202404628

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202404628 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：112114427 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/09 (2006.01)* *A61P31/04 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/18 美國 63/332,110

(71)申請人：美商ＶＡＸＣＹＴＥ公司 (美國) VAXCYTE, INC. (US)
美國
美國佛羅里達大學研究基金會公司 (美國) UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INC. (US)
美國

(72)發明人：費爾曼 杰弗里 C FAIRMAN, JEFFERY C. (US)；伯格斯 艾姆 M BERGES, AYM M. (US)；塞德拉 安吉 A SEDRA, ANGIE A. (CA)；萊莫斯 何塞 A LEMOS, JOSE A. (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；李允中

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：24 共 129 頁

(54)名稱

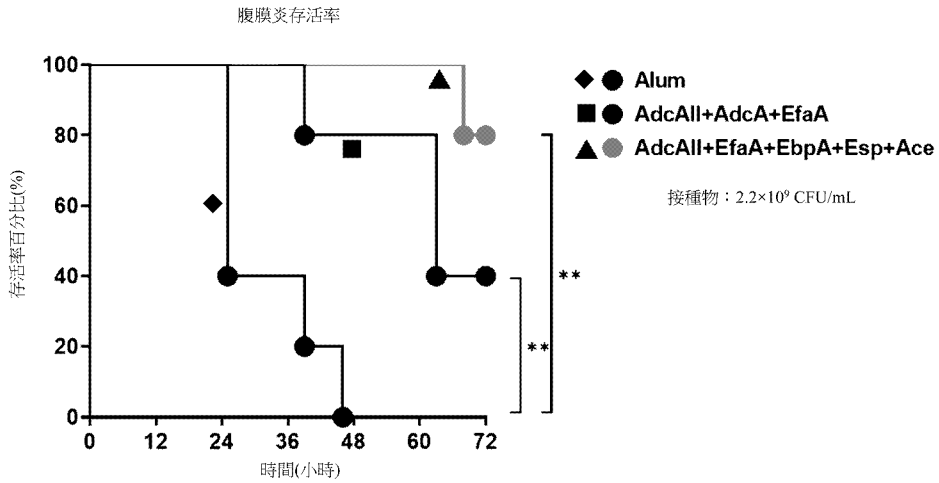
糞腸球菌(ENTEROCOCCUS FAECALIS)疫苗及其用途

(57)摘要

本發明提供包含至少一種來源於腸球菌屬細菌(例如糞腸球菌(E. faecalis)、屎腸球菌(E. faecium)、耐久腸球菌(E. durans))之重組多肽抗原的免疫原性組合物。本發明進一步提供免疫原性組合物，用於保護或治療個體免於腸球菌屬細菌感染之方法及用途。此類感染可引起病況或使病況惡化，諸如根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。

The present disclosure provides immunogenic compositions comprising at least one recombinant polypeptide antigen derived from an Enterococcusbacterium (e.g., E. faecalis, E. faecium, E. durans). The disclosure further provides methods, and uses of the immunogenic compositions, for protecting or treating a subject from infection by an Enterococcusbacterium. Such infections may cause, or worsen, conditions such as root canal failure, endocarditis, bacteremia, urinary tract infections, prostatitis, intraabdominal infection, cellulitis, dysbiotic gastrointestinal tract, prosthetic joint infection, or wound infections.

指定代表圖：


腹膜炎存活率
存活率百分比(%)
100
80
60
40
20
0
0
12
24
36
48
60
72
時間(小時)
Alum
AdcAII+AdcA+EfaA
AdcAII+EfaA+EbpA+Esp+Ace
接種物：2.2×10⁹ CFU/mL
**
**

【圖23B】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

糞腸球菌(ENTEROCOCCUS FAECALIS)疫苗及其用途

【英文發明名稱】

ENTEROCOCCUS FAECALIS VACCINE AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供包含至少一種來源於腸球菌屬細菌(例如糞腸球菌(*E. faecalis*)、屎腸球菌(*E. faecium*)、耐久腸球菌(*E. durans*))之重組多肽抗原的免疫原性組合物。本發明進一步提供免疫原性組合物，用於保護或治療個體免於腸球菌屬細菌感染之方法及用途。此類感染可引起病況或使病況惡化，諸如根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。

【英文】

The present disclosure provides immunogenic compositions comprising at least one recombinant polypeptide antigen derived from an *Enterococcus* bacterium (e.g., *E. faecalis, E. faecium*, *E. durans*). The disclosure further provides methods, and uses of the immunogenic compositions, for protecting or treating a subject from infection by an *Enterococcus* bacterium. Such infections may cause, or worsen, conditions such as root canal failure, endocarditis, bacteremia, urinary tract infections, prostatitis, intraabdominal infection, cellulitis, dysbiotic gastrointestinal tract, prosthetic joint infection, or wound infections.

【指定代表圖】

圖23B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

糞腸球菌(ENTEROCOCCUS FAECALIS)疫苗及其用途

【英文發明名稱】

ENTEROCOCCUS FAECALIS VACCINE AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於微生物學及疫苗研發之領域。

【先前技術】

【0002】 在美國每年進行約1500萬次根管手術，且由於感染約20%(300萬)失敗。此類感染主要由糞腸球菌(一種來自革蘭氏陽性細菌之大腸球菌屬的細菌屬種)引起。根管治療失敗之後續治療或植入的成本目前平均為2,000美元。假定保險給付為50%，則保險公司之成本將每年約為30億美元。另外，糞腸球菌引起其他顯著且有時致命的機會性人類疾病，包括心內膜炎、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎及創傷感染。

【0003】 腸球菌屬之屬種亦具有高內在抗生素抗性，且一些菌株對有效第二線抗生素(諸如萬古黴素)已獲得抗性(參見例如Arias, C.A.等人, *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, 266-278；Puchter, L.等人, *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2018**)。降低根管治療失敗之速率或本文中所描述之任一種其他病況的疫苗將具有有利的藥理學經濟及人類健康影響。然而，當前不存在審批通過或有前景的候選疫苗。因此，需要用於腸球菌感染之首創預防性藥品及治療。

【發明內容】

【0004】 一般而言，用於腸球菌感染之免疫原性組合物包含至少一

種重組腸球菌多肽抗原或其片段。免疫原性組合物可包含至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或其片段。多肽抗原可例如為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、EbpA多肽抗原、EfaA多肽抗原、Esp多肽抗原或來源於腸球菌蛋白質之任何適合重組多肽抗原。

【0005】 免疫原性組合物可例如包含第一重組腸球菌多肽抗原及第二重組腸球菌多肽抗原。免疫原性組合物亦可包含第一重組腸球菌多肽抗原、第二重組腸球菌多肽抗原及第三重組腸球菌多肽抗原。一些免疫原性組合物可包含第一重組腸球菌多肽抗原、第二重組腸球菌多肽抗原、第三重組腸球菌多肽抗原及第四重組腸球菌多肽抗原。一些免疫原性組合物可包含第一重組腸球菌多肽抗原、第二重組腸球菌多肽抗原、第三重組腸球菌多肽抗原、第四重組腸球菌多肽抗原及第五重組腸球菌多肽抗原。免疫原性組合物亦可包含6種或更多種重組腸球菌多肽抗原。

【0006】 一般而言，用於誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的方法可包括投與包含至少一種重組腸球菌多肽抗原之免疫原性組合物。一般而言，免疫原性組合物之用途可誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應。一般而言，免疫原性組合物或其方法或用途可適用於罹患以下病症或處於罹患以下病症之風險下的患者：根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。

【圖式簡單說明】

【0007】 圖1顯示所表現多肽抗原的總平均蛋白質及平均可溶性蛋白質(μg/mL)以及隨附SDS page凝膠。

【0008】 圖2顯示兩種不同EbpA構築體：全長及EbpA-IpaH結構域

之相對表現。

【0009】 圖3顯示糞腸球菌EfaA多肽抗原在表現/純化及TEV裂解後之凝膠。

【0010】 圖4顯示糞腸球菌Ace多肽抗原在表現/純化及TEV裂解後之凝膠。

【0011】 圖5顯示糞腸球菌Esp多肽抗原在表現/純化及TEV裂解後之凝膠。

【0012】 圖6顯示糞腸球菌AdcA多肽抗原在表現/純化及TEV裂解後之凝膠。

【0013】 圖7顯示糞腸球菌AdcAII多肽抗原在表現/純化及TEV裂解後之凝膠。

【0014】 圖8顯示糞腸球菌EpbA多肽抗原在表現/純化及TEV裂解後之凝膠。

【0015】 圖9顯示針對SEQ ID NO: 12-18之多肽抗原的SEC-MALS分子量分析的層析圖。

【0016】 圖10A及圖10B各自顯示動物研究中所用之一批所表現多肽抗原的SDS-PAGE及SEC-MALS資料。

【0017】 圖11A顯示AdcA對凍融循環相對穩定，其中主峰量值及分子量僅小幅降低。圖11B顯示AdcAII亦對凍融循環相對穩定，其中主峰量值僅小幅降低且分子量略微增加。圖11C顯示Ace對凍融循環為穩定的。圖11D顯示兩種不同Esp樣品對凍融循環之穩定性。圖11D顯示當將10%甘油添加至儲存緩衝液時，Esp為穩定的。圖11E及圖11F顯示EfaA及EpbA對凍融循環各自相對穩定。

【0018】 圖12A顯示用AdcA小鼠抗血清探測由以下各者產生之細胞溶解產物的所得免疫墨點：野生型糞腸球菌OG1RF、糞腸球菌OG1RF ΔAdcACB/ΔAdcA雙無效突變體，以及用於產生小鼠抗血清之AdcA抗原及AdcAII抗原各0.25 μg。圖12B顯示用AdcAII小鼠抗血清探測由以下各者產生之細胞溶解產物的所得免疫墨點：野生型糞腸球菌OG1RF、糞腸球菌OG1RF ΔAdcACB/ΔAdcA雙無效突變體，以及用於產生小鼠抗血清之AdcA抗原及AdcAII抗原各0.25 μg。

【0019】 圖13顯示來自使用來源於例示性糞腸球菌多肽抗原治療組之兔抗血清之大蠟蛾(*G. mellonella*)免疫接種模型的存活率資料。

【0020】 圖14A顯示在兔中利用例示性糞腸球菌免疫原性組合物進行免疫接種研究的給藥時程。圖14B顯示在兔組中測試之免疫原性組合物中之各者。

【0021】 圖15顯示來源於用個別糞腸球菌多肽抗原給藥之動物的抗血清相對於免疫接種前動物及相對於明礬對照組使得抗原特異性IgG滴度升高。

【0022】 圖16概述用於評估使用精選糞腸球菌多肽抗原進行免疫接種後藉由嗜中性球之抗體依賴性殺滅功效的調理吞噬(OPA)分析。

【0023】 圖17顯示在活體外抗血清抗體對嗜中性球介導之糞腸球菌殺滅的調理素化/中和作用。

【0024】 圖18顯示被動免疫接種小鼠腹膜炎模型之圖形概述。

【0025】 圖19顯示在被動免疫接種之後由針對兩個身體部位(腹腔及脾)檢查活性糞腸球菌之存在性的小鼠腹膜(腹膜炎)感染模型產生之菌落形成單位(CFU)資料的概述。

【0026】 圖20顯示在被動免疫接種之後由針對腎檢查活性糞腸球菌之存在性的小鼠腹膜(腹膜炎)感染模型產生之菌落形成單位資料的概述。

【0027】 圖21A、圖21B及圖21C顯示在被動免疫接種研究中之十個治療組的終端放血IgG滴度以測定針對糞腸球菌抗原組合產生之抗血清的保護效率。

【0028】 圖22顯示無第二追加注射血清之被動免疫接種小鼠腹膜炎模型的圖形概述。

【0029】 圖23A、圖23B、圖23C、圖23D、圖23E、圖23F、圖23G、圖23H顯示來自使用來源於例示性糞腸球菌多肽抗原治療組之兔抗血清之大蠟蛾免疫接種模型的存活率資料。

【0030】 圖24A及圖24B顯示糞腸球菌OG1RF抗原特異性抗血清各自針對臨床上相關糞腸球菌菌株及屎腸球菌菌株之效果。圖24C顯示在被動免疫接種之後由用於檢查活性糞腸球菌及屎腸球菌存在性之小鼠腹膜(腹膜炎)感染模型產生之菌落形成單位資料的概述。

【實施方式】

【0031】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張於2022年4月18日申請之美國臨時申請案第63/332,110號之權益，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0032】

以電子方式提交之正文檔案之說明

電子序列表(STRO_023_01WO_SeqList_ST26.xml；大小：28,215位元組；及創建日期：2023年3月15日)之內容以全文引用的方式併入本文

中。

【0033】雖然先前已探索針對腸球菌感染之疫苗(參見例如Kalfopoulou, E.等人, *Cells*, **2020**, 2397)，如上文所論述，儘管病原性腸球菌物種(例如糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌)可能造成顯著人類健康影響，但均未成功地開發出預防性或治療性疫苗。

【0034】

免疫原性組合物

在一些實施例中，本發明提供包含至少一種重組腸球菌(例如糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌)多肽抗原或其片段之免疫原性組合物。

【0035】如本文中所使用，術語「免疫原性(immunogenic)」係指抗原(例如多肽)誘發免疫反應(包括體液或細胞免疫反應，及較佳兩者)之能力。在一些實施例中，個體將對投與「有效量」或「免疫有效量」之本文中之免疫原性組合物呈現治療性或保護性免疫反應，從而將增強對新感染之抗性及/或將降低疾病之臨床嚴重程度。免疫反應通常將藉由緩解或消除至少一種與感染相關之症狀來證實。

【0036】免疫原性組合物之「免疫有效量(immunologically effective amount)」或「有效量(effective amount)」為作為單次劑量或作為一系列兩次或兩次以上劑量之一部分有效治療或防止腸球菌感染或腸球菌相關疾病或病況的量。所投與之量將根據若干因素而變化，該等因素包括個體之整體健康及身體狀況、個體年齡、個體免疫系統合成相關抗體之能力、組合物之形式(例如可注射液體、鼻用噴霧等)及監管投與之開業醫師已知的其他因素。

【0037】術語「治療(treating)」係指藉由投與免疫原性組合物的治

療性治療，其中目標為減輕或消除感染。舉例而言，「治療」可包括直接影響、遏制、抑制及消除感染以及減輕感染之嚴重程度、延遲感染發作及/或減少與感染相關之症狀。除非上下文另有明確指示或暗示，否則術語「治療」涵蓋「防止」(或預防或預防性治療)，其中「防止」可指降低個體將患上感染、延遲症狀發作、防止感染復發或防止感染發展的風險。

【0038】 如本文中所使用，「重組(recombinant)」多肽係指藉由重組DNA技術產生(例如，由編碼所需多肽之外源DNA構築體轉型的細胞產生)的多肽。在一些實施例中，一或多種重組多肽係使用可擴縮無細胞蛋白質合成(CFPS)而合成，如美國專利第9,040,253號、美國專利第9,650,621號及Murray等人, **2013** *Current Opin. Chem. Biol.* 17(3): 420-26中所描述，其皆以引用的方式併入本文中。所表現多肽可含有前導序列以幫助分離及/或純化。例如，肽可具有末端His (例如6xHis)標記。肽可在末端標記與一級多肽序列之間具有可裂解連接子(例如可裂解蛋白酶)。應理解，本文中所描述之免疫原性組合物之多肽為重組多肽。

【0039】 在一些實施例中，本發明提供經純化重組腸球菌多肽抗原。如本文中所使用，當使用術語「經純化(purified)」指代分子時，其意謂經純化分子之濃度相對於分子在產生其之環境中的濃度已增加。該術語亦可指自化學合成分子作為反應產物已產生的反應混合物純化該分子。如本文中所使用，當使用術語「經分離(isolated)」指代分子時，該術語意謂分子已自其原生環境中移除。舉例而言，天然存在於活機體中之聚核苷酸或多肽並非係「經分離」，但在其天然狀態與共存物質分離的相同聚核苷酸或多肽係「經分離」。與原生環境或非天然環境分離之經分離部分(例如重組表現、無細胞表現、化學合成等)較佳為至少約1%純、5%純、

10%純、20%純、30%純、40%純、50%純、60%純、70%純、80%純、90%純、95%純或99%純或100%純。如本文中所使用，術語「%純(%pure)」指示組合物由相關分子製成之重量百分比。

【0040】 如本文中所使用，術語「多肽(polypeptide)」意欲包括包含一或多個胺基酸之任何結構，且因此包括二肽、寡肽、多肽及/或其多肽片段。形成多肽之全部或一部分的胺基酸可為以下中之任一者：二十種習知天然存在之胺基酸，亦即丙胺酸(A)、半胱胺酸(C)、天冬胺酸(D)、麩胺酸(E)、苯丙胺酸(F)、甘胺酸(G)、組胺酸(H)、異白胺酸(I)、離胺酸(K)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、天冬醯胺(N)、脯胺酸(P)、麩醯胺酸(Q)、精胺酸(R)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)、纈胺酸(V)、色胺酸(W)、及酪胺酸(Y)，以及非習知胺基酸諸如習知胺基酸之異構物及修飾(例如D-胺基酸、非蛋白質胺基酸、轉譯後修飾化胺基酸、酶修飾化胺基酸、β-胺基酸)、設計用於模仿胺基酸之構築體或結構(例如α,α-二取代胺基酸、N-烷基胺基酸、乳酸、β-丙胺酸、萘基丙胺酸、3-吡啶基丙胺酸、4-羥基脯胺酸、O-磷絲胺酸、N-乙醯基絲胺酸、N-甲醯甲硫胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥基離胺酸及正白胺酸)及其他非習知胺基酸。

【0041】 在一些實施例中，本文中所描述之多肽抗原為腸球菌膜關聯多肽。舉例而言，在一些實施例中，多肽抗原為腸球菌膠原蛋白之黏附素(例如來自糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌之「Ace」多肽抗原)。在某些實施例中，多肽抗原為鋅ABC轉運子受質結合脂蛋白(例如來自糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌之「AdcA」多肽抗原、來自糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌之「AdcAII」多肽抗原)。在某些實施例中，多肽抗原為心內膜炎及生物膜關聯菌毛蛋白質(例如來自糞腸球菌、屎腸球菌、

耐久腸球菌之「EbpA」多肽抗原)。在某些實施例中，多肽抗原為ABC總科ATP結合盒轉運子(例如來自糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌之「EfaA」多肽抗原)。在一些實施例中，多肽抗原為腸球菌表面蛋白質(例如來自糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌之「Esp」多肽抗原)。

【0042】 例示性腸球菌多肽之胺基酸序列提供於下表1中。

表1：例示性腸球菌多肽抗原

Seq ID	名稱/描述	胺基酸序列
1	Ace野生型-糞腸球菌	MTKSVKFLVLLLVMILPIAGALLIGPISFGAELSKSSIVDKVELDHTTLYQGEMTSI KVSFSDKENQKIKPGDTITLTLPDALVGMTENDGSPRKINLNGLGEVFIYKDHVVAT FNEKVESLHNVNGHFSFGIKTLITNSSQPNVIETDFGTATATQRLTIEGVTNTETGQ IERDYPFFYKVGDLAGESNQVRWFLNVNLNKSDVTEDISIADRQGSGQQLNKESFTF DIVNDKETKYISLAEFEQQGYGKIDFVTDNDFNLRFYRNKARFTSFIVRYTSTITEA GQHQATFENSYDINYQLNNQDATNEKNTSQVKNVFVEGEASGNQNVEMPTEESLDIP LETIDEWEPKTPTSEQATETSEKTGATETAESSQPEVHVSPTEEENPDEGGTLGTIE PIIPEKPSVTTEENGVTETAEGSQPEVHVSPTEEENPDESETLGTITPIIPEKPSVT TEENGATETAESSQPEVHVSPAEEENPDESETLGTITPIIPEKPSVTTEENGTTETA ESSQPEVHVSPTEEENLDESETLGTIEPIIPEKPSVTTEENGTTETAESSQPEVHVS PTKEITTTEKKQPSTETTVEKNKNVTSKNQPQILNAPLNTVKNEGSPQLAPQLLSEP IQKLNEANGQRELPKTGTTKTPFMLIAGILASTFAVLGVSYLQIRKN
2	AdcA野生型-糞腸球菌	MTKIYRRLIIGVTLAISAFLLASCGQTTQSPKEKKELTVMTTFYPMYDFAKQVVGDE GEVELLIPAGTEPHDYEPSAKDLAKITDADVFVYNSKELETWVPNVIENLDTKKVSI VEASQSIQLMQGTEEEESGEEGHEGHNHSHELDPHVWLDPVLAQKEVTAIRDALIKK YPEKKAVFEKNTAAYLEKLTALDKEYQAAFAGAKNRTFVTQHAAFGYLAKQYGLTQE PIAGISPDQEPSPSRLAELKKYIKTNNVSVIYFEASASTKVAKTLADETGVELAVLN PLESLTQKEQEAGENYVSVMKENLAALQKSIH
3	AdcAII野生型-糞腸球菌	MKKFTLPLLAALSLILFGACGKTNTSDKTADGKEKLSIVTTFYPMYDFTKNIVGDEG DVKLLIPAGSEPHDYEPSAKDMATIHDADVFVYHNENMESWVPKAAKGWKKGAPNVI KGTENMVLLPGSDEDGHDHDHEHGEEGHHHELDPHTWVSPHRAIQEVTNIKEQLVKL YPKKAKTFETNAEKYLTKLTALDKEFQTALKDAKQKSFVTQHAAFGYLALDYGLKQV PIAGLTPEQEPTAGRLAELKKYVTDNQIRYIYFEKNANDKIAKTLADEANVQLEVLN PLESLTQKQMDNGEDYLSVMKENLTALKKTTDTAGKEVQPETSEKTEKTVANGYFKD SEVAERTLADYAGNWQSVYPLLKDGTLDQVFDYKAKLKKDKTPAEYKTYYDAGYQTD VDHINITDSTIEFLVDGKPQKFTYKAAGYKILNYAKGNRGVRFLFETDDANAGRFKY VQFSDHNIAPTKAAHFHIFFGGDSQESLFNEMDNWPTYYPNDLSKQEIAQEMIAH
4	EbpA野生型-糞腸球菌	MLIHKRKERTDIKLLKKFGVFGVVFLLVSSYFIPLIGYAETAKEVEITSAQMITDEN DKTNINIELNLLNQTEQPLQREIQLKNAQFMDTAVIEKDGYSYQVTNGTLYLTLDAQ VKKPVQLSLAVEQSSLQTAQPPKLLYENNEYDVSVTSEKITVEDSAKESTEPEKITV PENTKETNKNDSAPENTEQPTATEEVTNPFAEARMAPATLRANLALPLIAPQYTTDN SGTYPTANWQPTGNQNVLNHQGNKDGGTQWDGQTSWNGDPTNRTNSYIEYGGTGDQA DYAIRKYARETTTPGLFDVYLNVRGNVQKEITPLDLVLVVDWSGSMNENNRIGEVQK GVNRFVDTLADSGITNNINMGYVGYSSDSYNNNAIQMGPFDTVKNPIKNITPSSTRG GTFTQKALRDAGDMLATPNGHKKVIVLLTDGVPTFSYKVSRVQTEADGRFYGTQFTN RQDQPGSTSYISGSYNAPDQNNINKRINSTFIATIGEAMALKQRGIEIHGLGIQLQS DPRANLSKQQVEDKMREMVSADENGDLYYESADYAPDISDYLAKKAVQISGTVVNGK VVDPIAEPFKYEPNTLSMKSVGPVQVQTLPEVSLTGATINSNEIYLGKGQEIQIHYQ VRIQTESENFKPDFWYQMNGRTTFQPLATAHEKVDFGVPSGKAPGVKLNVKKIWEEY DQDPTSRPDNVIYEISRKQVTDTANWQTGYIKLSKPENDTSNSWERKNVTQLSKTAD ESYQEVLGLPQYNNQGQAFNYQTTRELAVPGYSQEKIDDTTWKNTKQFKPLDLKVIK NSSSGEKNLVGAVFELSGKNVQTTLVDNKDGSYSLPKDVRLQKGERYTLTEVKAPAG HELGKKTTWQIEVSEQGKVSIDGQEVTTTNQVIPLEIENKFSSLPIRIRKYTMQNGK QVNLAEATFALQRKNAQGSYQTVATQKTDTAGLSYFKISEPGEYRMVEQAGPLGYDT LAGNYEFTVDKYGKIHYAGKNIEENAPEWTLTHQNHLKPFDLTVHKKADNQTPLKGA

Seq ID	名稱/描述	胺基酸序列
		KFRLTGPDTDIELPKDGKETDTFVFENLKPGKYVLTETFTPEGYQGLKEPIELIIRE DGSVTIDGEKVADVLISGEKNNQITLDVTNQAKVPLPETGGIGRLWFYLIAISTFVI AGVYLFIRRPEGSV
5	EfaA野生型-糞腸球菌	MKKFSLFFLTLLAGLTLAACGNQAAEKKEKLAIVTTNSILSDLVKNVGQDKIELHSI VPIGTDPHEYEPLPEDIAKASEADILFFNGLNLETGGNGWFNKLMKTAKKVENKDYF STSKNVTPQYLTSAGQEQTEDPHAWLDIENGIKYVENIRDVLVEKDPKNKDFYTENA KNYTEKLSKLHEEAKAKFADIPDDKKLLVTSEGAFKYFSKAYDLNAAYIWEINTESQ GTPEQMTTIIDTIKKSKAPVLFVETSVDKRSMERVSKEVKRPIYDTLFTDSLAKEGT EGDTYYSMMNWNLTKIHDGLMSK
6	Esp野生型-糞腸球菌	MFGKNNKHMILKKGRKRVLKYSIKKLSVGVASVLVGVGLVFGATGIVNAQMGEGRLA NYSASGNTFQENPGYTKNYNFSDLQFNPKAITGDVLQGNTIDFEVYGKHNIAASTAN WEIRLQLDERLAQYVEKIQVDPKKGVGNSRRTFVRINDSLGRPTNIWKVNYIRANDG LFAGAETTDTQTAPNGVITFEKNLDEIFKEIGADNLKSDRLMYRIYLVSHQDDDKIV PGIESTGYFLTDQDDFYNKLDVSENNSDQFKHGSVNTKYEEANIQTKDGSGSTGANG AIILDHKLTKEKNFSYSTSAKGTPWYANYKIDERLVPYVSGIQMHMVQADKVAYNVA FESGKKVADLAIERREGHENYGMGSITDNDLTKLIDFANASPRPIVVRYVLQLTKPL DEILEEMKAADKIEENAPFGEDFIFDSWLSDTNKKLIQNTYGTGYYYLQDIDGDGNP DDKEESGDTNPYIGKPELEEVYDVDTTVKGKVFIHELAGTGHKAQLVDKEGTVLAEK TIAPNEKDGAPISDTVEFEFTGVDSSKLIAKDELKIQIVSPGFDKPEEGSTVIKESP KAVDKQTVVVGFKPDAKESIRNNKNLPEDAEYSWKTEPDTSNVTDSTKGIVTVKIGN RTFDVDVEFAVKASQAMENDATYVPITTTPETTIQSGKPTFDKPDVPLANDAFSVLD VYNKDFGNASVDANTGIVTFTPAKGVGESEPITGTIPIKIVYQDGSVGTTDLAVTVS KNIYENPGENIPAGYHKVTFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGY TDAKWPEEATQPIKADDTEFVSSATKLDDIIENPGDNIPAGYHKVTFTAGEGTSIES GTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPIKADDTEFVSSATKLDDI IENPGDNIPAGYHKVTFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDA KWPGEATQPIKADDTEFVSSATKLDDKSDADKYTPEGQKVTTELNKEPDASEGIKNK KDLPKDAKYTWKEKVDISTAGNKKGTVVVTYSDGSSDEVEVDVTVTDNRSDADKYEP TVEGEKVEIGGKVDLTDNVTNLPTLPQGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYP DGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEIGGKVDLTDNVTNLPTLPQGTTVT DVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKV EIGGKVDLTDNVTNLPTLPQGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTV KVPVEVTDNRSDADKYTPMVEGEKVEIGGKVDLTDNVTNLPTLPQGTTVTDVTPGGT IDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEIGGKVD LTDNVTNLPTLPQGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVT DNRSDADKYEPTVEGEKVEIGGKVDLTDNVTNLPTLPQGTTITDVTPGGTIDTNTPG NYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEIGGKVDLTDNVTN LPTLPQGTTITDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDAD KYTPKGQKVTTELNKEPEASDGIKNKSDLPKGTMYFWKEKVDVGIPGNKKATVVVIY PDGSKEEVEVVISVVDKKAPNKPQVDPITDGDKIVTGKTEPNADVTVTLPDGSQYHG TADKSGYFKVNVPKLEAGTKVKVTSTDESGNTSEPTDVVVSSNELNGGKGNGTDSKT NNNQDKKQFLKTYPKTGEVDSNIYTIAGGLILLGTLGLLGYEKWKKEDE
7	Ace野生型-屎腸球菌	LYQGEMTSIKVSFSDKENQKIKPGDTITLTLPDELVGMTENDGSPRKINLNGLGEVF IYKDHVVATFNEKVESLHNVNGHFSFGIKTLITN
8	AdcA野生型-屎腸球菌	MKRLIGILATLVLTGMLAGCGASGEAGDSKEKLSVMTTFYPMYDFTKAIVGDEGEVE LLIPAGTDSHDYEPSAKDMAKIQDTDIFVYNDENMETWVPAIQKTLQEGNVHTIKAT EGMLLLPGSEEGHDHDHEHGEEGHTHEHELDPHVWLAPSLAIKQVASIRDQLIEAYP EKQEVWTKNAAAYTEKLQALHQLYQETFKQAKQRSFVTQHAAFNYLALEYGLNQVSI AGLSSSEEPSAARIAELKHFVKEHGINYIYFEENAKDSIARTLANEAGVSLEVLNPL EGLTNEQIENGENYLSIMEANLEALKKTTETENLLEDTLTPKKEKSVYNGYFEDEDV QDRSLSDWAGTWQSVDTYVEDGTFDPVFEYKEKLNQDKTAQEYKEYYTKGYQTDIAS IKIGEKEMAFTFKDGATKRSNYRYVGKEILTYEAGNRGVRYLFEAEDKESGAFRYIQ FSDHTIAPADSEHFHLYAGNESQEALLKEMENWPTFYPDTMDGREIAQAMLLH
9	AdcAII野生型-屎腸球菌	MKKYLLTATVMIGALLFAACGNTNKEADKKEDLTIVTTFYPMYDFTKEIVGDEGNVK LLIPAGTEPHDFEPSAKERAEISDADVFVYNSSDMEFFVDSLKDSVDSKQTLMIEAA KGIDRLESQEADEHEESEEGHGHSHEYDPHVWLDPVLAIKEVRTIAEELGEKYPDKK ETFTKNADAYIKKLEALDQKYSDELKDATNRTFVTQHAAFAYLANQYDLKQVAISGV SPDQEPTPSRLAELKEFVKKNNIKVIYFEENASSKVAETLSNETGVKLEVLNPLESL TNEQIKAGENYISVMEKNLKALKESIN
10	EbpA野生型-屎腸球	MTTTGKKLKVIFMLIILSLSNFVPLSAIADTTDDPTVLETISAEVISDQSGKKALNI KLNANNTSAEKIEKEIGLVENYLSDVERKEGDGYAYQVNSGKITLEISSNTKQTIDL

Seq ID	名稱/描述	胺基酸序列
	菌	SFPIDPALYHSQANKLIVDNKEYDIIDETENKKDTDVSVPKPDEIEEESSKENENSV SPFTLPTLSLPAVSVPSNQTIPTEYTTDDQGTYPKASWQPTGNTNVLDHQGNKNGTN QWDGINSWNGDPNDRTHSYIEYGGTGNQADYAIRKYAKETSTPGLFDVYLNARGNVQ KDITPLDLVLVVDWSGSMNDNNRIGEVKIGVDRFVDTLADSGITDKINMGYVGYSSE GYSYSNGAVQMGSFDSVKNQVKSITPSRTNGGTFTQKALRDAGSMLSVPNGHKKVIV LLTDGVPTFSYKVQRVHAQSSSNYYGTQFSNTQDRPGNTSLISRIYDAPDQNNLSRR IDSTFIATIGEAMALKERGIEIHGLGIQLQSDPAAGLSKAEVESRMRQMVSSDEKGD LYYESADHATDISEYLAKKAVQISATVSNGQINDPIAEPFIYQPGTLSVKSVGTSPT TVTPSISIEGNTIKSNQIYLGKDQEIQIHYQVRIQTENEDFHPNFWYQMNGRTTFQP NIDTNELAEFGIPSAKAPGVSLHIKKLWEEFDNNLADRPDQVTFEIQREHTTNAAAW KNGYIRIIKPAKDTTNTWERADIDKLSANSGESYQEILSLPQYNNQGQAFSYQTIKE LPVPGYDSQQIDAMTWKNTKQFTPLNLKITKNSSTGEKDLIGAVFKLTGDSIDTLLT DHGDGTYSLPENVKLQKEMTYTLTETKAPEGHGLSKKTTWEIKIASDGTVTIDGKTV TTSDDTIQLTIENPFVEVPVAVRKYAMQGTDKEINLKGAAFSLQKKEANGTYQPIDS QTTNEKGLASFDSLTPGKYRVVETAGPAGYDTSPGNYEFQIDKYGKIIYTGKNTEMT NNVWTLTHQNRLKAFDLTVHKKEDNGQTLKGAKFRLQGPEMDLESPKDGQETDTFLF ENLKPGTYTLTETFTPEGYQGLKEPVTIVIHEDGSIQVDGQDHESVLSPGAKNNQIS LDITNQAKVPLPETGGIGRLGIYLVGMIGCAFSIWYLFLKKERGGS
11	EfaA野生型-屎腸球菌	MKTKKSLFLILAISLEVSKEKLSVVATNSILADMAKEVGTDKIDIHSIVPVGTDPHE YEVLPEDIKKASDADVILYNGLNLETGNSWFDNLMETAKKEEGKDYFAVSKNVEPLY LTSGEEHTKADPHAWLDLSNGIKYVQEIARIFSEKDAENATHYKRNAETYVEKLKEL DTQAKESFASIEENKKLLVTSEGAFKYFSRAYDLPAAYIWEINTESQGTPDQMKAII DQVRAKEVPVLFVERVAKETGLEIYDKLFTDSIAKEGEQGDSYYQMMKWNIETIHEG LSQTKES
12	Esp野生型-屎腸球菌	MVSKNNKRVFLEKTKKRVLKYSIKKLSVGVASVLVGVGLVLGTTELVQAQDEISPST PLETAISSVQVGDKVASGNTFQENPGYTKNYNFSDLQFSPQELTGDTLKGNTIGFEV YGKHNIAASTKNWEIRLQLDERLAKYVEKIQVDPKKGIGSSRRTFVRINDSLGRPTN IWKVNYIRASDGLFAGAETTDTQTAPNGVITFEKSLDEIFKEIGIDNLKTDRLMYRI YLVSHQDDDKIVPGIDSTGYFLTDSDDFYNSLDVSENNPDQFKHGSVSAKYEEPNTQ TKDGSGSTGANGAIILDHKLTKNYNFSYSASAKGTPWYANYKIDERLVPYVAGIQMH MVQADKVTYDVSFESGKKVADLAIERRKDHENYGVGSITDNDLTKLIDFANASPRPV VIRYVLQLTKPLDEILEDMKATAQVEENKPFGEDFIFDSWLSDTNKKLIQNTYGTGY YYLQDIDGDGNPDDKEESGDTNPYIGKPELEEVYDVDTTVKGKVFIHELAGTGHKAQ LVDKEGTVLAEKTIAPNEKDGAPISDTVEFEFTGVDSSKLIAKDELKIQIVSPGFDK PEEGSTVIKESPKAVDKQTVVVGFKPDAKESIRNNKNLPEDAEYSWKTEPDTSNVTD STKGIVTVKIGNRTFDVDVEFAVKASQAMENDATYVPITTTPETTVQSGKPTFDKPD VPLAKDAFSILDVYNKDFGNASVDANTGIVTFTPAKGVGESEPITGTIPIKIVYQDG SVGTTDLAVTVSKDIYENPGENIPAGYHKVTFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPE DKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFVSSATKLDDIIENPGENIPAGYHKV TFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDT EFVSSATKLDDIIENPGENIPAGYHKVTFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKL PVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFVSSATKLDDIIENPGENIPAGYHKVIFT AGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFV SSATKLDDIIENPGENIPAGYHKVIFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVL KAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFVSSATKLDDKSDADKYNPEGQKVTTELNKEP DASEGIKNKEDLPKDTKYTWKEKVDVSAAGNKKGTVVVTYSDGSSDEVEVDVTVTDN RSDADKYEPTVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTTVTDVTPDGTIDTNTPGNY EGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYTPMVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLP TLPEGTTVTDVTPDGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKY TPMVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVT YPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTT VTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYTPMVEGE KVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTTVTDVTPDGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKD TVKVPVEVTDNRSDADKYNPEGQKVTTDLNKEPDASEGIKNKEDLPKGTTYTWKEKV DVSTAGNKKGIVVVTYPDGSKEEVEVTISVEDKKAPNKPQVDPITEGDQIVTGKTEP NAEVTVTLPNGSQYHGTADKNGNFTVKVPKLEAGTKVIVTATDESGNTSEPTNVVVS SNEKDSEKAVSKDNKTDNQGSKQNTNRGKSSPQKQSSKAYPKTGEIDSNIFTISGGL ILLGTLGLLGYKNRKKENE
13	Ace [30-366片段]-糞腸球菌	GAELSKSSIVDKVELDHTTLYQGEMTSIKVSFSDKENQKIKPGDTITLTLPDALVGM TENDGSPRKINLNGLGEVFIYKDHVVATFNEKVESLHNVNGHFSFGIKTLITNSSQP NVIETDFGTATATQRLTIEGVTNTETGQIERDYPFFYKVGDLAGESNQVRWFLNVNL

Seq ID	名稱/描述	胺基酸序列
		NKSDVTEDISIADRQGSGQQLNKESFTFDIVNDKETKYISLAEFEQQGYGKIDFVTD NDFNLRFYRNKARFTSFIVRYTSTITEAGQHQATFENSYDINYQLNNQDATNEKNTS QVKNVFVEGEASGNQNVEMPTEESLDIPLETIDEWEPKTPTSEQATETSEKT
14	AdcA [25-317片段]-糞腸球菌	GQTTQSPKEKKELTVMTTFYPMYDFAKQVVGDEGEVELLIPAGTEPHDYEPSAKDLA KITDADVFVYNSKELETWVPNVIENLDTKKVSIVEASQSIQLMQGTEEEESGEEGHE GHNHSHELDPHVWLDPVLAQKEVTAIRDALIKKYPEKKAVFEKNTAAYLEKLTALDK EYQAAFAGAKNRTFVTQHAAFGYLAKQYGLTQEPIAGISPDQEPSPSRLAELKKYIK TNNVSVIYFEASASTKVAKTLADETGVELAVLNPLESLTQKEQEAGENYVSVMKENL AALQKSIH
15	AdcAII [26-511片段]-糞腸球菌	GSDKTADGKEKLSIVTTFYPMYDFTKNIVGDEGDVKLLIPAGSEPHDYEPSAKDMAT IHDADVFVYHNENMESWVPKAAKGWKKGAPNVIKGTENMVLLPGSDEDGHDHDHEHG EEGHHHELDPHTWVSPHRAIQEVTNIKEQLVKLYPKKAKTFETNAEKYLTKLTALDK EFQTALKDAKQKSFVTQHAAFGYLALDYGLKQVPIAGLTPEQEPTAGRLAELKKYVT DNQIRYIYFEKNANDKIAKTLADEANVQLEVLNPLESLTQKQMDNGEDYLSVMKENL TALKKTTDTAGKEVQPETSEKTEKTVANGYFKDSEVAERTLADYAGNWQSVYPLLKD GTLDQVFDYKAKLKKDKTPAEYKTYYDAGYQTDVDHINITDSTIEFLVDGKPQKFTY KAAGYKILNYAKGNRGVRFLFETDDANAGRFKYVQFSDHNIAPTKAAHFHIFFGGDS QESLFNEMDNWPTYYPNDLSKQEIAQEMIAH
16	EbpA [193-1032]-糞腸球菌	ATEEVTNPFAEARMAPATLRANLALPLIAPQYTTDNSGTYPTANWQPTGNQNVLNHQ GNKDGSAQWDGQTSWNGDPTNRTNSYIEYGGTGDQADYAIRKYARETTTPGLFDVYL NVRGNVQKEITPLDLVLVVDWSGSMNENNRIGEVQKGVNRFVDTLADSGITNNINMG YVGYSSDGYNNNAIQMGPFDTVKNPIKNITPSSTRGGTFTQKALRDAGDMLATPNGH KKVIVLLTDGVPTFSYKVSRVQTEADGRFYGTQFTNRQDQPGSTSYISGSYNAPDQN NINKRINSTFIATIGEAMALKQRGIEIHGLGIQLQSDPRANLSKQQVEDKMREMVSA DENGDLYYESADYAPDISDYLAKKAVQISGTVVNGKVVDPIAEPFKYEPNTLSMKSV GPVQVQTLPEVSLTGATINSNEIYLGKGQEIQIHYQVRIQTESENFKPDFWYQMNGR TTFQPLATAPEKVDFGVPSGKAPGVKLNVKKIWEEYDQDPTSRPDNVIYEISRKQVT DTANWQTGYIKLSKPENDTSNSWERKNVTQLSKTADESYQEVLGLPQYNNQGQAFNY QTTRELAVPGYSQEKIDDTTWKNTKQFKPLDLKVIKNSSSGEKNLVGAVFELSGKNV QTTLVDNKDGSYSLPKDVRLQKGERYTLTEVKAPAGHELGKKTTWQIEVSEQGKVSI DGQEVTTTNQVIPLEIENKFSSLPIRIRKYTMQNGKQVNLAEATFALQRKNAQGSYQ TVATQKTDTTGLSYFKISEPGEYRMVEQSGPLGYDTLAGNYEFTVDKYGKIHYAGKN IEENAPEWTLTHQNNLKPFDLTVHKKADNQTPLKGAKFRLTG
17	EfaA [24-308片段]-糞腸球菌	AAEKKEKLAIVTTNSILSDLVKNVGQDKIELHSIVPIGTDPHEYEPLPEDIAKASEA DILFFNGLNLETGGNGWFNKLMKTAKKVENKDYFSTSKNVTPQYLTSAGQEQTEDPH AWLDIENGIKYVENIRDVLVEKDPKNKDFYTENAKNYTEKLSKLHEEAKAKFADIPD DKKLLVTSEGAFKYFSKAYDLNAAYIWEINTESQGTPEQMTTIIDTIKKSKAPVLFV ETSVDKRSMERVSKEVKRPIYDTLFTDSLAKEGTEGDTYYSMMNWNLTKIHDGLMSK
18	Esp [43-411片段]-糞腸球菌	GATGIVNAQMGEGRLANYSASGNTFQENPGYTKNYNFSDLQFNPKAITGDVLQGNTI DFEVYGKHNIAASTANWEIRLQLDERLAQYVEKIQVDPKKGVGNSRRTFVRINDSLG RPTNIWKVNYIRANDGLFAGAETTDTQTAPNGVITFEKNLDEIFKEIGADNLKSDRL MYRIYLVSHQDDDKIVPGIESTGYFLTDQDDFYNKLDVSENNSDQFKHGSVNTKYEE ANIQTKDGSGSTGANGAIILDHKLTKEKNFSYSTSAKGTPWYANYKIDERLVPYVSG IQMHMVQADKVAYNVAFESGKKVADLAIERREGHENYGMGSITDNDLTKLIDFANAS PRPIVVRYVLQLTKPLDEILEEMKAADK

【0043】 重組多肽抗原可為來自腸球菌物種(例如糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌)之全長野生型(WT)多肽序列，諸如SEQ ID NO 1-12之多肽序列：多肽抗原可另外或替代地為來自腸球菌物種之全長野生型蛋白質的片段。舉例而言，在一些實施例中，本文中所描述之組合物及方法的多肽抗原可為全長野生型Ace糞腸球菌多肽抗原(例如SEQ ID NO: 1)或全長野生型屎腸球菌Ace多肽抗原(例如SEQ ID NO: 7)。在一些實施例中，多

肽抗原可為全長野生型多肽抗原之片段(例如SEQ ID NO: 13，糞腸球菌Ace多肽之殘基30-366)。在一些實施例中，多肽抗原可為本文中所描述之任一種多肽抗原的片段。例如，片段可為多肽抗原(例如本文中指定之野生型多肽抗原或抗原序列)之長度的至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。換言之，片段可具有至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%之親本多肽抗原的殘基數目。在一些實施例中，多肽抗原片段可為本文中指定多肽抗原或抗原序列之長度的至少10-15%、10-20%、10-25%、10-30%、10-35%、10-40%、10-45%、10-50%、10-55%、10-65%、10-70%、10-75%、10-80%、10-85%、10-90%、10-95%、15-20%、15-25%、15-30%、15-35%、15-40%、15-45%、15-50%、15-55%、15-65%、15-70%、15-75%、15-80%、15-85%、15-90%、15-95%、20-25%、20-30%、20-35%、20-40%、20-45%、20-50%、20-55%、20-65%、20-70%、20-75%、20-80%、20-85%、20-90%、20-95%、25-30%、25-35%、25-40%、25-45%、25-50%、25-55%、25-65%、25-70%、25-75%、25-80%、25-85%、25-90%、25-95%、30-35%、30-40%、30-45%、30-50%、30-55%、30-65%、30-70%、30-75%、30-80%、30-85%、30-90%、30-95%、35-40%、35-45%、35-50%、35-55%、35-65%、35-70%、35-75%、35-80%、35-85%、35-90%、35-95%、40-45%、40-50%、40-55%、40-65%、40-70%、40-75%、40-80%、40-85%、40-90%、40-95%、45-50%、45-55%、45-65%、45-70%、45-75%、45-80%、45-85%、45-90%、45-95%、50-

55%、50-65%、50-70%、50-75%、50-80%、50-85%、50-90%、50-95%、55-65%、55-70%、55-75%、55-80%、55-85%、55-90%、55-95%、65-70%、65-75%、65-80%、65-85%、65-90%、65-95%、70-75%、70-80%、70-85%、70-90%、70-95%、75-80%、75-85%、75-90%、75-95%、80-85%、80-90%、80-95%、85-90%、85-95%或90-95%。一般而言，適用片段為抗原的，例如片段將具有足以引起保護性免疫反應的長度(例如藉由本說明書，包括實例中所描述之方法(包括動物模型)所量測)。

【0044】 本文中所描述之免疫原性組合物包含至少一種重組腸球菌(例如糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌)多肽抗原或其片段。在此類免疫原性組合物之一些實施例中，至少一種重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、EbpA多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。在此類免疫原性組合物之一些實施例中，至少一種重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、EbpA多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。在此類免疫原性組合物之一些實施例中，至少一種重組耐久腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、EbpA多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0045】 在一些實施例中，至少一種重組腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原或其片段。Ace多肽抗原可例如包含SEQ ID NO: 1、7或13之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 1、7或13中之任一者至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，Ace多肽抗原包含為SEQ

ID NO: 1、7或13中之任一者之長度的至少15%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的胺基酸序列或由其組成。

【0046】 在本文中所描述之多肽序列之上下文中，「一致性百分比(Percent identity)」(例如「90%一致」)係指使用序列比較演算法(例如BLASTP或史密斯-沃特曼同源搜尋演算法(Smith-Waterman homology search algorithm))所量測，當相對於給定長度比較及比對最大對應性時，兩個或更多個序列相同或具有指定百分比之相同胺基酸殘基。在本情形中，序列同源性百分比可相對於全長多肽或僅一部分多肽測定。一種用於計算序列同源性百分比之方法為具有預設值之BLASTP程式，其設定字長(W)為3、期望值(E)為10且計分矩陣為BLOSUM62；參見例如Henikoff等人(1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:15915。序列比對及序列一致性%之例示性測定使用所提供之預設參數，採用GCG Wisconsin軟體包(Accelrys, Madison Wis.)中之BESTFIT或GAP程式。若計算序列一致性之此等較佳方法給出不同量，則以給出較高序列一致性之方法為準。

【0047】 在一些實施例中，至少一種重組腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原或其片段。AdcA多肽抗原可例如包含SEQ ID NO: 2、8或14之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，AdcA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 2、8或14中之任一者至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，AdcA多肽抗原包含為SEQ ID NO: 2、8或14中之任一者之長度的至少15%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的胺基酸序列或由其組成。

【0048】 在一些實施例中，至少一種重組腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原或其片段。AdcAII多肽抗原可例如包含SEQ ID NO: 3、9或15之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3、9或15中之任一者至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含為SEQ ID NO: 3、9或15中之任一者之長度的至少15%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的胺基酸序列或由其組成。

【0049】 在一些實施例中，至少一種重組腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原或其片段。EbpA多肽抗原可例如包含SEQ ID NO: 4、15或16之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4、15或16中之任一者至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，EbpA多肽抗原包含為SEQ ID NO: 4、15或16中之任一者之長度的至少15%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的胺基酸序列或由其組成。

【0050】 在一些實施例中，至少一種重組腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原或其片段。EfaA多肽抗原可例如包含SEQ ID NO: 5、11或17之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5、11或17中之任一者至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，EfaA多肽抗原包含為SEQ ID NO: 5、11或17中之任一者之長度的至少15%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、

80%、85%、90%或95%的胺基酸序列或由其組成。

【0051】 在一些實施例中，至少一種重組腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原或其片段。Esp多肽抗原可例如包含SEQ ID NO: 6、12或18之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 6、12或18中之任一者至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，Esp多肽抗原包含為SEQ ID NO: 6、12或18中之任一者之長度的至少15%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的胺基酸序列或由其組成。

【0052】 本文中所描述之免疫原性組合物可包含任何數目之重組腸球菌多肽抗原或由其組成。例如，免疫原性組合物可包含1、2、3、4、5、6種或更多種腸球菌多肽抗原或由其組成。免疫原性組合物可例如包含介於1與6之間；介於1與5之間；介於1與4之間；介於1與3之間；介於1與2之間；介於2與6之間；介於2與5之間；介於2與4之間；介於2與3之間；介於3與6之間；介於3與5之間；介於3與4之間；介於4與6；4與5之間；或介於5與6種之間的多肽抗原或由其組成。在一些實施例中，免疫原性組合物可包含不同腸球菌蛋白質之多肽抗原(例如野生型Ace多肽抗原及野生型AdcA多肽抗原)。另外或替代地，免疫原性組合物可包含相同腸球菌蛋白質之多種多肽抗原(例如AdcA多肽抗原之兩個不同片段)。在一些實施例中，1、2、3、4、5、6種或更多種腸球菌多肽抗原為多肽抗原之片段。

【0053】 在一些實施例中，免疫原性組合物可包含超過一種來自相同腸球菌物種之重組多肽抗原或其片段(例如來自糞腸球菌之兩種或更多

種多肽抗原)。在某些實施例中，免疫原性組合物可包含超過一種來自不同腸球菌物種之多肽抗原或其片段(例如至少一種多肽抗原來自糞腸球菌且至少一種多肽抗原來自屎腸球菌；至少一種多肽抗原來自糞腸球菌且至少一種多肽抗原來自耐久腸球菌；至少一種多肽抗原來自屎腸球菌且至少一種多肽抗原來自耐久腸球菌；至少一種多肽抗原來自屎腸球菌、糞腸球菌及耐久腸球菌中之各者)。

【0054】 在一些實施例中，本文中所描述之免疫原性組合物包含至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或其片段。例如，免疫原性組合物可包含第一重組糞腸球菌多肽抗原及第二重組糞腸球菌多肽。免疫原性組合物可包含第三糞腸球菌多肽、第四糞腸球菌多肽、第五糞腸球菌多肽或第六糞腸球菌多肽。因此，在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組糞腸球菌多肽抗原、第二重組糞腸球菌多肽及第三重組糞腸球菌多肽。在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組糞腸球菌多肽抗原、第二重組糞腸球菌多肽、第三重組糞腸球菌多肽及第四重組糞腸球菌多肽。在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組糞腸球菌多肽抗原、第二重組糞腸球菌多肽、第三重組糞腸球菌多肽、第四重組糞腸球菌多肽及第五重組糞腸球菌多肽。在一些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組糞腸球菌多肽抗原、第二重組糞腸球菌多肽、第三重組糞腸球菌多肽、第四重組糞腸球菌多肽、第五重組糞腸球菌多肽及第六重組糞腸球菌多肽。

【0055】 在某些實施例中，本文中所描述之免疫原性組合物包含至少一種重組屎腸球菌多肽抗原或其片段。例如，免疫原性組合物可包含第一重組屎腸球菌多肽抗原及第二重組屎腸球菌多肽。免疫原性組合物可包含第三屎腸球菌多肽、第四屎腸球菌多肽、第五屎腸球菌多肽或第六屎腸

球菌多肽。因此，在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組屎腸球菌多肽抗原、第二重組屎腸球菌多肽及第三重組屎腸球菌多肽。在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組屎腸球菌多肽抗原、第二重組屎腸球菌多肽、第三重組屎腸球菌多肽及第四重組屎腸球菌多肽。在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組屎腸球菌多肽抗原、第二重組屎腸球菌多肽、第三重組屎腸球菌多肽、第四重組屎腸球菌多肽及第五重組屎腸球菌多肽。在一些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組屎腸球菌多肽抗原、第二重組屎腸球菌多肽、第三重組屎腸球菌多肽、第四重組屎腸球菌多肽、第五重組屎腸球菌多肽及第六重組屎腸球菌多肽。

【0056】 在某些實施例中，本文中所描述之免疫原性組合物包含至少一種重組耐久腸球菌多肽抗原或其片段。例如，免疫原性組合物可包含第一重組耐久腸球菌多肽抗原及第二重組耐久腸球菌多肽。免疫原性組合物可包含第三耐久腸球菌多肽、第四耐久腸球菌多肽、第五耐久腸球菌多肽或第六耐久腸球菌多肽。因此，在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組耐久腸球菌多肽抗原、第二重組耐久腸球菌多肽及第三重組耐久腸球菌多肽。在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組耐久腸球菌多肽抗原、第二重組耐久腸球菌多肽、第三重組耐久腸球菌多肽及第四重組耐久腸球菌多肽。在某些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組耐久腸球菌多肽抗原、第二重組耐久腸球菌多肽、第三重組耐久腸球菌多肽、第四重組耐久腸球菌多肽及第五重組耐久腸球菌多肽。在一些實施例中，免疫原性組合物可包含第一重組耐久腸球菌多肽抗原、第二重組耐久腸球菌多肽、第三重組耐久腸球菌多肽、第四重組耐久腸球菌多肽、第五重組耐久腸球菌多肽及第六重組耐久腸球菌多肽。

【0057】 為了清楚起見，應注意，本文中所使用之編號標示(例如，第一、第二、第三等重組多肽抗原)在給定組合物內可互換。例如，在包含第一重組多肽抗原、第二重組多肽抗原及第三重組多肽抗原之免疫原性組合物中，其中三種重組多肽抗原為AdcAII、EfaA及EbpA，此等三種重組多肽抗原中之各者可稱為第一多肽抗原，其中剩餘兩種為第二及第三(可互換)。

【0058】 另外或替代地，本文中所描述之免疫原性組合物可不包含第二重組腸球菌多肽抗原。例如，在一些實施例中，免疫原性組合物不包含第二重組糞腸球菌多肽抗原(例如免疫原性組合物可僅包含一種重組糞腸球菌多肽抗原)。在某些實施例中，免疫原性組合物不包含第三重組多肽抗原(例如免疫原性組合物可包含不超過1或2種多肽抗原)。在某些實施例中，免疫原性組合物不包含第四重組多肽抗原(例如免疫原性組合物可包含不超過1、2或3種多肽抗原)。在某些實施例中，免疫原性組合物不包含第五重組多肽抗原(例如免疫原性組合物可包含不超過1、2、3或4種多肽抗原)。在一些實施例中，免疫原性組合物不包含第六重組多肽抗原(例如免疫原性組合物可包含不超過1、2、3、4或5種多肽抗原)。在一些實施例中，該至少一種多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0059】 重組多肽抗原之不同組合可具有不同免疫原性性質，允許微調最終免疫原性組合物之活性。在一些實施例中，免疫原性組合物包含第一重組糞腸球菌多肽抗原及第二重組糞腸球菌多肽抗原。在一些實施例中，第一多肽抗原為AdcAII多肽抗原且第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；且EfaA多肽抗原包含SEQ ID

NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成。在某些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成，且EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0060】 在一些實施例中，免疫原性組合物包含第一重組屎腸球菌多肽抗原或其片段及第二重組屎腸球菌多肽抗原或其片段。在一些實施例中，第一多肽抗原為AdcAII多肽抗原且第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；且EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成。在某些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成，且EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0061】 在一些個例中，免疫原性組合物包含第一重組糞腸球菌多肽抗原、第二重組糞腸球菌多肽抗原及第三重組糞腸球菌多肽抗原。在一些實施例中，第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第三重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少95%一致之胺基酸序列；Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18至少95%一致之胺基酸序列；且Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13至少95%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成，Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成，且Ace多肽抗

原包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0062】 在一些個例中，免疫原性組合物包含第一重組屎腸球菌多肽抗原、第二重組屎腸球菌多肽抗原及第三重組屎腸球菌多肽抗原。在一些實施例中，第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第三重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 9至少95%一致之胺基酸序列；Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 12至少95%一致之胺基酸序列；且Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 7至少95%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成，Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列或由其組成，且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0063】 在一些實施例中，第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。在某些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成，EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成，且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0064】 在一些實施例中，第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0065】 在一些實施例中，第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原，且第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。在某些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成，Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成，且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0066】 在一些實施例中，第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原，且第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之

片段。

【0067】在一些實施例中，第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。在一些實施例中，AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。在某些實施例中，AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成，EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成，且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0068】在一些實施例中，第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。在一些實施例中，AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0069】在一些個例中，免疫原性組合物包含第一重組糞腸球菌多肽抗原、第二重組糞腸球菌多肽抗原、第三重組糞腸球菌多肽抗原及第四重組糞腸球菌多肽抗原。在一些個例中，免疫原性組合物包含第一重組屎腸球菌多肽抗原、第二重組屎腸球菌多肽抗原、第三重組屎腸球菌多肽抗原及第四重組屎腸球菌多肽抗原。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多

者為多肽抗原之片段。

【0070】在一些個例中，免疫原性組合物包含第一重組糞腸球菌多肽抗原、第二重組糞腸球菌多肽抗原、第三重組糞腸球菌多肽抗原、第四重組糞腸球菌多肽抗原及第五重組糞腸球菌多肽抗原。在一些實施例中，第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，第四重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第五重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。在一些實施例中，AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。在某些實施例中，AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成，EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成，EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成，Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成，且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0071】在一些個例中，免疫原性組合物包含第一重組屎腸球菌多肽抗原、第二重組屎腸球菌多肽抗原、第三重組屎腸球菌多肽抗原、第四重組屎腸球菌多肽抗原及第五重組屎腸球菌多肽抗原。在一些實施例中，第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗

原為EfaA多肽抗原，第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，第四重組屎腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第五重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。在一些實施例中，AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0072】 在一些實施例中，第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，第四重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原；且第五重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。在某些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成，EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成，EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成，Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成，且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0073】 在一些實施例中，第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，第四重組屎腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原；且第五重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。在一些實施例中，AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成。在一些實施例中，多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

【0074】 本發明提供包含額外佐劑及賦形劑之免疫原性組合物。在一些實施例中，免疫原性組合物包含一或多種佐劑以強化針對本文中所描述之多肽抗原中之一或多者的免疫反應。合適的疫苗佐劑包括(僅舉例而言)鋁鹽、皂素、細菌相關佐劑、TLR促效劑及/或其組合。鋁鹽之實例包括磷酸鋁、氫氧化鋁及硫酸鋁(例如明礬)。在一些實施例中，皂素包括皂素皂樹皮皂苷(Quil A)及皂樹皮皂苷衍生之皂素QS-21，以及由膽固醇、磷脂及皂素混合而形成之免疫刺激複合物(ISCOM)。細菌相關佐劑可包括(但不限於)衍生自革蘭氏陰性細菌(諸如分支桿菌屬、小型棒狀桿菌(Corynebacterium parvum)、顆粒丙酸桿菌(C. granulosum)、百日咳博德氏桿菌(Bordetella pertussis)及腦膜炎奈瑟菌屬(Neisseria meningitis))之細胞壁肽聚糖及脂多醣，諸如脂質A、單磷醯基脂質A (MPLA)、其他脂質A衍生物及模擬物(例如RC529)、腸內細菌脂多醣(「LPS」)、TLR4配位體及海藻糖二黴菌酸酯(「TDM」)。在一些實施例中，TLR促效劑佐劑

可包括BCG、PAM3CSK4、MALP-2、酵母聚糖、聚肌胞苷酸(poly I:C)、LPS、鞭毛蛋白、咪喹莫特(imiquimod)、雷西莫特(resiquimod)及CpG ODN。

【0075】 可添加賦形劑以最佳化例如本文中所描述之免疫原性組合物的穩定性或遞送。賦形劑為「醫藥學上可接受」之免疫及藥理學惰性組分。本文中之「醫藥學上可接受」之組分為滿足如下之組分：(1)可包括於向個體投與之免疫原性組合物中而不會引起顯著非所要生物作用或以有害方式與調配物之其他組分中之任一者相互作用；且(2)符合美國食品藥品監督管理局(U.S. Food and Drug Administration)所製備之非活性成分中所闡明之標準，且較佳亦已指示為「公認安全」(「GRAS」)。併入本文中所描述之免疫原性組合物中的賦形劑或賦形劑之類型將部分取決於所選投與模式及特定調配物類型或劑型，例如可注射液體調配物、鼻內噴霧調配物或其類似物；投與模式及對應調配物在下文論述。然而，一般而言，可有利地併入至本文中所描述之免疫原性組合物中的惰性組分包括(但不限於)媒劑、增溶劑、乳化劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、緩衝系統、分散劑、稀釋劑、黏度調節劑、吸收增進劑及其組合。醫藥學上可接受之惰性添加劑的充分論述可在Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, ISBN: 0683306472中獲取。

【0076】 在一些實施例中，本文中所描述之免疫原性組合物提供為無菌調配物以向個體投與，例如作為懸浮液、溶液或以在使用之前再水化的凍乾形式。

【0077】

治療方法

如本文所論述，本發明之免疫原性組合物可適合於針對腸球菌感染之治療性及預防性用途。在一些實施例中，本發明提供在個體中誘導針對腸球菌屬細菌(例如糞腸球菌、屎腸球菌、耐久腸球菌)之保護性免疫反應的方法，包含向該個體投與本文中所描述之免疫原性組合物。在某些實施例中，提供本文中所描述之免疫原性組合物的用途，其用於在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應。在一些實施例中，本文提供本文中所描述之免疫原性組合物的用途，其用於製造用以在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的藥劑。

【0078】 如本文中所使用，術語「保護性免疫反應(protective immune response)」涵蓋在個體中誘發抗體反應(例如抗腸球菌)。投與本文中所描述之免疫原性組合物之後產生的抗體滴度可藉由此項技術中已知的手段測定，例如藉由源自經免疫接種個體之血清樣品的ELISA分析(參見本文中之實例4)。在一些實施例中，本文中所描述之免疫原性組合物在所治療個體中誘發抗體反應，其中所產生之抗體結合於一或多個(亦即兩個或更多個)腸球菌肽。例如，包含來自一個腸球菌物種(例如，糞腸球菌)之多肽的本文中所描述之免疫原性組合物可在個體中產生與存在於不同腸球菌物種(例如，屎腸球菌、耐久腸球菌，或糞腸球菌、屎腸球菌及耐久腸球菌之任何組合)中之相應肽交叉反應的抗體。這使得本文中所描述之疫苗能夠保護或治療多種病原性腸球菌物種之感染。在一些實施例中，本文中所描述之免疫原性組合物不會誘發針對人類蛋白質或組織之抗體反應。

【0079】 本文中，術語「個體(subject)」係指哺乳動物。在一些實施例中，個體為小鼠、大鼠、狗、貓、天竺鼠、兔、綿羊、馬、母牛、非

人類靈長類動物或人類。在一些實施例中，個體為人類。

【0080】 如上文所陳述，本文提供免疫原性組合物用於在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的方法及用途。該等方法及用途可涉及治療上投與免疫原性組合物，亦即治療罹患腸球菌相關之根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染之個體。該等方法涉及預防性投與免疫原性組合物，意謂例如該方法降低個體中腸球菌相關之根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染發展之風險。當預防性使用免疫原性組合物時，由於任何數目之風險因素，包括(但不限於)位置(例如，住院、獸醫學醫院住院)或易感性(例如，先前腸球菌感染、免疫系統減弱)，個體易患腸球菌感染。在一些實施例中，腸球菌屬細菌為糞腸球菌、屎腸球菌或耐久腸球菌。在一些實施例中，腸球菌屬細菌為糞腸球菌。

【0081】 本文亦提供免疫原性組合物用於治療有需要之個體之病症的方法及用途。如上文關於預防性治療所描述，有需要之個體可能罹患例如根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。在一些實施例中，腸球菌屬細菌為糞腸球菌或屎腸球菌。在一些實施例中，腸球菌屬細菌為糞腸球菌。在一些實施例中，腸球菌屬細菌為屎腸球菌。在一些實施例中，腸球菌屬細菌為耐久腸球菌。

【0082】 在本文中所描述之任一方法、供使用之免疫原性組合物或免疫原性組合物之用途中，在一些實施例中，個體可處於以下風險中或正

經歷以下中之一或多者：根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。在本文中之方法、免疫原性組合物或免疫原性組合物之用途的一些實施例中，與免疫原性組合物投與之前相比，個體中以下一或多者的風險降低：根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。

【0083】 投與模式很大程度上決定包含免疫原性組合物之調配物的類型或劑型。調配用於非經腸投與之組合物包括無菌水溶液及非水溶液、懸浮劑及乳劑。可注射水溶液含有呈水溶性形式之活性劑。非水性溶劑或媒劑之實例包括脂肪油，諸如橄欖油及玉米油；合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；低分子量醇，諸如丙二醇；合成親水性聚合物，諸如聚乙二醇；脂質體及其類似物。非經腸調配物亦可含有賦形劑，諸如增溶劑、乳化劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、緩衝系統、分散劑、稀釋劑、黏度調節劑、吸收增進劑及其組合。藉由併入滅菌試劑、經由細菌截留過濾器過濾、照射或加熱，使可注射調配物無菌。組合物亦可使用無菌可注射介質製造。免疫原性組合物或其個別組分亦可呈乾燥(例如凍乾)形式，可在即將經由注射投與之前用適合媒劑再水化。

【0084】 在適當給藥方案之情形下，向個體投與本文中所描述之免疫原性組合物。組合物可投與一次，或在延長之時間段內間隔投與兩次或兩次以上。舉例而言，初始「充裝」劑量之後可為至少一次「追加」劑量。充裝劑量與後續追加劑量之間及追加劑量之間的時間間隔通常在約2至約24週範圍內，更通常在約2至約12週範圍內，諸如2至8週、3-6週等。無關於投與模式，例如肌肉內注射、鼻內投與或類似模式，疫苗單次

劑量之體積一般將在約1 μL至約500 μL範圍內，通常在約1 μL至約250 μL範圍內，約2.5 μL至約200 μL，或約5 μL至約150 μL。應瞭解，免疫原性組合物中總抗原之濃度對應於根據前述劑量體積指南操作之每單位體積組合物的免疫有效劑量。

【0085】 為了易於使用，本發明之免疫原性組合物可併入封裝產品或「套組」中，包括自投與或由開業醫師投與之說明書。套組包括密封容器，其容納一定劑量之疫苗調配物，通常為適合於免疫有效單次劑量事件之「單位劑量」。疫苗可呈液體形式且因此以注射劑或其類似物形式準備好投與，或其可呈需要使用者在投與之前執行製備方法(例如凍乾調配物之水合作用、惰性組分之活化或其類似方法)之另一形式。套組亦可包括兩個或更多個密封容器，其中充裝劑量置於第一容器中且追加劑量置於一或多個額外容器中，或腸球菌疫苗調配物置於第一容器中且針對可或可不與腸球菌感染相關之另一感染的疫苗置於另一容器中。

【0086】 應理解，雖然本發明已結合多種特定實施例進行描述，但前述描述以及以下實驗部分意欲說明而不限制本發明之範圍。就此而言，不會試圖在基本理解本發明之需要之外更詳細地展示本發明之結構性細節，結合圖式及/或實例之描述使本發明如何在實踐中實施對於本領域熟習此項技術者變得顯而易見。若適用法律允許，則本發明包括隨附在此之申請專利範圍中所述之標的物的所有修改及等效物。此外，除非本文另外指示或明顯與上下文相矛盾，否則本發明涵蓋本文中所描述之本發明要素之任何組合。

【0087】

所列舉的實施例

實施例I-1. 一種免疫原性組合物，其包含至少一種重組糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*，*E. faecalis*)多肽抗原或其片段。

【0088】 實施例I-2. 如實施例I-1之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、EbpA多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0089】 實施例I-3. 如實施例I-1或I-2之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第一重組糞腸球菌多肽抗原及第二重組糞腸球菌多肽抗原。

【0090】 實施例I-4. 如實施例I-3之免疫原性組合物，其中第一重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0091】 實施例I-5. 如實施例I-1至I-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或第一重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【0092】 實施例I-6. 如實施例I-1至I-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原。

【0093】 實施例I-7. 如實施例I-1至I-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原。

【0094】 實施例I-8. 如實施例I-1至I-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或第一重組糞腸球菌多肽抗原為Ebp多肽抗原。

【0095】 實施例I-9. 如實施例I-1至I-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或第一重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原。

【0096】 實施例I-10. 如實施例I-1至I-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或第一重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原。

【0097】 實施例I-11. 如實施例I-3至I-10中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第二重組糞腸球菌多肽抗原，其中第二重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0098】 實施例I-12. 如實施例I-3至I-11中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第三重組糞腸球菌多肽抗原，其中第三重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0099】 實施例I-13. 如實施例I-3至I-12中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第四糞腸球菌多肽抗原，其中第四糞腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0100】 實施例I-14. 如實施例I-3至I-13中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第五重組糞腸球菌多肽抗原，其中第五重組糞腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0101】 實施例I-15. 如實施例I-3至I-14中任一項之免疫原性組合

物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第六重組糞腸球菌多肽抗原，其中第六重組糞腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0102】 實施例I-16. 如實施例I-2至I-15中任一項之免疫原性組合物，其中：

Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成；

AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成；

AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；

EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成；

EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；及

Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成。

【0103】 實施例I-17. 如實施例I-1至I-16中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含3種至5種重組糞腸球菌多肽抗原或由其組成。

【0104】 實施例I-18. 如實施例I-3至I-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原且第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原。

【0105】 實施例I-19. 如實施例I-13至I-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第三重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【0106】 實施例I-20. 如實施例I-13至I-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【0107】 實施例I-21. 如實施例I-13至I-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原，且第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【0108】 實施例I-22. 如實施例I-13至I-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【0109】 實施例I-23. 如實施例I-15至I-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，第四重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第五重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【0110】 實施例I-24. 如實施例I-14至I-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組糞腸

球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，第四重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第五重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【0111】 實施例I-25. 如實施例I-1、I-2、I-4至I-15或I-16中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第二重組糞腸球菌多肽抗原。

【0112】 實施例I-26. 如實施例I-3至I-11或I-16中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第三重組糞腸球菌多肽抗原。

【0113】 實施例I-27. 如實施例I-3至I-12或I-16至I-22中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第四重組糞腸球菌多肽抗原。

【0114】 實施例I-28. 如實施例I-3至I-13或I-16至I-22中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第五重組糞腸球菌多肽抗原。

【0115】 實施例I-29. 如實施例I-3至I-14或I-16至I-24中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第六重組糞腸球菌多肽抗原。

【0116】 實施例I-30. 如實施例I-2至I-24或I-26至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；且EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列。

【0117】 實施例I-31. 如實施例I-2至I-24或I-26至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；且EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成。

【0118】 實施例I-32. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO:

15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；且Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18至少95%一致之胺基酸序列；且Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13至少95%一致之胺基酸序列。

【0119】 實施例I-33. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。

【0120】 實施例I-34. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列；且EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列。

【0121】 實施例I-35. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。

【0122】 實施例I-36. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；Ace多肽抗原包含

與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13至少95%一致之胺基酸序列；且EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列。

【0123】 實施例I-37. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。

【0124】 實施例I-38. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。

【0125】 實施例I-39. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列；且EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列。

【0126】 實施例I-40. 如實施例I-2至I-24或I-27至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或

SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。

【0127】 實施例I41. 如實施例I-2至I-24或I-28至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列；EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列；Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18至少95%一致之胺基酸序列；且Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13至少95%一致之胺基酸序列。

【0128】 實施例I-42. 如實施例I-2至I-24或I-28至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。

【0129】 實施例I-43. 如實施例I-2至I-24或I-28至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列；EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列；Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18至少95%一致之胺基酸序列；且Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13至少

95%一致之胺基酸序列。

【0130】 實施例I-44. 如實施例I-2至I-24或I-28至I-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。

【0131】 實施例I-45. 如實施例I-1至I-44中任一項之免疫原性組合物，其進一步包含一或多種選自以下之佐劑：明礬、皂素、單磷醯基脂質A (MPLA)、TLR促效劑或其組合。

【0132】 實施例I-46. 如實施例I-1至I-45中任一項之免疫原性組合物，其進一步包含至少一種賦形劑。

【0133】 實施例I-47. 如實施例I-46之免疫原性組合物，其中至少一種賦形劑選自媒劑、增溶劑、乳化劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、緩衝系統、分散劑、稀釋劑、黏度調節劑及吸收增進劑。

【0134】 實施例I-48. 如實施例I-45至I-47中任一項之免疫原性組合物，其中組合物調配為無菌可注射溶液。

【0135】 實施例I-49. 一種在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的方法，包含向該個體投與實施例I-1至I-48中任一項之免疫原性組合物。

【0136】 實施例I-50. 如實施例I-49之方法，其中免疫原性組合物在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之抗體反應且在該個體中不誘導針對人類組

織之抗體反應。

【0137】 實施例I-51. 如實施例I-1至I-48中任一項之免疫原性組合物，其用於治療有需要之個體之病症。

【0138】 實施例I-52. 如實施例I-1至I-48中任一項之免疫原性組合物，其用於治療有需要之個體之病症，其中病症與腸球菌屬細菌感染相關。

【0139】 實施例I-53. 一種如實施例I-1至I-48中任一項之免疫原性組合物的用途，其用於在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應。

【0140】 實施例I-54. 一種如實施例I-1至I-44中任一項之免疫原性組合物的用途，其用於製造用以在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的藥劑。

【0141】 實施例I-55. 如實施例I-49或I-50之方法，如實施例I-51或I-52之供使用之免疫原性組合物，或如實施例I-53或I-54之用途，其中腸球菌屬細菌為糞腸球菌、屎腸球菌或耐久腸球菌。

【0142】 實施例I-56。如實施例I-49或I-50中任一項之方法，如實施例I-51或I-52之供使用之免疫原性組合物，或如實施例I-53或I-54之用途，其中腸球菌屬細菌為糞腸球菌。

【0143】 實施例I-57. 如實施例I-49至I-50之方法、如實施例I-51或I-52之供使用之免疫原性組合物或如實施例I-53或I-54之用途，其中個體處於以下風險中或正經歷以下病症：根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。

【0144】 實施例I-58. 如實施例I-49或I-50中任一項之方法，如實施例I-51或I-52之供使用之免疫原性組合物，或如實施例I-53或I-54之用途，其中相比於在投與免疫原性組合物之前，個體中之根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染之風險降低。

【0145】 實施例II-1. 一種免疫原性組合物，其包含至少一種重組屎腸球菌(*Enterococcus faecium*，*E. faecium*)多肽抗原或其片段。

【0146】 實施例II-2. 如實施例II-1之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、EbpA多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0147】 實施例II-3. 如實施例II-1或II-2之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原包含第一重組屎腸球菌多肽抗原及第二重組屎腸球菌多肽抗原。

【0148】 實施例II-4. 如實施例II-3之免疫原性組合物，其中第一重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0149】 實施例II-5. 如實施例II-1至II-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原或第一重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【0150】 實施例II-6. 如實施例II-1至II-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原或第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原。

【0151】 實施例II-7. 如實施例II-1至II-4中任一項之免疫原性組合

物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原或第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原。

【0152】 實施例II-8. 如實施例II-1至II-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原或第一重組屎腸球菌多肽抗原為Ebp多肽抗原。

【0153】 實施例II-9. 如實施例II-1至II-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原或第一重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原。

【0154】 實施例II-10. 如實施例II-1至II-4中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原或第一重組屎腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原。

【0155】 實施例II-11. 如實施例II-3至II-10中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原包含第二重組屎腸球菌多肽抗原，其中第二重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0156】 實施例II-12. 如實施例II-3至II-11中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原包含第三重組屎腸球菌多肽抗原，其中第三重組屎腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0157】 實施例II-13. 如實施例II-3至II-12中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原包含第四屎腸球菌多肽抗原，其中第四屎腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0158】 實施例II-14. 如實施例II-3至II-13中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原包含第五重組屎腸球菌多肽抗原，其中第五重組屎腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0159】 實施例II-15. 如實施例II-3至II-14中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原包含第六重組屎腸球菌多肽抗原，其中第六重組屎腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【0160】 實施例II-16. 如實施例II-2至II-15中任一項之免疫原性組合物，其中：

Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成；

AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列或由其組成；

AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；

EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成；

EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；及

Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列或由其組成。

【0161】 實施例II-17. 如實施例II-1至II-16中任一項之免疫原性組合物，其中至少一種重組屎腸球菌多肽抗原包含3種至5種重組屎腸球菌多肽抗原或由其組成。

【0162】 實施例II-18. 如實施例II-3至II-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原且第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原。

【0163】 實施例II-19. 如實施例II-13至II-17中任一項之免疫原性組

合物，其中第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第三重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【0164】 實施例II-20. 如實施例II-13至II-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【0165】 實施例II-21. 如實施例II-13至II-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原，且第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【0166】 實施例II-22. 如實施例II-13至II-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【0167】 實施例II-23. 如實施例II-15至II-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，第四重組屎腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且第五重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【0168】 實施例II-24. 如實施例II-14至II-17中任一項之免疫原性組合物，其中第一重組屎腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，第二重組屎腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，第三重組屎腸球菌多肽抗原為EbpA多

肽抗原，第四重組屎腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原；且第五重組屎腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【0169】 實施例II-25. 如實施例II-1、II-2、II-4至II-15或II-16中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第二重組屎腸球菌多肽抗原。

【0170】 實施例II-26. 如實施例II-3至II-11或II-16中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第三重組屎腸球菌多肽抗原。

【0171】 實施例II-27. 如實施例II-3至II-12或II-16至II-22中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第四重組屎腸球菌多肽抗原。

【0172】 實施例II-28. 如實施例II-3至II-13或II-16至II-22中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第五重組屎腸球菌多肽抗原。

【0173】 實施例II-29. 如實施例II-3至II-14或II-16至II-24中任一項之免疫原性組合物，其中組合物不包含第六重組屎腸球菌多肽抗原。

【0174】 實施例II-30. 如實施例II-2至II-24或II-26至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 9至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；且EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 11至少95%一致之胺基酸序列。

【0175】 實施例II-31. 如實施例II-2至II-24或II-26至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；且EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成。

【0176】 實施例II-32. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 9至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；Esp多肽抗原包含與SEQ

ID NO: 12至少95%一致之胺基酸序列；且Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 7至少95%一致之胺基酸序列。

【0177】 實施例II-33. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成。

【0178】 實施例II-34. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 9至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 11至少95%一致之胺基酸序列；且EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 10至少95%一致之胺基酸序列。

【0179】 實施例II-35. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成。

【0180】 實施例II-36. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 9至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 7至少95%一致之胺基酸序列；且EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 10至少95%一致之胺基酸序列。

【0181】 實施例II-37. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組

成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成。

【0182】 實施例II-38. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成。

【0183】 實施例II-39. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 8至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 11至少95%一致之胺基酸序列；且EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 10至少95%一致之胺基酸序列。

【0184】 實施例II-40. 如實施例II-2至II-24或II-27至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；且EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成。

【0185】 實施例II-41. 如實施例II-2至II-24或II-28至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 8至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 11至少95%一致之胺基酸序列；EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 10至少95%一致之胺基酸序列；Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 12至少95%一致之胺基酸序列；且Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 7至少95%一致之胺基酸序列。

【0186】 實施例II-42. 如實施例II-2至II-24或II-28至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列

或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成。

【0187】 實施例II-43. 如實施例II-2至II-24或II-28至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 9至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 11至少95%一致之胺基酸序列；EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 10至少95%一致之胺基酸序列；Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 12至少95%一致之胺基酸序列；且Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 7至少95%一致之胺基酸序列。

【0188】 實施例II-44. 如實施例II-2至II-24或II-28至II-29中任一項之免疫原性組合物，其中AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或由其組成；EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或由其組成；EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或由其組成；Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列或由其組成；且Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列或由其組成。

【0189】 實施例II-45. 如實施例II-1至II-44中任一項之免疫原性組合物，其進一步包含一或多種選自以下之佐劑：明礬、皂素、單磷醯基脂質A (MPLA)、TLR促效劑或其組合。

【0190】 實施例II-46. 如實施例II-1至II-45中任一項之免疫原性組合物，其進一步包含至少一種賦形劑。

【0191】 實施例II-47. 如實施例II-46之免疫原性組合物，其中至少

一種賦形劑選自媒劑、增溶劑、乳化劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、緩衝系統、分散劑、稀釋劑、黏度調節劑及吸收增進劑。

【0192】 實施例II-48. 如實施例II-45至II-47中任一項之免疫原性組合物，其中組合物調配為無菌可注射溶液。

【0193】 實施例II-49. 一種在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的方法，包含向個體投與實施例II-1至II-48中任一項之免疫原性組合物。

【0194】 實施例II-50. 如實施例II-49之方法，其中免疫原性組合物在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之抗體反應且在個體中不誘導針對人類組織之抗體反應。

【0195】 實施例II-51. 如實施例II-1至II-48中任一項之免疫原性組合物，其用於治療有需要之個體之病症。

【0196】 實施例II-52. 如實施例II-1至II-48中任一項之免疫原性組合物，其用於治療有需要之個體之病症，其中病症與腸球菌屬細菌感染相關。

【0197】 實施例II-53. 一種如實施例II-1至II-48中任一項之免疫原性組合物的用途，其用於在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應。

【0198】 實施例II-54. 一種如實施例II-1至II-44中任一項之免疫原性組合物的用途，其用於製造用以在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的藥劑。

【0199】 實施例II-55. 如實施例II-49或II-50之方法、如實施例II-51或II-52之供使用之免疫原性組合物或如實施例II-53或II-54之用途，其

中腸球菌屬細菌為糞腸球菌、屎腸球菌或耐久腸球菌。

【0200】 實施例II-56. 如實施例II-49或II-50中任一項之方法、如實施例II-51或II-52之供使用之免疫原性組合物或如實施例II-53或II-54之用途，其中腸球菌屬細菌為屎腸球菌。

【0201】 實施例II-57. 如實施例II-49至II-50之方法、如實施例II-51或II-52之供使用之免疫原性組合物或如實施例II-53或II-54之用途，其中個體處於以下風險中或正經歷以下病症：根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。

【0202】 實施例II-58. 如實施例II-49或II-50中任一項之方法，如實施例II-51或II-52之供使用之免疫原性組合物或如實施例II-53或II-54之用途，其中相比於在投與免疫原性組合物之前，個體中之根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染之風險降低。

【0203】 實施例II-59. 如實施例I-1至I-48或II-1至II-48中任一項之免疫原性組合物、如實施例I-49至I-50、I-55至I-58、II-49至II-50或II-55至II-58中任一項之方法、如實施例I-51、I-52、II-51或II-52之供使用之免疫原性組合物或如實施例I-53、I-54、II-53或II-54之用途，其中至少一種多肽抗原之一或多者為多肽抗原之片段。

【0204】 實施例II-60. 如實施例I-59或II-59之免疫原性組合物、方法、供使用之免疫原性組合物或用途，其中至少一種多肽抗原之片段為至少一種多肽抗原之長度的至少15%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或

95%。

【0205】 實施例II-61. 一種產品、方法、系統、套組或用途之發明，其特徵在於揭示於本申請案中之一或多種要素。

【0206】

實例

除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有通常理解之含義。開業者特別關注Green & Sambrook (編) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第4版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2012)；Ausubel等人, Current Protocols in Molecular Biology (增刊99) (New York: John Wiley & Sons, 2012)及Plotkin等人, Vaccines, 第六版(London: Elsevier, 2013)。用於產生重組核酸、選殖、活化及衍生生物分子、純化及鑑定蛋白質及肽之適當分子技術的實例及其他相關技術亦描述及/或引用於Fairman等人(Vaxcyte, Inc.)之美國專利公開案第US 2018/0333484 A1號及PCT公開案第WO 2014/172631 A2號中，其各自以引用的方式併入本文中。對於非經腸投與本文中所描述之生物分子所需的技術及組分之實例，開業者需關注Remington, Essentials of Pharmaceutics, Pharmaceutical Press, London (2012)。用於無細胞蛋白質合成之方法亦描述於Spirin & Swartz (2008) Cell-free Protein Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, Germany中。

【0207】

實例1：腸球菌抗原表現篩選

為測定不同腸球菌多肽抗原於無細胞平台中之表現程度，在放射性標記白胺酸存在下進行微尺度無細胞蛋白質合成反應，併入白胺酸允許評

估反應混合物中之總蛋白質及可溶性蛋白質的表現。

【0208】 在150 μL之含以下之超混合液中進行微尺度表現試驗反應：2% ^{14}C標記之白胺酸、用於各冀腸球菌多肽構築體之質體DNA、無細胞大腸桿菌萃取物、T7聚合酶及水。用對應於SEQ ID NO: 13-18之構築體進行試驗反應。圖1顯示所表現多肽之總平均蛋白質及平均可溶性蛋白質(μg/mL)以及隨附SDS page凝膠。大部分冀腸球菌多肽抗原以大量可溶性蛋白質表現。因為初始EbpA構築體(vWA結構域，28 kD)表現不良，所以對額外構築體進行表現(圖2)。EbpA構築體(aa193-1532)獲得比vWA結構域片段更好的表現。

【0209】

實例2：腸球菌抗原表現及純化放大

將無細胞萃取物解凍至室溫且與50 μM碘乙醯胺一起培育30分鐘，如先前描述(Knapp等人, 2007)。在25℃下，用以下對含有30% (v/v)碘乙醯胺處理之提取物進行OCFS反應至多15小時：8 mM麩胺酸鎂、15 mM麩胺酸銨、130 mM麩胺酸鉀、35 mM丙酮酸鈉、1.2 mM AMP、0.86 mM之GMP、UMP及CMP中之各者，2 mM胺基酸(對於酪胺酸為1 mM)、4 mM草酸鈉、1 mM腐胺、1.5 mM亞精胺、15 mM磷酸鉀、150 nM T7 RNAP、2-15 μg/ml質體DNA模板、1-15 μM大腸桿菌二硫鍵異構酶(DsbC)。添加還原(GSH)及氧化(GSSG)麩胱甘肽至總濃度為5 mM。使用能斯特方程式以E0=205 mV計算初始氧化還原電勢作為在30℃及pH 7下GSH/GSSG組合之標準電勢。

【0210】 藉由在無振盪之24孔培養盤或培養皿(Voloshin and Swartz, 2005)中或在30 μL尺度之96孔培養盤(在振盪下)中併入l-[U-14C]-

白胺酸而量測TCA可沈澱之可溶性蛋白質及總蛋白質來監測在250 μL尺度或更低下產生之蛋白質。藉由根據製造商建議用Sypro染色還原或非還原12% SDS-PAGE凝膠且藉由自動放射照像術使用PhosphoImager分析來分析蛋白質。

【0211】 將以較大尺度產生之蛋白質均勻接種於20 cm培養皿中，在底部形成薄層，且在25℃下培育培養盤14-16小時。次日在7,500 x g下收穫合併物持續35分鐘，收集上清液，且將鹽含量調整至50 mM Tris pH8、150 mM NaCl及15 mM咪唑，之後經歷0.22 μM過濾。

【0212】 為了純化多肽抗原，使用NiCapture結合His標記之蛋白質。使5 mL HisTrap優異管柱(excel column)在緩衝液A (50 mM Tris pH8、150 mM NaCl及15 mM咪唑)中平衡且用15 CV之緩衝液A、15 CV之緩衝液A2 (+0.05% Triton X-150用於內毒素移除)沖洗至基線，隨後用12 CV之緩衝液A沖洗以移除清潔劑。使用150%緩衝液B梯度(50 mM Tris pH8、150 mM NaCl及300 mM咪唑)溶離多肽抗原。合併對應於溶離峰之溶離份，且使用1:15 TEV蛋白酶使TeV序列裂解為蛋白質。在1×TBS中進行滲析隔夜。擷取樣品且使其通過使用1×TBS作為緩衝液A及300 mM咪唑作為B1的1 mL HisTrap。收集流過物且使用15kD截留Amicon濃縮。使SDS-page凝膠與流過物一起運作，經沖洗且自第一Akta純化溶離，且在Tev裂解後再次操作，亦用考馬斯藍(Coomassie Blue)染色用於尺寸及純度以及TeV裂解證實。使用Charles River Endosafe Nexgen-PTS150 內毒素試驗偵測系統測試內毒素含量。製備經純化之多肽抗原的等分試樣，標記且儲存在-80℃下。

【0213】 表2顯示精選糞腸球菌多肽抗原150 mL尺度表現/純化及

TEV裂解的結果。

表2：例示性腸球菌多肽抗原

SEQ ID NO:	抗原名稱	MW kD	TEV處理 (Y/N)	濃度 (mg/mL)	等分試樣試管編號	等分試樣體積 (mL)	內毒素 (EU/μg)	緩衝液	總產量 mg	儲存溫度
13	Ace	*39.81*	Y	4.2	17	0.25	0.11	1XTBS	17.9	-80℃
14	AdcA	*34.48*	Y	2.7	35	0.25	0.27	1XTBS	23.8	-80℃
15	AdcAII	*57.03*	Y	2.0	44	0.25	0.27	1XTBS	22.2	-80℃
16	EbpA	*96.00*	Y	3.5	30	0.25	0.19	1XTBS	26.4	-80℃
17	EfaA	*34.33*	Y	15.25	16	0.15	0.06	1XTBS	36.6	-80℃
18	Esp	*43.28*	Y	3.88	22	0.20	0.22	1xTBS+ 15%Gly	17.1	-80℃

【0214】 圖3至圖8各自顯示例示性糞腸球菌多肽抗原在表現/純化及TEV裂解後之凝膠。發現SEQ ID NO: 18之Esp多肽抗原在多次凍/融循環期間不穩定。用15%甘油將儲存緩衝液調整至1×TBS提高多肽之穩定性。

【0215】 使用與尺寸排阻層析法(SEC-MALS)聯合之多角度光散射證實經分離例示性多肽抗原之分子量。圖9顯示針對SEQ ID NO: 12-18之多肽抗原的SEC-MALS分子量分析的層析圖。

【0216】 對於動物研究中所用之多肽抗原，藉由SEC-MALS得到分子量之最終證實。圖10A及圖10B各自顯示此批次之多肽抗原表現的SDS-PAGE及SEC-MALS資料。亦對各多肽抗原之樣品進行包含3個凍融循環之穩定性研究。圖11A至圖11F各自顯示在對糞腸球菌AdcA、AdcAII、Ace、Esp、EfaA及EbpA之樣品進行凍融循環之後的SEC-MALS資料。圖11A顯示AdcA相對穩定，其中主峰量值及分子量僅小幅降低。圖11B顯示AdcAII亦相對穩定，其中主峰量值僅小幅降低且分子量略微增加。Ace顯示一致的SEC-MALS峰值(圖11C)。圖11D顯示兩種不同Esp樣品之穩定性研究的結果。如較早所描述且現示於圖11D中，Esp係不穩定的，直至向儲存緩衝液中添加15%甘油為止。圖11E及圖11F顯示EfaA及EpbA對凍融循環各自相對穩定。

【0217】

實例3：使用個別例示性糞腸球菌免疫原性多肽抗原之CD-1小鼠中的免疫接種研究

在第0天、第7天及第14天之各者向雌性CD-1小鼠之七個組給藥5 μg之各抗原(EfaA、Ace、Esp、AdcA、AdcAII及明礬對照組)，各組包含15隻小鼠。在第21天進行終端放血，且分析血清。

【0218】 產生免疫墨點以分析抗原特異性。將多肽裝載及運作於SDS凝膠上且轉移至PVDF膜。隨後用含有抗血清(針對各抗原之初級抗體)之經收集小鼠血清探測膜，該等抗血清若存在，隨後會結合於PVDF膜上之蛋白質。與山葵過氧化酶(二級抗體)結合之山羊抗小鼠血清允許觀測蛋白質帶。圖12A在帶段1：「野生型溶解產物(BHI)」中顯示針對AdcA抗原產生之小鼠抗血清偵測由在血液心臟輸注培養液上生長之野生型糞腸球菌OG1RF所產生細胞溶解產物中AdcA蛋白質的存在性，但對於AdcA之預期Mw為35kDa而言，條帶溶離略高。帶段2：「ΔAdcACB/ΔAdcA溶解產物」探測由糞腸球菌OG1RF之ΔAdcACB/ΔAdcA無效突變體菌株所產生之細胞溶解物且顯示不存在AdcA蛋白質，如所預期。最後兩個帶段為0.25 μg各用於小鼠免疫接種之抗原。帶段3：「AdcA 0.25 μg」顯示AdcA抗原藉由抗血清偵測且存在一些片段。帶段4：「AdcAII 0.25 μg」顯示AdcA抗血清與AdcAII抗原幾乎無交叉反應性。圖12B在帶段1：「野生型溶解產物(BHI)」中顯示針對AdcAII抗原產生之小鼠抗血清偵測由在血液心臟輸注培養液上生長之野生型糞腸球菌OG1RF所產生細胞溶解產物中AdcAII蛋白質的存在性，但對於AdcAII之預期Mw為57kDa而言，條帶溶離略高。帶段2：「ΔAdcACB/ΔAdcA溶解產物」探測由糞腸球菌

OG1RF之ΔAdcACB/ΔAdcA無效突變體菌株所產生之細胞溶解物且有趣地偵測到AdcA蛋白質之一些存在，此表明AdcAII抗血清與AdcA之交叉反應性。最後兩個帶段為0.25 μg各用於小鼠免疫接種之抗原。帶段3：「AdcA 0.25 μg」顯示AdcA抗原帶中之一些藉由AdcAII抗血清偵測，表明交叉反應性。帶段4：「AdcAII 0.25 μg」顯示AdcAII抗原藉由AdcAII抗血清偵測，如所預期。總體而言，西方免疫墨點表明，藉由糞腸球菌OGRF1之抗原表現係條件性的，針對AdcA抗原產生之抗血清對AdcAII抗原無交叉反應，然而針對AdcAII抗原產生之抗血清對AdcA抗原有交叉反應。

【0219】 使用大蠟蛾免疫接種模型分析小鼠抗血清之中和及調理素化能力以調節糞腸球菌毒性。關於此模型之細節可發現於例如Lam等人, *Bacterial Virulence*, *Methods in Mol. Bio.* **2021**中。圖13顯示在用來源於各治療組之兔抗血清治療之後的大蠟蛾之存活率百分比。72小時後，野生組中僅有約15%存活。然而，72小時後，各抗血清組的存活率提高至大於約90%。

【0220】

實例4：使用例示性糞腸球菌免疫原性組合物在兔中的免疫接種研究

用明礬對照組、熱殺滅糞腸球菌或如本文中所描述之8種免疫原性組合物中之一者向紐西蘭白兔給藥(根據圖14A中之時程)。所測試之免疫原性組合物示於圖14B中。對於免疫原性組合物中之各者，按每分量多肽抗原為15 μg向兔給藥。

【0221】 使用抗原特異性IgG ELISA評估免疫接種後IgG含量之變化。圖15顯示來源於用個別糞腸球菌多肽抗原給藥之動物的抗血清相對於

免疫接種前動物及相對於明礬對照組使得抗原特異性IgG滴度升高。

【0222】

實例5：使用例示性糞腸球菌免疫原性組合物之兔中的免疫接種研究

使用調理吞噬分析(參見例如Nahm等人，2014, *Protocol for multiplexed opsonophagocytic killing assay (UAB-MOPA) for antibodies against Streptococcus pneumoniae*)評估免疫接種後藉由嗜中性球之抗體依賴性殺滅功效。圖16概述調理吞噬(OPA)分析。培育開始時及培育後90分鐘之結果證明當添加抗血清至細菌中時觀測到調理吞噬活性，表明此等抗原可適用作疫苗抗原。圖17顯示在活體外抗血清抗體對嗜中性球介導之糞腸球菌殺滅具有調理素化/中和作用。

【0223】

實例6：使用小鼠腹膜炎感染模型之被動及主動免疫接種研究

被動/主動免疫接種研究由Dr. Jose Lemos實驗室在佛羅里達州大學進行，以便測定針對糞腸球菌抗原產生之抗血清的保護效率。圖18顯示用於測定針對糞腸球菌產生之各種抗血清之保護功效的小鼠腹膜炎模型之概述。簡言之，在第1天，一組(N=3隻小鼠/組)健康小鼠(一個組用於所研究之各抗原)經歷對所產生之各種小鼠抗血清(僅PBS、放血前血清及僅明礬終端放血血清之3個陰性對照組)以及來自研究下之抗原的七個終端放血(EfaA、AdcA、AdcAII、EbpA、Asa、Ace及Esp)的主要疫苗接種。在第2天，用與第1天相同的抗血清使個別小鼠組接受追加疫苗接種。在第3天，藉由將糞腸球菌OG1RF (158個細胞/毫升)注射至腹腔中來攻擊小鼠。在第4天，小鼠組接受第二次追加疫苗接種，且在第5天殺死小鼠且沖洗各種組織(脾及腹腔)，且收集清洗溶液及將其轉移至BHI培養盤以檢查

菌落形成單位。圖19之資料顯示，相對於三個對照組，用抗EfaA或抗AdcAII抗血清進行被動免疫接種使得自脾回收之糞腸球菌CFU顯著減少(約5倍)，然而用EfaA或AdcA特異性抗血清進行免疫接種之小鼠的自腹腔回收之細菌減少(各自為對數1及5倍)。

【0224】

實例7：使用小鼠腹膜炎感染模型之被動免疫接種研究

在實例6之程序之後，進行被動免疫接種研究以測定針對糞腸球菌抗原組合產生之抗血清的保護效率。針對菌落形成單位分析試驗個體之腎。圖20顯示此研究之結果，其中來源於(AdcAII+AdcA+EfaA)及(AdcAII+EfaA+EbpA+Esp+Ace)之組合的抗血清均顯著降低自腎回收之糞腸球菌CFU。另外，根據以上方案獲得終端放血抗原特異性IgG滴度。圖21A、圖21B及圖21C顯示十個治療組的終端放血IgG滴度(第1組-第10組)。與明礬對照組(第1組)及熱殺滅糞腸球菌(第2組)相比，所有腸球菌肽組合顯示顯著IgG滴度。

【0225】 圖22顯示用於測定針對糞腸球菌產生之各種抗血清之保護功效的小鼠腹膜炎模型之概述，該模型為實例6中所描述之相同程序，但在該研究之第4天不給予第二次追加疫苗接種。圖23A及圖23B各自顯示接種2.02×15^{15} CFU/mL菌株OG1RF及2.2×15^{9} CFU/mL菌株OG1RF之動物的存活率資料。在以$2.2x15^{9}$ CFU/mL給藥之動物的情況下，與對照組相比，(AdcAII+AdcA+EfaA)及(AdcAII+EfA+EbpA+Esp+Ace)之兩種組合在接種後72小時時引起存活率之統計學上顯著之增加。

【0226】 亦用額外抗原組合進行存活率研究(圖23C、23D、23E、23F、23G、23H)，其中各實驗組證明個體之總存活率在統計學上顯著之

增加。

【0227】

實例8：糞腸球菌OG1RF抗原特異性抗血清針對其他臨床腸球菌菌株之效果

以上文所描述之相同方式測定抗原組合在其他臨床上相關腸球菌菌株中之效果。圖24A（糞腸球菌菌株)及圖24B（屎腸球菌)顯示獲自NIH BEI Resources Repository之菌株糞腸球菌HM201 (血液分離株；VanR)、糞腸球菌HM202（糞便分離株；KanR)、糞腸球菌NR31975（血液分離株；ErmR GenR)、糞腸球菌NR31979（尿液分離株；VanR)、屎腸球菌HM952（普通菌群)、屎腸球菌NR31903（糞便分離株；CC17之無性系亦即AmpR，攜帶esp、hyl及acm)、屎腸球菌NR31909（糞便分離株；CC17之無性系)及屎腸球菌NR31912（糞便分離株；CC17；VanR)。屎腸球菌菌株展現類似於糞腸球菌菌株之所測試抗原組合的殺滅效率，表明本文中所描述之組合能夠治療多種腸球菌物種及其菌株之感染。

【0228】 圖24C顯示由用於糞腸球菌HM201、糞腸球菌NR31979、屎腸球菌NR31903及屎腸球菌NR31912之小鼠腹膜(腹膜炎)感染模型(如先前所描述)產生之菌落形成單位(CFU)資料的概述。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"  dtdVersion="V1_3"
fileName="C255175SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-07-13">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>STRO-023/01WO 331540-2192</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/332,110</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-18</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商VAXCYTE公司[VAXCYTE, INC.]</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>VAXCYTE, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">糞腸球菌(ENTEROCOCCUS FAECALIS)疫苗及其用途
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>18</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>674</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..674</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTKSVKFLVLLLVMILPIAGALLIGPISFGAELSKSSIVDKVELDHTTLYQGEMTSIKVSFS
DKENQKIKPGDTITLTLPDALVGMTENDGSPRKINLNGLGEVFIYKDHVVATFNEKVESLHNVNGHFSFGIKTLITNSSQ
PNVIETDFGTATATQRLTIEGVTNTETGQIERDYPFFYKVGDLAGESNQVRWFLNVNLNKSDVTEDISIADRQGSGQQLN
KESFTFDIVNDKETKYISLAEFEQQGYGKIDFVTDNDFNLRFYRNKARFTSFIVRYTSTITEAGQHQATFENSYDINYQL
NNQDATNEKNTSQVKNVFVEGEASGNQNVEMPTEESLDIPLETIDEWEPKTPTSEQATETSEKTGATETAESSQPEVHVS
PTEEENPDEGGTLGTIEPIIPEKPSVTTEENGVTETAEGSQPEVHVSPTEEENPDESETLGTITPIIPEKPSVTTEENGA
TETAESSQPEVHVSPAEEENPDESETLGTITPIIPEKPSVTTEENGTTETAESSQPEVHVSPTEEENLDESETLGTIEPI
IPEKPSVTTEENGTTETAESSQPEVHVSPTKEITTTEKKQPSTETTVEKNKNVTSKNQPQILNAPLNTVKNEGSPQLAPQ
LLSEPIQKLNEANGQRELPKTGTTKTPFMLIAGILASTFAVLGVSYLQIRKN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>317</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..317</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTKIYRRLIIGVTLAISAFLLASCGQTTQSPKEKKELTVMTTFYPMYDFAKQVVGDEGEVEL
LIPAGTEPHDYEPSAKDLAKITDADVFVYNSKELETWVPNVIENLDTKKVSIVEASQSIQLMQGTEEEESGEEGHEGHNH
SHELDPHVWLDPVLAQKEVTAIRDALIKKYPEKKAVFEKNTAAYLEKLTALDKEYQAAFAGAKNRTFVTQHAAFGYLAKQ
YGLTQEPIAGISPDQEPSPSRLAELKKYIKTNNVSVIYFEASASTKVAKTLADETGVELAVLNPLESLTQKEQEAGENYV
```

SVMKENLAALQKSIH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>511</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..511</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKKFTLPLLAALSLILFGACGKTNTSDKTADGKEKLSIVTTFYPMYDFTKNIVGDEGDVKLL
IPAGSEPHDYEPSAKDMATIHDADVFVYHNENMESWVPKAAKGWKKGAPNVIKGTENMVLLPGSDEDGHDHDHEHGEEGH
HHELDPHTWVSPHRAIQEVTNIKEQLVKLYPKKAKTFETNAEKYLTKLTALDKEFQTALKDAKQKSFVTQHAAFGYLALD
YGLKQVPIAGLTPEQEPTAGRLAELKKYVTDNQIRYIYFEKNANDKIAKTLADEANVQLEVLNPLESLTQKQMDNGEDYL
SVMKENLTALKKTTDTAGKEVQPETSEKTEKTVANGYFKDSEVAERTLADYAGNWQSVYPLLKDGTLDQVFDYKAKLKKD
KTPAEYKTYYDAGYQTDVDHINITDSTIEFLVDGKPQKFTYKAAGYKILNYAKGNRGVRFLFETDDANAGRFKYVQFSDH
NIAPTKAAHFHIFFGGDSQESLFNEMDNWPTYYPNDLSKQEIAQEMIAH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1154</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1154</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MLIHKRKERTDIKLLKKFGVFGVVFLLVSSYFIPLIGYAETAKEVEITSAQMITDENDKTNI
NIELNLLNQTEQPLQREIQLKNAQFMDTAVIEKDGYSYQVTNGTLYLTLDAQVKKPVQLSLAVEQSSLQTAQPPKLLYEN
NEYDVSVTSEKITVEDSAKESTEPEKITVPENTKETNKNDSAPENTEQPTATEEVTNPFAEARMAPATLRANLALPLIAP
QYTTDNSGTYPTANWQPTGNQNVLNHQGNKDGGTQWDGQTSWNGDPTNRTNSYIEYGGTGDQADYAIRKYARETTTPGLF
DVYLNVRGNVQKEITPLDLVLVVDWSGSMNENNRIGEVQKGVNRFVDTLADSGITNNINMGYVGYSSDSYNNNAIQMGPF
DTVKNPIKNITPSSTRGGTFTQKALRDAGDMLATPNGHKKVIVLLTDGVPTFSYKVSRVQTEADGRFYGTQFTNRQDQPG
STSYISGSYNAPDQNNINKRINSTFIATIGEAMALKQRGIEIHGLGIQLQSDPRANLSKQQVEDKMREMVSADENGDLYY
ESADYAPDISDYLAKKAVQISGTVVNGKVVDPIAEPFKYEPNTLSMKSVGPVQVQTLPEVSLTGATINSNEIYLGKGQEI
QIHYQVRIQTESENFKPDFWYQMNGRTTFQPLATAHEKVDFGVPSGKAPGVKLNVKKIWEEYDQDPTSRPDNVIYEISRK
QVTDTANWQTGYIKLSKPENDTSNSWERKNVTQLSKTADESYQEVLGLPQYNNQGQAFNYQTTRELAVPGYSQEKIDDTT
WKNTKQFKPLDLKVIKNSSSGEKNLVGAVFELSGKNVQTTLVDNKDGSYSLPKDVRLQKGERYTLTEVKAPAGHELGKKT
TWQIEVSEQGKVSIDGQEVTTTNQVIPLEIENKFSSLPIRIRKYTMQNGKQVNLAEATFALQRKNAQGSYQTVATQKTDT
AGLSYFKISEPGEYRMVEQAGPLGYDTLAGNYEFTVDKYGKIHYAGKNIEENAPEWTLTHQNHLKPFDLTVHKKADNQTP
LKGAKFRLTGPDTDIELPKDGKETDTFVFENLKPGKYVLTETFTPEGYQGLKEPIELIIREDGSVTIDGEKVADVLISGE
KNNQITLDVTNQAKVPLPETGGIGRLWFYLIAISTFVIAGVYLFIRRPEGSV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>308</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..308</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKKFSLFFLTLLAGLTLAACGNQAAEKKEKLAIVTTNSILSDLVKNVGQDKIELHSIVPIGT
DPHEYEPLPEDIAKASEADILFFNGLNLETGGNGWFNKLMKTAKKVENKDYFSTSKNVTPQYLTSAGQEQTEDPHAWLDI
ENGIKYVENIRDVLVEKDPKNKDFYTENAKNYTEKLSKLHEEAKAKFADIPDDKKLLVTSEGAFKYFSKAYDLNAAYIWE
INTESQGTPEQMTTIIDTIKKSKAPVLFVETSVDKRSMERVSKEVKRPIYDTLFTDSLAKEGTEGDTYYSMMNWNLTKIH
DGLMSK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1873</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1873</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MFGKNNKHMILKKGRKRVLKYSIKKLSVGVASVLVGVGLVFGATGIVNAQMGEGRLANYSAS
GNTFQENPGYTKNYNFSDLQFNPKAITGDVLQGNTIDFEVYGKHNIAASTANWEIRLQLDERLAQYVEKIQVDPKKGVGN
SRRTFVRINDSLGRPTNIWKVNYIRANDGLFAGAETTDTQTAPNGVITFEKNLDEIFKEIGADNLKSDRLMYRIYLVSHQ
DDDKIVPGIESTGYFLTDQDDFYNKLDVSENNSDQFKHGSVNTKYEEANIQTKDGSGSTGANGAIILDHKLTKEKNFSYS
TSAKGTPWYANYKIDERLVPYVSGIQMHMVQADKVAYNVAFESGKKVADLAIERREGHENYGMGSITDNDLTKLIDFANA
SPRPIVVRYVLQLTKPLDEILEEMKAADKIEENAPFGEDFIFDSWLSDTNKKLIQNTYGTGYYYLQDIDGDGNPDDKEES
GDTNPYIGKPELEEVYDVDTTVKGKVFIHELAGTGHKAQLVDKEGTVLAEKTIAPNEKDGAPISDTVEFEFTGVDSSKLI
AKDELKIQIVSPGFDKPEEGSTVIKESPKAVDKQTVVVGFKPDAKESIRNNKNLPEDAEYSWKTEPDTSNVTDSTKGIVT
VKIGNRTFDVDVEFAVKASQAMENDATYVPITTTPETTIQSGKPTFDKPDVPLANDAFSVLDVYNKDFGNASVDANTGIV
TFTPAKGVGESEPITGTIPIKIVYQDGSVGTTDLAVTVSKNIYENPGENIPAGYHKVTFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGV
SLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPIKADDTEFVSSATKLDDIIENPGDNIPAGYHKVTFTAGEGTSIESGTTVFAV
KDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPIKADDTEFVSSATKLDDIIENPGDNIPAGYHKVTFTAGEGTSIESGTT
VFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPGEATQPIKADDTEFVSSATKLDDKSDADKYTPEGQKVTTELNKEPDASEG
IKNKKDLPKDAKYTWKEKVDISTAGNKKGTVVVTYSDGSSDEVEVDVTVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEIGGKVDLTDNV
TNLPTLPQGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEIGGKVDLTD
NVTNLPTLPQGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEIGGKVDL
TDNVTNLPTLPQGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYTPMVEGEKVEIGGKV
DLTDNVTNLPTLPQGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEIGG
KVDLTDNVTNLPTLPQGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKVEI
GGKVDLTDNVTNLPTLPQGTTITDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYEPTVEGEKV
EIGGKVDLTDNVTNLPTLPQGTTITDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADKYTPKGQKV
TTELNKEPEASDGIKNKSDLPKGTMYFWKEKVDVGIPGNKKATVVVIYPDGSKEEVEVVISVVDKKAPNKPQVDPITDGD
KIVTGKTEPNADVTVTLPDGSQYHGTADKSGYFKVNVPKLEAGTKVKVTSTDESGNTSEPTDVVVSSNELNGGKGNGTDS
KTNNNQDKKQFLKTYPKTGEVDSNIYTIAGGLILLGTLGLLGYEKWKKEDE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>91</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecium</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LYQGEMTSIKVSFSDKENQKIKPGDTITLTLPDELVGMTENDGSPRKINLNGLGEVFIYKDH
VVATFNEKVESLHNVNGHFSFGIKTLITN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>509</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..509</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecium</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKRLIGILATLVLTGMLAGCGASGEAGDSKEKLSVMTTFYPMYDFTKAIVGDEGEVELLIPA
GTDSHDYEPSAKDMAKIQDTDIFVYNDENMETWVPAIQKTLQEGNVHTIKATEGMLLLPGSEEGHDHDHEHGEEGHTHEH
ELDPHVWLAPSLAIKQVASIRDQLIEAYPEKQEVWTKNAAAYTEKLQALHQLYQETFKQAKQRSFVTQHAAFNYLALEYG
LNQVSIAGLSSSEEPSAARIAELKHFVKEHGINYIYFEENAKDSIARTLANEAGVSLEVLNPLEGLTNEQIENGENYLSI
```

MEANLEALKKTTETENLLEDTLTPKKEKSVYNGYFEDEDVQDRSLSDWAGTWQSVDTYVEDGTFDPVFEYKEKLNQDKTA
QEYKEYYTKGYQTDIASIKIGEKEMAFTFKDGATKRSNYRYVGKEILTYEAGNRGVRYLFEAEDKESGAFRYIQFSDHTI
APADSEHFHLYAGNESQEALLKEMENWPTFYPDTMDGREIAQAMLLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>312</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..312</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecium</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKKYLLTATVMIGALLFAACGNTNKEADKKEDLTIVTTFYPMYDFTKEIVGDEGNVKLLIPA
GTEPHDFEPSAKERAEISDADVFVYNSSDMEFFVDSLKDSVDSKQTLMIEAAKGIDRLESQEADEHEESEEGHGHSHEYD
PHVWLDPVLAIKEVRTIAEELGEKYPDKKETFTKNADAYIKKLEALDQKYSDELKDATNRTFVTQHAAFAYLANQYDLKQ
VAISGVSPDQEPTPSRLAELKEFVKKNNIKVIYFEENASSKVAETLSNETGVKLEVLNPLESLTNEQIKAGENYISVMEK
NLKALKESIN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1129</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1129</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecium</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTTTGKKLKVIFMLIILSLSNFVPLSAIADTTDDPTVLETISAEVISDQSGKKALNIKLNAN
NTSAEKIEKEIGLVENYLSDVERKEGDGYAYQVNSGKITLEISSNTKQTIDLSFPIDPALYHSQANKLIVDNKEYDIIDE
TENKKDTDVSVPKPDEIEEESSKENENSVSPFTLPTLSLPAVSVPSNQTIPTEYTTDDQGTYPKASWQPTGNTNVLDHQG
NKNGTNQWDGINSWNGDPNDRTHSYIEYGGTGNQADYAIRKYAKETSTPGLFDVYLNARGNVQKDITPLDLVLVVDWSGS
MNDNNRIGEVKIGVDRFVDTLADSGITDKINMGYVGYSSEGYSYSNGAVQMGSFDSVKNQVKSITPSRTNGGTFTQKALR
DAGSMLSVPNGHKKVIVLLTDGVPTFSYKVQRVHAQSSSNYYGTQFSNTQDRPGNTSLISRIYDAPDQNNLSRRIDSTFI
ATIGEAMALKERGIEIHGLGIQLQSDPAAGLSKAEVESRMRQMVSSDEKGDLYYESADHATDISEYLAKKAVQISATVSN
GQINDPIAEPFIYQPGTLSVKSVGTSPTTVTPSISIEGNTIKSNQIYLGKDQEIQIHYQVRIQTENEDFHPNFWYQMNGR
TTFQPNIDTNELAEFGIPSAKAPGVSLHIKKLWEEFDNNLADRPDQVTFEIQREHTTNAAAWKNGYIRIIKPAKDTTNTW
ERADIDKLSANSGESYQEILSLPQYNNQGQAFSYQTIKELPVPGYDSQQIDAMTWKNTKQFTPLNLKITKNSSTGEKDLI
GAVFKLTGDSIDTLLTDHGDGTYSLPENVKLQKEMTYTLTETKAPEGHGLSKKTTWEIKIASDGTVTIDGKTVTTSDDTI
QLTIENPFVEVPVAVRKYAMQGTDKEINLKGAAFSLQKKEANGTYQPIDSQTTNEKGLASFDSLTPGKYRVVETAGPAGY
DTSPGNYEFQIDKYGKIIYTGKNTEMTNNVWTLTHQNRLKAFDLTVHKKEDNGQTLKGAKFRLQGPEMDLESPKDGQETD
TFLFENLKPGTYTLTETFTPEGYQGLKEPVTIVIHEDGSIQVDGQDHESVLSPGAKNNQISLDITNQAKVPLPETGGIGR
LGIYLVGMIGCAFSIWYLFLKKERGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>292</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..292</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Enterococcus faecium</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKTKKSLFLILAISLEVSKEKLSVVATNSILADMAKEVGTDKIDIHSIVPVGTDPHEYEVLP
EDIKKASDADVILYNGLNLETGNSWFDNLMETAKKEEGKDYFAVSKNVEPLYLTSGEEHTKADPHAWLDLSNGIKYVQEI
ARIFSEKDAENATHYKRNAETYVEKLKELDTQAKESFASIEENKKLLVTSEGAFKYFSRAYDLPAAYIWEINTESQGTPD
QMKAIIDQVRAKEVPVLFVERVAKETGLEIYDKLFTDSIAKEGEQGDSYYQMMKWNIETIHEGLSQTKES</INSDSeq_
sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1900</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1900</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Enterococcus faecium</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSKNNKRVFLEKTKKRVLKYSIKKLSVGVASVLVGVGLVLGTTELVQAQDEISPSTPLETA
ISSVQVGDKVASGNTFQENPGYTKNYNFSDLQFSPQELTGDTLKGNTIGFEVYGKHNIAASTKNWEIRLQLDERLAKYVE
KIQVDPKKGIGSSRRTFVRINDSLGRPTNIWKVNYIRASDGLFAGAETTDTQTAPNGVITFEKSLDEIFKEIGIDNLKTD
RLMYRIYLVSHQDDDKIVPGIDSTGYFLTDSDDFYNSLDVSENNPDQFKHGSVSAKYEEPNTQTKDGSGSTGANGAIILD
HKLTKNYNFSYSASAKGTPWYANYKIDERLVPYVAGIQMHMVQADKVTYDVSFESGKKVADLAIERRKDHENYGVGSITD
NDLTKLIDFANASPRPVVIRYVLQLTKPLDEILEDMKATAQVEENKPFGEDFIFDSWLSDTNKKLIQNTYGTGYYYLQDI
DGDGNPDDKEESGDTNPYIGKPELEEVYDVDTTVKGKVFIHELAGTGHKAQLVDKEGTVLAEKTIAPNEKDGAPISDTVE
FEFTGVDSSKLIAKDELKIQIVSPGFDKPEEGSTVIKESPKAVDKQTVVVGFKPDAKESIRNNKNLPEDAEYSWKTEPDT
SNVTDSTKGIVTVKIGNRTFDVDVEFAVKASQAMENDATYVPITTTPETTVQSGKPTFDKPDVPLAKDAFSILDVYNKDF
GNASVDANTGIVTFTPAKGVGESEPITGTIPIKIVYQDGSVGTTDLAVTVSKDIYENPGENIPAGYHKVTFTAGEGTSIE
SGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFVSSATKLDDIIENPGENIPAGYHKVTFTAGEG
TSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFVSSATKLDDIIENPGENIPAGYHKVTFT
AGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFVSSATKLDDIIENPGENIPAGYHK
VIFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFVSSATKLDDIIENPGENIPA
GYHKVIFTAGEGTSIESGTTVFAVKDGVSLPEDKLPVLKAKDGYTDAKWPEEATQPITADDTEFVSSATKLDDKSDADKY
NPEGQKVTTELNKEPDASEGIKNKEDLPKDTKYTWKEKVDVSAAGNKKGTVVVTYSDGSSDEVEVDVTVTDNRSDADKYE
PTVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTTVTDVTPDGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDADK
YTPMVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTTVTDVTPDGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRSDA
DKYTPMVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDNRS
DADKYEPTVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTTVTDVTPGGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVTDN
RSDADKYTPMVEGEKVEVGGTVDLTDNVTNLPTLPEGTTVTDVTPDGTIDTNTPGNYEGVIEVTYPDGTKDTVKVPVEVT
DNRSDADKYNPEGQKVTTDLNKEPDASEGIKNKEDLPKGTTYTWKEKVDVSTAGNKKGIVVVTYPDGSKEEVEVTISVED
KKAPNKPQVDPITEGDQIVTGKTEPNAEVTVTLPNGSQYHGTADKNGNFTVKVPKLEAGTKVIVTATDESGNTSEPTNVV
VSSNEKDSEKAVSKDNKTDNQGSKQNTNRGKSSPQKQSSKAYPKTGEIDSNIFTISGGLILLGTLGLLGYKNRKKENE</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>337</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..337</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q13">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GAELSKSSIVDKVELDHTTLYQGEMTSIKVSFSDKENQKIKPGDTITLTLPDALVGMTENDG
SPRKINLNGLGEVFIYKDHVVATFNEKVESLHNVNGHFSFGIKTLITNSSQPNVIETDFGTATATQRLTIEGVTNTETGQ
IERDYPFFYKVGDLAGESNQVRWFLNVNLNKSDVTEDISIADRQGSGQQLNKESFTFDIVNDKETKYISLAEFEQQGYGK
IDFVTDNDFNLRFYRNKARFTSFIVRYTSTITEAGQHQATFENSYDINYQLNNQDATNEKNTSQVKNVFVEGEASGNQNV
EMPTEESLDIPLETIDEWEPKTPTSEQATETSEKT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>293</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..293</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q14">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQTTQSPKEKKELTVMTTFYPMYDFAKQVVGDEGEVELLIPAGTEPHDYEPSAKDLAKITDA
DVFVYNSKELETWVPNVIENLDTKKVSIVEASQSIQLMQGTEEEESGEEGHEGHNHSHELDPHVWLDPVLAQKEVTAIRD
ALIKKYPEKKAVFEKNTAAYLEKLTALDKEYQAAFAGAKNRTFVTQHAAFGYLAKQYGLTQEPIAGISPDQEPSPSRLAE
LKKYIKTNNVSVIYFEASASTKVAKTLADETGVELAVLNPLESLTQKEQEAGENYVSVMKENLAALQKSIH</INSDSeq
_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="15">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>487</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..487</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSDKTADGKEKLSIVTTFYPMYDFTKNIVGDEGDVKLLIPAGSEPHDYEPSAKDMATIHDAD
VFVYHNENMESWVPKAAKGWKKGAPNVIKGTENMVLLPGSDEDGHDHDHEHGEEGHHHELDPHTWVSPHRAIQEVTNIKE
QLVKLYPKKAKTFETNAEKYLTKLTALDKEFQTALKDAKQKSFVTQHAAFGYLALDYGLKQVPIAGLTPEQEPTAGRLAE
LKKYVTDNQIRYIYFEKNANDKIAKTLADEANVQLEVLNPLESLTQKQMDNGEDYLSVMKENLTALKKTTDTAGKEVQPE
TSEKTEKTVANGYFKDSEVAERTLADYAGNWQSVYPLLKDGTLDQVFDYKAKLKKDKTPAEYKTYYDAGYQTDVDHINIT
DSTIEFLVDGKPQKFTYKAAGYKILNYAKGNRGVRFLFETDDANAGRFKYVQFSDHNIAPTKAAHFHIFFGGDSQESLFN
EMDNWPTYYPNDLSKQEIAQEMIAH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
```

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>840</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..840</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q16">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ATEEVTNPFAEARMAPATLRANLALPLIAPQYTTDNSGTYPTANWQPTGNQNVLNHQGNKDG
SAQWDGQTSWNGDPTNRTNSYIEYGGTGDQADYAIRKYARETTTPGLFDVYLNVRGNVQKEITPLDLVLVVDWSGSMNEN
NRIGEVQKGVNRFVDTLADSGITNNINMGYVGYSSDGYNNNAIQMGPFDTVKNPIKNITPSSTRGGTFTQKALRDAGDML
ATPNGHKKVIVLLTDGVPTFSYKVSRVQTEADGRFYGTQFTNRQDQPGSTSYISGSYNAPDQNNINKRINSTFIATIGEA
MALKQRGIEIHGLGIQLQSDPRANLSKQQVEDKMREMVSADENGDLYYESADYAPDISDYLAKKAVQISGTVVNGKVVDP
IAEPFKYEPNTLSMKSVGPVQVQTLPEVSLTGATINSNEIYLGKGQEIQIHYQVRIQTESENFKPDFWYQMNGRTTFQPL
ATAPEKVDFGVPSGKAPGVKLNVKKIWEEYDQDPTSRPDNVIYEISRKQVTDTANWQTGYIKLSKPENDTSNSWERKNVT
QLSKTADESYQEVLGLPQYNNQGQAFNYQTTRELAVPGYSQEKIDDTTWKNTKQFKPLDLKVIKNSSSGEKNLVGAVFEL
SGKNVQTTLVDNKDGSYSLPKDVRLQKGERYTLTEVKAPAGHELGKKTTWQIEVSEQGKVSIDGQEVTTTNQVIPLEIEN
KFSSLPIRIRKYTMQNGKQVNLAEATFALQRKNAQGSYQTVATQKTDTTGLSYFKISEPGEYRMVEQSGPLGYDTLAGNY
EFTVDKYGKIHYAGKNIEENAPEWTLTHQNNLKPFDLTVHKKADNQTPLKGAKFRLTG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>285</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..285</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q17">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAEKKEKLAIVTTNSILSDLVKNVGQDKIELHSIVPIGTDPHEYEPLPEDIAKASEADILFF
NGLNLETGGNGWFNKLMKTAKKVENKDYFSTSKNVTPQYLTSAGQEQTEDPHAWLDIENGIKYVENIRDVLVEKDPKNKD
FYTENAKNYTEKLSKLHEEAKAKFADIPDDKKLLVTSEGAFKYFSKAYDLNAAYIWEINTESQGTPEQMTTIIDTIKKSK
APVLFVETSVDKRSMERVSKEVKRPIYDTLFTDSLAKEGTEGDTYYSMMNWNLTKIHDGLMSK</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>370</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..370</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Enterococcus faecalis</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GATGIVNAQMGEGRLANYSASGNTFQENPGYTKNYNFSDLQFNPKAITGDVLQGNTIDFEVY
GKHNIAASTANWEIRLQLDERLAQYVEKIQVDPKKGVGNSRRTFVRINDSLGRPTNIWKVNYIRANDGLFAGAETTDTQT
APNGVITFEKNLDEIFKEIGADNLKSDRLMYRIYLVSHQDDDKIVPGIESTGYFLTDQDDFYNKLDVSENNSDQFKHGSV
NTKYEEANIQTKDGSGSTGANGAIILDHKLTKEKNFSYSTSAKGTPWYANYKIDERLVPYVSGIQMHMVQADKVAYNVAF
ESGKKVADLAIERREGHENYGMGSITDNDLTKLIDFANASPRPIVVRYVLQLTKPLDEILEEMKAADK</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種免疫原性組合物，其包含至少一種重組糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*，*E. faecalis*)多肽抗原或其片段。

【請求項2】

如請求項1之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、EbpA多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【請求項3】

如請求項1或2之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第一重組糞腸球菌多肽抗原及第二重組糞腸球菌多肽抗原。

【請求項4】

如請求項3之免疫原性組合物，其中該第一重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或該第一重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【請求項6】

如請求項1至4中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞

腸球菌多肽抗原或該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原。

【請求項8】

如請求項1至4中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或該第一重組糞腸球菌多肽抗原為Ebp多肽抗原。

【請求項9】

如請求項1至4中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或該第一重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原。

【請求項10】

如請求項1至4中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原或該第一重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原。

【請求項11】

如請求項3至10中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第二重組糞腸球菌多肽抗原，其中該第二重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【請求項12】

如請求項3至11中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第三重組糞腸球菌多肽抗原，其中該第三重組糞腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【請求項13】

如請求項3至12中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第四糞腸球菌多肽抗原，其中該第四糞腸球菌多肽抗

原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【請求項14】

如請求項3至13中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第五重組糞腸球菌多肽抗原，其中該第五重組糞腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【請求項15】

如請求項3至14中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含第六重組糞腸球菌多肽抗原，其中該第六重組糞腸球菌多肽抗原為：Ace多肽抗原、AdcA多肽抗原、AdcAII多肽抗原、Ebp多肽抗原、EfaA多肽抗原或Esp多肽抗原。

【請求項16】

如請求項2至15中任一項之免疫原性組合物，其中：

該Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成；

該AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成；

該AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；

該EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成；

該EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列

或由其組成；及

該Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之免疫原性組合物，其中該至少一種重組糞腸球菌多肽抗原包含介於3種與5種之間的重組糞腸球菌多肽抗原或由其組成。

【請求項18】

如請求項3至17中任一項之免疫原性組合物，其中該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原且該第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原。

【請求項19】

如請求項13至17中任一項之免疫原性組合物，其中該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，該第二重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且該第三重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【請求項20】

如請求項13至17中任一項之免疫原性組合物，其中該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，該第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且該第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【請求項21】

如請求項13至17中任一項之免疫原性組合物，其中該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，該第二重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原，且該第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【請求項22】

如請求項13至17中任一項之免疫原性組合物，其中該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，該第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，且該第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原。

【請求項23】

如請求項15至17中任一項之免疫原性組合物，其中該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcA多肽抗原，該第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，該第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，該第四重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原，且該第五重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【請求項24】

如請求項14至17中任一項之免疫原性組合物，其中該第一重組糞腸球菌多肽抗原為AdcAII多肽抗原，該第二重組糞腸球菌多肽抗原為EfaA多肽抗原，該第三重組糞腸球菌多肽抗原為EbpA多肽抗原，該第四重組糞腸球菌多肽抗原為Esp多肽抗原；且該第五重組糞腸球菌多肽抗原為Ace多肽抗原。

【請求項25】

如請求項1、2、4至15或16中任一項之免疫原性組合物，其中該組合物不包含第二重組糞腸球菌多肽抗原。

【請求項26】

如請求項3至11或16中任一項之免疫原性組合物，其中該組合物不包含第三重組糞腸球菌多肽抗原。

【請求項27】

如請求項3至12或16至22中任一項之免疫原性組合物，其中該組合物不包含第四重組糞腸球菌多肽抗原。

【請求項28】

如請求項3至13或16至22中任一項之免疫原性組合物，其中該組合物不包含第五重組糞腸球菌多肽抗原。

【請求項29】

如請求項3至14或16至24中任一項之免疫原性組合物，其中該組合物不包含第六重組糞腸球菌多肽抗原。

【請求項30】

如請求項2至24或26至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；且該EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項31】

如請求項2至24或26至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；且該EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成。

【請求項32】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；該Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18至少95%一致之胺基酸序列；且該Ace多肽抗原包含與

SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項33】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；該Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成；且該Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。

【請求項34】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；該EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列；且該EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項35】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；該EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；且該EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。

【請求項36】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；該Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 1

或SEQ ID NO: 13至少95%一致之胺基酸序列；且該EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項37】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；該Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成；且該EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。

【請求項38】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；該EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；且該EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。

【請求項39】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；該EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列；且該EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項40】

如請求項2至24或27至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成；

該EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；且該EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成。

【請求項41】

如請求項2至24或28至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14至少85%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；該EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列；該EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列；該Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18至少95%一致之胺基酸序列；且該Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項42】

如請求項2至24或28至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcA多肽抗原包含SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 14之胺基酸序列或由其組成；該EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；該EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成；該Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成；且該Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。

【請求項43】

如請求項2至24或28至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15至少85%、至少

90%或至少95%一致之胺基酸序列；該EfaA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17至少95%一致之胺基酸序列；該EbpA多肽抗原包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16至少95%一致之胺基酸序列；該Esp多肽抗原包含與SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18至少95%一致之胺基酸序列；且該Ace多肽抗原包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13至少95%一致之胺基酸序列。

【請求項44】

如請求項2至24或28至29中任一項之免疫原性組合物，其中該AdcAII多肽抗原包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 15之胺基酸序列或由其組成；該EfaA多肽抗原包含SEQ ID NO: 5或SEQ ID NO: 17之胺基酸序列或由其組成；該EbpA多肽抗原包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或由其組成；該Esp多肽抗原包含SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或由其組成；且該Ace多肽抗原包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 13之胺基酸序列或由其組成。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之免疫原性組合物，其進一步包含一或多種選自以下之佐劑：明礬、皂素、單磷醯基脂質A (MPLA)、TLR促效劑或其組合。

【請求項46】

如請求項1至45中任一項之免疫原性組合物，其進一步包含至少一種賦形劑。

【請求項47】

如請求項46之免疫原性組合物，其中該至少一種賦形劑選自媒劑、

增溶劑、乳化劑、穩定劑、防腐劑、等滲劑、緩衝系統、分散劑、稀釋劑、黏度調節劑及吸收增進劑。

【請求項48】

如請求項45至47中任一項之免疫原性組合物，其中該組合物調配為無菌可注射溶液。

【請求項49】

一種在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的方法，其包含向該個體投與如請求項1至48中任一項之免疫原性組合物。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中該免疫原性組合物在該個體中誘導針對該腸球菌屬細菌之抗體反應且在該個體中不誘導針對人類組織之抗體反應。

【請求項51】

如請求項1至48中任一項之免疫原性組合物，其用於治療有需要之個體之病症。

【請求項52】

如請求項1至48中任一項之免疫原性組合物，其用於治療有需要之個體之病症，其中該病症與腸球菌屬細菌感染相關。

【請求項53】

一種如請求項1至48中任一項之免疫原性組合物的用途，其用於在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應。

【請求項54】

一種如請求項1至44中任一項之免疫原性組合物的用途，其用於製造用以在個體中誘導針對腸球菌屬細菌之保護性免疫反應的藥劑。

【請求項55】

如請求項49或50之方法、如請求項51或52所使用之免疫原性組合物或如請求項53或54之用途，其中該腸球菌屬細菌為糞腸球菌、屎腸球菌(*E. faecium*)或耐久腸球菌(*E. durans*)。

【請求項56】

如請求項49或50中任一項之方法、如請求項51或52所使用之免疫原性組合物或如請求項53或54之用途，其中該腸球菌屬細菌為糞腸球菌。

【請求項57】

如請求項49至50之方法、如請求項51或52所使用之免疫原性組合物或如請求項53或54之用途，其中該個體處於以下病症之風險中或正經歷以下病症：根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染。

【請求項58】

如請求項49或50中任一項之方法，如請求項51或52所使用之免疫原性組合物或如請求項53或54之用途，其中相比於在投與該免疫原性組合物之前，個體中之根管治療失敗、心內膜炎、菌血症、尿路感染、前列腺炎、腹內感染、蜂窩組織炎、胃腸道菌群失調、人工關節感染或創傷感染之風險降低。

【請求項59】

如請求項1至48中任一項之免疫原性組合物、如請求項49至50、55至58中任一項之方法、如請求項51或52所使用之免疫原性組合物或如請求項53或54之用途，其中該至少一種多肽抗原中之一或多者為多肽抗原之片段。

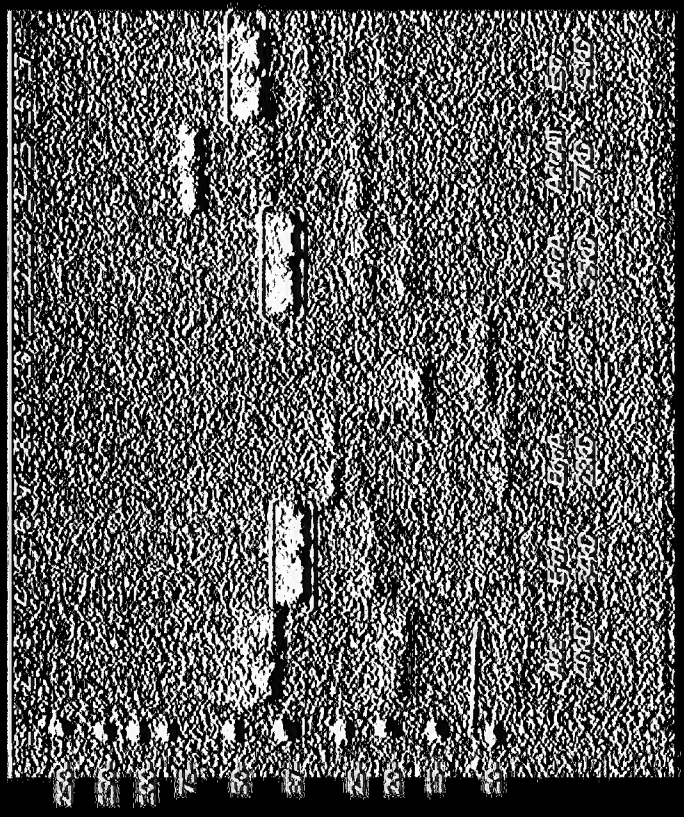
【請求項60】

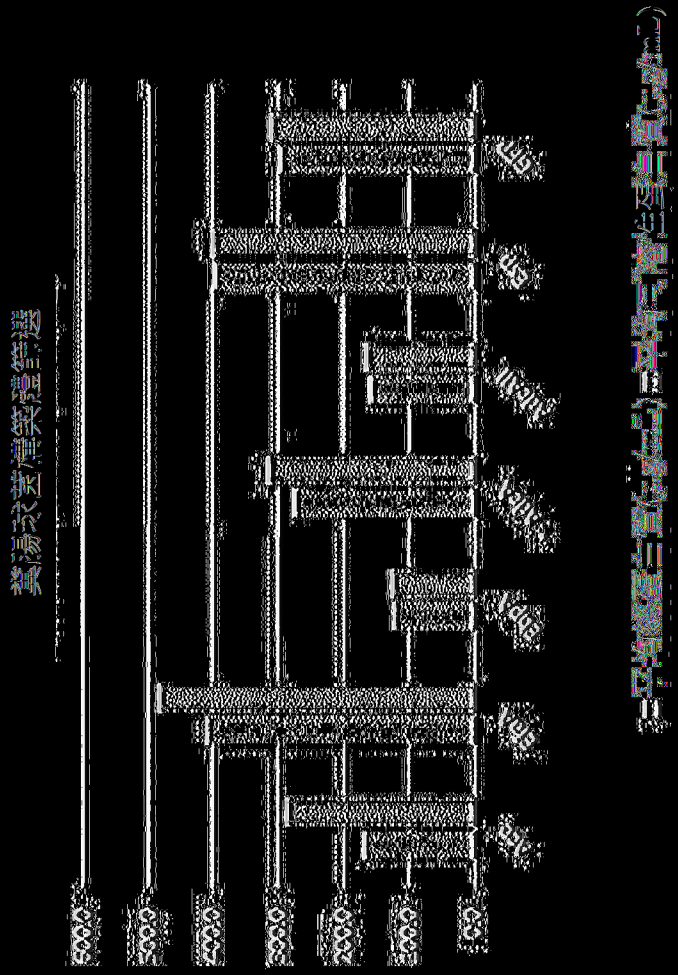
如請求項59之免疫原性組合物、方法、所使用之免疫原性組合物或用途，其中該至少一種多肽抗原之該片段為該至少一種多肽抗原之長度的至少15%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

【請求項61】

一種產品、方法、系統、套組或用途之發明，其特徵在於揭示於本申請案中之一或多種要素。

(發明圖式)





[圖3]

Age: 39.8kD
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

圖5

AdCA: 34.48kD
TEV蛋白
NiCapture
圖1

AdcAll:
57.03kD
TEV裂解
NiCapture
[kD]

第六圖

EDA
Ace
Sp
AcCA
AcCA
AcCA
EDA
Ace
Sp
AcCA
AcCA
EDA
Ace
Sp
AcCA
AcCA
EDA
Ace
Sp

(b ΔaccA)
AccA 0.25μg
ΔAccACB 無細胞抽出物(0.5μg)
AccA 0.25μg
AccA 0.25μg
ΔAccACB 無細胞抽出物(0.5μg)
(b ΔaccA)
70
55
35
25
15
kDa

【圖2A】

(b ΔaccA)
AccA 0.25μg
ΔAccACB 無細胞抽出物(0.5μg)
AccA 0.25μg
AccA 0.25μg
ΔAccACB 無細胞抽出物(0.5μg)
(b ΔaccA)
70
55
35
25
15
kDa

【圖2B】

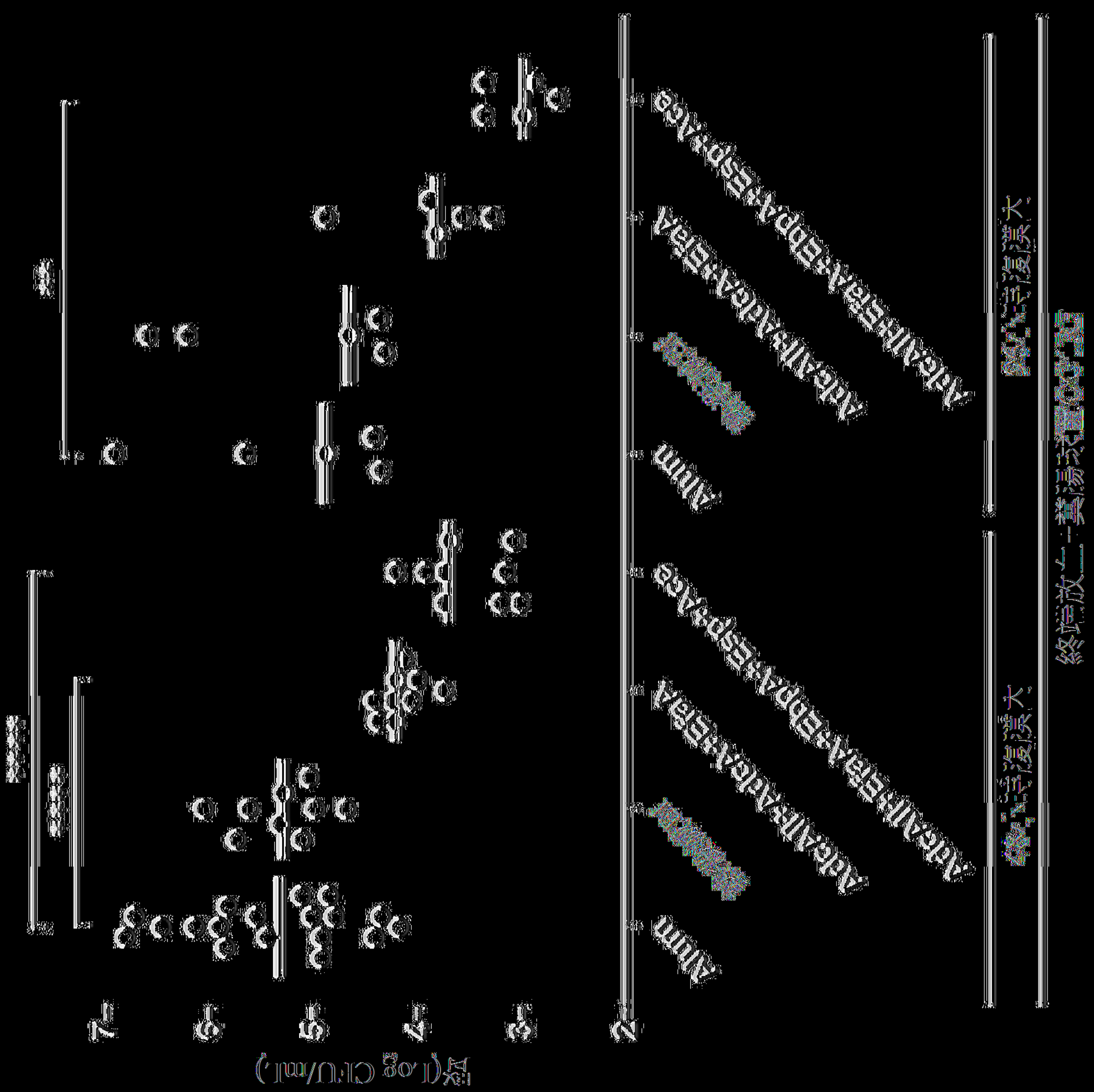
SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 42
SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 39
SEQ ID NO: 38
SEQ ID NO: 37
SEQ ID NO: 36
SEQ ID NO: 35
SEQ ID NO: 34
SEQ ID NO: 33
SEQ ID NO: 32
SEQ ID NO: 31
SEQ ID NO: 30
SEQ ID NO: 29
SEQ ID NO: 28
SEQ ID NO: 27
SEQ ID NO: 26
SEQ ID NO: 25
SEQ ID NO: 24
SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 17
SEQ ID NO: 16
SEQ ID NO: 15
SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 12
SEQ ID NO: 11
SEQ ID NO: 10
SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 8
SEQ ID NO: 7
SEQ ID NO: 6
SEQ ID NO: 5
SEQ ID NO: 4
SEQ ID NO: 3
SEQ ID NO: 2
SEQ ID NO: 1
配列番号
終止コドン
伸長鎖数
(3'末端)
(5'末端)
天然
Ace
ESA
AGGA
AGGAT
ESA
ESP
Ace

図43

圖1

ZVN：0.05 mA/cm²
ZF：1.07 CFU/mL
ホコ無し(1:0)
矢羽根(1:0)

ZVN：0.05 mA/cm²
ZF：1.07 CFU/mL
ホコ無し(1:0)
矢羽根(1:0)



【圖20】

終端設備(已知)(mqvm,ipc)
第一層
第2層
第3層
第7層
AccA
AdcA
LTA
EPA
AdcA
AdcA
Adc

圖 1

終端設備(計算機)
(Acca-Vcca-Ecca-Acca-Vcca-Ecca-Acca-Vcca-Ecca)
(Acca-Vcca-Ecca-Acca-Vcca-Ecca-Acca-Vcca-Ecca)

被動免疫接種人、感染源及媒介
第一次注射
第二次注射
第三次注射
第四次注射
第五次注射
第六次注射
第七次注射
第八次注射
第九次注射
第十次注射
第十一次注射
第十二次注射
第十三次注射
第十四次注射
第十五次注射
第十六次注射
第十七次注射
第十八次注射
第十九次注射
第二十次注射
第二十一次注射
第二十二次注射
第二十三次注射
第二十四次注射
第二十五次注射
第二十六次注射
第二十七次注射
第二十八次注射
第二十九次注射
第三十次注射
第三十一次注射
第三十二次注射
第三十三次注射
第三十四次注射
第三十五次注射
第三十六次注射
第三十七次注射
第三十八次注射
第三十九次注射
第四十次注射
第四十一次注射
第四十二次注射
第四十三次注射
第四十四次注射
第四十五次注射
第四十六次注射
第四十七次注射
第四十八次注射
第四十九次注射
第五十次注射
第五十一次注射
第五十二次注射
第五十三次注射
第五十四次注射
第五十五次注射
第五十六次注射
第五十七次注射
第五十八次注射
第五十九次注射
第六十次注射
第六十一次注射
第六十二次注射
第六十三次注射
第六十四次注射
第六十五次注射
第六十六次注射
第六十七次注射
第六十八次注射
第六十九次注射
第七十次注射
第七十一次注射
第七十二次注射
第七十三次注射
第七十四次注射
第七十五次注射
第七十六次注射
第七十七次注射
第七十八次注射
第七十九次注射
第八十次注射
第八十一次注射
第八十二次注射
第八十三次注射
第八十四次注射
第八十五次注射
第八十六次注射
第八十七次注射
第八十八次注射
第八十九次注射
第九十次注射
第九十一次注射
第九十二次注射
第九十三次注射
第九十四次注射
第九十五次注射
第九十六次注射
第九十七次注射
第九十八次注射
第九十九次注射
第一百次注射
第一百一次注射
第一百二次注射
第一百三次注射
第一百四次注射
第一百五次注射
第一百六次注射
第一百七次注射
第一百八次注射
第一百九次注射
第一百十次注射
第一百十一次注射
第一百十二次注射
第一百十三次注射
第一百十四次注射
第一百十五次注射
第一百十六次注射
第一百十七次注射
第一百十八次注射
第一百十九次注射
第一百二十次注射
第一百二十一次注射
第一百二十二次注射
第一百二十三次注射
第一百二十四次注射
第一百二十五次注射
第一百二十六次注射
第一百二十七次注射
第一百二十八次注射
第一百二十九次注射
第一百三十次注射
第一百三十一次注射
第一百三十二次注射
第一百三十三次注射
第一百三十四次注射
第一百三十五次注射
第一百三十六次注射
第一百三十七次注射
第一百三十八次注射
第一百三十九次注射
第一百四十次注射
第一百四十一次注射
第一百四十二次注射
第一百四十三次注射
第一百四十四次注射
第一百四十五次注射
第一百四十六次注射
第一百四十七次注射
第一百四十八次注射
第一百四十九次注射
第一百五十次注射
第一百五十一次注射
第一百五十二次注射
第一百五十三次注射
第一百五十四次注射
第一百五十五次注射
第一百五十六次注射
第一百五十七次注射
第一百五十八次注射
第一百五十九次注射
第一百六十次注射
第一百六十一次注射
第一百六十二次注射
第一百六十三次注射
第一百六十四次注射
第一百六十五次注射
第一百六十六次注射
第一百六十七次注射
第一百六十八次注射
第一百六十九次注射
第一百七十次注射
第一百七十一次注射
第一百七十二次注射
第一百七十三次注射
第一百七十四次注射
第一百七十五次注射
第一百七十六次注射
第一百七十七次注射
第一百七十八次注射
第一百七十九次注射
第一百八十次注射
第一百八十一次注射
第一百八十二次注射
第一百八十三次注射
第一百八十四次注射
第一百八十五次注射
第一百八十六次注射
第一百八十七次注射
第一百八十八次注射
第一百八十九次注射
第一百九十次注射
第一百九十一次注射
第一百九十二次注射
第一百九十三次注射
第一百九十四次注射
第一百九十五次注射
第一百九十六次注射
第一百九十七次注射
第一百九十八次注射
第一百九十九次注射
第二百次注射
第二百一次注射
第二百二次注射
第二百三次注射
第二百四次注射
第二百五次注射
第二百六次注射
第二百七次注射
第二百八次注射
第二百九次注射
第二百十次注射
第二百十一次注射
第二百十二次注射
第二百十三次注射
第二百十四次注射
第二百十五次注射
第二百十六次注射
第二百十七次注射
第二百十八次注射
第二百十九次注射
第二百二十次注射
第二百二十一次注射
第二百二十二次注射
第二百二十三次注射
第二百二十四次注射
第二百二十五次注射
第二百二十六次注射
第二百二十七次注射
第二百二十八次注射
第二百二十九次注射
第二百三十次注射
第二百三十一次注射
第二百三十二次注射
第二百三十三次注射
第二百三十四次注射
第二百三十五次注射
第二百三十六次注射
第二百三十七次注射
第二百三十八次注射
第二百三十九次注射
第二百四十次注射
第二百四十一次注射
第二百四十二次注射
第二百四十三次注射
第二百四十四次注射
第二百四十五次注射
第二百四十六次注射
第二百四十七次注射
第二百四十八次注射
第二百四十九次注射
第二百五十次注射
第二百五十一次注射
第二百五十二次注射
第二百五十三次注射
第二百五十四次注射
第二百五十五次注射
第二百五十六次注射
第二百五十七次注射
第二百五十八次注射
第二百五十九次注射
第二百六十次注射
第二百六十一次注射
第二百六十二次注射
第二百六十三次注射
第二百六十四次注射
第二百六十五次注射
第二百六十六次注射
第二百六十七次注射
第二百六十八次注射
第二百六十九次注射
第二百七十次注射
第二百七十一次注射
第二百七十二次注射
第二百七十三次注射
第二百七十四次注射
第二百七十五次注射
第二百七十六次注射
第二百七十七次注射
第二百七十八次注射
第二百七十九次注射
第二百八十次注射
第二百八十一次注射
第二百八十二次注射
第二百八十三次注射
第二百八十四次注射
第二百八十五次注射
第二百八十六次注射
第二百八十七次注射
第二百八十八次注射
第二百八十九次注射
第二百九十次注射
第二百九十一次注射
第二百九十二次注射
第二百九十三次注射
第二百九十四次注射
第二百九十五次注射
第二百九十六次注射
第二百九十七次注射
第二百九十八次注射
第二百九十九次注射
第三百次注射
第三百一次注射
第三百二次注射
第三百三次注射
第三百四次注射
第三百五次注射
第三百六次注射
第三百七次注射
第三百八次注射
第三百九次注射
第三百十次注射
第三百十一次注射
第三百十二次注射
第三百十三次注射
第三百十四次注射
第三百十五次注射
第三百十六次注射
第三百十七次注射
第三百十八次注射
第三百十九次注射
第三百二十次注射
第三百二十一次注射
第三百二十二次注射
第三百二十三次注射
第三百二十四次注射
第三百二十五次注射
第三百二十六次注射
第三百二十七次注射
第三百二十八次注射
第三百二十九次注射
第三百三十次注射
第三百三十一次注射
第三百三十二次注射
第三百三十三次注射
第三百三十四次注射
第三百三十五次注射
第三百三十六次注射
第三百三十七次注射
第三百三十八次注射
第三百三十九次注射
第三百四十次注射
第三百四十一次注射
第三百四十二次注射
第三百四十三次注射
第三百四十四次注射
第三百四十五次注射
第三百四十六次注射
第三百四十七次注射
第三百四十八次注射
第三百四十九次注射
第三百五十次注射
第三百五十一次注射
第三百五十二次注射
第三百五十三次注射
第三百五十四次注射
第三百五十五次注射
第三百五十六次注射
第三百五十七次注射
第三百五十八次注射
第三百五十九次注射
第三百六十次注射
第三百六十一次注射
第三百六十二次注射
第三百六十三次注射
第三百六十四次注射
第三百六十五次注射
第三百六十六次注射
第三百六十七次注射
第三百六十八次注射
第三百六十九次注射
第三百七十次注射
第三百七十一次注射
第三百七十二次注射
第三百七十三次注射
第三百七十四次注射
第三百七十五次注射
第三百七十六次注射
第三百七十七次注射
第三百七十八次注射
第三百七十九次注射
第三百八十次注射
第三百八十一次注射
第三百八十二次注射
第三百八十三次注射
第三百八十四次注射
第三百八十五次注射
第三百八十六次注射
第三百八十七次注射
第三百八十八次注射
第三百八十九次注射
第三百九十次注射
第三百九十一次注射
第三百九十二次注射
第三百九十三次注射
第三百九十四次注射
第三百九十五次注射
第三百九十六次注射
第三百九十七次注射
第三百九十八次注射
第三百九十九次注射
第四百次注射
第四百一次注射
第四百二次注射
第四百三次注射
第四百四次注射
第四百五次注射
第四百六次注射
第四百七次注射
第四百八次注射
第四百九次注射
第四百十次注射
第四百十一次注射
第四百十二次注射
第四百十三次注射
第四百十四次注射
第四百十五次注射
第四百十六次注射
第四百十七次注射
第四百十八次注射
第四百十九次注射
第四百二十次注射
第四百二十一次注射
第四百二十二次注射
第四百二十三次注射
第四百二十四次注射
第四百二十五次注射
第四百二十六次注射
第四百二十七次注射
第四百二十八次注射
第四百二十九次注射
第四百三十次注射
第四百三十一次注射
第四百三十二次注射
第四百三十三次注射
第四百三十四次注射
第四百三十五次注射
第四百三十六次注射
第四百三十七次注射
第四百三十八次注射
第四百三十九次注射
第四百四十次注射
第四百四十一次注射
第四百四十二次注射
第四百四十三次注射
第四百四十四次注射
第四百四十五次注射
第四百四十六次注射
第四百四十七次注射
第四百四十八次注射
第四百四十九次注射
第四百五十次注射
第四百五十一次注射
第四百五十二次注射
第四百五十三次注射
第四百五十四次注射
第四百五十五次注射
第四百五十六次注射
第四百五十七次注射
第四百五十八次注射
第四百五十九次注射
第四百六十次注射
第四百六十一次注射
第四百六十二次注射
第四百六十三次注射
第四百六十四次注射
第四百六十五次注射
第四百六十六次注射
第四百六十七次注射
第四百六十八次注射
第四百六十九次注射
第四百七十次注射
第四百七十一次注射
第四百七十二次注射
第四百七十三次注射
第四百七十四次注射
第四百七十五次注射
第四百七十六次注射
第四百七十七次注射
第四百七十八次注射
第四百七十九次注射
第四百八十次注射
第四百八十一次注射
第四百八十二次注射
第四百八十三次注射
第四百八十四次注射
第四百八十五次注射
第四百八十六次注射
第四百八十七次注射
第四百八十八次注射
第四百八十九次注射
第四百九十次注射
第四百九十一次注射
第四百九十二次注射
第四百九十三次注射
第四百九十四次注射
第四百九十五次注射
第四百九十六次注射
第四百九十七次注射
第四百九十八次注射
第四百九十九次注射
第五百次注射
第五百一次注射
第五百二次注射
第五百三次注射
第五百四次注射
第五百五次注射
第五百六次注射
第五百七次注射
第五百八次注射
第五百九次注射
第五百十次注射
第五百十一次注射
第五百十二次注射
第五百十三次注射
第五百十四次注射
第五百十五次注射
第五百十六次注射
第五百十七次注射
第五百十八次注射
第五百十九次注射
第五百二十次注射
第五百二十一次注射
第五百二十二次注射
第五百二十三次注射
第五百二十四次注射
第五百二十五次注射
第五百二十六次注射
第五百二十七次注射
第五百二十八次注射
第五百二十九次注射
第五百三十次注射
第五百三十一次注射
第五百三十二次注射
第五百三十三次注射
第五百三十四次注射
第五百三十五次注射
第五百三十六次注射
第五百三十七次注射
第五百三十八次注射
第五百三十九次注射
第五百四十次注射
第五百四十一次注射
第五百四十二次注射
第五百四十三次注射
第五百四十四次注射
第五百四十五次注射
第五百四十六次注射
第五百四十七次注射
第五百四十八次注射
第五百四十九次注射
第五百五十次注射
第五百五十一次注射
第五百五十二次注射
第五百五十三次注射
第五百五十四次注射
第五百五十五次注射
第五百五十六次注射
第五百五十七次注射
第五百五十八次注射
第五百五十九次注射
第五百六十次注射
第五百六十一次注射
第五百六十二次注射
第五百六十三次注射
第五百六十四次注射
第五百六十五次注射
第五百六十六次注射
第五百六十七次注射
第五百六十八次注射
第五百六十九次注射
第五百七十次注射
第五百七十一次注射
第五百七十二次注射
第五百七十三次注射
第五百七十四次注射
第五百七十五次注射
第五百七十六次注射
第五百七十七次注射
第五百七十八次注射
第五百七十九次注射
第五百八十次注射
第五百八十一次注射
第五百八十二次注射
第五百八十三次注射
第五百八十四次注射
第五百八十五次注射
第五百八十六次注射
第五百八十七次注射
第五百八十八次注射
第五百八十九次注射
第五百九十次注射
第五百九十一次注射
第五百九十二次注射
第五百九十三次注射
第五百九十四次注射
第五百九十五次注射
第五百九十六次注射
第五百九十七次注射
第五百九十八次注射
第五百九十九次注射
第六百次注射
第六百一次注射
第六百二次注射
第六百三次注射
第六百四次注射
第六百五次注射
第六百六次注射
第六百七次注射
第六百八次注射
第六百九次注射
第六百十次注射
第六百十一次注射
第六百十二次注射
第六百十三次注射
第六百十四次注射
第六百十五次注射
第六百十六次注射
第六百十七次注射
第六百十八次注射
第六百十九次注射
第六百二十次注射
第六百二十一次注射
第六百二十二次注射
第六百二十三次注射
第六百二十四次注射
第六百二十五次注射
第六百二十六次注射
第六百二十七次注射
第六百二十八次注射
第六百二十九次注射
第六百三十次注射
第六百三十一次注射
第六百三十二次注射
第六百三十三次注射
第六百三十四次注射
第六百三十五次注射
第六百三十六次注射
第六百三十七次注射
第六百三十八次注射
第六百三十九次注射
第六百四十次注射
第六百四十一次注射
第六百四十二次注射
第六百四十三次注射
第六百四十四次注射
第六百四十五次注射
第六百四十六次注射
第六百四十七次注射
第六百四十八次注射
第六百四十九次注射
第六百五十次注射
第六百五十一次注射
第六百五十二次注射
第六百五十三次注射
第六百五十四次注射
第六百五十五次注射
第六百五十六次注射
第六百五十七次注射
第六百五十八次注射
第六百五十九次注射
第六百六十次注射
第六百六十一次注射
第六百六十二次注射
第六百六十三次注射
第六百六十四次注射
第六百六十五次注射
第六百六十六次注射
第六百六十七次注射
第六百六十八次注射
第六百六十九次注射
第六百七十次注射
第六百七十一次注射
第六百七十二次注射
第六百七十三次注射
第六百七十四次注射
第六百七十五次注射
第六百七十六次注射
第六百七十七次注射
第六百七十八次注射
第六百七十九次注射
第六百八十次注射
第六百八十一次注射
第六百八十二次注射
第六百八十三次注射
第六百八十四次注射
第六百八十五次注射
第六百八十六次注射
第六百八十七次注射
第六百八十八次注射
第六百八十九次注射
第六百九十次注射
第六百九十一次注射
第六百九十二次注射
第六百九十三次注射
第六百九十四次注射
第六百九十五次注射
第六百九十六次注射
第六百九十七次注射
第六百九十八次注射
第六百九十九次注射
第七百次注射
第七百一次注射
第七百二次注射
第七百三次注射
第七百四次注射
第七百五次注射
第七百六次注射
第七百七次注射
第七百八次注射
第七百九次注射
第七百十次注射
第七百十一次注射
第七百十二次注射
第七百十三次注射
第七百十四次注射
第七百十五次注射
第七百十六次注射
第七百十七次注射
第七百十八次注射
第七百十九次注射
第七百二十次注射
第七百二十一次注射
第七百二十二次注射
第七百二十三次注射
第七百二十四次注射
第七百二十五次注射
第七百二十六次注射
第七百二十七次注射
第七百二十八次注射
第七百二十九次注射
第七百三十次注射
第七百三十一次注射
第七百三十二次注射
第七百三十三次注射
第七百三十四次注射
第七百三十五次注射
第七百三十六次注射
第七百三十七次注射
第七百三十八次注射
第七百三十九次注射
第七百四十次注射
第七百四十一次注射
第七百四十二次注射
第七百四十三次注射
第七百四十四次注射
第七百四十五次注射
第七百四十六次注射
第七百四十七次注射
第七百四十八次注射
第七百四十九次注射
第七百五十次注射
第七百五十一次注射
第七百五十二次注射
第七百五十三次注射
第七百五十四次注射
第七百五十五次注射
第七百五十六次注射
第七百五十七次注射
第七百五十八次注射
第七百五十九次注射
第七百六十次注射
第七百六十一次注射
第七百六十二次注射
第七百六十三次注射
第七百六十四次注射
第七百六十五次注射
第七百六十六次注射
第七百六十七次注射
第七百六十八次注射
第七百六十九次注射
第七百七十次注射
第七百七十一次注射
第七百七十二次注射
第七百七十三次注射
第七百七十四次注射
第七百七十五次注射
第七百七十六次注射
第七百七十七次注射
第七百七十八次注射
第七百七十九次注射
第七百八十次注射
第七百八十一次注射
第七百八十二次注射
第七百八十三次注射
第七百八十四次注射
第七百八十五次注射
第七百八十六次注射
第七百八十七次注射
第七百八十八次注射
第七百八十九次注射
第七百九十次注射
第七百九十一次注射
第七百九十二次注射
第七百九十三次注射
第七百九十四次注射
第七百九十五次注射
第七百九十六次注射
第七百九十七次注射
第七百九十八次注射
第七百九十九次注射
第八百次注射
第八百一次注射
第八百二次注射
第八百三次注射
第八百四次注射
第八百五次注射
第八百六次注射
第八百七次注射
第八百八次注射
第八百九次注射
第八百十次注射
第八百十一次注射
第八百十二次注射
第八百十三次注射
第八百十四次注射
第八百十五次注射
第八百十六次注射
第八百十七次注射
第八百十八次注射
第八百十九次注射
第八百二十次注射
第八百二十一次注射
第八百二十二次注射
第八百二十三次注射
第八百二十四次注射
第八百二十五次注射
第八百二十六次注射
第八百二十七次注射
第八百二十八次注射
第八百二十九次注射
第八百三十次注射
第八百三十一次注射
第八百三十二次注射
第八百三十三次注射
第八百三十四次注射
第八百三十五次注射
第八百三十六次注射
第八百三十七次注射
第八百三十八次注射
第八百三十九次注射
第八百四十次注射
第八百四十一次注射
第八百四十二次注射
第八百四十三次注射
第八百四十四次注射
第八百四十五次注射
第八百四十六次注射
第八百四十七次注射
第八百四十八次注射
第八百四十九次注射
第八百五十次注射
第八百五十一次注射
第八百五十二次注射
第八百五十三次注射
第八百五十四次注射
第八百五十五次注射
第八百五十六次注射
第八百五十七次注射
第八百五十八次注射
第八百五十九次注射
第八百六十次注射
第八百六十一次注射
第八百六十二次注射
第八百六十三次注射
第八百六十四次注射
第八百六十五次注射
第八百六十六次注射
第八百六十七次注射
第八百六十八次注射
第八百六十九次注射
第八百七十次注射
第八百七十一次注射
第八百七十二次注射
第八百七十三次注射
第八百七十四次注射
第八百七十五次注射
第八百七十六次注射
第八百七十七次注射
第八百七十八次注射
第八百七十九次注射
第八百八十次注射
第八百八十一次注射
第八百八十二次注射
第八百八十三次注射
第八百八十四次注射
第八百八十五次注射
第八百八十六次注射
第八百八十七次注射
第八百八十八次注射
第八百八十九次注射
第八百九十次注射
第八百九十一次注射
第八百九十二次注射
第八百九十三次注射
第八百九十四次注射
第八百九十五次注射
第八百九十六次注射
第八百九十七次注射
第八百九十八次注射
第八百九十九次注射
第九百次注射
第九百一次注射
第九百二次注射
第九百三次注射
第九百四次注射
第九百五次注射
第九百六次注射
第九百七次注射
第九百八次注射
第九百九次注射
第九百十次注射
第九百十一次注射
第九百十二次注射
第九百十三次注射
第九百十四次注射
第九百十五次注射
第九百十六次注射
第九百十七次注射
第九百十八次注射
第九百十九次注射
第九百二十次注射
第九百二十一次注射
第九百二十二次注射
第九百二十三次注射
第九百二十四次注射
第九百二十五次注射
第九百二十六次注射
第九百二十七次注射
第九百二十八次注射
第九百二十九次注射
第九百三十次注射
第九百三十一次注射
第九百三十二次注射
第九百三十三次注射
第九百三十四次注射
第九百三十五次注射
第九百三十六次注射
第九百三十七次注射
第九百三十八次注射
第九百三十九次注射
第九百四十次注射
第九百四十一次注射
第九百四十二次注射
第九百四十三次注射
第九百四十四次注射
第九百四十五次注射
第九百四十六次注射
第九百四十七次注射
第九百四十八次注射
第九百四十九次注射
第九百五十次注射
第九百五十一次注射
第九百五十二次注射
第九百五十三次注射
第九百五十四次注射
第九百五十五次注射
第九百五十六次注射
第九百五十七次注射
第九百五十八次注射
第九百五十九次注射
第九百六十次注射
第九百六十一次注射
第九百六十二次注射
第九百六十三次注射
第九百六十四次注射
第九百六十五次注射
第九百六十六次注射
第九百六十七次注射
第九百六十八次注射
第九百六十九次注射
第九百七十次注射
第九百七十一次注射
第九百七十二次注射
第九百七十三次注射
第九百七十四次注射
第九百七十五次注射
第九百七十六次注射
第九百七十七次注射
第九百七十八次注射
第九百七十九次注射
第九百八十次注射
第九百八十一次注射
第九百八十二次注射
第九百八十三次注射
第九百八十四次注射
第九百八十五次注射
第九百八十六次注射
第九百八十七次注射
第九百八十八次注射
第九百八十九次注射
第九百九十次注射
第九百九十一次注射
第九百九十二次注射
第九百九十三次注射
第九百九十四次注射
第九百九十五次注射
第九百九十六次注射
第九百九十七次注射
第九百九十八次注射
第九百九十九次注射
第一千次注射
第一千一次注射
第一千二次注射
第一千三次注射
第一千四次注射
第一千五次注射
第一千六次注射
第一千七次注射
第一千八次注射
第一千九次注射
第一千十次注射
第一千十一次注射
第一千十二次注射
第一千十三次注射
第一千十四次注射
第一千十五次注射
第一千十六次注射
第一千十七次注射
第一千十八次注射
第一千十九次注射
第一千二十次注射
第一千二十一次注射
第一千二十二次注射
第一千二十三次注射
第一千二十四次注射
第一千二十五次注射
第一千二十六次注射
第一千二十七次注射
第一千二十八次注射
第一千二十九次注射
第一千三十次注射
第一千三十一次注射
第一千三十二次注射
第一千三十三次注射
第一千三十四次注射
第一千三十五次注射
第一千三十六次注射
第一千三十七次注射
第一千三十八次注射
第一千三十九次注射
第一千四十次注射
第一千四十一次注射
第一千四十二次注射
第一千四十三次注射
第一千四十四次注射
第一千四十五次注射
第一千四十六次注射
第一千四十七次注射
第一千四十八次注射
第一千四十九次注射
第一千五十次注射
第一千五十一次注射
第一千五十二次注射
第一千五十三次注射
第一千五十四次注射
第一千五十五次注射
第一千五十六次注射
第一千五十七次注射
第一千五十八次注射
第一千五十九次注射
第一千六十次注射
第一千六十一次注射
第一千六十二次注射
第一千六十三次注射
第一千六十四次注射
第一千六十五次注射
第一千六十六次注射
第一千六十七次注射
第一千六十八次注射
第一千六十九次注射
第一千七十次注射
第一千七十一次注射
第一千七十二次注射
第一千七十三次注射
第一千七十四次注射
第一千七十五次注射
第一千七十六次注射
第一千七十七次注射
第一千七十八次注射
第一千七十九次注射
第一千八十次注射
第一千八十一次注射
第一千八十二次注射
第一千八十三次注射
第一千八十四次注射
第一千八十五次注射
第一千八十六次注射
第一千八十七次注射
第一千八十八次注射
第一千八十九次注射
第一千九十次注射
第一千九十一次注射
第一千九十二次注射
第一千九十三次注射
第一千九十四次注射
第一千九十五次注射
第一千九十六次注射
第一千九十七次注射
第一千九十八次注射
第一千九十九次注射
第一千一百次注射
第一千一百一次注射
第一千一百二次注射
第一千一百三次注射
第一千一百四次注射
第一千一百五次注射
第一千一百六次注射
第一千一百七次注射
第一千一百八次注射
第一千一百九次注射
第一千一百十次注射
第一千一百十一次注射
第一千一百十二次注射
第一千一百十三次注射
第一千一百十四次注射
第一千一百十五次注射
第一千一百十六次注射
第一千一百十七次注射
第一千一百十八次注射
第一千一百十九次注射
第一千一百二十次注射
第一千一百二十一次注射
第一千一百二十二次注射
第一千一百二十三次注射
第一千一百二十四次注射
第一千一百二十五次注射
第一千一百二十六次注射
第一千一百二十七次注射
第一千一百二十八次注射
第一千一百二十九次注射
第一千一百三十次注射
第一千一百三十一次注射
第一千一百三十二次注射
第一千一百三十三次注射
第一千一百三十四次注射
第一千一百三十五次注射
第一千一百三十六次注射
第一千一百三十七次注射
第一千一百三十八次注射
第一千一百三十九次注射
第一千一百四十次注射
第一千一百四十一次注射
第一千一百四十二次注射
第一千一百四十三次注射
第一千一百四十四次注射
第一千一百四十五次注射
第一千一百四十六次注射
第一千一百四十七次注射
第一千一百四十八次注射
第一千一百四十九次注射
第一千一百五十次注射
第一千一百五十一次注射
第一千一百五十二次注射
第一千一百五十三次注射
第一千一百五十四次注射
第一千一百五十五次注射
第一千一百五十六次注射
第一千一百五十七次注射
第一千一百五十八次注射
第一千一百五十九次注射
第一千一百六十次注射
第一千一百六十一次注射
第一千一百六十二次注射
第一千一百六十三次注射
第一千一百六十四次注射
第一千一百六十五次注射
第一千一百六十六次注射
第一千一百六十七次注射
第一千一百六十八次注射
第一千一百六十九次注射
第一千一百七十次注射
第一千一百七十一次注射
第一千一百七十二次注射
第一千一百七十三次注射
第一千一百七十四次注射
第一千一百七十五次注射
第一千一百七十六次注射
第一千一百七十七次注射
第一千一百七十八次注射
第一千一百七十九次注射
第一千一百八十次注射
第一千一百八十一次注射
第一千一百八十二次注射
第一千一百八十三次注射
第一千一百八十四次注射
第一千一百八十五次注射
第一千一百八十六次注射
第一千一百八十七次注射
第一千一百八十八次注射
第一千一百八十九次注射
第一千一百九十次注射
第一千一百九十一次注射
第一千一百九十二次注射
第一千一百九十三次注射
第一千一百九十四次注射
第一千一百九十五次注射
第一千一百九十六次注射
第一千一百九十七次注射
第一千一百九十八次注射
第一千一百九十九次注射
第一千二百次注射
第一千二百一次注射
第一千二百二次注射
第一千二百三次注射
第一千二百四次注射
第一千二百五次注射
第一千二百六次注射
第一千二百七次注射
第一千二百八次注射
第一千二百九次注射
第一千二百十次注射
第一千二百十一次注射
第一千二百十二次注射
第一千二百十三次注射
第一千二百十四次注射
第一千二百十五次注射
第一千二百十六次注射
第一千二百十七次注射
第一千二百十八次注射
第一千二百十九次注射
第一千二百二十次注射
第一千二百二十一次注射
第一千二百二十二次注射
第一千二百二十三次注射
第一千二百二十四次注射
第一千二百二十五次注射
第一千二百二十六次注射
第一千二百二十七次注射
第一千二百二十八次注射
第一千二百二十九次注射
第一千二百三十次注射
第一千二百三十一次注射
第一千二百三十二次注射
第一千二百三十三次注射
第一千二百三十四次注射
第一千二百三十五次注射
第一千二百三十六次注射
第一千二百三十七次注射
第一千二百三十八次注射
第一千二百三十九次注射
第一千二百四十次注射
第一千二百四十一次注射
第一千二百四十二次注射
第一千二百四十三次注射
第一千二百四十四次注射
第一千二百四十五次注射
第一千二百四十六次注射
第一千二百四十七次注射
第一千二百四十八次注射
第一千二百四十九次注射
第一千二百五十次注射
第一千二百五十一次注射
第一千二百五十二次注射
第一千二百五十三次注射
第一千二百五十四次注射
第一千二百五十五次注射
第一千二百五十六次注射
第一千二百五十七次注射
第一千二百五十八次注射
第一千二百五十九次注射
第一千二百六十次注射
第一千二百六十一次注射
第一千二百六十二次注射
第一千二百六十三次注射
第一千二百六十四次注射
第一千二百六十五次注射
第一千二百六十六次注射
第一千二百六十七次注射
第一千二百六十八次注射
第一千二百六十九次注射
第一千二百七十次注射
第一千二百七十一次注射
第一千二百七十二次注射
第一千二百七十三次注射
第一千二百七十四次注射
第一千二百七十五次注射
第一千二百七十六次注射
第一千二百七十七次注射
第一千二百七十八次注射
第一千二百七十九次注射
第一千二百八十次注射
第一千二百八十一次注射
第一千二百八十二次注射
第一千二百八十三次注射
第一千二百八十四次注射
第一千二百八十五次注射
第一千二百八十六次注射
第一千二百八十七次注射
第一千二百八十八次注射
第一千二百八十九次注射
第一千二百九十次注射
第一千二百九十一次注射
第一千二百九十二次注射
第一千二百九十三次注射
第一千二百九十四次注射
第一千二百九十五次注射
第一千二百九十六次注射
第一千二百九十七次注射
第一千二百九十八次注射
第一千二百九十九次注射
第一千三百次注射
第一千三百一次注射
第一千三百二次注射
第一千三百三次注射
第一千三百四次注射
第一千三百五次注射
第一千三百六次注射
第一千三百七次注射
第一千三百八次注射
第一千三百九次注射
第一千三百十次注射
第一千三百十一次注射
第一千三百十二次注射
第一千三百十三次注射
第一千三百十四次注射
第一千三百十五次注射
第一千三百十六次注射
第一千三百十七次注射
第一千三百十八次注射
第一千三百十九次注射
第一千三百二十次注射
第一千三百二十一次注射
第一千三百二十二次注射
第一千三百二十三次注射
第一千三百二十四次注射
第一千三百二十五次注射
第一千三百二十六次注射
第一千三百二十七次注射
第一千三百二十八次注射
第一千三百二十九次注射
第一千三百三十次注射
第一千三百三十一次注射
第一千三百三十二次注射
第一千三百三十三次注射
第一千三百三十四次注射
第一千三百三十五次注射
第一千三百三十六次注射
第一千三百三十七次注射
第一千三百三十八次注射
第一千三百三十九次注射
第一千三百四十次注射
第一千三百四十一次注射
第一千三百四十二次注射
第一千三百四十三次注射
第一千三百四十四次注射
第一千三百四十五次注射
第一千三百四十六次注射
第一千三百四十七次注射
第一千三百四十八次注射
第一千三百四十九次注射
第一千三百五十次注射
第一千三百五十一次注射
第一千三百五十二次注射
第一千三百五十三次注射
第一千三百五十四次注射
第一千三百五十五次注射
第一千三百五十六次注射
第一千三百五十七次注射
第一千三百五十八次注射
第一千三百五十九次注射
第一千三百六十次注射
第一千三百六十一次注射
第一千三百六十二次注射
第一千三百六十三次注射
第一千三百六十四次注射
第一千三百六十五次注射
第一千三百六十六次注射
第一千三百六十七次注射
第一千三百六十八次注射
第一千三百六十九次注射
第一千三百七十次注射
第一千三百七十一次注射
第一千三百七十二次注射
第一千三百七十三次注射
第一千三百七十四次注射
第一千三百七十五次注射
第一千三百七十六次注射
第一千三百七十七次注射
第一千三百七十八次注射
第一千三百七十九次注射
第一千三百八十次注射
第一千三百八十一次注射
第一千三百八十二次注射
第一千三百八十三次注射
第一千三百八十四次注射
第一千三百八十五次注射
第一千三百八十六次注射
第一千三百八十七次注射
第一千三百八十八次注射
第一千三百八十九次注射
第一千三百九十次注射
第一千三百九十一次注射
第一千三百九十二次注射
第一千三百九十三次注射
第一千三百九十四次注射
第一千三百九十五次注射
第一千三百九十六次注射
第一千三百九十七次注射
第一千三百九十八次注射
第一千三百九十九次注射
第一千四百次注射
第一千四百一次注射
第一千四百二次注射
第一千四百三次注射
第一千四百四次注射
第一千四百五次注射
第一千四百六次注射
第一千四百七次注射
第一千四百八次注射
第一千四百九次注射
第一千四百十次注射
第一千四百十一次注射
第一千四百十二次注射
第一千四百十三次注射
第一千四百十四次注射
第一千四百十五次注射
第一千四百十六次注射
第一千四百十七次注射
第一千四百十八次注射
第一千四百十九次注射
第一千四百二十次注射
第一千四百二十一次注射
第一千四百二十二次注射
第一千四百二十三次注射
第一千四百二十四次注射
第一千四百二十五次注射
第一千四百二十六次注射
第一千四百二十七次注射
第一千四百二十八次注射
第一千四百二十九次注射
第一千四百三十次注射
第一千四百三十一次注射
第一千四百三十二次注射
第一千四百三十三次注射
第一千四百三十四次注射
第一千四百三十五次注射
第一千四百三十六次注射
第一千四百三十七次注射
第一千四百三十八次注射
第一千四百三十九次注射
第一千四百四十次注射
第一千四百四十一次注射
第一千四百四十二次注射
第一千四百四十三次注射
第一千四百四十四次注射
第一千四百四十五次注射
第一千四百四十六次注射
第一千四百四十七次注射
第一千四百四十八次注射
第一千四百四十九次注射
第一千四百五十次注射
第一千四百五十一次注射
第一千四百五十二次注射
第一千四百五十三次注射
第一千四百五十四次注射
第一千四百五十五次注射
第一千四百五十六次注射
第一千四百五十七次注射
第一千四百五十八次注射
第一千四百五十九次注射
第一千四百六十次注射
第一千四百六十一次注射
第一千四百六十二次注射
第一千四百六十三次注射
第一千四百六十四次注射
第一千四百六十五次注射
第一千四百六十六次注射
第一千四百六十七次注射
第一千四百六十八次注射
第一千四百六十九次注射
第一千四百七十次注射
第一千四百七十一次注射
第一千四百七十二次注射
第一千四百七十三次注射
第一千四百七十四次注射
第一千四百七十五次注射
第一千四百七十六次注射
第一千四百七十七次注射
第一千四百七十八次注射
第一千四百七十九次注射
第一千四百八十次注射
第一千四百八十一次注射
第一千四百八十二次注射
第一千四百八十三次注射
第一千四百八十四次注射
第一千四百八十五次注射
第一千四百八十六次注射
第一千四百八十七次注射
第一千四百八十八次注射
第一千四百八十九次注射
第一千四百九十次注射
第一千四百九十一次注射
第一千四百九十二次注射
第一千四百九十三次注射
第一千四百九十四次注射
第一千四百九十五次注射
第一千四百九十六次注射
第一千四百九十七次注射
第一千四百九十八次注射
第一千四百九十九次注射
第一千五百次注射
第一千五百一次注射
第一千五百二次注射
第一千五百三次注射
第一千五百四次注射
第一千五百五次注射
第一千五百六次注射
第一千五百七次注射
第一千五百八次注射
第一千五百九次注射
第一千五百十次注射
第一千五百十一次注射
第一千五百十二次注射
第一千五百十三次注射
第一千五百十四次注射
第一千五百十五次注射
第一千五百十六次注射
第一千五百十七次注射
第一千五百十八次注射
第一千五百十九次注射
第一千五百二十次注射
第一千五百二十一次注射
第一千五百二十二次注射
第一千五百二十三次注射
第一千五百二十四次注射
第一千五百二十五次注射
第一千五百二十六次注射
第一千五百二十七次注射
第一千五百二十八次注射
第一千五百二十九次注射
第一千五百三十次注射
第一千五百三十一次注射
第一千五百三十二次注射
第一千五百三十三次注射
第一千五百三十四次注射
第一千五百三十五次注射
第一千五百三十六次注射
第一千五百三十七次注射
第一千五百三十八次注射
第一千五百三十九次注射
第一千五百四十次注射
第一千五百四十一次注射
第一千五百四十二次注射
第一千五百四十三次注射
第一千五百四十四次注射
第一千五百四十五次注射
第一千五百四十六次注射
第一千五百四十七次注射
第一千五百四十八次注射
第一千五百四十九次注射
第一千五百五十次注射
第一千五百五十一次注射
第一千五百五十二次注射
第一千五百五十三次注射
第一千五百五十四次注射
第一千五百五十五次注射
第一千五百五十六次注射
第一千五百五十七次注射
第一千五百五十八次注射
第一千五百五十九次注射
第一千五百六十次注射
第一千五百六十一次注射
第一千五百六十二次注射
第一千五百六十三次注射
第一千五百六十四次注射
第一千五百六十五次注射
第一千五百六十六次注射
第一千五百六十七次注射
第一千五百六十八次注射
第一千五百六十九次注射
第一千五百七十次注射
第一千五百七十一次注射
第一千五百七十二次注射
第一千五百七十三次注射
第一千五百七十四次注射
第一千五百七十五次注射
第一千五百七十六次注射
第一千五百七十七次注射
第一千五百七十八次注射
第一千五百七十九次注射
第一千五百八十次注射
第一千

(%)量含之物合化
(%)量含之物合化
(%)量含之物合化

AcdA
AcdA
AcdA
(233)
72
68
64
60
56
52
48
44
40
36
32
28
24
20
16
12
8
4
0

(%)
0
12
24
36
48
60
72
(hr)
(23℃)

(%)比率に対する
100
80
60
40
20
0
0
12
24
36
48
60
72
時間
実施例A
比較例A
比較例B
比較例C
(AcOAc-ヘキサン-EtOH-AcOH=ムラ)
(AcOAc-ヘキサン-EtOH-AcOH=ムラ)

図23

(233)
圖式
(Acc-Ace)=Δ 誤差
(Acc-Ace)=Δ 誤差
誤差(%)
0
12
24
36
48
60
72
84
96
108
120
132
144
156
168
180
192
204
216
228
240
252
264
276
288
300
312
324
336
348
360
372
384
396
408
420
432
444
456
468

相對濕度(%)
0
12
24
36
48
60
72
84
96
時間(小時)
(A公司-方法A-實施例A)-二氧
層狀矽酸鹽
圖 23

圖 7
累積藥物釋出(%)
時間(小時)
0
12
24
36
48
60
72
80
60
40
20
0
實施例 1
實施例 2
實施例 3
實施例 4
比較例 1

化合物1の比率(%)
100
80
60
40
20
0
0
12
24
36
48
60
72
時間(h)
実施例
比較例
pH 6.8
緩衝液中
37℃
n=3
平均±SD

【図23】

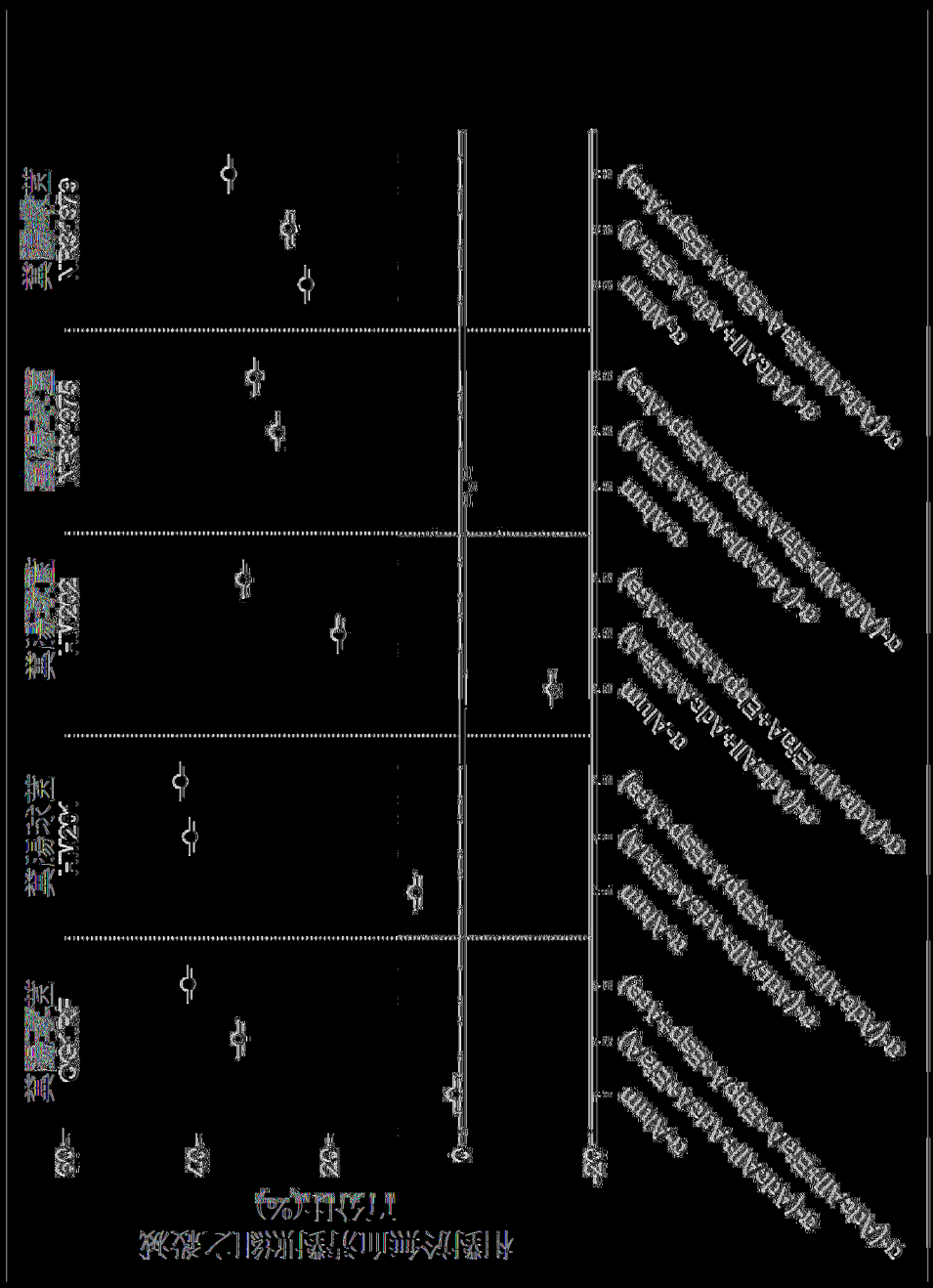

相對於無凹陷凹陷之殺滅
凹陷深度(μm)
α-Al2O3
(Ga0.4Al0.6)2O3
(Ga0.6Al0.4)2O3
(Ga0.8Al0.2)2O3
(Ga0.9Al0.1)2O3
Ga2O3
α-Al2O3
(Ga0.4Al0.6)2O3
(Ga0.6Al0.4)2O3
(Ga0.8Al0.2)2O3
(Ga0.9Al0.1)2O3
Ga2O3
α-Al2O3
(Ga0.4Al0.6)2O3
(Ga0.6Al0.4)2O3
(Ga0.8Al0.2)2O3
(Ga0.9Al0.1)2O3
Ga2O3
α-Al2O3
(Ga0.4Al0.6)2O3
(Ga0.6Al0.4)2O3
(Ga0.8Al0.2)2O3
(Ga0.9Al0.1)2O3
Ga2O3
α-Al2O3
(Ga0.4Al0.6)2O3
(Ga0.6Al0.4)2O3
(Ga0.8Al0.2)2O3
(Ga0.9Al0.1)2O3
Ga2O3

圖 27A

圖式