(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0099337
(43) 공개일자 2024년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/015 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/29 (2006.01) *A61P 33/10* (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01) *C07K 14/445* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/015 (2013.01)
A61K 39/292 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7017200
(22) 출원일자(국제) 2022년10월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/078665
(87) 국제공개번호 WO 2023/076907
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
63/271,420 2021년10월25일 미국(US)
63/281,332 2021년11월19일 미국(US)

(71) 출원인
노바백스 에이비
스웨덴 753 18 웁살라 쿵스가탄 109
노바백스, 인코포레이티드
미국 메릴랜드 20878 게이더스버그 퍼스트필드 로드 21
(72) 발명자
라이머 제니 엠.
스웨덴 753 18 웁살라 쿵스가탄 109 노바백스 에이비 내
로브그렌 벵트손 카린
스웨덴 102 04 스톡홀름 호즈드바겐 30에이
프리스 루이스
미국 메릴랜드 20878 게이더스버그 퍼스트필드 로드 21 노바백스 인코포레이티드 내
(74) 대리인
특허법인태평양

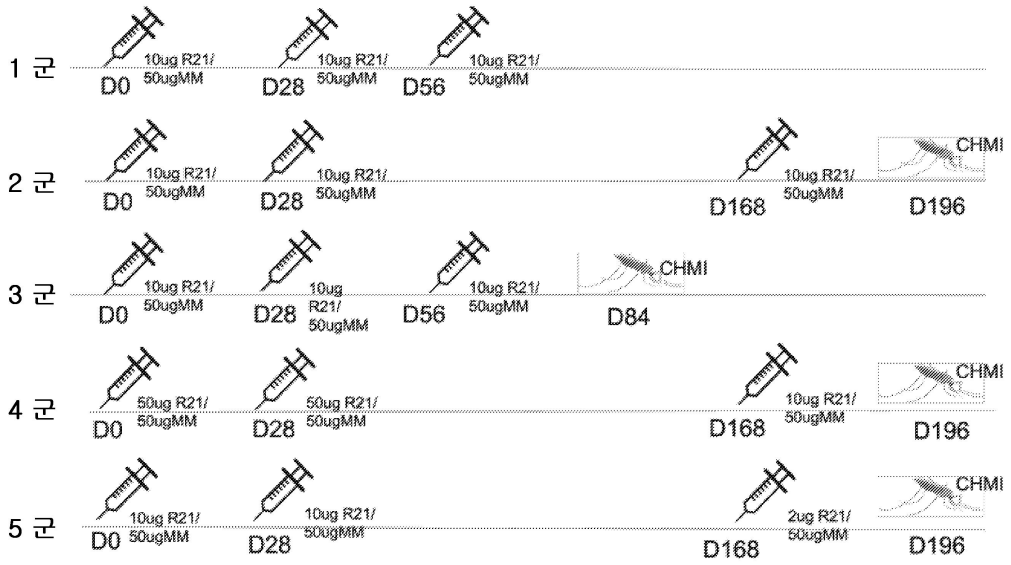
전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **말라리아 백신 제형물**

(57) 요 약

플라스모디움 기생충의 항원을 포함하는 면역원성 조성물이 본 명세서에 개시된다. 전술한 조성물을 투여하는 방법이 또한 개시된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 33/10 (2018.01)
C07K 14/005 (2013.01)
C07K 14/445 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/55577 (2013.01)
A61K 2039/575 (2013.01)
C07K 2319/00 (2013.01)
C12N 2730/10122 (2013.01)
C12N 2730/10134 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

플라스모디움 기생충의 항원을 포함하는 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법으로서,

상기 항원은 서컴스포로조이트(circumsporozoite, CS) 단백질 또는 그의 단편 및 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 그의 단편을 포함하는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 플라스모디움 기생충의 항원은 서열번호 1 또는 서열번호 2의 아미노산 서열 또는 서열번호 1 또는 서열번호 2와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 어주번트를 포함하는 방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 1 ㎍ 내지 약 100 ㎍의 어주번트를 포함하는 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 25 ㎍ 내지 약 75 ㎍의 어주번트를 포함하는 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 50 ㎍의 어주번트를 포함하는 방법.

청구항 7

청구항 5에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 25 ㎍의 어주번트를 포함하는 방법.

청구항 8

청구항 3 내지 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,

상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하고, 여기서:

제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않고; 및

제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 어주번트에서, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합중, 각각, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A가 50-96 중량%를 차지하고, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C가 나머지를 차지하는 방법.

청구항 10

청구항 8에 있어서,

상기 어주번트에서, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합중, 각각, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A가 의 적어도 75 중량%를 차지하고, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C가 나머지를 차지하는 방법.

청구항 11

청구항 8에 있어서,

상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 85 중량% 및 약 15 중량%를 차지하는 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서,

상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 92 중량% 및 약 8 중량%를 차지하는 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역원성 조성물을 사전충진된 주사기로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 청구항 13 중 어느 한 항에 있어서,

투여되는 항원의 용량은 약 0.1 ㎍ 내지 약 100 ㎍; 약 0.1 ㎍ 내지 약 10 ㎍; 약 0.1 ㎍ 내지 약 5 ㎍; 약 0.1 ㎍ 내지 약 3 ㎍; 또는 약 0.1 ㎍ 내지 약 2 ㎍인 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 13 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 0.1 ㎍ 내지 약 100 ㎍의 항원; 약 1 ㎍ 내지 약 100 ㎍의 항원; 약 5 ㎍ 내지 약 50 ㎍의 항원; 약 0.1 ㎍ 내지 약 2 ㎍의 항원; 약 0.1 ㎍ 내지 약 3 ㎍의 항원; 약 2 ㎍ 내지 약 10 ㎍의 항원; 또는 약 2 ㎍ 내지 약 5 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 2 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 5 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 18

청구항 1 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 10 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 청구항 15 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역원성 조성물은 약 50 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 청구항 19 중 어느 한 항에 있어서,

제1 용량 및 제2 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서,

제3 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 22

청구항 21에 있어서,

제4 용량, 제5 용량, 제6 용량, 제7 용량, 제8 용량, 제9 용량, 또는 제10 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 23

청구항 20 내지 청구항 22 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제2 용량에서의 항원의 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 용량보다 적은 방법.

청구항 24

청구항 21 내지 청구항 23 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제3 용량에서의 항원의 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 용량보다 적은 방법.

청구항 25

청구항 20 내지 청구항 24 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량 및 제2 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함하는 방법.

청구항 26

청구항 21 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제2 용량 및 제3 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함하는 방법.

청구항 27

청구항 21 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 및 제3 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함하는 방법.

청구항 28

청구항 20 내지 청구항 22 및 청구항 25 내지 청구항 27 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1, 제2, 및 제3 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함하는 방법.

청구항 29

청구항 20 내지 청구항 22 및 청구항 25 내지 청구항 28 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1, 제2, 제3, 및 제4 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함하는 방법.

청구항 30

청구항 21 내지 청구항 29 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제3 용량 또는 제4 용량 또는 제5 용량 또는 제6 용량 또는 제7 용량 또는 제8 용량 또는 제9 용량 또는 제10 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%를 포함하는 방법.

청구항 31

청구항 20 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제2 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%를 포함하는 방법.

청구항 32

청구항 20 내지 청구항 31 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 약 1개월 후에 상기 제2 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

청구항 20 내지 청구항 31 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 약 28일 후에 상기 제2 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 34

청구항 21 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 약 56일 후에 상기 제3 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 35

청구항 21 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 약 2개월 후에 상기 제3 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 36

청구항 21 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 약 168일 후에 상기 제3 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

청구항 21 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 약 6개월 후에 상기 제3 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

청구항 21 내지 청구항 37 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 투여 12개월 내지 약 16개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 39

청구항 21 내지 청구항 38 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 투여 약 15개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 40

청구항 21 내지 청구항 38 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 투여 약 421일 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 41

청구항 21 내지 청구항 38 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제3 용량의 투여 약 1년 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 42

청구항 1 내지 청구항 41 중 어느 한 항에 있어서

(ⅰ) 제1 용량의 면역원성 조성물;

(ii) 제2 용량의 면역원성 조성물; 및

(iii) 제3 용량의 면역원성 조성물;을 투여하는 단계를 포함하며,

여기서, 상기 제1 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 2 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 43

청구항 1 내지 청구항 41 중 어느 한 항에 있어서,

(ⅰ) 제1 용량의 면역원성 조성물;

(ii) 제2 용량의 면역원성 조성물; 및

(iii) 제3 용량의 면역원성 조성물;을 투여하는 단계를 포함하며,

여기서, 상기 제1 용량은 약 50 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 50 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 44

청구항 1 내지 청구항 41 중 어느 한 항에 있어서,

(ⅰ) 제1 용량의 면역원성 조성물;

(ii) 제2 용량의 면역원성 조성물; 및

(iii) 제3 용량의 면역원성 조성물;을 투여하는 단계를 포함하며,

여기서, 상기 제1 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 45

청구항 1 내지 청구항 41 중 어느 한 항에 있어서,

(ⅰ) 제1 용량의 면역원성 조성물;

(ii) 제2 용량의 면역원성 조성물; 및

(iii) 제3 용량의 면역원성 조성물;을 투여하는 단계를 포함하며,

여기서, 상기 제1 용량은 약 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 5 ㎍의 항원을 포함하는 방법.

청구항 46

청구항 42 내지 청구항 45 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역원성 조성물의 제4 용량, 제5 용량, 또는 이들 모두를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 47

청구항 42 내지 청구항 45 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 약 1개월 후에 상기 제2 용량을 투여하고, 상기 제2 용량의 약 2개월 후에 상기 제3 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48

청구항 42 내지 청구항 45 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 약 1개월 후에 상기 제2 용량을 투여하고, 상기 제2 용량의 약 6개월 후에 상기 제3 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 49

청구항 46 내지 청구항 48 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 9개월 내지 약 2년 후에 상기 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

청구항 46 내지 청구항 49 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19개월, 약 20개월, 약 21개월, 약 22개월, 약 23개월, 또는 약 24개월 후에 상기 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 51

청구항 46 내지 청구항 50 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 10개월 후에 상기 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 52

청구항 46 내지 청구항 50 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 12개월 후에 상기 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 53

청구항 46 내지 청구항 50 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 14개월 후에 상기 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 54

청구항 46 내지 청구항 50 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 15개월 후에 상기 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를

포함하는 방법.

청구항 55

청구항 46 내지 청구항 54 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제4 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19개월, 약 20개월, 약 21개월, 약 22개월, 약 23개월, 또는 약 24개월 후에 상기 제5 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 56

청구항 1 내지 청구항 55 중 어느 한 항에 있어서,

상기 플라스모디움 기생충은 플라스모디움 팔시파룸, 플라스모디움 말라리애, 플라스모디움 비박스, 플라스모디움 오발레, 또는 플라스모디움 노울레시인 방법.

청구항 57

청구항 1 내지 청구항 56 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CS 단백질은 플라스모디움 팔시파룸으로부터 유래되는 방법.

청구항 58

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 면역원성 조성물의 투여 후 최대 약 2개월, 최대 약 2.5개월, 최대 약 3개월, 최대 약 3.5개월, 최대 약 4개월, 최대 약 4.5개월, 최대 약 5개월, 최대 약 5.5개월, 최대 약 6개월, 최대 약 6.5개월, 최대 약 7개월, 최대 약 7.5개월, 최대 약 8개월, 최대 약 8.5개월, 최대 약 9개월, 최대 약 9.5개월, 최대 약 10개월, 최대 약 10.5개월, 최대 약 11개월, 최대 약 11.5개월, 최대 약 12개월, 최대 13개월, 최대 14개월, 최대 15개월, 최대 16개월, 최대 17개월, 최대 18개월, 최대 19개월, 최대 20개월, 최대 21개월, 최대 22개월, 최대 23개월, 또는 최대 24개월 동안 약 50% 내지 약 99%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%, 약 50% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 99%, 약 65% 내지 약 95%, 약 65% 내지 약 90%, 약 65% 내지 약 85%, 약 69% 내지 약 81%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 60% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 99%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 85%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 75%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 55%, 또는 약 40% 내지 약 50%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 59

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 면역원성 조성물의 투여 후 적어도 약 2개월, 적어도 약 2.5개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 3.5개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 4.5개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 5.5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 6.5개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 7.5개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 8.5개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 9.5개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 10.5개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 11.5개월, 적어도 약 12개월, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 적어도 15개월, 적어도 16개월, 적어도 17개월, 적어도 18개월, 적어도 19개월, 적어도 20개월, 적어도 21개월, 적어도 22개월, 적어도 23개월, 또는 적어도 24개월 동안 약 50% 내지 약 99%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%, 약 50% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 99%, 약 65% 내지 약 95%, 약 65% 내지 약 90%, 약 65% 내지 약 85%, 약 69% 내지 약 81%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 60% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 99%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 85%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 75%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 55%, 또는 약 40% 내지 약 50%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 60

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 최대 약 12개월 동안 약 69%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 61

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 적어도 약 12개월 동안 약 69%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 62

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 최대 약 12개월 동안 약 77%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 63

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 적어도 약 12개월 동안 약 77%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 64

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 최대 약 24개월 동안 약 77%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 65

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 적어도 약 24개월 동안 약 77%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 66

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 최대 약 12개월 동안 약 81%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 67

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 적어도 약 12개월 동안 약 81%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 68

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 최대 약 12개월 동안 약 78%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

청구항 69

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 적어도 약 12개월 동안 약 78%의 효능으로 말라리아를 예방하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 모든 목적을 위하여 각각 그 전체 내용이 인용에 의해 통합되는 다음의 출원들에 대한 우선권을 주장한다: 2021년 10월 25일 출원된 미국 가출원 제63/271,420호 및 2021년 11월 19일 출원된 미국 가출원 제63/281,332호.

[0003] **전자적 서열목록에 대한 참조**

[0004] 전자적 서열목록(NOVV_094_02WO_SeqList_ST26.xml; 크기: 10,386 바이트; 생성일: 2022년 10월 25일)의 내용물은 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합된다.

[0005] **기술분야**

[0006] 본 개시는 플라스모디움(*Plasmodium*) 기생충에 대한 면역 반응을 유도하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 말라리아는 어린이 사망의 주된 원인이다. 2019년 현재, 전세계적으로 2억 2천 9백만 건의 말라리아 사례가 추정되었다. 2019에, 409,000명의 사람들이 말라리아로 인해 사망하였다. 말라리아를 예방하기 위해 승인된 백신은 RTS, S/AS01 (RTS,S) (MOSQUIRIX®) 하나만이 유일하다. 말라리아에 대해 제공되는 RTS, S의 보호는 시간이 흐름에 따라 줄어든다. 본 기술분야에는 말라리아를 예방하기 위한 새로운 백신 및 방법에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시는 말라리아에 대한 면역 반응을 유도하기 위한 면역원성 조성물을 제공한다. 본 개시는 또한 상기 면역원성 조성물을 투여하는 신규한 방법을 제공한다.

[0009] 구현예에서, 플라스모디움 기생충의 항원을 포함하는 면역원성 조성물이 본 명세서에 제공된다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 구현예에서, 상기 플라스모디움 기생충은 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 플라스모디움 말라리애(*Plasmodium malariae*), 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*), 플라스모디움 오발레(*Plasmodium ovale*), 또는 플라스모디움 노울레시(*Plasmodium knowlesi*)이다. 구현예에서, 상기 항원은 서컴스포로조이트(circumsporozoite, CS) 단백질 또는 그의 단편을 포함한다. 구현예에서, 상기 CS 단백질은 플라스모디움 팔시파룸으로부터 유래된다. 구현예에서, 상기 항원은 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 그의 단편을 포함한다. 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 서열번호 1과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 어주번트(adjuvant)를 포함한다. 구현예에서, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자(iscom particle)를 포함하며, 여기서 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나(*Quillaja Saponaria* Molina)의 분획(fraction) A는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않는다; 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는다. 구현예에서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 85 중량% 및 약 15 중량%를 차지한다. 구현예에서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 92 중량% 및 약 8 중량%를 차지한다. 구현예에서, 상기 어주번트는 약 50 ㎍의 용량으로 투여된다.

[0010] 구현예에서, 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법은 약 0.1 ㎍ 내지 약 100 ㎍의 항원을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법은 약 0.1 ㎍ 내지 약 10 ㎍의 항원을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법은 약 0.1 ㎍ 내지 약 5 ㎍의 항원을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법은 약 0.1 ㎍ 내지 약 3 ㎍의 항원을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법은 약 0.1 ㎍ 내지 약 2 ㎍의 항원을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량 및 제2 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제3 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 제2 용량에서의 항원의 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 용량보다 적다. 구현예에서, 상기 제3 용량에서의 항원의 용량은 상기 제1 용량에서의 하원의 용량보다 적다. 구현예에서, 상기 제1 및 제2 용량은 동일한 양의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제2 용량 및 제3 용량은 동일한 양의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1 용량 및 제3 용량은 동일한 양의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제3 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%를 포함한다. 구현예에서, 상기 제2 용량 상기 제1 용량에서의 항원의 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또

는 약 10%를 포함한다. 구현예에서, 상기 제2 용량은 상기 제1 용량의 약 28일 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제3 용량은 상기 제1 용량의 약 56일 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제3 용량은 상기 제1 용량의 약 168일 후에 투여된다.

[0011] 구현예에서, 다음을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법이 본 명세서에 제공된다:

[0012] (ⅰ) 플라스모디움 기생충의 항원을 포함하는 제1 용량의 면역원성 조성물;

[0013] (ii) 제2 용량의 면역원성 조성물; 및

[0014] (iii) 제3 용량의 면역원성 조성물;

[0015] 여기서, 상기 제1 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 2 ㎍의 항원을 포함한다.

[0016] 구현예에서, 상기 제2 용량은 상기 제1 용량의 약 28일 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제3 용량은 상기 제1 용량의 약 56일 후에 투여된다. 구현예에서, 제3 용량은 상기 제1 용량의 약 168일 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 플라스모디움 기생충은 플라스모디움 팔시파룸, 플라스모디움 말라리애, 플라스모디움 비박스, 플라스모디움 오발레, 또는 플라스모디움 노울레시이다. 구현예에서, 상기 항원은 서컴스포로조이트(CS) 단백질 또는 그의 단편을 포함한다. 구현예에서, 상기 CS 단백질은 플라스모디움 팔시파룸으로부터 유래된다. 구현예에서, 상기 항원은 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 그의 단편을 포함한다. 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 서열번호 1과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 어주번트를 포함한다. 구현예에서, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하며, 여기서 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않는다; 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는다. 구현예에서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 85 중량% 및 약 15 중량%를 차지한다. 구현예에서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 92 중량% 및 약 8 중량%를 차지한다. 구현예에서, 상기 어주번트는 약 50 ㎍의 용량으로 투여된다.

[0017] 구현예에서, 플라스모디움 기생충의 항원을 포함하는 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 여기서 상기 항원은 서컴스포로조이트(CS) 단백질 또는 그의 단편 및 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 그의 단편을 포함한다. 구현예에서, 상기 플라스모디움 기생충의 항원은 서열번호 1 또는 서열번호 2의 아미노산 서열 또는 서열번호 1 또는 서열번호 2와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.5% 동일성(identity)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 어주번트를 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 약 1 ㎍ 내지 약 100 ㎍의 어주번트를 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 약 25 ㎍ 내지 약 75 ㎍의 어주번트를 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 약 50 ㎍의 어주번트를 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 약 25 ㎍의 어주번트를 포함한다. 구현예에서, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하며, 여기서 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않는다; 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는다. 구현예에서, 상기 어주번트에서, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합 중, 각각, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A가 50-96 중량%를 차지하고, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C가 나머지를 차지한다. 구현예에서, 상기 어주번트에서, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합 중, 각각, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A가 적어도 75 중량%를 차지하고, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C가 나머지를 차지한다. 구현예에서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 85 중량% 및 약 15 중량%를 차지한다. 구현예에서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분

획 C의 중량의 합의 약 92 중량% 및 약 8 중량%를 차지한다. 구현예에서, 상기 방법은 사전충진된 주사기로 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 투여되는 항원의 용량은 약 0.1 ㎍ 내지 약 100 ㎍; 약 0.1 ㎍ 내지 약 10 ㎍; 약 0.1 ㎍ 내지 약 5 ㎍; 약 0.1 ㎍ 내지 약 3 ㎍; 약 0.1 ㎍ 내지 약 2 ㎍; 약 2 ㎍ 내지 약 10 ㎍; 또는 약 2 ㎍ 내지 약 5 ㎍이다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 약 2 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 약 5 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 약 10 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 약 50 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량 및 제2 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제3 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제4 용량, 제5 용량, 제6 용량, 제7 용량, 제8 용량, 제9 용량, 또는 제10 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 제2 용량에서의 항원의 양은 상기 제1 용량에서의 항원의 양보다 적다. 구현예에서, 상기 제3 용량에서의 항원의 양은 상기 제1 용량에서의 항원의 양보다 적다. 구현예에서, 상기 제1 용량 및 제2 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제2 용량 및 제3 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1 및 제3 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1, 제2, 및 제3 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1, 제2, 제3, 및 제4 용량은 대략 동일한 양의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제3 용량 또는 제4 용량 또는 제5 용량 또는 제6 용량 또는 제7 용량 또는 제8 용량 또는 제9 용량 또는 제10 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%를 포함한다. 구현예에서, 상기 제2 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 약 1개월 후에 제2 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 약 28일 후에 제2 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 약 56일 후에 제3 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 약 2개월 후에 제3 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 약 168일 후에 제3 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 약 6개월 후에 제3 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 투여 12개월 내지 약 16개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 투여 약 15개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 투여 약 421일 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제3 용량의 투여 약 1년 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 (ⅰ) 제1 용량의 면역원성 조성물; (ⅱ) 제2 용량의 면역원성 조성물; 및 (ⅲ) 제3 용량의 면역원성 조성물;을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 제1 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 2 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 (ⅰ) 제1 용량의 면역원성 조성물; (ⅱ) 제2 용량의 면역원성 조성물, 및 (ⅲ) 제3 용량의 면역원성 조성물;을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 제1 용량은 약 50 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 50 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 (ⅰ) 제1 용량의 면역원성 조성물; (ⅱ) 제2 용량의 면역원성 조성물; 및 (ⅲ) 제3 용량의 면역원성 조성물;을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 제1 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 (ⅰ) 제1 용량의 면역원성 조성물; (ⅱ) 제2 용량의 면역원성 조성물; 및 (ⅲ) 제3 용량의 면역원성 조성물;을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 제1 용량은 약 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 약 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 약 5 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제4 용량, 제5 용량의 면역원성 조성물, 또는 이들 모두를 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 약 1개월 후에 제2 용량을 투여하고, 제2 용량의 약 2개월 후에 제3 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 욜양의 약 1개월 후에 제2 용량을 투여하고, 제2 용량의 약 6개월 후에 제3 용량을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 9개월 내지 약 2년 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19개월, 약 20개월, 약 21개월, 약 22개월, 약 23개월, 또는 약 24개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 10개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 면역원성 조성물의투여 약 12개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 14개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제1 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 15개월 후에 제4 용량의 면역원성 조성물을 투

여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 방법은 제4 용량의 면역원성 조성물의 투여 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19개월, 약 20개월, 약 21개월, 약 22개월, 약 23개월, 또는 약 24개월 후에 제5 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 플라스모디움 기생충은 플라스모디움 팔시파룸, 플라스모디움 말라리애, 플라스모디움 비박스, 플라스모디움 오발레, 또는 플라스모디움 노울레시이다. 구현예에서, 상기 CS 단백질은 플라스모디움 팔시파룸으로부터 유래된다. 구현예에서, 상기 방법은 면역원성 조성물의 투여 후 최대 약 2개월, 최대 약 2.5개월, 최대 약 3개월, 최대 약 3.5개월, 최대 약 4개월, 최대 약 4.5개월, 최대 약 5개월, 최대 약 5.5개월, 최대 약 6개월, 최대 약 6.5개월, 최대 약 7개월, 최대 약 7.5개월, 최대 약 8개월, 최대 약 8.5개월, 최대 약 9개월, 최대 약 9.5개월, 최대 약 10개월, 최대 약 10.5개월, 최대 약 11개월, 최대 약 11.5개월, 최대 약 12개월, 최대 13개월, 최대 14개월, 최대 15개월, 최대 16개월, 최대 17개월, 최대 18개월, 최대 19개월, 최대 20개월, 최대 21개월, 최대 22개월, 최대 23개월, 또는 최대 24개월 동안 약 50% 내지 약 99%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%, 약 50% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 99%, 약 65% 내지 약 95%, 약 65% 내지 약 90%, 약 65% 내지 약 85%, 약 69% 내지 약 81%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 60% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 99%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 85%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 75%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 55%, 또는 약 40% 내지 약 50%의 효능으로 플라스모디움 기생충을 이용한 말라리아 또는 감염을 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 면역원성 조성물의 투여 후 적어도 약 2개월, 적어도 약 2.5개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 3.5개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 4.5개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 5.5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 6.5개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 7.5개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 8.5개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 9.5개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 10.5개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 11.5개월, 적어도 약 12개월, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 적어도 15개월, 적어도 16개월, 적어도 17개월, 적어도 18개월, 적어도 19개월, 적어도 20개월, 적어도 21개월, 적어도 22개월, 적어도 23개월, 또는 적어도 24개월 동안 약 50% 내지 약 99%, 약 50% 내지 약 95%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 85%, 약 50% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 99%, 약 65% 내지 약 95%, 약 65% 내지 약 90%, 약 65% 내지 약 85%, 약 69% 내지 약 81%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 85%, 약 60% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 99%, 약 40% 내지 약 95%, 약 40% 내지 약 90%, 약 40% 내지 약 85%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 75%, 약 40% 내지 약 70%, 약 40% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 55%, 또는 약 40% 내지 약 50%의 효능으로 플라스모디움 기생충을 이용한 말라리아 또는 감염을 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 최대 약 12개월 동안 약 69%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 적어도 약 12개월 동안 약 69%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 최대 약 12개월 동안 약 77%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 적어도 약 12개월 동안 약 77%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 최대 약 24개월 동안 약 77%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 적어도 약 24개월 동안 약 77%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 최대 약 12개월 동안 약 81%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 적어도 약 12개월 동안 약 81%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 최대 약 12개월 동안 약 78%의 효능으로 말라리아를 예방한다. 구현예에서, 상기 방법은 적어도 약 12개월 동안 약 78%의 효능으로 말라리아를 예방한다.

도면의 간단한 설명

[0018] **도 1**은 R21 융합 단백질을 포함하는 입자의 이미지를 보여준다.

도 2는 대상체가 고의로 인간 말라리아(CHMI)로 감염되고 본 개시의 면역원성 조성물이 투여된 후 말라리아로 진단되지 않은 대상체의 시간에 따른 백분율을 보여주는 그래프이다. 2 군은 0개월, 1개월, 및 6개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)를 포함하는 면역원성 조성물이 투여되었다. 3 군은 0개월, 1개월, 및 2개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)를 포함하는 면역원성 조성물이 투여되었다. 6 군은 면역원성 조성물이 투여되지 않은 대조군이었다. 각각의 군에 대한 효능은 다음의 방정식을 이용해 21일에 계산되었다: 100 × (말라리아로 진단된 면역원성 조성물이 투여되지 않은 대상체의 백분율 - 면역원성 조성물이 투여된 말라리아로 진단된 대상체의 백분율) / (말라리아로 진단된 면역원성 조성물이 투여되지 않은 대상체의 백분율). 2 군에 대한 효능은 75%였다. 3 군에 대한 효능은 62.5%였다. 말라리아로 진단된 대조군의 백분율은 100%였다.

도 3은 대상체가 고의로 인간 말라리아(CHMI)로 감염된 후 말라리아로 진단되지 않은 대상체의 시간에 따른 백분율을 보여주는 그래프이다. 2 군은 0개월, 1개월, 6개월, 및 14개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)가 투여되었다. 3 군은 0개월, 1, 2, 및 10개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)가 투여되었다. 4 군은 0개월, 1개월, 및 6개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)가 투여되었다. 7 군은 백신이 투여되지 않은 대조군이었다. 효능은 **도 2**에서와 같이 14일에 계산되었다. 2 군은 60% 효능을 나타내었다. 3 군은 100% 효능을 나타내었다. 4 군은 40% 효능을 나타내었다. 말라리아로 진단된 대조군의 백분율은 83.3%였다.

도 4는 영국 성인 및 케냐 성인에서 말라리아에 대해 보호하는 (ELISA 단위에 의해 반영되는) 면역글로불린(immunoglobulin)의 레벨을 보여준다. 영국 및 케냐 성인은 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)가 투여되었다.

도 5는 성인, 유아, 및 어린 어린이에서 말라리아에 대해 보호하는 (ELISA 단위에 의해 반영되는) 면역글로불린의 레벨을 보여준다. 성인, 유아, 및 어린 어린이는 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)가 투여되었다.

도 6a는 실시예 1에서 평가된 R21 단백질 및 사포닌 어주번트("MM")의 복용량 요법(dosage regimen)을 보여준다.

도 6b는 5 ㎍의 R21 단백질 및 25 ㎍의 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물(1 군), 5 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물(2 군), 또는 대조군 광견병 백신(즉, RABIVAX-S)이 투여된 환자에서 말라리아 발생의 그래프를 보여준다. 상기 면역원성 조성물 또는 대조군 광견병 백신은 0, 28, 및 56일에 투여되었다. 상기 사포닌 어주번트는 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하였다.

도 7a는 다음의 3 종의 면역원성 조성물 중 하나가 투여된 후 환자 혈청에서 항-NANP 항체 역가를 시간에 따라 보여주는 그래프이다: (ⅰ) 5 ㎍의 R21 단백질 및 25 ㎍의 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물(1 군); (ii) 5 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물(2 군); (iii) 또는 대조군 광견병 백신(즉, RABIVAX-S). 상기 사포닌 어주번트는 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함한다. 상기 면역원성 조성물 또는 대조군 광견병 백신은 0일("용량 1"), 28일("용량 2"), 56일("용량 3"), 421일("용량 4")에 투여되었다. 2 군의 환자는 3회의 백신 투여 후에 1 군의 환자보다 더 높은 항-NANP 항체 역가를 나타내었다($p < 0.0001$). 또한, 1 군 및 2 군의 환자는 모두 부스트(boost) 투여 후에 -NANP 항체 역가에서의 증가를 나타내었다.

도 7b는 0일("용량 1"), 28일("용량 2"), 56일("용량 3"), 421일("부스트 1"), 및 786일("부스트 2")에 **도 7a**의 3 종의 면역원성 조성물 중 하나가 투여된 후 환자 혈청에서 시간에 따른 항-NANP 항체의 역가를 보여주는 그래프이다.

도 7c는 0일("용량 1"), 28일("용량 2"), 56일("용량 3"), 421일("부스트 1"), 및 786일("부스트 2")에 **도 7a**의 3 종의 면역원성 조성물 중 하나가 투여된 후 환자 혈청에서 시간에 따른 CS 단백질의 C-말단에 특이적인 IgG의 역가를 보여주는 그래프이다.

도 7d는 환자 혈청으로부터의 항-NANP 항체에 대한 CS 단백질의 결합도(avidity)를 보여주는 그래프이다. 상기 환자는 5 ㎍의 R21 단백질 및 25 ㎍의 사포닌 어주번트을 포함하는 면역원성 조성물(1 군) 또는 5 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물(2 군)이 투여되었다. 상기 면역원성 조성물은 0, 28, 56, 421, 및 786일에 투여되었다. 상기 결합도는 56일에 용량이 투여된 후 28일("D84"), 421에 부스트 용량이 투여된 후 30일("1B+30"), 및 786일에 부스트 용량이 투여된 후 30일("2B+30")에 측정되었다. 상기 결합도는 또한 0, 28, 및 56일에 면역원성 조성물이 투여되었지만 421 또는 786에는 투여되지 않은("부스트 없음") 환자에서 816일에 측정되었다.

도 7e는 환자 혈청으로부터의 CS 단백질의 C-말단에 특이적인 IgG에 대한 CS 단백질의 결합도를 보여주는 그래

프이다. 상기 환자는 5 ㎍의 R21 단백질 및 25 ㎍의 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물(1 군) 또는 5 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물(2 군)이 투여되었다. 상기 면역원성 조성물은 0, 28, 56, 421, 및 786일에 투여되었다. 상기 결합도는 56일에 용량이 투여된 후 28일("D84"), 421일에 부스트 용량이 투여된 후 30일("1B+30"), 및 786일에 부스트 용량이 투여된 후 30일("2B+30")에 측정되었다. 상기 결합도는 또한 0, 28, 및 56일에 면역원성 조성물이 투여되었지만 421 또는 786일에는 투여되지 않은("부스트 없음") 환자에서 816일에 측정되었다.

도 8은 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물에 사용되는 R21 단백질의 1차 구조의 개략도이다.

도 9a 및 **도 9b**는 R21 및 사포닌 어주번트가 상이한 용량 요법으로 투여된 환자에서 시간에 따라 유도된 항체 반응을 보여준다. **도 9a**는 1 군 및 3 군의 항체 반응을 보여준다(요법의 설명에 대해서는 표 3 참조). **도 9b**는 2 군, 4 군, 및 5 군의 항체 반응을 보여준다(요법의 설명에 대해서는 표 3 참조). 상기 사포닌 어주번트는 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함한다.

도 10a는 표 3의 상이한 복용량 요법의 투여에 의해 유도된 항체 반응(항-NANP 특이적 IgG)을 보여준다. **도 10b**는 표 3의 상이한 복용량 요법의 투여에 의해 유도된 항체 반응(R21 단백질의 CS 단백질의 C 말단에 특이적인 IgG)을 보여준다. **도 10c**는 CS 단백질에 대한 **도 10a**의 항-NANP 특이적 IgG의 결합도를 보여준다. **도 10d**는 CS 단백질에 대한 **도 10b**의 CS 단백질의 C 말단에 특이적인 IgG의 결합도를 보여준다.

도 11a는 환자 혈청으로부터의 항체 역가와 말라리아로부터의 보호 사이의 상관관계를 보여준다. 상기 환자는 2 군 또는 3 군의 용량 요법으로 투여되었고, 말라리아로부터의 보호 및 비보호에 의해 계층화되었다. **도 11b**는 항체 반응 EU >1,100 또는 EU <1,100을 갖는 2 군 및 3 군의 환자에서 보호의 상관관계를 보여준다. 2 군 및 3 군의 용량 요법은 표 3에 나타나 있다.

도 12는 실시예 4에서 평가된 R21 단백질 및 사포닌 어주번트("MM")의 복용량 요법을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] ***정의***

[0020] 본 명세서, 및 첨부된 청구항에서 사용될 때, 단수 형태인 "한", "하나", 및 "상기"는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 복수의 참조물을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "단백질"에 대한 인용은 하나의 단백질 또는 이러한 단백질의 혼합물을 나타낼 수 있고, "방법"에 대한 인용은 본 기술분야의 기술자에게 알려진 동등한 단계 및/또는 방법에 대한 인용을 포함하는 등이다.

[0021] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "어주번트"는, 면역원(immunogen)과 조합해 사용될 때, 상기 면역원에 대해 유도되는 면역 반응을 증대시키거나 달리 변경 또는 변형시키는 화합물을 나타낸다. 면역 반응의 변형은 항체 및 세포성 면역 반응 중 하나 또는 모두의 특이성을 강화 또는 넓히는 것을 포함할 수 있다.

[0022] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "약" 또는 "대략"은 숫자 값의 앞에 기재될 때 ±10%의 범위를 나타낸다. 예를 들면, "약 100"은 90 내지 110을 포괄한다.

[0023] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "면역원", "항원", 및 "에피토프(epitope)"는 면역 반응을 일으킬 수 있는 당단백질, 및 펩티드를 포함하는 단백질과 같은 물질을 나타낸다.

[0024] 본 명세서에서 사용될 때, "면역원성 조성물"은 항원을 포함하는 조성물이며, 상기 조성물을 대상체에게 투여할 때 상기 대상체에서 항원에 대한 체액성 및/또는 세포성 면역 반응의 발생을 야기한다.

[0025] 본 명세서에서 사용될 때, "서브유닛(subunit)" 조성물, 예를 들면 백신은 병원체로부터의 하나 이상의 선택된 항원을 포함하지만 모든 항원을 포함하지는 않는다. 이러한 조성물은 온전한 바이러스 또는 이러한 세포 또는 입자의 용해물(lysate)이 실질적으로 없으며, 전형적으로 적어도 부분적으로 정제되거나, 종종 실질적으로 정제된 병원체로부터의 면역원성 폴리펩티드로부터 제조된다. 본 명세서에 개시된 서브유닛 조성물 내의 항원은 전형적으로 종종 바큘로바이러스 시스템을 이용해 재조합적으로 제조된다.

[0026] 용어 "치료하다", "치료", 및 "치료하는"은, 본 명세서에서 사용될 때, 유익하거나 원하는 결과, 예를 들면, 임상적 결과를 얻기 위한 접근법을 나타낸다. 본 개시의 목적을 위하여, 유익하거나 원하는 결과는 감염 또는 질환의 개시 또는 진행을 억제 또는 저해하는 것; 감염 또는 질환의 징후의 발생을 완화 또는 감소시키는 것; 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0027] "방지"는, 본 명세서에서 사용될 때, "예방"과 상호교환적으로 사용되며, 감염 또는 질환의 완전한 방지, 또는 감염 또는 질환의 징후의 발생의 방지; 감염 또는 질환 또는 그 징후의 개시에서의 지연; 또는 이후 발생된 감염 또는 질환 또는 그 징후의 증세에서의 감소;를 의미할 수 있다.

[0028] 본 명세서에서 사용될 때, "유효 용량" 또는 "유효량"은 병원체 감염의 적어도 하나의 징후를 감소시키는 면역 반응을 유도하기에 충분한 면역원의 양을 나타낸다. 유효 용량 또는 유효량은, 예컨대, 플라크 중화, 보체 고정, 효소-결합 면역흡착(ELISA), 또는 미세중화 에세이(assay)에 의해, 예컨대, 중화하는 분비성 및/또는 혈청 항체의 양을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0029] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "백신"은 병원체에 대한 면역 반응을 유도하기 위해 사용되는 병원체로부터 유래되는 면역원과 같은 면역원성 조성물을 나타낸다. 상기 면역 반응은 항체 및/또는 세포-매개 반응의 형성을 포함할 수 있다. 문맥에 따라, 용어 "백신"은 또한 면역 반응을 생성하기 위해 대상체에게 투여되는 면역원의 현탁액 또는 용액을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, 백신은 플라스모디움 기생충으로부터의 감염을 방지하는데 효과적인 면역 반응을 유도한다.

[0030] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "대상체"는 인간 및 다른 동물을 포함한다. 전형적으로, 상기 대상체는 인간이다. 예를 들면, 상기 대상체는 성인, 10대, 어린이(2세 내지 14세의 연령), 유아(출생 내지 2세), 또는 신생아(2개월까지)일 수 있다. 특정 측면에서, 상기 대상체는 최대 4개월까지, 또는 최대 6개월까지의 연령이다. 일부 측면에서, 상기 성인은 약 65세 또는 그 이상, 또는 약 60세 또는 그 이상의 어른이다. 일부 측면에서, 상기 대상체는 임신한 여성 또는 임신의 의향이 있는 여성이다. 다른 측면에서, 대상체는 인간이 아니다. 예를 들면, 비-인간 영장류, 예를 들면, 개코원숭이, 침팬지, 고릴라, 또는 마카크(macaque)이다. 소정 측면에서, 상기 대상체는 반려동물, 예컨대 개 또는 고양이일 수 있다.

[0031] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 미국 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나, 포유동물, 보다 구체적으로는 인간에서 사용하기 위해 미국 약전, 유럽 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에서 열거된 것을 의미한다. 상기 조성물은 척추동물에서 보호성 면역 반응을 유도하기 위한 백신 및/또는 항원성 조성물로서 유용할 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "공-제형물 믹스", "공-제형물", "공-제형물 백신 조성물", "사전충진된 주사기", "프리-믹스"는 대상체에게 투여되는 시간 이전에 단기간 내지 장기간 보관하기 위해 제조되는 백신 제형물을 나타낸다. 이러한 백신 제형물은 동일한 용기에 항원 및 어주번트의 조합을 함유하고, 투여에 앞서서 제조된다. 구현예에서, 사전충진된 주사기는 R21 항원 및 어주번트(예컨대, 사포닌 어주번트, 예컨대 매트릭스 어주번트)를 포함하는 백신 제형물을 함유한다.

[0033] 2 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열의 문맥에서 용어 "동일성 백분율"은 비교시에 동일한 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기의 특정 백분율을 갖는 2 이상의 서열 또는 하위서열을 나타낸다. 동일성 백분율은 온라인에서 이용가능한 수단 CLUSTALW2를 이용해 계산될 수 있다. 다음의 파라미터가 CLUSTALW2 쌍별 정렬을 위해 사용될 수 있다: 단백질 가중 매트릭스 = Gonnet; 갭 개방 = 10; 갭 연장 = 0.1.

[0034] 본 명세서에서 기술되는 환자는 1차, 2차, 또는 3차 임상적 말라리아로 진단될 수 있다. 1차 임상적 말라리아로 진단된 환자는 (a) 겨드랑이 온도 ≥37.5℃ 및/또는 최근 24시간 이내의 열의 이력 및 (b) >5,000 기생충/㎕의 플라스모디움 팔시파룸(*P. falciparum*) 무성 기생충혈증을 나타낸다. 2차 임상적 말라리아로 진단된 환자는 (a) 겨드랑이 온도 ≥37.5℃ 및/또는 최근 24시간 이내의 열의 이력 및 (b) >0 기생충/㎕ 또는 >2,500 기생충/㎕의 P. 팔시파룸 무성 기생충혈증을 나타낸다. 3차 임상적 말라리아로 진단된 환자는 (i) (a) 겨드랑이 온도 ≥ 37.5℃ 및/또는 최근 24시간 이내의 열의 이력 및 (b) >500 기생충/㎕의 P. 팔시파룸 무성 기생충혈증, 또는 (ii) (a) 겨드랑이 온도 ≥37.5℃ 및/또는 최근 24시간 이내의 열의 이력 및 (b) >20,000 기생충/㎕의 P. 팔시파룸 무성 기생충혈증을 나타내거나, 말라리아 항원에 대한 신속 검출 테스트가 양성이다.

[0035] 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물의 "효능"(본 명세서에서 "백신 효능"으로도 나타냄)이란 용어는 면역원성 조성물이 투여되지 않은 군과 비교할 때 면역원성 조성물이 투여된 군에서 질환(예컨대, 말라리아)의 백분율 감소를 나타낸다. 구현예에서, 효능(E)은 다음의 방정식을 이용해 계산된다: 100 × (질환으로 진단된 면역원성 조성물이 투여되지 않은 대상체의 백분율 - 말라리아로 진단된 면역원성 조성물이 투여된 대상체의 백분율) / (질환으로 진단된 면역원성 조성물이 투여되지 않은 대상체의 백분율).

[0036] ***서컴스포로조이트(CS) 단백질, B형 간염 표면 항원, 사포닌 어주번트, 및 이들의 조합을 함유하는 면역원성 조성물***

[0037] 플라스모디움 기생충의 항원을 포함하는 면역원성 조성물이 본 명세서에 개시된다. 구현예에서, 상기 플라스모디움 기생충은 플라스모디움 팔시파룸, 플라스모디움 말라리애, 플라스모디움 비박스, 플라스모디움 오발레, 또는 플라스모디움 노울레시이다. 구현예에서, 상기 항원은 서컴스포로조이트(CS) 단백질 또는 그의 단편을 포함한다.

[0038] CS 단백질은 헤파린 설페이트 프로테오글리칸에 결합하는 N-말단, 4개 아미노산 반복 영역(NANP), 및 트롬보스폰딘-유사 타입 I 반복(TSR) 도메인을 함유하는 C 말단을 포함한다. 구현예에서, 상기 항원은 CS 단백질의 N-말단, NANP, TSR 도메인, 또는 이들의 조합을 포함한다. 구현예에서, 상기 항원은 TSR의 C 말단 또는 그의 단편 및 NANP 또는 그의 단편을 포함한다(예컨대, **도 8**).

[0039] 구현예에서, 상기 항원은 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 그의 단편을 포함한다. 구현예에서, 상기 HBsAg 단편은 약 226개 아미노산이다. 구현예에서, 상기 HBsAg 단편은 약 180개 아미노산 내지 약 220개 아미노산을 포함한다.

[0040] 구현예에서, 상기 항원은 CS 단백질 또는 그의 단편 및 HBsAg 또는 그의 단편을 포함하는 융합 단백질이다. 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는다:

[0041] MDP**NANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANP**NKNNQGNGQGHNMPNDPNRNVDENANANSAVKNNNNEEPSDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDELDYANDIEKKICKMEKCSSVPVTN*MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSTTTNTGPCKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFSWLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWVYI*

[0042] (서열번호 1)

[0043] 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 항원은 CS 단백질의 C-말단(밑줄, 서열번호 8), NANP 반복 영역(굵은 글씨, 서열번호 7), 및 HBsAg 항원(이탤릭, 서열번호 9)을 포함한다. 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 NANP 반복 영역을 포함한다. 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 CS 단백질의 C-말단을 포함한다. 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 HBsAg를 포함한다.

[0044] 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 1의 폴리펩티드의 단편을 포함한다.

[0045] 구현예에서, 상기 항원의 아미노산 서열은 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 단백질과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다. 구현예에서, 서열번호 1의 아미노산 서열을 갖는 단백질은 본 명세서에서 "R21"로 나타낸다. 본 명세서에서 면역원성 조성물에 이용될 수 있는 대안적 융합 단백질은 모든 목적을 위하여 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에서 통합되는 미국 공개 제2020/0,207,811호에 기술되어 있다.

[0046] 구현예에서, 단백질의 "그의 단편"은 길이가 10 내지 1,500개 아미노산이다(예컨대, 길이가 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 350, 약 400, 약 450, 약 500, 약 550, 약 600, 약 650, 약 700, 약 750, 약 800, 약 850, 약 900, 약 950, 약 1,000, 약 1,050, 약 1,100, 약 1,150, 약 1,200, 약 1,250, 약 1,300, 약 1,350, 약 1,400, 약 1,450, 또는 약 1,500 아미노산). 구현예에서, 그의 단편은 단백질의 야생형 버전의 아미노산의 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 97%를 포함한다.

[0047] 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는다:

[0048] MDPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNKNNQGNGQGHNMPNDPNRNVDENANA

NSAVKNNNNEEPSDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDELDYANDIEKKICKMEKCSSVPVTNMENITSGFLGPLLVLQAGFF
LLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSTTTNTGPCK
TCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFSWLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWV
YIEPEA

[0049] 구현예에서, 상기 항원의 아미노산 서열은 서열번호 2의 아미노산 서열을 갖는 단백질과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0050] 구현예에서, 플라스모디움 기생충의 항원을 암호화하는 핵산은 5' 말단, 3' 말단, 또는 이들 모두에서 연장된다. 구현예에서, 상기 연장은 정제 또는 검출을 위해 사용되는 단백질 태그(tag)를 암호화한다. 구현예에서, 상기 단백질 태그는 폴리글루타메이트 태그, FLAG-태그, HA-태그, (약 5-10개 히스티딘을 갖는) 폴리His-태그(서열번호 3), 헥사히스티딘 태그(서열번호 4), (8개 히스티딘을 갖는) 8X-His-태그(서열번호 5), Myc-태그, 글루타치온-S-트랜스퍼라아제-태그, 녹색 형광 단백질-태그, 말토오스 결합 단백질-태그, 티오레독신-태그, Fc-태그, 또는 C-태그이다. 구현예에서, 상기 연장은 C-태그를 포함한다. C-태그는 서열 EPEA(서열번호 6)를 포함한다.

[0051] 구현예에서, 상기 항원을 암호화하는 핵산은 한세눌라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*) 발현 플라스미드 내로 클로닝된다. 구현예에서, 상기 H. 폴리모르파 플라스미드는 pFPMT121이다. 구현예에서, 상기 pFPMT121 플라스미드는 효모에서의 선택을 위한 LEU2 유전자를 갖고 있다. 구현예에서, 영양요구성 H. 폴리모르파 효모 균주(strain) ALU3(해당 유전자형: *ade1, leu2, ura3*)이 발현 숙주로 사용된다. 구현예에서, 상기 항원을 포함하는 플라스미드를 갖고 있는 효모 세포는 전기천공법에 의해 생성된다. 구현예에서, 상기 항원의 유전자 발현은 효모 세포에 메탄올(예컨대, 1% v/v)을 도입함으로써 유도된다. 구현예에서, 항원은 초원심분리에 의해 단리된다.

[0052] 구현예에서, 상기 항원은 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 세포에서 발현된다. 구현예에서, P. 파스토리스 세포에서 발현된 후, 상기 효모의 세포막이 용해된다. 구현예에서, 상기 세포는 Tris 버퍼(예컨대, 10 mM, pH 7.8), Triton X-100(예컨대, 0.1%), EDTA(예컨대, 1 mM), 벤조나아제(benzonase)(예컨대, 250 U/mℓ), 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 용해 시약으로 용해된다. 구현예에서, 용해 시약 및 효모 세포를 포함하는 혼합물은 볼텍스(vortex)된다. 구현예에서, 세포 파편(debris)은 용해된 세포로부터 원심분리에 의해 제거된다. 구현예에서, 상기 효모 용해물은 불연속적 CsCl 구배 상에 층을 이루고, 초원심분리된다. 구현예에서, 상기 항원은 정제된다. 구현예에서, 상기 항원은 Tris 버퍼(예컨대, 10 mM)에서 용출된다. 구현예에서, 상기 항원은 탈염된다.

[0053] 구현예에서, 상기 항원은 친화도 크로마토그래피를 통해 정제된다. 구현예에서, 정제는 C-태그를 포함하는 항원(예컨대, 서열번호 2의 항원)을 C-태그 친화도 크로마토그래피 컬럼에 노출하는 단계; 20 mM Tris 및 0.1 M $MgCl_2$를 함유하는 버퍼를 이용해 불순물을 제거하는 단계(여기서, 버퍼의 pH는 약 7임); 및 20 mM Tris 및 2 M $MgCl_2$를 포함하는 버퍼(여기서, 버퍼의 pH는 약 7임)에서 상기 항원을 용출하는 단계;를 포함한다.

[0054] 다음의 논문들은 본 개시의 항원을 발현 및 정제하는 방법을 기술한다: Kurtovic et al. Front Immunol. 2021; 12: 641421; Degelmann et al. *FEMS Yeast Rest* (2002) 2(3): 349-361; Lahtchev et al. *Arch Microbiol* (2002) 177 (2): 150-158; Faber et al. *Curr Genet* (1994) 25 (4): 305-310; Guengerich et al. *Genet Biotechnol: Springer* (2004) 2: 273-87; Mukhopadhyay et al. *Biotechnol Bioeng.* (2022) 119(10): 2784-2793; Datoo et al. *Lancet*. (2021); 397:1809-1818; 및 Datoo et al. *Lancet Infect Dis* (September 7, 2022), doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00442-X. 전술한 참고문헌 각각은 모든 목적을 위하여 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합된다.

[0055] 구현예에서, 상기 항원은 효모에서 생성된다. 구현예에서, 상기 효모는 사카로마이세서 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*), 피키아 파스토리스, 한세눌라 폴리모르파("오가타애 폴리모르파"로도 나타냄), 스키조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*), 클루이베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*), 클루이베로마이세스 써모톨레란스(*Kluyveromyces thermotolerans*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 피키아 스티피테스(*Pichia stipites*), 야로위아 리폴리티카(*Yarrowia lipolytica*), 오가타애 미누타(*Ogataea minuta*), 칸디다 보이디니이(*Candida boidinii*), 및 클루이베로마이세스 락티스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0056] *어주번트*

[0057] 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 어주번트를 포함한다.

[0058] 소정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 조성물은 면역 반응을 향상시키기 위한 하나 이상의 어주번트와 조합될 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 조성물은 어주번트 없이 제조되고, 따라서 어주번트-부재 조성물로서 투여되도록 이용가능하다. 유리하게는, 본 명세서에 개시된 어주번트-부재 조성물은 단일 용량으로 투여될 때 보호성 면역 반응을 제공할 수 있다. 강력한 면역 반응을 유도하는 알룸(alum)-부재 조성물은 특히 약 60세 또는 그 이상의 성인에서 유용하다.

[0059] *알루미늄-기반 어주번트*

[0060] 구현예에서, 상기 어주번트는 알룸(예컨대, $AlPO_4$ 또는 $Al(OH)_3$)일 수 있다. 전형적으로, 나노입자가 알룸에 실질적으로 결합된다. 예를 들면, 나노입자는 알룸에 적어도 80% 결합, 적어도 85% 결합, 적어도 90% 결합 또는 적어도 95% 결합될 수 있다. 종종, 나노입자는 조성물에서 상 알룸에 92% 내지 97% 결합된다. 알룸의 양은 용량 당 존재하며, 전형적으로 약 400 ㎍ 내지 약 1,250 ㎍의 범위이다. 예를 들면, 상기 알룸은 용량 당 약 300 ㎍ 내지 약 900 ㎍, 약 400 ㎍ 내지 약 800 ㎍, 약 500 ㎍ 내지 약 700 ㎍, 약 400 ㎍ 내지 약 600 ㎍, 또는 약 400 ㎍ 내지 약 500 ㎍의 양으로 존재할 수 있다. 전형적으로, 상기 알룸은 120 ㎍ 용량의 단백질 나노입자에 대해 약 400 ㎍ 존재한다.

[0061] 구현예에서, 상기 어주번트는 사포닌 어주번트이다.

[0062] *사포닌 어주번트*

[0063] 사포닌을 함유하는 어주번트가 또한 본 명세서에 개시된 면역원과 조합될 수 있다. 사포닌은 퀼라자 사포나리아 몰리나 나무의 껍질로부터 유래되는 글리코시드이다. 전형적으로, 사포닌은 다수의 분획을 야기하는 다중-단계 정제 공정을 이용해 제조된다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "퀼라자 사포나리아 몰리나로부터의 사포틴 분획"은 총칭해서 퀼라자 사포나리아의 반-정제 또는 정의된 사포닌 분획 또는 실질적으로 순수한 그의 분획을 기술하기 위해 사용된다.

[0064] *사포닌 분획*

[0065] 사포닌 분획을 생성하기 위해서는 몇 가지 접근법이 적합하다. 분획 A, B, 및 C는 미국 특허 제6,352,697호에 기술되어 있으며, 다음과 같이 제조될 수 있다. Quil A로부터의 친유성 분획인 미정제(crude) 수성 퀼라자 사포나리아 몰리나 추출물이 크로마토그래피에 의해 분리되고, 수 중의 70% 아세토니트릴로 용출하여 친유성 분획을 회수한다. 이후, 상기 친유성 분획은 산성수 중의 25% 내지 60% 아세토니트릴의 구배를 이용해 용출하는 반-제조용 HPLC에 의해 분리된다. 본 명세서에서 "분획 A" 또는 "QH-A"로 나타내는 분획은 대략 39% 아세토니트릴에서 용출되는 분획이거나 이에 해당한다. 본 명세서에서 "분획 B" 또는 "QH-B"로 나타내는 분획은 대략 47% 아세토니트릴에서 용출되는 분획이거나 이에 해당한다. 본 명세서에서 "분획 C" 또는 "QH-C"로 나타내는 분획은 대략 49% 아세토니트릴에서 용출되는 분획이거나 이에 해당한다. 분획의 정제와 관련한 부가적인 정보는 미국 특허 제5,057,540호에서 발견된다. 본 명세서에서 기술된 것과 같이 제조될 때, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A, B 및 C는 각각 정의할 수 있는 특성을 갖는 화학적으로 매우 연관된 분자의 군 또는 패밀리를 나타낸다. 이들이 입수되는 크로마토그래피 조건은 용출 프로필 및 생물학적 활성의 측면에서 배치-대-배치(batch-to-batch) 재현가능성(reproducibility)이 매우 일관적인 것이다.

[0066] 다른 사포닌 분획이 기술되어 있다. 분획 B3, B4 및 B4b는 EP 0436620에 기술되어 있다. 분획 QA1-QA22는 EP03632279 B2, Q-VAC(Nor-Feed, AS Denmark), 퀼라자 사포나리아 몰리나 스피코사이드(Isconova AB, Ultunaallen 2B, 756 51 Uppsala, Sweden)에 기술되어 있다. EP 0 3632 279 B2의 분획 QA-1, QA-2, QA-3, QA-4, QA-5, QA-6, QA-7, QA-8, QA-9, QA-10, QA-11, QA-12, QA-13, QA-14, QA-15, QA-16, QA-17, QA-18, QA-19, QA-20, QA-21, 및 QA-22, 특히 QA-7, QA-17, QA-18, 및 QA-21이 사용될 수 있다. 이들은 EP 0 3632 279 B2, 특히 6 페이지 및 8 및 9 페이지의 실시예 1에 기술된 것과 같이 수득된다.

[0067] 본 명세서에 기술되고 어주번트를 형성하기 위해 사용되는 사포닌 분획은 종종 실질적으로 순수한 분획이다; 즉, 상기 분획은 다른 물질로부터의 오염물이 실질적으로 존재하지 않는다. 특정 측면에서, 실질적으로 순수한 사포닌 분획은 최대 40 중량%까지, 최대 30 중량%까지, 최대 25 중량%까지, 최대 20 중량%까지, 최대 15 중량%까지, 최대 10 중량%까지, 최대 7 중량%까지, 최대 5 중량%까지, 최대 2 중량%까지, 최대 1 중량%까지, 최대 0.5 중량%까지, 또는 최대 0.1 중량%까지 다른 화합물, 예컨대 다른 사포닌 또는 다른 어주번트 물질을 함유할 수 있다.

[0068] *이스콤 구조*

[0069] 사포닌 분획은 이스콤(Immune Stimulating COMplex)으로 나타내는 케이지(cage)-유사 입자의 형태로 투여될 수 있다. 이스콤은 EP0109942B1, EP0242380B1 및 EP0180546 B1에 기술된 것과 같이 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, EP 9600647-3(PCT/SE97/00289)에 기술된 것과 같은 이송 및/또는 패신저(passenger) 항원이 사용될 수 있다.

[0070] *매트릭스 어주번트*

[0071] 구현예에서, 상기 이스콤은 이스콤 매트릭스 복합체이다. 이스콤 매트릭스 복합체는 적어도 하나의 사포닌 분획 및 지질을 포함한다. 상기 지질은 적어도 스테롤, 예컨대 콜레스테롤이다. 특정 측면에서, 상기 이스콤 매트릭스 복합체는 또한 인지질을 함유한다. 상기 이스콤 매트릭스 복합체는 또한, 글리코시드가 필수적인 것은 아니지만, 하나 이상의 다른 면역조절성(어주번트-활성) 물질을 함유할 수 있고, 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합되는 EP0436620B1에 기술된 것과 같이 생성될 수 있다.

[0072] 다른 측면에서, 상기 이스콤은 이스콤 복합체이다. 이스콤 복합체는 적어도 하나의 사포닌, 적어도 하나의 지질, 및 적어도 한 종류의 항원 또는 에피토프를 함유한다. 상기 이스콤 복합체는 세제 처리와 연관되어서 항원의 일부가 입자 내로 통합되는 항원을 함유한다. 이와 대조적으로, 이스콤 매트릭스는 항원과의 혼합물로서 제형화되고, 이스콤 매트릭스 입자 및 항원 사이의 연합은 정전기 및/또는 소수성 상호작용에 의해 매개된다.

[0073] 한 구현예에 따르면, 이스콤 매트릭스 복합체 또는 이스콤 복합체 내로 통합되는 사포닌 분획, 또는 역시 이스콤 또는 이스콤 매트릭스 복합체 내로 통합되거나 이와 혼합되는 적어도 하나의 부가적인 어주번트는 퀼라자 사포나리아의 분획 A, 분획 B, 또는 분획 C, 퀼라자 사포나리아의 반정제된 제조물, 퀼라자 사포나리아의 정제된 제조물, 또는 임의의 정제된 하위-분획, 예컨대 QA 1-21로부터 선택된다.

[0074] 특정 측면에서, 각각의 이스콤 입자는 적어도 2개의 사포닌 분획을 함유할 수 있다. 상이한 사포닌 분획의 중량%의 임의의 조합이 사용될 수 있다. 임의의 2가지 분획의 중량%의 임의의 조합이 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 입자는 각각 임의의 중량%의 분획 A 및 임의의 중량%의 다른 사포닌 분획, 예컨대 미정제 사포닌 분획 또는 분획 C를 함유할 수 있다. 따라서, 특정 측면에서, 각각의 이스콤 매트릭스 입자 또는 각각의 이스콤 복합체 입자는 각각의 경우에 한 사포닌 분획, 예컨대 분획 A의 0.1 내지 99.9 중량%, 5 내지 95 중량%, 10 내지 90 중량%, 15 내지 85 중량%, 20 내지 80 중량%, 25 내지 75 중량%, 30 내지 70 중량%, 35 내지 65 중량%, 40 내지 60 중량%, 45 내지 55 중량%, 40 내지 60 중량%, 또는 50 중량%, 및 다른 사포닌, 예컨대 임의의 미정제 분획 또는 임의의 다른 분획, 예컨대 분획 C를 나머지 100%까지 함유할 수 있다. 상기 중량은 사포닌 분획의 총 중량으로 계산된다. 이스콤 매트릭스 복합체 및 이스콤 복합체 어주번트의 예는 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합되는 미국 공개 출원 제2013/0129770호에 개시되어 있다.

[0075] 특정 구현예에서, 상기 이스콤 매트릭스 또는 이스콤 복합체는 5-99 중량%의 한 분획, 예컨대 분획 A 및 나머지 100 중량%까지의 다른 분획, 예컨대 미정제 사포닌 분획 또는 분획 C를 포함한다. 상기 중량은 사포닌 분획의 총 중량으로 계산된다.

[0076] 다른 구현예에서, 상기 이스콤 매트릭스 또는 이스콤 복합체는 40 중량% 내지 99 중량%의 한 분획, 예컨대 분획 A, 및 1 중량% 내지 60 중량%의 다른 분획, 예컨대 미정제 사포닌 분획 또는 분획 C를 포함한다. 상기 중량은 사포닌 분획의 총 중량으로 계산된다.

[0077] 또 다른 구현예에서, 상기 이스콤 매트릭스 또는 이스콤 복합체는 70 중량% 내지 95 중량%의 한 분획, 예컨대 분획 A, 및 30 중량% 내지 5 중량%의 다른 분획, 예컨대, 미정제 사포닌 분획, 또는 분획 C를 포함한다. 상기 중량은 사포닌 분획의 총 중량으로 계산된다. 다른 구현예에서, 퀼라자 사포나리아 몰리나로부터의 사포닌 분획은 QA 1-21 중 어느 하나로부터 선택된다.

[0078] 사포닌 분획의 혼합물을 함유하는 입자 이외에, 이스콤 매트릭스 입자 및 이스콤 복합체 입자는 각각 한 사포닌 분획만을 이용해 형성될 수 있다. 본 명세서에 개시된 조성물은 자수의 입자를 함유할 수 있고, 여기서 각각의 입자는 한 사포닌 분획만을 함유한다. 즉, 소정 조성물은 하나 이상의 상이한 타입의 이스콤-매트릭스 복합체 입자 및/또는 하나 이상의 상이한 타입의 이스콤 복합체 입자를 함유할 수 있고, 각각의 개별 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나로부터의 한 사포닌 분획을 함유하며, 여기서 한 복합체에서의 사포닌 분획은 다른 복합체 입자에서의 사포닌 분획과 상이하다.

[0079] 특정 측면에서, 한 타입의 사포닌 분획 또는 미정제 사포닌 분획은 한 이스콤 매트릭스 복합체 또는 입자 내로

통합될 수 있고, 다른 타입의 실질적으로 순수한 사포닌 분획, 또는 미정제 사포닌 분획은 다른 이스콤 매트릭스 복합체 또는 입자 내로 통합될 수 있다. 조성물 또는 백신은 적어도 2가지 타입의 복합체 또는 입자를 포함할 수 있고, 각각의 타입은 물리적으로 상이한 입자 내로 통합된 한 타입의 사포닌을 갖는다.

[0080] 상기 조성물에서, 이스콤 매트릭스 복합체 입자 및/또는 이스콤 복합체 입자의 혼합물이 사용될 수 있고, 여기서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 한 사포닌 분획 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 다른 사포닌 분획은 상이한 이스콤 매트릭스 복합체 입자 및/또는 이스콤 복합체 입자 내로 별도로 통합된다.

[0081] 각각 한 사포닌 분획을 갖는 이스콤 매트릭스 또는 이스콤 복합체 입자는 조성물에서 임의의 조합의 중량%로 존재할 수 있다. 특정 측면에서, 조성물은 제1 사포닌 분획을 함유하는 0.1 중량% 내지 99.9 중량%, 5 중량% 내지 95 중량%, 10 중량% 내지 90 중량%, 15 중량% 내지 85 중량%, 20 중량% 내지 80 중량%, 25 중량% 내지 75 중량%, 30 중량% 내지 70 중량%, 35 중량% 내지 65 중량%, 40 중량% 내지 60 중량%, 45 중량% 내지 55 중량%, 40 중량% 내지 60 중량%, 또는 50 중량%의 이스콤 매트릭스 또는 복합체 및 상이한 사포닌 분획을 함유하는 이스콤 매트릭스 또는 복합체로 구성되는 나머지 부분을 함유할 수 있다. 일부 측면에서, 상기 나머지 부분은 각각의 매트릭스 또는 복합체 입자가 한 사포닌 분획만을 함유하는 하나 이상의 이스콤 매트릭스 또는 복합체이다. 다른 측면에서, 상기 이스콤 매트릭스 또는 복합체 입자는 하나 이상의 사포닌 분획을 함유할 수 있다.

[0082] 특정 조성물에서, 제1 이스콤 매트릭스 또는 이스콤 복합체 입자 내의 유일한 사포닌 분획은 분획 A이고, 제2 이스콤 매트릭스 또는 이스콤 복합체 입자 내의 유일한 사포닌 분획은 분획 C이다.

[0083] 바람직한 조성물은 분획 A를 함유하는 제1 이스콤 매트릭스 및 분획 C를 함유하는 제2 이스콤 매트릭스를 포함하며, 여기서 상기 분획 A 이스콤 매트릭스는 총 사포닌 어주번트의 약 70 중량%를 구성하고, 분획 C 이스콤 매트릭스는 총 사포닌 어주번트의 약 30 중량%를 구성한다. 다른 바람직한 조성물에서, 분획 A 이스콤 매트릭스는 총 사포닌 어주번트의 약 85 중량%를 구성하고, 분획 C 이스콤 매트릭스는 총 사포닌 어주번트의 약 15 중량%를 구성한다. 따라서, 소정 조성물에서, 분획 A 이스콤 매트릭스는 조성물 내의 사포닌 어주번트의 총 중량의 약 70% 내지 약 85%의 범위로 존재하고, 분획 C 이스콤 매트릭스는 약 15% 내지 약 30%의 범위로 존재한다. 구현예에서, 분획 A 이스콤 매트릭스는 어주번트 내의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 분획 C 이스콤의 중량의 합의 50-96 중량%를 차지하고, 분획 C 이스콤 매트릭스는 나머지를 차지한다. 구현예에서, 분획 A 이스콤 매트릭스는 어주번트 내의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 분획 C 이스콤의 중량의 합의 적어도 75 중량%를 차지하고, 분획 C 이스콤 매트릭스는 나머지를 차지한다. 구현예에서, 분획 A 이스콤 매트릭스는 조성물 내의 사포닌 어주번트의 총 중량의 약 92%로 존재하고, 분획 C 이스콤 매트릭스는 약 8%로 존재한다. 본 명세서에서 매트릭스-M으로 나타내는 특히 바람직한 조성물에서, 분획 A 이스콤 매트릭스는 약 85% 및 분획 C 이스콤 매트릭스 조성물 내의 사포닌 어주번트의 총 중량의 약 15%로 존재한다. 매트릭스-M™은 상호교환적으로 매트릭스-M1로 나타낼 수 있다.

[0084] 예시적인 QS-7 및 QS-21 분획, 그의 생산 및 그의 용도는 인용에 의해 본 명세서에 통합되는 미국 특허 제5,057,540호; 제6,231,859호; 제6,352,697호; 제6,524,584호; 제6,846,489호; 제7,776,343호, 및 제8,173,141호에 기술되어 있다.

[0085] 일부 조성물에서, 다른 어주번트는 부가적으로 또는 대체제로서 사용될 수 있다. 모든 목적을 위하여 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 통합되는 ["Vogel et al., A Compendium of Vaccine Adjuvants and Excipients (2nd Edition)"]에 기술된 임의의 어주번트가 포함되는 것은 본 개시의 범위 내인 것으로 예상된다. 다른 어주번트는 완전 프로인트(Freund) 어주번트(죽은 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)를 함유하는 면역 반응의 비-특이적 자극제), 불완전 프로인트 어주번트 및 수산화알루미늄 어주번트를 포함한다. 다른 어주번트는 GMCSP, BCG, MDP 화합물, 예컨대 thur-MDP 및 nor-MDP, CGP(MTP-PE), 지질 A, 및 모노포스포릴 지질 A(MPL), MF-59, 박테리아로부터 추출된 3 종의 성분을 함유하는 RIBI, MPL, 트레할로오스 디마이콜레이트(TDM) 및 2% 스쿠알렌/TWEEN® 폴리소르베이트 80 에멀전 중의 세포벽 골격(CWS)을 포함한다. 구현예에서, 상기 어주번트는 포시라멜라(paucilamellar) 지질 소낭, 예를 들면, NOVASOMES®일 수 있다. NOVASOMES®은 약 100 nm 내지 약 500 nm 범위의 포시라멜라 비-인지질 소낭이다. 이것은 BRIJ® 알코올 에톡실레이트 72, 콜레스테롤, 올레산 및 스쿠알렌을 포함한다. NOVASOMES®은 효과적인 어주번트인 것으로 나타나 있다(미국 특허 제5,629,021호, 제6,387,373호, 및 제4,911,928호 참조).

[0086] *부형제*

[0087] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물은 다양한 부형제, 버퍼 등을 포함한다. 예를 들면, 상기 면역원성 조성물은 인산나트륨, 염화나트륨, 및/또는 히스티딘을 함유할 수 있다. 인산나트륨은 약 10 mM 내지 약

50 mM, 약 15 mM 내지 약 25 mM, 또는 약 25 mM으로 존재할 수 있다; 특정 경우에, 약 22 mM의 인산나트륨이 존재한다. 히스티딘은 약 0.1%(w/v), 약 0.5%(w/v), 약 0.7%(w/v), 약 1%(w/v), 약 1.5%(w/v), 약 2%(w/v), 또는 약 2.5%(w/v)으로 존재할 수 있다. 존재 시, 염화나트륨은 약 150 mM일 수 있다. 소정 조성물에서, 상기 염화나트륨은 더 높은 농도, 예를 들면 약 200 mM 내지 약 500 mM로 존재할 수 있다. 구현예에서, 상기 염화나트륨은 약 200 mM, 약 250 mM, 약 300 mM, 약 350 mM, 약 400 mM, 약 450 mM, 또는 약 500 mM을 비제한적으로 포함하는 높은 농도로 존재한다.

[0088] *투여 및 복용량*

[0089] 전술한 면역원성 조성물을 투여하기 위한 신규한 방법이 본 명세서에 제공된다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 말라리아에 대한 면역 반응을 유도한다. 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 플라스모디움 팔시파룸, 플라스모디움 말라리애, 플라스모디움 비박스, 플라스모디움 오발레, 또는 플라스모디움 노울레시로부터 선택되는 기생충에 대한 면역 반응을 유도한다.

[0090] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물은 단일 용량으로 투여된다. 구현예에서, 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물은 다수의 용량으로 투여된다. 예를 들면, 구현예에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 용량의 면역원성 조성물이 투여된다. 상기 용량은 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 또는 제10 용량으로 나타낸다.

[0091] 구현예에서, 용량 당 투여되는 항원의 양은 그 사이의 모든 범위 및 하위범위를 포함하여 약 0.1 μg 내지 약 100 μg의 범위이다. 예를 들면, 약 0.1 μg, 약 0.2 μg, 약 0.3 μg, 약 0.4 μg, 약 0.5 μg, 약 0.6 μg, 약 0.7 μg, 약 0.8 μg, 약 0.9 μg, 약 1 μg, 약 1.1 μg, 약 1.2 μg, 약 1.3 μg, 약 1.4 μg, 약 1.5 μg, 약 1.6 μg, 약 1.7 μg, 약 1.8 μg, 약 1.9 μg, 약 2 μg, 약 3 μg, 약 4 μg, 약 5 μg, 약 6 μg, 약 7 μg, 약 8 μg, 약 9 μg, 약 10 μg, 약 11 μg, 약 12 μg, 약 13 μg, 약 14 μg, 약 15 μg, 약 16 μg, 약 17 μg, 약 18 μg, 약 19 μg, 약 20 μg, 약 21 μg, 약 22 μg, 약 23 μg, 약 24 μg, 약 25 μg, 약 26 μg, 약 27 μg, 약 28 μg, 약 29 μg, 약 30 μg, 약 31 μg, 약 32 μg, 약 33 μg, 약 34 μg, 약 35 μg, 약 36 μg, 약 37 μg, 약 38 μg, 약 39 μg, 약 40 μg, 약 41 μg, 약 42 μg, 약 43 μg, 약 44 μg, 약 45 μg, 약 46 μg, 약 47 μg, 약 48 μg, 약 49 μg, 약 50 μg, 약 51 μg, 약 52 μg, 약 53 μg, 약 54 μg, 약 55 μg, 약 56 μg, 약 57 μg, 약 58 μg, 약 59 μg, 약 60 μg, 약 61 μg, 약 62 μg, 약 63 μg, 약 64 μg, 약 65 μg, 약 66 μg, 약 67 μg, 약 68 μg, 약 69 μg, 약 70 μg, 약 71 μg, 약 72 μg, 약 73 μg, 약 74 μg, 약 75 μg, 약 76 μg, 약 77 μg, 약 78 μg, 약 79 μg, 약 80 μg, 약 81 μg, 약 82 μg, 약 83 μg, 약 84 μg, 약 85 μg, 약 86 μg, 약 87 μg, 약 88 μg, 약 89 μg, 약 90 μg, 약 91 μg, 약 92 μg, 약 93 μg, 약 94 μg, 약 95 μg, 약 96 μg, 약 97 μg, 약 98 μg, 약 99 μg, 또는 약 100 μg의 항원이 면역원성 조성물의 용량 당 투여될 수 있다. 구현예에서, 상기 항원은 R21 또는 서열번호 1의 폴리펩티드와 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 항원이다. 구현예에서, 상기 항원은 서열번호 2의 폴리펩티드와 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0092] 구현예에서, 상기 면역원성 조성물은 어주번트를 포함한다. 구현예에서, 면역원성 조성물의 각각의 용량 중의 어주번트의 양은 약 1 μg 내지 약 100 μg의 범위이다. 예를 들면, 구현예에서, 면역원성 조성물의 각각의 용량 중의 어주번트의 양은 약 1 μg, 약 1.1 μg, 약 1.2 μg, 약 1.3 μg, 약 1.4 μg, 약 1.5 μg, 약 1.6 μg, 약 1.7 μg, 약 1.8 μg, 약 1.9 μg, 약 2 μg, 약 3 μg, 약 4 μg, 약 5 μg, 약 6 μg, 약 7 μg, 약 8 μg, 약 9 μg, 약 10 μg, 약 11 μg, 약 12 μg, 약 13 μg, 약 14 μg, 약 15 μg, 약 16 μg, 약 17 μg, 약 18 μg, 약 19 μg, 약 20 μg, 약 21 μg, 약 22 μg, 약 23 μg, 약 24 μg, 약 25 μg, 약 26 μg, 약 27 μg, 약 28 μg, 약 29 μg, 약 30 μg, 약 31 μg, 약 32 μg, 약 33 μg, 약 34 μg, 약 35 μg, 약 36 μg, 약 37 μg, 약 38 μg, 약 39 μg, 약 40 μg, 약 41 μg, 약 42 μg, 약 43 μg, 약 44 μg, 약 45 μg, 약 46 μg, 약 47 μg, 약 48 μg, 약 49 μg, 약 50 μg, 약 51 μg, 약 52 μg, 약 53 μg, 약 54 μg, 약 55 μg, 약 56 μg, 약 57 μg, 약 58 μg, 약 59 μg, 약 60 μg, 약 61 μg, 약 62 μg, 약 63 μg, 약 64 μg, 약 65 μg, 약 66 μg, 약 67 μg, 약 68 μg, 약 69 μg, 약 70 μg, 약 71 μg, 약 72 μg, 약 73 μg, 약 74 μg, 약 75 μg, 약 76 μg, 약 77 μg, 약 78 μg, 약 79 μg, 약 80 μg, 약 81 μg, 약 82 μg, 약 83 μg, 약 84 μg, 약 85 μg, 약 86 μg, 약 87 μg, 약 88 μg, 약 89 μg, 약 90 μg, 약 91 μg, 약 92 μg, 약 93 μg, 약 94 μg, 약 95 μg, 약 96 μg, 약 97 μg, 약 98 μg, 약 99 μg, 또는 약 100 μg이다. 구현예에서, 상기 어주번트는 사포닌 어주번트이다. 구현예에서, 상기 사포닌 어주번트는 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함한다. 구현예에서, 상기 사포닌 어주번트는 약 25 μg의 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함한다. 구현예에서, 상기 사포닌 어주번트는

약 50 ㎍의 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함한다.

[0093] 구현예에서, 상기 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 또는 제10 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 투여 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주, 약 8주, 약 9주, 약 10주, 약 11주, 약 12주, 약 13주, 약 14주, 약 15주, 약 16주, 약 17주, 약 18주, 약 19주, 약 20주, 약 21주, 약 22주, 약 23주, 약 24주, 약 25주, 약 26주, 약 27주, 약 28주, 약 29주, 약 30주, 약 31주, 약 32주, 약 33주, 약 34주, 약 35주, 약 36주, 약 37주, 약 38주, 약 39주, 약 40주, 약 41주, 약 42주, 약 43주, 약 44주, 약 45주, 약 46주, 약 47주, 약 48주, 약 49주, 약 50주, 약 51주, 또는 약 52주 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 또는 제10 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 투여 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 15일, 약 16일, 약 17일, 약 18일, 약 19일, 약 20일, 약 21일, 약 22일, 약 23일, 약 24일, 약 25일, 약 26일, 약 27일, 약 28일, 약 29일, 약 30일, 약 31일, 약 32일, 약 33일, 약 34일, 약 35일, 약 36일, 약 37일, 약 38일, 약 39일, 약 40일, 약 41일, 약 42일, 약 43일, 약 44일, 약 45일, 약 46일, 약 47일, 약 48일, 약 49일, 약 50일, 약 51일, 약 52일, 약 53일, 약 54일, 약 55일, 약 56일, 약 57일, 약 58일, 약 59일, 약 60일, 약 61일, 약 62일, 약 63일, 약 64일, 약 65일, 약 66일, 약 67일, 약 68일, 약 69일, 약 70일, 약 71일, 약 72일, 약 73일, 약 74일, 약 75일, 약 76일, 약 77일, 약 78일, 약 79일, 약 80일, 약 81일, 약 82일, 약 83일, 약 84일, 약 85일, 약 86일, 약 87일, 약 88일, 약 89일, 약 90일, 약 91일, 약 92일, 약 93일, 약 94일, 약 95일, 약 96일, 약 97일, 약 98일, 약 99일, 약 100일, 약 101일, 약 102일, 약 103일, 약 104일, 약 105일, 약 106일, 약 107일, 약 108일, 약 109일, 약 110일, 약 111일, 약 112일, 약 113일, 약 114일, 약 115일, 약 116일, 약 117일, 약 118일, 약 119일, 약 120일, 약 121일, 약 122일, 약 123일, 약 114일, 약 115일, 약 116일, 약 117일, 약 118일, 약 119일, 약 120일, 약 121일, 약 122일, 약 123일, 약 124일, 약 125일, 약 126일, 약 127일, 약 128일, 약 129일, 약 130일, 약 131일, 약 132일, 약 133일, 약 134일, 약 135일, 약 136일, 약 137일, 약 138일, 약 139일, 약 140일, 약 141일, 약 142일, 약 143일, 약 144일, 약 145일, 약 146일, 약 147일, 약 148일, 약 149일, 약 150일, 약 151일, 약 152일, 약 153일, 약 154일, 약 155일, 약 156일, 약 157일, 약 158일, 약 159일, 약 160일, 약 161일, 약 162일, 약 163일, 약 164일, 약 165일, 약 166일, 약 167일, 약 168일, 약 169일, 약 170일, 약 171일, 약 172일, 약 173일, 약 174일, 약 175일, 약 176일, 약 177일, 약 178일, 약 179일, 약 180일, 약 181일, 약 182일, 약 183일, 약 184일, 약 185일, 약 186일, 약 187일, 약 188일, 약 189일, 약 190일, 약 191일, 약 192일, 약 193일, 약 194일, 약 195일, 약 196일, 약 197일, 약 198일, 약 199일, 약 200일, 약 201일, 약 202일, 약 203일, 약 204일, 약 205일, 약 206일, 약 207일, 약 208일, 약 209일, 약 210일, 약 211일, 약 212일, 약 213일, 약 214일, 약 215일, 약 216일, 약 217일, 약 218일, 약 219일, 약 220일, 약 221일, 약 222일, 약 223일, 약 224일, 약 225일, 약 226일, 약 227일, 약 228일, 약 229일, 약 230일, 약 231일, 약 232일, 약 233일, 약 234일, 약 235일, 약 236일, 약 237일, 약 238일, 약 239일, 약 240일, 약 241일, 약 242일, 약 243일, 약 244일, 약 245일, 약 246일, 약 247일, 약 248일, 약 249일, 약 250일, 약 251일, 약 252일, 약 253일, 약 254일, 약 255일, 약 256일, 약 257일, 약 258일, 약 259일, 약 260일, 약 261일, 약 262일, 약 263일, 약 264일, 약 265일, 약 266일, 약 267일, 약 268일, 약 269일, 약 270일, 약 271일, 약 272일, 약 273일, 약 274일, 약 275일, 약 276일, 약 277일, 약 278일, 약 279일, 약 280일, 약 281일, 약 282일, 약 283일, 약 284일, 약 285일, 약 286일, 약 287일, 약 288일, 약 289일, 약 290일, 약 291일, 약 292일, 약 293일, 약 294일, 약 295일, 약 296일, 약 297일, 약 298일, 약 299일, 약 300일, 약 301일, 약 302일, 약 303일, 약 304일, 약 305일, 약 306일, 약 307일, 약 308일, 약 309일, 약 310일, 약 311일, 약 312일, 약 313일, 약 314일, 약 315일, 약 316일, 약 317일, 약 318일, 약 319일, 약 320일, 약 321일, 약 322일, 약 323일, 약 324일, 약 325일, 약 326일, 약 327일, 약 328일, 약 329일, 약 330일, 약 331일, 약 332일, 약 333일, 약 334일, 약 335일, 약 336일, 약 337일, 약 338일, 약 339일, 약 340일, 약 341일, 약 342일, 약 343일, 약 344일, 약 345일, 약 346일, 약 347일, 약 348일, 약 349일, 약 350일, 약 351일, 약 352일, 약 353일, 약 354일, 약 355일, 약 356일, 약 357일, 약 358일, 약 359일, 약 360일, 약 361일, 약 362일, 약 363일, 약 364일, 약 365일, 약 13개월, 약 14개월, 약 15개월, 약 16개월, 약 17개월, 약 18개월, 약 19개월, 약 20개월, 약 21개월, 약 22개월, 약 23개월, 약 24개월, 약 2.5년, 약 3년, 약 3.5년, 약 4년, 약 4.5년, 약 5년, 약 5.5년, 약 6년, 약 6.5년, 약 7년, 약 8년, 약 9년, 약 10년, 약 11년, 약 12년, 약 13년, 약 14년, 약 15년, 약 16년, 약 17년, 약 18년, 약 19년, 또는 약 20년 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제2 용량은 제1 용량의 투여 약 28일 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제3 용량은 제1 용량의 투여 약 56일 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제3 용량은 제1 용량의 투여 약 168일 후에 투여된다. 구현예에서, 제2 용량은 제1 용량의 투여 약 28일 후에 투여되고, 제3 용량은 제1 용량의 약 56일 후에 투여된다. 구현예에서, 제2 용량은 제1 용량의 투여 약 28일 후에 투여되고,

제3 용량은 제1 용량의 약 168일 후에 투여된다.

[0094] 구현예에서, 상기 제2 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 면역원성 조성물의 약 1개월(예컨대, 28일, 29일, 30일, 또는 31일) 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제3 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 면역원성 조성물의 약 2개월 내지 약 24개월, 약 2개월 내지 약 6개월, 약 10개월 내지 약 15개월, 약 12개월 내지 약 18개월, 또는 약 12개월 내지 약 16개월 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제4 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 면역원성 조성물의 약 2개월 내지 약 24개월, 약 2개월 내지 약 6개월, 약 10개월 내지 약 15개월, 약 12개월 내지 약 18개월, 또는 약 12개월 내지 약 16개월 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제3 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 면역원성 조성물이 투여된 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 1년, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 또는 적어도 15개월 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제3 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 면역원성 조성물이 투여된 후 최대 2개월까지, 최대 3개월까지, 최대 4개월까지, 최대 5개월까지, 최대 6개월까지, 최대 7개월까지, 최대 8개월까지, 최대 9개월까지, 최대 10개월까지, 최대 11개월까지, 최대 1년까지, 최대 13개월까지, 최대 14개월까지, 또는 최대 15개월까지 투여된다. 구현예에서, 상기 제4 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 면역원성 조성물이 투여된 후 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 1년, 적어도 13개월, 적어도 14개월, 또는 적어도 15개월 후에 투여된다. 구현예에서, 상기 제4 용량의 면역원성 조성물은 제1 용량의 면역원성 조성물이 투여된 후 최대 2개월까지, 최대 3개월까지, 최대 4개월까지, 최대 5개월까지, 최대 6개월까지, 최대 7개월까지, 최대 8개월까지, 최대 9개월까지, 최대 10개월까지, 최대 11개월까지, 최대 1년까지, 최대 13개월까지, 최대 14개월까지, 최대 15개월까지, 최대 16개월까지, 최대 17개월까지, 최대 18개월까지, 최대 19개월까지, 최대 20개월까지, 최대 21개월까지, 최대 22개월까지, 최대 23개월, 또는 최대 24개월까지 투여된다.

[0095] 구현예에서, 제1 용량의 후속 용량이 투여될 때, 상기 후속 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 양보다 적은 항원의 양을 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 제1 용량이 5 ㎍의 항원을 포함한다면, 상기 제3 용량은 1 ㎍의 항원을 포함할 수 있다. 구현예에서, 상기 후속 용량은 제1 용량보다 약 1%, 약 2%, 약 3% 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 더 낮다. 예를 들면, 상기 제1 용량이 5 ㎍의 항원을 포함한다면, 제1 용량보다 50% 더 낮은 후속 용량은 2.5 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제3 용량은 제1 용량의 1/5의 항원을 함유한다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 2 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 50 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 10 ㎍의 항원을 포함한다.

[0096] 구현예에서, 제1 용량, 제2 용량, 및 제3 용량의 3가지 용량의 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물이 투여된다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 10 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 5 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 50 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 50 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 10 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 2 ㎍의 항원을 포함한다.

[0097] 구현예에서, 제1 용량, 제2 용량, 제3 용량, 및 제4 용량의 4가지 용량의 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물이 투여된다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제4 용량은 10 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제4 용량은 5 ㎍의 항원을 포함한다.

[0098] 구현예에서, 제1 용량, 제2 용량, 제3 용량, 제4 용량, 및 제5 용량의 5가지 용량의 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물이 투여된다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 10 ㎍의 항원

을 포함하고, 상기 제3 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제4 용량은 10 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제5 용량은 10 ㎍의 항원을 포함한다. 구현예에서, 상기 제1 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제2 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제3 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제4 용량은 5 ㎍의 항원을 포함하고, 상기 제5 용량은 5 ㎍의 항원을 포함한다.

[0099] 구현예에서, 상기 방법은 표 1의 용량 요법에 따른 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 양은 항원의 용량을 나타내고, 제2, 제3, 제4, 또는 제5 용량의 일 또는 개월은 제1 용량 이후의 일 또는 개월이다.

표 1

[0100] 복용량 요법

요법	제1 용량	제2 용량	제3 용량	제4 용량	제5 용량
1	10 ㎍	10 ㎍ (28일)	10 ㎍ (56일)	-	
2	10 ㎍	10 ㎍ (28일)	10 ㎍ (168일)	-	
3	50 ㎍	50 ㎍ (28일)	10 ㎍ (168일)	-	
4	10 ㎍	10 ㎍ (28일)	2 ㎍ (168일)	-	
5	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (2개월)	-	
6	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (6개월)	-	
7	50 ㎍	50 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (6개월)	-	
8	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	2 ㎍ (6개월)	-	
9	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (2개월)	10 ㎍ (14개월)	
10	5 ㎍	5 ㎍ (1개월)	5 ㎍ (2개월)	5 ㎍ (15개월)	
11	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (6개월)	10 ㎍ (14개월)	
12	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (2개월)	10 ㎍ (10개월)	
13	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (6개월)		
14	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (2개월)		
15	5 ㎍	5 ㎍ (1개월)	5 ㎍ (2개월)	5 ㎍ (12개월)	
16	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (5개월)		
17	10 ㎍	10 ㎍ (1개월)	10 ㎍ (2개월)	10 ㎍ (421일)	10 ㎍ (786일)
18	5 ㎍	5 ㎍ (1개월)	5 ㎍ (2개월)	5 ㎍ (421일)	5 ㎍ (786일)

[0101] 본 명세서에 개시된 조성물은 전신 경로 또는 점막 경로 또는 경피 경로를 통해, 또는 직접 특정 조직 내로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "전신 투여"는 비경구 경로의 투여를 포함한다. 특히, 비경구 투여는 피하, 복강내, 정맥내, 동맥내, 근육내, 또는 흉골내 주사, 정맥내, 또는 신장 투석 주입 기술을 포함한다. 전형적으로, 상기 전신, 비경구 투여는 근육내 주사이다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "점막 투여"는 구강, 비강내, 질내, 직장내, 기관내, 장내 및 안구 투여를 포함한다. 바람직하게는, 투여는 근육내이다.

[0102] 구현예에서, 용량은 약 0.1 ㎖ 내지 약 1.5 ㎖, 예를 들면, 약 0.1 ㎖, 약 0.2 ㎖, 약 0.25 ㎖, 약 0.3 ㎖, 약 0.4 ㎖, 약 0.5 ㎖, 약 0.6 ㎖, 약 0.7 ㎖, 약 0.8 ㎖, 약 0.9 ㎖, 약 1.0 ㎖, 약 1.1 ㎖, 약 1.2 ㎖, 약 1.3 ㎖, 약 1.4 ㎖, 또는 약 1.5 ㎖의 부피로 투여된다. 구현예에서, 상기 용량은 0.25 ㎖의 부피로 투여된다. 구현예에서, 상기 용량은 0.5 ㎖의 부피로 투여된다. 구현예에서, 상기 용량은 0.6 ㎖의 부피로 투여된다.

[0103] 구현예에서, 면역원성 조성물은 약 1 ㎍/㎖ 내지 약 50 ㎍/㎖, 10 ㎍/㎖ 내지 약 100 ㎍/㎖, 약 10 ㎍/㎖ 내지 약 50 ㎍/㎖, 약 175 ㎍/㎖ 내지 약 325 ㎍/㎖, 약 200 ㎍/㎖ 내지 약 300 ㎍/㎖, 약 220 ㎍/㎖ 내지 약 280 ㎍/㎖, 또는 약 240 ㎍/㎖ 내지 약 260 ㎍/㎖의 농도로 항원을 포함할 수 있다.

[0104] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물은 말라리아의 감염을 예방하는 효능을 갖는다. 상기 효능은 말라리아 면역원성 조성물이 투여되지 않고 말라리아로 진단된 대상체(말라리아로 진단된 대조군)의 수를 말라리아 면역원성 조성물이 투여되고 이어서 말라리아로 진단된 대상체의 수와 비교함으로써 결정될 수 있다. 다음의 방정식이 효능을 계산하기 위해 사용된다: 100 × (말라리아로 진단된 대조군의 백분율 - 면역원성 조성물이 투여되고 말라리아로 진단된 대상체의 백분율) / (말라리아로 진단된 대조군의 백분율).

[0105] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어

도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%의 효능을 갖는다.

[0106] 일부 구현예에서, 본 개시는 플라스모디움 기생충의 항원 및 어주번트(예컨대, 사포닌 어주번트)를 포함하는 면역원성 조성물을 위한 공-제형물(즉, 사전충진된 주사기 또는 프리-믹스) 전략을 제공한다. 현재 이용되고 있는 전형적인 백신 투여 전략은 베드사이드(bedside) 믹스 제형물이다. 즉, 백신 조성물 및 어주번트는 별도로 보관되고, 투여 전에 혼합된다. 프리-믹스, 백신을 위한 공-제형물, 또는 사전충진된 주사기 전략은 항원(예컨대, R21 항원)의 안정성 및 후속적인 그의 면역원성 역량의 우려로 인해 덜 일반적이다. 본 개시는 앞서 사전-혼합 및 보관될 있는 면역원성 조성물을 제공한다. 본 개시의 백신화 전략 및 제형물은 전체적인 안전성 및 면역원성을 유지하면서 백신화의 효율을 개선할 수 있고, 베드사이드 혼합 오차의 위험성을 감소시킬 수 있다.

[0107] 단일 투여용 주사기 및 플라스틱 앰풀(ampule)을 포함하는 다양한 용기가 프리-믹스 제형물을 보관 및 운송하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 플라스틱 앰풀은 성형-충진-밀봉(blow-fill-seal) 제조 기술 또는 방법을 이용해 제조될 수 있다. 일반적으로, 상기 성형-충진-밀봉(BFS) 제조 방법은 플라스틱 물질(예컨대, 수지)을 압출하여 패리손(parison)을 형성한 후, 이를 주형 내에 두고 크기로 절단하는 단계를 포함한다. 이후, 충진 바늘 또는 맨드릴(mandrel)을 사용하여 플라스틱을 부풀려서 다시 주형의 형태와 실질적으로 일치하는 중공 앰플을 생성한다. 일단 부풀려지면, 원하는 부피의 액체가 앰풀 내로 주사될 수 있고, 충진 바늘 또는 맨드릴은 제거될 수 있고, 앰풀은 밀봉될 수 있다. 따라서, BFS는 직접적인 인간의 개입없이 멸균 환경에서 수행될 수 있는 자동화 공정일 수 있다.

[0108] 일부 경우에서, 원하는 액체를 함유하는 멸균 앰풀을 무균적으로 제조하는 능력은 BFS 제조된 앰풀이 제약 산업을 위해 특히 매우 적합하게 될 수 있다. 그러나, BFS 기술은 모든 약학적 액체, 생성물 등과 호환성인 것은 아니다. 예를 들면, 일부 알려진 BFS 제조 방법은 플라스틱이 여전히 상대적으로 뜨거운 동안에 액체 또는 생성물을 앰풀 내로 운반하는 단계를 포함하는데, 이것은 온도 민감성 액체 및/또는 생성물, 예컨대 백신, 생물의약품(biologics) 등에 부정적인 영향을 야기할 수 있다. 그러나, 냉각 BFS 기술에서의 진보는 적합한 생성물, 액체 등의 다양성을 증가시켜서, 일부 백신, 생물의약품, 및/또는 다른 온도 민감성 의약품이 BFS 앰풀 내에 함유되게 한다.

[0109] 일부 경우에서, BFS 앰풀은 적어도 부분적으로 원하는 용도 및/또는 앰풀이 이를 함유하도록 구성된 원하는 약학적 액체 또는 복용량에 기반하는 크기, 형태, 및/또는 형상을 가질 수 있다. 예를 들면, 일부 알려진 BFS 앰풀은 관통형 상부(pierce through top), 트위스트-오프(twist-off) 상부, 남성 또는 여성 루어(luer)를 포함하는 상부, 등을 포함할 수 있다. 일부 알려진 BFS 앰풀은 그 내부에 배치되도록 구성된 액체의 부피 또는 복용량에 기반하여 크기 및/또는 형태를 가질 수 있다. 게다가, 일부 알려진 BFS 앰풀은 다수의 일시적으로 연결된 앰풀의 스트립으로 제조될 수 있으며, 이는 제조, 포장, 및/또는 보관 효율 등을 증가시킬 수 있다.

[0110] 구현예에서, 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물은 사전-충진된 주사기로 제공된다. 상기 면역원성 조성물이 사전-충진된 주사기로 제조될 때, 항원 및 어주번트는 투여에 앞서서 조합된다. 구현예에서, 상기 사전-충진된 주사기는 플라스모디움 기생충의 항원(예컨대, R21) 및 어주번트(예컨대, 사포닌 어주번트)를 함유한다. 구현예에서, 상기 사전-충진된 주사기는 R21 및 사포닌 어주번트를 함유하고, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하며, 여기서 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않는다; 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는다; 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 85 중량% 및 약 15 중량%를 차지한다. 구현예에서, 상기 사전-충진된 주사기는 R21 및 사포닌 어주번트를 함유하고, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하며, 여기서 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않는다; 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하고 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는다; 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 92 중량% 및 약 8 중량%를 차지한다. 구현예에서, 상기 사전-충진된 주사기는 R21 및 사포닌 어주번트를 함유하고, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하며, 여기서 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않는다; 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는다; 상기 어주번트에서, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량

의 합의 적어도 약 75 중량%를 차지하고, 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 나머지를 차지한다.

[0111] 구현예에서, 대상체는 사전-충진된 주사기로부터 면역원성 조성물이 투여된다. 구현예에서, 상기 대상체는 단일 사전-충진된 주사기 내에 헤마글루티닌(hemagglutinin) 및 CoV S 폴리펩티드 모두를 함유하는 면역원성 조성물이 투여된다. 구현예에서, 상기 대상체는 CoV S 폴리펩티드는 함유하지만 헤마글루티닌은 함유하지 않는 사전-충진된 주사기로부터 면역원성 조성물이 투여된다. 구현예에서, 상기 대상체는 헤마글루티닌은 함유하지만 CoV S 폴리펩티드는 함유하지 않는 사전-충진된 주사기로부터 면역원성 조성물이 투여된다.

[0112] **실시예**

[0113] **실시예 1: 5-17월령에서 R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 무작위, 제어된 I/IIb 상(phase) 시험**

[0114] *목적:* R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 효능을 5-17개월 연령의 어린이에서 평가하였다.

[0115] *방법:* 후보 면역원성 조성물의 안전성 및 면역원성의 무작위 제어된 I/IIb 상 시험을 부르키나 파소(Burkina Faso)의 나노로(Nanoro)에 있는 5-17월령의 어린이에서 수행하였다. 어린이는 무작위로 3개 군으로 나누었다: 1 군, 2 군, 및 3 군. 1 군의 어린이는 5 ㎍의 R21 단백질을 25 ㎍의 사포닌 어주번트와 함께 0일(용량 1), 28일(용량 2), 56일(용량 3), 용량 3 후 1년 또는 용량 1 후 421일(용량 4), 및 용량 4 후 1년 또는 용량 1 후 786일(용량 5)에 투여하였다. 2 군의 어린이는 5 ㎍의 R21 단백질을 50 ㎍의 사포닌 어주번트와 함께 0일(용량 1), 28일(용량 2), 56일(용량 3), 용량 3 후 1년 또는 용량 1 후 421일(용량 4), 및 용량 4 후 1년 또는 용량 1 후 786일(용량 5)에 투여하였다. 3 군의 어린이는 위약(대조군)을 투여하였다. 각각의 조성물에서, 상기 사포닌 어주번트는 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하였다.

[0116] *R21 단백질의 생성*: R21 단백질은 한세눌라 폴리모르파 효모 세포에서 생산하였다. 상기 R21 단백질을 암호화하는 핵산을 효모에서의 선택을 위해 URA3 유전자 대신에 LEU2를 갖고 있는 H. 폴리모르파 발현 플라스미드 pFPMT121의 유도체 내로 서브클로닝하였다. 야생형 균주 ATCC® 34438™(CBS 4732, IFO 1476, JCM 3621, NBRC 1476, NCYC 1457, NRRL Y-5445)으로부터 유래되는 영양요구성 H. 폴리모르파 균주 ALU3(해당 유전자형: *ade1*, *leu2*, *ura3*)을 발현 숙주로 이용하였다. 전기천공법과, 후속 균주 생성 및 단리 프로토콜에 의해 재조합 효모 세포주를 생성하였다. 이로 인해, 상기 발현 플라스미드는 효모 게놈 내로 안정하게 통합되었다.

[0117] 이종성 효모 균주를 -80℃에서 글리세롤 스톡(stock)으로 보관하였다. 생산된 세포주를 탄소원으로 20 g L^{-1} 글리세롤(AppliChem, Germany) 및 0.1 g L^{-1} 아데닌(AppliChem)을 함유하는 200 ㎖의 동물 성분-부재 YPG 배지로 채워진 2 L의 배플 교반 플라스크(baffled shake flask)에서 배양하였다. YPD 배지에서 정지상(stationary phase)까지 키운 사전-배양물을 접종물(inoculum)로 사용하였다. 배양물을 37℃, 130 rpm 및 5 cm 트로우(throw)에서 인큐베이션하였다. 56시간의 배치 성장 및 글리세롤의 소비에 의한 프로모터 시스템의 탈억제(derepression) 이후, 1% (v/v) 메탄올을 배양물에 첨가하여 표적 유전자의 발현을 유도하였다. 72시간의 총 배양 시간 후, 원심분리(6,000 *g*, 15분, 4℃)에 의해 세포를 수확하였고, 세척 버퍼(50 mM Na-포스페이트 버퍼, 2 mM EDTA, pH 8.0)로 1회 세척하였고, -20℃에 보관하였다. R21 단백질을 초원심분리에 의해 단리하였다.

[0118] *결과:* 백신화와 연관된 예상치 못한 심각한 이상 반응(SUSAR) 또는 심각한 이상 사건(SAE)은 관찰되지 않았다. 열성 경련은 관찰되지 않았다. 환자가 경험한 열의 수는 모든 백신 용량에 걸쳐서 낮았다. 1 군에서 환자의 9-15%가 열을 경험하였다. 2 군에서 환자의 10-30%가 열을 경험하였다. 3 군에서 환자의 8-10%가 열을 경험하였다. 표 2는 군에서의 보호 효능을 보여준다.

표 2

[0119] 보호 효능 % (95% CI)

군	인간 - 위험성 기간	사건	보호 효능 % (95% CI)	Wald Test P-값
1	120.5	75	69.6 [58.7-77.6]	<0.001
2	121.8	60	75.7 [66.3-82.4]	<0.001
3	124.0	250		

[0120] **도 6b**는 1 군, 2 군, 및 3 군 환자에서의 말라리아 발생의 그래프를 보여준다.

[0121] **도 7a**는 1, 2, 및 3 군의 환자에서 말라리아에 대해 보호하는 면역글로불린을 보여주는 그래프이다. 2 군의 환자는 3가지 용량의 백신 후에 1 군의 환자보다 더 높은 양의 면역글로불린을 나타내었다($p < 0.0001$). 또한, 1 군 및 2 군의 환자는 모두 부스트 용량 후에 항체 농도에서 증가를 나타내었다. **도 7b**는 전술한 복용량 요법의 투여 후 환자에서 시간에 따른 항-NANP 항체의 역가를 보여주는 그래프이다. **도 7c**는 전술한 복용량 요법의 투여 후 환자에서 시간에 따른 CS 단백질의 C-말단에 특이적인 IgG의 역가를 보여주는 그래프이다. **도 7d**는 전술한 복용량 요법의 투여 1개월 후 항-NANP 항체에 대한 CS 단백질의 결합도르 보여주는 그래프이다. **도 7e**는 전술한 복용량 요법의 투여 후 환자에서 시간에 따른 CS 단백질의 C-말단에 특이적인 IgG에 대한 CS 단백질의 결합도를 보여주는 그래프이다.

[0122] 2 군 환자에서의 효능은 제1 임상적 말라리아 에피소드에 대한 부스터 평가 시간 이후 12개월에 걸쳐서 81%[95% CI: 74-87%]였다($p < 0.0001$). 2 군 환자에서의 효능은 부스터 이후 12개월에 걸쳐서 임상적 말라리아의 다중 에피소드에 대해 78%[95% CI: 71-83%]였다($p < 0.001$). 2 군 환자에서의 효능은 백신화의 1차 시리즈 이후 24개월에 걸쳐서 임상적 말라리아의 다중 에피소드에 대해 77%[95% CI: 71-83%]였다($p < 0.001$).

[0123] **실시예 2A: 성인에서 R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 안전성 및 면역원성의 개방-표지 I/IIa 상 시험**

[0124] *목적:* R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 효능을 성인에서 평가하였다.

[0125] *방법:* 후보 면역원성 조성물의 안전성 및 면역원성의 비-무작위 개방-표지 I/IIa 상 시험을 잉글랜드(Oxford, London, and Southampton)에 있는 성인에서 수행하였다. 2 군은 0개월, 1개월, 및 6개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)를 투여하였다. 3 군은 0개월, 1개월, 및 2개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)를 투여하였다. 6 군은 백신이 투여되지 않은 대조군이었다. 각각의 군에 대한 효능은 21일에 다음의 방정식을 이용해 계산하였다: 100 × (말라리아로 진단된 면역원성 조성물이 투여되지 않은 대상체의 백분율 - 말라리아로 진단된 면역원성 조성물이 투여된 대상체의 백분율) / (말라리아로 진단된 면역원성 조성물이 투여되지 않은 대상체의 백분율). 상기 대상체는 고의로 말라리아 기생충(CHMI)을 감염시켰다. CHMI 후에 말라리아로 진단되지 않은 환자의 백분율을 측정하였다.

[0126] *결과:* **도 2**는 대상체를 고의로 인간 말라리아(CHMI)로 감염시킨 후 말라리아로 진단되지 않은 대상체의 시간에 따른 백분율을 보여주는 그래프이다. 2 군에 대한 효능은 75%였다. 3 군에 대한 효능은 62.5%였다. 말라리아로 진단된 대조군의 백분율은 100%였다.

[0127] **실시예 2B: 성인에서 R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 안전성 및 면역원성의 개방-표지 I/IIa 상 시험**

[0128] *목적:* R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 효능을 성인에서 평가하였다.

[0129] *방법:* 후보 면역원성 조성물의 안전성 및 면역원성의 비-무작위 개방-표지 I/IIa 상 시험을 잉글랜드(Oxford, London, and Southampton)에 있는 성인에서 수행하였다. 2 군은 0개월, 1개월, 6개월, 및 14개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)를 투여하였다. 3 군은 0개월, 1, 2, 및 10개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)를 투여하였다. 4 군은 0개월, 1개월, 및 6개월에 10 ㎍의 R21 단백질 및 50 ㎍의 사포닌 어주번트(즉, 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하는 사포닌 어주번트)를 투여하였다. 7 군은 백신이 투여되지 않은 대조군이었다. VE는 실시예 2A에서와 같이 14일에 계산하였다. 상기 대상체는 고의로 말라리아 기생충(CHMI)을 감염시켰다. CHMI 후에 말라리아로 진단되지 않은 환자의 백분율을 측정하였다.

[0130] *결과:* **도 3**은 대상체를 고의로 인간 말라리아(CHMI)로 감염시킨 후 말라리아로 진단되지 않은 대상체의 시간에 따른 백분율을 보여주는 그래프이다. 2 군은 60% VE를 나타내었다. 3 군은 100% VE를 나타내었다. 4 군은 40% VE를 나타내었다. 말라리아로 진단된 대조군의 백분율은 83.3%였다.

[0131] **실시예 3: 5-36월령의 어린이에서 R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 효능을 평가하**

기 위한 무작위 제어된 III 상 시험

[0132] *목적:* R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 효능을 5-36개월 연령의 어린이에서 평가한다.

[0133] *방법:* 5-36월령의 아프리카 어린이에서 말라리아에 대한 후보 면역원성 조성물의 효능을 평가하는 무작위 III 상 시험을 수행한다. 모든 어린이는 0일, 28일, 및 56일에 5 ㎍의 R21 단백질을 50 ㎍의 사포닌 어주번트와 함께, 또는 대조군 백신을 투여하였다. 킬피(Dande, Bagamoyo, Kilfi)에 있는 어린이는 421일에 부스트를 투여한다. 보고니(Nanoro, Bougouni)에 있는 어린이는 1년 후에 부스트 용량을 투여한다. 1차 백신화 시리즈는 말라리아 계절의 시작시 또는 그 이전에 투여한다.

[0134] 다음의 결과가 평가된다: 1차, 2차 또는 3차 임상적 말라리아의 존재; 면역원성 조성물의 안전성 및 반응성; 조성물로부터의 발생한 부작용 사건; 및 임상적 말라리아에 대한 효능. 본 명세서에 기술된 면역원성 조성물의 면역원성을 대조군과 비교한다. 효소 결합 면역흡착 에세이(ELISA)를 사용하여 CS 항원에 대한 항체, CS의 NANP 반복 영역, 및 HBsAg에 대한 항체를 정량한다.

[0135] **실시예 4: R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물이 투여된 말라리아 미접촉(naive) 환자에서 상이한 용량 요법의 면역원성.**

[0136] *목적:* 면역원성에 대한 R21 단백질 및 사포닌 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물의 상이한 용량 요법의 효과를 평가하였다. 상기 사포닌 어주번트는 85% w/w의 분획 A 이스콤 매트릭스 및 15% w/w의 분획 C 이스콤 매트릭스를 포함하였다. 표 3의 용량 요법을 투여한 후, 환자에게 제어된 인간 말라리아 감염(CHMI)을 제공하였다.

[0137] 상기 요법은 표 3에 기술되어 있다:

표 3

[0138] 용량 요법

군	용량 1(0일)	용량 2(용량 1 후 28일)	용량 3(제1 용량 후 경과일)	CHMI(용량 1 후 경과일)
1	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트 (56일)	n/a*
2	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트 (168일)	196일
3	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트 (56일)	84일
4	50 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	50 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트 (168일)	196일
5	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	10 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트	2 ㎍의 R21 단백질; 50 ㎍의 사포닌 어주번트 (168일)	196일

[0139] * 1 군의 환자는 CHMI이 제공되지 않는다.

[0140] 1 군의 환자는 CHMI이 투여되지 않았고, 대조군으로 기능하였다. 2 군의 환자는 제1 용량의 5개월 후에 투여된 지연된 제3 용량을 투여하였다. 3 군의 환자는 1개월 떨어져서 각각의 용량을 투여하였다. 4 군의 환자는 용량 1 및 2로 50 ㎍의 R21 단백질, 및 용량 3으로 용량 1 및 2의 1/5인 용량(10 ㎍의 R21 단백질)을 투여하였다. 5 군의 환자는 용량 1 및 2로 10 ㎍의 R21 단백질, 및 용량 3으로 용량 1 및 2의 1/5의 용량(2 ㎍의 R21 단백질)을 투여하였다.

[0141] CS 단백질의 중심 반복 영역에 대한 총 IgG NANP-특이적 항체 반응을 ELISA에 의해 평가하였다. **도 9a** 및 **도 9b**는 2, 4, 및 5 군 대비 1 및 3 군(**도 9a**)의 환자에서 시간에 따라 유도된 항체 반응을 보여준다. 2, 4, 및 5 군의 환자는 제1 용량의 투여 약 3개월 후에 지연된 제3 용량을 투여하였다. 놀랍고 예상치 못하게, 용량 3으로 2 ㎍의 R21이 투여된 5 군의 환자는 2 군의 용량 요법(용량 1-3으로 10 ㎍의 R21)이 투여된 환자와 대략 동일한 항체 유도를 나타내었다. 5 군의 환자의 항체 반응은 용량 1로 50 ㎍의 R21, 용량 2로 50 ㎍의 R21, 및 용량 3

으로 10 ㎍의 R21이 투여된 환자의 항체 반응보다 더 높았다.

[0142] **도 10a**는 표 3의 상이한 복용량 요법이 투여된 후의 항체 반응(항-NANP 특이적 IgG)을 보여준다. 5 군의 요법이 투여된 환자는 3 군의 요법이 투여된 환자보다 더 큰 피크 항체 반응을 나타내었다. 3 군의 경우 도 10a에서 ELISA 단위의 기하 평균은 1,389(95% CI 1031-1871)이다. 2 군의 경우 도 10a에서 ELISA 단위의 기하 평균은 2,661(95% CI 1771-3998)이다. 4 군의 경우 도 10a에서 ELISA 단위의 기하 평균은 1,009(95% CI 316-3221)이다. 5 군의 경우 도 10a에서 ELISA 단위의 기하 평균은 3,980(95% CI 2500-6337)이다. **도 10b**는 표 3의 상이한 복용량 요법이 투여된 후의 항체 반응(CS 단백질의 C 말단에 특이적인 IgG)을 보여준다. **도 10c**는 표 3의 상이한 복용량 요법이 투여된 후의 CS 단백질에 대한 항-NANP 특이적 IgG의 결합도를 보여준다. **도 10d**는 표 3의 상이한 복용량 요법이 투여된 후의 CS 단백질의 C 말단에 특이적인 IgG의 결합도를 보여준다.

[0143] **도 11a**는 보호 및 비보호에 의해 계층화된 2 및 3 군의 용량 요법이 투여된 환자로부터의 항체 역가를 보여준다. **도 11b**는 EU >1,100 또는 EU <1,100의 항체 반응을 갖는 2 군 및 3 군의 환자에서 보호의 상관관계를 보여준다.

[0144] 종합적으로, 상기 데이터는 (제1 용량의 약 ~3개월 후에 투여된) 지연된 제3 용량이, 면역원성 조성물이 약 1개월 간격으로 3회 용량이 투여되는 복용량 요법보다 더 큰 항체 반응을 일으킴을 보여준다.

[0145] 상기 데이터는 또한 제1 용량보다 1/5로 더 낮은 R21의 지연된 제3 용량이 투여된 환자가, 10 ㎍의 R21이 약 1개월 간격으로 3회 용량이 투여되는 용량 요법과 비교하여 더 뛰어난 항체 반응을 유도함을 보여준다. 이것은 현저한 경제적 영향을 갖는데, 그 이유는 플라스모디움 기생충에 대한 면역원성 조성물(예컨대, 말라리아 백신)을 투여하는 비용을 감소시킬 것이기 때문이다.

[0146] 구현예의 번호

[0147] 1. 플라스모디움 기생충의 항원을 포함하는 면역원성 조성물.

[0148] 2. 구현예 1에 있어서, 상기 플라스모디움 기생충은 플라스모디움 팔시파룸, 플라스모디움 말라리애, 플라스모디움 비박스, 플라스모디움 오발레, 또는 플라스모디움 노울레시인 면역원성 조성물.

[0149] 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, 상기 항원은 서컴스포로조이트(CS) 단백질 또는 그의 단편을 포함하는 면역원성 조성물.

[0150] 4. 구현예 3에 있어서, 상기 CS 단백질은 플라스모디움 팔시파룸으로부터 유래되는 면역원성 조성물.

[0151] 5. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원은 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 그의 단편을 포함하는 면역원성 조성물.

[0152] 6. 구현예 1 내지 구현예 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원은 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 서열번호 1과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 면역원성 조성물.

[0153] 7. 구현예 1에 있어서, 어주번트를 포함하는 면역원성 조성물.

[0154] 8. 구현예 7에 있어서, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하고, 여기서:

[0155] 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않고; 및

[0156] 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는 면역원성 조성물.

[0157] 9. 구현예 8에 있어서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 85 중량% 및 약 15 중량%를 차지하는 면역원성 조성물.

[0158] 10. 구현예 8에 있어서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 92 중량% 및 약 8 중량%를 차지하는 면역원성 조성물.

[0159] 11. 구현예 7 내지 구현예 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 어주번트는 약 50 ㎍의 용량으로 투여되는 면역원성

조성물.

[0160] 12. 구현예 1 내지 구현예 11 중 어느 하나의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법.

[0161] 13. 구현예 12에 있어서, 상기 면역원성 조성물은 어주번트를 포함하는 방법.

[0162] 14. 구현예 13에 있어서, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하고, 여기서:

[0163] 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않고; 및

[0164] 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는 방법.

[0165] 15. 구현예 14에 있어서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 85 중량% 및 약 15 중량%를 차지하는 방법.

[0166] 16. 구현예 14에 있어서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 92 중량% 및 약 8 중량%를 차지하는 방법.

[0167] 17. 구현예 13 내지 구현예 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 어주번트는 약 50 ㎍의 용량으로 투여되는 방법.

[0168] 18. 구현예 13 내지 구현예 16 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 항원의 용량은 약 0.1 ㎍ 내지 약 100 ㎍인 방법.

[0169] 19. 구현예 13 내지 구현예 16 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 항원의 용량은 약 0.1 ㎍ 내지 약 10 ㎍인 방법.

[0170] 20. 구현예 13 내지 구현예 16 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 항원의 용량은 약 0.1 ㎍ 내지 약 5 ㎍인 방법.

[0171] 21. 구현예 13 내지 구현예 16 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 항원의 용량은 약 0.1 ㎍ 내지 약 3 ㎍인 방법.

[0172] 22. 구현예 13 내지 구현예 16 중 어느 하나에 있어서, 투여되는 항원의 용량은 약 0.1 ㎍ 내지 약 2 ㎍인 방법.

[0173] 23. 구현예 12 내지 구현예 22 중 어느 하나에 있어서, 제1 용량 및 제2 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0174] 24. 구현예 23에 있어서, 제3 용량의 면역원성 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[0175] 25. 구현예 23에 있어서, 상기 제2 용량에서의 항원의 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 용량보다 적은 방법.

[0176] 26. 구현예 24에 있어서, 상기 제3 용량에서의 항원의 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 용량보다 적은 방법.

[0177] 27. 구현예 23 또는 구현예 24에 있어서, 상기 제1 용량 및 제2 용량은 동일한 양의 항원을 포함하는 방법.

[0178] 28. 구현예 25에 있어서, 상기 제2 용량 및 제3 용량은 동일한 양의 항원을 포함하는 방법.

[0179] 29. 구현예 25에 있어서, 상기 제1 및 제3 용량은 동일한 양의 항원을 포함하는 방법.

[0180] 30. 구현예 26에 있어서, 상기 제3 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%를 포함하는 방법.

[0181] 31. 구현예 26에 있어서, 상기 제2 용량은 상기 제1 용량에서의 항원의 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%를 포함하는 방법.

[0182] 32. 구현예 23 또는 구현예 24에 있어서, 상기 제2 용량은 상기 제1 용량의 약 28일 후에 투여되는 방법.

[0183] 33. 구현예 24에 있어서, 상기 제3 용량은 상기 제1 용량의 약 56일 후에 투여되는 방법.

[0184] 34. 구현예 24에 있어서, 상기 제3 용량은 상기 제1 용량의 약 168일 후에 투여되는 방법.

[0185] 35. 다음의 단계를 포함하는 대상체에서 플라스모디움 기생충에 대한 면역 반응을 자극하는 방법:

[0186] (ⅰ) 플라스모디움 기생충의 항원을 포함하는 제1 용량의 면역원성 조성물; 여기서 상기 제1 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고;

[0187] (ii) 제2 용량의 면역원성 조성물, 여기서 상기 제2 용량은 약 10 ㎍의 항원을 포함하고; 및

[0188] (iii) 제3 용량의 면역원성 조성물, 여기서 상기 제3 용량은 약 2 ㎍의 항원을 포함한다.

[0189] 36. 구현예 35에 있어서, 상기 제2 용량은 상기 제1 용량의 약 28일 후에 투여되는 방법.

[0190] 37. 구현예 35 또는 구현예 36에 있어서, 상기 제3 용량은 상기 제1 용량의 약 168일 후에 투여되는 방법.

[0191] 38. 구현예 35 내지 구현예 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 플라스모디움 기생충은 플라스모디움 팔시파룸, 플라스모디움 말라리애, 플라스모디움 비박스, 플라스모디움 오발레, 또는 플라스모디움 노울레시인 방법.

[0192] 39. 구현예 35 내지 구현예 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원은 서컴스포로조이트(CS) 단백질 또는 그의 단편을 포함하는 방법.

[0193] 40. 구현예 35 내지 구현예 39 중 어느 하나에 있어서, 상기 CS 단백질은 플라스모디움 팔시파룸으로부터 유래되는 방법.

[0194] 41. 구현예 35 내지 구현예 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원은 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 또는 그의 단편을 포함하는 방법.

[0195] 42. 구현예 35 내지 구현예 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 항원은 서열번호 1의 아미노산 서열 또는 서열번호 1과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 방법.

[0196] 43. 구현예 35 내지 구현예 42 중 어느 하나에 있어서, 어주번트를 포함하는 방법.

[0197] 44. 구현예 43에 있어서, 상기 어주번트는 적어도 2 종의 이스콤 입자를 포함하고, 여기서:

[0198] 제1 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지 않고; 및

[0199] 제2 이스콤 입자는 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 포함하지만 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A는 포함하지 않는 방법.

[0200] 45. 구현예 44에 있어서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 85 중량% 및 약 15 중량%를 차지하는 방법.

[0201] 46. 구현예 44에 있어서, 상기 어주번트에서 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C는 각각 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 A 및 퀼라자 사포나리아 몰리나의 분획 C의 중량의 합의 약 92 중량% 및 약 8 중량%를 차지하는 방법.

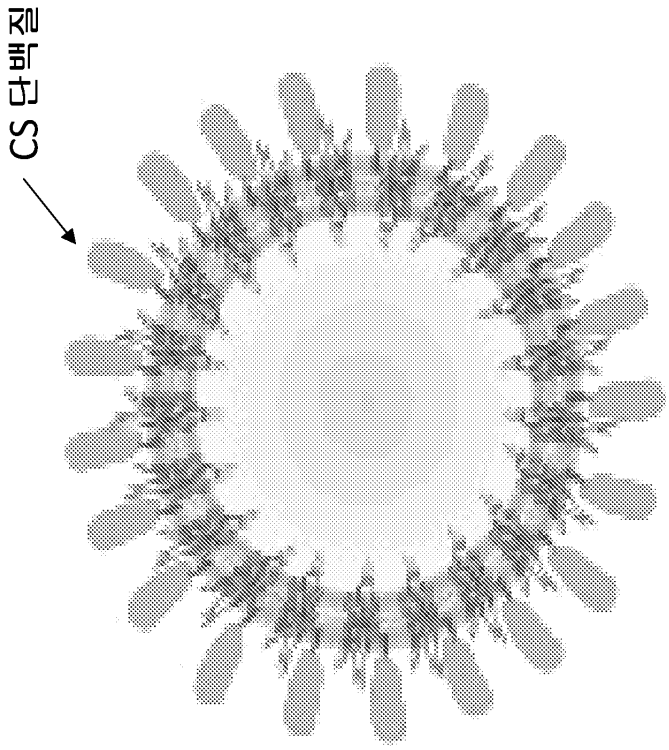
[0202] 47. 구현예 35 내지 구현예 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 어주번트는 약 50 ㎍의 용량으로 투여되는 방법.

[0203] **인용에 의한 통합**

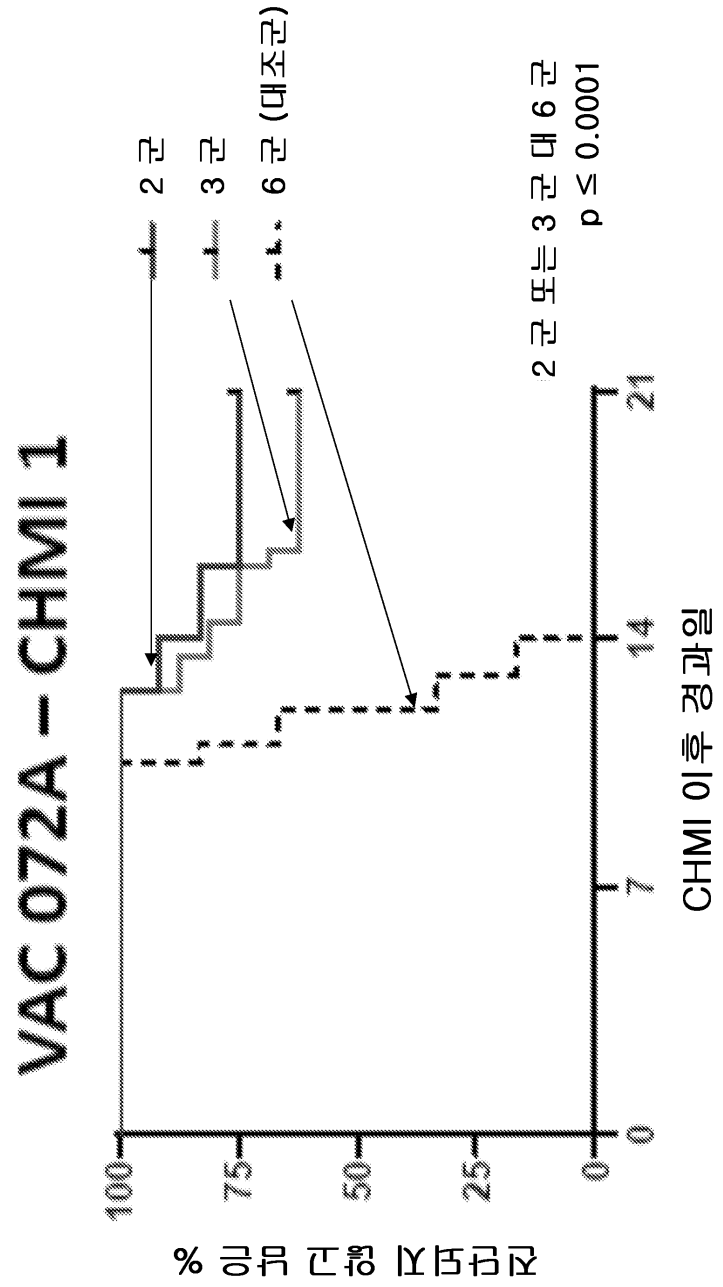
[0204] 본 명세서에서 인용된 모든 참고문헌, 논문, 공개문헌, 특허, 특허 공개, 및 특허 출원은 모든 목적을 위하여 그 전체 내용이 인용에 의해 통합된다. 그러나, 본 명세서에서 인용된 임의의 참고문헌, 논문, 공개문헌, 특허, 특허 공개, 및 특허 출원을 인용하는 것이, 이들이 유효한 선행 기술을 구성하거나 세계의 임의의 국가에서 보통의 일반적인 지식의 일부를 형성하는 것임을 인정하거나 임의의 형태로 이를 제시하는 것으로 간주되는 것은 아니고 그렇게 되어서도 안된다. 본 출원은 이로써 모든 목적을 위하여 미국 특허 제10,729,764호, 미국 특허 제9,821,046호, 및 미국 특허 제8,821,881호에 개시된 전체 내용이 인용에 의해 통합된다.

도면

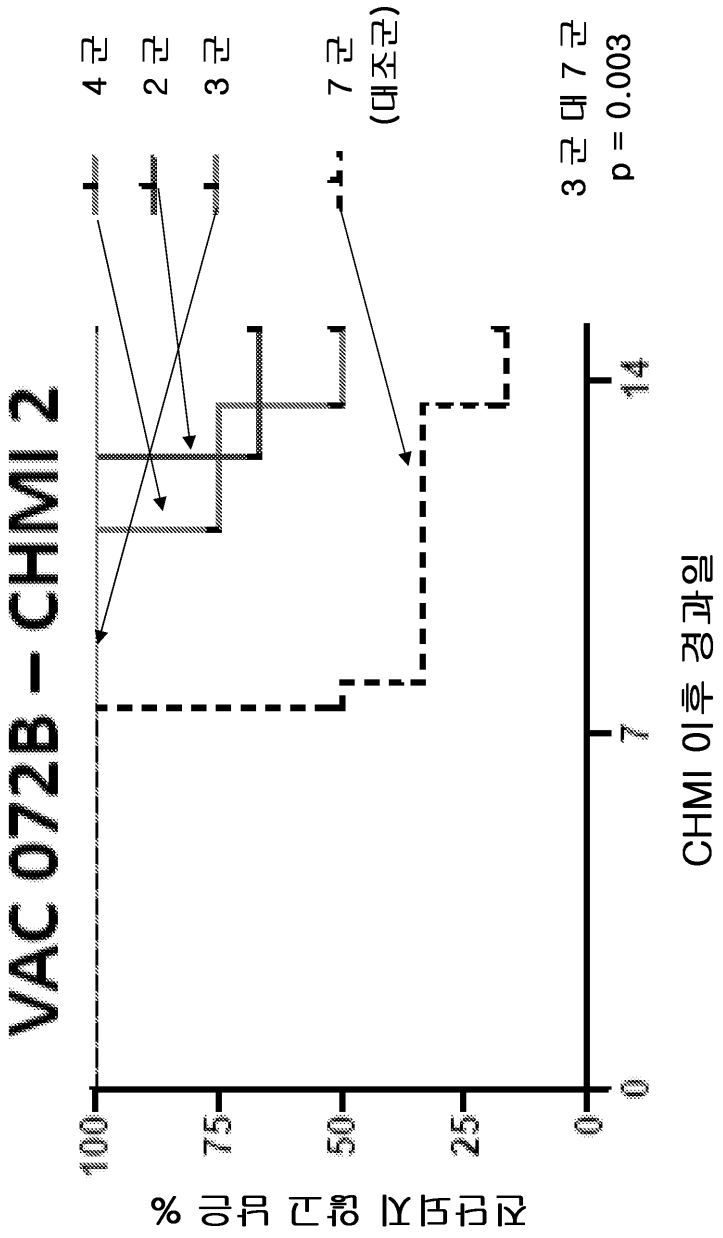
도면1



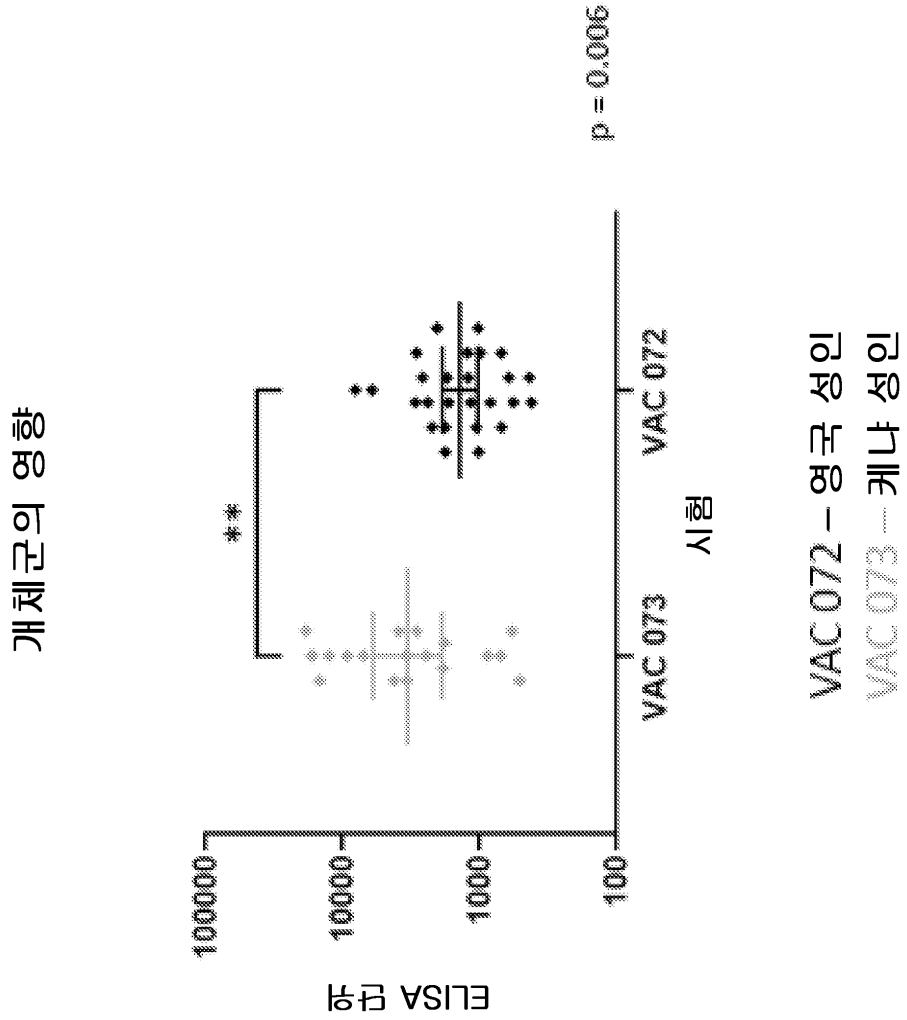
도면2


VAC 072A – CHMI 1
2 군
3 군
6 군 (대조군)
2 군 또는 3 군 대 6 군
p ≤ 0.0001
전단되지 않고 남은 %
100
75
50
25
0
0
7
14
21
CHMI 이후 경과일

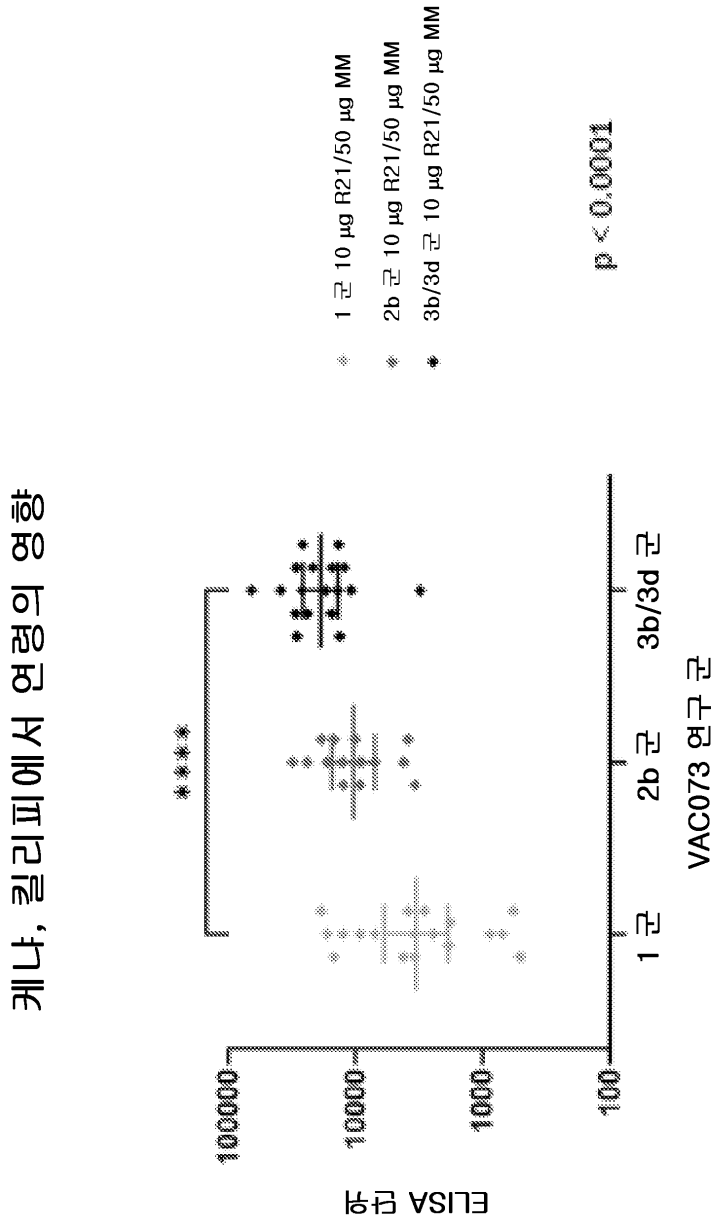
도면3


VAC 072B – CHMI 2
4 군
2 군
3 군
7 군
(대조군)
3 군 대 7 군
p = 0.003
전단되지 않고 남은 %
100
75
50
25
0
0
7
14
CHMI 이후 경과일

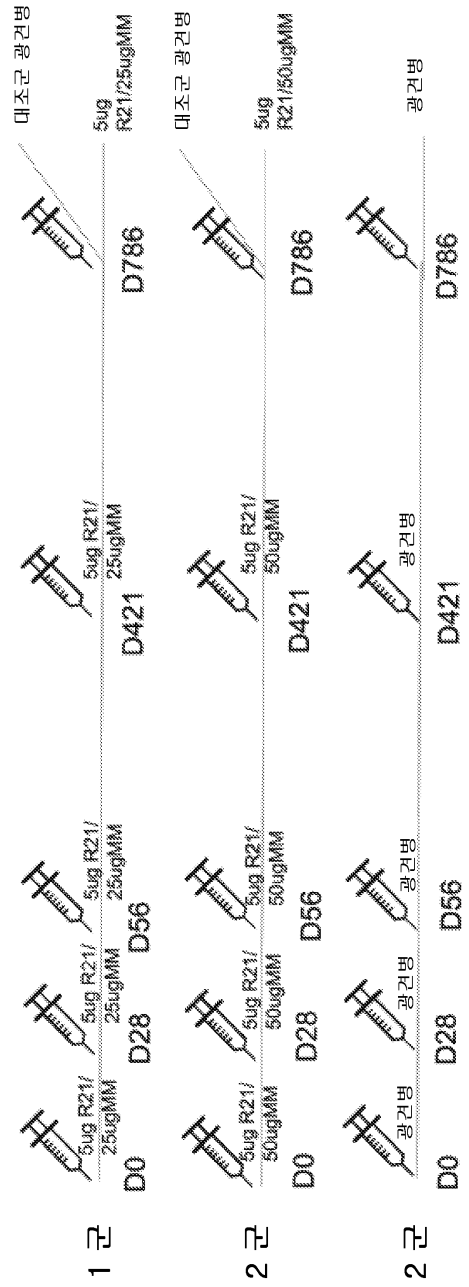
도면4


개체군의 영향
ELISA 단위
100000
10000
1000
100
**
p = 0.006
VAC 073
VAC 072
시험
VAC 072 – 영국 성인
VAC 073 – 캐나 성인

도면5

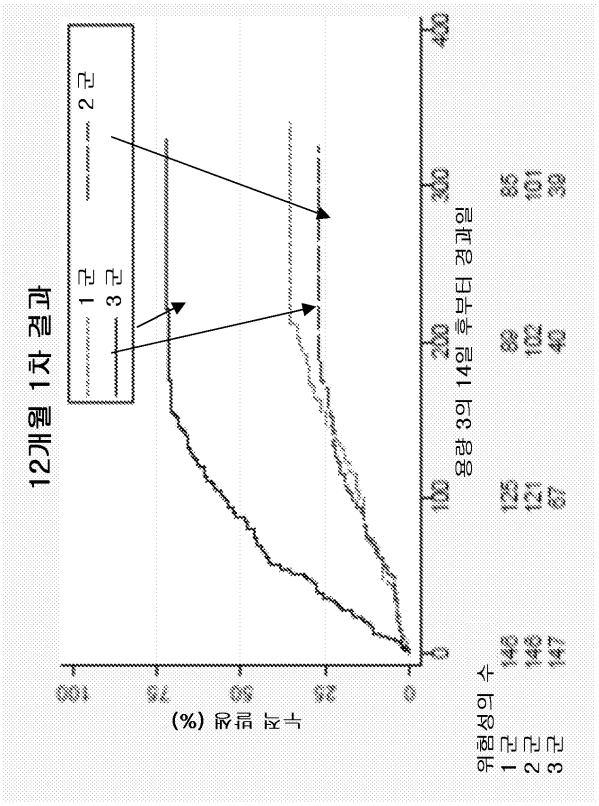

케냐, 킬리피에서 연령의 영향
ELISA 단위
10000
1000
100
1 군
2b 군
3b/3d 군
VAC073 연구 군
1 군 10 μg R21/50 μg MM
2b 군 10 μg R21/50 μg MM
3b/3d 군 10 μg R21/50 μg MM
p < 0.0001
Group 1 – 성인
Group 2 – 어린 어린이
Group 3 - 유아

도면6a


1 군
2 군
2 군
D0
D28
D56
D421
D786
5ug R21/ 25ugMM
5ug R21/ 50ugMM
광견병
대조군 광견병
5ug R21/25ugMM
5ug R21/50ugMM

도면6b

제1 에피소드



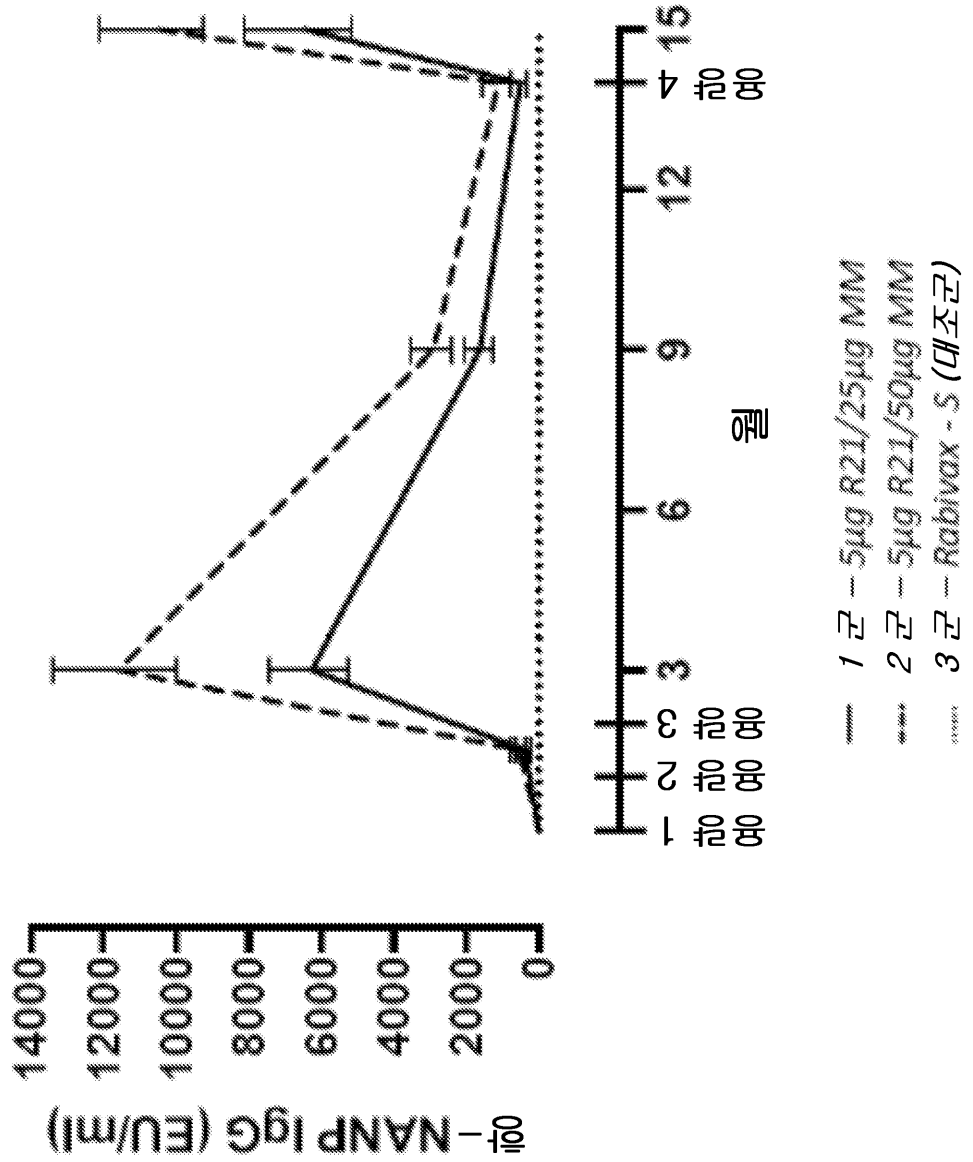
* Cox 비례 위험 모델에 의해 계산된 위험 비에 따른 효능. 1 – 위험 비

1 군 – 5μg R21/25μg MM **1 군 69%*** *[% 95 CI, 58.0-79.0]*

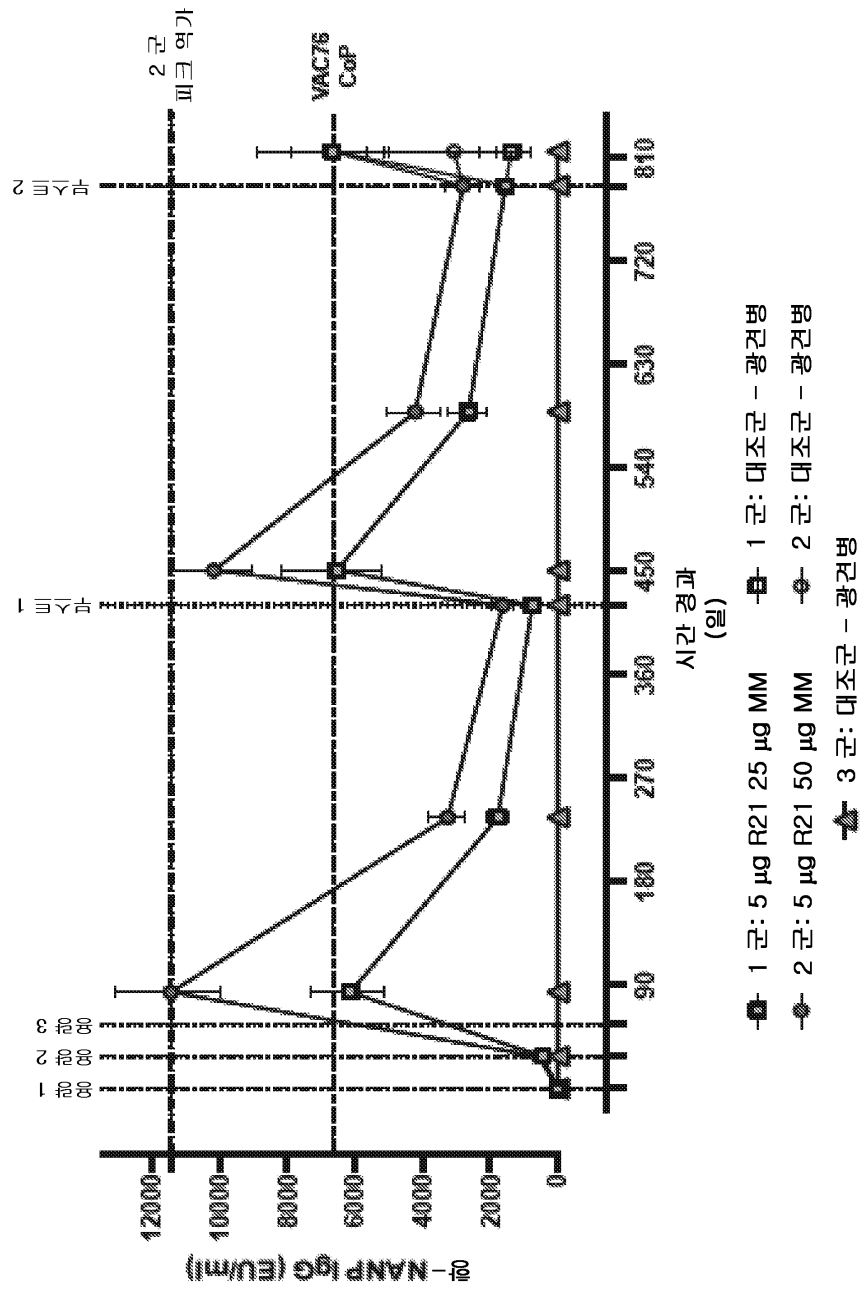
2 군 – 5μg R21/50μg MM **2 군 77%*** *[% 95 CI, 67.0-84.0]*

3 군 – Rabivax - S (대조군)

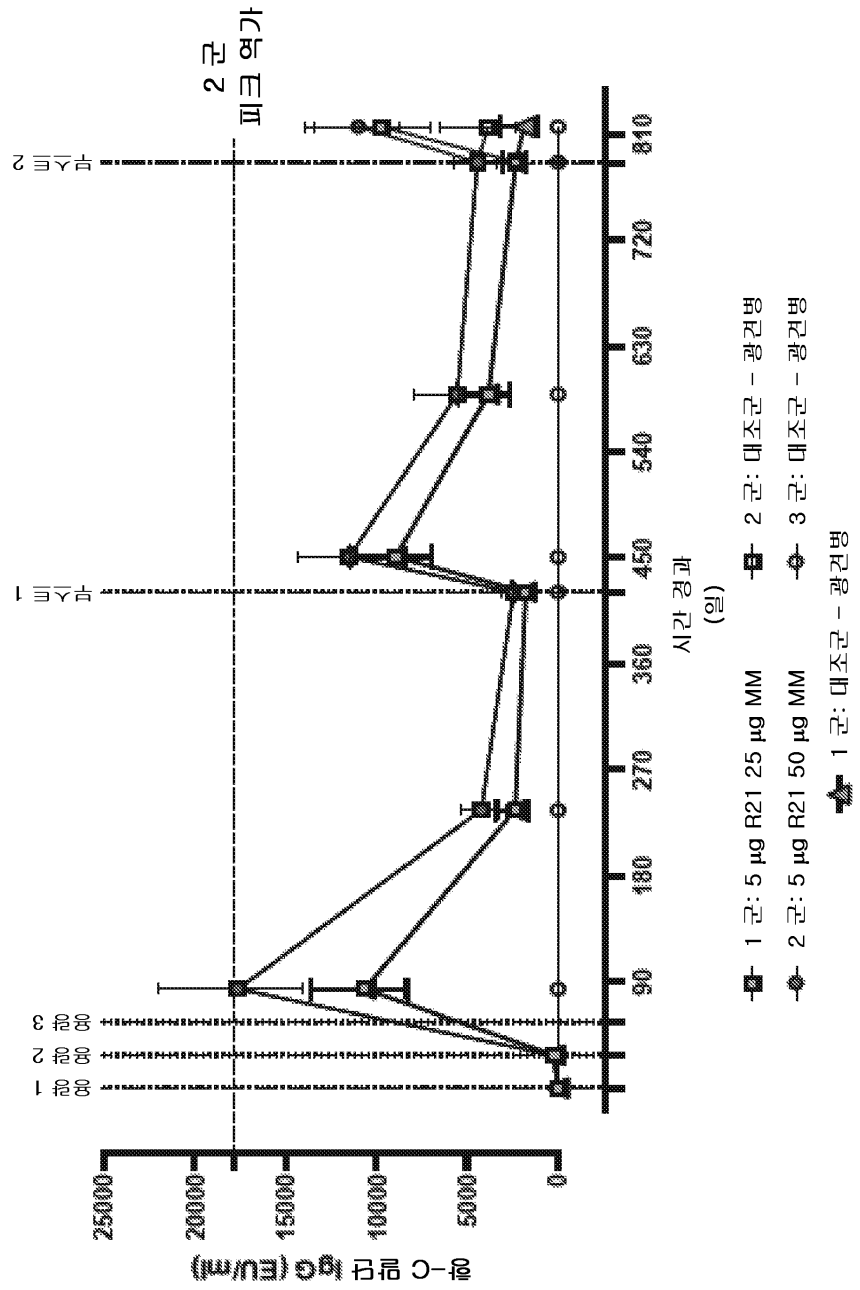
도면7a


항-NANP IgG (EU/ml)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
용량 1
용량 2
용량 3
3
6
9
12
15
용량 4
월
1 군 – 5μg R21/25μg MM
2 군 – 5μg R21/50μg MM
3 군 – Rabivax - S (대조군)

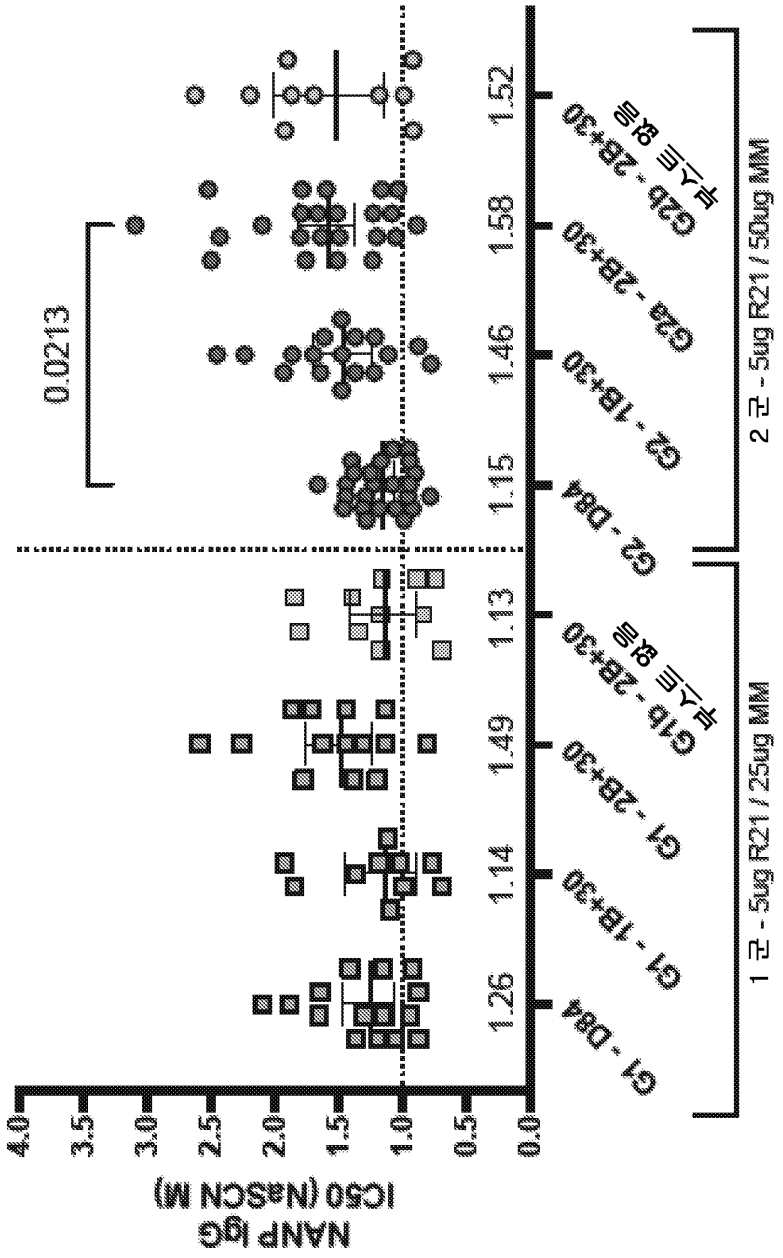
도면7b


항-NANP IgG (EU/ml)
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
용량 1
용량 2
용량 3
부스트 1
부스트 2
2 군
피크 역가
VAC76
CoP
90
180
270
360
450
540
630
720
810
시간 경과
(일)
1 군: 5 μg R21 25 μg MM
2 군: 5 μg R21 50 μg MM
1 군: 대조군 – 광견병
2 군: 대조군 – 광견병
3 군: 대조군 – 광견병

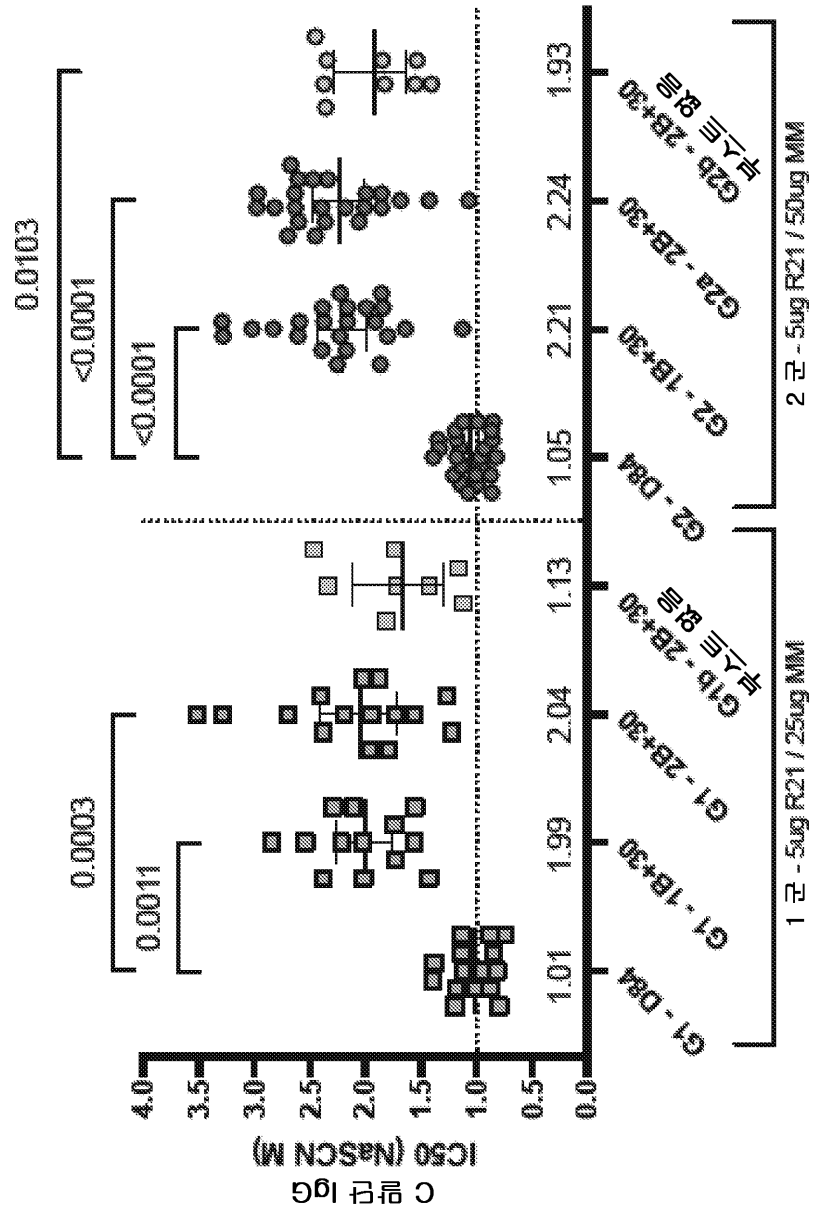
도면7c


항-C 말단 IgG (EU/ml)
25000
20000
15000
10000
5000
0
용량 1
용량 2
용량 3
부스트 1
부스트 2
2 군
피크 역가
90
180
270
360
450
540
630
720
810
시간 경과
(일)
1 군: 5 μg R21 25 μg MM
2 군: 5 μg R21 50 μg MM
2 군: 대조군 – 광견병
3 군: 대조군 – 광견병
1 군: 대조군 – 광견병

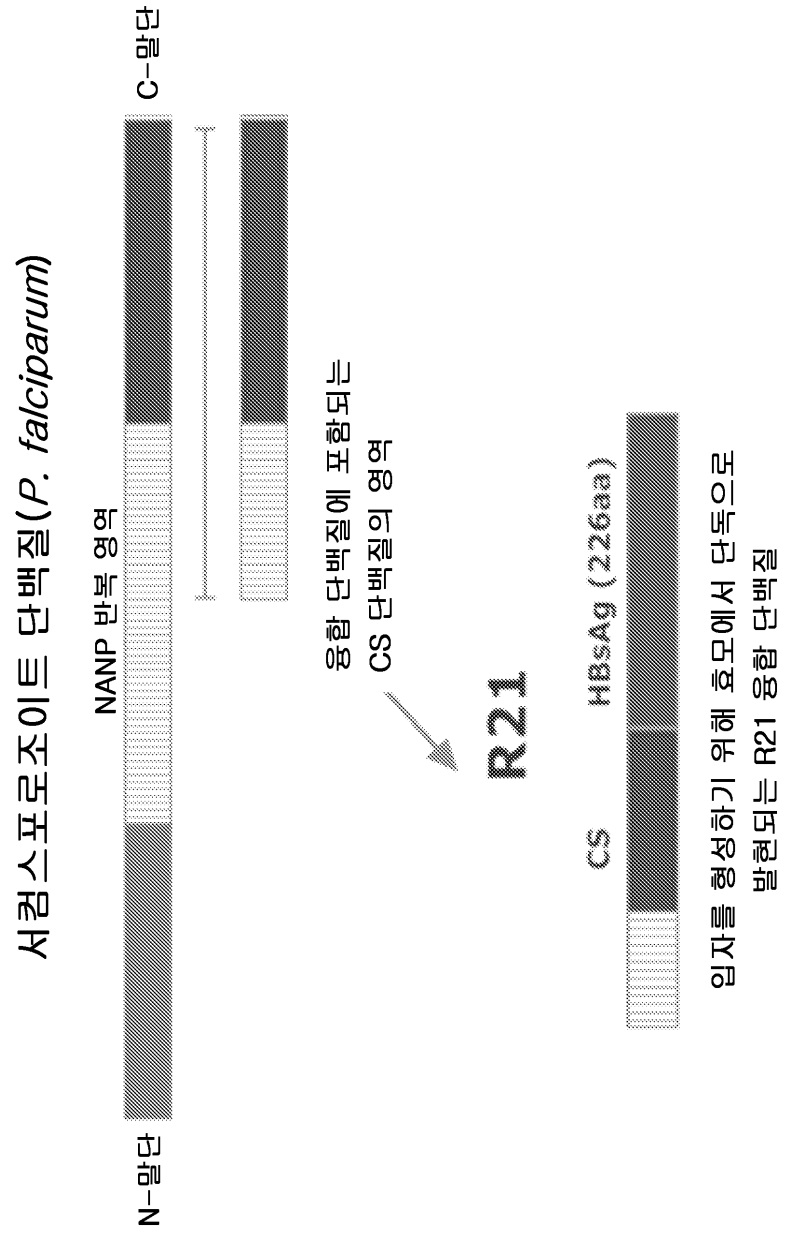
도면7d


NANP IgG
IC50 (NaSCN M)
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.0213
1.26
1.14
1.49
1.13
1.15
1.46
1.58
1.52
G1 - DB4
G1 - 1B+30
G1 - 2B+30
G1b - 2B+30 부스트 없음
G2 - DB4
G2 - 1B+30
G2a - 2B+30
G2b - 2B+30 부스트 없음
1 군 - 5ug R21 / 25ug MM
2 군 - 5ug R21 / 50ug MM

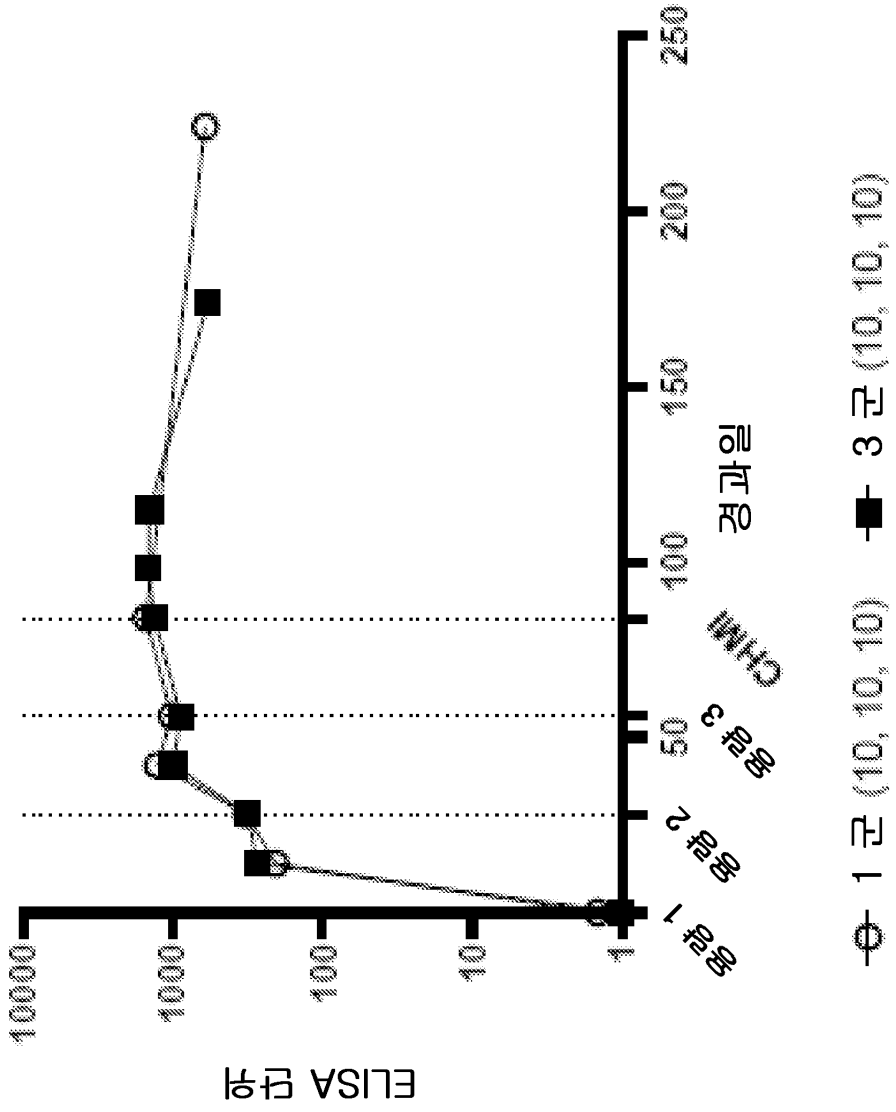
도면7e


C 알단 IgG
IC50 (NaSCN M)
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.0003
0.0011
0.0103
<0.0001
<0.0001
1.01
1.99
2.04
1.13
1.05
2.21
2.24
1.93
G1 - DPA
G1 - 1B+3D
G1 - 2B+3D
G1b - 2B+3D 칵테일
G2 - DPA
G2 - 1B+3D
G2a - 2B+3D
G2b - 2B+3D 칵테일
1 군 - 5ug R21 / 25ug MM
2 군 - 5ug R21 / 50ug MM

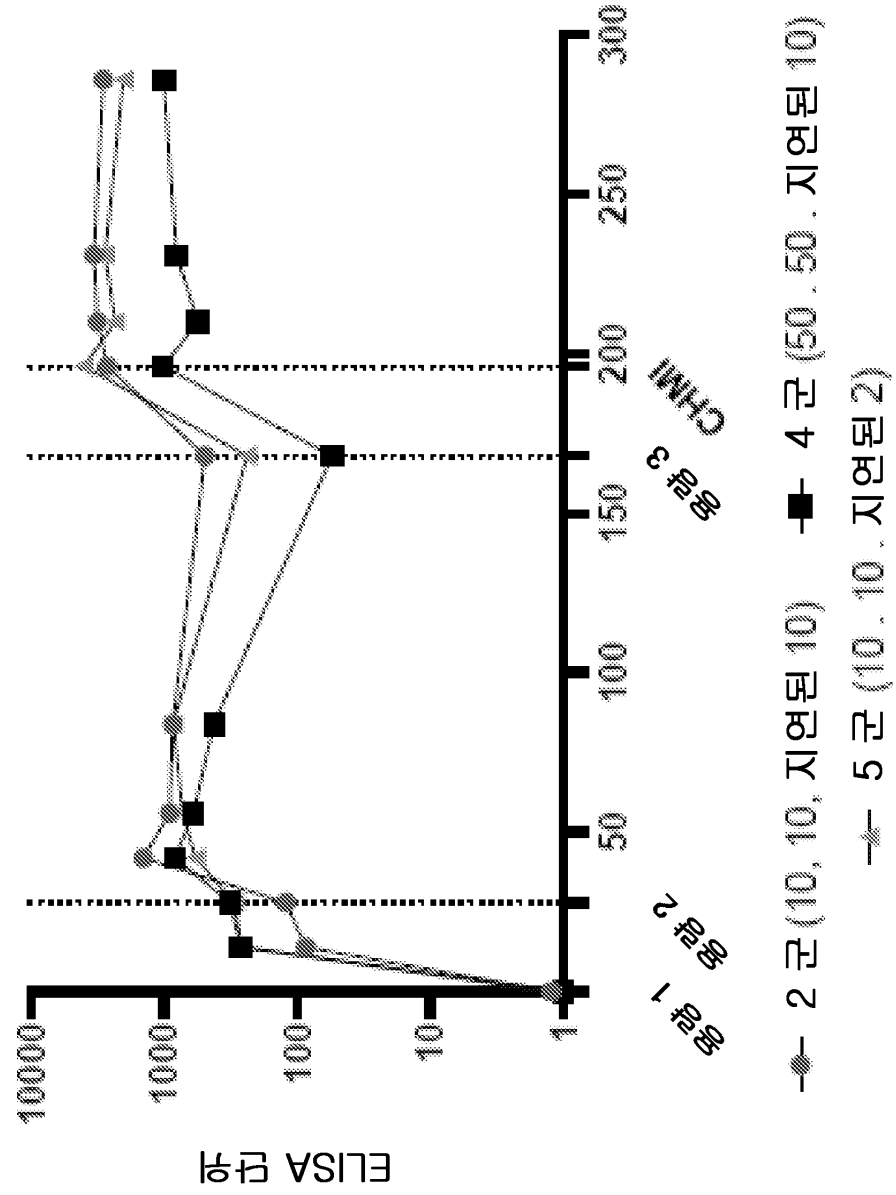
도면8


서컴스포로조이트 단백질(P. falciparum)
N-말단
NANP 반복 영역
C-말단
융합 단백질에 포함되는
CS 단백질의 영역
R21
CS
HBsAg (226aa)
입자를 형성하기 위해 효모에서 단독으로
발현되는 R21 융합 단백질

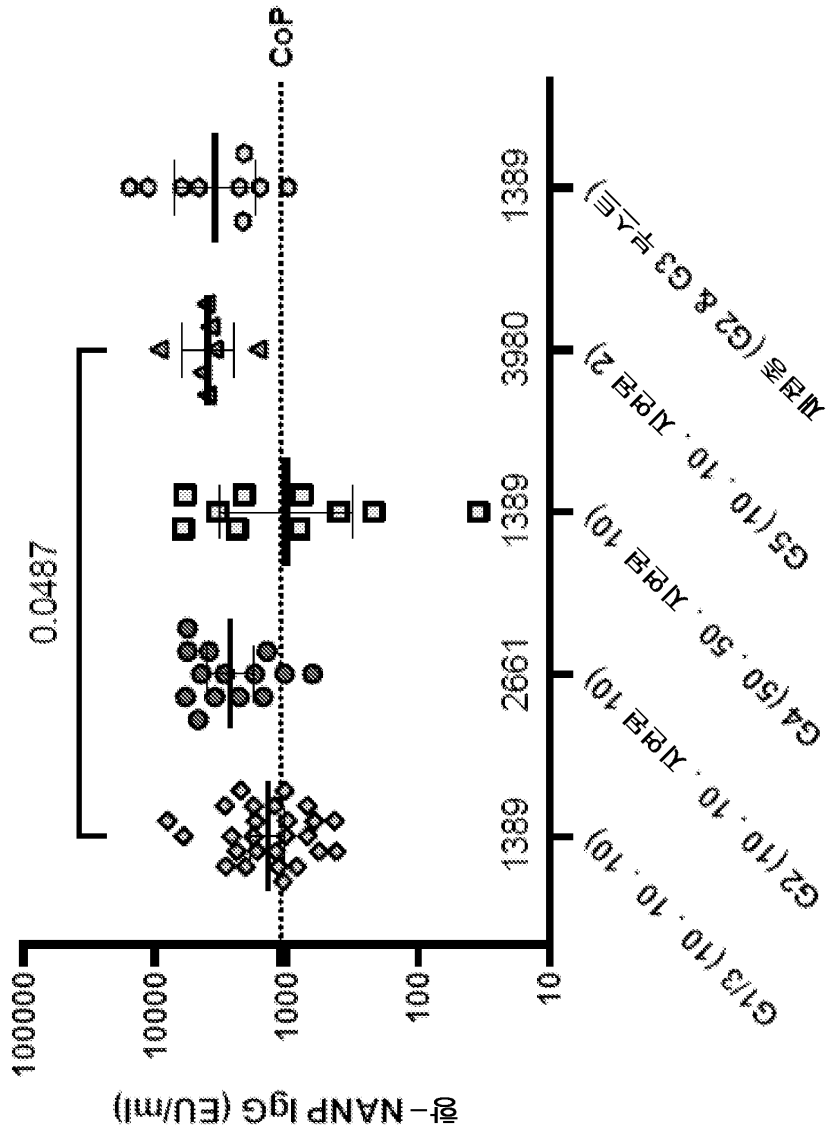
도면9a


ELISA 단위
10000
1000
100
10
1
1 웰
2 웰
3 웰
CHMI
경과일
1
50
100
150
200
250
1 군 (10, 10, 10)
3 군 (10, 10, 10)

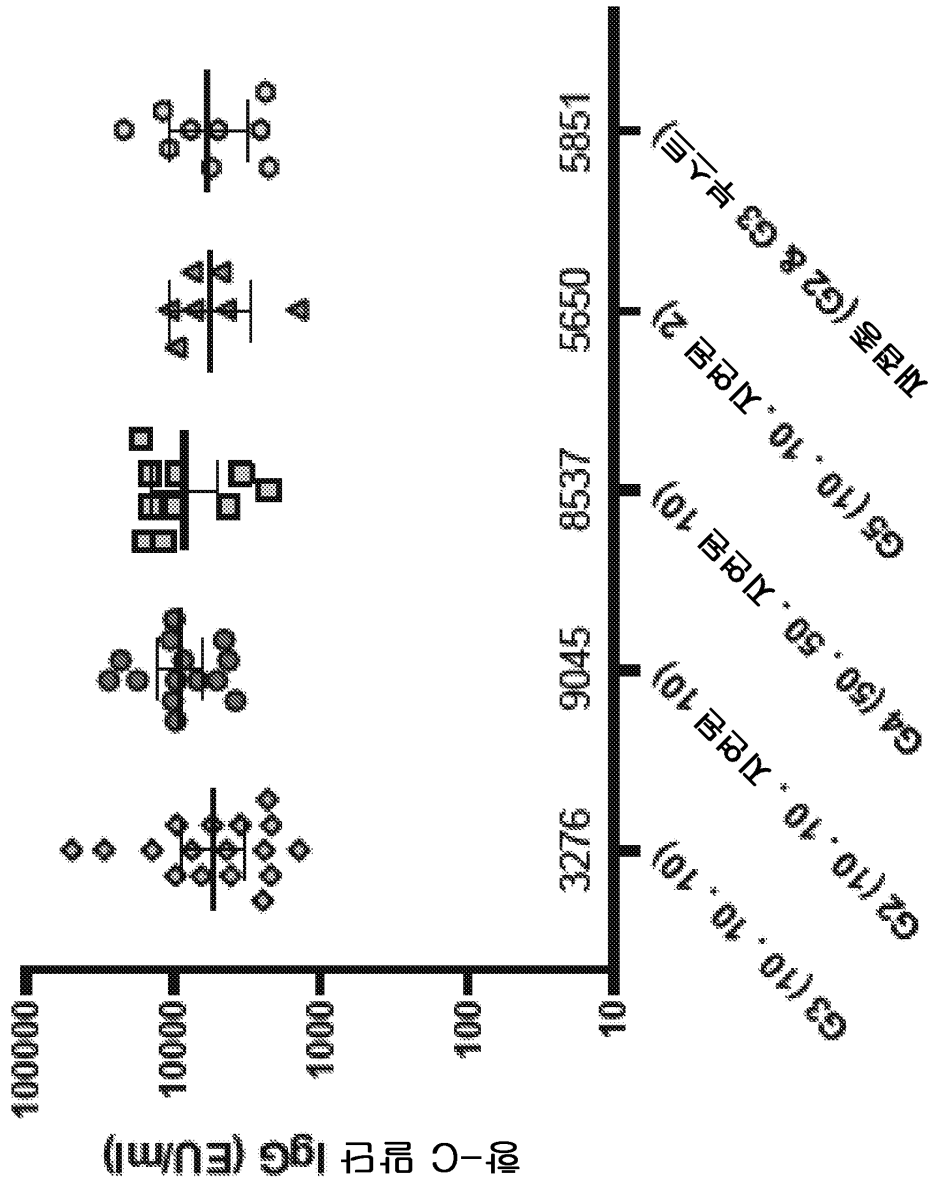
도면9b


ELISA 단위
10000
1000
100
10
1
50
100
150
200
250
300
용량 1
용량 2
용량 3
CHMI
2 군 (10, 10, 지연된 10)
4 군 (50, 50, 지연된 10)
5 군 (10, 10, 지연된 2)

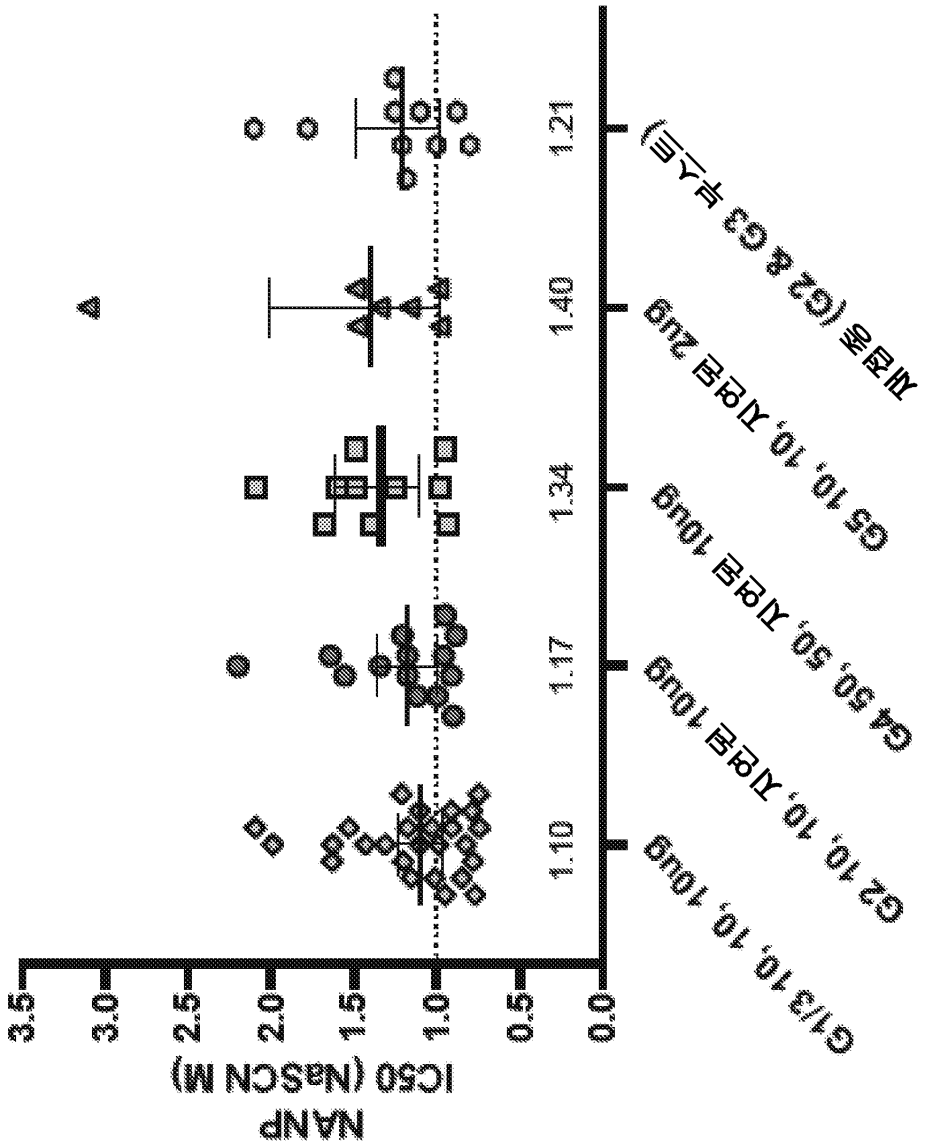
도면10a


항-NANP IgG (EU/ml)
100000
10000
1000
100
10
CoP
0.0487
1389
2661
1389
3980
1389
G1/3 (10 · 10 · 10)
G2 (10 · 10 · 지원금 10)
G4 (50 · 50 · 지원금 10)
G5 (10 · 10 · 지원금 2)
지원금 (G2 & G3 부스터)

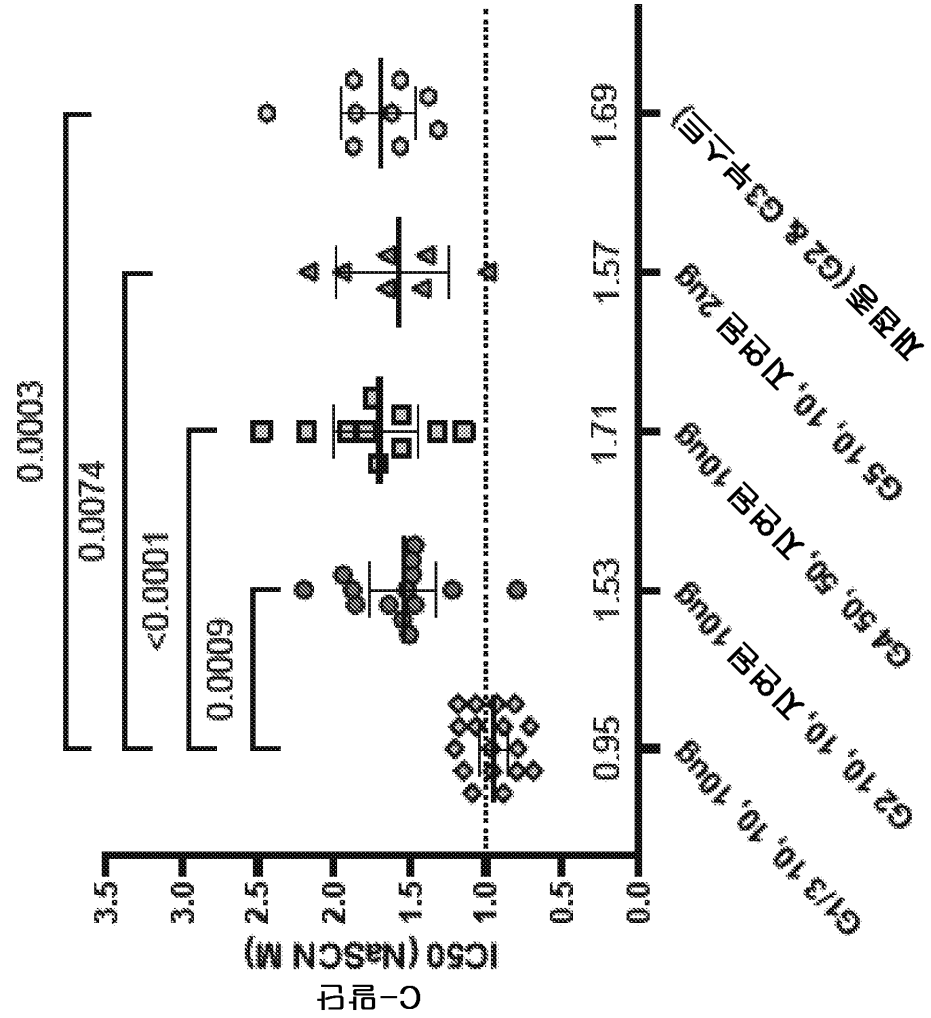
도면10b


항-C 말단 IgG (EU/ml)
100000
10000
1000
100
10
3276
9045
8537
5650
5851
G3 (10 · 10 · 10)
G2 (10 · 10 · 지우개 10)
G4 (50 · 50 · 지우개 10)
G5 (10 · 10 · 지우개 2)
제품 (G2 & G3 부스터)

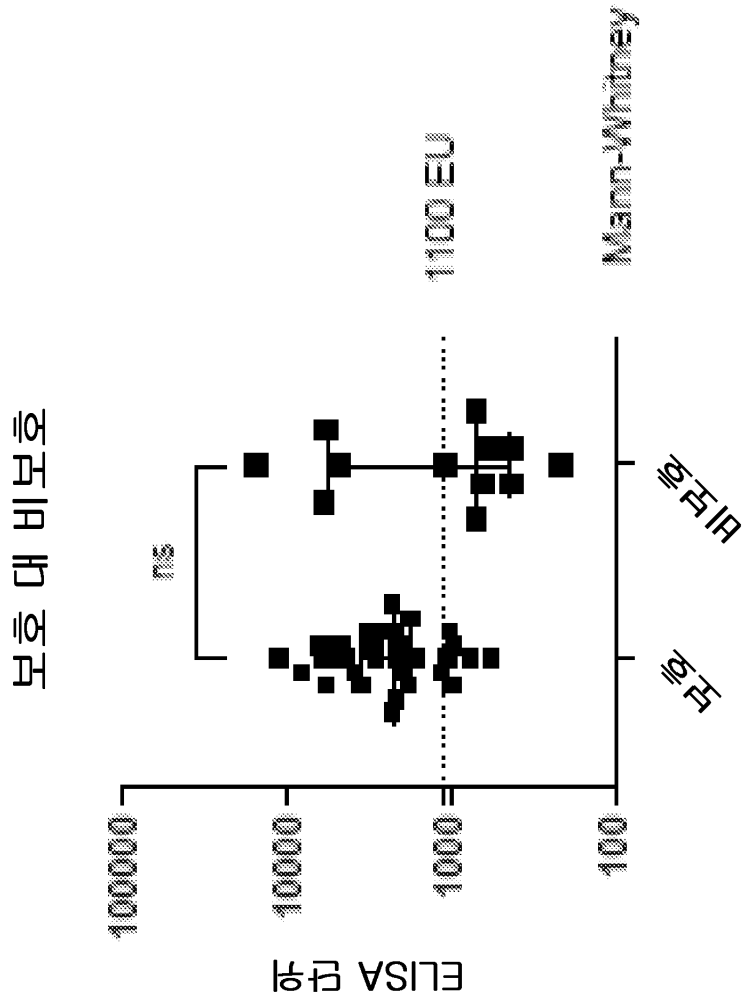
도면10c


NANP
IC50 (NaSCN M)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1.10
1.17
1.34
1.40
1.21
G1/3 10, 10, 10ug
G2 10, 10, 지용물 10ug
G4 50, 50, 지용물 10ug
G5 10, 10, 지용물 2ug
제품 (G2 & G3 부스터)

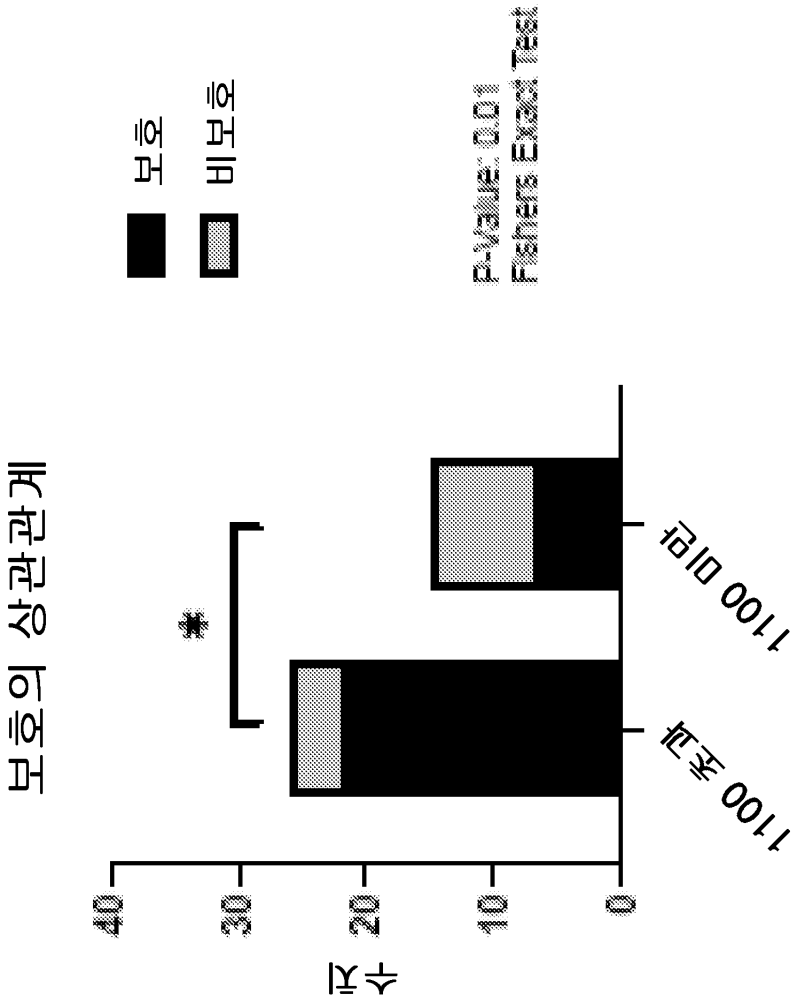
도면10d


C-말단
IC50 (NaSCN M)
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.95
1.53
1.71
1.57
1.69
G1/3 10, 10, 10ug
G2 10, 10, 지연물 10ug
G4 50, 50, 지연물 10ug
G5 10, 10, 지연물 2ug
지연물(G2 & G3부스터)
0.0003
0.0074
<0.0001
0.0009

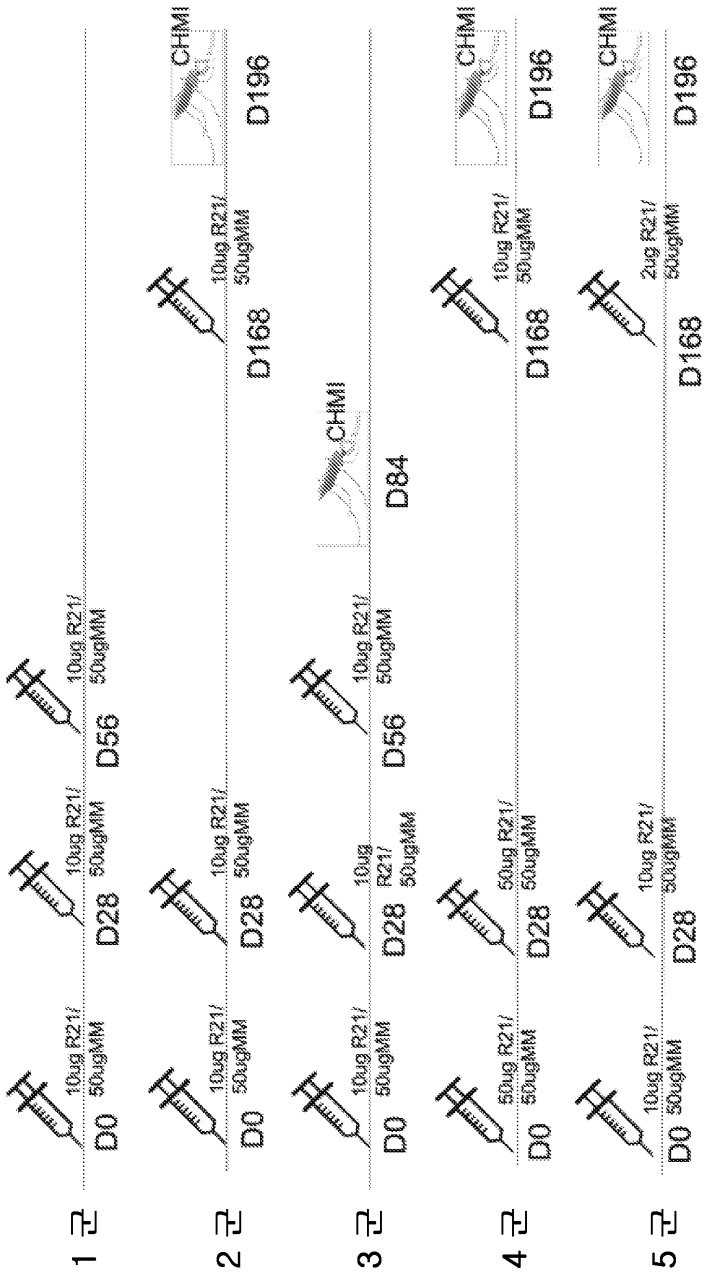
도면11a



도면11b


보호
비보호
P-value: 0.01
Fishers Exact Test
보호의 상관관계
수치
0
10
20
30
40
*
1100 초과
1100 미만

도면12


1군
2군
3군
4군
5군
D0
D28
D56
D84
D168
D196
10ug R21/ 50ugMM
50ug R21/ 50ugMM
2ug R21/ 50ugMM
CHMI