

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 39/015

(11) 공개번호 특2000-0029747
(43) 공개일자 2000년05월25일

(21) 출원번호	10-1999-7000855	(87) 국제공개번호	WO 1998/05355
(22) 출원일자	1999년02월01일	(87) 국제공개일자	1998년02월12일
번역문제출일자	1999년02월01일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1997/04326		
(86) 국제출원출원일자	1997년07월31일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 가나 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 시에라리온 가나 유고슬라비아		
(30) 우선권주장	9616351.4 1996년08월02일 영국(GB)		
(71) 출원인	스미스클라인 비이참 바이오로지칼즈 에스.에이. 장 스테판느		
(72) 발명자	벨기에왕국 릭센사르트 (비-1330) 루 드 린스티튜트 89 코헨, 조셉		
(74) 대리인	벨기에베-1330리크센사르트뤼드린스티튜트89스미스클라인비이참바이오로지칼즈에스.에이. 남상선		

심사청구 : 없음

(54) 말라리아에대한백신조성물

요약

말라리아의 예방 또는 치료에 유용한 백신 조성물은 TH1 세포 반응의 우선적 자극제인 보조제와 조합된 다수의 말라리아 유도 항원을 포함한다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 백신 조성물 및 의학, 특히 말라리아 감염증의 예방시 이의 사용방법에 관한 것이다.

배경기술

세계적 규모의 주된 건강 문제중의 하나인 말라리아로 인해 매년 2백만 내지 4백만명이 사망하고 있다. 가장 급성 형태의 질병중의 하나는 말라리아에 기인한 사망의 대부분의 원인이 되는 원생동물의 기생충, 열대열원충(Plasmodium falciparum)에 의해 야기된다.

열대열원충의 라이프 사이클(life cycle)은 복잡하며, 완성되기 위해서는 두 개의 숙주, 즉 사람과 모기를 필요로 한다. 사람의 감염은 감염된 모기의 타액내에 있는 포자소체의 접종에 의해 시작된다. 포자소체는 간으로 이동하여 간세포를 감염시키고, 거기에서 적혈구외 세포내 스테이지를 거쳐 적혈구(RBC)를 감염시키는 메로조이트 스테이지로 분화하여 무성의 혈액 스테이지에서 순환 복제를 시작한다. 순환은 RBC 내에 있는 다수의 메로조이트의 유성 스테이지 생식모세포로 분화된 다음, 모기에게 잡아먹혀 중장의

일련의 스테이지를 통해 발달하여 포자소체를 생성시킨 후 침샘으로 이동함으로써 완료된다.

열대열원충의 포자소체 스테이지는 말라리아 백신의 잠재적인 표적인 것으로 확인되었다. 포자소체의 주요 표면 단백질은 써컴스포로조이트(circumsporozoite) 단백질(CS 단백질)로서 공지되어 있다. 스트레인 7G8로부터 이러한 단백질은 클로닝되고, 발현되고 시퀀싱되었다[참고문헌: Dame et al Science 225 (1984) p593]. 스트레인 7G8로부터 단백질은 37번 반복된 테트라펩티드 Asn-Ala-Asn-Pro를 포함하지만 4개의 소수 반복부 Asn-Val-Asp-Pro이 산재되어 있는 중앙 면역우성 반복 영역을 가짐으로써 특성화된다. 그 밖의 스트레인에서, 주요 반복부와 소수 반복부의 수 및 이들의 상대적인 위치가 변한다. 이러한 중앙부는 반복되는 부분이 없는 CS 단백질로서 나타내어진 비반복 아미노산 서열로 구성된 N 및 C 말단부에 둘러싸여 있다.

비조사된 포자소체가 실험의 사람 말라리아에 대하여 상당한 보호를 제공할 수 있다는 것은 밝혀져 있다 [참고문헌: Am. J. Trop. Med. Hyg. 24: 297-402, 1975]. 그러나, 생산의 어려움은 백신을 생산하는 관점에서 실제적이 아닌 비조사된 포자소체를 사용하는 것이다.

수 집단은 써컴스포로조이트 단백질을 기재로 한 서브유닛 백신을 제안하였다. 이들 백신 중 수개는 임상 시험되었는데; 하나는 합성 펩티드이고, 나머지는 재조합 단백질이다[참고문헌: Ballou et al Lancet: i 1277(1987) and Herring et al Nature 328:257 (1987)].

이들 백신은 항 포자소체 반응을 자극하는데 성공을 거두었다. 그럼에도 불구하고, 반응의 크기는 기대치와는 달랐으며, 일부 백신은 전혀 반응하지 않았다. 더욱이, 후속 주입에 있어 항체 수준의 "증가"의 부재 및 체외 림프구 증식 검정의 결과는 이들 지원자중의 대부분의 T 세포가 면역우성 반복부를 인지하지 못한다는 것을 제시하였다. 그럼에도 불구하고, 각 연구에서 어떠한 백신도 기생충혈증을 발전시키지는 못했다.

국제특허출원 WO 93/10152호(스미쓰클라인 비참 바이올로지스(Smithkline Beecham Biologics))에는 CS 단백질의 모든 C-말단부, 면역우성 영역의 4개 이상의 탠덤 반복부, 및 B형 간염 바이러스로부터의 표면 항원(HBsAg)을 실질적으로 포함하는 하이브리드 단백질이 기술되어 있으며, 이를 청구하고 있다. 바람직하게는 하이브리드 단백질은 CS 단백질의 C-말단부와 실질적으로 상동인 160개 이상의 아미노산을 함유하는 서열을 포함한다. CS 단백질은 C 말단의 마지막으로부터 12개 이상의 아미노산이 결여될 수도 있다.

특히, HBsAg의 N 말단에 선형 링커를 경유하여 프레임내에 융합된 열대열원충의 아미노산 210-398에 실질적으로 상응하는 열대열원충의 CS 단백질의 일부를 포함하는 단백질이 기술되어 있다. 링커는 HBsAg로부터 preS2의 일부를 포함할 수 있다.

WO 93/10252에 기술된 특정의 구체에는 하이브리드 단백질 표시된 RTS이다. 이러한 하이브리드는,

- 누클레오티드 1059 내지 1061에 의해 코딩되고, 사크로마이세스 세레비지애(Sacchromyces cerevisiae) TDH3 유전자 서열(이러한 리딩 프레임에서의 누클레오티드 1-1058이 TDH3 프로모터 자체를 구성함)로부터 유도된 메티오닌 잔기[참고문헌: Musti A.M. et al Gene 1983 25 133-143],
- 하이브리드 유전자를 구성하는데 사용된 클로닝 과정에 의해 생성된 누클레오티드 서열(1062 내지 1070)로부터 유도된 세 개의 아미노산, Met, Ala, Pro,
- 열대열원충 스트레인 7G8의 써컴스포로조이트 단백질(CPS)의 아미노산 210 내지 398을 나타내는 누클레오티드 1071 내지 1637에 의해 코딩된 189개의 아미노산[참조예: Dame 등, 서두],
- 하이브리드 유전자를 구성하는데 사용된 클로닝 과정에 의해 생성된 누클레오티드 1638 내지 1640에 의해 코딩된 아미노산(Arg),
- 누클레오티드 1641 내지 1652에 의해 코딩되고, B형 간염 바이러스(adw 항원형) preS2 단백질(9)의 4개의 카르복시 말단 잔기를 나타내는 4개의 아미노산, Pro, Val, Thr, Asn, 및
- 누클레오티드 1653 내지 2330에 의해 코딩되고 B형 간염 바이러스(adw 항원형)를 나타내는 226개의 아미노산으로 구성된다.

WO 93/10152호에는 단백질의 게놈내에 B형 간염 S 발현 카세트의 수개의 통합된 복제물을 함유하는 수용체 효모내에 있는 하이브리드 단백질의 발현이 추가로 기술되어 있다. 생성된 스트레인은 혼합된(예를 들어 RTS,S) 리포 단백질 입자로 동시에 공동으로 합쳐지는 두 개의 폴리펩티드, S 및 RTS (또는 본 발명의 다른 하이브리드 단백질)를 합성한다. 이들 입자는 이들의 표면에서 하이브리드의 CSP 서열을 유리하게 제시한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 TH1 세포 반응의 우선적 자극제인 보조제와 조합된 다수의 말라리아 유도 항원을 포함하는 조성물에 의한 면역반응에 의해 열대열원충 및/또는 삼일열원충 감염증에 대하여 면역성을 제공하는 데에 있다.

따라서, 본 발명은 TH1 세포 반응의 우선적 자극제인 보조제와 조합된 다수의 말라리아 유도 항원을 포함하는 말라리아 예방 또는 치료용 백신 조성물을 제공한다.

1종 이상의 항원은 바람직하게는 RTS와 같은 상기 규정된 하이브리드 단백질이며, 보다 바람직하게는 RTS,S와 같은 상기 규정된 혼합된 입자 형태의 하이브리드 단백질이다.

본 발명의 또 다른 일면은 1종 이상의 항원이 RTS와 같은 상기 규정된 하이브리드 단백질이고, 보다 바람직하게는 RTS,S와 같은 상기 규정된 혼합된 입자 형태의 하이브리드 단백질을 특징으로 하여, 다수의 말라리아 유도 항원을 포함하는 말라리아 예방 또는 치료용 백신 조성물을 제공한다.

각각의 백신 용량에 존재하는 항원의 양은 전형적인 백신에서 상당한 반대의 부작용 없이 면역 보호 반응

을 야기시키는 양으로서 선택된다. 이러한 양은 특이적 면역원이 사용되는 양에 따라서 변할 것이다. 일반적으로, 각각의 용량이 단백질의 총 1 내지 1000 μ g, 바람직하게는 1 내지 200 μ g, 가장 바람직하게는 10 내지 100 μ g를 포함할 것이다. 특정의 백신에 대한 최적량은 피검체에서의 면역 반응을 관찰하는 것을 포함하는 표준 연구에 의해서 확인될 수 있다. 초기의 백신화를 수행한 후, 감염의 위험이 존재하는 한, 피검체는 약 4주 지나서 자극을 받도록 한 후, 6개월 마다 반복적인 자극을 받도록 하는 것이 바람직할 것이다.

본 발명의 또 다른 일면은 앞서 기술된 바와 같이 유효량의 백신을 투여함으로써 플라스모뎀 감염증에 감염되기 쉬운 환자를 치료하는 방법에 있다.

TH1 세포 반응을 우선적으로 자극할 수 있는 보조제는 국제특허출원 WO 94/00153호 및 WO 95/17209호에 기술되어 있다.

특히 바람직한 보조제는 임의로 수중유 에멀션과 함께 QS21, 퀴라야 사포나리아 몰리나(Quillaja Saponaria Molina)의 수피로부터 유도된 HPLC 정제된 비독성 분획, 및 3De-O-아실화된 모노포스포릴 리피드 A(3D-MPL)를 포함한다.

3De-O-아실화된 모노포스포릴 리피드 A는 GB 2220211호(리비(Ribi))에 공지되어 있다. 화학적으로는, 3De-O-아실화된 모노포스포릴 리피드 A와 4, 5 또는 6 아실화된 사슬의 혼합물이며, 리비 이뮤노켄 몬타나(Ribi Immunochem Montana)에 의해 제조된다. 바람직한 형태의 3De-O-아실화된 모노포스포릴 리피드 A는 국제특허출원 제 92/116556호에 기술되어 있다.

QS21은 남미의 수목 퀴라야 사포나리아 몰리나의 수피로부터 사포닌의 HPLC 정제된 비독성 분획이며, 이의 제조 방법은 미국특허 제 5,057,540호에 (QA21로서) 기술되어 있다.

바람직한 수중유 에멀션은 스쿠알렌과 같은 대사성 오일, 알파 토코페롤 및 트윈(Tween) 80을 포함한다. 추가하여, 수중유 에멀션은 스팬(span) 85 및/또는 레시틴을 함유할 수도 있다.

QS21:3D-MPL의 비는 전형적으로는 약 1:10 내지 10:1이고; 바람직하게는 1:5 내지 5:1이며, 종종은 1:1일 것이다. 최적 시너지의 바람직한 범위는 3D MPL:QS21의 비가 2.5:1 내지 1:1인 것이다. QS21 및 3D MPL은 사람에게 투여하기 위해서는 전형적으로 용량 당 1 μ g 내지 200 μ g, 예를 들어 1 내지 100 μ g, 바람직하게는 10 μ g 내지 50 μ g 범위로 백신에 존재할 것이다. 전형적으로 수중유 에멀션은 2 내지 10%의 스쿠알렌, 2 내지 10%의 알파 토코페롤 및 0.3 내지 3%의 트윈 80을 포함할 것이다. 스쿠알렌:알파 토코페롤의 비는 1 이하가 바람직한데, 이러한 비가 보다 안정한 에멀션을 제공하기 때문이다. 스팬 85는 또한 1%의 수준으로 존재할 수 있다. 일부 경우에, 본 발명의 백신이 안정화제를 추가로 함유한다면 유리할 수가 있다.

백신 제법은 문헌[New Trends and Developments in Vaccines, edited by Voller et al., University Park Press, Baltimore, Maryland, U.S.A. 1978]에 일반적으로 기술되어 있다. 리포솜내에서의 캡슐화는 예를 들어 풀러톤(Fullerton)의 미국특허 제 4,235,877호에 기술되어 있다. 매크로캡슐에 대한 단백질의 컨주게이션은 예를 들어 리크히테(Likhite)의 미국특허 4,372,945호 및 아모어(Armor) 등의 미국특허 제 4,474,757호에 기술되어 있다.

본 발명에 유용한 말라리아 유도 항원은,

1. RTS와 같은 상기 규정된 하이브리드 단백질, 보다 바람직하게는 RTS,S와 같은 상기 규정된 혼합된 입자 형태의 하이브리드 단백질,
2. T/9/96으로 공지된 타이로부터의 열대열원충의 클로닝된 분리물의 TRAP, 및 이에 80% 이상 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체(국제특허출원 WO 90/01496호 및 WO 91/11516호(31 익스플로이테이션 리미티드(31 Exploitation Limited), 및 WO 92/11868호(미국 네이비(Navy))에 기술되어 있음),
3. 국제특허출원 WO 91/18922호에 기술되어 있는 16kD 단백질, 및 이에 80% 이상의 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체,
4. 열대열원충 또는 삼일열원충의 정단막 항원-1(AMA-1), 및 이에 80% 이상의 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체,
5. 열대열원충 또는 삼일열원충의 써컴스포로조이트 단백질(csp), 및 이에 80% 이상의 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체,
6. 열대열원충 또는 삼일열원충의 MSP-1(미국특허 제 4,837,016호), 및 이에 80% 이상의 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체,
7. 그 밖의 적혈구외기 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체,
8. 임의로, 혈액 스테이지 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체로 구성된 군으로부터 선택된다.

본원에서 사용되는 용어 "면역원 유도체"는 사람에게 내부 투여한 후 단백질에 대한 면역반응을 야기시키는 능력을 보유하는 단백질이 일부 절단되거나 그 밖의 유도체와 같은 분자를 포함한다.

서브유닛 백신의 제조시에 유용하게 사용될 수 있는, 단백질의 면역원 단편은 적합한 유전자 단편의 발현에 의해 또는, 예를 들어, 메리필드(Merrifield) 합성법을 사용하는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다 [참고문헌: The Peptides, Vol 2., Academic Press, NY, page 3].

면역원 유도체는 하이브리드, 즉, 그 밖의 플라스모뎀 면역원 또는 그 밖의 비-플라스모뎀 면역원에 대하여 하나 이상의 에피토프를 운반할 수 있는 추가의 서열을 함유하는 융합 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 면역원 유도체는 B형 간염 표면 또는 코어 항원과 같은 담체 폴리펩티드에, 또는 보조제

의 경우에서와 같이 면역 자극 특성을 갖거나, 그렇지 않다면, 단백질 또는 이들의 유도체에 대한 면역 반응을 증대시키거나 단백질 또는 이들의 유도체를 발현시키거나 정제하거나 제형화시키는데 유용한 또 다른 당체에 융합될 수 있다.

본 발명에서 유용한 단백질 또는 이들의 면역원 유도체는 글루타르알데히드와 같은 통상의 결합제를 사용하여 거대분자에 화학적으로 컨쥬케이션될 수 있다[참고문헌: Geerlings et al, (1988) J, Immunol. Methods, 106, 239-244].

하기의 실시예는 본 발명을 예시한다.

실시예

재조합 TRAP의 구성 및 발현.

이것은 W0 90/01496호에 기술된 바와 같이 제조하였다.

RTS,S의 구성 및 발현

이것은 W0 93/10152호에 기술된 바와 같이 제조하였다.

애쥬번테이션(adjuvantation)

하기의 수중유 에멀션 성분을 각각 포함하는 두 개의 보조제 제형을 제조하였다:

SB26: 스쿠알렌 5% 토코페롤 5% 트윈 80 0.4%; 입자 크기 500nm

SB62: 스쿠알렌 5% 토코페롤 5% 트윈 80 2.0%; 입자 크기 180nm

에멀션 SB62의 제조(2배 농도)

트윈 80을 포스페이트 완충 식염수(PBS)중에 용해시켜서 PBS중의 2% 용액을 생성시켰다. 100ml의 2배 농축물 에멀션을 제공하기 위해, DL 알파 토코페롤 5g과 스쿠알렌 5ml를 교반시켜서 완전하게 혼합시켰다. PBS/트윈 용액 90ml를 첨가하고 완전하게 혼합시켰다. 그런 다음, 생성된 에멀션을 주사기를 통해 통과시키고, 마지막으로 M110S 마이크로유체 장치를 사용하여 마이크로유체화시켰다. 생성된 오일 방울의 크기는 약 180nm이었다.

에멀션 SB26의 제조

이러한 에멀션은 0.4% 트윈 80을 이용하여 유사한 방식으로 제조하였다.

표 1에 기재된 바와 같은 그 밖의 에멀션을 유사한 방식으로 제조하였다.

각각의 에멀션 100ml에 두 개의 항원(각각의 항원은 10mg, 용량 당 50 μ g에 해당)를 첨가하고 이를 혼합시켰다. 혼합물을 3D-MPL 100 μ g/ml 및 QS21 100 μ g/ml와 조합시켜서 최종의 제형을 수득하였다. 완충액을 염의 함량 및 pH에 따라서 세팅시켰다.

[표 1]

2배로 농축된 비허클

에멀션 SB	토코페롤%	스쿠알렌%	트윈 80 %	스판85 %	레시턴 %	크기
26	5	5	0.4	0	0	500 nm 90-100% 800 nm 10-0%
26.1	5	5	0.4	0	0.1	500 nm
63	5	5	0.6	0	0	500 nm
64	5	5	0.8	0	0	500 nm
61	5	5	1	0	0	250-300 nm
62	5	5	2	0	0	180 nm
40	5	5	0.4	1	0	500 nm 80-100% 800 nm 20-0%
40.1	5	5	0.4	1	0.1	500 nm
60	5	5	1	1	0	300 nm
65	5	5	0.4	1.5	0	500 nm
66	5	5	0.4	2	0	500 nm

참조예: RTS,S의 다양한 제형

RTS,S는 국제특허출원 WO 93/10152호에 기술되어 있으며, balb/c 마우스의 백신접종을 위해 제형화시켰다. 5마리의 동물을 각 그룹에 있도록 하였다. 7 그룹의 동물에게 다음 제형을 주입하였다:

그룹 1 RTS,S SB62

그룹 2 RTS,S QS21 3D-MPL

그룹 3 RTS,S QS21 3D-MPL SB62

그룹 4 RTS,S 3D-MPL Al(OH)₃

그룹 5 RTS,S Al(OH)₃

그룹 6 어떠한 제형도 주입하지 않음

그룹 7 음성적 대조군

(RTS,S - 5 μ g/용량, 3D-MPL 5 μ g/용량 QS21 5 μ g/용량)

동물에게 접종시키고 첫 번째 면역반응 후 15일에 수혈시키고, 두 번째 면역반응 후 7일 및 15일에 수혈시키고 안티 HBSAg 항체 서브타입에 대하여 검정하였다. QS21 및 3D-MPL로 제형화시켰을 때 에멀션 SB62가 우선적으로 증대되었고, 시너지 형태로 IgG2a 항체 반응을 SB62와 비교하였다.

마우스에서의 증대된 IgG2a 항체 반응은 TH1 타입 반응을 자극하는 보조제 시스템의 능력의 측정이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

TH1 세포 반응의 우선적 자극제인 보조제와 조합된 다수의 말라리아 유도 항원을 포함하는 말라리아 예방 또는 치료용 백신 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 보조제가 MPL을 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 보조제가 QS21을 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중의 어느 한 항에 있어서, 보조제가 수중유 에멀션을 포함함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중의 어느 한 항에 있어서, 말라리아 항원이 ·CS 단백질의 실질적으로 모든 C-말단부, 면역유성 영역의 4개 이상의 탠덤 반복부, 및 B형 간염 바이러스로부터의 표면 항원(HBsAg)를 포함하는 하이브리드 단백질; T/9/96으로 공지된 타이로로부터의 열대열원충의 클로닝된 분리물의 TRAP, 및 이에 80% 이상 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체; 국제특허출원 WO 91/18922호에 기술되어 있는 16kD 단백질, 및 이에 80% 이상의 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체; 열대열원충 또는 삼일열원충의 정단막 항원-1(AMA-1), 및 이에 80% 이상의 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체; 열대열원충 또는 삼일열원충의 씨컴스포로조이트 단백질(csp), 및 이에 80% 이상의 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체; 열대열원충 또는 삼일열원충의 MSP-1(미국특허 제 4,837,016호), 및 이에 80% 이상의 상동성을 지닌 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체; 그 밖의 적혈구외기 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체; 임의로, 혈액 스테이지 단백질, 및 이들의 단편을 포함하는 면역원 유도체로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용됨을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

말라리아 치료 또는 예방용 약제의 제조에 제 1항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 따른 백신 조성물을 사용하는 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 5항 중의 어느 한 항에 따른 유효량의 백신 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 말라리아를 치료하고 예방하는 방법.