

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和3年12月2日(2021.12.2)

【公表番号】特表2021-505648(P2021-505648A)  
 【公表日】令和3年2月18日(2021.2.18)  
 【年通号数】公開・登録公報2021-008  
 【出願番号】特願2020-544571(P2020-544571)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/39 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/40 (2006.01)  
 C 0 7 K 14/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/12 Z N A  
 A 6 1 P 31/14  
 A 6 1 K 39/39  
 C 1 2 N 15/40  
 C 0 7 K 14/18

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月22日(2021.10.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

配列番号1の98位、または配列番号1の98位に対応する位置にT r pからG l yへの変異(T r p 9 8 G l y)を有するジカウイルスを含む薬学的組成物。

【請求項2】

前記ジカウイルスが、エンベロープタンパク質(E n v)に変異を含まない、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記ジカウイルスが、配列番号2内の対応する配列によってコードされたアミノ酸配列と100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を有する、エンベロープタンパク質を含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記エンベロープタンパク質をコードする配列が、配列番号2内の対応する配列と同一である、請求項2に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記ジカウイルスが、株P R V A B C 5 9由来であり、好ましくは、前記株P R V A B C 5 9は、配列番号2によるゲノム配列を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記ジカウイルスが、不活化されている、請求項1～5のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

アジュバントをさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記アジュバントが、アルミニウム塩、トール様受容体 (TLR) アゴニスト、モノホスホリル脂質 A (MLA)、合成脂質 A、脂質 A 模倣物または類似体、MLA 誘導体、サイトカイン、サポニン、ムラミルジペプチド (MDP) 誘導体、CpG オリゴ、グラム陰性菌のリポ多糖類 (LPS)、ポリホスファゼン、エマルション、ピロソーム、コークレート、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド) (PLG) 微粒子、ポロキサマー粒子、微粒子、リポソーム、完全フロイントアジュバント (CFA)、及び不完全フロイントアジュバント (IFA) からなる群から選択される、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記アジュバントが、アルミニウム塩であり、好ましくは前記アジュバントが、水酸化アルミニウム、ミョウバン、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、及びアルヒドロゲル 85 からなる群から選択される、請求項 7 または 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

ジカウイルス感染症の治療または予防を必要とする対象におけるジカウイルス感染症を治療または予防することにおける使用のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

免疫応答の誘導を必要とする対象における免疫応答を誘導することにおける使用のための、好ましくは前記免疫応答が、防御免疫応答である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記対象がヒトである、請求項 10 または 11 に記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記薬学的組成物の投与が、前記対象においてジカウイルスに対する中和抗体の生成を誘導する、請求項 10 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

前記薬学的組成物が、皮下投与、経皮投与、皮内投与、真皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与、頬腔内投与、腹腔内投与、膈内投与、肛門内投与、及び頭蓋内投与からなる群から選択される経路で投与される、請求項 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記薬学的組成物が、第 1 の (プライム) 投与及び第 2 の (ブースト) 投与として投与され、好ましくは、第 1 の (プライム) 投与及び第 2 の (ブースト) 投与が少なくとも 1 週間間隔を空けて、より好ましくは前記第 2 の (ブースト) 投与が、前記第 1 の (プライム) 投与から 25 ~ 30 日後に、たとえば 28 日後に投与される、請求項 10 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0299

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0299】

結論

PIZV ワクチンは、フラビウイルスナイーブコホートで評価された全ての抗原用量に対して忍容性が高く、安全であった。応答型全身性 AE は全ての群で報告され、用量強度の増加に伴う明らかな増加はなく、強度は軽度から中程度であった。報告された局所応答型 AE も、群全体で強度が軽度から中程度であった。4 つの研究群で同様の頻度で非応答型症状が報告された。全体として、ワクチンはフラビウイルスナイーブの対象において免疫原性であり、陽性の用量範囲の応答が観察された。

本発明において考えられる好適な態様を、さらに以下の項目 1 ~ 195 に示す。

(項目 1)

ジカウイルス由来の 1 つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物であって、前記ジカウイルスが、少なくとも 1 つの非ヒト細胞適応変異を含む、前記ワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 2)

前記少なくとも 1 つの非ヒト細胞適応変異が、ジカウイルス非構造タンパク質 1 (NS1) に存在する、項目 1 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 3)

前記少なくとも 1 つの適応変異が、配列番号 1 の 98 位、または配列番号 1 の 98 位に対応する位置に起こる、項目 2 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 4)

前記少なくとも 1 つの適応変異が、T r p 9 8 G l y 変異である、項目 3 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 5)

前記少なくとも 1 つの適応変異が、前記少なくとも 1 つの適応変異を欠いたジカウイルスと比較して、遺伝的安定性を高める、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 6)

前記少なくとも 1 つの適応変異が、前記少なくとも 1 つの適応変異を欠いたジカウイルスと比較して、ウイルス複製を増強する、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 7)

前記ジカウイルスが、エンベロープタンパク質 E (Env) において変異を含まない、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 8)

前記非ヒト細胞が哺乳動物細胞である、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 9)

前記非ヒト細胞がサル細胞である、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 10)

前記サル細胞が V e r o 細胞株由来である、項目 9 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 11)

前記 V e r o 細胞株が W H O V e r o 1 0 - 8 7 細胞株である、項目 10 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 12)

前記ジカウイルスが、アフリカ系統のウイルス、またはアジア系統のウイルスである、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 13)

前記ジカウイルスがアジア系統のウイルスである、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 14)

前記ジカウイルスが株 P R V A B C 5 9 由来である、項目 13 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 15)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、精製抗原ワクチンもしくは免疫原性組成物、サブユニットワクチンもしくは免疫原性組成物、不活化全ウイルスワクチンもしくは免疫原性組成物、または弱毒化ウイルスワクチンもしくは免疫原性組成物である、項目 1 ~ 14

のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目16)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、不活化全ウイルスワクチンまたは免疫原性組成物である、項目1～15のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目17)

前記ウイルスが化学的に不活化されていた、項目1～16のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目18)

前記ウイルスが、界面活性剤、ホルマリン、過酸化水素、 $\gamma$ -プロピオラクトン(BPL)、バイナリーエチルアミン(BEI)、アセチルエチレンジミン、メチレンブルー、及びソラレンのうち1つ以上によって化学的に不活化されていた、項目17に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目19)

前記ウイルスが、ホルマリンによって化学的に不活化されていた、項目17に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目20)

アジュバントをさらに含む、項目1～19のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目21)

前記アジュバントが、アルミニウム塩、トール様受容体(TLR)アゴニスト、モノホスホリル脂質A(MLA)、合成脂質A、脂質A模倣物または類似体、MLA誘導体、サイトカイン、サポニン、ムラミルジペプチド(MDP)誘導体、CpGオリゴ、グラム陰性菌のリポ多糖類(LPS)、ポリホスファゼン、エマルション、ピロソーム、コークレート、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLG)微粒子、ポロキサマー粒子、微粒子、リポソーム、完全フロイントアジュバント(CFA)、及び不完全フロイントアジュバント(IFA)からなる群から選択される、項目20に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目22)

前記アジュバントが、アルミニウム塩である、項目20または21に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目23)

前記アジュバントが、ミョウバン、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、及びアルヒドロゲル85からなる群から選択される、項目22に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目24)

少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の前記1つ以上の抗原が前記アジュバントに吸着されている、項目20～23のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目25)

約0.1 $\mu$ gのジカウイルスまたはEnv～約100 $\mu$ gのジカウイルスまたはEnvを含む、項目1～24のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目26)

アジュバント化されていない、項目25に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目27)

前記ジカウイルスが、クローン分離株である、項目1～26のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目28)

前記クローン分離株が、1つ以上の外来性感染体を実質的に含まない、項目27に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目29)

配列番号1の98位、または配列番号1の98位に対応する位置に変異を有するジカウ  
イルスを含むワクチン。

(項目30)

前記変異が、配列番号1のTrp98Gly変異である、項目29に記載のワクチン。

(項目31)

前記ジカウイルスが、エンベロープタンパク質(Env)に変異を含まない、項目29  
または30に記載のワクチン。

(項目32)

前記エンベロープタンパク質をコードする配列が、配列番号2内の対応する配列と同一  
である、項目31に記載のワクチン。

(項目33)

前記ジカウイルスが、株PRVABC59由来である、項目29~32のいずれか1つ  
に記載のワクチン。

(項目34)

株PRVABC59が、配列番号2によるゲノム配列を含む、項目33に記載のワクチ  
ン。

(項目35)

前記ジカウイルスが、不活化されている、項目29~34のいずれか1つに記載のワク  
チン。

(項目36)

アジュバントをさらに含む、項目29~35のいずれか1つに記載のワクチン。

(項目37)

前記アジュバントが、アルミニウム塩、トール様受容体(TLR)アゴニスト、モノホ  
スホリル脂質A(MLA)、合成脂質A、脂質A模倣物または類似体、MLA誘導體、サ  
イトカイン、サポニン、ムラミルジペプチド(MDP)誘導體、CpGオリゴ、グラム陰  
性菌のリポ多糖類(LPS)、ポリホスファゼン、エマルション、ピロソーム、コークレ  
ート、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLG)微粒子、ポロキサマー粒子、微粒子  
、リポソーム、完全フロイントアジュバント(CFA)、及び不完全フロイントアジュバ  
ント(IFA)からなる群から選択される、項目36に記載のワクチン。

(項目38)

前記アジュバントが、アルミニウム塩である、項目36または37に記載のワクチン。

(項目39)

前記アジュバントが、ミョウバン、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、硫酸  
アルミニウムカリウム、及びアルヒドロゲル85からなる群から選択される、項目36~3  
8のいずれか1つに記載のワクチン。

(項目40)

a)アルミニウム塩アジュバント；及びb)精製された不活化全ジカウイルスを含み、  
前記ジカウイルスが、非ヒト細胞適応変異を含み、前記非ヒト細胞適応変異が、配列番号  
1の98位の、または配列番号1の98位に対応する位置のTrp98Gly変異である  
、ワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目41)

ジカウイルス感染症の治療または予防を必要とする対象においてジカウイルス感染症を  
治療または予防する方法であって、治療有効量の項目1~40のいずれか1つに記載のワ  
クチンまたは免疫原性組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

(項目42)

免疫応答の誘導を必要とする対象において免疫応答を誘導する方法であって、免疫原性  
量の項目1~40のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物を前記対象に投  
与することを含む、前記方法。

(項目43)

前記対象がヒトである、項目 4 1 または 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記対象が妊娠している、または妊娠しようとしている、項目 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 4 5)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物の投与が、前記対象において、防御免疫応答を誘導する、項目 4 1 ~ 4 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 4 6)

前記対象に誘導される前記防御免疫応答が、前記少なくとも 1 つの非ヒト細胞適応変異を欠くジカウイルス由来の 1 つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物を投与された対応する対象に誘導される防御免疫応答よりも大きい、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物の投与が、前記対象においてジカウイルスに対する中和抗体の生成を誘導する、項目 4 1 ~ 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 4 8)

前記対象で生成される中和抗体の濃度が、前記少なくとも 1 つの非ヒト細胞適応変異を欠くジカウイルス由来の 1 つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物を投与された対応する対象で生成される中和抗体の濃度よりも高い、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、皮下投与、経皮投与、皮内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与、頬腔内投与、腹腔内投与、膈内投与、肛門内投与、及び頭蓋内投与からなる群から選択される経路で投与される、項目 4 1 ~ 4 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 5 0)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、第 1 の (プライム) 投与及び第 2 の (ブースト) 投与として投与される、項目 4 1 ~ 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記第 2 の (ブースト) 投与が、前記第 1 の (プライム) 投与から 2 8 日後に投与される、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

ジカウイルス感染症の治療または予防を必要とする対象におけるジカウイルス感染症を治療または予防することにおける使用のための、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 5 3)

免疫応答の誘導を必要とする対象における免疫応答を誘導することにおける使用のための、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 5 4)

前記対象がヒトである、項目 5 2 または 5 3 に記載の使用のためのワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 5 5)

前記対象が妊娠している、または妊娠しようとしている、項目 5 2 ~ 5 4 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 5 6)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物の投与が、前記対象において、防御免疫応答を誘導する、項目 5 2 ~ 5 5 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 5 7)

前記対象に誘導される前記防御免疫応答が、前記少なくとも 1 つの非ヒト細胞適応変異を欠くジカウイルス由来の 1 つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物を投与された対応する対象に誘導される防御免疫応答よりも大きい、項目 5 6 に記載の使用のためのワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目58)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物の投与が、前記対象においてジカウイルスに対する中和抗体の生成を誘導する、項目52～57のいずれか1つに記載の使用のためのワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目59)

前記対象で生成される中和抗体の濃度が、前記少なくとも1つの非ヒト細胞適応変異を欠くジカウイルス由来の1つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物を投与された対応する対象で生成される中和抗体の濃度よりも高い、項目58に記載の使用のためのワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目60)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、皮下投与、経皮投与、皮内投与、真皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与、頬腔内投与、腹腔内投与、膈内投与、肛門内投与、及び頭蓋内投与からなる群から選択される経路で投与される、項目52～59のいずれか1つに記載の使用のためのワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目61)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、第1の(プライム)投与及び第2の(ブースト)投与として投与される、項目52～60のいずれか1つに記載の使用のためのワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目62)

前記第2の(ブースト)投与が、前記第1の(プライム)投与から28日後に投与される、項目61に記載の使用のためのワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目63)

ジカウイルス感染症の治療または予防を必要とする対象におけるジカウイルス感染症を治療または予防するための医薬の製造における、項目1～40のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物の使用。

(項目64)

免疫応答の誘導を必要とする対象における免疫応答を誘導するための医薬の製造における、項目1～40のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物の使用。

(項目65)

前記対象がヒトである、項目63または64に記載の使用。

(項目66)

前記対象が妊娠している、または妊娠しようとしている、項目63～65のいずれか1つに記載の使用。

(項目67)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物の投与が、前記対象において、防御免疫応答を誘導する、項目63～66のいずれか1つに記載の使用。

(項目68)

前記対象に誘導される前記防御免疫応答が、前記少なくとも1つの非ヒト細胞適応変異を欠くジカウイルス由来の1つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物を投与された対応する対象に誘導される防御免疫応答よりも大きい、項目67に記載の使用。

(項目69)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物の投与が、前記対象においてジカウイルスに対する中和抗体の生成を誘導する、項目63～66のいずれか1つに記載の使用。

(項目70)

前記対象で生成される中和抗体の濃度が、前記少なくとも1つの非ヒト細胞適応変異を欠くジカウイルス由来の1つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物を投与された対応する対象で生成される中和抗体の濃度よりも高い、項目69に記載の使用。

(項目71)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、皮下投与、経皮投与、皮内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与、頬腔内投与、腹腔内投与、膈内投与、肛門内投与、及

び頭蓋内投与からなる群から選択される経路で投与される、項目63～70のいずれか1つに記載の使用。

(項目72)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、第1の(プライム)投与及び第2の(ブースト)投与として投与される、項目63～71のいずれか1つに記載の使用。

(項目73)

前記第2の(ブースト)投与が、前記第1の(プライム)投与から28日後に投与される、項目72に記載の使用。

(項目74)

ジカウイルス調製物を不活化するための方法であって、

(a) 前記ウイルス調製物を生成するために使用される1以上の非ヒト細胞から前記ジカウイルス調製物を単離することであって、前記ジカウイルスは、少なくとも1つの非ヒト細胞適応変異を含む、前記単離することと、

(b) 前記ウイルス調製物を有効量のホルマリンで処理することと、を含む、前記方法。

(項目75)

(c) 前記ホルマリン処理したウイルス調製物をメタ重亜硫酸ナトリウムで中和することをさらに含む、項目74に記載の方法。

(項目76)

前記ウイルス調製物が、ホルマリン処理の少なくとも5日後、少なくとも7日後、少なくとも9日後、少なくとも11日後、または少なくとも14日後に中和される、項目75に記載の方法。

(項目77)

(d) 前記中和されたウイルス調製物を精製することをさらに含む、項目74～76のいずれか1つに記載の方法。

(項目78)

前記中和されたウイルス調製物が、クロスフロー濾過(CFF)、マルチモーダルクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、及び陰イオン交換クロマトグラフィーからなる群から選択されるプロセスによって精製される、項目77に記載の方法。

(項目79)

前記ウイルス調製物が、アジュバントと混合される、項目74～78のいずれか1つに記載の方法。

(項目80)

前記アジュバントが、アルミニウム塩、トール様受容体(TLR)アゴニスト、モノホスホリル脂質A(MLA)、合成脂質A、脂質A模倣物または類似体、MLA誘導體、サイトカイン、サポニン、ムラミルジペプチド(MDP)誘導體、CpGオリゴ、グラム陰性菌のリポ多糖類(LPS)、ポリホスファゼン、エマルション、ピロソーム、コークレート、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)(PLG)微粒子、ポロキサマー粒子、微粒子、リポソーム、完全フロイントアジュバント(CFA)、及び不完全フロイントアジュバント(IFA)からなる群から選択される、項目79に記載の方法。

(項目81)

前記アジュバントが、アルミニウム塩である、項目79及び80に記載の方法。

(項目82)

前記アジュバントが、ミョウバン、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、及びアルヒドロゲル85からなる群から選択される、項目81に記載の方法。

(項目83)

前記ウイルス調製物中の少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも

99%、または100%の1つ以上の抗原が前記アジュバントに吸着されている、項目79～82のいずれか1つに記載の方法。

(項目84)

前記少なくとも1つの非ヒト細胞適応変異が、ジカウイルスNS1に存在する、項目74～83のいずれか1つに記載の方法。

(項目85)

前記少なくとも1つの適応変異が、配列番号1の98位、または配列番号1の98位に対応する位置に起こる、項目84に記載の方法。

(項目86)

前記少なくとも1つの適応変異が、Trp98Gly変異である、項目85に記載の方法。

(項目87)

前記少なくとも1つの適応変異が、前記少なくとも1つの適応変異を欠いたジカウイルスと比較して、遺伝的安定性を高める、項目74～86のいずれか1つに記載の方法。

(項目88)

前記少なくとも1つの適応変異が、前記少なくとも1つの適応変異を欠いたジカウイルスと比較して、ウイルス複製を増強する、項目74～86のいずれか1つに記載の方法。

(項目89)

前記ジカウイルスが、エンベロープタンパク質E(Env)において変異を含まない、項目74～88のいずれか1つに記載の方法。

(項目90)

ジカウイルス調製物を不活化するための方法であって、

(a) 1つ以上の非ヒト細胞から前記ジカウイルス調製物を単離することであって、前記細胞が、前記ウイルス調製物を産生するために使用され、前記ジカウイルスが、配列番号1の98位または配列番号1の98位に対応する位置に変異を含む、前記単離することと

、

(b) 前記ウイルス調製物を有効量のホルマリンで処理することと、を含む、前記方法。

(項目91)

前記変異が、配列番号1のTrp98Gly変異である、項目90に記載の方法。

(項目92)

前記ジカウイルスが、エンベロープタンパク質(Env)に変異を含まない、項目90または91に記載の方法。

(項目93)

前記エンベロープタンパク質をコードする配列が、配列番号2内の対応する配列と同一である、項目92に記載の方法。

(項目94)

(c) 前記ホルマリン処理したウイルス調製物をメタ重亜硫酸ナトリウムで中和することをさらに含む、項目90～93のいずれか1つに記載の方法。

(項目95)

前記ウイルス調製物が、ホルマリン処理の少なくとも5日後、少なくとも7日後、少なくとも9日後、少なくとも11日後、または少なくとも14日後に中和される、項目94に記載の方法。

(項目96)

(d) 前記中和されたウイルス調製物を精製することをさらに含む、項目90～95のいずれか1つに記載の方法。

(項目97)

前記中和されたウイルス調製物が、クロスフロー濾過(CFF)、マルチモーダルクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、陽イオン交換クロマトグラフィー、及び陰イオン交換クロマトグラフィーからなる群から選択されるプロセスによって精製され

る、項目 96 に記載の方法。

(項目 98)

前記ウイルス調製物が、アジュバントと混合される、項目 90 ~ 97 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 99)

前記アジュバントが、アルミニウム塩、トール様受容体 (TLR) アゴニスト、モノホスホリル脂質 A (MLA)、合成脂質 A、脂質 A 模倣物または類似体、MLA 誘導体、サイトカイン、サポニン、ムラミルジペプチド (MDP) 誘導体、CpG オリゴ、グラム陰性菌のリポ多糖類 (LPS)、ポリホスファゼン、エマルション、ピロソーム、コークレート、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド) (PLG) 微粒子、ポロキサマー粒子、微粒子、リポソーム、完全フロイントアジュバント (CFA)、及び不完全フロイントアジュバント (IFA) からなる群から選択される、項目 98 に記載の方法。

(項目 100)

前記アジュバントが、アルミニウム塩である、項目 99 に記載の方法。

(項目 101)

前記アジュバントが、ミョウバン、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、及びアルヒドロゲル 85 からなる群から選択される、項目 100 に記載の方法。

(項目 102)

前記ウイルス調製物中の少なくとも 75%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99%、または 100% の 1 つ以上の抗原が前記アジュバントに吸着されている、項目 98 ~ 101 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 103)

ジカウイルスを精製する方法であって、

(a) ジカウイルスの集団を含む接種物を複数の細胞に接種することと、

(b) 前記接種した細胞の 1 つ以上からブランク精製によってジカウイルスクローン分離株を取得することと、

を含む、前記方法。

(項目 104)

前記細胞が非ヒト細胞である、項目 103 に記載の方法。

(項目 105)

前記細胞が昆虫細胞である、項目 103 または項目 104 に記載の方法。

(項目 106)

前記昆虫細胞が蚊細胞である、項目 105 に記載の方法。

(項目 107)

前記細胞が哺乳動物細胞である、項目 103 または項目 104 に記載の方法。

(項目 108)

前記哺乳動物細胞がサル細胞である、項目 107 に記載の方法。

(項目 109)

前記サル細胞が Ver o 細胞株由来のものである、項目 108 に記載の方法。

(項目 110)

前記 Ver o 細胞株が WHO Ver o 10 - 87 細胞株である、項目 109 に記載の方法。

(項目 111)

前記ジカウイルスの集団が不均質である、項目 103 ~ 110 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 112)

前記ジカウイルスの集団が、ジカウイルスクローン分離株を含む、項目 103 ~ 111 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 1 1 3)

前記ジカウイルス臨床分離株が株 P R V A B C 5 9 由来である、項目 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

前記ジカウイルスの集団が、細胞培養においてそれまでに 1 回以上継代されているジカウイルスを含む、項目 1 0 3 ~ 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 1 1 5)

前記接種物がヒト血清を含む、項目 1 0 3 ~ 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 1 1 6)

前記接種物が、1 つ以上の外来性感染体を含む、項目 1 0 3 ~ 1 1 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記ジカウイルスクローン分離株が、前記 1 つ以上の外来性感染体を実質的に含まない、項目 1 1 6 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記ジカウイルスクローン分離株の 1 回以上のさらなるブランク精製をさらに含む、項目 1 0 3 ~ 1 1 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記ジカウイルスクローン分離株が、2 回以上さらにブランク精製される、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 0)

細胞培養中で前記ジカウイルスクローン分離株を 1 回以上継代することをさらに含む、項目 1 0 3 ~ 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記ジカウイルスクローン分離株が 2 回以上継代される、項目 1 2 0 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記ジカウイルスクローン分離株由来の 1 つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物を製剤化することをさらに含む、項目 1 0 3 ~ 1 2 1 のいずれか 1 つに記載の方法

(項目 1 2 3)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、精製抗原ワクチンもしくは免疫原性組成物、サブユニットワクチンもしくは免疫原性組成物、不活化全ウイルスワクチンもしくは免疫原性組成物、または弱毒化ウイルスワクチンもしくは免疫原性組成物である、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、不活化全ウイルスワクチンまたは免疫原性組成物である、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記ジカウイルスクローン分離株が、化学的に不活化されていた、項目 1 0 3 ~ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記ジカウイルスクローン分離株が、界面活性剤、ホルマリン、過酸化水素、 $\beta$ -プロピオラクトン ( B P L )、パイナリーエチルアミン ( B E I )、アセチルエチレンジミン、メチレンブルー、及びソラレンのうちの 1 つ以上によって化学的に不活化されていた、項目 1 2 5 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記ジカウイルスクローン分離株が、ホルマリンによって化学的に不活化されていた、項目 1 2 5 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物をアジュバントと混合することをさらに含む、項目

1 2 2 ~ 1 2 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 2 9 )

前記アジュバントが、アルミニウム塩、トール様受容体 ( T L R ) アゴニスト、モノホスホリル脂質 A ( M L A )、合成脂質 A、脂質 A 模倣物または類似体、M L A 誘導体、サイトカイン、サポニン、ムラミルジペプチド ( M D P ) 誘導体、C p G オリゴ、グラム陰性菌のリポ多糖類 ( L P S )、ポリホスファゼン、エマルション、ピロソーム、コークレート、ポリ ( ラクチド - コ - グリコリド ) ( P L G ) 微粒子、ポロキサマー粒子、微粒子、リポソーム、完全フロイントアジュバント ( C F A )、及び不完全フロイントアジュバント ( I F A ) からなる群から選択される、項目 1 2 8 に記載の方法。

( 項目 1 3 0 )

前記アジュバントが、アルミニウム塩である、項目 1 2 8 に記載の方法。

( 項目 1 3 1 )

前記アジュバントが、ミョウバン、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、及びアルヒドロゲル 8 5 からなる群から選択される、項目 1 2 8 に記載の方法。

( 項目 1 3 2 )

少なくとも 7 5 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、または 1 0 0 % の前記 1 つ以上の抗原が前記アジュバントに吸着されている、項目 1 2 8 ~ 1 3 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 3 3 )

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、約 0 . 1  $\mu$  g のジカウイルスまたは E n v ~ 約 1 0 0  $\mu$  g のジカウイルスまたは E n v を含む、項目 1 2 2 ~ 1 2 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 3 4 )

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、アジュバント化されていない、項目 1 3 3 に記載の方法。

( 項目 1 3 5 )

前記ジカウイルスクローン分離株が、均質な遺伝的集団である、項目 1 0 3 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 3 6 )

前記ジカウイルスクローン分離株が、エンベロープタンパク質 E ( E n v ) において変異を含まない、項目 1 0 3 ~ 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 3 7 )

前記ジカウイルスクローン分離株が、少なくとも 1 つの変異を含む、項目 1 0 3 ~ 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 3 8 )

前記少なくとも 1 つの変異が、ジカウイルス非構造タンパク質 1 ( N S 1 ) に存在する、項目 1 3 7 に記載の方法。

( 項目 1 3 9 )

前記少なくとも 1 つの変異が、配列番号 1 の 9 8 位、または配列番号 1 の 9 8 位に対応する位置に起こる、項目 1 3 8 に記載の方法。

( 項目 1 4 0 )

前記少なくとも 1 つの変異が、T r p 9 8 G l y 変異である、項目 1 3 9 に記載の方法。

( 項目 1 4 1 )

前記少なくとも 1 つの変異が、エンベロープタンパク質 E ( E n v ) に存在しない、項目 1 3 7 ~ 1 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 4 2 )

前記少なくとも 1 つの変異が、前記少なくとも 1 つの変異を欠いたジカウイルスと比較

して、遺伝的安定性を高める、項目 1 3 7 ~ 1 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 4 3 )

前記少なくとも 1 つの変異が、前記少なくとも 1 つの変異を欠いたジカウイルスと比較して、ウイルス複製を増強する、項目 1 3 7 ~ 1 4 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 4 4 )

ワクチンまたは免疫原性組成物の調製のためのジカウイルスを精製する方法であって、( a ) ジカウイルスを含む試料を深層濾過に通して前記ジカウイルスを含む溶出液を生成するステップ、

( b ) クロスフロー濾過 ( C F F ) によって、ジカウイルスを含む試料を緩衝液交換及び/または希釈して前記ジカウイルスを含む保持液を生成するステップ、

( c ) ジカウイルスを含む試料をイオン交換膜に結合して前記ジカウイルスを含む結合画分を生成し、前記結合画分を前記イオン交換膜から溶出するステップ、

( d ) ジカウイルスを含む試料を、有効量の化学的不活化剤で処理するステップ、

( e ) 化学的に不活化されたジカウイルスを含む試料を、メタ重亜硫酸ナトリウムで中和するステップ、及び

( f ) クロスフロー濾過 ( C F F ) によって、化学的に不活化されたジカウイルスを含む馴化試料を精製するステップ、

の群から選択される、1 つ以上のステップを含む、前記方法。

( 項目 1 4 5 )

( a ) ジカウイルスを含む試料を深層濾過に通して前記ジカウイルスを含む溶出液を生成するステップ、

( b ) クロスフロー濾過 ( C F F ) によって、ジカウイルスを含む試料を緩衝液交換及び/または希釈して前記ジカウイルスを含む保持液を生成するステップ、

( c ) ジカウイルスを含む試料をイオン交換膜に結合して前記ジカウイルスを含む結合画分を生成し、前記結合画分を前記イオン交換膜から溶出するステップ、

( d ) ジカウイルスを含む試料を、有効量の化学的不活化剤で処理するステップ、

( e ) 化学的に不活化されたジカウイルスを含む試料を、メタ重亜硫酸ナトリウムで中和するステップ、及び

( f ) クロスフロー濾過 ( C F F ) によって、化学的に不活化されたジカウイルスを含む馴化試料を精製するステップ、

を含む、項目 1 4 4 に記載の方法。

( 項目 1 4 6 )

( a ) ジカウイルスを含む試料を第 1 の深層濾過に通して、前記ジカウイルスを含む第 1 の溶出液を生成するステップ、

( b ) 前記第 1 の溶出液を、クロスフロー濾過 ( C F F ) によって緩衝液交換及び/または希釈して、前記ジカウイルスを含む第 1 の保持液を精製するステップ、

( c ) 前記第 1 の保持液をイオン交換膜に結合して、前記ジカウイルスを含む第 1 の結合画分を生成し、前記第 1 の結合画分を前記イオン交換膜から溶出して、前記ジカウイルスを含む第 2 の溶出液を生成するステップ、

( d ) 前記第 2 の溶出液を第 2 の深層濾過に通して、前記ジカウイルスを含む第 2 の保持液を生成するステップ、

( e ) 前記第 2 の保持液を有効量の化学的不活化剤で処理するステップ、

( f ) 処理された前記第 2 の保持液をメタ重亜硫酸ナトリウムで中和するステップ、及び

( g ) 前記中和された第 2 の保持液をクロスフロー濾過 ( C F F ) により精製するステップ、

を含む、項目 1 4 4 または項目 1 4 5 に記載の方法。

( 項目 1 4 7 )

前記イオン交換膜が、陰イオン交換膜である、項目 1 4 5 ~ 1 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

( 項目 1 4 8 )

前記陰イオン交換膜が、第四級アンモニウムリガンドを含む、項目147に記載の方法。

(項目149)

ステップ(c)の前記結合画分が、各ステップが漸増塩濃度を含む複数のステップで溶出される、項目145~148のいずれか1つに記載の方法。

(項目150)

前記塩が塩化ナトリウムである、項目149に記載の方法。

(項目151)

塩濃度を、250mMから750mMまで上昇させる、項目150に記載の方法。

(項目152)

前記化学的不活化剤が、界面活性剤、ホルマリン、過酸化水素、 $\gamma$ -プロピオラクトン(BPL)、パイナリーエチルアミン(BEI)、アセチルエチレンイミン、メチレンブルー、及びソラレンの1つ以上である、項目145~151のいずれか1つに記載の方法。

(項目153)

前記化学的不活化剤が、ホルマリンである、項目145~151のいずれか1つに記載の方法。

(項目154)

少なくとも5日間、少なくとも7日間、少なくとも9日間、少なくとも11日間、または少なくとも14日間、前記中和が生ずる、項目145~153のいずれか1つに記載の方法。

(項目155)

前記ジカウイルスが、項目103~143のいずれかによって產生されるジカウイルスクローン分離株である、項目145~154のいずれか1つに記載の方法。

(項目156)

ブランク精製されたクローンジカウイルス分離株由来の1つ以上の抗原を含むワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目157)

前記ブランク精製されたクローンジカウイルス分離株は、ジカウイルス集団を含む接種物と接触した細胞からブランク精製されていた、項目156に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目158)

前記細胞が非ヒト細胞である、項目157に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目159)

前記細胞が昆虫細胞である、項目157または項目158に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目160)

前記昆虫細胞が蚊の細胞である、項目159に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目161)

前記細胞が哺乳動物細胞である、項目157または項目158に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目162)

前記哺乳動物細胞がサル細胞である、項目161に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目163)

前記サル細胞がVer o細胞株由来である、項目162に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目164)

前記Ver o細胞株がWHO Ver o 10-87細胞株である、項目163に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目165)

前記ジカウイルスの集団が不均質であった、項目157～164のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目166)

前記ジカウイルスの集団がジカウイルス臨床分離株を含んでいた、項目157～165のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目167)

前記ジカウイルス臨床分離株が株PRVABC59由来である、項目166に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目168)

前記ジカウイルスの集団が、細胞培養においてそれまでに1回以上継代されているジカウイルスを含んでいた、項目157～165のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目169)

前記接種物がヒト血清を含んでいた、項目157～168のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目170)

前記接種物が、1つ以上の外来性感染体を含んでいた、項目157～169のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目171)

前記ブランク精製されたジカウイルスクローン分離株が、前記1つ以上の外来性感染体を実質的に含まない、項目170に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目172)

前記ブランク精製されたクローンジカウイルス分離株が、野生型ジカウイルスと比べて修飾されている、項目157～171のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目173)

前記ブランク精製されたジカウイルスクローン分離株が、均質な遺伝的集団である、項目157～172のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目174)

前記ブランク精製されたジカウイルスクローン分離株が、エンベロープタンパク質E (Env)において変異を含まない、項目157～173のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目175)

前記ブランク精製されたジカウイルスクローン分離株が、少なくとも1つの変異を含む、項目157～173のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目176)

前記少なくとも1つの変異が、ジカウイルス非構造タンパク質1 (NS1)に存在する、項目175に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目177)

前記少なくとも1つの変異が、配列番号1の98位、または配列番号1の98位に対応する位置に起こる、項目176に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目178)

前記少なくとも1つの変異が、Trp98Gly変異である、項目177に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目179)

前記少なくとも1つの変異が、エンベロープタンパク質E (Env)に存在しない、項目175～178のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目180)

前記少なくとも1つの変異が、前記少なくとも1つの変異を欠いたジカウイルスと比較

して、遺伝的安定性を高める、項目 174 ~ 178 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 181)

前記少なくとも 1 つの変異が、前記少なくとも 1 つの変異を欠いたジカウイルスと比較して、ウイルス複製を増強する、項目 174 ~ 180 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 182)

前記ブランク精製されたジカウイルスクローン分離株が、アフリカ系統のウイルス、またはアジア系統のウイルスである、項目 157 ~ 181 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 183)

前記ブランク精製されたジカウイルスクローン分離株が、アジア系統のウイルスである、項目 157 ~ 182 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 184)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、精製抗原ワクチンもしくは免疫原性組成物、サブユニットワクチンもしくは免疫原性組成物、不活化全ウイルスワクチンもしくは免疫原性組成物、または弱毒化ウイルスワクチンもしくは免疫原性組成物である、項目 157 ~ 183 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 185)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、不活化全ウイルスワクチンまたは免疫原性組成物である、項目 157 ~ 183 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 186)

前記ブランク精製されたジカウイルスクローン分離株が、化学的に不活化されていた、項目 157 ~ 185 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 187)

前記ブランク精製されたジカウイルスが、界面活性剤、ホルマリン、過酸化水素、プロピオラクトン (BPL)、パイナリーエチルアミン (BEI)、アセチルエチレンイミン、メチレンブルー、及びソラレンのうち 1 つ以上によって化学的に不活化されていた、項目 186 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 188)

前記ブランク精製されたジカウイルスクローン分離株が、ホルマリンによって化学的に不活化されていた、項目 186 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 189)

アジュバントをさらに含む、項目 157 ~ 188 のいずれか 1 つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 190)

前記アジュバントが、アルミニウム塩、トール様受容体 (TLR) アゴニスト、モノホスホリル脂質 A (MLA)、合成脂質 A、脂質 A 模倣物または類似体、MLA 誘導体、サイトカイン、サポニン、ムラミルジペプチド (MDP) 誘導体、CpG オリゴ、グラム陰性菌のリポ多糖類 (LPS)、ポリホスファゼン、エマルジョン、ピロソーム、コークレート、ポリ(ラクチド-コ-グリコリド) (PLG) 微粒子、ポロキサマー粒子、微粒子、リポソーム、完全フロイントアジュバント (CFA)、及び不完全フロイントアジュバント (IFA) からなる群から選択される、項目 189 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 191)

前記アジュバントが、アルミニウム塩である、項目 189 に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目 192)

前記アジュバントが、ミョウバン、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、及びアルヒドロゲル 85 からなる群から選択される、項目 189 に

記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目193)

少なくとも75%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%の前記1つ以上の抗原が前記アジュバントに吸着されている、項目189~192のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目194)

約0.1 $\mu$ gのジカウイルスまたはEnv~約100 $\mu$ gのジカウイルスまたはEnvを含む、項目157~188のいずれか1つに記載のワクチンまたは免疫原性組成物。

(項目195)

前記ワクチンまたは免疫原性組成物が、アジュバント化されていない、項目194に記載のワクチンまたは免疫原性組成物。