200914042

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97115978

※ 申請日期：97.4.30　　※IPC 分類：~~A61K~~ A61K 39/116 (2006.01)
A61K 39/385 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

疫苗

VACCINE

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

比利時商葛蘭素史密斯克藍生物品公司

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S. A.

代表人：（中文/英文）

亞瑟 威廉 羅素 泰若

TYRRELL, ARTHUR WILLIAM RUSSELL

住居所或營業所地址：（中文/英文）

比利時羅克桑薩爾市研究院路89號

RUE DE I'INSTITUT 89, B-1330 RIXENSART BELGIUM

國　籍：（中文/英文）

比利時　BELGIUM

三、發明人：（共 1 人）

姓　名：（中文/英文）

珍　普爾門

POOLMAN, JAN

國　籍：（中文/英文）

荷蘭　THE NETHERLANDS

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2007年05月02日；0708522.8
2. 英國；2007年06月28日；0712658.4
3. 英國；2008年02月05日；0802108.1

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.
2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☑ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☑ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於疫苗領域，且尤其係關於初次免疫接種時程，及用於執行本發明之該等免疫接種時程之套組。

【先前技術】

為將不適降至最小及維持高順應性，可供以常規嬰兒免疫接種時程投藥所推薦之愈來愈多之疫苗使得使用組合疫苗成為主流。若新引入之疫苗可與當前疫苗組合使用，則會大大促進新引入疫苗之併入。然而，組合疫苗具有抗原干擾針對疫苗內之其他抗原之免疫反應的風險，且同樣，共同投與不同疫苗具有類似風險。WHO最近在流行病學週報(Weekly Epidemiological Record；第12期，2007年3月23日)中稱，疫苗"不應對針對同時給予之其他疫苗的免疫反應有明顯干擾"。因此，全世界認識到監測該等情境下之免疫反應及使免疫干擾風險最小化之重要性。

CRM-197為醣類抗原之通用載體且已於許可疫苗(包括例如Prevnar®及Meningitec®)中用於初次免疫接種時程。然而，本發明人已發現，CRM對針對某些抗原(在本文中其稱敏感性抗原)的免疫反應具有負面影響。本發明人亦已發現其他新認識到的可對敏感性抗原發生免疫干擾之方式及可減少此免疫干擾之方法。

二十世紀四十年代引入之針對百日咳疾病的疫苗接種極為成功地降低了因該疾病存在於兒童及嬰兒中所致之罹病率及死亡率。最近數十年，在具有高嬰兒百日咳疫苗接種

覆蓋率的國家中，伴隨此成功而來的為此流行疾病轉向高齡人群及極幼嬰兒，其具有嚴重併發症之更高風險。

始於6週齡至8週齡之疫苗接種時程遺留數月之時窗，其中未免疫或部分免疫之嬰兒易因緊密接觸而可能遭受百日咳感染。針對百日咳的極早期新生兒疫苗接種因使新生兒易受疾病侵襲之時期減少而可為一種保護極幼嬰兒的方式。由於出生時免疫系統部分不成熟，因此新生兒免疫接種通常不引起快速的抗體反應，但可形成有效的免疫啟始(priming)，從而可為將來的反應奠定基礎(Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. Vaccine 2001, 19 : 3331-3346)。

六十年代，使用當時可供利用之DTPw疫苗對該方法進行了研究，從而得到免疫反應比典型後期疫苗接種時程低的暫時性"免疫麻痺"(Provenzano W, Wetterlow LH, Sullivan CL. Immunization and antibody response in the newborn infant. I-Pertussis inoculation within twenty - four hours of birth. 1965 NEJM；第273卷，第17期：959-965)。之後，Siegrist及團隊在臨床前研究中證明使用非細胞百日咳DTPa組合疫苗之方法之可行性(Roduit C, Bozzotti P, Mielcarek N，等人，Immunogenicity and protective efficacy of neonatal vaccination against Bordetella pertussis in a murine model: evidence for early control of pertussis. Infect Immun 2002年7月;70(7): 3521-8)。

本發明人設計了臨床研究，以評估Pa疫苗加速針對百日

咳之抗體反應形成之出生接種劑量之可行性。研究抗體反應對初次免疫接種時程之影響。

【發明內容】

本發明人已意外發現，即使CRM不與敏感性抗原接合且即使敏感性抗原與CRM不在同一容器內，但在初次免疫接種期間共同投與或以交錯方式投與，過度使用呈(例如)醣接合物載體形式之CRM或其他強抗原(參見下文定義)亦會導致針對敏感性抗原的免疫反應降低。

因此，在本發明之一實施例中，提供一種包含至少九種醣接合物之疫苗套組，其中兩種與七種之間的醣接合物(包括兩種與七種醣接合物)與CRM載體蛋白接合，該套組適用於初次免疫接種時程，該套組包含：

第一容器，其包含：

a) 存在CRM、DT或任何其他DT衍生物，但不與該CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的Hib醣接合物；

b) 視情況至少一種與CRM接合的醣接合物；及

c) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的其他醣接合物；

及第二容器，其包含：

d) 至少一種與CRM接合的醣接合物；

e) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的其他醣接合物；

及視情況第三容器，其視情況包含至少一種醣接合物，

其中

f) 視情況至少一種醣接合物與CRM接合；

g) 視情況至少一種醣接合物不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合。

除非以上明確定義，否則該等九種或九種以上醣可以任何方式分布於本發明之容器中。

因此，若Hib(敏感性抗原)在存在DT衍生物(例如DTP疫苗中之游離DT)之本發明第一容器中之疫苗中，則其可與位於CRM(例如第二容器中之Prevnar®)上之多達7種接合物共同投與。然而，若將第九種或其他醣接合物添加至第一、第二或第三容器中之初次免疫接種方案(例如腦膜炎奈瑟氏菌(*Neisseria meningitidis*)醣，諸如MenC)中，則該接合物應與不為CRM的載體蛋白接合。

因此，當CRM與Hib敏感性抗原不存在於同一容器中時，第一容器中之DT來源可為DTP疫苗。

下表提供可使用如以上實施例中所說明之本發明套組共同投與之疫苗之實例。

第一容器	第二容器	第三容器
Infanrix ® hexa	Prevnar®	MenC(Y)-TT
Infanrix ® hexa/MenC(Y)-TT	Prevnar®	/
Infanrix ® -HB-IPV/Hib-MenC(Y)-TT	Prevnar®	/

每一醣接合物之平均CRM劑量視情況應不超過一定負荷。因此，在本發明之一實施例中，以與CRM接合之醣接合物計，如上所述之套組含有1-15 μg、1-10 μg、1-5 μg或

1-3 μg之平均CRM劑量。在本發明之另一實施例中，如上所述之套組含有小於35 μg(例如2-30 μg、5-25 μg或10-20 μg)之總CRM負荷。

因此，在本發明之套組中，9種(或9種以上)醣中之3者可與CRM接合。在該等3者中，一者可具有2 μg CRM，一者可具有4 μg CRM且一者可具有6 μg CRM。在此情況下，套組中之平均CRM負荷為12 μg/3=4 μg。

類似地，已發現HB表面抗原(HB)相對於例如CRM為敏感性抗原，且本發明人發現CRM使用(例如作為載體)相對於醣接合物之限度，超出此限度會使針對敏感性抗原的免疫反應降低。

因此，在本發明之另一實施例中，提供一種包含至少七種醣接合物之疫苗套組，其中兩種與六種之間的醣接合物(包括兩種與六種醣接合物)與CRM載體蛋白接合，該套組適用於初次免疫接種時程，該套組包含：

第一容器，其包含：

a) 存在CRM、DT或任何其他DT衍生物，視情況吸附於磷酸鋁上的HB；

b) 視情況至少一種與CRM接合的醣接合物；及

c) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的醣接合物；

及第二容器，其包含：

d) 至少一種與CRM接合的醣接合物；

e) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生

物接合的醣接合物；

及視情況第三容器，其視情況包含至少一種醣接合物，其中

f) 視情況至少一種醣接合物與CRM接合；視情況至少一種醣接合物不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合。

因此，在DTP疫苗(諸如Infanrix® hexa)之情形下，HB可存在於第一容器中，7價鏈球菌疫苗(其中不超過6種醣與CRM接合)可存在於第二容器中且MenC-TT可存在於第三容器中。

每一醣接合物之平均CRM劑量視情況應不超過一定負荷。因此，在本發明之一實施例中，以與CRM接合之醣接合物計，如上所述之套組含有1-9 μg、1-6 μg、1-5 μg或1-3 μg之平均CRM劑量。在本發明之另一實施例中，如上所述之套組含有小於20 μg(例如2-18 μg或5-15 μg)之總CRM負荷。

此外，本發明人提出一種可使8種與HB/Hib敏感性抗原相關之醣中7種以上與CRM結合且與敏感性抗原一起投藥的方式，詳言之，務必使敏感性抗原與含有CRM、DT或任何其他DT衍生物之疫苗不處於同一容器中。因此，在本發明之另一實施例中，提供一種包含至少八種與CRM載體蛋白接合之醣接合物的疫苗套組，其適用於初次免疫接種時程，該套組包含：

第一容器，其包含：

a) 不存在CRM、DT或任何其他DT衍生物的敏感性抗原；及

b) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的醣接合物；

及第二容器，其包含：

c) 至少七種、八種、十種、十一種、十三種、十四種或十五種與CRM接合的醣接合物；

d) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的其他醣接合物；

及視情況第三容器，其視情況包含至少一種醣接合物，其中

e) 視情況至少一種醣接合物與CRM接合；

f) 視情況至少一種醣接合物不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合。

該套組在第一容器中具有不存在DT衍生物(例如不存在DTP疫苗或與CRM接合之醣)的疫苗，因此其無CRM相關旁觀者(bystander)干擾的傾向且可與八種或八種以上與CRM接合的接合物(例如，第二容器中與CRM接合的13價肺炎球菌醣接合物，或第二/第三容器中之Prevnar®+MenC-CRM)共同投與。

下表提供可使用如以上實施例中所說明之本發明套組共同投與之疫苗之實例。

第一容器	第二容器	第三容器
Hib或HB	Prevnar® (或位於CRM上之9種、10種、11種、13種或13種以上的醣)	DTP

Hib或HB	Prevnar®+MenC-CRM	DTP
Hib或HB	Prevnar®+DTP	MenC-CRM
Hib或HB	Prevnar®+MenC-CRM+DTP	/
Hib或HB+MenC-TT	Prevnar® (或位於CRM上之9種、10種、11種、13種或13種以上的醣)	DTP
Hib或HB+MenC-TT	Prevnar®+DTP	/
Hib或HB	Prevnar® (或位於CRM上之9種、10種、11種、13種或13種以上的醣)+MenC-TT	DTP
Hib或HB	Prevnar®+DTP	MenC-TT
Hib或HB	Prevnar® (或位於CRM上之9種、10種、11種、13種或13種以上的醣)+MenC-TT+DTP	/

此外，本發明人提出一種藉由使與CRM接合之醣數目最小化來提高針對敏感性抗原之免疫反應降低的方式。因此，在本發明之另一實施例中，提供一種包含七種或七種以上醣接合物的疫苗套組，其中少於七種(例如6、5、4、3、2、1或0)醣接合物與CRM載體蛋白接合，該套組適用於初次免疫接種時程，該套組包含：

第一容器，其包含：

a) 不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的Hib醣接合物；

b) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的醣接合物；

及視情況包含至少7種醣接合物的第二容器，其中

c) 少於七種(例如6、5、4、3、2、1或0)醣與CRM接合；

及視情況第三容器，其包含

d) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的醣接合物。

該套組可在第一容器中包含Infanrix® hexa、在第二容器中包含Synflorix®且在第三容器中包含腦膜炎球菌莢膜醣接合物疫苗。

下表提供可使用如以上實施例中所說明之本發明套組共同投與之疫苗之實例，其中CRM上無抗原。

含DTP-Hib的疫苗，諸如 Infanrix® hexa	Synflorix®	Men(AW)C(Y)-TT
Hib	Synflorix®+MenC-TT	DTP
Hib	DTP+Synflorix®	MenC-TT
Hib	Synflorix®	DTP+MenC-TT
Hib	DTP+Synflorix®+MenC-TT	/
Hib+MenC-TT	Synflorix®	DTP
HibMenC(Y)(AW)-TT	Synflorix®	DTPaHBIPV
DTPaHBIPVHibMenC(Y)(AW)	Synflorix®	/

下表指明根據本發明之實施例，何種疫苗應共同投與及不應共同投與：

初次免疫接種時程	可能的免疫效價影響
Hexavac®+Prevnar®	HB↓PS6B↓
Infanrix®hexa+Prevnar®	PS6B↑HB OK
Pediacel®+Prevnar®	PS6B↓
Infanrix®hexa+MenC-CRM	OK
Infanrix®penta+MenC-CRM	OK
Pediacel®+MenC-CRM	OK
Infanrix®-Hib+MenC-CRM	Hib↓
Hexavac®+MenC-TT	Hib↑
Infanrix®hexa+MenC-TT	Hib↑
Pediacel®+MenC-TT	Hib↑
Pediacel®+Prevnar®+MenC-CRM	Hib↓
DTPa+HibMenC(Y)-TT	OK
DTPa(HB)IPVHib+Synflorix®	Hibt↑
Infanrix®-HB-IPV/Hib-MenC(Y)-TT+Synflorix®*	OK
Infanrix®-HB-IPV/Hib-MenC(Y)-TT+Prevnar®*	Hib↓

DTPa(HBIPV)Hib+13v Prevnar	Hib↓
出生時接種Pa，隨後接種Infanrix® hexa	Hib↓HB↓(參見實例3)

*假設給與本文中所概述之成分，然而該等成分尚待測試。

↑及↓表示，與投與含有DTP之疫苗(例如Infanrix® hexa)而不投與任何其他另外疫苗(亦即不共同投藥)之情形相比，針對相關抗原之反應分別增大或減小。

在本發明之另一實施例中，提供一種包含九種或九種以上醣接合物且適用於初次免疫接種之組合疫苗；

a) 其中存在Hib醣接合物，但不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合；

b) 其中兩種與七種之間的醣接合物(包括兩種與七種醣接合物)與CRM接合；

c) 其中一或多種其他醣接合物不與CRM接合。

每一醣接合物之平均CRM劑量視情況應不超過一定負荷。因此，在本發明之一實施例中，以與CRM接合之醣接合物計，如上所述之組合疫苗含有1-15 μg、1-10 μg、1-5 μg或1-3 μg之平均CRM劑量。在本發明之另一實施例中，如上所述之組合疫苗含有小於35 μg(例如2-30 μg、5-25 μg或10-20 μg)之總CRM負荷。

在本發明之另一實施例中，提供一種包含七種或七種以上醣接合物、適用於初次免疫接種的組合疫苗；

a) 其中存在HB；

b) 其中兩種與六種之間的醣接合物(包括兩種與六種醣

接合物)與CRM接合；

c)其中一或多種其他醣接合物不與CRM接合。

每一醣接合物之平均CRM劑量視情況應不超過一定負荷。因此，在本發明之一實施例中，以與CRM接合之醣接合物計，如上所述之組合疫苗含有1-9 μg、1-6 μg、1-5 μg或1-3 μg之平均CRM劑量。在本發明之另一實施例中，如上所述之組合疫苗含有小於20 μg(例如2-18 μg或5-15 μg)之總CRM負荷。

IPV由於其對針對敏感性抗原的免疫反應具有正面影響(亦即，其起免疫調節劑(參見定義)之作用)，故可連同敏感性抗原一起於本發明之套組或組合疫苗中投與。對於該等正面影響，重要的是IPV疫苗與敏感性抗原存在於同一容器中。Pw可類似地起免疫調節劑之作用。

因此，在一實施例中，提供本發明之套組或組合疫苗，其中具有敏感性抗原之容器進一步包含IPV。

在另一實施例中，提供本發明之套組或組合疫苗，其中具有敏感性抗原之容器進一步包含Pw。

在另一實施例中，提供一種投與本發明之套組或組合疫苗的方法。

在本發明之一實施例中，提供一種降低疫苗之初次免疫接種時程中CRM對敏感性抗原之旁觀者干擾的方法，該方法包含以下步驟中之一或多者：

a)減少疫苗中CRM之量及/或位於CRM上之接合物之數目(例如減少至7、6、5、4、3、2、1或0)；

b) 將IPV包括於包含敏感性抗原的疫苗中；

c) 將Pw包括於包含敏感性抗原的疫苗中；

d) 降低包含敏感性抗原之疫苗中的DT劑量；

e) 增大敏感性抗原之劑量；

f) 若Pa存在於包含敏感性抗原的疫苗中，則減小Pa劑量或Pa組分之數目；

g) 自包含敏感性抗原之疫苗中移除CRM，或自套組中完全移除CRM，或自包含敏感性抗原之疫苗中移除CRM、DT及DT衍生物。

在本發明之另一實施例中，提供一種在使用包含八種或八種以上與CRM接合之醣接合物的套組時降低對敏感性抗原之旁觀者干擾的方法，該套組包含：第一容器，其包含：

a) 存在CRM、DT或任何其他DT衍生物的敏感性抗原；

及第二容器，其包含：

b) 七種或七種以上與CRM接合的醣接合物；

c) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合的其他醣接合物；

及視情況第三容器，其視情況包含至少一種醣接合物，該醣接合物：

d) 視情況與CRM接合；

e) 視情況不與CRM接合；

該方法包含將所有CRM、DT或任何其他DT衍生物自包含敏感性抗原之容器中移除或將與CRM接合之醣接合物之

數目減至不超過七種(例如6、5、4、3、2、1或0)的步驟。

在本發明之另一實施例中，提供一種使用本發明之套組或組合疫苗來針對由百日咳博德特氏菌(*Bordetella pertussis*)、破傷風梭菌(*Clostridium tetani*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、B型肝炎病毒(Hepatitis B virus)、b型流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae* type b)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumonia*)及腦膜炎奈瑟氏菌所引起之疾病免疫的方法，其中

a) 在初次免疫接種時程中投與套組或組合疫苗中之各抗原2-3次；

b) Hib不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合；

c) 存在7種或7種以上肺炎鏈球菌莢膜醣接合物抗原接合物；

d) 存在一或多種奈瑟氏菌莢膜醣抗原接合物；

e) 與CRM接合之肺炎鏈球菌及腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣抗原的數目少於8。

在本發明之另一實施例中，提供一種使用本發明之套組或組合疫苗來針對由百日咳博德特氏菌、破傷風梭菌、白喉棒狀桿菌、B型肝炎病毒、b型流感嗜血桿菌、肺炎鏈球菌及腦膜炎奈瑟氏菌所引起之疾病免疫的方法，其中

a) 在初次免疫接種時程中投與套組或組合疫苗中之各抗原2-3次；

b) 減少Pa劑量或Pa組分之數目。

本發明人已觀察到，Pa抗原會對針對敏感性抗原之免疫

反應具有負面影響。

因此，在一實施例中，提供本發明之套組、組合疫苗或方法，其中若Pa存在，則PT(或PT衍生物)以每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量存在於Pa中。

在另一實施例中，提供本發明之套組、組合疫苗或方法，其中若Pa存在，則FHA以每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量存在於Pa中。

在另一實施例中，提供本發明之套組、組合疫苗或方法，其中若Pa存在，則PRN以每0.5 mL劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8-5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量存在於Pa中。

在另一實施例中，提供本發明之套組、組合疫苗或方法，其中若Pa存在，則PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在於Pa中，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在於Pa中且PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在於Pa中。

在另一實施例中，提供本發明之套組、組合疫苗或方法，其中若Pa存在，則PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在於Pa中，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在於Pa中且PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在於Pa中。

定義

約或大約：規定值之±10%，但應符合使用背景。

旁觀者干擾：當連同敏感性抗原投與強抗原(諸如CRM197)時，對針對敏感性抗原(諸如Hib莢膜醣或B型肝炎表面抗原)之免疫反應的影響。即使強抗原與敏感性抗

原不以同一疫苗容器投與，但共同投與或以交錯型初次免疫接種時程投與，亦可觀測到此干擾。舉例而言，與包含敏感性抗原及DT的組合物共同投與之CRM。

共同投藥：在向行醫者同一次就診期間，以在同一或不同部位投與之單獨疫苗投與兩種或兩種以上抗原。通常，在不同部位投與多種疫苗，亦即，引流至不同淋巴結的部位，例如不同肢體。視情況但未必如此(疫苗可在引流至相同淋巴結之部位投與)。

組合疫苗：使用兩種或兩種以上單獨抗原部分之賦予針對兩種或兩種以上疾病之保護性的疫苗。

CRM：去除野生型毒素之毒性且尚未以化學方式去毒之白喉毒素之任何突變體。CRM-197為常用DT突變體。其他DT突變體亦可包括CRM 176、CRM 228、CRM 45(Uchida等人，J. Biol. Chem. 218; 3838-3844, 1973)；CRM 9、CRM 45、CRM 102、CRM 103及CRM 107，及Nicholls及Youle在Genetically Engineered Toxins, Frankel編，Maecel Dekker Inc, 1992中所述之其他突變；Glu-148缺失或突變為Asp、Gin或Ser及/或Ala 158缺失或突變為Gly，及US 4709017或US 4950740中揭示之其他突變；至少一或多個殘基Lys 516、Lys 526、Phe 530及/或Lys 534之突變及US 5917017或US 6455673中揭示之其他突變；或US 5843711中揭示之片段。CRM不包括白喉毒素、白喉類毒素或白喉突變體之類毒素。

DT衍生物：一種抗原，其為白喉毒素之去毒突變體(例

如CRM(參見上文))，或白喉毒素或CRM之化學去毒形式，或保持誘發特異性結合白喉毒素之抗體之功能的白喉毒素之任何其他突變體或截短型。

Hexavac®：組合之白喉-破傷風-非細胞性百日咳-滅活脊髓灰質炎疫苗-B型肝炎-b型流感嗜血桿菌疫苗(DTPa-IPV-HB/Hib疫苗，Sanofi-Aventis)。其含有20 IU之DT、40 IU之TT、25 μg之PT、25 μg之FHA、40 D抗原單位之1型脊髓灰質炎病毒、8 D抗原單位之2型脊髓灰質炎病毒及32 D抗原單位之3型脊髓灰質炎病毒、12 μg之PRP、5 μg之HBsAg。

Hib：與載體蛋白接合的PRP莢膜醣。本發明之套組或組合疫苗每劑量可包含1-10 μg(例如2-8 μg、3-7 μg、4-6 μg)與或不與諸如ADH之連接子接合的醣。Hib之實例為已知接合物Hib疫苗(諸如Hiberix®(GlaxoSmithKline Biologicals s.a.))中所含的抗原。本發明之Hib中可使用各種蛋白質載體，例如TT或NTHi PD(EP 0594610)。本發明之Hib中之另一可能的蛋白質載體為腦膜炎奈瑟氏菌之OMC或OMP(外膜蛋白質複合物)(例如關於來自Merck & Co. Inc之PedvaxHIB內之Hib-OMC接合物)。

免疫調節劑：於疫苗中投與之抗原，與僅將敏感性抗原連同強抗原一起投藥之情形相比，該抗原在連同敏感性抗原及強抗原一起投藥時，使針對由敏感性抗原所來源之生物體所引起之疾病的免疫反應改良。實例包括IPV及Pw。

Infanrix® hexa：組合之白喉-破傷風-非細胞性百日咳-B

型肝炎-滅活脊髓灰質炎疫苗-b型流感嗜血桿菌疫苗(DTPa-HBV-IPV/Hib疫苗，GlaxoSmithKline)。其含有至少30個國際單位(IU)之DT、至少40 IU之TT、25 μg之PT、25 μg之FHA、8 μg之PRN、10 μg之B型肝炎表面抗原(HBsAg)、40 D抗原單位之1型脊髓灰質炎病毒、8 D抗原單位之2型脊髓灰質炎病毒、32 D抗原單位之3型脊髓灰質炎病毒及10 μg與TT接合之聚核糖基核糖醇磷酸酯(PRP)。

Infanrix® penta：組合之白喉-破傷風-非細胞性百日咳-B型肝炎-滅活脊髓灰質炎疫苗(DTPa-HBV-IPV疫苗，GlaxoSmithKline)。其含有至少30 IU之DT、至少40 IU之TT、25 μg之PT、25 μg之FHA、8 μg之PRN、10 μg之HBsAg、40 D抗原單位之1型脊髓灰質炎病毒、8D抗原單位之2型脊髓灰質炎病毒及32 D抗原單位之3型脊髓灰質炎病毒。

套組：可將單獨容器中之疫苗連同其使用說明書一起封裝(然而含義並非為在投藥之前將容器內含物混合)。或者，可將疫苗與如何將其與描述於本發明之套組中之其他疫苗一起使用之說明書分開封裝。本發明之套組中之疫苗可經著色或編號，或採用行醫者易識別之應將本發明之套組中之哪些疫苗/容器共同投與且如何並何時應投與該等疫苗/容器(共同投藥或以初次免疫接種時程交錯投藥)的其他系統。

視情況：在本文中，在各種情形下，意欲為所述可選特徵存在或不存在之表述基礎。

Pa：非細胞性百日咳疫苗，通常包含PT、FHA及PRN，及視情況2型及3型凝集素原。

Pediacel®：組合之白喉-破傷風-非細胞性百日咳-滅活脊髓灰質炎疫苗-b型流感嗜血桿菌疫苗(DTPa-IPV/Hib疫苗，Sanofi-Aventis)。其含有至少30 IU之DT、至少40 IU之TT、20 μg之PT、20 μg之FHA、3 μg之PRN、5 μg之FIM2及FIM3、40 D抗原單位之1型脊髓灰質炎病毒、8 D抗原單位之2型脊髓灰質炎病毒及32 D抗原單位之3型脊髓灰質炎病毒及10 μg與TT接合之PRP。

Prevnar®：由來源於以下血清型且皆與CRM-197接合之莢膜醣組成的7價肺炎鏈球菌疫苗(Wyeth)：4、6B、9V、14、18C、19F及23F接合物。

13價Prevnar：由與CRM-197接合之莢膜醣組成的13價肺炎鏈球菌疫苗(Wyeth)。

初次免疫接種：一般在生命之第一年內免疫接種之時程，通常包含針對各種抗原的2或3次免疫接種，例如在第2、4、6個月或第1、3、5個月或第2、3、4個月免疫接種。該等抗原可共同投與(在同一就診點，通常在不同肢體給藥且因此通常引流至不同淋巴結)或以交錯方案投與。由於共同投藥包括較少向行醫者就診且因此產生更佳順應性，因此共同投藥通常較佳。

PS6B：來源於肺炎鏈球菌血清型6B的莢膜多醣接合物。

PT衍生物：類毒素化之百日咳毒素，或者經去毒且因此

不需要化學去毒的突變體。

醣：可指示多醣或寡醣且包括兩者。醣通常指獲自病原菌(例如b型流感嗜血桿菌、腦膜炎奈瑟氏菌、肺炎鏈球菌)的莢膜醣抗原，且可為疫苗技術中已熟知的全長多醣或可為細菌'尺寸層面之醣'及"寡醣"(其天然具有低重複單元數目，或為尺寸減小之多醣以便處理，但仍能夠在宿主中誘發保護性免疫反應)(參見例如EP 497525)。

敏感性抗原：在初次免疫接種時程中尤其易受免疫干擾(尤其旁觀者干涉)的抗原。與單獨投與敏感性抗原之情形相比，於疫苗中投與的抗原當連同強抗原(參見下文)一起投與時，對由該敏感性抗原所來源之生物體所引起之疾病產生降低之免疫反應。實例包括B型肝炎表面抗原、b型流感嗜血桿菌抗原及PS6B。

交錯投藥：在不同次向行醫者就診期間，以初次免疫接種時程於單獨疫苗中投與兩種或兩種以上抗原。該等投藥通常間隔1-4週或1-4週以上。

強抗原：與單獨投與敏感性抗原之情形相比，於疫苗中投與的抗原當連同敏感性抗原一起(或同時)投與時，對由該敏感性抗原所來源之生物體所引起之疾病產生降低之免疫反應。實例包括Pa、CRM-197。

Synflorix®：10價肺炎鏈球菌疫苗(GlaxoSmithKline)，其由以下接合物組成：PS1-PD、PS4-PD、PS5-PD、PS6B-PD、PS7F-PD、PS9V-PD、PS14-PD、PS18C-TT、PS19F-DT及PS23F-PD接合物(例如，以每一人類劑量計分別為1 μg、

3 μg、1 μg、1 μg、1 μg、1 μg、1 μg、3 μg、3 μg、1 μg 醣之劑量)(參見例如WO2007/071707)。

【實施方式】

本發明之套組及組合疫苗中之抗原以"免疫有效量"存在，亦即，將該量以單次劑量或作為一系列劑量之部分投與個體可有效治療或預防疾病。按照公認初次免疫接種時程進行給藥治療，必要時隨後為強化劑量。

DTP疫苗組分

本發明之DTP疫苗賦予針對由白喉棒狀桿菌、破傷風梭菌及百日咳博德特氏菌所引起之疾病之保護性。其一般包含白喉類毒素(DT)、破傷風類毒素(TT)及包含如下文所述之一或多種組分的全細胞百日咳(Pw)或非細胞性百日咳(Pa)。

白喉抗原通常為白喉類毒素。白喉類毒素(DT)之製備已有充分記錄。可使用任何適當的白喉類毒素。舉例而言，DT不僅可藉由將毒素自白喉棒狀桿菌之培養物中純化，繼而化學去毒來製備，而且替代性地藉由將毒素之重組或遺傳去毒類似物(例如CRM197或如US 4,709,017、US 5,843,711、US 5,601,827及US 5,917,017中所述的其他突變體)純化來製備。在一實施例中，本發明之白喉類毒素可吸附於諸如氫氧化鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，本發明之白喉類毒素可吸附於諸如磷酸鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，白喉類毒素可吸附於氫氧化鋁與磷酸鋁之混合物上。本發明之套組或組合疫苗一般包含劑量介於10-120 μg

之間、介於50-100 μg之間、介於70-100 μg之間或介於80-95 μg之間的DT。

本發明之破傷風抗原通常為破傷風類毒素。破傷風類毒素(TT)之製備方法已為此項技術中所熟知。在一實施例中，TT不僅可藉由將該毒素自破傷風梭菌之培養物中純化，隨後化學去毒來製備，而且可替代性地藉由將該毒素之重組或遺傳去毒類似物(例如，如EP 209281中所述之彼等物)純化來製備。可使用任何適當的破傷風類毒素。'破傷風類毒素'可涵蓋全長蛋白質之免疫原性片段(例如片段C(參見EP 478602))。在一實施例中，本發明之破傷風類毒素可吸附於諸如氫氧化鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，本發明之破傷風類毒素可吸附於諸如磷酸鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，破傷風類毒素可吸附於氫氧化鋁與磷酸鋁之混合物上。本發明之套組或組合疫苗一般包含劑量介於10-60 μg之間、介於20-50 μg之間或介於30-48 μg之間的DT。

本發明之百日咳組分可為非細胞性百日咳(Pa)(其中使用經純化之百日咳抗原)或全細胞百日咳(Pw)(其中將死菌全細胞百日咳用作百日咳組分)。

本發明之Pa可包含以下各物中之一或多種：百日咳類毒素(PT)、絲狀血球凝集素(FHA)、百日咳桿菌黏附素(pertactin，PRN)、菌毛凝集素原FIM2及FIM3。詳言之，其可包含：PT、FHA、PRN、FIM2或FIM3；或，PT+FHA、PT+PRN、PT+FIM2、PT+FIM3、FHA+PRN、FHA+FIM2、

FHA+FIM3、PRN+FIM2、PRN+FIM3 或 FIM2+FIM3；或 PT+FHA+PRN、PT+FHA+FIM2、PT+FHA+FIM3、PT+PRN+FIM2、PT+PRN+FIM3、PT+FIM2+FIM3、FHA+PRN+FIM2、FHA+PRN+FIM3、FHA+FIM2+FIM3 或 PRN+FIM2+FIM3；或PT+FHA+PRN+FIM2、PT+FHA+PRN+FIM3 或 FHA+PRN+FIM2+FIM3；或PT+FHA+PRN+FIM2+FIM3。

本發明之套組或組合疫苗可包含藉由熟知之甲醛處理方法或藉助於突變加以去毒的PT(PT衍生物)。已發現，該蛋白質之S1次單元內的殘基之取代可產生保留其PT之免疫特性及保護特性，但毒性降低或無毒性的蛋白質(EP 322533)。該等突變體可以低於20-25 μg之劑量使用。

在本發明之一實施例中，Pa組分以常用於許可疫苗(例如Infanrix®)之劑量(諸如約25 μg之PT、25 μg之FHA及8 μg之PRN)存在。

本發明之Pw包含死菌全細胞百日咳。Pw可藉由若干方法(包括無汞方法)滅活。該等方法可包括加熱滅活法(例如56℃，10分鐘)、甲醛滅活法(例如0.1%甲醛，在37℃下，24小時)、戊二醛滅活法(例如0.05%戊二醛，在室溫下，10分鐘)、丙酮-I滅活法(例如在室溫下處理三次)及丙酮-II滅活法(例如在室溫下處理三次，且第四次在37℃下處理)(參見例如Gupta等人，1987, J. Biol. Stand. 15:87；Gupta等人，1986, Vaccine, 4:185)。適用於本發明之死菌全細胞百日咳博德特氏菌(Pw)之製備方法揭示於WO 93/24148中，用於製備DT-TT-Pw-HepB疫苗之適當調配方

法亦揭示於WO 93/24148中。以往使用硫柳汞(Thiomersal)來製備死菌全細胞百日咳博德特氏菌。然而，在一實施例中，其未用於本發明疫苗之調配方法中。

通常使用5-50 IOU、7-40 IOU、9-35 IOU、11-30 IOU、13-25 IOU、15-21 IOU或約或恰好20 IOU之Pw劑量。

在一實施例中，本發明之百日咳組分可吸附於諸如氫氧化鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，本發明之百日咳組分可吸附於諸如磷酸鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，百日咳組分可吸附於氫氧化鋁與磷酸鋁之混合物上。

IPV疫苗組分

本發明之IPV可包含1型滅活脊髓灰質炎病毒(例如Mahoney或Brunhilde)、2型滅活脊髓灰質炎病毒(例如MEF-1)或3型滅活脊髓灰質炎病毒(例如Saukett)，或該等類型病毒中之兩者或全部三者之組合。本發明之套組或組合疫苗可包含1型IPV或2型IPV或3型IPV，或1型IPV與2型IPV，或1型IPV與3型IPV，或2型IPV與3型IPV，或1型IPV、2型IPV及3型IPV。

滅活脊髓灰質炎病毒(IPV)之製備方法已為此項技術中所熟知。在一實施例中，IPV應包含如疫苗技術中共知之1型、2型及3型IPV，且可為經甲醛滅活的沙克脊髓灰質炎疫苗(Salk polio vaccine)(參見例如Sutter等人，2000, Pediatr. Clin. North Am. 47:287；Zimmerman & Spann 1999, Am Fam Physician 59:113；Salk等人，1954, Official Monthly Publication of the American Public Health

Association 44(5):563；Hennesen, 1981, Develop. Biol. Standard 47:139；Budowsky, 1991, Adv. Virus Res. 39:255)。

在一實施例中，不使IPV吸附(例如在與其他組分(若存在)混合之前)。在另一實施例中，本發明之IPV組分可吸附於諸如氫氧化鋁之鋁鹽上(例如在與其他組分(若存在)混合之前或之後)。在另一實施例中，本發明之IPV組分可吸附於諸如磷酸鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，IPV組分可吸附於氫氧化鋁與磷酸鋁之混合物上。若吸附，則一或多種IPV組分可單獨吸附或作為混合物共同吸附。IPV可藉由如WO 2004/039417中所述之特定乾燥方法加以穩定。

脊髓灰質炎病毒可於細胞培養物中培養。細胞培養物可為VERO細胞系或PMKC，其為來源於猴腎的連續細胞系。VERO細胞可方便地為經培養之微載體。在病毒感染之前及在病毒感染期間培養VERO細胞可包括使用牛源物質，諸如小牛血清，且此物質應獲自無牛海綿狀腦炎(BSE)之來源。培養物亦可包括諸如乳白蛋白水解產物之物質。培養後，可使用諸如超濾、滲濾及層析之技術純化病毒粒子。病毒投與患者之前須加以滅活，且此舉可藉由用甲醛處理來達成。

可將病毒個別地培養、純化且滅活，且接著加以組合，以得到本體混合物供IPV疫苗使用或添加至包含DTPw-IPV或DTPa-IPV之疫苗中之所吸附之白喉及破傷風抗原及百日咳組分中。

脊髓灰質炎疫苗之標準劑量現今傾向於含有40 D抗原單

位之1型滅活脊髓灰質炎病毒、8 D抗原單位之2型滅活脊髓灰質炎病毒及32 D抗原單位之3型滅活脊髓灰質炎病毒(例如Infanrix®-IPV™)。

在一實施例中，本發明之IPV疫苗劑量可包含10-36 D抗原單位之1型IPV。

在一實施例中，本發明之IPV疫苗劑量可包含2-7 D抗原單位之2型IPV。

在一實施例中，本發明之IPV疫苗劑量可包含8-29 D抗原單位之3型IPV。

B型肝炎抗原

B型肝炎表面抗原(HBsAg)之製備已有充分記錄。參見例如Hartford等人，1983, Develop. Biol. Standard 54:125；Gregg等人，1987, Biotechnology 5:479；EP0226846；EP0299108。其可如下製備。由於在HBV感染期間大量HBsAg在肝中合成且釋入血流中，因此一方法涉及自慢性B型肝炎攜帶者之血漿中純化顆粒形式之抗原。另一種方法涉及藉由重組DNA方法表現蛋白質。HBsAg可藉由在釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、畢赤氏酵母(pichia)、昆蟲細胞(例如Hi5)或哺乳動物細胞中表現來製備。HBsAg可插入質體中，且其自質體之表現可藉由啟動子(諸如"GAPDH"啟動子，獲自甘油醛-3-磷酸脫氫酶基因)控制。酵母可於合成培養基中培養。接著，HBsAg可藉由包括諸如沈澱、離子交換層析及超濾之步驟之方法純化。純化之後，可使HBsAg經受透析(例如用半胱胺酸)。HBsAg可以顆粒形式

使用。

如本文中所使用，表述"B型肝炎表面抗原"或"HBsAg"包括顯示HBV表面抗原之抗原性的任何HBsAg抗原或其片段。應瞭解，除226個胺基酸序列之HBsAg S抗原(參見Tiollais等人，1985, Nature 317:489及其中之參考文獻)外，如本文中所述之HBsAg需要時亦可含有如以上參考文獻及EP 0278940中所述之pre-S序列之全部或部分。詳言之，HBsAg可包含包括相繼含有HBsAg之L-蛋白質之殘基133-145及殘基175-400之胺基酸序列(相對於ad血清型之B型肝炎病毒上之開放閱讀框架)的多肽(此多肽稱為L*；參見EP 0414374)。本發明範圍內之HBsAg亦可包括EP 0198474(Endotronics)中所述之preS1-preS2-S多肽或其類似物，諸如EP 0304578(McCormick及Jones)中所述之彼等類似物。如本文中所述的HBsAg亦可指突變體，例如WO 91/14703或EP 0511855A1中所述的"逃避突變體"，尤其在位置145處胺基酸由甘胺酸取代為精胺酸的HBsAg。

HBsAg可為顆粒形式。顆粒可僅包含(例如)S蛋白質或可為複合顆粒，例如(L*，S)，其中L*如以上所定義且S表示HBsAg之S-蛋白質。該顆粒有利地為於酵母中所表現之形式。

在一實施例中，HBsAg為EngerixB®(GlaxoSmithKline Biologicals S.A.)中所用的抗原，其進一步描述於WO93/24148中。

B型肝炎表面抗原可吸附於磷酸鋁上，此可在與其他組

分混合之前進行(描述於WO 93/24148中)。B型肝炎組分應大體不含硫柳汞(製備無硫柳汞之HBsAg的方法先前已公開於EP 1307473中)。

本發明之套組或組合疫苗可包含劑量為約10 μg之HB。

b型流感嗜血桿菌抗原

包含獲自B型流感嗜血桿菌之抗原的疫苗已描述於WO 97/00697中。本發明之疫苗可使用任何適當的Hib抗原。抗原可為獲自與載體蛋白接合或混合之Hib的莢膜醣(PRP)。該醣為核糖、核糖醇及磷酸鹽之聚合物。Hib抗原視情況可如WO 97/00697中所述吸附於磷酸鋁上，或可如WO 02/00249中所述不吸附，或可不經歷特定吸附過程。

本文中之抗原'不吸附於鋁鹽佐劑上'意謂，調配組合物之過程不包括在新製鋁鹽佐劑上表現或專門吸附抗原之步驟。

Hib可與可提供至少一個T-輔助細胞抗原決定基之任何載體接合，且可為破傷風類毒素、白喉類毒素、蛋白質D或腦膜炎奈瑟氏菌OMC。

Hib可凍乾且可臨時復水(例如用視情況包含本發明之疫苗之其他抗原成分的稀釋劑臨時復水)。在一實施例中，Hib係如WO 02/00249中所述以低劑量(例如1-6 μg、2-4 μg或約或恰好2.5 μg)存在。

在一實施例中，本發明之套組及組合疫苗包含劑量為約10 μg之Hib。在另一實施例中，本發明之套組及組合疫苗可包含劑量為約2.5 μg之Hib。

A型、B型、C型、W-135型或Y型腦膜炎奈瑟氏菌抗原

本發明之套組或組合疫苗可包含選自由以下各物種組成之群之細菌之一或多種莢膜醣：A型腦膜炎奈瑟氏菌、B型腦膜炎奈瑟氏菌、C型腦膜炎奈瑟氏菌、Y型腦膜炎奈瑟氏菌及W-135型腦膜炎奈瑟氏菌(本文中以下稱W)。

詳言之，本發明之套組或組合疫苗可包含獲自以下各菌株之腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣接合物：菌株A、B、C、Y或W；或，菌株A+B、A+C、A+Y、A+W、B+C、B+Y、B+W、C+Y、C+W或Y+W；或，菌株A+B+C、A+B+Y、A+B+W、A+C+Y、A+C+W、B+C+Y、B+C+W或C+Y+W；或，菌株A+B+C+Y、A+B+C+Y、A+C+Y+W、B+C+Y+W；或，菌株A+B+C+Y+W。

在一實施例中，本發明之腦膜炎奈瑟氏菌組分可吸附於諸如氫氧化鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，本發明之腦膜炎奈瑟氏菌組分可吸附於諸如磷酸鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，腦膜炎奈瑟氏菌組分可吸附於氫氧化鋁與磷酸鋁之混合物上。在一實施例中，腦膜炎奈瑟氏菌組分可不吸附於例如鋁鹽佐劑之佐劑上。

肺炎鏈球菌抗原

本發明之套組或組合疫苗可包含針對肺炎鏈球菌感染賦予保護性的疫苗。該疫苗一般包含獲自7、8、9、10、11、13種或13種以上肺炎鏈球菌血清型的醣，或可包含獲自全部23種已知肺炎鏈球菌血清型的醣。肺炎鏈球菌疫苗之實例包括Prevnar®及Synflorix®，其描述於定義部分

中。

在一實施例中，本發明之肺炎鏈球菌組分可吸附於諸如氫氧化鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，本發明之肺炎鏈球菌組分可吸附於諸如磷酸鋁之鋁鹽上。在另一實施例中，肺炎鏈球菌組分可吸附於氫氧化鋁與磷酸鋁之混合物上。在一實施例中，肺炎鏈球菌組分可不吸附於例如鋁鹽佐劑之佐劑上。

接合物

本發明之細菌莢膜醣接合物可包含任何含有至少一個T-輔助細胞抗原決定基的載體肽、多肽或蛋白質。所用載體蛋白可選自由以下各物組成之群：破傷風類毒素、白喉類毒素、CRM(包括CRM 197、CRM 176、CRM 228、CRM 45、CRM 9、CRM 45、CRM 102、CRM 103及CRM 107)、重組白喉毒素(如US 4,709,017、WO 93/25210、WO 95/33481或WO 00/48638中之任一者中所述)、獲自肺炎鏈球菌之肺炎球菌溶血素(pneumolysin)(視情況化學去毒，或去毒突變體)(參見例如WO 2004/081515及其中所引用之參考文獻)、獲自腦膜炎奈瑟氏菌之OMPC(EP 0372501)，及獲自流感嗜血桿菌的蛋白質D(PD)(EP 594610)。其他載體可包括合成肽(EP 0378881；EP 0427347)、熱休克蛋白(WO 93/17712；WO 94/03208)、百日咳蛋白質(WO 98/58668；EP 0471177)、細胞因子(WO 91/01146)、淋巴因子(WO 91/01146)、激素(WO 91/01146)、生長因子(WO 91/01146)、包含獲自不同病原體來源之抗原之多重人類$CD4^+$ T細胞抗

原決定基的人造蛋白質(Falugi等人，2001, Eur. J. Immunol. 31:3816)、肺炎球菌表面蛋白質PspA(WO 02/091998)、攝鐵蛋白質(WO 01/72337)、獲自艱難梭菌(C. difficile)之毒素A或B(WO 00/61761)、肺炎球菌PhtD(WO 00/37105)、肺炎球菌PhtDE(例如WO 01/98334及WO 03/054007)、PhtX等。

醣可全部位於同一載體上，特定言之，所有獲自特定生物體的醣(例如MenA、MenC、MenW及MenY醣)可全部與TT、DT或CRM-197接合。然而，由於已知之載體抑制效應，因此若在本發明之各種組合物中，其中所含的醣抗原('n'種抗原)與一個以上的載體接合，則此可為有利的。因此(n-1)種醣可(單獨)攜帶於一種類型之載體上，且1種醣可攜帶於不同載體上，或(n-2)種醣可攜帶於一載體上，且2種醣可攜帶於兩種不同的載體上等。舉例而言，在含有4種細菌醣接合物的疫苗中，1、2或全部4種醣接合物可與不同載體接合。然而，蛋白質D可用於組合物中之各種(2、3、4種或4種以上)醣而無明顯載體抑制效應。Hib可以TT、DT或CRM197接合物形式存在，且MenA、MenC、MenY及MenW可為TT、DT、CRM197或PD接合物。Vi可以TT、DT或CRM197接合物形式存在。由於蛋白質D提供可提供針對流感嗜血桿菌之保護性的另一種抗原，因此其為適用載體。在一實施例中，全部醣係與相同載體蛋白接合。

Vi可藉由(例如)利用碳二醯亞胺(例如EDAC)縮合化學的

方法與載體蛋白接合(假定Vi重複次單元包含羧酸基團)。此舉可藉由如下反應達成：(i)Vi之COOH與蛋白質之NH_2之間發生單一碳二醯亞胺反應；或(ii)可發生於Vi之COOH與同二官能連接子分子之NH_2之間及蛋白質之COOH與同二官能連接子分子之NH_2之間，或Vi之COOH與異二官能連接分子之NH_2之間及蛋白質之NH_2與異二官能連接分子之COOH之間的雙重碳二醯亞胺反應。

可配合游離載體蛋白使用接合。在一實施例中，當給定載體蛋白以游離形式與接合形式兩者存在於本發明之組合物中時，總體而言，未接合形式在組合物中不超過載體蛋白總量之5%，或在另一實施例中，以小於2重量%之量存在。

醣需要時可用任何適當連接子藉由任何已知方法(例如，Likhite之美國專利4,372,945及Armor等人之美國專利4,474,757)連接至載體蛋白。

醣在接合之前通常經活化或官能化。活化可涉及(例如)氰化劑，諸如CDAP(四氟硼酸1-氰基-二甲基胺基吡錠)(WO 95/08348及WO 96/29094)。氰化反應可在相對溫和的條件下執行，此避免鹼性敏感醣之水解。此合成容許與載體蛋白直接偶合。其他適當技術使用碳二醯亞胺、醯肼、活性酯、降硼烷、對硝基苯甲酸、N-羥基丁二醯亞胺、S-NHS、EDC或TSTU。

經由連接子基團之鍵聯可利用任何已知程序形成，例如US 4,882,317及US 4,695,624中所述的程序。一種類型之鍵

聯包括將醣還原性胺化、使所得胺基與己二酸連接子基團之一端偶合(EP 0477508；Porro等人，1985, Mol. Immunol. 22:907；EP 0208375)且接著使蛋白質與己二酸連接子基團之另一端偶合。其他連接子基團包括B-丙醯胺基(WO 00/10599)、硝基苯基-乙基胺(Gever等人，1979, Med. Microbiol. Immunol. 165:171)、鹵醯基鹵化物(US 4,057,685)、糖苷鍵(US 4,673,574；US 4,761,283；US 4,808,700)、6-胺基己酸(US 4,459,286)、ADH(US 4,965,338)、C4至C12部分(US 4,663,160)等。可使用直接鍵聯替代使用連接子。與蛋白質直接鍵聯可包含將醣氧化，隨後用蛋白質還原性胺化(如例如US 4,761,283及US 4,356,170中所述)，或直接CDAP反應。

接合之後，可將游離醣與接合醣分離。對於此分離存在多種適當方法，包括疏水性層析、切向超濾、滲濾等(亦參見Lei等人，2000, Dev Biol. (Basel). 103:259；WO 00/38711；US 6,146,902)。在一實施例中，若疫苗包含游離形式與接合形式之給定醣，則總體而言，未接合形式在組合物中不超過給定醣總量之20重量%(例如，≤15%、≤10%、≤5%、≤2%、≤1%)。

能夠賦予宿主保護性的醣之量(有效量)可由熟習此項技術者判定。在一實施例中，各劑量包含0.1-100 μg醣；在另一實施例中，各劑量包含0.1-50 μg醣；在另一實施例中，各劑量包含0.1-10 μg醣；在又一實施例中，各劑量包含1至5 μg醣。

佐劑

本發明之套組及組合疫苗可包括醫藥學上可接受之賦形劑，諸如適當佐劑。適當佐劑不僅包括鋁鹽，諸如氫氧化鋁或磷酸鋁，而且亦可為鈣鹽、鐵鹽或鋅鹽，或可為醯化酪胺酸或醯化糖之不溶性懸浮液，或可為陽離子或陰離子性衍生化醣、聚磷腈(polyphosphazene)、可生物降解性微球體、單磷醯基脂質A(MPL)、脂質A衍生物(例如減毒脂質A衍生物)、3-O-去醯化MPL、quil A、皂苷(Saponin)、QS21、弗氏不完全佐劑(Freund's Incomplete Adjuvant；Difco Laboratories, Detroit, MI)、Merck佐劑65(Merck and Company, Inc., Rahway, NJ)、AS-2(Smith-Kline Beecham, Philadelphia, PA)、CpG寡核苷酸、生物黏附劑及黏膜黏附劑、微粒、脂質體、聚氧乙烯醚調配物、聚氧乙烯酯調配物、胞壁醯肽或咪唑幷喹啉酮化合物(例如咪喹莫特(imiquamod)及其同源物)。適用作本發明之佐劑的人類免疫調節劑包括細胞因子，諸如介白素(例如IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12等)、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)、腫瘤壞死因子(TNF)、粒細胞，巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)亦可用作佐劑。

在本發明之一實施例中，調配物中之佐劑組合物主要誘發TH1型之免疫反應。高含量之TH1-型細胞因子(例如IFN-γ、TNFα、IL-2及IL-12)傾向於促進針對所投抗原誘發細胞介導之免疫反應。在一實施例(其中反應主要為TH1-型)中，與TH2-型細胞因子之含量相比，TH1-型細胞因子之含量

以更大程度增加。該等細胞因子之含量易使用標準檢定評估。對於細胞因子家族之回顧，參見Mosmann及Coffman, 1989, Ann. Rev. Immunol. 7:145。

因此，主要促進TH1反應的適當佐劑系統包括脂質A衍生物(例如減毒脂質A衍生物)、單磷醯基脂質A(MPL)或其衍生物(尤其3-去-O-醯化單磷醯基脂質A(3D-MPL))，及單磷醯基脂質A、視情況3-去-O-醯化單磷醯基脂質A及鋁鹽之組合。增強之系統包括單磷醯基脂質A與皂苷衍生物之組合，尤其如WO 94/00153中所揭示之QS21與3D-MPL之組合，或如WO 96/33739中所揭示之弱反應原性組合物(其中QS21用膽固醇加以中止)。包括QS21、3D-MPL及生育酚於水包油乳液中的特別有效之佐劑調配物描述於WO 95/17210中。疫苗另外可包含可為QS21的皂苷。調配物亦可包含水包油乳液及生育酚(WO 95/17210)。含有非甲基化CpG之寡核苷酸(WO 96/02555)亦為TH1反應之優選誘導劑且適用於本發明。

本發明之疫苗亦可包含以上所鑑別佐劑中之一或多者之態樣之組合。

$Al(OH)_3/AlPO_4$比率可為0/115、23/92、69/46、46/69、92/23或115/0。

或者本發明疫苗之某些組分可不明確吸附於佐劑(尤其鋁鹽)上。

IPV可吸附於$Al(OH)_3$上，DT可吸附於$Al(OH)_3$或$AlPO_4$上，TT可吸附於$Al(OH)_3$或$AlPO_4$上，Pw可吸附於$AlPO_4$

上，PRN可吸附於$Al(OH)_3$上，HB可吸附於$AlPO_4$上，Hib可吸附於$AlPO_4$上或不吸附，Men ACWY可吸附於$Al(OH)_3$或$AlPO_4$上或不吸附，MenB可吸附於$Al(OH)_3$或$AlPO_4$上或不吸附，Vi可吸附於$Al(OH)_3$或$AlPO_4$上或不吸附，HepA可吸附於$Al(OH)_3$或$AlPO_4$上。

預吸附於鋁鹽上的抗原可個別地在混合之前預吸附。在另一實施例中，抗原混合物可在與其他佐劑混合之前預吸附。在一實施例中，IPV可單獨吸附或以1型IPV、2 IPV與3型IPV之混合物形式吸附。

"吸附抗原"之含義意謂吸附大於30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

本文中所使用之術語"磷酸鋁"及"氫氧化鋁"之含義包括適用於佐配疫苗的氫氧化鋁或磷酸鋁之全部形式。舉例而言，磷酸鋁可為不溶性磷酸鋁(非晶型、半結晶或結晶)之沈澱物，其可視情況(但不排他地)藉由可溶性鋁鹽與磷酸鹽混合而製備。"氫氧化鋁"可為不溶性(非晶型、半結晶或結晶)氫氧化鋁之沈澱物，其可視情況(但不排他地)藉由中和鋁鹽溶液來製備。特別適合為可獲自商業來源的氫氧化鋁及磷酸鋁凝膠之各種形式，例如Superfos(Vedbeck, 2950 Denmark)所供應的Alhydrogel(於水中之3%氫氧化鋁懸浮液)及Adju-for(於鹽水中之2%磷酸鋁懸浮液)。

本發明之疫苗中之非免疫原性組分

除上述抗原組分及佐劑組分外，本發明之組合疫苗通常亦包含一或多種"醫藥學上可接受之載劑或賦形劑"，其包

括任何自身不誘導產生對於接受該組合物之個體有害的抗體之賦形劑。適當賦形劑通常為緩慢代謝的大型巨分子，諸如蛋白質、醣、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合胺基酸、胺基酸共聚物、蔗糖(Paoletti等人，2001, Vaccine, 19: 2118)、海藻糖(WO 00/56365)、乳糖及脂質聚集體(諸如油滴或脂質體)。該等載劑為一般熟習此項技術者所熟知。疫苗亦可含有稀釋劑，諸如水、鹽水、甘油等。此外，可存在輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝物質及其類似物。滅菌無熱原質的磷酸鹽緩衝生理鹽水為典型載劑。醫藥學上可接受之賦形劑之充分論述可得自參考文獻Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第20版，ISBN:0683306472。

本發明之組合物可凍乾或可為水性形式，亦即溶液或懸浮液。此類型之液體調配物容許組合物可由其封裝形式直接投藥而無需於水性介質中復水，且因此可理想地用於注射。組合物可於小瓶中提供，或其可於即充型注射器中提供。注射器可配有針或不配針。注射器包括單次劑量之組合物，而小瓶可包括單次劑量或多次劑量(例如2次劑量)。

本發明之液體疫苗亦適於將其他疫苗自凍乾形式復水。若疫苗係用於該臨時復水，則本發明提供一種套組，該套組可包含兩個小瓶，或可包含一個即充型注射器及一個小瓶，其中在注射之前，使用注射器內含物再活化小瓶內含物。

本發明之組合疫苗可以單位劑量形式或多次劑量形式

(例如2次劑量)封裝。對於多次劑量形式，小瓶優於預填充型注射器。有效給藥體積可以常規方式確定，但供注射用之組合物之典型人類劑量具有0.5 mL之體積。

在一實施例中，本發明之組合疫苗具有介於6.0與8.0之間的pH值；在另一實施例中，本發明之疫苗具有介於6.3與6.9之間的pH值，例如6.6+0.2。疫苗可在此pH值下緩衝。可藉由使用緩衝劑維持穩定的pH值。若組合物包含氫氧化鋁鹽，則可使用組胺酸緩衝劑(WO 03/009869)。組合物應無菌且/或無熱原質。

本發明之組合物可具有相應於人類的等張性。

本發明之組合疫苗可包括抗菌劑(尤其當以多次劑量形式封裝時)。由於硫柳汞引起IPV組分沈澱，因此應避免硫柳汞。可使用其他抗菌劑，諸如2-苯氧基乙醇。任何防腐劑較佳以低含量存在。防腐劑可外部添加且/或可為經混合以形成組合物之本體抗原之組分(例如以防腐劑形式存在於百日咳抗原中)。

在一實施例中，本發明之組合疫苗不含硫柳汞或大體不含硫柳汞。不含硫柳汞或大體不含硫柳汞意謂，最終調配物中不存在足夠的硫柳汞來對IPV組分之效能產生負面影響。舉例而言，若硫柳汞在Pw或B型肝炎表面抗原純化過程期間使用，則其應在與IPV混合之前大體移除。最終疫苗中之硫柳汞含量應小於0.025微克/微克蛋白質、0.02微克/微克蛋白質、0.01微克/微克蛋白質或0.001微克/微克蛋白質，例如0微克/微克蛋白質。在一實施例中，在任何組

分之純化中不添加亦不使用硫柳汞。對於B型肝炎，參見例如EP1307473，且對於其中在硫柳汞不存在下實現殺死的Pw方法，參見上文。

本發明之組合疫苗可包含清潔劑，例如Tween(聚山梨醇酯)，諸如Tween 80。清潔劑一般以低含量(例如<0.01%)存在。

本發明之組合疫苗可包括鈉鹽(例如氯化鈉)以產生張力。組合物可包含氯化鈉。在一實施例中，本發明之組合物中氯化鈉之濃度在0.1至100 mg/mL(例如1-50 mg/mL、2-20 mg/mL、5-15 mg/mL)範圍內，且在另一實施例中，氯化鈉之濃度為10±2 mg/mL NaCl，例如約9 mg/mL。

本發明之組合疫苗一般包括緩衝劑。通常為磷酸鹽或組胺酸緩衝劑。

本發明之組合疫苗可在溶液中包括游離磷酸根離子(例如藉由使用磷酸鹽緩衝劑)，以便有利於抗原不吸附。本發明之組合物中游離磷酸根離子之濃度在一實施例中介於0.1與10.0 mM之間，或在另一實施例中介於1與5 mM之間，或在另一實施例中，為約2.5 mM。

本發明之組合疫苗之特性

在一實施例中，本發明之組合疫苗以調配組合物之個別組分以使得個別組分之免疫原性大體不受組合物中之其他個別組分損害之方式調配成供活體內投與宿主之疫苗。大體不受損害意謂，免疫後，獲得大於單獨投與抗原時所獲得效價之60%、70%、80%或90%或95-100%的針對各組分

之抗體效價。因此，在較佳實施例中，與其單獨投藥相比，對組合中之其他組分不發生(明顯)的損害效應(就保護功效而言)。

疫苗調配物

在一實施例中，將本發明之組合疫苗調配成供活體內投與宿主之疫苗，以使得其對可接受百分比之受檢者賦予優於各抗原組分之血清保護標準之抗體效價。此為評估疫苗在整個群體中之功效的重要測試。具有相關抗體效價的抗原(高於該效價，認為宿主針對該抗原已血清轉化)已熟知，且該等效價已由諸如WHO之組織公開。在一實施例中，80%以上之統計學上顯著之受檢者樣本已血清轉化，在另一實施例中，90%以上之統計學上顯著之受檢者樣本已血清轉化，在另一實施例中，93%以上之統計學上顯著之受檢者樣本已血清轉化，且在又一實施例中，96-100%之統計學上顯著之受檢者樣本已血清轉化。

各疫苗劑量中抗原之量係選擇為誘導免疫保護反應而無一般疫苗之明顯不良副作用的量。該量將視使用何種特異性免疫原而改變。一般而言，預計各劑量將包含1-1000 μg之總免疫原，或1-100 μg或1-40 μg或1-5 μg之總免疫原。特定疫苗之最佳量可藉由包括觀測受檢者中之抗體效價及其他反應之研究來確定。初次疫苗接種過程可包括遵照WHO之DTP免疫接種建議，例如間隔一至兩個月給與2-3劑疫苗。

本發明疫苗之封裝

本發明之組合疫苗可封裝於不同類型之容器中，例如小瓶、注射器等。多次劑量小瓶通常包含可再密封塑料孔，無菌針可經由該孔插入以移除一定劑量之疫苗，針移除後該孔可再密封。

疫苗可以多個容器(例如2或3個)供應。容器內含物可在以單次注射投與宿主前臨時混合，或其可在不同部位同時投與。疫苗之劑量通常為0.5 mL。

本發明人意外發現，以上述方式提供之套組有利地以最佳方式向宿主免疫系統提供不同抗原。該套組向行醫者提供免疫宿主之最佳方法，其具有以下優點中之一或多者：針對所有抗原之保護功效、最小反應原性、最小載劑抑制干擾、最小佐劑/抗原干擾或最小抗原/抗原干擾。以此方式，該等目標可以最少投藥次數(兩次)(視情況在向行醫者同一次就診時進行)達成。

在一實施例中，第一及第二容器之組合疫苗係在不同部位同時投與(如在"本發明疫苗之投藥"下所述)，且在一替代實施例中，本發明人預見可將第一與第二容器之內含物在以單劑疫苗形式投藥之前混合(視情況臨投藥前混合)。

製備本發明之疫苗

本發明亦提供一種製備疫苗調配物的方法，該方法包含將疫苗之組分與醫藥學上可接受之賦形劑混合在一起的步驟。

在本發明之一實施例中，提供如本文中所述之用於藥物的疫苗，該藥物用於治療或預防因百日咳博德特氏菌、破

傷風梭菌、白喉棒狀桿菌、B型肝炎病毒、b型流感嗜血桿菌、肺炎鏈球菌及腦膜炎奈瑟氏菌感染所致之疾病。

此外，亦提供一種針對由以下各病原體所致之疾病免疫人類宿主之方法：百日咳博德特氏菌、破傷風梭菌、白喉棒狀桿菌、B型肝炎病毒、b型流感嗜血桿菌、肺炎鏈球菌及腦膜炎奈瑟氏菌，該方法包含將免疫保護劑量之本發明疫苗投與宿主。

各疫苗劑量中抗原之量係選擇為誘導免疫保護反應而無一般疫苗之明顯不良副作用的量。該量將視使用何種特異性免疫原及如何呈遞其而改變。在一實施例中，各劑量包含0.1-100 μg醣；在另一實施例中，各劑量包含0.1-50 μg醣；在另一實施例中，各劑量包含0.1-10 μg醣；在又一實施例中，各劑量包含1至5 μg醣。

在一實施例中，疫苗中蛋白質抗原之含量在1-100 μg範圍內；在另一實施例中，疫苗中蛋白質抗原之含量在5-50 μg範圍內；在另一實施例中，疫苗中蛋白質抗原之含量在5-25 μg範圍內。

疫苗製備一般描述於Vaccine Design["The subunit and adjuvant approach" (Powell M.F.及Newman M.J.編) (1995) Plenum Press New York]中。於脂質體內之囊封描述於Fullerton之美國專利4,235,877中。蛋白質與巨分子之接合揭示於例如Likhite之美國專利4,372,945及Armor等人之美國專利4,474,757中。Quil A之用途揭示於Dalsgaard等人，1977, Acta Vet Scand. 18:349中。3D-MPL可獲自Ribi

immunochem, USA且揭示於英國專利申請案第2220211號及美國專利4,912,094中。QS21揭示於美國專利5,057,540中。

在一實施例中，每0.5 mL劑量之本體疫苗中接合物之量小於10 μg(以接合物中之醣計)；在另一實施例中，接合物之量為1-7 μg；在另一實施例中，接合物之量為2-6 μg；或在另一實施例中，接合物之量為約2.5、3、4或5 μg。

應瞭解，某些組分(例如DTPw組分)可在添加所吸附之HBsAg或其他組分之前單獨組合。

亦提供一種製造本發明之組合疫苗的方法，該方法包含將抗原與醫藥學上可接受之賦形劑混合的步驟。

本發明疫苗之投藥

本發明提供一種激發哺乳動物之免疫反應的方法，該方法包含投與有效量之本發明疫苗的步驟。疫苗可預防性(亦即預防感染)或治療性(亦即感染後治療疾病)投藥。免疫反應較佳具有保護性且較佳涉及抗體。該方法可激發增強反應。

初次疫苗接種後，受檢者可接受一或數次充分間隔的增強免疫。給藥治療可為單次劑量時程或多次劑量時程。多次劑量可用於初次免疫接種時程及/或增強免疫接種時程。繼初次劑量時程(其可在生命之第一年內)之後可為增強發劑量時程。啟始劑量之間的適當時限(例如介於4-16週之間)及介於啟始劑量與增強劑量之間的適當時限可按常規確定。

在一實施例中，哺乳動物為人類。若疫苗係用於預防性用途，則人類較佳為兒童(例如學步嬰兒)或少年；若疫苗係用於治療性用途，則人類較佳為成人。欲用於兒童的疫苗亦可投與成人，以(例如)評估安全性、給藥量、免疫原性等。

本發明之疫苗製劑可藉助於將該疫苗直接投與患者用於保護或治療易受感染的哺乳動物。直接傳遞可藉由以下途徑實現：非經腸注射(肌肉內、腹膜內、皮內、皮下、靜脈內注射或注入組織之間質空間)；經直腸、經口、經陰道、局部、經皮、鼻內、經眼、經耳、經肺或其他黏膜投藥。在一實施例中，藉由肌肉內注射至大腿或上臂來投藥。可經由針(例如皮下注射針)注射，但可替代性地使用無針注射。肌肉內劑量一般為0.5 mL。

細菌感染影響身體之不同區域，且本發明之組合物因此可以不同形式製備。舉例而言，組合物可製備為呈液體溶液或懸浮液形式之可注射劑。組合物可製備為(例如)使用細粉或噴霧劑之吸入器以供經肺投藥。組合物可製備為栓劑或子宮托。組合物可製備成噴霧劑、滴劑、凝膠或粉末以供經鼻、經耳或經眼投藥(參見例如Almeida及Alpar, 1996, J Drug Targeting, 3:455；Bergquist等人，1998, APMIS, 106:800)。成功的鼻內投與DTP疫苗已有報導(Ryan等人，1999, Infect. Immun., 67:6270；Nagai等人，2001, Vaccine, 19:4824)。

在一實施例中，在不同部位同時投與第一及第二(及適

用時第三)容器之疫苗，且在一替代實施例中，本發明人預見，第一及第二容器之內含物可在以單劑疫苗形式投藥之前加以混合(視情況臨用前混合)。

本發明可用於引發全身性及/或黏膜免疫性。

一種檢查治療性治療功效的方式包括在投與本發明之組合物之後監測細菌感染。一種檢查預防性治療功效的方式包括在投與組合物之後監測針對抗原的免疫反應。本發明組合物之免疫原性可藉由將其投與測試受檢者(例如12-16月齡的兒童，或動物模型(WO 01/30390))且接著測定標準免疫學參數來測定。該等免疫反應一般在投與組合物之後約4週測定且與投與組合物之前所測定之值加以比較。除評估對患者之實際保護功效外，用於評估DTP疫苗之功效的標準動物及活體外模型及保護相關性亦已熟知。

所有引用的參考文獻及公開案以引用的方式併入本文中。

實例

實例1

概述

對嬰兒接種DTPa-Hib組合疫苗(具有或不具有HBV及IPV)一般會使得高百分比之嬰兒具有≥0.15 μg/ml抗-PRP之抗-PRP抗體濃度，0.15 μg/ml抗-PRP為接合物免疫接種後與抵禦Hib疾病之高保護程度相關的標準。最近，在英國已觀測到，用DTPa3-Hib疫苗接種與異常低的抗體含量相關，且此與突破性Hib病例相關。儘管咸信學步嬰兒增強

之缺乏為說明對Hib疾病之控制降低之關鍵因素，但本文中提出，在英國與引入DTPa3-Hib同時共同投與MenC-CRM197接合物可能在抗-PRP免疫反應降低中起作用。將DTPa3疫苗與IPV組合似乎可增強針對某些抗原(諸如B型肝炎及Hib)的反應。該等DTPa(HBV)IPV-Hib組合似乎不遭受CRM197共同投藥對Hib反應的影響。該等觀測結果強調需要謹慎評估即將問世的兒科接合物疫苗對共同投與之DTPa、HBV、IPV及Hib抗原的可能干擾影響，其中尤其應注意B型肝炎及Hib-TT。

關鍵詞：b型流感嗜血桿菌、Hib、疫苗、免疫性、干擾、接合物疫苗、組合疫苗、增強、滅活脊髓灰質炎疫苗(IPV)

關鍵問題

DTPa基Hib組合疫苗具有免疫原性且可有效預防Hib疾病。保護性與以下各情形相關：1)初次免疫接種後誘導高比例受檢者達到0.15 μg之保護性抗體含量的能力；2)學步嬰兒增強後抗體之效價與品質之增加；及3)主要在學步嬰兒增強後可見到之群體免疫效應。就初次疫苗接種之後達到0.15 μg臨界值(cutoff)之受檢者之比例而言，在各種市售DTPa基Hib-TT組合之間尚未觀察到差異。

在二十世紀九十年代後期，英國初始強化免疫活動之效果減弱且對Hib的群體免疫性衰退。生命第二年之增強劑量無法補償減弱之免疫性，且自1999年起，Hib接合物疫苗失效增加。咸信增強之缺乏為說明在英國Hib控制降低

的關鍵因素。在Hib控制降低期間，英國之DTPw-Hib轉換為DTPa3-Hib，且在大約相同時間引入MenC-CRM197兒科免疫接種。

對與含有CRM197之疫苗共同投與之DTPa基Hib組合疫苗的臨床試驗表明，結果符合對PRP抗體反應的旁觀者干擾。在群體免疫性衰減及基線群體反應一貫地處在所觀測到抗-PRP抗體之範圍之下端之情形下，與MenC-CRM197共同投與DTPa3-Hib所誘導之異常低之抗體濃度不足以為某些已接種疫苗之兒童提供足夠的保護，有可能導致在使用DTPa3-Hib的同時所觀測到之Hib疫苗失效數目增加。

對與MenC-CRM197或7vPCV-CRM197接合物疫苗共同投與DTPa3(HBV)IPV-Hib的臨床試驗未揭示共同投藥旁觀者干擾，說明IPV很可能產生保護效應。比較具有IPV與不具有IPV之含Hib組合疫苗的少數點對點研究顯示，當IPV為組合之部分時，抗-PRP及抗-HB含量較高。此外，發現當單獨給藥時，與Hib接合物相比，DTPa3-Hib組合而非DTPa3-HBV-IPV-Hib組合誘導具有降低親和性之抗-PRP抗體。此可說明DTPa3-Hib對CRM197接合物旁觀者干擾的敏感性，而DTPa3(HBV)IPV-Hib對此干擾不敏感或敏感性弱。

當評估諸如Hib-MenCY-TT、ACWY-DT、ACWY-CRM197、ACWY-TT、10vPCV-蛋白質D及13vPCV-CRM197之增加數目之接合物疫苗以在嬰兒DTPa、HBV、IPV、Hib疫苗接種程式中組合時，必需進行適當的對照試

驗以評估在公共衛生環境下實施之前的特異性免疫反應。

背景：b型流感嗜血桿菌

據估算，每年b型流感嗜血桿菌(Hib)導致三百萬嚴重疾病且在世界範圍內造成在400,000與700,000之間的死亡[1]。在有效的接合物疫苗可供使用之前，每100,000個0至4歲兒童中Hib腦膜炎之發病率在32至60例範圍內，其中在發展中國家中觀察到之發病率及病死率最高(高達30%)[2]。將Hib接合物疫苗引入嬰兒疫苗接種之後，很多國家現記錄到每100,000個少於2例的低腦膜炎發病率。

Hib無症狀地攜帶於高達15%個體之上呼吸道中[3]，但僅少數拓殖個體發展為嚴重侵入型疾病。疾病因細菌經由呼吸上皮侵入血流內而產生，同時擴散至中樞神經系統及其他部位。腦膜炎及敗血症為最常觀測到的臨床症候群，且會厭炎、關節炎、蜂巢組織炎及骨髓炎亦可能發生。

莢膜多醣(CP)因其與容許其繞過宿主抗菌防禦系統之補體的相互作用而視為Hib之最重要的毒性決定子[4]。宿主產生抵禦CP之特異性抗體的能力在抵禦大部分具莢膜細菌之防禦中起關鍵作用[5]。然而針對多醣(PS)之免疫反應的特徵為在個體發育中之後期形成。儘管某些多醣能夠在早期誘導免疫反應，但多醣通常在嬰兒中直至18-21個月齡仍為欠佳免疫原。咸信人類新生兒所缺乏之脾之邊緣區在多醣T-獨立型抗體反應之啟始及發展中扮演重要角色[6]。邊緣區樹突狀細胞將CP抗原呈遞至成熟非再循環邊緣區B細胞[7]。脾邊緣區含有相對成熟的B細胞(IL-2受體陽

性)、表面IgM、IgD且更重要地具有高密度CD21抗原(介導B細胞活化之補體組分C3d之受體)[8]。此與以下觀測結果一致：具莢膜細菌之免疫原性與其PS莢膜之補體活化特性相關，一致之處在於C3產物分裂為C3b及C3d及藉由活化B細胞影響針對PS的抗體產生[9,10]。通常認為經由攜帶特異性或交叉反應性細菌引起之天然啟始亦為對普通多醣作出反應之能力的主要組分。嬰兒一旦對天然啟始作出反應，則用普通多醣免疫接種變成可能。

Hib多醣疫苗

Hib CP疫苗之研發始於二十世紀七十年代，且已證明具有抵禦侵入型疾病之年齡依賴性功效，其中在年齡在18個月齡以下疫苗接種之兒童中未觀測到保護作用[11]。嬰兒很少對Hib CP疫苗作出反應，抗體含量低且無免疫記憶形成之跡象[12]。儘管18-23個月齡之兒童不象≥2歲之兒童一樣反應良好，但18個月齡之後，免疫反應改善。疫苗接種後的成熟抗體含量在約6歲時達到。

Hib CP疫苗之主要侷限為其不能在小於2歲之嬰兒中誘發免疫反應，小於2歲之嬰兒為侵入型Hib疾病最常發生的群體。如同其他PS疫苗，Hib CP疫苗既不提供長期保護(減少有機體之鼻咽攜帶)，亦不提供群體免疫。為克服Hib CP疫苗之缺點，藉由使Hib CP聚核糖核糖醇磷酸鹽(PRP)與T細胞依賴性載體蛋白化學接合可開發經改良之疫苗。

Hib接合物疫苗

PRP與蛋白質載體之偶合容許PRP刺激之B細胞可由T-輔

助細胞活化，使得早期嬰兒抗體反應隨時間成熟，平行誘導B-細胞對PRP之記憶。後來具有不同蛋白質載體之四種類型之Hib接合物疫苗獲得許可：與白喉類毒素接合的PRP(PRP-D)、與破傷風類毒素接合的PRP(PRP-T)、與CRM197接合的寡醣Hib(突變型無毒白喉毒素[該疫苗亦稱為HbOC])及與腦膜炎奈瑟氏菌外膜蛋白質複合物接合的PRP(PRP-OMP)。此外，由於該等疫苗在蛋白質之性質方面不同而在多醣之長度、醣-蛋白質鍵聯之方法及醣-蛋白質比率方面不同。

針對所有Hib接合物疫苗的免疫反應自其至天然CP大不相同。所有接合物疫苗在成人中具有高免疫原性且已證明在幼兒中具有比普通Hib CP高的免疫原性[14,15,16,17,18,19]。用接合物疫苗或天然CP再疫苗接種誘發增強反應[20]，在再疫苗接種時，該增強反應不依賴於抗體含量[15,18,19]。

抗體反應及抗體子類在成人中之分布在Hib CP接合物或Hib CP免疫之後並未不同[21]。小於2歲的兒童對Hib CP與Hib接合物疫苗皆主要展示IgG1反應，而IgG1與IgG2抗體皆在成人中誘導出[21]。此年齡差異係歸因於IgG2子類抗體反應之延遲成熟，IgG2子類抗體反應僅在8-12歲時達到成人水準[22]。成人中所觀測到之有關IgGl及IgG2抗PRP反應分布之巨大差異與預先存在之天然抗體之含量相關，說明天然啟始有利於後來的IgG2反應[23]。與用Hib CP疫苗接種相比，用Hib接合物疫苗對嬰兒進行疫苗接種使所

產生之IgG抗體之量增加且在重複疫苗接種後使IgG與IgM之比率增加。在增強免疫後，IgG1子類之優勢進一步增加[24]。

獲許可之Hib接合物疫苗

儘管所有接合物疫苗在幼兒中具有免疫原性，但就所達成之抗體含量、個體基因型表現、在嬰兒中引發之抗體反應之時序及親和性隨時間成熟之速率而言，可在獲許可之Hib接合物疫苗之間觀測到差異[25]。

對Hib接合物疫苗的臨床研究表明，就所達成之疫苗接種後抗體幾何平均濃度(GMC)之量級而言，疫苗之間存在實質性變化[26]，其中在2至6個月齡之嬰兒中用PRP-D疫苗接種三次後，GMC最低(0.28-0.73 μg/ml)[13,27,28]。保護性抗體含量之維持亦變化，其中一研究表明，與PRP-OMP相比，接種PRP-T後之持久抗體含量較高[29]。儘管初次後反應及增強反應與PRP-T及Hib-CRM197相比不太明顯[28]，但與其他接合物疫苗相比，PRP-OMP之特徵在於首次初始免疫接種後的抗體反應較高。此早期反應說明，除T輔助細胞活化能力之外，PRP-OMP接合物具有固有B細胞有絲分裂原特性[20]。

在對三種獲許可之Hib接合物疫苗的研究中，與PRP-D及PRP-OMP相比，Hib-CRM197產生最高的IgG1含量及IgG1/IgG2比率[30]，反映出Hib-CRM197誘導之總抗體含量較高[31]。就Hib接合物疫苗所誘導之抗-PRP抗體之功能活性而言，PRP-TT相比於PRP-OMP誘導出品質較高的

抗-PRP抗體[32,33]。在保護性功效之研究中已對全部四種Hib接合物疫苗進行評估(表1)，儘管其免疫原性概況存在明顯不同，但已證明，除PRP-D外，當以至少兩次劑量投與嬰兒時，皆具有抵禦侵入型Hib疾病之功效。儘管PRP-D在芬蘭高度有效，但未能保護本土阿拉斯加(Alaskan)兒童[34]，此在很大程度上歸因於Hib疾病在此群體中之獨特流行病學，其特徵在於高比率之疾病發生於生命之極早期。由於早期且較高的抗體反應在單次劑量之PRP-OMP之後達成，因此此後PRP-OMP已成功用於阿拉斯加，以及具有類似流行病學之其他主要本土群體，諸如澳洲原住民。

攜帶率及群體免疫

在引入常規Hib接合物疫苗接種之後的開頭數年中，觀測到疾病負擔之降低與所接種之群體不成比例。在美國對大於18個月齡之兒童引入PRP-D後，在尚未包括於常規疫苗接種中之小於18個月之兒童中，Hib疾病之發病率降低[39]。該等資料說明，接合物疫苗接種不僅對經疫苗接種之學步嬰兒及更大兒童賦予保護性，而且降低Hib對未經免疫之易感嬰兒之傳播[40,41]。

使用Hib接合物疫苗而非普通Hib CP疫苗免疫的兒童相比於未經疫苗接種之兒童處於較低之Hib鼻咽拓殖風險中[40,41,42,43]。提出根源機制在於在鼻咽黏膜中存在Hib CP抗體[44]。似乎預防拓殖比預防侵入型疾病需要較高之血清抗-PRP抗體濃度(3-7 μg/ml)[20]，說明大部分群體免疫由學步嬰兒增強所誘導。在經疫苗接種之成人中，在鼻

咽分泌物及唾液中偵測到之抗-PRP IgG抗體可能來源於高血清抗體濃度[44]。疫苗接種2-4次但未經增強之嬰兒中的較低抗體濃度與不完全阻止攜帶有關[42,45,46]。由於抗體僅在免疫之後即刻具有高含量，因此免疫記憶亦可在阻止或縮短拓殖中起作用。

保護之血清學相關性

被動免疫研究估算保護性抗-Hib CP抗體濃度在0.05 μg/ml與0.15 μg/ml之間[5]。對使用Hib CP疫苗進行之功效試驗的分析證明，在18-23月齡時免疫之嬰兒中90%在疫苗接種一年半後仍具有≥0.15 μg/ml之Hib CP抗體，此與所觀測到之保護性功效相關[11,12]。該等研究確立0.05-0.15 μg/ml為在暴露於拓殖時預防疾病的必要抗體濃度[47,48]，此使得標準程序將Hib CP血清保護濃度表述為≥0.15 μg/ml之百分比。在芬蘭(Finnish)普通PRP功效試驗中，在免疫三週後，具有≥1 μg/ml之免疫後抗體含量之大於18個月齡之兒童的百分比反映在彼年齡組中觀測到之功效。由於抗體濃度在免疫之後衰減，因此估算1 μg/ml為確保次年最小濃度為至少0.1 μg/ml必需的疫苗接種後濃度。

由於重複疫苗接種後抗體之功能活性(同型及親和性成熟)改良及記憶B細胞之產生[47,49]，因此Hib PS研究所得出之假定長期保護性抗-PRP抗體含量可過高估算Hib接合物疫苗接種後長期保護所需之抗-PRP抗體濃度。儘管因抗-Hib CP抗體之功能活性取決於濃度、Ig同型及親和性，所以使足以賦予防禦Hib疾病之血清抗體之確切濃度難以

確定，但來自用Hib接合物疫苗進行現場試驗的觀測結果支持該假設。

表1總結接合物Hib疫苗功效試驗，其中可獲得有關保護性功效以及免疫原性的資料。在很多研究中，在初始一系列免疫之後，超過1 μg/ml假定保護臨限值之兒童之比例使對所證明之保護性功效實質上估算不足。相反，達成≥0.15 μg/ml之抗-PRP抗體濃度之嬰兒之比例更接近反映所觀測到之疫苗功效估算值[13,49,50]。由於抗-PRP抗體之品質隨初次疫苗接種後之時間增加，因此成熟抗體之保護性含量實際上可能低於0.15 μg/ml：在0.05 μg/ml範圍內[20,52]。

Eskola等人(1990)[35]假定在記憶存在情況下之任何可量測抗體含量足以具有保護作用。在芬蘭，與≥0.15 μg/ml(70%)相比，所觀測到之90%之保護性功效與初次免疫後抗-PRP抗體濃度≥0.06 μg/ml(85%)之受檢者比例更緊密接近。

總體而言，儘管用Hib接合物疫苗進行疫苗接種之兒童中5%至68%在初次免疫之後未達成≥1 μg/ml之抗體含量(表1)，但其中幾乎所有皆啟動針對Hib CP的抗體反應(藉由疫苗接種之後存在可偵測抗體所證明)且針對Hib疾病受到保護。

抗-PRP抗體之功能活性

Hib接合物疫苗在活體外調理吞噬測試與殺菌測試中皆有效產生抗-PRP抗體且在活體內經由大鼠幼仔之被動免

疫，繼而Hib激發而有效產生抗-PRP抗體[52,53]。當暴露於Hib時，健康成人中之IgG1與IgG2部分之補體活性可變，但在大部分中IgG1更具活性[54]。其他研究已證明，與較高親和性IgG1相比，在大鼠幼仔模型中較高劑量之低親和性IgG2抗-PRP抗體為賦予保護作用所需[33,55]。

在接合物免疫之後，抗-PRP抗體之親和性自初次接種後至預增強前增強，但在生命之第二年中，在增強劑量之後不再進一步增強。增強之親和性及誘導出之記憶可能說明針對Hib疾病之保護作用何以保持高的狀態，甚至當證明相當數量的兒童在預增強期間抗-PRP抗體濃度小於0.15 μg/ml時。親和性增強反映Ig基因之體細胞超突變過程及隨後對T細胞依賴性反應之後出現於胚芽中心之所得高親和力B細胞之選擇[56]。在一些研究中，已證明增強之抗體親和性與更有效之抗體功能之間的關係[32,57]。抗體親和性似乎與殺菌活性相關[32]且已視為免疫記憶之替代標記[56]。

儘管與其他疫苗相比，PRP-OMP接合物疫苗誘導出具有較低親和性及抗菌活性之不同抗體庫[32]，但PRP-OMP經證明為有效的。此表明存在與Hib CP抗體之抗菌活性相關的臨限水準。直接殺菌或調理吞噬活性在人類之抗-Hib防禦機制中的相對重要性仍有疑問。缺乏終端補體組分之個體僅非常偶爾地遭遇Hib疾病，同時此缺乏一般與腦膜炎球菌疾病相關[58]。對C5缺乏小鼠之Hib腦膜炎的研究顯示正常的Hib清除能力，而在C3缺失的情況下，觀測到清

除能力受損，表明調理吞噬作用至關重要。實際上，所有正常成人似乎具有依賴於Hib CP抗體的調理吞噬能力，而成人中約一半顯示殺菌活性[59]。

DTPa基Hib組合疫苗

在成功引入獲許可之Hib接合物疫苗(其使得Hib攜帶率與侵入型Hib疾病皆快速且顯著減少)後，基於DTPw及DTPa之Hib組合疫苗得以產生並引入很多國家。將DTPa基疫苗與PRP-T或Hib-CRM197混合，使得較低百分比之嬰兒具有≥1 μg/ml之抗-PRP抗體濃度及抗體GMC比在單獨部位投與疫苗時低[60,61,62]。然而重要地，達成≥0.15 μg/ml之峰值抗-PRP抗體濃度之嬰兒之比例並無不同。

已開發出四種不同DTPa基Hib組合疫苗：一者使用Hib-CRM197(不再可用)且三者基於Hib-TT，其與作為鹼性DTPa搭配物之以下各物組合：DTPa2(2組分Pa [百日咳類毒素-PT+絲狀血球凝集素-FHA])、DTPa3(3組分Pa [PT、FHA+百日咳桿菌黏附素-PRN])或DTPa5(5組分Pa [PT、FHA、PRN、菌毛-FIM2+FIM3])，有時與其他HBV及/或IPV組分組合。使用最廣泛的兩種組合DTPa3(HB)IPV-Hib(*Infanrix*®IPV+Hib) 及 DTPa5-IPV-Hib(*Pentacel*™ 或 *Pediacel*™)已在最近回顧[63]。DTPa3及DTPa5組合誘導出可比抗-PRP抗體含量(圖1及圖2)，其與單獨投與之Hib疫苗相比較低。對*Pentacel*™之一公開研究[70]展示*Pentacel*™與單獨Hib之間無差異。然而當考量所有可用資

料時，如對於其他DTPa-Hib組合所觀測，與單獨投與之Hib相比，用組合之*Pediacel*™及*Pentacel*™疫苗初次接種後，抗-PRP反應較低[71,72,73]。

儘管達成較低抗-PRP抗體濃度，但DTPa基Hib組合疫苗已廣泛包括在內且證明在預防疾病方面高度有效。Eskola及其他人於1999年[13]對促成DTPa基Hib組合之保護有效性的因素進行了回顧。簡而言之，用DTPa基Hib組合疫苗或與Hib分開投藥之DTPa基疫苗免疫使得大於95%之受檢者在初次疫苗接種之後具有指示保護作用及免疫記憶性的抗體含量(≥0.15 μg/ml)。當Hib與DTPa基疫苗分開或混合在一起投藥時，發生如由增強之後類似抗體含量所證明之類似免疫記憶反應，此符合以下在芬蘭人功效研究期間之觀測結果：繼初次疫苗接種之後的可偵測抗體反應為成功啟始之證據[35,74]。連同Hib疫苗一起投與之DTPa基疫苗的功能活性在抗體親和性、殺菌活性、大鼠模型中之活體內被動保護及調理吞噬方面已得到證明[52,53]。

DTPa基Hib組合疫苗在預防Hib疾病中的臨床有效性已在具有正在進行之全面監督機制的國家(諸如德國)中得到決定性證明。在德國，DTPa基Hib(PRP-T)疫苗在2月、3月及4月齡給予，在生命之第二年增強。自1996年起，已專門地使用DTPa基Hib組合疫苗(1996: DTPa-Hib, 1998；DTPa-IPV-Hib, 2000；DTPa-HBV-IPV-Hib)，其中估算疫苗在初次免疫之後繼續96.7%之有效性[62,75]。

對DTPw基Hib組合疫苗的研究表明，初次免疫後的抗-

PRP抗體濃度與DTPa基Hib組合相比較高，但兩種方案均展現高增強後抗體濃度[76]。近年來，已引入DTPa-(HBV)-IPV-Hib組合及其與腦膜炎球菌及肺炎球菌接合物疫苗之共同投藥。此影響針對個別組分之免疫反應的複雜性且增強不同組分之間可能干擾的風險。

滅活脊髓灰質炎病毒疫苗(IPV)在DTPa基Hib組合疫苗中的強化效應

儘管已反覆證明組合之DTPa-Hib疫苗展示可比於單獨投與Hib接合物疫苗的功能活性[13,52]，但有證據說明，IPV存在於某些DTPa基Hib組合疫苗中調節由Hib接合物組分誘發之免疫反應。

在瑞典(Sweden)進行的試驗中注意到，與僅與DT混合時相比，兩次肌肉內注射與DT-IPV混合之PRP-T之後的抗-PRP抗體濃度在統計學上明顯較高[77](表2)。在德國進行的臨床研究期間(1996-1998)，使受檢者在3月、4月及5月齡隨機接受各種DTPa3基Hib組合疫苗的初次疫苗接種。接受僅在IPV存在或不存在方面不同之疫苗之受檢者中的抗-PRP抗體濃度呈示於表2中。(先前未公開之結果)。儘管含IPV之疫苗與不含IPV之疫苗之間在達到0.15 μg/ml臨界值之兒童比例方面不存在差異，但接受含IPV之DTPa3基Hib組合之受檢者中的抗-PRP抗體含量較高(DTPa3-HBV-Hib對比DTPa3-HBV-IPV-Hib之統計顯著性)。亦已觀測到，與無IPV之DTPa組合相比，具有DTPa-IPV之組合之針對B型肝炎的抗體反應較高(表3)[80,81]。

一直未觀測到IPV對PRP反應的強化效應；在美國研究中，相比於與OPV共同投藥，將DTPa2-Hib(PRP-T)與IPV以單獨注射形式共同投藥伴隨減弱之抗-PRP反應[78]。此說明當IPV為DT(Pa)Hib組合之部分時的免疫刺激劑/佐劑作用，且若IPV單獨給予，則此作用因此不存在。

用DTPa3-Hib初次疫苗接種後，發現與將DTPa3與Hib分開投藥相比，抗體親和性減小，此為使用含有IPV之較大DTPa3基Hib組合所見不到的現象[52,53]。獲自參與三個臨床試驗之嬰兒的親和性結果展示，在混合投與與分開投與之DTPa3-HBV-IPV與Hib疫苗之間或在DTPa3-HBV-IPV-Hib與DTPw基Hib疫苗之間不存在抗-PRP抗體親和性成熟方面的差異(表4)。相反，與分開投與之DTPa3及Hib疫苗相比，用DTPa3-Hib初次疫苗接種後之親和性成熟相比於具有低親和性指數的DTPa3-HBV-IPV-Hib在增強劑量之DTPa3-Hib之前與之後之間存在明顯差異。在被動大鼠幼仔保護檢定中，觀測到在Hib激發之後抵禦疾病之能力無差異[53]。在最近之報導中，約翰遜等人[76]亦注意到，與DTPw-Hib相比，用DTPa3-Hib初次疫苗接種後，再用Hib接合物疫苗增強後抗體親和性降低。總體而言，可用資料說明，與含有IPV之疫苗相比，無IPV之疫苗(諸如DTPa3-Hib)可具有降低之誘導抗-PRP抗體及親和性成熟的能力，但達到表明保護作用之抗-PRP抗體含量之受檢者之比例未改變。最近的澳大利亞(Australian)報導提出，與DTPa3相比，DTPa3-IPV產生更強的Th1極化反應，包括增

強之IgG反應，此證明IPV之潛在佐劑活性[79]。

Hib接合物疫苗失效

由於Hib接合物疫苗誘導免疫記憶、功能性抗體且展現群體免疫效應，因此初次疫苗接種之後的疫苗失效僅偶爾有描述。若干研究已證明，某些具有低抗體濃度或不可偵測抗體濃度之經接合物疫苗接種嬰兒仍可抵禦疾病[35,39]。此大於預期程度之保護部分地歸因於群體免疫。然而，一些作用亦歸因於啟始及記憶之保護效應，此效應甚至在根據早期及加速免疫時程(諸如英國所使用之2、3、4月時程)接種疫苗的極幼嬰兒中亦明顯[13,82]。另一方面，對疫苗前時代已具有侵入型Hib感染之兒童或已接受Hib接合物疫苗之彼等兒童之抗體反應的分析表明，單獨的免疫記憶不足以保護某些個體免於侵入型疾病[83,84]。在英國，此為以MenC接合物疫苗接種之後發生之情形[85]。最近在英國Hib疫苗失效之增多使人們重新關注時程效應、疫苗類型、對免疫反應之群體及潛在載體特異性或旁觀者干擾以及Hib接合物疫苗所傳達之保護之機制。

對針對Hib接合物疫苗之免疫反應的干擾

載體特異性干擾或強化可經由T-輔助細胞特異性效應說明且在下文中進一步描述。旁觀者干擾不太容易理解。由淋巴結中之T-細胞局部產生的細胞因子及細胞因子抑制劑不具有抗原特異性，且因此針對一種抗原的主動免疫反應可能對針對在相同部位給予之疫苗組合中之另一種同時投

與之抗原的免疫反應產生干擾[120]。當在一系列免疫中使用含有類似組分之共同投與之疫苗時，諸如在使用白喉及/或破傷風類毒素(DT/TT)作為載體，利用DTPa及伴隨接合物的兒科免疫時程中，亦會出現旁觀者效應。在後者情形下，由於T-細胞可能已移動，達到共同投與之疫苗所注射的區域淋巴結，因此對DT及/或TT具特異性之T-細胞可能會影響免疫反應[121]。

英國之Hib接合物疫苗失效

在英國，最初將在2月、3月及4月齡使用DTPw-Hib，但不使用增強劑量之針對Hib之常規疫苗接種與強化免疫活動組合直至兒童達到5歲。該活動非常成功，且在1989年與1992年間，DTPw-Hib(Hib-CRM197或PRP-T)之總體疫苗有效率為87.1%(95% CI 65.5%；95.2%, [86])。在歷史病例對照研究中，一歲後97.3%之DTPw-Hib疫苗有效率視為對延續英國所用之非增強政策之支持[87]。然而，使用更靈敏篩檢方法，在後來變得明顯，兩年後DTPw-Hib之疫苗有效率由強化免疫活動期間之71.7%(3.4%；91.7%)下降至1998-1999年之-17.0%(-272%；63.2%)[86]。自1999年起，大於1歲兒童之Hib疫苗失效的報導日益增多[88]，且在用DTPa3-Hib替代DTPw-Hib疫苗之後，在2000年與2002年之間此失效加劇，此與引入並與C.血清群腦膜炎奈瑟氏菌接合物疫苗MenC-CRM 197共同投藥同時[89]。作為對所觀測到之Hib疫苗失效增多之回應，第二強化免疫活動始於2003年且6月齡與4歲之間的所有兒童接受接合物Hib增強

劑量。現對12個月齡時推薦增強劑量之Hib接合物疫苗作為常規接種時程之部分[90]。

存在很多終於導致在英國所觀測到之Hib疫苗失效增多的促成事件。儘管認為持續缺乏增強劑量及所用DTPa3-Hib疫苗完全可加以解釋，但使用Hib接合物疫苗之英國經驗說明高度有效的組合疫苗如何在一些環境下可能無效。

時程及增強對針對Hib接合物疫苗之免疫反應的影響

Hib接合物疫苗維持最小抗體含量以及誘導記憶的能力支持增強劑量不為長期保護所必需的觀點，且隨後英國採用在生命之第二年不增強的免疫時程[91]。很多研究現已確立一系列初次疫苗接種後之Hib增強在產生針對感染、攜帶之長期保護作用及增強免疫記憶的重要性[20,92,93,94]。在德國，缺乏增強劑量與Hib疾病之增多有關[94]，且與對Hib拓殖之阻止之減少有關[20]。在德國，DTPa3基Hib(PRP-T)疫苗以與英國所用相同的早期及加速2、3及4月免疫時程給予，但自1996起，增強劑量在生命之第二年期間給予。儘管單獨使用DTPa基Hib組合疫苗，但未報導Hib疫苗失效增多[62,75]。Hib接合物與MenC接合物疫苗之間可找出很多相似性，其中在英國在增強劑量不存在的情況下，第一年之後，在嬰兒期投與之MenC疫苗之疫苗有效性快速下降很早已變得明顯[85]。

評估增強劑量在德國之影響潛在地受到以下事實困擾：儘管1996年與1998年間廣泛使用DTPa3-Hib，但自1999年起使用的疫苗組合均含有IPV [62]。在一般情況下，IPV對

Hib反應的強化效應可能在群體層面上最小：用DTPa3-Hib及含IPV之DTPa-Hib組合疫苗接種之後，保護作用之指標(比例≥0.15 μg/ml [圖1]及大鼠幼仔Hib激發模型中之保護作用[53])相似。相反，增強劑量對減小攜帶率、增加抗體濃度、改良群體免疫及改良啟始不足之兒童中之免疫反應的影響大體上在群體層面上。在英國，如下所述，在DTPa3-Hib之免疫原性因某種原因而減弱及不給與增強劑量的情形下，IPV之作用對於群體免疫性更為重要。

DTPa3-Hib疫苗

在英國，對於Hib與MenC接合物疫苗而言，保護作用之偶爾失效與血清抗-CP抗體之基線含量相對於認為具有保護性的彼等含量可能較低的群體有關[85,95,96]。特異性抗體之該等低含量或甚至不可偵測之含量可使個體在啟始反應起作用之前易受快速侵入。儘管在英國未觀測到，但較低Hib抗體濃度可導致較高的Hib拓殖率及降低的群體免疫，從而使已免疫、部分免疫及免疫受損之兒童的暴露風險增加。

DTPa3基Hib疫苗之保護有效性已得到證明，且用DTPa3-Hib(包括在英國給予時不與MenC-CRM197共同投藥)初次接種之後所達成的抗-PRP抗體濃度與其他DTPa3基及DTPa5基Hib組合疫苗處於相同範圍內[63](圖1及圖2)。因此，在英國所用之具有確定免疫原性之DTPa3-Hib疫苗為何使Hib接合物疫苗失效增多之潛在傾向加劇的原因需要謹慎評估。在1996-1997年於英國所執行的臨床試驗

中，用DTPa3-Hib進行初次疫苗接種之後的抗-PRP反應令人滿意(GMC 1.56)且96.0%之兒童獲得≥0.15 μg/ml之抗-PRP抗體濃度(表5)。關鍵之處在於，在1999-2000年間，在英國，DTPa3-Hib疫苗實際上與MenC-CRM197疫苗共同投與，此為迄今尚未以對照臨床試驗評估的共同投藥。

在英國進行的後續研究有力說明MenC-CRM197(Meningitec™ Wyeth Lederle疫苗，Pearl River NY)對抗-PRP抗體濃度的免疫干擾(表5)，其中與僅投與DTPa3-Hib之研究相比，抗-PRP抗體GMC顯著較低且在以與MenC-CRM197共同投與之DTPa3-Hib疫苗接種的英國受檢者中，達到0.15 μg臨界值之受檢者之比例較低[65,96]。當在GlaxoSmithKline Biologicals對來自Slack等人[96]所執行之研究的樣本進行測試時，抗-PRP抗體GMC為0.54 μg/ml(95% CI 0.34；0.59)，相比之下，在1996年亦在同一實驗室中利用生效測試執行的對DTPa3-Hib之研究中，抗-PRP抗體GMC為1.56(1.19；2.04)(先前未公開之資料)。在將DTPa3-Hib與Meningitec™(MenC-CRM197)以及亦使用CRM197作為蛋白質接合物之實驗性9價肺炎球菌疫苗(9vPCV)共同投與的研究中[65]，亦發現抗-PRP抗體GMC及具有≥0.15 μg/ml濃度(在英國實驗室中所測試)之受檢者比例格外低(圖1及圖2)。

與含有IPV的組合疫苗相比，用DTPa3-Hib啟始後，抗-PRP抗體濃度及親和性成熟度可稍低[53]。用DTPa3-HBV-Hib對比DTPa3-HBV-IPV-Hib進行點對點研究，證明用含

IPV疫苗初次接種之後，抗-PRP抗體濃度明顯較高(表2)。在臨床試驗中，在德國[67]及英國[89,97]，與MenC-CRM197(*Meningitec*™)共同投與之DTPa3-HBV-IPV-Hib或DTPa5-IPV-Hib組合疫苗產生類似於僅使用DTPa-Hib所觀測到的抗-PRP抗體濃度。詳言之，在德國以2-3-4時程對DTPa3-HBV-IPV-Hib+MenC-CRM197(Menjugate®, Chiron Emeryville, CA，於[68]中；及Meningitec™，於[67]中)進行兩次研究的結果與在英國對以相同時程投與之DTPa3-Hib+MenC-CRM197(Meningitec™)的研究形成明顯對比(抗-PRP抗體GMC分別為2.60 μg/ml[68]或2.78 μg/ml[67]對比0.54 μg/ml)(表5)。該等資料說明IPV之存在足以遮蔽CRM197對Hib反應的干擾。與抗-PRP反應可在IPV存在下增強之觀測結果(表2)一致，在西班牙(Spain)及德國進行之嬰兒在2、4及6月齡接受具有或不具有MenC-CRM197之六價DTPa3-HBV-IPV-Hib疫苗(Meningitec™)(西班牙[98])或在2、3及4月齡接受7vPCV-CRM197(德國[99,100])之其他對照研究表明，相對於具有≥0.15 μg/ml之抗-PRP抗體濃度之受檢者之比例，各群組之間在Hib反應方面無差異。在該等研究中之一者[100]中，發現較低比例之受檢者達到1.0 μg/ml臨界值。

在加拿大(Canadian)研究中，當將DTPa5-IPV-Hib與7vPCV-CRM 197疫苗間隔一個月以交錯方式投與時，抗-PRP抗體反應明顯降低[102](圖1、圖2)。此外已發現，在德國當將DTPa2-HBV-IPV-Hib與7vPCV-CRM197共同投與時，B

型肝炎反應明顯降低[103]($p<0.05$，雙側t-測試(2-sided t-test))：當將DTPa3-HBV-IPV-Hib與7vPCV-CRM197共同投與時，未遇到此情況[99]。

總而言之，存在雖然間接但有力的證據說明，在組合之五價及六價疫苗中IPV之存在在較大程度上消除在DTPa3-Hib與含CRM197疫苗之間所觀測到的干擾。當將CRM197接合物與DTPa基Hib(PRP-TT)疫苗共同投與時，此佐劑效應(77)似乎在較大程度上補償與CRM197接合物相關的旁觀者干擾。然而，似乎顯然IPV之免疫強化效應在諸如交錯投與CRM197疫苗與含Hib疫苗之某些情形下可得以克服。此外，CRM197之效應可具有劑量相關性，其中當將MenC-CRM197及7vPNC疫苗與Hib聯合共同投與時，干擾較大(圖1)。不論IPV之存在，DTPa2-HBV-IPV-Hib已證明當與7vPCV-CRM197共同投與時，B型肝炎反應降低。

載體特異性干擾或強化可經由T-輔助細胞特異性效應說明，且在下文中進一步描述。旁觀者干擾不太容易理解。由淋巴結中之T-細胞局部產生的細胞因子及細胞因子抑制劑不具有抗原特異性，且因此針對一種抗原的主動免疫反應可對針對在相同部位所給予之疫苗組合中之另一種同時投與之抗原的免疫反應產生干擾(Insel, 1995, Ann. NY Acad. Sci 754, 35)。當在一系列免疫中使用共同投與之含有類似組分之疫苗時，諸如在使用白喉類毒素(DT)或破傷風類毒素(TT)作為載體利用DTPa及伴隨接合物的兒科時程中，亦可出現旁觀者效應。在後者情形下，由於T-細胞可

能已移動到達共同投與之疫苗所注射之區域淋巴結，因此對DT及/或TT具特異性的T-細胞可影響免疫反應(Insel, 1995, Ann. NY Acad. Sci 754, 35)。

共同投與多重接合物疫苗已預先產生意想不到之效應：當將PRP-T與MenC-TT共同投與時，觀測到較高抗-PRP及抗-TT免疫反應，但針對MenC的反應降低[97]。相反，當將4vPCV-TT與DTPw-PRP-T共同投與時，針對TT與Hib的免疫反應以與所接受之TT劑量成反比之方式受到抑制[104]。經由TT之抗原特異性強化或干擾之機制可能與T-輔助細胞活性以及所投與載體蛋白及多醣之量相關[105]。與DTPw-Hib組合相比，含有七種TT接合物之十一價肺炎球菌接合物當與DTPa-Hib組合共同投與時顯示不良的針對該等七種TT接合物之反應，此說明與DTPwIPVHib相比，DTPa5IPVHib之TT T-細胞反應不同[105]。對於包括於11vPCV中的四種DT接合物，未發現此效應。

因此，對針對特異性抗原之免疫反應的強化或干擾可由T-細胞特異性效應以及非特異性'旁觀者'效應介導，表明共同投與多重接合物疫苗對免疫反應的後果複雜且難以預測。與CRM197接合物共同投藥相關之旁觀者干擾可能與對亦存在於DTPa(HBV)(IPV)Hib-TT組合中之白喉類毒素具特異性之T-細胞調節機制相關。

環境及群體因素

環境因素對免疫反應的影響為未充分理解但已充分認識到的現象。在一回顧用ActHib™(PRP-T)執行之146次臨床

試驗的公開案[107]中，與其他研究中所呈示之比率相比，初次疫苗接種之後獲得≥0.15 μg/mL抗-PRP抗體濃度之英國受檢者之比例為69%(僅PRP-T)及73%(DTPw-PRP-T)。在對DTPa2-Hib(ActHib™)之研究中，82%之英國受檢者達到0.15 μg/ml之臨界值，此值處於其他處關於DTPa3基及DTPa5基Hib組合所報導之範圍之下端。由於鼻咽拓殖因免疫方案之群體效應而減少，因此對疫苗接種之免疫反應減弱或降低可能由天然啟始降低所致[42,95,108,109]。

先前已報導，經歷Hib接合物疫苗失效的30%英國兒童展示輕微缺乏可能與對多醣之B細胞反應性之延遲成熟有關之免疫球蛋白或子類[95]。母乳餵養對針對Hib接合物疫苗的免疫反應具有正面影響[110]。尚未知英國的對由母乳餵養做法產生之免疫性的可能群體效應。

對病後抗體動力學及用Hib接合物疫苗進行疫苗接種的研究說明，早於暴露抗原之後3-4天內，甚至在已啟始的個體內血清IgG抗體反應不可偵測[111,112,113]。若抗體因親和性成熟減弱而功能性不良，則此可能尤為重要。因此，對於一些個體，其免疫記憶未能對其加以保護並不令人吃驚[114]。用接合物疫苗對早產嬰兒進行疫苗接種後的若干研究觀測到較低初次抗體反應[96]及持久性減弱[115]。然而，在12月齡接種增強劑量之接合物疫苗之後，早產嬰兒及足月嬰兒獲得相同抗體含量。

Hib菌株效應

個別Hib菌株之侵入性與CP之產生有關且與多複本之

capb基因序列(參與Hib莢膜表現的基因)之產生有關[116]。在Cerquetti等人之研究[117]中，與未免疫接種之兒童相比，自實際疫苗失效之英國患者中分離出明顯較大比例之具有多複本capb基因序列(重複大於2次)之菌株，說明莢膜多醣表現量在菌株之毒性中起作用。

與英國不同，自2002年起，在荷蘭(Netherland)觀測到Hib疫苗失效增多兩至三倍，影響歷代人[108]。荷蘭兒童在2、3及4月齡接受DTPw-IPV+Hib(單獨)初次疫苗接種，在11月齡增強。迄今為止，失效增多之解釋顯然不足，然而已說明可能由Hib之遺傳多樣性增加所致。對臨床Hib菌株之基因型之研究提供以下證據：攜帶各種Hib菌株之成人已成為兒童Hib感染之來源[118]。在英國尚無該遺傳多樣性變化之記錄[119]。該等資料說明，在荷蘭，相對於疫苗接種前時期之兒童至兒童傳播，在疫苗接種時期傳播模式向成人至兒童傳播轉變。

專家觀點

在Hib接合物疫苗廣泛使用的國家中，Hib接合物疫苗已對Hib疾病之流行病學產生深遠影響。除在某些群組(諸如早年患病及依賴於在單次劑量之後獲得高抗體濃度之本土群體)中之外，所有現存Hib接合物疫苗之功效已得到廣泛證明，且疫苗之間在抗-PRP抗體反應及抗體親和性之量級之方面的差異尚未影響其功效。組合之DTPa基Hib(PRP-T)疫苗已廣泛使用且誘導出可與具有已證明功效之獨立PRP-OMP所產生之彼等抗體濃度相比的抗體濃度。組合之

DTPa基Hib疫苗誘導出具有與分開投藥之Hib疫苗類似之功能特徵的抗-PRP。對文獻[63]加以全面回顧後，加拿大國家諮詢委員會(National Advisory Committee in Canada)最近得出結論，"與疫苗類型相比，抗-PRP反應似乎更與年齡及疫苗投藥時程相關"[120，第11頁]。

共同投與接合物疫苗因已充分證明之載體特異性相互作用而可產生強化或干擾，或機制仍未充分理解之未證明之旁觀者強化或干擾。DTPa-Hib與含CRM-197接合物之間的旁觀者干擾似乎與劑量相關，且受疫苗接種方案影響。CRM197/白喉類毒素反應之T-細胞調節為可能原因，但確切機制仍需驗證。當DTPa3基及DTPa5基(HBV)-IPV-Hib組合與CRM197接合物同時(亦即，不交錯)共同投與時，未觀測到干擾(表5)。MenC-CRM197及PCV-CRM197與DTPa-(HBV)-IPV-Hib組合之聯合共同投藥仍待闡明。在最近在英國對與DTPw及PRP-T共同投與之新穎9vPCV-MenC組合疫苗(皆與CRM197接合)進行的研究中，不論DTPw之已知佐劑效應，針對Hib、白喉及MenC的反應皆降低[106]。共同投與之接合物疫苗之間的免疫干擾之不可預知性強調在以公共衛生計劃實施之前充分評估接合物疫苗共同投藥的重要性。

儘管在英國，缺乏增強劑量與在Hib疾病之次最優控制期期間投與DTPa3-Hib不可爭辯地與Hib接合物疫苗失效增多有關，但存在確鑿的證據表明，當將DTPa3-Hib與MenC-CRM197共同投與時發生的免疫干擾使已升高的所

觀測到之Hib接合物疫苗失效數增加。

有趣地是，當所投與之DTPa3-Hib組合中存在IPV時，含CRM197疫苗與Hib接合物疫苗之間的免疫干擾似乎得到調節。較大組合之此種特徵需另外研究，對於希望在單次疫苗接種就診中共同投與幾種接合抗原的當局可能具有極實用的意義。除Hib-TT外，在DTPa-HBV-Hib組合中存在IPV時，對B型肝炎的抗體反應亦似乎得到強化。然而，當DTPa2-HBV-IPV-Hib與7vPCV-CRM197共同投與時，IPV佐劑效應似乎不足以防止B型肝炎干擾。

在對於多醣-蛋白質疫苗接種之人類之細胞及體液抗體反應及對於組合疫苗之複雜免疫反應的理解中，仍有很多疑問尚待回答。因此，正在進行的Hib接合物疫苗之許可後測試及監測對於可能影響所投與疫苗有效性之環境改變的早期偵測仍然重要。

五年回顧

在接下來的五年中，當前可用且高效的Hib-TT接合物及B型肝炎疫苗不可能有重大變化，儘管可預期含有較少抗原之Hib接合物疫苗及新穎組合之使用增多。有希望並可能將DTPw-HBV-Hib組合進一步引入發展中國家。共同投與接合物疫苗的決定需由恰當執行臨床試驗之證據支持，以避免廣範負面公眾健康後果。兒科共同投藥及潛在干擾之方面將更充分描述。兒科Hib-MenCY-TT、ACWY-DT、ACWY-CRM197、ACWY-TT、10vPCV-蛋白質D及13vPCV-CRM197接合物可能將獲許可。可能推薦共同投與特異性

DTPa組合與特異性接合物疫苗，以避免干擾或增強對於DTPa(HBV)IPV-Hib組合中之疫苗組分的免疫反應。

Infanrix™為GlaxoSmithKline集團公司(group of companies)之商標。ActHib™、Pediacel™及Pentacel™為Sanofi Aventis之商標。Prevenar™及Meningitec™為Wyeth Lederle Vaccines之商標。Menjugate®為Chiron之商標。

參考文獻

1. 世界衛生組織(World Health Organization；WHO)：關於b型流感嗜血桿菌接合物疫苗之WHO建議書(WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines). *WER*. 81, 445-52 (2006)。
   *Hib流行病學及疫苗用途之一般性綜述
2. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev.* 13, 302-17(2000)。
3. 世界衛生組織：全球疫苗及免疫規劃(Global Programme for Vaccines and Immunization；GPV)：關於b型流感嗜血桿菌接合物疫苗之WHO建議書。*WER*. 73, 64-8(1998)。
4. Weller PF, Smith AL, Smith DH, Anderson P. Role of immunity in the clearance of bacteremia due to *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis*. 138(4), 427-

36(1978)。

5. Santosham M, Reid R, Ambrosino DMet al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infections in high-risk infants treated with bacterial polysaccharide immune globulin. *N Engl J Med.* 317, 923-9(1987)。

6. Humphrey JH. Splenic macrophages: antigen presenting cells for Tl-2 antigens. *Immunol Lett.* 11(3-4), 149-52(1985)。

7. and presentation in vivo: the microenvironment as a crucial factor. *Immunol Today.* 11(12), 436-9(1990)。

8. Hsu SM. Phenotypic expression of B lymphocytes. III. Marginal zone B cells in the spleen are characterized by the expression of Tac and alkaline phosphatase. *J Immunol.* 135(1), 123-30(1985)。

9. BJ. Pneumococcal polysaccharides complexed with C3d bind to human B lymphocytes via complement receptor type 2. *Infect Immun.* 59(5), 1839-45(1991)。

10. Hostetter MK. Serotypic variations among virulent pneumococci in deposition and degradation of covalently bound C3b: implications for phagocytosis and antibody production. *J Infect Dis.* 153(4), 682-93(1986)。

11. Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, Makela H. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000

vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics*. 60(5), 730-7(1977)。

*Hib CP疫苗之關鍵有效性試驗

12. Kayhty H, Karanko V, Peltola H, Makela PH. Serum antibodies after vaccination with *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide and responses to reimmunization: no。

13. Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegrist CA. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *Lancet*. 354(9195), 2063-8 (1999)。

**對以組合之DTPa基/Hib疫苗進行疫苗接種後較低抗PRP抗體反應之重要性之關鍵性回顧

14. Schneerson R, Robbins JB, Szu SC, Yang Y. Vacines composed of polysachardie-protein conjugates: current status, unanswered questions, and prospects for the future. 於:Towards better carbohydrate vaccines中。Bell R, Torrigiani G(編)。John Wiley & Sons, New York. 307-31(1987)。

15. Anderson PW, Pichichero ME, Stein EC等人。Effect of oligosaccharide chain length, exposed terminal group, and hapten loading on the antibody response of human adults and infants to vaccines consisting *of Haemophilus*

influenzae type b capsular antigen unterminally coupled to the diphtheria protein CRM197. *J Immunol.* 142(7), 2464-8(1989)。

16. Berkowitz CD, Ward JI, Meier K等人。Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccines in children 15 to 24 months of age. *J Pediatr.* 110(4), 509-14(1987)。

17. Shackelford PG, Granoff DM, Nelson SJ, Scott MG, Smith DS, Nahm MH. Subclass distribution of human antibodies to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide. *J Immunol.* 138(2), 587-92(1987)。

18. Granoff DM, Sheetz KE, Nahm MH, Madassery JV, Shackelford PG. Further immunologic evaluation of children who develop haemophilus disease despite previous vaccination with type b polysaccharide vaccine. *Monogr Allergy.* 23, 256-68(1988)。

19. Weinberg GA, Einhorn MS, Lenoir AA, Granoff PD, Granoff DM. Immunologic priming to capsular polysaccharide in infants immunized with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-Neisseria meningitidis outer membrane protein conjugate vaccine. *J Pediatr.* 111(1), 22-7(1987)。

20. Kayhty H. Difficulties in establishing a serological

correlate of protection after immunization with *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines. *Biologicals.* 22(4), 397-402(1994)。

**聯繫臨床及血清抗體資料之關鍵性回顧

21. Makela O, Mattila P, Rautonen N, Seppala I, Eskola J, Kayhty H. Isotype concentrations of human antibodies to *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide (Hib) in young adults immunized with the polysaccharide as such or conjugated to a protein (diphtheria toxoid). *J Immunol.* 139(6), 1999-2004 (1987)。
22. Morell A, Skvaril F, Hitzig WH, Barandun S. IgG subclasses: development of the serum concentrations in "normal" infants and children. *J Pediatr.* 80(6), 960-4(1972)。
23. Barington T, Juul L, Gyhrs A, Heilmann C. Heavy-chain isotype patterns of human antibody-secreting cells induced by *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in relation to age and preimmunity. *Infect Immun.* 62(8), 3066-74(1994)。
24. Ambrosino DM, Sood SK, Lee MC等人。IgG1, IgG2 and IgM responses to two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* 11,855-9(1992)。
25. Granoff DM, Shackelford PG, Holmes SJ, Lucas AH.

Variable region expression in the antibody responses of infants vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. Description of a new lambda light chain-associated idiotype and the relation between idiotype expression, avidity, and vaccine formulation. The Collaborative Vaccine Study Group. *J Clin Invest.* 91(3), 788-96(1993)。

26. Bulkow LR, Wainwright RB, Letson GW, Chang SJ, Ward JI. Comparative immunogenicity of four *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Alaska Native infants. Pediatr Infect Dis J. 1993 Jun;12(6):484-92。

27. Eskola J, Kayhty H, Peltola H等人。Antibody levels achieved in infants by course *of Haemophilus influenzae* type B polysaccharide/diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Lancet.* 1(8439), 1184-6(1985)。

28. Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. J Pediatr. 120(2 Pt 1), 184-9(1992)。

29. Carlsson RM, Claesson BA, Lagergard T, Kayhty H. Serum antibodies against *Haemophilus influenzae* type b and tetanus at 2.5 years of age: a follow-up of 2 different regimens of infant vaccination. *Scand J Infect*

Dis. 28(5), 519-23(1999)。

30. Jelonek MT, Chang SJ, Chiu CY, Park MK, Nahm MH, Ward JI. Comparison of naturally acquired and vaccine-induced antibodies to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide. *Infect Immun.* 61(12), 5345-50(1993)。

31. Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Responses of children to booster immunization with their primary conjugate *Haemophilus influenzae* type B vaccine or with polyribosylribitol phosphate conjugated with diphtheria toxoid. *J Pediatr.* 122(3), 410-3 (1993).

32. Schlesinger Y, Granoff DM. Avidity and bactericidal activity of antibody elicited by different *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. The Vaccine Study Group. *JAMA.* 267(11), 1489-94(1992)。

33. Lucas AH, Granoff DM. Functional differences in idiotypically defined IgGl anti-polysaccharide antibodies elicited by vaccination with *Haemophilus influenzae* type B polysaccharide-protein conjugates. *J Immunol.* 154(8), 4195-202(1995)。

34. Ward J, Brenneman G, Letson GW, Heyward WL. Limited efficacy of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Alaska Native infants. The Alaska *H. influenzae* Vaccine Study Group. *N Engl J Med.*

323(20), 1393-401(1990)。

35. Eskola J, Kayhty H, Takala AK等人。A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med.* 323(20), 1381-7(1990)。

36. Peltola H, Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Makela PH. Clinical comparison of the *Haemophilus influenzae* type B polysaccharide-diphtheria toxoid and the oligosaccharide-CRM197 protein vaccines in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 148(6), 620-5(1994)。

37. Black SB, Shinefield HR, Fireman B, Hiatt R, Polen M, Vittinghoff E. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b(HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. *Pediatr Infect Dis J.* 10(2), 97-104(1991)。

38. Santosham M, Rivin B, Wolff M等人。Prevention *of Haemophilus influenzae* type b infections in Apache and Navajo children. *J Infect Dis.* 165 Suppl 1, S144-51(1992)。

39. Adams WG, Deaver KA, Cochi SL等人。Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease

in the Hib vaccine era. *JAMA.* 269(2), 221-6(1993)。

40. Barbour ML. Conjugate vaccines and the carriage *of Haemophilus influenzae* type b. *Emerg Infect Dis.* 2(3), 176-82(1996)。

41. Takala AK, Eskola J, Leinonen M等人。Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 164(5), 982-6(1991)。

42. Murphy TV, Pastor P, Medley F, Osterholm MT, Granoff DM. Decreased *Haemophilus* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *J Pediatr.* 122(4), 517-23(1993)。

43. Adegbola RA, Mulholland EK, Secka O, Jaffar S, Greenwood BM. Vaccination with a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *H. influenzae* type b among Gambian children. *J Infect Dis.* 177(6), 1758-61(1998)。

44. Kauppi M, Eskola J, Kayhty H. Anti-capsular polysaccharide antibody concentrations in saliva after immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 14(4), 286-94(1995)。

45. Barbour ML, Booy R, Crook DW等人。*Haemophilus influenzae* type b carriage and immunity four years after

receiving the *Haemophilus influenzae* oligosaccharide-CRM197(HbOC) conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 12(6), 478-84(1993)。

46. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E等人。Carriage *of Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 12(7), 589-93(1993)。

47. Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide *of Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis.* 147, 1100(1983)。

48. Anderson P. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide *of Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis.* 149(6), 1034-5(1984)。

49. Granoff DM. Assessing efficacy of *Haemophilus influenzae* type b combination vaccines. *Clin Infect Dis.* 33 Suppl 4, S278-87(2001)。

50. Singleton R, Hammitt L, Hennessy T等人。The Alaska *Haemophilus influenzae* type b experience: lessons in controlling a vaccine-preventable disease. *Pediatrics.* 118(2), e421-9(2006)。

51. Pichichero ME, Voloshen T, Zajac D, Passador S. Avidity maturation of antibody to *Haemophilus influenzae* type b

(Hib) after immunization with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hib-hepatitis B combined vaccine in infants. *J Infect Dis.* 180(4), 1390-3(1999)。

52. Poolman J, Kaufhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine.* 19(17-19), 2280-5(2001)。

**陳述抗體親和性及殺菌活性在單獨投與或混合之含IPV之DTPa基Hib疫苗之間並無不同的關鍵性論文。

53. Denoel PA, Goldblatt D, Vleeschauwer I, Jacquet J-M, Pichichero ME, Poolman JT. Quality of the *Haemophilus influenzae* type b antibody response induced by DTPa/Hib combination vaccines. *Clin Vacc Immunol*。

**說明含IPV與不含IPV疫苗之間在活體外參數方面的差異

54. Bredius RG, Driedijk PC, Schouten MF, Weening RS, Out TA. Complement activation by polyclonal immunoglobulin G1 and G2 antibodies against *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* type b, and tetanus toxoid. *Infect Immun.* 60(11), 4838-47(1992)。

55. Amir J, Scott MG, Nahm MH, Granoff DM. Bactericidal and opsonic activity of IgG1 and IgG2 anticapsular antibodies to *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis.* 162(1), 163-71(1990)。

56. Goldblatt D, Miller E, McCloskey N, Cartwright K.,

Immunological response to conjugate vaccines in infants: follow up study. *BMJ.* 316, 1570-1(1998)。

57. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D等人。Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis.* 183(1), 160-3(2001)。

58. Pallares DE, Figueroa JE, Densen P, Giclas PC, Marshall GS. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infection in a child with familial deficiency of the beta subunit of the eighth component of complement. *J Pediatr.* 128(1), 102-3(1996)。

59. Musher D, Goree A, Murphy T等人。Immunity to *Haemophilus influenzae* type b in young adults: correlation of bactericidal and opsonizing activity of serum with antibody to polyribosylribitol phosphate and lipooligosaccharide before and after vaccination. *J Infect Dis.* 154(6), 935-43(1986)。

60. Schmitt HJ, Zepp F, Muschenborn S等人。Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr.* 157(3), 208-14(1998)。

61. Halperin SA, King J, Law B, Mills E, Willems P. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae-tetanus* toxoid conjugate vaccine given separately or in combination with a three-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first four doses. *Clin Infect Dis.* 28(5), 995-1001(1999)。

62. Schmitt HJ, von Kries R, Hassenpflug B等人。*Haemophilus influenzae* type b disease: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)///. *influenzae* type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Aug; 20(8):767-74。

63. Gilca V, Duval B. *Literature review on DTaP basedpenta-and hexavalent vaccines approved for clinical use in Canada.* Institut national de santé publique du Québec, Canada(2006)。

64. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine.* 21(25-26), 3653-62(2003)。

65. Goldblatt D, Southern J, Ashton L等人。Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a

pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 25(4), 312-9(2006)。

*展示CRM197之旁觀者干擾之證據的臨床試驗

66. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr.* 137(3), 304-12(2000)。

67. Schmitt HJ, Maechler G, Habermehl P 等人。Immunogenicity, reactogenicity and immune memory after primary vaccination with a novel *Haemophilus influenzae-Neisseria meningitidis* serogroup C conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* Feb 7,(2007)。

68. Habermehl P, Leroux-Roels G, Sänger R, Machler G, Boutriau D. Immunogenicity and Reactogenicity of a combined *Haemophilus influenzae* Type b and *Neisseria meningitidis* serogroup C and Y-tetanus toxoid conjugate (Hib-MenCY-TT) vaccine administered as a primary at 2, 3 and 4 months and as a booster at second year of life. Abstract. 15th International Pathogenic Neisseria Conference, Cairns, Australia, September 10-15(2006)。

69. Halperin BA, Halperin SA, McGrath P, Smith B, Houston T. Use of lidocaine-prilocaine patch to

decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated *poliovirus-Haemophilus influenzae* type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. *Pediatr Infect DisJ.* 21(5),399-405 (2002)。

70. Mills E, Gold R, Thipphawong J 等人。Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-*Haemophilus* b conjugate vaccine administered to infants at two, four, and six months of age. *Vaccine.* 16(6), 576-85(1998)。

71. Lin TY, Wang YH, Chang LY 等人。A fully liquid diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: immunogenicity and safety of primary vaccination in Taiwanese infants. *Int J Infect Dis.* Jun 9(2006)。

72. Lee CY, Thipphawong J, Huang LM 等人。An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a *Haemophilus influenzae* type b- tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 103(1), 25-30(1999)。

73. Pentacel® DTaP-IPV/Hib Combined Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Adsorbed, Inactivated Poliovirus and Haemophilus b Conjugate (Tetanus Toxoid Conjugate) Vaccine Combined. VRBPAC Briefing Document. Version 2: 2006。

74. Kayhty H, Eskola J, Peltola H, Saarinen L, Makela PH. High antibody responses to booster doses of either *Haemophilus influenzae* capsular polysaccharide or conjugate vaccine after primary immunization with conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 165 Suppl 1, SI65-6(1992)。

75. Kalies H, Verstraeten T, Grote V等人。Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular *pertussis/Haemophilus influenzae* type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/*H. influenzae* type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 23(10), 944-50(2004)。

*說明DTPa基/Hib組合疫苗在德國預防Hib疾病(2-3-4月時程)之現有有效性的論文

76. Johnson NG, Ruggeberg JU, Balfour GF等人。*Haemophilus influenzae* type b reemergence after combination immunization. *Emerg Infect Dis.* 12(6), 937-41(2006)。

77. Carlsson RM, Claesson BA, Kayhty H, Selstam U, Iwarson S. Studies on a Hib-tetanus toxoid conjugate vaccine: effects of co-administered tetanus toxoid vaccine, of administration route and of combined administration with an inactivated polio vaccine. *Vaccine.* 18(5-6), 468-78(1999)。

78. Rennels MB, Englund JA, Bernstein DI 等人。Diminution of the anti-polyribosylribitol phosphate response to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis/*Haemophilus influenzae* type b vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 19(5), 417-23(2000)。

79. Rowe J, Yerkovich ST, Richmond P 等人。Th2-associated local reactions to the acellular diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in 4- to 6-year-old children. *Infect Immun.* 73(12), 8130-5(2005)。

80. Yeh SH, Ward JI, Partridge S 等人。Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 20(10), 973-80(2001)。

81. Blatter MM, Reisinger KS, Terwelp DR, DelBuono FJ, Howe BJ. Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DT-tricomponent Pa)-hepatitis B (HB)-inactivated poliovirus (IPV) admixed

with *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine in infants. Abstract 813. American Pediatric Society and the Society for Pediatric Research. New Orleans, USA. May 1-5(1998)。

82. Kelly DF, Moxon ER, Pollard *AJ. Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Immunology.* 113(2), 163-74(2004)。

83. Anderson P, Ingram DL, Pichichero ME, Peter G. A high degree of natural immunologic priming to the capsular polysaccharide may not prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 19(7), 589-91(2000)。

84. McVernon J, Andrews N, Slack MP, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet.* 361(9368), 1521-3(2003)。

85. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 364(9431), 365-7(2004)。

*說明在用MenC接合物疫苗進行疫苗接種後在不增強之情況下免疫性減弱

86. Ramsay ME, Mc Vernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine

effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis.* 188(4), 481-5(2003)。

*概述在英國由於引入接合物疫苗導致Hib疫苗失效之關鍵性論文。

87. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ等人。Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA.* 284(18), 2334-40(2000)。

88. Heath PT, McVernon J. The UK Hib vaccine experience. *Arch Dis Child.* 86(6), 396-9(2002)。

89. Slack MH, Cade S, Schapira D等人。DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunization. *Arch Dis Child.* 90(4), 338-41(2005)。

*展示CRM197之旁觀者干擾之證據之臨床試驗

90. Cameron C, Pebody R. Introduction of pneumococcal conjugate vaccine to the UK childhood immunization programme, and changes to the meningitis C and Hib schedules. *Euro Surveill.* 11(3), E060302.4 (2006).

91. Booy R, Heath PT, Slack MP, Begg N, Moxon ER. Vaccine failures after primary immunization with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. *Lancet.* 349(9060), 1197-202 (1997)。

92. Steinhoff M, Goldblatt D. Conjugate Hib vaccines.

Lancet. 361(9355), 360-1(2003)。

93. Makela PH, Kayhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 1(3), 399-410(2002)。

94. von Kries R, Bohm O, Windfuhr A. *Haemophilus influenzae* b-vaccination: the urgency for timely vaccination. *Eur J Pediatr.* 156(4), 282-7(1997)。

*說明在防止Hib疫苗失效中增強疫苗接種之重要性

95. Heath PT, Booy R, Griffiths H等人。Clinical and immunological risk factors associated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure in childhood. *Clin Infect Dis.* 31(4), 973-80(2000)。

96. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ等人。Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular *pertussis-Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 184(12), 1617-20(2001)。

*展示CRM197之旁觀者干擾之證據之臨床試驗

97. Kitchin N, Southern J, Morris R等人。Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis- inactivated poliovirus-Hib vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. *Arch Dis Child.* May 2(2006)。

98. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J et al. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose

primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated *polio-haemophilus influenzae* type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 23(12), 1109-15(2004)。

99. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G, Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine.* 24(22), 4727-36(2006)。

100. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio *virus-Haemophilus influenzae* type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 24(1), 70-7(2006)。

101. Halperin SA, McDonald J, Samson L等人。Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated *poliovirus-Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study.

Clin Invest Med. 25(6):243-51(2002)。

102. Scheifele DW, Halperin SA, Smith B, Ochnio J, Meloff K, Duarte-Monteiro D. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTaP.IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age. *Vaccine.* 24(12), 2057-64(2006)。
*展示CRM197之旁觀者干擾之證據之臨床試驗

103. Olivier C, Liese JG, Stojanov S, Tetelboum R, Cottard M, Fritzell B, Laufer D, Petersen G, Corsaro B, Belohradsky. Immunogenicity and safety of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7vPNC-Prevenar®) coadministered with a hexavalent DTaP-IPV-HBV-Hib Vaccine (Hexavac ®). Poster G-836. The 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California. September 27-30(2002)。

104. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun.* 66(5), 2093-8(1998)。

105. Dagan R, Goldblatt D, Maleckar JR, Yaich M, Eskola J. Reduction of antibody response to an 11-valent pneumococcal vaccine coadministered with a vaccine containing acellular pertussis components. *Infect Immun.* 72(9), 5383-91(2004)。

106. Buttery JP, Riddell A, McVernon J等人。Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 293(14), 1751-8(2005)。

107. Vidor E, Hoffenbach A, Fletcher MA. *Haemophilus influenzae* type b vaccine: reconstitution of lyophilised PRP-T vaccine with a pertussis-containing paediatric combination vaccine, or a change in the primary series immunization schedule, may modify the serum anti-PRP antibody responses. *Curr Med Res Opin.* 17(3), 197-209(2001)。

108. Spanjaard L, van den Hof S, de Melker HE, Vermeer-de Bondt PE, van der Ende A, Rijkers GT. Increase in the number of invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 149(49), 2738-42(2005)。

109. McVernon J, Howard AJ, Slack MP, Ramsay ME. Long-term impact of vaccination on *Haemophilus influenzae* type b (Hib) carriage in the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 132(4), 765-7(2004)。

110. Pabst HF, Spady DW. Effect of breast-feeding on antibody response to conjugate vaccine. Lancet. 1990年8月4日;336(8710):269-70。

111. Borrow R, Southern J, Andrews N等人。Comparison of

antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naive controls. *Vaccine.* 19(23-24), 3043-50(2001)。

112. Madore DV, Johnson-Kraines CL, Rothstein EP, Smith DH. Kinetics of antibody response to *Haemophilus influenzae* type b vaccines. Pennridge Pediatric Associates. *Curr Med Res Opin.* 15(2), 105-12(1999)。

113. Pichichero ME, Voloshen T, Passador S. Kinetics of booster responses to *Haemophilus influenzae* type B conjugate after combined diphtheria-tetanus-acelluar *pertussis-Haemophilus influenzae* type b vaccination in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 18(12), 1106-8(1999)。

114. Lucas AH, Granoff DM. Imperfect memory and the development *of Haemophilus influenzae* type B disease. *Pediatr Infect Dis J.* 20(3), 235-9 (2001)。

115. Heath PT, Booy R, McVernon J等人。Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child.* 88(3), 206-10(2003)。

116. Corn PG, Anders J, Takala AK, Kayhty H, Hoiseth SK. Genes involved in *Haemophilus influenzae* type b capsule expression are frequently amplified. *J Infect Dis.* 167(2), 356-64(1993)。

117. Cerquetti M, Cardines R, Ciofi Degli Atti ML等人. Presence of multiple copies of the capsulation b locus in invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) strains isolated from children with Hib conjugate vaccine failure. *J Infect Dis.* 192(5), 819-23(2005)。

118. Schouls LM, van der Ende A, van de Pol I, Schot C, Spanjaard L, Vauterin P, Wilderbeek D, Witteveen S. Increase in genetic diversity *of Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) strains after introduction of Hib vaccination in The Netherlands. *J Clin Microbiol.* 43(6), 2741-9(2005)。

119. Aracil B, Slack M, Perez-Vazquez M, Roman F, Ramsay M, Campos J. Molecular epidemiology *of Haemophilus influenzae* type b causing vaccine failures in the United Kingdom. *J Clin Microbiol.* 44(5), 1645-9(2006)。

120. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the recommended use of pentavalent and hexavalent vaccines. *CCDR:* 33(2007)。

121. Insel RA. Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneously administering vaccine components. *Ann N Y Acad Sci.* 754, 35-47(1995)。

122. Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and

HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. Eur J Pediatr. 2002年11月；161(11):581-7。

123. Pichichero ME, Bernstein H, Blatter MM, Schuerman L等人。Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis b, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. J Pediatr. In Press。

124. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J等人。Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. Vaccine. 2003年9月8日；21(25-26):3593-600。

圖1：來自用組合之DTPa3基及DTPa5基Hib-TT疫苗進行之個別臨床試驗的結果。3劑初次疫苗接種之後，具有≥0.15 μg/ml之抗-PRP抗體濃度的受檢者比例。

*無資料可用

圖2：來自用組合之DTPa3基及DTPa5基Hib-TT疫苗進行之個別臨床試驗的結果。3劑初次疫苗接種之後的抗-PRP

抗體GMC(μg/ml)。

最低及最高GMC值由[69]提供

圖1及圖2之資料係自[60,63,64,65,66,68,69,70,72,73]改編。

表1：初次免疫之後，對嬰兒中具有血清抗體反應之Hib接合物疫苗的功效及有效性研究

疫苗	國家	時程	N	抗-PRP μg/ml (初次疫苗接種)			功效% (95% CI)	
設計 (對照)	(年份)	初次 (增強)		%≥0.15	%≥1.0	GMC	初次	增強
PRP-D								
RCP (安慰劑)	美國(Alaska) 1984-88[34]	2-4-6	2102	48(%>0.1)	15	0.18	35 (-57;73)	-
RCP (未經疫苗接種)	芬蘭 1985-87[35]	3-4-6(14-18)	11400	68	40	0.53	90 (70;96)	94 (83;98)
RH	芬蘭 1988-91[36]	4-6(14-18)	60500	73	32	0.63	87 (69;96)	100 (88;100)
Hib-CRM197								
CP (未經疫苗接種)	美國 1988-90[37]	2-4-6	51480	100	97	18.9	100 (68;100)	-
RH	芬蘭 1988-91[36]	4-6(14-18)	56500	100	78	4.32	95 (76;99)	100 (87,100)
PRP-OMP								
RCP (安慰劑)	美國(Navajo) 1988-90[38]	2-4	735	91	59	1.35	95 (72;99)	-

R-隨機，C-對照，P-預期，H-歷史對照，N-登記數目，GMC-抗-PRP抗體之幾何平均濃度。

表2：在用Hib-TT初次疫苗接種一個月後，IPV對抗-PRP抗體濃度的影響(先前未公開之結果)

疫苗 (混合IPV)	N	≥0.15 μg/ml %	≥1.0 μg/ml %	GMC	95% CI	疫苗 (混合IPV)	N	≥0.15 μg/ml %	≥1.0 μg/ml %	GMC	95% CI
在德國，在3、4及5月齡初次疫苗接種											
DTPa3-HBV-Hib+OPV	48	93.8	45.8	1.108*	0.726-1.690	DTPa3-HBV-IPV-Hib	46	100	82.6	2.185*	1.587-3.007
DTPa3-Hib+HBV+OPV	40	97.5	72.5	1.817	1.211-2.727	DTPa3-IPV-Hib-HBV	38	100	78.9	2.797	1.968-3.973
在瑞典，在3及5月齡初次疫苗接種[77]											
DT/Hib+IPV	92	83	48†	0.88*	-	DT/Hib/IPV	91	90	65†	2.0**	-

N=所測試受檢者之數目，%=濃度超過臨界值之受檢者之數目/百分比

95% CI=95%信賴區間，下限與上限，群組之間的統計學上顯著之差異：*群組之間GMC比率之95% CI不包括1(0.51 [0.30；0.86])，**P<0.01不成對t-測試(unpaired t-test)，†P<0.01卡方測試(chi-square test)

表3：在2、4及6月齡初次疫苗接種之後，IPV對針對B型肝炎之免疫反應的影響

疫苗(單獨IPV)	N	≥10 mIU/ml %	GMC	95%CI	疫苗(混合IPV)	N	≥10 mIU/ml %	GMC	95%CI
美國[81]									
DTPa3+HBV+Hib+OPV	98	100	934.3	728.1;1198.8	DTPa3-HBV-IPV-Hib	106	99	1239.5	925.0;1661.0
美國[80]									
DTPa3+HBV+Hib+OPV	77	100	804.9*	617.0;1049.9	DTPa3-HBV-IPV+Hib*	89	100	1661.2*	1255.8;2197.5
DTPa3-HBV+IPV+Hib	79	98.7	918.6*	669.7;1259.9					
斯洛伐克(Slovakia)[122]									
HBV+DTPa3-IPV-Hib**	138	82.6	82.4*	60.2;112.7	DTPa3-HBV-IPV-Hib**	141	96.4	593.2*	450.9;780.5
美國[123]									
DTPa3+HBV+IPV+PRP-CRM197 +7vPCV-CRM197	154	98.7	667.5*	534.1;834.3	DTPa3-HBV-IPV+PRP-CRM197 +7vPCV-CRM197	167	98.2	1123.6*	912.0;1384.2
西班牙(Spain)[124]									
DTPa-IPV-Hib+HBV	31	100	1826.8	1246.4;2677.4	DTPa-HBV-IPV-Hib	40	97.5	970	573.4;1640.8

N=所測試受檢者之數目，%=濃度超過臨界值之受檢者之數目/百分比，*p<0.01 單獨IPV對比混合IPV之群(使用雙側t-測試)。對於GMC之其他全部比較，p>0.05。** 2劑量後。

表4：三個臨床試驗中抗-PRP IgG抗體之幾何平均親和性指數(GMAI)(自[53]改編)

研究	群組	N	GMAI (95% CI)	†P=
研究1：在2-4-6月初次疫苗接種，在15-18月增強				
初次接種後	DTPa3 + Hib	33	0.094 (0.092-0.096)	1
	DTPa3-Hib	45	0.094 (0.094-0.095)	
增強前	DTPa3+Hib	21	0.292(0.221-0.387)	0.0189
	DTPa3-Hib	18	0.183(0.138-0.242)	
增強後	DTPa3+Hib	31	0.252(0.202-0.313)	0.0000
	DTPa3-Hib	59	0.126(0.115-0.138)	
研究2：在3-4-5月初次疫苗接種，在15-27月增強				
初次接種後	DTPa3+HBV+OPV+Hib*	40	0.126(0.106-0.150)	0.0794
	DTPa3-HBV-IPV-Hib	40	0.105(0.094-0.118)	
增強前	DTPa3+Hib*	21	0.192(0.143-0.257)	0.8164
	DTPa3-Hib	23	0.183(0.135-0.250)	
增強後	DTPa3+ Hib*	34	0.189(0.145-0.246)	0.8067
	DTPa3-Hib	37	0.182(0.136-0.193)	
研究3：在6-10-14週初次疫苗接種，在15-19月增強				
初次接種後	DTPw-HBV-$Hib_{2.5}$	25	0.085(0.070-0.103)	0.2398
	DTPw-HBV-Hib	25	0.069(0.051-0.094)	
增強後	DTPw-HBV-$Hib_{2.5}$	25	0.207(0.167-0.258)	0.0744
	DTPw-HBV-Hib	25	0.283(0.214-0.374)	

3劑量初次接種系列一個月後及增強劑量之前及4-6週後所收集的血樣；N：所測試受檢者之數目；NS：無統計學差異；95% CI：95%信賴區間；GMAI：幾何平均親和性指數；*OmniHIB™；HBV-B型肝炎疫苗DTPw-HBV/Hib2.5：含有2.5 μg與TT接合之PRP的Hib疫苗。研究1：德國，1993年8月20日至1995年8月28日。研究2，美國，1996年7月24日至1998年4月28日。研究3：緬甸(Myanmar)，1998年1月16日至1999年10月11日。†使用單向ANOVA測試之雙側p值，以展示各群組之間的差異

表5：在2、3及4月齡將MenC-CRM197與Hib-TT共同投與以供初次疫苗接種之後，IPV在降低對Hib反應之干擾中的作用

	德國				UK			
疫苗	N	≥0.15μg/ml %	GMC (95%CI)	Ref	N	≥0.15μg/ml %	GMC (95%CI)	Ref
DTPa3-Hib	387	96.4	2.022 (1.766;2.316)	[60]	103	96.0	1.56 (1.19;2.04)	*
DTPa3-Hib+MenC -CRM197†	----------無數據----------				40	82.5	0.542 (0.343;0.858)	**
DTPa3-HBV-IPV-Hib	145	99.3	2.62 (2.1;3.2)	[66]	----------無數據----------			
DTPa3-HBV-IPV- Hib+ MenC-CRM197†	105	97.1	2.78 (2.11;3.65)	[67]	----------無數據----------			

*Dr IG Jones先前未公開之數據，**先前未公開之數據，†-Meningitec™

實例2

執行研究以調查將Infanrix-Hexa與如以下表6中所詳述之含有不同量之TT之不同肺炎球菌接合物疫苗共同投與後，針對Hib中之PRP的免疫反應。

實驗設計：使用11個平行群組的單盲、隨機化、多中心研究(每組60位受檢者)；所有群組接受三劑量初次疫苗接種療程。

九個組各自接受如表6中所示具有各多醣劑量之候選11Pn-PD-DiT疫苗之不同調配物。此外，一組接受第一代11Pn-PD疫苗(作為對比)且一組接受Prevenar®(作為對照)。

所有群組亦接受DTPa-HBV-IPV/Hib疫苗之伴隨注射。

盲法：單盲，然而九個11Pn-PD-DiT組為雙盲

對比疫苗：11Pn-PD+DTPa-HBV-IPV/Hib

對照疫苗：Prevenar+DTPa-HBV-IPV/Hib

疫苗接種時程：根據2-3-4月時程，對嬰兒實施三劑量初次疫苗接種療程。三劑量疫苗接種療程之第一劑量在8週齡與16週齡之間(56-118天)給與，其中初次疫苗接種劑量之間的允許間隔為28-42天。

對局部及全身性誘發症狀之八日追蹤，及各疫苗劑量之後，對非誘發不利事件之31日追蹤。記錄整個研究期間的嚴重不利事件。

兩個血樣：

投與第一劑量之前立即取樣(取4 mL)。

投與第三劑量1個月後(取4 mL)。

研究持續時間：約6個月，其中3個月登記期。對於每個受檢者，研究持續時間為約3個月。

表6：11Pn-PD-DiT調配物中對於各血清型之多醣及蛋白質載體之給藥量及批號

	6B PS劑量	18C PS劑量	23F PS劑量	19F PS劑量	1、3、4、5、7F、9V及14劑量	游離PD	TT總劑量	TT上之接合物之數目	11Pn-PD-DiT中之TT之總劑量
形式A	1μg TT_{AH}	3μg DT_{AH}	1μg PD	3μg DT	1μg PD	-	63μg	1	3μg
形式B	1μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	1μg PD	3μg DT	1μg PD	-	66μg	2	6μg
形式C	1μg TT_{AH}	3μg DT_{AH}	1μg TT_{AH}	3μg DT	1μg PD	-	66μg	2	6μg
形式D	1μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	3μg DT	1μg PD	-	69μg	3	9μg
形式E	3μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	3μg DT	1μg PD	-	75μg	3	15μg
形式F	1μg TT_{AH}	3μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	3μg DT	1μg PD	-	75μg	3	15μg
形式G	1μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	3 μg TT_{AH}	3μg DT	1μg PD	-	75μg	3	15μg
形式H	3μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	3μg TT_{AH}	3μg DT	1μg PD	-	81μg	3	21μg
形式I	1μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	1μg TT_{AH}	3μg DT	1μg PD	5μg	69μg	3	9μg

註：TT_{AH}：具有AH間隔子之破傷風類毒素，DT_{AH}：具有AH間隔子之白喉類毒素，PD：流感嗜血桿菌蛋白質D；AH：己二酸二肼

表7展示劑量III接種後一個月，針對Hib多醣PRP抗原之抗體之血清保護率及GMC。投與第三劑量之疫苗之後一個月，所有組之全部受檢者(除Prevenar®(Wyeth)組之1個受檢者外)皆達到≥0.15 μg/ml之血清保護抗體濃度，且接受11Pn-PD-DiT調配物之受檢者中至少83.9%達到≥1 μg/ml之血清保護抗體濃度。對11Pn-PD-DiT調配物所觀測到之抗-PRP GMC高於對11Pn-PD(所有11種多醣與蛋白質D接合)及Prevenar®組所觀測到者。

表7：抗-PRP抗體之血清保護率及GMC(總疫苗接種群組)

				≥0.15 µg/ml				≥1 µg/ml				GMC		
						95% CI				95% CI			95% CI	
抗體	群組	時序	N	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	值	LL	UL
抗-PRP	11Pn_PD	PIII(M3)	58	58	100	93.8	100	40	69.0	55.5	80.5	1.943	1.417	2.665
	DiTF_A	PIII(M3)	57	57	100	93.7	100	48	84.2	72.1	92.5	3.811	2.793	5.200
	DiTF_B	PIII(M3)	64	64	100	94.4	100	58	90.6	80.7	96.5	4.010	3.051	5.270
	DiTF_C	PIII(M3)	58	58	100	93.8	100	52	89.7	78.8	96.1	4.082	3.050	5.465
	DiTF_D	PIII(M3)	60	60	100	94.0	100	51	85.0	73.4	92.9	4.167	3.035	5.721
	DiTF_E	PIII(M3)	56	56	100	93.6	100	52	92.9	82.7	98.0	5.352	3.954	7.244
	DiTF_F	PIII(M3)	62	62	100	94.2	100	52	83.9	72.3	92.0	3.989	2.905	5.478
	DiTF_G	PIII(M3)	58	58	100	93.8	100	50	86.2	74.6	93.9	4.660	3.324	6.535
	DiTF_H	PIII(M3)	62	62	100	94.2	100	53	85.5	74.2	93.1	4.030	3.033	5.354
	DiTF_I	PIII(M3)	65	65	100	94.5	100	61	93.8	85.0	98.3	5.679	4.223	7.638
	Prevenar	PIII(M3)	60	59	98.3	91.1	100	45	75.0	62.1	85.3	2.145	1.546	2.975

GMC=所有受檢者之幾何平均抗體濃度計算值
N=具有可用結果之受檢者之數目
n/%=抗體濃度在規定範圍內之受檢者之數目/百分比
95% CI=95%信賴區間；LL=下限，UL=上限
MIN/MAX=最小值/最大值
PIII(M3)=投與第三劑量疫苗之後一個月

先前，EP983087中所述之11價疫苗(其中7種醣與TT接合)當與DTPa同時給予時，其表現令人失望(GAVI Immunisation Focus, 2002年3月，第4頁)。

本發明人已證明，抗-PRP GMC增大與肺炎球菌接合物疫苗中之TT增加存在相關性，直至TT上存在3-4種接合物為止，此時GMC開始降低。因此，併入少量共同投與之TT顯然可使得Hib PRP-TT免疫反應改良。

實例3

進行II期雙盲隨機對照研究，以評估出生後不久投與出生劑量之GlaxoSmithKline(GSK)Biologicals之非細胞性百日咳疫苗(Pa)之可行性，繼而用GSK Biologicals之Infanrix hexa™進行3劑量初次疫苗接種，加快抵禦百日咳之免疫反應形成。初次疫苗接種之後，在生命之第二年投與增強

劑量之Infanrix hexa™。

研究設計：在德國對2個平行群組執行雙盲、隨機化(1:1)、獨立的單中心研究：

Pa出生組在出生時接受一定劑量之三組分非細胞性百日咳(Pa)疫苗(包含25 μg百日咳類毒素(PT)、25 μg絲狀血細胞凝集素(FHA)及8 μg百日咳桿菌黏附素(PRN))

Hep B出生組在出生時接受一定劑量之B型肝炎疫苗

兩組在2、4及6月齡皆接受GSK Biologicals之Infanrix hexa™(DTPa-HBV-IPV/Hib)疫苗。

研究中，在以下時點共取四個血樣：在投與出生劑量之Pa或HBV之前(給藥前1)；DTPa-HBV-IPV/Hib疫苗之第一劑量之後一個月；第二劑量之後一個月及第三劑量之後一個月(分別為hexa給藥後1、hexa給藥後2及hexa給藥後3)。

註：在此研究中，總共投與四種研究疫苗劑量(出生劑量+Infanrix hexa™之3種劑量)。為對疫苗劑量理解清晰起見，出生劑量稱為劑量1，且用Infanrix hexa™疫苗接種之後的疫苗接種後時點稱為hexa給藥後1、hexa給藥後2及hexa給藥後3。

受檢者數目：	**Pa出生組**	**HepB出生組**	**總計**
計劃數	60	60	120
登記數及接種數(=經接種群組總數= 為安全性起見之預定方案(ATP)群組數)	60	61	121
免疫原性之預定方案群組數	55	57	112
完成數	54	56	110
不因不利事件或嚴重不利事件而退出研究			

該探索性研究之目的為評估出生後不久所投與一定劑量之Pa疫苗之免疫原性及安全性，包括探究與Infanrix

hexa™之常規三劑量時程(始於2月齡)相比，出生劑量之Pa，繼而三劑量之Infanrix hexa™之免疫原性，就各時點之所有抗原而言，血清學結果為可用的。

免疫原性結果

藉由ELISA量測針對Hib多醣PRP的全部抗體。測試臨界值為0.15 μg/mL。

抗-PRP抗體反應

抗-PRP抗體之血清保護率及GMC提供於表8中。在hexa給藥後3一個月，

在Pa出生組之88.7%受檢者中及HepB出生組之98.2%受檢者中觀測到抗-PRP抗體之血清保護含量(≥0.15 μg/ml)。

各組中至少49.1%受檢者具有≥1 μg/ml之抗-PRP抗體濃度。

表8：抗-PRP抗體之血清保護率及GMC(免疫原性之ATP群組)

			≥0.15μg /ml				≥1 μg /ml				GMC		
					95% CI				95% CI			95% CI	
群組	時序	N	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	μg/ml	LL	UL
Pa出生組	PIV(M7)	53	47	88.7	77.0	95.7	26	49.1	35X1	63.2	0.942	0.632	1.403
HepB出生組	PIV(M7)	55	54	98.2	90.3	100	38	69.1	55.2	80.9	2.353	1.585	3.493

Pa出生組：出生時接受非細胞性Pa疫苗且在2、4、6月齡接受Infanrix hexa™
HepB出生組：出生時接受B型肝炎疫苗且在2、4、6月齡接受Infanrix hexa™
GMC=所有受檢者之幾何平均抗體濃度計算值。為計算GMC起見，低於檢定臨界值的抗體濃度指定為臨界值一半之任意值
N=具有可用結果之受檢者之數目
n/%=抗體濃度在規定範圍內之受檢者之數目/百分比
95% CI=95%信賴區間；LL=下限，UL=上限
PIV(M7)=投與第三劑量之Infanrix hexa™之後一個月所取之血樣

對於≥0.15 μg/ml臨界值，投與第一及第二劑量之Infanrix hexa™之後一個月，具有標準化漸近95% CI之Pa

出生組與HepB出生組之間的抗-PRP血清保護率(≥0.15 μg/ml及≥1 μg/ml)之差值提供於表9中，且對於≥1 μg/ml臨界值，提供於表10中。

在hexa給藥後1或2時點，未觀測到Pa出生組與HepB出生組之間在抗-PRP抗體(≥0.15 μg/ml)之血清保護率方面的顯著差異(表9)。在hexa給藥後2，與HBV出生組相比，Pa出生組中具有≥1 μg/ml抗-PRP抗體之受檢者之百分比在統計上明顯較低(表10)。

表9： 投與第一及第二劑量之Infanrix hexa之後一個月具有標準化漸近95% CI之Pa出生組與HepB出生組之間抗-PRP抗體(≥0.15 μg/ml)之血清保護率差值(免疫原性之ATP群組)

						抗-PRP血清保護率差值 (組2減組1)				
								95 % CI		
組1	N	%	組2	N	%	差值	%	LL	UL	P-值
PII(M3)時點										
Pa出生組	53	39.6	HepB出生組	56	46.4	HepB出生組-Pa出生組	6.81	-11.70	24.81	0.562
PIII(M5)時點										
Pa出生組	51	70.6	HepB出生組	52	80.8	HepB出生組-Pa出生組	10.18	-6.48	26.60	0.257

Pa出生組：出生時接受非細胞性Pa疫苗且在2、4、6月齡接受Infanrix hexa™
HepB出生組：出生時接受B型肝炎疫苗且在2、4、6月齡接受Infanrix hexa™
PII(M3)=投與第一劑量之Infanrix hexa™後一個月所取之血樣
PIII(M5)=投與第二劑量之Infanrix hexa™後一個月所取之血樣
N=具有可用結果之受檢者之數目
%=具有≥0.15 μg/ml抗-PRP抗體濃度之受檢者之百分比
95% CI=95%標準化漸近信賴區間；LL=下限，UL=上限
p-值=基於雙側Fisher氏精確測試

表10：投與第一及第二劑量之Infanrix hexa後一個月具有標準化漸近95% CI之Pa出生組與HepB出生組之間抗-PRP抗體(≥0.1 μg/ml)之血清保護率差值(免疫原性之ATP群組)

						抗-PRP血清保護率差值(組2減組1)				
								95 % CI		
組1	N	%	組2	N	%	差值	%	LL	UL	P-值
PII(M3)時點										
Pa出生組	53	5.7	HepB出生組	56	10.7	HepB出生組-Pa出生組	5.05	-6.14	16.69	0.490
PIII(M5)時點										
Pa出生組	51	15.7	HepB出生組	52	40.4	HepB出生組-Pa出生組	24.70	7.54	40.78	0.008

Pa出生組：出生時接受非細胞性Pa疫苗且在2、4、6月齡接受Infanrix hexa™
HepB出生組：出生時接受B型肝炎疫苗且在2、4、6月齡接受Infanrix hexa™
PII(M3)=投與第一劑量之Infanrix hexa™後一個月所取之血樣
PIII(M5)=投與第二劑量之Infanrix hexa™後一個月所取之血樣
N=具有可用結果之受檢者之數目
%=具有≥1 μg/ml抗-PRP抗體濃度之受檢者之百分比
95% CI=95%標準化漸近信賴區間；LL=下限，UL=上限
p-值=基於雙側Fisher氏精確測試

投與第一及第二劑量之Infanrix hexa™後一個月具有95% CI之Pa出生組與HepB出生組之GMC比率提供於表11中。在hexa給藥後1，未觀測到Pa出生組與HepB出生組之間抗-PRP抗體之GMC的顯著差異。

在hexa給藥後2，與HBV出生組相比，Pa出生組中針對PRP之抗體之GMC明顯較低。

表11：投與第一及第二劑量之Infanrix hexa後一個月具有95% CI之Pa出生組與HepB出生組之抗-PRP GMC比率(免疫原性之ATP群組)

GMC比率									
								95% CI	
組	N	GMC	組	N	GMC	比率	值	LL	UL
PII(M3)時點									
Pa出生組	53	0.146	HepB出生組	56	0.183	Pa出生組/HepB出生組	0.8	0.5	1.2
PIII(M5)時點									
Pa出生組	51	0.304	HepB出生組	52	0.771	Pa出生組/HepB出生組	0.4	0.2	0.7

Pa出生組：出生時接受非細胞性Pa疫苗且在2、4、6月齡接受Infanrix hexa™
HepB出生組：出生時接受B型肝炎疫苗且在2、4、6月齡接受Infanrix hexa™
PII(M3)=投與第一劑量之Infanrix hexa™後一個月所取之血樣
PIII(M5)=投與第二劑量之Infanrix hexa™後一個月所取之血樣
N=具有可用結果之受檢者之數目
GMC=所有受檢者之幾何平均抗體濃度計算值
95% CI=GMC比率之95%信賴區間(ANOVA模型合併方差)；LL=下限，UL=上限

在出生時接受Pa疫苗之受者中，針對初次疫苗之Hib組分(與破傷風類毒素接合之PRP)的免疫反應明顯降低。此外，儘管個兩群組之血清保護率相同(100%)，但Pa出生組之抗破傷風抗體GMC明顯較低。此效應之潛在機制未知，但其可能起因於出生時Pa對在初次免疫期間PRP-TT與Pa組合的旁觀者干擾。在同一大腿投與出生劑量之Pa疫苗與DTPa-HBV-IPV/Hib疫苗之事實可能起一部分作用。

投與第三劑量之Infanrix hexa™後一個月之抗-PRP抗體濃度之RCC呈示於圖3中。

獲自增強研究之免疫原性結果

表12：抗-PRP抗體之血清保護率及GMC(免疫原性之ATP群組)

				≥0.15 UG/ML				≥1 UG/ML				GMC		
						95% CI				95% CI			95% CI	
抗體	群組	時序	N	n	%	LL	UL	n	%	LL	UL	值	LL	UL
抗-PRP	Pa	PIV(M0)	29	17	58.6	38.9	76.5	0	0.0	0.0	11.9	0.200	0.139	0.286
		PV(M1)	29	29	100	88.1	100	25	86.2	68.3	96.1	8.400	4.473	15.775
	HepB	PIV(M0)	33	25	75.8	57.7	88.9	9	27.3	13.3	45.5	0.448	0.274	0.732
		PV(M1)	35	35	100	90.0	100	35	100	90.0	100	22.911	15.287	34.336

1. Pa=出生時投與Pa且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
2. HepB=出生時投與HBV且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
3. 血清保護=抗-PRP抗體濃度≥0.15 UG/ML
4. GMC=所有受檢者之幾何平均抗體濃度計算值
5. N=具有可用結果之受檢者之數目
6. n/%=抗體濃度在規定範圍內之受檢者之數目/百分比
7. 95% CI=95%信賴區間；LL=下限，UL=上限
8. PIV(M0)=增強前
9. PV(M1)=增強後一個月

表13：各組之間在增強前抗-PRP血清保護率之差值(免疫原性之ATP群組)

						血清保護率差值(組2減組1)				
								95 % CI		
組1	N	%	組2	N	%	差值	%	LL	UL	P-值
Pa	29	58.6	HepB	33	75.8	HepB - Pa	17.14	-6.17	39.26	0.181

1. Pa=出生時投與Pa且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
2. HepB=出生時投與HBV且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
3. N=具有可用結果之受檢者之數目
4. %=具有≥0.15 UG/ML之抗-PRP濃度之受檢者之百分比
5. 95% CI=95%標準化漸近信賴區間；LL=下限，UL=上限
6. P-值=雙側Fisher氏精確測試

表14：各組之間在增強前≥1 UG/ML抗-PRP抗體濃度之差值

						≥1 UG/ML抗-PRP抗體濃度之差值(組2減組1)				
								95 % CI		
組1	N	%	組2	N	%	差值	%	LL	UL	P-值
Pa	29	0.0	HepB	33	27.3	HepB - Pa	27.27	14.21	44.22	0.002

1. Pa=出生時投與Pa且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
2. HepB=出生時投與HBV且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
3. N=具有可用結果之受檢者之數目
4. %=具有≥1 UG/ML之抗-PRP濃度之受檢者之百分比
5. 95% CI=95%標準化漸近信賴區間；LL=下限，UL=上限
6. P-值=雙側Fisher氏精確測試

表15：各組之間在增強後一個月抗-PRP血清保護率之差值(免疫原性之ATP群組)

						血清保護率差值(組2減組1)				
								95 % CI		
組1	N	%	組2	N	%	差值	%	LL	UL	P-值
Pa	29	100	HepB	35	100	HepB - Pa	0.00	-9.89	11.70	

1. Pa=出生時投與Pa且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
2. HepB=出生時投與HBV且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
3. N=具有可用結果之受檢者之數目
4. %=具有≥0.15 UG/ML之抗-PRP濃度之受檢者之百分比
5. 95% CI=95%標準化漸近信賴區間；LL=下限，UL=上限
6. P-值=雙側Fisher氏精確測試

表16：在增強後一個月各組之間≥1.0 UG/ML之抗-PRP抗體濃度之差值(免疫原性之ATP群組)

						≥1 UG/ML抗-PRP抗體濃度之差值(組2減組1)				
								95 % CI		
組1	N	%	組2	N	%	差值	%	LL	UL	P-值
Pa	29	86.2	HepB	35	100	HepB - Pa	13.79	3.17	30.56	0.037

1. Pa=出生時投與Pa且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
2. HepB=出生時投與HBV且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
3. N=具有可用結果之受檢者之數目
4. %=具有≥1 UG/ML之抗-PRP濃度之受檢者之百分比
5. 95% CI=95%標準化漸近信賴區間；LL=下限，UL=上限
6. P-值=雙側Fisher氏精確測試

表17：增強後一個月抗-PRP GMC之比率(免疫原性之ATP群組)

				GMC比率(Pa/HepB)		
	Pa		HepB		95% CI	
N	GMC	N	GMC	Value	LL	UL
29	8.400	35	22.911	0.37	0.18	0.75

1. Pa=出生時投與Pa且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
2. HepB=出生時投與HBV且在2-4-6月齡投與DTPa-HBV-IPV/Hib並增強
3. GMC=幾何平均抗體濃度
4. 具有可用接種後結果之受檢者之數目
5. 95% CI=GMC比率之95%信賴區間(ANOVA模型合併方差)；LL=下限，UL=上限

【圖式簡單說明】

圖1：獲自用組合之DTPa3基及DTPa5基Hib-TT疫苗進行之個別臨床試驗的結果。3劑量初次疫苗接種之後，具有≥0.15 μg/ml之抗-PRP抗體濃度的受檢者之比例。

圖2：獲自用組合之DTP3a基及DPTa5基Hib-TT疫苗進行之個別臨床試驗的結果。3劑量初次疫苗接種後之抗-PRP抗體GMC(μg/ml)。

圖3：投與第三劑量之Infanrix hexa疫苗後一個月之抗-PRP抗體濃度的反累積曲線(免疫原性之ATP群組)。

圖4：投與增強劑量之Infanrix Hexa疫苗後一個月之抗-PRP抗體濃度的反累積曲線(免疫原性之ATP群組)。

五、中文發明摘要：

本發明係關於疫苗領域，尤其關於組合疫苗及共同投藥時程。本發明人揭示在兒科疫苗中過度使用CRM會對某些抗原產生旁觀者(bystander)免疫干擾，且提供解決該問題之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to the field of vaccines and in particular to combination vaccines and co-administration schedules. The present inventors disclose that overuse of CRM in paediatric vaccines can result in bystander immune interference to certain antigens and provide solutions to this problem.

十、申請專利範圍：

1. 一種套組，其包含至少九種醣接合物，其中包括兩種與七種之間的醣接合物與CRM載體蛋白接合，該套組適用於初次免疫接種時程，該套組包含：包括

第一容器，其包含：

a) Hib醣接合物，在CRM、DT或任何其他DT衍生物存在下，但不與該CRM、DT或任何其他DT衍生物接合；

b) 視情況至少一種與CRM接合之醣接合物；及

c) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之其他醣接合物；

及第二容器，其包含：

d) 至少一種與CRM接合之醣接合物；

e) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之其他醣接合物；

及視情況第三容器，其視情況包含至少一種醣接合物，其中

f) 視情況至少一種醣接合物與CRM接合；

g) 視情況至少一種醣接合物不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合。

2. 如請求項1之套組，其中該套組中存在之每一CRM接合之醣接合物之平均CRM劑量為1-15 μg、1-10 μg、1-5 μg或1-3 μg。

3. 如請求項1或2之套組，其中該套組中之總CRM負荷小於

35 μg，例如2-30 μg、5-25 μg或10-20 μg。

4. 如請求項1或2之套組，其中該Hib醣接合物以1-15 μg、2-10 μg、3-8 μg或4-6 μg醣之劑量存在，例如以約10 μg醣之劑量存在。

5. 如請求項1或2之套組，其中該Hib醣接合物以約2.5 μg醣之劑量存在。

6. 如請求項1或2之套組，其中該Hib醣接合物不吸附於鋁鹽上，或吸附於磷酸鋁上。

7. 如請求項1或2之套組，其中該第一或該第三容器進一步包含B型肝炎表面抗原(HB)，視情況吸附於磷酸鋁上。

8. 如請求項7之套組，其中HB表面抗原以約10 μg之劑量存在。

9. 一種套組，其包含至少七種醣接合物，其中包括兩種與六種之間的醣接合物與CRM載體蛋白接合，該套組適用於初次免疫接種時程，該套組包含：

第一容器，其包含：

a) HB，在CRM、DT或任何其他DT衍生物存在下，視情況吸附於磷酸鋁上；

b) 視情況至少一種與CRM接合之醣接合物；及

c) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物；

及第二容器，其包含：

d) 至少一種與CRM接合之醣接合物；

e) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生

物接合之醣接合物；

及視情況第三容器，其視情況包含至少一種醣接合物，其中

f) 視情況至少一種醣接合物與CRM接合；

g) 視情況至少一種醣接合物不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合。

10. 如請求項9之套組，其中該套組中存在之每一CRM接合之醣接合物之平均CRM劑量為1-9 μg、1-6 μg、1-5 μg或1-3 μg。

11. 如請求項9或10之套組，其中該套組中之總CRM負荷小於20 μg，例如2-18 μg或5-15 μg。

12. 如請求項9或10之套組，其中該HB表面抗原以約10 μg之劑量存在。

13. 如請求項9或10之套組，其在該第一、該第二或該第三容器中進一步包含Hib醣接合物。

14. 如請求項13之套組，其中該Hib醣接合物以1-15 μg、2-10 μg、3-8 μg或4-6 μg醣之劑量存在，例如以約10 μg醣之劑量存在。

15. 如請求項13之套組，其中該Hib醣接合物以約2.5 μg醣之劑量存在。

16. 如請求項13之套組，其中該Hib醣接合物不吸附於鋁鹽上，或吸附於磷酸鋁上。

17. 如請求項1、2、9及10中任一項之套組，其中該第一容器包含至少一種與CRM接合之醣接合物。

18. 一種套組，其包含至少八種與CRM載體蛋白接合之醣接合物，且適用於初次免疫接種時程，該套組包含：

第一容器，其包含：

a) 敏感性抗原，不存在CRM、DT或任何其他DT衍生物；及

b) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物；

及第二容器，其包含：

c) 至少七、八、十、十一或十三種與CRM接合之醣接合物；

d) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之其他醣接合物；

及視情況第三容器，其視情況包含至少一種醣接合物，其中

e) 視情況至少一種醣接合物與CRM接合；

f) 視情況至少一種醣接合物不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合。

19. 如請求項18之套組，其中該敏感性抗原為Hib醣接合物，不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合。

20. 如請求項19之套組，其中該Hib醣接合物以1-15 μg、2-10 μg、3-8 μg或4-6 μg醣之劑量存在，例如以約10 μg醣之劑量存在。

21. 如請求項19或20之套組，其中該Hib醣接合物以約2.5 μg醣之劑量存在。

22. 如請求項19或20之套組，其中該Hib醣接合物不吸附於鋁鹽上，或吸附於磷酸鋁上。

23. 如請求項19或20中任一項之套組，其中該敏感性抗原為IIB，視情況吸附於磷酸鋁上。

24. 如請求項23之套組，其中HB表面抗原以約10 μg之劑量存在。

25. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其中該第一容器包含至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物。

26. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其中該第二容器包含至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物。

27. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其包含第三容器。

28. 如請求項27之套組，其中該第三容器包含至少一種與CRM接合之醣接合物。

29. 如請求項27之套組，其中該第三容器包含至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物。

30. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其中該第一容器進一步包含DTP疫苗(若適當)，或該第三容器存在於該套組中且包含DTP疫苗。

31. 如請求項30之套組，其中DT視情況以10-120 μg、50-100 μg、70-100 μg或80-95 μg之間之劑量存在。

32. 如請求項30之套組，其中TT視情況以10-60 μg、20-50 μg

或30-48 μg之間之劑量存在。

33. 如請求項30之套組，其中該DTP疫苗包含Pa。

34. 如請求項33之套組，其中該Pa包含PT(或PT衍生物)、FHA及百日咳桿菌黏附素(pertactin；PRN)。

35. 如請求項33之套組，其中PT(或PT衍生物)存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

36. 如請求項33之套組，其中FHA存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

37. 如請求項33之套組，其中PRN存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8-5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量。

38. 如請求項33之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在。

39. 如請求項33之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在。

40. 如請求項30之套組，其中該DTP疫苗包含Pw。

41. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其中該第一或該第三容器進一步包含IPV。

42. 如請求項41之套組，其中該IPV以約40 D抗原單位IPV-1、8 D抗原單位IPV-2及32 D抗原單位IPV-3之劑量存

在。

43. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其中該第二容器中與CRM接合之該醣接合物為肺炎球菌莢膜醣接合物。

44. 如請求項43之套組，其中該第二容器包含13價肺炎球菌莢膜醣接合物疫苗。

45. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其中該第二容器中與CRM接合之該醣接合物為腦膜炎奈瑟氏菌(*Neisseria meningitidis*)莢膜醣接合物。

46. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其中該第三容器包含DTP疫苗。

47. 如請求項46之套組，其中DT視情況以10-120 μg、50-100 μg、70-100 μg或80-95 μg之間之劑量存在。

48. 如請求項46之套組，其中TT視情況以10-60 μg、20-50 μg或30-48 μg之間之劑量存在。

49. 如請求項46之套組，其中該DTP疫苗包含Pa。

50. 如請求項49之套組，其中該Pa包含PT(或PT衍生物)、FHA及百日咳桿菌黏附素(PRN)。

51. 如請求項49之套組，其中PT(或PT衍生物)存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

52. 如請求項49之套組，其中FHA存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

53. 如請求項49之套組，其中PRN存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8-5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量。

54. 如請求項49之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在。

55. 如請求項49之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在。

56. 如請求項46之套組，其中該DTP疫苗包含Pw。

57. 如請求項43之套組，其中該第三容器進一步包含IPV。

58. 如請求項57之套組，其中該IPV以約40 D抗原單位IPV-1、8 D抗原單位IPV-2及32 D抗原單位IPV-3之劑量存在。

59. 如請求項1、2、9、10、18、19及20中任一項之套組，其中該第三容器包含一或多種視情況與CRM接合之腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣接合物，及/或其中該第一容器包含一或多種視情況不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣接合物。

60. 如請求項18之套組，其中該第一容器包含不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合，視情況與TT接合之Hib-MenC莢膜醣接合物。

61. 如請求項60之套組，其中該第二容器包含與CRM接合之13價肺炎球菌莢膜醣接合物。

62. 如請求項60或61之套組，其中該第三容器包含DTP疫苗。

63. 一種套組，其包含七種或七種以上醣接合物，其中少於七種醣接合物與CRM載體蛋白接合，該套組適用於初次免疫接種時程，該套組包含：

第一容器，其包含：

a) 不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之Hib醣接合物；

b) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物；

及第二容器，其包含：

c) 少於七種與CRM接合之醣接合物；

及視情況第三容器，其包含

d) 視情況至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物。

64. 如請求項63之套組，其中該第一容器中該至少一種醣接合物存在且不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合。

65. 如請求項63或64之套組，其包含第三容器，包括至少一種不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物。

66. 如請求項63或64之套組，其中在該第一容器中，該Hib醣接合物不在CRM、DT或任何其他DT衍生物存在下。

67. 如請求項63或64之套組，其中在該第一容器中，該Hib醣接合物在CRM、DT或任何其他DT衍生物存在下。

68. 如請求項63或64之套組，其中該第一容器包含不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣接合物。

69. 如請求項68之套組，其中該第一容器中之該腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣接合物係與TT接合。

70. 如請求項63或64之套組，其中DT僅以游離DT形式存在於該套組中。

71. 如請求項63或64之套組，其中該第一容器進一步包含DTP疫苗，或該第三容器存在於該套組中且包含DTP疫苗。

72. 如請求項71之套組，其中DT視情況以10-120 μg、50-100 μg、70-100 μg或80-95 μg之間之劑量存在。

73. 如請求項71之套組，其中TT視情況以10-60 μg、20-50 μg或30-48 μg之間之劑量存在。

74. 如請求項71之套組，其中該DTP疫苗包含Pa。

75. 如請求項74之套組，其中該Pa包含PT(或PT衍生物)、FHA及百日咳桿菌黏附素(PRN)。

76. 如請求項74之套組，其中PT(或PT衍生物)存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

77. 如請求項74之套組，其中FHA存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

78. 如請求項74之套組，其中PRN存在於Pa中，且每0.5 mL

劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8-5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量。

79. 如請求項74之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在。

80. 如請求項74之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在。

81. 如請求項71之套組，其中該DTP疫苗包含Pw。

82. 如請求項63或64之套組，其中該第一或該第三容器進一步包含IPV。

83. 如請求項82之套組，其中該IPV以約40 D抗原單位IPV-1、8 D抗原單位IPV-2及32 D抗原單位IPV-3之劑量存在。

84. 如請求項63或64之套組，其中該第一或該第三容器進一步包含HB，視情況吸附於磷酸鋁上。

85. 如請求項84之套組，其中該HB表面抗原以約10 μg之劑量存在。

86. 如請求項63或64之套組，其包含第三容器。

87. 如請求項86之套組，其中該第三容器不含CRM。

88. 如請求項86之套組，其中該第三容器包含一或多種視情況與TT接合之腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣接合物。

89. 如請求項86之套組，其中該第三容器進一步包含DTP疫苗。

90. 如請求項89之套組，其中DT視情況以10-120 μg、50-100 μg、70-100 μg或80-95 μg之間之劑量存在。

91. 如請求項89之套組，其中TT視情況以10-60 μg、20-50 μg或30-48 μg之間之劑量存在。

92. 如請求項89之套組，其中該DTP疫苗包含Pa。

93. 如請求項92之套組，其中該Pa包含PT(或PT衍生物)、FHA及百日咳桿菌黏附素(PRN)。

94. 如請求項92之套組，其中PT(或PT衍生物)存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

95. 如請求項92之套組，其中FHA存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

96. 如請求項92之套組，其中PRN存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8-5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量。

97. 如請求項92之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在。

98. 如請求項92之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在。

99. 如請求項89之套組，其中該DTP疫苗包含Pw。

100. 如請求項86之套組，其中該第三容器進一步包含IPV。

101. 如請求項100之套組，其中該IPV以約40 D抗原單位IPV-1、8 D抗原單位IPV-2及32 D抗原單位IPV-3之劑量存在。

102. 如請求項86之套組，其中該第三容器進一步包含HB，視情況吸附於磷酸鋁上。

103. 如請求項102之套組，其中HB表面抗原以約10 μg之劑量存在。

104. 如請求項63或64之套組，其中該套組中並無醣接合物與CRM接合。

105. 如請求項63或64之套組，其中該套組中1、2或3種醣接合物與DT接合，視情況在該第二容器中。

106. 如請求項63或64之套組，其中該套組中1、2、3或4種醣接合物與TT接合，視情況在該第二容器中。

107. 如請求項63或64之套組，其包含Synflorix，視情況在該第二容器中。

108. 如請求項71之套組，其中該DTPa疫苗為Infanrix-Hexa。

109. 如請求項71之套組，其中該DTPa疫苗為Pediacel。

110. 一種適於初次免疫接種之組合疫苗，其包含九種或九種以上醣接合物；

a) 其中Hib醣接合物存在，但不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合；

b) 其中包括兩種與七種之間的醣接合物與CRM接合；

c) 其中一或多種其他醣接合物不與CRM接合。

111. 如請求項110之組合疫苗，其中該套組中存在之每一

CRM接合之醣接合物之平均CRM劑量為1-15 μg、1-10 μg、1-5 μg或1-3 μg。

112. 如請求項110或111之組合疫苗，其中該套組中之總CRM負荷小於35 μg，例如2-30 μg、5-25 μg或10-20 μg。

113. 如請求項110或111之組合疫苗，其進一步包含HB，視情況吸附於磷酸鋁上。

114. 如請求項113之組合疫苗，其中該HB表面抗原以約10 μg之劑量存在。

115. 一種適於初次免疫接種之組合疫苗，其包含七種或七種以上醣；

a) 其中存在HB；

b) 其中包括兩種與六種之間的醣接合物與CRM接合；

c) 其中一或多種其他醣接合物不與CRM接合。

116. 如請求項115之組合疫苗，其中該套組中存在之每一CRM接合之醣接合物之平均CRM劑量為1-9 μg、1-6 μg、1-5 μg或1-3 μg。

117. 如請求項115或116之組合疫苗，其中該套組中之總CRM負荷小於20 μg，例如2-18 μg或5-15 μg。

118. 如請求項115或116之組合疫苗，其中HB表面抗原吸附於磷酸鋁上，且視情況以約10 μg之劑量存在。

119. 如請求項115或116之組合疫苗，其進一步包含Hib醣接合物。

120. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其中該Hib醣接合物以1-15 μg、2-10 μg、3-8 μg或4-6 μg醣

之劑量存在，例如以約10 μg醣之劑量存在。

121. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其中該Hib醣接合物以約2.5 μg醣之劑量存在。

122. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其中該Hib醣接合物係與TT接合。

123. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其中一種、兩種或三種不為Hib醣接合物之醣接合物係與TT接合。

124. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其中該Hib醣接合物不吸附於鋁鹽上，或吸附於磷酸鋁上。

125. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其中該與CRM接合之醣接合物為肺炎球菌莢膜醣接合物。

126. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其中該一或多種其他醣接合物為腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣接合物。

127. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其進一步包含DTP疫苗。

128. 如請求項127之組合疫苗，其中DT視情況以10-120 μg、50-100 μg、70-100 μg或80-95 μg之間之劑量存在。

129. 如請求項127之組合疫苗，其中TT視情況以10-60 μg、20-50 μg或30-48 μg之間之劑量存在。

130. 如請求項127之組合疫苗，其中該DTP疫苗包含Pa。

131. 如請求項130之組合疫苗，其中該Pa包含PT(或PT衍生

物)、FHA及百日咳桿菌黏附素(PRN)。

132. 如請求項130之套組，其中PT(或PT衍生物)存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

133. 如請求項130之套組，其中FHA存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

134. 如請求項130之套組，其中PRN存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8-5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量。

135. 如請求項130之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在。

136. 如請求項130之套組，其中PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在。

137. 如請求項127之組合疫苗，其中該DTP疫苗包含Pw。

138. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其進一步包含IPV。

139. 如請求項138之組合疫苗，其中該IPV以約40 D抗原單位IPV-1、8 D抗原單位IPV-2及32 D抗原單位IPV-3之劑量存在。

140. 一種如請求項1至109中任一項之套組或如請求項110-139中任一項之組合疫苗之用途，其係用於製造以初次

免疫接種時程投藥之藥物。

141. 如請求項140之用途，其中Pa係用於出生時投藥，且DTPa-Hib係用於初次免疫接種時程內投藥。

142. 一種如請求項1-109中任一項之套組之組分之用途，其係用於製造初次免疫接種時程中投藥之藥物，其中第一容器之內含物係與第二容器之內含物共同投與。

143. 一種如請求項1-109中任一項之套組之組分之用途，其係用於製造初次免疫接種時程中投藥之藥物，其中第一容器之內含物係與第二容器之內含物以交錯方式投與。

144. 如請求項142之用途，其中第三容器之內含物係與第一及第二容器之內含物共同投與。

145. 如請求項143之用途，其中該第三容器之內含物係與該第一容器之內含物共同投與。

146. 如請求項143之用途，其中該第三容器之內含物係與該第二容器之內含物共同投與。

147. 如請求項143之用途，其中該第三容器之內含物係與該第一及該第二容器之內含物以交錯方式投與。

148. 一種減少初次免疫接種疫苗時程中CRM對敏感性抗原之旁觀者(bystander)干擾的方法，其包含以下步驟之一或多者：

a) 減少該疫苗中CRM之量及/或CRM上接合物之數目；

b) 將IPV包括於該包含敏感性抗原之疫苗中；

c) 將Pw包括於該包含敏感性抗原之疫苗中；

d) 減少該包含敏感性抗原之疫苗中之DT劑量；

e) 增加該敏感性抗原之劑量；

f) 若Pa存在於該包含敏感性抗原之疫苗中，則減少該Pa劑量或Pa組分之數目；

g) 自該包含敏感性抗原之疫苗中移除CRM，或自該套組中完全移除CRM，或自該包含敏感性抗原之疫苗中移除CRM、DT及DT衍生物。

149. 如請求項148之方法，其中該敏感性抗原為不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之Hib，或HB。

150. 如請求項148或149之方法，若Hib醣接合物存在且與TT接合，則該方法包含在該疫苗中包括其他TT之其他步驟。

151. 如請求項150之方法，其中其他TT係以一個與該Hib醣接合物分開之容器提供，共同投藥。

152. 如請求項150之方法，其中其他TT係與不超過三種其他醣接合。

153. 如請求項148或149之方法，其中若Pa存在，則PT(或PT衍生物)存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

154. 如請求項148或149之方法，其中若Pa存在，則FHA存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

155. 如請求項148或149之方法，其中若Pa存在，則PRN存在於Pa中，且每0.5 mL劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8-5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量。

156. 如請求項148或149之方法，其中若Pa存在，則PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在。

157. 如請求項148或149之方法，其中若Pa存在，則PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在。

158. 如請求項148或149之方法，其中PT為重組PT。

159. 如請求項158之方法，其中減少PT之劑量。

160. 如請求項148或149之方法，其中其他TT係由共同投與Synflorix來提供。

161. 如請求項148或149之方法，其中其他TT係由共同投與MenC-TT及Infanrix-hexa來提供。

162. 如請求項148或149之方法，其中IPV係由Infanrix-hexa提供。

163. 如請求項148或149之方法，其中Hib醣接合物係與DTP-IPV-HB疫苗分開投與。

164. 一種使用包含八種或八種以上與CRM接合之醣接合物的套組時減少對敏感性抗原之旁觀者干擾的方法，該套組包含第一容器，其包含：

a) 敏感性抗原，在CRM、DT或任何其他DT衍生物存在下；

及第二容器，其包含：

b) 七種或七種以上與CRM接合之醣接合物；

c) 視情況至少一種其他不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合之醣接合物；

及視情況第三容器，其視情況包含至少一種醣接合物，該醣接合物：

d) 視情況與CRM接合；

e) 視情況不與CRM接合；

該方法包含自該包含敏感性抗原之容器中移除所有CRM、DT或任何其他DT衍生物，或將與CRM接合之醣接合物之數目減少至不超過七種之步驟。

165. 一種如請求項1至109中任一項之套組或如請求項110至139中任一項之組合疫苗之用途，其係用於製造用於針對以下所引起之疾病免疫之藥物：百日咳博德特氏菌(*Bordetella pertussis*)、破傷風梭菌(*Clostridium tetani*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、B型肝炎病毒(Hepatitis B virus)、b型流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae* type b)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumonia*)及腦膜炎奈瑟氏菌，其中

a) 該套組或該組合疫苗中之各抗原在初次免疫接種時程中投與2-3次；

b) Hib不與CRM、DT或任何其他DT衍生物接合；

c) 有7種或7種以上肺炎鏈球菌莢膜醣抗原接合物；

d) 與CRM接合之肺炎鏈球菌及腦膜炎奈瑟氏菌莢膜醣抗原之數目少於8。

166. 如請求項165之用途，其中該等肺炎鏈球菌醣抗原接合

物包含於Synflorix中。

167. 如請求項165或166之用途，其中Synflorix係與Infanrix-Hexa及含MenC接合物之疫苗共同投與或以交錯方式投與。

168. 如請求項165或166之用途，其中Synflorix係與Infanrix-Penta及含Hib-MenC接合物之疫苗共同投與或以交錯方式投與。

169. 如請求項165或166之用途，其中Synflorix係與含Infanrix Hexa-MenC之疫苗共同投與或以交錯方式投與。

170. 一種如請求項1至109中任一項之套組或如請求項110至139中任一項之組合疫苗之用途，其係用於製造用於針對以下所引起之疾病免疫之藥物：百日咳博德特氏菌、破傷風梭菌、白喉棒狀桿菌、B型肝炎病毒、b型流感嗜血桿菌、肺炎鏈球菌及腦膜炎奈瑟氏菌，其中

a) 該套組或組合疫苗中之各抗原在初次免疫接種時程中投與2-3次；

b) 減少Pa劑量或Pa組分之數目。

171. 如請求項1、2、9、10、18、19、20、60、61、63及64中任一項之套組，其中CRM為CRM-197。

172. 一種用於共同投藥之疫苗套組，其包含兩個或兩個以上容器，其中

第一容器包含：

a) 包含與TT接合之PRP之Hib；

b) 視情況DTP；

c) 視情況一或多種其他抗原；

第二容器包含：

d) 包含一或多種與蛋白質接合之細菌醣之疫苗，該等細菌醣之一或多種與TT接合；

e) 視情況一或多種其他抗原；

及視情況第三容器包含：

f) 包含TT之疫苗；

其中該套組中不與Hib接合之TT之總量為31 μg至55 μg，35 μg至50 μg，或40 μg至45 μg。

173. 一種用於共同投藥之疫苗套組，其包含兩個或兩個以上容器，其中

第一容器包含：

a) 包含與TT接合之PRP之Hib；

b) 視情況DTP；

c) 視情況一或多種其他抗原；

第二容器包含：

d) 包含一或多種與蛋白質接合之細菌醣之疫苗，該等細菌醣之一或多種與TT接合；

e) 視情況一或多種其他抗原；

及視情況第三容器包含：

f) 包含TT之疫苗；

其中該套組中不在該第一容器中之TT之總量為1 μg至25 μg，5 μg至20 μg，或10 μg至15 μg。

174. 如請求項173之套組，其為如請求項172之套組。

175. 一種用於共同投藥之疫苗套組，其包含兩個或兩個以上容器，其中

第一容器包含：

a) 包含與TT接合之PRP之Hib；

b) 視情況DTP；

c) 視情況一或多種其他抗原；

第二容器包含：

d) 包含一或多種與蛋白質接合之細菌醣之疫苗，該等細菌醣之一或多種與TT接合；

e) 視情況一或多種其他抗原；

及視情況第三容器包含：

f) 包含TT之疫苗；

其中存在於該第一容器中但不與Hib中PRP接合之TT之量為20 μg至40 μg，或25 μg至35 μg，或大約或恰好30 μg。

176. 如請求項175之套組，其為如請求項172-174中任一項之套組。

177. 一種用於共同投藥之疫苗套組，其包含兩個或兩個以上容器，其中

第一容器包含：

a) 包含與TT接合之PRP之Hib；

b) 視情況DTP；

c) 視情況一或多種其他抗原；

第二容器包含：

d)包含一或多種與蛋白質接合之細菌醣之疫苗，該等細菌醣之一或多種與TT接合；

e)視情況一或多種其他抗原；

及視情況第三容器包含：

f)包含TT之疫苗；

其中與Hib中PRP接合之TT之量為10 μg至40 μg，15 μg至35 μg，20 μg至30 μg，或大約或恰好25 μg。

178. 如請求項177之套組，其為如請求項172-176中任一項之套組。

179. 如請求項172-178中任一項之套組，其中Hib中之PRP係經由ADH連接子與TT接合。

180. 如請求項172-176中任一項之套組，其中該第二容器中與TT接合之不同蛋白質接合之細菌醣之數目為1、2、3或4。

181. 如請求項172-178中任一項之套組，其中該第一容器包含b)DTPa或DTPw。

182. 如請求項172-178中任一項之套組，其中該第一容器包含c)IPV及/或HB。

183. 如請求項172-178中任一項之套組，其包含第三容器，包含f)DTPa或DTPw。

184. 如請求項183之套組，其中該第三容器進一步包含IPV及/或HB。

185. 如請求項172-178中任一項之套組，其中該第一容器包含c)與TT接合之MenC莢膜醣及/或與TT接合之MenY莢膜

醣。

186. 如請求項172-178中任一項之套組，其中該第三容器包含f)與TT接合之MenC莢膜醣及/或與TT接合之MenY莢膜醣。

187. 如請求項172-178中任一項之套組，其中該第二容器包含d)包括9、10、11、12、13、14或15或15種以上與蛋白質載體接合之不同肺炎球菌莢膜醣之肺炎球菌疫苗。

188. 如請求項187之套組，其中該第二容器包含d)與TT接合之血清型18C莢膜醣。

189. 如請求項172-178中任一項之套組，其中該第二容器包含d)與TT接合之MenC莢膜醣及/或與TT接合之MenY莢膜醣。

190. 如請求項172-178中任一項之套組，其為如請求項1-109中任一項之套組。

191. 一種減少由出生時投與Pa所引起對於初次免疫接種時程中投與之包含敏感性抗原之疫苗之旁觀者干擾之方法，其包含以下步驟之一或多者：

h)減少Pa出生劑量或Pa組分之數目；

a)將IPV包括於該包含敏感性抗原之疫苗中；

b)將Pw包括於該包含敏感性抗原之疫苗中；

c)減少該包含敏感性抗原之疫苗中之DT劑量；

d)增加該敏感性抗原之劑量；

e)若CRM存在，則減少CRM之量及/或CRM上醣接合物之數目；

f) 若Hib為敏感性抗原，則將Hib與包含DTPa之組合疫苗分開投與；

g) 若HB為敏感性抗原，則將HB與包含DTPa之組合疫苗分開投與；

h) 在出生時投與Pa-HB以減少對HB之免疫干擾。

192. 如請求項191之方法，其中該敏感性抗原為Hib、HB及/或肺炎球菌莢膜醣PS6B與載體蛋白接合。

193. 如請求項191之方法，其中該敏感性抗原為Hib且包含與TT接合之PRP，其中該減少旁觀者干擾之方法包含將其他TT包括於該疫苗中之其他步驟。

194. 如請求項193之方法，其中該其他TT係以一個分開容器提供。

195. 如請求項193或194之方法，其中該其他TT係與不超過三種其他醣接合。

196. 一種Pa及Hib之用途，其係用於製造投與患者之組合，其中：

Pa係在出生時投與；且

Hib係於初次免疫接種時程中以不包含DTPa之疫苗投與。

197. 如請求項196之用途，其中Hib係與MenC及/或MenY莢膜醣接合物組合投與。

198. 一種Pa及HB之用途，其係用於製造投與患者之組合，其中：

Pa係在出生時投與；且

HB係於初次免疫接種時程中以不包含DTPa之疫苗投與。

199. 如請求項191-194中任一項之方法，其中PT(或PT衍生物)存在於出生時投與之Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

200. 如請求項191-194中任一項之方法，其中FHA存在於出生時投與之Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

201. 如請求項191-194中任一項之方法，其中PRN存在於出生時投與之Pa中，且每0.5 mL劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8 -5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量。

202. 如請求項191-194中任一項之方法，其中PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在於出生時投與之Pa中，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在。

203. 如請求項191-194中任一項之方法，其中PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在於出生時投與之Pa中，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在。

204. 如請求項191-194中任一項之方法，其中出生時投與之Pa中之PT為重組PT。

205. 如請求項191-194中任一項之方法，其中出生時投與之Pa包含PT。

206. 如請求項191-194中任一項之方法，其中出生時投與之Pa

包含FHA。

207. 如請求項191-194中任一項之方法，其中出生時投與之Pa包含PRN。

208. 如請求項191-194中任一項之方法，其中出生時投與之Pa不包含PT。

209. 如請求項191-194中任一項之方法，其中出生時投與之Pa不包含FHA。

210. 如請求項191-194中任一項之方法，其中出生時投與之Pa不包含PRN。

211. 如請求項110、111、115及116中任一項之組合疫苗，其中CRM為CRM-197。

212. 如請求項140至147、165、166及170中任一項之用途，其中CRM為CRM-197。

213. 如請求項148、149及164中任一項之方法，其中CRM為CRM-197。

214. 如請求項196至198中任一項之用途，其中PT(或PT衍生物)存在於出生時投與之Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

215. 如請求項196至198中任一項之用途，其中FHA存在於出生時投與之Pa中，且每0.5 mL劑量不超過10 μg、1-9 μg、1.5-8 μg、2-6 μg、2.5-5 μg之劑量。

216. 如請求項196至198中任一項之用途，其中PRN存在於出生時投與之Pa中，且每0.5 mL劑量不超過6 μg、0.5-6 μg、0.8-5 μg、1-4 μg、2-3 μg之劑量。

217. 如請求項196至198中任一項之用途，其中PT以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在於出生時投與之Pa中，FHA以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約0.8 μg之劑量存在。

218. 如請求項196至198中任一項之用途，其中PT以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在於出生時投與之Pa中，FHA以每0.5 mL劑量約5 μg之劑量存在，PRN以每0.5 mL劑量約2.5 μg之劑量存在。

219. 如請求項196至198中任一項之用途，其中出生時投與之Pa中之PT為重組PT。

220. 如請求項196至198中任一項之用途，其中出生時投與之Pa包含PT。

221. 如請求項196至198中任一項之用途，其中出生時投與之Pa包含FHA。

222. 如請求項196至198中任一項之用途，其中出生時投與之Pa包含PRN。

223. 如請求項196至198中任一項之用途，其中出生時投與之Pa不包含PT。

224. 如請求項196至198中任一項之用途，其中出生時投與之Pa不包含FHA。

225. 如請求項196至198中任一項之用途，其中出生時投與之Pa不包含PRN。

十一、圖式：

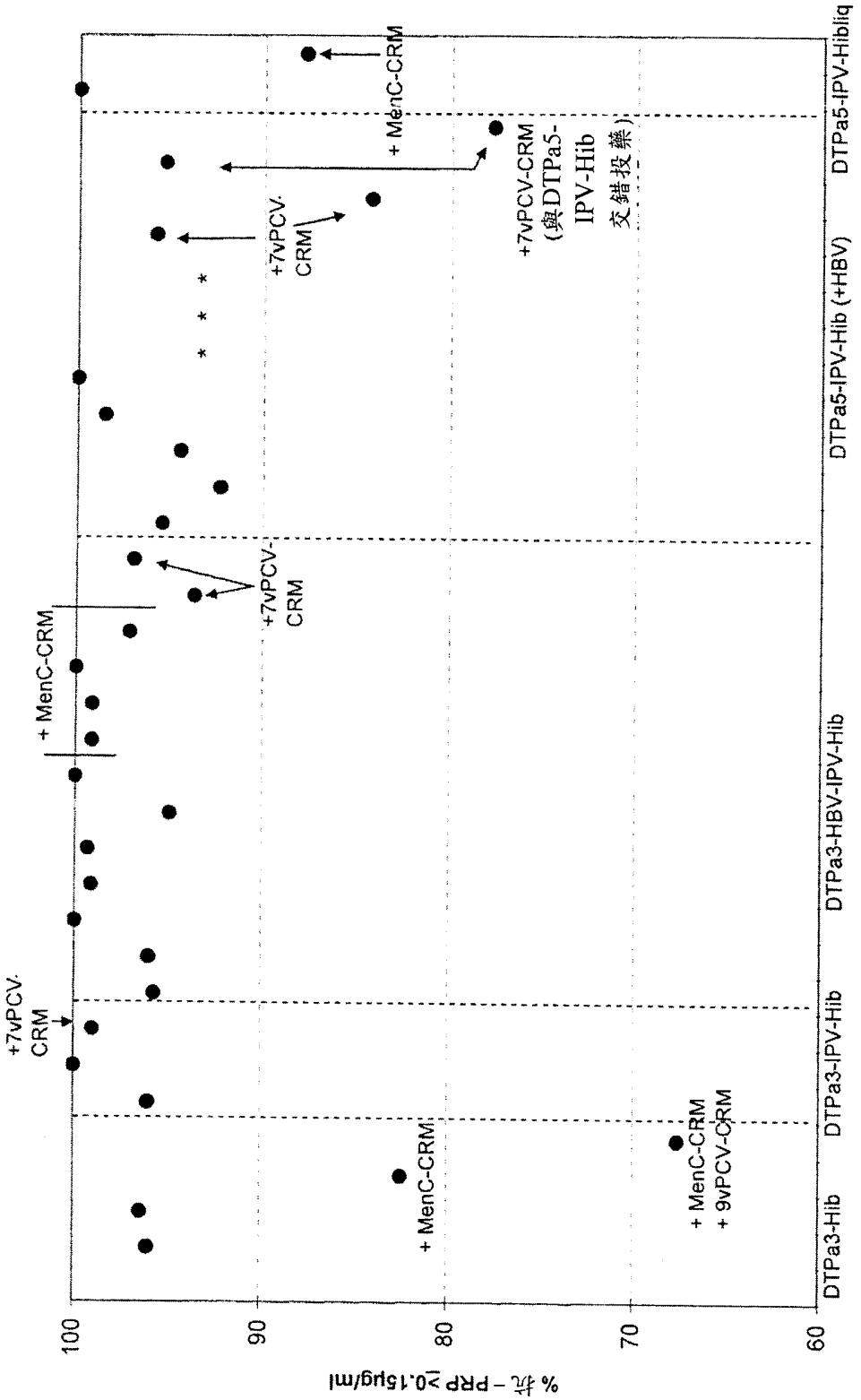

% 抗－PRP ≥0.15ug/ml
100
90
80
70
60
DTPa3-Hib
DTPa3-IPV-Hib
DTPa3-HBV-IPV-Hib
DTPa5-IPV-Hib (+HBV)
DTPa5-IPV-Hibliq
+7vPCV-CRM
+ MenC-CRM
+ MenC-CRM
+ 9vPCV-CRM
+ MenC-CRM
+7vPCV-CRM
+7vPCV-CRM
+7vPCV-CRM
(與DTPa5-IPV-Hib交錯投藥)
+ MenC-CRM

圖 1

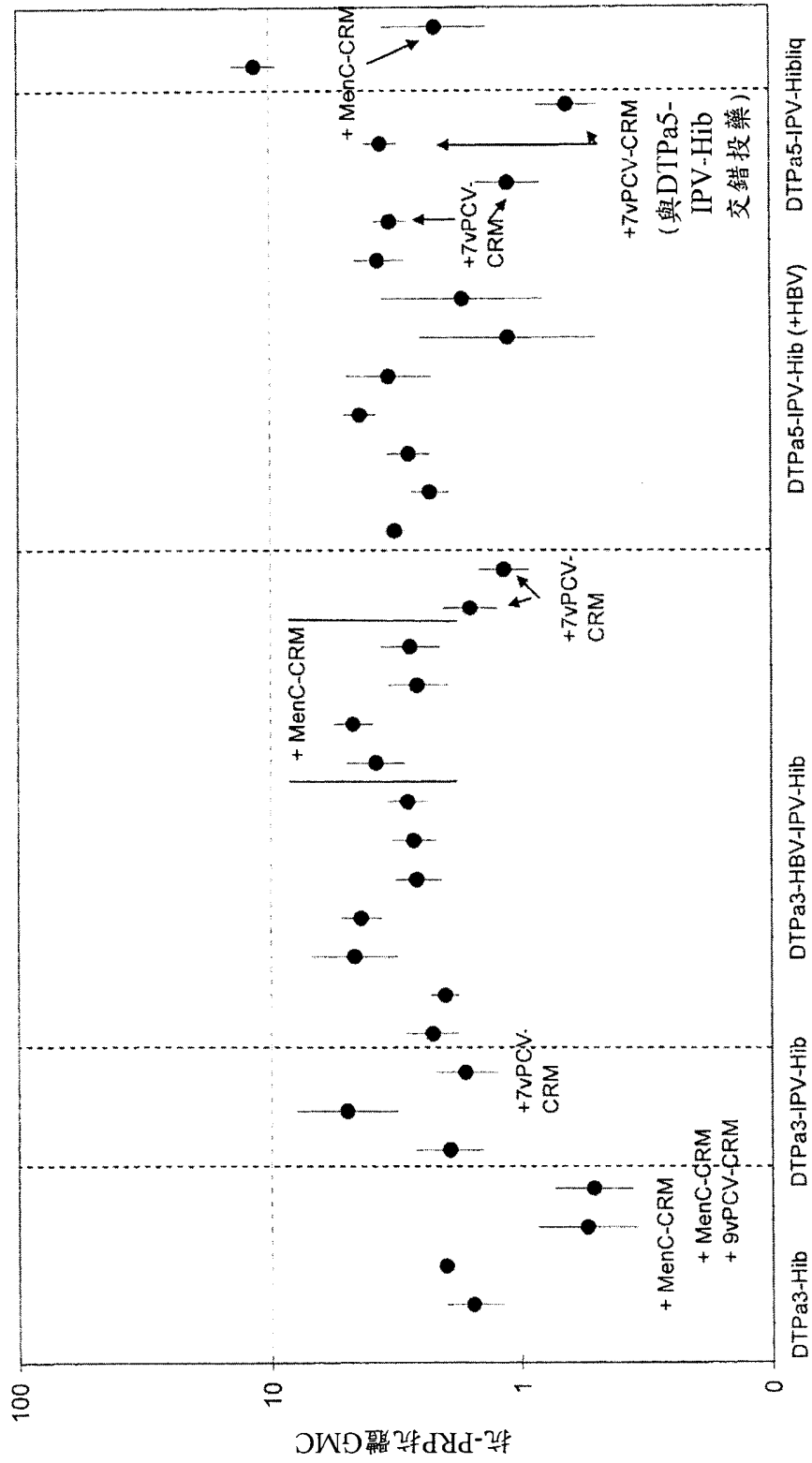
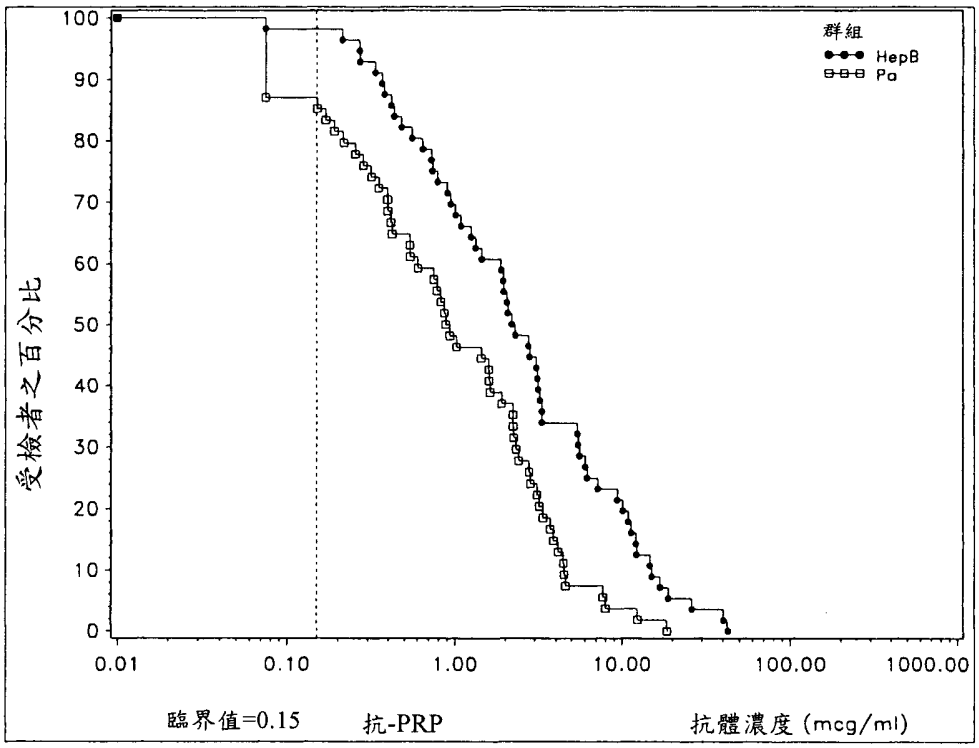

抗-PRP抗體GMC
100
10
1
0
DTPa3-Hib
DTPa3-IPV-Hib
DTPa3-HBV-IPV-Hib
DTPa5-IPV-Hib (+HBV)
DTPa5-IPV-Hibliq
+ MenC-CRM
+ MenC-CRM
+ 9vPCV-CRM
+7vPCV-CRM
+ MenC-CRM
+7vPCV-CRM
+7vPCV-CRM
+7vPCV-CRM
(與DTPa5-IPV-Hib交錯投藥)

圖2

投與第三劑量之Infanrix hexa疫苗之後一個月抗-PRP
抗體濃度之反累積曲線（免疫原性之ATP群組）



HepB出生組：在出生時接受B型肝炎疫苗且在第2、4、6月齡接受infanrix hexa™
Pa出生組：在出生時接受非細胞性Pa疫苗且在第2、4、6月齡接受infanrix hexa™

圖3

投與增強劑量之Infanrix hexa疫苗之後一個月
抗-PRP抗體濃度之反累積曲線（免疫原性之ATP群組）

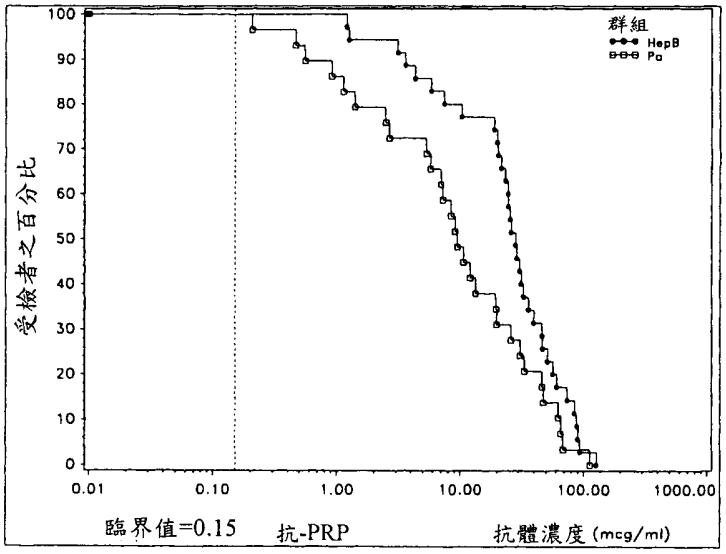


圖4

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（1）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)