ ID NO: 20의 위치 246은 SEQ ID NO: 2의 위치 427에 대응한다고 기재되어 있음)

  ※ 다만, 본 특허의 실시예에 따르면 SEQ ID NO: 2번 서열의 엔벨로프 영역은 172-676aa에 해당한다고 기재되어 있지만, 실시예에 대한 설명에는 서열번호 2, 4, 8, 10, 14 및 16번 서열의 엔벨로프 영역은 182-676aa에 해당한다고 기재되어 있음
- 본 특허 명세서에는 청구항에 기재된 바에 따라 뎅기 외피 단백질의 융합 펩타이드 영역을 돌연변이시키고, (F108A) 또 염기성 아미노산을 돌연변이 시켜 (K203N 또는 K246M) VLP를 안정화시킨 예가 기재되어 있으며, 관련 효과는 실시예의 내용을 통해 확인할 수 있음

  (F108A는 뎅기 바이러스 1형 외피 단백질의 108번 위치의 아미노산 Phe가 Ala로 변경됨, K203N는 뎅기 바이러스 1형 외피 단백질의 203번 위치의 아미노산 Lys가 Asn로 변경됨, K246M는 뎅기 바이러스 1형 외피 단백질의 246번 위치의 아미노산 Asn가 Met로 변경됨)

〈주요 실시예 내용〉

[표 1]

- 본 특허의 실시예에서는 prM 및 변형된 외피 단백질 K203N+F108A를 포함하는 바이러스 유사 입자를 제조하였음. 이를 DENV1 VLP로 명명하여 본 예에 사용하였으며, 그 결과 뎅기열 바이러스 1, 2, 3, 4형에 대해 우수한 중화효과를 가짐을 확인하였음

TABLE 1

serotype	D-1	D-2	D-3	D-4	JE
DENV1 VLP	>10240	1043	604	270	<80
PBS	<80	<80	<80	<80	<80

항원 정보

- 본 특허의 항원은 청구항 1에 의해 제조된 VLP으로, 이 VLP는 플라비바이러스 외피 단백질을 포함함
- 상기 외피 단백질은 SEQ ID NO: 20의 위치 108에, 또는 정렬에 의해 SEQ ID NO: 20의 위치 108에 상응하는 것으로 결정된 위치에 아미노산 치환을 포함한다고 기재되어 있음
- SEQ ID NO: 20의 서열은 뎅기 바이러스 1형 아미노산 서열의 외피 영역에 해당하며, 아래과 같음

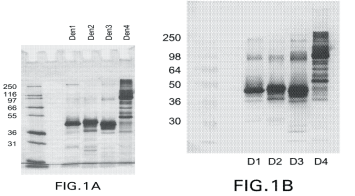
SEQ ID No: 20

<210> SEQ ID NO 20
<211> LENGTH: 495
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Dengue virus
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: MISC_FEATURE
<222> LOCATION: (1)..(495)
<223> OTHER INFORMATION: DENV1 Envelope sequence

<400> SEQUENCE: 20

```
Met Arg Cys Val Gly Ile Gly Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Leu Ser
1               5                  10                  15

Gly Ala Thr Trp Val Asp Val Val Leu Glu His Gly Ser Cys Val Thr
            20                  25                  30

Thr Met Ala Lys Asp Lys Pro Thr Leu Asp Ile Glu Leu Leu Lys Thr
        35                  40                  45

Glu Val Thr Asn Pro Ala Val Leu Arg Lys Leu Cys Ile Glu Ala Lys
    50                  55                  60

Ile Ser Asn Thr Thr Thr Asp Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala
65                  70                  75                  80

Thr Leu Val Glu Glu Gln Asp Thr Asn Phe Val Cys Arg Arg Thr Phe
                85                  90                  95

Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser
            100                 105                 110

Leu Ile Thr Cys Ala Lys Phe Lys Cys Val Thr Lys Leu Glu Gly Lys
        115                 120                 125

Ile Val Gln Tyr Glu Asn Leu Lys Tyr Ser Val Ile Val Thr Val His
    130                 135                 140

Thr Gly Asp Gln His Gln Val Gly Asn Glu Thr Thr Glu His Gly Thr
145                 150                 155                 160

Thr Ala Thr Ile Thr Pro Gln Ala Pro Thr Ser Glu Ile Gln Leu Thr
                165                 170                 175

Asp Tyr Gly Ala Leu Thr Leu Asp Cys Ser Pro Arg Thr Gly Leu Asp
            180                 185                 190

Phe Asn Glu Met Val Leu Leu Thr Met Glu Lys Lys Ser Trp Leu Val
        195                 200                 205

His Lys Gln Trp Phe Leu Asp Leu Pro Leu Pro Trp Thr Ser Gly Ala
    210                 215                 220

Ser Thr Ser Gln Glu Thr Trp Asn Arg Gln Asp Leu Leu Val Thr Phe
225                 230                 235                 240

Lys Thr Ala His Ala Lys Lys Gln Glu Val Val Val Leu Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Glu Gly Ala Met His Thr Ala Leu Thr Gly Ala Thr Glu Ile Gln Thr
            260                 265                 270

Ser Gly Thr Thr Thr Ile Phe Ala Gly His Leu Lys Cys Arg Leu Lys
        275                 280                 285

Met Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly
    290                 295                 300

Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val
305                 310                 315                 320

Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro
                325                 330                 335

Phe Ser Ser Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile
            340                 345                 350

Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu
        355                 360                 365

Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Val Val Gly Ala Gly Glu
    370                 375                 380

Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys
385                 390                 395                 400

Met Phe Glu Ala Thr Ala Arg Gly Ala Arg Arg Met Ala Ile Leu Gly
                405                 410                 415

Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ile Gly Gly Val Phe Thr Ser Val
            420                 425                 430

Gly Lys Leu Ile His Gln Ile Phe Gly Thr Ala Tyr Gly Val Leu Phe
        435                 440                 445

Ser Gly Val Ser Trp Thr Met Lys Ile Gly Ile Gly Ile Leu Leu Thr

    450                 455                 460

Trp Leu Gly Leu Asn Ser Arg Ser Thr Ser Leu Ser Met Thr C
465                 470                 475

Ala Val Gly Met Val Thr Leu Tyr Leu Gly Val Met Val Gln A
                485                 490                  4
```

<table>
<tr><td>5</td><td colspan="7">Recombinant subunit dengue virus vaccine</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 10137187 B2 (2018.11.27)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">Merck Sharp & Dohme Corp.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>14/861425 (2015.09.22)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">Merck Sharp & Dohme Corp.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2031.10.27</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">12</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>취하</td><td>등록</td><td>취하</td><td>소멸</td><td>소멸</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.2-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">The present invention provides dengue virus vaccines and immunogenic compositions for administration to human subjects. The vaccine compositions of the present invention comprise recombinantly produced monomeric and/or dimeric forms of truncated dengue virus envelope glycoprotein that, when formulated together with an adjuvant and a pharmaceutically acceptable carrier, induce balanced tetravalent immune responses. In preferred embodiments of the compositions described herein, the DEN4 protein component is a dimeric form of DEN4. The compositions are designed to be acceptable for use in the general population, including immunosuppressed, immunocompromised, and immunosenescent individuals. Also provided herein are methods of inducing a protective immune response in a human patient population by administering the compositions described herein to the patients.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A method for raising an immune response in a human patient, the method comprising administering a therapeutically effect amount of an immunogenic composition to the patient, wherein the immunogenic composition comprises an effective amount of purified dengue virus envelope ("sE"s) protein monomers of serotype DEN-1, DEN-2, DEN-3, and DEN-4, a pharmaceutically acceptable excipient, and an effective amount of adjuvant;
wherein the E proteins each constitute approximately 80% of the length of wild type E starting from amino acid residue 1 at its N-terminus, such that said E protein is secretable into growth medium when expressed recombinantly in a host cell;
wherein the amount of DEN4 E protein is about 1.5 to about 3 times the individual amounts of DEN1, DEN2, and DEN3 E proteins, and wherein the composition induces the production of neutralizing antibodies in human subjects.
2. A method of producing neutralizing antibodies in a human subject against all four dengue serotypes comprising administering to the subject an effective amount of an immunogenic composition, wherein the immunogenic composition comprises an effective amount of purified dengue virus envelope (“E”) protein monomers of serotype DEN-1, DEN-2, DEN-3, and DEN-4, a pharmaceutically acceptable excipient, and an effective amount of adjuvant;
wherein the E proteins each constitute approximately 80% of the length of wild type E starting from amino acid residue 1 at its N-terminus, such that said E protein is secretable into growth medium when expressed recombinantly in a host cell;
wherein the amount of DEN4 E protein is about 1.5 to about 3 times the individual</td></tr>
</table>

	amounts of DEN1, DEN2, and DEN3 E proteins, and wherein the composition induces the production of neutralizing antibodies the human subject against all four dengue serotypes.
특허 내용	〈발명의 개요〉 • 본 특허는 뎅기 바이러스 감염에 대한 면역학적 반응을 유도하는 조성물에 관함 • 플라비비리대 패밀리는 황열(YF), 일본뇌염, 뎅기바이러스의 4가지 혈청형 등을 포함하며, 플라비 바이러스의 외피는 숙주 세포막에서 유래하며 바이러스로 코딩된 막 고정 막(M) 및 외피(E) 당단백질을 함유하는데, 이때 E 당단백질은 숙주 면역계의 주요 표적으로 보호 면역과 관련된 바이러스 중화 항체의 생성을 유도함 • 본 특허에서는 뎅기 바이러스 외피 단백질로부터 유래된 재조합 서브유닛 단백질과 보조제를 포함한 백신 조성물을 생성하며, 본 특허의 백신은 뎅기 바이러스의 4가지 혈청형 (DEN1, DEN2, DEN3 및 DEN4)에 대해 4가 면역 반응을 유도하도록 설계되었음 〈발명의 구성〉 • 본 특허의 청구항 1은 면역원성 조성물을 환자에게 투여하여 면역 반응을 증가시키는 방법을 청구하고 있음. 상기에서 면역원성 조성물은 혈청형 DEN-1, DEN-2, DEN-3 및 DEN-4의 정제된 뎅기 바이러스 외피("E") 단백질 단량체의 유효량, 약학적으로 허용되는 부형제, 및 유효량의 아주반트를 포함하며, 특히 바이러스 외피(E) 단백질은 각각 N-말단의 아미노산 잔기 1에서 시작하여 야생형 E 길이의 약 80%를 구성하고, 숙주 세포에서 재조합적으로 발현될 때 성장 배지로 분비될 수 있으며, DEN4 E 단백질의 양은 DEN1, DEN2 및 DEN3 E 단백질의 개별 양의 약 1.5 내지 약 3배임 • 청구항 2는 청구항 1과 동일하게 혈청형 DEN-1, DEN-2, DEN-3 및 DEN-4의 정제된 뎅기 바이러스 외피("E") 단백질 단량체의 유효량, 약학적으로 허용되는 부형제, 및 유효량의 아주반트를 포함하는 면역원성 조성물에 관하며, 청구항 1과 비교하여 4가지 뎅기열 혈청형 모두에 대해 인간 피험자에서 중화 항체를 생성할 수 있음을 기재하고 있음 • 본 특허의 재조합 외피 서브유닛 단백질("dengue 80E" or "DEN-80E" or "DEN1-80E" or "DEN2-80E" or "DEN3-80E" or "DEN4-80E" or "DEN4-80EZip")은 초파리 슈나이더 2 (S2) 세포를 사용하는 세포 배양 발현 시스템에 의해 생산되며, 외피 단백질의 N-말단 아미노산으로부터 시작하여 395번째 내지 401번째 아미노산 범위의 아미노산에서 끝나는 길이 약 80%를 바람직한 실시예로 기재하고 있음 〈주요 실시예 내용〉 • 본 특허 실시예에서는 본 특허의 재조합 외피 서브유닛 단백질 즉, 뎅기 80E 단백질의 발현을 초파리 S2 시스템에서 확인하였음 • 또, 이를 포함한 4가 DEN-80E 백신을 임상 연구에 사용, 인간 환자에서 DEN1에 대한 면역 반응을 유도함을 확인하였음 [도 1] • 청초파리 S2 시스템에서 발현 및 정제된 뎅기 80E 단백질의 SDS-PAGE(1A) 및 웨스턴 블롯(1B) 프로파일  FIG.1A FIG.1B [표 1 및 2] HBV-001D1 뎅기 타입 1 재조합 서브유닛 백신의 임상 검사

• 건강한 성인 지원자를 대상으로 동일한 양의 Alhydrogel'85' 보조제와 동일한 양의 백신의 활성 성분(DEN1-80E)을 평가함

TABLE 1

Design of the Clinical Study HBV-001-C-101

Treatment	Cohort
Low Dose DEN1-80E (10 μg) + Alhydrogel (1.25 mg of elemental Al)	Cohort 1 (N = 6 active, 2 placebo)
High Dose DEN1-80E (50 μg) + Alhydrogel (1.25 mg of elemental Al)	Cohort 2 (N = 6 active, 2 placebo)

- 저용량 코호트에서 6명의 피험자의 경우, 모든 실험 대상은 0, 2, 4주차에서 중화 항체 역가에 대해 음성이었으며, 피험자 6명 중 4명은 세 번째 백신 접종 후 2주 후인 10주차까지 중화항체가 발생했고, 34주차까지 검출 가능한 항체를 나타낸 피험자는 없었음
- 고용량 코흐트 6명의 피험자의 경우 1명의 대상체가 6주차(두 번째 백신 투여 후 2주)에 중화 항체 역가에 대해 양성을 나타냈으며, 2명의 피험자는 8주차(세 번째 백신 접종일)에, 6명 중 5명이 10주차까지 중화 항체를 나타냈음. 2명의 피험자는 34주차에도 계속해서 검출 가능한 항체 역가를 나타냈음

TABLE 2

Summary of Neutralizing Antibody Titers by Subject

	Subject ID	Visit 1 Week 0 (Dose 1)	Visit 2 Week 2	Visit 3 Week 4 (Dose 2)	Visit 4 Week 6	Visit 5 Week 8 (Dose 3)	Visit 6 Week 10	Visit 7 Week 34
Low Dose	007	<10	<10	<10	62	19	44	<10
	013	<10	<10	<10	<10	<10	30	<10
	014*	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	019	<10	<10	<10	<10	<10	91	<10
	020	<10	<10	<10	<10	<10	32	<10
	022	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
High Dose	025	<10	<10	<10	182	113	502	18
	027	<10	<10	<10	<10	<10	58	<10
	028	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	031	<10	<10	<10	<10	<10	37	<10
	033	<10	<10	<10	<10	12	62	27
	041	<10	<10	<10	<10	<10	14	<10
Placebo	011	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	018	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	036	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	037	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

Antibody levels were determined by PRNT assay with a minimum detectable titer of 10. Subjects with non-detectable antibody titers are designated with "<10".
*Subject 014 received only one dose of vaccine but completed all study visits and safety assessments

- 상기 결과는 상기 HBV-001 D1 백신이 안전하고 인간 환자에서 DEN1에 대한 면역 반응을 유도할 수 있음을 증명하는 것임

항원 정보

• 본 특허에서 DEN1, DEN2, DEN3 및 DEN4의 각 외피 단백질의 일부가 항원으로 작용함
• 한편, 본 특허에서 사용된 뎅기바이러스 서열은 서열번호 1-5로 표시됨
(1) 서열번호 1; DEN1 prM-80E;
(2) 서열번호 2; DEN2 prM-80E;
(3) 서열번호 3; DEN3 prM-80E;
(4) 서열번호 4; DEN4 prM-80E;
(5) 서열번호 5; DEN4 prM-80EZip.
• 본 특허 실시예 임상 연구에서는 DEN1-80E, DEN2-80E, DEN3-80E, 및 DEN4-80EZip 4개의 단백질 용액을 DE1-80E에 대하여 1:1:1:2의 비율로 혼합하여 사용하였음

<210> SEQ ID NO 1
<211> LENGTH: 1683
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Dengue virus type 1

<400> SEQUENCE: 1

ttccatctga ccacacgagg gggagagccg cacatgatag ttagcaagca ggaaagagga 60

aagtcacttt tgtttaagac ctcagcaggt gtcaacatgt gcacccttat agcgatggat 120

ttgggagagt tatgtgagga cacaatgact tacaaatgcc ctcgaattac tgaggcggaa 180

ccagatgacg ttgattgttg gtgcaatgct acagacacat gggtgaccta tggaacatgt 240

tcccaaactg gcgagcaccg acgggacaaa cgttccgtcg cactggcccc acacgtggga 300

cttggtttgg aaacaagaac cgaaacgtgg atgtcctctg aaggcgcttg gaaacagata 360

caaagagtgg agacttgggc cctgagacac ccaggattca cggtgatagc ccttttttcta 420

gcacatgcca taggaacatc catcacccaa aaagggatta ttttcatttt gttaatgcta 480

gtaacaccat ccatggccat gcgatgcgtg ggaatagcca gcagggactt cgtggaagga 540

ctgtcaggag caacttgggt agatgtggta ctggaacatg gaagttgcgt caccaccatg 600

gcaaaagaca aaccaacatt ggacattgaa ctcttgaaga cggaagtcac aaaccctgcc 660

gtcctgcgca aactgtgcat tgaagctaaa atatcaaaca ccaccaccga ttcaagatgt 720

ccaacacaag gagaagccac actggtggaa gaacagacg cgaactttgt gtgtcgacga 780

acgtttgtgg acagaggctg gggcaatggc tgtgggctct tcggaaaagg tagcctaata 840

acgtgtgcta agttcaagtg tgtgacaaaa ctggaaggaa agatagttca atacgaaaac 900

ttgaaatatt cagtaatagt caccgtccac actggagacc agcaccaggt gggaaatgaa 960

agcacagaac atgggacaac tgcaactata acacctcaag ctcctacgtc ggaaatacag 1020

ctgaccgact acggagctct tacattggat tgctcaccta gaacaggact ggactttaat 1080

gaaatggtgt tgttgacaat gaaagaaaaa tcatggctag tccacaaaca atggtttcta 1140

gacctaccac tgccttggac ctcgggagct tcaacatcac aagagacttg gaacagacaa 1200

gatttgctgg taacatttaa gacagcccat gcaaagaagc aggaagtagt cgtactagga 1260

tcacaagaag gagcaatgca cactgcgttg accggagcga cagaaatcca aacgtctgga 1320

acgacaacaa tttttgcagg acacctgaaa tgtagactaa aaatggacaa actgactcta 1380

aaagggatgt catatgttat gtgcacaggc tcattcaagc tagagaaaga agtggctgag 1440

acccagcatg gaaccgttct agtgcagatt aaatacgaag gaacagatgc accatgcaag 1500

atccctttt cgacccaaga tgaaagagga gtaacccaga acgggagatt aataacagcc 1560

aaccctatag ttactgacaa agaaaaacca gtcaacattg aggcagaacc gcctttggt 1620

gagagttaca tcgtgatagg agcaggtgaa aaagctttga aactaagctg gttcaagaag 1680

gga 1683

<210> SEQ ID NO 2
<211> LENGTH: 1683
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Dengue virus type 2

<400> SEQUENCE: 2

tttcatctga ccacacgcaa cggagaacca cacatgatcg tcagtagaca agaaaaaggg 60

aaaagccttc tgtttaagac aaaggacggc acgaacatgt gtaccctcat ggccatggac 120

cttggtgagt tgtgtgaaga cacaatcacg tataaatgtc cctttctcaa gcagaacgaa 180

ccagaagaca tagattgttg gtgcaactcc acgtccacat gggtaactta tgggacatgt 240

accacccacag gagagcacag aagagaaaaa agatcagtgg cgcttgttcc acacgtggga 300

atgggattgg agacacgaac tgaaacatgg atgtcatcag aaggggcctg gaaacatgcc 360

cagagaattg aaacttggat tctgagacat ccaggcttta ccataatggc cgcaatcctg 420

gcatacacca taggaacgac gcatttccaa agagtcctga tattcatcct actgacagcc 480

atcgctcctt caatgacaat gcgctgcata ggaatatcaa atagggactt tgtggaagga 540

gtgtcaggag ggagttgggt tgacatagtt ttagaacatg gaagttgtgt gacgacgatg 600

gcaaaaaata aaccaacact ggactttgaa ctgatаaaaa cagaagccaa acaacccgcc 660

accttaagga agtactgtat agaggctaaa ctgaccaaca cgacaacaga ctcgcgctgc 720

ccaacacaag gggaacccac cctgaatgaa gagcaggaca aaaggtttgt ctgcaaacat 780

tccatggtag acagaggatg gggaaatgga tgtggattat ttggaaaagg aggcatcgtg 840

acctgtgcca tgttcacatg caaaaagaac atggagggaa aaattgtgca gccagaaaac 900

ctggaataca ctgtcgttat aacacctcat tcaggggaag aacatgcagt cggaaatgac 960

acaggaaaac atggtaaaga agtcaagata acaccacaga gctccatcac agaggcggaa 1020

ctgacaggct atggcactgt tacgatggag tgctctccaa gaacgggcct cgacttcaat 1080

gagatggtgt tgctgcaaat gaaagacaaa gcttggctgg tgcacagaca atggttccta 1140

gacctaccgt tgccatggct gcccggagca gacacacaag gatcaaattg gatacagaaa 1200

gagacactgg tcaccttcaa aaatccccat gcgaaaaaac aggatgttgt tgtcttagga 1260

tcccaagagg gggccatgca tacagcactc acaggggcta cggaaatcca gatgtcatca 1320

ggaaacctgc tgttcacagg acatcttaag tgcaggctga gaatggacaa attacaactt 1380

aaagggatgt catactccat gtgcacagga aagtttaaag ttgtgaagga aatagcagaa 1440

acacaacatg gaacaatagt cattagagta caatatgaag gagacggctc tccatgcaag 1500

atccctttg agataatgga tctggaaaaa agacatgttt tgggcgcgct gatcacagtc 1560

aatccaattg taacagaaaa ggacagccca gtcaacatag aagcagaacc tccattcgga 1620

gacagctaca tcatcatagg agtggaacca ggacaattga agctggactg gttcaagaaa 1680

gga 1683

<210> SEQ ID NO 3
<211> LENGTH: 1677
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Dengue virus type 3

<400> SEQUENCE: 3

ttccacttga cttcacgcga tggagagccg cgcatgattg tggggaagaa tgaaagaggg 60

aaatccctac tttttaagac agcttctgga atcaacatgt gcacactcat agccatggac 120

ttgggagaga tgtgtgatga cacggtcact tacaaatgcc cccacattgc cgaagtggaa 180

cctgaagaca ttgactgctg gtgcaacctt acatcgacat gggtgactta tggaacgtgc 240

aatcaagctg gggagcacag acgcgacaag agatcagtgg cgttagctcc ccatgtcggc 300

atgggactgg acacacgcac ccaaacctgg atgtcggctg aaggagcctg gagacaagtc 360

gagaaggtag agacatgggc ccttaggcac ccagggttca ccatactagc tctatttctt 420

gcccattaca taggcacttc cttgacccag aaagtggtta tttttatact actaatactg 480

gtcactccat ccatggcaat gagatgcgtg ggagtaggaa acagagattt tgtggaaggt 540

ctatcgggag ctacgtgggt tgacgtggtg ctcgagcacg gtgggtgtgt gaccaccatg 600

gctaagaaca agcccacgct ggacatagag cttcagaaga ccgaggccac ccaactggcg 660

accctaagga agttatgcat tgagggaaaa attaccaaca taacaactga ctcaaggtgt 720

cctacccagg gggaagcgat tttacctgag gagcaggacc agaactacgt atgtaagcat 780

acatacgtgg atagaggctg gggaaacggt tgtggtttgt ttggaaaagg aagcttggtg 840

acatgcgcga aatttcaatg cttagaatca atagagggaa aagtggtgca acatgagaac 900

ctcaaataca ctgtcatcat tacagtgcac acaggagacc aacaccaggt gggaaatgaa 960

acgcagggag tcacggctga gataacaccc caggcatcaa ccgttgaagc tatcttgcct 1020

gaatatggaa ccctgggct agaatgctca ccacggacag gttttgattt caatgaaatg 1080

atcttattga caatgaagaa caaagcatgg atggtacata gacaatggtt ctttgaccta 1140

ccctaccat ggacatcagg agctacaaca gagacaccaa cttggaacag gaaagagctt 1200

cttgtgacat tcaaaaatgc acatgcaaaa aagcaagaag tagttgtcct tggatcgcaa 1260

gagggagcaa tgcacacagc gctgacagga gctacagaga tccaaaactc aggaggcaca 1320

agcatttttg cggggcactt gaaatgtaga cttaagatgg acaaattgga actcaagggg 1380

atgagctatg caatgtgctt gaacacttt gtgttgaaga aagaagtctc cgagacgcag 1440

catgggacaa tactcattaa ggttgagtac aaaggggaag atgcaccttg caagattcct 1500

ttctccacgg aggatggaca agggaaagct cacaatggta gactgatcac agccaaccca 1560

gtggtgacca agaaggagga gcctgtcaac attgaggctg aacctccttt tggggaaagt 1620

aacatagtga ttggaattgg agacaaagcc ttgaaaatta actggtacaa gaaggga 1677

<210> SEQ ID NO 5
<211> LENGTH: 1851
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: DEN4 prM-80E linked to sequence encoding dimerization domain

<400> SEQUENCE: 5

tttcacttgt caacaagaga tggcgaaccc cttatgatag tggcaaaaca cgaaaggggg 60

agacctctct tgtttaagac aacagaggga atcaacaaat gcactcttat tgccatggac 120

ctgggtgaaa tgtgtgagga caccgtcacg tatgaatgcc ctctactggt caataccgaa 180

cctgaggaca ttgattgctg gtgcaatctc acgtctgcct gggtcatgta tgggacatgc 240

actcagagtg gggaacggag acgggagaag cgctcagtag ccctaacacc acattcagga 300

atgggattgg agacaagggc tgagacatgg atgtcatcgg aaggggcttg gaaacatgct 360

cagagggtag agagttggat actcagaaac ccaggattcg ctctcttggc aggatttatg 420

gcctatatga ttgggcaaac aggaatccag cgaacagtct tctttgttct aatgatgctg 480

gtcgccccat cctacggaat gcgatgcgtg ggagtgggga acagagactt tgtggaagga 540

gtctcaggtg gagcatgggt cgatttggtg ctagaacatg gaggatgtgt cacaaccatg 600

gcccagggaa aaccaacctt ggattttgaa ctgatcaaga caacagccaa ggaagtggct 660

ctgttaagaa cctattgcat tgaagcctcg atatcaaaca taaccacggc aacaagatgt 720

ccaacgcaag gagaacctta tctcaaagag gaacaagatc aacagtacat ttgccggaga 780

gatgtggtag acagagggtg gggcaatggc tgtggcttgt ttgggaaagg aggagttgtg 840

acatgtgcga agttttcatg ctcggggaag ataacaggca atttggtcca aattgagaac 900

cttgaataca cagtagttgt aacagtccac aatggagaca cccatgcagt aggaaatgac 960

acatccaacc atggagtgac agccacgata acccccaggt caccatcggt agaagttaaa 1020

ttaccggatt atggagaatt aacactcgat tgtgaacoca ggtccggaat tgattttaat 1080

gagatgattc tgatgaaaat gaaaaagaaa acgtggcttg tgcacaagca atggttttg 1140

gatctacctc taccatgggc agcaggagca gacacatcag aagttcattg gaattacaaa 1200

gagagaatgg tgacattcaa ggttcctcat gccaagagac aggatgtgac agtgctagga 1260

tctcaggaag gagccatgca ttctgcccta accggagcta cagaagtgga ttccggtgat 1320

ggaaaccaca tgtatgcagg acatctgaaa tgcaaagttc gcatggagaa attgagaatt 1380

aagggaatgt catacacgat gtgctcagga aagttctcaa ttgacaaaga gatggcagaa 1440

acacagcatg ggacaacagt ggtaaaagtc aagtatgagg gtgctggagc tccatgtaaa 1500

gttcccatag agataagaga tgtgaacaag gaaaaagtgg tagggcgcat catctcatct 1560

acccctttg ctgagtatac caacagtgta accaacatag aattagaacc ccccttggg 1620

gacagctaca tagtaatagg tgttggagac agtgcattaa cactccattg gttcaggaaa 1680

gggggtggtg gttctggtgg tggtggtacc ggcggtggct ccggcggtgg ctcccccgc 1740

atgaagcagc tggaggacaa ggtggaggag ctgctgtcca agaactacca cctggagaac 1800

gaggtggccc gcctgaagaa gctggtgggc gagcgcggcg gttgcggcgg t 1851

<table>
<tr><td>6</td><td colspan="7">Methods and compositions for recombinant dengue viruses for vaccine and diagnostic development</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 10398768 B2 (2019.09.03)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">The University of North Carolina at Chapel Hill(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>15/523899 (2015.11.02)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">The University of North Carolina at Chapel Hill(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2035.11.02</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">13</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>취하</td><td>등록</td><td>취하</td><td>등록</td><td>소멸</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.2-a, 1.1.2-b</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">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.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A chimeric dengue Virus E glycoprotein comprising a dengue Virus E glycoprotein backbone that comprises amino acid substitutions that introduce a protein domain from a dengue Virus serotype that is different from the dengue Virus serotype of dengue Virus E glycoprotein backbone, wherein the dengue Virus E glycoprotein backbone is from dengue Virus serotype 4 and the protein domain is from dengue Virus serotype 2, wherein the glycoprotein comprises the amino acid sequence:

(SEQ ID NO: 1)
MRCVGVGNRDFVEGVSGGAWVDLVLEHGGCVTTMAQGKPTLDFELTKTTA
KEVALLRTYCIEASISNITTATRCPTQGEPYLKEEQDQQYICRRDVVDRG
WGNGCGLFGKGGVVTCAKFSCSGKITGNLVQIENLEYTVVVTVHNGDTHA
VGNDTSNHGVTATITPRSPSVEVKLPDYGELTLDCEPRSGIDFNEMILMK
MKKKTWLVHKQWFLDLPLPWTAGADTSEVHWNYKERMVTFKVPHAKRQDV
TVLGSQEGAMHSALAGATEVDSGDGNHMFAGHLKCKVRMEKLRIKGMSYT
MCSGKFSIDKEMAETQHGTTVVKVKYEGAGAPCKVPIEIRDVNKEKVVGR
VISSTPLAENTNSVTNIELEPPFGDSYIVIGVGNSALTLHWFRKGSSIGK
MFESTYRGAKRMAILGETAWDFGSVGGLFTSLGKAVHQVFGSVYTTMFGG
VSWMIRILIGFLVLWIGTNSRNTSMAMTCIAVGGITLFLGFTVQA,
wherein said amino acid sequence comprises the following amino acid substitutions:
T300S, S303T, S307K, D309V, M312I, T320I, V322I, K323R, K325Q, A329D, A331S, V335I, I337F, R340T, V342L, N343E, E345R, K346H, V348L, V351L, S353T, S354V, T355N, L357I, A358V, E359T, N360E, T361K, N362D, V364P, T365V, L369A, V379I, G383E, N384P, S385G. A386Q, T388K, H390N, and R393K.
2. A chimeric dengue virus E glycoprotein comprising a dengue virus E glycoprotein backbone that comprises amino acid substitutions that introduce a protein domain from a dengue virus serotype that is different from the dengue virus serotype of the dengue virus E glycoprotein backbone, wherein the dengue virus E glycoprotein backbone is from dengue virus serotype</td></tr>
</table>

	4 and the protein domain is from dengue virus serotype 2, wherein the glycoprotein comprises the amino acid sequence: (SEQ ID NO: 5) MRCVGVGNRDFVEGVSGGAWVDLVLEHGGCVTTMAQGKPTLDFELTKTTA KEVALLRTYCIEASISNITTATRCPTQGEPYLKEEQDQQYICRRDVVDRG WGNGCGLFGKGGVVTCAKFSCSGKITGNLVQIENLEYTVVVTVHNGDTHA VGNDTSNHGVTATITPRSPSVEVKLPDYGELTLDCEPRSGIDFNEMILMK MKKKTWLVHKQWFLDLPLPWTAGADTSEVHWNYKERMVTFKVPHAKRQDV TVLGSQEGAMHSALAGATEVDSGDGNHMFAGHLKCKVRMEKLRLKGMSYS MCTGKEKIVIKEIAETQHGTIVIMYEGDGSPCKIPFEITDLEKRHVLGRL ITVNPIVTEKDSPVNIEAEPPFGDSYIIIGVEPGQLKLNWFKKGSSIGKM FESTYRGAKRMAILGETAWDFGSVGGLFTSLGKAVHQVFGSVYTTMFGGV SWMIRILIGFLVLWIGTNSRNTSMAMTCIAVGGITLFLGFTVQA.
특허 내용	〈발명의 개요〉 • 본 특허는 하나의 백신으로 복수의 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 중화 항체를 유도하기 위한 뎅기 바이러스 백신에 관한 것임 • 본 특허의 출원 당시, 뎅기 백신은 통상 4가 칵테일 제형으로 제조되었으나 각 혈청형 간의 정확한 혼합 방식이 알려져 있지 않았고 바이러스 간섭에 의해 효과가 떨어 졌음. 이에, 본 특허는 단일 소스로 복수의 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 중화 항체를 유도하는 키메라 뎅기 바이러스를 제공함으로써 위 문제점을 해결하고자 함 • 보다 구체적으로, 본 특허는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과는 상이한 뎅기 바이러스 혈청형에 반응성인 항체에 의해 인식되는 에피토프를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 제공하는 것에 관한 것임 〈발명의 구성〉 • 본 특허의 청구항 1에 기재된 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질은 단백질 도메인을 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함하는 것인데, 도입된 단백질 도메인은 상기 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과 상이한 다른 뎅기 바이러스 혈청형으로부터 유래한 것임. 여기서, 상기 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본은 뎅기 바이러스 혈청형 4로부터 유래되고, 상기 단백질 도메인은 뎅기 바이러스 혈청형 2로부터 유래된 것임. 또, 상기 당단백질은 아래 아미노산 서열(서열번호 1)을 포함하며, 서열번호 1 MRCVGVGNRDFVEGVSGGAWVDLVLEHGGCVTTMAQGKPTLDFELTKTTA KEVALLRTYCIEASISNITTATRCPTQGEPYLKEEQDQQYICRRDVVDRG WGNGCGLFGKGGVVTCAKFSCSGKITGNLVQIENLEYTVVVTVHNGDTHA VGNDTSNHGVTATITPRSPSVEVKLPDYGELTLDCEPRSGIDFNEMILMK MKKKTWLVHKQWFLDLPLPWTAGADTSEVHWNYKERMVTFKVPHAKRQDV TVLGSQEGAMHSALAGATEVDSGDGNHMFAGHLKCKVRMEKLRIKGMSYT MCSGKFSIDKEMAETQHGTTVVKVKYEGAGAPCKVPIEIRDVNKEKVVGR VISSTPLAENTNSVTNIELEPPFGDSYIVIGVGNSALTLHWFRKGSSIGK MFESTYRGAKRMAILGETAWDFGSVGGLFTSLGKAVHQVFGSVYTTMFGG VSWMIRILIGFLVLWIGTNSRNTSMAMTCIAVGGITLFLGFTVQA, 상기 아미노산 서열은 T300S, S303T, S307K, D309V, M312I, T320I, V322I, K323R, K325Q, A329D, A331S, V335I, I337F, R340T, V342L, N343E, E345R, K346H, V348L, V351L, S353T, S354V,

T355N, L357I, A358V, E359T, N360E, T361K, N362D, V364P, T365V, L369A, V379I, G383E, N384P, S385G. A386Q, T388K, H390N, 및 R393K의 아미노산 치환을 포함함

- 본 특허의 청구항 2에 기재된 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질은 단백질 도메인을 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함하는 것인데, 도입된 단백질 도메인은 상기 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과 상이한 다른 뎅기 바이러스 혈청형으로부터 유래함. 여기서 상기 뎅기 바이러스 E 혈청형 백본은 뎅기 바이러스 혈청형 4로부터 유래되고, 단백질 도메인은 뎅기 바이러스 혈청형 2로부터 유래되고, 당단백질은 아래 아미노산 서열(서열번호 5)을 포함함

서열번호 5
MRCVGVGNRDFVEGVSGGAWVDLVLEHGGCVTTMAQGKPTLDFELTKTTA
KEVALLRTYCIEASISNITTATRCPTQGEPYLKEEQDQQYICRRDVVDRG
WGNGCGLFGKGGVVTCAKFSCSGKITGNLVQIENLEYTVVVTVHNGDTHA
VGNDTSNHGVTATITPRSPSVEVKLPDYGELTLDCEPRSGIDFNEMILMK
MKKKTWLVHKQWFLDLPLPWTAGADTSEVHWNYKERMVTFKVPHAKRQDV
TVLGSQEGAMHSALAGATEVDSGDGNHMFAGHLKCKVRMEKLRLKGMSYS
MCTGKFKIVKEIAETQHGTIVIRVQYEGDGSPCKIPFEITDLEKRHVLGRL
ITVNPIVTEKDSPVNIEAEPPFGDSYIIIGVEPGQLKLNWFKKGSSIGKM
FESTYRGAKRMAILGETAWDFGSVGGLFTSLGKAVHQVFGSVYTTMFGGV
SWMIRILIGFLVLWIGTNSRNTSMAMTCIAVGGITLFLGFTVQA.

- 청구항 1이 서열번호 1을 기준으로 특정 위치가 치환된 아미노산 서열을 기재하고 있는데 비해, 청구항 2는 청구항 1에 기재된 아미노산 서열의 일례를 직접 기재하고 있음

〈주요 실시예 내용〉

- 본 특허의 실시예 1에서는, 중화 탈출을 초래하는 돌연변이를 포함하는 외피 (E) 단백질 도메인 I/II (EDI/II) 힌지 영역의 12Å 영역을 확인하고, DENV4로부터 DENV3으로 이식 (rDENV3/4)하여 인간에서 폴리클로날 면역 반응에 대한 상기 에피토프의 기여를 평가하였음. 상기 rDENV3/4는 DENV3 혈청에 내성을 나타내면서 인간 DENV4 면역 혈청에 의한 중화에 대한 완전한 감수성을 얻었고, 이것은 상기 EDI/II 힌지 영역이 유형-특이적 중화 반응의 주요 결정자를 포함하고 있음을 나타내었음
- 상호 이식을 DENV4에 만들었을 때, mAb 결합은 유지되지 않았고, 중화 프로파일에 유의한 변화가 없었으며, 이것은 수여자 DENV 혈청형 내의 인접한 잔기가 비리온 표면 상의 에피토프 제시에서 일정 역할을 한다는 것을 나타내었음. DENV3으로부터 DENV4로의 5개 아미노산 잔기의 부가는 mAb 결합 및 중화를 회복시킬 수 있었지만, 폴리클로날 혈청 중화는 크게 변하지 않았음
- 본 특허의 발명자들은 여러 E 이량체에 걸친 잔기를 포함하는 복잡한 4가 에피토프를 DENV4로 이동시켰음 (rDENV4/3). 이 DENV4/3은 생존할 수 있었고, 높은 감염 역가로 성장하였고, DENV3 면역 혈청에 대한 감수성을 나타냈지만, DENV4에 대한 중화 반응은 크게 변하지 않았음
- 본 특허의 실시예 2에서는, DENV3과 DENV4 사이의 AA 및 NT 정렬 후에, 혈청형간 변이체 AA는 DENV3으로부터 DENV4 내로의 이식을 위해 확인되고 선택되었음. DENV4 IC 내의 NT 서열은 DENV3과 일치하는 AA 변화를 용이하게 하도록 변형되었고, 이러한 변화를 포착하는 하위게놈 cDNA가 합성되었음
- rDENV를 상기한 바와 같이 생성하고, 표현형 특징화를 위해 바이러스를 회수하였고, 성공적인 에피토프 이식 확률을 최대화하기 위해, 순차적으로 추가의 DENV3 잔기를 각각 함유하고 따라서 더 큰 이론적 에피토프 풋프린트를 이식하는 3개의 별개의 rDENV를 생성하였고, 이들 rDENV는 증가된 크기의 DENV3 서열이 각각 이식된 DENV4 M12, DENV4 M14 및 DENV4 M16으로 명명되었음(도 1, 패널 B-C)

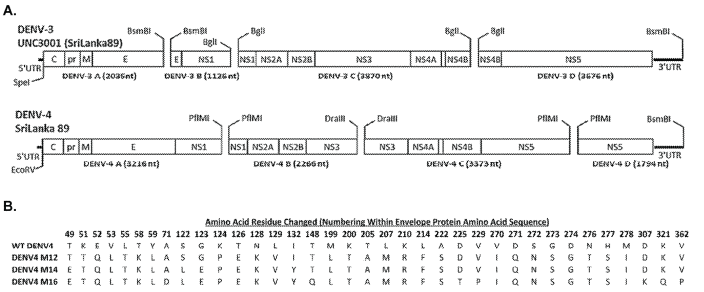


FIG. 1

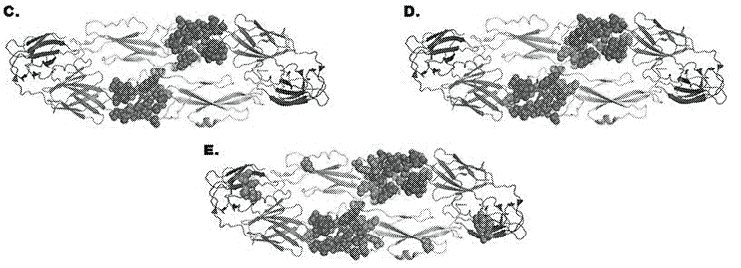


FIG. 1 (cont'd.)

• 인터페론 $\alpha/\beta/\gamma$ 결핍 마우스에게 3.3x10 6 ffu DENV1 , DENV2 또는 DENV2-1F4E를 복강 내에 접종하고, 마우스를 56일 동안 체중 감소 및 임상 질병에 대해 모니터링한 결과, DENV1 및 DENV2를 접종한 마우스는 80%를 초과하는 사망률을 나타내었지만, 동일한 용량의 DENV2-1F4E를 투여한 마우스는 감염으로 사망하지 않았고 (p=0.0076), 이것은 상기 rDENV에 대해 높은 수준의 약화를 입증함(도 12)

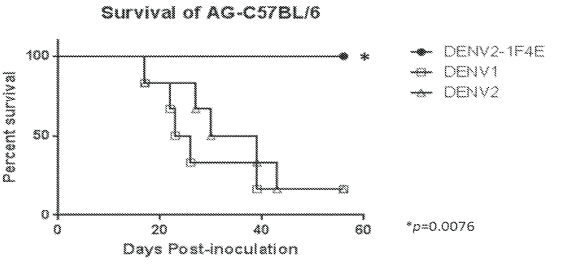


FIG. 12

항원 정보

• 본 특허에서는 혈청형 4로부터 유래된 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본 및 혈청형 2로부터 유래된 단백질 도메인을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질이 항원으로 작용함

• 상기 당단백질의 구체적인 구성은 청구항 1 및 2 등에 기재되어 있는데, 청구항 1에 기재된 당단백질은 아래 서열번호 1이 특정위치에서 돌연변이*된 아미노산 서열을 포함하고, 청구항 2에 기재된 당단백질은 아래 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함함(*돌연변이 형태: T300S, S303T, S307K, D309V, M312I, T320I, V322I, K323R, K325Q, A329D, A331S, V335I, I337F, R340T, V342L, N343E, E345R, K346H, V348L, V351L, S353T, S354V, T355N, L357I, A358V, E359T, N360E, T361K, N362D, V364P, T365V, L369A, V379I, G383E, N384P, S385G. A386Q, T388K, H390N, 및 R393K)

〈서열번호 1〉

```
Met Arg Cys Val Gly Val Gly Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Val Ser
1               5                  10                  15

Gly Gly Ala Trp Val Asp Leu Val Leu Glu His Gly Gly Cys Val Thr
            20                  25                  30

Thr Met Ala Gln Gly Lys Pro Thr Leu Asp Phe Glu Leu Thr Lys Thr
        35                  40                  45

Thr Ala Lys Glu Val Ala Leu Leu Arg Thr Tyr Cys Ile Glu Ala Ser
    50                  55                  60

Ile Ser Asn Ile Thr Thr Ala Thr Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Pro
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Lys Glu Glu Gln Asp Gln Gln Tyr Ile Cys Arg Arg Asp Val
                85                  90                  95

Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Val Val Thr Cys Ala Lys Phe Ser Cys Ser Gly Lys Ile Thr Gly Asn
        115                 120                 125

Leu Val Gln Ile Glu Asn Leu Glu Tyr Thr Val Val Val Thr Val His
    130                 135                 140

Asn Gly Asp Thr His Ala Val Gly Asn Asp Thr Ser Asn His Gly Val
145                 150                 155                 160

Thr Ala Thr Ile Thr Pro Arg Ser Pro Ser Val Glu Val Lys Leu Pro
                165                 170                 175

Asp Tyr Gly Glu Leu Thr Leu Asp Cys Glu Pro Arg Ser Gly Ile Asp
            180                 185                 190

Phe Asn Glu Met Ile Leu Met Lys Met Lys Lys Lys Thr Trp Leu Val
        195                 200                 205

His Lys Gln Trp Phe Leu Asp Leu Pro Leu Pro Trp Thr Ala Gly Ala
    210                 215                 220

Asp Thr Ser Glu Val His Trp Asn Tyr Lys Glu Arg Met Val Thr Phe
225                 230                 235                 240

Lys Val Pro His Ala Lys Arg Gln Asp Val Thr Val Leu Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Glu Gly Ala Met His Ser Ala Leu Ala Gly Ala Thr Glu Val Asp Ser
            260                 265                 270

Gly Asp Gly Asn His Met Phe Ala Gly His Leu Lys Cys Lys Val Arg
        275                 280                 285

Met Glu Lys Leu Arg Ile Lys Gly Met Ser Tyr Thr Met Cys Ser Gly
    290                 295                 300

Lys Phe Ser Ile Asp Lys Glu Met Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Thr
305                 310                 315                 320

Val Val Lys Val Lys Tyr Glu Gly Ala Gly Ala Pro Cys Lys Val Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Ile Arg Asp Val Asn Lys Glu Lys Val Val Gly Arg Val Ile
            340                 345                 350

Ser Ser Thr Pro Leu Ala Glu Asn Thr Asn Ser Val Thr Asn Ile Glu
        355                 360                 365

Leu Glu Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Val Ile Gly Val Gly Asn
    370                 375                 380

Ser Ala Leu Thr Leu His Trp Phe Arg Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys
385                 390                 395                 400

Met Phe Glu Ser Thr Tyr Arg Gly Ala Lys Arg Met Ala Ile Leu Gly
                405                 410                 415

Glu Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Leu Phe Thr Ser Leu
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Val His Gln Val Phe Gly Ser Val Tyr Thr Thr Met Phe
        435                 440                 445

Gly Gly Val Ser Trp Met Ile Arg Ile Leu Ile Gly Phe Leu Val Leu
    450                 455                 460

Trp Ile Gly Thr Asn Ser Arg Asn Thr Ser Met Ala Met Thr Cys Ile
465                 470                 475                 480

Ala Val Gly Gly Ile Thr Leu Phe Leu Gly Phe Thr Val Gln Ala
                485                 490                 495
```

〈서열번호 5〉

```
Met Arg Cys Val Gly Val Gly Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Val Ser
1               5                  10                  15

Gly Gly Ala Trp Val Asp Leu Val Leu Glu His Gly Gly Cys Val Thr
            20                  25                  30

Thr Met Ala Gln Gly Lys Pro Thr Leu Asp Phe Glu Leu Thr Lys Thr
        35                  40                  45

Thr Ala Lys Glu Val Ala Leu Leu Arg Thr Tyr Cys Ile Glu Ala Ser
    50                  55                  60

Ile Ser Asn Ile Thr Thr Ala Thr Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Pro
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Lys Glu Glu Gln Asp Gln Gln Tyr Ile Cys Arg Arg Asp Val
                85                  90                  95

Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Gly
            100                 105                 110

Val Val Thr Cys Ala Lys Phe Ser Cys Ser Gly Lys Ile Thr Gly Asn
        115                 120                 125

Leu Val Gln Ile Glu Asn Leu Glu Tyr Thr Val Val Val Thr Val His
    130                 135                 140

Asn Gly Asp Thr His Ala Val Gly Asn Asp Thr Ser Asn His Gly Val
145                 150                 155                 160

Thr Ala Thr Ile Thr Pro Arg Ser Pro Ser Val Glu Val Lys Leu Pro
                165                 170                 175

Asp Tyr Gly Glu Leu Thr Leu Asp Cys Glu Pro Arg Ser Gly Ile Asp
            180                 185                 190

Phe Asn Glu Met Ile Leu Met Lys Met Lys Lys Lys Thr Trp Leu Val
        195                 200                 205

His Lys Gln Trp Phe Leu Asp Leu Pro Leu Pro Trp Thr Ala Gly Ala
    210                 215                 220

Asp Thr Ser Glu Val His Trp Asn Tyr Lys Glu Arg Met Val Thr Phe
225                 230                 235                 240

Lys Val Pro His Ala Lys Arg Gln Asp Val Thr Val Leu Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Glu Gly Ala Met His Ser Ala Leu Ala Gly Ala Thr Glu Val Asp Ser
            260                 265                 270

Gly Asp Gly Asn His Met Phe Ala Gly His Leu Lys Cys Lys Val Arg
        275                 280                 285

Met Glu Lys Leu Arg Leu Lys Gly Met Ser Tyr Ser Met Cys Thr Gly
    290                 295                 300

Lys Phe Lys Ile Val Lys Glu Ile Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Ile
305                 310                 315                 320

Val Ile Arg Val Gln Tyr Glu Gly Asp Gly Ser Pro Cys Lys Ile Pro
                325                 330                 335

Phe Glu Ile Thr Asp Leu Glu Lys Arg His Val Leu Gly Arg Leu Ile
            340                 345                 350

Thr Val Asn Pro Ile Val Thr Glu Lys Asp Ser Pro Val Asn Ile Glu
        355                 360                 365

Ala Glu Pro Pro Phe Gly Asp Ser Tyr Ile Ile Ile Gly Val Glu Pro
    370                 375                 380

Gly Gln Leu Lys Leu Asn Trp Phe Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys
385                 390                 395                 400

Met Phe Glu Ser Thr Tyr Arg Gly Ala Lys Arg Met Ala Ile Leu Gly
                405                 410                 415

Glu Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Val Gly Gly Leu Phe Thr Ser Leu
            420                 425                 430

Gly Lys Ala Val His Gln Val Phe Gly Ser Val Tyr Thr Thr Met Phe
        435                 440                 445

Gly Gly Val Ser Trp Met Ile Arg Ile Leu Ile Gly Phe Leu Val Leu
    450                 455                 460

Trp Ile Gly Thr Asn Ser Arg Asn Thr Ser Met Ala Met Thr Cys Ile
465                 470                 475                 480

Ala Val Gly Gly Ile Thr Leu Phe Leu Gly Phe Thr Val Gln Ala
                485                 490                 495
```

<table>
<tr><td>7</td><td colspan="7">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</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 10837003 B2 (2020.11.17)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">15/710672 (2017.09.20)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2024.02.05</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">16</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>소멸</td><td>소멸</td><td>-</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">S</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">The invention relates to a dengue virus tetravalent vaccine containing a common 30 nucleotide deletion (⊿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.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. An immunogenic composition comprising an attenuated Dengue 1 virus comprising a deletion of about 30 nucleotides from the 3′ untranslated region of the dengue 1 genome corresponding to the TL2 stem-loop structure between nucleotides 10562-10591.
2. The composition of claim 1, wherein the attenuated Dengue 1 virus further comprises a mutation generating a mutant having a phenotype comprising temperature sensitivity in Vero cells or the human liver cell line HuH-7, host-cell restriction in mosquito cells or the human liver cell line HuH-7, host-cell adaptation for improved replication in Vero cells, or attenuation in mice or monkeys.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="7">〈발명의 개요〉
• 본 특허는, 뎅기 바이러스 혈청형 1, 2, 3, 및 4 게놈의 3'-비번역 영역(3'-UTR)의 공통 30개 뉴클레오티드 결실(⊿30) 또는 혈청형 1, 2, 3, 및 4의 항원성 키메라 뎅기 바이러스를 함유하는 뎅기 바이러스 4가 백신에 관한 것임

〈발명의 구성〉
• 본 특허의 청구항 1은 뎅기 1 게놈의 3'-비번역 부위에서 약 30개의 뉴클레오티드를 결실시킨 약독화 뎅기 1 바이러스를 포함하는 면역원성 조성물을 청구하고 있으며, 상기 결실된 뉴클레오티드는 10562-10591번 사이의 TL2 스템-루프 구조에 해당함
• 여기서 TL2 영역은 도 2B 및 2C에 도시되어 있으며, ⊿30 돌연변이는 DEN1의 TL2에 해당하는, DEN1의 뉴클레오티드 10562-10591이 제거된 것임
• 본 특허 청구항 2는, 청구항 1에서 뎅기 1 바이러스가 베로 세포 또는 인간 간 세포주 HuH-7에서의 온도 감응성, 모기 세포 또는 인간 간 세포주 HuH-7에서의 숙주 세포 제한성, 베로 세포에서의 개선된 복제를 위한 숙주 세포 적응, 또는 마우스 또는 원숭이에서의 약화를 포함하는 표현형을 갖는 돌연변이체를 유발하는 돌연변이를 추가로 포함하는 것인 조성물에 관한 것임
• 이전에 확인된 ⊿30 약화 돌연변이는 뎅기열 바이러스 4형(DEN4)에서 3' UTR로부터 30개의 뉴클레오티드를 제거하여 생성되었으며, 이 돌연변이는 뎅기열 바이러스 1형(DEN1)의 야생형 균주도 약화시킬 수 있음
• ⊿30 돌연변이를 포함하는 DEN4 영역과 동일하고 고도로 보존된 영역에서 DEN1 3'-UTR에서 30개의 뉴클레오티드를 제거하면 재조합 바이러스 DEN4⊿30와 유사한 정도로 붉은털 원숭이에서 약독화된 재</td></tr>
</table>

조합 바이러스를 얻을 수 있음

- 이는 뎅기 바이러스의 어떤 혈청형의 안전성을 개선하고 약독화하기 위하여 ⊿30 돌연변이가 유용하다는 것을 나타냄
- ⊿30 돌연변이에 의해서 각각 약독화된 뎅기 바이러스 유형 1, 2, 3, 및 4를 포함하는 4가 뎅기 바이러스 백신을 제시하였음. 본 특허의 4가 뎅기 바이러스 백신은 재조합 항원 키메라 바이러스를 포함하고, 여기서 뎅기 바이러스 유형 1, 2, 및 3의 구조 유전자는 DEN4⊿30의 해당 부분을 대체하고; 1, 2, 및 4는 DEN3⊿30의 해당 부분을 대체하고; 1 및 4는 DEN2⊿30의 해당 부분을 대체하고; 2, 3, 및 4는 DEN1 ⊿30의 해당 부분을 대체함
- 일부 예에서, 이러한 키메라 뎅기 바이러스는 ⊿30 돌연변이 뿐만 아니라 키메라 특성에 의해서도 약독화됨. 각각의 바이러스에서 ⊿30 약독화 돌연변이는 야생형 바이러스로 전환되는 것을 막을 수 있음. 결실 돌연변이의 유전성 안정성 때문에, ⊿30 돌연변이는 4가 백신의 각각의 성분에 공유되는 공통 돌연변이로 유용한 대안이 됨
- 도 1은 비변형 야생형 구조 및 비구조 단백질 및 공통 ⊿30 약화 돌연변이 전체 세트를 포함하는 혈청형을 나타내는 뎅기 바이러스를 포함하는 생 약독화된 4가 뎅기 바이러스 백신을 나타냄. 각 성분에서 3' 비번역 영역(UTR)의 ⊿30 돌연변이의 상대적인 위치를 화살표로 나타내었음

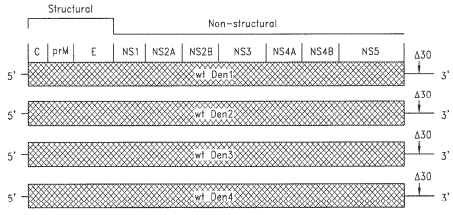


FIG. 1

- 도 2는, ⊿30 돌연변이는 DEN4의 3' UTR에서 30개의 연속적 뉴클레오티드를 삭제한 것이며, 뉴클레오티드는 3' 말단에서 넘버링한 것임. DEN1, DEN2, DEN3 및 DEN4, 의 TL2 영역의 뉴클레오티드 서열 및 그의 ⊿30 유도체를 나타냄

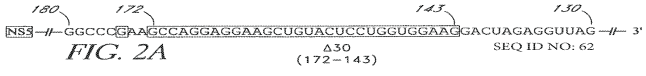


FIG. 2A

FIG. 2B

		SEQ ID NO:
DEN1	GGGGCCC-AACACCAGGGGAAGCUGUACCCUGGUGGUAAGGACUAGA	63
DEN1Δ30	GGGGCCC-AA----------GACUAGA	64
DEN2	GGGGCCC-AAGGUGAGAUGAAGCUGUAGUCUCACUGGAAGGACUAGA	65
DEN2Δ30	GGGGCCC-AA----------GACUAGA	64
DEN3	GGGGCCCGAGCUCUGAGGGAAGCUGUACCUCCUUGCAAAGGACUAGA	66
DEN3Δ30	GGGGCCCAA----------GACUAGA	64
DEN4	GGGGCCCGAAGCCAGGAGGAAGCUGUACUCCUGGUGGAAGGACUAGA	67
DEN4Δ30	GGGGCCC-AA----------GACUAGA	64

DEN1	GGGGCCC-Aacaccagggg**GAAGCUGUA**cccuggugguAAGGACUAGA 63
DEN2	GGGGCCC-Aaggugagau**GAAGCUGUA**gucucacuggAAGGACUAGA 65
DEN3	GGGGCCCgAgcucugagg**GAAGCUGUA**ccuccuugcaAAGGACUAGA 66
DEN4	GGGGCCCgAagccaggag**GAAGCUGUA**cuccuggugg**AAGGACUAGA** 67

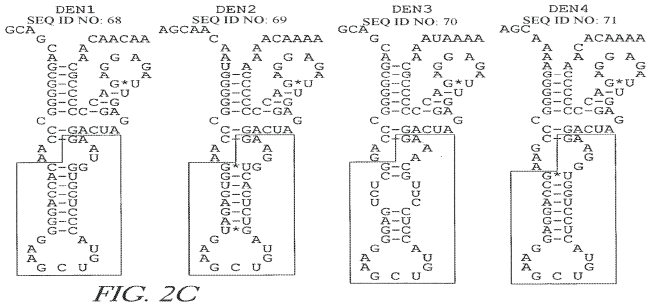


FIG. 2C

〈주요 실시예 내용〉

- 본 특허의 실시예에서는 5-FU 유도 돌연변이를 갖는 rDEN4 백신 후보물질로 접종된 붉은털원숭이에서 바이러스혈증 수준을 관찰한 결과,
- rDEN4, rDEN4⊿30, 또는 rDEN4⊿30-10634 바이러스로 감염된 각각의 원숭이가 바이러스혈증을 나타내었고, rDEN4⊿30-4995 또는 rDEN4⊿30-8092로 감염된 4마리 중 2마리가 바이러스혈증을 나타내었음
- 10일 동안 rDEN4 바이러스로 감염되면 바이러스혈증을 나타내는 날짜가 많았고, rDEN4⊿30 바이러스는 바이러스혈증을 나타내는 날짜가 적었음
- 개질된 rDEN4⊿30 바이러스로 감염된 원숭이는 바이러스혈증을 나타내는 날짜가 적었음(표 7, 도 3)

TABLE 7

Addition of point mutations to rDEN4Δ30 further attenuates the virus for rhesus monkeys.

Virus[a]	No. of monkeys	No. of monkeys with viremia	Mean no. of viremic days per monkey[b]	Mean peak virus titer (log_{10} PFU/ml ± SE)	Geometric mean serum neutralizing antibody titer (reciprocal dilution) Day 0	Day 28
mock	2	0	0	<0.7	<10	<10
rDEN4	2	2	3.0	2.2 ± 0.6	<10	398
rDEN4Δ30	2	2	2.0	1.1 ± 0.4	<10	181
rDEN4Δ30-4995	4	2	0.8	0.9 ± 0.2	<10	78
rDEN4Δ30-8092	4	2	0.5	0.7 ± 0.1	<10	61
rDEN4Δ30-10634	4	4	1.3	1.3 ± 0.2	<10	107

[a]Groups of rhesus monkeys were inoculated subcutaneously with 10^5 PFU of the indicated virus in a 1 ml dose. Serum was collected on days 0 to 6, 8, 10, 12, and 28. Virus titer was determined by plaque assay in Vero cells.
[b]Viremia was not detected in any monkey after day 4.

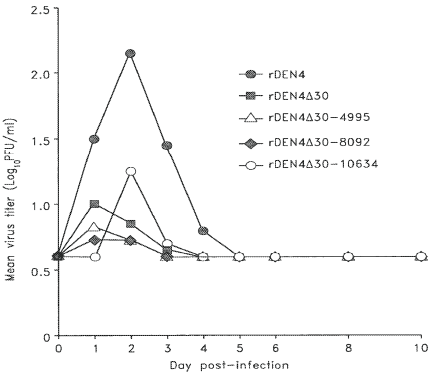


FIG. 3

항원 정보

- 본 특허의 항원은 뉴클레오티드 10562-10591 사이의 TL2 스템-루프 구조에 상응하는 뎅기 1 게놈의 3' 비번역 부위가 약 30 뉴클레오티드 결실됨으로써 약독화된 뎅기 1 바이러스임
- DEN1⊿30의 TL2 영역의 서열은 다음과 같음

```
<210> SEQ ID NO 5
<211> LENGTH: 16
<212> TYPE: RNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Dengue 1 delta 30

      <400> SEQUENCE: 5

      ggggcccaag acuaga
```

<table>
<tr><td>8</td><td colspan="7">Methods and compositions for dengue virus vaccines</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 10870682 B2 (2020.12.22)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">The University of North Carolina at Chapel Hill(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>16/105346 (2018.08.20)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">The University of North Carolina at Chapel Hill(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2034.06.26</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">13</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>거절</td><td>등록</td><td>등록</td><td>거절</td><td>공개</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.2-a, 1.1.2-b</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">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.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">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.
2. A flavivirus particle or virus like particle (VLP) comprising the chimeric dengue virus E glycoprotein of claim 1.
3. A composition comprising the chimeric dengue virus E glycoprotein of claim 1 in a pharmaceutically acceptable carrier.
4. A composition comprising the flavivirus particle or VLP of claim 2 in a pharmaceutically acceptable carrier.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="7">〈발명의 개요〉
• 본 특허는 단일 공급원으로 복수의 뎅기 바이러스 혈청형에 대한 중화 항체를 유도하는 뎅기 바이러스 백신에 관한 것임
• 4종의 뎅기바이러스 혈청형으로부터 보호하는 백신은 각각의 혈청형에 대한 보호를 제공하도록 하는 4종의 바이러스 또는 4종의 재조합 단백질의 4가 백신으로 제공되어야 함
• 본 특허출원 이전의 4가 생약독화 키메라 바이러스는 태국에서 이루어진 2B상 임상시험에서 의미있는 보호를 제공하지 못하는 것으로 나타났음. 균형잡힌 항체 반응을 유발하기 위한 혈청형의 정확한 혼합은 알려져 있지 않았음. 1종 이상의 바이러스 혈청형이 다른 것과 경쟁하기 때문에 바이러스 간섭이 실패를 야기하는 것으로 생각됨
• DENV-1/3 및 DENV 3/1 키메라 바이러스는 DENV-1 및 DENV-3 면역 개체 둘 다로부터의 중화 항체에 의해 인식되는 에피토프를 제시하는 단일 바이러스임. 이는 단일바이러스로 2종의 혈청형을 한번에 표적화하는 중화항체를 유도할 수 있어야 함
• 본 특허는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 제공하는데, 이 키메라 뎅기 바이러스는 바이러스 E</td></tr>
</table>

당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과 상이한 뎅기 바이러스 혈청형과 반응성인 항체에 의해 인식되는 에피토프를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함함

- 한 실시양태에서, 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본은 뎅기 바이러스 혈청형 1로부터의 것이고, 한 실시양태에서 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본은 뎅기 바이러스 혈청형 3으로부터의 것임. 일부 실시양태에서 항체는 뎅기 바이러스 혈청형 3과 반응성이고 (예를 들어, 모노클로날 항체 5J7), 다른 실시양태에서 항체는 뎅기 바이러스 혈청형 1과 반응성임

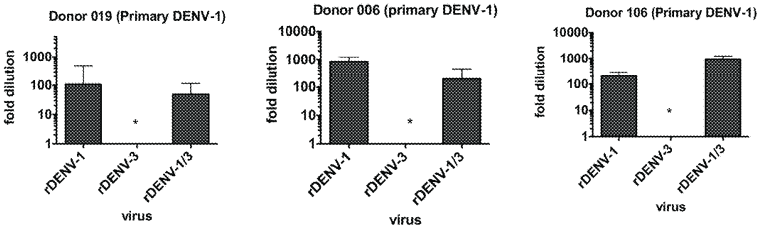
〈발명의 구성〉

- 본 특허의 청구항 1에 기재된 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질은, 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본의 뎅기 바이러스 혈청형과는 다른 뎅기 바이러스 혈청형에 반응성인 항체에 의하여 인식되는 에피토프를 도입하는 아미노산 치환(138S, Q158H, V160T, S169P, A173I, I174Q, P176T, E177D, N272T, G275T, 및 S277T)을 포함하는 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함하고, 상기 아미노산 잔기 번호는 서열번호 1의 뎅기 바이러스 혈청형 3(DENV3)에 기초한 것이고, 상기 뎅기 바이러스 E 당단백질은 아미노산 잔기 155와 156 사이에 T 및 E를 추가로 포함하는 것인 키메라 뎅기 바이러스를 제공함
- 본 특허 청구항 2는 청구항 1의 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 포함하는 플라비바이러스 입자 또는 바이러스 유사 입자(VLP)에 관한 것임
- 본 특허 청구항 3은 제약학상 허용되는 담체 중의 청구항 1의 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 포함하는 조성물에 관한 것임
- 본 특허 청구항 4는 제약학상 허용되는 담체 중의 청구항 2의 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 포함하는 조성물에 관한 것임
- 본 특허는, DENV 혈청형을 규정하는 에피토프 영역을 상이한 DENV 혈청형의 단백질 백본으로 전달하여, 둘 다의 혈청형에 대한 항체 표적을 함유함으로써 단일 공급원으로부터 2종의 상이한 DENV 혈청형에 대한 중화 항체를 유도할 수 있는 2가 백신으로서 기능하는 키메라 분자를 생성할 수 있다는 예상치 못한 발견을 기반으로 함
- 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

〈주요 실시예 내용〉

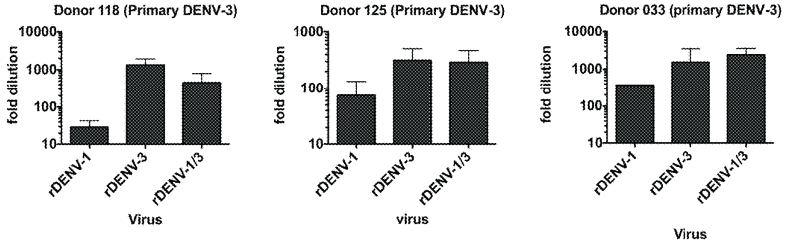
- 실시예에서는, DENV-1, DENV-3 및 힌지 키메라 바이러스 WestPac-3001 힌지 (rDENV-1/3)에 대해 시험된 1차 DENV-1 및 DENV-3 인간 면역 혈청을 제시하였음. 도 2에서 Y축은 조직 배양에서 투입된 바이러스의 50%를 중화시키는데 요구되는 면역 혈청의 배수 희석을 제시하는 것으로, 높은 값일수록 강력한 혈청을 나타냄
  a) DENV-1 1차 면역 혈청은 DENV-1을 강력하게 중화시키지만 DENV-3은 그렇지 않고, DENV-1/3은 DENV-1과 유사한 농도에서 DENV-1 면역 혈청에 의한 중화에 감수성이며, 이는 모 DENV-3 바이러스와 대조적으로 키메라 바이러스가 DENV-1 면역 혈청에 의해 인식되는 에피토프를 제시함을 나타냄

FIG. 2A



b) DENV-3 1차 면역 혈청은 DENV-1을 중화시키지 않지만 DENV-3은 중화시킴. rDENV-1/3은 DENV-3과 유사한 농도에서 DENV-3 1차 면역 혈청에 의해 중화되며, 이는 키메라 바이러스 rDENV-1/3이 DENV-3 인간 면역 혈청 중 DENV-3 항체에 의해 표적화되는 중요한 DENV-3 에피토프를 보존함을 나타냄

FIG. 2B



항원 정보

- 본 특허에서는 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질이 항원으로 작용함. 이 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질은 청구항 1에 기재된 바와 같이 특정 위치에서 아미노산이 치환(T138S, Q158H, V160T, S169P, A173I, I174Q, P176T, E177D, N272T, G275T, S277T)된 뎅기 바이러스 E 당단백질 백본을 포함하며, 추가로 특정 아미노산 잔기 사이 (155와 156 사이)에 T 및 E 가 삽입된 것임
- 참고로, 서열번호 3은 WestPac74-3001 hinge(rDENV-1/3)의 키메라 뎅기 바이러스 E 당단백질을 나타냄

<210> SEQ ID NO 3
<211> LENGTH: 395
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Artificial
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: WestPac74 hinge (DENV 1/3)

<400> SEQUENCE: 3

```
Met Arg Cys Val Gly Ile Gly Asn Arg Asp Phe Val Glu Gly Leu Ser
1               5                  10                  15

Gly Ala Thr Trp Val Asp Val Val Leu Glu His Gly Ser Cys Val Thr
            20                  25                  30

Thr Met Ala Lys Asp Lys Pro Thr Leu Asp Ile Glu Leu Leu Lys Thr
        35                  40                  45

Glu Ala Thr Gln Leu Ala Thr Leu Arg Lys Leu Cys Ile Glu Ala Lys
    50                  55                  60

Ile Ser Asn Thr Thr Thr Asp Ser Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala
65                  70                  75                  80

Thr Leu Val Glu Glu Gln Asp Thr Asn Phe Val Cys Arg Arg Thr Phe
                85                  90                  95

Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser
            100                 105                 110

Leu Ile Thr Cys Ala Lys Phe Lys Cys Val Thr Lys Ile Glu Gly Lys
        115                 120                 125

Val Val Gln Tyr Glu Asn Leu Lys Tyr Ser Val Ile Val Thr Val His
    130                 135                 140

Thr Gly Asp Gln His Gln Val Gly Asn Glu Thr Thr Glu His Gly Thr
145                 150                 155                 160

Ile Ala Thr Ile Thr Pro Gln Ala Pro Thr Ser Glu Ile Gln Leu Thr
                165                 170                 175

Asp Tyr Gly Ala Leu Thr Leu Asp Cys Ser Pro Arg Thr Gly Leu Asp
            180                 185                 190

Phe Asn Glu Met Ile Leu Leu Thr Met Lys Asn Lys Ala Trp Met Val
        195                 200                 205

His Arg Gln Trp Phe Leu Asp Leu Pro Leu Pro Trp Thr Ser Gly Ala
    210                 215                 220

Ser Thr Ser Gln Glu Thr Trp Asn Arg Gln Asp Leu Leu Val Thr Phe
225                 230                 235                 240

Lys Thr Ala His Ala Lys Lys Gln Glu Val Val Val Leu Gly Ser Gln
                245                 250                 255

Glu Gly Ala Met His Thr Ala Leu Thr Gly Ala Thr Glu Ile Gln Asn
            260                 265                 270

Ser Gly Gly Thr Ser Ile Phe Ala Gly His Leu Lys Cys Arg Leu Lys
        275                 280                 285

Met Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly
    290                 295                 300

Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val
305                 310                 315                 320

Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro
                325                 330                 335

Phe Ser Ser Gln Asp Glu Lys Gly Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile
            340                 345                 350

Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu
        355                 360                 365

Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Val Val Gly Ala Gly Glu
    370                 375                 380

Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Lys Lys Gly
385                 390                 395
```

<table>
<tr><td>9</td><td colspan="8">Tetravalent dengue vaccine</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 10815280 B2 (2020.10.27)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">INTERNATIONAL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY(IN)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">16/211564 (2018.12.06)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">INTERNATIONAL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY(IN)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2035.08.21</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">17</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.2-a, 1.1.2-b</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="8">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.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="8">1. A tetravalent dengue vaccine comprising a virus like particle (VLP) comprising:
a. a recombinant polypeptide comprising an EDIII domain of each of Dengue virus serotypes DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4, linked to an N-terminal of an HBsAg polypeptide, as depicted below:
EDIII-1---EDIII-3---EDIII-4---EDIII-2---HBsAg;
wherein the dashed dashed line is a linker; and
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's 1, 2, 3 and 4, respectively; and b. 4 units of an HBsAg polypeptide.
2. A method of eliciting neutralizing antibody titer against each of the four dengue virus serotypes DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4 in a subject in need thereof comprising administering to the subject the tetravalent dengue vaccine of claim 1.
3. A method of treating or preventing dengue virus infection comprising administering to a subject the tetravalent dengue vaccine of claim 1.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="8">〈발명의 개요〉
• 본 특허는 HBsAg(B형 간염 바이러스의 표면 항원)의 N-말단에 연결된 뎅기 바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4 각각의 EDIII 도메인(envelope domain III)을 포함하는 재조합 폴리펩티드에 관한 것임
• 뎅기 EDIII 도메인은 숙주 세포 수용체의 인식 및 중화 항체의 생성을 담당하며, 교차 반응성 항체를 유도하는 고유 잠재력이 매우 낮은 것으로 보고됨에 따라, 4가 단백질 형태의 잠재적인 뎅기열 백신 항원의 후보가 됨
• 본 특허의 명세서에 따르면, 본 발명은 기존의 제안된 백신에 비해 다음과 같은 장점을 가질 것으로 예상됨
1. 예비 데이터에 따르면 본 백신의 예방접종 일정은 사노피의 시험 중인 백신보다 짧음, 2. DENV 혈청형 4종 모두의 EDIII-T와 HBsAg를 포함하는 백신임, 3. 뎅기열뿐만 아니라 B형 간염에 대한 보호/면역화를 제공함

〈발명의 구성〉
• 본 특허의 청구항 1은 다음을 포함하는 바이러스 유사 입자 (VLP)를 포함하는 4가 뎅기 백신을 청구하고 있음
a. HBsAg 폴리펩티드의 N-말단에 연결된 뎅기 바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4 각각의 ED III 도메인을 포함하는 재조합 폴리펩티드: EDIII-1---EDIII-3---EDIII-4---EDIII-2---HBsAg;
b. HBsAg 폴리펩티드 4개 단위를 포함함</td></tr>
</table>

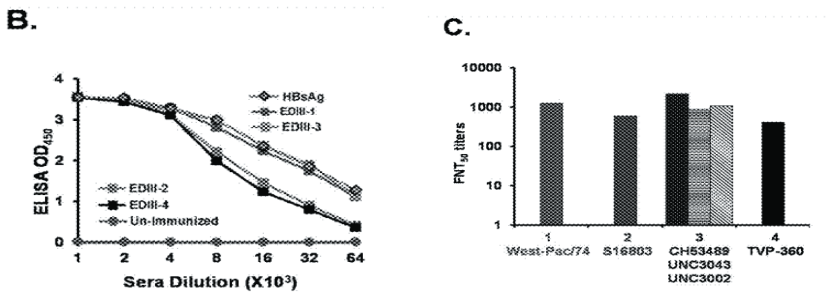
상기 뎅기 바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4 각각의 ED III 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2, 3 및 4으로 청구하고 있음

- 본 특허에 따르면, DSV4(DENV의 4가지 혈청형에 해당하는 4가지 EDIII를 모두 나타내는 HBsAg 기반 VLP)의 디자인은 HBsAg VLPs에 말라리아 에피토프를 표시하는 RTS,S(말라리아 백신 후보)의 디자인과 유사하며, 본 발명자는 HBsAg가 외부 에피토프를 제시하고 표시하는 플랫폼 역할을 함으로써 발현된 단백질의 면역원성을 증가시킴을 확인하였음
- 청구항 2는 청구항 1의 4가 뎅기 백신을 대상체에게 투여하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 4가지 뎅기 바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4 각각에 대한 중화항체 역가를 유도하는 방법을 청구하고 있음
- 청구항 3은 청구항 1의 4가 뎅기 백신을 실험 대상에게 투여하는 것을 포함하는 뎅기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 대해 청구하고 있음

〈주요 실시예 내용〉

[도 3B, 3C]

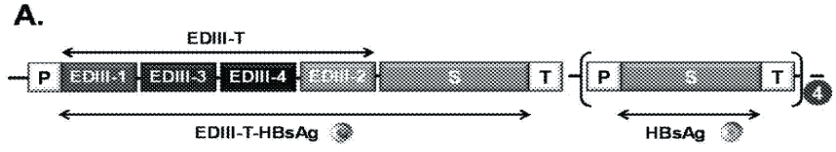
- 본 특허의 실시예에서는 DSV4 VLP를 마우스 그룹에 면역화한 후, 면역반응을 관찰하였음. EDIII-1, EDIII-2, EDIII-3, EDIII-4 및 HBsAg의 다섯 가지 구성요소에 대한 항체의 존재를 특성화하였으며, 이들 모두에 대한 강한 면역반응이 일어나는 것을 관찰하였음. 또한, DSV4-항혈청이 4개의 DENV를 모두 중화시킴을 확인하였음



관련 도면

헥사글리실 링커를 통해 연결된 4개의 DENV에 해당하는 4개의 EDIII로 구성된 EDIII-T는 HBsAg(S)와 유전적으로 융합되어 EDIII-T-HBsAg을 암호화함. 이는 HBsAg의 4개의 발현 카세트를 운반하는 벡터에서 클로닝됨. EDIII-T-HBsAg 및 HBsAg를 공동 발현하는 클론을 얻음. DSV4의 디자인은 다음과 같음

Figure 1



항원 정보

- 본 특허의 항원은 청구항 1에 의해 제조된 VLP으로, 이 VLP는 뎅기 바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4의 각각의 EDIII 도메인을 포함함
- 상기 뎅기 바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4 각각의 EDIII 도메인의 아미노산 서열은 서열번호 1, 2, 3 및 4에 해당함

SEQ ID No: 1

<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 12
<210> SEQ ID NO 1
<211> LENGTH: 104
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Dengue virus type 1

<400> SEQUENCE: 1

```
Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val
1               5                  10                  15

Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly
            20                  25                  30

Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Ser Gln Asp Glu Lys Gly
        35                  40                  45

Val Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp
    50                  55                  60

Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Val Val Gly Ala Gly Glu Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe
                85                  90                  95

Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys
            100
```

SEQ ID No: 2

<210> SEQ ID NO 2
<211> LENGTH: 104
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Dengue virus type 2

<400> SEQUENCE: 2

```
Met Ser Tyr Ser Met Cys Thr Gly Lys Phe Lys Val Val Lys Glu Ile
1               5                  10                  15

Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Val Ile Arg Val Gln Tyr Glu Gly
            20                  25                  30

Asp Gly Ser Pro Cys Lys Thr Pro Phe Glu Ile Met Asp Leu Glu Lys
        35                  40                  45

Arg His Val Leu Gly Arg Leu Thr Thr Val Asn Pro Ile Val Thr Glu
    50                  55                  60

Lys Asp Ser Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Asp Ser
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Ile Ile Gly Val Glu Pro Gly Gln Leu Lys Leu Asp Trp Phe
                85                  90                  95

Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Gln
            100
```

SEQ ID No: 3

<210> SEQ ID NO 3
<211> LENGTH: 104
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Dengue virus type 3

<400> SEQUENCE: 3

```
Met Ser Tyr Ala Met Cys Leu Asn Thr Phe Val Leu Lys Lys Glu Val
1               5                  10                  15

Ser Glu Thr Gln His Gly Thr Ile Leu Ile Lys Val Glu Tyr Lys Gly
            20                  25                  30

Glu Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Thr Glu Asp Gly Gln Gly
        35                  40                  45

Lys Ala His Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Val Val Thr Lys
    50                  55                  60

Lys Glu Glu Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser
65                  70                  75                  80

Asn Ile Val Ile Gly Ile Gly Asp Lys Ala Leu Lys Ile Asn Trp Tyr
                85                  90                  95

Arg Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys
            100
```

SEQ ID No: 4

<210> SEQ ID NO 4
<211> LENGTH: 103
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: Dengue virus type 4

<400> SEQUENCE: 4

```
Met Ser Tyr Thr Met Cys Ser Gly Lys Phe Ser Ile Asp Lys Glu Met
1               5                  10                  15

Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Thr Val Val Lys Val Lys Tyr Glu Gly
            20                  25                  30

Ala Gly Ala Pro Cys Lys Val Pro Ile Glu Ile Arg Asp Val Asn Lys
        35                  40                  45

Glu Lys Val Val Gly Arg Ile Ile Ser Pro Thr Pro Phe Ala Glu Asn
    50                  55                  60

Thr Asn Ser Val Thr Asn Ile Glu Leu Glu Pro Pro Leu Asp Ser Tyr
65                  70                  75                  80

Ile Val Ile Gly Val Gly Asp Ser Ala Leu Thr Leu His Trp Phe Arg
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys
            100
```

<table>
<tr><td>10</td><td colspan="3">Development of dengue virus vaccine components</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 11332722 B2 (2022.05.17)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">The Government of the USA as represented by the Secretary, Dept. of Health and Human Services(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>16/912359 (2020.06.25)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">The Government of the USA as represented by the Secretary, Dept. of Health and Human Services(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2027.10.04</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">16</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>등록</td><td>-</td><td>공개</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.1-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">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 ⊿30 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 ⊿30 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 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 ⊿30 mutation and nucleotides additional to the ⊿30 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.</td></tr>
<tr><td>주요 청구항</td><td colspan="7">1. An immunogenic composition that is tetravalent for dengue serotypes 1, 2, 3, and 4, wherein the composition comprises a nucleic acid encoding a chimeric dengue virus comprising rDEN3 wherein the 3′-UTR has been replaced with DEN4⊿30, wherein the ⊿30 mutation deletes nucleotides from about 172 to 143 of the dengue 4 3′-UTR, designated with the reverse-order numbering system.
6. A method of producing a nucleic acid encoding a dengue virus or chimeric dengue virus, comprising introducing a mutation in the 3′-untranslated region (3′-UTR), wherein the mutation is a ⊿30 mutation that removes the TL-2 homologous structure in the 3′-UTR and introducing an additional mutation, wherein the additional mutation comprises one or more of:
(a) ⊿31, corresponding to deleted nucleotides 258-228 of the 3′-UTR of DEN3 Sleman/78 and having the deletion junction -CUGC⊿GACU-;
(b) ⊿50, corresponding to deleted nucleotides 192-143 of the 3′-UTR of DEN3 Sleman/78 and having the deletion junction -CACA⊿GACU-;
(c) ⊿61, corresponding to deleted nucleotides 173-113 of the 3′-UTR of DEN3 Sleman/78 and having the deletion junction -CCGA⊿UAAA-;
(d) ⊿80, corresponding to deleted nucleotides 192-113 of the 3′-UTR of DEN3 Sleman/78 and having the deletion junction -CACA⊿UAAA-;
(e) ⊿116(A), corresponding to deleted nucleotides 228-113 of the 3′-UTR of DEN3 Sleman/78 and having the deletion junction -UAGC⊿UAAA-;
(f) ⊿116(B), corresponding to deleted nucleotides 258-143 of the 3′-UTR of DEN3 Sleman/78 and having the deletion junction -CUCC⊿GACU-; and</td></tr>
</table>

	(g) ⊿146, corresponding to deleted nucleotides 258-113 of the 3′-UTR of DEN3 Sleman/78 and having the deletion junction -CUGC⊿UAAA-.
특허 내용	〈발명의 개요〉 • 본 특허는 뎅기 바이러스 또는 키메라 뎅기 바이러스에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 뎅기 바이러스 혈청형 1, 2, 3 및 4 게놈의 3'-비번역 영역 (3'-UTR)을 돌연변이시켜 뎅기 바이러스 백신을 약독화시키는 기술에 관한 것임 • 상기 바이러스들은 뎅기 바이러스 혈청형 1, 2, 3 및 4 각각에 있는 TL-2 유사 구조를 제거하는 ⊿30 돌연변이를 포함하는 3'-비번역 영역 (3'-UTR)의 돌연변이를 포함하고 있으며, 상기 ⊿30 돌연변이로부터 추가적으로 삭제된 뉴클레오티드가 5' 방향으로 뎅기 혈청형 1, 2, 3 및 4의 각각의 TL-3 유사 구조의 5' 경계까지 시퀀스를 제거하는 것을 포함하거나, 뎅기 바이러스의 제1 형태의 3'-UTR을 제2 형태의 뎅기 바이러스의 3'-UTR로 대체하는 것을 포함하며, 선택적으로 ⊿30 돌연변이와 상기 ⊿30 돌연변이로부터 추가적으로 삭제된 뉴클레오티드를 포함할 수 있음 〈발명의 구성〉 • 본 특허의 청구항 1은 뎅기 혈청형 1, 2, 3, 및 4에 대한 4가 면역원성 조성물을 청구하고 있는데, 상기 조성물은 3′-UTR이 DEN4⊿30으로 대체된 rDEN3을 포함하는 키메라 뎅기 바이러스 코딩 핵산을 포함하며, 상기 ⊿30 돌연변이는 역순 번호 체계로 뎅기 4 3′-UTR의 약 172부터 143의 뉴클레오티드가 결실된 것임 • 본 특허의 청구항 6은, 뎅기 바이러스 또는 키메라 뎅기 바이러스를 인코딩하는 핵산을 생산하는 방법으로, 상기 방법은 3'-비번역 영역(3'-UTR)에 돌연변이를 도입하는 것을 포함하며 이 돌연변이는 3'-UTR에서 TL-2 유사 구조를 제거하는 ⊿30 돌연변이이고, 추가적으로 다음 중 하나 이상의 돌연변이를 도입하는 것을 포함함: (a) ⊿31은 DEN3 Sleman/78의 3'-UTR의 삭제된 뉴클레오티드 258-228에 해당하며, 삭제 연결부 -CUGC⊿GACU-를 가짐; (b) ⊿50은 DEN3 Sleman/78의 3'-UTR의 삭제된 뉴클레오티드 192-143에 해당하며, 삭제 연결부 -CACA⊿GACU-를 가짐; (c) ⊿61은 DEN3 Sleman/78의 3'-UTR의 삭제된 뉴클레오티드 173-113에 해당하며, 삭제 연결부 -CCGA⊿UAAA-를 가짐; (d) ⊿80은 DEN3 Sleman/78의 3'-UTR의 삭제된 뉴클레오티드 192-113에 해당하며, 삭제 연결부 -CACA⊿UAAA-를 가짐; (e) ⊿116(A)은 DEN3 Sleman/78의 3'-UTR의 삭제된 뉴클레오티드 228-113에 해당하며, 삭제 연결부 -UAGC⊿UAAA-를 가짐; (f) ⊿116(B)는 DEN3 Sleman/78의 3'-UTR의 삭제된 뉴클레오티드 258-143에 해당하며, 삭제 연결부 -CUCC⊿GACU-를 가짐; (g) ⊿146은 DEN3 Sleman/78의 3'-UTR의 삭제된 뉴클레오티드 258-113에 해당하며, 삭제 연결부 -CUGC⊿UAAA-를 가짐 〈주요 실시예 내용〉 • DEN3 바이러스로 챌린지한 후 혈청에서 바이러스 역가를 측정한 결과, 각각의 백신 성분으로 면역화하면 관찰된 중화 항체 수준에서 예상할 수 있는 바와 같이 측정가능한 바이러스혈증으로부터 완전한 보호를 유도하였음을 나타냄

TABLE 7

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] Day 0	Day 28	Post-challenge[4] % of monkeys with viremia	Post-challenge[4] Mean peak virus titer[2] (log_{10} pfu/ml ± SE)
DENS (Sleman/78)	4	100	3.5	1.8 ± 0.1	<5	253	0	<1.0
rDEN3Δ30/31	4	0	0	<1.0	<5	304	0	<1.0
rDEN3Δ86	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'D4Δ30	4	0	0	<1.0	<5	77	0	<1.0
mock infected	2	0	0	<1.0	<5	<5	100	1.8 ± 0.2

[1]Groups of rhesus monkeys were inoculated subcutaneously on day 0 with 5.0 log_{10} PFU of the indicated virus in a 1 ml dose. Serum was collected daily on days 0-8 and 10 and once on day 28.
[2]Virus titer in serum was determined by plaque assay in Vero cells.
[3]Plaque reduction (60%) neutralizing antibody titers were determined using DEN3 (Sleman/78).
[4]Monkeys were challenged after 35 days with DEN3 (Sleman/78) administered subcutaneously in a 1 ml dose containing 5.0 log_{10} PFU. Serum was collected daily on days 0-8 and 10.

항원 정보	• 청구항 1에 기재된 핵산에 의해 인코딩되는 약독화된 키메라 뎅기 바이러스

- 핵심 선별 특허(A급) 상세분석 6건

<table>
<tr><td>11</td><td colspan="7">Dengue virus vaccine compositions and methods of use thereof</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 10449243 B2 (2019.10.22)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">Merck Sharp & Dohme Corp.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">15/536319 (2015.12.18)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">Merck Sharp & Dohme Corp.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2035.12.18</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">16</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>심사중</td><td>거절</td><td>취하</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>A</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a, 1.1.2-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">The present invention relates to dengue virus vaccine compositions comprising a first and a second dengue vaccine, wherein the first dengue vaccine comprises at least one live, 5 attenuated dengue virus or live, attenuated chimeric dengue virus and the second dengue vaccine is a recombinant dengue subunit vaccine, a DNA vaccine, a conjugate vaccine, or an inactivated dengue vaccine; wherein the genome of the live attenuated dengue virus or the live attenuated chimeric dengue virus comprises a 30 nucleotide deletion of the TL2 stem-loop structure of the 3′ untranslated region. The dengue virus vaccine compositions of the invention may further 10 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.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A dengue virus immunogenic composition comprising a pharmaceutically effective amount of:
(a) a tetravalent live attenuated dengue immunogenic composition comprising at least one live attenuated dengue virus (LAV) or at least one live attenuated chimeric flavivirus (LACV), wherein the LAV and the LACV comprise a viral genome that contains a deletion of about 30 nucleotides corresponding to the TL-2 stem-loop structure of the 3′ untranslated region (UTR), wherein the about 30 nucleotides corresponds to nucleotides 172 to 143 from the 3′ end of the viral genome; and
(b) a tetravalent dengue subunit immunogenic composition which comprises truncated dengue E proteins, or fragments thereof, from dengue virus type 1 (DEN1), dengue virus type 2 (DEN2), dengue virus type 3 (DEN3), and dengue virus type 4 (DEN4), wherein each of the truncated dengue E proteins constitute about 80% of the length of wild type dengue E proteins of DEN1, DEN2, DEN3and DEN4, respectively, starting from amino acid residue 1 at its N-terminus.
18. A method of reducing the likelihood of dengue infection, or preventing or ameliorating the symptoms of dengue infection, comprising the steps of:
(a) mixing a first and a second dengue immunogenic composition to form a dengue virus immunogenic composition, wherein the first dengue immunogenic composition is a tetravalent live attenuated dengue immunogenic composition comprising at least one live attenuated dengue virus (LAV) or at least one live attenuated chimeric flavivirus (LACV), wherein the LAV and the LACV comprise a viral genome that contains a</td></tr>
</table>

	deletion of about 30 nucleotides corresponding to the TL-2 stem-loop structure of the 3′ untranslated region (UTR), wherein the about 30 nucleotides corresponds to nucleotides 172 to 143 from the 3′ end of the viral genome; and wherein the second dengue immunogenic composition is a tetravalent dengue subunit immunogenic composition which comprises truncated dengue E proteins, or fragments thereof, from dengue virus type 1 (DEN1), dengue virus type 2 (DEN2), dengue virus type 3 (DEN3), and dengue virus type 4 (DEN4), wherein each of the truncated dengue E proteins constitute about 80% of the length of wild type dengue E proteins of DEN1, DEN2, DEN3 and DEN4, respectively, starting from amino acid residue 1 at its N-terminus; and (b) administering the dengue virus immunogenic composition of step (a) to a patient in need thereof.
특허 내용	〈발명의 개요〉 • 본 특허는 A) 적어도 하나의 생약독화 뎅기 바이러스(LAV) 또는 적어도 하나의 생약독화 키메라 플라비바이러스(LACV)를 포함하는 백신과 B) 복제되지 않는 뎅기 백신을 모두 포함하는 뎅기 바이러스 백신 조성물에 관함 • 현재까지 임상적으로 테스트된 백신은 대부분 생약독화 백신이고, 비활성화 백신도 일부 연구되고 있으나, 안정적이고 안전하며 효과적인 백신은 개발되지 않음 • 본 특허에서는 A)생약독화 뎅기 백신과 B)복제되지 않는 뎅기열 백신(재조합 뎅기 서브유닛 백신)을 함께 사용하여 생약독화 뎅기 백신의 생존능에 영향을 미치지 않으면서 뎅기 질환에 보호 면역 반응을 유도하여 뎅기 감염 가능성을 감소시키고자 함 〈발명의 구성〉 • 본 발명은 청구항 1은 뎅기 바이러스 면역원성 조성물을 청구하고, 청구항 18은 뎅기 바이러스 면역원성 조성물을 이용해 뎅기 감염 가능성을 줄이거나 감염 증상을 완화하는 방법을 청구하고 있음 • 청구항 1 및 18에는 면역원성 조성물의 구성이 기재되어 있는데, 이 면역원성 조성물은 두 가지 다른 조성물, 즉 A) 적어도 하나의 생약독화 뎅기 바이러스(LAV) 또는 적어도 하나의 생약독화 키메라 플라비바이러스(LACV)를 포함하는 4가 생약독화 뎅기 면역원성 조성물 및 B) 절단된 뎅기열 E 단백질 또는 이들의 단편을 포함하는 4가 뎅기 서브유닛 면역원성 조성물을 포함함 A) 이때 LAV 또는 LACV는 3'-비번역 영역(3'-UTR)의 TL-2 스템 루프 구조에 대응하며 3'말단으로부터 뉴클레오티드 172 내지 143에 해당하는 약 30개의 뉴클레오티드의 결실을 포함하는 바이러스 게놈을 포함함 B) 또, 절단된 뎅기 E 단백질은 뎅기 바이러스 유형 1 내지 4(DEN1-4)로부터 유래되고, N 말단의 아미노산 잔기 1에서 시작하여 각각 DEN1, DEN2, DEN3 및 DEN4의 야생형 뎅기열 E 단백질 길이의 약 80%를 구성하며, 복제되지 않는 뎅기열 백신으로써 제조합 뎅기 서브유닛 백신에 해당함 • 본 특허에서는 특히 종래 2회 이상 투여하는 프라임(초기)-부스트(강화) 요법으로 투여할 시, 생약독화 백신과 비복제 백신의 투여 순서에 따른 면역 반응 저하 등의 위험성을 인지하고, 약독화 생백신과 비복제 백신을 환자에게 병용 투여하여 전체 요법의 단순화가 가능하도록 하였음 • 즉, 본 발명의 조성물(복합제제, ⊿30 LATV+V180)로 면역화된 히말라야 원숭이에서 1차 투여 후 4주차에 측정된 기하 평균 중화 역가가 ⊿30 LATV 백신을 단독으로 투여했을 때 유도된 것과 유사 또는 우수한 것을 확인하여(아래 실시예 3), 본 발명의 조성물(복합제제, ⊿30 LATV+V180 및 Alhydrogel® 면역증강제)이 갖는 효과를 확인함

〈주요 실시예 내용〉

- 실시예에서 본 특허의 면역원성 조성물은 ⊿30 4가 생약독화 뎅기 바이러스 백신(⊿30 LATV)과 4가 재조합 뎅기 서브유닛 백신 후보(V180)를 포함함
- 실시예를 통해 본 특허 뎅기 항원이 갖는 면역 반응(중화 항체 역가 분석)을 확인함

[표 2]

- 본 특허의 뎅기 항원(2 개의 4가 재조합 뎅기 서브 유닛 백신 후보(V180) 및 ⊿30 4가 뎅기 활약약독화 백신 (⊿30 LAV))을 3가지 그룹으로 히말라야 원숭이에 투여함

TABLE 2

Schedule and Formulations Used in Rhesus Macaque Immunogenicity Study

		Formulation/Schedule	
Group	Animal ID	Week 0	Week 16
1	A10R070 A7E030 A7X034 03D350	Δ30 LAV (10e5 pfu each LAV) Administered SC (0.5 ml)	Δ30 LAV (10e5 pfu each) Administered SC (0.5 ml)
2	A10L106 A7E017 05D039 04D300	Δ30 LAV (10e5 pfu each LAV) Administered SC (0.5 ml)	Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ Alhydrogel ® (225 μg) Administered IM (0.5 ml)
3	A10R080 A7E078 99D174 03D329	Δ30 LAV (10e5 pfu each LAV)/ Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ Alhydrogel ® (225 μg) Administered IM (0.5 ml)	Δ30 LAV (10e5 pfu each LAV)/ Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ Alhydrogel ® (225 μg) Administered IM (0.5 ml)

[도 5]

- V180와 ⊿30 LAV의 투여 방법에 따른 상기 모든 그룹에 대한 DEV1, DEV2, DEV3 및 DEV4의 종방향 기하학적 평균 중화 역가 확인 결과, 그룹 3의 V180와 ⊿30 LAV, 보조제 조합은 종래의 백신 조합에 필적하며, 그룹 1 및 2와 같이 ⊿30 LAV 단독 사용보다 우수함을 입증하는 것으로 볼 수 있음

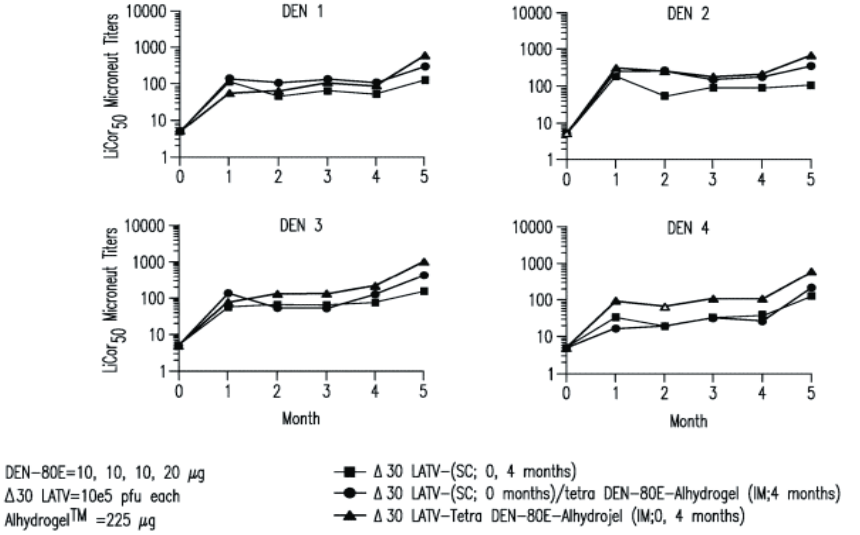
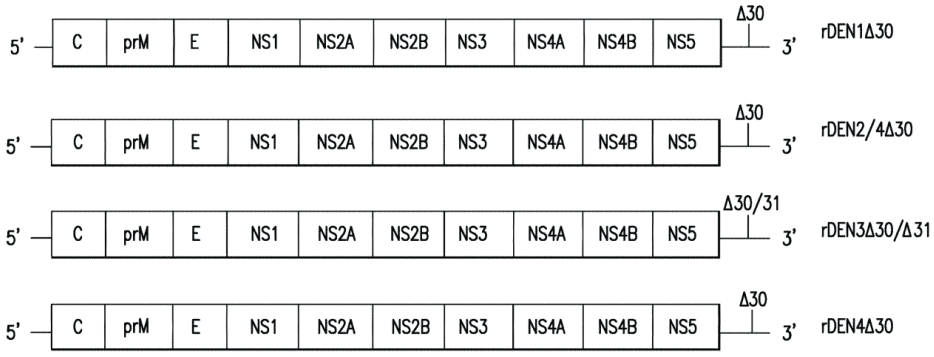


FIG.5

항원 정보	• 본 특허 면역원성 조성물은 ⊿30 4가 생약독화 뎅기 바이러스 백신(⊿30 LATV)과 4가 재조합 뎅기 서브유닛 백신 후보(V180)를 포함함 • 본 특허의 ⊿30 LATV는 살아있는 약독화된 DEN1, DE2, DEN3, 또는 DE4 바이러스를 지칭하며, 약 nt 143 내지 약 nt 172의 상기 3'번역되지 않은 (UTR)영역의 상기 TL2 스템 루프 구조에 대응하는 약 30 뉴클레오타이드 (nt)의 결실을 포함하는 바이러스 게놈을 포함할 수 있음 • 본 특허의 ⊿30 LATV는 미국 보건복지부의 출원 특허(WO2003-092592 A2, 공개일 2003.11.13)에서 개시하고 있는 항원 청구 범위와 대응됨 • 아래는 실시예 1-3에서 사용된 ⊿30 LATV (⊿30 4가 생약독화 뎅기 바이러스 백신)의 조성에 대한 개략도임  FIG.1 • 본 특허의 V180는 4개의 뎅기 바이러스 혈청형 (DENV1, DENV2, DENV3, and DENV4) 각각으로부터 절단된 외피(E) 당 단백질 (DEN-80E)으로 구성된 4가 서브 단위 백신을 의미함 • 즉, E 단백질은 각각 N-말단에서 아미노산 잔기 1로부터 시작하는 야생형 E의 길이의 대략 80%를 구성하며, E 단백질은 숙주 세포에서 재조합적으로 발현될 때 성장 배지로 분비될 수 있음 • 본 특허의 실시예에서 사용된 V180은 동일 출원인의 출원 특허인 핵심특허 5번(US 10137187 B2)의 항원과 동일한 것임

<table>
<tr><td>12</td><td colspan="6">VACCINE COMPOSITIONS FOR THE PREVENTION OF DENGUE VIRUS INFECTION</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>EP 2877208 B1 (2021.05.12)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">Sanofi Pasteur(FR)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>2013-741748 (2013.07.24)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">Sanofi Pasteur(FR)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2033.07.24</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">13</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>거절</td><td>포기</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>A</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="6">The present invention relates to vaccine compositions that are useful in a method of protecting a human subject against dengue disease.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="6">1. 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 a live attenuated chimeric virus and wherein said live attenuated chimeric dengue viruses comprise a yellow fever virus genome whose prM-E sequence has been substituted with the prM-E sequence of a dengue virus;
wherein said human subject is 2-45 years of age and has previously been infected by a dengue virus;
and wherein said method comprises administering said composition in a first dose, a second dose and a third dose and wherein said second dose is to be administered six months after said first dose and wherein said third dose is to be administered twelve months after said first dose and wherein said doses are administered via a subcutaneous route.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="6">〈발명의 개요〉
• 본 특허는 뎅기 출혈열(DHF), 뎅기 충격 증후군(DSS) 등 뎅기 바이러스로 인해 발생하는 심각한 합병증이 발현되는 뎅기 바이러스 감염 환자에 대해 예방할 수 있는 백신을 개발하고자 하였음
• 이에 본 발명에서는 혈청형 1 내지 4에 대응하는 4가 뎅기 백신을 사용하여 뎅기 질환에 대한 인간 피험자의 감염을 예방하는 방법에 대해 연구하였음

〈발명의 구성〉
• 본 특허의 청구항 1은 혈청형 1 내지 4의 뎅기 항원을 포함하는 백신 조성물을 청구하며, 이때 혈청형 1 내지 4의 뎅기 항원은 각각 생약독화 키메라 바이러스로, prM-E 서열이 뎅기 바이러스의 prM-E 서열로 치환된 황열 바이러스 게놈을 포함함
• 추가로 청구항 1의 백신 조성물은 2~45세 연령의 뎅기 바이러스에 감염된 적이 있는 사람을 대상으로, 0, 6, 12개월에 걸쳐 3회 피하 투여하는 방법에 사용된다고 한정되어 있는데, 본 특허의 백신 조성물이 2~45세의 다양한 연령대의 남성 및 여성 등 인간 피험자를 대상으로, 초기 백신화 이후 부스터 백신으로 3회에 걸쳐 투여하는 방법을 통해 접종되어 뎅기 질환 감염에 대한 높은 예방 효과을 가질 수 있음을 의미함
• 본 특허 명세서에 따르면, 본 특허의 생약독화 키메라 뎅기 바이러스로 사용될 수 인는 대표적인 예는</td></tr>
</table>

Chimerivax(CYD) dengue virus로, 이 바이러스는 황열 바이러스 균주 YF17D 또는 YF17D204(YF-VAX®)의 게놈 백본을 포함하고, 이때 prM 및 E 단백질이 뎅기열 바이러스에 상응하는 구조 단백질을 코딩하는 핵산 서열로 대체된 것임

〈주요 실시예 내용〉

- 실시예에서는 본 발명의 생약독화 키메라 뎅기 바이러스로, 4가의 Chimerivax™ 백신을 접종하여 그 효능을 확인하였는데, 이때 백신은 DEN1 PU0359(TYP1 140), DEN2 PUO218, DEN3 PaH881/88 및 DEN4 1228(TVP 980) 균주 및 YF17D 바이러스의 게놈 백본으로부터 유래한 prM 및 E 서열을 사용하여 생성되었음(CYD-1, CYD-2, CYD-3, CYD-4로 지칭)
- 백신은 병력 및 신체 검사를 기준으로 건강 상태가 양호한 4~11세의 학생 4002명에 투여한 임상 IIb상 시험으로, 12개월째 세 번째 백신 접종 후까지 감시를 유지하였음(태국 Ratchaburi의 지역 병원 (RRH)에서 수행)
- 등록된 4002명의 어린이 중 95.9%가 예방 접종을 완료하고, 91.8%가 통계 분석 대상이었으며, 90% 이상이 뎅기열이나 JEV에 대한 항체에 양성 반응을 보였음

[표 1]

- 바이러스학적으로 확인된 뎅기열 질환에 대한 CYD 4가 뎅기열 백신의 혈청형 특이적 및 전반적인 효능

Table 1: Serotype-specific and overall efficacy of CYD tetravalent dengue vaccine against virologically-confirmed dengue disease

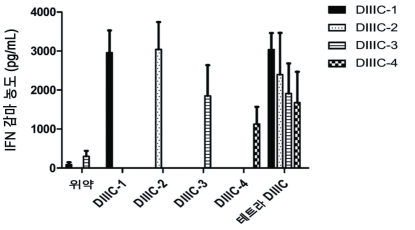
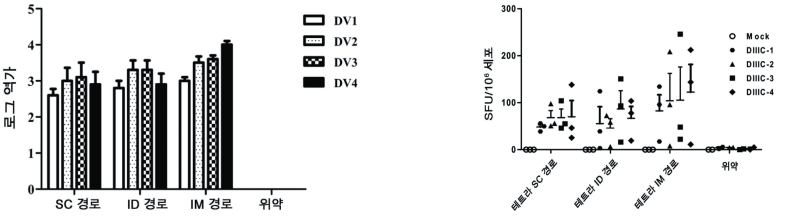
		Dengue vaccine		Control Efficacy			
		Person-years at risk	Cases or Episodes*	Person-years at risk	Cases or Episodes*	%	(95% CI)
>28 days after 3 injections (per-protocol analysis)							
	Cases	2522	45	1251	32	30·2	(-13·4-56·6)
	Serotype 1 episodes	2536	9	1251	10	55·6	(-21·6-84·0)
	Serotype 2 episodes	2510	31	1250	17	9·2	(-75·3-51·3)
	Serotype 3 episodes	2541	1	1257	2	75·3	(-375·0-99·6)
	Serotype 4 episodes	2542	0	1263	4	100	(24·8-100)
	NS1 Antigen positive only episodes	2542	4	1265	0	ND	ND
>28 days after 3 injections (Full analysis set)							
Cases		2620	46	1307	34	32·5	(-8·5-57·6)
	Serotype 1 episodes	2633	9	1308	10	55·3	(-22·5-83·9)
	Serotype 2 episodes	2608	32	1307	19	15·6	(-57·6-53·6)
	Serotype 3 episodes	2638	1	1312	2	75·1	(-378·99·6)
	Serotype 4 episodes	2641	0	1320	4	100	(-24·3-100)
	NS1 Antigen positive only episodes	2640	4	1322	0	ND	ND
>28 days (Full	**after at least 1 injection analysis set)**						
	Cases	5089	75	2532	56	33·4	(4·1-53·5)
	Serotype 1 episodes	5139	14	2564	18	61·2	(17·4-82·1)
	Serotype 2 episodes	5107	51	2560	26	1·7	(-64·3-39·8)
	Serotype 3 episodes	5144	4	2565	10	80·1	(30·9-95·4)
	Serotype 4 episodes	5149	1	2577	5	90·0	(10·5-99·8)
>28 days (Full	**after at least 1 injection analysis set)**						
	NS1 Antigen positive only episodes	5147	5	2579	1	-150·5	(-11750·72·0)

Data are number except where indicated. ND: not determined. *A 'case' was defined as a first episode of dengue fever virologically-confirmed by either serotype-specific PCRs, or NS1 antigen ELISA. Serotype-specific efficacy was calculated including all episodes of that serotype; 5 children with two virologically confirmed dengue episodes during the study were therefore included twice in the serotype-specific analysis.

	• 특히 연구 기간 동안 131명의 뎅기열 사례(131명의 어린이가 136개의 에피소드를 겪었음)가 바이러스학적으로 확인되었는데, 뎅기열에 감염된 대상의 경후 백신 접종 군에서 대조군(무작위 50명, 불활화 광견병 백신 투여)에 비해 연간 입원 발생률의 유의한 감소가 관찰됨 [표 2] • 시험 기간 동안 바이러스학적으로 확인된 뎅기열 입원 발생률 **Table 2: Incidence of hospitalized virologically-confirmed dengue during the trial** CYD Dengue Vaccine Group (N=2666) / Control Group (N=1331) / Relative Risk Time period | M | Cases | Annual Incidence Rate (95%CI) | n Occurrences | M | Cases | Annual Incidence Rate (95%CI) | n Occurrences | RR | (95%CI) Year 1 | 2666 | 8 | 0.3 (0.1; 0.6) | 8 | 1331 | 7 | 0.5 (0.2; 1.1) | 7 | 0.571 | (0.181, 1.85) Year 2 | 2557 | 24 | 0.9 (0.5; 1.3) | 24 | 1282 | 23 | 1.7 (1.0; 2.5) | 23 | 0.523 | (0.283, 0.970) Year 1 = D0 to injection 3 ; Year 2 = Injection 3 to the end of Active Phase • 다만, 혈청형 따라 효능이 다른 양상을 보였는데, 세 번의 주사 후 DENV1, DENV3, DENV4에 대한 효능은 55.3%-100% 범위이며, DENV2에 대한 효능은 15.6%였음 • 이에 본 발명은 실시예2 및 3에서 DEN2에서의 최적화된 뎅기 백신 균주의 식별하고, 혈청형 2 균주에 대응하는 키메라 뎅기 바이러스를 Chimerivax™ 기술을 사용하여 제조하고 있음
항원 정보	• 본 발명 CYD-1 내지 4 제조는 선행특허 기술을 참조하고 있음(WO 98/37911, WO 03/101397, WO 07/021672, WO 08/007021, WO 08/047023 및 WO 08/065315)

<table>
<tr><th>13</th><th colspan="7">뎅기 바이러스 백신 조성물</th></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>KR 10-2203759 B1 (2021.01.11)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">Centro de Ingenieria Genetica Y Biotecnologia(CU)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>10-2015-7015888 (2013.12.16)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">Centro de Ingenieria Genetica Y Biotecnologia(CU)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2033.12.16</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">18</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>A</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.3.2, 1.1.2-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">뎅기 바이러스 (DV) 캡시드 단백질을 기초로 하는 적어도 하나의 항원 및 서열번호 1로 확인된 올리고뉴클레오티드가 포함된 백신 조성물. 서열번호 1로 확인된 올리고뉴클레오티드와 함께, 동일한 혈청형의 외막 단백질의 DV2 캡시드 및 도메인 III에 의해 생성되는 융합 단백질을 포함하는 백신 조성물은, 동일한 항원의 제형에 의해 생성되는 것과 비교하여, 종래 보고된 잠재적 아쥬반트 능력을 갖는 올리고뉴클레오티드와 함께, 마우스에서 더 높은 수준의 세포성 면역 반응 및 방어를 발생시킨다. 서열번호 1 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물의 효능은 비인간 영장류에서 입증된 바 있다. 이들 조성물은 1가, 2가 또는 4가일 수 있고, 4 가지 바이러스 혈청형에 대한 기능적 면역 반응을 유도한다는 관점에서, 상이한 면역 체계로 조합된다.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. a) 뎅기 바이러스(DV)의 캡시드 단백질의 서열의 적어도 50%를 포함하는 적어도 하나의 항원 및
b) 서열번호 1로 확인되는 올리고뉴클레오티드를 포함하고,
상기 뎅기 바이러스(DV)의 캡시드 단백질의 서열의 적어도 50%를 포함하는 항원이 상기 단백질의 1번부터 99번까지의 아미노산을 포함하는 재조합 항원인 것을 특징으로 하는 백신 조성물.
3. 제1항에 있어서, 상기 뎅기 바이러스 (DV)의 캡시드 단백질의 1번부터 99번까지의 아미노산을 포함하는 재조합 항원이 서열번호 5 (항원 DIIIC-1), 서열번호 6 (항원 DIIIC-2), 서열번호 7 (항원 DIIIC-3), 및 서열번호 8 (항원 DIIIC- 4)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 키메라 항원인 백신 조성물.
4. 제1항에 있어서, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 키메라 항원 중 2개를 포함하는 것을 특징으로 하는 백신 조성물.
5. 제1항에 있어서, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8로 확인되는 4개의 키메라 항원을 포함하는 것을 특징으로 하는 백신 조성물.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="7">〈발명의 개요〉
• 본 특허는 올리고뉴클레오티드 및 재조합 단백질 항원에 기초한 뎅기 바이러스(DV)에 대한 백신 제형에 관한 기술임
• 본 발명자는 새로운 올리고뉴클레오티드(서열번호 1)가 재조합 단백질 DIIIC-2(DV2의 캡시드 단백질의 아미노산 1 내지 99 및 상기 바이러스 외피 단백질의 DomIII를 포함하는 키메라 항원)에 의해 유도되는 세포성 방어 면역 반응을 현저하게 강화시켰음을 확인하였음

〈발명의 구성〉
• 본 특허의 청구항 1은 a)뎅기 바이러스(DV)의 캡시드 단백질의 서열의 50% 이상의 상동성을 포함하는 항원 및 b)서열번호 1로 확인되는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 백신 조성물에 관해 청구하고 있음. 상기 항원은 상기 단백질의 1번부터 99번까지의 아미노산을 포함하는 재조합 항원임
• 본 특허에 따르면 엑소뉴클레아제에 의한 분해로부터 보호를 위해 올리고뉴클레오티드의 합성에 사용된 결합들(links)이 포스포디에스테르 형태로 기존 면역강화제 활성을 갖는 올리고뉴클레오티드와 상이함
• 그 중, 다양한 올리고뉴클레오티드 중 서열번호 1로 확인된 올리고뉴클레오티드만이 세포성 면역 반응</td></tr>
</table>

	및 방어의 유도 관점에서 최적인 것으로 판명되었음 • 서열번호 1에 해당하는 합성 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 K3(서열번호 2, 포스포디에스테르 결합의 골격) 및 2216(서열번호 3, 포스포디에스테르 결합의 골격)의 서열을 포함하고 있음 • 청구항 3에 따르면 청구항 1의 재조합 항원이 서열번호 5(항원 DIIIC-1), 서열번호 6(항원 DIIIC-2), 서열번호 7(항원 DIIIC-3), 및 서열번호 8(항원 DIIIC- 4)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 키메라 항원으로 청구하고 있음 • 청구항 5에 따르면 백신 조성물은 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7 및 서열번호 8로 확인되는 4개의 키메라 항원을 포함하는 것을 특징으로 함 • 기존 4가 제형에서 4가지 혈청형 간의 바이러스 간섭은 4가지 혈청형에 대한 동등한 기능적 면역 반응의 유도를 어렵게 만드는 이유 중 하나임. 다만, 본 특허는 상기 4가지 키메라 단백질의 혼합물이 마우스에서 항원간의 경쟁 없이 4가지 혈청형에 대해 세포성 및 체액성 두 경우 모두에 방어성 반응을 유도함을 확인하였음(실시예 참조) **〈주요 실시예 내용〉** [도 11] • 본 특허의 실시예에서는 올리고뉴클레오티드 첨가를 통해 4가지 키메라 단백질을 응집시키고, 4가 제형 테트라-DIIIC를 투여한 마우스에서 항원 간의 경쟁 없이, 4가지 혈청형 모두에 대해, 세포성 및 체액성 면역 반응 유도함을 확인하였음  [도 13, 14] • 4가 제형 테트라-DIIIC를 비인간 영장류에 투여 후, 유도된 체액성 및 세포성 면역 반응을 측정하였음. 그 결과 4가지 바이러스 혈청형을 인식할 수 있는 항체 반응이 유도됨을 확인하였음. 또한, 항바이러스 사이토킨을 분비할 수 있는 세포를 생성하고, 상기 반응은 근육 내 면역화된 동물에서 상대적으로 더 큼을 확인하였음 
서열 정보	• 본 특허의 청구항 1은 DV의 캡시드 단백질 서열의 50% 이상의 상동성을 포함하는 항원 및 올리고뉴클레오티드(아래 서열번호 1)를 포함하는 백신 조성물을 청구하고 있음 <210> 1 <211> 39 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220><223> Mix Oligonucleotide <400> 1 atcgactctc gagcgttctc gggggacgat cgtcggggg

<table>
<tr><th>14</th><th colspan="6">Dengue virus vaccine compositions and methods of use thereof</th></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 9861692 B2 (2018.01.09)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">Merck Sharp & Dohme Corp.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>14/898515 (2014.06.17)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">Merck Sharp & Dohme Corp.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2034.06.17</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">13</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>취하</td><td>취하</td><td>취하</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>A</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a, 1.1.2-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="6">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.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="6">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).
2. The composition of claim 1, wherein the non-replicating dengue immunogenic composition is a recombinant dengue subunit immunogenic composition vaccine or an inactivated dengue immunogenic composition.
3. The composition of claim 1, wherein the E proteins each constitute about 80% of the length of wild type E of DEN1, DEN2, DEN3 and DEN4, starting from amino acid residue 1 at its N-terminus.
4. The composition of claim 1, wherein the adjuvant is an aluminum salt adjuvant.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="6">〈발명의 개요〉
• 본 발명은 제1 뎅기 백신 및 제2 뎅기 백신을 포함하는 뎅기 바이러스 백신 조성물에 관함
• 여기서 제1 뎅기 백신은 적어도 하나의 생약독화 뎅기 바이러스(LAV), 제2 뎅기 백신은 비복제성 뎅기 백신으로 뎅기 서브유닛 백신 또는 비활성화된 뎅기 백신임
• 본 발명에서는 생약독화 뎅기 백신과 복제되지 않는 뎅기열 백신(재조합 뎅기 서브유닛 백신)을 동일한 제제에서 투여되도록 하여, 생약독화 뎅기 백신의 생존능에 영향을 미치지 않으면서 뎅기 질환에 보호</td></tr>
</table>

면역 반응을 유도하여 뎅기 감염 가능성을 감소시키고자 함. 즉, 본 특허는 제1 및 제2 뎅기 백신을 공동으로 사용하는데 따른 효과를 확인한 발명을 포함함. 즉, 본 특허는 제1 및 제2 뎅기 백신이 공동으로 사용됨에 의한 효과를 확인한 특허임

〈발명의 구성〉

- 본 특허의 청구항 1은 제1 및 제2 뎅기 백신과 보조제를 포함하는 백신 조성물을 청구하고 있으며, 이때 제1 뎅기 백신은 4가 생약독화 뎅기 면역원성 조성물이고 제2 뎅기 백신은 4가 비복제성 뎅기 면역원성 조성물임
- 제1 뎅기 백신의 생약독화 뎅기 면역원성 조성물은 적어도 하나의 생약독화된 뎅기 바이러스 또는 생약독화 키메라 플라비바이러스를 포함하며, 제2 뎅기 백신의 4가 비복제성 뎅기 면역원성 조성물은 뎅기 바이러스 유형 1 내지 4(DEN1-4)로부터의 E 단백질 또는 이의 단편을 포함함
- 청구항 2는 청구항 1항의 비복제성 뎅기 면역원 조성물이 재조합 뎅기 서브유닛 면역원성 조성물 또는 불활성화된 뎅기열 면역원성 조성물임을 기재하고 있고,
  청구항 3은 청구항 1의 E 단백질이 각각 N-말단의 아미노산 잔기 1부터 시작하는 DEN1, DEN2, DEN3 및 DEN4의 야생형 E 길이의 약 80%를 구성함을 기재하고 있으며,
  청구항 4는 청구항 1의 보조제가 비정질 알루미늄 하이드록시 포스페이트 설페이트와 같은 알루미늄 염 보조제라고 기재하고 있음

〈주요 실시예 내용〉

- 본 특허는 실시예 상에서 제2 뎅기 백신인 4가 DEN-80E (1-4) 서브유닛 백신과 조합하여, 제1 뎅기 백신으로 생약독화 키메라 황열/뎅기 바이러스 백신을 사용하여, 상기 두 백신을 포함한 백신의 안정성을 평가하였음

TABLE 2

Concentration of Tetravalent Test Samples

S. #	Adjuvant/Antigen	Dose (0.5 ml)	Pre Field Mix Concentration	Post Field Mix Concentration
1	D-PBS	n/a	n/a	n/a
2	tetravalent DEN-80E	DEN1-80E- 10 µg DEN2-80E- 10 µg DEN3-80E- 10 µg DEN4-80E- 20 µg	200 µg/ml DEN-80E (1-4)	100 µg/ml DEN-80E (1-4)
3	tetravalent DEN-80E + IMX	DEN1-80E- 10 µg DEN2-80E- 10 µg DEN3-80E- 10 µg DEN4-80E- 20 µg IMX- 60 ISCO	200 µg/ml DEN-80E (1-4) 240 ISCO units/ml	100 µg/ml DEN-80E (1-4) 120 ISCO units/ml
4	tetravalent DEN-80E + MAA	DEN1-80E- 10 µg DEN2-80E- 10 µg DEN3-80E- 10 µg DEN4-80E- 20 µg MAA- 225 µg	200 µg/ml DEN-80E (1-4) 900 µg/ml MAA	100 µg/ml DEN-80E (1-4) 450 µg/ml MAA

All formulations were stored at 2-8° C. prior to field mixing with LAV.

- 또한, 히말라야 원숭이에서 제1 뎅기 백신으로 4가 LAV 뎅기형 1-4("YF-DEN")의 생약독화 키메라 황열/뎅기 바이러스를, 제2 뎅기 백신으로 4가 재조합 뎅기 서브유닛 백신 (V180)을 사용하여 바이러스-중화 활성을 확인하였음

TABLE 5

Schedule and Formulations Used in Rhesus Macaque Immunogenicity Study

Group	Animal ID	Formulation/Schedule Week 0	Week 24
1	A10L143 A6L066 S103 07D047	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) Administered SC (0.5 ml)	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) Administered SC (0.5 ml)
2	A6L088 T87 A10R054 07D096	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) Administered SC (0.5 ml)	Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ MAA (225 μg) Administered IM (0.5 ml)
3	A6R018 T118 S63 A6L108	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) Administered IM (0.5 ml)	Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ MAA (225 μg) Administered IM (0.5 ml)
4	A10R047 07D041 T99 A5R043	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each)/ Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ MAA (225 μg) Administered IM (0.5 ml)	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each)/ Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ MAA (225 μg) Administered IM (0.5 ml)
5	A10L144 A6L111 T116 A6R028	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each)/ Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ ISCOMATRIX (30 ISCO units) Administered IM (0.5 ml)	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each)/ Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E)/ ISCOMATRIX (30 ISCO units) Administered IM (0.5 ml)

[도 5]

• 위 표 5의 실험 그룹 1 내지 5의 DEV1, DEV2, DEV3 및 DEV4에 대한 평균 중화 역가를 확인
  - 그룹 1의 DENY 3에 반응하지 않은 하나의 동물을 제외한 모든 면역 동물에서 바이러스-중화 항체 반응이 검출됨

Dengue Serotype Neutralizing Antibody Titers ($LiCor_{50}$ GMT) Induced in Rhesus Macaques at Week 4 (4 weeks post dose 1)

Group	Monkeys Per Group	Formulation/Schedule Week 0	Week 24	Anti-DENV-1 $LiCor_{50}$ Titers (GMT)	Anti-DENV-2 $LiCor_{50}$ Titers (GMT)	Anti-DENV-3 $LiCor_{50}$ Titers (GMT)	Anti-DENV-4 $LiCor_{50}$ Titers (GMT)
1	4	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) Administered SC (0.5 ml)	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) Administered SC (0.5 ml)	48	1280	57	80
2	4	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) Administered SC (0.5 ml)	Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E) /MAA (225 μg) Administered IM (0.5 ml)	34	320	14	28
3	4	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) Administered IM (0.5 ml)	Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E) /MAA (225 μg) Administered IM (0.5 ml)	269	1076	269	80
4	4	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) / Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E) / MAA (225 μg) Administered IM (0.5 ml)	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) / Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E) / MAA (225 μg) Administered IM (0.5 ml)	269	1076	135	95
5	4	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) / Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E) / ISCOMATRIX™ (30 ISCO units) Administered IM (0.5 ml)	Tetravalent YF-DEN (10e5 pfu each) / Tetravalent DEN-80E (10, 10, 10, 20 μg each 80E) / ISCOMATRIX™ (30 ISCO units) Administered IM (0.5 ml)	135	1522	453	95

$LiCor_{50}$ result of <10 considered 5 for purposes of calculating GMT.

FIG.5

항원 정보	• 본 특허의 생약독화 뎅기 바이러스는 적어도 하나의 생약독화 뎅기 바이러스 및/또는 키메라 뎅기 바이러스일 수 있으며, 실시예 상에서 단일 뎅기열 혈청형의 prM 및 E 단백질과 황열병 백본을 포함하는 키메라 플라비바이러스를 활용하고 있음

	• 본 특허의 황열-뎅기 키메라 백신 벡터는 YFV 17D로부터 prM 및 E 단백질을 코딩하는 유전자를 4개의 뎅기 혈청형 각각과 치환하여 구성됨 • 본 특허의 황열-뎅기 키메라 백신은 ORAVAX, INC.의 출원 특허(WO1998-037911 A1, 1998.09.03.) 및 여러 논문*에 개시된 것임 * Guirakhoo et al., Journal of Virology, 74(12): 5477-5485 (2000); Guy et al., Vaccine 28: 632-649 (2010); Monath T. P. Adv Virus Res (2003) 61:469-509; Monath et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103:6694; • 본 발명의 제2 뎅기 백신인 비복제성 뎅기 백신(뎅기 서브유닛 백신)은 4가원으로, 4개의 재조합 뎅기열 단백질을 포함하거나 4개 미만을 포함할 수 있음 • 4개의 뎅기 바이러스 혈청형 (DENV1, DENV2, DENV3, and DENV4) 각각으로부터 절단된 외피(E) 당 단백질 (DEN-80E)으로 구성된 4가 서브 단위 백신을 의미 • 즉, E 단백질은 각각 N-말단에서 아미노산 잔기 1로부터 시작하는 야생형 E의 길이의 대략 80%를 구성하며, E 단백질은 숙주 세포에서 재조합적으로 발현될 때 성장 배지로 분비될 수 있음 • 본 특허의 실시예에서 사용된 뎅기 서브유닛 백신은 동일 출원인의 출원 특허인 핵심특허 5번(US 10137187 B2)의 항원과 동일한 것임

<table>
<tr><td>15</td><td colspan="6">Vaccine compositions against dengue virus diseases</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 10946087 B2 (2021.03.16)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">SANOFI PASTEUR(FR)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>15/507952 (2015.09.02)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">SANOFI PASTEUR(FR)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2035.09.02</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">14</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>거절</td><td>등록</td><td>취하</td><td>거절</td><td>취하</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>A</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="6">The present invention relates to vaccine compositions that are useful in a method of protecting a human subject against dengue disease.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="6">1. A method of protecting a dengue immune human subject against dengue disease caused by a dengue virus of serotype 2, comprising
A) administering only 2 doses of an effective amount of a vaccine composition to the dengue immune human subject, wherein the doses are 6 months apart, and wherein said composition comprises a dengue antigen of each of serotypes 1 to 4, wherein said dengue antigens of serotypes 1 to 4 are each a live attenuated chimeric dengue virus comprising a yellow fever virus genome whose prM-E sequence has been substituted with the prM-E sequence of a dengue virus;
wherein the prM-E sequence of the dengue antigen of serotype 1 comprises SEQ ID NO: 1, the prM-E sequence of the dengue antigen of serotype 2 comprises SEQ ID NO: 2, the prM-E sequence of the dengue antigen of serotype 3 comprises SEQ ID NO: 3 and the prM-E sequence of the dengue antigen of serotype 4 comprises SEQ ID NO: 4:
wherein each dose of tetravalent vaccine comprises 5±1 log10 CCID50 of each live attenuated chimeric dengue virus;
wherein the route of administration is subcutaneous; andwherein said dengue immune human subject is aged between 2 and 60 years old; and
B) protecting the dengue immune human subject against dengue disease caused by a dengue virus of serotype 2.
4. The method of claim 1, wherein said method also protects said human subject against dengue disease caused by a dengue virus of serotype 1, dengue disease caused by a dengue virus of serotype 3 and dengue disease caused by a dengue virus of serotype 4.</td></tr>
<tr><td>특허 내용</td><td colspan="6">〈발명의 개요〉
• 본 특허는 뎅기 출혈열(DHF), 뎅기 충격 증후군(DSS) 등 뎅기 바이러스로 인해 발생하는 심각한 합병증이 발현되는 뎅기 바이러스 감염 환자에 대해 예방할 수 있는 백신을 개발하고자 하였음
• 본 특허에 따른 백신 조성물은 혈청형 1 내지 4 각각의 뎅기 항원을 포함하며, 혈청형 1 내지 4에 대응하는 백신 조성물을 사용하여 뎅기 질환에 대한 인간 피험자의 감염을 예방하는 방법에 대해 연구하였음</td></tr>
</table>

〈발명의 구성〉

- 본 특허의 청구항 1은 혈청형 2의 뎅기 바이러스에 의해 유발되는 뎅기 질환에 대해 뎅기 면역성 대상을 예방하는 방법을 청구함. ("뎅기 면역성" 대상이란 뎅기 바이러스에 의해 감염된 적이 있거나, 본 특허의 백신 조성물의 투여 전에 뎅기 백신에 의해 면역화된 적이 있는 대상을 의미함)
- 청구항 1의 방법에 사용되는 뎅기 질환 백신 조성물은 혈청형 1 내지 4 각각의 뎅기열 항원을 포함하며, 상기 혈청형 1 내지 4의 뎅기 항원은 각각 prM-E 서열이 뎅기 바이러스의 prM-E 서열로 치환된 황열병 바이러스 게놈을 포함하는 생약독화 키메라 뎅기 바이러스로,
- 혈청형 1 뎅기 항원의 prM-E 서열은 서열번호 1을, 혈청형 2 뎅기 항원의 prM-E 서열은 서열번호 2를, 혈청형 3 뎅기 항원의 prM-E 서열은 서열번호 3을, 혈청형 4의 뎅기 항원의 prM-E 서열은 서열번호 4를 포함함
- 또한 본 특허의 백신 조성물은 4가 백신의 각 용량이 각 생 약독화성 키메라 뎅기 바이러스의 5±1 log10 CCID50을 포함하고, 2~60세 환자에 피하 경로로 투여되어 혈청형 2의 뎅기열 바이러스에 의해 유발된 뎅기열 질환으로부터 뎅기열 면역 인간 대상체를 보호하는 것임
- 본 특허 명세서에 따르면, 본 특허의 생약독화 키메라 뎅기 바이러스로 사용될 수 인는 적합한 예는 Chimerivax(CYD) dengue virus로, 이 바이러스는 황열 바이러스 균주 YF17D 또는 YF17D204(YF-VAX®)의 게놈 백본을 포함하고, 이때 prM 및 E 단백질이 뎅기열 바이러스에 상응하는 구조 단백질을 코딩하는 핵산 서열로 대체된 것임
- 본 특허 백신 조성물 중 생약독화 키메라 바이러스의 정확한 양은 접종되는 연령 및 체중에 따라 달라질 수 있는데, 청구항 1에서는 접종되는 백신 조성물 내 생약독화성 키메라 바이러스의 양을 5±1 log10 CCID50으로 기재하고 있으며, 실시예에서 사용된 Chimerivax® (CYD) virus의 바이러스 양은 105 CCID50 내지 106 CCID50 범위에 있음
- 또한 본 특허의 백신 조성물 6개월 이내 단 2회 투여할 수 있음을 청구항 1항에 기재하고 있음. 단, 추가적으로 최초 면역(6개월) 이후 1년~10년 사이에 부스터 투여할 수 있음을 상세한 설명에서 기재하고 있음

〈주요 실시예 내용〉

- 본 특허는 실시예 1에서 4가 CYD 백신(CYD1, CYD2, CYD3 및 CYD4)을 투여하여 III상 효능 시험으로, 0, 6, 12개월 동안 3회의 백신 접종후 CYD 뎅기 백신*의 효능을 평가하였음

  * Chimerivax® YF/뎅기열(또는 CYD) 바이러스는 DEN1 PU0359(TYP1 140), DEN2 PUO218, DEN3 PaH881/88 및 DEN4 1228(TVP 980) 균주 및 YF17D 바이러스의 게놈 백본으로부터 유래한 prM 및 E 서열을 사용하여 생성되었음 (CYD-1, CYD-2, CYD-3, CYD-4로 지칭)

- 라틴아메리카(브라질, 콜롬비아, 온두라스, 멕시코, 푸에르토리코 등) 뎅기열 발병 국가의 현장에서 병력 및 신체 검사를 기준으로 건강 상태가 양호한 9세 내지 16세의 피험자 20,875명이 시험에 등록되었으며, 13,917명의 대상자는 CYD 백신을 받았고 6,958명은 NaCl 위약을 받았음
- 연구 동안, 3차 접종을 완료한 그룹에서 바이러스학적으로 확인된 뎅기열 감염은 397건으로, (백신군 11,739명/년 중 176건, 대조군에서는 5,809명/년 중 221건) 백신 효능은 60.8%(95% CI: 52.0-68.0)였으며, 1회 이상 투여 완료한 그룹에서는 전체 백신 효능은 64.7%(95% CI: 58.7-69.8)였음(백신군 26,883명/년 중 277건, 대조군 13,204명/년 중 385건)

[표 1]

- 각 혈청형(PP 집단)으로 인해 3차 접종 후 증상이 있는 바이러스학적으로 확인된 뎅기열에 대한 백신 효능

TABLE 1

Vaccine efficacy against symptomatic virologically-confirmed dengue post-dose 3 due to each serotype (PP population).

	CYD Dengue Vaccine Group (N = 13288)				Control Group (N = 6643)				Vaccine Efficacy	
	Cases	Person-years at risk	Density incidence (95% CI)	n Episodes	Cases	Person-years at risk	Density incidence (95% CI)	n Episodes	%	(95% CI)
Serotype 1	66	12478	0.5 (0.4; 0.7)	66	66	6196	1.1 (0.8; 1.4)	66	50.3	(29.1; 65.2)
Serotype 2	58	12495	0.5 (0.4; 0.6)	58	50	6219	0.8 (0.6; 1.1)	50	42.3	(14.0; 61.1)
Serotype 3	43	12514	0.3 (0.2; 0.5)	43	82	6213	1.3 (1.1; 1.6)	82	74.0	(61.9; 82.4)
Serotype 4	18	12522	0.1 (0.1; 0.2)	18	40	6206	0.6 (0.5; 0.9)	40	77.7	(60.2; 88.0)
Unserotyped	6	12540	<0.1 (0.0; 0.1)	6	3	6268	<0.1 (0.0; 0.1)	3	0.0	(−517.8; 78.6)

Cases: number of subjects with at least one symptomatic virologically-confirmed dengue episode from 28 days post-injection 3 to the end of the active phase.
Density incidence: data are cases per 100 person-years at risk.
n Episodes: number of symptomatic virologically-confirmed dengue episodes in the considered period.
Dengue virus serotypes are determined by Simplexa RT-PCR.
Subjects with a virologically-confirmed dengue of the studied serotype between V01 and 28 days after injection 3 are excluded from the corresponding serotype-specific analysis.

[표 2]

- 각 혈청형(ITT 모집단)에 따른 활성 단계 동안 증상이 있는 바이러스학적으로 확인된 뎅기열에 대한 백신 효능

TABLE 2

Vaccine efficacy against symptomatic virologically-confirmed dengue during the active phase due to each serotype (ITT population).

	CYD Dengue Vaccine Group (n = 13914)				Control Group (n = 6940)				Vaccine Efficacy	
	Cases	Person-years at risk	Density incidence (95% CI)	n Episodes	Cases	Person-years at risk	Density incidence (95% CI)	n Episodes	%	(95% CI)
Serotype 1	99	27016	0.4 (0.3; 0.4)	99	109	13434	0.8 (0.7; 1.0)	109	54.8	(40.2; 65.9)
Serotype 2	84	27035	0.3 (0.2; 0.4)	84	84	13461	0.6 (0.5; 0.8)	84	50.2	(31.8; 63.6)
Serotype 3	55	27060	0.2 (0.2; 0.3)	55	106	13459	0.8 (0.6; 1.0)	106	74.2	(63.9; 81.7)
Serotype 4	32	27063	0.1 (0.1; 0.2)	32	83	13442	0.6 (0.5; 0.8)	83	80.9	(70.9; 87.7)
Unserotyped	15	27079	<0.1 (0.0; 0.1)	16	14	13514	0.1 (0.1; 0.2)	14	46.5	(−19.6; 75.9)

Cases: number of subjects with at least one symptomatic virologically-confirmed dengue episode from D 0 to the end of the active phase.
Density incidence: data are cases per 100 person-years at risk.
n Episodes: number of symptomatic virologically-confirmed dengue episodes in the considered period.
Dengue virus serotypes are determined by Simplexa RT-PCR

- 또한, 혈청형에 따라 효능이 다른 것으로 나타났는데, 최소 1회 투여 후 4가지 혈청형 각각에 대한 효능(ITT 모집단)은 50.2%-80.9% 범위, 3회 투여 후 4가지 혈청형 각각에 대한 효능(PP 집단)은 42.3%-77.7% 범위였음
- 따라서 이 시험에서는 모든 혈청형(VE=60.8%)에 대해 통계적으로 유의미한 효능이 있을 뿐만 아니라 혈청형 2를 포함하여 개별적으로 각 혈청형에 대한 결정적인 효능도 입증했음
- 본 특허는 실시예 1(라틴아메리카) 및 2(아시아)에서 4가 CYD 백신에 대한 임상 3상 시험을 통해 백신 효능을 확인하였으며, 다른 실시예에서 이들의 장기간 Follow-up DATA를 확인하고 있음

항원 정보

- 본 특허의 백신 조성물은 혈청형 1 내지 4 각각의 뎅기 항원을 포함하며, 이때 바람직하게는 혈청형 1, 3, 4는 생약독화 뎅기 바이러스, 혈청형 2는 생약독화 키메라 뎅기/뎅기 바이러스임
- 청구항 상에서는 혈청형 1 내지 4 각각의 prM-E 서열이 뎅기 항원 서열번호 1 내지 4의 prM-E 서열로 치환되는 것으로 청구 범위를 기재하고 있으나, 실시예 상에서는 4가 CYD 백신(CYD1, CYD2, CYD3 및 CYD4)을 사용하고 있으며, 이는 동일 출원인의 출원 특허인 핵심특허 12번(EP 2877208 B1)의 항원과 동일한 것임
- 본 발명 CYD-1 내지 4 제조는 선행특허 기술을 참조하고 있음(WO 98/37911, WO 03/101397, WO 07/021672, WO 08/007021, WO 08/047023 및 WO 08/065315)

<table>
<tr><td>16</td><td colspan="7">Stable vaccine compositions comprising inter alia live attenuated recombinant flavivirus and process for preparation thereof</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 11660333 B2 (2023.05.30)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">Serum Institute of India Private Limited(IN)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>16/756227 (2018.10.10)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">Serum Institute of India Private Limited(IN)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2039.08.10</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">21</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>공개</td><td>등록</td><td>심사중</td><td>등록</td><td>공개</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>A</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.1.1-a, 1.2.5(안정화 기술)</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">Stable lyophilized immunogenic compositions include inter alia live attenuated recombinant flaviviruses, more preferably live attenuated recombinant dengue viruses, at least one carbohydrate, at least one amino acid and is particularly amenable to rapid freeze-drying treatments wherein, the composition preserves desired characteristics of a virus, including virus viability, immunogenicity and stability. The immunogenic composition is devoid of preservatives, polymers and surfactants. The methods for manufacturing the stable lyophilized immunogenic compositions are also provided.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. An immunogenic composition comprising:
a) one or more live attenuated dengue (DEN) viruses;
b) sucrose in an amount of about 3 to 6% (w/v); and
c) glycine in an amount of about 3 to 6% (w/v);
wherein, the composition is freeze dried and the reconstituted composition preserves the desired characteristics of a virus, including virus viability, immunogenicity and stability;
wherein the composition is devoid of preservatives, polymers and surfactants; and
wherein the composition is devoid of an excipient or stabilizer of animal origin or an excipient or stabilizer which contains an animal component.
15. A method of manufacturing an immunogenic composition comprising:
multiple harvesting of supernatant comprising at least one serotype of dengue virus in minimum essential medium (MEM) additionally containing dextrose, L-glutamine and sodium bicarbonate wherein the multiple harvesting is carried out from a single batch;
filtering the viral harvest by direct flow filtration (DFF) through at least one clarification filter having a pore size of between 6 micrometers to 0.45 micrometers;
testing the viral harvest with a benzonase having a concentration in the range of 0.5 units/ml to 5 units/ml at 34±1° C. for at least 2 hours;
concentrating the viral harvest by tangential flow filtration (TFF) using membrane with a molecular weight cut off (MWCO) of 100 kDa;
stabilizing the viral harvest with a stabilizing agent comprising sucrose at a concentration of 3 to 6% (w/v) and glycine at a concentration of 3 to 6% (w/v) to form a stabilized viral harvest;
sterilizing the stabilized viral harvest by DFF through at least one clarification filter having a pore size of between 0.8 micrometers to 0.2 micrometers to form a sterilized viral</td></tr>
</table>

	harvest of purified virus, wherein the overall recovery of purified viruses is at least 50%; and optionally freeze drying the sterilized viral harvest comprising the step of freezing, primary drying and secondary drying, wherein a. the freezing step comprises freezing at -45° C. for 690 minutes to 930 minutes, b. the primary drying step comprises ramping at +0.5° C./minute to 1° C./minute to achieve a shelf temperature of -25° C. holding for 1800 minutes to 1980 minutes, and c. the secondary drying step comprises ramping at +0.5° C./minute to 1.0° C./minute to achieve a shelf temperature of +25° C. holding for 420 minutes to 540 minutes. 21. A kit comprising: a first container containing a lyophilized immunogenic composition, said composition comprising: i. one or more live attenuated dengue (DEN) virus; ii. sucrose 3 to 6% (w/v); and iii. glycine 3 to 6% (w/v); and a second container containing an aqueous solution selected from saline or WFI (water for injection) for reconstitution of the lyophilized (freeze-dried) immunogenic composition; wherein the composition is devoid of preservatives, polymers and surfactants; and wherein the composition is devoid of an excipient or stabilizer of animal origin or an excipient or stabilizer which contains an animal component.
특허 내용	**〈발명의 개요〉** • 본 특허는 생약독화된 플라비바이러스 백신의 생산 분야에서 개선된 방법을 제공함 • 동결건조는 백신을 안정화시키는 방법 중 하나지만, 바이러스 역가의 손실을 유발함. 생 바이러스는 냉동, 1차 건조, 2차 건조와 같은 동결건조 단계 동안 다양한 스트레스를 받기 쉬우며, 이로 인해 단백질의 불안정화가 일어날 수 있음 • 이전에 동결건조 바이러스 백신에 당 알코올 또는 단백질 첨가제를 첨가하는 것이 알려져 있었으나, HSA(human serum albumin)의 경우에는 인간 또는 동물 유래인 경우 안전성에 문제가 생길 수 있으며, 알레르기 반응을 유발할 수도 있음 • 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 잔기를 포함하므로, 이 폴리옥시에틸렌 잔기가 자기산화하여 반응성 퍼옥사이드를 생성하고, 이 물질은 단백질 면역원성 증가를 유발하는 문제점을 가짐. 이러한 문제점을 해결하기 위하여, 최소한의 부형제를 포함하면서 생약독화된 뎅기 바이러스의 안정성을 부여할 수 있는 제제를 개발할 필요가 있었음 • 생약독화된 재조합 뎅기 바이러스, 적어도 하나의 탄수화물, 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 안정한 동결건조된 면역원성 조성물은 급속 냉동-건조 처리를 받을 수 있으며, 이러한 조성물은 바이러스 생존능, 면역원성 및 안정성을 포함하여 바이러스에 있어서 바람직한 특징을 가질 수 있음 **〈발명의 구성〉** • 본 특허의 청구항 1은 a) 1종 이상의 생 약독화된 뎅기(DEN) 바이러스; b) 수크로스 약 3 내지 6% (w/v); 및 c) 글리신 약 3 내지 6% (w/v)을 포함하는 면역원성 조성물로서, 상기 조성물은 동결건조되고, 재구성된 조성물은 바이러스 생존능, 면역원성 및 안정성을 포함하여 바이러스의 바람직한 특성을 보존하고, 보존제, 폴리머 및 계면활성제가 없고, 동물 유래의 부형제 또는 안정화제 또는 동물 성분을 포함하는 부형제 또는 안정화제가 없는 조성물을 제공함 • 본 특허의 청구항 15는 면역원성 조성물을 제조하는 방법을 제공하는데,

상기 방법은 덱스트로스, L-글루타민 및 소듐카르보네이트를 추가로 함유하는 최소 필수 배지(MEM)에서 1종 이상의 혈청형의 뎅기 바이러스를 포함하는 상청액을 단일 배치로부터 다중 수확하는 단계;
6마이크로미터에서 0.45 마이크로미터 사이의 공극 크기를 갖는 1종 이상의 clarification 필터를 통하여 직접 흐름 여과(DFF)로 바이러스 수확물을 여과하는 단계;
0.5 단위/㎖에서 5 단위/㎖ 범위의 벤조네이스로 바이러스 수확물을 적어도 2시간동안 시험하는 단계;
100 kDa의 분자량 컷오프(MWCO)를 가진 막을 사용하여 TFF(접선 흐름 여과)를 사용하여 바이러스 수확물을 농축하는 단계;
3%~6% (w/v) 농도의 수크로스 및 3 내지 6% (w/v) 농도의 글리신을 포함하는 안정화제로 바이러스 수확물을 안정화시켜 안정화된 바이러스 수확물을 형성하는 단계;
안정화된 바이러스 수확물을 0.8 마이크로미터에서 0.2 마이크로미터 사이의 공극 크기를 갖는 하나 이상의 clarification 필터를 통하여 DFF로 멸균하여 정화된 바이러스의 멸균된 바이러스 수확물을 형성하는 단계로서, 여기서 정제된 바이러스의 전체 회수율은 적어도 50% 이상인 단계; 및
임의로, 1차 건조 및 2차 건조 단계를 포함하는 멸균된 바이러스 수확물을 동결건조하는 단계를 포함하며,
a. 동결 단계는 -45°C에서 690분에서 930분 동안 동결하는 것을 포함하고,
b. 1차 건조 단계는 +0.5°C/분에서 1°C/분으로 온도를 높여서 -25°C의 선반 온도에 도달하여 1800분에서 1980분 동안 유지하고,
c. 2차 건조 단계는 +0.5°C/분에서 1°C/분으로 온도를 높여서 +25°C의 선반 온도에 도달하여 420분에서 540분 동안 유지하는 것임

- 본 특허의 청구항 21은
  i. 1종 이상의 생 약독화된 뎅기(DEN) 바이러스;
  ii. 3%~6% (w/v)의 수크로스; 및
  iii. 3%~6% (w/v)의 글리신
  을 포함하는 동결건조된 면역원성 조성물을 함유하는 제1 용기, 및
  동결건조된 면역원성 조성물의 재구성을 위한 주사용수 또는 식염수에서 선택되는 수용액을 함유하는 제2 용기를 포함하는 키트에 관한 것으로,
  상기 조성물은 보존제, 폴리머 및 계면활성제가 없고,
  동물 유래의 부형제 또는 안정화제 또는 동물 성분을 포함하는 부형제 또는 안정화제가 없는 키트에 관한 것임
- 본 특허의 생 약독화된 뎅기 바이러스 및 3~6% (w/v)의 수크로스 및 3~6% (w/v)의 글리신을 포함하는 조성물은 동결건조 시에도 안정이 유지되었고, 바이러스 역가 손실이 관찰되지 않음

〈주요 실시예 내용〉

- 실시예에서는, 다양한 안정화제 및 안정화제 제제의 최적화에 대하여 연구하였음
- 뎅기 1가 벌크를 표 11 및 표 12에 예시된 바와 같이 상이한 안정화제 조합을 사용하여 제제화하였음. 안정화제의 주성분은 젤라틴, 소르비톨, 수크로스, 글리신, 포스페이트(KH2PO4, K2HPO4), 글루타메이트, 락트알부민 가수분해물(LAH) 및 아미노산, 예컨대 L-히스티딘, L-아르기닌 하이드로클로라이드, L-알라닌, 트리신(Tricine) 등이었음

TABLE 11

Various Stabilizer Combinations

No.	Composition of stabilizer
A	Gelatin 2% + Sucrose 20% + Amino acids (2×)
B	Gelatin 2% + Sucrose 10% + Amino acids (2×)
C	Gelatin 2% + LAH 0.70% + Sucrose 20% + Amino acids (2×)
D	Sucrose-Phosphate-Glutamate (2×) + LAH 4% + Glycine 10% + Amino acids (2×)
E	Gelatin 12.5% – Sorbitol 25% + Stabilizer-II – Mixing proportion 80:20:10
F	Gelatin 12.5% – Sorbitol 25% + Stabilizer-II – Mixing proportion 1:1
G	Sucrose 12.5% w/v + Glycine 12.5% w/v (60:40)

TABLE 12

Final Formulation

No.	Formulation
A	50 ml TFF Conc. + 50 ml Stabilizer A (2×) = 100 ml
B	50 ml TFF Conc. + 50 ml Stabilizer B (2×) = 100 ml
C	50 ml TFF Conc. + 50 ml Stabilizer C (2×) = 100 ml
D	50 ml TFF Conc. + 50 ml Stabilizer D (2×) = 100 ml
E	320 ml TFF Conc. + 120 ml Stabilizer E = 440 ml
F	50 ml TFF Conc. + 50 ml Stabilizer F (2×) = 100 ml
Lyo 1	320 ml TFF Conc. + 120 ml Stabilizer E = 440 ml
Lyo 2	50 ml TFF Conc. + 33 ml Stabilizer G = 83 ml

• 젤라틴+소르비톨+안정화제 II(안정화제 E)를 함유하는 뎅기 1가 벌크를 동결건조하고, 37℃에서 7일 동안 열 안정성 연구를 하였음. 시료를 CCID50에 의한 감염성 역가에 대해 0, 1, 3, 5 및 7일째에 간헐적으로 시험한 결과, 동결건조한 제제는 액체 제제와 비교하여 더 양호한 안정성 프로파일을 보여주었고, 바이러스 역가를 유의하게 유지하였음. 따라서, 뎅기 1가 제제의 동결건조 접근법은 안정성 불량 문제를 성공적으로 극복하였고, 바이러스 역가의 손실 감소가 확인되었음

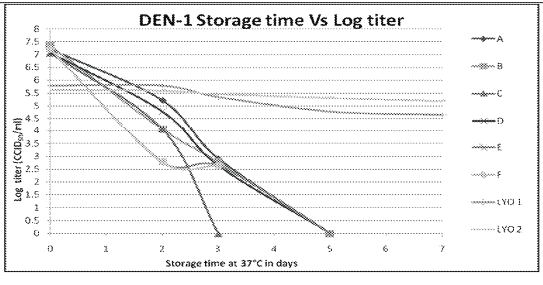
TABLE 13

DEN 1 Titer $CCID_{50}$/ml (Liquid vs. Lyophilized)

Storage time	A	B	C	D	E	F	LYO 1	LYO 2
0	7.21	7.35	7.07	7.07	7.21	7.21	5.78	5.62
1	5.21	4.07	4.07	4.78	2.78	2.78	5.78	5.59
3	2.92	2.78	0	2.64	2.64	2.64	5.35	5.46
5	0	0	0	0	0	0	4.78	5.31
7	—	—	—	—	—	—	4.64	5.18

• 도 8에서는 DEN-1 역가 CCID50/ml (액체 대 동결건조물)을 나타내었음

Figure 8: DEN-1 titer $CCID_{50}$/ml (Liquid vs. Lyophilized)



항원 정보	N/A

5 마무리

1) 정량 분석 결과

- 뎅기 백신 관련 키워드를 조합하여 검색조건을 구성한 후 예비 검색한 결과 패밀리 기준으로 521건의 특허가 검색되었음(보고서 118면 참조). 이 수는 적지 않은 수준이므로 전세계적으로 뎅기 백신에 대한 상용화 연구가 어느 정도 활발히 이루어지고 있다는 추정이 가능함

- 예비 검색된 특허에 대해 추가 조건 (특허를 복수 출원한 주체, 패밀리 특허 현황, 등록 여부 등)을 적용하여 중요도가 높은 161건을 분류하였고, 이에 대해 등급 분류를 실시하여 S/A/B급 주요 특허 38건을 선정하였음

- 주요 특허의 출원인별 국적을 살펴본 결과, 미국 국적 출원인의 비율이 전체의 55%를 차지해 타 국가 대비 많은 특허를 출원한 것으로 확인됨

- 핵심 특허인 S/A 등급 특허 수를 기준으로 한 주요 특허 출원인은 The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services(US), MERCK SHARP & DOHME LLC(US)임. 이중 The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services(US)는 S 등급 특허 3건을 출원하였으며, MERCK SHARP & DOHME LLC(US)는 S등급 1건과 A 등급 특허를 2건 보유하고 있는 것으로 확인됨

- 위 출원인 외에 THIRD MILITARY MEDICAL UNIVERSITY(CN), The University of North Carolina at Chapel Hill(US), INTERNATIONAL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY(IN) 역시 각 S급 2건의 특허를 보유하고 있어 주요 출원인으로 파악해 볼 수 있고, Takeda Vaccines, Inc.(US)의 경우 S급 1건을 포함한 9건의 특허를 출원하였고, Sanofi Pasteur SA(US)는 A급 2건을 포함한 3건의 특허를 출원하여 뎅기 바이러스 백신 관련 기술 분야에 주요한 출원인으로 확인됨

- 주요 특허인 S/A/B 등급 특허를 기준으로 한 기술 분류 분석 결과, 생백신(약독화, 1.1.1-a) 관련 특허와 아단위 백신(1.1.2-a) 관련 특허가 각각 26%, 23%를 차지하였으며, 바이러스유사입자 백신(1.1.2-b) 관련 특허가 11%를 차지하는 것으로 파악됨

2) 정성 분석 결과

» 본 보고서에서는 뎅기 바이러스 백신에 직접 연관성이 있으면서, 복수 특허 출원인/패밀리 국가 수/등록 특허에 해당하는 S 등급 특허 8건 및 A 등급 특허 8건의 내용을 상세분석하고 특허 침해 위험에 관한 정보를 제공하였음. 또, 핵심 분석 대상 특허에 해당되지 않으나 뎅기 백신과 직접적인 연관이 있거나, 이에 응용/적용 가능한 기술(S/A/B등급) 특허 22건에 대해 주요청구항 정보를 제공하였음

» 이러한 분석 정보를 활용하면 뎅기 백신을 연구하는 국내 연구자들이 뎅기 백신 관련 주요 특허를 손쉽게 찾아 연구정보로 활용하고 중복 연구를 방지하며 특허 침해 위험에 대비할 수 있는 효과를 거둘 수 있을 것으로 기대됨

» 한편 뎅기 백신으로 아단위 백신, 생약독화 백신, 바이러스유사입자 백신 등 다양한 형태가 이용되는 것으로 조사되는데, 상세 분석한 S 등급 특허의 백신이 어떤 항원과 관련 있는지 좀 더 구체적으로 살펴보면 아래 표와 같음. 대부분의 백신이 prM, E 등 구조 단백질과 관련 있는 데 비해 아래 3번 특허는 비구조 단백질과 관련 있다는 점에서 특이함

#	출원번호	등록번호	출원인	관련된 항원
1	KR10-2015-7029897	KR10-2389908 B1	Takeda Vaccines, Inc., The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services	약독화 DEN-2 PDK-53 균주
2	US14/775069	US9987347 B2	THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA, INOVIO PHARMACEUTICALS, INC.	prME 폴리펩티드 (2종 이상 혈청형에서 공통인 것)
3	KR10-2017-7001998	KR10-2557390 B1	INSTITUT PASTEUR, NATIONAL CENTER FOR SCIENTIFIC RESEARCH(CNRS)	비구조(NS) 단백질의 단편으로 구성되는 폴리에피토프
4	US14/850399	US10098943 B2	VLP THERAPEUTICS, INC.	DENV의 구조단백질 포함하는 VLP
5	US14/861425	US10137187 B2	MERCK SHARP & DOHME LLC	폴리펩티드 혼합물 (4종 혈청형의 각 E 단백질 단편 포함)
6	US15/523899	US10398768 B2	The University of North Carolina at Chapel Hill	키메라 E 단백질 (DEN-4 및 DEN-2에서 유래한 단백질 조합)
7	US15/710672	US10837003 B2	The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services	약독화된 DEN-1 바이러스

#	출원번호	등록번호	출원인	관련된 항원
8	US16/105346	US10870682 B2	The University of North Carolina at Chapel Hill	키메라 E 단백질 (2종의 혈청형에서 유래한 단백질 융합)
9	US16/211564	US10815280 B2	INTERNATIONAL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY	재조합 폴리펩티드 (4종 혈청형의 각 EDIII가 연결된 형태)
10	US16/912359	US11332722 B2	The United States of America, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services	약독화된 키메라 DENV

별첨 - S/A/B 등급 주요 특허 요약

S/A/B 등급 주요 특허 요약

요약후보군	요약대상
뎅기 바이러스 백신과 직접 또는 간접적으로 관련성 있는 특허 (S/A/B 등급)	핵심 문헌 16건을 제외한 나머지 문헌 중 뎅기 바이러스 백신 또는 뎅기 바이러스 백신으로 응용 가능한 문헌(S/A/B 등급)을 대상으로 요약
38 건	22 건

주요 특허 요약 S급 4건

1	Dengue tetravalent mRNA (messenger ribonucleic acid) vaccine, liposome nanoparticle as well as preparation method and application of liposome nanoparticle						
문헌번호	CN 115779076 A (2023.03.14)	현재권리자 (국적)	-				
출원번호	2022-11237398 (2022.10.10)	출원인 (국적)	THIRD MILITARY MEDICAL University(CN)				
상태정보	심사중	존속기간 (예상)만료일	-				
패밀리 국가 수	1	패밀리국가 (IP5국가기준)	KR	US	EP	JP	CN
			-	-	-	-	심사중
등급분류	S	기술분류	1.1.3-b				
요약	The invention relates to the technical field of vaccine preparation, in particular to a dengue tetravalent mRNA (messenger Ribonucleic Acid) vaccine, a lipidosome nanoparticle as well as a preparation method and application of the lipidosome nanoparticle. The invention provides an mRNA (messenger ribonucleic acid) vaccine (mRNA-LNP) which encodes EDIII structural proteins which are wrapped by lipid nanoparticles and are connected in series with four serotypes DENV (diethylaminovirus) and polypeptide containing a plurality of TBT epitopes. After a mouse is vaccinated, high-level specific humoral immunity and cellular immunity aiming at the four serotypes of dengue viruses are generated, and an antibody with a neutralizing effect is also generated. After immunization, serum can protect 3-day-old suckling rats from lethal DENV attacks, which indicates that neutralizing antibodies generated by the vaccine are sufficient to resist fatal challenges, and the vaccine is an effective vaccine which can be used for long-term research.						
주요청구항	1. A dengue tetravalent mRNA vaccine, which is characterized by comprising mRNA for expressing an immunogen of dengue virus, the nucleotide sequence of which is represented by SEQ ID NO 1.						

<table>
<tr><th>2</th><th colspan="6">Dengue tetravalent DNA vaccine and application thereof</th></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>CN 115990249 A (2023.04.21)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>2022-11233534 (2022.10.10)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">THIRD MILITARY MEDICAL University(CN)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>심사중</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">1</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>심사중</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.3-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="6">The invention provides a dengue tetravalent DNA vaccine and application thereof, and belongs to the technical field of dengue vaccines. The nucleotide sequence of the dengue tetravalent DNA vaccine provided by the invention is as shown in SEQ ID NO: 1. The dengue tetravalent DNA vaccine provided by the invention is a DNA vaccine aiming at four serotypes of DENV (Deoxyribose Nucleic Acid Virus). After a wild type BALB/c mouse is inoculated with a DNA vaccine aiming at four serotypes of DENV, a specific IgG antibody aiming at the four serotypes of DENV can be generated, and a neutralizing antibody with a protection effect and antiviral specific T cell immunity are induced.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="6">1. A dengue tetravalent DNA vaccine, characterized in that the DNA has a nucleotide sequence as set forth in SEQ ID NO: 1.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>3</th><th colspan="6">Dengue virus vaccine with weakened antibody-dependent enhancement effect</th></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>CN 115850401 A (2023.03.28)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>2022-10940054 (2022.08.05)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">SUN YAT-SEN University(CN)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>심사중</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">1</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>심사중</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>S</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.2-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="6">The invention discloses a dengue virus vaccine with a weakened antibody-dependent enhancement effect. The dengue virus nano antigen is obtained by combining fusion protein of a D I region and a D III region of dengue virus E protein with helicobacter pylori ferritin, and then the dengue vaccine with the antibody-dependent enhancement effect weakened is prepared from the nano antigen. The vaccine overcomes the defect of insufficient immunogenicity of a monomer in a D III region of E protein, can effectively cause stronger immune response and generate an antibody for neutralizing dengue viruses from invading target cells, can generate balanced and powerful immune protection response aiming at four different serotypes of dengue viruses, can avoid ADE effect, and can be used for preparing a vaccine for preventing dengue viruses from invading target cells. The neutralizing antibody level of a host aiming at the dengue virus is obviously improved. In addition, the dengue virus vaccine is simple in preparation method, easy to purify and high in safety.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="6">1. A method of attenuating the antibody-dependent potentiating effects of dengue virus, said method comprising: the fusion protein obtained by replacing two D II structural domains in the envelope protein of the dengue virus with GGGGS and S is used as a dengue virus antigen for immunization.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>4</th><th colspan="7">백신</th></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">JP 7333373 B2 (2023.08.16)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">INTERNATL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING & BIOTECHNOLOGY(IN)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">2021-191104 (2021.11.25)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">INTERNATL CENTRE FOR GENETIC ENGINEERING & BIOTECHNOLOGY(IN)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2035.08.21</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">17</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">S</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.2-a, 1.1.2-b</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">【과제】
전체 4 종류의 혈청형-DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4에 대한 뎅기 서브유닛 백신을 제공한다.

【해결 수단】
백신의 조제를 위한 뎅기바이러스형 입자(VLP)를 제작하는 방법으로서, (a) 발현 벡터를 배양 세포에 도입하는 공정, 단, 발현 벡터는 HBsAg 폴리`펩타이드의 N말단에 연결되는 뎅기바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4의 각각의 EDIII 도메인을 포함하는 재조합 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산을 포함하는 및 (b) 뎅기 VLP를 회수하는 공정을 포함하는 상기 방법에 의한다.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">【청구항1】
백신의 제조를 위한 뎅기바이러스형 입자 (VLP)를 제작하는 방법으로서, (a) 발현 벡터를 배양 세포에 도입하는 공정[단, 발현 벡터는 (i) 뎅기바이러스 혈청형 DENV-1, DENV-2, DENV-3 및 DENV-4의 각각의 EDIII 도메인을 포함한다 단일 재조합4가 도메인 (EDIII-T) 폴리펩타이드 (단, EDIII-T의 C말단은 B형 간염 바이러스의 표면 항원 (HBsAg) 폴리펩타이드의 N말단에 융합되어 있음) 및 (ii) HBsAg 폴리펩타이드의 4개의 유닛 (을)를 코딩하는 핵산을 포함하는]및 (b) 뎅기 VLP를 회수하는 공정 (을)를 포함하고 EDIII-T가, 뎅기바이러스 혈청형 각각의 EDIII 도메인을 DENV-1, DENV-3, DENV-4, DENV-2의 순서로 포함한다. 상기 방법.</td></tr>
</table>

주요 특허 요약 A급 2건

1.	Tetravalent dengue inactivated vaccine						
문헌번호	CN 115518149 A (2022.12.27)	현재권리자 (국적)	-				
출원번호	2022-11295953 (2022.10.21)	출원인 (국적)	THIRD MILITARY MEDICAL University(CN)				
상태정보	출원	존속기간 (예상)만료일	-				
패밀리 국가 수	1	패밀리국가 (IP5국가기준)	KR	US	EP	JP	CN
			-	-	-	-	심사중
등급분류	A	기술분류	1.1.1-b				
요약	The invention relates to the technical field of vaccine preparation, in particular to a tetravalent dengue inactivated vaccine. The kit specifically comprises a dengue virus type I serotype inactivated antigen, a dengue virus type II serotype inactivated antigen, a dengue virus type III serotype inactivated antigen and a dengue virus type IV serotype inactivated antigen. The tetravalent dengue inactivated vaccine with a good immune effect is prepared by taking four serotype dengue viruses as seed viruses, and the vaccine can be stored at 4 DEG C for a long time, has lasting and effective immunogenicity, can generate higher antibody titer in mice and non-human primates, has good challenge protection capability on suckling mice, has no reproductive toxicity on the mice, and has good immunogenicity. And the safety is good.						
주요청구항	1. A tetravalent dengue inactivated vaccine is characterized by comprising four serotype inactivated antigens:the four serotype inactivated antigens include: dengue virus type I serotype inactivated antigen, dengue virus type II serotype inactivated antigen, dengue virus type III serotype inactivated antigen, and dengue virus type IV serotype inactivated antigen;the volume ratio of the dengue virus I type serum inactivated antigen to the dengue virus II type serum inactivated antigen to the dengue virus III type serum inactivated antigen to the dengue virus IV type serum inactivated antigen is 0.5-1.5: 2 to 3:4 to 6:1 to 2.						

<table>
<tr><td>2</td><td colspan="7">INFECTIOUS DISEASE VACCINES</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 2023-0020362 A1 (2023.01.19)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">17/737532 (2022.05.05)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">ModernaTX, Inc.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">심사중</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">8</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>등록</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">A</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.3-b</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">Aspects of the disclosure relate to nucleic acid vaccines. The vaccines include one or more RNA polynucleotides having an open reading frame encoding one or more Chikungunya antigen(s), one or more Zika virus antigens, and one or more Dengue antigens. Methods for preparing and using such vaccines are also described.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">112. A Dengue virus (DENV) messenger ribonucleic acid (mRNA) vaccine, comprising: an mRNA polynucleotide comprising an open reading frame encoding a DENV polypeptide; anda lipid nanoparticle comprising 20-60 mol % cationic lipid, 5-25 mol % neutral lipid, 25-55 mol % sterol, and 0.5-15 mol % polyethylene glycol (PEG)-modified lipid.</td></tr>
</table>

주요 특허 요약 B급 16건

1	COMBINATIONS OF FLAVIVIRUS PROTEINS, PEPTIDE SEQUENCES, EPITOPES, AND METHODS AND USES THEREOF						
문헌번호	US 2023-0149526 A1 (2023.05.18)	현재권리자 (국적)	-				
출원번호	17/841267 (2022.06.15)	출원인 (국적)	LA JOLLA INSTITUTE FOR IMMUNOLOGY(US)				
상태정보	심사중	존속기간 (예상)만료일	-				
패밀리 국가 수	2	패밀리국가 (IP5국가기준)	KR	US	EP	JP	CN
			-	심사중	-	-	-
등급분류	B	기술분류	1.1.2-a				
요약	The present application relates to composition of matter, processes and use of composition of matter relating to flavivirus proteins, peptides, and epitopes, for example, for therapeutic or preventative vaccination against one or more flavivirus serotypes or species, and/or for inducing, enhancing, or sustaining an immune response against at least one flavivirus serotype or species. The flavivirus may be for example the Zika and/or Dengue virus.						
주요청구항	1. A composition comprising: a) a protein or peptide, or variant, homologue, derivative, or subsequence thereof, that comprises, consists, or consists essentially of a flavivirus B cell epitope, or a nucleic acid molecule encoding the protein or peptide, or variant, homologue, derivative, or subsequence thereof, andb) a protein or peptide, or variant, homologue, derivative, or subsequence thereof, that comprises, consists, or consists essentially of a flavivirus T cell epitope or a nucleic acid molecule encoding the protein or peptide, or variant, homologue, derivative, or subsequence thereof,wherein the composition elicits, stimulates, induces, promotes, increases, or enhances an antibody response and a T cell response against two or more different serotypes of a flavivirus or two or more different species of flavivirus.						

2	녹차 유래 성분을 함유하는 바이러스 백신용 면역증강제 조성물						
문헌번호	KR 10-2429564 B1 (2022.08.01)	현재권리자 (국적)	주식회사 그린백스(KR)				
출원번호	10-2022-0014471 (2022.02.03)	출원인 (국적)	University Industry Foundation, Yonsei University(KR)				
상태정보	등록	존속기간 (예상)만료일	2039.03.28				
패밀리 국가 수	2	패밀리국가 (IP5국가기준)	KR	US	EP	JP	CN
			등록	-	-	-	-
등급분류	B	기술분류	1.3.2-b				
요약	본 발명은 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin gallate; EGCG) 또는 녹차 추출물을 유효성분으로 함유하는 바이러스 백신용 면역증강제 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 면역증강제는 다양한 바이러스에 대한 면역반응에서 우수한 면역촉진 효능을 발휘할 뿐 아니라, 독성이 거의 없어 안전성이 매우 우수하다. 또한, 본 발명의 녹차 추출물 또는 EGCG로 이루어지는 면역증강제는 Alum과 병용사용하였을 때 백신의 면역반응을 더욱 강력하게 향상시킬 수 있다.						
주요청구항	에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin gallate; EGCG); 및뎅기 바이러스의 E 단백질 중 도메인 3과 CTB 융합 항원(CTB-ED3)을 포함하는, 뎅기 바이러스 단백질 백신 조성물.						

3	DENV-4 full-length infectious clone and construction method thereof						
문헌번호	CN 113637697 A (2021.11.12)	현재권리자 (국적)	-				
출원번호	2021-10790056 (2021.07.13)	출원인 (국적)	SUN YAT-SEN University(CN)				
상태정보	심사중	존속기간 (예상)만료일	-				
패밀리 국가 수	1	패밀리국가 (IP5국가기준)	KR	US	EP	JP	CN
			-	-	-	-	심사중
등급분류	B	기술분류	1.2.3-a				
요약	The invention constructs a dengue virus serum 4 (DENV-4) full-length infectious clone pZG14D4. The DENV-4 infectious clone pZG14D4 is constructed by using a eukaryotic transcription vector pTight and adding a 7xTRE tetracycline response element in front of a promoter to reduce the leakage expression of protein in bacteria. The system can successfully and efficiently rescue live viruses, virus positive cells can be observed on the second day after transfection, and the titer of the viruses in supernatant on the fifth day can reach 10 6 FFU/ml. A genome cDNA clone which is continuously passed five times in the bacteria has no base mutation or miscellaneous peak after sequencing, and can still generate high-titer viruses (10 5 FFU/ml) after being transfected into Huh7.5 cells, which indicates that the plasmid can be stably replicated in the bacteria and has genetic stability. The growth curve of the rescued progeny viruses is equivalent to that of the parental viruses in-vitro proliferation.						
주요청구항	1. A full-length infectious clone of DENV-4, wherein the sequence of the full-length infectious clone of DENV-4 is SEQ ID NO:1 is shown.						

<table>
<tr><td>4</td><td colspan="7">Compositions and methods for stabilizing flaviviruses with improved formulations</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 11701421 B2 (2023.07.18)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">TAKEDA VACCINES, INC.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">17/062923 (2020.10.05)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">TAKEDA VACCINES, INC.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2038.01.03</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">15</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>등록</td><td>심사중</td><td>등록</td><td>-</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">B</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">Embodiments herein relate to compositions and methods for stabilizing Flaviviruses. In certain embodiments, compositions and methods disclosed herein concern stabilizing live, attenuated or unattenuated (e.g. live whole) flaviviruses. Other embodiments relate to compositions and methods for reducing degradation of live, attenuated or unattenuated flaviviruses. Other embodiments relate to improved formulations for prolonging stabilization of live attenuated or unattenuated Flaviviruses during manufacturing, storage, accelerated storage and transport. Yet other embodiments relate to uses of compositions disclosed herein in kits for transportable applications and methods.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A flavivirus composition comprising: one or more live flaviviruses;at least one of trehalose and sucrose;urea; anda protein agent comprising serum albumin;wherein the composition stabilizes the one or more live flaviviruses;wherein the one or more live flaviviruses comprises dengue virus; andwherein the dengue virus comprises four dengue serotypes in the form of a dengue 1/2 chimera, a modified live attenuated dengue-2 virus, a dengue 3/2 chimera, and a dengue 4/2 chimera, wherein the dengue-2 virus as the backbone of the dengue 1/2 chimera, the dengue 3/2 chimera and the dengue 4/2 chimera is a PDK-53 dengue-2 strain.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>5</td><td colspan="6">METHOD FOR REMOVING HOST CELL DNA FROM VIRUS PREPARATION</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>EP 4110381 A1 (2023.01.04)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>2021-712386 (2021.02.26)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">Takeda Vaccines, Inc.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>심사중</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">6</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>심사중</td><td>심사중</td><td>심사중</td><td>-</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>B</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="6">The present invention relates to a method for removing host cell DNA from a sample comprising infectious viral particles and host cell DNA by anion exchange chromatography in the presence of at least one of a non-ionic surfactant, a sugar and a protein and to a method for purifying recombinant infectious viral particles from a host cell culture employing such an anion exchange chromatography step.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="6">1. Method for removing host cell DNA from a sample comprising infectious viral particles and host cell DNA, comprising the steps of: (a) mixing said sample comprising infectious viral particles and host cell DNA with a composition comprising one or more of a non-ionic surfactant, a sugar and a protein, thereby providing a mixture; and(b) subjecting the mixture of step (a) to anion exchange chromatography. 2. Method according to claim 1, wherein the non-ionic surfactant is poloxamer 407 or poloxamer 403.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>6</td><td colspan="7">Methods and compositions for live attenuated viruses</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 11197923 B2 (2021.12.14)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">Takeda Vaccines, Inc.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">16/692488 (2019.11.22)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">Takeda Vaccines, Inc.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2028.07.04</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">29</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>심사중</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">B</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.4</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">Embodiments herein relate to compositions of and methods for live viruses. In certain embodiments, a live, attenuated virus composition includes, but is not limited to, one or more live, attenuated viruses and compositions to reduce inactivation and/or degradation of the live, attenuated virus. In other embodiments, the live, attenuated virus composition may be a vaccine composition. In yet other compositions, a live, attenuated virus composition may include at least one carbohydrate, at least one protein and at least one high molecular weight surfactants for reducing inactivation and/or degradation of the live, attenuated virus.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A virus composition comprising: one or more live, attenuated flaviviruses; and a stabilizing composition comprising serum albumin and trehalose,wherein the one or more live, attenuated flaviviruses consist of one or more Dengue viruses;wherein the serum albumin is serum albumin from a vertebrate species, and is present at a concentration of 0.001% to 3.0% (w/v);wherein the trehalose is present at a concentration of at least 5% (w/v); andwherein the composition is capable of reducing the inactivation of the one or more live, attenuated Dengue viruses.</td></tr>
</table>

7	Methods for preventing dengue and hepatitis A							
문헌번호	US 11426461 B2 (2022.08.30)	현재권리자 (국적)	Takeda Vaccines, Inc.(US)					
출원번호	16/809268 (2020.03.04)	출원인 (국적)	Takeda Vaccines, Inc.(US)					
상태정보	등록	존속기간 (예상)만료일	2039.09.05					
패밀리 국가 수	20	패밀리국가 (IP5국가기준)	KR	US	EP	JP	CN	
			심사중	등록	등록	심사중	심사중	
등급분류	B	기술분류	1.4					
요약	The invention relates to a method for preventing dengue disease and hepatitis A in a subject or subject population by simultaneously administering a unit dose of a dengue vaccine composition and a hepatitis A vaccine on the same day. 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.							
주요청구항	1. A method of effective vaccination against hepatitis A and dengue disease in a subject or subject population, the method comprising simultaneously on the same day administering a hepatitis A vaccine and a unit dose of a dengue vaccine composition, wherein said unit dose comprises a tetravalent dengue virus composition including four live, attenuated dengue virus strains.							

8	Dengue vaccine unit dose and administration thereof						
문헌번호	US 11464815 B2 (2022.10.11)	현재권리자 (국적)	Takeda Vaccines, Inc.(US)				
출원번호	16/295611 (2019.03.07)	출원인 (국적)	Takeda Vaccines, Inc.(US)				
상태정보	등록	존속기간 (예상)만료일	2039.03.07				
패밀리 국가 수	20	패밀리국가 (IP5국가기준)	KR 심사중	US 등록	EP 등록	JP 심사중	CN 심사중
등급분류	B	기술분류	1.4				
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.						
주요청구항	1. A method of vaccinating against virologically confirmable dengue disease in subjects aged 4 to 60 years of age, the method providing a combined vaccine efficacy of at least 60% which is represented by at least 60% reduction in dengue disease occurrence in vaccinated subjects compared to unvaccinated subjects, in each of seropositive subjects and seronegative subjects, for at least 12 months after a second unit dose administration, by administering to a subject population of seropositive subjects, seronegative subjects, or a combination thereof, a tetravalent dengue virus composition including four dengue virus strains representing serotype 1, serotype 2, serotype 3 and serotype 4, represented by a chimeric dengue serotype 2/1 strain, a dengue serotype 2 strain, a chimeric dengue serotype 2/3 strain, and a chimeric dengue serotype 2/4 strain, the dengue serotype 2 strain being derived from the wild type virus strain DEN-2 16681 and differing in at least three nucleotides from the wild type as follows: a) 5′-noncoding region (NCR)-57 (nt-57 C-to-T)b) NS1-53 Gly-to-Asp (nt-2579 G-to-A)c) NS3-250 Glu-to-Val (nt-5270 A-to-T); andthe three chimeric dengue strains being derived from the serotype 2 strain by replacing the structural proteins prM and E from serotype 2 strain with the corresponding structural proteins from the other dengue serotypes, resulting in the following chimeric dengue strains: a DENV-2/1 chimera,a DENV-2/3 chimera anda DENV-2/4 chimera,the method consisting of: selecting a subject without determining whether the subject had a previous dengue infection,subcutaneously administering a first unit dose of said tetravalent dengue vaccine composition to said subject, the first unit dose corresponding to a dose of 0.5 ml comprising(i) the dengue serotype 1 with a concentration of at least 3.3 log 10 pfu/0.5 mL,(ii) the dengue serotype 2 with a concentration of at least 2.7 log 10 pfu/0.5 mL,(iii) the dengue serotype 3 with a concentration of at least 4.0 log 10 pfu/0.5 mL, and(iv) the dengue serotype 4 with a concentration of at least 4.5 log 10 pfu/0.5 mL,subcutaneously administering to said subject a second unit dose of said tetravalent dengue vaccine composition within 3 months after the first unit dose, the second unit dose corresponding to a dose of 0.5 ml comprising(i) the dengue serotype 1 with a concentration of at least 3.3 log 10 pfu/0.5 mL,(ii) the dengue serotype 2 with a concentration of at least 2.7 log 10 pfu/0.5 mL,(iii) the dengue serotype 3 with a concentration of at least 4.0 log 10 pfu/0.5 mL, and(iv) the dengue serotype 4 with a concentration of at least 4.5 log 10 pfu/0.5 mL,and optionally administering a booster dose of said tetravalent dengue vaccine composition to said subject at least 12 months after administration of the second unit dose.						

<table>
<tr><td>9</td><td colspan="7">Dengue vaccine unit dose and administration thereof</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>US 11590221 B2 (2023.02.28)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">Takeda Vaccines, Inc.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>16/561953 (2019.09.05)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">Takeda Vaccines, Inc.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2039.09.05</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">20</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>심사중</td><td>등록</td><td>등록</td><td>심사중</td><td>심사중</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>B</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.4</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">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.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A method of vaccinating against virologically confirmable dengue disease in a subject population, the method providing a combined vaccine efficacy of at least 60% which is represented by at least 60% reduction in dengue disease occurrence in vaccinated subjects compared to unvaccinated subjects, in each of seropositive subjects and seronegative subjects, for at least 18 months after a second unit dose administration of a tetravalent dengue virus composition wherein the method comprises a primary vaccination comprising: selecting a subject from the subject population without determining whether the subject had a previous dengue infection,administering a first unit dose of the tetravalent dengue virus composition to the subject population comprising seropositive subjects, seronegative subjects, or a combination thereof, the tetravalent dengue virus composition comprising four dengue virus strains representing serotype 1, serotype 2, serotype 3 and serotype 4, andadministering a second unit dose of the tetravalent dengue virus composition to the subject population within 3 months of administration of the first unit dose,wherein the first dose and the second dose each comprises a tetravalent dengue virus composition including four dengue virus strains representing serotype 1, serotype 2, serotype 3 and serotype 4, represented by a chimeric dengue serotype 2/1 strain, a dengue serotype 2 strain, a chimeric dengue serotype 2/3 strain, and a chimeric dengue serotype 2/4 strain, the dengue serotype 2 strain being derived from the wild type virus strain DEN-2 16681 and differing in at least three nucleotides from the wild type as follows:a) 5′-noncoding region (NCR)-57b) NS1-53 Gly-to-Aspc) NS3-250 Glu-to-Val; andthe three chimeric dengue strains being derived from the serotype 2 strain by replacing the structural proteins prM and E from serotype 2 strain with the corresponding structural proteins from the other dengue serotypes, resulting in the following chimeric dengue strains:a DENV-2/1 chimera,a DENV-2/3 chimera anda DENV-2/4 chimera,and wherein the first unit dose corresponding to a dose of 0.5 ml comprising: (i) the dengue serotype 1 has a concentration of at least 3.3 log 10 pfu/0.5 mL,(ii) the dengue serotype 2 has a concentration of at least 2.7 log 10 pfu/0.5 mL,(iii) the dengue serotype 3 has a concentration of at least 4.0 log 10 pfu/0.5 mL, and(iv) the dengue serotype 4 has a concentration of at least 4.5 log 10 pfu/0.5 mL, and the second unit dose corresponding to a dose of 0.5 ml comprising:(i) the dengue serotype 1 has a concentration of at least 3.3 log 10 pfu/0.5 mL,(ii) the dengue serotype 2 has a concentration of at least 2.7 log 10 pfu/0.5 mL,(iii) the dengue serotype 3 has a concentration of at least 4.0 log 10 pfu/0.5 mL, and(iv) the dengue serotype 4 has a concentration of at least 4.5 log 10 pfu/0.5 mL.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>10</th><th colspan="6">뎅기 바이러스 백신 조성물의 제제</th></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>KR 10-2494651 B1 (2023.01.27)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">MERCK SHARP & DOHME LLC (US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>10-2020-7019204 (2018.12.03)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">MERCK SHARP & DOHME LLC (US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2038.12.03</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">23</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>심사중</td><td>심사중</td><td>등록</td><td>심사중</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>B</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.2.5</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="6">본 발명은 적어도 1종의 생 약독화 뎅기 바이러스 또는 생 약독화 키메라 플라비바이러스를 포함하는 뎅기 바이러스 백신, 완충제, 당, 셀룰로스 유도체, 글리콜 또는 당 알콜, 임의로 알칼리 또는 알칼리성 염 및 아미노산의 제제; 및 적어도 1종의 생 약독화 뎅기 바이러스 또는 생 약독화 키메라 플라비바이러스를 포함하는 뎅기 바이러스 백신, 완충제, 적어도 150 mg/ml의 당, 담체, 및 임의로 알칼리 또는 알칼리성 염 및 아미노산의 제제에 관한 것이다.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="6">하기 구성을 포함하는 제제:a) i) 100-10,000,000 pfu/ml rDEN1⊿30 바이러스, ii) 100-10,000,000 pfu/ml rDEN2/4⊿30 바이러스, iii) 100-10,000,000 pfu/ml rDEN3⊿30/31 바이러스 및 iv) 100-10,000,000 pfu/ml rDEN4⊿30 바이러스를 포함하는 생 약독화 4가 뎅기 백신,b) 11 mM의 pH 7.0-8.0의 인산칼륨 완충제,c) 90 mg/ml의 수크로스,d) 5 mg/ml의 프로필렌 글리콜,e) 5 mg/ml의 소듐 카르복시메틸셀룰로스,f) 50 mM의 NaCl, 및g) 25mM의 Leu.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>11</td><td colspan="8">Compositions and methods of vaccination against dengue virus in children and young adults</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 11007261 B2 (2021.05.18)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="5">TAKEDA VACCINES, INC.(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">16/093385 (2017.04.13)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="5">TAKEDA VACCINES, INC.(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="5">2037.04.13</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">15</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>심사중</td><td>등록</td><td>심사중</td><td>심사중</td><td>심사중</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">B</td><td>기술분류</td><td colspan="5">1.4</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="8">Embodiments herein concern compositions, methods, and uses for inducing an immune response to all four dengue virus serotypes in a child or young adult from about 1 year to about 20 years of age. Some embodiments concern compositions that can include dengue virus chimeras that, either alone or in combination with other constructs, can be used in vaccine compositions against all four dengue virus serotypes. Compositions can include constructs of more than one serotypes of dengue virus, such as dengue-1 (DEN-1) virus, dengue-2 (DEN-2) virus, dengue-3 (DEN-3) virus and/or dengue-4 (DEN-4) virus, at various concentrations or ratios to improve protection from infection in children and young adults. In certain embodiments, viruses of the formulations are limited to dengue virus serotypes. Other embodiments concern methods of administering immunogenic compositions against dengue virus that can include chimeric dengue constructs and live, attenuated dengue viruses using single, dual or other regimens.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="8">1. A method for treating healthy subjects from 1 to less than 18 years against dengue virus infection, comprising: obtaining or preparing a tetravalent dengue virus vaccine composition ready for administration to a patient, wherein the composition includes a dengue virus vaccine formulation including all four dengue virus serotypes, includinga dengue-2 virus serotype comprising a live, attenuated dengue-2 virus, a dengue-2/1 chimera, a dengue-2/3 chimera, anda dengue-2/4 chimera,and administering the composition subcutaneously to one or more of the healthy subjects,wherein administering the composition consists ofadministering a first dose of the composition on day 0,and administering a second dose of a same composition against dengue virus within 90 days of the first administration,wherein the dengue-2 virus serotype is in the form of the DENV-2 16681 derived DEN-2 PDK-53 variant, with a triple mutation at NS1-53, at 5′NC-57 and at NS3-250 such that an amino acid position 250 of the NS3 protein contains a valine residue,wherein each of the dengue-2/1, dengue-2/3, and dengue-2/4 chimeras have said DEN-2 PDK-53 genome as viral backbone and one or more structural protein genes encoding capsid, premembrane/membrane or envelope of said DEN-2 PDK-53 genome or combinations thereof replaced with one or more corresponding structural protein genes from DEN-1, DEN-3 or DEN-4, respectively,wherein the dengue virus serotype 2 has at least one further mutation selected from the group consisting of:an amino acid at position 52 of the prM protein contains a glutamic acid residue; andan amino acid at position 412 of the NS5 protein contains a valine residue; andwherein the composition induces an immune response to dengue virus in the healthy subject.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>12</td><td colspan="7">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</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">EP 3348645 B1 (2020.06.03)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">2018-153324 (2013.02.15)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">CureVac AG(DE)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">-</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">17</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">B</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.3-b</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">The present invention relates to a nucleic acid sequence, comprising or coding for a coding region, encoding at least one peptide or protein comprising a pathogenic antigen or a fragment, variant or derivative thereof, at least one histone stem-loop and a poly(A) sequence or a polyadenylation signal. Furthermore the present invention provides the use of the nucleic acid for increasing the expression of said encoded peptide or protein. It also discloses its use for the preparation of a pharmaceutical composition, especially a vaccine, e.g. for use in the treatment of infectious diseases. The present invention further describes a method for increasing the expression of a peptide or protein comprising a pathogenic antigen or a fragment, variant or derivative thereof, using the nucleic acid comprising or coding for a histone stem-loop and a poly(A) sequence or a polyadenylation signal.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">Nucleic acid sequence comprising or coding in 5's→3's direction for i) - a coding region, encoding at least one peptide or protein; - at least one histone stem-loop, and - a poly(A) sequence; or ii) - a coding region, encoding at least one peptide or protein; - a poly(A) sequence, and - at least one histone stem-loop; wherein the at least one histone stem-loop in i) or ii) is selected from SEQ ID NO: 27 or SEQ ID NO: 42; and wherein said peptide or protein comprises a pathogenic antigen or a fragment thereof having a length of at least six amino acid residues and having the specific antigenic property of the full-length native peptide or protein, wherein the pathogenic antigen is associated with a bacterial infection, a viral infection, or a protozoan infection and wherein the pathogenic antigen is selected from a pathogenic antigen of a pathogen of the group consisting of • Respiratory syncytial virus (RSV), • Human immunodeficiency virus (HIV), • Herpes simplex virus (HSV), • Human Papillomavirus (HPV), • Human parainfluenza virus (HPIV), • Dengue virus, • Hepatitis B virus (HBV), • Influenza virus, • Yellow fever virus, • Rabies virus, • Plasmodium, • Cytomegalovirus (CMV), • Staphylococcus, • Mycobacterium tuberculosis, • Chlamydia trachomatis, • Rotavirus, • Human metapneumovirus (hMPV), • Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus (CCHFV), • Ebola virus, • Henipavirus, • Norovirus, • Lassa virus, • Coronavirus, • Rhinovirus, • Flavivirus, • Rift Valley Fever Virus, and • Hand, foot and mouth disease virus.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>13</td><td colspan="7">암호화된 병원성 항원의 발현증가를 위한 히스톤 스템-루프 및 폴리(A) 서열 또는 폴리아데닐레이션 신호를 포함하거나 코딩하는 핵산</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">KR 10-2003096 B1 (2019.07.17)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="3">CureVac AG(DE)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">10-2014-7025616 (2013.02.15)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="3">CureVac AG(DE)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="3">2033.02.15</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">17</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">B</td><td>기술분류</td><td colspan="3">1.1.3-b</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">본 발명은 병원성 항원 또는 이의 절편, 변이체 또는 유도체를 포함하는 적어도 하나의 펩타이드 또는 단백질, 적어도 하나의 히스톤 스템-루프 및 폴리(A) 서열 또는 폴리아데닐레이션 신호를 암호화하는 암호 영역을 포함하거나 코딩하는 핵산 서열에 관한 것이다. 게다가 본 발명은 상기 암호화된 펩타이드 또는 단백질의 발현 증가용 핵산의 용도를 제공한다. 또한 약학 조성물의 제조를 위한 이의 용도, 특히 백신, 예를 들어 감염증의 치료 용도를 개시한다. 본 발명은 히스톤 스템-루프 및 폴리(A) 서열 또는 폴리아데닐레이션 신호를 포함하거나 코딩하는 핵산을 사용하여 병원성 항원 또는 이의 절편, 변이체 또는 유도체를 포함하는 펩타이드 또는 단백질의 발현 증가를 위한 방법을 더 개시한다.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">i) 적어도 하나의 펩타이드 또는 단백질을 암호화하는, 코딩 영역;
- 적어도 하나의 히스톤 스템-루프, 및- 폴리 (A) 서열;또는ii) - 적어도 하나의 펩타이드 또는 단백질을 암호화하는, 코딩 영역;
- 폴리 (A) 서열, 및- 적어도 하나의 히스톤 스템-루프를 5's 에서 3's 방향으로 포함하거나 코딩하는 핵산이며, 여기서, i) 또는 ii)의 적어도 하나의 히스톤 스템-루프는 다음의 식 (Ⅰ) 또는 (Ⅱ)로부터 선택되고,
식 (I) (스템 가장자리 성분(stem bordering elements)이 없는 스템-루프 서열):
식 (Ⅱ) (스템 가장자리 성분이 있는 스템-루프 서열):
여기서, 스템1 또는 스템2 가장자리 성분 N1-6은 1 내지 6N의 연속적인 서열이며, 상기 각각의 N은 서로 독립적으로 A, U, T, G 및 C 로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 이들의 뉴클레오티드 유사체로부터 선택되며;
스템1 [N0-2GN3-5]은 성분 스템 2와 역으로 상보적이거나 또는 부분적으로 역으로 상보적이며, 그리고 5 내지 7 뉴클레오티드 사이의 연속적인 서열이고;
상기 N0-2 는 0 내지 2N의 연속적인 서열이며, 상기 각각의 N은 서로 독립적으로 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 이들의 뉴클레오티드 유사체로부터 선택되며;
상기 N3-5는 3 내지 5N의 연속적인 서열이며, 상기 각각의 N은 서로 독립적으로 A, U, T, G 및 C으로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 이들의 뉴클레오티드 유사체로부터 선택되며, 그리고 상기 G는 구아노신 또는 이의 유사체이며, 그리고 만약 스템2에서 그것의 상보적인 뉴클레오티드 시티딘이 구아노신으로 치환되면, 선택적으로 시티딘 또는 이의 유사체로 치환될 수 있고;
루프 서열 [N0-4(U/T)N0-4]은 성분 스템1과 스템2 사이에 위치하며 3 내지 5 뉴클레오티드의 연속적인 서열이고;
상기 각각의 N0-4 은 0 내지 4N의 연속적인 서열로부터 독립적으로 선택되며, 상기 각각의 N은 A, U, T, G 및 C 로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 이들의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되며;
그리고 상기 U/T 는 우리딘, 또는 선택적으로 티미딘을 나타내며;</td></tr>
</table>

	스템2 [N3-5CN0-2]은 성분 스템 1과 역으로 상보적이거나 또는 부분적으로 역으로 상보적이며, 그리고 5 내지 7 뉴클레오티드 사이의 연속적인 서열이고; 상기 N3-5 은 3 내지 5N의 연속적인 서열이며, 상기 각각의 N은 A, U, T, G 및 C 로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 이들의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되며; 상기 N0-2 는 0 내지 2N의 연속적인 서열이며, 상기 각각의 N은 A, U, T, G 또는 C 로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 이들의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고; 그리고 상기 C는 시티딘 또는 이의 유사체이며, 그리고 만약 스템1에서 그것의 상보적인 뉴클레오티드 구아노신이 시티딘으로 치환되면, 선택적으로 구아노신 또는 이의 유사체로 치환될 수 있으며; 여기서 스템1 및 스템2는 역의 상보 서열을 형성하면서, 서로 서로와 염기 짝짓기(base paring)를 할 수 있고, 여기서 염기 짝짓기는 스템1 및 스템2 사이에서 일어날 수 있으며, 또는 부분적으로 역의 상보 서열을 형성하면서, 서로 서로와 염기 짝짓기를 할 수 있고, 스템1 및 스템2 사이에서 불완전한 염기 짝짓기가 일어날 수 있으며, 그리고 상기 펩타이드 또는 단백질은 병원성 항원; 또는 적어도 여섯 개의 아미노산 길이를 가지고 본래의 전장 펩타이드 또는 단백질의 특정 항원적 특징을 가지는 상기 병원성 항원의 절편을 포함하며, 여기서 병원성 항원은 박테리아 감염, 바이러스 감염, 또는 원생동물성 감염과 관련되며, 여기서 병원성 항원은 다음으로 이루어진 그룹의 병원균의 병원성 항원으로부터 선택되는, 핵산. 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV), 인유두종 바이러스(HPV), 인간 파라인플루엔자 바이러스(HPIV), 뎅기열 바이러스, B형 간염 바이러스 (Hepatitis B Virus (HBV)), 인플루엔자 바이러스, 황열병 바이러스, 광견병 바이러스, 플라스모디움, 거대세포바이러스(CMV), 스타필로코쿠스 속, 미코박테리움 튜버큘로시스, 클라미디아 트라코마티스, 로타 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스 (hMPV), 크리민 콩고 출혈열 바이러스 (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus), 에볼라 바이러스, 헤니파바이러스, 노로바이러스, 라사바이러스, 코로나바이러스, 리노바이러스, 플라비바이러스, 리프트 밸리 열 바이러스, 및 수족구병 바이러스.~

<table>
<tr><td>14</td><td colspan="7">Immunization compositions and methods</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 10143741 B2 (2018.12.04)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">Sanofi Pasteur SA(FR)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">14/251970 (2014.04.14)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">Sanofi Pasteur SA(FR)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2031.02.01</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">11</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>취하</td><td>-</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">B</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">The present invention provides methods and compositions to induce neutralizing antibodies in mammals to serotypes of dengue virus, measles virus, mumps virus, rubella and/or VZV virus.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A method of inducing neutralizing antibodies against serotypes 1, 2, 3, and 4 of dengue virus, mumps virus, measles virus, and rubella virus in a mammal, comprising the administration of a tetravalent immunogenic composition comprising live attenuated dengue viruses of serotypes 1, 2, 3, and 4 and the co-administration of a trivalent live attenuated MMR vaccinal composition to said mammal, wherein the tetravalent immunogenic composition and the trivalent live attenuated MMR vaccinal composition are administered to said mammal within 24 hours of each other, there is compatibility between the different antigens, and each individual antigen is able to induce an immunological response.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>15</td><td colspan="6">엔벨로프형 RNA 또는 DNA 바이러스를 제조하는 방법</td></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td>JP 6174066 B2 (2017.07.14)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">TAKEDA VACCINE INC(US)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td>2015-049625 (2015.03.12)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">TAKEDA VACCINE INC(US)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td>등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2029.12.04</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">21</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td>B</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.1-a, 1.3.2-d</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="6">【과제】
엔벨로프형 RNA 또는 DNA 바이러스를 제조하는 방법을 제공한다.

【해결 수단】
상기 방법은 숙주 세포를 증식시키는 공정, 바이러스 배양물을 증식시키기 위한 배지를 포함한 조성물을 숙주 세포의 바이러스 감염 전, 그동안 또는 그 후에 숙주 세포에 도입하는 공정으로서, 배지는 1종 이상의 EO-PO블록 코폴리머를 포함하고 1종 이상의 EO-PO블록 코폴리머는 폴록사머 407, 폴록사머 403, 또는 이들의 조합을 포함하고 상기 1종 이상의 EO-PO블록 코폴리머의 농도는 0.001%~3.0%인 공정, 상기 조성물의 도입 전, 그동안 또는 그 후에 바이러스를 숙주 세포에 도입하는 공정, 숙주 세포, 바이러스 및 배지를 소정 기간 인큐베이팅하는 공정, 배지를 숙주 세포에서 분리하는 공정 및 배지에서 바이러스를 채취하는 공정을 포함한다.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="6">【청구항1】
엔벨로프형 RNA 또는 DNA 바이러스를 제조하는 방법으로서, 숙주 세포를 증식시키는 공정, 바이러스 배양물을 증식시키기 위한 배지를 포함한 조성물을 숙주 세포의 바이러스 감염 전, 그동안 또는 그 후에 숙주 세포 배양물에 도입하는 공정으로서, 상기 배지는 1종 이상의 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드(EO-PO) 블록 코폴리머를 포함하고 상기 1종 이상의 EO-PO블록 코폴리머는 폴록사머 407, 폴록사머 403, 또는 이들의 조합을 포함하고 상기 1종 이상의 EO-PO블록 코폴리머의 농도는 0.001%~3.0%인 공정, 상기 조성물의 도입 전, 그동안 또는 그 후에 바이러스를 숙주 세포에 도입하는 공정, 숙주 세포, 바이러스 및 배지를 소정 기간 인큐베이팅하는 공정, 숙주 세포에서 배지를 분리하는 공정 및 배지에서 바이러스를 채취하는 공정을 포함하는 방법.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>16</th><th colspan="7">Chimeric poly peptides and the therapeutic use thereof against a flaviviridae infection</th></tr>
<tr><td>문헌번호</td><td colspan="2">US 10227385 B2 (2019.03.12)</td><td>현재권리자
(국적)</td><td colspan="4">INSTITUT PASTEUR(FR),
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE(FR)</td></tr>
<tr><td>출원번호</td><td colspan="2">15/409210 (2017.01.18)</td><td>출원인
(국적)</td><td colspan="4">INSTITUT PASTEUR(FR),
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE(FR)</td></tr>
<tr><td>상태정보</td><td colspan="2">등록</td><td>존속기간
(예상)만료일</td><td colspan="4">2026.06.20</td></tr>
<tr><td rowspan="2">패밀리
국가 수</td><td rowspan="2">10</td><td rowspan="2">패밀리국가
(IP5국가기준)</td><td>KR</td><td>US</td><td>EP</td><td>JP</td><td>CN</td></tr>
<tr><td>-</td><td>등록</td><td>등록</td><td>-</td><td>등록</td></tr>
<tr><td>등급분류</td><td colspan="2">B</td><td>기술분류</td><td colspan="4">1.1.3-c</td></tr>
<tr><td>요약</td><td colspan="7">The invention relates to building a chimeric polypeptide used for preventing or treating a Flaviviridae infection. The use of the inventive chimeric polypeptide for producing recombinant viral vectors such as a measles living viral vector is also disclosed.</td></tr>
<tr><td>주요청구항</td><td colspan="7">1. A chimeric polypeptide comprising a subdomain of the E protein of a Flavivirus bound to a peptide of a subdomain of the membrane M protein of a Flavivirus; wherein the subdomain of the E protein comprises a dengue virus ectodomain III dimer, in which each dengue virus ectodomain III in the dimer is independently selected from the ectodomain III of dengue virus serotype 1, the ectodomain III of dengue virus serotype 2, the ectodomain III of dengue virus serotype 3, and the ectodomain III of dengue virus serotype 4; andwherein the subdomain of the E protein further comprises at least one amino acid sequence selected from the group consisting of: amino acids 21 to 262 of SEQ ID NO: 8 and amino acids 21 to 262 of SEQ ID NO: 10.</td></tr>
</table>

2023년 신종 감염병 백신 R&D 및 특허 전략 분석

- 뎅기 바이러스 -

- **발 행 일** 2023년 10월
- **발 행 인** 장희창
- **편집위원장** 이기은
- **편 집 위 원** 이유경, 우인옥, 임희지, 김미영, 김병철, 손민영, 인현주, 원건호, 이혜원
- **발 행 처** 국립감염병연구소 공공백신개발지원센터
  28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 212
  국립보건연구원 국립감염병연구소 공공백신개발지원센터 백신연구개발총괄과

이 보고서는 「2023년 신종 감염병 백신 R&D 및 특허 전략 분석」에 최신 특허 등 과학적 정보에 대하여 기술한 것입니다.
또한, 본 보고서는 2023년 10월까지 현재의 과학적·기술적 사실 등을 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 내용 및 구체적인 연구내용 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ 본 보고서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 공공백신개발지원센터 백신연구개발총괄과에 문의하시기 바랍니다.
전화번호 : 043-913-4157

2023년

신종 감염병 백신 R&D 및 특허 전략 분석

뎅기 바이러스

질병관리청
국립보건연구원 국립감염병연구소