



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I802904 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：110120941

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 31 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/095 (2006.01)* *A61K39/12 (2006.01)*
A61K39/13 (2006.01) *A61K39/295 (2006.01)*
A61K39/39 (2006.01) *C12N7/00 (2006.01)*
C07K14/22 (2006.01) *A61P31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2017/01/31 美國 62/452,963
 2017/05/08 美國 62/503,295
 2018/01/05 美國 62/613,945
 2018/01/29 美國 62/623,233

(71)申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：傑森 凱薩琳 JANSEN, KATHRIN UTE (DE)；安德森 安娜麗沙 ANDERSON, ANNALIESA SYBIL (US)；艾沙龍 朱迪思 ABSALON, JUDITH (US)；貝斯拉 約翰尼斯 BEESLAAR, JOHANNES FREDERIK (GB)；法爾雷 約翰 FARLEY, JOHN ERWIN (US)；佛萊徹 莉亞 FLETCHER, LEAH DIANE (US)；哈里斯 相濃 HARRIS, SHANNON LEA (US)；瓊斯 湯馬斯 JONES, THOMAS RICHARD (US)；坎克 拉希米 KHANDKE, LAKSHMI (US)；李柏瑞特 保羅 LIBERATOR, PAUL (US)；佩雷斯 約翰 PEREZ, JOHN LANCE (US)；費倫 琳恩 PHELAN, LYNN MARIE (US)；茲洛特尼克 蓋瑞 ZLOTNICK, GARY WARREN (US)；古柏 大衛 COOPER, DAVID (US)；阿斯阿梅 何塞 ASTE-AMEZAGA, JOSE MIGUEL (US)；康涅斯基 艾薩斯 KANEVSKY, ISIS (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 201600109A

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：16 共 344 頁

(54)名稱

腦膜炎球菌 (Neisseria meningitidis) 組成物和使用彼之方法

(57)摘要

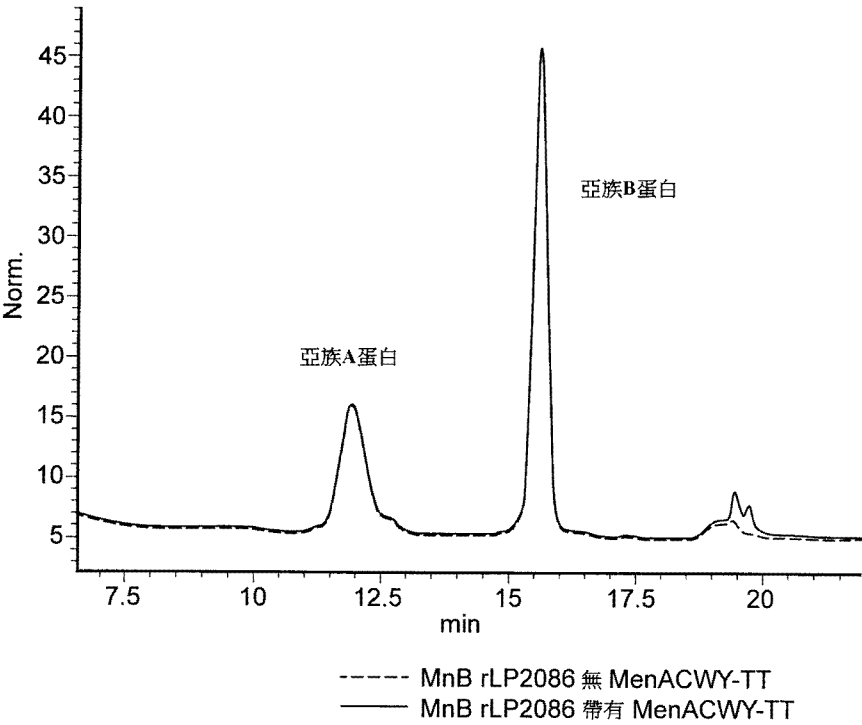
於一態樣中，本發明關於包含因子 H 結合蛋白(fHBP)和腦膜炎球菌(Neisseria Meningitidis)非血清群 B 莢膜多糖之組成物。本發明進一步關於包含 fHBP 之組成物於諸如例如引發針對腦膜炎球菌血清群 B 菌株和非血清群 B 菌株之免疫反應的用途。本發明描述之組成物和方法係針對授予人類，其包括成人、青少年、幼兒和嬰兒。

In one aspect, the invention relates to a composition including a factor H binding protein (fHBP) and a Neisseria meningitidis non-serogroup B capsular polysaccharide. The invention further relates to uses of a composition that includes fHBP, such as, for example, uses to elicit an immune response against N.

meningitidis serogroup B strains and non-serogroup B strains. The compositions and methods described herein are directed to administration in humans, including adults, adolescents, toddlers, and infants.

指定代表圖：

第 1 圖





I802904

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】

腦膜炎球菌 (*Neisseria meningitidis*) 組成物和使用彼之方法

【英文發明名稱】

NEISSERIA MENINGITIDIS COMPOSITIONS AND METHODS
THEREOF

【中文】

於一態樣中，本發明關於包含因子H結合蛋白(fHBP)和腦膜炎球菌(*Neisseria Meningitidis*)非血清群B莢膜多糖之組成物。本發明進一步關於包含fHBP之組成物於諸如例如引發針對腦膜炎球菌血清群B菌株和非血清群B菌株之免疫反應的用途。本發明描述之組成物和方法係針對投予人類，其包括成人、青少年、幼兒和嬰兒。

【英文】

In one aspect, the invention relates to a composition including a factor H binding protein (fHBP) and a *Neisseria meningitidis* non-serogroup B capsular polysaccharide. The invention further relates to uses of a composition that includes fHBP, such as, for example, uses to elicit an immune response against *N. meningitidis* serogroup B strains and non-serogroup B strains. The compositions and methods described herein are directed to administration in humans, including adults, adolescents, toddlers, and infants.

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

腦膜炎球菌（NEISSERIA MENINGITIDIS）組成物和使用彼之方法

【英文發明名稱】

NEISSERIA MENINGITIDIS COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明關於腦膜炎球菌組成物和使用彼之方法。

【0002】本申請案主張2017年1月31日提交申請之美國臨時專利申請案號62/452,963、2017年5月8日提交申請之美國臨時專利申請案號62/503,295、2018年1月5日提交申請之美國臨時專利申請案號62/613,945及2018年1月29日提交申請之美國臨時專利申請案第62/623,233號之權益。前述所有申請案之全部內容係以引用方式併入本文。

【先前技術】

【0003】腦膜炎球菌為可引起敗血症、腦膜炎和死亡之革蘭氏陰性莢膜細菌(encapsulated bacteria)。腦膜炎球

菌基於化學上和抗原上不同之多糖莢膜可分類成至少12種血清群(包括血清群A、B、C、29E、H、I、K、L、W-135(現在大多被稱為W)、X、Y和Z)。這些血清群菌株中有5種(A、B、C、Y和W135)為造成大多數疾病之原因。

【0004】腦膜炎球菌腦膜炎(Meningococcal Meningitis)為一種破壞性疾病，儘管有可用之抗生素，其可在數小時內殺死兒童和年輕人。對於針對腦膜炎球菌血清群A、B、C、Y和W135及/或X之改善的免疫原性組成物是有需要的。

【0005】目前尚無能有效對抗廣範圍之MnB和腦膜炎球菌血清群A、C、Y和W及/或X分離株之交叉保護性疫苗或組成物商品。例如，迄今為止已發表之關於用於防護血清群B疾病之經核准的多組分組成物之結果尚未顯示出針對表現血清群B莢膜多糖之多種腦膜炎球菌菌株的直接殺菌免疫反應，至少在青少年中。因此，在測定現實世界疫苗針對一組不同或異源腦膜炎球菌菌株(例如代表不同的地理區域)的覆蓋率時，能有效對抗各種MnB和腦膜炎球菌血清群A、C、Y和W及/或X分離株之交叉保護性疫苗或組成物是有需要的。

【0006】本發明之進一步目的係提供改善之用於投予腦膜炎球菌疫苗，尤其是投予兒童之計劃表。雖然侵入性腦膜炎球菌病(IMD)之發病率隨年齡而變化，但在1個月到1歲大之間的嬰兒期之發病率通常最高，發病率之第二高峰是在青少年。在美國，在1998年至2007年之間，腦膜炎

球菌病在2歲以下之嬰兒的總發病率為每10萬人中3.9人。在2至10歲之兒童中，發病率為每10萬人中0.68人，其中有41%之病例發生在2至3歲齡之兒童中。來自澳洲之國家監測數據顯示該疾病之發病率高峰在4歲或更小之兒童中，次高峰係發生在青少年和年輕人中；全部病例中約85%係歸因於血清群B疾病。

【發明內容】

【0007】為滿足這些和其他需求，本發明關於腦膜炎球菌組成物及使用彼之方法。

【0008】本發明者意料外地發現一種組成物，該組成物包括至少一因子H結合蛋白(fHBP)和至少一種腦膜炎球菌莢膜糖軛合物。該組成物出奇地穩定並引發針對表現與該多組分組成物中之變體fHBP同源之fHBP變體的菌株之免疫反應及針對表現與該多組分組成物中之變體fHBP異源的fHBP變體之菌株的免疫反應。

【0009】該組成物包括第一脂化多肽(其包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列)；第二脂化多肽(其包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列)；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群W135(MenW)莢膜糖；和與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖。

【0010】於一實施態樣中，該組成物包含腦膜炎球菌血清群 A(MenA) 莢膜糖，該腦膜炎球菌血清群 A(MenA) 莢膜糖藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)；腦膜炎球菌血清群 C(MenC) 莢膜糖，該腦膜炎球菌血清群 C(MenC) 莢膜糖藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與 ADH 連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)；腦膜炎球菌血清群 W₁₃₅(MenW) 莢膜糖，該腦膜炎球菌血清群 W₁₃₅(MenW) 莢膜糖在無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenW-TT軛合物)；及腦膜炎球菌血清群 Y(MenY) 莢膜糖，該腦膜炎球菌血清群 Y(MenY) 莢膜糖在無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenY-TT軛合物)。

【0011】於一態樣中，本發明關於套組，該套組包括(a)第一組成物，其包括脂化之 MenB rLP2086 亞族 A 多肽和脂化之 MenB rLP2086 亞族 B 多肽；(b)第二組成物，其包括與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群 A(MenA) 莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群 C(MenC) 莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群 W₁₃₅(MenW) 莢膜糖；和與

破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖。於一實施態樣中，該第一組成物為液體組成物且該第二組成物為凍乾組成物。於另一實施態樣中，該套組未進一步包括任一下列免疫原性組成物：MENACTRA(R)、MENVEO(R)、ADACEL(R)、HAVRIX(R)、GARDASIL(R)、REPEVAX或彼等之任何組合。於一實施態樣中，該套組包括布洛芬(ibuprofen)、撲熱息痛(paracetamol)和阿莫西林(amoxicillin)中任一者。

【0012】於一態樣中，本發明關於免疫原性組成物，該免疫原性組成物包括液體組成物和凍乾組成物，該液體組成物包括(i)包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列的第一脂化多肽；和(ii)包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列的第二脂化多肽；該凍乾組成物包括：藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合之腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)；藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與ADH連接子軛合之腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)；在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合之腦膜炎球菌血清群W₁₃₅(MenW)莢膜糖(MenW-TT軛合物)；和在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風

類毒素載體蛋白 (TT) 直接軛合之腦膜炎球菌血清群 Y (MenY) 莢膜糖 (MenY-TT 軛合物)。於一實施態樣中，該凍乾組成物係以液體組成物重構。

【0013】於另一態樣中，本發明關於誘導針對腦膜炎球菌血清群 X 菌株之殺菌免疫反應之方法。於一些實施態樣中，該方法包括對人投予包括 fHBP 蛋白之組成物。於一些實施態樣中，該方法包括對人投予包含多肽之組成物，該多肽包含與下列群組中之任一序列所示之胺基酸序列具有至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 99.9% 同一性之胺基酸序列：SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：12、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：14、SEQ ID NO：15、SEQ ID NO：16、SEQ ID NO：17、SEQ ID NO：18、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：20、SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：23、SEQ ID NO：26、SEQ ID NO：27、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：30、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33、SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：35、SEQ ID NO：36、SEQ ID NO：37、SEQ ID NO：38、SEQ ID NO：39、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：41、SEQ ID

NO : 42、SEQ ID NO : 43、SEQ ID NO : 44、SEQ ID NO : 45、SEQ ID NO : 46、SEQ ID NO : 47、SEQ ID NO : 48、SEQ ID NO : 49、SEQ ID NO : 50、SEQ ID NO : 51、SEQ ID NO : 52、SEQ ID NO : 53、SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55、SEQ ID NO : 56、SEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58、SEQ ID NO : 59、SEQ ID NO : 60、SEQ ID NO : 61和SEQ ID NO : 62。於一些實施態樣中，該方法包括對人投予包括第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包括SEQ ID NO : 1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包括SEQ ID NO : 2所示之胺基酸序列。

【0014】於另一態樣中，本發明關於誘導針對腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應之方法。該方法包括對人投予包括下列者之組成物：第一脂化多肽，其包括SEQ ID NO : 1所示之胺基酸序列；第二脂化多肽該，其包括SEQ ID NO : 2所示之胺基酸序列；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群W135(MenW)莢膜糖；和與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖。

【0015】於一態樣中，本發明關於用於在任何年齡之患者中引發免疫反應之方法。該方法包括對人投予包括第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包

括 SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包括 SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。於一實施態樣中，該組成物進一步包括聚山梨醇酯 80。於一實施態樣中，該組成物進一步包括鋁。於一實施態樣中，該組成物進一步包括組胺酸。於一實施態樣中，該組成物進一步包括氯化鈉。於一實施態樣中，該組成物進一步包括聚山梨醇酯 80、鋁、組胺酸和氯化鈉。再於另一實施態樣中，該組成物進一步包括與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群 A(MenA)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群 C(MenC)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群 W135(MenW)莢膜糖；和與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群 Y(MenY)莢膜糖。

【圖式簡單說明】

【0016】第1圖實施例6中描述之 MnB 二價 rLP2086 組成物在無或有 MenACWY-TT 組成物之存在下的疊加 IEX-HPC 色譜圖。

【0017】第2圖疊加之 RP-HPLC 色譜圖，其顯示如實施例7中所描述者，存有 MenACWY-TT 組成物不會干擾 MnB 二價 rLP2086 組成物純度之評估。

【0018】第3圖疊加之 RP-HPLC 色譜圖，其顯示如實施例14中所描述之組合的 MenABCWY 組成物中之 rLP2086 蛋白質的純度和峰值比。

【0019】第4A圖 MnB rLP2086亞族A A05蛋白之一級胺基酸序列和

【0020】第4B圖 MnB rLP2086亞族A A05蛋白之一級結構

【0021】第5A圖 MnB rLP2086亞族B B01蛋白之一級胺基酸序列和

【0022】第5B圖 MnB rLP2086亞族B B01蛋白之一級結構

【0023】第6A圖來自腦膜炎球菌血清群A菌株(fHBP變體B16(PMB3257, MenA)之因子H結合蛋白(fHBP)B16 (SEQ ID NO: 26)的胺基酸序列;

【0024】第6B圖來自腦膜炎球菌血清群C菌株(fHBP變體A10(PMB5208, MenC和PMB5523, MenW)之fHBP A10(SEQ ID NO: 27);

【0025】第6C圖來自腦膜炎球菌血清群W菌株(fHBP變體A19(PMB5248, MenW)之fHBP A19(SEQ ID NO: 28);

【0026】第6D圖來自腦膜炎球菌血清群W菌株(fHBP變體A10(PMB5523, MenW)之fHBP A10(SEQ ID NO: 27);

【0027】第6E圖來自腦膜炎球菌血清群Y菌株(fHBP變體B47(PMB5187, MenY)之fHBP B47(SEQ ID NO: 29);

【0028】第6F圖來自腦膜炎球菌血清群X菌株(fHBP

變體 B49(PMB5540，MenX)之 fHBP B49(SEQ ID NO：30)。

【0029】第7圖血清殺菌活性，對腦膜炎球菌病之防護相關性。使用人補體之血清殺菌分析(hSBA)中效價 $\geq 1:4$ 為已建立之對腦膜炎球菌病之防護相關性。

【0030】第8圖MenA、C、W、Y和X測試菌株選擇。

【0031】第9圖自其中隨機選擇測試血清子集之臨床試驗相關群組的圖示。

【0032】第10圖從使用FHbp反應性mAb MN 994-11之流式細胞術實驗測定之FHbp表面表現水準(MFI)的分佈。血清群內各菌株之FHbp表面表現係以黑點註記，而各血清群內該選定之測試菌株之FHbp表面表現水準係以彩色星星註記。

【0033】第11圖對MenA PMB3257(B16)之hSBA反應率(具有hSBA效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫化前(第0個月)和給予第1、2和3個MenBFHbp劑量後1個月收集之血清的反應率和95%置信區間。所得之幾何平均效價(GMT)分別為2、3、4和5。陽性對照組中之個體在疫苗接種前之反應率為3%，在接受MCV4後1個月之反應率為97%。陽性對照組之GMT分別為2和95。

【0034】第12圖對MenC PMB5208(A10)之hSBA反應率(具有hSBA效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫化前(第0個月)和給予第1、2和3個MenBFHbp劑量後1個月收集之血清的反應率和95%置信區間。所得之GMT分別

為4、8、12和29。陽性對照組中之個體在疫苗接種前之反應率為20%，在接受MCV4後1個月之反應率為90%。陽性對照組之GMT分別為3和119。

【0035】第13圖對MenW PMB5248(A19)之hSBA反應率(具有hSBA效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫化前(第0個月)和給予第1、2和3個MenBFHbp劑量後1個月收集之血清的反應率和95%置信區間。所得之GMT分別為4、18、47和77。陽性對照組中之個體在疫苗接種前之反應率為40%，在接受MCV4後1個月之反應率為97%。陽性對照組之GMT分別為5和88。

【0036】第14圖對MenW PMB5523(A10)之hSBA反應率(具有hSBA效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫化前(第0個月)和給予第1、2和3個MenBFHbp劑量後1個月收集之血清的反應率和95%置信區間。所得之GMT分別為7、15、21和42。陽性對照組中之個體在疫苗接種前之反應率為55%，在接受MCV4後1個月之反應率為97%。陽性對照組之GMT分別為8和60。

【0037】第15圖對MenY PMB5187(B47)之hSBA反應率(具有hSBA效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫化前(第0個月)和給予第1、2和3個MenBFHbp劑量後1個月收集之血清的反應率和95%置信區間。所得之GMT分別為3、7、31和58。陽性對照組中之個體在疫苗接種前之反應率為13%，在接受MCV4後1個月之反應率為97%。陽性對照組之GMT分別為3和79。

【0038】第16圖對MenX PMB5540(B49)之hSBA反應率(具有hSBA效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫化前(第0個月)和給予第1、2和3個MenBFHbp劑量後1個月收集之血清的反應率和95%置信區間。所得之GMT分別為2、3、7和20。陽性對照組中之個體在疫苗接種前之反應率為0%，在接受MCV4後1個月之反應率為0%。陽性對照組之GMT分別為2和2。

序列識別說明

【0039】SEQ ID NO：1列出重組腦膜炎球菌血清群B 2086變體A05多肽抗原之胺基酸序列。

【0040】SEQ ID NO：2列出重組腦膜炎球菌血清群B 2086變體B01多肽抗原之胺基酸序列。

【0041】SEQ ID NO：3列出SEQ ID NO：1和SEQ ID NO：2之位置1至4處的胺基酸殘基。

【0042】SEQ ID NO：4 列出重組奈瑟氏球菌亞族 A LP2086多肽(rLP2086)(A05)多肽N端之胺基酸序列。

【0043】SEQ ID NO：5列出奈瑟氏球菌亞族 A LP2086 M98250771多肽(A05)多肽N端之胺基酸序列。

【0044】SEQ ID NO：6列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體B153之胺基酸序列。

【0045】SEQ ID NO：7列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體A04之胺基酸序列。

【0046】SEQ ID NO：8列出腦膜炎球菌血清群B

2086變體 A05之胺基酸序列。

【 0047 】 SEQ ID NO： 9列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 A12之胺基酸序列。

【 0048 】 SEQ ID NO： 10列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 A22之胺基酸序列。

【 0049 】 SEQ ID NO： 11列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 B02之胺基酸序列。

【 0050 】 SEQ ID NO： 12列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 B03之胺基酸序列。

【 0051 】 SEQ ID NO： 13列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 B09之胺基酸序列。

【 0052 】 SEQ ID NO： 14列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 B22之胺基酸序列。

【 0053 】 SEQ ID NO： 15列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 B24之胺基酸序列。

【 0054 】 SEQ ID NO： 16列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 B44之胺基酸序列。

【 0055 】 SEQ ID NO： 17列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 B16之胺基酸序列。

【 0056 】 SEQ ID NO： 18列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 A07之胺基酸序列。

【 0057 】 SEQ ID NO： 19列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 A19之胺基酸序列。

【 0058 】 SEQ ID NO： 20列出腦膜炎球菌血清群 B

2086變體 A06之胺基酸序列。

【 0059 】 SEQ ID NO： 21列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 A15之胺基酸序列。

【 0060 】 SEQ ID NO： 22列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 A29之胺基酸序列。

【 0061 】 SEQ ID NO： 23列出腦膜炎球菌血清群 B
2086變體 B15之胺基酸序列。

【 0062 】 SEQ ID NO： 24列出重組奈瑟氏球菌亞族 B
LP2086多肽(rLP2086)(B01)多肽 N端之胺基酸序列。

【 0063 】 SEQ ID NO： 25列出奈瑟氏球菌亞族 B
LP2086 CDC-1573多肽(B01)多肽 N端之胺基酸序列。

【 0064 】 SEQ ID NO： 26列出表現因子 H結合蛋白
(fHBP)B16之腦膜炎球菌血清群 A菌株之胺基酸序列。

【 0065 】 SEQ ID NO： 27列出表現 fHBP A10之腦膜炎
球菌血清群 C菌株之胺基酸序列。 SEQ ID NO： 27亦列出
表現 fHBP A10之腦膜炎球菌血清群 W菌株之胺基酸序列。

【 0066 】 SEQ ID NO： 28列出表現 fHBP A19之腦膜炎
球菌血清群 W菌株之胺基酸序列。

【 0067 】 SEQ ID NO： 29列出表現 fHBP B47之腦膜炎
球菌血清群 Y菌株之胺基酸序列。

【 0068 】 SEQ ID NO： 30列出表現 fHBP B49之腦膜炎
球菌血清群 X菌株之胺基酸序列。

【 0069 】 SEQ ID NO： 31列出非脂化之腦膜炎球菌血
清群 B 2086變體 B16之胺基酸序列。

【0070】SEQ ID NO：32列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A07之胺基酸序列。

【0071】SEQ ID NO：33列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A19之胺基酸序列。

【0072】SEQ ID NO：34列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A06之胺基酸序列。

【0073】SEQ ID NO：35列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A15之胺基酸序列。

【0074】SEQ ID NO：36列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A29之胺基酸序列。

【0075】SEQ ID NO：37列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體B15之胺基酸序列。

【0076】SEQ ID NO：38列出表現因子H結合蛋白(fHBP)B16之非脂化之腦膜炎球菌血清群A菌株之胺基酸序列。

【0077】SEQ ID NO：39列出表現因子H結合蛋白(fHBP)A10之非脂化之腦膜炎球菌血清群C菌株之胺基酸序列。SEQ ID NO：39亦列出表fHBP A10之非脂化之腦膜炎球菌血清群W菌株的胺基酸序列。

【0078】SEQ ID NO：40列出表現fHBP A19之非脂化之腦膜炎球菌血清群W菌株之胺基酸序列。

【0079】SEQ ID NO：41列出表現fHBP B47之非脂化之腦膜炎球菌血清群Y菌株的胺基酸序列。

【0080】SEQ ID NO：42列出表現fHBP B49之非脂化

之腦膜炎球菌血清群X菌株的胺基酸序列。

【0081】SEQ ID NO：43列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體B44之胺基酸序列。

【0082】SEQ ID NO：44列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體B09之胺基酸序列。

【0083】SEQ ID NO：45列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體B09之胺基酸序列。

【0084】SEQ ID NO：46列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A05之胺基酸序列。

【0085】SEQ ID NO：47列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體B01之胺基酸序列。

【0086】SEQ ID NO：48列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體B01之胺基酸序列，其包括在胺基酸位置1之N端Cys。

【0087】SEQ ID NO：49列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體B15之胺基酸序列，其包括在胺基酸位置1之N端Cys。

【0088】SEQ ID NO：50列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體B16之胺基酸序列，其包括在胺基酸位置1之N端Cys。

【0089】SEQ ID NO：51列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體B22之胺基酸序列。

【0090】SEQ ID NO：52列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體A22之胺基酸序列。

【0091】SEQ ID NO：53列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A12之胺基酸序列。

【0092】SEQ ID NO：54列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A22之胺基酸序列。

【0093】SEQ ID NO：55列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體A62之胺基酸序列，其包括在胺基酸位置1之N端Cys。

【0094】SEQ ID NO：56列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A62之胺基酸序列。

【0095】SEQ ID NO：57列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體A29之胺基酸序列，其包括在胺基酸位置1之N端Cys。

【0096】SEQ ID NO：58列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體B22之胺基酸序列。

【0097】SEQ ID NO：59列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體A05之胺基酸序列。

【0098】SEQ ID NO：60列出非脂化之腦膜炎球菌血清群B 2086變體A05之胺基酸序列。

【0099】SEQ ID NO：61列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體B24之胺基酸序列。

【0100】SEQ ID NO：62列出腦膜炎球菌血清群B 2086變體B24之胺基酸序列。

【實施方式】

[發明之詳細描述]

【0101】本發明者意料外地發現包括至少一因子H結合蛋白(fHBP)和至少一腦膜炎球菌莢膜糖軛合物之組成物。該組成物出奇地穩定並引發針對表現與在該多組分組成物中之fHBP變體同源之fHBP變體的菌株之免疫反應和針對表現與在該多組分組成物中之fHBP變體異源之fHBP變體的菌株之免疫反應。本發明者進一步意料外地發現fHBP多肽有效地在兒童(例如12個月大及更年長之人類)體內引發免疫反應。再者，本發明者意料外地發現fHBP多肽有效地引發針對腦膜炎球菌血清群X菌株之免疫反應。

【0102】本發明者意料外地發現包括下列群組之組成物：(a)包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列之第一脂化多肽；(b)包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列之第二脂化多肽；(c)腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖，其藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)；(d)腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖，其藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與ADH連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)；(e)腦膜炎球菌血清群W₁₃₅(MenW)莢膜糖，其在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenW-TT軛合物)；(f)腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖，其在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺

基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenY-TT軛合物)。該組成物包括凍乾之MenACWY-TT組成物，該凍乾之MenACWY-TT組成物意料外地可輕易地以液態MnB二價rLP2086組成物重構，其中該組成物係在單一小瓶中。本發明者發現該凍乾之MenACWY-TT組成物與液態MnB二價rLP2086組成物相容且在重構後可在室溫下穩定至少24小時。

【0103】再者，本發明者進一步發現MnB二價rLP2086組成物引發之殺菌抗體不僅針對腦膜炎球菌血清群B，亦針對除血清群B外之腦膜炎球菌血清群。例如該MnB二價rLP2086組成物引發至少針對腦膜炎球菌血清群A、C、W、Y和X之殺菌抗體。該MnB二價rLP2086組成物能引發針對腦膜炎球菌血清群X之殺菌抗體的意外發現指明MnB二價rLP2086組成物在人體中引發廣泛之交叉反應性殺菌免疫反應，該免疫反應可針對至少二種不同腦膜炎球菌血清群。

【0104】再者，本發明者意外地發現以4種主要腦膜炎球菌血清群B(MnB)測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行使用人補體之血清殺菌分析(hSBA)測量時，以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月可在研究開始時年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之健康個體中測量到免疫反應。本發明者亦意外地發現以4種主要MnB測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行hSBA來測量時，以二

價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月可在研究開始時年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體中測量到免疫反應。本發明者還意外地發現以4種主要MnB測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行hSBA來測量時，以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月可在研究開始時年齡在 ≥ 24 個月至 <10 歲(即，合併之年齡層)之健康個體中測量到免疫反應。本發明者亦意外地發現以4種主要MnB測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行hSBA來測量時，以二價rLP2086進行第二次疫苗接種後1個月及第三次疫苗接種後6個月可在研究開始時年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之健康個體中、研究開始時年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體中及合併之年齡層中測量到免疫反應。該免疫反應透過額外之試驗指標(endpoine)來進一步描述，該額外之試驗指標係在指定之時間點，在研究開始時年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之健康個體中、在研究開始時年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體中及合併之年齡層中以4種主要MnB測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行hSBA來測量。

【0105】此外，本發明者意外地發現以4種主要腦膜炎球菌血清群B(MnB)測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行使用人補體之血清殺菌分析(hSBA)測量時，以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月可在研究開始時年齡在12個月至 <18 個月

之健康幼兒中測量到免疫反應。本發明者亦意外地發現以4種主要MnB測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行hSBA來測量時，以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月可在研究開始時年齡在18個月至<24個月之健康幼兒中測量到免疫反應。本發明者還意外地發現以4種主要MnB測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行hSBA來測量時，以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月可在研究開始時年齡在12個月至<24個月(即，二個年齡層合併)之健康幼兒中測量到免疫反應。本發明者亦意外地發現以4種主要MnB測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)進行hSBA來測量時，以二價rLP2086進行第二次疫苗接種後1個月及第三次疫苗接種後至少6個月可在研究開始時年齡在12個月至<18個月和18個月至<24個月之健康幼兒中、及合併之二個年齡層中測量到免疫反應。例如，該hSBA可在第三次疫苗接種後之任何時間(包括12、24、36和48個月)，在研究開始時年齡在12個月至<18個月和18個月至<24個月之健康幼兒中、及及合併之二個年齡層中測量。該免疫反應透過額外之試驗指標來進一步描述，該額外之試驗指標係在第二次接種疫苗後1個月及第三次接種疫苗後至少1個月，在年齡在12個月至<18個月和18個月至<24個月之健康幼兒中、及合併之二個年齡層中以4種主要MnB測試菌株(2種菌株表現LP2086亞族A蛋白且2種菌株表現LP2086亞族B蛋白)

白)進行hSBA來測量。例如，該hSBA可在以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後之任何時間(包括6、12、24、36和48個月)，在研究開始時年齡在12個月至<18個月和18個月至<24個月之健康幼兒中、及合併之二個年齡層中測量。該免疫反應亦透過額外之試驗指標來描述，該額外之試驗指標係經由使用表現LP2086亞族A和B蛋白之次代MnB測試菌株，在第二次疫苗接種後1個月及第三次疫苗接種後至少1個月，在年齡在12個月至<18個月和18個月至<24個月之健康幼兒中、及合併之二個年齡層中藉由hSBA對次要MnB測試菌株(表現LP2086亞族A和B蛋白)進行測量。例如，該hSBA可在第三次疫苗接種後之任何時間(包括6、12、24、36和48個月)，在研究開始時年齡在12個月至<18個月和18個月至<24個月之健康幼兒中、在合併之二個年齡層中測量。

【0106】因此，於一態樣中，本發明關於用於在任何年齡之患者中引發免疫反應之方法。於一些實施態樣中，該人之年齡為至少4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週或12週齡。例如，於一較佳之實施態樣中，該人為至少6週齡。如本技藝所知，腦膜炎球菌A、C、W-135和Y群結合型疫苗(諸如NIMENRIX®)適合用於最小為6週齡之嬰兒且可投予6週齡或任何更年長之人類。於一些實施態樣中，該人之年齡為至少6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月。例如，於一較佳之實施態樣中，該人之年齡為至少12個月。於一實施態樣中，該人

之年齡係介於12至18個月之間。於另一態樣中，本發明關於用於在年齡至少18個月之患者中引發免疫反應之方法。於一實施態樣中，該人之年齡係介於18至24個月之間。再於另一態樣中，本發明關於用於在年齡為至少24個月之患者中引發免疫反應之方法。於一實施態樣中，該人之年齡係在24個月至10歲之間。於另一態樣中，本發明關於用於在年齡為10歲及更年長之患者中引發免疫反應之方法。於進一步之態樣中，本發明關於用於在年齡在10歲至25歲之間的患者中引發免疫反應之方法。該方法包括對人投予包括第一脂化多肽(其包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列)和第二脂化多肽(其包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列)之組成物。於一實施態樣中，該組成物進一步包含聚山梨醇酯80。於一實施態樣中，該組成物進一步包括鋁。於一實施態樣中，該組成物進一步包括組胺酸。於一實施態樣中，該組成物進一步包括氯化鈉。於一實施態樣中，該組成物進一步包括聚山梨醇酯80、鋁、組胺酸和氯化鈉。再於另一實施態樣中，該組成物進一步包括與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群W135(MenW)莢膜糖；和與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖。如本技藝所知，腦膜炎球菌A、C、W-135和Y結合型疫苗(諸如NIMENRIX®)適合用於最小為6週齡之嬰兒，且可投

予6週齡及任何更年長之人類。

【0107】示例性組成物進一步描述之說明於下文中。

組成物和疫苗

【0108】本發明者進一步發現包括fHBP之組成物在年齡為至少12個月之人體內引發有效之免疫反應。該組成物亦引發針對腦膜炎球菌血清群X菌株之免疫反應。此外，本發明者意料外地發現包括至少一因子H結合多肽(fHBP)和至少一腦膜炎球菌莢膜糖軛合物之組成物。該組成物出奇地穩定並引發針對表現與該多組分組成物中之fHBP變體同源之fHBP變體的菌株之免疫反應及針對表現與該多組分組成物中之fHBP變體異源的fHBP變體之菌株的免疫反應。於一實施態樣中，該組成物包括任何fHBP，例如任一下列多肽：B24、B16、B44、A22、B03、B09、A12、A19、A05、A07、A06、A15、A29、B01、A62、B15及彼等之任何組合。較佳地，該組成物包括A05和B01多肽之組合物。於另一較佳之實施態樣中，該組成物包括B24和A05多肽之組合物。於另一較佳之實施態樣中，該組成物包括A05、A12、B09和B44多肽之組合物。於一實施態樣中，該組成物包括脂化之fHBP。於一實施態樣中，該組成物不包括非脂化之fHBP。

【0109】於另一實施態樣中，該組成物包括非脂化之fHBP，諸如描述於下列文獻中之任一非脂化之fHBP：國

際專利刊物第 WO2012/032489 號、美國專利刊物第 US20120093852 號、國際專利刊物第 WO2013/132452 號和美國專利刊物第 US20160030543 號，各篇之全部內容以引用方式併入本文。於一實施態樣中，該組成物包括至少一種非脂化之 fHBP 和至少一種脂化之 fHBP。

【0110】於一些實施態樣中，該組成物包括與下列任一者所示之胺基酸序列具有至少 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 99.9% 同一性之多肽：SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：12、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：14、SEQ ID NO：15、SEQ ID NO：16、SEQ ID NO：17、SEQ ID NO：18、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：20、SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：23、SEQ ID NO：26、SEQ ID NO：27、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：30、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33、SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：35、SEQ ID NO：36、SEQ ID NO：37、SEQ ID NO：38、SEQ ID NO：39、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：41、SEQ ID NO：42、SEQ ID NO：43、SEQ ID NO：44、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：46、SEQ ID NO：47、

SEQ ID NO : 48、SEQ ID NO : 49、SEQ ID NO : 50、
SEQ ID NO : 51、SEQ ID NO : 52、SEQ ID NO : 53、
SEQ ID NO : 54、SEQ ID NO : 55、SEQ ID NO : 56、
SEQ ID NO : 57、SEQ ID NO : 58、SEQ ID NO : 59、
SEQ ID NO : 60、SEQ ID NO : 61和SEQ ID NO : 62。

【0111】本發明者還意外地發現液態 MnB 二價 rLP2086組成物可輕易地重構凍乾之 MenACWY-TT組成物且該組合之組成物可相容且穩定。

【0112】於一態樣中，本發明關於針對腦膜炎球菌之組成物。該組成物包括(a)包括SEQ ID NO : 1所示之胺基酸序列的第一脂化多肽；(b)包括SEQ ID NO : 2所示之胺基酸序列的第二脂化多肽；(c)藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合之腦膜炎球菌血清群 A(MenA)莢膜糖，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)；(d)藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與ADH連接子軛合之腦膜炎球菌血清群 C(MenC)莢膜糖，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)；(e)在無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合之腦膜炎球菌血清群 W₁₃₅(MenW)莢膜糖(MenW-TT軛合物)；(f)在無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合之腦膜炎球菌血清群 Y(MenY)莢膜糖

(MenY-TT軛合物)。

【0113】於另一態樣中，本發明關於包括 MnB 二價 rLP2086 組成物和 MenACWY-TT 組成物之組合物的組成物。該 MnB 二價 rLP2086 組成物係指包括單一腦膜炎球菌多肽組分之組成物，該腦膜炎球菌多肽組分誘導針對多種腦膜炎球菌血清群 B 菌株之有效的廣泛保護性免疫反應。具體地說，於一實施態樣中，該 MnB 二價 rLP2086 組成物包括 MnB rLP2086 亞族 A 蛋白 (SEQ ID NO：1) 和 MnB rLP2086 亞族 B 蛋白 (SEQ ID NO：2)。於一實施態樣中，該組成物不包括融合蛋白。於一實施態樣中，該組成物不包括嵌合蛋白。於一實施態樣中，該組成物不包括雜合蛋白。於一實施態樣中，該組成物不進一步包括肽片段。於另一實施態樣中，該組成物不進一步包括非 fHBP 之奈瑟氏球菌多肽。例如，於一實施態樣中，該組成物不包括 PorA 蛋白。於另一實施態樣中，該組成物不包括 NadA 蛋白。於另一實施態樣中，該組成物不進一步包括奈瑟氏球菌肝素結合抗原 (NHBA)。於另一實施態樣中，該組成物不進一步包括奈瑟氏球菌外膜囊泡 (OMV)。於一較佳之實施態樣中，該組成物不進一步包括除第一多肽和第二多肽之外的抗原。於一較佳之實施態樣中，該 MnB 二價 rLP2086 組成物進一步包括聚山梨醇酯 80。於一實施態樣中，該 MnB 二價 rLP2086 組成物進一步包括組胺酸緩衝液。於一實施態樣中，該 MnB 二價 rLP2086 組成物進一步包括氯化鈉。於一實施態樣中，該 MnB 二價 rLP2086 組成

物進一步包括磷酸鋁。於一實施態樣中，該 MnB 二價 rLP2086 組成物進一步包括聚山梨醇酯 80、組胺酸緩衝液、氯化鈉和磷酸鋁。較佳地，該 MnB 二價 rLP2086 組成物為液態調製劑，其中該多肽係在 10mM 組胺酸緩衝液，pH 6.0、150mM 氯化鈉 (NaCl) 加上 0.5mg/mL 磷酸鋁 (AlPO₄) 中被配製成 120μg/mL/亞族且在 0.5mL 劑量中進一步包括 0.018mg 聚山梨醇酯 80。

【0114】該 MenACWY-TT 組成物係指包括腦膜炎球菌血清群 A、C、W-135 和 Y 之純化之莢膜多糖的組成物，該純化之莢膜多糖各自獨立地分別以 ~3、~3、~1.5 和 ~1.3 之比例 (TT 對多糖) 與 TT 軛合。具體而言，該組成物包括 (c) 腦膜炎球菌血清群 A (MenA) 莢膜糖，其藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與己二酸二醯肼 (ADH) 連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白 (TT) 軛合 (MenA_{AH}-TT 軛合物)；(d) 腦膜炎球菌血清群 C (MenC) 莢膜糖，其藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與 ADH 連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白 (TT) 軛合 (MenC_{AH}-TT 軛合物)；(e) 腦膜炎球菌血清群 W₁₃₅ (MenW) 莢膜糖，其在無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白 (TT) 直接軛合 (MenW-TT 軛合物)；(f) 腦膜炎球菌血清群 Y (MenY) 莢膜糖，其在無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白 (TT) 直接軛合 (MenY-TT 軛合物)。

較佳地，該 MenACWY-TT組成物係以凍乾粉末呈現。

【 0115 】 MenA_{AH}-TT 、 MenC_{AH}-TT 、 MenW-TT 和 MenY-TT 軛合物係透過下列步驟製備：製造多糖藥物中間體，製造 TT 藥物中間體，將多糖微流體化，多糖之衍生反應 (僅用於 MenAAH-TT 和 MenCAH-TT 過程)，TT 之額外純化及將個別多糖與 TT 軛合。

【 0116 】 關於 MenA_{AH}-TT 軛合物，首先將 MenA 多糖微流體化以減低分子大小和黏度，然後經由以四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘 (CDAP) 氰基化來活化之。以己二酸二醯肼 (ADH) 進行經活化之 MenA 的衍生反應以形成 MenA_{AH}。MenA_{AH} 和破傷風類毒素 (TT) 係透過由碳二亞胺介導之縮合作用耦合 (1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺 (EDAC) 耦合技術) 以形成 MenA_{AH}-破傷風類毒素軛合物 (MenA_{AH}-TT)。

【 0117 】 關於 MenC_{AH}-TT 軛合物，首先將 MenC 多糖微流體化以減低分子大小和黏度，然後經由以 CDAP 氰基化來活化之。以己二酸二醯肼 (ADH) 進行經活化之 MenC 的衍生反應以形成 MenC_{AH}。MenC_{AH} 和 TT 係透過由碳二亞胺介導之縮合作用耦合 (EDAC 耦合技術) 以形成 MenC_{AH} 破傷風類毒素 (MenC_{AH}-TT)。

【 0118 】 關於 MenW-TT 軛合物，首先將 MenW 多糖微流體化以減低分子大小和黏度，然後經由以 CDAP 氰基化來活化之。經活化之 MenW 與 TT 直接耦合以形成 MenW-破傷風類毒素 (MenW-TT)。

【0119】關於MenY-TT軛合物，首先將MenY多糖微流體化以減低分子大小和黏度，然後經由以CDAP氰基化來活化之。經活化之MenY與TT直接耦合以形成MenY-破傷風類毒素(MenY-TT)。

【0120】於另一態樣中，本發明者意料外地發現該源自至多二種腦膜炎球菌血清群B菌株之多肽抗原誘導針對多個腦膜炎球菌血清群B菌株之有效的廣泛保護性免疫反應。因此，於一實施態樣中，該組成物不進一步包括非源自腦膜炎球菌血清群B fHBP亞族A M98250771菌株及/或腦膜炎球菌血清群B fHBP亞族B CDC1573菌株之多肽。

【0121】於一實施態樣中，該組成物不進一步包括與SEQ ID NO：1之序列同一性小於100%之多肽。於另一實施態樣中，該組成物不進一步包括與SEQ ID NO：2之序列同一性小於100%之多肽。例如，該組成物不進一步包括與全長SEQ ID NO：1及/或SEQ ID NO：2之序列同一性小於100%之多肽。

【0122】於一實施態樣中，該組成物進一步包括聚山梨醇酯80、鋁、組胺酸和氯化鈉。於一實施態樣中，該組成物包括約60μg之第一脂化多肽(其包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列)、約60μg之第二脂化多肽(其包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列)、聚山梨醇酯80對各多肽之莫耳比為2.8、呈磷酸鋁形式之0.5mg鋁/ml、10mM組胺酸和150mM氯化鈉，其中該組成物之總體積較佳為約0.5ml。

【0123】於另一態樣中，該組成物包括約120μg之第

一脂化多肽(其包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列)、約120 μ g之第二脂化多肽(其包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列)、聚山梨醇酯80對各多肽之莫耳比為2.8、呈磷酸鋁形式之0.5 mg鋁/ml、10mM組胺酸和150mM氯化鈉。

【0124】於另一態樣中，該組成物包括a)60 μ g之第一脂化多肽(其包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列)；b)60 μ g之第二脂化多肽(其包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列)；c)18 μ g之聚山梨醇酯80；d)250 μ g之鋁；e)780 μ g之組胺酸，和；f)4380 μ g之氯化鈉。

【0125】於一示例性之實施態樣中，該組成物包括約60 μ g之第一脂化多肽(其係由SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列組成)、約60 μ g之第二脂化多肽(其係由SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列組成)、聚山梨醇酯80對第一脂化多肽和第二脂化多肽之莫耳比為2.8、0.5mg/ml之磷酸鋁、10mM之組胺酸和150mM之氯化鈉，其中該組成物之總體積為約0.5ml。於一示例性實施態樣中，該組成物為無菌等張之緩衝之液體懸浮液。於該示例性實施態樣中，該組成物為pH6.0。於該示例性實施態樣中，該第一多肽和第二多肽被吸附在鋁上。

【0126】於一實施態樣中，該組成物包括其平均TT/多糖比為3之MenA_{AH}-TT軛合物；其平均TT/多糖比為3之MenC_{AH}-TT軛合物；其平均TT/多糖比為1.5之MenW-TT軛合物；和其平均TT/多糖比為1.3之MenY-TT軛合物。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括具有5mcg MenA多糖和

~15mcg TT之MenA_{AH}-TT軛合物；具有5mcg MenC多糖和
~15mcg TT之MenC_{AH}-TT軛合物；具有5mcg MenW多糖和
~7.5mcg TT之MenW-TT軛合物；和具有5mcg MenY多糖和
~6.5mcg TT之MenY-TT軛合物。該組成物可進一步包含
Tris-HCl、蔗糖和氯化鈉。

【0127】於另一實施態樣中，該組成物包括MenA_{AH}-TT軛合物；MenC_{AH}-TT軛合物；MenW-TT軛合物；和MenY-TT軛合物，其包括MenA多糖；MenC多糖；MenW多糖；和MenY多糖和TT載體蛋白。該組成物可進一步包括蔗糖和托莫他尼(Trometanol)。例如，於一實施態樣中，該組成物包括10μg/mL MenA多糖；10μg/mL MenC多糖；10μg/mL MenW多糖；和10μg/mL MenY多糖；88μg/mL TT載體蛋白；164mM蔗糖；和1.6mM托莫他尼。

【0128】於一實施態樣中，該組成物之總體積為約0.5ml。於一實施態樣中，該組成物之第一劑量之總體積為約0.5ml。“第一劑量”係指在第0天投予之組成物的劑量。“第二劑量”或“第三劑量”係指接續在第一劑量之後投予之組成物的劑量，彼之量可能或可能不與第一劑量相同。

【0129】於一態樣中，本發明關於從凍乾之MenACWY-TT組成物產生之液態免疫原性組成物，該凍乾之MenACWY-TT組成物已經以液態MnB二價rLP2086組成物重構。重構係指藉由加入液體稀釋劑將乾燥之凍乾組成物恢復成液體形式。於一較佳之實施態樣中，該液態MnB

二價 rLP2086 組成物不隨該凍乾之 MenACWY-TT 組成物投予、不與該凍乾之 MenACWY-TT 組成物共同投予、不與該凍乾之 MenACWY-TT 組成物同時投予，其中該凍乾之 MenACWY-TT 組成物已經以非為該液態 MnB 二價 rLP2086 組成物之液體組成物重構。例如，於一較佳之實施態樣中，該凍乾之 MenACWY-TT 組成物並非以由氯化鈉和水組成之水性稀釋劑重構，且不隨該液態 MnB 二價 rLP2086 組成物投予、不與該液態 MnB 二價 rLP2086 組成物共同投予、不與該液態 MnB 二價 rLP2086 組成物同時投予。

【0130】相反地，於一較佳之實施態樣中，該凍乾之 MenACWY-TT 組成物係與 MnB 二價 rLP2086 組成物在一次投予(即單次投予)中投予人。所產生之單次投予(例如，該 MenABCWY 組成物)可能由來自第一容器之 MnB 二價 rLP2086 組成物與來自第二容器之凍乾之 MenACWY-TT 組成物混合造成。或者，單次投予 MenABCWY 組成物可由包含該 MnB 二價 rLP2086 組成物和凍乾之 MenACWY-TT 組成物的一個(單個)容器造成。用於疫苗或免疫原性組成物之遞送裝置為本技藝中已知。於一實施態樣中，該 MenABCWY 組成物係與下列群組之任一者伴隨投予：布洛芬 (ibuprofen)、撲熱息痛 (paracetamol) 和阿莫西林 (amoxicillin)。

【0131】對人投予第一劑量後，該組成物具有免疫原性。於一實施態樣中，該第一劑量之總體積為約 0.5ml。

【0132】當在完全相同之條件下，在使用人類補體之

血清殺菌分析中(hSBA)測量時，該在接受組成物之第一劑量後由該組成物誘導之血清免疫球蛋白的殺菌效價較該人接受第一劑量前之血清免疫球蛋白的殺菌效價高至少1倍，較佳為高至少2倍。

【0133】該殺菌效價或殺菌免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B。於一較佳之實施態樣中，該殺菌效價或殺菌免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B fHBP亞族A菌株和針對腦膜炎球菌血清群B fHBP亞族B菌株。最佳地，該殺菌效價或殺菌免疫反應係至少針對腦膜炎球菌血清群B，fHBP亞族B，B01菌株。

【0134】於一實施態樣中，當在完全相同之條件下，在使用人類補體之血清殺菌分析中測量時，該在接受組成物之劑量後由組成物誘導之血清免疫球蛋白的殺菌效價較該人接受該劑量前之血清免疫球蛋白的殺菌效價高至少1倍，諸如例如至少1.01倍、1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍或16倍。

【0135】於一實施態樣中，該組成物為免疫原性組成物。於一實施態樣中，該組成物為用於人類之免疫原性組成物。於另一實施態樣中，該組成物為疫苗。“疫苗”係指包括抗原之組成物，該抗原含有至少一個誘導特異於該抗原之免疫反應的抗原決定部位。該疫苗可經由皮下、口、口鼻或鼻內投予途徑直接投予入個體。較佳地，該疫苗係經肌肉內途徑投予。於一實施態樣中，該組成物為人類疫

苗。於一實施態樣中，該組成物為針對腦膜炎球菌之免疫原性組成物。

【0136】於一實施態樣中，該組成物為液態組成物。於一較佳之實施態樣中，該組成物為液態懸浮液組成物。於另一較佳之實施態樣中，該組成物未經凍乾。

第一多肽；MNB RLP2086 亞族A(A05)蛋白

【0137】於一實施態樣中，該組成物包括具有SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列的第一多肽。該多肽為來自腦膜炎球菌菌株M98250771之經修飾的因子H結合蛋白(fHBP)。fHBP之描述揭示於WO2012032489和美國專利刊物US 2012/0093852(該二篇之全部內容各自以引用方式併入本文)中。該多肽之N端被三個主要脂肪酸C16：0、C16：1和C18：1脂化，該三個主要脂肪酸C16：0、C16：1和C18：1共價連接在該多肽的三個位置。第一多肽共包含258個胺基酸。

【0138】MnB rLP2086 A05蛋白之代表性一級結構呈現於第4圖中。該蛋白質之一級結構說明於第4圖中，除N端之半胱胺酸和甘油基部分外(用全化學式說明)，所有胺基酸係使用單字母符號。該結構包括其中該N端半胱胺酸殘基被脂化之蛋白質序列的一級結構。在該蛋白質N端之N端半胱胺酸殘基的胺基團係連接至形成醯胺鍵聯之脂肪酸(R1)且該半胱胺醯基係連接含有二個酯鍵合之脂肪酸(R2)的甘油部分。該R1之結構被推定為十六烷酸(C16：0)

且該 R2之結構係根據 MnB rLP2086同種型變化。

【0139】相較於該來自腦膜炎球菌菌株 M98250771之對應的野生型序列，該第一多肽包括二個被引入該多肽之 N端區的修飾。在第二位置中所添加之甘胺酸為引入選殖位點的結果。第二修飾包括刪除四個胺基酸。因此，於一實施態樣中，第一多肽在 N端包括 C-G-S-S 序列 (SEQ ID NO：3)。參見 SEQ ID NO：1，前四個胺基酸殘基。

【0140】介於第一多肽序列和野生型奈瑟氏球菌序列之間的 N端差異顯示於下。因此，於一實施態樣中，第一多肽至少包括 SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列的前 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13個或更多個胺基酸殘基。較佳地，第一多肽包括 SEQ ID NO：1之至少前 4 個胺基酸殘基，更佳為至少前 6 個胺基酸殘基，且最佳為至少前 8 個胺基酸殘基。

【0141】重組和奈瑟氏球菌亞族 A LP2086多肽之預測的 N端序列之比較

rLP2086 M98250771	CGSS-----GGGGVAAD	(SEQ ID NO: 4)
奈瑟氏球菌 LP2086 M98250771	C-SSGS-GSGGGGVAAD	(SEQ ID NO: 5)

>A05 (SEQ ID NO: 1)
CGSSGGGGVAADIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDsisQNGTLTLsAQGAekTFK
VGDKDnSLNTGKLKNDKISRFDfVQKIEVDGQTITLASGEfQIYKQDHsAVVALQIEKINN
PDKIDSLINQRSFLVSGLGGEHTAFNQLPSGKAeyHGKAFSSDDAGGKLTYTIDFAAKQ
GHGKIEHLKTPEQNVELASAELKADEKSHAVILGDTRYGSEEKGTYHLALFGDRAQEIA
GSATVKIREKVHEIGIAGKQ

【0142】於一實施態樣中，第一多肽包括 SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列。於一實施態樣中，第一多肽共

具有258個胺基酸。於一實施態樣中，第一多肽不包括與SEQ ID NO：1之序列同一性小於100%之胺基酸序列。於另一實施態樣中，第一多肽係由SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列組成。於另一實施態樣中，第一多肽包括胺基酸序列KDN。參見，例如SEQ ID NO：1之胺基酸殘基73至75。於另一實施態樣中，第一多肽之多肽N端包括SEQ ID NO：3所示之胺基酸序列。於另一實施態樣中，第一多肽之多肽N端包括SEQ ID NO：4所示之胺基酸序列。

【0143】於較佳之實施態樣中，使用本技藝已知之標準技術可將第一多肽輕易地表現在重組宿主細胞中。於另一較佳之實施態樣中，第一多肽包括SEQ ID NO：1之N及/或C結構域上之殺菌抗原決定部位。於一實施態樣中，第一多肽包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列的至少前4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100個胺基酸殘基。較佳地，第一多肽包括SEQ ID NO：1之至少前2個胺基酸殘基，更佳為至少前4個胺基酸殘基，最佳為至少前8個胺基酸殘基。

【0144】於另一實施態樣中，第一多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列的至少後4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100個胺基酸殘基。

【0145】於一實施態樣中，該組成物包括約30 μ g/ml之第一多肽，該第一多肽包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括約60 μ g之第一多肽，該第一多肽包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括約60 μ g之第一多肽，該第一多肽包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列，其中該組成物之總體積較佳為0.5ml。於另一實施態樣中，該組成物包括約120 μ g/ml之第一多肽，該第一多肽包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列。

第二多肽；MNB RLP2086亞族B(B01)蛋白

【0146】於一實施態樣中，該組成物包括具有SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列的第二多肽。該多肽為來自腦膜炎球菌菌株CDC1573之因子H結合蛋白(fHBP)。fHBP之描

述揭示於 WO2012032489和美國專利刊物 US 2012/0093852 (該二篇之全部內容各自以引用方式併入本文)中。該多肽之N端被三個主要脂肪酸 C16：0、C16：1和C18：1脂化，該三個主要脂肪酸 C16：0、C16：1和C18：1係共價連接在該多肽的三個位置。第二多肽共包括261個胺基酸。

【0147】 MnB rLP2086 B01蛋白之代表性一級結構呈現於第5圖中。該蛋白質之一級結構說明於第5圖中，除N端半胱胺酸和甘油基部分外(使用全化學式說明)，所有胺基酸係使用單字母符號。該結構包括其中該N端半胱胺酸殘基被脂化之蛋白質序列的一級結構。在該蛋白質N端之N端半胱胺酸殘基的胺基團連接形成醯胺鍵之脂肪酸(R1)且該半胱胺醯巯基連接含有二個酯鍵合之脂肪酸(R2)的甘油部分。該R1之結構被推定為十六烷酸(C16：0)且該R2之結構係根據該 rLP2086同種型變化。

【0148】 相較於該來自腦膜炎球菌菌株 CDC-1573之對應的野生型序列，第二多肽包括一個被引入該 rLP2086亞族B蛋白之N端區的修飾。該第二位置中添之甘胺酸為引入選殖位點的結果。

【0149】 與原始奈瑟氏球菌序列之N端差異顯示於下。

【0150】 重組和奈瑟氏球菌亞族B LP2086蛋白之預測的N端序列之比較

rLP2086 CDC-1573	CGSSGGGGSGGGGVTD (SEQ ID NO: 24)
奈瑟氏球菌LP2086 CDC-1573	C-SSGGGGSGGGGVTD (SEQ ID NO: 25)

【0151】於一實施態樣中，第二多肽在N端包括C-G-S-S序列(SEQ ID NO：3)。參見SEQ ID NO：2之前四種胺基酸殘基。

>B01 (SEQ ID NO: 2)

CGSSGGGGSGGGGVTDIGTGLADALTAPLDHKDKGLKSLTLEDSISQNGTLTSLAQQ
AEKTYGNGDSLNTGKLKNDKVSFRDFIRQIEVDGQLITLESGEFQVYKQSHSALTALQT
EQEQDPEHSEKMVAKRFRIGDIAGEHTSFDKLPKDVMTYRGTAFGSDDAGGKLTYTI
DFAAKQGHGKIEHLKSPELNVDLAVAYIKPDEKHHAVISGSVLYNQDEKGSYSLGIFGEK
AQEVAGSAEVETANGIHHIGLAACK

【0152】於一實施態樣中，第二多肽包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。於一實施態樣中，第二多肽共具有261個胺基酸。於一實施態樣中，第二多肽係由SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列組成。於另一實施態樣中，第二多肽不進一步包括與SEQ ID NO：2之序列同一性小於100%之多肽。於較佳之實施態樣中，第一多肽和第二多肽在各別多肽之N端包括C-G-S-S序列(SEQ ID NO：3)。

【0153】於一較佳之實施態樣中，使用本技藝已知之標準技術可將第二多肽輕易地表現在重組宿主細胞中。於另一較佳之實施態樣中，第二多肽包括在SEQ ID NO：2之N及/或C結構域上之殺菌抗原決定部位。於一實施態樣中，第二多肽包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列的至少前2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、

51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100個胺基酸殘基。較佳地，第二多肽包括SEQ ID NO：2之至少前2個胺基酸殘基，更佳為至少前4個胺基酸殘基，且最佳為至少前8個胺基酸殘基。

【0154】於另一實施態樣中，第二多肽包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列的至少後4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100個胺基酸殘基。

【0155】於一實施態樣中，該組成物包括約30 μ g/ml之第二多肽，該第二多肽包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括約60 μ g之第二多肽，該第二多肽包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括約60 μ g之第二多肽，該第二多肽包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列，其中該組成物之總體積較佳為0.5ml。於另一實施態

樣中，該組成物包括約120 μ g/ml之第二多肽，該第二多肽包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

糖類

【0156】本專利說明書之全文中術語“糖”可表明多糖或寡糖且包括此二者。多糖係從細菌中分離出或從細菌中分離出並藉由已知方法將縮小至一定程度，且視需要地微流體化。多糖可縮小以降低多糖樣品之黏度及/或改善軛合產物之可過濾性。寡糖具有小數目之重複單元(通常為5至30個重複單元)且通常為水解之多糖。

【0157】每個腦膜炎球菌莢膜糖可與獨立選自由TT、DT、CRM197、TT之片段C和蛋白D組成之群組的載體蛋白軛合。雖然一或多個腦膜炎球菌莢膜糖可與彼此不同之載體蛋白軛合，於一實施態樣中，它們均與相同之載體蛋白軛合。例如，它們可全部與選自由TT、DT、CRM197、TT之片段C和蛋白D組成之群組的相同載體蛋白軛合。在此背景下，CRM197和DT可被認為是相同之載體蛋白，因為它們僅有一個胺基酸不同。於較佳之實施態樣中，所有存在之腦膜炎球菌莢膜糖與TT軛合。

【0158】若組成物中之二或多種糖的蛋白質載體相同，則該糖可與誤蛋白質載體之相同分子軛合(載體分子具有2種以上之不同糖與其軛合)[參見，例如WO 04/083251；例如單一載體蛋白可與MenA和MenC；MenA和MenW；MenA和MenY；MenC和MenW；MenC和

MenY；Men W和MenY；MenA、MenC和MenW；MenA、MenC和MenY；MenA、MenW和MenY；MenC、MenW和MenY；MenA、MenC、MenW和MenY軛合。或者，該糖類可各自分別與蛋白質載體之不同分子軛合(各蛋白質載體分子僅具有一種類型之糖與其軛合)。

【0159】於一實施態樣中，至少2種不同之糖軛合物分別軛合至相同類型之載體蛋白，其中一或多種糖係經由蛋白質載體上之第一型化學基團與載體蛋白軛合且一或多種糖係經由蛋白質載體上之第二(不同)型化學基團與載體蛋白軛合。

【0160】於一實施態樣中，該2種軛合物牽涉相同糖與相同載體連接，但藉由不同之軛合化學。於替代之實施態樣中，2種不同之糖與蛋白質載體上之不同基團軛合。

【0161】“分別與相同類型之載體蛋白軛合”意指該糖類個別與相同載體軛合(例如，MenA係透過破傷風類毒素上之胺基與破傷風類毒素軛合，而MenC係透過破傷風類毒素之不同分子上的羧酸基團與破傷風類毒素軛合)。

【0162】該莢膜糖可與獨立地選自由下列組成之群組的相同載體蛋白軛合：TT、DT、CRM197、TT之片段C和蛋白D。可用於本發明之軛合物中的蛋白質載體之更完整列表呈現於下。在此背景下，CRM197和DT可被視為是相同的載體蛋白，因為它們僅有一個胺基酸不同。於一實施態樣中，所有存在之莢膜糖均與TT軛合。

【0163】該糖類可包括下列群組中之任一者：腦膜炎

球菌血清群A莢膜糖(的MenA)、腦膜炎球菌血清群C莢膜糖(MenC)、腦膜炎球菌血清群Y莢膜糖(MenY)和腦膜炎球菌血清群W莢膜糖(MenW)或彼等之任何組合。

【0164】存在於蛋白質載體上之第一和第二化學基團彼此不同且理想上為可輕易地用於軛合目的之天然化學基團。該化學基團可獨立選自由下列組成之群組：羧基、胺基、巰基、羥基、咪唑基、胍基和吡啶基。於一實施態樣中，該第一化學基團為羧基且該第二化學基團為胺基，或者反之亦然。下文中將更詳細地解釋這些基團。

【0165】於一特定之實施態樣中，該免疫原性組成物包含至少2種不同之腦膜炎球菌莢膜糖，其中一或多種莢膜糖係選自由MenA和MenC組成之第一組(該一或多種莢膜糖係經由蛋白質載體上之第一型化學基團(例如羧基)與載體蛋白軛合)，而一或多種不同之糖係選自由MenC、MenY和MenW組成之第二組糖(該一或多種糖係經由蛋白質載體上之第二型化學基團(例如胺基)與載體蛋白軛合)。

【0166】於進一步之實施態樣中，本發明之免疫原性組成物包含經由第一類型化學基團(例如羧基)軛合之MenA和經由第二類型化學基團(例如胺基)軛合之MenC。

【0167】於另一實施態樣中，該免疫原性組成物包含經由第一類型化學基團(例如羧基)軛合之MenC和經由第二類型化學基團(例如胺基)軛合之MenY。

【0168】於另一實施態樣中，該免疫原性組成物包含經由第一類型化學基團(例如羧基)軛合之MenA和經由第二

類型化學基團(例如胺基)軛合之MenC、MenY和MenW。

【0169】於另一實施態樣中，該免疫原性組成物包含經由第一類型化學基團(例如羧基)軛合之MenA和MenC及經由第二類型化學基團(例如胺基)軛合之MenY和MenW。

【0170】包含在本發明之醫藥(免疫原性)組成物中之本發明的糖類與載體蛋白軛合，諸如破傷風類毒素(TT)、破傷風類毒素片段C、破傷風毒素之無毒性突變體[注意，所有該等TT變體在本發明之目的方面均被認為是相同類型之載體蛋白]、白喉毒素(DT)、CRM197、白喉毒素之其他無毒性突變體[諸如CRM176、CRM197、CRM228、CRM45 (Uchida et al J. Biol. Chem. 218; 3838-3844, 1973)；CRM 9、CRM 45、CRM102、CRM 103和CRM107及其他由Nicholls和Youle 描述於Genetically Engineered Toxins, Ed: Frankel, Maecel Dekker Inc, 1992；US 4709017或US 4950740中揭示之缺失或Glu-148突變成Asp、Gln或Ser及/或Ala 158 突變成Gly及其他突變；US 5917017或US 6455673中揭示之至少一或多個殘基Lys 516、Lys 526、Phe 530及/或Lys 534之突變和其他突變；或US 5843711中揭示之片段I(注意，所有該等DT變體在本發明之目的方面均被認為是相同類型之載體蛋白)、肺炎球菌溶血素(Kuo et al(1995)Infect Immun 63; 2706-13)、OMPC(腦膜炎球菌外膜蛋白-通常從腦膜炎球菌血清群B萃取-EP0372501)、合成肽(EP0378881、EP0427347)、熱休克蛋白(WO 93/17712、WO 94/03208)、百日咳蛋白(WO 98/58668、

EP0471177)、細胞因子、淋巴因子、生長因子或激素(WO 91/01146)、包含多個來自各種源自病原體之抗原的人CD4+T細胞抗原決定部位之人工蛋白質(Falugi et al(2001) Eur J Immunol 31; 3816-3824), 諸如N19蛋白(Baraldoi et al(2004) Infect Immun 72; 4884-7)、肺炎球菌表面蛋白PspA(WO 02/091998)、鐵攝取蛋白(WO 01/72337)、艱難梭菌之毒素A或B(WO 00/61761)或蛋白D(EP594610和WO 00/56360)。

【0171】於一實施態樣中，本發明之免疫原性組成物在其中所含有之至少二、三、四種或每種糖中使用相同類型之載體蛋白(各自獨立地)。

【0172】於一實施態樣中，本發明之免疫原性組成物包含與選自由下列組成之群組的載體蛋白軛合之腦膜炎球菌糖：TT、DT、CRM197、TT之片段C和蛋白D。

【0173】本發明之免疫原性組成物可選擇地包含至少一種腦膜炎球菌糖(例如MenA；MenC；MenW；MenY；MenA和MenC；MenA和MenW；MenA和MenY；MenC和MenW；MenC和MenY；MenW和MenY；MenA、MenC和MenW；MenA、MenC和MenY；MenA、MenW和MenY；MenC、MenW和MenY或MenA、MenC、MenW和MenY)軛合物，其中Men糖對載體蛋白之比係在1：5至5：1之間、在1：2至5：1之間、在1：0.5至1：2.5之間，或在1：1.25至1：2.5之間(w/w)。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括MenA、MenC、MenW和MenY，其各自分別以

約 3、約 3、約 1.5 和約 1.3 之比例(類毒素對多糖)與破傷風類毒素軛合。

【0174】軛合物中糖對載體蛋白之比(w/w)可使用經滅菌之軛合物測定。蛋白質之量係使用 Lowry 分析(例如 Lowry et al(1951)J. Biol. Chem. 193, 265-275 或 Peterson et al Analytical Biochemistry 100, 201-220(1979))測定，而糖之量係使用用於 MenA 之 ICP-OES(電感耦合電漿體-光學發射光譜法(inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy))、用於 MenC 之 DMAP 及用於 MenW 和 MenY 之間苯二酚分析(Monsigny et al(1988)Anal. Biochem. 175, 525-530)測定。

【0175】於一實施態樣中，本發明之免疫原性組成物包含腦膜炎球菌糖軛合物，其中該腦膜炎球菌糖經由連接子(例如雙官能連接子)與載體蛋白軛合。該連接子可選擇地為異雙官能或同雙官能的，其具有例如反應性胺基和反應性羧酸基、二個反應性胺基或二個反應性羧酸基。該連接子具有，例如 4 至 20、4 至 12、5 至 10 個碳原子。一種可能之連接子為 ADH。其他連接子包括 B-丙醯胺基(WO 00/10599)、硝苯基-乙胺(Gever et al(1979)Med. Microbiol. Immunol. 165; 171-288)、鹵烷基鹵化物(US4057685)、糖苷鍵(US4673574、US4808700)、己二胺和 6-胺基己酸(US4459286)。

【0176】存在於本發明之免疫原性組成物中之糖軛合物可藉由任何已知之耦合技術製備。該軛合方法可依賴以

四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘(CDAP)活化糖以形成氰酸酯。該經活化之糖因此可直接或經由間隔子(連接子)基團與載體蛋白上之胺基耦合。例如，該間隔子可為肼胺或半肼胺以產生硫醇化之多糖，該硫醇化之多糖可經由硫醚鍵與載體耦合，該硫醚鍵係在與經馬來醯亞胺活化之載體蛋白(例如使用 **GMBS**)反應或與全乙醯化之載體蛋白(例如使用碘乙醯亞胺或 **N**-琥珀醯亞胺溴乙酸酯溴乙酸酯)反應後獲得。可選擇地，該氰酸酯(可選擇地藉由 **CDAP** 化學製備)與己二胺或 **ADH** 耦合，且該胺基衍生之糖使用碳二亞胺(例如 **EDAC** 或 **EDC**)化學，經由該蛋白質載體上之羧基與載體蛋白軛合。該等軛合物描述於 **PCT** 已發表之申請案 **WO 93/15760**(Uniformed Services University)和 **WO 95/08348** 及 **WO 96/29094** 中。

【0177】其他合適之技術使用卡比尼定(carbiinide)、醯肼、活性酯、降冰片烷(norborane)、對硝基苯甲酸、**N**-羥基琥珀醯亞胺、**S-NHS**、**EDC**、**TSTU**。**WO 98/42721** 中描述了多種。軛合可能涉及羰基連接子，該羰基連接子可藉由下述方法形成：將糖之游離羥基與 **CDI** 反應(**Bethell et al J. Biol. Chem.** 1979, 254; 2572-4, **Hearn et al J. Chromatogr.** 1981. 218; 509-18)，然後再與蛋白質反應以形成胺基甲酸酯鍵。此可能涉及將異頭端還原成一級羥基，視需要地以 **CDI** 進行該一級羥基之一級羥基保護/去保護反應以形成 **CDI** 胺基甲酸酯中間體，並使 **CDI** 胺基甲酸酯中間體與蛋白質上之胺基耦合。

【0178】該軛合物亦可藉由如US 4365170(Jennings)和US 4673574(Anderson)中描述之直接還原胺化法製備。其他方法描述於EP-0-161-188、EP-208375和EP-0-477508中。

【0179】另一種方法涉及藉由碳二亞胺縮合(Chu C. et al Infect. Immunity, 1983 245 256)(例如使用EDAC)將經溴化氰(或CDAP)活化的糖與蛋白質載體耦合，該經活化之糖係經己二酸醯肼(ADH)衍生。

【0180】於一實施態樣中，糖上之羥基(可選擇地為活化之羥基，例如藉由氰酸酯活化之羥基)係直接或間接(透過連接子)與蛋白質上之胺基或羧基連接。當存有連接子時，糖上之羥基可選擇地與連接子上之胺基連接，例如藉由使用CDAP軛合。連接子(例如ADH)中之其他胺基可例如藉由使用碳二亞胺化學(例如藉由使用EDAC)與蛋白質上之羧酸基軛合。於一實施態樣中，腦膜炎球菌莢膜糖(或一般糖)係在連接子與載體蛋白軛合前先與連接子軛合。或者，該連接子可先與載體軛合再與糖軛合。

【0181】通常可使用蛋白質載體上之下列類型之化學基團來用於軛合：

A)羧基(例如經由天門冬胺酸或麩胺酸)。於一實施態樣中，該基團係直接連接至糖上之胺基或藉由碳二亞胺化學(例如藉由EDAC)連接至連接子上之胺基。

B)胺基(例如經由離胺酸)。於一實施態樣中，該基團係直接連接糖上之羧基或藉由碳二亞胺化學(例如藉由

EDAC)連接至連接子上之羧基。於另一實施態樣中，該基團係直接連接至糖上之以CDAP或CNBr活化之羥基或連接至連接子上之該等基團；連接至具有醛基之糖類或連接子；連接子具有琥珀醯亞胺酯基團之糖或連接子。

C)巯基(例如經由半胱胺酸)。於一實施態樣中，該基團係藉由馬來醯亞胺化學連接至溴或氯乙醯化糖或連接子。於一實施態樣中，該基團係經雙重氮聯苯胺活化/修飾。

D)羥基(例如經由酪胺酸)。於一實施態樣中，該基團係經雙重氮聯苯胺活化/修飾。

E)咪唑基(例如經由組胺酸)。於一實施態樣中，該基團係經雙重氮聯苯胺活化/修飾。

F)胍基(例如經由精胺酸)。

G)吡啶基(例如經由色胺酸)。

【0182】在糖上，通常可使用下列基團來用於耦合：
OH、COOH或NH₂。醛基可在本技藝中已知之不同處理後產生，諸如：高碘酸鹽、酸水解、過氧化氫，等

直接耦合方法：

糖-OH+CNBr或CDAP---->氰酸酯+NH₂-Prot--->軀合物

糖-醛+NH₂-Prot---->Schiff鹼+NaCNBH₃---->軀合物

糖-COOH+NH₂-Prot+EDAC---->軀合物

糖-NH₂+COOH-Prot+EDAC---->軀合物

經由間隔子(連接子)方法間接耦合：

糖-OH+CNBr或CDAP-->氰酸酯+NH₂---NH₂--->糖----
NH₂+COOH-Prot+EDAC---->軛合物

糖-OH+CNBr或CDAP---->氰酸酯+NH₂----SH---->糖--
--SH+SH-Prot(具有暴露之半胱胺酸的天然蛋白或藉由例如SPDP修飾該蛋白質之胺基後取得)----->糖-S-S-Prot

糖-OH+CNBr或CDAP--->氰酸酯+NH₂---SH----->糖--
--SH+馬來醯亞胺-Prot(修飾胺基)---->軛合物

糖-COOH+EDAC+NH₂----NH₂--->糖-----NH₂+EDAC
+COOH-Prot--->軛合物

糖-COOH+EDAC+NH₂-----SH--->糖-----SH+SH-Prot
(具有暴露之半胱胺酸的天然蛋白或以例如SPDP修飾該蛋白質之胺基後取得)---->糖-S-S-Prot

糖-COOH+EDAC+NH₂---SH---->糖----SH+馬來醯亞胺
-Prot(修飾胺基)---->軛合物

糖-醛+NH₂----NH₂--->糖---NH₂+EDAC+COOH-Prot--->
軛合物

注意：可使用任何合適之碳二亞胺代替上述之EDAC。

【0183】總結，通常用於與糖耦合之蛋白質載體化學基團的類型為胺基(例如在離胺酸殘基上)、COOH基團(例如在天門冬胺酸和麩胺酸殘基上)和SH基團(若可接近的話)(例如在半胱胺酸殘基上)。

【0184】於一實施態樣中，至少一種腦膜炎球菌莢膜糖(或一般糖)係直接與載體蛋白軛合；可選擇地，Men W

及 / 或 MenY 及 / 或 MenC 糖直接與載體蛋白軛合。例如 MenW ; MenY ; MenC ; MenW 和 MenY ; MenW 和 MenC ; MenY 和 MenC ; 或 MenW 、 MenY 和 MenC 直接與載體蛋白連接。可選擇地，至少一種該腦膜炎球菌莢膜糖係藉由 CDAP 直接軛合。例如 MenW ; MenY ; MenC ; MenW 和 MenY ; MenW 和 MenC ; MenY 和 MenC ; 或 MenW 、 MenY 和 MenC 係直接藉由 CDAP 與載體蛋白連接 (參見 WO 95/08348 和 WO 96/29094) 。於一實施態樣中，所有腦膜炎球菌莢膜糖均與破傷風類毒素軛合。

【0185】於一實施態樣中，Men W 及 / 或 Y 糖對載體蛋白之比係在 1 : 0.5 至 1 : 2 (w/w) 之間及 / 或 MenC 糖對載體蛋白之比係在 1 : 0.5 至 1 : 4 或 1 : 0.5 至 1 : 1.5 (w/w) 之間，特別當這些糖係可選擇地使用 CDAP 直接與蛋白質連接時。

【0186】於一實施態樣中，至少一種腦膜炎球菌莢膜糖 (或一般糖類) 係經由連接子 (例如雙官能連接子) 與載體蛋白軛合。該連接子可選擇地為異雙官能或同雙官能的，其具有例如反應性胺基和反應性羧酸基、二個反應性胺基或二個反應性羧酸基。該連接子具有，例如 4 至 20 、 4 至 12 、 5 至 10 個碳原子。一種可能之連接子為 ADH 。

【0187】於一實施態樣中，MenA ; MenC ; 或 MenA 和 MenC 係經由連接子 (例如破傷風類毒素) 與載體蛋白軛合。

【0188】於一實施態樣中，至少一種腦膜炎球菌糖係使用 CDAP 和 EDAC 經由連接子與載體蛋白軛合。例如，

MenA ; MenC ; 或 MenA 和 MenC 係如上述使用 CDAP 和 EDAC 經由連接子(例如那些在其端點具有二個胍基者，諸如 ADH)與載體蛋白軛合。例如，CDAP 係用於將糖與連接子軛合，而 EDAC 係用於將連接子與蛋白質軛合。在 MenA ; MenC ; 或 MenA 和 MenC 方面，經由連接子之軛合可選擇地導致糖對載體蛋白之比介於 1 : 0.5 至 1 : 6 之間；1 : 1 至 1 : 5 之間或 1 : 2 至 1 : 4 之間。

【0189】於一實施態樣中，當存有 MenA 莢膜糖時，該 MenA 莢膜糖至少部分被 O-乙醯化從而使得至少 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 98% 之重複單元在至少一個位置被 O-乙醯化。O-乙醯化至少出現在例如至少 50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 98% 之重複單元之位置 O-3 處。

【0190】於一實施態樣中，當存有 MenC 莢膜糖時，該 MenC 莢膜糖至少部分被 O-乙醯化從而使得至少 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 98% 之 ($\alpha 2 \rightarrow 9$)-連接之 NeuNAc 重複單元在至少一或二個位置處被 O-乙醯化。O-乙醯化存在於例如至少 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 98% 之重複單元的位置 O-7 及 / 或 O-8。

【0191】於一實施態樣中，當存有 MenW 莢膜糖時，該 MenW 莢膜糖至少部分被 O-乙醯化從而使得至少 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或 98% 之重複單元在至少一或二個位置處被 O-乙醯化。O-乙醯化出現在例

如至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或98%之重複單元的位置O-7及/或O-9。

【0192】於一實施態樣中，當存有MenY莢膜糖時，該MenY莢膜糖至少部分被O-乙醯化從而使得至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或98%之重複單元在至少一或二個位置處被O-乙醯化。O-乙醯化出現在例如至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或98%之重複單元的位置7及/或9。

【0193】O-乙醯化之百分比係指含有O-乙醯化之重複單元的百分比。此可在軛合之前及/或軛合之後在糖中測量。

【0194】於本發明之免疫原性組成物之一實施態樣中，存在之糖或存在之各腦膜炎球菌莢膜糖係與TT軛合。於進一步之實施態樣中，各腦膜炎球菌莢膜糖分別與單獨之載體蛋白軛合。於進一步之實施態樣中，各腦膜炎球菌莢膜糖軛合物之糖類：載體比為1：5至5：1或1：1至1：4(w/w)。於進一步之實施態樣中，至少一、二或三種腦膜炎球菌莢膜糖軛合物係直接與載體蛋白軛合。於進一步之實施態樣中，MenW及/或MenY、MenW及/或MenC、MenY及/或MenC或MenW和MenC及MenY係直接與載體蛋白軛合。於進一步之實施態樣中，至少一、二或三種腦膜炎球菌糖軛合物係直接藉由CDAP化學軛合。於進一步之實施態樣中，MenW及/或Y糖對載體蛋白之比係在1：0.5至1：2(w/w)之間。於進一步之實施態樣中，MenC糖對載體蛋

白之比例在 1 : 0.5 至 1 : 2(w/w) 之間。於進一步之實施態樣中，至少一、二或三種腦膜炎球菌莢膜糖經由連接子(其可為是雙官能的，諸如具有二個反應性胺基(諸如 ADH)或二個反應性羧基，或一端為反應性胺基，另一端為反應性羧基)與載體蛋白軛合。該連接子可具有 4 至 12 個碳原子。於進一步之實施態樣中，該經由連接子軛合之腦膜炎球菌莢膜糖或各腦膜炎球菌莢膜糖係藉由 CDAP 化學與該連接子軛合。於進一步之實施態樣中，該載體蛋白係使用碳二亞胺化學與該連接子軛合，例如使用 EDAC。於進一步之實施態樣中，該腦膜炎球菌莢膜糖或各腦膜炎球菌莢膜糖係在載體蛋白與連接子軛合之前先與該連接子軛合。於進一步之實施態樣中，MenA 係經由連接子與載體蛋白軛合(MenA 糖對載體蛋白之比例可在 1 : 2 至 1 : 5(w/w) 之間)。於進一步之實施態樣中，MenC 係經由連接子與載體蛋白軛合(MenC 糖對載體蛋白之比例可在 1 : 2 至 1 : 5(w/w) 之間)。

【0195】藉由使用天然或略微縮小之多糖軛合物，可實現下列一或多項利益：1)可通過 0.2 微米濾器過濾之具有高免疫原性之軛合物；2)免疫記憶可被增強(如實施例三中)；3)軛合物中多糖對蛋白質之比例改變，從而使軛合物中之多糖對蛋白質之比例(w/w)可能增加(此可導致載體抑制作用降低)；4)易於水解之免疫原性軛合物(諸如 MenA 軛合物)可藉由使用較大之多糖進行軛合來穩定。使用較大之多糖可導致與軛合載體更多之交聯並可減少游離糖從

軛合物釋出。現有技術中描述之結合型疫苗傾向在軛合之前將多糖解聚以改善軛合。保留較大尺寸之糖的腦膜炎球菌(或糖)軛合物疫苗可提供針對腦膜炎球菌病之良好免疫反應。

【0196】因此本發明之免疫原性組成物可包含一或多種糖軛合物，其中各糖在軛合之前的平均大小高於50kDa、75kDa、100kDa、110kDa、120kDa或130kDa。於一實施態樣中，軛合後之軛合物應可輕易地通過0.2微米過濾器過濾，從而在過濾後與過濾前樣品相比較，可取得超過50、60、70、80、90或95%之產率。

【0197】尤其是，本發明之免疫原性組成物包含與載體蛋白軛合之來自血清群A、C、W和Y之至少一、二、三或四者的腦膜炎球菌莢膜糖，其中至少一、二、三、或四個、或各腦膜炎球菌莢膜糖之平均大小(重均分子量；Mw)高於50kDa、60kDa、75kDa、100kDa、110kDa、120kDa或130kDa。

【0198】於一較佳之實施態樣中，該MenA_{AH}-TT軛合物之平均Mw為至少250kDa、260kDa、270kDa、280kDa或290kDa，最佳為約300kDa，且至多為350kDa或330kDa。於一較佳之實施態樣中，MenC_{AH}-TT軛合物之平均Mw為至少150kDa、160kDa、170kDa、180kDa或190kDa，最佳為約200kDa，且至多為250kDa或230kDa。於一較佳之實施態樣中，該MenW-TT軛合物之平均Mw為至少240kDa、250kDa、260kDa或270kDa，最佳為約280kDa，且至多為

330kDa或310kDa。於一較佳之實施態樣中，該 MenY-TT 軛合物之平均 M_w 為至少 220kDa、230kDa、240kDa 或 250kDa，最佳為約 270kDa 且至多 320kDa 或 300kDa。

【0199】包含與載體蛋白軛合之來自血清群 A、C、W 和 Y 之至少一、二、三或四者的腦膜炎球菌莢膜糖，其中至少一、二、三、或四個、或各腦膜炎球菌莢膜糖為天然糖或相對於該天然糖之重均分子量尺寸縮小高達 x2、x3、x4、x5、x6、x7、x8、x9 或 x10 倍。

【0200】在本發明之目的方面，“天然多糖”係指未經歷處理過程的糖，該過程之目的係減小該糖之大小。在正常純化程序中，多糖之尺寸可能會略微減小。該等糖仍然為天然的。僅若該多糖已經受尺寸縮小技術，多糖才不會被認為是天然的。

【0201】在本發明之目的方面，“尺寸縮小達到 x2 倍”意指該糖經受意圖縮小該糖尺寸，但意圖保留該天然多糖之一半以上之尺寸的過程。x3、x4 等係以相同之方式解釋，即，該糖經受意圖縮小該糖尺寸，但意圖保留超過該天然多糖尺寸之三分之一以上，四分之一以上，等之過程。

【0202】於本發明之一態樣中，該免疫原性組成物包含與載體蛋白軛合之來自血清群 A、C、W 和 Y 之至少一、二、三或四者的腦膜炎球菌莢膜糖，其中至少一、二、三、或四種、或各腦膜炎球菌莢膜糖為天然多糖。

【0203】於本發明之一態樣中，該免疫原性組成物包

含與載體蛋白軛合之來自血清群A、C、W和Y之至少一、二、三或四者的腦膜炎球菌莢膜糖，其中至少一、二、三、或四種、或各腦膜炎球菌莢膜糖之尺寸縮小高達x1.5、x2、x3、x4、x5、x6、x7、x8、x9或x10倍。

【0204】本發明之免疫原性組成物可選擇地包含下列群組之軛合物：腦膜炎球菌血清群C莢膜糖(MenC)、血清群A莢膜糖(MenA)、血清群W135莢膜糖(MenW)、血清群Y莢膜糖(MenY)、血清群C和Y莢膜糖(MenCY)、血清群C和A莢膜糖(MenAC)、血清群C和W莢膜糖(MenCW)、血清群A和Y莢膜糖(MenAY)、血清群A和W莢膜糖(MenAW)、血清群W和Y莢膜糖(Men WY)、血清群A、C和W莢膜糖(MenACW)、血清群A、C和Y莢膜糖(MenACY)；血清群A、W135和Y莢膜糖(MenAWY)、血清群C、W135和Y莢膜糖(MenCWY)；或血清群A、C、W135和Y莢膜糖(MenACWY)。此為本文中提及之“一、二、三或四種”或“至少一種”腦膜炎球菌血清群A、C、W和Y之定義。

【0205】於一實施態樣中，如藉由MALLS所測定者，至少一、二、三、四種或各腦膜炎球菌糖之平均大小係在50kDa至1500kDa之間、50kDa至500kDa之間、50kDa至300kDa之間、101kDa至1500kDa之間、101kDa至500kDa之間、101kDa至300kDa之間。

【0206】於一實施態樣中，當存有MenA糖時，其分子量為50至500kDa、50至100kDa、100至500kDa、55至90kDa、60至70kDa、或70至80kDa、或60至80kDa。

【0207】於一實施態樣中，當存有 MenC 糖時，其分子量為 100 至 200kDa、50 至 100kDa、100 至 150kDa、101 至 130kDa、150 至 210kDa、或 180 至 210kDa。

【0208】於一實施態樣中，當存有 MenY 糖時，其分子量為 60 至 190kDa、70 至 180kDa、80 至 170kDa、90 至 160kDa、100 至 150kDa、或 110 至 140kDa、50 至 100kDa、100 至 140kDa、140 至 170kDa 或 150 至 160kDa。

【0209】於一實施態樣中，當存有 MenW 糖時，其分子量為 60 至 190kDa、70 至 180kDa、80 至 170kDa、90 至 160kDa、100 至 150kDa、110 至 140kDa、50 至 100kDa、或 120 至 140kDa。

【0210】本文之糖的分子量或平均分子量係是指在軛合之前測量遼糖的重均分子量 (M_w) 且係藉由 MALLS 測量。

【0211】MALLS 技術為本技藝所熟知且通常係實施例 2 中之描述進行。為了藉由 MALLS 分析腦膜炎球菌糖，可組合使用二個管柱 (TSKG6000 和 5000PWx1) 並將糖在水中洗提。使用光散射檢測器 (例如配備 488nm 之 10mW 氬雷射光的 Wyatt Dawn DSP) 和光干涉折射計 (inferometric refractometer) (例如配備 P100 細胞和 498nm 紅色濾光器之 Wyatt Otilab DSP) 來檢測糖類。

【0212】於一實施態樣中，腦膜炎球菌糖為天然多糖或已在正常萃取過程期間減小尺寸之天然多糖。

【0213】於一實施態樣中，腦膜炎球菌糖係藉由機械

裂解(例如微流體化或音波處理)縮小尺寸。微流體化和音波處理具有縮小較大之天然多糖的尺寸至足以提供可過濾之軛合物(例如透過0.2微米過濾器)的益處。尺寸縮小不超過x20、x10、x8、x6、x5、x4、x3、x2、或x1.5倍。

【0214】於一實施態樣中，該免疫原性組成物包含由天然多糖及尺寸縮小不超過x20倍之糖的混合物製成之腦膜炎球菌軛合物。例如，來自MenC及/或MenA之糖為天然的。例如，來自MenY及/或MenW之糖類的尺寸縮小不超過x20、x10、x8、x6、x5、x4、x3或x2倍。例如免疫原性組成物含有從MenY及/或MenW及/或MenC及/或MenA製成之軛合物，該MenY及/或MenW及/或MenC及/或MenA之糖類的尺寸縮小不超過x10倍及/或係經微流體化。例如，免疫原性組成物包含從天然MenA及/或MenC及/或MenW及/或MenY製成之軛合物。例如，免疫原性組成物包含從天然MenC製成之軛合物。例如，免疫原性組成物包含從天然MenC和MenA製成之軛合物，該MenC和MenA之糖類尺寸縮小不超過x10倍及/或係經微流體化。例如，免疫原性組成物包含從天然MenC和MenY製成之軛合物，該MenC和MenY之糖類尺寸縮小不超過x10倍及/或係經微流體化。

【0215】於一實施態樣中，該糖類之多分散係數為1至1.5、1至1.3、1至1.2、1至1.1或1至1.05且在與載體蛋白軛合之後，該軛合物之多分散係數為1.0至2.5、1.0至2.0、1.0至1.5、1.0至1.2、1.5至2.5、1.7至2.2或1.5至

2.0。所有多分散係數測量均藉由MALLS進行。

【0216】糖類係視需要地從細菌分離出之多糖尺寸縮小高達1.5倍、2倍、4倍、6倍、8倍、10倍、12倍、14倍、16倍、18倍或20倍。

【0217】於一實施態樣中，各腦膜炎球菌糖為天然多糖，或尺寸縮小不超過x10倍。於進一步之實施態樣中，各腦膜炎球菌莢膜糖為天然多糖。於進一步之實施態樣中，至少一、二、三或四種腦膜炎球菌莢膜糖係藉由微流體化縮小尺寸。於進一步之實施態樣中，各腦膜炎球菌莢膜糖之尺寸縮小不超過x10倍。於進一步之實施態樣中，該腦膜炎球菌軛合物係從天然多糖和尺寸縮小不超過x10倍之糖的混合物製成。於進一步之實施態樣中，該來自血清群Y之莢膜糖之尺寸縮小不超過x10倍。於進一步之實施態樣中，該來自血清群A和C之莢膜糖為天然多糖且來自血清群W135和Y之糖之尺寸縮小不超過x10倍。於進一步之實施態樣中，各腦膜炎球菌莢膜糖之平均大小係在50kDa至300kDa之間或50kDa至200kDa之間。於進一步之實施態樣中，該免疫原性組成物包含平均大小超過50kDa、75kDa、100kDa或平均大小在50至100kDa或55至90kDa或60至80kDa之間的MenA莢膜糖。於進一步之實施態樣中，該免疫原性組成物包含平均大小超過50kDa、75kDa、100kDa或平均大小在100至200kDa、100至150kDa、80至120kDa、90至110kDa、150至200kDa、120至240kDa、140至220kDa、160至200kDa或190至200kDa之

間的MenC莢膜糖。於進一步之實施態樣中，該免疫原性組成物包含平均大小超過50kDa、75kDa、100kDa或平均大小在60至190kDa、或70至180kDa、或80至170kDa、或90至160kDa、或100至150kDa、110至145kDa或120至140kDa之間的MenY莢膜糖。於進一步之實施態樣中，該免疫原性組成物包含平均大小超過50kDa、75kDa、100kDa或平均大小在60至190kDa、或70至180kDa、或80至170kDa、或90至160kDa、或100至150kDa、140至180kDa、150至170kDa或110至140kDa之間的MenW莢膜糖。

【0218】於本發明之實施態樣中，各該至少二、三、四種腦膜炎球菌糖之個糖劑量或各腦膜炎球菌糖之糖劑量可選擇地為相同或近似相同。

【0219】於一實施態樣中，本發明之免疫原性組成物係經調整或緩衝或調節至介於pH7.0至8.0、pH7.2至7.6、或約為pH7.4、或確切為pH7.4。

【0220】本發明之免疫原性組成物或疫苗可選擇地在穩定劑，例如多元醇(諸如蔗糖或海藥糖)之存在下凍乾。

【0221】在上文中所討論之腦膜炎球菌糖組合物方面，完全不使用任何鋁鹽佐劑或任何佐劑可能是有利的。

【0222】活性劑可以各種不同濃度存在於本發明之醫藥組成物或疫苗中。通常，該物質之最小濃度為實現其預期用途必要之量，而最大濃度為將保持在溶液中或均勻懸浮在初始混合物內之最大量。例如，治療劑之最小量可選

擇地為將提供單一治療有效劑量之量。在生物活性物質方面，最低濃度為重構時用於生物活性所需之量，而最大濃度為無法維持均勻懸浮液之點。

【0223】於另一實施態樣中，該組成物包括腦膜炎球菌血清群X莢膜多糖與載體分子之軛合物。血清群X莢膜多糖之結構係由不含O-乙醯基之N-乙醯葡萄糖胺-4-磷酸殘基組成，該N-乙醯葡萄糖胺-4-磷酸殘基係藉由 α 1-4磷酸二酯鍵保持在一起。載體分子可為白喉或破傷風類毒素、CRM197或蛋白D。如實施例中所示例者，於一較佳之實施態樣中，該組成物不包括腦膜炎球菌血清群X莢膜多糖之軛合物。

穩定性

【0224】術語“穩定”和“穩定性”係指抗原在一段期間內保持免疫原性之能力。穩定性可在隨著時間推移之效力中測量。術語“穩定”和“穩定性”進一步指免疫原性組成物之物理、化學和構形穩定性。蛋白質組成物之不穩定性可由下列因素造成：蛋白質分子化學降解或聚集以形成更高階之聚合物、異二聚體分解成單體、去糖基化、糖基化修飾或任何其他降低本發明所包抬之蛋白質組成物之至少一種生物學活性的結構修飾。穩定性可藉由本技藝中熟知之方法評估，包括測量樣品之光散射、光(吸光度或光密度)之明顯衰減、尺寸(例如藉由尺寸排阻色層分析法)、玻管內或體內生物學活性及/或差示掃描量熱法(DSC)測量之性

質。其他用於評估穩定性之方法為本技藝所已知且亦可根據本發明使用。

【0225】於一些實施態樣中，與參考標準相比較，本發明之穩定調製劑中之抗原可維持至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%效力至少1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月、30個月、36個月、42個月、48個月、54個月或60個月。於一些實施態樣中，與參考標準相比較，本發明之穩定調製劑中之抗原可維持至少50%效力至少1年、2年、3年、4年或5年。術語“穩定”和“穩定性”亦指抗原在一段時間內維持抗原決定部位或免疫反應性之能力。例如，與參考標準相比較，本發明之穩定調製劑中之抗原可維持至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之其抗原決定部位或免疫反應性至少1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月、30個月、36個月、42個月、48個月、54個月或60個月。於一些實施態樣中，穩定性係相對於環境條件測量。環境條件之非限制性實例包括光、溫度、冷凍/解凍循環、攪動和pH值。本技藝之技術熟習人士將能使用本文揭示之方法或本技藝中已知之其他方法測定是否存有抗原性抗原決定部位或免疫反應性。於一些實施態樣中，抗原之穩定性係從其配製日期開始測量。於一些實施態樣中，抗原之穩定性係從其儲存條件改變之日期

開始測量。儲存條件之變化的非限制性實例包括從冷凍變成冷藏、從冷凍變成室溫、從冷藏變成室溫、從冷藏變成冷凍、從室溫變成冷凍、從室溫變成冷藏、從光亮變成黑暗或引入攪動。

【0226】於一實施態樣中，術語“穩定”和“穩定性”包括抗原與鋁結合之能力。例如，與參考標準相比較，本發明之穩定調製劑包含至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之蛋白質與調製劑中之鋁(例如磷酸鋁)結合至少1小時、6小時、12小時、18小時、24小時、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、9個月、12個月、18個月、24個月、30個月、36個月、42個月、48個月、54個月或60個月。參見，例如實施例13。於一較佳之實施態樣中，至少90%，更佳為至少95%，且最佳為至少99%之總亞族A rLP2086多肽(例如，包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列的多肽)與組成物中之鋁結合。於一較佳之實施態樣中，至少90%，更佳為至少95%，且最佳為至少99%之總亞族B rLP2086多肽(例如，包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列的多肽)與組成物中之鋁結合。

鋁結合作用之測定。將包含鋁和至少一種蛋白質抗原之組成物離心從而使鋁沉澱成小丸。將吸附鋁之蛋白質離心為本技藝所已知。參見，例如Egan et al., Vaccine, Vol. 27(24): 3175-3180(2009)。亦將與鋁結合之蛋白沉澱成小丸，而非與鋁結合之蛋白質則保留在上清液中。上清液和

沈澱小丸中之總蛋白質係藉由Lowry分析測定。經結合之蛋白的百分比係經由將上清液中之總蛋白除以加入該組成物中之總蛋白再乘以100%來計算。類似地，未經結合之蛋白質的百分比係經由將上清液中之總蛋白除以加入該組成物中之總蛋白再乘以100%來計算。在同時包含亞族A和亞族B抗原之組成物方面，上清液中之個別亞族A和B蛋白濃度係藉由離子交換色層分析法測定。亞族A和B蛋白之分離和洗提係使用強陰離子柱和高鹽濃度洗提液進行。亞族A和B蛋白二者之檢測和定量係使用螢光檢測器進行，該螢光檢測器之設定為激發=280nm且發射=310nm。亞族A和亞族B蛋白在不同之滯留時間洗提出並使用針對rLP2086蛋白質參考物產生之標準曲線定量。未經結合之蛋白質的百分比係藉由將上清液中之總蛋白除以加入該組成物中之總蛋白再乘以100%來計算。經結合之蛋白質的百分比係藉由從100%減去未經結合之蛋白質的百分比來計算。

聚山梨醇酯 80

【0227】聚山梨醇酯 80(PS80)為非離子性表面活性劑。基於效力分析之使用玻管內單株抗體的加速穩定性研究證明在具有較高莫耳比之PS80對MnB rLP2086蛋白之最終調製劑中的亞族B蛋白不穩定。以各種不同比例之PS80進行之進一步實驗已證明用於保持效力之PS80對MnB rLP2086蛋白的最佳莫耳比為約 2.8 ± 1.4 。

【0228】該組成物中之PS80的濃度取決於PS80對多肽之莫耳比。於一實施態樣中，該組成物包括之PS80對第一多肽和PS80對第二多肽之莫耳比為 2.8 ± 1.4 。於一實施態樣中，該組成物包括之PS80對第一多肽和PS80對第二多肽之莫耳比為 2.8 ± 1.1 。於一實施態樣中，該組成物包括之PS80對多肽之莫耳比至少為1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2或3.3。於一實施態樣中，該組成物包括之PS80對多肽之莫耳比至多為4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0或2.9。本發明描述之任何最小值可與任何最大值組合以定義一個範圍。較佳地，該組成物包括之PS80對多肽的莫耳比為2.8。

【0229】PS80對多肽之莫耳比係從測得之PS80濃度和測得之總多肽濃度進行計算來測定，其中二個數值均以莫耳表示。例如PS80對蛋白質之莫耳比的測定係藉由計算在最終藥品物質中測得之PS80濃度(例如藉由逆相高壓液相色層分析法(RP-HPLC))對該測得之總蛋白質濃度(例如藉由離子交換高壓液相色層分析法(IEC-HPLC))之莫耳比來進行，其中二個數值均以莫耳表示。

【0230】使用RP-HPLC來定量疫苗調製劑中之聚山梨醇酯80的濃度。清潔劑之濃度係藉由皂化脂肪酸部分來測定；聚山梨酸酯80藉由在40℃下之鹼性水解來轉化成游離油酸。該樣品係使用C18柱藉由RP-HPLC分離並使用UV檢測器，在波長200nm下定量。

【0231】第一和第二多肽係藉由陰離子交換 HPLC 解析。rLP2086(fHBP)亞族 A 和 B 蛋白在不同之滯留時間洗提出並使用針對各別 rLP2086 蛋白質參考物質產生之標準曲線定量。

【0232】術語“莫耳比”和包括 fHBP 和 PS80 之免疫原性組成物的描述進一步揭示於 WO2012025873 和美國專利刊物 US 2013/0171194 中，其全部內容各自以引用方式併入本文。

【0233】如本文所使用之術語“莫耳比”係指組成物中之二種不同元素的莫耳數之比例。於一些實施態樣中，該莫耳比為清潔劑之莫耳數對多肽之莫耳數的比例。於一些實施態樣中，該莫耳比為 PS80 之莫耳數對蛋白質之莫耳數的比例。於一實施態樣中，基於蛋白質和聚山梨醇酯 80 濃度，該莫耳比可使用下列等式計算：

$$\text{莫耳比} = \frac{\% \text{PS80}}{\text{mg/ml 蛋白質}} \times 216$$

【0234】於一實施態樣中，該組成物包括之 PS80 對 MnB rLP2086 蛋白之莫耳比在 1.4 至 4.2 之間以保持效力。於一實施態樣中，該組成物包括至少為 1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7 或 2.8 之 PS80 對 MnB rLP2086 蛋白之莫耳比。於一實施態樣中，該組成物包含至多 4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9 或 2.8。任何最小值均可與本發明描述之任何最大

值組合以定義一個範圍。

【0235】於一實施態樣中，該組成物包含約0.0015、0.0017、0.0019、0.0021、0.0023、0.0025、0.0027、0.0029、0.0031、0.0033、0.0035、0.0037、0.0039、0.0041、0.0043、0.0045、0.0047、0.0049、0.0051mg/ml之PS80。較佳地，該組成物包含約0.0035mg/ml之PS80。

【0236】於另一實施態樣中，該組成物包含至少10 μ g、11 μ g、12 μ g、13 μ g、14 μ g、15 μ g、16 μ g、17 μ g、18 μ g、19 μ g、20 μ g、21 μ g、22 μ g、23 μ g、24 μ g或25 μ g之PS80。於另一實施態樣中，該組成物包含至多30 μ g、29 μ g、28 μ g、27 μ g、26 μ g、25 μ g、24 μ g、23 μ g、22 μ g、21 μ g、20 μ g、19 μ g或18 μ g之PS80。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。於一較佳之實施態樣中，該組成物包含至少10 μ g及至多20 μ g之PS80。於最佳之實施態樣中，該組成物包含約18 μ gPS80。

【0237】於另一實施態樣中，該組成物包括範圍在0.0005%至1%之PS80濃度。例如，該組成物中之PS80濃度可為至少0.0005%、0.005%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.10%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%或1.1%之PS80。於一實施態樣中，該組成物中之PS80濃度可為至多2.0%、1.9%、1.8%、1.7%、1.6%、1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%或0.7%之PS80。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括約0.07%之

PS80。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。

【0238】本發明者意外發現與第一組成物中之聚山梨醇酯 80 對 MnB rLP2086 多肽的莫耳比相比較，雖然包含第一組成物和第二組成物之組合的組成物可具有不同之聚山梨醇酯 80 對 MnB rLP2086 多肽莫耳比，用於該組合組成物之額外的表面活性劑對於維持該組合組成物中之 MnB rLP2086 多肽的溶解度和穩定性不是必需的。因此，於一實施態樣中，該套組不包含多於 0.02mg 之聚山梨醇酯 80。

鋁

【0239】該組成物包括呈磷酸鋁形式之鋁。添加之 AlPO_4 係作為穩定劑以提供增強之可製造性和穩定性。用於製造磷酸鋁之方法描述於美國專利刊物 US 2009/0016946 (其全部內容以引用方式併入本文) 中。於一實施態樣中，該組成物不進一步包括除了鋁之外的多價陽離子。於一實施態樣中，該組成物不進一步包括 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 或 $\text{Al}(\text{SO}_4)_3$ 。

【0240】於一實施態樣中，該組成物包括至少 50 μg 、60 μg 、70 μg 、80 μg 、90 μg 、100 μg 、110 μg 、120 μg 、130 μg 、140 μg 、150 μg 、160 μg 、170 μg 、180 μg 、190 μg 、200 μg 、210 μg 、220 μg 、230 μg 、240 μg 或 250 μg 之鋁。於一實施態樣中，該組成物包括至多 500 μg 、490 μg 、480 μg 、470 μg 、460 μg 、450 μg 、440 μg 、430 μg 、420 μg 、410 μg 、400 μg 、390 μg 、380 μg 、370 μg 、360 μg 、350 μg 、340 μg 、

330 μ g、320 μ g、310 μ g、300 μ g、290 μ g、280 μ g、270 μ g、260 μ g或250 μ g之鋁。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。於最佳之實施態樣中，該組成物包含250 μ g之鋁。

【0241】於一實施態樣中，該組成物包括至少0.005mg/ml、0.01mg/ml、0.02mg/ml、0.03mg/ml、0.04mg/ml、0.05mg/ml、0.06mg/ml、0.07mg/ml、0.08mg/ml、0.09mg/ml、0.10mg/ml、0.2mg/ml、0.3mg/ml、0.4mg/ml或0.5mg/ml之磷酸鋁。於一實施態樣中，該組成物包括至多2.0mg/ml、1.9mg/ml、1.8mg/ml、1.7mg/ml、1.6mg/ml、1.5mg/ml、1.4mg/ml、1.3mg/ml、1.2mg/ml、1.1mg/ml、1.0mg/ml、0.9mg/ml、0.8mg/ml或0.7mg/ml之PS80。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括約0.07mg/ml之PS80。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。於較佳之實施態樣中，該組成物包括0.5mg/ml之磷酸鋁。於最佳之實施態樣中，該組成物包括為磷酸鋁(AlPO_4)形式之0.5mg鋁/ml。該濃度維持該亞族A和B蛋白與鋁結合(至少90%結合或更佳)。

【0242】本發明者意料外地發現，當與第一組成物中與鋁結合之MnB rLP2086多肽的百分比相比較，雖然組成物中第一組成物和第二組成物組合可改變與鋁結合之MnB rLP2086多肽的百分比，令人驚訝地，第一和第二組成物組合可保持至少90%之總MnBrLP2086多肽與鋁結合。因此，於一實施態樣中，該組合組成物中與鋁結合之總MnB

rLP2086多肽的百分比為至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。較佳地，該組合組成物中與鋁結合之總MnB rLP2086多肽的百分比為至少90%，更佳為至少95%，最佳為至少100%。

【0243】於另一實施態樣中，與重構該凍乾組成物之前在液體組成物中之與鋁結合之多肽的濃度相比較，該免疫原性組成物中與鋁結合之多肽的濃度在24小時後並未降低。於另一實施態樣中，與該凍乾組成物中之MenA_{AH}-TT軛合物之濃度相比較，該免疫原性組成物中之MenA_{AH}-TT軛合物的濃度在24小時後並未降低。於一實施態樣中，與重構之前在液體組成物中之相應濃度相比較，該濃度在24小時後降低至多1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。

【0244】於另一實施態樣中，與於凍乾組成物中之MenC_{AH}-TT軛合物之濃度相比較，該免疫原性組成物中之MenC_{AH}-TT軛合物的濃度在24小時後並未降低。於另一實施態樣中，與該凍乾組成物中之MenW-TT軛合物之濃度相比較，該免疫原性組成物中之MenW-TT軛合物的濃度在24小時後並未降低。於另一實施態樣中，與該凍乾組成物中之MenY-TT軛合物之濃度相比較，該免疫原性組成物中之MenY-TT軛合物的濃度在24小時後並未降低。於一實施態樣中，與重構之前在該液體組成物中之相應濃度相比較，

該濃度在24小時後降低至多1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%。

賦形劑

【0245】於一實施態樣中，該組成物包括組胺酸。於一實施態樣中，該組成物包括至少650 μ g、660 μ g、670 μ g、680 μ g、690 μ g、700 μ g、710 μ g、720 μ g、730 μ g、740 μ g、750 μ g、760 μ g、770 μ g、780 μ g、790 μ g、800 μ g、810 μ g、820 μ g、830 μ g、840 μ g或850 μ g之組胺酸。於一實施態樣中，該組成物包括至多1560 μ g、1500 μ g、1400 μ g、1300 μ g、1200 μ g、1100 μ g、1000 μ g、950 μ g、900 μ g、890 μ g、880 μ g、870 μ g、860 μ g、850 μ g、840 μ g、830 μ g、820 μ g、810 μ g、800 μ g、790 μ g或780 μ g之組胺酸。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。較佳地，該組成物包括780 μ g之組胺酸。

【0246】於一實施態樣中，該組成物包括tris、磷酸鹽或琥珀酸鹽緩衝劑。於一較佳之實施態樣中，該組成物不包括tris緩衝劑。於一較佳之實施態樣中，該組成物不包括磷酸鹽緩衝劑。於一較佳之實施態樣中，該組成物不包括琥珀酸鹽緩衝劑。於一較佳之實施態樣中，該組成物包括組胺酸緩衝劑。

【0247】於一實施態樣中，該組成物包括氯化鈉。MenABCWY組成物中之氯化鈉濃度可在160.5-161.1mM之

間變化。

【0248】於一實施態樣中，該組成物之之pH值係在5.5至7.5之間。於一較佳之實施態樣中，該組成物之pH值係在5.8至7.0之間，最佳為pH 5.8至pH 6.0之間。於一實施態樣中，該組成物之pH值至多為6.1。於一實施態樣中，該組成物之pH值為5.8。

套組

【0249】本發明之進一步態樣為用於投予組成物之劑量的套組以在哺乳動物中引發針對腦膜炎球菌之殺菌抗體。

【0250】於一態樣中，該套組包括第一組成物，該第一組成物包括如上述之第一多肽和如上述之第二多肽。於一較佳之實施態樣中，該第一多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列。於另一較佳之實施態樣中，該第二多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。該套組進一步包括第二組成物，該第二組成物包括MenA_{AH}-TT軛合物、MenC_{AH}-TT軛合物、MenW-TT軛合物和MenY-TT軛合物。於一實施態樣中，該套組包括至少二個容器，其中第一容器包括該第一組成物，第二容器包括該第二組成物。

【0251】於一實施態樣中，該套組包含液態第一組成物和凍乾之第二組成物。較佳地，該套組包括液態MnB二價rLP2086組成物和凍乾之MenACWY-TT組成物。

【0252】本發明者意料外地發現，雖然包括第一組成

物和第二組成物之組合的組成物改變第一組成物中 MnB rLP2086多肽相對於聚山梨醇酯 80之莫耳比，但令人驚訝地，用於該組合組成物之額外的表面活性劑對保持該組合組成物中之 MnB rLP2086多肽的溶解度和穩定性而言並非必要的。因此，於一實施態樣中，該套組不包含多於 0.02mg之聚山梨醇酯 80。

【0253】於本發明之一實施態樣中，該套組並未進一步包含任一下列市售之免疫原性組成物：MENACTRA(R)、MENVEO(R)、ADACEL(R)、HAVRIX(R)、GARDASIL(R)、REPEVAX或彼等之任何組合。例如，較佳地，該套組並未進一步包括腦膜炎球菌 A、C、Y和 W-135多糖軛合物(MCV4)組成物，其中該載體蛋白為白喉類毒素。於一實施態樣中，該套組並未進一步包括腦膜炎球菌 A、C、Y和 W-135多糖軛合物(MCV4)組成物，其中該載體蛋白為 CRM₁₉₇。於一實施態樣中，該套組並未進一步包含 NIMENRIX疫苗，其中 NIMENRIX包含由氯化鈉和水組成之稀釋劑。

殺菌活性

【0254】MnB之發病率約為10萬分之一，意指需要極多數之個體(40萬至6百萬以上)來支持統計學上有意義之效力評估。因此，採用使用人補體之血清殺菌分析(hSBA)(其為保護和疫苗效力之替代物)來評估臨床試驗中之免疫原性。

【0255】輝瑞已建立包含2000年至2006年引起IMD之分離株的廣泛MnB菌株集合(N=至少1263)。MnB分離株係從美國疾病管制和預防中心(CDC)及歐洲國家健康和參考實驗室系統性也收集。

【0256】於一實施態樣中，藉由對人投予該組成物所誘導之免疫反應係利用人補體，採用血清殺菌分析(hSBA)針對四種腦膜炎球菌血清群B(MnB)菌株測定。用於hSBA之MnB菌株係選自菌株庫。該菌株庫代表系統性收集之臨床相關腦膜炎球菌菌株的集合庫。

【0257】對所有測試菌株(尤其是表現具有與第一多肽和第二多肽異源之序列的脂蛋白2086變體之菌株)之高比例的hSBA反應表明該組成物為廣泛保護性疫苗，其足以提供針對表現至少來自血清群B，包括額外之血清群(諸如血清群X)之rLP2086(FHBP)的腦膜炎球菌菌株之高度血清保護作用。

亞族A菌株

【0258】於一實施態樣中，該hSBA菌株為表現LP2086(fHBP)亞族A蛋白之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該hSBA菌株為表現脂蛋白2086變體之LP2086(fHBP)亞族A菌株，其與表現A05之腦膜炎球菌菌株異源。例如，於一實施態樣中，該hSBA菌株為表現脂蛋白2086變體之LP2086(fHBP)亞族A菌株，其與菌株M98250771異源。

【0259】於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為表現 fHBP A10 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為表現 LP2086(fHBP)A22 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為表現 LP2086(fHBP)A56 之腦膜炎球菌菌株。於進一步之實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086(fHBP) A22 和 LP2086(fHBP)A56 菌株。於另一實施態樣中，該 hSBA 菌株為表現 LP2086 A04 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為表現 LP2086 A05 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為表現 LP2086 A12 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086 A22 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086 A12 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086 A04 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086 A19 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086 A07 之腦膜炎球菌菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株包括任一下列菌株：表現 A22、A12、A19、A05 和 A07 之菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株包括任一下列菌株：表現 A06、A15 和 A29 之菌株。

【0260】於一實施態樣中，該免疫反應對與表現 A05 之腦膜炎球菌菌株異源之腦膜炎球菌血清群 B fHPB 亞族 A 菌株具殺菌性。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群 B A22 菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群 B A56 菌株。於一實施態樣中，

該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B A06菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B A15菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B A29菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B A62菌株。於一實施態樣中，該免疫反應對與腦膜炎球菌菌株M98250771異源之腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株具殺菌性。

【0261】於一實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與第一多肽具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性之胺基酸序列。於另一實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株M98250771表現之因子H結合蛋白具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性之胺基酸序列。於一較佳之實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株M98250771表現之因子H結合蛋白具有至少80%，更佳為至少84%同一性之胺基酸序列。

【0262】於另一實施態樣中，該免疫反應對表現因子

H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與第一多肽具有至多81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性之胺基酸序列。於另一實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株M98250771表現之因子H結合蛋白具有至多81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性之胺基酸序列。於一較佳之實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株M98250771表現之因子H結合蛋白具有至多85%，更佳為至多99%同一性之胺基酸序列。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。

【0263】於一實施態樣中，由該組成物引發之免疫反應不僅對腦膜炎球菌血清群B fHPB亞族A菌株具殺菌性，亦對表現fHBP亞族A多肽之腦膜炎球菌菌株具殺菌性，其中該血清群並非血清群B。例如，於一較佳之實施態樣中，由該組成物引發之免疫反應對腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株具殺菌性且對表現與fHBP A05異源之fHBP亞族A多肽之腦膜炎球菌血清群C菌株具殺菌性。例如，於一實施態樣中，該免疫反應係針對表現fHBP A10之腦膜炎球菌

血清群C菌株。於另一實施態樣中，該免疫反應係針對表現fHBP A19之腦膜炎球菌血清群W菌株。於一實施態樣中，該免疫反應對表現fHBP亞族A多肽之腦膜炎球菌菌株具殺菌性，其中該菌株與腦膜炎球菌菌株M98250771異源。

亞族B菌株

【0264】於一實施態樣中，該hSBA菌株為LP2086(fHBP)亞族B菌株。於一實施態樣中，該hSBA菌株為表現脂蛋白2086變體之LP2086(fHBP)亞族B菌株，其與表現B01之腦膜炎球菌菌株異源。例如，於一實施態樣中，該hSBA菌株為表現脂蛋白2086變體之LP2086(fHBP)亞族B菌株，其與菌株CDC1127異源。於一較佳之實施態樣中，該hSBA菌株為表現脂蛋白2086變體之LP2086(fHBP)亞族B菌株，其與菌株CDC1573異源。

【0265】於一實施態樣中，該免疫反應對腦膜炎球菌血清群B fHPB亞族B菌株具殺菌性，該腦膜炎球菌血清群B fHPB亞族B菌株與表現B01之腦膜炎球菌菌株異源。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B B24菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B B44菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B B16菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B B03菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B B09菌株。

於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B B15菌株。於一實施態樣中，該免疫反應係針對腦膜炎球菌血清群B B153菌株。於一實施態樣中，該免疫反應對與腦膜炎球菌血清群CDC1573異源之腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株具殺菌性。

【0266】於一實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與第二多肽具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性之胺基酸序列。於另一實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株CDC1573表現之因子H結合蛋白具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性之胺基酸序列。於一較佳之實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株CDC1573表現之因子H結合蛋白具有至少80%，更佳為至少87%同一性之胺基酸序列。於另一較佳之實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株CDC1573表現之因子H結合蛋白具有至少100%同

一性之胺基酸序列。

【0267】於一實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與第二多肽具有至多81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性之胺基酸序列。於另一實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株CDC1573表現之因子H結合蛋白具有至多81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性之胺基酸序列。於一較佳之實施態樣中，該免疫反應對表現因子H結合蛋白之腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株具殺菌性，該因子H結合蛋白包括與腦膜炎球菌菌株CDC1573表現之因子H結合蛋白具有至多88%，更佳為至多99%同一性之胺基酸序列。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。

【0268】於一實施態樣中，該hSBA菌株為LP2086(fHBP)B24菌株。於另一實施態樣中，該hSBA菌株為LP2086(fHBP)B44菌株。於進一步之實施態樣中，該hSBA菌株包括LP2086(fHBP)B24和LP2086(fHBP)B44菌株。於一實施態樣中，該hSBA菌株包括LP2086(fHBP)A22、LP2086(fHBP)A56、LP2086(fHBP)B24和LP2086(fHBP)B44菌株。

於一實施態樣中，該 hSBA 菌株包括 B15。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株包括 B153。於另一實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086 B16 菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086 B03 菌株。於一實施態樣中，該 hSBA 菌株為 LP2086 B09 菌株。於進一步之實施態樣中，該 hSBA 菌株包括 B24、B16、B44、B03 和 B09 或彼等之任何組合。於另一實施態樣中，該 hSBA 菌株包括 B24、B16、B44、A22、B03、B09、A12、A19、A05 和 A07 或彼等之任何組合。於另一實施態樣中，該 hSBA 菌株包括 A06、A07、A12、A15、A19、A29、B03、B09、B15 和 B16 或彼等之任何組合。

【0269】於一實施態樣中，該方法誘導針對腦膜炎球菌血清群 B fHPB 亞族 A 菌株和針對腦膜炎球菌血清群 B fHPB 亞族 B 菌株之免疫反應。較佳地，該免疫反應對腦膜炎球菌血清群 B fHPB 亞族 A 菌株和腦膜炎球菌血清群 B fHPB 亞族 B 菌株具殺菌性。

【0270】於一實施態樣中，該由組成物引發之免疫反應不僅對腦膜炎球菌血清群 B fHPB 亞族 B 菌株具殺菌性，亦對表現 fHBP 亞族 B 多肽之腦膜炎球菌菌株具殺菌性，其中該血清群並非血清群 B。例如，於一較佳之實施態樣中，該由組成物引發之免疫反應對腦膜炎球菌血清群 B 亞族 B 菌株具殺菌性且對表現與 fHBP B01 異源之 fHBP 亞族 B 多肽之腦膜炎球菌血清群 Y 菌株具殺菌性。例如，於一實施態樣中，該免疫反應係針對表現 fHBP B16 之腦膜炎球菌

血清群A菌株。於另一實施態樣中，該免疫反應係針對表現fHBP B47之腦膜炎球菌血清群Y菌株。於另一實施態樣中，該免疫反應係針對表現fHBP B49之腦膜炎球菌血清群X菌株。於一實施態樣中，該免疫反應對表現fHBP亞族B多肽之腦膜炎球菌菌株具殺菌性，其中該菌株與腦膜炎球菌血清群B菌株CDC1573異源。

效價

【0271】於一實施態樣中，與投予組成物劑量之前人體內之殺菌效價相比較，當在相同條件下，在hSBA中測量時該組成物誘導人體內之殺菌效價增加。於一實施態樣中，與投予該組成物之第一劑量之前人體內的殺菌效價相比較，當在相同條件下，在hSBA中測量時該殺菌效價較投予該組成物之第一劑量之前人體內的殺菌效價增加。於一實施態樣中，與投予該組成物之第二劑量之前人體內之殺菌效價相比較，當在相同條件下，在hSBA中測量時可觀察到該殺菌效價較投予該組成物之第二劑量之前增加。於另一實施態樣中，與投予該組成物之第三劑量之前人體內之殺菌效價相比較，當在相同條件下，在hSBA中測量時可觀察到該殺菌效價較投予該組成物之第三劑量之前增加。

【0272】於一實施態樣中，在投予組成物之劑量後，該組成物在人體中誘導殺菌效價，其中當在相同條件下在hSBA中測量時，該殺菌效價較投予該劑量之前人體內之

殺菌效價高至少1倍。例如，當在相同條件下在hSBA中測量時，接受該組成物之劑量後人體內之殺菌效價可較投予該劑量之前人體內之殺菌效價高至少1.01倍、1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍或16倍。

【0273】於一實施態樣中，“反應者”係指人類，其中在投予組成物劑量後，該組成物在人體內誘導殺菌效價，其中該殺菌效價較投予該劑量之前人體內之殺菌效價高至少1倍。於一較佳之實施態樣中，當與投予該劑量之前人體內之殺菌效價相比較，該反應者之hSBA效價達到增加至少 ≥ 4 倍。該等反應者可被稱為具有保護效價。於一些實施態樣中，保護效價為大於1：4之效價。

【0274】於一實施態樣中，該hSBA效價為產生可測量效果之血清樣品的最高稀釋度之倒數。例如，於一實施態樣中，該hSBA效價為與T30 CFU值(即，在含有除測試血清外之所有分析組分的分析孔中培育後之存活細菌數；100%細菌存活率)相比較，導致MnB細菌減少至少50%(50%細菌存活)之測試血清的最高2倍稀釋度之倒數。

【0275】於一實施態樣中，當在相同條件下在hSBA中測量時，在接受組成物之第一劑量後，該組成物在人體內誘導之殺菌效價較接受該第一劑量之前的殺菌效價高至少2倍(例如高於無第一劑量存在時人體內之殺菌效價)。於一實施態樣中，當在相同條件下在使用人補體之人血清殺菌分析(hSBA)中測量時，在接受組成物之第一劑量後，

該組成物在人體內誘導之殺菌效價較接受該第一劑量之前的殺菌效價高至少4倍。於一實施態樣中，當在相同條件下在使用人補體之人血清殺菌分析(hSBA)中測量時，該在接受組成物之第一劑量後，該組成物在人體內誘導之殺菌效價較接受該第一劑量之前的殺菌效價高至少8倍。

【0276】於一較佳之實施態樣中，該人血清補體係源自對指定之hSBA測試菌株具有低固有殺菌活性之人。低固有殺菌活性係指，例如針對指定之hSBA測試菌株之殺菌效價至少低於1：4稀釋度。於一實施態樣中，該人補體係源自對指定之hSBA測試菌株之hSBA效價至少低於1：4稀釋度(諸如1：2稀釋度)的人，其中未對該人投予該組成物。

【0277】在投予組成物(言官如二價rLP2086組成物)之前，人類可能顯現出低於1：4之hSBA效價，或者在投予該組成物之前，人類可能顯現出 $\geq 1：4$ 之hSBA效價。因此，於較佳之實施態樣和實施例中，將至少一個組成物劑量投予人可導致人體內之hSBA效價較投予組成物之前的效價高至少4倍。於一些實施態樣中，將至少一個組成物劑量投予人可導致hSBA效價至少高於1：4，例如hSBA效價 $\geq 1：8$ 、hSBA效價 $\geq 1：16$ 、hSBA效價 $\geq 1：32$ 。本文描述之各別實施例包括評估具有hSBA效價 $\geq 1：8$ 及/或 $\geq 1：16$ 之人個體的比例，其中係將該二價rLP2086組成物投予人。於一些實施態樣中，與投予組成物之前相比較，投予組成物後人體內之效價增加4倍顯示出該保護作用與該組

成物有關。於一些實施態樣中，該等高於 1：4 之 hSBA 效價的較佳評估顯示出在人體內被誘導出之保護作用(即，殺菌免疫反應)與組成物有關。

【0278】於一實施態樣中，在投予該組成物之第一劑量後，該人具有等於或大於 hSBA 之定量下限 (LLOQ) 的 hSBA 效價。於另一實施態樣中，在投予該組成物之第二劑量後，該人具有等於或大於 hSBA 之 LLOQ 的 hSBA 效價。於另一實施態樣中，在投予該組成物之第三劑量後，該人具有等於或大於 hSBA 之 LLOQ 的 hSBA 效價。

方法和投予

【0279】於一態樣中，本發明關於誘導針對人之腦膜炎球菌之免疫反應的方法。於另一態樣中，本發明關於為人接種疫苗之方法。於一實施態樣中，該方法包括對人投予至少一個上述組成物之劑量。於一較佳之實施態樣中，該方法包括對人投予最多一個上述組成物之劑量。於另一實施態樣中，該方法包括對人投予至少一個上述組成物之第一劑量和第二劑量。

【0280】於一實施態樣中，該第二劑量係在第一劑量後至少 20、30、50、60、100、120、160、170 或 180 天及第一劑量後至多 250、210、200 或 190 天投予。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。

【0281】於另一實施態樣中，該第二劑量係在第一劑量後約 30 天投予。於另一實施態樣中，該第二劑量係在第

一劑量後約60天投予投予，諸如例如在第0、2個月之免疫化計劃表中投予。於另一實施態樣中，該第二劑量係在第一劑量後約180天投予，諸如例如在第0、6個月免疫化計劃表中投予。再於另一實施態樣中，該第二劑量係在第一劑量後約120天投予，例如在第2、6個月免疫化計劃表中投予。

【0282】於一實施態樣中，該方法包括對人投予二個該組成物之劑量且至多二個劑量。於一實施態樣中，該二個劑量係在第一劑量後約6個月內投予。於一實施態樣中，該方法不包括對人進一步投予加強劑。如本文所使用之“加強劑”係指對人額外投予該組成物。對人投予至多二個該組成物之劑量可能是有利的。該等利益包括，例如促進人遵從完整之投予計劃表及促進該計劃表之成本效益。

【0283】於一實施態樣中，該第一劑量和第二劑量係在約25、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200天之期間內投予且在第一劑量後至多400、390、380、370、365、350、340、330、320、310、300、290、280、270、260、250、240、230、220、210或200天投予人。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。較佳地，第一劑量和第二劑量將間隔至少4週投予，例如間隔 ≥ 8 週、間隔 ≥ 2 個月、間隔 ≥ 3 個月、間隔 ≥ 6 個月，等。

【0284】於一實施態樣中，該第一劑量和第二劑量係在約30天之期間內投予人。於另一實施態樣中，該第一劑量和第二劑量係在約60天之期間內投予人。於另一實施態樣中，該第一劑量和第二劑量係在約180天之期間內投予人。

【0285】方便的是，第一劑量可與另一疫苗在基本上相同之時間投予(例如，在同一醫療諮詢或訪視保健專業人員之期間或在腦膜炎球菌疫苗第一劑量之24小時內)，例如與B型肝炎病毒疫苗、白喉疫苗、破傷風疫苗、百日咳疫苗(細胞型，或較佳地，無細胞型)、B型流感嗜血桿菌疫苗、肺炎鏈球菌疫苗及/或脊髓灰質炎疫苗(較佳為經滅活之脊髓灰質炎病毒疫苗)在基本上相同之時間投予。這些可選擇地共同投予之疫苗各自可為單價疫苗或可為組合疫苗之一部分(例如為DTP疫苗之一部分)。

【0286】方便的是，第二劑量可與另一疫苗在基本上相同之時間投予(例如，在同一醫療諮詢或訪視保健專業人員之期間或在腦膜炎球菌疫苗第二劑量之24小時內)，例如與B型肝炎病毒疫苗、白喉疫苗、破傷風疫苗、百日咳疫苗(細胞型，或較佳地，無細胞型)、B型流感嗜血桿菌疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、脊髓灰質炎疫苗(較佳為經滅活之脊髓灰質炎病毒疫苗)、流感疫苗、水痘疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗及/或德國麻疹疫苗在基本上相同之時間投予。這些可選擇地共同投予之疫苗各自可為單價疫苗或可為組合疫苗之一部分(例如為MMR疫苗之一部分)。

【0287】方便的是，第三劑量可與另一疫苗在基本上相同之時間投予(例如，在同一醫療諮詢或訪視保健專業人員之期間或在腦膜炎球菌疫苗第三劑量之24小時內)，例如與B型肝炎病毒疫苗、白喉疫苗、破傷風疫苗、百日咳疫苗(細胞型，或較佳地，無細胞型)、B型流感嗜血桿菌疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、脊髓灰質炎疫苗(較佳為經滅活之脊髓灰質炎病毒疫苗)、流感疫苗、水痘疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗及/或德國麻疹疫苗在基本上相同之時間投予。這些可選擇地共同投予之疫苗各自可為單價疫苗或可為組合疫苗之一部分(例如為MMR疫苗之一部分)。

三個劑量

【0288】於一實施態樣中，相較於二劑量計劃表，該組成物之三劑量計劃表在較高比例之人體內誘導殺菌效價，該殺菌效價係針對多種表現與第一及/或第二多肽異源之LP2086(fHBP)的菌株。

【0289】於一實施態樣中，該方法包括對人投予三個該組成物之劑量。於另一實施態樣中，該方法包括投予至多三個該組成物之劑量。於一實施態樣中，該三個劑量係在第一劑量後約6個月之期間內投予。於一實施態樣中，該方法包括在第三個劑量後對人投予加強劑量。於另一實施態樣中，該方法不包括在第三個劑量後對人投予加強劑量。於另一實施態樣中，該方法不進一步包括對人投予該組成物之第四劑或加強劑量。於進一步之實施態樣中，在

約6個月之期間內對人投予至多三個劑量。

【0290】於一示例性實施態樣中，該第二劑量係在第一劑量後約30天投予，第三劑量係在第二劑量後約150天投予，諸如例如在第0、1、6個月免疫計劃表中。於另一示例性實施態樣中，該第二劑量係在第一劑量後約60天投予，該第三劑量係在第二劑量後約120天投予，諸如例如在第0、2、6個月免疫計劃表中。

【0291】於一實施態樣中，該第一劑量、第二劑量和第三劑量係在約150、160、170或180天之期間內，且至多為240、210、200或190天之期間內投予人。任何最小值均可與本發明描述之任何最大值組合以定義一個範圍。較佳地，第一劑量、第二劑量和第三劑量係在約180天或6個月之期間內投予人。例如，第二劑量可在第一劑量後約60天投予人，且第三劑量可在第二劑量後約120天投予人。因此，示例性之投予計劃表包括在約第0、2和6個月對人投予劑量。

【0292】如上述，可對人投予多個該免疫原性組成物之劑量且可改變介於各劑量之間的天數。例如，該方法的優點之一包括，例如提供人類遵循投予計劃表之靈活性。

【0293】於一實施態樣中，該方法包括對人投予至多三個劑量之同一免疫原性組成物。例如，於較佳之實施態樣中，該方法不包括對人投予第一組成物之第一劑量、對人投予第二組成物之第二劑量及對人投予第三組成物之第三劑量，其中第一、第二和第三組成物非為同一組成物。

於另一實施態樣中，該方法包括對人投予最多四個劑量之同一免疫原性組成物。

實施例

【0294】下列實施例說明本發明之實施態樣。除非本文他處另外指出，下列實施例中提及之為120 μ g二價rLP2086劑量水準之MnB二價rLP2086組成物(此為組成物之較佳實施態樣)包括：每0.5mL劑量中包含60 μ g之第一脂化多肽(其包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列)、每0.5mL劑量中包含60 μ g之第二脂化多肽(其包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列)、聚山梨醇酯80對第一多肽之莫耳比為2.8、聚山梨醇酯80對第二多肽之莫耳比為2.8、每ml組成物包括0.5mg Al^{3+} 、10mM組胺酸和150mM氯化鈉。

【0295】更具體地說，在120 μ g二價rLP2086之劑量水準下，所調查之二價重組rLP2086疫苗包括(a)60 μ g之第一脂化多肽(其包括SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列)；(b)60 μ g之第二脂化多肽(其包括SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列)；(c)18 μ g之聚山梨醇酯80；(d)250 μ g之鋁；(e)780 μ g之組胺酸，和(f)4380 μ g之氯化鈉。每一劑量為0.5mL。

【0296】除非本文另外指明，下列實施例中提及之MenACWY-TT組成物(其為四價腦膜炎球菌多糖軛合組成物之較佳示例性實施態樣)包括各自與作為載體蛋白之破

傷風類毒素耦合之腦膜炎球菌莢膜多糖 A、C、W-135 和 Y。腦膜炎球菌血清群 A 和 C 多糖與己二酸二醯肼(AH)間隔子軛合，並間接與破傷風類毒素軛合，而 W-135 和 Y 多糖係直接與破傷風類毒素軛合。該組成物不含任何防腐劑或佐劑。

【0297】更具體地說，下列實施例中描述之凍乾的 MenACWY-TT 組成物的每一劑量(0.5mL)包含與破傷風類毒素載體蛋白軛合之 5 μ g 之腦膜炎球菌血清群 A 多糖；與破傷風類毒素載體蛋白軛合之 5 μ g 之腦膜炎球菌血清群 C 多糖；與破傷風類毒素載體蛋白軛合之 5 μ g 之腦膜炎球菌血清群 W-135 多糖；與破傷風類毒素載體蛋白軛合之 5 μ g 之腦膜炎球菌血清群 Y 多糖；28mg 之蔗糖；97 μ g 之胺丁三醇。

實施例 1：MenABCWY 組成物

【0298】為了抽取 0.5mL 劑量之 MenABCWY 疫苗以用於肌肉內注射，以 0.67mL 之 MnB 二價 rLP2086 藥物產品(描述於下列實施例 3 中)將該凍乾之 MenACWY-TT 藥物產品(描述於下列實施例 2 中)的小瓶重構以製備該最終 MenABCWY 組成物。下列表 1 中提供用於製備 MenABCWY 疫苗之所有組分及彼等之功能。

表 1. MenABCWY疫苗之組成

成分	量/劑量
MnB rLP2086 亞族 A (SEQ ID NO: 1)	60 mcg
MnB rLP2086 亞族 B (SEQ ID NO: 2)	60 mcg
MenA _{AH} -TT 軛合物 (平均TT/多糖比：~3)	5 mcg MenA ~7.5 mcg TT
MenC _{AH} -TT 軛合物 (平均TT/多糖比：~3)	5 mcg MenC ~7.5 mcg TT
MenW-TT 軛合物 (平均TT/多糖比：~1.5)	5 mcg MenW ~3.75 mcg TT
MenY-TT 軛合物 (平均TT/多糖比：~1.3)	5 mcg MenY ~3.25 mcg TT
Tris-HCl	97 mcg
氯化鈉 ^a	4.69- 4.71 mg
蔗糖	28 mg
L-組胺酸	0.78 mg
聚山梨醇酯80(PS80)	0.02 mg
磷酸鋁	0.25 mg 鋁
注射用水	適量以達到 0.5 mL

^a 在MenABCWY疫苗中之氯化鈉濃度可根據臨床和市售NIMENRIX藥物產品(DP)批次之組成在160.5至161.1 mM之間變化。

實施例 2：MnB二價 rLP2086藥物產品之描述和組成

【 0299 】 MnB二價 rLP2086藥物產品為無菌液體調製劑，其係由 120µg/mL/ 亞族之 rLP2086亞族 A和 B蛋白組成，該 rLP2086亞族 A和 B蛋白係配製在 10mM組胺酸緩衝液、150mM氯化鈉 (NaCl)pH 6.0，加 0.5mg/ml鋁(為鋁磷酸 (AlPO₄)形式)中。在藥物中添加聚山梨醇酯 80(PS80)以獲得目標之 PS80對蛋白質莫耳比。因此，在藥物產品調製期間不添加 PS80，但以相同比例存在於最終之藥物產品中。將該藥物產品填入 1mL注射器中。不含防腐劑之單一疫苗劑量為 0.5mL。

表 2. MnB二價rLP2086藥物產品之組成

成分	量/劑量
MnB rLP2086 亞族 A (SEQ ID NO: 1)	120 µg/mL
MnB rLP2086 亞族 B (SEQ ID NO: 2)	120 µg/mL
氯化鈉	150 mM
L-組胺酸	10 mM
磷酸鋁	0.50 mg 磷酸鋁/mL
注射用水	適量以達到 1 mL

^a 聚山梨醇酯80(PS80)為藥物之一部分。PS80在藥物產品中係作為表面活性劑。

^b 等於每一劑量0.25mg鋁

聚山梨醇酯80濃度之影響

聚山梨醇酯80(PS80)為非離子性表面活性劑。其藉由防止可能由溫度、過濾器、管道、容器、密合接觸和加工混合導致之聚集和吸附來穩定和助溶該調製劑中之MnB rLP2086亞族A和B蛋白。使用基於體外單株抗體之效力分析的穩定性研究證明在最終調製劑中PS80對MnB rLP2086蛋白之莫耳比較高時亞族B蛋白不穩定。改變PS80對蛋白質之莫耳比進行之實驗已證明PS80對MnB rLP2086蛋白之最佳莫耳比約介於1.4至4.2之間以保持效力。

實施例3：MenACWY-TT組成物之描述和組成

【0300】MenACWY-TT藥物產品係由純化之腦膜炎球菌血清群A、C、W和Y多糖組成，其分別以~3、~3、~1.5和~1.3之破傷風類毒素(TT)對多糖比各自與破傷風類毒素

(TT)軛合。

【0301】MenACWY-TT藥物產品係呈凍乾粉末形式，提供於3mL玻璃小瓶中，該玻璃小瓶具有適合用於凍乾之溴化丁基橡膠瓶蓋和鋁製藥蓋。表3中提供用於製造MenACWY-TT藥物產品之所有組分及彼等之功能。

表 3. MenACWY-TT藥物產品之組成

成分	量/劑量
MenA _{AH} -TT 軛合物 (平均TT/多糖比：~3)	5 mcg MenA ~15 mcg TT
MenC _{AH} -TT 軛合物 (平均TT/多糖比：~3)	5 mcg MenC ~15 mcg TT
MenW-TT 軛合物 (平均TT/多糖比：約~1.5)	5 mcg MenW ~7.5 mcg TT
MenY-TT 軛合物 (平均TT/多糖比：約~1.3)	5 mcg MenY ~6.5 mcg TT
Tris-HCl	97 mcg
蔗糖	28 mg
氯化鈉 ^a	306.0-325.0 mg

^a 凍乾餅中亦含有從存在於各個純化之TT軛合物塊中之鹽產生的氯化鈉。氯化鈉濃度基於該臨床和商業批次之組成物在10.5至11.1mM之間變化。

實施例 4：MenABCWY組成物之製備方法

【0302】最終之MenABCWY組成物係在診所中經由以0.67mL之MnB二價rLP2086將該凍乾之MenACWY-TT藥物產品小瓶重構來製備。所產生之MenABCWY組成物(疫苗液體藥物產品)含有120mcg/mL/亞族之rLP2086亞族A和B蛋白，濃度為10mcg/mL/型之純化的腦膜炎球菌類型A、C、W和Y多糖，該腦膜炎球菌類型A、C、W和Y多糖分別以~3、~3、~1.5、~3之比例與破傷風類毒素軛合，該組成物係配製在含有下列群組之10mM組胺酸和1.6mM tris緩衝液，pH值6.05中以用於肌肉內注射：160.5至161.1 mM氯

化鈉、0.5mg/ml鋁(為鋁磷酸(AlPO_4)形式)、0.035mg/ml之聚山梨醇酯80和56mg/ml之蔗糖。

【0303】MenABCWY疫苗係經由將二種藥物產品MenACWY-TT和MnB二價rLP2086混合來製備。緩衝之組分和賦形劑係根據各組分之個別發展來選擇且顯示出提供用於延長之保存期限所需的穩定性。

【0304】進行劑量驗證研究以證明當MenACWY-TT藥物產品和MnB二價rLP2086藥物產品被混合在一起時以用於投予MenABCWY疫苗時二者是相容的且所有藥物產品和給藥溶液均與投予組分相容，且該給藥溶液在投予組分中可穩定一段足夠之時間以製備劑量和操作投予。該在重構小瓶和定量注射器中之經由以0.67mL MnB二價rLP2086藥物產品重構MenACWY-TT藥物產品所製備之MenABCWY疫苗在環境溫度和光照條件下，在保持時間內之穩定性被確認。

【0305】使用諸如下列者之穩定性指示方法測試代表MenABCWY疫苗之給藥溶液的樣品：用於抗原結合和純度之RP-HPLC、Bioplex活性分析、ELISA和具有預定之驗收標準的ICP-MS。此研究之結果顯示MenABCWY疫苗在室溫和光照條件下24小時具可接受之穩定性。這些數據顯示並描述於下列實施例5至15中。

實施例5：MenABCWY疫苗之評估

【0306】進行研究以評估當以MnB二價rLP2086組成

物將經凍乾之MenACWY-TT組成物重構時是否具有可接受之物理相容性和短期穩定性。將凍乾之MenACWY-TT組成物和液態MnB二價rLP2086組成物組合並在未經控制之室溫環境中儲存長達24小時以接近現實生活條件。結果證明該經凍乾之MenACWY-TT組成物可使用液態MnB二價rLP2086組成物藉由輕輕手動混合來重構且該組合之pH和滲透壓係在注射劑之典型範圍內。該軛合物和蛋白質在未經控制之室溫環境中長達24小時後其所有關鍵屬性與對照組相似。

【0307】透過評估該組合之藥物產品的pH、外觀、重建之容易性和滲透壓來評估物理相容性。該抗原之穩定性係藉由ELISA，透過評估該rLP2086亞族A和亞族B蛋白之濃度、純度和玻管內相對抗原性(IVRA)及該軛合之腦膜炎球菌A、C、Y和W-135多糖的濃度來評估。

【0308】實施例5至實施例15證明該經凍乾之MenACWY-TT組成物和液態MnB二價rLP2086組成物的組合物(即，MenABCWY組成物)可相容且在室溫下穩定至少24小時。

用於測定MenABCWY組成物中之Mening A、C、Y和W-135多糖濃度的ELISA發展Mening A、C、Y和W-135 ELISA & 篩選用於檢測之pAb

【0309】選擇六種用於篩選之抗體以用於ELISA分析中。使用Men A、C、Y或W-135多糖TT軛合物將每組10隻

之四組兔子中的每一隻兔化疫，在發展出抗體後接著將兔子放血。使用與載體蛋白 CRM₁₉₇ 軛合之 Men A、C、Y 或 W-135 多糖個別篩選每隻兔子之結合和特異性。篩選兔子血清之陽性結合信號，該陽性結合信號相當於較背景吸光度高出三倍的吸光度讀數。此外，篩選非特異性結合低(此為高於空白組吸光度讀數的任何無抗原、次級或檢測血清組合之吸光度讀數)及交叉反應性低(此為高於背景吸光度之任何異源血清群吸光度讀數)之兔子血清。集中該符合篩選標準之兔子。使用 CRM 軛合物建立標準曲線範圍並藉由重構該凍乾之 MenACWY-TT 組成物確認。

【0310】建立量化該組合之藥物產品(MenABCWY 組成物)中之 A、C、Y 和 W 軛合物的可行性。確定在該分析中未檢測到單獨之 MnB 二價 rLP2086 組成物。此外，當在 MenABCWY 組成物樣品中之磷酸鋁溶解時可完全回收軛合物。因此，確定該 MnB 二價 rLP2086 組成物不會干擾藉由 ELISA 定量 MenACWY-TT 軛合物。

實施例 6：評估用於在 MenACWY-TT 組成物之存在下評估 MnB 二價 rLP2086 組成物之方法的適用性

【0311】評估藉由 IEX-HPLC 測定在 MenACWY-TT 組成物之存在下的 MnB 二價 rLP2086 組成物亞族 A 和 B 蛋白強度之適用性。評估在存有 MenACWY-TT 組成物和不存有 MenACWY-TT 組成物之情況下 MnB 二價 rLP2086 組成物之總蛋白質和結合蛋白質結果。該疊加之色譜顯示於第 1 圖

中。

表 4

樣品	亞族	結合蛋白，%
MnB二價rLP2086組成物 無MenACWY-TT組成物	蛋白質 A (SEQ ID NO: 1)	107
	蛋白質 B (SEQ ID NO: 2)	104
MnB二價rLP2086組成物 具有MenACWY-TT組成物	蛋白質 A (SEQ ID NO: 1)	108
	蛋白質 B (SEQ ID NO: 2)	103

實施例 7：在 MenACWY-TT組成物之存在下評估 MnB 二價 rLP2086組成物純度和峰比率

【 0312 】 評估在 MenACWY-TT組成物之存在下使用 RP-HPLC測定 MnB 二價 rLP2086組成物之純度的適合性。比較存有 MenACWY-TT組成物和不存有 MenACWY-TT組成物時 MnB 二價 rLP2086組成物之純度結果。疊加之色譜顯示於第 2 圖中。雜質峰之積分的實例以插圖形式顯示於第 2 圖中。評估結果顯示存有 MenACWY-TT組成物時不會干擾使用 RP-HPLC 方法評估 MnB 二價 rLP2086組成物純度。

實施例 8：在 MenACWY-TT組成物之存在下評估 MnB 二價 rLP2086組成物 IVRA

【 0313 】 評估在 MenACWY-TT之存在下使用 IVRA 方法測定 MnB 二價 rLP2086組成物亞族 A(SEQ ID NO： 1)和亞

族 B (SEQ ID NO : 2) 蛋白之玻管內相對抗原性的適合性。

【0314】比較存有和不存有 MenACWY-TT 組成物時 MMnB 二價 rLP2086 組成物亞族 A 和亞族 B 蛋白之 IVRA 結果。可行性評估結果顯示在分析變異性內，二種結果相當且存有 MenACWY-TT 組成物時不會干擾玻管內相對抗原性之測定。

實施例 9：以 MnB 二價 rLP2086 組成物重構 MenACWY-TT 組成物小瓶

【0315】使用 MenACWY-TT 組成物小瓶和 MnB 二價 rLP2086 組成物進行以 MnB 二價 rLP2086 組成物藥物產品重構 MenACWY-TT 組成物。根據該方法，使用以生理鹽水或 MenACWY-TT 組成物基質安慰劑重構之 MenACWY-TT 組成物小瓶作為對照組。

表 5

產品	組分	組成
MenACWY-TT 組成物	腦膜炎球菌 A群多糖 C群多糖 W 135群多糖 Y群多糖 破傷風類毒素載體蛋白 蔗糖 胺丁三醇	10 µg/mL 10 µg/mL 10 µg/mL 10 µg/mL 88 µg/mL 164 mM 1.6 mM
MnB二價rLP2086 組成物	亞族A rLP2086蛋白 (SEQ ID NO: 1) 亞族B rLP2086蛋白 (SEQ ID NO: 2) AlPO4 組胺酸 NaCl	120 µg/mL 120 µg/mL 0.5 mg/mL 10 mM 150 mM pH 6.0
MnB二價rLP2086 組成物 安慰劑	AlPO4 組胺酸 NaCl	0.5 mg/mL 10 mM 150 mM pH 6.01
大量 MnB二價 rLP2086組成物 DP	亞族A rLP2086蛋白 (SEQ ID NO: 1) 亞族B rLP2086蛋白 (SEQ ID NO: 2) AlPO4 組胺酸 NaCl	120 µg/mL 120 µg/mL 0.5 mg/mL 10 mM 150 mM pH 6.0

測定用於 MenACWY-TT組成物之生理鹽水重建體積

【 0316】 NIMENRIX®商品包裝同時包含一含有經凍乾之 MenACWY-TT組成物的小瓶和一含有用於重構之0.9%生性生理鹽水的注射器。為了在使用 MnB 二價 rLP2086組成物重構時重現該疫苗商品中之最終 NIMENRIX®濃度，必須測定使用該來自商品之注射器所分配之生理鹽水量。然後使用該相同體積之 MnB 二價 rLP2086組成物進行所有

重構研究。

使用 MnB 二價 rLP2086 組成物重構該 MenACWY-TT 組成物小瓶

【0317】將 MnB 二價 rLP2086 組成物匯集在 10mL 玻璃小瓶中。將大約 800 μ L 之溶液抽入 1mL 注射器中。將經調整之注射器內容物注入含有 MenACWY-TT 組成物之小瓶中。旋轉該小瓶以溶解內容物。

【0318】在 MenABCWY 組成物之一式二份的樣品上測定 pH 值和外觀。在使用生理鹽水重構之 MenACWY-TT 組成物和使用 MnB 二價 rLP2086 組成物重構之 MenACWY-TT 組成物上以一式三份測量滲透壓。

實施例 10：藉由 SEC-MALLS 評估在 DP 基質中之 Mening A、C、Y 和 W-135 多糖的穩定性。

【0319】使用 Mening A、C、Y 和 W-135 多糖作為替代物以評估在該組合之藥物產品(MenABCWY 組成物)中之軛合的腦膜炎球菌 A、C、Y 和 W-135 多糖是否可預期有任何不穩定性。

Mening A、C、Y 和 W-135 多糖之處理

試劑製備方法(“全 MenABCWY 組成物緩衝基質”)

【0320】將 2.24g 之蔗糖和 7.8mg 之 Tris(胺丁三醇(trometamol))加入 20ml 具有 MnB rLP2086 蛋白(組胺酸

20mM pH6.0、NaCl 300mM、PS 80 0.07mg/ml、AlPO₄ 1mg/ml(8mM)、各為240μg/mL之rLP2086亞族A蛋白(SEQ ID NO：1)和亞族B(SEQ ID NO：2)蛋白)之2X MnB二價rLP2086組成物緩衝基質中。

樣品製備方法

【0321】使用全MenABCWY組成物緩衝基質將各Mening多糖做1：1稀釋，並在5℃、25℃和37℃下培育0、6和24小時。培育後，將樣品懸浮液在14,000rpm離心1分鐘。藉由SEC-MALLS分析上清液。

實施例11：MenABCWY組成物之穩定性-評估該組合之MnB二價rLP2086和MenACWY-TT組成物之pH、外觀和滲透壓

【0322】在重構後立即評估該組合三MnB二價rLP2086組成物和MenACWY-TT組成物(即MenABCWY組成物)之pH和外觀並在24小時後再次評估。

所有結果均如預期(表6)。

表 6. MenABCWY組成物之外觀和pH

樣品 #	樣品	時間點，小時	出現	pH值
1	MenABCWY 組成物，Rep1	0	均勻之白色 懸浮液	5.8
2	MenABCWY 組成物，Rep2	0	均勻之白色 懸浮液	5.8
3	MenABCWY 組成物，Rep1	24	均勻之白色 懸浮液	5.8
4	MenABCWY 組成物，Rep2	24	均勻之白色 懸浮液	5.8
5	MenACWY-TT組 成物w/生理鹽水	0	透明，無色	6.3
6	MenACWY-TT組 成物w/生理鹽水	24	透明，無色	6.4

【 0323 】 使用 MnB 二 價 rLP2086 組 成 物 重 構 之 MenACWY-TT組成物之平均滲透壓係在使用生理鹽水重構之MenACWY-TT組成物的平均滲透壓之3%以內。

表 7

小瓶	重構作用劑	1mOsm 讀數	2mOsm 讀數	3mOsm 讀數	平均 mOsm
MenACWY-TT 組成物	生理鹽水	471	473	478	474
MenACWY-TT 組成物	MnB二價 rLP2086 組成物	487	487	489	488

實施例 12：組合之藥物產品中之 Mening A、C、Y和 W-135 多糖軛合物濃度

【 0324 】 在 開 始 時 評 估 MenABCWY 組 成 物 中 之 Mening A、C、Y和 W-135-TT軛合物之濃度並在24小時後再次評估。該4個軛合物之濃度在24小時之期間內保持穩定(表8)。

表 8. 藉由ELISA評估MenABCWY組成物中之MnA、C、Y和W軛合物的短期穩定性結果

血清型	MenACWY-TT組成物+ MnB二價rLP2086組成物			MenACWY-TT組成物+生理鹽水		
	初始， µg/mL	24小時後 ， µg/mL	穩定性 比率	初始， µg/mL	24小時後 ， µg/mL	穩定性 比率
A	6.7	6.8	1.0	6.4	6.7	1.1
C	6.9	6.6	1.0	6.5	6.7	1.0
Y	8.1	8.7	1.1	9.6	9.8	1.0
W	8.5	8.8	1.0	8.8	9.0	1.0

實施例 13：評估 MenABCWY組成物中之 MnB 二價 rLP2086 蛋白之穩定性

組合之藥物產品中之總 rLP2086亞族 A(SEQ ID NO：1)蛋白和結合蛋白及總亞族 B(SEQ ID NO：2)蛋白和結合蛋白之濃度

【0325】藉由 IEX-HPLC 分析 MenABCWY組成物樣品以測定蛋白質濃度。如表 9 中所示，MnB 二價 rLP2086亞族 A(SEQ ID NO：1)和亞族 B(SEQ ID NO：2)蛋白(與鋁結合)二者之總蛋白、結合蛋白(與鋁結合)及 %結合蛋白(與鋁結合)在 24 小時內沒有改變，表明 rLP2086亞族 A 和亞族 B 蛋白在 24 小時之期間內保持穩定。

表 9. 總蛋白和結合蛋白穩定性

時間點,小時	亞族	總蛋白 ， µg/mL	結合蛋白 ， µg/mL	結合蛋白 ， %
0	A	83	85	102
	B	88	87	99
24	A	87	88	101
	B	92	91	99

實施例 14：組合之 MenABCWY 組成物中之 rLP2086 蛋白純度和峰比率

【0326】藉由 RP-HPLC 分析 MenABCWY 組成物樣品以測定 rLP2086 蛋白質之純度和峰比率。參見第 3 圖。11.9 分鐘處之峰值從純度計算中排除。

組合之藥物產品中之 rLP2086 亞族 A 和亞族 B 蛋白 IVRA

【0327】混合後評估 MenABCWY 組成物樣品之 IVRA 長達 24 小時。結果確定該 MenABCWY 組成物中之 rLP2086 亞族 A (SEQ ID NO：1) 和亞族 B (SEQ ID NO：2) 蛋白之相對抗原性在 24 小時之期間內保持穩定。

實施例 15：藉由 SEC-MALS 評估 MeningA、C、Y 和 W-135 多糖在全 MenABCWY 組成物緩衝基質中之穩定性

在各種溫度下培育 6 和 24 小時後藉由 SEC-MALS 評估全 MenABCWY 組成物緩衝基質中之 Mening A PS 之穩定性

【0328】將 Mening A、C、W 和 Y 多糖與全 MenABCWY 組成物緩衝基質混合，並在 5°C、25°C 和 37°C 下培育長達 24 小時後藉由 SEC-MALS 評估穩定性。所有四種多糖在 5°C 和 25°C 下長達 24 小時似乎均可保持穩定。Mening A 和 Y 在 37°C 下可觀察到有些降解。由於 Mening Y 多糖除開始之外在所有測試條件下均形成高 Mw 聚集物，因而無法測定 Mening Y 多糖之降解度。

表 10

樣品	培育時間,小時	培育溫度	Mw (kDa)	Δ Mw (%)
Mening A PS	0	NA	169	N/A
	24	5°C	171	1
		25°C	157	-7
		37°C	126	-26
Mening C PS	0	NA	213	N/A
	24	5°C	216	1
		25°C	215	1
		37°C	220	3
Mening Y PS*	0	NA	294	N/A
	24	5°C	734	149
		25°C	756	157
		37°C	696	136
Mening W- 135 PS	0	NA	205	N/A
	24	5°C	230	12
		25°C	211	3
		37°C	219	7

實施例 16：評估由 MNB 二價 RLP2086 組成物誘導之針對 MENACWXY 的 HSBA 活性抗交叉保護作用

【0329】 TRUMENBA MnB 二價 rLP2086 組成物含有二種脂化之因子 H 結合蛋白 (fHBP)，該脂化之因子 H 結合蛋白 (fHBP) 各自來自一個亞族並提供針對腦膜炎球菌血清群 B 之保護作用。fHBP 已被發現以不同表現水準表現在血清群 A、C、W、Y 和 X 中，表明 MnB 二價 rLP2086 組成物可為這些血清群提供保護。我們使用來自研究 B1971015 之血清以調查 TRUMENBA MnB 二價 rLP2086 組成物可提供針對血清群 A、C、W、Y 和 X 之保護的概念之證據。在全球收集菌株 (包括從英國最近之爆發收集的 MnW 菌株和新近在非洲冒出之 MnX)。描述選擇用於研發 hSBA 之候選菌株的方

法和來自以 **MnB** 二價 **rLP2086** 組成物免疫化之個體子集的免疫反應，及作為比較之來自以四價腦膜炎球菌莢膜多糖結合型疫苗 (**MCV4**) 免疫化之子集的免疫反應。

用於測定免疫原性之血清

【0330】使用來自研究 **B1971015** (第2期、隨機分配、活性對照、觀察者盲法研究，其中二組個體或是接受 **MENACTRA** (腦膜炎球菌 **A**、**C**、**Y** 和 **W-135** 多糖結合型疫苗 [**MCV4**]) 和 **ADACEL** (破傷風類毒素、減低之白喉類毒素、無細胞百日咳疫苗 [**Tdap**]) 或是接受二價 **rLP2086** (**TRUMENBA** [腦膜炎球菌血清群 **B** 疫苗]，由美國核准) 之血清子集在 **hSBA** 中，使用依下述選擇之 **MnACWYX** 菌株來評估免疫原性。

基線血清陽性率

【0331】使用來自研究 **B1971015** 之從青少年獲得之非免疫或免疫接種前血清來估計基於小菌落之 **hSBA** 中的基線血清陽性率。為此，將血清陽性定義為 **hSBA** 效價 $\geq 1:8$ ，此為預期之分析 **LLOQ**。為了分析研發之考量，該菌株必須顯示出為低基線血清陽性 (即，使用基線血清之 **hSBA** 效價 $\geq 1:8$ 的比率 $< \sim 40\%$)。

用於測定免疫原性之血清

【0332】使用來自研究 **B1971015** (第2期、隨機分配、

活性對照、觀察者盲法研究，其中二組個體或是接受 MENACTRA(腦膜炎球菌 A、C、Y 和 W-135 多糖結合型疫苗 [MCV4]) 和 ADACEL(破傷風類毒素、減低之白喉類毒素、無細胞百日咳疫苗 [Tdap]) 或是接受二價 rLP2086 (TRUMENBA [腦膜炎球菌血清群 B 疫苗]，由美國核准) 之血清子集在 hSBA 中，使用依下述選擇之 MnACWYX 菌株來評估免疫原性。

結果及討論

血清群 A

【0333】血清群 A SBA 菌株匯集庫中有 17 個來自南非之菌株、4 個來自美國之菌株及 1 個來自荷蘭之菌株。該集合中之血清群 A 菌株有 73% 表現 B16 並有 23% 表現 B22。此血清群 A 菌株之集合中之盛行的株落複合物為 ST-1 和 ST-5。選擇其 fHBP 表現水準高於 1100 MFI 的二個表現 B16 之菌株和一個表現 B22 之菌株以用於進一步測試。使用 36 個批次之 C' 以用於 C'T30/T0 比篩選。由於無法根據 C' 合格率鑑定出不會非特異性殺死菌株 PMB1546 之適當的人血清補體來源，所以將 PMB1546 排除(表 11)。由於使用青少年免疫前血清時 PMB3143 之基線血清陽性率高 (52%) 因而將 PMB3143 排除。PMB3257 符合選擇標準：鑑定出適當之補體來源，使用青少年免疫前血清時基線血清陽性率低(例如 0%) 且 hSBA 在技術上可行。

表 11. 血清群A測試菌株候選物

菌株	fHBP 變體	fHBP 表現 ^a	流行病 學標記	分離出 之國家	C' 合格率	hSBA 相容	基線血清 陽性率
PMB3257	B16	1725	ST-1 複合物 /亞群 I/II	南非	33%	是 ^b	0% ^c
PMB3143	B16	1657	ST-1 複合物 /亞群 I/II	美國	14%	是	52% ^d
PMB1546	B22	2657	ST-5 複合物 /亞群 III	南非	0%	ND ^e	ND

a. 如在MEASURE分析中測定之平均螢光強度
b. 菌株形成限定之株落且在hSBA中被指示劑血清殺死
c. 青少年，接種疫苗前血清
d. 免疫前比率高
e. 未進行
該選定之血清群A菌株係以粗體字表示。

血清群 C

【0334】血清群 C SBA菌株匯集庫中有49個來自美國之菌株和10個來自荷蘭之菌株。血清群 C中之fHBP序列更加不均一。該菌株匯集庫中含有至少17%，即，19%之MenC菌株為fHBP A10表現菌株和10% A15表現菌株。該血清群 C菌株之集合中之盛行的株落複合物為ST11/ET-37複合物和ST-103。選擇四個fHBP表現水準高於1100 MFI之菌株(其中一個菌株表現A10和三個菌株表現A15)以用於進一步測試。使用36個批次之C’以用於C’T30/T0比篩選。由於無法根據C’合格率鑑定出不會非特異性殺死表現fHBP A15之PMB5180和PMB5196菌株的適當之人血清補體來源，所以將表現fHBP A15之PMB5180和PMB5196排除(表12)。在PMB5043方面，C’通過初始篩選，但在SBA分

析中由於 T30/T0比率的原因而失敗。PMB5208符合選擇標準：鑑定出適當之補體來源，青少年免疫前血清之基線血清陽性率低(確認為 17%)且 hSBA在技術上可行。

表 12. 血清群C測試菌株候選物

菌株	fHBP 變體	fHBP 表現 ^a	流行病 學標記	分離出 之國家	C' 合格率	hSBA 相容	基線血清 陽性率
PMB5208	A10	1563	ST11/ET- 37 複合物	美國	56%	是^b	17%^d
PMB5180	A15	3237	ST-103	美國	0%	ND ^e	ND
PMB5196	A15	3353	ST-103	美國	3%	ND	ND
PMB5043	A15	2803	ST-103	美國	8%	否 ^c	ND

- a. 如在MEASURE分析中測定之平均螢光強度
 - b. 菌株形成限定之株落且在hSBA中被指示劑血清殺死
 - c. 無可用之合適的補體來源，在SBA中T30/T0比率失敗
 - d. 青少年，接種疫苗前血清
 - e. 未進行
- 該選定之血清群C菌株係以粗體字表示。

血清群 W

【0335】血清群 W SBA菌株匯集庫中有 14個來自美國之菌株、9個來自荷蘭之菌株和 6個來自英國之最近爆發盛行的菌株。此血清群 W 菌株之集合中的 fHBP 序列較均勻。此匯集庫中之菌株有 45%表現 fHBP A19變體且有 45%表現 fHBP A10。此血清群 W 匯集庫中之 fHBP A19變異株之盛行的株落複合物為 ST-22，而 fHBP A10變異株之盛行的株落複合物為 ST-11/ET-37複合物。選擇二個來自美國之菌株，一個表現 A19且一個表現 A10。選擇二個 fHBP 表現水準高於 1100MFI之表現 A10的英國暴發菌株以用於進一步測試。使用 36個批次之 C'以用於 C'T30/T0比篩選。四個菌株均通過此最初之 C'篩選測試。根據免疫前之比率將

PMB5524和PMB5163排除，因為青少年免疫前血清之血清陽性率分別為74%和48%。PMB5248和PMB5523符合選擇標準：鑑定出適當之補體來源，青少年免疫前血清之基線血清陽性率低，分別為26%和28%且hSBA在技術上可行(表13)。

表 13. 血清群W測試菌株候選物

菌株	fHBP 變體	fHBP 表現 ^a	流行病 學標記	分離出 之國家	C' 合格率	hSBA 相容	基線血清 陽性率
PMB524 8	A19	2684	ST-22 複合物	美國	14%	是 ^b	26%^c
PMB5524	A10	1197	ST-11/ET-37 複合物	英國	34%	是	74% ^d
PMB5163	A10	1565	ST-11 複合物 /ET- 37 複合物	美國	6%	是	48% ^d
PMB552 3	A10	1796	ST-11 複合物/ET- 37 複合物	英國	32%	是	28%

a. 如在MEASURE分析中測定之平均螢光強度
b. 菌株形成限定之株落且在hSBA中被指示劑血清殺死
c. 青少年，接種疫苗前血清
d. 免疫前比率高
該選定之血清群W菌株係以粗體字表示。

血清群 X

【0336】血清群X SBA菌株匯集庫中有8個來自非洲之菌株和1個來自荷蘭之菌株。五個來自非洲之菌株表現fHBP B49變體，三個菌株具有新fHBP類型且一個來自荷蘭之菌株表現fHBP B09。所有9個菌株之fHBP表現均超過1100 MFI。選擇三個非洲爆發盛行之菌株和一個來自荷蘭之菌株進行進一步測試。使用36個批次之C'以用於C'T30/T0比篩選。四株菌株均通過C'初始篩選試驗。根據免疫前比率將PMB5467排除，因為青少年免疫前血清中血

清陽性率為68%。PMB5537、PMB5540和PMB5539符合選擇標準：鑑定出適當之補體來源、青少年免疫前血清中基線血清陽性率低(例如0)且hSBA在技術上可行(表14)。選擇PMB5540進行評估。

表 14. 血清群X測試菌株候選物

菌株	fHBP 變體	fHBP 表現 ^a	流行病 學標記	分離出 之國家	C' 合格率	hSBA 相容	基線血清 陽性率
PMB5467	B09	1795	ST-1157 複合物	荷蘭	6%	是 ^b	68% ^d
PMB5537	B239	4896	ST-181 複合物	布基納 法索	8%	是 ^b	4% ^c
PMB5540	B49	8612	ST-181 複合物	布基納 法索	53%	是 ^b	0%
PMB5539	B49	13706	待分派	烏干達	83%	是 ^b	0%

- a. 如在MEASURE分析中測定之平均螢光強度
 - b. 菌株形成限定之株落且在hSBA中被指示劑血清殺死
 - c. 無可用之合適的補體來源，在SBA中T30/T0比率失敗
 - d. 青少年，接種疫苗前血清
 - e. 免疫前比率高
- 該選定之血清群X菌株係以粗體字表示。

血清群 Y

【0337】血清群 Y SBA菌株匯集庫中有87個來自美國之菌株和30個來自荷蘭之菌株。此血清群 Y 菌株之集合中的fHBP序列較均勻。此匯集庫中之血清群 Y 菌株有66%表現fHBP A15。此血清群 Y 菌株之集合中表現fHBP A15變體之菌株的常見株落複合物為ST-23/集群A3。此集合中之血清群 Y 菌株僅15%之fHBP表現水準超過1100 MFI。選擇三個其fHBP表現水準高於1100 MFI之來自A15變體組之菌株以用於進一步測試。使用36個批次之C'以用於C'T30/T0比篩選。由於無法根據C'合格率鑑定出不會非特異性殺死

PMB5122、PMB5053和PMB5050之適當之人血清補體來源，所以將PMB5122、PMB5053和PMB5050排除(表15)。選擇具有fHBP B47之PMB5187用於C'T30/T0篩選，並可鑑定不會非特異性殺死該菌株之C'來源(表15)。儘管PMB5187不表現血清群Y之盛行的fHBP變體，但該菌株符合其他選擇標準：鑑定出適當之補體來源、青少年免疫前血清之基線血清陽性率低(例如4%)且hSBA在技術上可行。

表 15. 血清群Y測試菌株候選者：

菌株	fHBP 變體	fHBP ^a 表現	流行病 學標記	分離出 之國家	C' 合格率	hSBA 相容	基線血清 陽性率
PMB5122	A15	1011	ST- 23/ 集群 A3	美國	0%	ND ^d	ND
PMB5053	A15	1608	ST- 23/ 集群 A3	美國	0%	ND	ND
PMB5050	A15	1811	ST- 23/ 集群 A3	美國	0%	ND	ND
PMB5187	B47	5063	ST- 23/ 集群 A3	美國	64%	是 ^b	4%^c

a. 如在MEASURE分析中測定之平均螢光強度
b. 菌株形成限定之株落且在hSBA中被指示劑血清殺死
c. 青少年，接種疫苗前血清
d. 未進行
該選定之血清群Y菌株係以粗體字表示。

【0338】基於各別血清群之盛行的fHBP變體、fHBP表現超過1100 MFI和分析可行性(例如人補體之鑑定和基線血清陽性)選擇用於發展hSBA之MnACYWX菌株。表16中總結六種選定之MnACYWX菌株之特徵及每種變體組之中位數fHBP表現。

表 16. MnACYWX測試菌株特性

菌株	血清群	fHBP 變體	fHBP 表現	株落 複合物	分離出 之國家
PMB3257	A	B16	1725	ST-1 複合物	南非
PMB5208	C	A10	1563	CC11/ET-37 複合物	美國
PMB5248	W	A19	2684	CC-22	美國
PMB5523	W	A10	1796	CC-11/ET-37 複合物	英國
PMB5187	Y	B47	5063	CC-23/ 集群 A3	美國
PMB5540	X	B49	8612	ST-181 複合物	布基納法索

免疫原性分析

【0339】在 hSBA 中使用 MnACYWX 測試菌株以評估在第 2 期伴隨研究 B1971015 中登記之 10 歲至 <13 歲的健康青少年亞群中引發之免疫反應。將針對該 6 個選定之菌株之由 TRUMENBA 引發之 hSBA 反應與由 MENACTRA(腦膜炎球菌 A、C、Y 和 W-135 多糖結合型疫苗 [MCV4]) 引發之 hSBA 反應進行比較(表 17)。

【0340】在高比例之經接種疫苗的個體中可觀察到基於 hSBA 效價 $\geq 1:8$ 之實質性殺菌抗體反應，hSBA 效價 $\geq 1:8$ 為較針對 MenCWYX 菌株(除 MenA 以外)之公認的保護相關性(即，hSBA 效價 $\geq 1:4$)更嚴格的標準，相較於以 MCV4 免疫化之個體為 97%，以 TRUMENBA 免疫化之個體為 28%。針對 2 個血清群 W 菌株之 TRUMENBA 反應係在第 2 個劑量後 1 個月達到高峰(PMB5248 為 100%，PMB5523 為 97%)，而針對血清群 C、Y、X 菌株之反應係在第 3 個劑量

後1個月達到高峰(反應率為83%-100%)。MCV4反應係在第1個劑量後1個月達到高峰，但對MenX沒有反應。TRUMENBA引發之抗體顯示出對MenX之防護潛力，此為MCV4未涵蓋者。TRUMENBA在3個劑量後，針對MnC、W或Y菌株之反應率(即， $\% \geq 1:8$)與MCV4在1個劑量後之反應率相當。從MnACYWX hSBA測試菌株獲得之免疫原性數據提供針對除血清群B之外之血清群的防護概念之證據。

表 17：針對MnACWYX菌株之SBA效價 $\geq 1:8$ 的百分比

疫苗組								
			第2組：MCV4 第0個月			第3組：Trumenba 第0、2、6個月		
菌株	血清群	採樣時間	N	n	%(GMT)	N	n	%(GMT)
PMB3257	A	第0個月	30	1	3% (2)	30	1	3% (2)
		第1個月	30	29	97% (95)	30	4	13% (3)
		第3個月	30	22	73% (31)	30	6	20% (4)
		第7個月	30	14	47% (11)	29	8	28% (5)
PMB5208	C	第0個月	30	6	20% (3)	30	7	23% (4)
		第1個月	30	27	90% (119)	30	16	53% (8)
		第3個月	30	28	93% (88)	30	21	70% (12)
		第7個月	30	27	90% (38)	30	28	93% (29)
PMB5248	W	第0個月	30	12	40% (5)	30	8	27% (4)
		第1個月	30	29	97% (88)	30	22	73% (18)
		第3個月	29	28	97% (58)	30	30	100% (47)
		第7個月	29	26	90% (41)	30	30	100% (77)
PMB5523	W	第0個月	29	16	55% (8)	30	13	43% (7)
		第1個月	30	29	97% (60)	30	20	67% (15)
		第3個月	30	29	97% (58)	30	29	97% (21)
		第7個月	30	29	97% (44)	30	30	100% (42)
PMB5187	Y	第0個月	30	4	13% (3)	30	3	10% (3)
		第1個月	30	29	97% (79)	30	14	47% (7)
		第3個月	30	28	93% (58)	30	28	93% (31)
		第7個月	30	27	90% (36)	30	30	100% (58)
PMB5540	X	第0個月	30	0	0% (2)	30	2	7% (2)
		第1個月	30	0	0% (2)	30	5	17% (3)
		第3個月	30	0	0% (2)	30	16	53% (7)
		第7個月	30	0	0% (2)	30	25	83% (20)

【0341】結論 基於各別血清群之fHBP盛行變體、fHBP-表現高於MnB之fHBP表現閾值和分析可行性(例如人補體之鑑定和基線血清陽性)來選擇用於發展hSBA之MnACYWX菌株。在使用MnACYWX菌株之hSBA中使用來自以Trumenba免疫化之個體的血清可證明由Trumenba引發之抗體可提供針對除B以外之血清群的防護作用之概念。由二價rLP2086引發之反應在第3個劑量後(例如效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)對來自血清群C、W和Y之菌株的反應與由MCV4在第1個劑量後引發之反應相當，但對血清群A菌株之反應較低。再者，二價rLP2086在高比例之個體中引發表示針對MenX之防護作用之hSBA效價 $\geq 1:8$ ，此為MCV4未提供之防護作用。

實施例 17：Trumenba引發針對非血清群B腦膜炎球菌之殺菌性抗體

【0342】引言.腦膜炎球菌(Men)為嬰兒、青少年和年輕人之細菌性腦膜炎和敗血症的主要原因。主要之致病性腦膜炎球菌血清群有5種：A、B、C、Y和W，在非洲出現第六種血清群X。在世界各地係使用四價腦膜炎球菌結合型疫苗(MCV4)來防護由腦膜炎球菌血清群A、C、Y和W引起之疾病。最近核准之意圖提供針對血清群B疾病之防護作用的疫苗TRUMENBA(MenB-FHbp，二價rLP2086，輝瑞公司，賓州Collegeville)係由2種重組脂蛋白組成，每一重組脂蛋白各自來自2種因子H結合蛋白(FHbp)系統發生

(phylogenetic)亞族。編碼FHbp之基因可在幾乎所有侵襲性Men菌株中找到，與血清群分類無關。臨床前研究已證明MenB-FHbp防護其他致病血清群之潛力。在主要研究中，包括單一FHbp變體抗原之Men B疫苗BEXSERO® (MenB-4C；Novartis Inc，Cambridge，MA)能夠引發針對MenX和MenW菌株之殺菌免疫反應。本研究之目的係使用探索性分析來擴展這些觀察結果，以研究由MenB-FHbp在青少年中引發之抗體對MenA、C、W、Y和X菌株是否具殺菌效果(第7圖)，從而提供針對各血清群間之腦膜炎球菌疾病的防護潛力。

實驗概述。從候選菌株(第8圖)中選擇如下述之菌株

- 對單獨之人補體殺傷不敏感
- 在使用顯示出具有針對由MenB菌株表現之FHbp的殺菌性抗體之血清的hSBA中被殺死
- 接種疫苗前之血清的基線效價低(25個接種疫苗前血清；參見第9圖)

在選定之菌株方面(表18，第10圖)：發展探索性hSBA分析。參見第9圖之在hSBA中測試之血清。反應率=hSBA效價 $\geq 1:8$ (高於已建立之防護相關性($\geq 1:4$))之個體的百分比(第11至16圖)。

表 18. 選定之MenA、MenC、MenY、MenW和MenX測試菌株之特徵

菌株	血清群	fHBP 變體	fHBP 表現 (MFI)	血清群之 fHBP表現 的中位數 (MFI)	株落 複合物	分離出 之國家
PMB3257	A	B16	1725	1192	ST-1 複合物/亞群 I/II	南非
PMB5208	C	A10	1563	1563	ST-11 複合物/ET-37 複合物	美國
PMB5248	W	A19	2684	460	ST-22 複合物	美國
PMB5523	W	A10	1796	460	ST-11 複合物/ET-37 複合物	英格蘭/ 威爾斯
PMB5187	Y	B47	5063	290	ST-23 複合物/集群 A3	美國
PMB5540	X	B49	8612	7555	ST-181 複合物	布基納法索

【0343】參考第9圖。使用25個來自A組第0個月之血清研究免疫前。使用來自30名個體之血清用於hSBA測試，該30名個體之血清係在第0和第1個月從A組抽取及在第0、1、3和7個月從B組抽取。反應率之試驗指標為效價>1：8之血清的百分比。

第10圖-從使用FHbp反應性mAb MN 994-11之流式細胞術實驗測定之FHbp表面表現水準(MFI)的分佈。血清群內各菌株之FHbp表面表現係以黑點註記，而各血清群內之選定之測試菌株的FHbp表面表現水準係以彩色星星註記。

第 11 圖 -MenA PMB3257(B16)之 hSBA 反應率 (hSBA 效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫前(第 0 個月)和給予第 1、2 和 3 個 MenBFHbp 劑量後 1 個月收集之血清的反應率和 95% 置信區間。獲得之幾何平均效價 (GMT) 分別為 2、3、4 和 5。在接種疫苗前陽性對照組中之個體的反應率為 3%，在接受 MCV4 後 1 個月之反應率為 97%。陽性對照組之 GMT 分別為 2 和 95。

第 12 圖 -MenC PMB5208(A10)之 hSBA 反應率 (hSBA 效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫前(第 0 個月)和給予第 1、2 和 3 個 MenBFHbp 劑量後 1 個月收集之血清的反應率和 95% 置信區間。所獲得之 GMT 分別為 4、8、12 和 29。在接種疫苗前陽性對照組中之個體的反應率為 20%，在接受 MCV4 後 1 個月之反應率為 90%。陽性對照組之 GMT 分別為 3 和 119。

第 13 圖 -MenW PMB5248(A19)之 hSBA 反應率 (hSBA 效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫化前(第 0 個月)和給予第 1、2 和 3 個 MenBFHbp 劑量後 1 個月收集之血清的反應率和 95% 置信區間。所獲得之 GMT 分別為 4、18、47 和 77。在接種疫苗前陽性對照組中之個體的反應率為 40%，在接受 MCV4 後 1 個月之反應率為 97%。陽性對照組之 GMT 分別為 5 和 88。

第 14 圖 -MenW PMB5523(A10)之 hSBA 反應率 (hSBA 效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫前(第 0 個月)和給予第 1、2 和 3 個 MenBFHbp 劑量後 1 個月收集之血清的反

應率和95%置信區間。所獲得之GMT分別為7、15、21和42。在接種疫苗前陽性對照組中之個體的反應率為55%，在接受MCV4後1個月之反應率為97%。陽性對照組之GMT分別為8和60。

第15圖 -MenY PMB5187(B47)之hSBA反應率(hSBA效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫前(第0個月)和給予第1、2和3個MenBFHbp劑量後1個月收集之血清的反應率和95%置信區間。所獲得之GMT分別為3、7、31和58。在接種疫苗前陽性對照組中之個體的反應率為13%，在接受MCV4後1個月之反應率為97%。陽性對照組之GMT分別為3和79。

第16圖 -MenX PMB5540(B49)之hSBA反應率(hSBA效價 $\geq 1:8$ 之個體的百分比)。圖中顯示在免疫前(第0個月)和給予第1、2和3個MenBFHbp劑量後1個月收集之血清的反應率和95%置信區間。所獲得之GMT分別為2、3、7和20。在接種疫苗前陽性對照組中之個體的反應率為0%，在接受MCV4後1個月之反應率為0%。陽性對照組之GMT分別為2和2。

【0344】總結。在MenW菌株，PMB5248方面，由MenB-FHbp引發之反應率在給予第2個劑量後1個月(第3個月)達到高峰(100%)，在MenC、MenY和MenX菌株，及第二個MenW菌株方面，由MenB-FHbp引發之反應率在給予第3個劑量後1個月(第7個月)達到高峰(反應率之範圍在83%至100%)。

藉由hSBA測量之針對MenA測試菌株的反應率實質上較低，在3個MenB-FHbp劑量後達到峰值28%。

公認之針對腦膜炎球菌病的防護相關性為hSBA效價 $\geq 1:4$ 。MenB-FHbp引出至少 $1:8$ 之hSBA效價的能力證明MenB-FHbp可防護由除了血清群B以外之腦膜炎球菌血清群(包括MenX)所引起之疾病的概念，該等疾病不在MCV4之防護範圍內。

【0345】實施例18：在年齡在 ≥ 24 個月至 <10 歲之健康個體中進行第2期，隨機化，對照，觀查者遮盲研究以描述腦膜炎球菌血清群B二價重組脂蛋白2086疫苗(二價rLP2086，即現在TRUMENBA®疫苗)之免疫原性、安全性和耐受性(B1971017-syn)。

【0346】研究設計：此為第2期，隨機化，對照，觀查者遮盲，多中心研究，其係設計用來評估當將 $120\mu\text{g}$ 劑量水準之二價rLP2086投予年齡在 ≥ 24 個月至 <10 歲之健康個體以作為第0、2和6個月計劃表的一部分時，該二價rLP2086之免疫原性、安全性和耐受性(表19)。計劃將約400名個體以3:1之比例隨機分配至二個組別的其中一者。第1組在第0個月(第1次訪視)接受二價rLP2086，隨後在第2和第6個月接種疫苗。第2組在第0個月(第1次訪視)和第6個月接受經核准之小兒A型肝炎病毒(HAV)疫苗並在第2個月接受生理鹽水注射以保持研究遮盲。在每次接種疫苗後1個月和第三次接種疫苗後6個月進行追蹤訪視以收集安全性數據及/或獲得血液樣品。個體參與研究長達13

個月。

表 19. 研究設計

	第1次免 疫接種	第1次免 疫接種 後追蹤	第2次免 疫接種	第2次免 疫接種 後抽血	第3次免 疫接種	第3次免 疫接種 後抽血	第12個月 追蹤及 抽血
訪視	1	2	3	4	5	6	7
約略 日數	0	1	2	3	6	7	12
第1組 (300名 個體)	二價 rLP2086		二價 rLP2086		二價 rLP2086		
第2組 (100名 個體)	HAV 疫苗		生理鹽水		HAV 疫苗		
抽血 (所有個體)	5-10 mL				5-10 mL	5-10 mL	5-10 mL

HAV = A型肝炎病毒

【0347】投予之疫苗：在第0、2和6個月經由肌肉內注射將二價 rLP2086投予在第1組中之個體手臂的上三角肌中。在第0、2和6個月分別將HAV疫苗/生理鹽水/HAV疫苗組投予在第2組中之個體手臂的上三角肌中。

【0348】免疫原性評估：為促進免疫原性分析，就在第1次疫苗接種前不久、在第2次疫苗接種後1個月及第3次疫苗接種後1和6個月從個體收集約5至10mL血液(取決於年齡)。為了評估對二價 rLP2086之免疫反應，在經驗證之hSBA中以4種來自輝瑞之MnB血清殺菌分析(SBA)菌株匯集庫之主要MnB測試菌株分析功能性抗體，該4種主要MnB測試菌株係使用無偏倚算法並基於調節輸入調整流行病學盛行率從輝瑞之MnB血清殺菌分析(SBA)菌株匯集庫中選出。hSBA測量人血清中能起始補體依賴性破壞該靶

的腦膜炎球菌菌株之抗體。在hSBA中使用四(4)種主要MnB測試菌株，PMB80(A22)、PMB2001(A56)、PMB2948(B24)和PMB2707(B44)(其各自表現與該疫苗組分抗原異源之因子H結合蛋白(fHBP)變體)來測定本研究中之免疫原性試驗指標。這些分析中係使用在第一次研究疫苗接種之前、第二次研究疫苗接種後1個月及第三次研究疫苗接種後1和6個月從所有個體取得之血清。

【0349】在主要分析方面，在每個採血時間點對一半之個體(在二個組中)測試二種主要測試菌株(PMB80[A22]和PMB2948[B24])並在每個採血時間點對剩餘之另一半個體測試另外二種主要測試菌株(PMB2001[A56]和PMB2707[B44])。

【0350】主要免疫原性試驗指標為：以二價rLP2086在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲(在研究開始時)之個體中進行第三次疫苗接種後1個月，針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ 定量下限(LLOQ)的比例；及以二價rLP2086在年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲(在研究開始時)之個體中進行第三次疫苗接種後1個月，針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ的比例。

【0351】

次要免疫原性試驗指標為：

- 在研究開始時年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之健康個體中：

- 以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，針對

該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例。

- 在研究開始時年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之健康個體、年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體、及在合併之年齡層中：

- 以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1 和 6 個月，針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 的個體之比例。

- 在基線、以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1 個月和 6 個月，針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

- 在基線、以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1 個月和 6 個月，針對該 4 種主要測試菌株的每一種菌株之 hSBA GMT。

【0352】總結該可評估之免疫原性群體和 mITT 群體二者之次要免疫原性試驗指標。

使用下列探索性試驗指標來描述在研究開始時年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之健康個體、年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體、及在合併之年齡層中的健康個體之反應：

- 在每個適用之血液採樣時間點，其 hSBA 效價達到 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

- 在每個適用之血液採樣時間點，針對該 4 種主要菌株

的每一種菌株之 hSBA GMT。

- 從基線開始到以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後 1 個月，針對該 4 種主要測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價增加至少 4 倍的個體之比例：

- 對具有基線 hSBA 效價低於檢測限制 (LOD) 或 hSBA 效價 $< 1 : 4$ 之個體而言，4 倍反應被定義為 hSBA 效價達到 $\geq 1 : 16$ 或 LLOQ (視何者效價較高而定)。

- 對具有基線 hSBA 效價 $\geq \text{LOD}$ (即，hSBA 效價達到 $\geq 1 : 4$) 及 $< \text{LLOQ}$ 之個體而言，4 倍反應被定義為 hSBA 效價 ≥ 4 倍 LLOQ。

- 對具有基線 hSBA 效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體而言，4 倍反應被定義為 hSBA 效價 ≥ 4 倍基線效價。

【0353】結果

個體：本研究中將共 400 名年齡為 ≤ 24 個月至 < 10 歲之個體隨機分組。在隨機分配之個體中，第 1 組中有 294 位個體 (二價 rLP2086)，第 2 組中有 106 位個體 (HAV/生理鹽水)。共有 200 名個體被隨機分配在年齡為 ≥ 24 個月至 < 4 歲及年齡為 ≥ 4 歲至 < 10 歲之各年齡層中。

在 400 名隨機分配之個體中，390 位 (97.5%) 個體完成研究之疫苗接種階段 (直到最後一次研究疫苗接種後 1 個月)。共有 387 位 (96.8%) 個體完成 6 個月之追蹤電話聯絡。只有完成疫苗接種期和 6 個月追蹤電話聯絡之個體被認為已經完成這項研究。整體而言，共有 375 名 (93.8%) 個體完成所有研究程序且各年齡層完成的情況類似。

可評估之免疫原性群體共包括371位(92.8%)個體，且有29位(7.3%)個體被排除在可評估之免疫原性群體之外。所有400位被隨機分配之個體均包括在mITT群中。

【0354】免疫原性結果：本研究之主要目標為藉由hSBA，針對4種主要MnB測試菌株(2種表現LP2086亞族A蛋白，2種表現LP2086亞族B蛋白)進行測量來描述個體對二價rLP2086之免疫反應，該測量係在第三次疫苗接種後1個月，在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲和 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體中進行。對合併之年齡層(≥ 24 個月至 <10 歲)的免疫反應之描述為次要目標。主要目標之試驗指標為在第三次疫苗接種後1個月，各年齡層中針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

【0355】在投予第三個二價rLP2086劑量後一個月可在年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之兒童中觀察到強大之免疫反應，此可藉由針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ(在A56、B24和B44方面為1:8；在A22方面為1:16)之個體的比例確認，在3個劑量後，年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之個體對該4種主要測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ的比例為80.0%至100.0%，年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之個體針對該4種主要測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ的比例為78.3%至100.0%。在第三次疫苗接種後1個月，合併之年齡層中針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例為79.1%至100.0%。這些發現

可藉由與跨越二種年齡層之基線相比較，在接受三個二價 rLP2086劑量後針對該4種主要 MnB測試菌株的每一種菌株之實質性 GMT(範圍在 19.1至 191)及 hSBA效價達到 $\geq 1:4$ (81.5%至 100%)或 $\geq 1:16$ (75.4%至 100%)之個體的比例進一步得到支持。另外，在合併之年齡層中，第三次疫苗接種後1個月針對該4種主要 MnB測試菌株的每一種菌株之 hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例係在 76.9%至 93.5%之範圍內。

【0356】該研究之次要目標為描述在投予第二個二價 rLP2086劑量後一個月之免疫反應，此係藉由評估2個年齡層及合併之年齡層之 $\geq$ LLOQ反應、界定之 hSBA效價和 hHSBA GMT來完成。在合併之年齡層方面，達到 hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例係在 48.5%至 100.0%之範圍內，較年輕和年長之年齡層之間未觀察到有意義之差異。這些發現進一步藉由合併之年齡層在接受二個二價 rLP2086劑量後與基線相比較，針對該4種主要之 MnB測試菌株的每一種菌株之 hSBA GMT增加(範圍在 11.1至 96.6)或 hSBA效價達到 $\geq 1:4$ (57.7%至 100%)或 $\geq 1:16$ (43.1%至 100%)之個體的比例得到支持。二個年齡層之間的 GMT類似。另外，在合併之年齡層中，在第二次疫苗接種後1個月，針對該4種主要之 MnB測試菌株的每一種菌株之 hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例係在 42.3%至 91.0%之範圍內。

【0357】亦在投予第三個二價 rLP2086劑量後6個月評

估免疫持久性，該合併之年齡層中hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例從第三次疫苗接種後1個月之79.1%至100%下降到第三次疫苗接種後6個月變成10.4%至82.4%。除了在A22方面，較年長之兒童中達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體比例高於較年幼之兒童(46%，95%CI 33.4，59.1對19%，95%CI 10.2，30.9)外，2個年齡層之間未觀察到差異。然而，在A22方面，較年長之年齡層中，接種疫苗前之基線效價 $\geq$ LLOQ的比率較高(13.6%對4.4%)。在合併之年齡層中亦觀察到類似之趨勢，在第三次接種疫苗後6個月具有保護性hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例在13.3%至84.0%，GMT為5.1至31.3。

【0358】總結，在0、2和6個月計劃表中以3個劑量給予之二價rLP2086在年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和兒童中引發強大之免疫反應，藉由hSBA測量時，有高比例之個體在第三個劑量後取得保護性抗體效價。年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之幼兒和年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之兒童之間未觀察到臨床上有意義之差異。在第三個劑量後6個月抗體反應下降，但仍高於接種疫苗前基線之比率。

【0359】結論：總之，在0、2和6個月計劃表中以3劑量系列投予年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和兒童的二價rLP2086在第二和第三個劑量後在大部分的個體中引發強大之免疫反應，藉由hSBA測量時在第三個劑量後取得保護性抗體效價。hSBA效價在3劑量系列後6個月降低。如本研究中投予之疫苗對年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和

兒童而言安全且耐受性良好，具有可接受之安全性變化形廓。

【0360】

實施例 19：在年齡為 24 個月至 <10 歲之健康個體中進行第 2 期，隨機化，對照，觀查者遮盲研究以描述腦膜炎球菌血清群 B 二價重組脂蛋白 2086 疫苗 (二價 rLP2086，即現在之 TRUMENBA® 疫苗) 之免疫原性、安全性和耐受性 (B1971017-CSR)

【0361】二價 rLP2086 之初始製劑 (其不包含聚山梨醇酯 80) 已在成人、青少年、兒童和幼兒之第一期研究中評估，該二價 rLP2086 之初始製劑在這些群體中被證實具有令人滿意之安全性、耐受性和免疫原性變化形廓。該初始製劑已顯示出在高達 200 µg 之劑量具有可接受之安全性略圖且如藉由 hSBA 測量時為免疫原性的。劑量水準為 20 µg、60 µg 和 200 µg 之初始製劑已在年齡為 18 至 36 個月之幼兒中進行研究 (計劃編號 6108A1-502-AU)。在 6108A1-502-AU 研究中，各劑量組之局部反應頻率一般高於 A 型肝炎病毒 (HAV) 疫苗/安慰劑組，但在大多數情況下，該反應為輕度或中度嚴重。發燒之發生率趨向隨著劑量水準增加而增加。在任何劑量後報告任何發燒之個體比例在該 20 µg 組中為 36.4%、在 60 µg 組中為 39.1% 且在 200 µg 組中為 54.5%。各疫苗組中之其他全身性事件的頻率大致上與 HAV/安慰劑組之頻率相當。大多數個體在第三次疫苗接種後具有針對 MnB 菌株之 hSBA 反應。

【0362】與該初始製劑相比較，藥物製造過程和藥物製劑已經過改進(包括加入聚山梨醇酯80)，該改進之設計是增加製造之可擴充性並確保該疫苗之最終製劑的長期穩定性。參與以二價rLP2086之最終製劑進行之研究的成人和青少年的安全性數據與最初製劑之安全性相一致。所有年齡組中之局部反應和全身性事件通常為輕度或中度嚴重。嚴重事件相對罕見。此外，在免疫持久性研究6108A1-1002-AU、6108A1-2001及B1971033中，在二價rLP2086之第三個劑量後之6個月至48個月的後續不良事件(AE)數據並無安全性問題。嚴重不良事件(SAE)很少發生且大多數被認為與該研究疫苗無關。由於不良事件而從研究中撤出的人數很少。

【0363】以該疫苗之最終製劑進行二個(2)第2期研究(B1971017和B1971035)以探討該疫苗在兒童(12個月至<10歲)中之免疫原性和安全性。研究B1971035持續進行並經過設計以評估2種不同劑量水準(60 μ g和120 μ g)在12個月至<24個月之健康幼兒中之安全性、耐受性和免疫原性。該研究(B1971017)對年齡為 $\geq$ 24個月至<10歲之健康個體投予120 μ g劑量水準之二價rLP2086(最終製劑)作為第0、2和6個月計劃表之一部分以評估免疫原性、安全性和耐受性。計劃將約400名個體以3：1之比例隨機分配在2組的其中一組。第1組在第0個月(第1次訪視)接受二價rLP2086，隨後在第2和第6個月接種疫苗。第2組在第0個月(第1次訪視)和第6個月接受HAV疫苗，並在第2個月接受生理鹽水

注射。根據年齡層隨機分配以確保在 ≥ 24 個月至 <4 歲和 ≥ 4 歲月至 <10 歲之年齡層中包括相等之個體數。

【0364】該研究(B1971017)為第2期，隨機化，對照，觀查者遮盲，多中心研究，其中計劃將約400名個體以3：1之比例隨機分配在2組的其中一組。第1組在第0個月(第1次訪視)接受二價rLP2086，隨後在第2和第6個月接種疫苗。第2組在第0個月(第1次訪視)和第6個月接受經核准之兒科HAV疫苗，並且在第2個月時注射生理鹽水以維持研究遮盲。根據年齡層隨機分配以確保在 ≥ 24 個月至 <4 歲和 ≥ 4 歲月至 <10 歲之年齡層中包括相等之個體數。該研究計劃登記約200名年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之個體和約200名年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之個體。

【0365】該研究對年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之健康個體投予 $120\mu\text{g}$ 劑量水準之二價rLP2086作為第0、2和6個月計劃表之一部分以評估免疫原性、安全性和耐受性。在每次疫苗接種後1個月和第三次疫苗接種後6個月進行追蹤訪視，以收集安全性數據及/或獲得血液樣品。個體參與該研究達13個月。二價rLP2086(含有各為 $60\mu\text{g}$ 之純化之亞族A和亞族B rLP2086蛋白，其係吸附至在無菌之緩衝等張懸浮液中的鋁)係提供在用於注射之 0.5mL 劑量中。

【0366】經核准之兒科HAV疫苗係提供在用於注射之 0.5mL 劑量中。

在第一組方面，59.31%之年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲的個體和57.05%之年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之個體接受伴隨治療。

在第二組方面，58.18%之年齡為 ≥ 24 個月至 < 4 歲的個體和52.94%之年齡為 ≥ 4 歲至 < 10 歲的個體接受伴隨治療。研究期間最常見之伴隨治療為布洛芬、撲熱息痛和阿莫西林。

【0367】二價rLP2086血清殺菌分析-主要測試菌株

為了評估對二價rLP2086之免疫反應，在經驗證之hSBA中以4種主要MnB測試菌株來分析功能性抗體，該4種主要MnB測試菌株係使用無偏倚算法並基於調節輸入調整流行病學盛行率從輝瑞之MnB血清殺菌分析(SBA)菌株匯集庫中選出。hSBA測量人血清中能起始補體依賴性破壞該靶的腦膜炎球菌菌株之抗體。在hSBA中使用四(4)種主要MnB測試菌株，PMB80(A22)、PMB2001(A56)、PMB2948(B24)和PMB2707(B44)(其各自表現與該疫苗組分抗原異源之fHBP變體)來測定本研究中之免疫原性試驗指標。這些分析中係使用在第一次研究疫苗接種之前、第二次研究疫苗接種後1個月及第三次研究疫苗接種後1和6個月從所有個體取得之血清。

【0368】在主要分析方面，在每個採血時間點對一半之個體(在二個組中)測試二種主要測試菌株(PMB80 [A22]和PMB2948 [B24])並在每個採血時間點對剩餘之另一半個體測試另外二種主要測試菌株(PMB2001[A56]和PMB2707 [B44])。

【0369】

免疫原性分析

免疫原性分析並無假設測試。使用評估方法來評估主

要、次要和探索性目標。

在第二次疫苗接種後1個月及第三次疫苗接種後1和6個月計算每個年齡層和合併之年齡層之各組中對各試驗菌株之hSBA效價達到定量(LLOQ)下限的個體之比例及雙邊95%準確置信區間(CI)。

主要免疫原性試驗指標

【0370】

主要免疫原性試驗指標為：

- 以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ之年齡為 $\geq$ 24個月至 <4 歲(在研究開始時)之個體的比例。

- 以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ之年齡為 $\geq$ 4歲至 <10 歲(在研究開始時)之個體的比例。

次要免疫原性試驗指標

【0371】

次要免疫原性試驗指標為：

- 在研究開始時年齡為 $\geq$ 24個月至 <10 歲之健康個體中：

- 以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，針對

該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例。

- 在研究開始時年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之健康個體、年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體、及在合併之年齡層中：

- 以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1 和 6 個月，針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 的個體之比例。

- 在基線、以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1 個月和 6 個月，針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

- 在基線、以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1 個月和 6 個月，對該 4 種主要測試菌株的每一種菌株之 hSBA GMT。

探索性免疫原性試驗指標

【0372】在探索性試驗指標方面，不對所有 4 種主要 MnB 測試菌株進行測試。相反地，使用菌株 PMB2001(A56) 和 PMB2707(B44)，但不使用 PMB80(A22) 或 PMB2948(B24) 在 50% 個體中進行測試。使用菌株 PMB80(A22) 或 PMB2948(B24)，但不使用 PMB2001(A56) 或 PMB2707(B44) 在剩餘之 50% 個體中進行測試。下文中具體指明之所有探索性試驗指標可能已應用於來自所有接受二價 rLP2086 之個體的

hSBA結果且可能已在指定之時間點對適當之菌株進行測試。

使用下列探索性試驗指標來描述在研究開始時年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之健康個體、年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體、及在合併之年齡層中的健康個體之反應：

- 在每個適用之血液採樣時間點，其hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

- 在每個適用之血液採樣時間點之針對該4種主要菌株的每一種菌株之hSBA GMT。

- 從基線開始到以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，對該4種主要測試菌株的每一種菌株之hSBA效價增加至少4倍的個體之比例：

- 對具有基線hSBA效價低於檢測限制(LOD)或其hSBA效價 $<1:4$ 之個體而言，4倍反應被定義為hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 或LLOQ(視何者效價較高而定)。

- 對具有基線hSBA效價 $\geq \text{LOD}$ (即，hSBA效價達到 $\geq 1:4$)及 $<\text{LLOQ}$ 之個體而言，4倍反應被定義為hSBA效價 ≥ 4 倍LLOQ。

- 對具有基線hSBA效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體而言，4倍反應被定義為hSBA效價 ≥ 4 倍基線效價。

分析方法

【0373】免疫原性之主要分析包括估計在各年齡層及

合併之年齡層的每一組中在第三次疫苗接種後1個月針對各試驗菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例，連同雙邊95%準確置信區間CI。

所有二元試驗指標(包括主要試驗指標)均以使用精確方法之雙邊95%CI總結。hSBA之GMT結果亦以95%CI總結。

PMB80(A22)之LLOQ為1：16，PMB2001(A56)之LLOQ為1：8，PMB2707(B44)之LLOQ為1：8且PMB2948(B24)之LLOQ為1：8。

在GMT之計算方面，低於LLOQ之hSBA結果設為主要分析之 $0.5 \times \text{LLOQ}$ 。

主要試驗指標分析

【0374】主要目標之主要分析係基於可評估之免疫原性群體。以雙邊95%精確CI計算在第三次疫苗接種後1個月，各組中對各測試菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例。為了滿足這2個主要目標，呈現之這些數據為2個年齡層之數據： ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲。

所有二元試驗指標(包括主要試驗指標)均以使用精確方法之雙邊95%CI總結。hSBA之GMT結果亦以95%CI總結。

為了支持對該主要分析之解釋，進行基於mITT群體之同一分析。

次要和探索性試驗指標分析

【0375】下列分析滿足次級和探索性免疫原性目標：

在可評估之免疫原性和 mITT 群體的個別二個年齡層及合併之年齡層中分析在第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 6 個月，對該 4 種主要菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例。

在可評估之免疫原性和 mITT 群體的個別二個年齡層及合併之年齡層中分析在第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1 個月和 6 個月，對該 4 種主要菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

在可評估之免疫原性和 mITT 群體的個別二個年齡層及合併之年齡層中分析在第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1 個月和 6 個月，對該 4 種主要菌株的每一種菌株之基線 hSBA GMT。

總結在可評估之免疫原性和 mITT 群體的個別二個年齡層及合併之年齡層中各適用之時間點的探索性終點。

反向累積分佈曲線

【0376】藉由圖表評估該可評估之免疫原性群體在每個採樣時間點對該 4 種主要菌株的每一種菌株之經驗性反向累積分佈曲線 (RCDC)。

免疫原性評估

分析之群體

【0377】該可評估之免疫原性群體為用於免疫原性分析之主要分析群體。該 mITT 群體係作為免疫原性分析之支持性免疫原性群體。

可評估之免疫原性群體中共包括 371 名 (92.8%) 個體並有 29 名 (7.3%) 個體被排除在該可評估之免疫原性群體外。個體被排除在該可評估之免疫原性群體外的原因可能超過 1 個。共 21 名 (5.3%) 個體因為缺乏在第一個疫苗劑量之前或第三次疫苗接種後之基線抽血而被排除在該可評估之免疫原性群體外，15 名 (3.8%) 個體在任一次訪視中均無有效和確定之分析結果，11 名 (2.8%) 個體不合格或在疫苗接種之前或第三次疫苗接種訪視後 1 個月失去資格，11 名 (2.8%) 個體在所有疫苗接種訪視中因被隨機分配而未接受任何疫苗接種並有 4 名 (1.0%) 個體被醫療監測員鑑定為具有重大方案偏差。總體而言，在被排除在該可評估之免疫原性群體外之個體的百分比方面，該 2 個研究組和 2 個年齡層彼此相當。

全部 400 名被隨機分配之個體均包括在該 mITT 群中。

免疫原性結果

【0378】下列章節提供主要免疫原性試驗指標、次要免疫原性試驗指標和探索性免疫原性試驗指標之分析結果。

主要和次要試驗指標

達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例

【0379】主要免疫原性試驗指標為年齡為以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲(在研究開始時)及 ≥ 4 歲至 <10 歲(在研究開始時)之健康個體中針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例。次要試驗指標為以二價rLP2086進行第二次疫苗接種後1個月，在個別年齡層及合併之年齡層中針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

表20中呈現該可評估之免疫原性群體之各個年齡層中，針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

【0380】在第1組中，年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之群體的基線hSBA效價 $\geq$ LLOQ的個體比例在PMB80(A22)方面分別為4.4%和13.6%；在PMB2001(A56)方面分別為1.5%和15.4%；在PMB2948(B24)方面分別為3.0%和7.5%；且在PMB2707(B44)方面二個年齡層均為0.0%。

總體而言，在合併之年齡層中，第1組中具有基線hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例在PMB80(A22)方面為9.02%，在PMB2001(A56)方面為8.3%，在PMB2948(B24)方面為5.2%，且在PMB2707(B44)方面為0.0%。

在第二次疫苗接種後1個月，第1組中具有hSBA效價

≥ LLOQ之年齡為 ≥ 24個月至 <4歲及年齡為 ≥ 4歲至 <10歲之個體的比例在 PMB80(A22)方面分別為 59.4%和 78.8%；在 PMB2001(A56)方面二個年齡層均為 100.0%；在 PMB2948(B24)方面分別為 49.2%和 65.1%；且在 PMB2707(B44)方面分別為 57.1%和 40.3%。

總體而言，在合併之年齡層中，在第二次疫苗接種後 1個月，第 1組中具有 hSBA效價 ≥ LLOQ之個體的比例在 PMB80(A22)方面為 69.2%，在 PMB2001(A56)方面為 100.0%，在 PMB2948(B24)方面為 57%且在 PMB2707(B44)方面為 48.5%。

【0381】在第三次疫苗接種後 1個月，第 1組中具有 hSBA效價 ≥ LLOQ之年齡為 ≥ 24個月至 <4歲及年齡為 ≥ 4歲至 <10歲之個體的比例在 PMB80(A22)方面分別為 83.8%和 91.0%；在 PMB2001(A56)方面二個年齡層均為 100.0%；在 PMB2948(B24)方面分別為 85.7%和 92.1%；且在 PMB2707(B44)方面分別為 80.0%和 78.3%。

總體而言，在合併之年齡層中，在第三次疫苗接種後 1個月，第 1組中具有 hSBA效價 ≥ LLOQ之個體的比例在 PMB80(A22)方面為 87.4%，在 PMB2001(A56)方面為 100.0%，在 PMB2948(B24)方面為 88.9%，且在 PMB2707(B44)方面為 79.1%。

一般而言，與基線相比較，第 2組中具有 hSBA效價 ≥ LLOQ之個體的比例並未隨時間變化。在合併之年齡層中，在任何時間點具有 hSBA效價 ≥ LLOQ之個體的比例在

PMB80(A22)方面為4.4%至8.5%；在PMB2001(A56)方面為14.9%至20.9%；在PMB2948(B24)方面為0.0%至8.9%；且在PMB2707(B44)方面每個時間點均為0.0%。

mITT群體之結果類似於該可評估之免疫原性群體的結果。

該可評估之免疫原性群體中針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體比例的亞群分析按性別、種族和國家呈現。在進行分析之亞群分析中未觀察到臨床上重要的差異。

免疫持久性：第三次疫苗接種後6個月達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例

【0382】以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後6個月，在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲、年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲及合併之年齡層(≥ 24 個月至 <10 歲)中對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ的個體之比例為次要免疫原性試驗指標。表20中呈現該可評估之免疫原性群體之每個年齡層中對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

大致上，在第三次疫苗接種後6個月，該二個年齡層中第一組個體中觀察到的該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例均有減少。

【0383】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之個體方面，從第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月，對

PMB80(A22)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別從83.8%降至19.0%；對PMB2001(A56)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別從100.0%降至80.3%；對PMB2948(B24)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別從85.7%降至9.2%；對PMB2707(B44)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別從80.0%降至12.1%。

【0384】在年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之個體方面，從第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月，對PMB80(A22)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別從91.0%降至46.0%；對PMB2001(A56)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別從100.0%降至84.3%；對PMB2948(B24)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別從92.1%降至21.9%；對PMB2707(B44)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別從78.3%降至8.7%。

【0385】整體而言，在合併之年齡層方面，從第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月，對PMB80(A22)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例從87.4%降至32.5%；對PMB2001(A56)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例從100.0%降至82.4%；對PMB2948(B24)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例從88.9%降至15.5%；對PMB2707(B44)具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例從79.1%降至10.4%。

一般而言，與基線相比較，具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之第2組個體的比例並未隨時間變化。

表 20. 對主要菌株具有hSBA效價≥LLOQ之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)							
	第1組 rLP2086				第2組 HAV/生理鹽水			
	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c
PMB80 (A22)								
第1次疫苗接種前								
≥24個月至 <10歲	134	12	(9.0)	(4.7, 15.1)	47	3	(6.4)	(1.3, 17.5)
≥24個月至 <4歲	68	3	(4.4)	(0.9, 12.4)	26	1	(3.8)	(0.1, 19.6)
≥4歲至 <10歲	66	9	(13.6)	(6.4, 24.3)	21	2	(9.5)	(1.2, 30.4)
第2次疫苗接種後1個月								
≥24個月至 <10歲	130	90	(69.2)	(60.5, 77.0)	45	2	(4.4)	(0.5, 15.1)
≥24個月至 <4歲	64	38	(59.4)	(46.4, 71.5)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
≥4歲至 <10歲	66	52	(78.8)	(67.0, 87.9)	21	2	(9.5)	(1.2, 30.4)
第3次疫苗接種後1個月								
≥24個月至 <10歲	135	118	(87.4)	(80.6, 92.5)	45	3	(6.7)	(1.4, 18.3)
≥24個月至 <4歲	68	57	(83.8)	(72.9, 91.6)	25	1	(4.0)	(0.1, 20.4)
≥4歲至 <10歲	67	61	(91.0)	(81.5, 96.6)	20	2	(10.0)	(1.2, 31.7)
第3次疫苗接種後6個月								
≥24個月至 <10歲	126	41	(32.5)	(24.5, 41.5)	47	4	(8.5)	(2.4, 20.4)
≥24個月至 <4歲	63	12	(19.0)	(10.2, 30.9)	26	2	(7.7)	(0.9, 25.1)
≥4歲至 <10歲	63	29	(46.0)	(33.4, 59.1)	21	2	(9.5)	(1.2, 30.4)
PMB2001 (A56)								
第1次疫苗接種前								
≥24個月至 <10歲	132	11	(8.3)	(4.2, 14.4)	47	7	(14.9)	(6.2, 28.3)
≥24個月至 <4歲	67	1	(1.5)	(0.0, 8.0)	24	2	(8.3)	(1.0, 27.0)
≥4歲至 <10歲	65	10	(15.4)	(7.6, 26.5)	23	5	(21.7)	(7.5, 43.7)
第2次疫苗接種後1個月								
≥24個月至 <10歲	133	133	(100.0)	(97.3, 100.0)	43	7	(16.3)	(6.8, 30.7)
≥24個月至 <4歲	66	66	(100.0)	(94.6, 100.0)	21	2	(9.5)	(1.2, 30.4)
≥4歲至 <10歲	67	67	(100.0)	(94.6, 100.0)	22	5	(22.7)	(7.8, 45.4)
第3次疫苗接種後1個月								
≥24個月至 <10歲	139	139	(100.0)	(97.4, 100.0)	43	9	(20.9)	(10.0, 36.0)
≥24個月至 <4歲	68	68	(100.0)	(94.7, 100.0)	24	1	(4.2)	(0.1, 21.1)
≥4歲至 <10歲	71	71	(100.0)	(94.9, 100.0)	19	8	(42.1)	(20.3, 66.5)
第3次疫苗接種後6個月								
≥24個月至 <10歲	131	108	(82.4)	(74.8, 88.5)	46	9	(19.6)	(9.4, 33.9)
≥24個月至 <4歲	61	49	(80.3)	(68.2, 89.4)	24	4	(16.7)	(4.7, 37.4)
≥4歲至 <10歲	70	59	(84.3)	(73.6, 91.9)	22	5	(22.7)	(7.8, 45.4)
PMB2948 (B24)								
第1次疫苗接種前								
≥24個月至 <10歲	134	7	(5.2)	(2.1, 10.5)	47	2	(4.3)	(0.5, 14.5)
≥24個月至 <4歲	67	2	(3.0)	(0.4, 10.4)	26	1	(3.8)	(0.1, 19.6)
≥4歲至 <10歲	67	5	(7.5)	(2.5, 16.6)	21	1	(4.8)	(0.1, 23.8)
第2次疫苗接種後1個月								
≥24個月至 <10歲	128	73	(57.0)	(48.0, 65.7)	45	4	(8.9)	(2.5, 21.2)
≥24個月至 <4歲	65	32	(49.2)	(36.6, 61.9)	24	2	(8.3)	(1.0, 27.0)
≥4歲至 <10歲	63	41	(65.1)	(52.0, 76.7)	21	2	(9.5)	(1.2, 30.4)
第3次疫苗接種後1個月								
≥24個月至 <10歲	126	112	(88.9)	(82.1, 93.8)	46	2	(4.3)	(0.5, 14.8)
≥24個月至 <4歲	63	54	(85.7)	(74.6, 93.3)	26	2	(7.7)	(0.9, 25.1)
≥4歲至 <10歲	63	58	(92.1)	(82.4, 97.4)	20	0	(0.0)	(0.0, 16.8)
第3次疫苗接種後6個月								

表 20. 對主要菌株具有hSBA效價≥LLOQ之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)							
	第1組 rLP2086				第2組 HAV/生理鹽水			
	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c
≥24 個月至 <10 歲	129	20	(15.5)	(9.7, 22.9)	47	0	(0.0)	(0.0, 7.5)
≥24 個月至 <4 歲	65	6	(9.2)	(3.5, 19.0)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	64	14	(21.9)	(12.5, 34.0)	21	0	(0.0)	(0.0, 16.1)
PMB2707 (B44)								
第1次疫苗接種前								
≥24 個月至 <10 歲	138	0	(0.0)	(0.0, 2.6)	50	0	(0.0)	(0.0, 7.1)
≥24 個月至 <4 歲	67	0	(0.0)	(0.0, 5.4)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	71	0	(0.0)	(0.0, 5.1)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
第2次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	130	63	(48.5)	(39.6, 57.4)	50	0	(0.0)	(0.0, 7.1)
≥24 個月至 <4 歲	63	36	(57.1)	(44.0, 69.5)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	67	27	(40.3)	(28.5, 53.0)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
第3次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	134	106	(79.1)	(71.2, 85.6)	50	0	(0.0)	(0.0, 7.1)
≥24 個月至 <4 歲	65	52	(80.0)	(68.2, 88.9)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	69	54	(78.3)	(66.7, 87.3)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
第3次疫苗接種後6個月								
≥24 個月至 <10 歲	135	14	(10.4)	(5.8, 16.8)	49	0	(0.0)	(0.0, 7.3)
≥24 個月至 <4 歲	66	8	(12.1)	(5.4, 22.5)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	69	6	(8.7)	(3.3, 18.0)	23	0	(0.0)	(0.0, 14.8)

縮寫：hSBA=使用人補體之血清殺菌分析；LLOQ=定量下限。
注意：在A22方面，LLOQ=1：16；在A56、B24和B44方面，LLOQ=1：8。
a. N=對指定菌株具有有效和確定之hSBA效價的個體數。
b. n=在指定之時間點對指定菌株具有觀察之hSBA效價≥LLOQ的個體數。
c. 基於觀察之個體比例的精確雙邊CI，使用Clopper和Pearson方法。
計劃ID：研究B1971017/CP IMM_LLOQ.SAS。報告數據集創建日期：
2017年6月1日。運行時間ID：16JUN2017 11：22。
檔案ID：T_2_2_IMM_LLOQ_EVL.HTM。

【0386】 hSBA GMT。在基線、以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月和第三次疫苗接種後 1 個月對該 4 種主要測試菌株的每一種菌株之 hSBA GMT 為次要試驗指標。表 21 提供該可評估之免疫原性群體針對該 4 種主要 MnB 測試菌株之 hSBA GMT。

【0387】 在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲和年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之第 1 組個體方面，針對 PMB80(A22)之基線 hSBA GMT 分別為 8.3 和 9.1；針對 PMB2001(A56)之基線 hSBA GMT 分別為 4.1 和 5.8；針對 PMB2948(B24)之基線 hSBA

GMT分別為4.3和4.6；針對PMB2707(B44)之基線hSBA GMT均為4.0。

【0388】在年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之第1組個體方面，針對PMB80(A22)之基線hSBA GMT為8.7；針對PMB2001(A56)之基線hSBA GMT為4.9；針對PMB2948(B24)之基線hSBA GMT為4.5；針對PMB2707(B44)之基線hSBA GMT為4.0。

【0389】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲和年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體方面，在第2次疫苗接種後1個月針對PMB80(A22)之hSBA GMT分別為17.4和23.1；針對PMB2001(A56)之hSBA GMT分別為103.8和90.0；針對PMB2948(B24)之hSBA GMT分別為9.1和13.7；針對PMB2707(B44)之hSBA GMT分別為17.1和8.2。

【0390】在年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之第1組個體方面，在第2次疫苗接種後1個月針對PMB80(A22)之hSBA GMT為20.1；針對PMB2001(A56)之hSBA GMT為96.6；針對PMB2948(B24)之hSBA GMT為11.1；針對PMB2707(B44)之hSBA GMT為11.7。

【0391】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲和年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體方面，在第3次疫苗接種後1個月針對PMB80(A22)之hSBA GMT分別為33.7和38.2；針對PMB2001(A56)之hSBA GMT分別為175.6和191.0；針對PMB2948(B24)之hSBA GMT分別為19.1和26.8；針對PMB2707(B44)之hSBA GMT分別為43.6和36.5。

【0392】在年齡在 ≥ 24 個月至 <10 歲之第1組個體方面，在第3次疫苗接種後1個月，針對PMB80(A22)之hSBA GMT為35.8；針對PMB2001(A56)之hSBA GMT為183.3；針對PMB2948(B24)之hSBA GMT為22.6；針對PMB2707(B44)之hSBA GMT為39.8。

【0393】一般而言，與基線相比較，第2組中之個體的hSBA GMT並未隨時間變化。在合併之年齡層方面，在任何時間點針對PMB80(A22)之hSBA GMT係在8.6至8.9之範圍內；針對PMB2001(A56)之hSBA GMT係在5.6至6.0之範圍內；針對PMB2948(B24)之hSBA GMT係在4.0至4.8之範圍內；針對PMB2707(B44)方面均為4.0。

表 21. 主要菌株之hSBA GMT-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)					
	第1組 rLP2086			第2組 HAV/ 生理鹽水		
	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c
PMB80 (A22)						
第1次疫苗接種前						
≥24 個月至<10 歲	134	8.7	(8.3, 9.1)	47	8.9	(7.8, 10.1)
≥24 個月至<4 歲	68	8.3	(7.9, 8.8)	26	8.2	(7.8, 8.7)
≥4 歲至<10 歲	66	9.1	(8.3, 9.9)	21	9.8	(7.2, 13.2)
第2次疫苗接種後1個月						
≥24 個月至<10 歲	130	20.1	(17.4, 23.2)	45	8.6	(7.7, 9.7)
≥24 個月至<4 歲	64	17.4	(14.2, 21.4)	24	8.0	(NE, NE)
≥4 歲至<10 歲	66	23.1	(18.9, 28.3)	21	9.4	(7.4, 12.0)
第3次疫苗接種後1個月						
≥24 個月至<10 歲	135	35.8	(30.5, 42.2)	45	8.8	(7.8, 9.8)
≥24 個月至<4 歲	68	33.7	(26.4, 42.9)	25	8.7	(7.3, 10.3)
≥4 歲至<10 歲	67	38.2	(30.6, 47.6)	20	8.9	(7.6, 10.4)
第3次疫苗接種後6個月						
≥24 個月至<10 歲	126	12.4	(10.9, 14.2)	47	8.7	(7.9, 9.7)
≥24 個月至<4 歲	63	10.9	(9.0, 13.1)	26	8.4	(7.8, 9.1)
≥4 歲至<10 歲	63	14.2	(11.8, 17.0)	21	9.1	(7.4, 11.3)
PMB2001 (A56)						
第1次疫苗接種前						
≥24 個月至<10 歲	132	4.9	(4.3, 5.5)	47	5.6	(4.4, 7.2)
≥24 個月至<4 歲	67	4.1	(3.9, 4.3)	24	4.9	(3.7, 6.6)
≥4 歲至<10 歲	65	5.8	(4.6, 7.3)	23	6.5	(4.3, 9.8)
第2次疫苗接種後1個月						
≥24 個月至<10 歲	133	96.6	(83.0, 112.5)	43	5.8	(4.4, 7.6)
≥24 個月至<4 歲	66	103.8	(84.2, 127.9)	21	5.0	(3.6, 7.1)
≥4 歲至<10 歲	67	90.0	(71.9, 112.7)	22	6.6	(4.2, 10.5)
第3次疫苗接種後1個月						
≥24 個月至<10 歲	139	183.3	(156.7, 214.4)	43	6.0	(4.6, 7.7)
≥24 個月至<4 歲	68	175.6	(139.1, 221.6)	24	4.5	(3.5, 5.7)
≥4 歲至<10 歲	71	191.0	(153.9, 237.1)	19	8.6	(5.4, 13.8)
第3次疫苗接種後6個月						
≥24 個月至<10 歲	131	31.3	(25.3, 38.7)	46	6.0	(4.6, 7.8)
≥24 個月至<4 歲	61	27.0	(19.7, 36.9)	24	6.0	(4.0, 8.9)
≥4 歲至<10 歲	70	35.7	(26.6, 47.8)	22	6.0	(4.2, 8.7)
PMB2948 (B24)						
第1次疫苗接種前						
≥24 個月至<10 歲	134	4.5	(4.1, 4.9)	47	4.4	(3.9, 4.9)
≥24 個月至<4 歲	67	4.3	(3.8, 4.9)	26	4.3	(3.7, 5.1)
≥4 歲至<10 歲	67	4.6	(4.0, 5.2)	21	4.4	(3.6, 5.4)
第2次疫苗接種後1個月						
≥24 個月至<10 歲	128	11.1	(9.2, 13.5)	45	4.8	(4.0, 5.8)
≥24 個月至<4 歲	65	9.1	(7.0, 11.9)	24	4.8	(3.7, 6.2)
≥4 歲至<10 歲	63	13.7	(10.3, 18.2)	21	4.9	(3.6, 6.6)
第3次疫苗接種後1個月						
≥24 個月至<10 歲	126	22.6	(19.1, 26.8)	46	4.3	(3.9, 4.8)
≥24 個月至<4 歲	63	19.1	(14.9, 24.5)	26	4.6	(3.8, 5.6)
≥4 歲至<10 歲	63	26.8	(21.3, 33.9)	20	4.0	(NE, NE)
第3次疫苗接種後6個月						
≥24 個月至<10 歲	129	5.6	(4.8, 6.5)	47	4.0	(NE, NE)
≥24 個月至<4 歲	65	5.1	(4.1, 6.3)	26	4.0	(NE, NE)
≥4 歲至<10 歲	64	6.2	(4.9, 7.7)	21	4.0	(NE, NE)

表 21. 主要菌株之hSBA GMT-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)					
	第1組 rLP2086			第2組 HAV/ 生理鹽水		
	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c
PMB2707 (B44)						
第1次疫苗接種前						
≥24 個月至 <10 歲	138	4.0	(NE, NE)	50	4.0	(NE, NE)
≥24 個月至 <4 歲	67	4.0	(NE, NE)	26	4.0	(NE, NE)
≥4 歲至 <10 歲	71	4.0	(NE, NE)	24	4.0	(NE, NE)
第2次疫苗接種後1個月						
≥24 個月至 <10 歲	130	11.7	(9.3, 14.7)	50	4.0	(NE, NE)
≥24 個月至 <4 歲	63	17.1	(11.8, 24.8)	26	4.0	(NE, NE)
≥4 歲至 <10 歲	67	8.2	(6.3, 10.6)	24	4.0	(NE, NE)
第3次疫苗接種後1個月						
≥24 個月至 <10 歲	134	39.8	(30.6, 51.6)	50	4.0	(NE, NE)
≥24 個月至 <4 歲	65	43.6	(29.9, 63.6)	26	4.0	(NE, NE)
≥4 歲至 <10 歲	69	36.5	(25.2, 52.7)	24	4.0	(NE, NE)
第3次疫苗接種後6個月						
≥24 個月至 <10 歲	135	5.1	(4.4, 5.9)	49	4.0	(NE, NE)
≥24 個月至 <4 歲	66	5.2	(4.2, 6.4)	26	4.0	(NE, NE)
≥4 歲至 <10 歲	69	5.0	(4.1, 6.2)	23	4.0	(NE, NE)

縮寫：GMT=幾何平均效價；hSBA=使用人補體之血清殺菌分析；LLOQ=定量下限；NE=無法估算。
注意：在A22方面，LLOQ=1：16；在A56、B24和B44方面，LLOQ=1：8。
用於分析之低於LLOQ之效價設為0.5xLLOQ
a. N=對指定菌株具有有效和確定之hSBA效價的個體數。
b. GMT係使用在指定之時間點具有有效和確定之hSBA效價的所有個體計算。
c. CI為基於學生t分佈之hSBA效價平均對數的置信水準之逆轉換。

【0394】該可評估之免疫原性群體和 mITT 群體中針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA GMT 的亞群分析按性別、種族和國家呈現。在進行分析之亞群分析中未觀察到臨床上重要的差異。

免疫持久性：hSBA GMT

【0395】次要試驗指標為以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後 6 個月針對該 4 種主要測試菌株的每一種菌株之 hSBA GMT。表 21 提供該可評估之免疫原性群體之針對該 4 種主要 MnB 測試菌株之 hSBA GMT。

【0396】總體而言，第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月可在二個年齡層之第1組個體中觀察到對該4種主要MnB測試菌株之每一種菌株的hSBA GMT下降。

【0397】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之第1組個體方面，第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月針對PMB80(A22)之hSBA GMT從33.7降至10.9，針對PMB2001(A56)之hSBA GMT從175.6降至27.0，針對PMB2948(B24)之hSBA GMT從19.1降至5.1，針對PMB2707(B44)之hSBA GMT從43.6降至5.2。

【0398】在年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體方面，第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月，針對PMB80(A22)之hSBA GMT從38.2降至14.2，針對PMB2001(A56)之hSBA GMT從191.0降至35.7，針對PMB2948(B24)之hSBA GMT從26.8降至6.2，針對PMB2707(B44)之hSBA GMT從36.5降至5.0。

【0399】在年齡在 ≥ 24 個月至 <10 歲之第1組個體方面，第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月，針對PMB80(A22)之hSBA GMT從35.8降至12.4，針對PMB2001(A56)之hSBA GMT從183.3降至31.3，針對PMB2948(B24)之hSBA GMT從22.6降至5.6，針對PMB2707(B44)之hSBA GMT從39.8降至5.1。

一般而言，與基線相比較，第2組中之個體的hSBA GMT未隨時間變化。

界定之hSBA效價

【0400】年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲、 ≥ 4 歲至 <10 歲及合併之年齡層中之個體在基線、以二價rLP2086進行第二次疫苗接種後1個月及第三次疫苗接種後1個月達到對4種主要測試菌株之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 的個體比例為次要免疫原性試驗指標。

評估該可評估之免疫原性群體中針對該4種主要MnB菌株之hSBA效價達到界定之hSBA效價的個體比例。

【0401】下文中描述達到hSBA效價 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體。hSBA效價 $\geq 1:4$ 被廣泛承認為與防護IMD相關；然而，更保守之hSBA效價 $\geq 1:16$ 已被視為表示在接種疫苗前為血清陰性之個體的4倍疫苗效果之水準。

【0402】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，在基線時具有針對PMB80(A22)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 的個體比例分別為5.9%和19.7%；針對PMB2001(A56)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 的個體比例分別為3.0%和18.5%；針對PMB2948(B24)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 的個體比例分別為4.5%和9.0%；針對PMB2707(B44)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 的個體比例分別為0.0%和1.4%。在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，在基線時具有針對PMB80(A22)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 的個體比例分別為4.4%和13.6%；針對PMB2001(A56)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 的個體比

例分別為1.5%和15.4%；針對PMB2948(B24)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 的個體比例分別為3.0%和6.0%；針對PMB2707(B44)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 的個體比例均為0.0%。

【0403】在合併之年齡層之第1組個體中，在基線時具有針對PMB80(A22)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為12.7%和9.0%；針對PMB2001(A56)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為10.6%和8.3%；針對PMB2948(B24)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為6.7%和4.5%；針對PMB2707(B44)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為0.7%和0.0%。

【0404】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，在第二次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為65.6%和83.3%；針對PMB2001(A56)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 均為100.0%；針對PMB2948(B24)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為53.8%和68.3%；且針對PMB2707(B44)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為49.3%和66.7%。在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，在第二次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為59.4%和78.8%；針對PMB2001(A56)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為98.5%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為43.1%和58.7%；且針對PMB2707(B44)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為31.3%和55.6%。

【0405】在合併之年齡層之第1組個體中，在第二次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為74.6%和69.2%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為100.0%和99.2%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為60.9%和50.8%；針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為57.7%和43.1%。

【0406】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，在第三次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hBSA效價 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別86.8%和98.5%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例在二個年齡層均為100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為90.5%和95.2%；針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為81.5%和82.6%。在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，在第三次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hBSA效價 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別83.8和91.0%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例在二個年齡層均為100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為81.0%和88.9%；針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為81.5%至82.6%和80.0至75.4%。

【0407】在合併之年齡層之第1組個體中，在第二次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為92.6%和87.4%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為92.9%和84.9%；及針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為82.1%和77.6%。

【0408】一般而言，與基線相比較，第2組中達到界定之hSBA效價之個體的比例並未隨時間改變。

mITT群體之結果與可評估之免疫原性群體之結果相似。

免疫持久性：界定之hSBA效價

【0409】以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後6個月，年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲、 ≥ 4 歲至 <10 歲及合併之年齡層中對該4種主要測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例為次要免疫原性試驗指標。評定該可評估之免疫原性群體中達到對該4種主要MnB測試菌株之界定之hSBA效價的個體之比例。

【0410】整體而言，從第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月在二個年齡層中所觀察到之達到界定之hSBA效價的第1組個體之比例下降。

【0411】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲和年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，在第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月，具有針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別從86.8%下降至25.4%和從98.5%下降至55.6%；具有針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別從100.0%下降至82.0%和從100.0%下降至85.7%；具有針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別從90.5%下降至13.8%和從95.2%下降至26.6%；且具有針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別從81.5%下降至13.6%和從82.6%下降至13.0%。

【0412】在合併之年齡層之第1組個體中，在第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月，具有針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例從92.6%下降至40.5%；具有針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例從100.0%下降至84.0%；具有針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例從92.9%下降至20.2%；且具有針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例82.1%下降至13.3%。

【0413】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲和年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，在第三次疫苗接種後1個月至第三次疫苗接種後6個月，具有針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別從83.8%下降至19.0%和從91.0%下降至46.0%；具有針對PMB2001(A56)之hSBA效價

達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別從 100.0% 下降至 77.0% 和從 100.0% 下降至 82.9%；具有針對 PMB2948(B24) 之 hSBA 效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別從 81.0% 下降至 9.2% 和從 88.9% 下降至 20.3%；且具有針對 PMB2707(B44) 之 hSBA 效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別從 80.0% 下降至 9.1% 和從 75.4% 下降至 7.2%。

【0414】在合併之年齡層之第 1 組個體中，在第三次疫苗接種後 1 個月至第三次疫苗接種後 6 個月，具有針對 PMB80(A22) 之 hSBA 效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例從 87.4% 下降至 32.5%；具有針對 PMB2001(A56) 之 hSBA 效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例從 100.0% 下降至 80.2%；具有針對 PMB2948(B24) 之 hSBA 效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例從 84.9% 下降至 14.7%；且具有針對 PMB2707(B44) 之 hSBA 效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例從 77.6% 下降至 8.1%。

【0415】一般來說，與基線相比較，第 2 組中達到界定之 hSBA 效價之個體的比例並未隨時間改變。

探索性免疫原性試驗指標

【0416】一些探索性免疫原性試驗指標之分析係基於半數個體針對菌株 PMB2001(A56) 和 PMB2707(B44) 之 hSBA 結果及剩餘之半數個體針對菌株 PMB80(A22) 和 PMB2948(B24) 之 hSBA 結果。分析之探索性試驗指標為從基線開始 hSBA 效價增加 ≥ 4 倍。

從基線開始hSBA效價增加4倍

【0417】表22呈現具有針對該4種主要測試菌株之hSBA效價從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例。

【0418】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，從基線開始到第二次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為56.3%和63.6%；針對PMB2001(A56)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為100.0%和82.1%；針對PMB2948(B24)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為43.1%和54.0%；針對PMB2707(B44)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為54.0%和31.3%。

【0419】在合併之年齡層之第1組個體中，從基線開始到第二次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為60.0%；針對PMB2001(A56)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為91.01%；針對PMB2948(B24)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為48.4%；且針對PMB2707(B44)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為42.3%。

【0420】年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，從基線開始到第三次疫苗接種後1個月具有針對PMB80(A22)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為79.4%和77.6%；針對PMB2001(A56)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為98.5%和88.7%；針對PMB2948(B24)之hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為77.8%和82.5%；且

針對 PMB2707(B44)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為 78.5%和 75.4%。

【0421】在合併之年齡層之第1組個體中，從基線開始到第三次疫苗接種後1個月具有針對 PMB80(A22)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為 78.5%；針對 PMB2001(A56)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為 93.5%；針對 PMB2948(B24)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為 80.2%；且針對 PMB2707(B44)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為 76.9%。

【0422】在年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲及 ≥ 4 歲至 <10 歲之第1組個體中，從基線開始到第三次疫苗接種後6個月具有針對 PMB80(A22)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為 19.0%和 36.5%；針對 PMB2001(A56)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為 75.4%和 64.3%；針對 PMB2948(B24)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為 6.2%和 17.2%；且針對 PMB2707(B44)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例分別為 7.6%和 7.2%。

【0423】在合併之年齡層之第1組個體中，從基線開始到第三次疫苗接種後6個月具有針對 PMB80(A22)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為 27.8%；針對 PMB2001(A56)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為 69.5%；針對 PMB2948(B24)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為 11.6%；且針對 PMB2707(B44)之 hBSA效價增加 ≥ 4 倍之個體比例為 7.4%。

mITT群體可觀察到類似之結果。

表 22. 針對主要菌株具有hSBA效價增加≥4倍之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)							
	第1組 rLP2086				第2組 HAV/生理鹽水			
	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c
hSBA 效價自基線 ^d 倍數提高 ≥4								
PMB80 (A22)								
第2次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	130	78	(60.0)	(51.0, 68.5)	45	0	(0.0)	(0.0, 7.9)
≥24 個月至 <4 歲	64	36	(56.3)	(43.3, 68.6)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
≥4 歲至 <10 歲	66	42	(63.6)	(50.9, 75.1)	21	0	(0.0)	(0.0, 16.1)
第3次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	135	106	(78.5)	(70.6, 85.1)	45	1	(2.2)	(0.1, 11.8)
≥24 個月至 <4 歲	68	54	(79.4)	(67.9, 88.3)	25	1	(4.0)	(0.1, 20.4)
≥4 歲至 <10 歲	67	52	(77.6)	(65.8, 86.9)	20	0	(0.0)	(0.0, 16.8)
第3次疫苗接種後6個月								
≥24 個月至 <10 歲	126	35	(27.8)	(20.2, 36.5)	47	2	(4.3)	(0.5, 14.5)
≥24 個月至 <4 歲	63	12	(19.0)	(10.2, 30.9)	26	2	(7.7)	(0.9, 25.1)
≥4 歲至 <10 歲	63	23	(36.5)	(24.7, 49.6)	21	0	(0.0)	(0.0, 16.1)
PMB2001 (A56)								
第2次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	133	121	(91.0)	(84.8, 95.3)	43	4	(9.3)	(2.6, 22.1)
≥24 個月至 <4 歲	66	66	(100.0)	(94.6, 100.0)	21	1	(4.8)	(0.1, 23.8)
≥4 歲至 <10 歲	67	55	(82.1)	(70.8, 90.4)	22	3	(13.6)	(2.9, 34.9)
第3次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	139	130	(93.5)	(88.1, 97.0)	43	8	(18.6)	(8.4, 33.4)
≥24 個月至 <4 歲	68	67	(98.5)	(92.1, 100.0)	24	1	(4.2)	(0.1, 21.1)
≥4 歲至 <10 歲	71	63	(88.7)	(79.0, 95.0)	19	7	(36.8)	(16.3, 61.6)
第3次疫苗接種後6個月								
≥24 個月至 <10 歲	131	91	(69.5)	(60.8, 77.2)	46	6	(13.0)	(4.9, 26.3)
≥24 個月至 <4 歲	61	46	(75.4)	(62.7, 85.5)	24	3	(12.5)	(2.7, 32.4)
≥4 歲至 <10 歲	70	45	(64.3)	(51.9, 75.4)	22	3	(13.6)	(2.9, 34.9)
PMB2948 (B24)								
第2次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	128	62	(48.4)	(39.5, 57.4)	45	3	(6.7)	(1.4, 18.3)
≥24 個月至 <4 歲	65	28	(43.1)	(30.8, 56.0)	24	1	(4.2)	(0.1, 21.1)
≥4 歲至 <10 歲	63	34	(54.0)	(40.9, 66.6)	21	2	(9.5)	(1.2, 30.4)
第3次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	126	101	(80.2)	(72.1, 86.7)	46	2	(4.3)	(0.5, 14.8)
≥24 個月至 <4 歲	63	49	(77.8)	(65.5, 87.3)	26	2	(7.7)	(0.9, 25.1)
≥4 歲至 <10 歲	63	52	(82.5)	(70.9, 90.9)	20	0	(0.0)	(0.0, 16.8)
第3次疫苗接種後6個月								
≥24 個月至 <10 歲	129	15	(11.6)	(6.7, 18.5)	47	0	(0.0)	(0.0, 7.5)
≥24 個月至 <4 歲	65	4	(6.2)	(1.7, 15.0)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	64	11	(17.2)	(8.9, 28.7)	21	0	(0.0)	(0.0, 16.1)
PMB2707 (B44)								
第2次疫苗接種後1個月								
≥24 個月至 <10 歲	130	55	(42.3)	(33.7, 51.3)	50	0	(0.0)	(0.0, 7.1)
≥24 個月至 <4 歲	63	34	(54.0)	(40.9, 66.6)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	67	21	(31.3)	(20.6, 43.8)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
第3次疫苗接種後1個月								

表 22. 針對主要菌株具有hSBA效價增加≥4倍之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)							
	第1組 rLP2086				第2組 HAV/生理鹽水			
	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c
≥24 個月至 <10 歲	134	103	(76.9)	(68.8, 83.7)	50	0	(0.0)	(0.0, 7.1)
≥24 個月至 <4 歲	65	51	(78.5)	(66.5, 87.7)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	69	52	(75.4)	(63.5, 84.9)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
第3次疫苗接種後6個月								
≥24 個月至 <10 歲	135	10	(7.4)	(3.6, 13.2)	49	0	(0.0)	(0.0, 7.3)
≥24 個月至 <4 歲	66	5	(7.6)	(2.5, 16.8)	26	0	(0.0)	(0.0, 13.2)
≥4 歲至 <10 歲	69	5	(7.2)	(2.4, 16.1)	23	0	(0.0)	(0.0, 14.8)

縮寫：hSBA=使用人補體之血清殺菌分析；LLOQ=定量下限；LOD=檢測限制
注意：在A22方面，LLOQ=1：16；在A56、B24和B44方面，LLOQ=1：8。
注意：增加4倍的定義如下：(1)對基線hSBA效價低於LOD(hSBA效價<1：4)之個體而言，反應界定為hSBA效價≥1：16或LLOQ(視何者效價較高而定)。(2)對基線hSBA效價≥LOD和<LLOQ之個體而言，反應界定為hSBA效價≥4倍LLOQ。(3)對基線hSBA效價≥LLOQ之個體而言，反應界定為hSBA效價≥基線效價之4倍。
a. 對hSBA效價從基線開始增加≥4倍而言，N=在指定之時間點和基線處對指定菌株具有有效和確定之hSBA效價的個體數。
b. 對hSBA效價從基線開始增加≥4倍而言，n=達到對指定之菌株的hSBA效價從基線開始增加≥4倍的個體數。
c. 基於觀察之個體比例的精確雙邊CI，使用Clopper和Pearson方法。
d. 基線之定義為第一次疫苗接種前之抽血。

額外之免疫原性分析

主要 MnB 試驗 菌株之 缺失 hSBA 數據 的 評估

【0424】 在所有免疫原性分析中僅包括有效和確定之 hSBA 結果。

hSBA 之結果由於下列原因而被排除在免疫原性分析之外(或認為缺失)：

- 該個體退出研究。
- 該個體無用於檢測之血液樣本，但未從該研究中退出。
- 血液量不足以進行該分析。此在分析結果中係輸入為“數量不足”。

· 樣本接受測試，但不能可靠地測定數值效價。此在分析結果中係輸入為“不確定”。

反向累積分佈曲線

【0425】評估在組合之年齡層中對該4種主要菌株的每一種菌株及在每個採樣時間點顯現出hSBA反應($\geq$ LLOQ)之個體比例的RCDC。亦評估年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之個體對該4種主要菌株的每一種菌株及在每個採樣時間點之RCDC。評估年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之個體對該4種主要菌株的每一種菌株及在每個採樣時間點之RCDC。

RCDC顯示出在二個年齡層中之大多數個體在接受第二和第三個二價rLP2086劑量後1個月對該主要MnB測試菌株的每一種菌株顯現出可測量之hSBA反應。

免疫原性結論

【0426】本研究之主要目標為藉由在第三次疫苗接種後1個月測量年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲和年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之健康個體針對4種主要MnB測試菌株(2種表現LP2086亞族A蛋白且2種表現LP2086亞族B蛋白)之hSBA來描述個體對二價rLP2086之免疫反應。對合併之年齡層(≥ 24 個月至 <10 歲)之免疫反應的描述為次要目標。主要目標之試驗指標為在第三次疫苗接種後1個月各年齡層中對該4種主要MnB菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

【0427】在第三個二價 rLP2086 劑量後 1 個月可在年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之兒童中觀察到強大之免疫反應，此係藉由在三個劑量後年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之個體對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ (在 A56、B24 和 B44 方面為 1 : 8；且在 A22 方面為 1 : 16) 之個體比例 (範圍在 80.0% 至 100.0%) 及年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之個體對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體比例 (範圍在 78.3% 至 100.0%) 獲得確認。在合併之年齡層中，在第三次疫苗接種後 1 個月，對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例係在 79.1% 至 100.0% 之範圍內。這些發現可進一步由實質性 GMT (範圍在 19.1 至 191) 及在接受三個二價 rLP2086 劑量後，與基線相比較，跨二個年齡層之個體中針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq 1 : 4$ (81.5% 至 100%) 或 $1 : 16$ (75.4% 至 100%) 之個體比例得到支持。另外，在合併之年齡層中，在第三次疫苗接種後 1 個月針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例係在 76.9% 至 93.5% 之範圍內。

【0428】該研究之次要目標係藉由評估 2 個年齡層及合併之年齡層之 $\geq$ LLOQ 反應、界定之 hSBA 效價和 hHSBA GMT 來描述在第二個二價 rLP2086 劑量後一個月之免疫反應。在合併之年齡層方面，達到 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例係在 48.5% 至 100.0%，在較年輕和較年長之年齡層

之間並未觀察到有意義之差異。這些發現進一步由合併之年齡層在接受二個二價 rLP2086 劑量後與基線相比較，對該 4 種主要之 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA GMT 增加 (範圍在 11.1 至 96.6) 及達到 hSBA 效價達到 $\geq 1:4$ (57.7% 至 100%) 或 $\geq 1:16$ (43.1% 至 100%) 之個體的比例得到支持。二個年齡層之間的 GMT 類似。另外，在第二次疫苗接種後 1 個月，在合併之年齡層中對該 4 種主要之 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體比例係在 42.3% 至 91.0% 之範圍內。

【0429】亦在第三個二價 rLP2086 劑量後 6 個月評估免疫持久性，該合併之年齡層中具有 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例從第三次疫苗接種後 1 個月之 79.1% 至 100% 下降到第三次疫苗接種後 6 個月為 10.4% 至 82.4%。除了 A22 之外，2 個年齡層之間未觀察到差異，在 A22 方面，較年長之兒童中 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例高於較年幼之兒童 (46%，95%CI 33.4，59.1 對 19%，95%CI 10.2，30.9)。然而，在 A22 方面，較長之年齡層中接種疫苗前基線效價 $\geq$ LLOQ 的比率較高 (13.6% 對 4.4%)。在合併之年齡層中亦觀察到類似趨勢，在第三次疫苗接種後 6 個月具有保護性 hSBA 效價達到 $\geq 1:4$ 之個體比例的範圍係在 13.3% 至 84.0%，而 GMT 之範圍係在 5.1 至 31.3。

【0430】總結，在 0、2 和 6 個月計劃表中以 3 個劑量給予之二價 rLP2086 在年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和兒童中引發強大之免疫反應，藉由 hSBA 測量時，在第三個劑

量後有高比例之個體取得保護性抗體效價。年齡為 ≥ 24 個月至 <4 歲之幼兒和年齡為 ≥ 4 歲至 <10 歲之兒童之間未觀察到臨床上有意義之差異。抗體反應在第三個劑量後6個月下降，但保持高於疫苗接種前之基線比率。

討論和總體結論

免疫原性討論

【0431】來自該給予年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和兒童之3劑量二價rLP2086方案(第0、2和6個月計劃表)的第2期研究結果與先前在青少年和年輕人身上進行之研究相一致。對二價rLP2086疫苗接種之免疫原性反應係利用4種主要之MnB測試菌株(各自表現與該疫苗組分抗原異源之fHBP變體)在經驗證之hSBA中，採用較公認之保護相關性(即，hSBA效價 $\geq 1:4$)更嚴格之標準測量。基於在第三次疫苗接種後1個月對該4種主要MnB測試菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ，與參與研究B1971009之青少年(10歲至 <19 歲)相比較，參與本研究之幼兒和兒童具有類似之免疫反應，在第三次疫苗接種(第0、2和6個月計劃表)後本研究中達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為79.1%至100%，而研究B1971009中達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為87.1%至99.5%。在這2個研究之間，在第三次疫苗接種後1個月對該4種主要測試菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例並沒有明顯之有意義的差異，儘管事實上與本研究中之幼兒和兒童相比較，在研究B1971009中，在疫苗接

種前 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之青少年個體的比例高出許多，尤其是針對 A22(分別為 27.5% 和 8.3%) 和 A56(分別為 33.2% 和 9%) 測試菌株時。二價 rLP2086 顯示出在 ≥ 24 個月至 <10 歲的群體中具有高度免疫原性且可能提供針對 MnB 感染之防護作用，類似於基於 hSBA 保護相關性之對青少年的預期保護。

【0432】關於次要目標，本研究中的第二個二價 rLP2086 劑量後 1 個月在合併之年齡層 (≥ 24 個月至 <10 歲) 中對該 4 種主要 MnB 測試菌株之免疫反應相當強，達到 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例係在 48.5% 至 100% 之範圍內。除了菌株 A56 外，這些反應較在參與研究 B1971009 之青少年 (10 歲至 <19 歲) 中所觀察到之免疫反應低，研究 B1971009 係相隔 2 個月接受 2 個二價 rLP2086 劑量，範圍係在 64% 至 99.1% 內。本研究中藉由在第三次疫苗接種後 6 個月測量 hSBA 效價來評估幼兒和兒童之免疫持久性。達到 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例從第三次疫苗接種後 1 個月之 79.1% 至 100% 下降到第三次疫苗接種後 6 個月為 10.4% 至 82.4%。在第三次疫苗接種後 6 個月，GMT 和具有界定之 hSBA 效價之個體的比例亦下降。雖然本研究中的第三次疫苗接種後 6 個月達到 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例 (10.4% 至 82.4%) 低於參與研究 6108A1-2001 之青少年 (11 歲至 <19 歲) 的比例 (36.7% 至 89.4%)，該比例仍然較年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之個體在基線時具有 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之比例 (0% 至 9%) 高。腦膜炎球菌定殖率直到成年早期你

隨著年齡增加而增加已是被充分確定的。年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之個體與較年長組之個體之間的差異可能部分歸因於具有基線效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體的比例，在研究B1971009中該比例高達27.5%(A56)和33.2%(A22)，在研究6108A1-2001中針對亞族A菌株之基線效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體的比例為7.4%至13.4%。此外，最近之研究顯示具有防護性hSBA效價(接種疫苗前)之個體中攜帶較多疾病相關之血清群B菌株且疫苗接種並不影響這些疾病相關菌株之後續攜帶量。這表明，攜帶量可能會影響基線hSBA效價且接種疫苗後之持久性或再定殖可能促成在接種疫苗後6個月在青少年中觀察到具有hSBA效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體的比例較本研究中之幼兒和兒童的比例來得高，吾人推測幼兒和兒童較不可能被定殖且在基線時具有hSBA效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之比例較低。在嬰兒和兒童中使用單價軛合腦膜炎球菌血清群C疫苗進行免疫持久性研究同樣顯示出保護性免疫迅速減弱。然而，即使在完成初次劑量4年後針對血清群C之hSBA效價 $>1:8$ 的百分比僅為46.9%的兒童組中，後續之加強劑量可在加強劑後之1個月和1年在100%個體中提供效價 $>1:8$ 。這表明即使是那些在加強劑量之前被認為是血清陰性之患者亦在加強疫苗接種後具有持續長達一年之強烈的回憶性反應。因此，在那些在幼兒和兒童時接受他們初步之二價rLP2086系列的個人中，加強劑後之反應和持久性研究保證更深入了解加強劑量於青少年到成年早期提供針對IMD之防護的用途。

【0433】總結，在第0、2和6個月計劃表中投予之二價rLP2086在年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和兒童中為高度免疫原性，藉由hSBA測量時有高比例之個體在第三個劑量後取得保護性免疫反應。如本研究中所測量之免疫反應似乎與先前研究中在第二和第三個劑量後1個月在青少年中所觀察到者類似。該3-劑量方案似乎在年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和兒童中提供高比例之保護性免疫。

總體結論

【0434】總之，在第0、2和6個月計劃表中在3劑量系列中投予年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和兒童的二價rLP2086在第二和第三個劑量後在大部分之個體中引發強大之免疫反應，藉由hSBA測量時，在第三個劑量後取得保護性抗體效價。hSBA效價在3劑量系列後6個月降低。如本研究中投予之疫苗對年齡為 ≥ 24 個月至 <10 歲之幼兒和兒童而言是安全且耐受性良好，具有可接受之安全性變化形廓。

【0435】實施例20：進行第2期、隨機分配、對照、觀察者遮盲研究以描述當將腦膜炎球菌血清群B之二價重組脂蛋白2086疫苗(二價rLP2086)投予年齡為12至 <18 個月或18至24個月之健康幼兒時的免疫原性、安全性和耐受性(B1971035-syn)。

目標

主要免疫原性目標：

【0436】·藉由使用人補體之血清殺菌分析法(hSBA)之測量結果來描述在研究開始時年齡為12至<18個月之健康幼兒中的免疫反應，該血清殺菌分析法係在以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，使用4種主要腦膜炎球菌血清群B(MnB)菌株(2種表現LP2086亞族A蛋白且2種表現LP2086亞族B蛋白)進行。

·藉由hSBA之測量結果來描述在研究開始時年齡為18至<24個月之健康幼兒中二免疫反應，該hSBA係在以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，使用4種主要MnB菌株(2種表現LP2086亞族A蛋白，2種表現LP2086亞族B蛋白)進行。

主要安全目標：

【0437】藉由局部反應、全身性事件、不良事件(AE)、嚴重不良事件(SAE)、新近診斷之慢性醫療病況(NDCMC)、醫療照護事件(MAE)和立即AE之測量結果評估與對照組(A型肝炎病毒[HAV]疫苗)相比較，二價rLP2086在研究開始時年齡為12至<18個月和18至<24個月及二個年齡層合併之健康幼兒中之安全性變化形廓。

次要免疫原性目標：

【0438】藉由hSBA之測量結果來描述在研究開始時年齡為12至<24個月(即，二個年齡層合併)之健康幼兒中

的免疫反應，該 hSBA 係在以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後 1 個月，使用 4 種主要 MnB 測試菌株 (2 種表現 LP2086 亞族 A 蛋白，2 種表現 LP2086 亞族 B 蛋白) 進行。

藉由 hSBA 之測量結果來描述在研究開始時年齡為 12 至 <18 個月和 18 至 <24 個月及二個年齡層合併之健康幼兒中的免疫反應，該 hSBA 係在第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 6、12、24、36 和 48 個月使用 4 種主要 MnB 測試菌株 (2 種表現 LP2086 亞族 A 蛋白，2 種表現 LP2086 亞族 B 蛋白) 進行。

探索性免疫原性目標：

【0439】藉由 hSBA 之測量結果進一步描述在研究開始時年齡為 12 至 <18 個月和 18 至 <24 個月及二個年齡層合併之健康幼兒中的免疫反應，該 hSBA 係使用 4 種主要 MnB 測試菌株 (2 種表現 LP2086 亞族 A 蛋白，2 種表現 LP2086 亞族 B 蛋白)，在以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1、6、12、24、36 和 48 個月進行測量。

• 藉由 hSBA 之測量結果進一步描述在研究開始時年齡為 12 至 <18 個月和 18 至 <24 個月及二個年齡層合併之健康幼兒中的免疫反應，該 hSBA 係在第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1、6、12、24、36 和 48 個月針對表現 LP2086 亞族 A 和 B 蛋白之次要 MnB 測試菌株進行。

方法

研究設計：

【0440】該研究為第2期、隨機分配、活性對照、觀察者遮盲、申辦者末遮盲、多中心之研究，其中約將396名之健康幼兒按12至18個月或18至<24個月之年齡，以2：1之比例隨機分配以接受二價rLP2086(2種劑量水準其中一者[60 μ g或120 μ g])或經核准之兒科HAV疫苗(0.5mL)/注射用無菌生理鹽水溶液(0.5mL之0.85%氯化鈉)。

【0441】該研究分二個階段進行。第一階段橫跨二期(前哨註冊期和擴大註冊期)評估疫苗之免疫原性、安全性和耐受性。第二階段評估對二價rLP2086之免疫反應的持續時間。

【0442】在免疫原性方面，呈現從第三次疫苗接種後到1個月(訪視7)之所有數據，除了支持探索性目標之次要MnB試驗菌株數據以外。最終報告包括直到第二階段結束的所有免疫原性數據和第8次訪視後直至研究結束期間之安全性數據(第13次訪視，第三次疫苗接種後48個月)。

【0443】第一階段之前哨註冊期計劃共包括4個前哨群組：每個二價rLP2086劑量水準(60 μ g或120 μ g)包含2個年齡層。較年幼之前哨群組係由年齡為12至<15個月之個體組成，而較年長之前哨群組係由年齡為18至<24個月之個體組成。該4個前哨群組的各小組計劃登記約33名個體。前哨註冊期在預先指定之點與IRC審查錯開並適用終止規則。直到由IRC評估60 μ g之劑量水準在相同年齡之前哨群組中為安全且可耐受的才評估該前哨群組之120 μ g劑

量水準。直到由IRC評估120 μ g劑量水準在年長之前哨群組中為安全且可耐受的才在較年幼之前哨群組中進行120 μ g劑量水準之評估。

【0444】在第一階段擴大註冊期之前，IRC審查所有從前哨個體取得之第一次疫苗接種後，7天電子日記和SAE數據。基於該審查，IRC選擇120 μ g劑量水準之二價rLP2086在二個年齡層之第一階段擴大註冊期中進行研究。較年幼之擴大註冊群組(登記另外之132名個體)擴展至年齡為12至<18個月之個體並根據年齡分成2個子集：12至<15個月和15至<18個月。在擴大註冊期間，較年長之擴大註冊群組(另外登記132名個體)登記年齡為18至<24個月之個體。僅完成第一階段之個體的總研究期間將約為18個月。表23中呈現第一階段之訪視計劃表。##

【0445】第二階段僅包括那些被隨機分配接受二價rLP2086(不考慮劑量水準)之個體。完成第二階段之個體的總研究期間將為約4.5年(54個月)。第二階段之訪視計劃表呈現於表24中。

二價rLP2086係在第0、2和6個月(訪視1、4和6)投予。兒科HAV疫苗係在第0和6個月(訪視1和6)投予並在第2個月(訪視4)投予生理鹽水以維持研究遮盲。

表 23. 第一階段訪視計劃表

訪視識別符	1	2	3	4	5	6	7	8	9 ^a	10 ^a
期間	第0個月	第1週	第1個月	第2個月	第3個月	第6個月	第7個月	第12個月	第18個月	第1階段終了
訪視描述	第1次疫苗接種	第1次疫苗接種後追蹤訪視	電話聯繫	第2次疫苗接種	第2次疫苗接種後抽血	第3次疫苗接種	第3次疫苗接種後抽血	6個月追蹤訪視 ^b	抗體持久性抽血 ^b	電話聯繫
	疫苗接種期									
疫苗接種&30分鐘觀察。	X			X		X				
取得5mL向液樣品	X ^d				X		X	X ^e	X	

縮寫：CRF=病例報告表；e-日記=電子日記。
a. 訪視 9和10不在此主要分析臨床研究報告中。
b. 相關於第3次疫苗接種。
c. 由未遮盲之投予者進行之注射；由遮盲觀察者評估之急性反應。接種疫苗之地點註記在來源、CRF和e-日記中。
d. 在接種疫苗之前收集血液且僅在確認合格後才收集血液。
e. 來自訪視8之抽血的免疫原性結果未包含此主要分析臨床研究報告中。

來源：第二階段活動之議定計劃表。

表 24. 第二階段訪視計劃表

訪視識別符	11	12	13
期間	第30個月	第42個月	第54個月
訪視描述 (第3次疫苗接種後時間)	免疫原性1 (24個月)	免疫原性2 (36個月)	免疫原性3 (48個月)
取得5mL向液樣品	X	X	X

來源：第二階段之活動的議定計劃表。

【0446】投予之疫苗：在該研究過程中投予3次二價 rLP2086(60µg 或 120µg)：在訪視 1(第 0 個月)第一次接種疫苗、在訪視 4(第 2 個月)第二次接種疫苗且在訪視 6(第 6 個月)第三次接種疫苗。以肌肉內注射液之形式將二價 rLP2086 投予在三角肌或前外側大腿肌肉。在該研究過程中投予二次 HAV 疫苗：在訪視 1(第 0 個月)第一次接種疫苗和在訪視 6(第 6 個月)第三次接種疫苗。在第二次接種疫苗(第 2 個月)之時點投予生理鹽水。HAV 疫苗/生理鹽水係以肌肉內注射液之形式投予在三角肌或前外側大腿肌肉。僅由一名第三方非遮盲之醫學合格研究人員投予該研究產品。若三角肌中之肌肉量不適合進行肌肉注射，則大腿為較佳之注射部位。

【0447】免疫原性評估：為了協助免疫原性分析，個體在第一階段期間的下列時間點收集約 5mL 之血液：第 1 次接種疫苗(訪視 1)之前、第 2 次接種疫苗後 1 個月(訪視 5)、第 3 次接種疫苗後 1 個月(訪視 7)、第 3 次接種疫苗後 6 個月(訪視 8)、第 3 次接種疫苗後 12 個月(訪視 9)。在 18 個月之期間內共收集 25mL。在抽血前可使用局部(local)/局部(topical)麻醉劑。

【0448】為了測定免疫反應之持續時間，在下列時間點自第二階段個體收集約5mL血液：第3次接種疫苗後2年、第3次接種疫苗後3年和第3次接種疫苗後4年。在約2.5年之期間內共收集15mL。

【0449】為了評估對二價 rLP2086之免疫反應，在 hSBA 中使用腦膜炎球菌血清群 B 菌株分析功能性抗體。hSBA 測量人血清中導致補體依賴性滅殺靶的腦膜炎球菌菌株之抗體。在 hSBA 中使用四種 (4) 主要 MnB 測試菌株 PMB80(A22)、PMB2001(A56)、PMB2948(B24) 和 PMB2707(B44) 以測定本研究中之免疫原性試驗指標，該四種 (4) 主要 MnB 測試菌株 PMB80(A22)、PMB2001(A56)、PMB2948(B24) 和 PMB2707(B44) 各自表現與疫苗組分抗原異源之因子 H 結合蛋白 (fHBP) 變體。

【0450】由於血清體積限制，在每個血液採樣時間點對一半個體 (二個年齡層中之個體) 測試該主要菌株的其中二種菌株 (PMB80[A22] 和 PMB2948[B24])，並在每個採血時間點對其餘一半個體測試另外二種主要菌株 (PMB2001[A56] 和 PMB2707[B44])。

【0451】一旦所有個體完成註冊 (訪視 1)，獨立之統計中心 (ISC) (未參與進行該研究之統計團隊) 提供 2 份個體列表 (隨機選擇的，50% 之個體將接受 PMB80[A22]/PMB2948[B24] 測試，而剩餘之 50% 個體將接受 PMB2001[A56]/PMB2707[B44] 測試) 給申辦者之樣品管理團隊。二份列表均遵循與研究設計中相同之隨機分配比例

(2 : 1)和年齡層分佈。在相同個體之所有訪視中測試相同之菌株對 (PMB80[A22] 和 PMB2948[B24] 或 PMB2001[A56]/PMB2707[B44])。

【0452】一旦完成主要分析之測試且若有足夠量之血清可用，則可考慮依下述進行額外測試以評估針對二價 rLP2086之免疫反應：PMB80(A22)和 PMB2948(B24)之測試可在來自接受二價 rLP2086且其血清樣品最初係接受 PMB2001(A56)和 PMB2707(B44)測試之 50%個體的血清樣品中進行。相反地，PMB2001(A56)和 PMB2707(B44)之測試可在來自接受二價 rLP2086且其血清樣品最初係接受 PMB80(A22)和 PMB2948(B24)測試之 50%個體的血清樣品中進行。可進行次要菌株之測試。

統計方法：

【0453】主要免疫原性試驗指標為：

- 在第三次疫苗接種後1個月，年齡為12至<18個月(在研究開始時)之健康幼兒中針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ 定量下限(LLOQ)之個體的比例。

- 在第三次疫苗接種後1個月，年齡為18至<24個月(在研究開始時)之健康幼兒針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

此處描述整個研究的所有次要免疫原性試驗指標，但本實施例提供僅適用於訪視1至訪視7之免疫原性試驗指標

之結果。將分析後續之試驗指標。

下列試驗指標適用於在研究開始時年齡為12個月至<24個月(即，二個年齡層合併)之健康個體的結果：

- 以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月及以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後6、12、24、36和48個月對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

下列試驗指標適用於在研究開始時年齡為12至<18個月和18至<24個月及二個年齡層合併之健康個體的結果：

- 以二價rLP2086進行第二次疫苗接種後1個月，針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

- 在每一適用之血液採樣訪視時具有針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ、 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

- 在每一適用之血液採樣訪視時，對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA幾何平均效價(GMT)。

所有下列具體指定之探索性試驗指標適用於來自研究開始時年齡為12至<18個月和18至<24個月及二個年齡層合併之健康個體的hSBA結果，該健康個體接受二價rLP2086並在適當之時間點針對適當之菌株進行測試：

- 在每一適用之血液採樣時間點，具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ、 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$

和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

- 在每一適用之血液採樣訪視時，針對該4種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA GMT。

- 針對該4種主要測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價從基線開始到以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後1個月增加至少4倍之個體的比例：

- 對具有基線 hSBA 效價低於檢測限制 (LOD) 或 hSBA 效價 $< 1:4$ 之個體而言，4倍反應被定義為 hSBA 效價達到 $\geq 1:16$ 。

- 對具有基線 hSBA 效價 $\geq \text{LOD}$ (即，hSBA 效價達到 $\geq 1:4$) 及 $< \text{LLOQ}$ 之個體而言，4倍反應被定義為 hSBA 效價 ≥ 4 倍 LLOQ。

- 對具有基線 hSBA 效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體而言，4倍反應被定義為 hSBA 效價 ≥ 4 倍基線效價。

【0454】若有足夠之血清可用於測試每個個體對所有4種主要菌株之反應及/或測試個體對次要菌株之反應，則計劃下列試驗指標。

- 以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後1個月，具有對組合之所有4種主要測試菌株 (PMB80[A22]、PMB2948[B24]、PMB2001[A56] 及 PMB2707[B44]) 之 hSBA 效價達到 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體的比例。這只適用於已測試所有4種主要菌株之個體。

- 測試針對次要 MnB 菌株之 hSBA 的其他探索性分析如下：

- 在第二次和第三次疫苗接種後1個月及/或其後之每一血液採樣時間點針對每一測試之次要 **MnB** 菌株的 **hSBA** **GMT**。

- 在第二次和第三次疫苗接種後1個月及/或其後之每一血液採樣時間點針對每一次要 **MnB** 菌株具有 **hSBA** 效價 $\geq$ **LLOQ** 之個體的比例。

主要試驗指標之分析

【0455】用於主要目標之主要分析為在研究開始時年齡為12至<18個月和18至<24個月之健康幼兒在第3次疫苗接種後1個月對該4種主要 **MnB** 測試菌株的每一種菌株分別具有 **hSBA** 效價 $\geq$ **LLOQ** 之個體的比例。該總述係使用可評估之免疫原性群體並顯示百分比和置信區間(CI)。

次要試驗指標之分析

【0456】所有在 **mITT** 群體進行之分析均視為次要分析。

次要分析亦包括該可評估之免疫原性群體和 **mITT** 群體二者在第三次接種疫苗後1個月對該4種主要 **MnB** 測試菌株的每一種菌株具有 **hSBA** 效價 $\geq$ **LLOQ** 之個體的比例。

【0457】在該實施例中，同時使用可評估之免疫原性群體和 **mITT** 群體分析在第二次接種疫苗後1個月和第三次接種疫苗後1個月對該4種主要 **MnB** 測試菌株的每一種菌株具有 **hSBA** 效價 $\geq$ **LLOQ** 之個體的比例。在最終分析方面，

同時使用可評估之免疫原性群體和 mITT 群體分析在第三次疫苗接種後 6、12、24、36 和 48 個月對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株具有 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例。

【0458】在每一適用之血液採樣訪視時，同時使用可評估之免疫原性群體和 mITT 群體分析對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株具有 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ、 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

在每一適用之血液採樣訪視時總結該可評估之免疫原性群體和 mITT 群體對該主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 GMT。

探索性試驗指標之分析

【0459】總結該可評估之免疫原性群體和 mITT 群體從以二價 rLP2086 進行第二次和第三次接種後 1 個月達到 hSBA 效價從基線開始增加至少 4 倍之個體的比例。

亞群分析

【0460】按性別、國家和年齡層描述性地總結一些免疫原性和安全性試驗指標。

結果

個體配置和人口統計學：

【0461】將共396名年齡為12至<24個月之個體隨機分配在這項研究中。在隨機分配之個體中，共有44名個體接受60 μ g之二價rLP2086，220名個體接受120 μ g之二價rLP2086和132名個體接受HAV疫苗/生理鹽水。共有198名個體被隨機分配在各年齡層(12至<18個月和18至<24個月)中。

【0462】在396名隨機分配之個體中，385名(97.2%)個體完成該研究之疫苗接種階段(從第一次研究疫苗接種[訪視1]至第三次疫苗接種後1個月[訪視7])。共有386名(97.5%)個體完成追蹤階段(從訪視7至第三次疫苗接種後6個月[訪視8])。總體而言，共有381名(96.2%)個體完成長達6個月追蹤訪視(訪視8)的所有訪視且每個年齡層的完成狀態類似(在12至<18個月和18至<24個月之年齡層中分別有189名[95.5%]個體和192名[97.0%]個體)。

【0463】總體而言，52.8%個體為女性，大多數個體為白人(94.4%)和非西班牙裔/非拉丁裔(99.5%)。第一次疫苗接種之平均年齡(SD)為17.3(3.61)個月(在12至23個月之範圍內)。疫苗組之間的人口統計學特徵大致類似。

ITT和mITT群體之特徵類似於該安全性群體之特徵。

免疫原性結果：

【0464】該研究之主要目標為描述個體對二價rLP2086之免疫反應，該免疫反應係藉由hSBA測量年齡為12至<18個月和18至<24個月之健康個體在第三次疫苗接種後1個月

針對該4種主要MnB測試菌株(2種表現LP2086亞族A蛋白且2種表現LP2086亞族B蛋白)之反應。該次要目標為對合併之年齡層(12至<24個月)之免疫反應的描述。該主要目標之主要試驗指標為各年齡層在第三次疫苗接種後1個月對該4種主要MnB菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

【0465】在第三個二價rLP2086劑量後一個月可在年齡為12至<18個月之幼兒和18至<24個月之幼兒，及合併之年齡層(12 到<24個月)中觀察到在二個劑量水準下之強大的免疫反應，此可由對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株達成hSBA效價 $\geq$ LLOQ(A56、B24和B44為1：8；A22為1：16)之個體的比例確認。在60 μ g組方面，在較年幼之幼兒(12至<18個月)方面，在3個劑量後達成hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為88.9%至100.0%，在較年長之幼兒(18至<24個月)方面該比例為81.8%至100.0%。在120 μ g組方面，在12至<18個月之幼兒方面，在3個劑量後達成hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為71.1%至100.0%，在18至<24個月之幼兒方面該比例為72.0%至100.0%。在合併之年齡層中，在第三次疫苗接種後1個月，針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例在60 μ g組方面為85.0%至100.0%，在120 μ g組方面為71.6%至100.0%。這些發現可進一步藉由與跨越二個年齡層和劑量水準之基線相比較，在接受三個二價rLP2086劑量後針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之GMT

增加(從基線範圍 4.0 至 8.5 到第三次接種疫苗後 15.1 至 171.4)及 hSBA 效價達到 $\geq 1:4$ (71.1% 至 100%) 或 $1:16$ (63.6% 至 100%) 之個體的比例得到支持。另外，在合併之年齡層中，在二種劑量水準下，在第三次疫苗接種後 1 個月，針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例係在 67.4% 至 100.0% 之範圍內。總結，在第 0、2 和 6 個月計劃表中之 3 個 60 μ g 或 120 μ g 二價 rLP2086 劑量在年齡為 12 至 <24 個月(單獨及合併之年齡層)之幼兒中誘導強大的免疫反應。

【0466】該研究之次要目標係藉由評估 2 個年齡層及合併之年齡層之 $\geq$ LLOQ 反應、界定之 hSBA 效價和 hHSBA GMT 來描述在第二個二價 rLP2086 劑量後一個月之免疫反應。在合併之年齡層方面，在第二個二價 rLP2086 劑量(投予第一個劑量後 2 個月投予)後達到 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例在 60 μ g 組中為 57.9% 至 94.7%，在 120 μ g 組中為 33.7% 至 100.0%。二個個別年齡層之結果類似且較年幼和較年長之年齡層間沒有臨床上有意義之差異。這些發現進一步藉由與合併之年齡層之跨二種劑量水準之基線相比較，接受二個二價 rLP2086 劑量後對該 4 種主要之 MnB 測試菌株的每一種菌株之 GMT 較基線增加(範圍在 7.2 至 110.6)且 hSBA 效價達到 $\geq 1:4$ (36.0% 至 100.0%) 或 $\geq 1:16$ (32.6% 至 100%) 之個體的比例增加得到支持。二個個別年齡層獲得類似之結果。另外，在合併之年齡層中，在第二次疫苗接種後 1 個月，對該 4 種主要之 MnB 測試菌株的每一種菌株

之 hSBA 效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體比例係在 30.2% 至 98.9% 之範圍內。總結，相隔 2 個月投予之 2 個 60 μg 或 120 μg 二價 rLP2086 在年齡為 12 至 <24 個月 (個別及合併之年齡層) 之幼兒中引發免疫反應。總之，在二個 60 μg 和 120 μg 劑量水準下，在第 0、2 和 6 個月計劃表中以 3 個劑量投予之二價 rLP2086 在年齡為 12 至 <24 個月之幼兒中引發強大之免疫反應，在第三個劑量後，藉由 hSBA 測得在高比例之個體中取得保護性抗體效價。

結論：

【0467】總結，當在第 0、2 和 6 個月計劃表中將 60 μg 或 120 μg 劑量水準之二價 rLP2086 投予年齡為 12 至 <24 個月之幼兒時，藉由 hSBA 測得在第三個劑量後引發保護性抗體效價。如本研究中投予之疫苗對年齡為 12 至 <24 個月之幼兒而言為安全且耐受性良好，具有可接受之安全性變化形廓。

實施例 21：進行第 2 期，隨機化，對照，觀查者遮盲研究以描述對年齡為 12 至 <18 個月或 18 至 <24 個月之健康幼兒投予之腦膜炎球菌血清群 B 二價重組脂蛋白 2086 疫苗 (二價 rLP2086) 的免疫原性、安全性和耐受性 (B1971035-CSR)

【0468】分二個階段進行此第二期研究。第一階段之設計和進行係用來評估在最後一次接種疫苗後 12 個月 (訪視 10)，二價 rLP2086 在年齡為 12 至 <24 個月之健康幼兒中

之安全性、耐受性和免疫原性。第一階段係由具有四個前哨群組之前哨註冊期和一個擴大註冊期組成。在前哨群組中，以二種劑量水準(60 μ g和120 μ g)對二個年齡層(12至<15個月及18至<24個月)投予二價rLP2086。擴大註冊期之劑量水準的選擇係基於內部審查委員會(IRC)對該二種劑量水準之安全性變化形廓之審查。計劃之第二階段係用於在最後一次研究疫苗接種後評估該免疫反應之持續時間長達4年。

主要免疫原性目標

【0469】•藉由hSBA之測量來描述在研究開始時年齡為12至<18個月之健康幼兒中的免疫反應，該hSBA係在以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，使用4種主要MnB菌株(2種表現LP2086亞族A蛋白，2種表現LP2086亞族B蛋白)進行。

•藉由hSBA之測量來描述在研究開始時年齡為18至<24個月之健康幼兒中的免疫反應，該hSBA係在以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月，使用4種主要MnB菌株(2種表現LP2086亞族A蛋白，2種表現LP2086亞族B蛋白)進行。

次要免疫原性目標：

【0470】藉由hSBA之測量來描述在研究開始時年齡為12至<24個月(即，二個年齡層合併)之健康幼兒中的免

疫反應，該 hSBA 係在以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後 1 個月，使用 4 種主要 MnB 測試菌株 (2 種表現 LP2086 亞族 A 蛋白，2 種表現 LP2086 亞族 B 蛋白) 進行。

•藉由 hSBA 之測量來描述在研究開始時年齡為 12 至 <18 個月和 18 至 <24 個月及二個年齡層合併之健康幼兒中的免疫反應，該 hSBA 係在第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 6、12、24、36 和 48 個月使用 4 種主要 MnB 測試菌株 (2 種表現 LP2086 亞族 A 蛋白，2 種表現 LP2086 亞族 B 蛋白) 進行。

探索性免疫原性目標：

【0471】藉由 hSBA 之測量來進一步描述在研究開始時年齡為 12 至 <18 個月和 18 至 <24 個月及二個年齡層合併之健康幼兒中的免疫反應，該 hSBA 係在以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1、6、12、24、36 和 48 個月，使用 4 種主要 MnB 測試菌株 (2 種表現 LP2086 亞族 A 蛋白，2 種表現 LP2086 亞族 B 蛋白) 進行。

•藉由 hSBA 之測量來進一步描述在研究開始時年齡為 12 至 <18 個月和 18 至 <24 個月及二個年齡層合併之健康幼兒對表現 LP2086 亞族 A 和 B 蛋白之次要 MnB 測試菌株之免疫反應，該 hSBA 係在第二次疫苗接種後 1 個月及第三次疫苗接種後 1、6、12、24、36 和 48 個月進行。

調查計劃

總體研究設計和計劃

【0472】該研究為第2期、隨機分配、活性對照、觀察者遮盲、申辦者末遮盲、多中心之研究，其中約將396名之健康幼兒按12至18個月或18至<24個月之年齡，以2：1之比例隨機分配以接受二價rLP2086(2種劑量水準其中一者[60 μ g或120 μ g])或經核准之兒科HAV疫苗(0.5 mL)/注射用無菌生理鹽水溶液(0.5 mL之0.85%氯化鈉)。

該研究分二個階段進行。第一階段橫跨二期(前哨註冊期和擴大註冊期)評估疫苗之免疫原性、安全性和耐受性。第二階段評估對二價rLP2086之免疫反應的持續時間。

第一階段之前哨註冊期計劃共包括4個前哨群組：每個二價rLP2086劑量水準(60 μ g或120 μ g)包含2個年齡層。較年幼之前哨群組係由年齡為12至<15個月之個體組成，而較年長之前哨群組係由年齡為18至<24個月之個體組成。該4個前哨群組的各小組計劃登記約33名個體。前哨註冊期在預先指定之點與IRC審查錯開並適用終止規則。直到由IRC評估60 μ g之劑量水準在相同年齡之前哨群組中為安全且可耐受的才評估該前哨群組之120 μ g劑量水準。直到由IRC評估120 μ g劑量水準在年長之前哨群組中為安全且可耐受的才在較年幼之前哨群組中進行120 μ g劑量水準之評估。

【0473】在第一階段擴大註冊期之前，IRC審查所有從前哨個體取得之第一次疫苗接種後，7天電子日記和

SAE數據。基於該審查，IRC選擇120 μ g劑量水準之二價rLP2086在二個年齡層之第一階段擴大註冊期中進行研究。較年幼之擴大註冊群組(登記另外之132名個體)擴展至年齡為12至<18個月之個體並根據年齡分成2個子集：12至<15個月和15至<18個月。在擴大註冊期間，較年長之擴大註冊群組(另外登記132名個體)登記年齡為18至<24個月之個體。僅完成第一階段之個體的總研究期間將約為18個月。

【0474】第二階段僅包括那些被隨機分配接受二價rLP2086(不考慮劑量水準)之個體。完成第二階段之個體的總研究期間將為約4.5年(54個月)。

二價rLP2086係在第0、2和6個月(訪視1、4和6)投予。兒科HAV疫苗係在第0和6個月(訪視1和6)投予並在第2個月(訪視4)投予生理鹽水以維持研究遮盲。

研究設計之討論，包括對照組之選擇

【0475】此二階段研究評估2種劑量水準(60 μ g和120 μ g)之二價rLP2086在年齡為12至<24個月之健康幼兒中的安全性、耐受性和免疫原性。

本研究中選擇HAV疫苗(在第0個月和6個月)作為對照組。相較於被推薦用於此年齡組之其他疫苗，HAV疫苗具有較佳之耐受性變化形廓。此外，HAV疫苗可為那些在未來旅行期間或其他暴露期間可能處於增加A型肝炎病毒感染之風險中的個體提供益處。一般推薦之HAV疫苗方案係

在第0個月和第6個月投予2個劑量。本研究中在第2個月給予生理鹽水以維持研究遮盲。

投予之疫苗

【0476】在研究過程中投予3次二價rLP2086(60 μ g或120 μ g)：在訪視1(第0個月)第一次接種疫苗、在訪視4(第2個月)第二次接種疫苗並在訪視6(第6個月)第三次接種疫苗。以肌肉內注射液之形式將二價rLP2086投予在三角肌或前外側大腿肌肉。在研究過程中投予二次HAV疫苗：在訪視1(第0個月)第一次接種疫苗並在訪視6(第6個月)第三次接種疫苗。在第二次接種疫苗(第2個月)之時點投予生理鹽水。HAV疫苗/生理鹽水係以肌肉內注射液之形式投予在三角肌或前外側大腿肌肉。僅由一名第三方未遮盲之醫學合格的研究人員投予該研究產品。若三角肌中之肌肉量不適合用於肌肉注射，則大腿為較佳之注射部位。將投予位點(例如左/右臂/大腿)註明在來源備註和CRF上。

試驗用藥品之特性

【0477】二價rLP2086(在無菌緩衝之等張懸浮液中，含有吸附在鋁上之各為30 μ g[60 μ g劑量水準]或60 μ g[120 μ g劑量水準]之純化的亞族A和亞族B rLP2086蛋白質)係提供在注射用之0.5mL劑量中。經核准之兒科HAV疫苗係提供在注射用之0.5mL劑量中。

該安慰劑為以0.5mL劑量提供之注射用的無菌生理鹽

水(0.85%氯化鈉)。

該試驗用藥品(二價rLP2086、HAV疫苗和生理鹽水)係由申辦者提供給各研究地點。研究疫苗係根據現行指導方針及適用之當地和法律法規要求包裝並標記為試驗用藥品。各試驗用藥品均以獨特之套組編號標示。

疫苗接種方案之選擇

【0478】在第0、2和6個月之計劃表投予二價rLP2086(60 μ g或120 μ g)。對照組個體在第0個月和第6個月接受HAV疫苗並在第2個月時注射生理鹽水以維持研究遮盲。

二價rLP2086血清殺菌分析-主要測試菌株

【0479】為了評估對二價rLP2086之免疫反應，在hSBA中使用腦膜炎球菌血清群B菌株分析功能性抗體。hSBA測量人血清中介導補體依賴性滅殺靶的腦膜炎球菌菌株之抗體。在hSBA中使用四種(4)主要MnB測試菌株PMB80(A22)、PMB2001(A56)、PMB2948(B24)和PMB2707(B44)以用於測定本研究中之免疫原性試驗指標，該四種(4)主要MnB測試菌株PMB80(A22)、PMB2001(A56)、PMB2948(B24)和PMB2707(B44)各自表現與疫苗組分抗原異源之因子H結合蛋白(fHBP)變體。

【0480】由於血清體積限制，在每個血液採樣時間點對一半個體(二個年齡層中之個體)測試該主要菌株的其中二種菌株(PMB80[A22]和PMB2948[B24])，並在每個採血

時間點對其餘一半個體測試另外二種主要菌株(PMB2001[A56]和PMB2707[B44])。

【0481】一旦所有個體完成註冊(訪視1)，獨立之統計中心(ISC)(未參與進行該研究之統計團隊)提供2份個體列表(隨機選擇的，50%之個體將接受PMB80[A22]/PMB2948[B24]測試，而剩餘之50%個體將接受PMB2001[A56]/PMB2707[B44]測試)給申辦者之樣品管理團隊。二份列表均遵循與研究設計中相同之隨機分配比例(2：1)和年齡層分佈。在相同個體之所有訪視中測試相同之菌株對(PMB80[A22]和PMB2948[B24]或PMB2001[A56]/PMB2707[B44])。

額外分析

【0482】一旦完成主要分析之測試且若有足夠量之血清可用，則可考慮依下述進行額外測試以評估針對二價rLP2086之免疫反應：PMB80(A22)和PMB2948(B24)之測試可在來自接受二價rLP2086且其血清樣品最初係接受PMB2001(A56)和PMB2707(B44)測試之50%個體的血清樣品中進行。相反地，PMB2001(A56)和PMB2707(B44)之測試可在來自接受二價rLP2086且其血清樣品最初係接受PMB80(A22)和PMB2948(B24)測試之50%個體的血清樣品中進行。可進行次要菌株之測試。

免疫原性分析

【 0483】

關注標的和試驗指標之比較-主要免疫原性試驗指標

主要免疫原性試驗指標為：

- 在研究開始時年齡為12至<18個月之健康幼兒在第三次疫苗接種後1個月對該4種主要MnB測試菌株之每一種菌株的hSBA效價達到 $\geq$ 定量下限(LLOQ)之個體的比例。

- 在研究開始時年齡為18至<24個月之健康幼兒在第三次疫苗接種後1個月對該4種主要MnB測試菌株之每一種菌株的hSBA效價達到 $\geq$ 定量下限(LLOQ)之個體的比例。

【 0484】

關注標的和試驗指標之比較-次要免疫原性試驗指標

此處描述整個研究之所有次要免疫原性試驗指標，但本實施例將僅呈現適用於訪視1至7(第一次疫苗接種至第三次疫苗接種後3個月)之免疫原性試驗指標的結果。

下列試驗指標適用於在研究開始時年齡為12個月至<24個月(即，二個年齡層合併)之健康個體的結果：

- 以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月至以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後6、12、24、36和48個月對該4種主要MnB測試菌株之每一種菌株具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

下列試驗指標適用於在研究開始時年齡為12個月至<18個月和年齡為18個月至<24個月及二個年齡層合併之健康個體的結果

- 以二價 rLP2086 進行第二次疫苗接種後 1 個月對該 4 種主要 MnB 測試菌株之每一種菌株具有 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例。

- 在每一適用之採血訪視時對該 4 種主要 MnB 菌株的每一種菌株具有 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

- 在每一適用之採血訪視時對該 4 種主要 MnB 菌株的每一種菌株之 hSBA 幾何平均效價 (GMT)。

探索性免疫原性試驗指標

【0485】下文中具體指明之所有探索性試驗指標適用於來自所有在研究開始時年齡為 12 至 <18 個月和 18 至 <24 個月及二個年齡層合併之健康幼兒中的 hSBA 結果，該健康個體接受二價 rLP2086 並在適當之時間點對適當之菌株進行測試：

- 在每一適用之採血時點具有 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

- 在每一適用之採血訪視對該 4 種主要 MnB 菌株的每一種菌株之 hSBA GMT。

- 在以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後 1 個月，對該 4 種主要測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到從基線開始增加至少 4 倍之個體的比例：

- 對具有基線 hSBA 效價低於檢測限制 (LOD) 或 hSBA 效

價 $< 1 : 4$ 之個體而言，4倍反應被定義為 hSBA 效價 $\geq 1 : 16$ 。

- 對具有基線 hSBA 效價 $\geq \text{LOD}$ (即，hSBA 效價達到 $\geq 1 : 4$) 及 $< \text{LLOQ}$ 之個體而言，4倍反應被定義為 hSBA 效價 ≥ 4 倍 LLOQ。

- 對具有基線 hSBA 效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體而言，4倍反應被定義為 hSBA 效價 $\geq$ 基線效價之 4 倍。

【0486】若有足夠之血清可用於測試每個個體對所有 4 種主要菌株之反應及/或測試個體對次要菌株之反應，則考慮下列試驗指標。

- 以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後 1 個月，具有對組合之所有 4 種主要測試菌株 (PMB80[A22]、PMB2948[B24]、PMB2001[A56] 及 PMB2707[B44]) 之 hSBA 效價達到 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體的比例。這只適用於已測試所有 4 種主要菌株之個體。

- 測試針對次要 MnB 菌株之 hSBA 的其他探索性分析如下：

- 在第二次和第三次疫苗接種後 1 個月及/或其後之每一血液採樣時間點針對每一測試之次要 MnB 菌株的 hSBA GMT。

- 在第二次和第三次疫苗接種後 1 個月及/或其後之每一血液採樣時間點針對每一次要 MnB 菌株具有 hSBA 效價 $\geq \text{LLOQ}$ 之個體的比例。

分析群體

改良式意圖治療群體

【0487】所有具有至少1個與所提出之分析相關的有効且確定之分析結果的經隨機分配之個體均包括在改良式意圖治療(mITT)群體中。此分析設定係用於免疫原性分析。根據個體在mITT分析中被隨機分配之試驗產品來分析個體。

分析方法

【0488】匯集對照組和來自同一年齡層之不同群組的各個劑量水準組以用於分析。分別總結各年齡層及整個群體之所有免疫原性分析。

這並非假設試驗研究；因此，本研究中使用估計法來評估主要、次要和探索性目標。

PMB80(A22)之LLOQ為1：16，PMB2001(A56)之LLOQ為1：8，PMB2707(B44)之LLOQ為1：8，PMB2948(B24)之LLOQ為1：8。

為了計算GMT，在主要分析方面，低於LLOQ之hSBA結果設為 $0.5 \times \text{LLOQ}$ 。

主要試驗指標之分析

【0489】在主要目標方面之主要分析為在研究開始時年齡分別為12至<18個月和18至<24個月之健康幼兒在第三次接種疫苗後1個月對該4種主要MnB測試菌株之每一種菌

株具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。該總結係使用可評估之免疫原性群體並同時顯示百分比和置信區間(CI)。

次要試驗指標之分析

【0490】所有在mITT群體進行之分析都被認為是次要分析。

對次要試驗指標之分析亦包括可評估之免疫原性群體及mITT群體在第三次接種疫苗後1個月對該4種主要之MnB測試菌株的每一種菌株具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例。

在該實施例中，在第二次接種疫苗後1個月及第三次接種疫苗後1個月對該4種主要之MnB測試菌株的每一種菌株具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例係使用可評估之免疫原性群體及mITT群體分析並呈現在本報告中。隨後之時間點(第三次接種疫苗後6、12、24、36和48個月)計劃使用相同分析。

在第二次接種疫苗後1個月及第三次接種疫苗後1個月對該4種主要之MnB測試菌株的每一種菌株具有hSBA效價 $\geq$ LLOQ、1:4、1:8、1:16、1:32、1:64和1:128之個體的比例係使用可評估之免疫原性群體及mITT群體分析並呈現在本報告中。隨後之時間點(第三次接種疫苗後6、12、24、36和48個月)計劃使用相同分析。

總結該可評估之免疫原性群體及mITT群體在第二次接種疫苗後1個月及第三次接種疫苗後1個月對該4種主要

之 MnB 測試菌株的每一種菌株之 GMT。隨後之時間點(第三次接種疫苗後 6、12、24、36 和 48 個月)計劃使用相同分析。

探索性試驗指標之分析

【0491】總結該可評估之免疫原性群體和 mITT 群體在以二價 rLP2086 進行第二次和第三次疫苗接種後 1 個月達到 hSBA 效價從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例。

反向累積分佈曲線

【0492】亦評定該可評估之免疫原性群體在第二次接種疫苗後 1 個月及第三次接種疫苗後 1 個月對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之經驗反向累積分佈曲線(RCDC)。

免疫原性評估

分析之群體

【0493】該可評估之免疫原性群體為用於免疫原性分析之主要分析群體。使用 mITT 群體作為用於免疫原性分析之支持性免疫原性群體。

該可評估之免疫原性群體中共包括 348 名(87.9%)個體，並有 48 名(12.1%)個體被排除在該可評估之免疫原性群體外。個體被排除在該可評估之免疫原性群體外的原因可能超過 1 個。共 31 名(7.8%)個體被排除在該可評估之免

疫原性群體之外，因為他們沒有排定疫苗接種前或疫苗接種後之抽血計劃(包括沒有採集樣品之個體和在方案指定之窗口採集樣品之個體)，有13名(3.3%)個體不合格或在第三次疫苗接種訪視之前或第三次疫苗接種訪視後1個月失去資格，11名(2.8%)個體在所有疫苗接種訪視中被隨機分配而未接受任何疫苗接種並有16名(4.0%)個體接受禁用之疫苗或治療。共有84.3%之年齡為12至<18個月之個體和91.4%之年齡為18至<24個月之個體被包括在該可評估之免疫原性群體中。

免疫原性結果

【0494】下列章節中提供包括直到第三次疫苗接種後1個月(訪視7)之所有免疫原性數據的主要分析結果。免疫原性試驗指標之分析係基於一半個體對菌株PMB2001(A56)和PMB2707(B44)之hSBA結果，及剩餘之一半個體對菌株PMB80(A22)和PMB2948(B24)之hSBA結果。

主要和次要試驗指標

達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例

【0495】該主要免疫原性試驗指標為年齡為12至<18個月(在研究開始時)和年齡為18至<24個月(在研究開始時)之個體在以二價rLP2086進行第三次疫苗接種後1個月對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例。次要試驗指標為合併之年齡層中

以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後 1 個月對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之所有個體的比例，連同個別之年齡層及合併之年齡層中以二價 rLP2086 進行第三次疫苗接種後 1 個月對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例。

每個年齡層中對該 4 種主要 MnB 測試菌株之每一種菌株的 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例呈現於用於該可評估之免疫原性群體的表中。

【0496】在合併之年齡層方面，在 60 μ g 組和 120 μ g 組中在基線時針對 PMB80(A22)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 0.0% 和 3.1%；針對 PMB2001(A56)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 0.0% 和 1.1%；針對 PMB2948(B24)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 4.8% 和 2.1%；且針對 PMB2707(B44)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 0.0% 和 1.1%。

在第二次疫苗接種後 1 個月，在 60 μ g 和 120 μ g 組中年齡層為 12 至 <18 個月之個體針對 PMB80(A22)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 90.0% 和 64.4%；針對 PMB2001(A56)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 100.0% 和 100.0%；針對 PMB2948(B24)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 70.0% 和 23.8%；且針對 PMB2707(B44)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 77.8% 和 72.3%。在 60 μ g 和 120 μ g 組中年齡層為 18 至

<24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為66.7%和84.0%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為90.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為44.4%和43.2%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為60.0%和63.8%。總體而言，在第二次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中之合併之年齡層中針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ的個體之比例分別為78.9%和74.7%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為94.7%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為57.9%和33.7%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為68.4%和68.1%。

【0497】在第三次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中年齡層為12至<18個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為88.9%和91.1%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為88.9%和71.1%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為88.9%和87.2%。在60 μ g和120 μ g組中年齡層為18至<24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例分別為90.9%和88.2%；針對

PMB2001(A56)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 100.0% 和 100.0%；針對 PMB2948(B24)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 81.8% 和 72.0%；且針對 PMB2707(B44)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 90.0% 和 85.1%。總體而言，在第三次疫苗接種後 1 個月，在 60 μ g 和 120 μ g 組中之合併之年齡層中針對 PMB80(A22)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 的個體之比例分別為 90.0% 和 89.6%；針對 PMB2001(A56)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 100.0% 和 100.0%；針對 PMB2948(B24)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 85.0% 和 71.6%；且針對 PMB2707(B44)之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例分別為 89.5% 和 86.2%。

一般而言，與基線相比較，HAV/生理鹽水組中達到 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 之個體的比例並未隨時間變化(表 25)。

【0498】 mITT 群體之結果與該可評估之免疫原性群體的結果相似。

按性別和國家評定該可評估之免疫原性群體中對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體比例的亞群分析。在進行之亞群分析中未觀察到臨床上重要的差異。

表 25. 對主要菌株具有hSBA效價≥LLOQ之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	60 µg rLP2086					疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086					HAV/生理鹽水	
	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c
PMB80 (A22)												
第1次疫苗接種前												
12 至<24 個月	20	0	(0.0)	(0.0, 16.8)	97	3	(3.1)	(0.6, 8.8)	61	1	(1.6)	(0.0, 8.8)
12 至<18 個月	9	0	(0.0)	(0.0, 33.6)	46	1	(2.2)	(0.1, 11.5)	31	0	(0.0)	(0.0, 11.2)
18 至<24 個月	11	0	(0.0)	(0.0, 28.5)	51	2	(3.9)	(0.5, 13.5)	30	1	(3.3)	(0.1, 17.2)
第2次疫苗接種後1個月												
12 至<24 個月	19	15	(78.9)	(54.4, 93.9)	95	71	(74.7)	(64.8, 83.1)	59	1	(1.7)	(0.0, 9.1)
12 至<18 個月	10	9	(90.0)	(55.5, 99.7)	45	29	(64.4)	(48.8, 78.1)	30	0	(0.0)	(0.0, 11.6)
18 至<24 個月	9	6	(66.7)	(29.9, 92.5)	50	42	(84.0)	(70.9, 92.8)	29	1	(3.4)	(0.1, 17.8)
第3次疫苗接種後1個月												
12 至<24 個月	20	18	(90.0)	(68.3, 98.8)	96	86	(89.6)	(81.7, 94.9)	60	3	(5.0)	(1.0, 13.9)
12 至<18 個月	9	8	(88.9)	(51.8, 99.7)	45	41	(91.1)	(78.8, 97.5)	31	1	(3.2)	(0.1, 16.7)
18 至<24 個月	11	10	(90.9)	(58.7, 99.8)	51	45	(88.2)	(76.1, 95.6)	29	2	(6.9)	(0.8, 22.8)
PMB2001 (A56)												
第1次疫苗接種前												
12 至<24 個月	19	0	(0.0)	(0.0, 17.6)	95	1	(1.1)	(0.0, 5.7)	53	0	(0.0)	(0.0, 6.7)
12 至<18 個月	9	0	(0.0)	(0.0, 33.6)	46	0	(0.0)	(0.0, 7.7)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
18 至<24 個月	10	0	(0.0)	(0.0, 30.8)	49	1	(2.0)	(0.1, 10.9)	29	0	(0.0)	(0.0, 11.9)
第2次疫苗接種後1個月												
12 至<24 個月	19	18	(94.7)	(74.0, 99.9)	95	95	(100.0)	(96.2, 100.0)	52	0	(0.0)	(0.0, 6.8)
12 至<18 個月	9	9	(100.0)	(66.4, 100.0)	47	47	(100.0)	(92.5, 100.0)	23	0	(0.0)	(0.0, 14.8)
18 至<24 個月	10	9	(90.0)	(55.5, 99.7)	48	48	(100.0)	(92.6, 100.0)	29	0	(0.0)	(0.0, 11.9)
第3次疫苗接種後1個月												
12 至<24 個月	19	19	(100.0)	(82.4, 100.0)	95	95	(100.0)	(96.2, 100.0)	54	1	(1.9)	(0.0, 9.9)
12 至<18 個月	9	9	(100.0)	(66.4, 100.0)	47	47	(100.0)	(92.5, 100.0)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
18 至<24 個月	10	10	(100.0)	(69.2, 100.0)	48	48	(100.0)	(92.6, 100.0)	30	1	(3.3)	(0.1, 17.2)
PMB2948 (B24)												
第1次疫苗接種前												
12 至<24 個月	21	1	(4.8)	(0.1, 23.8)	97	2	(2.1)	(0.3, 7.3)	61	1	(1.6)	(0.0, 8.8)
12 至<18 個月	10	0	(0.0)	(0.0, 30.8)	46	1	(2.2)	(0.1, 11.5)	31	0	(0.0)	(0.0, 11.2)
18 至<24 個月	11	1	(9.1)	(0.2, 41.3)	51	1	(2.0)	(0.0, 10.4)	30	1	(3.3)	(0.1, 17.2)

表 25. 對主要菌株具有hSBA效價≥LLOQ之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	60 µg rLP2086				疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086				HAV/生理鹽水			
	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c
第2次疫苗接種後1個月												
12 至<24 個月	19	11	(57.9)	(33.5, 79.7)	86	29	(33.7)	(23.9, 44.7)	59	1	(1.7)	(0.0, 9.1)
12 至 <18 個月	10	7	(70.0)	(34.8, 93.3)	42	10	(23.8)	(12.1, 39.5)	30	0	(0.0)	(0.0, 11.6)
18 至 <24 個月	9	4	(44.4)	(13.7, 78.8)	44	19	(43.2)	(28.3, 59.0)	29	1	(3.4)	(0.1, 17.8)
第3次疫苗接種後1個月												
12 至<24 個月	20	17	(85.0)	(62.1, 96.8)	95	68	(71.6)	(61.4, 80.4)	60	3	(5.0)	(1.0, 13.9)
12 至 <18 個月	9	8	(88.9)	(51.8, 99.7)	45	32	(71.1)	(55.7, 83.6)	31	1	(3.2)	(0.1, 16.7)
18 至 <24 個月	11	9	(81.8)	(48.2, 97.7)	50	36	(72.0)	(57.5, 83.8)	29	2	(6.9)	(0.8, 22.8)
PMB2707 (B44)												
第1次疫苗接種前												
12 至<24 個月	19	0	(0.0)	(0.0, 17.6)	95	1	(1.1)	(0.0, 5.7)	54	0	(0.0)	(0.0, 6.6)
12 至 <18 個月	9	0	(0.0)	(0.0, 33.6)	46	1	(2.2)	(0.1, 11.5)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
18 至 <24 個月	10	0	(0.0)	(0.0, 30.8)	49	0	(0.0)	(0.0, 7.3)	30	0	(0.0)	(0.0, 11.6)
第2次疫苗接種後1個月												
12 至<24 個月	19	13	(68.4)	(43.4, 87.4)	94	64	(68.1)	(57.7, 77.3)	52	0	(0.0)	(0.0, 6.8)
12 至 <18 個月	9	7	(77.8)	(40.0, 97.2)	47	34	(72.3)	(57.4, 84.4)	23	0	(0.0)	(0.0, 14.8)
18 至 <24 個月	10	6	(60.0)	(26.2, 87.8)	47	30	(63.8)	(48.5, 77.3)	29	0	(0.0)	(0.0, 11.9)
第3次疫苗接種後1個月												
12 至<24 個月	19	17	(89.5)	(66.9, 98.7)	94	81	(86.2)	(77.5, 92.4)	54	0	(0.0)	(0.0, 6.6)
12 至 <18 個月	9	8	(88.9)	(51.8, 99.7)	47	41	(87.2)	(74.3, 95.2)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
18 至 <24 個月	10	9	(90.0)	(55.5, 99.7)	47	40	(85.1)	(71.7, 93.8)	30	0	(0.0)	(0.0, 11.6)

縮寫：hSBA=使用人補體之血清殺菌分析；LLOQ=定量下限。
注意：在A22方面，LLOQ=1：16；在A56、B24和B44方面，LLOQ=1：8。
a. N=對指定菌株具有有效和確定之hSBA效價的個體數。
b. n=在指定之時間點對指定菌株具有觀察之hSBA效價≥LLOQ的個體數。
c. 基於觀察之個體比例的精確雙邊CI，使用Clopper和Pearson方法。

hSBA GMT

【0499】次要試驗指標為年齡為12至<18個月、18至<24個月及合併之年齡層的個體在基線、以二價rLP2086進行第二次疫苗接種後1個月和第三次疫苗接種後1個月對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA GMT。表26提供該可評估之免疫原性群體對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA GMT。

【0500】在合併之年齡層方面，在60 μ g和120 μ g組中針對PMB80(A22)之基線hSBA GMT分別為8.0和8.4；針對PMB2001(A56)之基線hSBA GMT分別為4.0和4.1；針對PMB2948(B24)之基線hSBA GMT分別為4.4和4.1；且針對PMB2707(B44)之基線hSBA GMT分別為4.0和4.0。

【0501】在第二次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中年齡層為12至<18個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA GMT分別為42.2和24.6；針對PMB2001(A56)之hSBA GMT分別為101.6和117.2；針對PMB2948(B24)之hSBA GMT分別為10.6和6.0；且針對PMB2707(B44)之hSBA GMT分別為23.5和22.1。在60 μ g和120 μ g組中年齡層為18至24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA GMT分別為23.5和36.8；針對PMB2001(A56)之hSBA GMT分別為68.6和104.6；針對PMB2948(B24)之hSBA GMT分別為6.9和8.5；且針對PMB2707(B44)之hSBA GMT分別為21.1和17.0。總體而言，在第二次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中之合併之年齡層的個體針對PMB80(A22)之hSBA GMT分別

為 32.0 和 30.4；針對 PMB2001(A56)之 hSBA GMT 分別為 82.6 和 110.6；針對 PMB2948(B24)之 hSBA GMT 分別為 8.6 和 7.2；且針對 PMB2707(B44)之 hSBA GMT 分別為 22.2 和 19.4。

【0502】在第三次疫苗接種後1個月，在 60 μ g 和 120 μ g 組中年齡層為 12 至 <18 個月之個體針對 PMB80(A22)之 hSBA GMT 分別為 80.6 和 63.0；針對 PMB2001(A56)之 hSBA GMT 分別為 109.7 和 190.6；針對 PMB2948(B24)之 hSBA GMT 分別為 20.2 和 15.8；且針對 PMB2707(B44)之 hSBA GMT 分別為 29.6 和 46.3。在 60 μ g 和 120 μ g 組中，年齡層為 18 至 24 個月之個體針對 PMB80(A22)之 hSBA GMT 分別為 82.3 和 71.4；針對 PMB2001(A56)之 hSBA GMT 分別為 181.0 和 154.4；針對 PMB2948(B24)之 hSBA GMT 分別為 17.0 和 14.5；且針對 PMB2707(B44)之 hSBA GMT 分別為 34.3 和 44.9。總體而言，在第三次疫苗接種後1個月，在 60 μ g 和 120 μ g 組中之合併之年齡層的個體針對 PMB80(A22)之 hSBA GMT 分別為 81.6 和 67.3；針對 PMB2001(A56)之 hSBA GMT 分別為 142.8 和 171.4；針對 PMB2948(B24)之 hSBA GMT 分別為 18.4 和 15.1；且針對 PMB2707(B44)之 hSBA GMT 分別為 32.0 和 45.6。

一般來說，與基線相比較，HAV/生理鹽水組中之個體的 hSBA GMT 並未隨時間變化。

表 26. 對主要菌株之hSBA GMT-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	60 µg rLP2086			疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086			HAV/生理鹽水		
	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c
PMB80 (A22)									
第1次疫苗接種前									
12 至 <24 個月	20	8.0	(NE, NE)	97	8.4	(7.9, 9.0)	61	8.1	(7.9, 8.3)
12 至 <18 個月	9	8.0	(NE, NE)	46	8.5	(7.5, 9.6)	31	8.0	(NE, NE)
18 至 <24 個月	11	8.0	(NE, NE)	51	8.3	(7.8, 8.9)	30	8.2	(7.8, 8.6)
第2次疫苗接種後1個月									
12 至 <24 個月	19	32.0	(19.7, 52.0)	95	30.4	(24.3, 38.1)	59	8.3	(7.7, 8.9)
12 至 <18 個月	10	42.2	(22.6, 79.1)	45	24.6	(17.8, 34.2)	30	8.0	(NE, NE)
18 至 <24 個月	9	23.5	(10.1, 54.9)	50	36.8	(26.9, 50.3)	29	8.6	(7.4, 10.0)
第3次疫苗接種後1個月									
12 至 <24 個月	20	81.6	(46.6, 142.8)	96	67.3	(53.7, 84.3)	60	8.6	(7.9, 9.3)
12 至 <18 個月	9	80.6	(30.9, 210.7)	45	63.0	(44.5, 89.3)	31	8.6	(7.5, 9.8)
18 至 <24 個月	11	82.3	(36.5, 185.8)	51	71.4	(52.7, 96.6)	29	8.6	(7.7, 9.6)
PMB2001 (A56)									
第1次疫苗接種前									
12 至 <24 個月	19	4.0	(NE, NE)	95	4.1	(3.9, 4.3)	53	4.0	(NE, NE)
12 至 <18 個月	9	4.0	(NE, NE)	46	4.0	(NE, NE)	24	4.0	(NE, NE)
18 至 <24 個月	10	4.0	(NE, NE)	49	4.2	(3.8, 4.5)	29	4.0	(NE, NE)
第2次疫苗接種後1個月									
12 至 <24 個月	19	82.6	(51.4, 132.9)	95	110.6	(92.0, 133.0)	52	4.0	(NE, NE)
12 至 <18 個月	9	101.6	(64.0, 161.2)	47	117.2	(89.7, 153.0)	23	4.0	(NE, NE)
18 至 <24 個月	10	68.6	(28.2, 166.8)	48	104.6	(80.4, 136.0)	29	4.0	(NE, NE)
第3次疫苗接種後1個月									
12 至 <24 個月	19	142.8	(85.5, 238.6)	95	171.4	(141.6, 207.4)	54	4.2	(3.8, 4.5)
12 至 <18 個月	9	109.7	(70.4, 171.1)	47	190.6	(146.9, 247.4)	24	4.0	(NE, NE)
18 至 <24 個月	10	181.0	(68.6, 477.9)	48	154.4	(116.3, 205.1)	30	4.3	(3.7, 4.9)
PMB2948 (B24)									
第1次疫苗接種前									
12 至 <24 個月	21	4.4	(3.6, 5.4)	97	4.1	(4.0, 4.3)	61	4.2	(3.8, 4.6)
12 至 <18 個月	10	4.0	(NE, NE)	46	4.1	(3.9, 4.4)	31	4.0	(NE, NE)
18 至 <24 個月	11	4.8	(3.2, 7.4)	51	4.1	(3.9, 4.3)	30	4.4	(3.6, 5.3)

表 26. 對主要菌株之hSBA GMT-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	60 µg rLP2086				疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086				HAV/生理鹽水	
	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c	N ^a	GMT ^b	(95% CI) ^c	
第2次疫苗接種後1個月 12 至<24個月 12 至<18 個月 18 至<24 個月	19	8.6	(6.1, 12.2)	86	7.2	(5.9, 8.7)	59	4.1	(3.9, 4.4)	
	10	10.6	(6.2, 18.0)	42	6.0	(4.7, 7.8)	30	4.0	(NE, NE)	
	9	6.9	(4.1, 11.5)	44	8.5	(6.4, 11.3)	29	4.3	(3.7, 5.0)	
第3次疫苗接種後1個月 12 至<24 個月 12 至<18 個月 18 至<24 個月	20	18.4	(11.8, 28.6)	95	15.1	(12.3, 18.6)	60	4.3	(3.9, 4.8)	
	9	20.2	(11.1, 36.6)	45	15.8	(11.4, 21.8)	31	4.3	(3.7, 4.9)	
	11	17.0	(8.2, 35.5)	50	14.5	(11.1, 19.1)	29	4.4	(3.8, 5.0)	
PMB2707 (B44)										
第1次疫苗接種前 12 至<24 12 至<18 18 至<24	19	4.0	(NE, NE)	95	4.0	(4.0, 4.1)	54	4.0	(NE, NE)	
	9	4.0	(NE, NE)	46	4.1	(3.9, 4.2)	24	4.0	(NE, NE)	
	10	4.0	(NE, NE)	49	4.0	(NE, NE)	30	4.0	(NE, NE)	
第2次疫苗接種後1個月 12 至<24個月 12 至<18 個月 18 至<24 個月	19	22.2	(11.2, 43.9)	94	19.4	(15.1, 24.9)	52	4.0	(NE, NE)	
	9	23.5	(9.3, 59.4)	47	22.1	(15.5, 31.6)	23	4.0	(NE, NE)	
	10	21.1	(6.5, 68.3)	47	17.0	(11.8, 24.4)	29	4.0	(NE, NE)	
第3次疫苗接種後1個月 12 至<24個月 12 至<18 個月 18 至<24 個月	19	32.0	(18.3, 55.8)	94	45.6	(35.2, 59.0)	54	4.0	(NE, NE)	
	9	29.6	(11.6, 75.8)	47	46.3	(31.6, 67.8)	24	4.0	(NE, NE)	
	10	34.3	(15.0, 78.2)	47	44.9	(31.3, 64.5)	30	4.0	(NE, NE)	

縮寫：GMT=幾何平均效價；hSBA=使用人補體之血清殺菌分析；LLOQ=定量下限；NE=無法估算。
注意：在A22方面，LLOQ=1：16；在A56、B24和B44方面，LLOQ=1：8。用於分析之低於LLOQ之效價設為0.5xLLOQ
a. N=對指定菌株具有有效和確定之hSBA效價的個體數。
b. GMT係使用在指定之時間點具有有效和確定之hSBA效價的所有個體計算。
c. CI為基於學生t分佈之hSBA效價平均對數的置信水準之逆轉換。

【0503】 mITT群體之結果與該可評估之免疫原性群體的結果相似。

按性別和國家評估該可評估之免疫原性群體中對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA GMT的亞群分析。在進行之亞群分析中未觀察到臨床上重要的差異。

【0504】

界定之hSBA效價

次要免疫原性試驗指標為年齡為12至<18個月和18至<24個月及合併之年齡層之個體在基線、以二價rLP2086進行第二次疫苗接種後1個月及第三次疫苗接種後1個月針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 、 $\geq 1:8$ 、 $\geq 1:16$ 、 $\geq 1:32$ 、 $\geq 1:64$ 和 $\geq 1:128$ 之個體的比例。

該可評估之免疫原性群體中對該4種主要MnB測試菌株達到界定之hSBA效價之個體的比例呈現於表27中。

接受二價rLP2086且達到hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 和 $\geq 1:16$ 之個體的結果描述於下。hSBA效價 $\geq 1:4$ 被廣泛承認為與防護IMD相關；然而，更保守之hSBA效價 $\geq 1:16$ 已被視為表示在接種疫苗前為血清陰性之個體的4倍疫苗效果之水準。

一般而言，與基線相比較，HAV/生理鹽水組中達到界定之hSBA效價的個體比例不隨時間變化。

mITT群體之結果與該可評估之免疫原性群體的結果相似。

hSBA效價 $\geq 1:4$

【0505】在第二次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中年齡為12至<18個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為90.0%和64.4%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為70.0%和28.6%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為77.8%和72.3%。在60 μ g和120 μ g組中年齡為18至<24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為66.7%和86.0%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為44.4%和43.2%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為70.0%和63.8%。總體而言，在第二次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中之合併之年齡層中針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為78.9%和75.8%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為57.9%和36.0%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為73.7%和68.1%。

第三次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中年齡為

12至<18個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為88.9%和91.1%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為88.9%和71.1%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為88.9%和87.2%。在60 μ g和120 μ g組中年齡為18至<24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為90.9%和88.2%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為81.8%和72.0%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為90.0%和87.2%。總體而言，在第三次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中之合併之年齡層中針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為90.0%和89.6%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為85.0%和71.6%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:4$ 之個體的比例分別為89.5%和87.2%。

hSBA效價 $\geq 1:16$

【0506】第二次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中年齡為12至<18個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效

價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為90.0%和64.4%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為60.0%和21.4%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為77.8%和72.3%。在60 μ g和120 μ g組中年齡為18至<24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為66.7%和86.0%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為90.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為33.3%和43.2%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為60.0%和61.7%。總體而言，在第二次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中之合併之年齡層中針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為78.9%和74.7%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為94.7%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為47.4%和32.6%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為68.4%和67.0%。

第三次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中年齡為12至<18個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為88.9%和91.1%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分

別為100.0%和97.9%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為88.9%和66.7%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為77.8%和87.2%。在60 μ g和120 μ g組中年齡為18至<24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為90.9%和88.2%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為63.6%和68.0%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為90.0%和85.1%。總體而言，在第三次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中之合併之年齡層中針對PMB80(A22)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為90.0%和89.6%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為100.0%和98.9%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為75.0%和67.4%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到 $\geq 1:16$ 之個體的比例分別為84.2%和86.2%。

表 27. 對主要菌株達到界定之hSBA效價之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	60 µg rLP2086				疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086				HAV/ 生理鹽水			
	Titer	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c		
PMB80 (A22)												
第1次疫苗接種前 12 至<24 個月	4	20	0	0.0 (0.0, 16.8)	97	4	4.1 (1.1, 10.2)	61	1	1.6 (0.0, 8.8)		
	8	20	0	0.0 (0.0, 16.8)	97	3	3.1 (0.6, 8.8)	61	1	1.6 (0.0, 8.8)		
	16	20	0	0.0 (0.0, 16.8)	97	3	3.1 (0.6, 8.8)	61	1	1.6 (0.0, 8.8)		
	32	20	0	0.0 (0.0, 16.8)	97	2	2.1 (0.3, 7.3)	61	0	0.0 (0.0, 5.9)		
	64	20	0	0.0 (0.0, 16.8)	97	1	1.0 (0.0, 5.6)	61	0	0.0 (0.0, 5.9)		
	128	20	0	0.0 (0.0, 16.8)	97	1	1.0 (0.0, 5.6)	61	0	0.0 (0.0, 5.9)		
	12 至<18 個月	4	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	2	4.3 (0.5, 14.8)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)	
		8	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)	
		16	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)	
		32	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)	
		64	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)	
	18 至<24 個月	128	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)	
		4	11	0	0.0 (0.0, 28.5)	51	2	3.9 (0.5, 13.5)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)	
		8	11	0	0.0 (0.0, 28.5)	51	2	3.9 (0.5, 13.5)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)	
		16	11	0	0.0 (0.0, 28.5)	51	2	3.9 (0.5, 13.5)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)	
		32	11	0	0.0 (0.0, 28.5)	51	1	2.0 (0.0, 10.4)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)	
		64	11	0	0.0 (0.0, 28.5)	51	0	0.0 (0.0, 7.0)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)	
	128	11	0	0.0 (0.0, 28.5)	51	0	0.0 (0.0, 7.0)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
第2次疫苗接種後1個月 12 至<24 個月	4	19	15	78.9 (54.4, 93.9)	95	72	75.8 (65.9, 84.0)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)		
	8	19	15	78.9 (54.4, 93.9)	95	72	75.8 (65.9, 84.0)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)		
	16	19	15	78.9 (54.4, 93.9)	95	71	74.7 (64.8, 83.1)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)		
	32	19	12	63.2 (38.4, 83.7)	95	56	58.9 (48.4, 68.9)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)		
	64	19	7	36.8 (16.3, 61.6)	95	33	34.7 (25.3, 45.2)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)		
	128	19	4	21.1 (6.1, 45.6)	95	13	13.7 (7.5, 22.3)	59	0	0.0 (0.0, 6.1)		
	12 至<18 個月	4	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	45	29	64.4 (48.8, 78.1)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)	
		8	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	45	29	64.4 (48.8, 78.1)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)	
		16	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	45	29	64.4 (48.8, 78.1)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)	
		32	10	8	80.0 (44.4, 97.5)	45	23	51.1 (35.8, 66.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)	
		64	10	5	50.0 (18.7, 81.3)	45	13	28.9 (16.4, 44.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)	
	18 至<24 個月	128	10	2	20.0 (2.5, 55.6)	45	5	11.1 (3.7, 24.1)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)	
		4	9	6	66.7 (29.9, 92.5)	50	43	86.0 (73.3, 94.2)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)	
		8	9	6	66.7 (29.9, 92.5)	50	43	86.0 (73.3, 94.2)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)	
		16	9	6	66.7 (29.9, 92.5)	50	42	84.0 (70.9, 92.8)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)	
		32	9	4	44.4 (13.7, 78.8)	50	33	66.0 (51.2, 78.8)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)	
		64	9	2	22.2 (2.8, 60.0)	50	20	40.0 (26.4, 54.8)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)	
	128	9	2	22.2 (2.8, 60.0)	50	8	16.0 (7.2, 29.1)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
第3次疫苗接種後1個月 12 至<24 個月	4	20	18	90.0 (68.3, 98.8)	96	86	89.6 (81.7, 94.9)	60	4	6.7 (1.8, 16.2)		
	8	20	18	90.0 (68.3, 98.8)	96	86	89.6 (81.7, 94.9)	60	4	6.7 (1.8, 16.2)		
	16	20	18	90.0 (68.3, 98.8)	96	86	89.6 (81.7, 94.9)	60	3	5.0 (1.0, 13.9)		
	32	20	17	85.0 (62.1, 96.8)	96	81	84.4 (75.5, 91.0)	60	2	3.3 (0.4, 11.5)		
	64	20	14	70.0 (45.7, 88.1)	96	64	66.7 (56.3, 76.0)	60	1	1.7 (0.0, 8.9)		

表 27. 對主要菌株達到界定之hSBA效價之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	60 µg rLP2086					疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086					HAV/生理鹽水				
	Titer	N ^a	n ^b	%	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	%	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	%	(95% CI) ^c		
12 至<18 個月	128	20	10	50.0	(27.2, 72.8)	96	42	43.8	(33.6, 54.3)	60	0	0.0	(0.0, 6.0)		
	4	9	8	88.9	(51.8, 99.7)	45	41	91.1	(78.8, 97.5)	31	2	6.5	(0.8, 21.4)		
	8	9	8	88.9	(51.8, 99.7)	45	41	91.1	(78.8, 97.5)	31	2	6.5	(0.8, 21.4)		
	16	9	8	88.9	(51.8, 99.7)	45	41	91.1	(78.8, 97.5)	31	1	3.2	(0.1, 16.7)		
	32	9	8	88.9	(51.8, 99.7)	45	37	82.2	(67.9, 92.0)	31	1	3.2	(0.1, 16.7)		
	64	9	6	66.7	(29.9, 92.5)	45	27	60.0	(44.3, 74.3)	31	1	3.2	(0.1, 16.7)		
18 至<24 個月	128	9	4	44.4	(13.7, 78.8)	45	17	37.8	(23.8, 53.5)	31	0	0.0	(0.0, 11.2)		
	4	11	10	90.9	(58.7, 99.8)	51	45	88.2	(76.1, 95.6)	29	2	6.9	(0.8, 22.8)		
	8	11	10	90.9	(58.7, 99.8)	51	45	88.2	(76.1, 95.6)	29	2	6.9	(0.8, 22.8)		
	16	11	10	90.9	(58.7, 99.8)	51	45	88.2	(76.1, 95.6)	29	2	6.9	(0.8, 22.8)		
	32	11	9	81.8	(48.2, 97.7)	51	44	86.3	(73.7, 94.3)	29	1	3.4	(0.1, 17.8)		
	64	11	8	72.7	(39.0, 94.0)	51	37	72.5	(58.3, 84.1)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		
PMB2001 (A56) 第1次疫苗接種前 12 至<24 個月	128	11	6	54.5	(23.4, 83.3)	51	25	49.0	(34.8, 63.4)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		
	4	19	0	0.0	(0.0, 17.6)	95	2	2.1	(0.3, 7.4)	53	1	1.9	(0.0, 10.1)		
	8	19	0	0.0	(0.0, 17.6)	95	1	1.1	(0.0, 5.7)	53	0	0.0	(0.0, 6.7)		
	16	19	0	0.0	(0.0, 17.6)	95	1	1.1	(0.0, 5.7)	53	0	0.0	(0.0, 6.7)		
	32	19	0	0.0	(0.0, 17.6)	95	1	1.1	(0.0, 5.7)	53	0	0.0	(0.0, 6.7)		
	64	19	0	0.0	(0.0, 17.6)	95	0	0.0	(0.0, 3.8)	53	0	0.0	(0.0, 6.7)		
12 至<18 個月	128	19	0	0.0	(0.0, 17.6)	95	0	0.0	(0.0, 3.8)	53	0	0.0	(0.0, 6.7)		
	4	9	0	0.0	(0.0, 33.6)	46	0	0.0	(0.0, 7.7)	24	1	4.2	(0.1, 21.1)		
	8	9	0	0.0	(0.0, 33.6)	46	0	0.0	(0.0, 7.7)	24	0	0.0	(0.0, 14.2)		
	16	9	0	0.0	(0.0, 33.6)	46	0	0.0	(0.0, 7.7)	24	0	0.0	(0.0, 14.2)		
	32	9	0	0.0	(0.0, 33.6)	46	0	0.0	(0.0, 7.7)	24	0	0.0	(0.0, 14.2)		
	64	9	0	0.0	(0.0, 33.6)	46	0	0.0	(0.0, 7.7)	24	0	0.0	(0.0, 14.2)		
18 至<24 個月	128	9	0	0.0	(0.0, 33.6)	46	0	0.0	(0.0, 7.7)	24	0	0.0	(0.0, 14.2)		
	4	10	0	0.0	(0.0, 30.8)	49	2	4.1	(0.5, 14.0)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		
	8	10	0	0.0	(0.0, 30.8)	49	1	2.0	(0.1, 10.9)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		
	16	10	0	0.0	(0.0, 30.8)	49	1	2.0	(0.1, 10.9)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		
	32	10	0	0.0	(0.0, 30.8)	49	1	2.0	(0.1, 10.9)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		
	64	10	0	0.0	(0.0, 30.8)	49	0	0.0	(0.0, 7.3)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		
第2次疫苗接種後1個月 12 至<24 個月	128	10	0	0.0	(0.0, 30.8)	49	0	0.0	(0.0, 7.3)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		
	4	19	19	100.0	(82.4, 100.0)	95	95	100.0	(96.2, 100.0)	52	1	1.9	(0.0, 10.3)		
	8	19	18	94.7	(74.0, 99.9)	95	95	100.0	(96.2, 100.0)	52	0	0.0	(0.0, 6.8)		
	16	19	18	94.7	(74.0, 99.9)	95	95	100.0	(96.2, 100.0)	52	0	0.0	(0.0, 6.8)		
	32	19	18	94.7	(74.0, 99.9)	95	91	95.8	(89.6, 98.8)	52	0	0.0	(0.0, 6.8)		
	64	19	16	84.2	(60.4, 96.6)	95	82	86.3	(77.7, 92.5)	52	0	0.0	(0.0, 6.8)		
12 至<18 個月	128	19	9	47.4	(24.4, 71.1)	95	54	56.8	(46.3, 67.0)	52	0	0.0	(0.0, 6.8)		
	4	9	9	100.0	(66.4, 100.0)	47	47	100.0	(92.5, 100.0)	23	1	4.3	(0.1, 21.9)		
	8	9	9	100.0	(66.4, 100.0)	47	47	100.0	(92.5, 100.0)	23	0	0.0	(0.0, 14.8)		
	16	9	9	100.0	(66.4, 100.0)	47	47	100.0	(92.5, 100.0)	23	0	0.0	(0.0, 14.8)		
	32	9	9	100.0	(66.4, 100.0)	47	45	95.7	(85.5, 99.5)	23	0	0.0	(0.0, 14.8)		
	64	9	9	100.0	(66.4, 100.0)	47	41	87.2	(74.3, 95.2)	23	0	0.0	(0.0, 14.8)		
18 至<24 個月	128	9	4	44.4	(13.7, 78.8)	47	28	59.6	(44.3, 73.6)	23	0	0.0	(0.0, 14.8)		
	4	10	10	100.0	(69.2, 100.0)	48	48	100.0	(92.6, 100.0)	29	0	0.0	(0.0, 11.9)		

表 27. 對主要菌株達到界定之hSBA效價之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	60 µg rLP2086				疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086				HAV/ 生理鹽水			
	Titer	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	Titer	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	Titer	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c
第3次疫苗接種後1個月	8	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	48	48	100.0 (92.6, 100.0)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	16	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	48	48	100.0 (92.6, 100.0)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	32	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	48	46	95.8 (85.7, 99.5)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	64	10	7	70.0 (34.8, 93.3)	48	41	85.4 (72.2, 93.9)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	128	10	5	50.0 (18.7, 81.3)	48	26	54.2 (39.2, 68.6)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	12 至<24 個月											
	4	19	19	100.0 (82.4, 100.0)	95	95	100.0 (96.2, 100.0)	54	5	9.3 (3.1, 20.3)		
	8	19	19	100.0 (82.4, 100.0)	95	95	100.0 (96.2, 100.0)	54	1	1.9 (0.0, 9.9)		
	16	19	19	100.0 (82.4, 100.0)	95	94	98.9 (94.3, 100.0)	54	1	1.9 (0.0, 9.9)		
	32	19	18	94.7 (74.0, 99.9)	95	91	95.8 (89.6, 98.8)	54	1	1.9 (0.0, 9.9)		
	64	19	17	89.5 (66.9, 98.7)	95	85	89.5 (81.5, 94.8)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)		
	128	19	13	68.4 (43.4, 87.4)	95	79	83.2 (74.1, 90.1)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)		
	12 至<18個月											
	4	9	9	100.0 (66.4, 100.0)	47	47	100.0 (92.5, 100.0)	24	2	8.3 (1.0, 27.0)		
	8	9	9	100.0 (66.4, 100.0)	47	47	100.0 (92.5, 100.0)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
18 至<24 個月	16	9	9	100.0 (66.4, 100.0)	47	46	97.9 (88.7, 99.9)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	32	9	9	100.0 (66.4, 100.0)	47	46	97.9 (88.7, 99.9)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	64	9	9	100.0 (66.4, 100.0)	47	44	93.6 (82.5, 98.7)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	128	9	5	55.6 (21.2, 86.3)	47	42	89.4 (76.9, 96.5)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	18 至<24 個月											
	4	10	10	100.0 (69.2, 100.0)	48	48	100.0 (92.6, 100.0)	30	3	10.0 (2.1, 26.5)		
	8	10	10	100.0 (69.2, 100.0)	48	48	100.0 (92.6, 100.0)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)		
	16	10	10	100.0 (69.2, 100.0)	48	48	100.0 (92.6, 100.0)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)		
	32	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	48	45	93.8 (82.8, 98.7)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)		
	64	10	8	80.0 (44.4, 97.5)	48	41	85.4 (72.2, 93.9)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	128	10	8	80.0 (44.4, 97.5)	48	37	77.1 (62.7, 88.0)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
PMB2948 (B24)												
第1次疫苗接種前												
12 至<24 個月	4	21	1	4.8 (0.1, 23.8)	97	2	2.1 (0.3, 7.3)	61	1	1.6 (0.0, 8.8)		
	8	21	1	4.8 (0.1, 23.8)	97	2	2.1 (0.3, 7.3)	61	1	1.6 (0.0, 8.8)		
	16	21	1	4.8 (0.1, 23.8)	97	2	2.1 (0.3, 7.3)	61	1	1.6 (0.0, 8.8)		
	32	21	1	4.8 (0.1, 23.8)	97	0	0.0 (0.0, 3.7)	61	1	1.6 (0.0, 8.8)		
	64	21	0	0.0 (0.0, 16.1)	97	0	0.0 (0.0, 3.7)	61	1	1.6 (0.0, 8.8)		
	128	21	0	0.0 (0.0, 16.1)	97	0	0.0 (0.0, 3.7)	61	0	0.0 (0.0, 5.9)		
	12 至<18個月											
	4	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)		
	8	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)		
	16	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)		
	32	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	46	0	0.0 (0.0, 7.7)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)		
	64	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	46	0	0.0 (0.0, 7.7)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)		
	128	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	46	0	0.0 (0.0, 7.7)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)		
	18 至<24個月											
	4	11	1	9.1 (0.2, 41.3)	51	1	2.0 (0.0, 10.4)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)		
	8	11	1	9.1 (0.2, 41.3)	51	1	2.0 (0.0, 10.4)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)		
第2次疫苗接種後1個月	16	11	1	9.1 (0.2, 41.3)	51	1	2.0 (0.0, 10.4)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)		
	32	11	1	9.1 (0.2, 41.3)	51	0	0.0 (0.0, 7.0)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)		
	64	11	0	0.0 (0.0, 28.5)	51	0	0.0 (0.0, 7.0)	30	1	3.3 (0.1, 17.2)		
	128	11	0	0.0 (0.0, 28.5)	51	0	0.0 (0.0, 7.0)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	12 至<24 個月											
	4	19	11	57.9 (33.5, 79.7)	86	31	36.0 (26.0, 47.1)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)		
	8	19	11	57.9 (33.5, 79.7)	86	29	33.7 (23.9, 44.7)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)		

表 27. 對主要菌株達到界定之hSBA效價之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層		60 µg rLP2086				疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086				HAV/ 生理鹽水			
		Titer	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c		
12 至<18 個月	16	19	9	47.4 (24.4, 71.1)	86	28	32.6 (22.8, 43.5)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)			
	32	19	1	5.3 (0.1, 26.0)	86	12	14.0 (7.4, 23.1)	59	1	1.7 (0.0, 9.1)			
	64	19	0	0.0 (0.0, 17.6)	86	3	3.5 (0.7, 9.9)	59	0	0.0 (0.0, 6.1)			
	128	19	0	0.0 (0.0, 17.6)	86	1	1.2 (0.0, 6.3)	59	0	0.0 (0.0, 6.1)			
	4	10	7	70.0 (34.8, 93.3)	42	12	28.6 (15.7, 44.6)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)			
	8	10	7	70.0 (34.8, 93.3)	42	10	23.8 (12.1, 39.5)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)			
	16	10	6	60.0 (26.2, 87.8)	42	9	21.4 (10.3, 36.8)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)			
	32	10	1	10.0 (0.3, 44.5)	42	4	9.5 (2.7, 22.6)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)			
	64	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	42	1	2.4 (0.1, 12.6)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)			
	128	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	42	1	2.4 (0.1, 12.6)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)			
18 至<24 個月	4	9	4	44.4 (13.7, 78.8)	44	19	43.2 (28.3, 59.0)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)			
	8	9	4	44.4 (13.7, 78.8)	44	19	43.2 (28.3, 59.0)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)			
	16	9	3	33.3 (7.5, 70.1)	44	19	43.2 (28.3, 59.0)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)			
	32	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	44	8	18.2 (8.2, 32.7)	29	1	3.4 (0.1, 17.8)			
	64	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	44	2	4.5 (0.6, 15.5)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)			
	128	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	44	0	0.0 (0.0, 8.0)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)			
第3次疫苗接種後1個月													
12 至<24 個月	4	20	17	85.0 (62.1, 96.8)	95	68	71.6 (61.4, 80.4)	60	3	5.0 (1.0, 13.9)			
	8	20	17	85.0 (62.1, 96.8)	95	68	71.6 (61.4, 80.4)	60	3	5.0 (1.0, 13.9)			
	16	20	15	75.0 (50.9, 91.3)	95	64	67.4 (57.0, 76.6)	60	3	5.0 (1.0, 13.9)			
	32	20	8	40.0 (19.1, 63.9)	95	34	35.8 (26.2, 46.3)	60	1	1.7 (0.0, 8.9)			
	64	20	3	15.0 (3.2, 37.9)	95	13	13.7 (7.5, 22.3)	60	0	0.0 (0.0, 6.0)			
	128	20	1	5.0 (0.1, 24.9)	95	2	2.1 (0.3, 7.4)	60	0	0.0 (0.0, 6.0)			
	12 至<18 個月	4	9	8	88.9 (51.8, 99.7)	45	32	71.1 (55.7, 83.6)	31	1	3.2 (0.1, 16.7)		
		8	9	8	88.9 (51.8, 99.7)	45	32	71.1 (55.7, 83.6)	31	1	3.2 (0.1, 16.7)		
		16	9	8	88.9 (51.8, 99.7)	45	30	66.7 (51.0, 80.0)	31	1	3.2 (0.1, 16.7)		
		32	9	4	44.4 (13.7, 78.8)	45	17	37.8 (23.8, 53.5)	31	1	3.2 (0.1, 16.7)		
64		9	1	11.1 (0.3, 48.2)	45	8	17.8 (8.0, 32.1)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)			
128		9	0	0.0 (0.0, 33.6)	45	1	2.2 (0.1, 11.8)	31	0	0.0 (0.0, 11.2)			
18 至<24 個月		4	11	9	81.8 (48.2, 97.7)	50	36	72.0 (57.5, 83.8)	29	2	6.9 (0.8, 22.8)		
		8	11	9	81.8 (48.2, 97.7)	50	36	72.0 (57.5, 83.8)	29	2	6.9 (0.8, 22.8)		
		16	11	7	63.6 (30.8, 89.1)	50	34	68.0 (53.3, 80.5)	29	2	6.9 (0.8, 22.8)		
		32	11	4	36.4 (10.9, 69.2)	50	17	34.0 (21.2, 48.8)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	64	11	2	18.2 (2.3, 51.8)	50	5	10.0 (3.3, 21.8)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)			
	128	11	1	9.1 (0.2, 41.3)	50	1	2.0 (0.1, 10.6)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)			
PMB2707 (B44)													
第1次疫苗接種前													
12 至<24 個月	4	19	0	0.0 (0.0, 17.6)	95	1	1.1 (0.0, 5.7)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)			
	8	19	0	0.0 (0.0, 17.6)	95	1	1.1 (0.0, 5.7)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)			
	16	19	0	0.0 (0.0, 17.6)	95	0	0.0 (0.0, 3.8)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)			
	32	19	0	0.0 (0.0, 17.6)	95	0	0.0 (0.0, 3.8)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)			
	64	19	0	0.0 (0.0, 17.6)	95	0	0.0 (0.0, 3.8)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)			
	128	19	0	0.0 (0.0, 17.6)	95	0	0.0 (0.0, 3.8)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)			
	12 至<18 個月	4	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
		8	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	1	2.2 (0.1, 11.5)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
		16	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	0	0.0 (0.0, 7.7)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
		32	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	0	0.0 (0.0, 7.7)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		

表 27. 對主要菌株達到界定之hSBA效價之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)											
	60 µg rLP2086				120 µg rLP2086				HAV/生理鹽水			
	Titer	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	Titer	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	Titer	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c
18 至<24 個月	64	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	0	0.0 (0.0, 7.7)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	128	9	0	0.0 (0.0, 33.6)	46	0	0.0 (0.0, 7.7)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	4	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	49	0	0.0 (0.0, 7.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	8	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	49	0	0.0 (0.0, 7.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	16	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	49	0	0.0 (0.0, 7.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	32	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	49	0	0.0 (0.0, 7.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	64	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	49	0	0.0 (0.0, 7.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	128	10	0	0.0 (0.0, 30.8)	49	0	0.0 (0.0, 7.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
第2次疫苗接種後1個月 12 至<24 個月	4	19	14	73.7 (48.8, 90.9)	94	64	68.1 (57.7, 77.3)	52	0	0.0 (0.0, 6.8)		
	8	19	13	68.4 (43.4, 87.4)	94	64	68.1 (57.7, 77.3)	52	0	0.0 (0.0, 6.8)		
	16	19	13	68.4 (43.4, 87.4)	94	63	67.0 (56.6, 76.4)	52	0	0.0 (0.0, 6.8)		
	32	19	11	57.9 (33.5, 79.7)	94	53	56.4 (45.8, 66.6)	52	0	0.0 (0.0, 6.8)		
	64	19	6	31.6 (12.6, 56.6)	94	23	24.5 (16.2, 34.4)	52	0	0.0 (0.0, 6.8)		
	128	19	2	10.5 (1.3, 33.1)	94	10	10.6 (5.2, 18.7)	52	0	0.0 (0.0, 6.8)		
	4	9	7	77.8 (40.0, 97.2)	47	34	72.3 (57.4, 84.4)	23	0	0.0 (0.0, 14.8)		
	8	9	7	77.8 (40.0, 97.2)	47	34	72.3 (57.4, 84.4)	23	0	0.0 (0.0, 14.8)		
12 至<18 個月	16	9	7	77.8 (40.0, 97.2)	47	34	72.3 (57.4, 84.4)	23	0	0.0 (0.0, 14.8)		
	32	9	5	55.6 (21.2, 86.3)	47	29	61.7 (46.4, 75.5)	23	0	0.0 (0.0, 14.8)		
	64	9	3	33.3 (7.5, 70.1)	47	13	27.7 (15.6, 42.6)	23	0	0.0 (0.0, 14.8)		
	128	9	1	11.1 (0.3, 48.2)	47	5	10.6 (3.5, 23.1)	23	0	0.0 (0.0, 14.8)		
	4	10	7	70.0 (34.8, 93.3)	47	30	63.8 (48.5, 77.3)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	8	10	6	60.0 (26.2, 87.8)	47	30	63.8 (48.5, 77.3)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	16	10	6	60.0 (26.2, 87.8)	47	29	61.7 (46.4, 75.5)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	32	10	6	60.0 (26.2, 87.8)	47	24	51.1 (36.1, 65.9)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
18 至<24 個月	64	10	3	30.0 (6.7, 65.2)	47	10	21.3 (10.7, 35.7)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	128	10	1	10.0 (0.3, 44.5)	47	5	10.6 (3.5, 23.1)	29	0	0.0 (0.0, 11.9)		
	4	19	17	89.5 (66.9, 98.7)	94	82	87.2 (78.8, 93.2)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)		
	8	19	17	89.5 (66.9, 98.7)	94	81	86.2 (77.5, 92.4)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)		
	16	19	16	84.2 (60.4, 96.6)	94	81	86.2 (77.5, 92.4)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)		
	32	19	12	63.2 (38.4, 83.7)	94	72	76.6 (66.7, 84.7)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)		
	64	19	7	36.8 (16.3, 61.6)	94	55	58.5 (47.9, 68.6)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)		
	128	19	4	21.1 (6.1, 45.6)	94	30	31.9 (22.7, 42.3)	54	0	0.0 (0.0, 6.6)		
第3次疫苗接種後1個月 12 至<24 個月	4	9	8	88.9 (51.8, 99.7)	47	41	87.2 (74.3, 95.2)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	8	9	8	88.9 (51.8, 99.7)	47	41	87.2 (74.3, 95.2)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	16	9	7	77.8 (40.0, 97.2)	47	41	87.2 (74.3, 95.2)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	32	9	5	55.6 (21.2, 86.3)	47	35	74.5 (59.7, 86.1)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	64	9	4	44.4 (13.7, 78.8)	47	27	57.4 (42.2, 71.7)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	128	9	2	22.2 (2.8, 60.0)	47	14	29.8 (17.3, 44.9)	24	0	0.0 (0.0, 14.2)		
	4	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	47	41	87.2 (74.3, 95.2)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	8	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	47	40	85.1 (71.7, 93.8)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
18 至<24 個月	16	10	9	90.0 (55.5, 99.7)	47	40	85.1 (71.7, 93.8)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	32	10	7	70.0 (34.8, 93.3)	47	37	78.7 (64.3, 89.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	64	10	3	30.0 (6.7, 65.2)	47	28	59.6 (44.3, 73.6)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		
	128	10	2	20.0 (2.5, 55.6)	47	16	34.0 (20.9, 49.3)	30	0	0.0 (0.0, 11.6)		

縮寫：hSBA=使用人補體之血清殺菌分析。

表 27. 對主要菌株達到界定之hSBA效價之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)											
	60 µg rLP2086				120 µg rLP2086				HAV/生理鹽水			
	效價	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	效價	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c	效價	N ^a	n ^b	% (95% CI) ^c
a. N=對指定菌株具有有效和確定之hSBA效價的個體數。												
b. n=在指定之時間點對指定菌株具有觀察到之hSBA效價≥界定之效價的個體數。												
c. 基於觀察之個體比例的精確雙邊CI，使用Clopper和Pearson方法。												

探索性免疫原性試驗指標

hSBA效價從基線開始增加≥4倍

【0507】表28呈現對該4種主要MnB測試菌株之hSBA效價從基線開始增加≥4倍之個體的比例。

在第二次疫苗接種後1個月，在60µg和120µg組中年齡為12至<18個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到從基線開始增加≥4倍之個體的比例分別為80.0%和62.2%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到從基線開始增加≥4倍之個體的比例分別為100.0%和97.9%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到從基線開始增加≥4倍之個體的比例分別為60.0%和19.0%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到從基線開始增加≥4倍之個體的比例分別為77.8%和70.2%。

在60µg和120µg組中年齡層為18至<24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到從基線開始增加≥4倍之個體的比例分別為66.7%和80.0%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到從基線開始增加≥4倍之個體的比例分別為90.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到從基線開始增加≥4倍之個體的比例分別為33.3%和40.9%；且針對

PMB2707(B44)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為60.0%和61.7%。總體而言，在第二次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中之合併之年齡層中針對PMB80(A22)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為73.7%和71.6%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為94.7%和98.9%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為47.4%和30.2%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為68.4%和66.0%。

第三次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中年齡為12至<18個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為77.8%和86.7%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為100.0%和95.7%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為88.9%和66.7%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為77.8%和85.1%。在60 μ g和120 μ g組中年齡為18至<24個月之個體針對PMB80(A22)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為90.9%和88.2%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為100.0%和100.0%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為63.6%和68.0%；且針對

PMB2707(B44)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為90.0%和85.1%。總體而言，在第三次疫苗接種後1個月，在60 μ g和120 μ g組中之合併之年齡層中針對PMB80(A22)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為85.0%和87.5%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為100.0%和97.9%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為75.0%和67.4%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例分別為84.2%和85.1%。

在第三次疫苗接種後1個月，HAV/生理鹽水組(合併之年齡層)中針對PMB80(A22)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例為5.0%；針對PMB2001(A56)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例為1.9%；針對PMB2948(B24)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例為3.3%；且針對PMB2707(B44)之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體的比例為0.0%。

表 28. 對主要菌株之hSBA效價達到增加≥4倍之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	60 µg rLP2086						疫苗組(依隨機分配的) 120 µg rLP2086						HAV/生理鹽水		
	N ^a	n ^b (%)	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b (%)	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b (%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b (%)	(%)	(95% CI) ^c
PMB80 (A22)															
第2次疫苗接種後1個月	19	14	(73.7)	(48.8, 90.9)	95	68	(71.6)	(61.4, 80.4)	59	1	(1.7)	(0.0, 9.1)			
12 至 <24 個月	10	8	(80.0)	(44.4, 97.5)	45	28	(62.2)	(46.5, 76.2)	30	0	(0.0)	(0.0, 11.6)			
18 至 <24 個月	9	6	(66.7)	(29.9, 92.5)	50	40	(80.0)	(66.3, 90.0)	29	1	(3.4)	(0.1, 17.8)			
第3次疫苗接種後1個月															
12 至 <24 個月	20	17	(85.0)	(62.1, 96.8)	96	84	(87.5)	(79.2, 93.4)	60	3	(5.0)	(1.0, 13.9)			
12 至 <18 個月	9	7	(77.8)	(40.0, 97.2)	45	39	(86.7)	(73.2, 94.9)	31	1	(3.2)	(0.1, 16.7)			
18 至 <24 個月	11	10	(90.9)	(58.7, 99.8)	51	45	(88.2)	(76.1, 95.6)	29	2	(6.9)	(0.8, 22.8)			
PMB2001 (A56)															
第2次疫苗接種後1個月	19	18	(94.7)	(74.0, 99.9)	95	94	(98.9)	(94.3, 100.0)	52	0	(0.0)	(0.0, 6.8)			
12 至 <24 個月	9	9	(100.0)	(66.4, 100.0)	47	46	(97.9)	(88.7, 99.9)	23	0	(0.0)	(0.0, 14.8)			
18 至 <24 個月	10	9	(90.0)	(55.5, 99.7)	48	48	(100.0)	(92.6, 100.0)	29	0	(0.0)	(0.0, 11.9)			
第3次疫苗接種後1個月															
12 至 <24 個月	19	19	(100.0)	(82.4, 100.0)	95	93	(97.9)	(92.6, 99.7)	54	1	(1.9)	(0.0, 9.9)			
12 至 <18 個月	9	9	(100.0)	(66.4, 100.0)	47	45	(95.7)	(85.5, 99.5)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)			
18 至 <24 個月	10	10	(100.0)	(69.2, 100.0)	48	48	(100.0)	(92.6, 100.0)	30	1	(3.3)	(0.1, 17.2)			
PMB2948 (B24)															
第2次疫苗接種後1個月	19	9	(47.4)	(24.4, 71.1)	86	26	(30.2)	(20.8, 41.1)	59	0	(0.0)	(0.0, 6.1)			
12 至 <24 個月	10	6	(60.0)	(26.2, 87.8)	42	8	(19.0)	(8.6, 34.1)	30	0	(0.0)	(0.0, 11.6)			
18 至 <24 個月	9	3	(33.3)	(7.5, 70.1)	44	18	(40.9)	(26.3, 56.8)	29	0	(0.0)	(0.0, 11.9)			
第3次疫苗接種後1個月															
12 至 <24 個月	20	15	(75.0)	(50.9, 91.3)	95	64	(67.4)	(57.0, 76.6)	60	2	(3.3)	(0.4, 11.5)			
12 至 <18 個月	9	8	(88.9)	(51.8, 99.7)	45	30	(66.7)	(51.0, 80.0)	31	1	(3.2)	(0.1, 16.7)			
18 至 <24 個月	11	7	(63.6)	(30.8, 89.1)	50	34	(68.0)	(53.3, 80.5)	29	1	(3.4)	(0.1, 17.8)			

表 28. 對主要菌株之hSBA效價達到增加≥4倍之個體-可評估之免疫原性群體

菌株(變體) 採樣時間點 年齡層	疫苗組(依隨機分配的)										HAV/生理鹽水	
	60 µg rLP2086					120 µg rLP2086						
	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c	N ^a	n ^b	(%)	(95% CI) ^c
PMB2707 (B44)												
第2次疫苗接種後1個月												
12至<24個月	19	13	(68.4)	(43.4, 87.4)	94	62	(66.0)	(55.5, 75.4)	52	0	(0.0)	(0.0, 6.8)
12至<18個月	9	7	(77.8)	(40.0, 97.2)	47	33	(70.2)	(55.1, 82.7)	23	0	(0.0)	(0.0, 14.8)
18至<24個月	10	6	(60.0)	(26.2, 87.8)	47	29	(61.7)	(46.4, 75.5)	29	0	(0.0)	(0.0, 11.9)
第3次疫苗接種後1個月												
12至<24個月	19	16	(84.2)	(60.4, 96.6)	94	80	(85.1)	(76.3, 91.6)	54	0	(0.0)	(0.0, 6.6)
12至<18個月	9	7	(77.8)	(40.0, 97.2)	47	40	(85.1)	(71.7, 93.8)	24	0	(0.0)	(0.0, 14.2)
18至<24個月	10	9	(90.0)	(55.5, 99.7)	47	40	(85.1)	(71.7, 93.8)	30	0	(0.0)	(0.0, 11.6)

縮寫：hSBA=使用人補體之血清殺菌分析；LLOQ=定量下限；LOD=檢測限例；
注意：在A22方面，LLOQ=1：16；在A56、B24和B44方面，LLOQ=1：8。
注意：增加4倍之定義如下：(1)對具有基線hSBA效價低於LOD(hSBA效價<1：4)之個體而言，反應被定義為hSBA效價≥1：16或LLOQ(視何者效價較高)
(2)對具有基線hSBA效價≥LOD及<LLOQ之個體而言，反應被定義為hSBA效價≥4倍LLOQ。
(3)對具有基線hSBA效價≥LLOQ之個體而言，反應被定義為hSBA效價≥基線效價之4倍。
a. 在hSBA效價從基線開始增加≥4倍方面，N=在指定之時間點和基線對指定菌株具有有效和確定之hSBA效價的個體數。
b. 在hSBA效價從基線開始增加≥4倍方面，n=對指定菌株之hSBA效價達到從基線開始增加≥4倍之個體數
c. 基於觀察之個體比例的精確雙邊CI，使用Clopper和Pearson方法。

【0508】 mITT群體觀察到類似之結果。

按性別和國家評估該可評估之免疫原性群體中對該4種主要 MnB測試菌株的每一種菌株之 hSBA效價達到增加 ≥ 4 倍之個體比例的亞群分析。在進行之亞群分析中未觀察到臨床上重要的差異。

主要 MnB試驗菌株之反向累積分佈曲線

【0509】 評估該合併之年齡層中之個體在各採樣時點對該4種主要 MnB測試菌株的每一種菌株 (PMB80[A22]、PMB2001[A56]、PMB2948[B24]和 PMB2707[B44])顯示出 hSBA反應 ($\geq$ LLOQ)之個體比例的 RCDC。RCDC顯示出相對於HAV/生理鹽水組，二價 rLP2086組在第二次疫苗接種和第三次疫苗接種後之免疫反應較高。該二價 rLP2086組之免疫反應隨著每一次之疫苗接種而增加。

免疫原性結論

【0510】 本研究之主要目標為藉由 hSBA，針對4種主要 MnB測試菌株 (2種表現 LP2086亞族 A蛋白，2種表現 LP2086亞族 B蛋白)進行測量來描述個體之免疫反應，該測量係在第三次疫苗接種後1個月，在年齡為12至<18個月和年齡為18至<24個月之健康個體中進行。對合併之年齡層 (12至<24個月)的免疫反應之描述為次要目標。主要目標之主要試驗指標為在第三次疫苗接種後1個月，各年齡層中針對該4種主要 MnB測試菌株的每一種菌株之 hSBA效價

達到 $\geq$ LLOQ 之個體的比例。

【0511】在投予第三個二價 rLP2086 劑量後一個月可在年齡為 12 至 <18 個月之幼兒和年齡為 18 至 <24 個月之之幼兒，及合併之年齡層 (12 至 <24 個月) 中觀察到強大之免疫反應，此可藉由針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ (在 A56、B24 和 B44 方面為 1 : 8；在 A22 方面為 1 : 16) 之個體的比例確認。對 60 μ g 組，在 3 個劑量後，較年小幼兒 (12 至 <18 個月大) 和較年長幼兒 (18 至 <24 個月大) 之達成 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 的個體比例分別為自 88.9% 至 100.0% 和自 81.8% 至 100.0%。對 120 μ g 組，在 3 個劑量後，年齡為 12 至 <18 個月大之幼兒和年齡為 18 至 <24 個月大之幼兒達成 hSBA 效價 $\geq$ LLOQ 的個體比例分別為自 71.1% 至 100.0% 和自 72.0% 至 100.0%。在第三次疫苗接種後 1 個月，合併之年齡層中針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到 $\geq$ LLOQ 之個體比例為自 85.0% 至 100.0% (60 μ g 組) 和自 71.6% 至 100.0% (120 μ g 組)。這些發現可藉由與跨越二種年齡層和劑量水準之基線相比較，在接受三個二價 rLP2086 劑量後針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 GMT 增加 (從基線之 4.0 至 8.5 至第三次疫苗接種後 1 個月之 15.1 至 171.4) 及 hSBA 效價達到 $\geq$ 1 : 4 之個體比例 (71.1% 至 100%) 或 $\geq$ 1 : 16 之個體比例 (63.6% 至 100%) 進一步得到支持。另外，在合併之年齡層中，在二種劑量下，第三次疫苗接種後 1 個月針對該 4 種主要 MnB 測試菌株的每一種菌株之 hSBA 效價達到從基線開始增加 $\geq$ 4

倍之個體比例係自67.4%至100.0%。總結，在第0、2和6個月計劃表中投予之3個二價rLP2086劑量(無論是60 μ g或120 μ g)可在年齡為12至<24個月之幼兒(個別及合併之年齡層)中引發強大之免疫反應。

【0512】該研究之次要目標係在投予第二個二價rLP2086劑量後一個月藉由評估2個年齡層及合併之年齡層之 $\geq$ LLOQ反應、界定之hSBA效價和hHSBA GMT來描述免疫反應。在合併之年齡層方面，在第二個二價rLP2086劑量後一個月(投予第一個劑量後2個月)，在60 μ g組中達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為57.9%至94.7%，在120 μ g組中達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為33.7%至100.0%。二個個別年齡層所得之結果類似，在較年輕和年長之年齡層之間未觀察到有意義之差異。這些發現可藉由與跨越二種年齡層和劑量水準之基線相比較，在接受二個二價rLP2086劑量後針對該4種主要MnB測試菌株的每一種菌株之GMT增加(7.2至110.6)且hSBA效價達到 $\geq 1:4$ (36.0%至100%)或 $\geq 1:16$ (32.6%至100%)之個體的比例得到支持。二種個別年齡層得到之結果類似。另外，在第二次疫苗接種後1個月，在合併之年齡層中對該4種主要之MnB測試菌株的每一種菌株之hSBA效價達到從基線開始增加 ≥ 4 倍之個體比例係在30.2%至98.9%之範圍內。結論，藉由相隔二個月投予之二個60 μ g或120 μ g劑量的二價rLP2086在年齡為12至<24個月之幼兒(個別及合併之年齡層)中引出強大之免疫反應。

總結，在60 μ g和120 μ g二種劑量水準下，在第0、2和6個月計劃表中以3個劑量投予之二價rLP2086在年齡為12至<24個月之幼兒(個別及合併之年齡層)中引出強大之免疫反應，藉由hSBA測量時，有高比例之個體在第三個劑量後取得保護性抗體效價。

討論和整體結論

【0513】免疫原性討論.來自該給予年齡為12至<24個月之幼兒的二價rLP2086(二種劑量水準)之3劑量方案(第0、2和6個月計劃表)的第2期研究之免疫原性結果與先前在青少年和年輕人身上進行之120 μ g劑量水準的研究相一致。

【0514】對二價rLP2086疫苗接種之免疫原性反應係在經驗證之hSBA中，採用較公認之保護相關性(即，hSBA效價 $\geq 1:4$)更嚴格之標準，使用4種主要之MnB測試菌株(各自表現與該疫苗組分抗原異源之fHBP變體)測量。基於在第三次疫苗接種後1個月，對該4種主要MnB測試菌株之hSBA效價 $\geq$ LLOQ，參與本研究之幼兒(任一種劑量水準)與參與研究B1971009之青少年(10歲至<19歲)和參與研究B1971017之幼兒和兒童(≥ 24 個月至<10歲)相較下具有類似之免疫反應，在120 μ g組(年齡12至<24個月)方面，本研究中在第三次疫苗接種(第0、2和6個月計劃表)後達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為71.6%至100%，而研究B1971009中為87.1%至99.5%，研究B1971017中為79.1%至

100.0%。在第三次疫苗接種後1個月對該4種主要MnB測試菌株之hSBA效價達到 $\geq$ LLOQ之個體的比例在這3個研究之間並沒有臨床上有意義的差異，儘管研究B1971009中具有疫苗接種前hSBA效價 $\geq$ LLOQ之青少年個體的比例較本研究中之幼兒的比例高出許多。二價rLP2086顯示出在年齡為12至<24個月之群體中為高度免疫原性且基於hSBA保護相關性似乎能提供類似於預期對青少年之針對MnB感染的防護。對個別年齡層及合併之二個年齡層投予3個劑量後，60 μ g劑量水準之反應與120 μ g劑量水準之反應並無有意義之差別。

【0515】關於次要目標(本研究中合併之年齡層(12至<24個月)在第二個二價rLP2086劑量(任一劑量水準)後1個月對之免疫反應)，相較於參與研究B1971009之青少年(10歲至<19歲)(彼等接受相隔2個月投予之2個二價rLP2086劑量)達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為64.2%至99.1%及參與研究B1971017之幼兒和兒童($\geq$ 24個月至<10歲)達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為48.5%至100.0%，本研究中達到hSBA效價 $\geq$ LLOQ之個體的比例為33.7%至100%。對於二個年齡層及合併之年齡層，投予二個60 μ g二價rLP2086劑量後之免疫反應與投予二個120 μ g二價rLP2086劑量後之免疫反應並無有意義之差別。應注意的是，當比較60 μ g和120 μ g劑量水準之間的反應率時，60 μ g組中較小之樣品尺寸較難做確定性結論。

【0516】總結，在第0、2和6個月計劃表中投予之

60 μ g和120 μ g二種劑量水準之二價rLP2086在年齡為12至<24個月之幼兒中為高度免疫原性，藉由hSBA測量時，有高比例之個體在第三個劑量後取得保護性抗體效價。在投予第三個劑量後一個月，在本研究中測量之免疫反應似乎與先前在青少年和兒童中進行之研究中所觀察到者類似。該3劑量方案似乎在年齡為12至<24個月之幼兒中提供高比例之保護性免疫。

【0517】總體結論。總結，當在第0、2和6個月計劃表中投予年齡為12至<24個月之幼兒時，藉由hSBA可測得60 μ g和120 μ g劑量水準之二價rLP2086在第三個劑量後可引發保護性抗體效價。如本研究中投予之疫苗對年齡為12至<24個月之幼兒是安全且良好耐受，具有可接受之安全性變化形廓。

實施例22：在CBA/J小鼠中評估Mn五價和Trumenba[®]疫苗之腦膜炎球菌血清群B免疫原性

【0518】在CBA/J小鼠中評估以二價MnB fHBP疫苗、Trumenba或與四價ACWY多糖結合型疫苗一起配製之二價MnB fHBP疫苗(Mn五價ABCWY)進行疫苗接種後對腦膜炎球菌血清群B fHBP之免疫反應。以三種不同疫苗將各組CBA/J小鼠免疫化：五價(ABCYW)、Trumenba[®](MnB)和Nimenrix[®](ACYW)(表29)。

表29 研究設計：各疫苗之劑量水準

稀釋因子	劑量水準, $\mu\text{g} / 0.25 \text{ mL}$ 劑量			
	Mn 五價 (ABCWY)	TRUMENBA® (B)	NIMENRIX® (ACWY)	AIPO ₄ (稀釋劑)
1	8 + 1.33	8	1.33	125
2	4 + 0.67	4	0.67	125
4	2 + 0.33	2	0.33	125
8	1 + 0.17	1	0.17	125

【0519】在每一治療臂方面，使用各別疫苗之2倍稀釋劑量水準(表29)經由皮下途徑在頸部之頸背部將CBA/J小鼠(25隻/組)免疫化。在時間0使用疫苗起動小鼠之免疫反應並在第2週給予加強劑。在第3週PD2收集血清以利用二種不同的血清殺菌分析法進行測試，該二種不同的血清殺菌分析法係利用人補體(hSBA)進行。一種hSBA係利用表現fHBP亞族A之菌株(M98250771)，另一種hSBA係利用表現fHBP亞族B之菌株(CDC1127)。

【0520】hSBA測量針對腦膜炎球菌血清群B菌株之抗體依賴性，補體介導之殺菌活性。簡單地說，將經適當稀釋之測試血清在96孔微量滴定分析盤中與新製備之腦膜炎球菌B菌株(亞族A或B)之細菌培養物和人補體混合。將分析盤置於迴轉式振盪器(orbital shaker)上並在加濕培養箱(37°C / 5%CO₂)中混合30分鐘。隨後，將來自各個孔之分析反應物的等分試樣轉移至96孔過濾盤以計算存活細菌數。

【0521】對疫苗接種之反應率係以各給藥組(n=25)中在hSBA中反應之小鼠的百分比計算出。當以預定之稀釋水準測試時，殺死 $\geq 50\%$ 之T₃₀對照腦膜炎球菌的小鼠血清樣品被視為反應者。該T₃₀對照孔含有細菌和補體但無測

試血清並在30分鐘分析培育結束時進行計數。

【 0522 】 表 30 和 表 31 顯示由 TRUMENBA® 或 Mn 五 價 疫苗誘導之對腦膜炎球菌血清群 B 菌株亞族 A 和亞族 B 的劑量依賴性反應率，該二者彼此相當。如所預期者，NIMENRIX™ 不會誘導對 Mn B 菌株之功能性免疫反應。

表 30 - 亞族A hSBA反應(%反應者)

稀釋 因子 ^a	TRUMENBA	NIMENRIX	五價
8	24%	0%	8%
4	40%	0%	16%
2	52%	0%	56%
1	80%	0%	92%

^a 參見表29中之對應劑量水準

表 31 - 亞族B hSBA反應(%反應者)

稀釋 因子 ^a	TRUMENBA	NIMENRIX	五價
8	28%	0%	36%
4	56%	0%	60%
2	60%	0%	76%
1	72%	0%	76%

^a 參見表29中之對應劑量水準

下列各項描述本發明之另外的實施態樣：

C1. 一種組成物，其包含多肽和腦膜炎球菌血清群 A(MenA) 莢膜糖軛合物；腦膜炎球菌血清群 C(MenC) 莢膜糖軛合物；腦膜炎球菌血清群 W₁₃₅(MenW) 莢膜糖軛合物；和腦膜炎球菌血清群 Y(MenY) 莢膜糖軛合物。

C2. 如第 C1 項之組成物，其中該 MenA 莢膜糖與載體蛋白軛合；該 MenC 莢膜糖與載體蛋白軛合；該 MenW 莢膜

糖與載體蛋白軛合；且該 MenY 莢膜糖與載體蛋白軛合。

C3. 如第 C1 項之組成物，其中該組成物進一步包括腦膜炎球菌血清群 X(MenX) 莢膜糖軛合物。

C4. 如第 C1 項之組成物，其中該多肽為因子 H 結合蛋白 (fHBP)。

C5. 如第 C1 項之組成物，其中該多肽包含與下列群組中任一者所示之胺基酸序列具有至少 70% 同一性之胺基酸序列：SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：12、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：14、SEQ ID NO：15、SEQ ID NO：16、SEQ ID NO：17、SEQ ID NO：18、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：20、SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：23、SEQ ID NO：26、SEQ ID NO：27、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：30、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33、SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：35、SEQ ID NO：36、SEQ ID NO：37、SEQ ID NO：38、SEQ ID NO：39、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：41、SEQ ID NO：42、SEQ ID NO：43、SEQ ID NO：44、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：46、SEQ ID NO：47、SEQ ID NO：48、SEQ ID NO：49、SEQ ID NO：50、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：52、SEQ ID NO：53、SEQ ID NO：54、SEQ ID NO：55、SEQ ID NO：56、SEQ ID

NO：57、SEQ ID NO：58、SEQ ID NO：59、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61和SEQ ID NO：62。

C6. 一種組成物，其包含：

a.第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；

b.第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；和

c.與載體蛋白軛合之腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖。

C7. 一種組成物，其包含：

a.第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；

b.第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；和

c.與載體蛋白軛合之腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖。

C8. 一種組成物，其包含：

a.第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；

b.第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；和

c.與載體蛋白軛合之腦膜炎球菌血清群W-135(MenW)莢膜糖。

C9. 一種組成物，其包含：

a.第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；

b.第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；和

c.與載體蛋白軛合之腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖。

C10. 一種組成物，其包含：

a.第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；

b.第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；

c.與載體蛋白軛合之腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖；

d.與載體蛋白軛合之腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖；

e.與載體蛋白軛合之腦膜炎球菌血清群W₁₃₅(MenW)莢膜糖；和

f.與載體蛋白軛合之腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖。

C11. 一種組成物，其包含：

a.第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；

b.第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；和

c.與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖；

d.與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖；

e.與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群W₁₃₅(MenW)莢膜糖；和

f.與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖。

C12. 如第C1項之組成物，其中該MenA莢膜糖藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合且其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)。

C13. 如第C1項之組成物，其中該MenC莢膜糖藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與ADH連接子軛合，且其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)。

C14. 如第C1項之組成物，其中該MenW莢膜糖在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenW-TT軛合物)。

C15. 如第C1項之組成物，其中該MenY莢膜糖在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎢化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenY-TT軛合物)。

C16. 如第C1項之組成物，其進一步包含Tris-HCl。

C17. 如第C1項之組成物，其進一步包含氯化鈉。

C18. 如第C1項之組成物，其進一步包含蔗糖。

C19. 如第C1項之組成物，其進一步包含組胺酸。

C20. 如第C1項之組成物，其進一步包含聚山梨醇酯80。

C21. 如第C1項之組成物，其進一步包含鋁。

C22. 如第C1項之組成物，其進一步包含磷酸鋁。

C23. 如第C1項之組成物，其中該組成物包含約120 µg/ml之第一多肽；約120 µg/ml之第二多肽；約0.5mg/ml之呈磷酸鋁形式之鋁；約0.02mg之聚山梨醇酯80；約10mM之組胺酸；和約150mM之氯化鈉。

C24. 如第C1項之組成物，其中該組成物每劑量包含約60 µg之第一多肽；約60 µg之第二多肽；與約7.5 µg破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之約5 µg之MenA莢膜糖；與約7.5 µg TT軛合之約5 µg之MenC莢膜糖；與約3.75 µg TT軛合之約5 µg之MenW莢膜糖；與約3.25 µg TT軛合之約5 µg之MenY莢膜糖；約97 µg之Tris-HCl，pH 6.8±0.3；4.69至4.71mg之氯化鈉；約28mg之蔗糖；約0.78mg之L-組胺酸；約0.02mg之聚山梨醇酯80；約0.25mg之鋁；且進一步包含0.5mL水。

C25. 如第C1項之組成物，其中該組成物適合用於年齡為12至<18個月或18至<24個月之患者。

C26. 如第C1項之組成物，其中該組成物適合用於年

齡為18至<24個月之患者。

C27. 如第C1項之組成物，其中該組成物適合用於年齡為 ≥ 24 個月至<10歲之患者。

C28. 如第C20項之組成物，其中該組成物包含至少0.010mg之聚山梨醇酯80和至多0.018mg之聚山梨醇酯80。

C29. 如第C20項之組成物，其中該組成物包含至少0.01mg之聚山梨醇酯80和至多0.02mg之聚山梨醇酯80。

C30. 如第C1項之組成物，其中該組成物未進一步包含與SEQ ID NO：1之序列同一性小於100%之多肽。

C31. 如第C1項之組成物，其中該第一多肽共具有258個胺基酸。

C32. 如第C1項之組成物，其中該組成物未進一步包含與SEQ ID NO：2之序列同一性小於100%之多肽。

C33. 如第C1項之組成物，其中該第二多肽共具有261個胺基酸。

C34. 如第C1項之組成物，其中該組成物包含至多二種脂化多肽。

C35. 如第C1項之組成物，其中該組成物不包含雜合蛋白。

C36. 如第C1項之組成物，其中該組成物不包含嵌合蛋白。

C37. 如第C1項之組成物，其中該組成物不包含融合蛋白。

C38. 如第C1項之組成物，其中該組成物未經凍乾。

C39. 如第C1項之組成物，其中該組成物不包含甲醛。

C40. 如第C1項之組成物，其中該組成物不包含白喉類毒素或CRM。

C41. 如第C1項之組成物，其中該組成物在無己二酸二醯肼(ADH)連接子存在之情況下不包含MenA莢膜糖。

C42. 如第C1項之組成物，其中該組成物在無己二酸二醯肼(ADH)連接子存在之情況下不包含MenC莢膜糖。

C43. 如第C1項之組成物，其中該組成物為液體組成物。

C44. 如第C1項之組成物，其中該組成物未進一步包含任一下列免疫原性組成物：MENACTRA(R)、MENVEO(R)、ADACEL(R)、HAVRIX(R)、GARDASIL(R)、REPEVAX或彼等之任何組合。

C45. 如第C1項之組成物，其中該組成物未進一步包含腦膜炎球菌A、C、Y和W-135多糖軛合物(MCV4)組成物，其中該載體蛋白為白喉類毒素。

C46. 如第C1項之組成物，其中該組成物未進一步包含腦膜炎球菌A、C、Y和W-135多糖軛合物(MCV4)組成物，其中該載體蛋白為CRM₁₉₇。

C47. 如第C1項之組成物，其中該組成物未進一步包含NIMENRIX疫苗。

C48. 如第C1項之組成物，其中該組成物未進一步包含NIMENRIX疫苗，其中NIMENRIX包含由氯化鈉和水組

成之稀釋劑。

C49. 一種套組，其包含(a)第一組成物，其包含脂化之MenB rLP2086亞族A多肽和脂化之MenB rLP2086亞族B多肽；和(b)第二組成物，其包含與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖；與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群W₁₃₅(MenW)莢膜糖；和與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合之腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖。

C50. 如第C49項之套組，其中該第一組成物為液體組成物且該第二組成物為凍乾組成物。

C51. 如第C49項之套組，其中該凍乾組成物不包含聚山梨醇酯80。

C52. 如第C49項之套組，其中該套組未進一步包含任一下列免疫原性組成物：MENACTRA(R)、MENVEO(R)、ADACEL(R)、HAVRIX(R)、GARDASIL(R)、REPEVAX或彼等之任何組合。

C53. 如第C49項之套組，其中該套組未進一步包含腦膜炎球菌A、C、Y和W-135多糖軛合物(MCV4)組成物，其中該載體蛋白為白喉類毒素。

C54. 如第C49項之套組，其中該套組未進一步包含腦膜炎球菌A、C、Y和W-135多糖軛合物(MCV4)組成物，其中該載體蛋白為CRM₁₉₇。

C55. 如第C49項之套組，其中該套組未進一步包含

NIMENRIX疫苗。

C56. 如第C49項之套組，其中該套組未進一步包含NIMENRIX(R)疫苗，其中NIMENRIX(R)包含由氯化鈉和水組成之稀釋劑。

C57. 一種套組，其包含：

a. 一種液體組成物，其包含

i. 第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；和

ii. 第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；和

b. 一種凍乾組成物，其包含

i. 腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖，其藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)；

ii. 腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖，其藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與ADH連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)；

iii. 腦膜炎球菌血清群W₁₃₅(MenW)莢膜糖，其在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenW-TT軛合物)；和

iv. 腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖，其在無連接子

之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenY-TT軛合物)。

C58. 如第 C57 項之套組，其中該液體組成物進一步包含氯化鈉。

C59. 如第 C57 項之套組，其中該液體組成物進一步包含 L-組胺酸。

C60. 如第 C57 項之套組，其中該液體組成物進一步包含聚山梨醇酯 80。

C61. 如第 C57 項之套組，其中該液體組成物進一步包含磷酸鋁。

C62. 如第 C57 項之套組，其中該液體組成物未進一步包含 Tris-HCl。

C63. 如第 C57 項之套組，其中該液體組成物未進一步包含蔗糖。

C64. 如第 C57 項之套組，其中該凍乾組成物進一步包含氯化鈉。

C65. 如第 C57 項之套組，其中該凍乾組成物不包含聚山梨醇酯 80。

C66. 如第 C60 項之套組，其中該液體組成物包含至少 0.010mg 之聚山梨醇酯 80 和至多 0.018mg 之聚山梨醇酯 80。

C67. 如第 C60 項之套組，其中該液體組成物包含至少 0.010mg 之聚山梨醇酯 80 和至多 0.02mg 之聚山梨醇酯 80。

C68. 一種免疫原性組成物，其包含：

a. 一種液體組成物，其包含 (i) 第一脂化多肽，其包含

SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；和(ii)第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；及

b.一種凍乾組成物，其包含

i.腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖，其藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)；

ii.腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖，其藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與ADH連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)；

iii.腦膜炎球菌血清群W₁₃₅(MenW)莢膜糖，其在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenW-TT軛合物)；和

iv.腦膜炎球菌血清群Y(MenY)莢膜糖，其在無連接子之存在下藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合(MenY-TT軛合物)。

C69. 如第C68項之免疫原性組成物，其中該凍乾組成物係以該液體組成物重構。

C70. 如第C68項之免疫原性組成物，其中該液體組成物進一步包含組胺酸。

C71. 如第C68項之免疫原性組成物，其中該液體組成物進一步包含聚山梨醇酯80。

C72. 如第C68項之免疫原性組成物，其中該液體組成物進一步包含磷酸鋁。

C73. 如第C68項之免疫原性組成物，其中該液體組成物進一步包含氯化鈉。

C74. 如第C68項之免疫原性組成物，其中該組成物適合用於年齡為12至<18個月或18至<24個月之患者。

C75. 如第C68項之免疫原性組成物，其中該組成物適合用於年齡為18至<24個月之患者。

C76. 如第C68項之免疫原性組成物，其中該組成物適合用於年齡為 ≥ 24 個月至<10歲之患者。

C77. 一種免疫原性組成物，其包含：

a. 一種液體組成物，其包含(i). 第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；和(ii). 第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；和

b. 一種凍乾組成物，其包含

i. 腦膜炎球菌血清群A(MenA)莢膜糖，其藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)；

ii. 腦膜炎球菌血清群C(MenC)莢膜糖，其藉由四氟硼酸1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與ADH連接子軛合，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)；

iii. 腦膜炎球菌血清群W₁₃₅(MenW)莢膜糖，其在無連

接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白 (TT) 直接軛合 (MenW-TT 軛合物)；和

iv. 腦膜炎球菌血清群 Y (MenY) 莢膜糖，其在無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎘化學與破傷風類毒素載體蛋白 (TT) 直接軛合 (MenY-TT 軛合物)；

其中該凍乾組成物與該液體組成物的重構以生成該免疫原性組成物。

C78. 如第 C77 項之免疫原性組成物，其中該液體組成物進一步包含鋁。

C79. 如第 C77 項之免疫原性組成物，其中該液體組成物進一步包含磷酸鋁。

C80. 如第 C77 項之免疫原性組成物，其中該凍乾組成物進一步包含氯化鈉。

C81. 如第 C77 項之免疫原性組成物，其中該免疫原性組成物包含至少 0.010mg 之聚山梨醇酯 80 和至多 0.018mg 之聚山梨醇酯 80。

C82. 如第 C77 項之免疫原性組成物，其中該免疫原性組成物包含至少 0.01mg 之聚山梨醇酯 80 和至多 0.02mg 之聚山梨醇酯 80。

C83. 如第 C77 項之免疫原性組成物，其中該凍乾組成物不含有鋁。

C84. 如第 C78 項之免疫原性組成物，其中該第一多肽和第二多肽與鋁結合。

C85. 如第C78項之免疫原性組成物，其中於免疫原性組成物中該第一多肽和第二多肽與鋁結合。

C86. 如第C78項之免疫原性組成物，其中與重構該凍乾組成物之前該液體組成物中與鋁結合之多肽的濃度相比較，該免疫原性組成物中與鋁結合之多肽的濃度在24小時後未降低。

C87. 如第C77項之免疫原性組成物，其中與該凍乾組成物中之MenA_{AH}-TT軛合物之濃度相比較，該免疫原性組成物中之MenA_{AH}-TT軛合物之濃度在24小時後未降低。

C88. 如第C77項之免疫原性組成物，其中與該凍乾組成物中之MenC_{AH}-TT軛合物之濃度相比較，該免疫原性組成物中之MenC_{AH}-TT軛合物之濃度在24小時後未降低。

C89. 如第C77項之免疫原性組成物，其中與該凍乾組成物中之MenW-TT軛合物之濃度相比較，該免疫原性組成物中之MenW-TT軛合物之濃度在24小時後未降低。

C90. 如第C77項之免疫原性組成物，其中與該凍乾組成物中之MenY-TT軛合物之濃度相比較，該免疫原性組成物中之MenY-TT軛合物之濃度在24小時後未降低。

C91. 如第C86項之免疫原性組成物，其中與重構之前液體組成物中之對應濃度相比較，該濃度在24小時後降低至多1%。

C92. 如第C86項之免疫原性組成物，其中該與重構之前液體組成物中的相應濃度相比，該濃度在24小時後降低至多5%。

C93. 如第C86項之免疫原性組成物，其中與重構之前該液體組成物中之對應濃度相比較，該濃度在24小時後降低至多10%。

C94. 如第C87至C90項之免疫原性組成物，其中與重構之前該凍乾組成物中之對應濃度相比較，該濃度在24小時後降低至多1%。

C95. 如第C87至C90項之免疫原性組成物，其中與重構之前該凍乾組成物中之對應濃度相比較，該濃度在24小時後降低至多5%。

C96. 如第C87至C90項之免疫原性組成物，其中與重構之前該凍乾組成物中之對應濃度相比較，該濃度在24小時後降低至多10%。

C97. 如第C68項或C77項之免疫原性組成物，其中當以氯化鈉重構時，該重構之免疫原性組成物之pH值小於該凍乾組成物之pH值。

C98. 一種組成物，其包含a)第一脂化多肽，其包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列，和b)第二脂化多肽，其包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C99. 如第C98項之組成物，其中該組成物進一步包含聚山梨醇酯80、鋁、組胺酸和氯化鈉。

C100. 如第C98項之組成物，其中該組成物包含60 μ g之第一脂化多肽和60 μ g之第二脂化多肽。

C101. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株和針對腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株之殺菌免疫

反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C1項之組成物。

C102. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株和針對腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C68項之組成物。

C103. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群B亞族A菌株和針對腦膜炎球菌血清群B亞族B菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C77項之組成物。

C104. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W及/或腦膜炎球菌血清群Y菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C1項之組成物。

C105. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W及/或腦膜炎球菌血清群Y菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C68項之組成物。

C106. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W及/或腦膜炎球菌血清群Y菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C77項之組成物。

C107. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群B、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌

血清群W及/或腦膜炎球菌血清群Y菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C1項之組成物。

C108. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群B、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W及/或腦膜炎球菌血清群Y菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C68項之組成物。

C109. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群B、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W及/或腦膜炎球菌血清群Y菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C77項之組成物。

C110. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群B、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W、腦膜炎球菌血清群Y菌株和腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C1項之組成物。

C111. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群B、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W、腦膜炎球菌血清群Y菌株和腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C68項之組成物。

C112. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群B、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W、腦膜炎球菌血清群Y菌株和腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之

如第C77項之組成物。

C113. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群A、腦膜炎球菌血清群B、腦膜炎球菌血清群C、腦膜炎球菌血清群W、腦膜炎球菌血清群Y菌株和腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，其包含對該人投予有效量之如第C98項之組成物。

C114. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白A10之腦膜炎球菌血清群C菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C115. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白A10之腦膜炎球菌血清群W菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含含有SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列的多肽之組成物。

C116. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白A19之腦膜炎球菌血清群W菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含含有SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列的多肽之組成物。

C117. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白B16之腦膜炎球菌血清群A菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含含有SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列的多肽之組成物。

C118. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白B47之腦膜炎球菌血清群Y菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含含有SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列的多肽之組成物。

C119. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白A10之腦膜炎球菌血清群C菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C120. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白A10之腦膜炎球菌血清群W菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C121. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白A19之腦膜炎球菌血清群W菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C122. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白B16之腦膜炎球菌血清群A菌株之殺菌免疫反應的方法，

該方法包含對該人投予包含第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C123. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白B47之腦膜炎球菌血清群Y菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C124. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予有效量之與選自由下列所組成之群組的胺基酸序列具有至少70%同一性之多肽：SEQ ID NO：1、SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：12、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：14、SEQ ID NO：15、SEQ ID NO：16、SEQ ID NO：17、SEQ ID NO：18、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：20、SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：23、SEQ ID NO：26、SEQ ID NO：27、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：30、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33、SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：35、SEQ ID NO：36、SEQ ID NO：37、SEQ ID NO：

38、SEQ ID NO：39、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：
 41、SEQ ID NO：42、SEQ ID NO：43、SEQ ID NO：
 44、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：46、SEQ ID NO：
 47、SEQ ID NO：48、SEQ ID NO：49、SEQ ID NO：
 50、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：52、SEQ ID NO：
 53、SEQ ID NO：54、SEQ ID NO：55、SEQ ID NO：
 56、SEQ ID NO：57、SEQ ID NO：58、SEQ ID NO：
 59、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61和SEQ ID NO：
 62。

C125. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予有效量之如第C1項之組成物。

C126. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予有效量之如第C68項之組成物。

C127. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予有效量之如第C77項之組成物。

C128. 一種在人體中誘導針對腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予有效量之如第C98項之組成物。

C129. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白B49之腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予如第C98項之組成物。

C130. 一種在人體中誘導針對表現因子H結合蛋白B49之腦膜炎球菌血清群X菌株之殺菌免疫反應的方法，該方法包含對該人投予包含第一脂化多肽和第二脂化多肽之組成物，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C131. 如第C101至C130項中任一項之方法，其中該人類在接受第一劑量後，當在血清殺菌分析中使用人補體在相同條件下測量時，該組成物在人體中誘導較接受該第一劑量前之血清免疫球蛋白的殺菌效價高至少2倍之血清免疫球蛋白的殺菌效價。

C132. 如第C101至C130項中任一項之方法，其中該人類在接受第一劑量後，當在血清殺菌分析中使用人補體在相同條件下測量時，該組成物在人體中誘導較接受該第一劑量前之血清免疫球蛋白的殺菌效價高至少4倍之血清免疫球蛋白的殺菌效價。

C133. 如第C101至C132項中任一項之方法，其中該人類在接受第一劑量後，當在血清殺菌分析中使用人補體在相同條件下測量時，該組成物在人體中誘導較接受該第一劑量前之血清免疫球蛋白的殺菌效價高至少8倍之血清免疫球蛋白的殺菌效價。

C134. 如第C101至C132項中任一項之方法，其中該患者之年齡為12至<18個月或18至<24個月。

C135. 如第C101至C132項中任一項之方法，其中該

患者之年齡為18至<24個月。

C136. 如第C101至C132項中任一項之方法，其中該患者之年齡為 ≥ 24 個月至<10歲。

C137. 一種用於引發患者之免疫反應的方法，該方法包含：(a)當該患者之年齡在12至18個月之間時，對患者投予免疫原性組成物；其中該免疫原性組成物包含第一脂化多肽和第二脂化多肽，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C138. 一種引發患者之免疫反應的方法，該方法包含：(a)當該患者之年齡為18至24個月之間時，對患者投予免疫原性組成物；其中該免疫原性組成物包含第一脂化多肽和第二脂化多肽，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C139. 一種引發患者之免疫反應的方法，該方法包含：(a)當該患者之年齡為24至10歲之間時，對患者投予免疫原性組成物；其中該免疫原性組成物包含第一脂化多肽和第二脂化多肽，該第一脂化多肽包含SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列；該第二脂化多肽包含SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列。

C140. 如第C137至C139項中任一項之方法，其中該組成物進一步包含聚山梨醇酯80、鋁、組胺酸和氯化鈉。

【序列表】

- <110> 美商輝瑞股份有限公司(Pfizer Inc.)
- <120> 腦膜炎球菌(Neisseria meningitidis)組成物和使用彼之方法
- <140>
- <141> 2018-01-31
- <150> US 62/452,963
- <151> 2017-01-31
- <150> US 62/503,295
- <151> 2017-05-08
- <150> US 62/613,945
- <151> 2018-01-05
- <150> US 62/623/233
- <151> 2018-01-29
- <160> 62
- <170> PatentIn 版本 3.5
- <210> 1
- <211> 258
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成之胺基酸序列
- <400> 1

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly
1 5 10 15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu
20 25 30

Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly Thr Leu Thr
35 40 45

Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Val Gly Asp Lys Asp
50 55 60

Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe
65 70 75 80

Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala
100 105 110

Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile
115 120 125

Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala
130 135 140

Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe
145 150 155 160

Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala
165 170 175

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln
180 185 190

Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His
195 200 205

Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr
210 215 220

Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser
225 230 235 240

Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly
245 250 255

Lys Gln

<210> 2
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 2

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala
1 5 10 15

Asp Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His
20 25 30

Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln
35 40 45

Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly
50 55 60

Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser
65 70 75 80

Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr
85 90 95

Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu
100 105 110

Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Glu Lys
115 120 125

Met Val Ala Lys Arg Arg Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His
130 135 140

Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly
145 150 155 160

Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
165 170 175

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

Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Val Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu
195 200 205

Lys His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu
210 215 220

Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Glu Lys Ala Gln Glu Val
225 230 235 240

Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly
245 250 255

Leu Ala Ala Lys Gln
260

<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 3

Cys Gly Ser Ser
1

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 4

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp
1 5 10

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 5

Cys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp
1 5 10 15

<210> 6
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 6

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Glu Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 7
<211> 259
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B 群)

<400> 7

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr
1 5 10 15

Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly
20 25 30

Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln Asn Gly Thr Leu
35 40 45

Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala Gly Asp Lys
50 55 60

Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg
65 70 75 80

Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu
85 90 95

Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val
100 105 110

Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu
115 120 125

Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr
130 135 140

Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Asp Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala
145 150 155 160

Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe
165 170 175

Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu
180 185 190

Gln Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser
195 200 205

His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly
210 215 220

Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly
225 230 235 240

Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala
245 250 255

Gly Lys Gln

<210> 8
<211> 261
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 8

Cys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile
1 5 10 15

Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp
20 25 30

Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly
35 40 45

Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Val Gly
50 55 60

Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile
85 90 95

Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala
100 105 110

Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp
115 120 125

Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu
130 135 140

His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly
145 150 155 160

Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile
165 170 175

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

Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu
195 200 205

Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu
210 215 220

Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile
225 230 235 240

Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly
245 250 255

Ile Ala Gly Lys Gln
260

<210> 9
<211> 254
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 9																
Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	
1			5					10					15			
Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	
			20				25						30			
Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
		35					40				45					
Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
	50					55					60					
Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
65					70					75					80	
Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	
				85					90					95		
Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	
			100					105					110			
Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	
		115					120						125			
Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	
	130					135					140					
Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	
145					150					155					160	
Pro	Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	
				165					170						175	
Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	
			180					185						190		
Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	
		195					200					205				
Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	
	210					215					220					
Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	
225					230					235					240	

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 10
<211> 254
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 10

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu

195					200					205						
Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	
210					215					220						
Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	
225					230					235					240	
Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln			
245					250											
<210> 11																
<211> 263																
<212> PRT																
<213> 腦膜炎球菌(B群)																
<400> 11																
Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	
1				5				10				15				
Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	
20				25				30								
Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Ser	Gln	Asn	
35				40				45								
Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Arg	Thr	Phe	Lys	Ala	
50				55				60								
Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	
65					70					75					80	
Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	
85					90					95						
Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	
100				105				110								
Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	
115				120				125								
Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Val	Gly	
130				135				140								
Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr	Tyr	
145				150				155				160				

Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
165 170 175

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

Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro
195 200 205

Asp Glu Lys His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
210 215 220

Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln
225 230 235 240

Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His
245 250 255

Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
260

<210> 12
<211> 255
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 12

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu

100										105										110									
Gln	Glu	Gln	Asp	Pro	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Arg														
115										120										125									
Phe	Lys	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu														
130										135										140									
Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp														
145										150										155									
Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln														
165										170										175									
Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Glu														
180										185										190									
Leu	Ala	Thr	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	Ala	Val	Ile														
195										200										205									
Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu														
210										215										220									
Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val														
225										230										235									
Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln															
245										250										255									
<210> 13																													
<211> 255																													
<212> PRT																													
<213> 腦膜炎球菌(B群)																													
<400> 13																													
Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu														
1	5	10	15																										
Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln														
20										25										30									
Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu														
35										40										45									
Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn														
50										55										60									

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu
180 185 190

Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 14
<211> 255
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 14

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Val Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln

20					25					30						
Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
35					40					45						
Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
50					55					60						
Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
65					70					75					80	
Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
85					90					95						
Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	
100					105					110						
Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	
115					120					125						
Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	
130					135					140						
Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	
145					150					155					160	
Asp	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	
165					170					175						
Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	
180					185					190						
Leu	Ala	Ala	Ser	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Lys	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	
195					200					205						
Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	
210					215					220						
Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	
225					230					235					240	
Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
245					250					255						

<210> 15
<211> 255

<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 15

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 16
<211> 263
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 16

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp
1 5 10 15

Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
20 25 30

Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn
35 40 45

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Arg Thr Phe Lys Ala
50 55 60

Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu
85 90 95

Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser
100 105 110

Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser
115 120 125

Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Val Gly
130 135 140

Glu His Thr Ser Phe Gly Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr
145 150 155 160

Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr
165 170 175

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

Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro
195 200 205

Asp Glu Lys His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln
210 215 220

Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln
225 230 235 240

Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His
245 250 255

Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
260

<210> 17
<211> 255
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 17

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 18
<211> 254
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 18

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20
<211> 257
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 20

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys
20 25 30

Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Ser	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu
35			40			45									
Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Val	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn
50			55			60									
Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp
65			70			75			80						
Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser
85			90			95									
Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu
100			105			110									
Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn
115			120			125									
Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe
130			135			140									
Asn	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser
145			150			155			160						
Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala
165			170			175									
Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn
180			185			190									
Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala
195			200			205									
Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr
210			215			220									
His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala
225			230			235			240						
Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Ser	Ile	Ala	Gly	Lys
245			250			255									
Gln															

<210> 21
<211> 254
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 21

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Thr Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 22
<211> 262
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌(B群)

<400> 22

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp
1 5 10 15

Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
20 25 30

Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln Asn
35 40 45

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala
50 55 60

Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr
85 90 95

Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser
100 105 110

Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile
115 120 125

Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly
130 135 140

Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Asp Lys Ala Glu Tyr His
145 150 155 160

Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Thr
165 170 175

Ile	Asp	Phe	Thr	Asn	Lys	Gln	Gly	Tyr	Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	
			180					185					190			
Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	
		195					200					205				
Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	
	210					215					220					
Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	
225					230					235					240	
Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	
				245					250					255		
Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln											
			260													
<210>	23															
<211>	255															
<212>	PRT															
<213>	腦膜炎球菌(B群)															
<400>	23															
Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	
1			5					10						15		
Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	
			20					25					30			
Ser	Leu	Ile	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
		35					40					45				
Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
	50					55					60					
Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
65					70					75					80	
Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
				85					90					95		
Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	
			100					105					110			
Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	
		115					120					125				

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Ser Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Ile Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 24
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 24

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala
1 5 10 15

Asp

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 25

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala Asp
1 5 10 15

<210> 26
<211> 255
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌

<400> 26

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile

195					200					205						
Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	
210					215					220						
Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	
225					230					235					240	
Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
245					250					255						
<210> 27																
<211> 254																
<212> PRT																
<213> 腦膜炎球菌																
<400> 27																
Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	
1	5				10					15						
Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	
20					25					30						
Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
35					40					45						
Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
50					55					60						
Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
65					70					75					80	
Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
85					90					95						
Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	
100					105					110						
Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	
115					120					125						
Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	
130					135					140						
Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	
145					150					155					160	

Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly
165 170 175

Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys
225 230 235 240

Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 28
<211> 254
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌

<400> 28

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser

115					120					125						
Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	
130					135					140						
Pro	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	
145					150					155					160	
Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	
165					170					175						
His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	
180					185					190						
Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	
195					200					205						
Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	
210					215					220						
Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	
225					230					235					240	
Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln			
245					250											
<210> 29																
<211> 260																
<212> PRT																
<213> 腦膜炎球菌																
<400> 29																
Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	
1			5			10			15							
Ile	Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	
20					25					30						
Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	
35					40					45						
Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	
50					55					60						
Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	
65					70					75					80	

Phe Asp Phe Ile His Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu
85 90 95

Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr
100 105 110

Ala Leu Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Glu Lys Met
115 120 125

Val Ala Lys Arg Arg Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr
130 135 140

Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr
145 150 155 160

Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp
165 170 175

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

Glu Leu Asn Val Glu Leu Ala Ala Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys
195 200 205

Arg His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala
225 230 235 240

Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu
245 250 255

Ala Ala Lys Gln
260

<210> 30
<211> 255
<212> PRT
<213> 腦膜炎球菌

<400> 30

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln

20					25					30						
Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	
35					40					45						
Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
50					55					60						
Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
65					70					75					80	
Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
85					90					95						
Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	
100					105					110						
Gln	Glu	Gln	Asp	Pro	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Arg	
115					120					125						
Phe	Lys	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	
130					135					140						
Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	
145					150					155					160	
Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	
165					170					175						
Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	
180					185					190						
Leu	Ala	Val	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	His	Ala	Val	Ile	
195					200					205						
Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	
210					215					220						
Gly	Ile	Phe	Gly	Glu	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	
225					230					235					240	
Lys	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
245					250					255						

<210> 31
<211> 254

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 31

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser
20 25 30

Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr
50 55 60

Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln
65 70 75 80

Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
85 90 95

Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln
100 105 110

Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe
115 120 125

Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro
130 135 140

Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu
180 185 190

Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile Ser
195 200 205

Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly

210	215	220
Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu		
225	230	235 240
Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln		
245	250	
<210> 32		
<211> 253		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成之胺基酸序列		
<400> 32		
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala		
1	5	10 15
Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser		
20	25	30
Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala		
35	40	45
Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr		
50	55	60
Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln		
65	70	75 80
Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln		
85	90	95
Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys		
100	105	110
Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe		
115	120	125
Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro		
130	135	140
Gly Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro		
145	150	155 160

Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr	
			165						170					175		
Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	
			180					185					190			
Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	
		195					200					205				
Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	
	210					215					220					
Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	
225					230					235					240	
Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln				
			245						250							
<210> 33																
<211> 253																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 合成之胺基酸序列																
<400> 33																
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	
1				5					10					15		
Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser	
			20					25					30			
Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	
		35					40					45				
Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	
	50					55					60					
Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	
65					70					75					80	
Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	
			85					90					95			
Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	
		100						105					110			

Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe
115 120 125

Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro
130 135 140

Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala
145 150 155 160

Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His
165 170 175

Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala
180 185 190

Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly
195 200 205

Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu
210 215 220

Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile
225 230 235 240

Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 34
<211> 256
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 34

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Lys Ser
20 25 30

Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser
35 40 45

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Val Gly Asp Lys Asp Asn Ser
50 55 60

Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	
65					70					75					80	
Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	
				85					90					95		
Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	
				100				105						110		
Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	
				115				120				125				
Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	
							135					140				
Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	
145					150					155					160	
Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	
					165					170					175	
Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	
				180				185						190		
Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	
				195				200						205		
Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	
							215					220				
Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	
225					230					235					240	
Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Ser	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln	
					245					250				255		
<210> 35																
<211> 253																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 合成之胺基酸序列																
<400> 35																
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala	

1	5					10					15				
Asp	Ala	Leu	Thr	Thr	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Ser	Leu	Gln	Ser
			20					25					30		
Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala
		35					40					45			
Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr
	50					55					60				
Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln
65					70					75					80
Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln
				85					90					95	
Ile	Tyr	Lys	Gln	Asn	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys
			100					105					110		
Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe
	115						120					125			
Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro
	130					135					140				
Asp	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Pro
145					150					155					160
Asn	Gly	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	Gln	Gly	Tyr
				165					170					175	
Gly	Arg	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala
			180					185					190		
Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly
		195					200					205			
Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu
	210					215					220				
Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile
225					230					235					240
Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln			
				245					250						

<210> 36
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 36

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile
1 5 10 15

Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp
20 25 30

Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln Asn Gly
35 40 45

Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala Gly
50 55 60

Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile
85 90 95

Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala
100 105 110

Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp
115 120 125

Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu
130 135 140

His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Asp Lys Ala Glu Tyr His Gly
145 150 155 160

Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Thr Ile
165 170 175

Asp Phe Thr Asn Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr
180 185 190

Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu

195

200

205

Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu
210215220

Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile
225230235240

Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly
245250255

Ile Ala Gly Lys Gln
260

<210> 37
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 37

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
151015

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser
202530

Leu Ile Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala
354045

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr
505560

Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln
65707580

Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
859095

Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln
100105110

Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe
115120125

Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro
130 135 140

Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Ile Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu
180 185 190

Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile Ser
195 200 205

Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly
210 215 220

Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys
225 230 235 240

Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250

<210> 38
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 38

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser
20 25 30

Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr
50 55 60

Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln
65 70 75 80

Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
85 90 95

Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln
100 105 110

Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe
115 120 125

Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro
130 135 140

Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu
180 185 190

Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile Ser
195 200 205

Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly
210 215 220

Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu
225 230 235 240

Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250

<210> 39
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 39

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser
20 25 30

Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr
50 55 60

Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln
65 70 75 80

Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
85 90 95

Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys
100 105 110

Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe
115 120 125

Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro
130 135 140

Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro
145 150 155 160

Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gln Gly Tyr
165 170 175

Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala
180 185 190

Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly
195 200 205

Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu
210 215 220

Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile
225 230 235 240

Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 40
<211> 253
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成之胺基酸序列

<400> 40

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser
20 25 30

Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr
50 55 60

Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln
65 70 75 80

Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
85 90 95

Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys
100 105 110

Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe
115 120 125

Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro
130 135 140

Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala
145 150 155 160

Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His
165 170 175

Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala
180 185 190

Ala Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly
195 200 205

Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu
210 215 220

Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile
225 230 235 240

Gly Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 41
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 41

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile
1 5 10 15

Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp
20 25 30

Lys Gly Leu Gln Ser Leu Met Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu
35 40 45

Lys Leu Lys Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly
50 55 60

Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe
65 70 75 80

Asp Phe Ile His Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu
85 90 95

Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala
100 105 110

Leu Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Glu Lys Met Val
115 120 125

Ala Lys Arg Arg Phe Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser
130 135 140

Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala
145 150 155 160

Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe

165										170										175									
Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu														
180										185						190													
Leu	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	Arg														
195										200						205													
His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly														
210										215						220													
Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly														
225										230						235													
Ser	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala														
245										250						255													

Ala Lys Gln

<210> 42
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 42

Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Gly	Leu	Ala												
1				5					10					15													
Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser												
20										25						30											
Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala												
35										40						45											
Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr												
50										55						60											
Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln												
65										70						75											
Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln												
85										90						95											

Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln
100 105 110

Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Arg Phe
115 120 125

Lys Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro
130 135 140

Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu
180 185 190

Ala Val Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile Ser
195 200 205

Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly
210 215 220

Ile Phe Gly Glu Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys
225 230 235 240

Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250

<210> 43
<211> 262
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 43

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile
1 5 10 15

Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp
20 25 30

Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly
35 40 45

Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Arg	Thr	Phe	Lys	Ala	Gly
50						55					60				
Asp	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile
				85					90					95	
Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala
			100					105					110		
Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly
		115					120					125			
Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Val	Gly	Glu
	130					135					140				
His	Thr	Ser	Phe	Gly	Lys	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr	Tyr	Arg
145					150					155					160
Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr
				165					170					175	
Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys
		180						185					190		
Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala	Ala	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp
		195					200					205			
Glu	Lys	His	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala
	210					215					220				
Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu
225					230					235					240
Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile
				245					250					255	
Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln										
		260													

<210> 44
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 44

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser
20 25 30

Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr
50 55 60

Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln
65 70 75 80

Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
85 90 95

Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln
100 105 110

Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe
115 120 125

Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro
130 135 140

Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Arg His Ala Val Ile Ser
195 200 205

Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly
210 215 220

Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu
225 230 235 240

Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250

<210> 45
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 45

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile
1 5 10 15

Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp
20 25 30

Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu
35 40 45

Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly
50 55 60

Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe
65 70 75 80

Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu
85 90 95

Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala
100 105 110

Leu Gln Thr Glu Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val
115 120 125

Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser
130 135 140

Phe Asp Lys Leu Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala
145 150 155 160

Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe
165 170 175

Ala Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu
180 185 190

Leu Asn Val Glu Leu Ala Thr Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys Arg
195 200 205

His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys Gly
210 215 220

Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly
225 230 235 240

Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu Ala
245 250 255

Ala Lys Gln

<210> 46
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 46

Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly
1 5 10 15

Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys
20 25 30

Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly Thr
35 40 45

Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Val Gly Asp
50 55 60

Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr
85 90 95

Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val

100						105						110					
Val	Ala	Leu	Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser		
115						120						125					
Leu	Ile	Asn	Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His		
130						135						140					
Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Leu	Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys		
145						150						155					
160						165						170					
Ala	Phe	Ser	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp		
175						180						185					
Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro		
190						195						200					
Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys		
205						210						215					
Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys		
220						225						230					
Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala		
235						240						245					
Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile		
250						255						260					
Ala	Gly	Lys	Gln														
265																	

<210> 47
<211> 259
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 47

Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Thr	Ala	Asp	Ile
1				5					10					15	

Gly	Thr	Gly	Leu	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp
20							25			30					

Lys	Gly	Leu	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Ser	Gln	Asn	Gly	
	35						40					45				
Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	
	50					55					60					
Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	
65				70					75						80	
Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	
			85						90					95		
Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	
			100					105						110		
Leu	Gln	Thr	Glu	Gln	Glu	Gln	Asp	Pro	Glu	His	Ser	Glu	Lys	Met	Val	
		115					120						125			
Ala	Lys	Arg	Arg	Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	
	130					135					140					
Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	Lys	Asp	Val	Met	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	
145					150					155					160	
Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	
			165						170					175		
Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	
			180					185						190		
Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Val	Ala	Tyr	Ile	Lys	Pro	Asp	Glu	Lys	His	
		195					200					205				
His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	
	210					215					220					
Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Gly	Glu	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	
225					230					235					240	
Ser	Ala	Glu	Val	Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	His	His	Ile	Gly	Leu	Ala	
			245					250						255		
Ala	Lys	Gln														

<210> 48

<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 48

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Thr Ala Asp
1 5 10 15

Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
20 25 30

Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn
35 40 45

Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn
50 55 60

Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg
65 70 75 80

Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu
85 90 95

Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr
100 105 110

Ala Leu Gln Thr Glu Gln Glu Gln Asp Pro Glu His Ser Glu Lys Met
115 120 125

Val Ala Lys Arg Arg Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr
130 135 140

Ser Phe Asp Lys Leu Pro Lys Asp Val Met Ala Thr Tyr Arg Gly Thr
145 150 155 160

Ala Phe Gly Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp
165 170 175

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

Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Val Ala Tyr Ile Lys Pro Asp Glu Lys
195 200 205

His His Ala Val Ile Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Asp Glu Lys
210 215 220

Gly Ser Tyr Ser Leu Gly Ile Phe Gly Glu Lys Ala Gln Glu Val Ala
225 230 235 240

Gly Ser Ala Glu Val Glu Thr Ala Asn Gly Ile His His Ile Gly Leu
245 250 255

Ala Ala Lys Gln
260

<210> 49
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 49

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Ile Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Ser Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Ile Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Glu Lys His His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Lys Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 50
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 50

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp
180 185 190

Leu Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile
195 200 205

Ser Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu
210 215 220

Gly Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val
225 230 235 240

Glu Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250 255

<210> 51
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 51

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Val Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu

35					40					45						
Ala	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	
50					55					60						
Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	
65					70					75					80	
Gln	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	
85					90					95						
Gln	Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	
100					105					110						
Gln	Val	Gln	Asp	Ser	Glu	His	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	
115					120					125						
Phe	Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	
130					135					140						
Pro	Glu	Gly	Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	
145					150					155					160	
Asp	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	
165					170					175						
Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	
180					185					190						
Leu	Ala	Ala	Ser	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Lys	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	
195					200					205						
Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	
210					215					220						
Gly	Ile	Phe	Gly	Gly	Gln	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	
225					230					235					240	
Glu	Thr	Ala	Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln		
245					250					255						
<210> 52																
<211> 254																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																

<223> 合成之胺基酸序列

<400> 52

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu
100 105 110

Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser
115 120 125

Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu
130 135 140

Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu
180 185 190

Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu
195 200 205

Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala
210 215 220

Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys

225	230	235	240
Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln			
	245	250	
<210> 53			
<211> 258			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成之胺基酸序列			
<400> 53			
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile			
1	5	10	15
Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp			
	20	25	30
Lys Ser Leu Gln Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu			
	35	40	45
Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly			
	50	55	60
Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe			
65	70	75	80
Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala			
	85	90	95
Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser Ala Val Val Ala			
	100	105	110
Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile			
	115	120	125
Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala			
	130	135	140
Phe Asn Gln Leu Pro Asp Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe			
145	150	155	160
Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Ser Ile Asp Phe Thr			
	165	170	175

Lys Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln
180 185 190

Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His
195 200 205

Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr
210 215 220

Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser
225 230 235 240

Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly
245 250 255

Lys Gln

<210> 54
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 54

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser
20 25 30

Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr
50 55 60

Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln
65 70 75 80

Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
85 90 95

Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys
100 105 110

Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe
115 120 125

Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro
130 135 140

Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Ala
145 150 155 160

Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly His
165 170 175

Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu Leu Ala
180 185 190

Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile Leu Gly
195 200 205

Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu Ala Leu
210 215 220

Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val Lys Ile
225 230 235 240

Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250

<210> 55
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 55

Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu
1 5 10 15

Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln
20 25 30

Ser Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu
35 40 45

Ala Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn
50 55 60

Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg
65 70 75 80

Gln Ile Glu Val Asp Gly Lys Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe
85 90 95

Gln Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu
100 105 110

Gln Val Gln Asp Ser Glu Asp Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln
115 120 125

Phe Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu
130 135 140

Pro Lys Gly Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp
145 150 155 160

Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln
165 170 175

Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln Asn Val Glu
180 185 190

Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His Ala Val Ile
195 200 205

Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Gly Glu Glu Lys Gly Thr Tyr His Leu
210 215 220

Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser Ala Thr Val
225 230 235 240

Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly Lys Gln
245 250 255

<210> 56
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 56

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Gln	Ser	
		20						25					30			
Leu	Thr	Leu	Asp	Gln	Ser	Val	Arg	Lys	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Ala	
		35					40					45				
Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Tyr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ser	Leu	Asn	Thr	
	50					55					60					
Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Val	Ser	Arg	Phe	Asp	Phe	Ile	Arg	Gln	
65				70						75					80	
Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Leu	Glu	Ser	Gly	Glu	Phe	Gln	
			85						90					95		
Val	Tyr	Lys	Gln	Ser	His	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Gln	Thr	Glu	Gln	
			100					105					110			
Val	Gln	Asp	Ser	Glu	Asp	Ser	Gly	Lys	Met	Val	Ala	Lys	Arg	Gln	Phe	
		115					120					125				
Arg	Ile	Gly	Asp	Ile	Ala	Gly	Glu	His	Thr	Ser	Phe	Asp	Lys	Leu	Pro	
	130					135					140					
Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	
145					150					155					160	
Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	
			165						170					175		
His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	Val	Glu	Leu	
			180					185					190			
Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	
		195					200					205				
Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	
	210					215					220					
Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	
225					230					235					240	
Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	Gln			
			245					250								

<210> 57
<211> 262
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 57
Cys Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp
1 5 10 15
Ile Gly Thr Gly Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys
20 25 30
Asp Lys Gly Leu Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Pro Gln Asn
35 40 45
Gly Thr Leu Thr Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Ala
50 55 60
Gly Asp Lys Asp Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys
65 70 75 80
Ile Ser Arg Phe Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr
85 90 95
Ile Thr Leu Ala Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asn His Ser
100 105 110
Ala Val Val Ala Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile
115 120 125
Asp Ser Leu Ile Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly
130 135 140
Glu His Thr Ala Phe Asn Gln Leu Pro Gly Asp Lys Ala Glu Tyr His
145 150 155 160
Gly Lys Ala Phe Ser Ser Asp Asp Pro Asn Gly Arg Leu His Tyr Thr
165 170 175
Ile Asp Phe Thr Asn Lys Gln Gly Tyr Gly Arg Ile Glu His Leu Lys
180 185 190
Thr Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp

195					200					205						
Glu	Lys	Ser	His	Ala	Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	
210					215					220						
Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	
225					230					235					240	
Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	Thr	Val	Lys	Ile	Gly	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	
245					250					255						
Gly					Ile	Ala	Gly	Lys	Gln							
260																
<210> 58																
<211> 254																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 合成之胺基酸序列																
<400> 58																
Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Val	Ala	Ala	Asp	Ile	Gly	Ala	Val	Leu	Ala	
1				5				10				15				
Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Ser Leu Gln Ser																
20				25				30								
Leu Thr				Leu Asp Gln Ser Val				Arg Lys Asn Glu Lys				Leu Lys Leu Ala				
35				40				45								
Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr																
50				55				60								
Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln																
65				70				75				80				
Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln																
85				90				95								
Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Leu Gln Thr Glu Gln																
100				105				110								
Val Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe																
115				120				125								

Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro
130 135 140

Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Ser Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu
180 185 190

Ala Ala Ser Asp Ile Lys Pro Asp Lys Lys Arg His Ala Val Ile Ser
195 200 205

Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly
210 215 220

Ile Phe Gly Gly Gln Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Glu
225 230 235 240

Thr Ala Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250

<210> 59
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 59

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly
1 5 10 15

Leu Ala Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu
20 25 30

Lys Ser Leu Thr Leu Glu Asp Ser Ile Ser Gln Asn Gly Thr Leu Thr
35 40 45

Leu Ser Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Phe Lys Val Gly Asp Lys Asp
50 55 60

Asn Ser Leu Asn Thr Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Ile Ser Arg Phe
65 70 75 80

Asp Phe Val Gln Lys Ile Glu Val Asp Gly Gln Thr Ile Thr Leu Ala
85 90 95

Ser Gly Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Gln Asp His Ser Ala Val Val Ala
100 105 110

Leu Gln Ile Glu Lys Ile Asn Asn Pro Asp Lys Ile Asp Ser Leu Ile
115 120 125

Asn Gln Arg Ser Phe Leu Val Ser Gly Leu Gly Gly Glu His Thr Ala
130 135 140

Phe Asn Gln Leu Pro Ser Gly Lys Ala Glu Tyr His Gly Lys Ala Phe
145 150 155 160

Ser Ser Asp Asp Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala
165 170 175

Ala Lys Gln Gly His Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Thr Pro Glu Gln
180 185 190

Asn Val Glu Leu Ala Ser Ala Glu Leu Lys Ala Asp Glu Lys Ser His
195 200 205

Ala Val Ile Leu Gly Asp Thr Arg Tyr Gly Ser Glu Glu Lys Gly Thr
210 215 220

Tyr His Leu Ala Leu Phe Gly Asp Arg Ala Gln Glu Ile Ala Gly Ser
225 230 235 240

Ala Thr Val Lys Ile Arg Glu Lys Val His Glu Ile Gly Ile Ala Gly
245 250 255

Lys Gln

<210> 60
<211> 257
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 60

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Thr Gly Leu
1 5 10 15

Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Ala	Pro	Leu	Asp	His	Lys	Asp	Lys	Gly	Leu	Lys	
		20						25					30			
Ser	Leu	Thr	Leu	Glu	Asp	Ser	Ile	Ser	Gln	Asn	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	
		35					40					45				
Ser	Ala	Gln	Gly	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	Val	Gly	Asp	Lys	Asp	Asn	
	50					55					60					
Ser	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Leu	Lys	Asn	Asp	Lys	Ile	Ser	Arg	Phe	Asp	
65					70					75					80	
Phe	Val	Gln	Lys	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Gln	Thr	Ile	Thr	Leu	Ala	Ser	
			85						90						95	
Gly	Glu	Phe	Gln	Ile	Tyr	Lys	Gln	Asp	His	Ser	Ala	Val	Val	Ala	Leu	
			100					105					110			
Gln	Ile	Glu	Lys	Ile	Asn	Asn	Pro	Asp	Lys	Ile	Asp	Ser	Leu	Ile	Asn	
		115					120					125				
Gln	Arg	Ser	Phe	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Gly	Gly	Glu	His	Thr	Ala	Phe	
	130					135					140					
Asn	Gln	Leu	Pro	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Tyr	His	Gly	Lys	Ala	Phe	Ser	
145					150					155					160	
Ser	Asp	Asp	Ala	Gly	Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	
			165						170					175		
Lys	Gln	Gly	His	Gly	Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Thr	Pro	Glu	Gln	Asn	
		180					185						190			
Val	Glu	Leu	Ala	Ser	Ala	Glu	Leu	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Ser	His	Ala	
		195					200					205				
Val	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Arg	Tyr	Gly	Ser	Glu	Glu	Lys	Gly	Thr	Tyr	
	210					215					220					
His	Leu	Ala	Leu	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Gln	Glu	Ile	Ala	Gly	Ser	Ala	
225				230					235					240		
Thr	Val	Lys	Ile	Arg	Glu	Lys	Val	His	Glu	Ile	Gly	Ile	Ala	Gly	Lys	
			245					250						255		

Gln

<210> 61
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 61

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala
1 5 10 15

Asp Ala Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser
20 25 30

Leu Thr Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala
35 40 45

Ala Gln Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr
50 55 60

Gly Lys Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln
65 70 75 80

Ile Glu Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln
85 90 95

Val Tyr Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln
100 105 110

Ile Gln Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe
115 120 125

Arg Ile Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro
130 135 140

Glu Gly Gly Arg Ala Thr Tyr Arg Gly Thr Ala Phe Gly Ser Asp Asp
145 150 155 160

Ala Gly Gly Lys Leu Thr Tyr Thr Ile Asp Phe Ala Ala Lys Gln Gly
165 170 175

Asn Gly Lys Ile Glu His Leu Lys Ser Pro Glu Leu Asn Val Asp Leu
180 185 190

Ala Ala Ala Asp Ile Lys Pro Asp Gly Lys Arg His Ala Val Ile Ser
195 200 205

Gly Ser Val Leu Tyr Asn Gln Ala Glu Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Gly
210 215 220

Ile Phe Gly Gly Lys Ala Gln Glu Val Ala Gly Ser Ala Glu Val Lys
225 230 235 240

Thr Val Asn Gly Ile Arg His Ile Gly Leu Ala Ala Lys Gln
245 250

<210> 62
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成之胺基酸序列

<400> 62

Gly Gly Gly Gly Val Ala Ala Asp Ile Gly Ala Gly Leu Ala Asp Ala
1 5 10 15

Leu Thr Ala Pro Leu Asp His Lys Asp Lys Gly Leu Gln Ser Leu Thr
20 25 30

Leu Asp Gln Ser Val Arg Lys Asn Glu Lys Leu Lys Leu Ala Ala Gln
35 40 45

Gly Ala Glu Lys Thr Tyr Gly Asn Gly Asp Ser Leu Asn Thr Gly Lys
50 55 60

Leu Lys Asn Asp Lys Val Ser Arg Phe Asp Phe Ile Arg Gln Ile Glu
65 70 75 80

Val Asp Gly Gln Leu Ile Thr Leu Glu Ser Gly Glu Phe Gln Val Tyr
85 90 95

Lys Gln Ser His Ser Ala Leu Thr Ala Phe Gln Thr Glu Gln Ile Gln
100 105 110

Asp Ser Glu His Ser Gly Lys Met Val Ala Lys Arg Gln Phe Arg Ile
115 120 125

Gly Asp Ile Ala Gly Glu His Thr Ser Phe Asp Lys Leu Pro Glu Gly

130					135					140					
Gly	Arg	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	Thr	Ala	Phe	Gly	Ser	Asp	Asp	Ala	Gly
145					150					155					160
Gly	Lys	Leu	Thr	Tyr	Thr	Ile	Asp	Phe	Ala	Ala	Lys	Gln	Gly	Asn	Gly
				165					170					175	
Lys	Ile	Glu	His	Leu	Lys	Ser	Pro	Glu	Leu	Asn	Val	Asp	Leu	Ala	Ala
			180					185					190		
Ala	Asp	Ile	Lys	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	His	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Ser
	195						200						205		
Val	Leu	Tyr	Asn	Gln	Ala	Glu	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe
210						215					220				
Gly	Gly	Lys	Ala	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Lys	Thr	Val
225					230					235					240
Asn	Gly	Ile	Arg	His	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Gln				
				245						250					

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種套組，其包含：

(a)一種液體組成物，該液體組成物包含鋁、脂化之 MenB rLP2086亞族A多肽及脂化之 MenB rLP2086亞族B多肽，其中該脂化之 MenB rLP2086亞族A多肽包含 SEQ ID NO：1所示之胺基酸序列且該脂化之 MenB rLP2086亞族B多肽包含 SEQ ID NO：2所示之胺基酸序列；和

(b)一種凍乾組成物，該凍乾組成物包含：

(i)藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎊化學與己二酸二醯肼(ADH)連接子軛合之腦膜炎球菌血清群 A(MenA)莢膜糖，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenA_{AH}-TT軛合物)；

(ii)藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎊化學與 ADH 連接子軛合之腦膜炎球菌血清群 C(MenC)莢膜糖，其中該連接子藉由碳二亞胺化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)軛合(MenC_{AH}-TT軛合物)；

(iii)於無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎊化學與破傷風類毒素載體蛋白(TT)直接軛合之腦膜炎球菌血清群 W₁₃₅(MenW)莢膜糖(MenW-TT軛合物)；及

(iv)於無連接子之存在下藉由四氟硼酸 1-氰基-4-二甲胺基吡啶鎊化學與破傷風類毒素載體蛋

白 (TT) 直接軋合之腦膜炎球菌血清群 Y(MenY) 莢膜糖 (MenY-TT 軋合物)。

【請求項 2】如請求項 1 之套組，其中該凍乾組成物不包含聚山梨醇酯 80。

【請求項 3】如請求項 1 之套組，其中該液體組成物進一步包含氯化鈉。

【請求項 4】如請求項 1 之套組，其中該液體組成物進一步包含 L-組胺酸。

【請求項 5】如請求項 1 之套組，其中該液體組成物進一步包含聚山梨醇酯 80。

【請求項 6】如請求項 5 之套組，其中該聚山梨醇酯 80 與該 MenB rLP2086 亞族 A 或 B 多肽之莫耳比係 1.4 至 4.2。

【請求項 7】如請求項 1 之套組，其中該液體組成物包含磷酸鋁。

【請求項 8】如請求項 1 之套組，其中該液體組成物不進一步包含 Tris-HCl。

【請求項 9】如請求項 1 之套組，其中該液體組成物不進一步包含蔗糖。

【請求項 10】如請求項 1 之套組，其中該凍乾組成物進一步包含氯化鈉。

【請求項 11】如請求項 10 之套組，其中該凍乾組成物不包含聚山梨醇酯 80。

【請求項 12】如請求項 1 之套組，其中該凍乾組成物包含至少 0.010 mg 聚山梨醇酯 80 且至多 0.018 mg 聚山梨醇

第 110120941 號

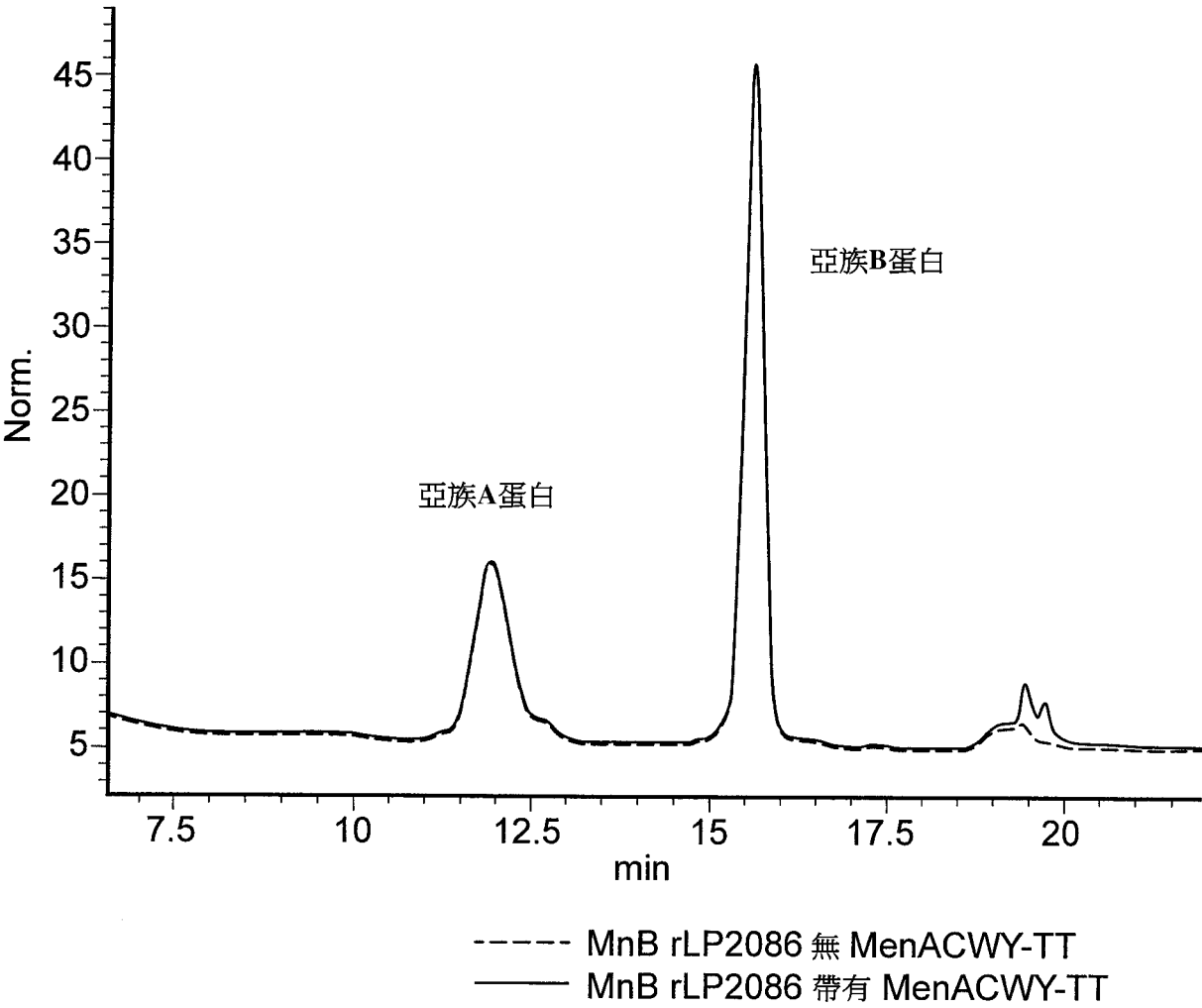
民國 112 年 1 月 17 日修正

酯 80。

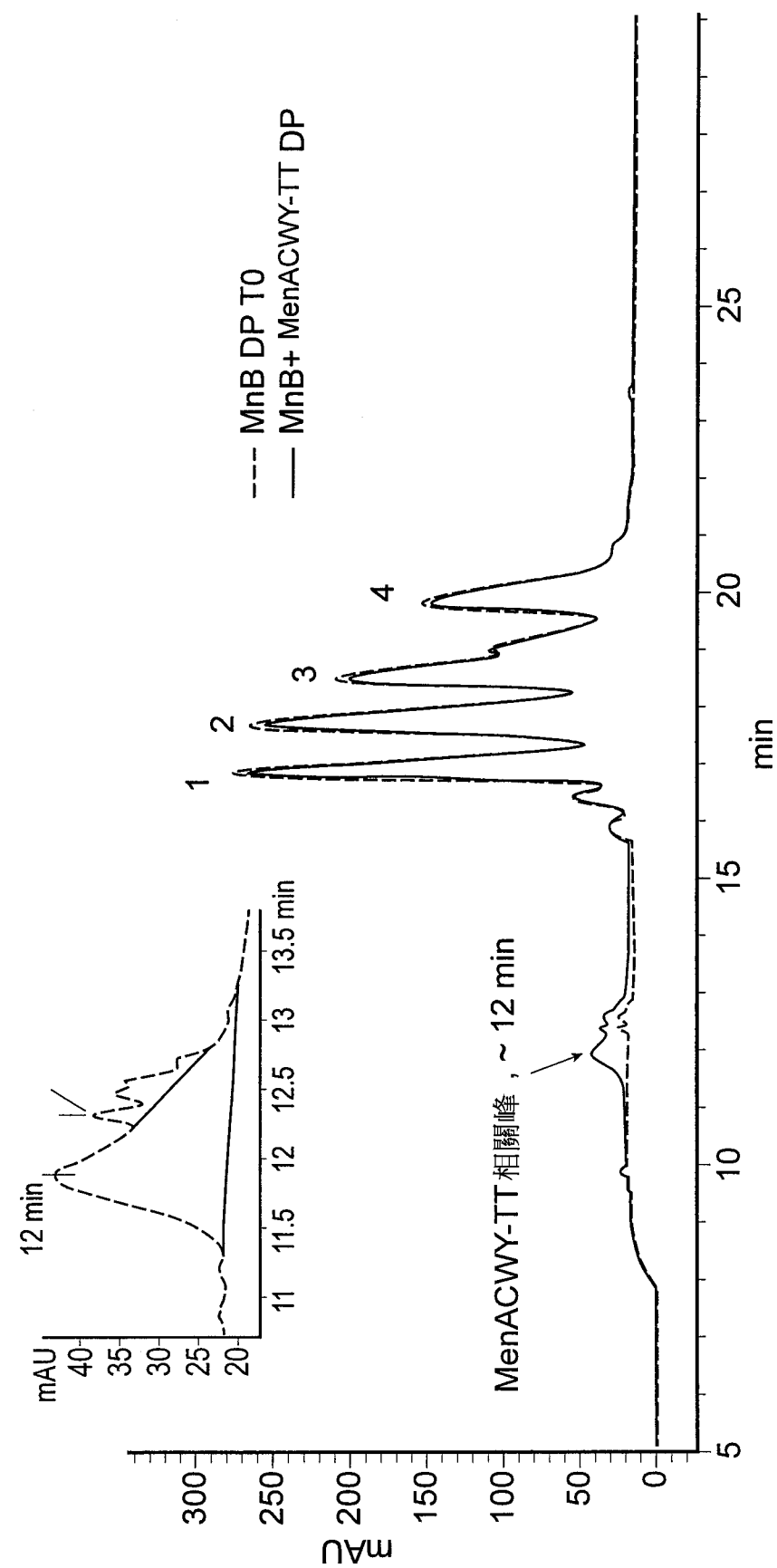
【請求項 13】如請求項 1 之套組，其中該凍乾組成物包含至少 0.010 mg 聚山梨醇酯 80 且至多 0.02 mg 聚山梨醇酯 80。

【發明圖式】

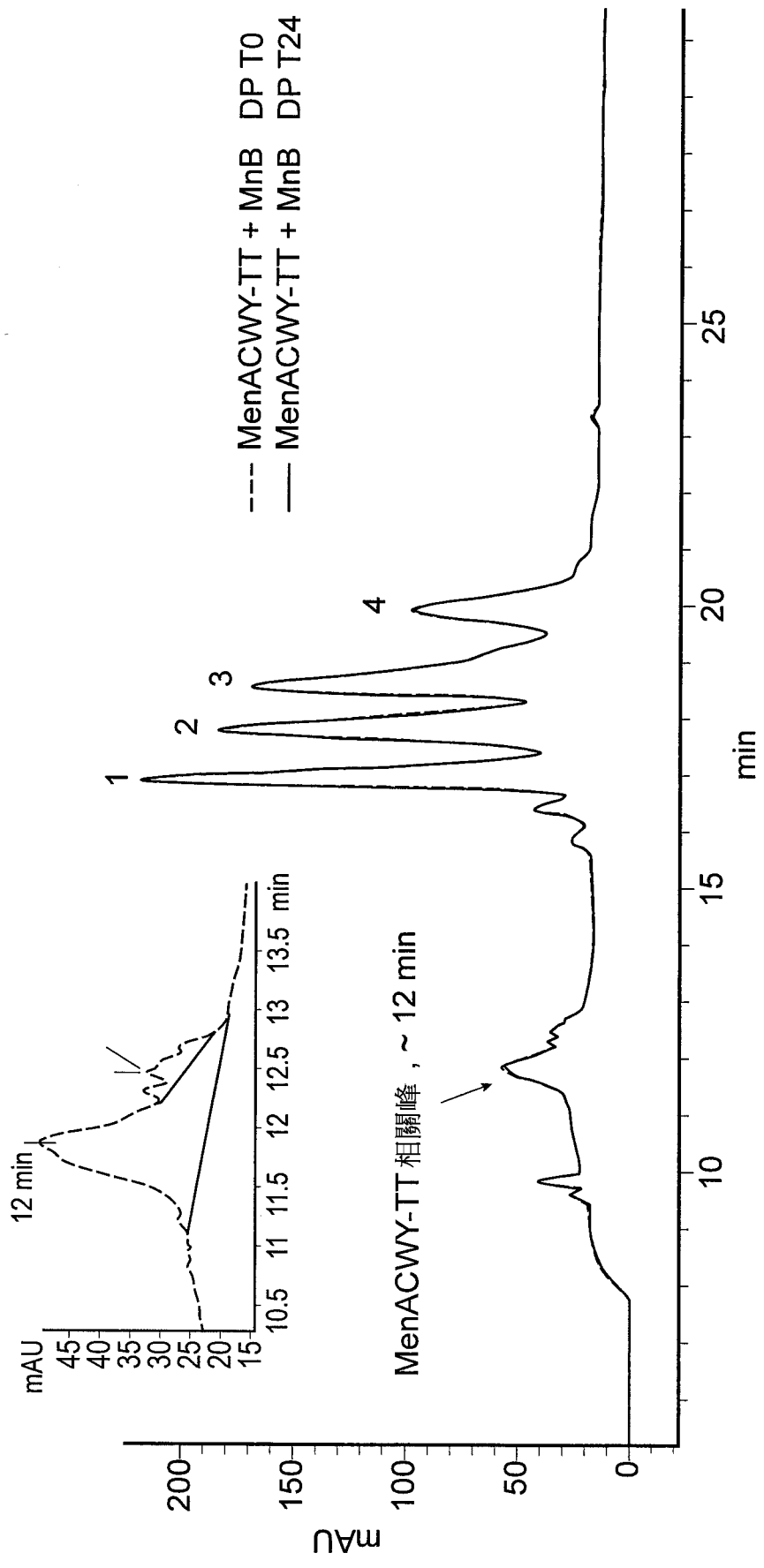
第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖



第 6A 圖

CSSGGGGVAA DIGAGLADAL TAPLDHKDKS LQSLTLDQSV RKNEKLKLAA
QGAEKTYGNG DSLNTGKLKN DKVSRFDFIR QIEVDGQLIT LESGEFQVYK
QSHSALTALQ TEQVQDSEHS GKMVAKRQFR IGDIAGEHTS FDKLPEGGRA
TYRGTAFGSD DASGKLTYTI DFAAQQGHGK IEHLKSPELN VDLAASDIKP
DKKRHAVISG SVLYNQAEKG SYSLGIFGGQ AQEVAGSAEV ETANGIRHIG
LAAKQ (SEQ ID NO: 26)

第 6B 圖

CSSGGGGVAA DIGAGLADAL TAPLDHKDKS LQSLTLDQSV RKNEKLKLAA
QGAEKTYGNG DSLNTGKLKN DKVSRFDFIR QIEVDGQLIT LESGEFQIYK
QDHSVVALQ IEKINNPDKI DSLINQRSFL VSGLGGEHTA FNQLPSGKAE
YHGKAFSSDD PNGRLHYSID FTKKQGYGRI EHLKTPEQNV ELASAELKAD
EKSHAVILGD TRYGGEEKGT YHLALFGDRA QEIAGSATVK IREKVHEIGI
AGKQ (SEQ ID NO: 27)

第 6C 圖

CSSGGGGVAA DIGAGLADAL TAPLDHKDKS LQSLTLDQSV RKNEKLKLAA
QGAEKTYGNG DSLNTGKLKN DKVSRFDFIR QIEVDGQLIT LESGEFQIYK
QDHSVVALQ IEKINNPDKI DSLINQRSFL VSGLGGEHTA FNQLPDGKAE
YHGKAFSSDD AGGKLTYTID FAAKQGHGKI EHLKTPEQNV ELAAAELKAD
EKSHAVILGD TRYGSEEKGT YHLALFGDRA QEIAGSATVK IGEKVHEIGI
AGKQ (SEQ ID NO: 28)

第 6D 圖

CSSGGGGVAA DIGAGLADAL TAPLDHKDKS LQSLTLDQSV RKNEKLKLAA
QGAEKTYGNG DSLNTGKLKN DKVSRFDFIR QIEVDGQLIT LESGEFQIYK
QDHSVVALQ IEKINNPDKI DSLINQRSFL VSGLGGEHTA FNQLPSGKAE
YHGKAFSSDD PNGRLHYSID FTKKQGYGRI EHLKTPEQNV ELASAELKAD
EKSHAVILGD TRYGGEEKGT YHLALFGDRA QEIAGSATVK IREKVHEIGI
AGKQ (SEQ ID NO: 27)

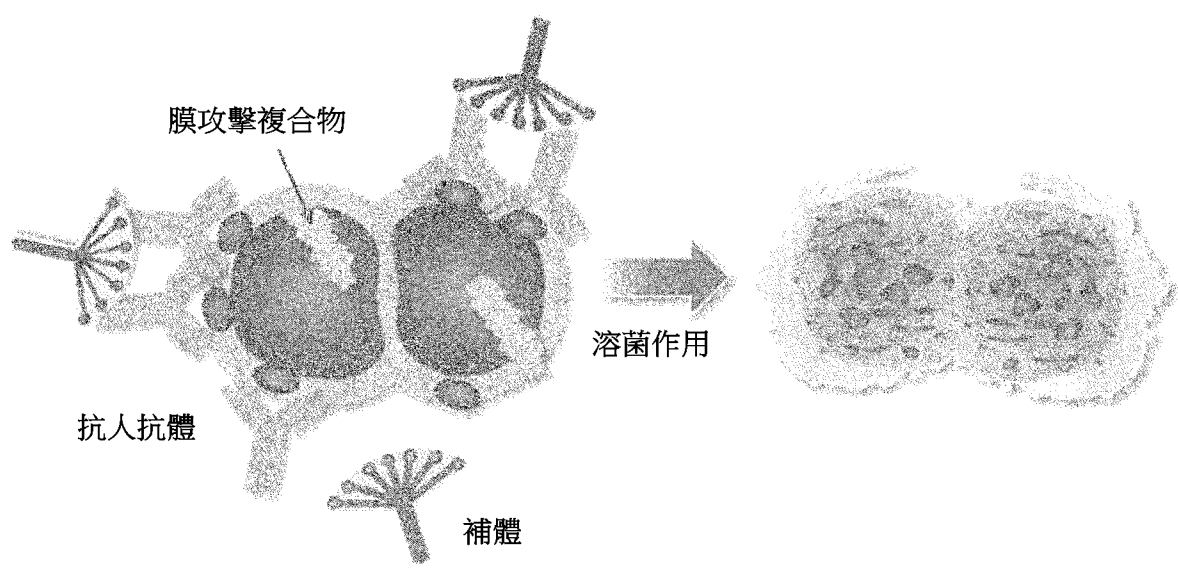
第 6E 圖

CSSGGGGSGG GGVAADIGTG LADALTAPLD HKDKGLQSLM LDQSVRKNEK
LKLSAQGAEK TYGNGDSLNT GKLKNDKISR FDFIHQIEVD GQLITLESGE
FQVYKQSHSA LTALQTEQVQ DSEHSEKMVA KRRFKIGDIA GEHTSFDKLP
KDVMATYRG TAFGSDDAGGK LTYTIDFAAK QGHGKIEHLK SPELNVELAA
AYIKPDEKRH AVISGSVLYN QDEKGSYSLG IFGGQAQEV GSAEVETANG
IHHIGLAAKQ (SEQ ID NO: 29)

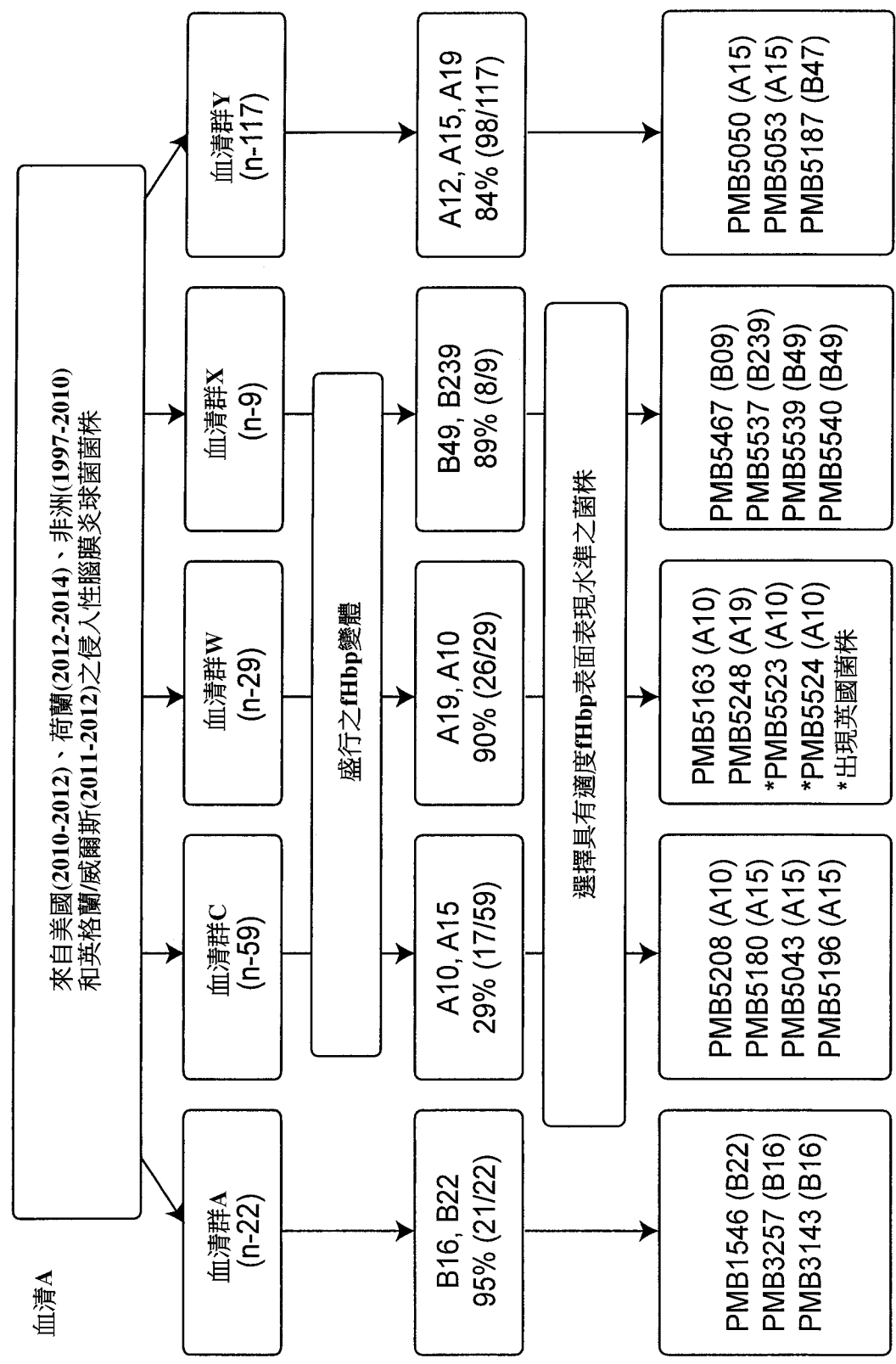
第 6F 圖

CSSGGGGVAA DIGAGLADAL TAPLDHKDKG LQSLTLDQSV RKNEKLKLAA
QGAEKTYGNG DSLNTGKLKN DKVSRFDFIR QIEVDGQLIT LESGEFQVYK
QSHSALTALQ TEQEQDPEHS GKMVAKRRFK IGDIAGEHTS FDKLPKDVMA
TYRGTAFGSD DAGGKLTYTI DFAAQQGHGK IEHLKSPELN VDLAVAYIKP
DEKHHAVISG SVLYNQDEKG SYSLGIFGEK AQEVAGSAEV KTANGIHHIG
LAAKQ (SEQ ID NO: 30)

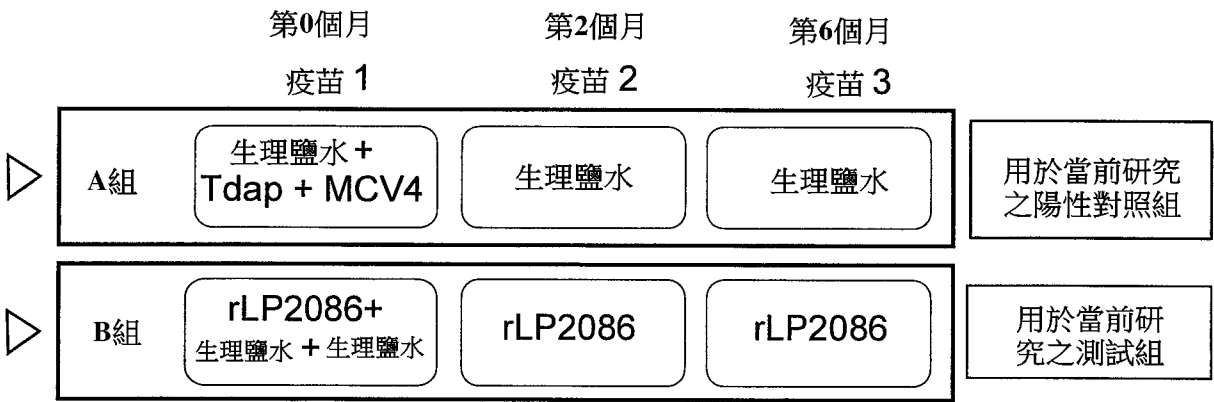
第 7 圖



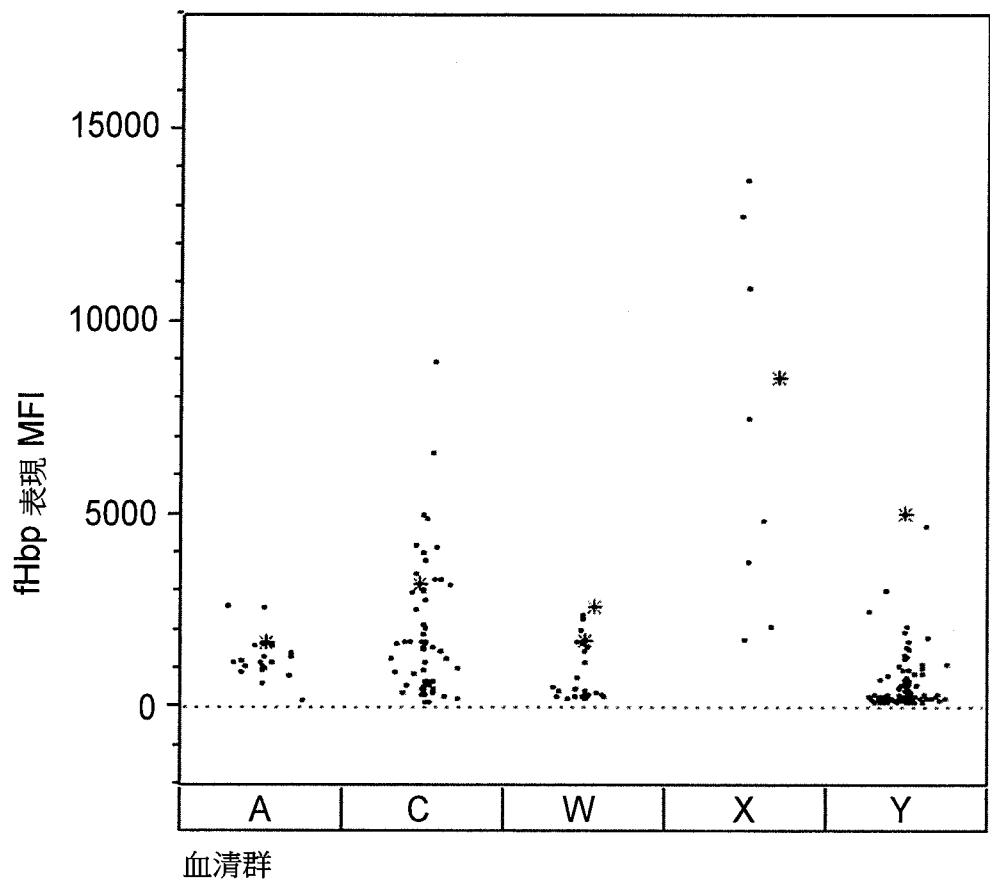
第 8 圖



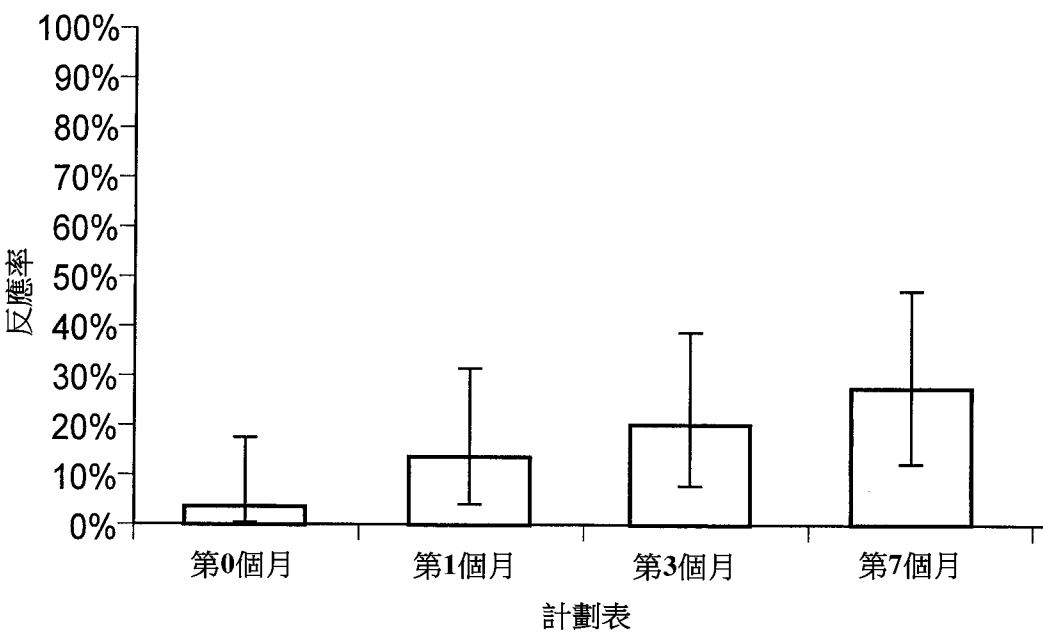
第 9 圖



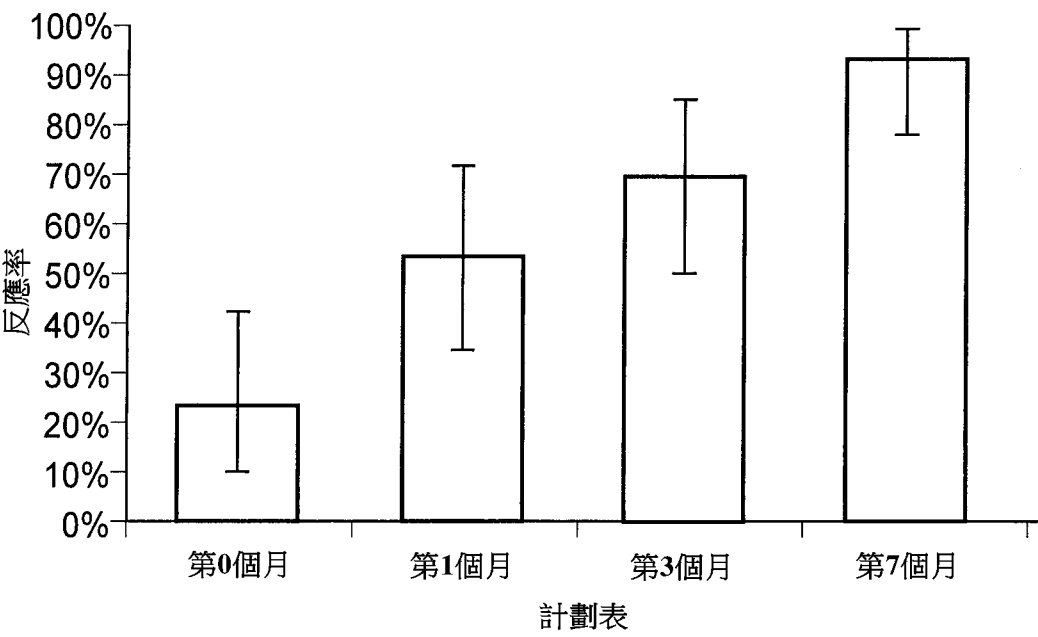
第 10 圖



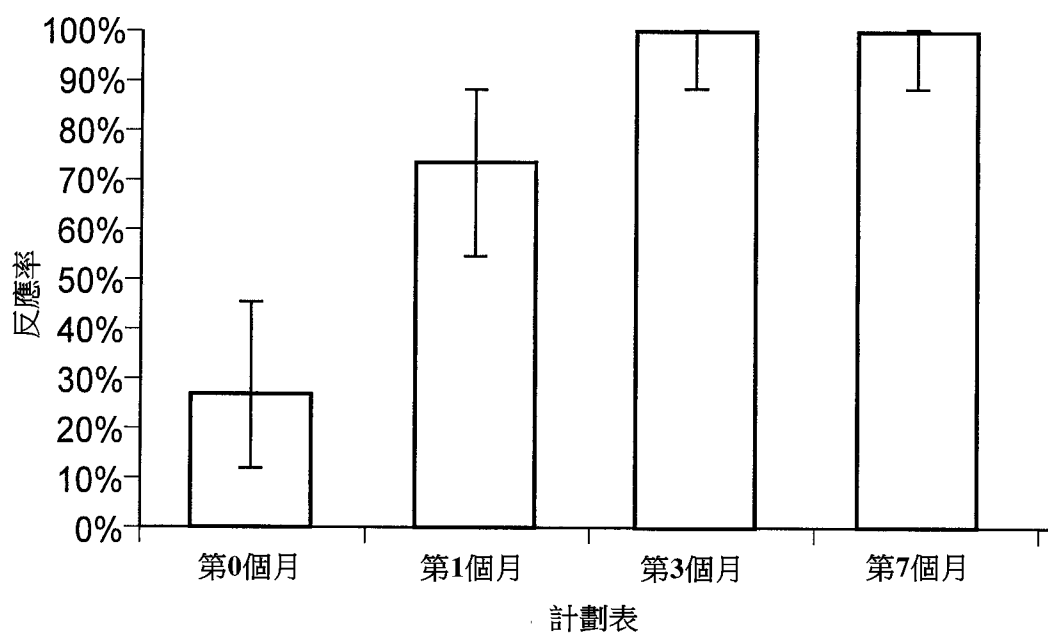
第 11 圖



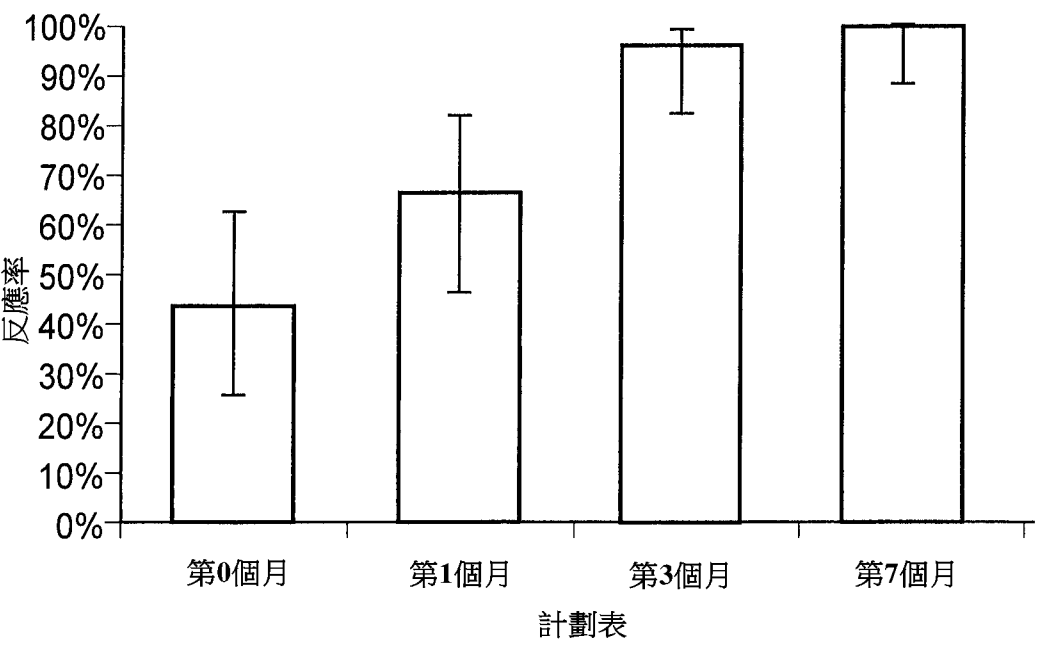
第 12 圖



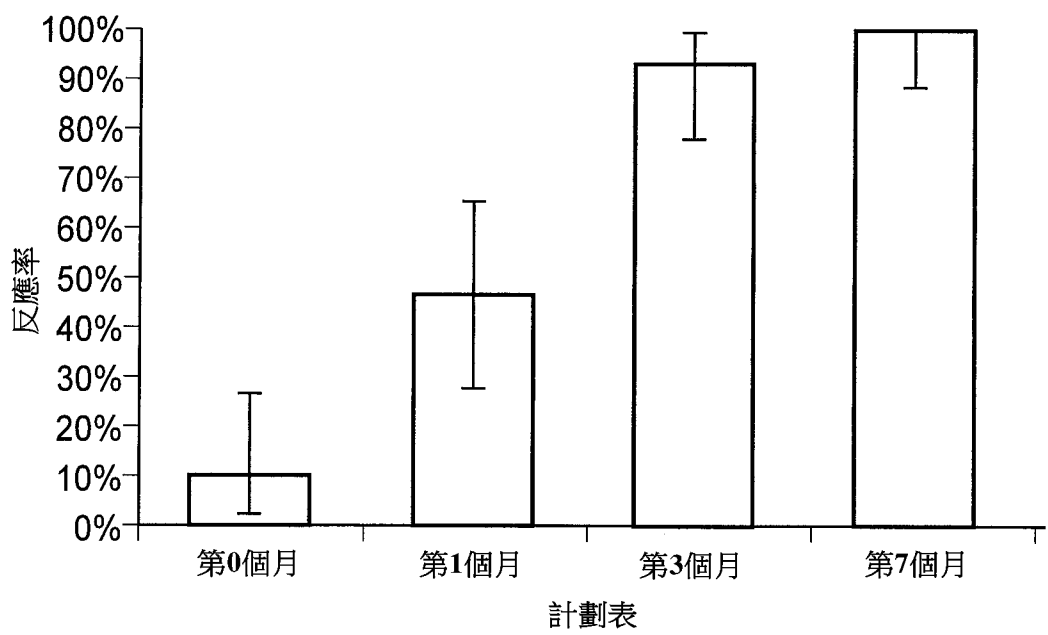
第 13 圖



第 14 圖



第 15 圖



第 16 圖

