(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-539520
(P2024-539520A)
(43)公表日　令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/015 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/015		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*33/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/06		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*37/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｋ	*39/39 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/39		
Ａ６１Ｋ	*39/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｇ	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全54頁）　最終頁に続く

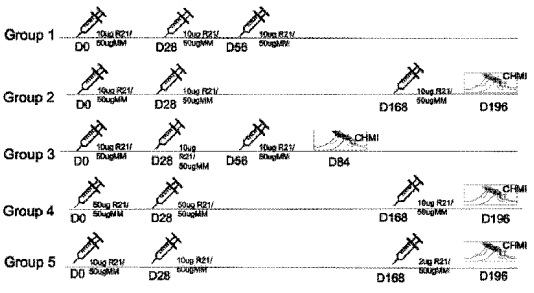
(21)出願番号　特願2024-548682(P2024-548682)
(86)(22)出願日　令和4年10月25日(2022.10.25)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月20日(2024.6.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/078665
(87)国際公開番号　WO2023/076907
(87)国際公開日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(31)優先権主張番号　63/271,420
(32)優先日　令和3年10月25日(2021.10.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/281,332
(32)優先日　令和3年11月19日(2021.11.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　524158047
ノババックス アーベー
スウェーデン国 ７５３ １８ ウプサラ，クングスガタン １０９
(71)出願人　507301246
ノババックス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，メリーランド州 ２０８７８，ゲイザースバーグ，ファースト フィールド ロード ２１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　マラリアワクチン製剤

(57)【要約】
Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原を含む免疫原性組成物を本明細書中に開示する。前記組成物を投与する方法も開示する。実施形態では、免疫原性組成物を投与することを含む、被験体におけるＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法を本明細書中に提供する。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｋｎｏｗｌｅｓｉである。

Fig. 12



【特許請求の範囲】
【請求項１】
被験体におけるＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法であって、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原を含む免疫原性組成物を投与することを含み、ここで、前記抗原が、スポロゾイト周囲（ＣＳ）タンパク質またはその断片およびＢ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）またはその断片を含む、方法。
【請求項２】
前記Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の前記抗原が、配列番号１もしくは配列番号２のアミノ酸配列または配列番号１もしくは配列番号２に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記免疫原性組成物がアジュバントを含む、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記免疫原性組成物が、約１μｇから約１００μｇまでのアジュバントを含む、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記免疫原性組成物が、約２５μｇから約７５μｇまでのアジュバントを含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記免疫原性組成物が、約５０μｇのアジュバントを含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記免疫原性組成物が、約２５μｇのアジュバントを含む、請求項５に記載の方法。
【請求項８】
前記アジュバントが少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで：
その第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まない；そして
その第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まない、請求項３～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａが５０～９６重量％を占め、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが残りを占める、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａが少なくとも７５重量％を占め、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが残りを占める、請求項８に記載の方法。
【請求項１１】
前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、ぞれぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約８５重量％および

約１５重量％を占める、請求項８に記載の方法。
【請求項１２】
前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａおよび Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、ぞれぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａおよび Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約９２重量％および約８重量％を占める、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
プレフィルドシリンジ中の免疫原性組成物を投与することを含む、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
投与された抗原の用量が、約０．１μｇから約１００μｇまで；約０．１μｇから約１０μｇまで；約０．１μｇから約５μｇまで；約０．１μｇから約３μｇまで；または約０．１μｇから約２μｇまでである、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
前記免疫原性組成物が、約０．１μｇから約１００μｇまでの抗原；約１μｇから約１００μｇまでの抗原；約５μｇから約５０μｇまでの抗原；約０．１μｇから約２μｇまでの抗原；約０．１μｇから約３μｇまでの抗原；約２μｇから約１０μｇまで；または約２μｇから約５μｇまでを含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記免疫原性組成物が、約２μｇの抗原を含む、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記免疫原性組成物が、約５μｇの抗原を含む、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
前記免疫原性組成物が、約１０μｇの抗原を含む、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記免疫原性組成物が、約５０μｇの抗原を含む、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
第１の用量および第２の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項１～１９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
第３の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
第４の用量、第５の用量、第６の用量、第７の用量、第８の用量、第９の用量、または第１０の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記第２の用量中の抗原の用量が、前記第１の用量中の抗原の用量未満である、請求項２０～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
前記第３の用量中の抗原の用量が、前記第１の用量中の抗原の用量未満である、請求項２１～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
前記第１の用量および第２の用量が、ほぼ同量の抗原を含む、請求項２０～２４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
前記第２の用量および第３の用量が、ほぼ同量の抗原を含む、請求項２１～２５のいず

れか１項に記載の方法。
【請求項２７】
前記第１の用量および第３の用量が、ほぼ同量の抗原を含む、請求項２１～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
前記第１の用量、第２の用量、および第３の用量が、ほぼ同量の抗原を含む、請求項２０～２２および２５～２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
前記第１の用量、第２の用量、第３の用量、および第４の用量が、ほぼ同量の抗原を含む、請求項２０～２２および２５～２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
前記第３の用量または第４の用量または第５の用量または第６の用量または第７の用量または第８の用量または第９の用量または第１０の用量が、前記第１の用量中の抗原の約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％を含む、請求項２１～２９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
前記第２の用量が、前記第１の用量中の抗原の約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％を含む、請求項２０～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
前記第１の用量の約１ヶ月後に前記第２の用量を投与することを含む、請求項２０～３１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
前記第１の用量の約２８日後に前記第２の用量を投与することを含む、請求項２０～３１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
前記第１の用量の約５６日後に前記第３の用量を投与することを含む、請求項２１～３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３５】
前記第１の用量の約２ヶ月後に前記第３の用量を投与することを含む、請求項２１～３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３６】
前記第１の用量の約１６８日後に前記第３の用量を投与することを含む、請求項２１～３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
前記第１の用量の約６ヶ月後に前記第３の用量を投与することを含む、請求項２１～３３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３８】
前記第１の用量の投与の１２ヶ月後から約１６ヶ月後までに第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項２１～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３９】
前記第１の用量の投与の約１５ヶ月後に第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項２１～３８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４０】
前記第１の用量の投与の約４２１日後に第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項２１～３８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
前記第３の用量の投与の約１年後に第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項２１～３８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】

（ｉ）第１の用量の前記免疫原性組成物であって；前記第１の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；
（ｉｉ）第２の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第２の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；および
（ｉｉｉ）第３の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第３の用量が約２μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物
を投与することを含む、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４３】
（ｉ）第１の用量の前記免疫原性組成物であって；前記第１の用量が約５０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；
（ｉｉ）第２の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第２の用量が約５０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；および
（ｉｉｉ）第３の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第３の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物
を投与することを含む、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４４】
（ｉ）第１の用量の前記免疫原性組成物であって；前記第１の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；
（ｉｉ）第２の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第２の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；および
（ｉｉｉ）第３の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第３の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物
を投与することを含む、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】
（ｉ）第１の用量の前記免疫原性組成物であって；前記第１の用量が約５μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；
（ｉｉ）第２の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第２の用量が約５μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；および
（ｉｉｉ）第３の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第３の用量が約５μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物
を投与することを含む、請求項１～４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４６】
第４の用量、第５の用量、またはこれらの両方の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項４２～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４７】
前記第１の用量の約１ヶ月後に前記第２の用量を投与し、前記第２の用量の約２ヶ月後に前記第３の用量を投与することを含む、請求項４２～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４８】
前記第１の用量の約１ヶ月後に前記第２の用量を投与し、前記第２の用量の約６ヶ月後に前記第３の用量を投与することを含む、請求項４２～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４９】
前記第１の用量の前記免疫原性組成物の投与の約９ヶ月後から約２年後に、前記第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項４６～４８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５０】
前記第１の用量の前記免疫原性組成物の投与の約９ヶ月後、約１０ヶ月後、約１１ヶ月後、約１２ヶ月後、約１３ヶ月後、約１４ヶ月後、約１５ヶ月後、約１６ヶ月後、約１７ヶ月後、約１８ヶ月後、約１９ヶ月後、約２０ヶ月後、約２１ヶ月後、約２２ヶ月後、約

２３ヶ月後、または約２４ヶ月後に、前記第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項４６～４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記第１の用量の前記免疫原性組成物の投与の約１０ヶ月後に、前記第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項４６～５０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５２】
前記第１の用量の前記免疫原性組成物の投与の約１２ヶ月後に、前記第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項４６～５０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５３】
前記第１の用量の前記免疫原性組成物の投与の約１４ヶ月後に、前記第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項４６～５０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５４】
前記第１の用量の前記免疫原性組成物の投与の約１５ヶ月後に、前記第４の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項４６～５０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
前記第４の用量の前記免疫原性組成物の投与の約９ヶ月後、約１０ヶ月後、約１１ヶ月後、約１２ヶ月後、約１３ヶ月後、約１４ヶ月後、約１５ヶ月後、約１６ヶ月後、約１７ヶ月後、約１８ヶ月後、約１９ヶ月後、約２０ヶ月後、約２１ヶ月後、約２２ヶ月後、約２３ヶ月後、または約２４ヶ月後に、前記第５の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、請求項４６～５４に記載の方法。
【請求項５６】
前記Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫が、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｋｎｏｗｌｅｓｉである、請求項１～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
前記ＣＳタンパク質がＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍに由来する、請求項１～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
前記方法が、前記免疫原性組成物の投与後に、約５０％から約９９％まで、約５０％から約９５％まで、約５０％から約９０％まで、約５０％から約８５％まで、約５０％から約８０％まで、約６０％から約９９％まで、約６５％から約９５％まで、約６５％から約９０％まで、約６５％から約８５％まで、約６９％から約８１％まで、約６０％から約９５％まで、約６０％から約９０％まで、約６０％から約８５％まで、約６０％から約８０％まで、約４０％から約９９％まで、約４０％から約９５％まで、約４０％から約９０％まで、約４０％から約８５％まで、約４０％から約８０％まで、約４０％から約７５％まで、約４０％から約７０％まで、約４０％から約６５％まで、約４０％から約５５％まで、または約４０％から約５０％までの有効性で、最大で約２ヶ月間、最大で約２．５ヶ月間、最大で約３ヶ月間、最大で約３．５ヶ月間、最大で約４ヶ月間、最大で約４．５ヶ月間、最大で約５ヶ月間、最大で約５．５ヶ月間、最大で約６ヶ月間、最大で約６．５ヶ月間、最大で約７ヶ月間、最大で約７．５ヶ月間、最大で約８ヶ月間、最大で約８．５ヶ月間、最大で約９ヶ月間、最大で約９．５ヶ月間、最大で約１０ヶ月間、最大で約１０．５ヶ月間、最大で約１１ヶ月間、最大で約１１．５ヶ月間、最大で約１２ヶ月間、最大で１３ヶ月間、最大で１４ヶ月間、最大で１５ヶ月間、最大で１６ヶ月間、最大で１７ヶ月間、最大で１８ヶ月間、最大で１９ヶ月間、最大で２０ヶ月間、最大で２１ヶ月間、最大で２２ヶ月間、最大で２３ヶ月間、または最大で２４ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
前記方法が、前記免疫原性組成物の投与後に、約５０％から約９９％まで、約５０％から約９５％まで、約５０％から約９０％まで、約５０％から約８５％まで、約５０％から

約８０％まで、約６０％から約９９％まで、約６５％から約９５％まで、約６５％から約９０％まで、約６５％から約８５％まで、約６９％から約８１％まで、約６０％から約９５％まで、約６０％から約９０％まで、約６０％から約８５％まで、約６０％から約８０％まで、約４０％から約９９％まで、約４０％から約９５％まで、約４０％から約９０％まで、約４０％から約８５％まで、約４０％から約８０％まで、約４０％から約７５％まで、約４０％から約７０％まで、約４０％から約６５％まで、約４０％から約５５％まで、または約４０％から約５０％までの有効性で、少なくとも約２ヶ月間、少なくとも約２．５ヶ月間、少なくとも約３ヶ月間、少なくとも約３．５ヶ月間、少なくとも約４ヶ月間、少なくとも約４．５ヶ月間、少なくとも約５ヶ月間、少なくとも約５．５ヶ月間、少なくとも約６ヶ月間、少なくとも約６．５ヶ月間、少なくとも約７ヶ月間、少なくとも約７．５ヶ月間、少なくとも約８ヶ月間、少なくとも約８．５ヶ月間、少なくとも約９ヶ月間、少なくとも約９．５ヶ月間、少なくとも約１０ヶ月間、少なくとも約１０．５ヶ月間、少なくとも約１１ヶ月間、少なくとも約１１．５ヶ月間、少なくとも約１２ヶ月間、少なくとも１３ヶ月間、少なくとも１４ヶ月間、少なくとも１５ヶ月間、少なくとも１６ヶ月間、少なくとも１７ヶ月間、少なくとも１８ヶ月間、少なくとも１９ヶ月間、少なくとも２０ヶ月間、少なくとも２１ヶ月間、少なくとも２２ヶ月間、少なくとも２３ヶ月間、または少なくとも２４ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６０】

前記方法が、約６９％の有効性で最大で約１２ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６１】

前記方法が、約６９％の有効性で少なくとも約１２ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６２】

前記方法が、約７７％の有効性で最大で約１２ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６３】

前記方法が、約７７％の有効性で少なくとも約１２ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６４】

前記方法が、約７７％の有効性で最大で約２４ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６５】

前記方法が、約７７％の有効性で少なくとも約２４ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６６】

前記方法が、約８１％の有効性で最大で約１２ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６７】

前記方法が、約８１％の有効性で少なくとも約１２ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６８】

前記方法が、約７８％の有効性で最大で約１２ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６９】

前記方法が、約７８％の有効性で少なくとも約１２ヶ月間マラリアを予防する、請求項１～５７のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、以下の出願（各々のその全体が全ての目的のために参照として援用される）の優先権を主張する：２０２１年１０月２５日出願の米国特許仮出願第６３／２７１，４２０号および２０２１年１１月１９日出願の米国特許仮出願第６３／２８１，３３２号。
【０００２】
電子配列表の参照
電子配列表（ＮＯＶＶ＿０９４＿０２ＷＯ＿ＳｅｑＬｉｓｔ＿ＳＴ２６．ｘｍｌ；サイズ：（１０，３８６バイト；および作成日：２０２２年１０月２５日）の内容は、その全体が本明細書中で参考として援用される。
【０００３】
開示の分野
本開示は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を誘導するための組成物および方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
発明の背景
マラリアは、小児期死亡の主要原因である。２０１９年の時点での全世界でのマラリアの推定症例数は２億２９００万であった。２０１９年に、４０９，０００人がマラリアで死亡した。マラリアを予防するためのワクチンは、たった１つしか承認されていない（ＲＴＳ，Ｓ／ＡＳ０１（ＲＴＳ，Ｓ）（ＭＯＳＱＵＩＲＩＸ（登録商標））。マラリアに対するＲＴＳ，Ｓの防御能力は、時間とともに減弱する。マラリアを予防するための新規のワクチンおよび方法が当該分野で必要とされている。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
発明の概要
本開示は、マラリアに対する免疫応答を誘導するための免疫原性組成物を提供する。また、本開示は、前記免疫原性組成物の新規の投与方法を提供する。
【０００６】
実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原を含む免疫原性組成物を本明細書中に提供する。実施形態では、免疫原性組成物を投与することを含む、被験体におけるＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法を本明細書中に提供する。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｋｎｏｗｌｅｓｉである。実施形態では、抗原は、スポロゾイト周囲（ＣＳ）タンパク質またはその断片を含む。実施形態では、ＣＳタンパク質は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍに由来する。実施形態では、抗原は、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）またはその断片を含む。実施形態では、抗原は、配列番号１のアミノ酸配列または配列番号１に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一なアミノ酸配列を含む。実施形態では、免疫原性組成物はアジュバントを含む。実施形態では、アジュバントは、少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで：第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まない；そして第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まない。実施形態では、アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分

Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約８５重量％および約１５重量％を占める。実施形態では、アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約９２重量％および約８重量％を占める。実施形態では、アジュバントを、約５０μｇの用量で投与する。

【０００７】

実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法は、約０．１μｇから約１００μｇまでの抗原を投与することを含む。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法は、約０．１μｇから約１０μｇまでの抗原を投与することを含む。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法は、約０．１μｇから約５μｇまでの抗原を投与することを含む。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法は、約０．１μｇから約３μｇまでの抗原を投与することを含む。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法は、約０．１μｇから約２μｇまでの抗原を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量および第２の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第３の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、第２の用量中の抗原の用量は、第１の用量中の抗原の用量未満である。実施形態では、第３の用量の抗原の用量は、第１の用量中の抗原の用量未満である。実施形態では、第１および第２の用量は、同量の抗原を含む。実施形態では、第２の用量および第３の用量は、同量の抗原を含む。実施形態では、第１の用量および第３の用量は、同量の抗原を含む。実施形態では、第３の用量は、第１の用量中の抗原の約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％を含む。実施形態では、第２の用量は、第１の用量中の抗原の約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％を含む。実施形態では、第２の用量を、第１の用量の約２８日後に投与する。実施形態では、第３の用量を、第１の用量の約５６日後に投与する。実施形態では、第３の用量を、第１の用量の約１６８日後に投与する。

【０００８】

実施形態では、以下を投与することを含む、被験体におけるＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法を本明細書中に提供する：

（ｉ）第１の用量のＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原を含む免疫原性組成物であって；前記第１の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；

（ｉｉ）第２の用量の免疫原性組成物であって、前記第２の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；および

（ｉｉｉ）第３の用量の免疫原性組成物であって、前記第３の用量が約２μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物。

【０００９】

実施形態では、第２の用量を、第１の用量の約２８日後に投与する。実施形態では、第３の用量を、第１の用量の約５６日後に投与する。実施形態では、第３の用量を、第１の用量の約１６８日後に投与する。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｋｎｏｗｌｅｓｉである。実施形態では、抗原は、スポロゾイト周囲（ＣＳ）タンパク質またはその断片を含む。実施形態では、ＣＳタンパク質は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍに由来する。実施形態では、抗原は、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）またはその断片を含む。実施形態では、抗原は、配列番号１のアミノ酸配列または配列番号１に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０

％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一なアミノ酸配列を含む。実施形態では、免疫原性組成物はアジュバントを含む。実施形態では、アジュバントは、少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで：第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まない；そして第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まない。実施形態では、アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃは、約８５重量％および約１５重量％を占める。実施形態では、アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃは、約９２重量％および約８重量％を占める。実施形態では、アジュバントを、約５０μｇの用量で投与する。

【００１０】

実施形態では、被験体におけるＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法であって、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原を含む免疫原性組成物を投与することを含み、ここで、抗原が、スポロゾイト周囲（ＣＳ）タンパク質またはその断片およびＢ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）またはその断片を含む、方法を本明細書中に提供する。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原は、配列番号１もしくは配列番号２のアミノ酸配列または配列番号１もしくは配列番号２に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または少なくとも９９．５％の同一性を有するアミノ酸配列を含む。実施形態では、免疫原性組成物はアジュバントを含む。実施形態では、免疫原性組成物は、約１μｇから約１００μｇまでのアジュバントを含む。実施形態では、免疫原性組成物は、約２５μｇから約７５μｇまでのアジュバントを含む。実施形態では、免疫原性組成物は、約５０μｇのアジュバントを含む。実施形態では、免疫原性組成物は、約２５μｇのアジュバントを含む。実施形態では、アジュバントは少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで：その第１のｉｓｃｏｍ粒子は、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まない；そしてその第２のｉｓｃｏｍ粒子は、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まない。実施形態では、アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａが５０～９６重量％を占め、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが残りを占める。実施形態では、アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａが少なくとも７５重量％を占め、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが残りを占める。実施形態では、アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、ぞれぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃは、約８５重量％および約１５重量％を占める。実施形態では、アジュバ

ント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃは、約９２重量％および約８重量％を占める。実施形態では、方法は、プレフィルドシリンジ中の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、　投与された抗原の用量は、約０．１μｇから約１００μｇまで；約０．１μｇから約１０μｇまで；約０．１μｇから約５μｇまで；約０．１μｇから約３μｇまで；または約０．１μｇから約２μｇまで；約２μｇから約１０μｇまで；または約２μｇから約５μｇまでである。実施形態では、免疫原性組成物は、約２μｇの抗原を含む。実施形態では、　免疫原性組成物は、約５μｇの抗原を含む。実施形態では、免疫原性組成物は、約１０μｇの抗原を含む。実施形態では、免疫原性組成物は、約５０μｇの抗原を含む。実施形態では、方法は、第１の用量および第２の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第３の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、　方法は、第４の用量、第５の用量、第６の用量、第７の用量、第８の用量、第９の用量、または第１０の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、第２の用量中の抗原の量は、第１の用量中の抗原の量未満である。実施形態では、第３の用量中の抗原の量は、第１の用量中の抗原の量未満である。実施形態では、第１の用量および第２の用量は、ほぼ同量の抗原を含む。実施形態では、第２の用量および第３の用量は、ほぼ同量の抗原を含む。実施形態では、第１の用量および第３の用量は、ほぼ同量の抗原を含む。実施形態では、第１の用量、第２の用量、および第３の用量は、ほぼ同量の抗原を含む。実施形態では、第１の用量、第２の用量、第３の用量、および第４の用量は、ほぼ同量の抗原を含む。実施形態では、第３の用量または第４の用量または第５の用量または第６の用量または第７の用量または第８の用量または第９の用量または第１０の用量は、第１の用量中の抗原の約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％を含む。実施形態では、第２の用量は、第１の用量中の抗原の約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％を含む。実施形態では、方法は、第１の用量の約１ヶ月後に第２の用量を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の約２８日後に第２の用量を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の約５６日後に第３の用量を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の約２ヶ月後に第３の用量を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の約１６８日後に第３の用量を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の約６ヶ月後に第３の用量を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の投与の１２ヶ月後から約１６ヶ月後までに第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の投与の約１５ヶ月後に第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の投与の約４２１日後に第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第３の用量の投与の約１年後に第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、（ｉ）第１の用量の免疫原性組成物であって；第１の用量が約１０μｇの抗原を含む、免疫原性組成物；（ｉｉ）第２の用量の免疫原性組成物であって、第２の用量が約１０μｇの抗原を含む、免疫原性組成物；および（ｉｉｉ）第３の用量の免疫原性組成物であって、第３の用量が約２μｇの抗原を含む、免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、（ｉ）第１の用量の免疫原性組成物であって；第１の用量が約５０μｇの抗原を含む、免疫原性組成物；（ｉｉ）第２の用量の免疫原性組成物であって、第２の用量が約５０μｇの抗原を含む、免疫原性組成物；および（ｉｉｉ）第３の用量の免疫原性組成物であって、第３の用量が約１０μｇの抗原を含む、免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、（ｉ）第１の用量の免疫原性組成物であって；第１の用量が約１０μｇの抗原を含む、免疫原性組成物；（ｉｉ）第２の用量の免疫原性組成物であって、第２の用量が約１０μｇの抗原を含む、免疫原性組成物；および（ｉｉｉ）第３の用量の免疫原性組成物であって、第３の用量が約１０μｇの抗原を含む、

免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、（ｉ）第１の用量の免疫原性組成物であって；第１の用量が約５μｇの抗原を含む、免疫原性組成物；（ｉｉ）第２の用量の免疫原性組成物であって、第２の用量が約５μｇの抗原を含む、免疫原性組成物；および（ｉｉｉ）第３の用量の免疫原性組成物であって、第３の用量が約５μｇの抗原を含む、免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第４の用量、第５の用量、またはこれらの両方の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の約１ヶ月後に第２の用量を投与し、第２の用量の約２ヶ月後に第３の用量を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の約１ヶ月後に第２の用量を投与し、第２の用量の約６ヶ月後に第３の用量を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の免疫原性組成物の投与の約９ヶ月後から約２年後に、第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の免疫原性組成物の投与の約９ヶ月後、約１０ヶ月後、約１１ヶ月後、約１２ヶ月後、約１３ヶ月後、約１４ヶ月後、約１５ヶ月後、約１６ヶ月後、約１７ヶ月後、約１８ヶ月後、約１９ヶ月後、約２０ヶ月後、約２１ヶ月後、約２２ヶ月後、約２３ヶ月後、または約２４ヶ月後に、第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の免疫原性組成物の投与の約１０ヶ月後に、第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の免疫原性組成物の投与の約１２ヶ月後に、第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の免疫原性組成物の投与の約１４ヶ月後に、第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第１の用量の免疫原性組成物の投与の約１５ヶ月後に、第４の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、方法は、第４の用量の免疫原性組成物の投与の約９ヶ月後、約１０ヶ月後、約１１ヶ月後、約１２ヶ月後、約１３ヶ月後、約１４ヶ月後、約１５ヶ月後、約１６ヶ月後、約１７ヶ月後、約１８ヶ月後、約１９ヶ月後、約２０ヶ月後、約２１ヶ月後、約２２ヶ月後、約２３ヶ月後、または約２４ヶ月後に、第５の用量の免疫原性組成物を投与することを含む。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｋｎｏｗｌｅｓｉである。実施形態では、ＣＳタンパク質はＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍに由来する。実施形態では、方法は、免疫原性組成物の投与後に、約５０％から約９９％まで、約５０％から約９５％まで、約５０％から約９０％まで、約５０％から約８５％まで、約５０％から約８０％まで、約６０％から約９９％まで、約６５％から約９５％まで、約６５％から約９０％まで、約６５％から約８５％まで、約６９％から約８１％まで、約６０％から約９５％まで、約６０％から約９０％まで、約６０％から約８５％まで、約６０％から約８０％まで、約４０％から約９９％まで、約４０％から約９５％まで、約４０％から約９０％まで、約４０％から約８５％まで、約４０％から約８０％まで、約４０％から約７５％まで、約４０％から約７０％まで、約４０％から約６５％まで、約４０％から約５５％まで、または約４０％から約５０％までの有効性で、最大で約２ヶ月間、最大で約２．５ヶ月間、最大で約３ヶ月間、最大で約３．５ヶ月間、最大で約４ヶ月間、最大で約４．５ヶ月間、最大で約５ヶ月間、最大で約５．５ヶ月間、最大で約６ヶ月間、最大で約６．５ヶ月間、最大で約７ヶ月間、最大で約７．５ヶ月間、最大で約８ヶ月間、最大で約８．５ヶ月間、最大で約９ヶ月間、最大で約９．５ヶ月間、最大で約１０ヶ月間、最大で約１０．５ヶ月間、最大で約１１ヶ月間、最大で約１１．５ヶ月間、最大で約１２ヶ月間、最大で１３ヶ月間、最大で１４ヶ月間、最大で１５ヶ月間、最大で１６ヶ月間、最大で１７ヶ月間、最大で１８ヶ月間、最大で１９ヶ月間、最大で２０ヶ月間、最大で２１ヶ月間、最大で２２ヶ月間、最大で２３ヶ月間、または最大で２４ヶ月間マラリアまたはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫による感染を予防する。実施形態では、方法は、免疫原性組成物の投与後に、約５０％から約９９％まで、約５０％から約９５％まで、約５０％から約９０％まで、約５０％から約８５％まで、約５０％から約８０％まで、約６０％

から約９９％まで、約６５％から約９５％まで、約６５％から約９０％まで、約６５％から約８５％まで、約６９％から約８１％まで、約６０％から約９５％まで、約６０％から約９０％まで、約６０％から約８５％まで、約６０％から約８０％まで、約４０％から約９９％まで、約４０％から約９５％まで、約４０％から約９０％まで、約４０％から約８５％まで、約４０％から約８０％まで、約４０％から約７５％まで、約４０％から約７０％まで、約４０％から約６５％まで、約４０％から約５５％まで、または約４０％から約５０％までの有効性で、少なくとも約２ヶ月間、少なくとも約２．５ヶ月間、少なくとも約３ヶ月間、少なくとも約３．５ヶ月間、少なくとも約４ヶ月間、少なくとも約４．５ヶ月間、少なくとも約５ヶ月間、少なくとも約５．５ヶ月間、少なくとも約６ヶ月間、少なくとも約６．５ヶ月間、少なくとも約７ヶ月間、少なくとも約７．５ヶ月間、少なくとも約８ヶ月間、少なくとも約８．５ヶ月間、少なくとも約９ヶ月間、少なくとも約９．５ヶ月間、少なくとも約１０ヶ月間、少なくとも約１０．５ヶ月間、少なくとも約１１ヶ月間、少なくとも約１１．５ヶ月間、少なくとも約１２ヶ月間、少なくとも１３ヶ月間、少なくとも１４ヶ月間、少なくとも１５ヶ月間、少なくとも１６ヶ月間、少なくとも１７ヶ月間、少なくとも１８ヶ月間、少なくとも１９ヶ月間、少なくとも２０ヶ月間、少なくとも２１ヶ月間、少なくとも２２ヶ月間、少なくとも２３ヶ月間、または少なくとも２４ヶ月間マラリアまたはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫による感染を予防する。実施形態では、本方法は、約６９％の有効性で最大で約１２ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約６９％の有効性で少なくとも約１２ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約７７％の有効性で最大で約１２ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約７７％の有効性で少なくとも約１２ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約７７％の有効性で最大で約２４ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約７７％の有効性で少なくとも約２４ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約８１％の有効性で最大で約１２ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約８１％の有効性で少なくとも約１２ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約７８％の有効性で最大で約１２ヶ月間マラリアを予防する。実施形態では、本方法は、約７８％の有効性で少なくとも約１２ヶ月間マラリアを予防する。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】図１は、Ｒ２１融合タンパク質を含む粒子の画像を示す。

【００１２】

【図２】図２は、被験体にヒトマラリアを意図的に感染させ（ＣＨＭＩ）、本開示の免疫原性組成物を投与した後にマラリアと診断されない被験体の経時的な百分率を示すグラフである。第２群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を含む免疫原性組成物を、０ヶ月、１ヶ月、および６ヶ月に投与した。第３群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を含む免疫原性組成物を、０ヶ月、１ヶ月、および２ヶ月に投与した。第６群は、免疫原性組成物を投与しなかった対照群であった。各々の群の有効性を、以下の式を使用して２１日目に計算した：１００×（免疫原性組成物を投与されていないマラリアと診断された被験体の百分率－免疫原性組成物を投与されたマラリアと診断された被験体の百分率）／（免疫原性組成物を投与されていないマラリアと診断された被験体の百分率）。第２群の有効性は７５％であった。第３群の有効性は６２．５％であった。マラリアと診断された対照の百分率は１００％であった。

【００１３】

【図３】図３は、被験体にヒトマラリアを意図的に感染させた（ＣＨＭＩ）後に、マラリアと診断されない被験体の経時的な百分率を示すグラフである。第２群に、１０μｇのＲ

２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を、０ヶ月、１ヶ月、６ヶ月、および１４ヶ月に投与した。第３群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を、０ヶ月、１、２、および１０ヶ月に投与した。第４群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を、０ヶ月、１ヶ月、および６ヶ月に投与した。第７群は、ワクチン接種を施行しなかった対照群であった。有効性を、図２のように１４日目に計算した。第２群は６０％有効性を示した。第３群は１００％有効性を示した。第４群は４０％有効性を示した。マラリアと診断された対照の百分率は８３．３％であった。

【００１４】

【図４】図４は、ＵＫの成人およびケニアの成人におけるマラリアを防御する免疫グロブリンレベル（ＥＬＩＳＡ単位によって反映）を示す。ＵＫおよびケニアの成人に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を投与した。

【００１５】

【図５】図５は、成人、乳児、および低年齢小児におけるマラリアを防御する免疫グロブリンレベル（ＥＬＩＳＡ単位によって反映）を示す。成人、乳児、および低年齢小児に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を投与した。

【００１６】

【図６Ａ】図６Ａは、実施例１で評価したＲ２１タンパク質およびサポニンアジュバント（「ＭＭ」）の投薬レジメンを示す。

【００１７】

【図６Ｂ】図６Ｂは、５μｇのＲ２１タンパク質および２５μｇのサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物（第１群）、５μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物（第２群）、または対照狂犬病ワクチン（すなわち、ＲＡＢＩＶＡＸ－Ｓ）を投与した患者におけるマラリアの発生率のグラフを示す。免疫原性組成物または対照狂犬病ワクチンを、０、２８、および５６日目に投与した。サポニンアジュバントは、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含んでいた。

【００１８】

【図７Ａ】図７Ａは、以下の３つの免疫原性組成物のうちの１つの投与後の患者血清における経時的な抗ＮＡＮＰ抗体価を示すグラフである：（ｉ）５μｇのＲ２１タンパク質および２５μｇのサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物（第１群）；（ｉｉ）５μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物（第２群）；（ｉｉｉ）または対照狂犬病ワクチン（すなわち、ＲＡＢＩＶＡＸ－Ｓ）。サポニンアジュバントは、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含む。免疫原性組成物または対照狂犬病ワクチンを、０日目（「１回目の投与」）、２８日目（「２回目の投与」）、５６日目（「３回目の投与」）、４２１日目（「４回目の投与」）に投与した。第２群の患者は、ワクチンの３回の投与後の抗ＮＡＮＰ抗体価が第１群の患者より高かった（ｐ＜０．０００１）。また、第１群および第２群の両方の患者は、ブースト投与後の抗ＮＡＮＰ抗体価が増加した。

【００１９】

【図７Ｂ】図７Ｂは、０日目（「１回目の投与」）、２８日目（「２回目の投与」）、５

６日目（「３回目の投与」）、４２１日目（「ブースト１」）、および７８６日目（「ブースト２」）の３つの図７Ａの免疫原性組成物のうちの１つの投与後の患者血清における経時的な抗ＮＡＮＰ抗体の力価を示すグラフである。

【００２０】

【図７Ｃ】図７Ｃは、０日目（「１回目の投与」）、２８日目（「２回目の投与」）、５６日目（「３回目の投与」）、４２１日目（「ブースト１」）、および７８６日目（「ブースト２」）の３つの図７Ａの免疫原性組成物のうちの１つの投与後の経時的な患者血清における経時的なＣＳタンパク質のＣ末端に特異的なＩｇＧの力価を示すグラフである。

【００２１】

【図７Ｄ】図７Ｄは、患者血清由来の抗ＮＡＮＰ抗体へのＣＳタンパク質のアビディティーを示すグラフである。患者に、５μｇのＲ２１タンパク質および２５μｇのサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物（第１群）または５μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物（第２群）を投与した。免疫原性組成物を、０、２８、５６、４２１、および７８６日目に投与した。アビディティーを、５６日目の用量の投与の２８日後（「Ｄ８４」）、４２１日目のブースト用量の投与の３０日後（「１Ｂ＋３０」）、および７８６日目のブースト用量の投与の３０日後（「２Ｂ＋３０」）に測定した。また、アビディティーを、免疫原性組成物を０、２８、および５６日目に投与したが、４２１日目または７８６日目に投与しなかった（「ブーストなし」）患者において８１６日目に測定した。

【００２２】

【図７Ｅ】図７Ｅは、患者血清由来のＣＳタンパク質のＣ末端に特異的なＩｇＧへのＣＳタンパク質のアビディティーを示すグラフである。患者に、５μｇのＲ２１タンパク質および２５μｇのサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物（第１群）または５μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物（第２群）を投与した。免疫原性組成物を、０、２８、５６、４２１、および７８６日目に投与した。アビディティーを、５６日目の用量の投与の２８日後（「Ｄ８４」）、４２１日目のブースト用量の投与の３０日後（「１Ｂ＋３０」）、および７８６日目のブースト用量の投与の３０日後（「２Ｂ＋３０」）に測定した。また、アビディティーを、免疫原性組成物を０、２８、および５６日目に投与したが、４２１日目または７８６日目に投与しなかった（「ブーストなし」）患者において８１６日目に測定した。

【００２３】

【図８】図８は、本明細書中に記載の免疫原性組成物において使用されたＲ２１タンパク質の一次構造の略図である。

【００２４】

【図９Ａ】図９Ａおよび図９Ｂは、Ｒ２１およびサポニンアジュバントの異なる投与レジメンを投与された患者における経時的に誘導された抗体応答を示す。図９Ａは、第１群および第３群の抗体応答を示す（レジメンの説明については、表２を参照のこと）。図９Ｂは、第２群、第４群、および５群の抗体応答を示す（レジメンの説明については、表２を参照のこと）。サポニンアジュバントは、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含む。

【図９Ｂ】図９Ａおよび図９Ｂは、Ｒ２１およびサポニンアジュバントの異なる投与レジメンを投与された患者における経時的に誘導された抗体応答を示す。図９Ａは、第１群および第３群の抗体応答を示す（レジメンの説明については、表２を参照のこと）。図９Ｂは、第２群、第４群、および５群の抗体応答を示す（レジメンの説明については、表２を参照のこと）。サポニンアジュバントは、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含む。

【００２５】

【図１０Ａ】図１０Ａは、表２の異なる投薬レジメンの投与によって誘導された抗体応答（抗ＮＡＮＰ特異的ＩｇＧ）を示す。

【図１０Ｂ】図１０Ｂは、表２の異なる投薬レジメンの投与によって誘導された抗体応答

（Ｒ２１タンパク質のＣＳタンパク質のＣ末端に特異的なＩｇＧ）を示す。
【図１０Ｃ】図１０Ｃは、ＣＳタンパク質についての図１０Ａの抗ＮＡＮＰ特異的ＩｇＧのアビディティーを示す。
【図１０Ｄ】図１０Ｄは、ＣＳタンパク質についての図１０ＢのＣＳタンパク質のＣ末端に特異的なＩｇＧのアビディティーを示す。
【００２６】
【図１１Ａ】図１１Ａは、患者血清由来の抗体価の、マラリアからの防御との相関を示す。患者に、第２群または第３群の投与レジメンを投与し、マラリアからの防御および無防御によって層別化した。第２群および第３群の投与レジメンを、表２に示す。
【図１１Ｂ】図１１Ｂは、第２群および第３群の患者における防御の、抗体応答ＥＵ１１００超またはＥＵ１１００未満との相関を示す。第２群および第３群の投与レジメンを、表２に示す。
【００２７】
【図１２】図１２は、実施例４で評価したＲ２１タンパク質およびサポニンアジュバント（「ＭＭ」）の投薬レジメンを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２８】
発明の詳細な説明
定義
本明細書においておよび添付の特許請求の範囲において使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」には、文脈上そうでないと明確に示されない限り、複数の指示対象が含まれる。したがって、例えば、「あるタンパク質（ａ　ｐｒｏｔｅｉｎ）」という言及は、１つのタンパク質またはかかるタンパク質の混合物を指すことができ、「その方法（ｔｈｅ　ｍｅｔｈｏｄ）」という言及には、当業者などに公知の等価なステップおよび／または方法という言及を含む。
【００２９】
本明細書中で使用される場合、用語「アジュバント」は、免疫原と組み合わせて使用したときに、免疫原に対して誘導された免疫応答を増強するか、そうでなければ変更または改変する化合物を指す。免疫応答の改変としては、抗体および細胞性免疫応答のいずれかまたは両方の特異性の増強または拡大が挙げられ得る。
【００３０】
本明細書中で使用される場合、用語「約」または「およそ」は、数値の前に置かれたときに、プラスまたはマイナス１０％の範囲の値を示す。例えば、「約１００」は、９０および１１０を包含する。
【００３１】
本明細書中で使用される場合、用語「免疫原」、「抗原」、および「エピトープ」は、免疫応答を誘発することができるタンパク質（糖タンパク質が挙げられる）、およびペプチドなどの物質を指す。
【００３２】
本明細書中で使用される場合、「免疫原性組成物」は、前記組成物を被験体に投与すると被験体において抗原に対する体液性および／または細胞性免疫応答を生じる抗原を含む組成物である。
【００３３】
本明細書中で使用される場合、「サブユニット」組成物（例えば、ワクチン）は、１またはそれを超える選択された抗原を含むが、病原体由来の全ての抗原を含む訳ではない。かかる組成物は、インタクトなウイルスまたはかかる細胞もしくは粒子のライセートを実質的に含まず、典型的には、病原体由来の少なくとも部分精製された、しばしば実質的に精製された免疫原性ポリペプチドから調製される。本明細書中に開示のサブユニット組成物中の抗原を、典型的にはしばしばバキュロウイルス系を使用して組換えによって調製する。

【００３４】
用語「処置する」、「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」、および「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」は、本明細書中で使用される場合、有利なまたは所望の結果、例えば、臨床結果を得るためのアプローチを指す。本開示の目的のために、有利なまたは所望の結果としては、感染または疾患の開始または進行の阻害または抑制；感染または疾患の発症、症状の改善または軽減；またはこれらの組み合わせが挙げられ得る。
【００３５】
「予防（Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）」は、本明細書中で使用される場合、「予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｘｉｓ）」と互換的に使用され、感染もしくは疾患の完全な予防、またはその感染もしくは疾患の症状の発症の予防；感染もしくは疾患もしくはその症状の発生の遅延；またはその後に発症した感染もしくは疾患もしくはその症状の重症度の低下を意味することができる。
【００３６】
本明細書中で使用される場合、「有効用量」または「有効量」は、病原体感染の少なくとも１つの症状を軽減する免疫応答を誘導するのに十分な免疫原の量を指す。有効用量または有効量を、例えば、中和分泌および／または血清抗体の量を測定すること（例えば、プラーク中和、補体結合、酵素結合免疫吸着（ＥＬＩＳＡ）、またはマイクロ中和アッセイ）によって決定し得る。
【００３７】
本明細書中で使用される場合、用語「ワクチン」は、病原体に対する免疫応答を誘導するために使用される病原体由来の免疫原などの免疫原性組成物を指す。免疫応答は、抗体の形成および／または細胞性応答を含み得る。文脈に応じて、用語「ワクチン」は、免疫応答を得るために被験体に投与される免疫原の懸濁液または溶液も指し得る。好ましくは、ワクチンは、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫からの感染の予防に有効な免疫応答を誘導する。
【００３８】
本明細書中で使用される場合、用語「被験体」としては、ヒトおよび他の動物が挙げられる。典型的には、被験体はヒトである。例えば、被験体は、成人、ティーンエイジャー、小児（２歳から１４歳まで）、乳児（出生時から２歳まで）、または新生児（最大で２ヶ月）であり得る。特定の態様では、被験体は、４ヶ月齢までまたは６ヶ月齢までである。いくつかの態様では、成人は、約６５歳またはそれを超えるか、あるいは約６０歳またはそれを超える高齢者である。いくつかの態様では、被験体は、妊婦または妊娠を希望している女性である。他の態様では、被験体は、ヒトではない；例えば、非ヒト霊長類；例えば、ヒヒ、チンパンジー、ゴリラ、またはマカク。ある特定の態様では、被験体は、愛玩動物（イヌまたはネコなど）であり得る。
【００３９】
本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に許容され得る」は、哺乳動物、より具体的にはヒトでの使用について米国連邦政府または州政府の規制当局より承認を受けているか、米国薬局方、欧州薬局方、または他の一般に認識されている薬局方に収載されていることを意味する。これらの組成物は、脊椎動物における防御免疫応答を誘導するためのワクチンおよび／または抗原性組成物として有用であり得る。
【００４０】
本明細書中で使用される場合、用語「共製剤ミックス（co-formulation mix）」、「共製剤」、「共製剤ワクチン組成物」、「プレフィルドシリンジ」、「プレミックス」は、被験体への投与の時点の前に短期間から長期間保存するために調製されるワクチン製剤を指す。かかるワクチン製剤は、同一容器内の抗原とアジュバントの組み合わせを含み、投与の前に調製される。実施形態では、プレフィルドシリンジは、Ｒ２１抗原およびアジュバント（例えば、マトリックスアジュバントなどのサポニンアジュバント）を含むワクチン製剤を含む。
【００４１】
２またはそれを超える核酸配列またはポリペプチド配列の文脈における用語「パーセン

ト同一性」は、比較したときに同一であるヌクレオチドまたはアミノ酸残基の特定の百分率を有する２またはそれを超える配列またはサブシーケンスを指す。パーセンテージ同一性を、オンラインで利用可能なツールＣＬＵＳＴＡＬＷ２を使用して計算することができる。以下のパラメーターを、ＣＬＵＳＴＡＬＷ２ペアワイズアラインメントのために使用し得る：タンパク質重量マトリックス＝Ｇｏｎｎｅｔ；ギャップオープン＝１０；ギャップ伸長＝０．１。

【００４２】

本明細書中に記載の患者は、一次、二次、または三次臨床マラリアと診断され得る。一次臨床マラリアと診断された患者は、以下を示す：（ａ）腋窩温３７．５℃以上および／または直近２４時間以内の発熱の病歴および（ｂ）寄生虫数５０００／μＬを超えるＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ（Ｐ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）無性寄生虫血性。二次臨床マラリアと診断された患者は、（ａ）腋窩温３７．５℃以上および／または直近２４時間以内の発熱の病歴および（ｂ）寄生虫数０／μＬを超えるか、寄生虫数２５００／μＬを超えるＰ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ無性寄生虫血性を示す。三次臨床マラリアと診断された患者は、（ｉ）：（ａ）腋窩温３７．５℃以上および／または直近２４時間以内の発熱の病歴ならびに（ｂ）寄生虫数５００／μＬを超えるＰ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ無性寄生虫血性または（ｉｉ）（ａ）腋窩温３７．５℃以上および／または直近２４時間以内の発熱の病歴ならびに（ｂ）寄生虫数２０，０００／μＬを超えるＰ．ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ無性寄生虫血性もしくは迅速検出試験でマラリア抗原陽性であることのいずれかを示す。

【００４３】

本明細書中に記載の免疫原性組成物の「有効性」（本明細書中で「ワクチン有効性」とも称される）という用語は、免疫原性組成物を投与しなかった群と比較した免疫原性組成物を投与した群における疾患（例えば、マラリア）の百分率の低下を指す。実施形態では、有効性（Ｅ）を、以下の式を使用して計算する：１００×（疾患を有すると診断された免疫原性組成物を投与されなかった被験体の百分率－免疫原性組成物を投与されたマラリアと診断された被験体の百分率）／（疾患を有すると診断された免疫原性組成物を投与されなかった被験体の百分率）。

スポロゾイト周囲（ＣＳ）タンパク質、Ｂ型肝炎表面抗原、サポニンアジュバント、およびこれらの組み合わせを含む免疫原性組成物

【００４４】

Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原を含む免疫原性組成物を本明細書中に開示する。実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｋｎｏｗｌｅｓｉである。実施形態では、抗原は、スポロゾイト周囲（ＣＳ）タンパク質またはその断片を含む。

【００４５】

ＣＳタンパク質は、ヘパリン硫酸プロテオグリカンに結合するＮ末端、４つのアミノ酸反復領域（ＮＡＮＰ）、およびトロンボスポンジン様Ｉ型反復（ＴＳＲ）ドメインを含むＣ末端から構成される。実施形態では、抗原は、ＣＳタンパク質のＮ末端、ＮＡＮＰ、ＴＳＲドメイン、またはこれらの組み合わせを含む。実施形態では、抗原は、ＴＳＲのＣ末端またはその断片およびＮＡＮＰまたはその断片を含む（例えば、図８）。

【００４６】

実施形態では、抗原は、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）またはその断片を含む。実施形態では、ＨＢｓＡｇ断片は、約２２６アミノ酸である。実施形態では、ＨＢｓＡｇ断片は、約１８０アミノ酸から約２２０アミノ酸までを含む。

【００４７】

実施形態では、抗原は、ＣＳタンパク質またはその断片およびＨＢｓＡｇまたはその断片を含む融合タンパク質である。実施形態では、抗原は、配列番号１のアミノ酸配列を有

する：

【化１】

MDPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNANPNA
NPNANPNANPNANPNANPNANPNKNNQGNGQGHNMPNDPNRNVDENANANSAV
KNNNNEEPSDKHIKEYLNKIQNSLSTEWSPCSVTCGNGIQVRIKPGSANKPKDELDY
ANDIEKKICKMEKCSSVPVTN*MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLN*
FLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQG
MLPVCPLIPGSTTTNTGPCKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLW
EWASVRFSWLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWV
YI

(配列番号1)

【００４８】

配列番号１のアミノ酸配列を有する抗原は、ＣＳタンパク質のＣ末端（下線、配列番号８）、ＮＡＮＰ反復領域（太字、配列番号７）、およびＨＢｓＡｇ抗原（斜体、配列番号９）を含む。実施形態では、抗原は、配列番号７のアミノ酸配列を有するポリペプチドに対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するＮＡＮＰ反復領域を含む。実施形態では、抗原は、配列番号８のアミノ酸配列を有するポリペプチドに対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するＣＳタンパク質のＣ末端を含む。実施形態では、抗原は、配列番号９のアミノ酸配列を有するポリペプチドに対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有するＨＢｓＡｇを含む。

【００４９】

実施形態では、抗原は、配列番号１のポリペプチドのその断片を含む。

【００５０】

実施形態では、抗原のアミノ酸配列は、配列番号１のアミノ酸配列を有するタンパク質に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有する。実施形態では、配列番号１のアミノ酸配列を有するタンパク質を、本明細書中で「Ｒ２１」と称する。本明細書中の免疫原性組成物中で利用され得る代替の融合タンパク質は、米国特許出願公開第２０２０／０，２０７，８１１号（全ての目的のためにその全体が本明細書中で参考として援用される）に記載されている。

【００５１】

実施形態では、タンパク質の「その断片部分」は、１０アミノ酸長と１５００アミノ酸長との間である（例えば、約１０、約２０、約３０、約４０、約５０、約６０、約７０、約８０、約９０、約１００、約１５０、約２００、約２５０、約３００、約３５０、約４００、約４５０、約５００、約５５０、約６００、約６５０、約７００、約７５０、約８００、約８５０、約９００、約９５０、約１０００、約１０５０、約１１００、約１１５

０、約１２００、約１２５０、約１３００、約１３５０、約１４００、約１４５０、または約１５００アミノ酸長）。実施形態では、その断片は、タンパク質の野生型バージョンのアミノ酸の少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９７％を含む。

【００５２】

実施形態では、抗原は、配列番号２のアミノ酸配列を有する：

ＭＤＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮ
ＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＡＮＰＮＫＮＮＱ
ＧＮＧＱＧＨＮＭＰＮＤＰＮＲＮＶＤＥＮＡＮＡＮＳＡＶＫＮＮＮＮＥＥＰＳＤＫＨＩＫ
ＥＹＬＮＫＩＱＮＳＬＳＴＥＷＳＰＣＳＶＴＣＧＮＧＩＱＶＲＩＫＰＧＳＡＮＫＰＫＤＥ
ＬＤＹＡＮＤＩＥＫＫＩＣＫＭＥＫＣＳＳＶＰＶＴＮＭＥＮＩＴＳＧＦＬＧＰＬＬＶＬＱ
ＡＧＦＦＬＬＴＲＩＬＴＩＰＱＳＬＤＳＷＷＴＳＬＮＦＬＧＧＳＰＶＣＬＧＱＮＳＱＳＰ
ＴＳＮＨＳＰＴＳＣＰＰＩＣＰＧＹＲＷＭＣＬＲＲＦＩＩＦＬＦＩＬＬＬＣＬＩＦＬＬＶ
ＬＬＤＹＱＧＭＬＰＶＣＰＬＩＰＧＳＴＴＴＮＴＧＰＣＫＴＣＴＴＰＡＱＧＮＳＭＦＰＳ
ＣＣＣＴＫＰＴＤＧＮＣＴＣＩＰＩＰＳＳＷＡＦＡＫＹＬＷＥＷＡＳＶＲＦＳＷＬＳＬＬ
ＶＰＦＶＱＷＦＶＧＬＳＰＴＶＷＬＳＡＩＷＭＭＷＹＷＧＰＳＬＹＳＩＶＳＰＦＩＰＬＬ
ＰＩＦＦＣＬＷＶＹＩＥＰＥＡ

【００５３】

実施形態では、抗原のアミノ酸配列は、配列番号２のアミノ酸配列を有するタンパク質に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有する。

【００５４】

実施形態では、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原をコードする核酸は、５’末端、３’末端、またはこれらの両方で伸長される。実施形態では、伸長部分は、精製または検出のために使用されるタンパク質タグをコードする。実施形態では、タンパク質タグは、ポリグルタミン酸タグ、ＦＬＡＧ－タグ、ＨＡ－タグ、ｐｏｌｙＨｉｓ－タグ（約５～１０個のヒスチジンを有する）（配列番号３）、ヘキサヒスチジンタグ（配列番号４）、８Ｘ－Ｈｉｓ－タグ（８個のヒスチジンを有する）（配列番号５）、Ｍｙｃ－タグ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ－タグ、緑色蛍光タンパク質－タグ、マルトース結合タンパク質－タグ、チオレドキシン－タグ、Ｆｃ－タグ、またはＣ－タグである。実施形態では、伸長部分はＣ－タグを含む。Ｃ－タグは、配列ＥＰＥＡ（配列番号６）を含む。

【００５５】

実施形態では、抗原をコードする核酸を、Ｈａｎｓｅｎｕｌａ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ（Ｈ．ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ）発現プラスミドにクローニングする。実施形態では、Ｈ．ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａプラスミドはｐＦＰＭＴ１２１である。実施形態では、ｐＦＰＭＴ１２１プラスミドは、酵母中での選択のためのＬＥＵ２遺伝子を保有する。実施形態では、栄養要求性Ｈ．ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ酵母株ＡＬＵ３（関連遺伝子型：ａｄｅ１、ｌｅｕ２、ｕｒａ３）を、発現宿主として使用する。実施形態では、抗原を含むプラスミドを保有する酵母細胞を、エレクトロポレーションによって産生する。実施形態では、抗原の遺伝子発現を、酵母細胞へのメタノール（例えば、１％ｖ／ｖ）の導入によって誘導する。実施形態では、抗原を、超遠心分離によって単離する。

【００５６】

実施形態では、抗原を、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ細胞中に発現させる。実施形態では、Ｐ．ｐａｓｔｏｒｉｓ細胞中での発現後、酵母細胞膜を溶解する。実施形態では、細胞を、トリス緩衝液（例えば、１０ｍＭ、ｐＨ７．８）、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）

Ｘ－１００（例えば、０．１％）、ＥＤＴＡ（例えば、１ｍＭ）、ベンゾナーゼ（例えば、２５０Ｕ／ｍＬ）、またはこれらの組み合わせから選択される溶解試薬で溶解する。実施形態では、溶解試薬および酵母細胞を含む混合物をボルテックスする。実施形態では、細胞デブリを、溶解した細胞から遠心分離によって除去する。実施形態では、酵母ライセートを、不連続ＣｓＣｌ勾配上に積層し、超遠心分離する。実施形態では、抗原を、を使用して精製する（ｔｈｅ ａｎｔｉｇｅｎ ｉｓ ｐｕｒｉｆｉｅｄ ｕｓｉｎｇ）。実施形態では、抗原を、トリス緩衝液（例えば、１０ｍＭ）で溶離する。実施形態では、抗原を脱塩する。

【００５７】

実施形態では、抗原を、アフィニティクロマトグラフィーによって精製する。実施形態では、精製は、Ｃ－タグを含む抗原（例えば、配列番号２の抗原）をＣ－タグアフィニティクロマトグラフィーカラムに曝露し；２０ｍＭ Ｔｒｉｓおよび０．１Ｍ $MgCl_2$ を含む緩衝液（ここで、緩衝液は約ｐＨ７である）を使用して不純物を除去し；２０ｍＭ Ｔｒｉｓおよび２Ｍ $MgCl_2$（ここで、緩衝液は約ｐＨ７である）を含む緩衝液で抗原を溶離することを含む。

【００５８】

以下の文献は、開示の抗原を発現および精製する方法を記載している：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；およびＤａｔｏｏ ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ Ｉｎｆｅｃｔ Ｄｉｓ（２０２２年９月７日），ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０１６／Ｓ１４７３－３０９９（２２）００４４２－Ｘ。前記参考文献の各々は、全ての目的のためにその全体が本明細書中で参考として援用される。

【００５９】

実施形態では、抗原を酵母中で産生させる。実施形態では、酵母は、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ、Ｈａｎｓｅｎｕｌａ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ（「Ｏｇａｔａｅａ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ」とも称される）、Ｓｃｈｉｚｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｐｏｍｂｅ、Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ ｌａｃｔｉｓ、Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ ｔｈｅｒｍｏｔｏｌｅｒａｎｓ、Ｃａｎｄｉｄａ ｇｌａｂｒａｔａ、Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ、Ｐｉｃｈｉａ ｓｔｉｐｉｔｅｓ、Ｙａｒｒｏｗｉａ ｌｉｐｏｌｙｔｉｃａ、Ｏｇａｔａｅａ ｍｉｎｕｔａ、Ｃａｎｄｉｄａ ｂｏｉｄｉｎｉｉ、およびＫｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ ｌａｃｔｉｓからなる群から選択される。

【００６０】

アジュバント

実施形態では、免疫原性組成物は、アジュバントを含む。

【００６１】

ある特定の実施形態では、本明細書中に開示の組成物を、免疫応答を増強するための１またはそれを超えるアジュバントと組み合わせ得る。他の実施形態では、組成物を、アジュバントを使用せずに調製し、したがって、アジュバントを含まない組成物として投与することに利用可能である。有利には、本明細書中に開示のアジュバントを含まない組成物は、単回用量として投与した場合に防御免疫応答を提供し得る。頑強な免疫応答を誘導するミョウバンを含まない組成物は、約６０歳およびそれを超える成人で特に有用である。

【００６２】

アルミニウムベースのアジュバント

実施形態では、アジュバントは、ミョウバン（例えば、$AlPO_4$または$Al(OH)_3$）であり得る。典型的には、ナノ粒子は、ミョウバンに実質的に結合する。例えば、ナノ粒子は、ミョウバンに少なくとも８０％結合し得るか、少なくとも８５％結合し得るか、少なくとも９０％結合し得るか、少なくとも９５％結合し得る。しばしば、ナノ粒子は、組成物中でミョウバンに９２％～９７％結合する。ミョウバンの量は、典型的には、用量あたり約４００μｇ～約１２５０μｇの間の範囲で存在する。例えば、ミョウバンは、用量あたり約３００μｇ～約９００μｇ、約４００μｇ～約８００μｇ、約５００μｇ～約７００μｇ、約４００μｇ～約６００μｇ、または約４００μｇ～約５００μｇの量で存在し得る。典型的には、ミョウバンは、１２０μｇのタンパク質ナノ粒子の用量について約４００μｇ存在する。

【００６３】

実施形態では、アジュバントはサポニンアジュバントである。

【００６４】

サポニンアジュバント

また、サポニンを含むアジュバントを、本明細書中に開示の免疫原と組み合わせ得る。サポニンは、Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの木の樹皮由来のグリコシドである。典型的には、サポニンを、マルチステップ精製プロセスを使用して複数の画分を得ることによって調製する。本明細書中で使用される場合、用語「Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａ由来のサポニン画分」を、一般に、Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａの半精製されたか、限定されたサポニン画分またはその実質的に純粋な画分を説明するために使用する。

【００６５】

サポニン画分

サポニン画分を生成するためのいくつかのアプローチが好適である。画分Ａ、Ｂ、およびＣは、米国特許第６，３５２，６９７号に記載されており、以下の通り調製され得る。Ｑｕｉｌ Ａ由来の脂溶性画分（粗水性Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａ抽出物）を、クロマトグラフィーによって分離し、７０％アセトニトリル水溶液で溶離して脂溶性画分を回収する。次いで、この脂溶性画分を、酸性水中の２５％から６０％のアセトニトリルの勾配を使用した溶離を用いた半分取ＨＰＬＣによって分離する。本明細書中で「画分Ａ」または「ＱＨ－Ａ」と称される画分は、およそ３９％アセトニトリルで溶離される画分であるか、この画分に相当する。本明細書中で「画分Ｂ」または「ＱＨ－Ｂ」と称される画分は、およそ４７％アセトニトリルで溶離される画分であるか、この画分に相当する。本明細書中で「画分Ｃ」または「ＱＨ－Ｃ」と称される画分は、およそ４９％アセトニトリルで溶離される画分であるか、この画分に相当する。画分の精製に関するさらなる情報は、米国特許第５，０５７，５４０号に見出される。本明細書中に記載のように調製される場合、Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａ、Ｂ、およびＣの各々は、定義可能な性質を有する化学的に密接に関連する分子の群またはファミリーを表す。これらの画分が得られるクロマトグラフィー条件は、溶離プロフィールおよび生物学的活性の観点からのバッチごとの再現性が高度に一致するような条件である。

【００６６】

他のサポニン画分が記載されている。画分Ｂ３、Ｂ４、およびＢ４ｂは、ＥＰ０４３６６２０に記載されている。画分ＱＡ１～ＱＡ２２は、ＥＰ０３６３２２７９Ｂ２、Ｑ－ＶＡＣ（Ｎｏｒ－Ｆｅｅｄ，ＡＳ Ｄｅｎｍａｒｋ）、Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａ Ｓｐｉｋｏｓｉｄｅ（ｌｓｃｏｎｏｖａ ＡＢ、Ｕｌｔｕｎａａｌｌｅｎ ２Ｂ、７５６ ５１ Ｕｐｐｓａｌａ、Ｓｗｅｄｅｎ）に記載されている。ＥＰ０３６３２２７９Ｂ２の画分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、およびＱＡ－２２、特にＱＡ－７、ＱＡ－１７、ＱＡ－１８、およびＱＡ－２１を使用し得る。これらの画分は、ＥＰ０３６３２２７９Ｂ２、特に６頁ならびに８頁および９頁の実施例１に記載されているように得られる。

【００６７】

本明細書中に記載され、アジュバントを形成するために使用されるサポニン画分は、しばしば実質的に純粋な画分であり；すなわち、画分は、他の材料由来の混入物が実質的に存在しない。特定の態様では、実質的に純粋なサポニン画分は、最大で４０重量％、最大で３０重量％、最大で２５重量％、最大で２０重量％、最大で１５重量％、最大で１０重量％、最大で７重量％、最大で５重量％、最大で２重量％、最大で１重量％、最大で０．５重量％、または最大で０．１重量％の、他のサポニンまたは他のアジュバント材料などの他の化合物を含み得る。

【００６８】

ＩＳＣＯＭ構造

サポニン画分を、ＩＳＣＯＭ（免疫刺激複合体）と称されるケージ様粒子の形態で投与し得る。ＩＳＣＯＭを、ＥＰ０１０９９４２Ｂ１、ＥＰ０２４２３８０Ｂ１、およびＥＰ０１８０５４６Ｂ１に記載のように調製し得る。特定の実施形態では、ＥＰ９６００６４７－３（ＰＣＴ／ＳＥ９７／００２８９）に記載のとおり輸送および／またはパッセンジャー抗原を使用し得る。

【００６９】

マトリックスアジュバント

実施形態では、ＩＳＣＯＭは、ＩＳＣＯＭマトリックス複合体である。ＩＳＣＯＭマトリックス複合体は、少なくとも１つのサポニン画分および脂質を含む。脂質は、コレステロールなどの少なくとも１つのステロールである。特定の態様では、ＩＳＣＯＭマトリックス複合体は、リン脂質も含む。ＩＳＣＯＭマトリックス複合体は、必ずしもグリコシドではない１またはそれを超える他の免疫調節性（アジュバント活性）物質も含有する場合があり、ＥＰ０４３６６２０Ｂ１（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載のとおり産生され得る。

【００７０】

他の態様では、ＩＳＣＯＭはＩＳＣＯＭ複合体である。ＩＳＣＯＭ複合体は、少なくとも１つのサポニン、少なくとも１つの脂質、および少なくとも１種類の抗原またはエピトープを含む。ＩＳＣＯＭ複合体は、抗原の一部が粒子に組み込まれるように界面活性剤処理によって会合した抗原を含む。対照的に、ＩＳＣＯＭマトリックスは、抗原との混合物として製剤化されており、ＩＳＣＯＭマトリックス粒子と抗原との間の会合は、静電気的および／または疎水性の相互作用によって媒介される。

【００７１】

１つの実施形態によれば、ＩＳＣＯＭマトリックス複合体もしくはＩＳＣＯＭ複合体に組み込まれたサポニン画分、または同様にＩＳＣＯＭもしくはＩＳＣＯＭマトリックス複合体に組み込まれたもしくはそれと混合されている少なくとも１つの追加のアジュバントは、Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａの画分Ａ、画分Ｂ、もしくは画分Ｃ、Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａの半精製調製物、Ｑｕｉｌｌａｊａ ｓａｐｏｎａｒｉａの精製調製物、または任意の精製サブ画分（例えば、ＱＡ１～２１）から選択される。

【００７２】

特定の態様では、各々のＩＳＣＯＭ粒子は、少なくとも２つのサポニン画分を含み得る。異なるサポニン画分の重量％の任意の組み合わせを使用し得る。任意の２つの画分の重量％の任意の組み合わせを使用し得る。例えば、粒子は、それぞれ、任意の重量％の画分Ａおよび任意の重量％の別のサポニン画分（粗サポニン画分または画分Ｃなど）を含み得る。したがって、特定の態様では、各々のＩＳＣＯＭマトリックス粒子または各々のＩＳＣＯＭ複合体粒子は、０．１から９９．９重量％まで、５から９５重量％まで、１０から９０重量％まで　１５から８５重量％まで、２０から８０重量％まで、２５から７５重量％まで、３０から７０重量％まで、３５から６５重量％まで、４０から６０重量％まで、

４５から５５重量％まで、４０から６０重量％まで、または５０重量％までの１つのサポニン画分（例えば、画分Ａ）、および残りはそれぞれ別のサポニン（例えば、任意の粗画分または任意の他の画分（ｆａｃｔｉｏｎ）（例えば、画分Ｃ））を１００％まで含み得る。重量を、サポニン画分の総重量として計算する。ＩＳＣＯＭマトリックス複合体およびＩＳＣＯＭ複合体アジュバントの例は、米国特許出願公開第２０１３／０１２９７７０号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に開示されている。

【００７３】

特定の実施形態では、ＩＳＣＯＭマトリックスまたはＩＳＣＯＭ複合体は、５～９９重量％の１つの画分（例えば、画分Ａ）および残りは１００％の重量まで別の画分（例えば、粗サポニン画分または画分Ｃ）を含む。重量を、サポニン画分の総重量として計算する。

【００７４】

別の実施形態では、ＩＳＣＯＭマトリックスまたはＩＳＣＯＭ複合体は、４０重量％から９９重量％までの１つの画分（例えば、画分Ａ）および１重量％から６０重量％までの別の画分（例えば、粗サポニン画分または画分Ｃ）を含む。重量を、サポニン画分の総重量として計算する。

【００７５】

さらに別の実施形態では、ＩＳＣＯＭマトリックスまたはＩＳＣＯＭ複合体は、７０重量％から９５重量％までの１つの画分（例えば、画分Ａ）、および３０重量％から５重量％までの別の画分（例えば、粗サポニン画分、または画分Ｃ）を含む。重量を、サポニン画分の総重量として計算する。他の実施形態では、Ｑｕｉｌｌａｊａ　ｓａｐｏｎａｒｉａ　Ｍｏｌｉｎａ由来のサポニン画分は、ＱＡ１～２１のうちのいずれか１つから選択される。

【００７６】

サポニン画分の混合物を含む粒子に加えて、ＩＳＣＯＭマトリックス粒子およびＩＳＣＯＭ複合体粒子を、１つのサポニン画分のみを使用して各々形成し得る。本明細書中に開示の組成物は、複数の粒子を含有してよく、ここで、各々の粒子は１つのサポニン画分のみを含む。すなわち、ある特定の組成物は、１またはそれを超える異なるタイプのＩＳＣＯＭ－マトリックス複合体粒子および／または１またはそれを超える異なるタイプのＩＳＣＯＭ複合体粒子を含んでよく、ここで、各々の個々の粒子は、Ｑｕｉｌｌａｊａ　ｓａｐｏｎａｒｉａ　Ｍｏｌｉｎａ由来の１つのサポニン画分を含み、１つの複合体中のサポニン画分は、他の複合体粒子中のサポニン画分と異なる。

【００７７】

特定の態様では、１つのタイプのサポニン画分または粗サポニン画分を、１つのＩＳＣＯＭマトリックス複合体または粒子に組み込んでよく、別のタイプの実質的に純粋なサポニン画分または粗サポニン画分を、別のＩＳＣＯＭマトリックス複合体または粒子に組み込んでよい。組成物またはワクチンは、少なくとも２つのタイプの複合体または粒子を含んでよく、各々のタイプは、物理的に異なる粒子に組み込まれた１つのタイプのサポニンを有する。

【００７８】

組成物中で、ＩＳＣＯＭマトリックス複合体粒子および／またはＩＳＣＯＭ複合体粒子の混合物を使用してよく、ここで、１つのサポニン画分Ｑｕｉｌｌａｊａ　ｓａｐｏｎａｒｉａ　Ｍｏｌｉｎａおよび別のサポニン画分Ｑｕｉｌｌａｊａ　ｓａｐｏｎａｒｉａ　Ｍｏｌｉｎａが異なるＩＳＣＯＭマトリックス複合体粒子および／またはＩＳＣＯＭ複合体粒子に別々に組み込まれる。

【００７９】

各々が１つのサポニン画分を有するＩＳＣＯＭマトリックスまたはＩＳＣＯＭ複合体粒子は、任意の組み合わせの重量％で組成物中に存在してよい。特定の態様では、組成物は、０．１％～９９．９重量％、５％～９５重量％、１０％～９０重量％、１５％～８５重量％、２０％～８０重量％、２５％～７５重量％、３０％～７０重量％、３５％～６５重

量％、４０％～６０重量％、４５％～５５重量％、４０～６０重量％、または５０重量％の、第１のサポニン画分を含むＩＳＣＯＭマトリックスまたは複合体を、異なるサポニン画分を含有するＩＳＣＯＭマトリックスまたは複合体から構成される残りの部分と共に含んでよい。いくつかの態様では、残りの部分は、１またはそれを超えるＩＳＣＯＭマトリックスまたは複合体であり、ここで、各々のマトリックスまたは複合体粒子は、たった１つのサポニン画分を含む。他の態様では、ＩＳＣＯＭマトリックスまたは複合体粒子は、１つを超えるサポニン画分を含んでよい。

【００８０】

特定の組成物では、第１のＩＳＣＯＭマトリックスまたはＩＳＣＯＭ複合体粒子中の唯一のサポニン画分は画分Ａであり、第２のＩＳＣＯＭマトリックスまたはＩＳＣＯＭ複合体粒子中の唯一のサポニン画分は画分Ｃである。

【００８１】

好ましい組成物は、画分Ａを含む第１のＩＳＣＯＭマトリックスおよび画分Ｃを含む第２のＩＳＣＯＭマトリックスを含み、ここで、画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスは総サポニンアジュバントの総重量あたり約７０％を構成し、画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスはサポニンアジュバントの総重量あたり約３０％を構成する。別の好ましい組成物では、画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスはサポニンアジュバントの総重量あたり約８５％を構成し、画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスはサポニンアジュバントの総重量あたり約１５％を構成する。したがって、ある特定の組成物では、組成物中のサポニンアジュバントの総重量に対して、画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスは約７０％～約８５％の範囲で存在し、画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスは約１５％～約３０％の範囲で存在する。実施形態では、アジュバント中の画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび画分Ｃ　ＩＳＣＯＭの重量の総和に対して、それぞれ、画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスは５０～９６重量％を占め、画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスは残りを占める。実施形態では、アジュバント中の画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび画分Ｃ　ＩＳＣＯＭの重量の総和に対して、それぞれ、画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスは少なくとも７５重量％を占め、画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスは残りを占める。実施形態では、組成物中のサポニンアジュバントの総重量に対して、画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスは約９２％で存在し、画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスは約８％で存在する。本明細書中でＭＡＴＲＩＸ－Ｍ（商標）と称される特に好ましい組成物では、組成物中のサポニンアジュバントの総重量に対して、画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスは約８５％で存在し、画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスは約１５％で存在する。ＭＡＴＲＩＸ－Ｍ（商標）は、互換的にＭａｔｒｉｘ－Ｍ１と称され得る。

【００８２】

例示的なＱＳ－７画分およびＱＳ－２１画分、その産生およびその使用は、米国特許第５，０５７，５４０号；同第６，２３１，８５９号；同第６，３５２，６９７号；同第６，５２４，５８４号；同第６，８４６，４８９号；同第７，７７６，３４３号；および同第８，１７３，１４１号（本明細書中で参考として援用される）に記載されている。

【００８３】

いくつかの組成物では、追加でまたは代替として他のアジュバントを使用し得る。Ｖｏｇｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，‘‘Ａ　Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ　ｏｆ　Ｖａｃｃｉｎｅ　Ａｄｊｕｖａｎｔｓ　ａｎｄ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（第２版）’’（全ての目的のためにその全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意のアジュバントの含有は、本開示の範囲内であると想定される。他のアジュバントとしては、完全フロイントアジュバント（死菌Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓを含む免疫応答の非特異的刺激因子）、不完全フロイントアジュバント、および水酸化アルミニウムアジュバントが挙げられる。他のアジュバントは、ＧＭＣＳＰ、ＢＣＧ、ＭＤＰ化合物（ｔｈｕｒ－ＭＤＰおよびｎｏｒ－ＭＤＰなど）、ＣＧＰ（ＭＴＰ－ＰＥ）、脂質Ａ、およびモノホスホリルリピドＡ（ＭＰＬ）、ＭＦ－５９、細菌から抽出された３種の構成成分を含むＲＩＢＩ、ＭＰＬ、トレハロースジミコラート（ＴＤＭ）、ならびに２％スクアレン／ＴＷＥＥＮ（登録商標）ポリソルベート８０乳剤中の細胞壁骨格（ＣＷＳ）を含む。実施形態では、ア

ジュバントは、少層脂質小胞（ｐａｕｃｉｌａｍｅｌｌａｒ　ｌｉｐｉｄ　ｖｅｓｉｃｌｅ）；例えば、ＮＯＶＡＳＯＭＥＳ（登録商標）であり得る。ＮＯＶＡＳＯＭＥＳ（登録商標）は、約１００ｎｍから約５００ｎｍまでの範囲の少層非リン脂質小胞である。これらは、ＢＲＩＪ（登録商標）アルコールエトキシラート７２、コレステロール、オレイン酸、およびスクアレンを含む。ＮＯＶＡＳＯＭＥＳ（登録商標）は、有効なアジュバントであることが示されている（米国特許第５，６２９，０２１号、同第６，３８７，３７３号、および同第４，９１１，９２８号を参照のこと。

【００８４】

賦形剤

実施形態では、本明細書中に記載の免疫原性組成物は、種々の賦形剤およびバッファーなどを含む。例えば、免疫原性組成物は、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、および／またはヒスチジンを含み得る。リン酸ナトリウムは、約１０ｍＭ～約５０ｍＭ、約１５ｍＭ～約２５ｍＭ、または約２５ｍＭで存在し得る；特定の場合、約２２ｍＭリン酸ナトリウムが存在する。ヒスチジンは、約０．１％（ｗ／ｖ）、約０．５％（ｗ／ｖ）、約０．７％（ｗ／ｖ）、約１％（ｗ／ｖ）、約１．５％（ｗ／ｖ）、約２％（ｗ／ｖ）、または約２．５％（ｗ／ｖ）で存在し得る。塩化ナトリウムは、存在する場合、約１５０ｍＭであり得る。ある特定の組成物では、塩化ナトリウムは、より高い濃度で（例えば、約２００ｍＭから約５００ｍＭまで）存在し得る。実施形態では、塩化ナトリウムは、高濃度（約２００ｍＭ、約２５０ｍＭ、約３００ｍＭ、約３５０ｍＭ、約４００ｍＭ、約４５０ｍＭ、または約５００ｍＭが挙げられるが、これらに限定されない）で存在する。

【００８５】

投与および投薬量

上記の免疫原性組成物の新規の投与方法を本明細書中に提供する。実施形態では、免疫原性組成物は、マラリアに対する免疫応答を誘導することを必要とする被験体においてマラリアに対する免疫応答を誘導する。実施形態では、免疫原性組成物は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｋｎｏｗｌｅｓｉから選択される寄生虫に対する免疫応答を誘導する。

【００８６】

実施形態では、本明細書中に記載の免疫原性組成物を、単回用量で投与する。実施形態では、本明細書中に記載の免疫原性組成物を、複数回用量で投与する。例えば、実施形態では、１用量、２用量、３用量、４用量、５用量、６用量、７用量、８用量、９用量、または１０用量の免疫原性組成物を投与する。これらの用量を、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、または第１０の用量と称する。

【００８７】

実施形態では、１回分あたり投与される抗原の量は、約０．１μｇから約１００μｇまでの範囲（その間の全ての範囲および部分範囲が挙げられる）である。例えば、免疫原性組成物の１回分あたり約０．１μｇ、約０．２μｇ、約０．３μｇ、約０．４μｇ、約０．５μｇ、約０．６μｇ、約０．７μｇ、約０．８μｇ、約０．９μｇ、約１μｇ、約１．１μｇ、約１．２μｇ、約１．３μｇ、約１．４μｇ、約１．５μｇ、約１．６μｇ、約１．７μｇ、約１．８μｇ、約１．９μｇ、約２μｇ、約３μｇ、約４μｇ、約５μｇ、約６μｇ、約７μｇ、約８μｇ、約９μｇ、約１０μｇ、約１１μｇ、約１２μｇ、約１３μｇ、約１４μｇ、約１５μｇ、約１６μｇ、約１７μｇ、約１８μｇ、約１９μｇ、約２０μｇ、約２１μｇ、約２２μｇ、約２３μｇ、約２４μｇ、約２５μｇ、約２６μｇ、約２７μｇ、約２８μｇ、約２９μｇ、約３０μｇ、約３１μｇ、約３２μｇ、約３３μｇ、約３４μｇ、約３５μｇ、約３６μｇ、約３７μｇ、約３８μｇ、約３９μｇ、約４０μｇ、約４１μｇ、約４２μｇ、約４３μｇ、約４４μｇ、約４５μｇ、約４６μｇ、約４７μｇ、約４８μｇ、約４９μｇ、約５０μｇ、約５１μｇ、約５２μｇ、約５３μｇ、約５４μｇ、約５５μｇ、約５６μｇ、約５７μｇ、約５８μｇ、約５９μｇ、約６０μｇ、約６１μｇ、約６２μｇ、約６３μｇ、約６４μｇ、約６５μｇ、約６６

μｇ、約６７μｇ、約６８μｇ、約６９μｇ、約７０μｇ、約７１μｇ、約７２μｇ、約７３μｇ、約７４μｇ、約７５μｇ、約７６μｇ、約７７μｇ、約７８μｇ、約７９μｇ、約８０μｇ、約８１μｇ、約８２μｇ、約８３μｇ、約８４μｇ、約８５μｇ、約８６μｇ、約８７μｇ、約８８μｇ、約８９μｇ、約９０μｇ、約９１μｇ、約９２μｇ、約９３μｇ、約９４μｇ、約９５μｇ、約９６μｇ、約９７μｇ、約９８μｇ、約９９μｇ、または約１００μｇの抗原を投与し得る。実施形態では、抗原は、Ｒ２１または配列番号１のポリペプチドに対して少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有する抗原である。実施形態では、抗原は、配列番号２のポリペプチドに対して少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の同一性を有する。

【００８８】

実施形態では、免疫原性組成物は、アジュバントを含む。実施形態では、各々の用量の免疫原性組成物中のアジュバントの量は、約１μｇから約１００μｇまでの範囲である。例えば、実施形態では、各々の用量の免疫原性組成物中のアジュバントの量は、約１μｇ、約１．１μｇ、約１．２μｇ、約１．３μｇ、約１．４μｇ、約１．５μｇ、約１．６μｇ、約１．７μｇ、約１．８μｇ、約１．９μｇ、約２μｇ、約３μｇ、約４μｇ、約５μｇ、約６μｇ、約７μｇ、約８μｇ、約９μｇ、約１０μｇ、約１１μｇ、約１２μｇ、約１３μｇ、約１４μｇ、約１５μｇ、約１６μｇ、約１７μｇ、約１８μｇ、約１９μｇ、約２０μｇ、約２１μｇ、約２２μｇ、約２３μｇ、約２４μｇ、約２５μｇ、約２６μｇ、約２７μｇ、約２８μｇ、約２９μｇ、約３０μｇ、約３１μｇ、約３２μｇ、約３３μｇ、約３４μｇ、約３５μｇ、約３６μｇ、約３７μｇ、約３８μｇ、約３９μｇ、約４０μｇ、約４１μｇ、約４２μｇ、約４３μｇ、約４４μｇ、約４５μｇ、約４６μｇ、約４７μｇ、約４８μｇ、約４９μｇ、約５０μｇ、約５１μｇ、約５２μｇ、約５３μｇ、約５４μｇ、約５５μｇ、約５６μｇ、約５７μｇ、約５８μｇ、約５９μｇ、約６０μｇ、約６１μｇ、約６２μｇ、約６３μｇ、約６４μｇ、約６５μｇ、約６６μｇ、約６７μｇ、約６８μｇ、約６９μｇ、約７０μｇ、約７１μｇ、約７２μｇ、約７３μｇ、約７４μｇ、約７５μｇ、約７６μｇ、約７７μｇ、約７８μｇ、約７９μｇ、約８０μｇ、約８１μｇ、約８２μｇ、約８３μｇ、約８４μｇ、約８５μｇ、約８６μｇ、約８７μｇ、約８８μｇ、約８９μｇ、約９０μｇ、約９１μｇ、約９２μｇ、約９３μｇ、約９４μｇ、約９５μｇ、約９６μｇ、約９７μｇ、約９８μｇ、約９９μｇ、または約１００μｇである。実施形態では、アジュバントはサポニンアジュバントである。実施形態では、サポニンアジュバントは、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含む。実施形態では、サポニンアジュバントは、約２５μｇの８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含む。実施形態では、サポニンアジュバントは、約５０μｇの８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含む。

【００８９】

実施形態では、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、または第１０の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の投与の約１週間後、約２週間後、約３週間後、約４週間後、約５週間後、約６週間後、約７週間後、約８週間後、約９週間後、約１０週間後、約１１週間後、約１２週間後、約１３週間後、約１４週間後、約１５週間後、約１６週間後、約１７週間後、約１８週間後、約１９週間後、約２０週間後、約２１週間後、約２２週間後、約２３週間後、約２４週間後、約２５週間後、約２６週間後、約２７週間後、約２８週間後、約２９週間後、約３０週間後、約３１週間後、約３２週間後、約３３週間後、約３４週間後、約３５週間後、約３６週間後、約３７週間後、約３８週間後、約３９

週間後、約４０週間後、約４１週間後、約４２週間後、約４３週間後、約４４週間後、約４５週間後、約４６週間後、約４７週間後、約４８週間後、約４９週間後、約５０週間後、約５１週間後、または約５２週間後に投与する。実施形態では、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、または第１０の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の投与の約７日後、約８日後、約９日後、約１０日後、約１１日後、約１２日後、約１３日後、約１４日後、約１５日後、約１６日後、約１７日後、約１８日後、約１９日後、約２０日後、約２１日後、約２２日後、約２３日後、約２４日後、約２５日後、約２６日後、約２７日後、約２８日後、約２９日後、約３０日後、約３１日後、約３２日後、約３３日後、約３４日後、約３５日後、約３６日後、約３７日後、約３８日後、約３９日後、約４０日後、約４１日後、約４２日後、約４３日後、約４４日後、約４５日後、約４６日後、約４７日後、約４８日後、約４９日後、約５０日後、約５１日後、約５２日後、約５３日後、約５４日後、約５５日後、約５６日後、約５７日後、約５８日後、約５９日後、約６０日後、約６１日後、約６２日後、約６３日後、約６４日後、約６５日後、約６６日後、約６７日後、約６８日後、約６９日後、約７０日後、約７１日後、約７２日後、約７３日後、約７４日後、約７５日後、約７６日後、約７７日後、約７８日後、約７９日後、約８０日後、約８１日後、約８２日後、約８３日後、約８４日後、約８５日後、約８６日後、約８７日後、約８８日後、約８９日後、約９０日後、約９１日後、約９２日後、約９３日後、約９４日後、約９５日後、約９６日後、約９７日後、約９８日後、約９９日後、約１００日後、約１０１日後、約１０２日後、約１０３日後、約１０４日後、約１０５日後、約１０６日後、約１０７日後、約１０８日後、約１０９日後、約１１０日後、約１１１日後、約１１２日後、約１１３日後、約１１４日後、約１１５日後、約１１６日後、約１１７日後、約１１８日後、約１１９日後、約１２０日後、約１２１日後、約１２２日後、約１２３日後、約１１４日後、約１１５日後、約１１６日後、約１１７日後、約１１８日後、約１１９日後、約１２０日後、約１２１日後、約１２２日後、約１２３日後、約１２４日後、約１２５日後、約１２６日後、約１２７日後、約１２８日後、約１２９日後、約１３０日後、約１３１日後、約１３２日後、約１３３日後、約１３４日後、約１３５日後、約１３６日後、約１３７日後、約１３８日後、約１３９日後、約１４０日後、約１４１日後、約１４２日後、約１４３日後、約１４４日後、約１４５日後、約１４６日後、約１４７日後、約１４８日後、約１４９日後、約１５０日後、約１５１日後、約１５２日後、約１５３日後、約１５４日後、約１５５日後、約１５６日後、約１５７日後、約１５８日後、約１５９日後、約１６０日後、約１６１日後、約１６２日後、約１６３日後、約１６４日後、約１６５日後、約１６６日後、約１６７日後、約１６８日後、約１６９日後、約１７０日後、約１７１日後、約１７２日後、約１７３日後、約１７４日後、約１７５日後、約１７６日後、約１７７日後、約１７８日後、約１７９日後、約１８０日後、約１８１日後、約１８２日後、約１８３日後、約１８４日後、約１８５日後、約１８６日後、約１８７日後、約１８８日後、約１８９日後、約１９０日後、約１９１日後、約１９２日後、約１９３日後、約１９４日後、約１９５日後、約１９６日後、約１９７日後、約１９８日後、約１９９日後、約２００日後、約２０１日後、約２０２日後、約２０３日後、約２０４日後、約２０５日後、約２０６日後、約２０７日後、約２０８日後、約２０９日後、約２１０日後、約２１１日後、約２１２日後、約２１３日後、約２１４日後、約２１５日後、約２１６日後、約２１７日後、約２１８日後、約２１９日後、約２２０日後、約２２１日後、約２２２日後、約２２３日後、約２２４日後、約２２５日後、約２２６日後、約２２７日後、約２２８日後、約２２９日後、約２３０日後、約２３１日後、約２３２日後、約２３３日後、約２３４日後、約２３５日後、約２３６日後、約２３７日後、約２３８日後、約２３９日後、約２４０日後、約２４１日後、約２４２日後、約２４３日後、約２４４日後、約２４５日後、約２４６日後、約２４７日後、約２４８日後、約２４９日後、約２５０日後、約２５１日後、約２５２日後、約２５３日後、約２５４日後、約２５５日後、約２５６日後、約２５７日後、約２５８日後、約２５９日後、約２６０日後、約２６１日後、約２６２日後、約２６３日後、約２６４日後、約２６５日後、約２６６日後、約２６７日後、約２６８日後、約２６９日後、約２７０日後、約２７１日後、約２７２日後、約２

７３日後、約２７４日後、約２７５日後、約２７６日後、約２７７日後、約２７８日後、約２７９日後、約２８０日後、約２８１日後、約２８２日後、約２８３日後、約２８４日後、約２８５日後、約２８６日後、約２８７日後、約２８８日後、約２８９日後、約２９０日後、約２９１日後、約２９２日後、約２９３日後、約２９４日後、約２９５日後、約２９６日後、約２９７日後、約２９８日後、約２９９日後、約３００日後、約３０１日後、約３０２日後、約３０３日後、約３０４日後、約３０５日後、約３０６日後、約３０７日後、約３０８日後、約３０９日後、約３１０日後、約３１１日後、約３１２日後、約３１３日後、約３１４日後、約３１５日後、約３１６日後、約３１７日後、約３１８日後、約３１９日後、約３２０日後、約３２１日後、約３２２日後、約３２３日後、約３２４日後、約３２５日後、約３２６日後、約３２７日後、約３２８日後、約３２９日後、約３３０日後、約３３１日後、約３３２日後、約３３３日後、約３３４日後、約３３５日後、約３３６日後、約３３７日後、約３３８日後、約３３９日後、約３４０日後、約３４１日後、約３４２日後、約３４３日後、約３４４日後、約３４５日後、約３４６日後、約３４７日後、約３４８日後、約３４９日後、約３５０日後、約３５１日後、約３５２日後、約３５３日後、約３５４日後、約３５５日後、約３５６日後、約３５７日後、約３５８日後、約３５９日後、約３６０日後、約３６１日後、約３６２日後、約３６３日後、約３６４日後、約３６５日後、約１３ヶ月後、約１４ヶ月後、約１５ヶ月後、約１６ヶ月後、約１７ヶ月後、約１８ヶ月後、約１９ヶ月後、約２０ヶ月後、約２１ヶ月後、約２２ヶ月後、約２３ヶ月後、約２４ヶ月後、約２．５年後、約３年後、約３．５年後、約４年後、約４．５年後、約５年後、約５．５年後、約６年後、約６．５年後、約７年後、約８年後、約９年後、約１０年後、約１１年後、約１２年後、約１３年後、約１４年後、約１５年後、約１６年後、約１７年後、約１８年後、約１９年後、または約２０年後に投与する。実施形態では、第２の用量を、第１の用量の投与の約２８日後に投与する。実施形態では、第３の用量を、第１の用量の投与の約５６日後に投与する。実施形態では、第３の用量を、第１の用量の投与の約１６８日後に投与する。実施形態では、第２の用量を第１の用量の投与の約２８日後に投与し、第３の用量を第１の用量の約５６日後に投与する。実施形態では、第２の用量を第１の用量の投与の約２８日後に投与し、第３の用量を第１の用量の約１６８日後に投与する。

【００９０】

実施形態では、第２の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の免疫原性組成物の約１ヶ月後（例えば、２８日後、２９日後、３０日後、または３１日後）に投与する。実施形態では、第３の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の免疫原性組成物の約２ヶ月後から約２４ヶ月後までに、約２ヶ月後から約６ヶ月後までに、約１０ヶ月後から約１５ヶ月後までに、約１２ヶ月後から約１８ヶ月後までに、または約１２ヶ月後から約１６ヶ月後までに投与する。実施形態では、第４の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の免疫原性組成物の約２ヶ月後から約２４ヶ月後までに、約２ヶ月後から約６ヶ月後までに、約１０ヶ月後から約１５ヶ月後までに、約１２ヶ月後から約１８ヶ月後までに、または約１２ヶ月後から約１６ヶ月後までに投与する。実施形態では、第３の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の免疫原性組成物の投与の少なくとも２ヶ月後、少なくとも３ヶ月後、少なくとも４ヶ月後、少なくとも５ヶ月後、少なくとも６ヶ月後、少なくとも７ヶ月後、少なくとも８ヶ月後、少なくとも９ヶ月後、少なくとも１０ヶ月後、少なくとも１１ヶ月後、少なくとも１年後、少なくとも１３ヶ月後、少なくとも１４ヶ月後、または少なくとも１５ヶ月後に投与する。実施形態では、第３の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の免疫原性組成物の投与の最大で２ヶ月後、最大で３ヶ月後、最大で４ヶ月後、最大で５ヶ月後、最大で６ヶ月後、最大で７ヶ月後、最大で８ヶ月後、最大で９ヶ月後、最大で１０ヶ月後、最大で１１ヶ月後、最大で１年後、最大で１３ヶ月後、最大で１４ヶ月後、または最大で１５ヶ月後に投与する。実施形態では、第４の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の免疫原性組成物の投与の少なくとも２ヶ月後、少なくとも３ヶ月後、少なくとも４ヶ月後、少なくとも５ヶ月後、少なくとも６ヶ月後、少なくとも７ヶ月後、少なくとも８ヶ月後、少なくとも９ヶ月後、少なくとも１０ヶ月後、少なくとも１１ヶ月後、少なくとも１年後、

少なくとも１３ヶ月後、少なくとも１４ヶ月後、または少なくとも１５ヶ月後に投与する。実施形態では、第４の用量の免疫原性組成物を、第１の用量の免疫原性組成物の投与の最大で２ヶ月後、最大で３ヶ月後、最大で４ヶ月後、最大で５ヶ月後、最大で６ヶ月後、最大で７ヶ月後、最大で８ヶ月後、最大で９ヶ月後、最大で１０ヶ月後、最大で１１ヶ月後、最大で１年後、最大で１３ヶ月後、最大で１４ヶ月後、最大で１５ヶ月後、最大で１６ヶ月後、最大で１７ヶ月後、最大で１８ヶ月後、最大で１９ヶ月後、最大で２０ヶ月後、最大で２１ヶ月後、最大で２２ヶ月後、最大で２３ヶ月後、または最大で２４ヶ月後に投与する。

【００９１】

実施形態では、第１の用量の後にある用量を投与するとき、その後の用量は、第１の用量中の抗原量未満の抗原量を含み得る。例えば、第１の用量が５μｇの抗原を含む場合、第３の用量は、１μｇの抗原を含み得る。実施形態では、その後の用量は、第１の用量より約１％、約２％、約３％　約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、または約９９％低い。例えば、第１の用量が５μｇの抗原を含む場合、第１の用量より５０％低いその後の用量は、２．５μｇの抗原を含む。実施形態では、第３の用量は、第１の用量の抗原の１／５を含む。実施形態では、第１の用量は１０μｇの抗原を含み、第３の用量は２μｇの抗原を含む。実施形態では、第１の用量は５０μｇの抗原を含み、第３の用量は１０μｇの抗原を含む。

【００９２】

実施形態では、３つの用量（第１の用量、第２の用量、および第３の用量）の本明細書中に記載の免疫原性組成物を投与する。実施形態では、第１の用量は１０μｇの抗原を含み、第２の用量は１０μｇの抗原を含み、第３の用量は１０μｇの抗原を含む。実施形態では、第１の用量は５μｇの抗原を含み、第２の用量は５μｇの抗原を含み、第３の用量は５μｇの抗原を含む。実施形態では、第１の用量は５０μｇの抗原を含み、第２の用量は５０μｇの抗原を含み、第３の用量は１０μｇの抗原を含む。実施形態では、第１の用量は１０μｇの抗原を含み、第２の用量は１０μｇの抗原を含み、第３の用量は２μｇの抗原を含む。

【００９３】

実施形態では、４つの用量（第１の用量、第２の用量、第３の用量、および第４の用量）の本明細書中に記載の免疫原性組成物を投与する。実施形態では、第１の用量は１０μｇの抗原を含み、第２の用量は１０μｇの抗原を含み、第３の用量は１０μｇの抗原を含み、第４の用量は１０μｇの抗原を含む。実施形態では、第１の用量は５μｇの抗原を含み、第２の用量は５μｇの抗原を含み、第３の用量は５μｇの抗原を含み、第４の用量は５μｇの抗原を含む。

【００９４】

実施形態では、５つの用量（第１の用量、第２の用量、第３の用量、第４の用量、および第５の用量）の本明細書中に記載の免疫原性組成物を投与する。実施形態では、第１の用量は１０μｇの抗原を含み、第２の用量は１０μｇの抗原を含み、第３の用量は１０μｇの抗原を含み、第４の用量は１０μｇの抗原を含み、第５の用量は１０μｇの抗原を含

む。実施形態では、第１の用量は５μｇの抗原を含み、第２の用量は５μｇの抗原を含み、第３の用量は５μｇの抗原を含み、第４の用量は５μｇの抗原を含み、第５の用量は５μｇの抗原を含む。

【００９５】

実施形態では、方法は、表Ａの投与レジメン（ｒｅｇｉｍｅｎｔ）に従って免疫原性組成物を投与することを含み、ここで、量は抗原の用量を指し、第２、第３、第４、または第５の用量の日数または月数は、第１の用量後の日数または月数である。

【表Ａ－１】

表A:投薬レジメン

レジメン	第1の用量	第2の用量	第3の用量	第4の用量	第5の用量
1	10 μg	10 μg (28日)	10 μg (56日)	-	
2	10 μg	10 μg (28日)	10 μg (168日)	-	
3	50 μg	50 μg (28日)	10 μg (168日)	-	
4	10 μg	10 μg (28日)	2 μg (168日)	-	
5	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (2ヶ月)	-	
6	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (6ヶ月)	-	
7	50 μg	50 μg (1ヶ月)	10 μg (6ヶ月)	-	
8	10 μg	10 μg (1ヶ月)	2 μg (6ヶ月)	-	
9	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (2ヶ月)	10 μg (14ヶ月)	
10	5 μg	5 μg (1ヶ月)	5 μg (2ヶ月)	5 μg (15ヶ月)	
11	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (6ヶ月)	10 μg (14ヶ月)	
12	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (2ヶ月)	10 μg (10ヶ月)	
13	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (6ヶ月)		
14	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (2ヶ月)		
15	5 μg	5 μg (1ヶ月)	5 μg (2ヶ月)	5 μg (12ヶ月)	
16	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (5ヶ月)		

【表Ａ－２】

レジメン	第1の用量	第2の用量	第3の用量	第4の用量	第5の用量
17	10 μg	10 μg (1ヶ月)	10 μg (2ヶ月)	10 μg (421日)	10 μg (786日)
18	5 μg	5 μg (1ヶ月)	5 μg (2ヶ月)	5 μg (421日)	5 μg (786日)

【００９６】

本明細書中に開示の組成物を、全身経路もしくは粘膜経路もしくは経皮経路を介して、または特定の組織に直接投与し得る。本明細書中で使用される場合、用語「全身投与」は、非経口投与経路を含む。特に、非経口投与は、皮下、腹腔内、静脈内、動脈内、筋肉内、または胸骨内注射、静脈内、または腎臓透析注入技術を含む。典型的には、全身非経口投与は筋肉内注射である。本明細書中で使用される場合、用語「粘膜投与」は経口、鼻腔内、膣内、直腸内、気管内、腸管、および眼への投与を含む。好ましくは、投与は、筋肉内である。

【００９７】

実施形態では、用量を、約０．１ｍＬ～約１．５ｍＬ、例えば、約０．１ｍＬ、約０．２ｍＬ、約０．２５ｍＬ、約０．３ｍＬ、約０．４ｍＬ、約０．５ｍＬ、約０．６ｍＬ、約０．７ｍＬ、約０．８ｍＬ、約０．９ｍＬ、約１．０ｍＬ、約１．１ｍＬ、約１．２ｍＬ、約１．３ｍＬ、約１．４ｍＬ、または約１．５ｍＬの体積で投与する。実施形態では、用量を、０．２５ｍＬの体積で投与する。実施形態では、用量を、０．５ｍＬの体積で投与する。実施形態では、用量を、０．６ｍＬの体積で投与する。

【００９８】

実施形態では、免疫原性組成物は、約１μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、１０μｇ／ｍＬ～約１００μｇ／ｍＬ、約１０μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、約１７５μｇ／ｍＬ～約３２５μｇ／ｍＬ、約２００μｇ／ｍＬ～約３００μｇ／ｍＬ、約２２０μｇ／ｍＬ～約２８０μｇ／ｍＬ、または約２４０μｇ／ｍＬ～約２６０μｇ／ｍＬの濃度の抗原を含み得る。

【００９９】

実施形態では、本明細書中に記載の免疫原性組成物は、マラリア感染予防の有効性を有する。有効性を、マラリアと診断されたマラリア免疫原性組成物を投与されなかった被験体（マラリアと診断された対照）の数を、その後にマラリアと診断されたマラリア免疫原性組成物を投与された被験体の数と比較することによって決定し得る。以下の式を使用して有効性を計算する：１００×（マラリアと診断された対照の百分率－マラリアと診断された免疫原性組成物を投与された被験体の百分率）／（マラリアと診断された対照の百分率）。

【０１００】

実施形態では、本明細書中に記載の免疫原性組成物は、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９６％、少なくとも約９７％、少なくとも約９８％、少なくとも約９９％、または約１００％の有効性を有する。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、本開示は、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原およびアジュバント（例えば、サポニンアジュバント）を含む免疫原性組成物のための共製剤（す

なわち、プレフィルドシリンジまたはプレミックス）ストラテジーを提供する。現在利用されている典型的なワクチン投与ストラテジーは、ベッドサイド混合製剤である。すなわち、ワクチン組成物およびアジュバントを、個別に保存し、投与前に混合する。ワクチンのためのプレミックス、共製剤、またはプレフィルドシリンジのストラテジーは、抗原（例えば、Ｒ２１抗原）の安定性およびその後の免疫原としての能力に懸念があるので、あまり一般的ではない。本開示は、予め混合し、保存することができる免疫原性組成物を提供する。開示のワクチン接種ストラテジーおよび製剤は、全体的な安全性および免疫原性を維持しながら、ワクチン接種の効率を改善し、ベッドサイドでの誤混合リスクを軽減し得る。

【０１０２】

種々の容器（単回投与のためのシリンジおよびプラスチック製のアンプルが挙げられる）を使用して、プレミックス製剤を保存および輸送し得る。いくつかの例では、プラスチック製のアンプルを、成形同時充填製造技術または方法を使用して製造することができる。一般に、成形同時充填（ＢＦＳ）製造法は、プラスチック材料（例えば、樹脂）を押し出してパリソンを形成し、次いで、鋳型に流し込んでサイズに切断することを含む。次いで、充填ニードルまたはマンドレルを使用してプラスチックを膨らませ、それにより、鋳型の形状に実質的に適合する中空アンプルが得られる。膨張した時点で、所望の体積の液体をアンプル中に注入することができ、充填ニードルまたはマンドレルを除去することができ、アンプルを密封することができる。したがって、ＢＦＳは、ヒトが直接介入することなく滅菌環境で実施することができる自動化プロセスであり得る。

【０１０３】

いくつかの例では、所望の液体を含む滅菌アンプルを無菌的に製造可能であるので、ＢＦＳによって製造されたアンプルは製薬工業に特に好適であり得る。しかしながら、ＢＦＳテクノロジーは、全ての医薬用液体、生成物などに適合する訳では無い。例えば、いくつかの公知のＢＦＳ製造法は、前記液体または生成物をアンプルに送達することを含み、その時点ではプラスチックが依然として比較的高温であり、例えば、ワクチン、生物学的製剤などの温度感受性の液体および／または生成物に有害作用をもたらし得る。しかしながら、低温ＢＦＳテクノロジーの進歩によって、好適な生成物、液体などの種類が増加し、いくつかのワクチン、生物学的製剤、および／または温度感受性医薬品をＢＦＳアンプルに含めることが可能となっている。

【０１０４】

いくつかの例では、ＢＦＳアンプルは、所望の用途および／またはそのアンプルが含有するように構成された所望の医薬用液体もしくは投薬量に少なくとも一部基づくサイズ、形状、および／または構成を有することができる。例えば、いくつかの公知のＢＦＳアンプルは、穿刺蓋（ｐｉｅｒｃｅ　ｔｈｒｏｕｇｈ　ｔｏｐ）、ねじ切り蓋、および／またはオス型もしくはメス型のルアーを含む蓋などを含むことができる。いくつかの公知のＢＦＳアンプルは、配置されるように構成された液体の体積または投薬量に基づくサイズおよび／または形状を有することができる。さらに、いくつかの公知のＢＦＳアンプルを、一連の複数の一時的に接続されたアンプルで製造することができ、それにより、製造、包装、および／または保存の効率などを向上させることができる。

【０１０５】

実施形態では、本明細書中に記載の免疫原性組成物は、プレフィルドシリンジ中に提供される。免疫原性組成物をプレフィルドシリンジ中に調製する場合、抗原およびアジュバントを、投与前に組み合わせる。実施形態では、プレフィルドシリンジは、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原（例えば、Ｒ２１）およびアジュバント（例えば、サポニンアジュバント）を含む。実施形態では、プレフィルドシリンジは、Ｒ２１およびサポニンアジュバントを含み、ここで、アジュバントが、少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ　Ｓａｐｏｎａｒｉａ　Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ　Ｓａｐｏｎａｒｉａ　Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まず；第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ　Ｓａｐｏｎａｒｉａ　Ｍｏｌｉｎａの画

分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まず；アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａおよびｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａおよびｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約８５重量％および約１５重量％を占める。実施形態では、プレフィルドシリンジは、Ｒ２１およびサポニンアジュバントを含み、ここで、アジュバントが、少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで、第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まず；第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まず；アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａおよびｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａおよびｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約９２重量％および約８重量％を占める。実施形態では、プレフィルドシリンジは、Ｒ２１およびサポニンアジュバントを含み、ここで、アジュバントが、少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで、第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まず；第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まず；アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａおよびｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａが少なくとも約７５重量％を占め、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが残りを占める。

【０１０６】

実施形態では、被験体に、プレフィルドシリンジから免疫原性組成物を投与する。実施形態では、被験体に、単回プレフィルドシリンジ中の血球凝集素およびＣｏＶ Ｓポリペプチドの両方を含む免疫原性組成物を投与する。実施形態では、被験体に、プレフィルドシリンジから、ＣｏＶ Ｓポリペプチドを含むが、血球凝集素を含まない免疫原性組成物を投与する。実施形態では、被験体に、プレフィルドシリンジから、血球凝集素を含むが、ＣｏＶ Ｓポリペプチドを含まない免疫原性組成物を投与する。

【実施例】

【０１０７】

実施例１：５～１７ヶ月齢におけるＲ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の安全性および免疫原性の第Ｉ／ＩＩｂ相ランダム化対照試験

目的：Ｒ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の有効性を、年齢が５～１７ヶ月の小児で評価した。

【０１０８】

方法：候補免疫原性組成物の安全性および免疫原性の第Ｉ／ＩＩｂ相ランダム化対照試験を、ブルキナファソのナノロの５～１７ヶ月齢の小児において実施した。小児を以下の３つの群にランダム化した：第１群、第２群、および第３群。第１群の小児に、２５μｇのサポニンアジュバントを有する５μｇのＲ２１タンパク質を、０日目（１回目の投与）、２８日目（２回目の投与）、５６日目（３回目の投与）、３回目の投与の１年後または１回目の投与の４２１日後（４回目の投与）、および４回目の投与の１年後または１回目の投与の７８６日後（５回目の投与）に投与した。第２群の小児に、５０μｇのサポニンアジュバントを有する５μｇのＲ２１タンパク質を、０日目（１回目の投与）、２８日目（２回目の投与）、５６日目（３回目の投与）、３回目の投与の１年後または１回目の投与の４２１日後（４回目の投与）、および４回目の投与の１年後または１回目の投与の７

８６日後（５回目の投与）に投与した。第３群の小児にプラセボ（対照）を投与した。各々の組成物では、サポニンアジュバントは、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含んでいた。

【０１０９】

Ｒ２１タンパク質の産生：Ｒ２１タンパク質を、Ｈａｎｓｅｎｕｌａ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ酵母細胞中で産生した。Ｒ２１タンパク質をコードする核酸を、酵母中での選択のためにＵＲＡ３遺伝子の代わりにＬＥＵ２遺伝子を保有するＨ．ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ発現プラスミドｐＦＰＭＴ１２１の誘導体にサブクローニングした。野生型株ＡＴＣＣ（登録商標）３４４３８（商標）（ＣＢＳ４７３２、ＩＦＯ１４７６、ＪＣＭ３６２１、ＮＢＲＣ１４７６、ＮＣＹＣ１４５７、ＮＲＲＬ　Ｙ－５４４５）由来の栄養要求性Ｈ．ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ株ＡＬＵ３（関連遺伝子型：ａｄｅ１、ｌｅｕ２、ｕｒａ３）を、発現宿主として使用した。組換え酵母細胞系を、エレクトロポレーションおよびその後の株の生成および単離のプロトコールによって生成した。それにより、発現プラスミドは酵母ゲノムに安定に組み込まれた。

【０１１０】

異種酵母株を、グリセロールストックとして－８０℃で保存した。産生細胞系を、炭素源としての２０ｇ　Ｌ$^{-1}$グリセロール（ＡｐｐｌｉＣｈｅｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ）および０．１ｇ　Ｌ$^{-1}$アデニン（ＡｐｐｌｉＣｈｅｍ）を含む２００ｍＬの動物成分を含まないＹＰＧ培地を充填した２Ｌバッフル付き振盪フラスコ中で培養した。ＹＰＤ培地中で静止期まで成長させた前培養物を接種材料として使用した。培養物を、３７℃および往復距離５ｃｍにて１３０ｒｐｍでインキュベートした。バッチ成長およびグリセロールの消費によるプロモーター系の抑制解除の５６時間後に、１％（ｖ／ｖ）メタノールを、標的遺伝子発現の誘導のために培養物に添加した。７２時間の総培養期間後に、細胞を遠心分離（６，０００ｇ、１５分間、４℃）によって回収し、洗浄緩衝液（５０ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液、２ｍＭ　ＥＤＴＡ、ｐＨ８．０）で１回洗浄し、－２０℃で保存した。Ｒ２１タンパク質を超遠心分離によって単離した。

【０１１１】

結果：ワクチン接種に関連する未知で重篤な副作用の疑い（ＳＵＳＡＲ）や重篤な有害事象（ＳＡＥ）は認められなかった。熱性痙攣は認められなかった。患者の発熱経験数は、全ワクチン用量で低かった。第１群の９～１５％の患者が発熱を経験した。第２群の１０～３０％の患者が発熱を経験した。第３群の８～１０％の患者が発熱を経験した。表１は、群ごとの防御有効性を示す。

【表１】

表1:防御有効性% (95 % CI)

群	人－リスクにさらされる年数	イベント	防御有効性% (95 % CI)	ワルド検定のP値
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		

【０１１２】

図６Ｂは、第１群、第２群、および第３群の患者のマラリア発生率のグラフを示す。

【０１１３】

図７Ａは、第１群、第２群、および第３群の患者においてマラリアから防御する免疫グ

ロブリンを示すグラフである。第２群の患者は、ワクチンの３回の投与後の免疫グロブリン量が第１群の患者より高かった（ｐ＜０．０００１）。また、第１群および第２群の両方の患者は、ブースト投与後の抗体濃度が増加した。図７Ｂは、前記の投薬レジメンの投与後の患者における経時的な抗ＮＡＮＰ抗体力価を示すグラフである。図７Ｃは、前記の投薬レジメンの投与後の患者における経時的なＣＳタンパク質のＣ末端に特異的なＩｇＧの力価を示すグラフである。図７Ｄは、前記の投薬レジメンの投与の１ヶ月後の抗ＮＡＮＰ抗体へのＣＳタンパク質のアビディティーを示すグラフである。図７Ｅは、前記の投薬レジメンの投与後の患者における経時的なＣＳタンパク質のＣ末端に特異的なＩｇＧへのＣＳタンパク質のアビディティーを示すグラフである。

【０１１４】

第１の臨床マラリアエピソードまでの時間を査定して、第２群の患者における有効性は、ブースター後１２ヶ月にわたって８１％［９５％Ｃｌ：７４～８７％］であった（ｐ＜０．０００１）。第２群の患者における有効性は、ブースター後１２ヶ月にわたって臨床マラリアの複数のエピソードに対して７８％［９５％Ｃｌ：７１～８３％］であった（ｐ＜０．００１）。第２群の患者における有効性は、一連の初回ワクチン接種後２４時間にわたって臨床マラリアの複数のエピソードに対して７７％［９５％Ｃｌ：７１～８３％］であった（ｐ＜０．００１）。

【０１１５】

実施例２Ａ：成人におけるＲ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の安全性および免疫原性の第Ｉ／ＩＩａ相オープンラベル試験

目的：成人におけるＲ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の有効性を評価した。

【０１１６】

方法：候補免疫原性組成物の安全性および免疫原性の第Ｉ／ＩＩａ相非ランダム化オープンラベル試験を、成人においてイングランドのオックスフォード、ロンドン、およびサウサンプトンで行った。第２群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を、０ヶ月、１ヶ月、および６ヶ月に投与した。第３群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を、０ヶ月、１ヶ月、および２ヶ月に投与した。第６群は、ワクチンを投与しなかった対照群であった。各々の群の有効性を、以下の式を使用して２１日目に計算した：１００×（免疫原性組成物を投与されていないマラリアと診断された被験体の百分率－免疫原性組成物を投与されたマラリアと診断された被験体の百分率）／（免疫原性組成物を投与されていないマラリアと診断された被験体の百分率）。被験体にマラリア寄生虫を意図的に感染させた（ＣＨＭＩ）。ＣＨＭＩ後にマラリアと診断されない患者の百分率を測定した。

【０１１７】

結果：図２は、被験体にヒトマラリアを意図的に感染させた後に（ＣＨＭＩ）マラリアと診断されない被験体の経時的な百分率を示すグラフである。第２群の有効性は７５％であった。第３群の有効性は６２．５％であった。マラリアと診断された対照の百分率は１００％であった。

【０１１８】

実施例２Ｂ：成人におけるＲ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の安全性および免疫原性の第Ｉ／ＩＩａ相オープンラベル試験

目的：Ｒ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の有効性を、成人において評価した。

【０１１９】

方法：候補免疫原性組成物の安全性および免疫原性の第Ｉ／ＩＩａ相非ランダム化オープンラベル試験を、成人においてイングランドのオックスフォード、ロンドン、およびサ

ウサンプトンで行った。第２群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を、０ヶ月、１ヶ月、６ヶ月、および１４ヶ月に投与した。第３群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を、０ヶ月、１、２、および１０ヶ月に投与した。第４群に、１０μｇのＲ２１タンパク質および５０μｇのサポニンアジュバント（すなわち、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含むサポニンアジュバント）を、０ヶ月、１ヶ月、および６ヶ月に投与した。第７群は、ワクチン接種を行わなかった対照群であった。ＶＥを、実施例２Ａと同様に１４日目に計算した。被験体にマラリア寄生虫を意図的に感染させた（ＣＨＭＩ）。ＣＨＭＩ後にマラリアと診断されない患者の百分率を測定した。

【０１２０】

結果：図３は、被験体にヒトマラリアを意図的に感染させた（ＣＨＭＩ）後に、マラリアと診断されない被験体の経時的な百分率を示すグラフである。第２群は、６０％ＶＥを示した。第３群は、１００％ＶＥを示した。第４群は、４０％ＶＥを示した。マラリアと診断された対照の百分率は８３．３％であった。

【０１２１】

実施例３：５～３６ヶ月の小児におけるＲ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の有効性を評価するための第ＩＩＩ相ランダム化対照試験

目的：Ｒ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の有効性が５～３６ヶ月齢の小児において評価されている。

【０１２２】

方法：５～３６ヶ月のアフリカ系小児におけるマラリアに対する候補免疫原性組成物の有効性を評価する第ＩＩＩ相ランダム化試験が実施されている。全ての小児に、５０μｇのサポニンアジュバントを有する５μｇのＲ２１タンパク質または対照ワクチンを、０、２８、および５６日目に投与した。ダンデ、バガモヨ、キルフィの小児に、ブーストを４２１日目に投与する。ナノロ、ブグニの小児に、１年後にブースト用量を投与する。一連の初回ワクチン接種を、マラリアシーズンの前または開始時に投与する。

【０１２３】

以下のアウトカムを評価する：一次、二次、または三次の臨床マラリアの存在；免疫原性組成物の安全性および反応性；組成物由来の有害事象の訴え；ならびに臨床マラリアに対する有効性。本明細書中に記載の免疫原性組成物の免疫原性を、対照と比較する。酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）を使用して、ＣＳ抗原に対する抗体、ＣＳのＮＡＮＰ反復領域、およびＨＢｓＡｇに対する抗体を定量する。

【０１２４】

実施例４：Ｒ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物を投与したマラリアナイーブ患者における異なる投与レジメンの免疫原性。

目的：免疫原性に対するＲ２１タンパク質およびサポニンアジュバントを含む免疫原性組成物の異なる投与レジメンの効果を評価した。サポニンアジュバントは、８５％ｗ／ｗの画分Ａ　ＩＳＣＯＭマトリックスおよび１５％ｗ／ｗの画分Ｃ　ＩＳＣＯＭマトリックスを含んでいた。表２の投与レジメンの投与後、患者に、監視下ヒトマラリア感染（ＣＨＭＩ）を行った。

【０１２５】

レジメンを表２に記載する：

【表２－１】

表2:投与レジメン

群	1回目の投与(0日目)	2回目の投与(1回目の投与の28日後)	3回目の投与(第1の用量後の日数)	CHMI(1回目の投与後の日数)
1	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント(56日)	n/a*
2	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント(168日)	196日
3	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント(56日)	84日
4	50 μgのR21タンパク質;50 μg	50 μgのR21タンパク質;50 μg	10 μgのR21タンパク質;50 μg	196日

【表２－２】

	のサポニンアジュバント	のサポニンアジュバント	のサポニンアジュバント(168日)	
5	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント	10 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント	2 μgのR21タンパク質;50 μgのサポニンアジュバント(168日)	196日

*第1群の患者にはCHMIを行っていない。

【０１２６】

第１群の患者は、ＣＨＭＩを実施されず、対照群としての役割を果たした。第２群の患者に、第１の用量の５ヶ月後に投与した、遅らせた第３の用量を投与した。第３群の患者に、各々の用量を約１ヶ月の間隔を開けて投与した。第４群の患者に、１回目の投与および２回目の投与で５０μｇのＲ２１タンパク質を投与し、３回目の投与で１回目の投与および２回目の投与の１／５の用量（１０μｇのＲ２１タンパク質）を投与した。第５群の患者に、１回目の投与および２回目の投与で１０μｇのＲ２１タンパク質を投与し、３回目の投与で１回目の投与および２回目の投与の１／５の用量（２μｇのＲ２１タンパク質）を投与した。

【０１２７】

ＣＳタンパク質の中心反復領域に対する総ＩｇＧ　ＮＡＮＰ特異的抗体応答を、ＥＬＩ

ＳＡによって評価した。図９Ａおよび９Ｂは、第１群および第３群（図９Ａ）と第２群、第４群、および第５群の患者における経時的に誘導された抗体応答を示す。第２群、第４群、および第５群の患者に、第１の用量の投与の約３ヶ月後に、遅らせた第３の用量を投与した。驚愕的かつ予想外に、３回目の投与で２μｇのＲ２１を投与した第５群の患者は、第２群投与レジメン（１回目の投与～３回目の投与での１０μｇのＲ２１）を投与した患者とほぼ同一の抗体誘導を示した。第５群の患者の抗体応答は、１回目の投与で５０μｇのＲ２１、２回目の投与で５０μｇのＲ２１、および３回目の投与で１０μｇのＲ２１を投与した患者の抗体応答より高かった。

【０１２８】

図１０Ａは、表２の異なる投薬レジメンの投与後の抗体応答（抗ＮＡＮＰ特異的ＩｇＧ）を示す。第５群のレジメンを投与した患者は、第３群のレジメンを投与した患者より高いピーク抗体応答を示す。第３群についての図１０Ａ中のＥＬＩＳＡ単位の幾何平均は、１３８９である（９５％ＣＩ　１０３１－１８７１）。第２群についての図１０Ａ中のＥＬＩＳＡ単位の幾何平均は２６６１である（９５％ＣＩ　１７７１～３９９８）。第４群についての図１０Ａ中のＥＬＩＳＡ単位の幾何平均は１００９である（９５％ＣＩ　３１６～３２２１）。第５群についての図１０Ａ中のＥＬＩＳＡ単位の幾何平均は３９８０である（９５％ＣＩ　２５００～６３３７）。図１０Ｂは、表２の異なる投薬レジメンの投与後の抗体応答（ＣＳタンパク質のＣ末端に特異的なＩｇＧ）を示す。図１０Ｃは、表の異なる投薬レジメンの投与後のＣＳタンパク質についての抗ＮＡＮＰ特異的ＩｇＧのアビディティーを示す。図１０Ｄは、表２の異なる投薬レジメンの投与後のＣＳタンパク質のＣ末端に特異的なＩｇＧのアビディティーを示す。

【０１２９】

図１１Ａは、防御および無防御によって層別化した第２群および第３群の投与レジメンを投与した患者由来の抗体価を示す。図１１Ｂは、第２群および第３群の患者における防御の、抗体応答ＥＵ１１００超またはＥＵ１１００未満との相関を示す。

【０１３０】

まとめると、このデータは、３回目の投与を遅らせること（第１の用量の約３ヶ月後に投与した）が、免疫原性組成物を約１ヶ月の間隔を開けた３つの用量で投与する投薬レジメンよりも高い抗体応答を誘発することを示す。

【０１３１】

また、このデータは、第１の用量の１／５のＲ２１の３回目の投与を遅らせて投与した患者が、１０μｇのＲ２１を約１ヶ月の間隔を開けた３つの用量で投与する投与レジメンと比較してより優れた抗体応答を誘導することを示す。これは、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫原性組成物（例えば、マラリアワクチン）投与のコストを削減するという理由から、有意な経済的意味を持つ。

【０１３２】

番号を付けた実施形態

実施形態１．Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原を含む免疫原性組成物。

実施形態２．前記Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫が、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｋｎｏｗｌｅｓｉである、実施形態１に記載の免疫原性組成物。

実施形態３．前記抗原が、スポロゾイト周囲（ＣＳ）タンパク質またはその断片を含む、実施形態１または２に記載の免疫原性組成物。

実施形態４．前記ＣＳタンパク質が、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍに由来する、実施形態３に記載の免疫原性組成物。

実施形態５．前記抗原が、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）またはその断片を含む、実施形態１～４のいずれか１つに記載の免疫原性組成物。

実施形態６．前記抗原が、配列番号１のアミノ酸配列または配列番号１に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６

％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一なアミノ酸配列を含む、実施形態１～５のいずれか１つに記載の免疫原性組成物。

実施形態７．アジュバントを含む実施形態１に記載の免疫原性組成物。

実施形態８．前記アジュバントが少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで：

その第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まない；そして

その第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まない、実施形態７に記載の免疫原性組成物。

実施形態９．前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、ぞれぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約８５重量％および約１５重量％を占める、請求項８に記載の免疫原性組成物。

実施形態１０．前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、ぞれぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約９２重量％および約８重量％を占める、請求項８に記載の免疫原性組成物。

実施形態１１．前記アジュバントを、約５０μｇの用量で投与する、実施形態７～１０のいずれか１つに記載の免疫原性組成物。

実施形態１２．実施形態１～１１のいずれか１つに記載の免疫原性組成物を投与することを含む、被験体におけるＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法。

実施形態１３．前記免疫原性組成物がアジュバントを含む、実施形態１２に記載の方法。

実施形態１４．前記アジュバントが、少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで：

その第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まない；そして

その第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まない、実施形態１３に記載の方法。

実施形態１５．前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、ぞれぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約８５重量％および約１５重量％を占める、実施形態１４に記載の方法。

実施形態１６．前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、ぞれぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約９２重量％および約８重量％を占める、実施形態１４に記載の方法。

実施形態１７．前記アジュバントを、約５０μｇの用量で投与する、実施形態１３～１６のいずれか１つに記載の方法。

実施形態１８．投与される抗原の前記用量が、約０．１μｇから約１００μｇまでである、実施形態１３～１６のいずれか１つに記載の方法。

実施形態１９．投与される抗原の前記用量が、約０．１μｇから約１０μｇまでである

、実施形態１３～１６のいずれか１つに記載の方法。
実施形態２０．投与される抗原の前記用量が、約０．１μｇから約５μｇまでである、実施形態１３～１６のいずれか１つに記載の方法。
実施形態２１．投与される抗原の前記用量が、約０．１μｇから約３μｇまでである、実施形態１３～１６のいずれか１つに記載の方法。
実施形態２２．投与される抗原の量が、約０．１μｇから約２μｇまでである、実施形態１３～１６のいずれか１つに記載の方法。
実施形態２３．第１の用量および第２の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、実施形態１２～２２のいずれか１つに記載の方法。
実施形態２４．第３の用量の前記免疫原性組成物を投与することを含む、実施形態２３に記載の方法。
実施形態２５．前記第２の用量中の抗原の用量が、前記第１の用量中の抗原の用量未満である、実施形態２３に記載の方法。
実施形態２６．前記第３の用量中の抗原の用量が、前記第１の用量中の抗原の用量未満である、実施形態２４に記載の方法。
実施形態２７．前記第１の用量および第２の用量が、同量の抗原を含む、実施形態２３または２４に記載の方法。
実施形態２８．前記第２の用量および第３の用量が、同量の抗原を含む、実施形態２５に記載の方法。
実施形態２９．前記第１の用量および第３の用量が、同量の抗原を含む、実施形態２５に記載の方法。
実施形態３０．前記第３の用量が、前記第１の用量中の抗原の約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％を含む、実施形態２６に記載の方法。
実施形態３１．前記第２の用量が、前記第１の用量中の抗原の約９０％、約８０％、約７０％、約６０％、約５０％、約４０％、約３０％、約２０％、または約１０％を含む、実施形態２６に記載の方法。
実施形態３２．前記第２の用量を、前記第１の用量の約２８日後に投与する、実施形態２３または２４に記載の方法。
実施形態３３．前記第３の用量を、前記第１の用量の約５６日後に投与する、実施形態２４に記載の方法。
実施形態３４．前記第３の用量を、前記第１の用量の約１６８日後に投与する、実施形態２４に記載の方法。
実施形態３５．被験体におけるＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫に対する免疫応答を刺激する方法であって、
（ｉ）第１の用量のＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫の抗原を含む免疫原性組成物であって；前記第１の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；
（ｉｉ）第２の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第２の用量が約１０μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物；および
（ｉｉｉ）第３の用量の前記免疫原性組成物であって、前記第３の用量が約２μｇの前記抗原を含む、免疫原性組成物
を投与することを含む、方法。
実施形態３６．前記第２の用量を、前記第１の用量の約２８日後に投与する、実施形態３５に記載の方法。
実施形態３７．前記第３の用量を、前記第１の用量の約１６８日後に投与する、実施形態３５または３６に記載の方法。
実施形態３８．前記Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ属の寄生虫が、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｍａｌａｒｉａｅ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｏｖａｌｅ、またはＰｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｋｎｏｗｌｅｓｉである、実施形態３５～３７のいずれか１つに記載の方法。

実施形態３９．前記抗原が、スポロゾイト周囲（ＣＳ）タンパク質またはその断片を含む、実施形態３５～３８のいずれか１つに記載の方法。
実施形態４０．前記ＣＳタンパク質が、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｆａｌｃｉｐａｒｕｍに由来する、実施形態３５～３９のいずれか１つに記載の方法。
実施形態４１．前記抗原が、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）またはその断片を含む、３５～４０のいずれか１つに記載の方法。
実施形態４２．前記抗原が、配列番号１のアミノ酸配列または配列番号１に対して少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、もしくは１００％同一なアミノ酸配列を含む、実施形態３５～４１のいずれか１つに記載の方法。
実施形態４３．アジュバントを含む、実施形態３５～４２のいずれか１つに記載の方法。
実施形態４４．前記アジュバントが、少なくとも２つのｉｓｃｏｍ粒子を含み、ここで：
その第１のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含まない；そして
その第２のｉｓｃｏｍ粒子が、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃを含み、かつＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ａを含まない、実施形態４３に記載の方法。
実施形態４５．前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約８５重量％および約１５重量％を占める、実施形態４４に記載の方法。
実施形態４６．前記アジュバント中のＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃの重量の総和に対して、それぞれ、Ｑｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分ＡおよびＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの画分Ｃが、約９２重量％および約８重量％を占める、実施形態４４に記載の方法。
実施形態４７．前記アジュバントを、約５０μｇの用量で投与する、実施形態３５～４６のいずれか１つに記載の方法。

【０１３３】

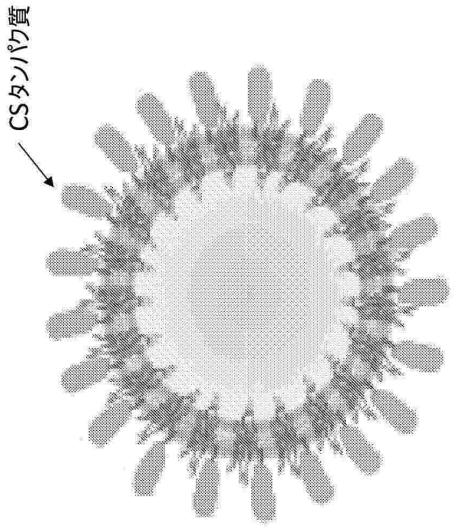
参照による援用

本明細書中に引用された全ての参考文献、論文、刊行物、特許、特許公開、および特許出願は、全ての目的のためにその全体が参考として援用される。しかしながら、本明細書中に引用された任意の参考文献、論文、刊行物、特許、特許公開、および特許出願の言及は、前記文献が有効な先行技術を構成することや、世界中のどの国でも共通の一般的知識の一部を形成することの承認や示唆の任意の形態と見なされず、また見なされないものとする。本出願は、米国特許第１０，７２９，７６４号、米国特許第９，８２１，０４６号、および米国特許第８，８２１，８８１号の開示全体が全ての目的のために本明細書によって参考として援用される。

【図面】

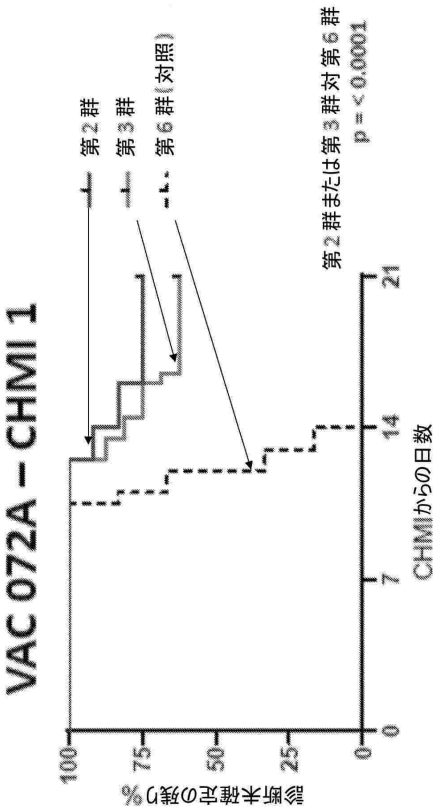
【図１】

Fig. 1



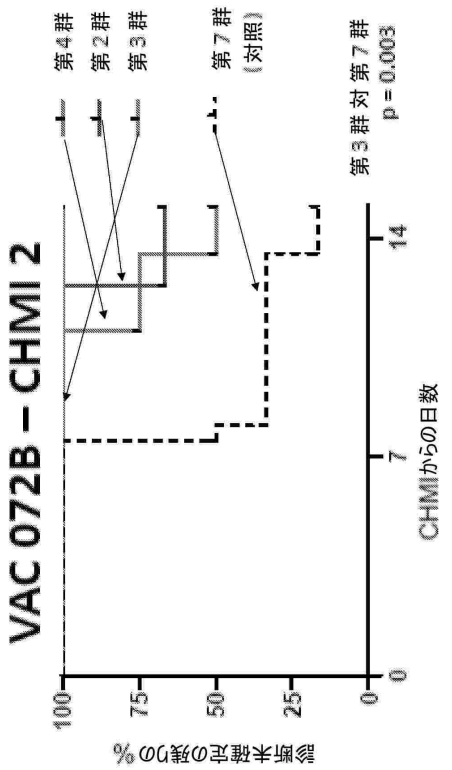
【図２】

Fig. 2



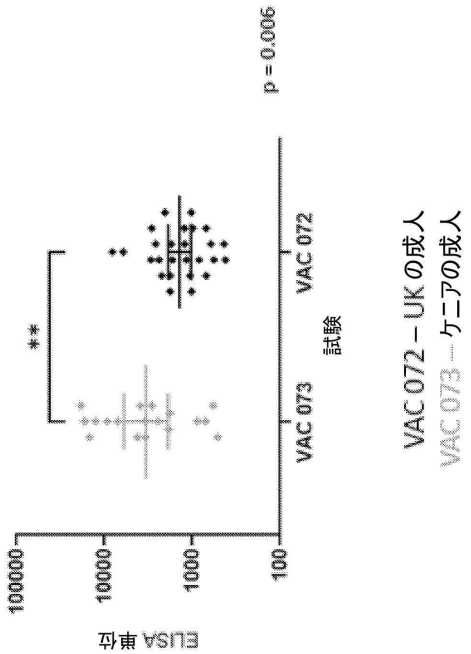
【図３】

Fig. 3



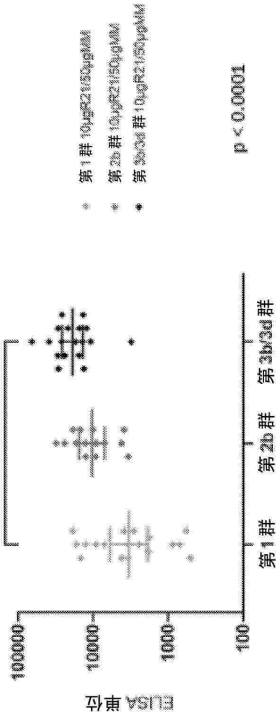
【図４】

Fig. 4
集団の影響



【図５】

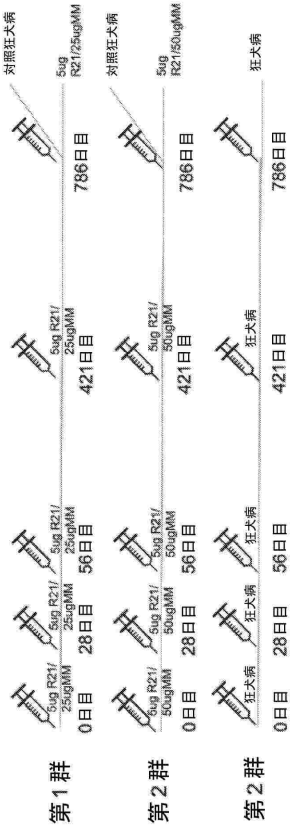
Fig. 5
ケニアのキリフィにおける年齢の影響



第１群 – 成人
第２群 – 低年齢小児
第３群 - 乳児

【図６Ａ】

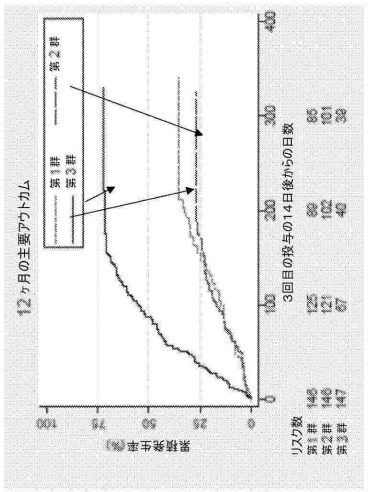
Fig. 6A



【図６Ｂ】

Fig. 6B

第1のエピソード



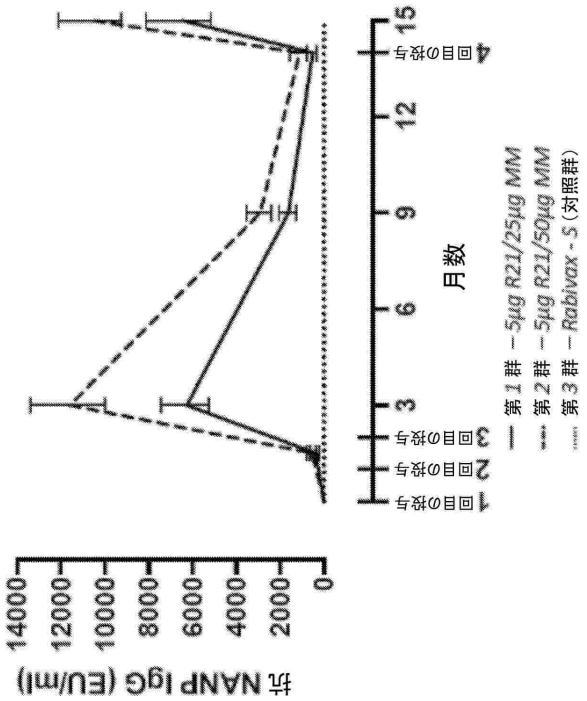
*Cox比例ハザードモデルによって計算されたハザード比による有効性。1－ハザード比

第１群 69%*
[% 95 CI, 58.0-79.0]
第２群 77%*
[% 95 CI, 67.0-84.0]

第１群 – 5μg R21/25μg MM
第２群 – 5μg R21/50μg MM
第３群 – Rabivax - S（対照群）

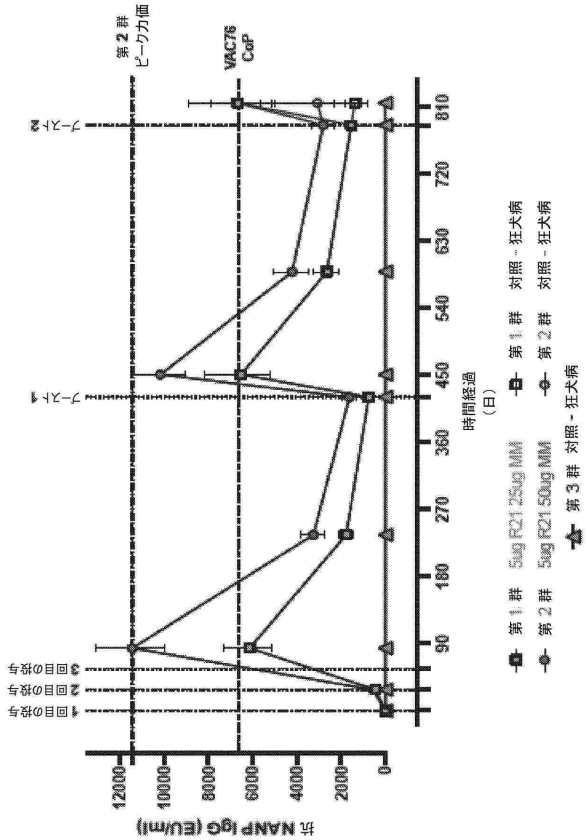
【図７Ａ】

Fig. 7A



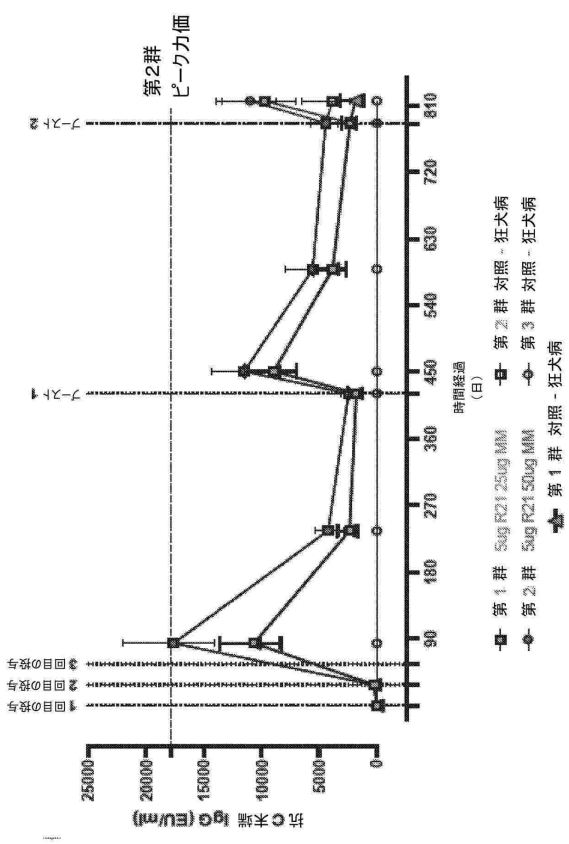
【図７Ｂ】

Fig. 7B



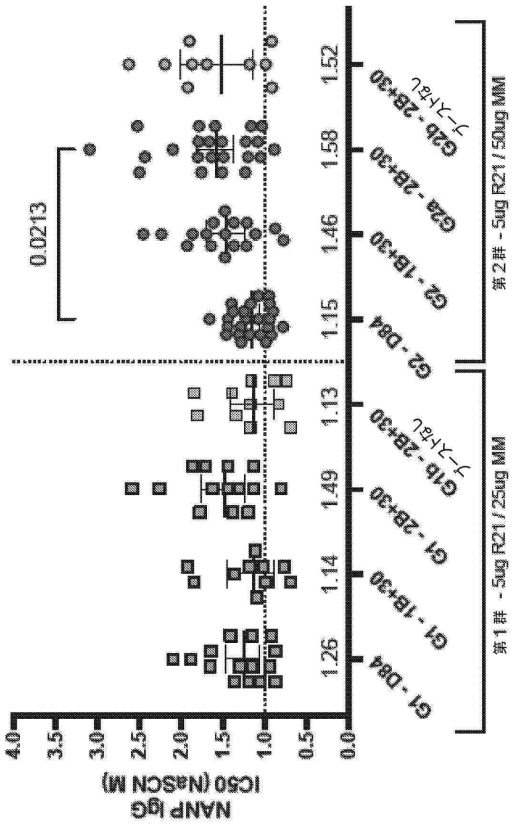
【図７Ｃ】

Fig. 7C



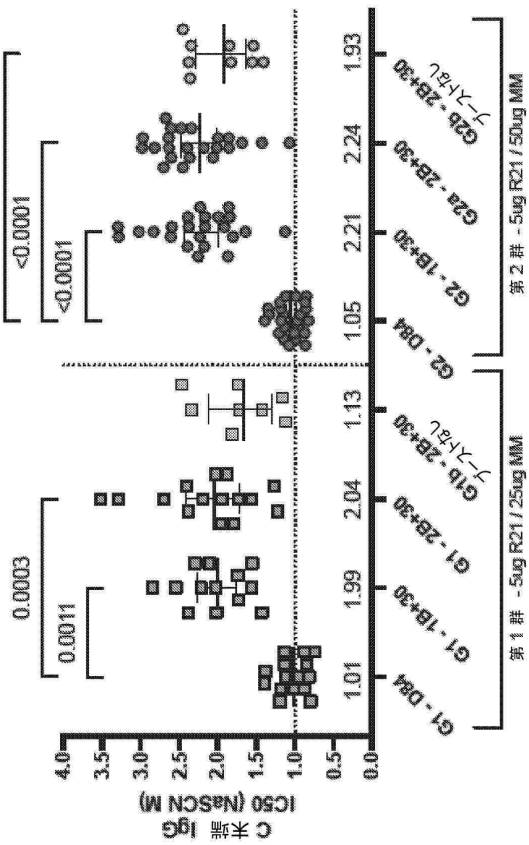
【図７Ｄ】

Fig. 7D



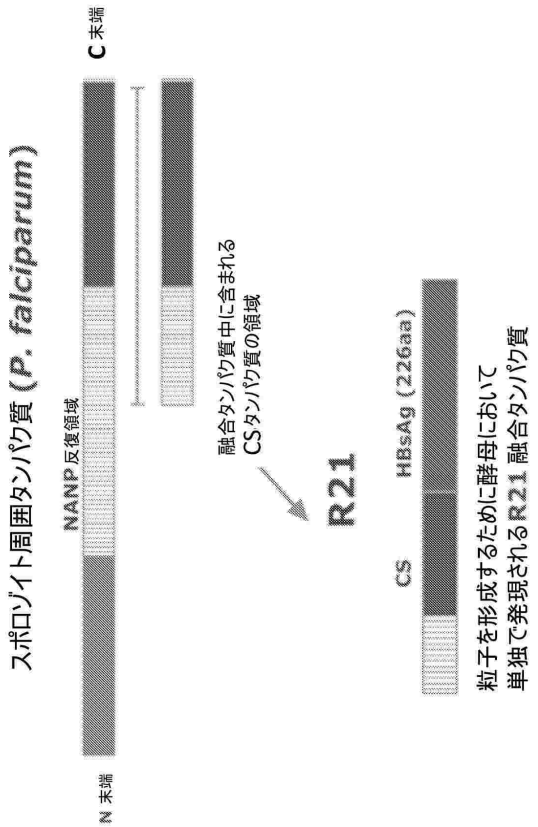
【図７Ｅ】

Fig. 7E



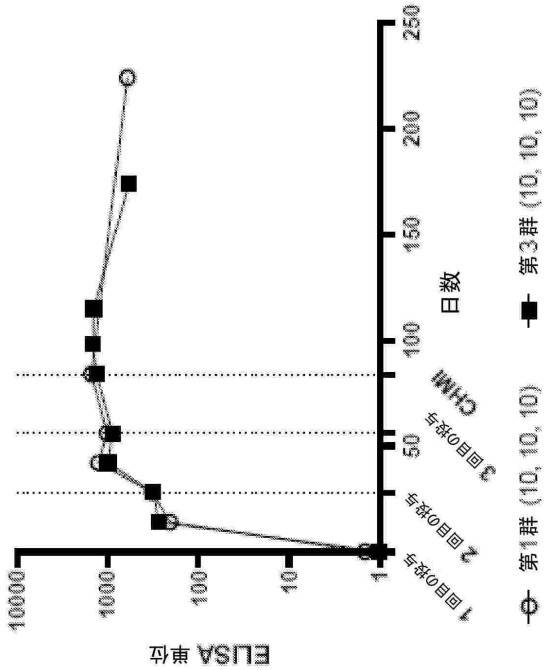
【図８】

Fig. 8



【図９Ａ】

Fig. 9A



【図９Ｂ】

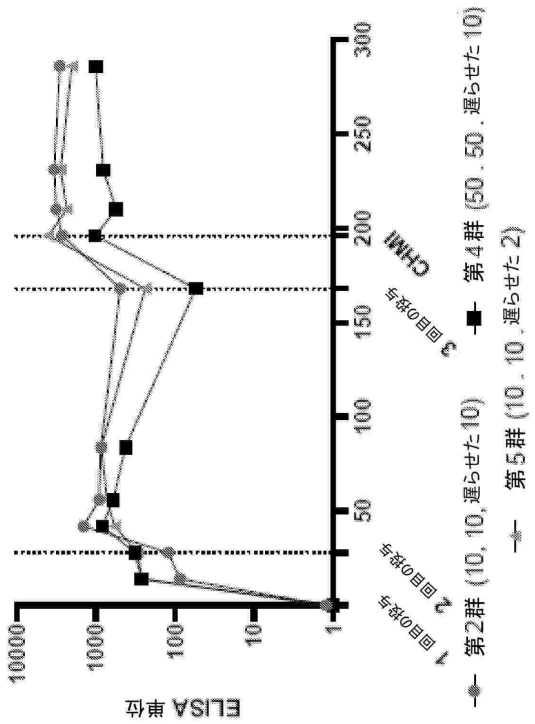


Fig. 9B

【図１０Ａ】

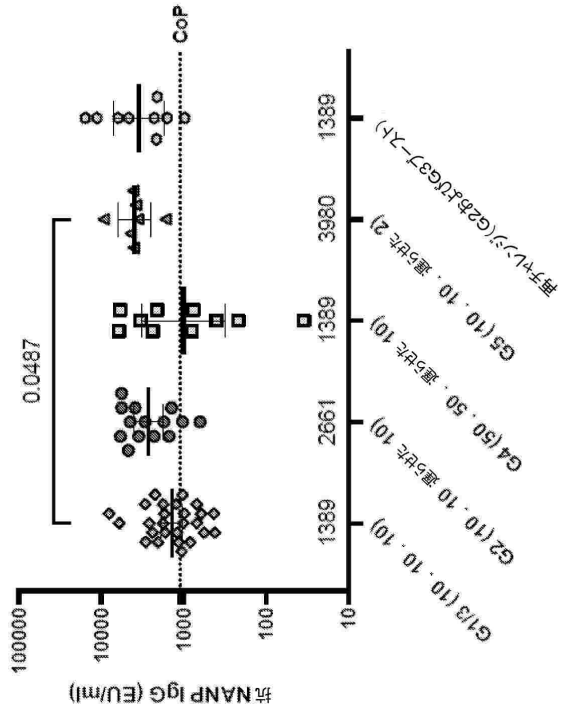


Fig. 10A

【図１０Ｂ】

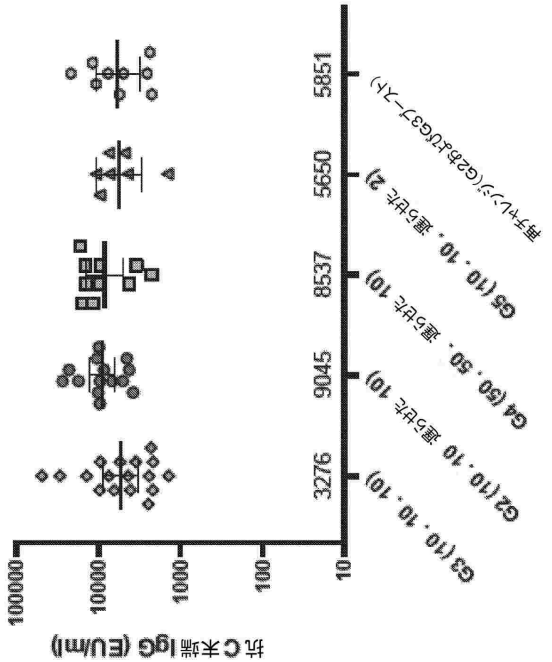


Fig. 10B

【図１０Ｃ】

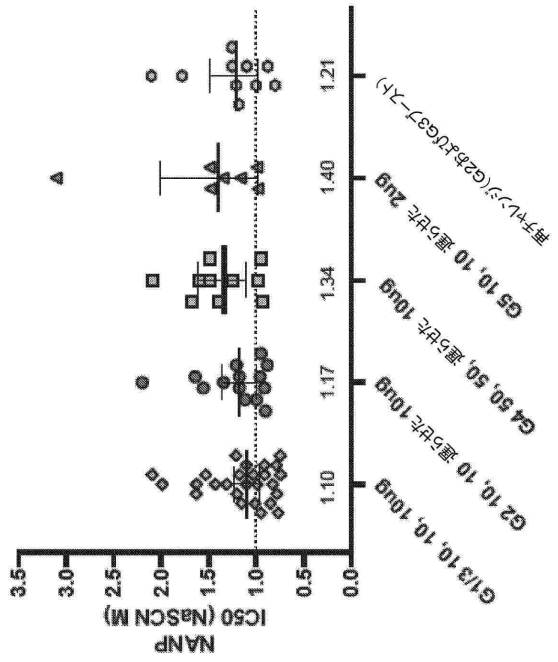
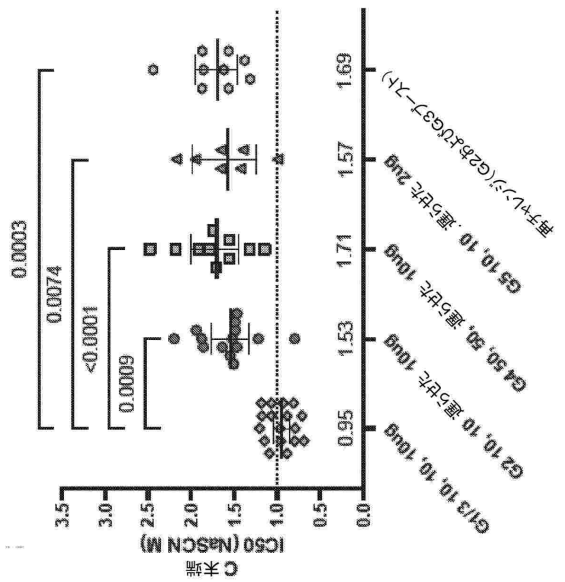


Fig. 10C

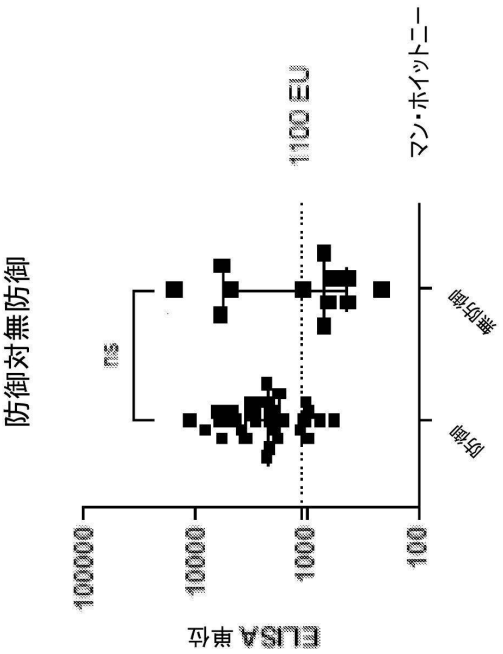
【図１０Ｄ】

Fig. 10D



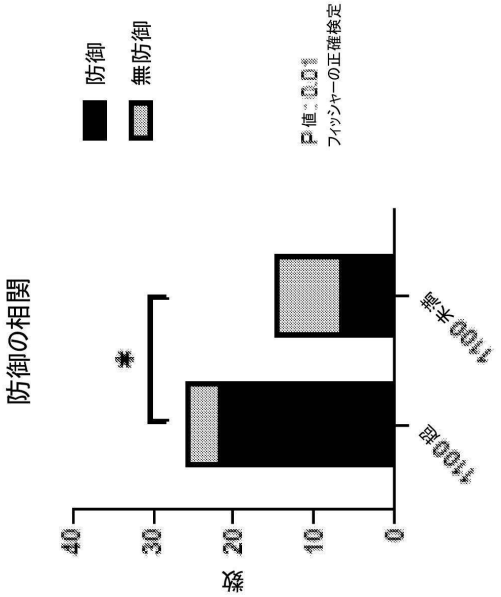
【図１１Ａ】

Fig. 11A



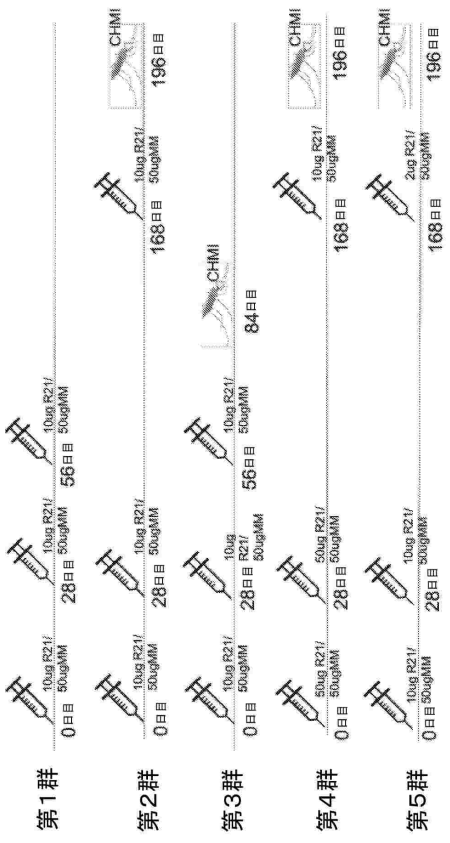
【図１１Ｂ】

Fig. 11B



【図１２】

Fig. 12



【配列表】
20245395200000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/078665

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☒ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/078665

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 8-89
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

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

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

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-7

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 SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/078865

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 39/015; A61K 36/48 (2023.01)
ADD. - C07K 14/445; C12N 15/30; C12N 15/62 (2023.01)

CPC - INV. - A61K 39/015; C07K 14/445; A61K 36/48 (2023.01)
ADD. - A61K 2039/55505 (2023.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/0207811 A1 (OXFORD UNIVERSITY INNOVATION LIMITED) 02 July 2020 (02.07.2020) entire document	1-7
A	WO 2020/128031 A2 (CUREVAC AG) 25 June 2020 (25.06.2020) entire document	1-7
A	US 2016/0144011 A1 (ISIS INNOVATION LIMITED) 26 May 2016 (26.05.2016) entire document	1-7
A	US 2013/0216570 A1 (THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al) 22 August 2013 (22.08.2013) entire document	1-7

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 February 2023	FEB 28 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/078665

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

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

Group I+: claims 1-7 are drawn to methods of stimulating an immune response against a Plasmodium parasite in a subject.

The first invention of Group I+ is restricted to an antigen of a Plasmodium parasite, wherein the antigen is selected to be SEQ ID NO: 1. It is believed that claims 1-7 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO: 1.

Applicant is invited to elect additional antigens, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be an antigen of a Plasmodium parasite, wherein the antigen is selected to be SEQ ID NO: 2. Additional antigens, and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element, requiring the selection of alternative antigens where "the antigen of the Plasmodium parasite comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1 or SEQ ID NO: 2 or an amino acid sequence with at least 80%, at least 85%, at least 90%, at least 91%, at least 92%, at least 93%, at least 94%, at least 95%, at least 96%, at least 97%, at least 98%, at least 99%, or at least 99.5% identity to SEQ ID NO: 1 or SEQ ID NO: 2."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a method of stimulating an immune response against a Plasmodium parasite in a subject comprising administering an immunogenic composition comprising an antigen of a Plasmodium parasite, wherein the antigen comprises a circumsporozoite (CS) protein or a fragment thereof and a hepatitis B surface antigen (HBsAg) or a fragment thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2013/0216570 to The United States Of America As Represented By the Secretary Department Of Health And Human Services et al. (hereinafter, "USA") teaches a method of stimulating an immune response against a Plasmodium parasite in a subject comprising administering an immunogenic composition comprising an antigen of a Plasmodium parasite, wherein the antigen comprises a circumsporozoite (CS) protein or a fragment thereof and a hepatitis B surface antigen (HBsAg) or a fragment thereof (Para. [0010], a method of eliciting an immune response to Plasmodium (for example P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae, or P. knowlesi), such as an immune response to both sexual and asexual stages of Plasmodium or to a Plasmodium CSP or portion thereof in a host (such as a host in need of enhanced immunity to Plasmodium), including administering to the host an immunogenic composition disclosed herein; Abstract, Plasmodium proteins include sexual stage surface proteins, circumsporozoite protein (CSP), or immunogenic portions of CSP; Para. [0008], provided are immunogenic conjugates that include a peptide having at least one immunogenic repeat derived from a Plasmodium CSP; Para. [0009], provided are immunogenic conjugates including a peptide having a Plasmodium T-cell epitope).

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00	
Ａ６１Ｋ	*38/17 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/17	
Ａ６１Ｋ	*39/29 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/29	
Ｃ０７Ｋ	*14/445 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/445	ＺＮＡ

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

(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　ライマー， ジェニー エム．
スウェーデン国 ７５３ １８ ウプサラ， クングスガタン １０９， ノババックス アーベー 気付
(72)発明者　ロヴグレン ベングトソン， カリン
スウェーデン国 １０２ ０４ ストックホルム， ヘイドヴェーゲン ３０アー
(72)発明者　フライズ， ルイス
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８７８， ゲイザースバーグ， ファーストフィールド ロード ２１， ノババックス， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 AA13 BA01 BA08 BA22 BA23 CA17 MA52 MA65 MA66
NA05 NA14 ZB091 ZB092 ZB331 ZB332
4C085　AA03 AA38 BA06 BA89 BB11 CC07 CC08 DD61 DD86 EE01
EE06 FF02 FF14 FF18 GG01 GG02 GG03 GG04 GG06 GG08 GG10
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 CA22 DA86 EA31 FA72 FA74 GA15