

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-542715

(P2009-542715A)

(43) 公表日 平成21年12月3日(2009.12.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07K 7/06 (2006.01)</b>	C O 7 K 7/06 Z N A	4 B O 6 4
<b>C07K 7/08 (2006.01)</b>	C O 7 K 7/08	4 C O 7 6
<b>C07K 16/08 (2006.01)</b>	C O 7 K 16/08	4 C O 8 4
<b>C07K 16/46 (2006.01)</b>	C O 7 K 16/46	4 C O 8 5
<b>C12P 21/08 (2006.01)</b>	C 1 2 P 21/08	4 H O 4 5
審査請求 有 予備審査請求 未請求		(全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-518589 (P2009-518589)	(71) 出願人	509002165 キム ラボラトリーズ アメリカ合衆国 イリノイ州 61820 シャンペン ヘーゼルウッド ドライブ 60 スイート204-206
(86) (22) 出願日	平成19年6月29日 (2007. 6. 29)	(74) 代理人	110000718 特許業務法人中川国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月29日 (2009. 1. 29)	(72) 発明者	フライ・ジェーン キャスリン アメリカ合衆国 イリノイ州 61880 トロノ カウンティ ロード 300エ ヌ 1408
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/072559	(72) 発明者	パク・ホシン アメリカ合衆国 イリノイ州 61822 シャンペン インバーネス ロード 4 018
(87) 国際公開番号	W02008/005880		
(87) 国際公開日	平成20年1月10日 (2008. 1. 10)		
(31) 優先権主張番号	60/818, 069		
(32) 優先日	平成18年6月30日 (2006. 6. 30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ノロウイルス用抗体

## (57) 【要約】

配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有するノロウイルス抗原ペプチドまたはそのフラグメントを開示する。このようなペプチドは、ワクチンのような抗ウイルス治療剤の製造、抗原ペプチドに対する抗体の製造方法、ノロウイルスを検出するためのペプチドまたは対応する抗体を使用する方法及びペプチド、DNA及び/または抗体の組成物に使用されることができる。また、ノロウイルスの検出のためのキットが提供される。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する抗原ペプチドまたはそのフラグメントを含み、ここで、前記フラグメントは、4 以上の連続アミノ酸残基を含む免疫原。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の免疫原を含み、製薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む組成物。

## 【請求項 3】

配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する抗原ペプチドまたは 4 以上の連続アミノ酸残基を含むそのフラグメントに対する天然ノロウイルスカプシド構造に結合されることができる単離された抗体。

10

## 【請求項 4】

前記抗体は、ポリクローナルである請求項 3 に記載の抗体。

## 【請求項 5】

前記抗体は、モノクローナルである請求項 3 に記載の抗体。

## 【請求項 6】

前記抗体は、ヒト化されたものである請求項 5 に記載の抗体。

## 【請求項 7】

前記アミノ酸配列は、配列番号 7 である請求項 3 に記載の抗体。

## 【請求項 8】

前記抗体は、GII 遺伝子群ノロウイルスに結合することができないが、GI 遺伝子群ノロウイルスに結合することができる請求項 3 に記載の抗体。

20

## 【請求項 9】

前記抗体は、GI 遺伝子群ノロウイルスに結合することができないが、GII 遺伝子群ノロウイルスに結合することができる請求項 3 に記載の抗体。

## 【請求項 10】

前記抗体は、GI 遺伝子群ノロウイルス及び GII 遺伝子群ノロウイルスに結合することができる請求項 3 に記載の抗体。

## 【請求項 11】

前記抗体は、配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択された 1 つ以上のアミノ酸配列から発生する請求項 3 に記載の抗体。

30

## 【請求項 12】

前記抗体は、配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する抗原ペプチドまたはそのフラグメントに対する 2 つ以上の別個の抗体の混合物で存在し、ここで、前記フラグメントは、4 以上の連続アミノ酸残基を含み、ここで、混合物中の複数の抗体は、天然ノロウイルスカプシド構造に結合することができるものである請求項 6 に記載の抗体。

## 【請求項 13】

請求項 3 乃至 12 のいずれかに記載の抗体を含み、製薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む組成物。

40

## 【請求項 14】

前記組成物は、経口用投与のために剤形化されるものである請求項 13 に記載の組成物。

## 【請求項 15】

IgY をさらに含む請求項 13 に記載の組成物。

## 【請求項 16】

配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する 1 つ以上のペプチドを対象物を免疫化する段階を含み、ここで、対象物は、1 つ以上のペプチドに対する抗体を発現し、次いで免疫化するものである抗体の製造方法。

## 【請求項 17】

対象物から発現された抗体産生を収集する段階をさらに含み、ここで、対象物は、ヒトを

50

除いた動物であり、ここで、発現された抗体産生は、天然ノロウイルスカプシド構造に結合することができる抗体を含む請求項 16 に記載の抗体の製造方法。

【請求項 18】

前記発現された抗体産生からモノクローナル抗体を製造する段階をさらに含む請求項 17 に記載の抗体の製造方法。

【請求項 19】

(i) 配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択された 1 つ以上の抗原ペプチドまたはそのフラグメント、 - ここで、フラグメントは、4 以上の連続アミノ酸残基を含み、 - ; 及び、選択的に

(ii) 1 つ以上の抗原ペプチドにコンジュゲーションされる担体を含むワクチン。

10

【請求項 20】

前記担体は、タンパク質担体である請求項 19 に記載のワクチン。

【請求項 21】

前記担体は、液体担体である請求項 19 に記載のワクチン。

【請求項 22】

前記担体は、ノロウイルスカプシドタンパク質またはそのサブユニットまたはドメイン、またはノロウイルス RNA ポリメラーゼタンパク質またはそのサブユニットまたはドメインを含む請求項 19 に記載のワクチン。

【請求項 23】

1 つ以上の製薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む請求項 19 に記載のワクチン。

20

【請求項 24】

(i) ベクター DNA、 - ここで、ベクター DNA は、配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択された 1 つ以上の抗原ペプチドまたはそのフラグメントをコーディングする DNA を含み、ここで、前記フラグメントは、4 以上のアミノ酸残基を含み、 - ; 及び、選択的に

(ii) 製薬学的に許容可能する担体、補助剤または賦形剤を含むワクチン。

【請求項 25】

(i) テストされるサンプルを提供する段階と、

(ii) 配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択された 1 つ以上のペプチド配列を認識する 1 つ以上の抗体を使用するレポーターアッセイをサンプルに施行する段階を含み

30

ここで、前記レポーターアッセイが陽性の結果を示す場合、ノロウイルスがサンプル中に存在する、サンプル中で天然ノロウイルスを検出する方法。

【請求項 26】

前記サンプルは、水サンプル、食品サンプル、環境サンプル及び標本サンプルよりなる群から選択される請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記ノロウイルスは、ヒトである請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記ノロウイルスは、牛である請求項 25 に記載の方法。

40

【請求項 29】

(i) サンプル収集ツールと、

(ii) 配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択された 1 つ以上のペプチド配列を認識する 1 つ以上の抗体を含むレポーターアッセイを施行するための試薬と、

(iii) ノロウイルスの検出のためのテストを実行し、且つ結果を解釈するための指示資料と、

を含む、サンプルの中で天然ノロウイルスの検出のためのキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本特許出願は、2006年6月30日付けで提出された米国仮特許出願第60/818,069号の利点を主張し、これは、参照として本明細書に含まれる。また、本明細書に参照として含まれるものは、本明細書と同時にコンパクトディスクで提出され、次のようなものとして確認されたコンピューター読み取り可能な核酸/アミノ酸配列リストである、2007年6月29日付けで作られた3,409バイトASCII(テキスト) ファイル名 259197\_ST25.TXT (明細書の末尾に添付した「配列表」に記載)として提出された資料の参照として包含される。

【背景技術】

【0002】

ノロウイルスは、伝染性胃腸炎に関連された非細菌性病原体である。ノロウイルスは、ノロウイルスのゲノム及びカプシドタンパク質配列に基礎を置いた5個の遺伝的に別個の遺伝子群で組織される。ヒトノロウイルス(HuNV)菌株は、遺伝子群GI、GII及びGIVに属し、これは、遺伝子型またはクラスターにさらに分けられる。GI遺伝子群は、8個のクラスター(GI.1-GI.8)を有し、GII遺伝子群は、17個(GII.1-GII.17)を有する。GIVは、ただ1つのクラスター、GIV.1を有する。各々のクラスターは、他のものと抗原的に別個であり、また、各クラスター内の菌株も別個である。

10

【0003】

ノロウイルスの多重菌株に対する広い特異性を有する抗体の同定及び製造が要求される。追加的に、ノロウイルスに対する効果的な抗ウイルス治療剤が要求される。

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、配列番号1乃至16よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有するノロウイルス抗原ペプチドまたはそのフラグメント、抗ウイルス治療剤の製造においてこのようなペプチドを使用する方法、ノロウイルスの検出のためにペプチドまたは得られた抗体を使用する方法及びペプチド及び/または抗体の組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

一様態において、本発明は、配列番号1乃至16よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する抗原ペプチドまたはそのフラグメントを含み、ここで、フラグメントは、4以上の連続アミノ酸残基を含む、免疫原を提供する。

30

【発明の効果】

【0006】

他の様態において、本発明は、配列番号1乃至16よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する抗原ペプチドまたはそのフラグメントに対する単離された抗体を提供し、ここで、フラグメントは、4以上の連続アミノ酸残基を含み、ここで、抗体は、天然ノロウイルスカプシド構造またはウイルス-類似粒子(VLP)に結合することができる。

【0007】

さらに他の様態において、本発明は、配列番号1乃至16よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する1つ以上のペプチドを対象物を免疫化することを含む抗体の製造方法を提供し、ここで、対象物は、1つ以上のペプチドに対する抗体を発現し、次いで免疫化する。

40

【0008】

他の様態において、本発明は、配列番号1乃至16よりなる群から選択された1つ以上の抗原ペプチドまたはそのフラグメント；及び選択的に、担体を含むワクチンを提供し、ここで、フラグメントは、4以上の連続アミノ酸残基を含み、ここで、担体は、1つ以上の抗原ペプチドにコンジュゲイションされる。

【0009】

さらに他の様態において、本発明は、ベクターDNA；及び選択的に製薬学的に許容可能な担体、補助剤または賦形剤を含むワクチンを提供し、ここで、ベクターDNAは、配

50

列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択された 1 つ以上の抗原ペプチドまたはそのフラグメントをコーディングする DNA を含み、ここで、フラグメントは、4 以上の連続アミノ酸残基を含む。

【0010】

また、本発明は、テストされるサンプルを提供する段階及び配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択された 1 つ以上のペプチド配列を認識する 1 つ以上の抗体を含むレポーティングアッセイをサンプルに施行する段階を含み、ここで、レポーティングアッセイが陽性の結果を示す場合、ノロウイルスは、サンプル中に存在する、サンプル中で天然ノロウイルスを検出する方法を提供する。

【0011】

最終的に、本発明は、サンプル収集ツール；配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択された 1 つ以上のペプチド配列を認識する 1 つ以上の抗体を含むレポーティングアッセイを施行するための試薬；及びノロウイルスの検出のためのテストを実行し、且つ結果を解釈するための指示資料を含む、サンプル中でノロウイルスを検出するためのキットを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、配列番号 1 乃至 16 よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する抗原ペプチドまたはそのフラグメントを含み、ここで、フラグメントは、4 以上の連続アミノ酸残基を含む、免疫原を提供する。免疫原は、追加に製薬的に許容可能な担体または賦形剤を含む組成物中に含まれることができる。

【0013】

免疫原のペプチドは、例えば、再組み換え発現または固相ペプチド合成によってこの分野の当業者に知られた任意の方法によって製造されることができる。

【0014】

本発明の免疫原は、下記表 1 から分かるように、ノロウイルスの 1 つ以上の遺伝子型及び/またはクラスターと関連されることができる。

【0015】

10

20

【表 1】

遺伝子型	クラスター	宿主	配列
GI	GI.1, GI.6, GI.8	ヒト	TARGRLGLRR (配列番号:1)
GI	GI.2, GI.3, GI.4, GI.5, GI.7	ヒト	ARGRLGVRRI (配列番号:2)
GI	GI.3	ヒト	PAGGLGIRRS (配列番号:3)
GI	All	ヒト	LHYVDPDTGRNLGE (配列番号:4)
GII	GII.1, GII.2, GII.6, GII.7, GII.8, GII.12, GII.17	ヒト	GTGNGRRRVQ (配列番号:5)
GII	GII.3, GII.7, GII.8, GII.9, GII.13, GII.14	ヒト	GTGNGRRRIQ (配列番号:6)
GII	GII.4	ヒト	GNGTGRRRAL (配列番号:7)
GII	GII.5	ヒト	GTGNGRRRFQ (配列番号:8)
GII	GII.5, GII.6, GII.10, GII.16	ヒト	GNGSGRRRMQ (配列番号:9)
GII	GII.15	ヒト	GNGRRGRRREL (配列番号:10)
GII	All GII	ヒト	VRYVNPDTGRVLFE (配列番号:11)
GIV	GIV.1	ヒト	QGRRGRVRFQ (配列番号:12)
GII	GII.11	豚	GNGSGRRRAR (配列番号:13)
GIII	GIII.1	牛	GRRLPRIDGY (配列番号:14)
GIII	GIII.2	牛	GRRLPRLDGF (配列番号:15)
GV	GV.1	マウス	SLATGRMLKQ (配列番号:16)

10

20

30

## 【0016】

他の様態において、本発明は、配列番号1乃至16よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する抗原ペプチドまたはそのフラグメントに結合することができる単離された抗体を提供し、ここで、フラグメントは、4以上の連続アミノ酸残基を含み、ここで、抗体は、天然ノロウイルスカプシド構造に結合することができる。結合というのは、バックグラウンドまたは非-特異的相互作用と区別され得るリガンド-基質相互作用を意味する。この分野の当業者は、ELISA、免疫プロット法または免疫沈降法のような任意の標準手段によって特異性を決定することができる。例えば、Burry, J. *Histochem. Cytochem.* 48:163-166 (2000) 参照。抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナルであることができる。一部の具現例において、抗体は、ヒト化される。ヒト化された抗体は、Co, et al., *PNAS* 88(7):2869-73 (1991) に説明された方法のようなこの分野の当業者に知られた任意の方法によって製造されることができる。好ましい具現例において、アミノ酸配列は、配列番号7である。抗体は、IgG、IgA、IgY、IgD、IgM、IgEまたはそれらの1つ以上の一部、例えば、重鎖、軽鎖、FcまたはF(ab) 一部のような任意の要求された類型であることができる。

40

## 【0017】

50

抗体は、ノロウイルスの1つ以上の遺伝子群またはクラスターに結合されることができ  
る。例えば、抗体は、表1に示された免疫原の1つ以上に結合することができる。好まし  
い具現例において、抗体は、G I 遺伝子群ノロウイルスに結合することができるが、G II  
遺伝子群ノロウイルスには結合することができない。例えば、このような抗体は、配列番  
号1乃至4の1つ以上のペプチドに結合することができるが、配列番号5乃至11には結  
合することができない。さらに他の好ましい具現例において、抗体は、G II 遺伝子群ノロ  
ウイルスに結合することができるが、G I 遺伝子群ノロウイルスには結合することができ  
ない。例えば、このような抗体は、配列番号5乃至11の1つ以上のペプチドに結合する  
ことができるが、配列番号1乃至4には結合することができない。さらに他の好ましい具  
現例において、抗体は、G I 遺伝子群ノロウイルス及びG II 遺伝子群ノロウイルスのい  
ずれにも結合することができる。他の具現例において、抗体は、G I、G II、G III、G IV  
またはG V 遺伝子群ノロウイルスに組み合わせて、または遺伝子群G I - G V の1つに結  
合する能力を排除して結合することができる。

10

20

30

40

50

**【0018】**

抗体は、配列番号1乃至16よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する抗原ペプ  
チドまたはそのフラグメントに対する2つ以上の別個の抗体の混合物で存在することが  
でき、ここで、フラグメントは、4以上の連続アミノ酸残基を含む。混合物中の各々の抗  
体は、天然ノロウイルスカプシド構造に結合することができる。混合物中の抗体は、I g  
G、I g A、I g Y、I g D、I g M、I g Eまたはこれらの1つ以上の一部、例えば、  
重鎖、軽鎖、F cまたはF ( a b ) 一部のような任意の要求された類型であることができ  
る。好ましくは、抗体は、I g GまたはI g Y 類型抗体またはそれらの一部である。

**【0019】**

本発明の抗体またはこれらの混合物は、製薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む組成  
物中に含まれることができる。好ましい具現例において、組成物は、経口胃腸投与のため  
に食品（例えば、ヨーグルト）中に含まれる。このような組成物は、ノロウイルスに露出  
による予防的使用のために特に好ましい。

**【0020】**

本発明の抗体は、配列番号1乃至16よりなる群から選択された1つ以上のアミノ酸配  
列から発生することができる。しかし、この分野の当業者に知られた任意の技術が本発明  
の抗体を製造するために使用されることができる。

**【0021】**

本発明は、配列番号1乃至16よりなる群から選択されたアミノ酸配列を有する1つ以  
上のペプチドを対象物を免疫化する段階を含む、抗体の製造方法を提供し、ここで、対象  
物は、1つ以上のペプチドに対する抗体を発現し、次いで免疫化する。対象物は、ヒトま  
たはヒトを除いた動物（non-human animal）であることができる。ヒトを除いた動物は、  
牛、豚、羊、兎、猫、犬、ニワトリ、マウス、ラットまたは発現された抗体産生を生産し  
得るその他の動物のような任意の適切な動物であってもよい。

**【0022】**

一部の具現例において、方法は、対象物から発現された抗体産生を収集する段階をさら  
に含み、ここで、発現された抗体産生は、天然ノロウイルスカプシド構造に結合するこ  
うな抗体を含む。抗体の天然ノロウイルスカプシド構造への結合能力は、E L I S A  
または前述したような他の方法のようなこの分野の当業者によく知られた任意の適切な方  
法で決定されることができる。このような具現例において、対象物は、通常、ヒトを除  
いた動物であることが理解される。一部の具現例において、発現された抗体産物は、動物  
の血液または血清から収集される。好ましい具現例において、発現された抗体産生は、ニワ  
トリのたまごのようなたまごの黄身から収集される。一部の具現例において、発現された  
抗体産生を発生する動物は、モノクローナル抗体を製造するために使用されることができ  
る。モノクローナル抗体は、K o h l e r , e t a l . , N a t u r e 2 5 6 ( 5 5 1  
7 ) : 4 9 5 - 4 9 7 ( 1 9 7 5 ) に説明された方法のようなこの分野の当業者  
に知られた任意の方法によって製造されることができる。

## 【0023】

さらに他の様態において、本発明は、配列番号1乃至16よりなる群から選択された1つ以上の抗原ペプチドまたはそのフラグメント；及び選択的に担体を含むワクチンを提供し、ここで、フラグメントは、4以上の連続アミノ酸残基を含み、ここで、担体は、1つ以上の抗原ペプチドにコンジュゲイションされる。好ましい具現例において、1つ以上のペプチドの多重複写物 (multiple copies) は、各々の担体にコンジュゲイションされる。担体は、任意の製薬学的に許容可能な担体であることができる。一部の具現例において、担体は、タンパク質担体である。一部の具現例において、担体は、液体担体である。好ましい具現例において、担体は、ノロウイルスタンパク質を含む。例えば、担体は、ウイルス-類似粒子 (VLPs) を含むノロウイルスカプシドタンパク質またはこれのサブユニットまたはドメイン (Jiang X et al., J. Virol. 66 (11) : 6527-32 (1992)) のみならず、ノロウイルスRNAポリメラーゼタンパク質またはこれのサブユニットまたはドメイン (例えば、Venkataram Prasad, et al., Science 286 : 287-290 (1999) 参照) の1つ以上の複写物になることができる。さらに他の具現例において、担体は、ピロソーム、B型肝炎ウイルスコアタンパク質 (hepatitis B virus core protein : HbcAg) (例えば、J. Virol. 79 : 13641 (2005) 参照)、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド) マイクロ粒子、リポソーム、多重抗原性ペプチド (multiple antigenic peptides : MAPs)、免疫-刺激複合物 (immune-stimulating complex : ISCOMs)、キトサン、キーホールリンペットヘモシアニン (keyhole limpet hemocyanin : KLH) または牛血清アルブミン (BSA) のような任意の適切な担体であることができる。

10

20

## 【0024】

ワクチンは、対象物に投与するためのワクチン、例えば、本明細書に説明された組成物を剤形化するのに有用な、または必要な製薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含むことができる。

## 【0025】

さらに他の様態において、本発明は、ベクターDNA；及び選択的に製薬学的に許容可能な担体、補助剤または賦形剤を含むワクチンを提供し、ここで、ベクターDNAは、配列番号1乃至16よりなる群から選択された1つ以上の抗原ペプチドまたはそのフラグメントをコーディングするDNAを含み、ここで、フラグメントは、4以上の連続アミノ酸残基を含む。

30

## 【0026】

本発明の組成物は、本発明の免疫原、抗体またはDNA及び製薬学的に許容可能な賦形剤を含む。組成物は、例えば、ワクチンまたは予防薬または診断ツールのための試薬になることができる。組成物は、静脈内、筋肉内、腹膜内、鼻腔内、経皮、皮下または経口のような任意の経路への投与のために剤形化されることができる。好ましい具現例において、組成物は、経口投与のために剤形化される。また、組成物は、希釈剤、補助剤、賦形剤、防腐剤、pH調節剤などのような追加成分を含むことができる。

## 【0027】

本発明の組成物は、食品または飲料 (例えば、ヨーグルト) のようなものを含み、経口投与用に剤形化されることができる。代案的に、組成物は、錠剤、カプセル、丸薬、シロップ、エリキシル剤または経口投与のための他のビヒクルに剤形化されることができる。

40

## 【0028】

局所的または系統的注入投与のための適切な剤形は、水性及び非水性の等張滅菌注射液 (これは抗酸化剤、緩衝剤、細菌発育阻止剤及び意図された輸血者の血液で剤形等張液を提供する溶質を含むことができる)、及び懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤及び防腐剤を含むことができる水性及び非水性の滅菌懸濁液を含む。剤形物は、アンプルまたはバイアルのような容器に密封された単一-投与量または多重-投与量で存在することができる。使用前にすぐ注入のために注射用滅菌液体賦形剤、例えば、水の添加のみを要求する冷凍-乾燥された (凍結乾燥) 状態に保存されることができる。即席で用意された注射

50

溶液及び懸濁液は、滅菌粉末、顆粒または錠剤から製造されることができる。

【0029】

滅菌注射用溶液は、要求に応じて前記列挙された成分の1つまたは組合せと共に適切な溶媒の中に所要の量で活性化化合物を含ませ、次いで、ろ過された滅菌化によって製造されることができる。好ましくは、注射用溶液は、内毒素がない。一般的に、分散液は、活性化化合物を基本分散培地及び前記列挙されたものから要求された他の成分を含む滅菌ビヒクルに含ませることによって製造される。滅菌注射用溶液の製造のための滅菌粉末の場合、好ましい製造方法は、活性成分粉末と以前のその滅菌 - ろ過された溶液から任意の追加的な所望の成分を付加して得られたものを真空乾燥及び凍結乾燥する。

【0030】

また、活性成分は、例えば、コアセルベーション技術によって、または界面重合によって製造されたマイクロカプセル、例えば、各々ヒドロキクシメチルセルローズまたはゼラチン - マイクロカプセル及びポリ - (メチルメタクリレート) マイクロカプセルの中に、コロイダル薬物伝達システム (例えば、リポソーム、アルブミン小球体、マイクロエマルジョン、ナノ - 粒子及びナノカプセル) またはマイクロエマルジョンの中に取り込まれることができる。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980) に開示されている。特に、免疫原または抗体を含むリポソームは、Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4030 (1980); 及び米国特許第4,485,045号及び第4,544,545号に説明された方法によって製造されることができる。強化された循環時間を有するリポソームは、米国特許第5,013,556号に開示される。

【0031】

特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロール及びPEG - 誘導されたホスファチジルエタノールアミン (PEG - PE) を含む脂質組成物をもって逆相蒸発法によって生成されることができる。リポソームは、所要の直径を有するリポソームを得るために定義された細孔径のフィルターを通じて押し出す。本発明のポリペプチドは、例えばMartin et al., J. Biol. Chem., 257:286-288 (1982) に説明されたように、ジスルフィド相互交換反応によってリポソームにコンジュゲーションされることができる。

【0032】

気道への投与は、例えば、気管及び/または肺に系統的または局所的投与によって提供することができる。このような投与は、吸入または物理的適用を通じて、エアロゾル、溶液及び気管支鏡のような装置を利用して行われることができる。吸入のために、本組成物は、吸入器 (insufflator)、噴霧器、ポンプ、加圧バックまたはエアロゾル、ノンエアゾールスプレーの粉末またはノンエアゾール (non-aerosol) スプレーの液体を伝達するその他の便利な手段から便利に伝達される。加圧バックは、液化ガスまたは圧縮ガスのような適切な推進剤を含むことができる。液化ガスとしては、例えば、フルオル化された塩素化ヒドロカーボン、ヒドロクロフルオロカーボン、ヒドロクロカーボン、ヒドロカーボン、及びヒドロカーボンエーテルを含む。圧縮ガスは、例えば、窒素、窒素酸化物及び二酸化炭素を含む。特に、ジクロロジフルオロメタン、トリクロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適切なガスの使用が考慮される。加圧されたエアロゾルの場合、投与量単位は、制御された量を伝達するためのバルブを提供することによって決定されることができる。乾燥粉末組成物の投与時に、粉末ミックスは、ラクトースまたは澱粉のような適切な粉末ベースを含むことができる。粉末組成物は、例えば、カプセル、カートリッジまたは粉末が吸入器 (inhalator) または吸入器 (insufflator) の助力で投与されることができるプリスターバックのような単位投与量形態で提供されることができる。

【0033】

10

20

30

40

50

一部の具現例において、また、投与は、経粘膜的な手段によって行われることができる。経粘膜的な投与のために、障壁に浸透され得る適切な浸透剤が剤形物の中に使用される。このような浸透剤は、一般的にこの分野に知られたものであり、例えば、経粘膜的な投与のために、洗浄剤、胆汁塩及びフシジン酸誘導体を含む。経粘膜的な投与は、鼻腔スプレー、吸入エアロゾル、坐薬、口腔洗浄剤、速溶性錠剤またはトローチ剤の使用を通じて行われることができる。

【0034】

製薬組成物は、薬物伝達システムを用いて伝達されることができる。このような伝達システムは、ヒアルロン酸溶液またはコラーゲンフラグメントの懸濁液を含む。薬物は、マイクロカプセルに剤形化されることができ、制御された放出のために、例えば、ポリ乳酸、エチルヒドロキシセルロース、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトンジオール、ポリリシン、ポリグリコール酸、ポリマレイン酸、ポリ[N-(2-ヒドロキシプロピル)メチルアクリルアミド]などのような適切な重合性物質でデザインされることができる。薬物伝達システムを使用する特別な剤形は、液体懸濁液、軟膏、包帯との複合物、コラーゲンシールドなどの形態であることができる。

10

【0035】

他の様態において、本発明は、(a)テストされるサンプルを提供する段階；及び(b)配列番号1乃至16よりなる群から選択された1つ以上のペプチド配列を認識する1つ以上の抗体を使用するレポーティングアッセイをサンプルに施行する段階を含み、ここで、レポーティングアッセイが陽性の結果を示す場合、ノロウイルスがサンプル中に存在する、サンプル中で天然ノロウイルスを検出する方法を提供する。サンプルは、ノロウイルスの検出が有用な、または必要な任意のソースから取ることができる。例えば、サンプルは、水サンプル、食品サンプル、環境サンプルまたは標本サンプルであることができる。標本は、動物組織サンプルまたは動物体液または排泄物のサンプルであることができる。

20

【0036】

一部の具現例において、検出されようとするノロウイルスは、ヒト宿主で一般的に発見された遺伝子型である。他の具現例において、ノロウイルスは、牛宿主で一般的に発見された遺伝子型である。また、ノロウイルスは、マウスまたは豚宿主で発見された遺伝子型になることができる。

30

【0037】

さらに他の様態において、本発明は、(a)サンプル収集ツールと、(b)配列番号1乃至16よりなる群から選択された1つ以上のペプチド配列を認識する1つ以上の抗体を含むレポーティングアッセイを施行するための試薬と、(c)ノロウイルスの検出のためのテストを実行し、且つ結果を解釈するための指示資料を含む、サンプル中で天然ノロウイルスの検出のためのキットとを提供する。

【0038】

本発明の方法またはキットに使用されたレポーティングアッセイは、この分野または以後に開発される任意のレポーティングアッセイになることができる。アッセイは、例えば、任意の種類のELISA、または米国特許公開第2006-0129327号に説明されたようなアッセイであることができる。また、アッセイは、免疫磁気分離法(immunomagnetic separation: IMS)であることができる(Myrmel, et al., Int. J. Food. Microbiol. 62(1-2): 17-26(2000))。IMSを使用する抗体の検出は、例えば、Valid Check装置(PCT/US07/66172)を用いて行われることができる。

40

【0039】

次の実施例は、本発明をさらに説明するものであるだけで、本発明の範囲を限定しようとするものではない。

【実施例1】

【0040】

本実施例は、抗原性ノロウイルスペプチド配列の製造及び使用を示す。

50

## 【0041】

製造：抗原性ノロウイルスペプチド配列は、イリノイ大学のアーバナ・シャンペーンバイオテクノロジーセンターのタンパク質配列設備で合成した。ペプチドは、KLp1、KLp2、KLp3などと命名した。アミノ酸システインは、担体タンパク質への結合を促進するために、すなわちシステインの側鎖に位置するスルフヒドリル機能基と担体タンパク質上のリシン側鎖に位置する活性化されたアミン基との間に発生する共有結合をもたらす化学反応を促進するために、各々のペプチドのN-末端に挿入させた。KLH（キーホールリンペットヘモシアニン）-ペプチド及びBSA（牛血清アルブミン）-ペプチドコンジュゲーションさせた抗原をイムジェクトマレイミド活性化された免疫原コンジュゲーションキットに説明されたプロトコールによってピアース（Pierce）（ロックフォード、イリノイ）からのmcKLH及びBSAで発生させ、特性化し精製した。KLH-ペプチドコンジュゲートは、マウスの免疫原として使用される一方で、BSA-ペプチドコンジュゲートは、得られるポリクロナール血清から抗-ペプチド抗体の存在に対するテストに使用された。KLH免疫原コンジュゲートは、KLH-1、KLH-2、KLH-3などと命名した。BSAテストコンジュゲートは、BSA-1、BSA-2、BSA-3などと命名した。ノロウイルス用ウイルス-類似粒子（VLPs）は、NIH及びCDCから得た。

10

## 【0042】

動物への投与：一次免疫化のために、個々のBalb/cマウスに30µgの1つのKLH-ペプチドコンジュゲート、10µgのBalb/cT-細胞エピトープNTGGAWDNAKKY（配列番号：17）、微生物のピロフォスファターゼタンパク質配列の一部（例えば、加入番号Q9ZW18）、及びタイターマックスゴールド補助剤（TiterMax Gold Adjuvant）（Sigma, St. Louis, Mo）を含むエマルジョンを腹腔内に注入した。すべての後続免疫化のために、同一の手続が補助剤がIncomplete Freund's（Sigma, St. Louis, MO）であることを除いて引き続いた。各々のマウスに注入された全体量の体積は、100µlを超過せず、補助剤が50体積%に該当した。免疫化は、3週離れるようにした。マウスを2~3回免疫化させた後、血液サンプルをマウスが一般的な麻酔の影響下にある間にレトロ-オービタルプレクサスを通じて取った。酵素-連結免疫吸着アッセイ（ELISA）を用いて、ポリクロナール血清がBSA-ペプチドテストコンジュゲートに対する反応性をテストした。これら抗原に強い反応性を有する血清は、ELISAを用いてVLP上に反応性アイソタイプに対してさらにテストした。

20

30

## 【0043】

KLH-ペプチドコンジュゲートが注入されたマウスから得た血清は、ノロウイルスVLPだけでなく、BSA-ペプチドコンジュゲートに反応性になることが明らかになった。

## 【実施例2】

## 【0044】

本実施例は、ノロウイルス免疫原に対するモノクローナル抗体の製造を示す。

## 【0045】

マウスを実施例1で説明されたようにKLH-ペプチド免疫原で免疫化した。VLP抗原に対する高いタイター（titer）IgG血清抗体反応を示す免疫化されたマウスをハイブリドーマ融合のために犠牲させた。細胞融合工程は、1975年Kohler及びMilsteinによって最初に説明された（Kohler, et al., Nature 256（5517）：495-497, 1975）ものと類似の標準プロトコールに従い、ここで、脾臓から単離されたリンパ球は、ポリエチレングリコールの存在下でsp2/0骨髓腫細胞と融合させた。得られるハイブリドーマ細胞株は、7.2%CO<sub>2</sub>インキュベーター中の選択的なHAT（ヒポキサンチンアミノプテリン-チミジン）培地（10%FBS（ウシ胎児血清）に補充されたL-グルタミン、NCTC、最小必須培地（MEM）非必須アミノ酸、システイン、ヒポキサンチン、アミノプテリン、チミジン、オキサロ

40

50

酢酸、ピルビン酸ナトリウム、インシュリン及びカナマイシンを有する Dulbecco's Modified Eagle's 培地 (DMEM) で成長させた。融合後、7 乃至 14 日に、ハイブリドーマ細胞株から培養培地を ELISA にノロウイルス VLP 試薬を結合することができる IgG モノクローナル抗体の存在に対してスクリーニングした。要求された形質を示すハイブリドーマ細胞株は、安定性のためにサブクローンさせ、次いで、大規模モノクローナル抗体生成のための Integra Cell line バイオリアクターで成長させた。得られるバイオリアクター抗体は、タンパク質 G カラム上で精製させ、4 で 0.02% アジ化ナトリウムを有する PBS (リン酸緩衝生理食塩水) に保存させた。

【実施例 3】

【0046】

本実施例は、単純な ELISA を用いてノロウイルスを検出するにあたって抗体の使用を示す。

【0047】

イムロン (Immulon) IB プレート (Thermo Fisher, PA) を PBS の中で  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  でノロウイルスまたは VLPs でコーティングした。プレートを 1 時間 37 で培養させ、洗浄した。次いで、ウェルを PBS 中の 0.5% スキームミルクで遮断させ、次いで、1 時間以上 37 で培養させた。次いで、対応する抗 - ノロウイルスモノクローナル抗体 (実施例 2 で説明されたように製造) の  $50 \mu\text{l}$  ( $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) をシュアリンク (Surelink) コンジュゲイションキット (KPL, MD) を用いて HRP (ホースラディッシュペルオキシダーゼ (Horse Radish Peroxidase) にコンジュゲイションさせ、各々のウェルに添加し、1 時間 37 で培養させ、洗浄した。 $100 \mu\text{l}$  の TMB (テトラメチルベンジジン) 基質 (Sigma, MA) をすべてのウェルに添加し、青色変化が観察された後に、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  を反応を中止させるために添加した。プレートは、450 nm 吸光度で読み出された。

【0048】

結果：配列番号 1 のペプチドに対して発生したモノクローナル抗体 (mAbs) は、ELISA で GI.1 VLP (ノーウォーク) を検出した。これは、類似の検出能力が遺伝子型 GI.6 及び GI.8 を代表する VLPs (または天然ノロウイルス) で見られることを予測するようにする。配列番号 2 のペプチドに対して発生した mAbs は、ELISA で GI.3 VLP デザートシールドを検出することができる。類似の検出能力が残りの GI 遺伝子型 GI.2、GI.4、GI.5 及び GI.7 を代表する VLPs または天然ノロウイルスで見られる。配列番号 6 のペプチドに対して発生した mAbs は、ELISA で多様な GII VLPs (GII.2、GII.3、及び GII.7 を含む) を検出した。配列番号 7 の抗 - ペプチド mAbs は、GII.4 に強く反応するが、他の GII VLPs にはそうでない。表 2 は、選択されたノロウイルス VLPs (ELISA) 上に初期抗 - ペプチドモノクローナル抗体の反応パターンを示す。

【0049】

10

20

30

【表 2】

免疫化された ペプチド 配列	mAb 名称	GI.1 ノーウオ ーク	GI.3 デーザト シールド	GII.1 ハワイ	GII.2 スノウ マウンテン	GII.3 トロント	GII.4 MD145	GII.5 ホワイト リバー	GII.6 フロリダ	GII.7 グワイネズ
配列番号 :1	P2B2	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
配列番号 :1	P3H6	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
配列番号 :2	P1A6	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
配列番号 :2	P1A7	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
配列番号 :2	P1A8	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
配列番号 :2	P1A9	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
配列番号 :4	P9B3	-	-	-	+++	+++	-	-	-	+++
配列番号 :5	P3B11	-	-	-	-	-	+++	-	-	-
配列番号 :5	P4B8	-	-	-	-	-	+++	-	-	-

10

## 【実施例 4】

## 【0050】

20

本実施例は、サンドイッチ ELISA によってノロウイルスを捕獲し検出するにあたって抗体の使用を示す。

## 【0051】

イムロン 2 HB プレート (Thermo Fisher, PA) のウェルを実施例 2 で製造された  $50 \mu\text{l}$  の抗 - ノロウイルス抗体 ( $250 \text{ ng} / \text{ウェル}$ ) でコーティングし、1 時間  $37^\circ\text{C}$  で培養させ、洗浄した。次いで、ウェルを PBS 中の 0.5% ミルクで遮断させ、次いで、1 時間以上  $37^\circ\text{C}$  で培養させた。製造されたサンプルをウェルに添加した。プレートを 1 時間  $37^\circ\text{C}$  で培養し、洗浄した。抗 - ノロウイルス抗体をシュアリンクコンジュゲーションキット (KPL, MD) を用いて HRP にコンジュゲーションさせ、 $50 \mu\text{l}$  の抗 - ノロウイルス - HRP ( $5 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) を各々のウェルに添加した。次いで、プレートを 1 時間  $37^\circ\text{C}$  で培養させ、洗浄した。 $100 \mu\text{l}$  の TMB 基質をすべてのウェルに添加し、青色変化が観察された後に、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  を反応を中止させるために添加した。プレートは、 $450 \text{ nm}$  で読み出された。

30

## 【0052】

バックグラウンドに対して相対的な陽性インテンシティ結果は、プレートの分析によって得られた。

## 【実施例 5】

## 【0053】

本実施例は、IMS - ELISA によってノロウイルスを濃縮化し検出するにあたって抗体の使用を示す。

40

## 【0054】

IMS - ELISA 手続を PBS 中の 0.5% ミルクでエッペンドルフチューブを遮断することによって行い、1 時間  $37^\circ\text{C}$  で培養した。ノロウイルス VLPs は、抗体 / ビーズコンジュゲートとともに各々のチューブに添加させた。抗体 / ビーズコンジュゲートは、実施例 2 で製造されたインビトロゲンから推薦されたプロトコルを使用するインビトロゲンからの M280 トシル活性化されたダイナルビーズ (tosylactivated dynal beads) にコンジュゲーションされた抗 - ノロウイルス抗体である。次いで、チューブを 1 時間回転させながら室温で培養させた。マグネティックレトリーバを用いて一方の側面に IMS 複合物 (磁石ビーズに結合された VLPs) を引き寄せた。ビーズを PBS で 1 回洗浄し、 $100 \mu\text{l}$  PBS に再懸濁した。次いで、各々のチューブの IMS 複合物を抗 - ウ

50

イルス抗体にコーティングされたイムロン I B プレートに伝達した。プレートを 1 時間 37 で培養し洗浄した。次いで、シュアリンクコンジュゲイションキット ( K P L , M D ) を用いて H R P ( ホースラディッシュペルオキシダーゼ ) にコンジュゲイションされた抗 - ノロウイルス抗体の 50  $\mu$  l ( 2  $\mu$  g / m l ) を各々のウェルに添加し、1 時間 37 で培養し洗浄した。100  $\mu$  l の T M B ( テトラメチルベンジジ ) 基質 ( S i g m a , M A ) をすべてのウェルに添加した。青色変化が観察された後に、 $H_2SO_4$  を反応を中止させるために添加した。プレートは、450 nm 吸光度で読み出された。

【 0 0 5 5 】

バックグラウンドに対して相対的な陽性インテンシティ結果は、プレートの分析によって得られた。

【 実施例 6 】

【 0 0 5 6 】

本実施例は、免疫磁性分離によってノロウイルスを濃縮化し検出するにあたって抗体の使用を示す。

【 0 0 5 7 】

I M S 手続を P B S 中の 0.5 % ミルクで微小遠心管を遮断することによって行しい、1 時間 37 で培養した。ノロウイルス V L P s を抗体 / ビーズコンジュゲートとともに各々のチューブに添加させた。抗体 / ビーズコンジュゲートは、実施例 2 で製造された、インビトロゲンから推薦されたプロトコールを使用するインビトロゲンからの M 2 8 0 トシル活性化されたダイナルビーズにコンジュゲイションされた抗 - ノロウイルス抗体である。次いで、チューブを 1 時間回転させながら室温で培養した。1 時間培養後、マグネティックレトリバーを用いて一方の側面に I M S 複合物 ( 磁石ビーズに結合された V L P s ) を引き寄せた。ビーズを P B S で 1 回洗浄し、シュアリンクコンジュゲイションキット ( K P L , M D ) を用いて H R P ( ホースラディッシュペルオキシダーゼ ) にコンジュゲイションされた抗 - ノロウイルス抗体 300  $\mu$  l ( 2.5  $\mu$  g / m l ) で再懸濁した。チューブを 1 時間回転しながら 37 で培養し、マグネチックレトリバーを用いて P B S で 3 回洗浄した。100  $\mu$  l の T M B ( テトラメチルベンジジン ) 基質 ( S i g m a , M A ) をすべてのウェルに添加した。青色変化が観察された後に、 $H_2SO_4$  を反応を中止させるために添加した。プレートは、450 nm 吸光度で読み出された。

【 0 0 5 8 】

バックグラウンドに対して相対的な陽性インテンシー結果は、プレートの分析によって得られた。

【 0 0 5 9 】

本明細書で引用された文献、特許出願及び特許を含むすべての参考文献は、各々の参考文献が参考文献として含まれるように個別的に且つ具体的に表示され、及びその全体が本明細書で説明されたものと同様の同一範囲で参照として含まれる。

【 0 0 6 0 】

本発明を説明する文脈 ( 特に、次の請求範囲の文脈 ) で使用される用語 a 、 an 、 the 、 及び類似の指示対象は、本明細書に異なって表示されない以上、または文脈によって明確に否認されない以上、単数及び複数の両方をカバーするものとして解釈される。用語 含む ( comprising ) 、 有する ( having ) 、 含む ( including ) 及び含有する ( containing ) は、異なって指摘されない以上、制限がない用語として解釈されるべきである ( すなわち、 含む ( including ) が、これに制限されない を意味 ) 。本明細書で値 ( value ) の範囲の列挙は、本明細書に異なって表示されない以上、範囲内に属する各々の別個の値を個別的に言及することを簡単に標記するための方法として使用されたものに過ぎず、各々の個別値は、これが本明細書に各々列挙されたように明細書に含まれる。本明細書に説明されたすべての方法は、本明細書に異なって表示されない以上、または文脈によって明確に否認されない以上、任意の適切な手順で行われる。任意の及びすべての実施例、または本明細書に提供された例示的な用語 ( 例えば、 ~ のような ( such as ) ) は、発明を一層明確にするためのものに過ぎず、異なって請求されない

10

20

30

40

50

以上、本発明の範囲を限定するものとして意味されない。明細書中には、発明の実施に必須的なもので、非 - 請求された任意の要素を示すものとして解釈されるべき用語はない。

【 0 0 6 1 】

本発明の好ましい具現例は、本発明を実施するために発明者に知られた最上のモードを含んで本明細書に説明される。多様な好ましい具現例は、前記説明を読むことによって当業者に明確になる。発明者は、熟練された技術者が適切に多様に使用することを期待し、発明者は、発明が本明細書に詳細に説明されたものを除いて実施されることを希望する。したがって、本発明は、適用可能な法によって許容される限り、これに添付された請求範囲に列挙された発明対象のすべての変形及び同等物を含む。また、すべての可能な変形で前記説明された要素の任意の組合せは、本明細書に異なって表示されない以上、または文脈によって明確に否認されない以上、本発明によって内包される。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 6 2 】

本発明の活用例として、ノロウイルス用抗体に適用出来る。

【 配列表 】

2009542715000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2007/072559
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/125 C07K14/085 C07K16/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2005/030806 A (UNIV MONTANA [US]; HARDY MICHELE [US]) 7 April 2005 (2005-04-07) the whole document	1 2-6, 8, 10-29
X	LOCHRIDGE VANCE P ET AL: "Epitopes in the P2 domain of norovirus VP1 recognized by monoclonal antibodies that block cell interactions" JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY, vol. 86, no. Part 10, October 2005 (2005-10), pages 2799-2806, XP002470340 ISSN: 0022-1317	1
Y	the whole document	2-6, 8, 10-29
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but, later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 3 March 2008		Date of mailing of the international search report 28/05/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sommerfeld, Teresa

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/072559

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/19986 A (EPIMMUNE INC [US]; SETTE ALESSANDRO [US]; SIDNEY JOHN [US]; SOUTHWOOD) 14 March 2002 (2002-03-14) peptides 1403, 1443, 1145, 1743, among others	1
Y	PARKER TRACY DEWESE ET AL: "Identification of genogroup I and genogroup II broadly reactive epitopes on the norovirus capsid" JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 79, no. 12, June 2005 (2005-06), pages 7402-7409, XP002470341 ISSN: 0022-538X the whole document	1-6,8, 10-29
Y	YODA TOMOKO ET AL: "Precise characterization of norovirus (Norwalk-like virus)-specific monoclonal antibodies with broad reactivity." JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY JUN 2003, vol. 41, no. 6, June 2003 (2003-06), pages 2367-2371, XP002470342 ISSN: 0095-1137 the whole document	1-6,8, 10-29
P,A	SHIOTA TOMOYUKI ET AL: "Characterization of a broadly reactive monoclonal antibody against norovirus genogroups I and II: recognition of a novel conformational epitope." JOURNAL OF VIROLOGY NOV 2007, vol. 81, no. 22, November 2007 (2007-11), pages 12298-12306, XP009096371 ISSN: 0022-538X the whole document	1-6,8, 10-29

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/072559**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 16 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition:
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007 /072559

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6, 8,10-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.1 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

2. claims: 1-6,8,10-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.2 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

3. claims: 1-6,8,10-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.3 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

4. claims: 1-6,8,10-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.4 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

5. claims: 1-6,9-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.5 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

6. claims: 1-6,9-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.6 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

7. claims: 1-6,9-29, all partially, and 7

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.7 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

8. claims: 1-6,9-29, all partially

International Application No. PCT/US2007 /072559

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.8 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

9. claims: 1-6,9-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.9 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

10. claims: 1-6,9-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.10 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

11. claims: 1-6,9-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.11 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

12. claims: 1-6,11-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.12 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

13. claims: 1-6,9-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.13 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

14. claims: 1-6,11-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.14 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

15. claims: 1-6,11-29, all partially

immunogen comprising antigen peptide having amino acid sequence Seq.ID. No.15 or fragment thereof of at least 4 contiguous amino acids, and related subject-matter

16. claims: 1-6,11-29, all partially

International Application No. PCT/US2007 /072559

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

immunogen comprising antigen peptide having amino acid  
sequence Seq.ID. No.16 or fragment thereof of at least 4  
contiguous amino acids; and related subject-matter

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/072559

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005030806 A	07-04-2005	EP 1670824 A2 JP 2007537137 T	21-06-2006 20-12-2007
WO 0219986 A	14-03-2002	AU 7828100 A BR 0017332 A CA 2422506 A1 CN 1454082 A EP 1322288 A1 JP 2004508320 T MX PA03002035 A US 2007059799 A1	22-03-2002 07-10-2003 14-03-2002 05-11-2003 02-07-2003 18-03-2004 13-12-2004 15-03-2007

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/21	(2006.01)	A 6 1 K 39/21	
A 6 1 K 47/48	(2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 48/00	(2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 39/385	(2006.01)	A 6 1 K 39/385	
A 6 1 K 39/39	(2006.01)	A 6 1 K 39/39	
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
G 0 1 N 33/569	(2006.01)	G 0 1 N 33/569	L
G 0 1 N 33/53	(2006.01)	G 0 1 N 33/53	D

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

(72)発明者 キム・ミュン エル

アメリカ合衆国 イリノイ州 6 1 8 2 1 シャンペン フローラ ドライブ 1 0 8

Fターム(参考) 4B064 AG27 CA10 CA20 CC24 DA01  
 4C076 AA95 CC06 CC35 EE41 EE59  
 4C084 AA13 NA14 ZB05 ZB09 ZB33  
 4C085 AA03 AA19 AA38 BA65 BB11 CC08 CC21 DD62 EE01 EE05  
 FF13  
 4H045 AA11 BA15 BA16 CA01 DA75 DA86 EA31 FA20 FA74

专利名称(译)	诺如病毒的抗体		
公开(公告)号	<a href="#">JP2009542715A</a>	公开(公告)日	2009-12-03
申请号	JP2009518589	申请日	2007-06-29
[标]申请(专利权)人(译)	金实验室		
申请(专利权)人(译)	金实验室		
[标]发明人	フライジェーンキャスリン パクホシン キムミュンエル		
发明人	フライ・ジェーン キャスリン パク・ホシン キム・ミュン エル		
IPC分类号	C07K7/06 C07K7/08 C07K16/08 C07K16/46 C12P21/08 A61K39/21 A61K47/48 A61K47/42 A61K48/00 A61K39/385 A61K39/39 A61P31/14 A61P37/04 G01N33/569 G01N33/53		
CPC分类号	C07K14/005 A61K39/00 A61K39/12 A61K2039/53 A61K2039/55516 A61K2039/6081 C07K16/10 C12N2770/16022 C12N2770/16034 G01N33/56983 G01N2333/08 Y10S435/975		
FI分类号	C07K7/06.ZNA C07K7/08 C07K16/08 C07K16/46 C12P21/08 A61K39/21 A61K47/48 A61K47/42 A61K48/00 A61K39/385 A61K39/39 A61P31/14 A61P37/04 G01N33/569.L G01N33/53.D		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4C076/AA95 4C076/CC06 4C076/CC35 4C076/EE41 4C076/EE59 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZB05 4C084/ZB09 4C084/ZB33 4C085/AA03 4C085/AA19 4C085/AA38 4C085/BA65 4C085/BB11 4C085/CC08 4C085/CC21 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/EE05 4C085/FF13 4H045/AA11 4H045/BA15 4H045/BA16 4H045/CA01 4H045/DA75 4H045/DA86 4H045/EA31 4H045/FA20 4H045/FA74		
优先权	60/818069 2006-06-30 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

公开了具有选自SEQ ID NOS : 1-16的氨基酸序列的诺如病毒抗原肽或其片段。这样的肽可以通过制备抗病毒治疗剂如疫苗，产生抗抗原肽抗体的方法，使用肽检测诺如病毒或相应抗体的方法，以及肽，DNA和/或抗体的组合物来制备。用于事物可以使用。还提供了用于检测诺如病毒的试剂盒。发明背景

遺伝子型	クラスター	宿主	配列
GI	GI.1, GI.6, GI.8	ヒト	TARGRLGLRR (配列番号:1)
GI	GI.2, GI.3, GI.4, GI.5, GI.7	ヒト	ARGRLGVRR (配列番号:2)
GI	GI.3	ヒト	PAGGLGIRRS (配列番号:3)
GI	All	ヒト	LHYVDPDTGRNLGE (配列番号:4)
GII	GII.1, GII.2, GII.6, GII.7, GII.8, GII.12, GII.17	ヒト	GTGNGRRRVQ (配列番号:5)
GII	GII.3, GII.7, GII.8, GII.9, GII.13, GII.14	ヒト	GTGNGRRRIQ (配列番号:6)
GII	GII.4	ヒト	GNGTGRRRAL (配列番号:7)
GII	GII.5	ヒト	GTGNGRRRFQ (配列番号:8)
GII	GII.5, GII.6, GII.10, GII.16	ヒト	GNGSGRRRMQ (配列番号:9)
GII	GII.15	ヒト	GNGRRGRRREL (配列番号:10)
GII	All GII	ヒト	VRYVNPDTGRVLF (配列番号:11)
GIV	GIV.1	ヒト	QRRRGRVRFQ (配列番号:12)
GII	GII.11	豚	GNGSGRRRAR (配列番号:13)
GIII	GIII.1	牛	GRRLPRIDGY (配列番号:14)
GIII	GIII.2	牛	GRRLPRLDGF (配列番号:15)
GV	GV.1	マウス	SLATGRMLKQ (配列番号:16)