

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 934725 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **934725**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 39/385
A61K 39/05
A61K 39/08
A61K 39/10
A61K 39/102
A61K 39/38 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.10.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.10.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.04.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

27.10.1992 US 966995

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, NJ 07470-8426, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Paradiso, Peter R., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Hogerman, Deborah A., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Madore, Dace Viceps, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Hackell, Jill G., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Lastentauteihin tarkoitettu yhdistelmärokote, jonka kunkin rokotekomponentin immunogeenisyys on lisääntynyt
Kombinationsvaccin mot barnsjukdomar med ökad immunogenicitet hos varje vaccinkomponent

Lastentauteihin tarkoitettu yhdistelmärokote, jonka kunkin rokotekomponentin immunogeenisyys on lisääntynyt

Keksintö koskee lastentauteihin tarkoitettua yhdistelmärokotetta, joka käsittää kurkkumätääntigeenin, jäykkäkouristusantigeenin, hinkuyskäntigeenin ja konjugaatin *Haemophilus influenzae* tyypin b (Hib) kapselipolysakkaridiantigeenifragmenteista ja kurkkumätä-CRM₁₉₇-proteiinista (CRM₁₉₇) yksittäisessä immunoivassa annoksessa. Tämä yhdistelmärokote osoittaa kunkin neljästä rokotekomponentistä aiempaa parempaa immunogeenisyyttä pienokaisissa verrattuna DTP- ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaatti- (Hib-konjugaatti-) rokotteisiin, jotka annetaan samanaikaisesti mutta erikseen. Keksintö koskee myös menetelmiä samanaikaiseksi yhdistetyksi rokottamiseksi sekä kunkin rokotekomponentin immunogeenisyyden lisäämiseksi yhdistelmärokotteessa.

Yhdistelmärokotteet tarjoavat monia etuja ja niiden käyttöön yleensä rohkaistaan. Optimaalinen ikä monia sairauksia vastaan rokottamiseksi on pienokaisiän ja varhaislapsuuden aikana. Tämän vuoksi tämän aikajakson aikana monia rokotuksia on tyyppillisesti aikataulussa lyhyenä aikajaksona. Samanaikaisen annon etuina voivat olla rokotteen antoon liittyvien kustannusten laskeminen sekä lisääntyneet rokotteen hyväksyntätiheydet, minkä lisäksi se voi mahdollistaa lasten varhaisen ja laajalle ulottuvan immunoinnin.

Esimerkkejä lasten rokottamiseksi käytetyistä rokoteyhdistelmistä ovat kurkkumätä- ja jäykkäkouristustoksoidit tapetuista kokonaisista Bordetella pertussis-soluista (DTP); tai soluttomat hinkuyskäntigeenit; yhdistelmä elävistä tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokko-bakteerisolusta (MMR); kolme poliovirusserotyyppiä, joko elävinä (suun kautta annettava poliovirusrokote) tai inaktivoituina (IPV); ja DTP-IPV-yhdistelmä.

USA:n tämänhetkiset immunointikäytännöt edellyttävät pienten lasten rokottamista alkaen kahden kuukauden iästä sekä (1) kurkkumätä- ja jäykkäkouristus-
 toksoidilla ja hinkuyskä- (DTP-) rokotteella, että (2)
 5 *Haemophilus influenzae* tyyppin b konjugaattirokotteella. Kaksi tällaista kaupallisesti saatavana olevaa rokotetta ovat Tri-Immunol^R (Lederle Laboratories) ja HibTITER^R (Praxis Biologics, Inc.). Kumpikin näistä rokotteista suositellaan annettavaksi kahden, neljän ja kuuden kuukauden
 10 iässä antaen tehosteannos 15 - 18 kuukauden iässä. DTP-lisäannosta suositellaan 4 - 6 vuoden iässä. Molemmat näistä rokotteista erikseen annettuina ovat olleet merkittävän onnistuneita sairauden esiintymistiheyden laskemisessa USA:ssa.

15 Vaikka olisi toivottavaa yhdistää DTP- ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaatti yhdeksi rokotteeksi lapselle välttämättömien immunointien lukumäärän laskemiseksi, tällaisella yhdistelmällä on oltava hyväksyttävä turvallisuusprofiili ja suojaava immunogeenisyys, joka ei
 20 alita erikseen annettujen rokotteiden suojaavaa immunogeenisyyttä.

Lastentauteihin tarkoitetun ydistelmärokotteen, joka käsittää yhdessä immunoivassa annoksessa koostumuksen kurkkumätääntigeenista, jäykkäkouristusantigeenista, hinkuyskäntigeenista ja *Haemophilus influenzae* tyyppin b kapselipolysakkaridifragmenttien ja CRM₁₉₇-proteiinin konjugaatista farmaseuttisesti hyväksyttävässä vesipitoisessa kantajassa, on todettu osoittavan kunkin neljästä rokotekomponentista lisääntyntä immunogeenisyyttä pienokaisissa.
 25 Erityisesti esillä olevan keksinnön mukainen yhdistelmärokote käsittää steriilin seoksen kurkkumätätoksoidista aluminiumfosfaattiin adsorboituna, jäykkäkouristustoksoidista aluminiumfosfaattiin adsorboituna, inaktivoidusta *Bordetella pertussiksesta* ja *Haemophilus influenzae* tyyppin
 30 b kapselipolysakkaridifragmenttien ja CRM₁₉₇-proteiinin kon-
 35

jugaatista farmaseuttisesti hyväksyttävässä vesipitoisessa kantajassa. Ravistuksen jälkeen esillä olevan keksinnön mukainen yhdistelmärokotekoostumus on homogeeninen valkoinen suspensio. Lisäksi rokotekomponentit ovat stabiileja ja yhteensopivia eivätkä osoita komponenttien välistä inhibiittoriaktiivisuutta.

Menetelmiä pienokaisten samanaikaiseksi yhdistetyksi rokottamiseksi sekä *Haemophilus influenzae* tyypin b polysakkaridi-, kurkkumätäantigeeni-, jäykkäkouristusantigeeni- ja hinkuyskäantigeenirokotekomponenttien immuunigeenisyyden lisäämiseksi on samoin löydetty. Näiden menetelmien mukaan valmistetaan yksittäinen immunoiva annos kurkkumätäantigeenista, jäykkäkouristusantigeenista, hinkuyskäantigeenista ja *Haemophilus influenzae* tyypin b kapselipolysakkaridifragmenttien ja CRM₁₉₇-proteiinin konjugaatista ja ruiskutetaan tämä yksittäinen annos ihmisiin, erityisesti lapsiin.

Esillä olevan keksinnön mukainen lastentauteihin tarkoitettu yhdistelmärokotekoostumus käsittää kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskäantigeeneja sekoitetuina *Haemophilus influenzae* tyypin b kapselipolysakkaridifragmenttien kovalenttisesti sidottuina CRM₁₉₇:ään konjugaattiin. Edullisessa suoritustavassa kurkkumätäantigeeni on kurkkumätätoksoidi aluminiumfosfaattiin adsorboituna ja jäykkäkouristusantigeeni on jäykkäkouristustoksoidi aluminiumfosfaattiin adsorboituna. Nämä toksoidit voidaan valmistaa alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Kurkkumätätoksoidi ja jäykkäkouristustoksoidi saadaan *Corynebacterium diphtheriae*stä ja vastaavasti *Clostridium tetanista*, joita kasvatetaan kasvualustassa Muellerin ja Millerin menetelmän mukaan, J. Immunol. 40 (1941) 21 - 32, ja J. Immunol. 56 (1947) 143 - 147, ja jotka tehdään myrkyttömiksi formaldehydiä käyttämällä. Toksoideja puhdistetaan Pillemer-alkoholifraktiointimenetelmällä, J. Immunol. 54 (1946) 213 - 224, ja niitä laimennetaan vesi-

liuoksella, joka sisältää yksiemäksistä natriumfosfaattia, kaksiemäksistä natriumfosfaattia, glysiiniä ja timerosaalia (elohopeajohdannainen) säilytysaineena.

Hinkuyskäantigeeni on edullisesti inaktivoitu kosoluvalmiste *Bordetella pertussis* -kannasta tai -kantojen yhdistelmästä. Inaktivoitu kokosoluhinkuyskävalmiste valmistetaan kasvattamalla faasin I *Bordetella pertussis* modifioidussa Cohen-Wheeler-liemessä, joka sisältää kaseiinin happohydrolysaattia. *Bordetella pertussis* inaktivoidaan timerosaalilla, otetaan talteen ja lietetään sitten vesiliuokseen, joka sisältää yksiemäksistä kaliumfosfaattia, kaksiemäksistä natriumfosfaattia, natriumkloridia ja timerosaalia (elohopeajohdannainen) säilytysaineena.

DTP-komponentteja voidaan käyttää seoksena. Esimerkiksi kaupallisesti saatavana olevaa DTP-valmistetta kuten valmistetta, jota on saatavana valmistajalta Lederle Laboratories nimellä Tri-Immunol^R, voidaan käyttää esillä olevan keksinnön mukaiseen yhdistelmärokotekootumukseen.

Esillä olevan keksinnön mukaisen yhdistelmärokotteen Hib-konjugaattikomponentti käsittää fragmentteja *Haemophilus influenzae* tyyppin b bakteerikapselipolysakkaridista kovalenttisesti sidottuina CRM₁₉₇-proteiiniin. Fragmentit valmistetaan pilkkomalla perjodaatilla puhdistettua kapselipolysakkaridia, joka on eristetty *Haemophilus influenzae* tyyppistä b, jota on kasvatettu kemiallisesti määritellyssä kasvualustassa. Proteiini CRM₁₉₇ on ei-myrkyllinen muunnos kurkkumätätoksiinista, joka on eristetty *C. diphtheriae* -kannan C7 (Beta 197) viljelmistä, joita on kasvatettu kasaminohappo- ja hiivauutepohjaisessa kasvualustassa. *Haemophilus influenzae* tyyppi b -fragmentit kytketään CRM₁₉₇-proteiiniin kovalenttisesti kiinnittämällä. Erityisen edullinen menetelmä sakkaridin kovalenttiseksi kiinnittämiseksi proteiiniin on pelkistävä aminointi. *Haemophilus influenzae* tyyppi b- ja CRM₁₉₇-konjugaattien valmistamista pelkistävästi aminoimalla kuvataan US-pa-

tenttijulkaisuissa 4 673 574, 4 761 283 ja 4 902 506. Konjugaatti puhdistetaan diasuodattamalla reagoimatta jääneen proteiinin tai reagoimatta jääneiden polysakkaridifragmenttien ja reagenssien poistamiseksi ja se steriloidaan suodattamalla. Kaupallisesti saatavana olevaa *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattia, kuten konjugaattia, jota on saatavana valmistajalta Praxis Biologics, Inc., nimellä HibTITER[®], voidaan käyttää esillä olevan keksinnön mukaiseen yhdistelmärokotekoostumukseen.

Esillä olevan keksinnön mukainen yhdistelmärokotekoostumus valmistetaan lisäämällä *Haemophilus influenzae* tyyppi b -konjugaattitiivistettä DTP-valmisteeseen DTP-rokotetta lopulliseen tilavuuteen laimennettaessa. Lopullinen immunoiva annos säilyy tämän vuoksi 0,5 ml:na. Kukin 0,5 ml:n yksittäinen annos yhdistelmärokotteita koostetaan sisältämään vähintään 7,5 Lf kurkkumätätoksoidia, 5 Lf jäykkäkouristustoksoidia (kummatkin toksoidit indusoivat ei vähempää kuin 2 yksikköä antitoksiinia millilitraa kohden marsutehotestissä), 10 µg puhdistettua *Haemophilus influenzae* tyyppi b -sakkaridia ja noin 25 µg CRM₁₉₇-proteiinia. Kukin 0,5 ml:n rokoteannos koostetaan sisältämään alle 16 OPU inaktivoituja hinkuyskäsoluja. Ihmistä immunoiva kokonaisannos (ensimmäiset annetut kolme 0,5 ml:n annosta) sisältää arviolta 12 yksikköä hinkuyskärokotetta ja arviolta 4 suojaavaa yksikköä kohden ihmiselle annettavaa yksittäistä annosta. Rokotteen kukin komponentti - kurkkumätätoksoidi, jäykkäkouristustoksoidi, hinkuyskääntigeeni ja *Haemophilus influenzae* tyypin b konjugaatti - täyttää edellytetyt tehostandardit.

Säilytysaineena timerosaalia (elohopeajohdannainen) lisätään yhdistelmärokotteeseen loppupitoisuuteen 1:10 000. Lopullisen tuoteannoksen alumiinipitoisuus ei ylitä 0,85 mg kohden 0,5 ml:n annosta määrittämisessä. Vapaan formaldehydin jäämepitoisuus määrittämisessä on ≤ 0,02 %.

Kunkin neljästä rokotekomponentista (D-, T-, P- ja Hib-konjugaatti) sisältävä yhdistelmärokote annetaan käyttöön vesikoostumuksena. Ravistuksen jälkeen rokote on homogeeninen valkoinen suspensio. Sopivia rokotelisäaineita voidaan samoin sisällyttää yhdistelmärokotteeseen. Rokote annetaan lihaksensisäistä antotietä.

Nelikomponenttinen yhdistelmärokote valmistettiin, kuten edellä kuvattiin, käyttäen DTP:tä (Tri-Immunol^R, Lederle Laboratories) ja Hib-konjugaattia (HibTITER^R, Praxis Biologics).

Kunkin neljästä rokotekomponentista yhdistelmärokotteessa lisääntynyt immunogeenisyys on osoitettu kliinisessä kokeessa. Monikeskuksisia turvallisuus- ja immunogeenisyystutkimuksia suoritettiin eri ikäisissä pienokaisissa. Lisäksi turvallisuustutkimus suuressa mittakaavassa suoritettiin pienokaisissa harvinaisten kielteisten sattumusten esiintymisen määrittämiseksi suuressa lukumäärässä kohteita.

Eri ikäisten lasten sekä turvallisuus- että immunogeenisyystutkimuksissa kohteet valittiin satunnaisesti vastaanottamaan joko yksittäinen 0,5 ml:n annos yhtä kolmesta nelikomponenttisen yhdistelmärokotteen (D-, T-, P- ja Hib-konjugaatti yhdistettyinä) tasalaatuisesta erästä tai 0,5 ml:n annos sekä DTP- että Hib-konjugaattirokotetta, jotka valittiin yhdestä DTP- ja Hib-konjugaatin kolmesta vastaavasta erästä, annettuina samanaikaisesti erillisinä ruiskeina (DTP-Hib-konjugaatti, erikseen) 18 +/- 3 kuukauden iässä tai noin 2, 4 ja 6 kuukauden iässä. Täten kohteet ryhmiteltiin yhteen kuudesta käsittelyryhmästä. Akuutti turvallisuus määritettiin vanhempien ilmoituksista kielteisistä sattumuksista 72 tunnin kuluessa kustakin immunoinnista. Immunogeenisyys määritettiin serologisesti analysoimalla vasta-aine *Haemophilus influenzae* tyyppin b polysakkaridille (Hib-polysakkaridille), kurkkumädälle, jäykkäkouristukselle ja hinkuyskälle.

Kukin tutkimusprotokolla analysoitiin muista riippumatta. Turvallisuus- ja immunogeenisyystietojen primäärianalyysin perusteella pääteltiin, että nelikomponenttisen yhdistelmärokotteen kaikki kolme tasalaatuista erää
 5 olivat samanlaiset kaikille testatuille parametreille, jolloin tiedot yhdistettiin. Näin oli asianlaita myös kolmelle vastaavalle DTP- ja Hib-konjugaattierälle, joita annettiin samanaikaisesti erillisinä ruiskeina.

a. Vasta kävelemään oppineen lapsen turvallisuus- ja immunogeenisyystutkimus
 10

Kaikkiaan 215 kohdetta (yhdistelmärokotteelle $n = 107$; DTP-Hib-konjugaatille, erikseen, $n = 108$) otettiin vasta kävelemään oppineen lapsen tutkimusprotokollaan ja jaettiin satunnaisesti kuhunkin neljään kliiniseen kes-
 15 kukseen. Kaikkien kohteiden demografiset ominaisuudet olivat samankaltaiset.

Ennen immunointia otettujen ja 1 kuukauden kuluttua immunoinnista otettujen seeruminäytteiden serologinen analyysi ei osoittanut eroa vasteessa Hib-polysakkaridille, kurkkumätä- tai jäykkäkouristusantigeenille (katso
 20 taulukko 1). Kuitenkin vasta-ainevaste hinkuyskäagglutiniineille oli merkitsevästi korkeampi yhdistelmärokoter ryhmässä (142,58) verrattuna DTP-Hib-konjugaatti, erikseen -ryhmään (82,44; $p = 0,013$).

b. Pienokaisen turvallisuus- ja immunogeenisyystutkimus
 25

Kaikkiaan 378 kohdetta (yhdistelmärokotteelle $n = 189$; DTP-Hib-konjugaatille, erikseen $n = 189$) otettiin pienokaistutkimusprotokollaan ja jaettiin satunnaisesti
 30 kuhunkin 5 kliiniseen keskukseen. Kaikkien kohteiden demografiset ominaisuudet olivat samankaltaiset.

Vaste Hib-polysakkaridille kunkin kolmesta immunoinnista jälkeen oli korkeampi kohteissa, jotka saivat yhdistelmärokotetta (katso taulukko 2). Kahden annoksen
 35 jälkeen yhdistelmärokoter ryhmän geometrinen keskitiitteri

(GMT) oli 0,66 µg/ml verrattuna 0,34 µg:aan/ml DTP-Hib-konjugaatti, erikseen -ryhmässä ($p < 0,001$). Sama suuntaus havaittiin kolmannen annoksen jälkeen, 6,67 µg/ml verrattuna 4,42 µg:aan/ml yhdistelmärokotteelle ja vastaavasti DTP-Hib-konjugaatti, erikseen -rokotteille ($p = 0,034$).

Serologinen vaste DTP-ainesosille mitattiin yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen antamisesta. Vasta-aineen GMT kurkkumätäantigeenille (0,71 IU/ml verrattuna 0,40 IU:hun/ml; $p = 0,009$), jäykkäkouristusantigeenille (8,20 verrattuna 4,51:een; $p < 0,001$) ja hinkuyskäagglutiniineille (51,93 verrattuna 23,34:ään; $p = 0,008$) oli kaikissa tapauksissa yhdistelmärokoteryhmässä merkitsevästi korkeampi kuin vastaavasti erillisen annon ryhmässä (katso taulukko 2). Kurkkumädän ja hinkuyskän kohdalla tämä merkitsevyys menetettiin verrattaessa vastesuhdetta perustasotiitteriin. Seerumialasarjasta analysoitiin vasta-aine spesifisille hinkuyskäantigeeneille: hinkuyskätoksiinille (PT), FHA- ja 69K-proteiineille. Vaste PT:lle (85,92 verrattuna 17,60:een; $p = 0,001$) ja FHA:lle (2,32 verrattuna 0,79:ään; $p = 0,0001$) oli yhdistelmärokoteryhmässä merkitsevästi korkeampi kuin vastaavasti erillisen annon ryhmässä (katso taulukko 3). Mitään eroa ei kuitenkaan havaittu 69K:lle (yhdistelmärokotteelle 66,43 verrattuna erillisen annon ryhmän 41,55:een; $p = 0,11$).

25 c. Pienokaisturvallisuustutkimus suuressa mitta- kaavassa käyttäen immunogeenisyysalaryhmää

Suuren mittakaavan turvallisuustutkimus pienokaisissa suoritettiin ohjelman the Kaiser Permanent Medical Care Program puitteissa Pohjois-Kaliforniassa. Tässä tutkimuksessa käytettiin sekä ei-satunnaistettua että satunnaistettua mallia. Edellinen mahdollisesti tietojen keräämisen yhdistelmärokotteelle suuresta lukumäärästä kohteita ($n = 5\,777$). Jälkimmäinen antoi käyttöön kontrolloidun tutkimuksen, jossa yhdistelmärokotteen ($n = 720$) turvallisuutta voitiin ennakoivasti verrata ryhmään, joka sai

DTP-Hib-konjugaattia (n = 691) samanaikaisesti erillisinä ruiskeina. Täten kaikkiaan 6 497 kohdetta sai 3 annosta yhdistelmärokotetta (D-, T-, P- ja Hib-konjugaattiyhdistelmä) noin 2, 4 ja 6 kuukauden iässä.

5 Määritettiin 24 tunnin kuluessa immunoinnista tapahtuvien paikallisten ja systeemisten sattumusten esiintyminen. Harvinaiset sattumukset kuten taudinkohtaukset määritettiin arvioimalla sairaalaanotot 60 päivän kuluessa ja hätätapaushuoneen käytöt 30 päivän kuluessa immunoinnista. Kolmen annon sarjalle paikallisia ja systeemisiä reaktioita ei tapahtunut jatkuvasti useammin yhdistelmäro-

10 kotteen annon jälkeen verrattuna DTP:hen yksinään. Lisäksi ei ilmennyt merkittävää eroa sairaalaanotoissa tai hätätapaushuonekäytöissä havaittujen lääketieteellisten kiel-

15 teisten sattumusten esiintymistiheydessä. SIDS-kuolemistiheys oli jonkin verran alhaisempi yhdistelmärokoteryhmässä kuin verrokkiryhmässä.

Vasta-ainevasteet Hib-polysakkaridille, kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskäntigeeneille mitattiin yhden kuukauden kuluttua yhdistelmärokotteen kolmannelta annoksesta 123 kohteen alaryhmässä. Saadut arvot olivat verrattavia arvoihin, jotka saatiin edellä kuvatussa monikeskuksisessa turvallisuus- ja immunogeenisyystutkimuksessa pienokaisissa (katso taulukko 4).

20

25 d. Serologiset menettelyt

Serologiset määritykset suoritettiin ELISA:lla *Haemophilus influenzae* tyyppi b polysakkaridi- ja jäykkäkouristusantigeeni- (pienokaistutkimukset) vasta-aineille, Vero-solumäärityksellä (J. Biol. Stand. 2 189 - 201; J. Biol. Stand. 2 203 - 209) kurkkumätääntigeenivasta-aineille, hiirikuolemamenetelmällä (Bull WHO 43 453 - 459; "Minimum Requirements: Tetanus Toxoid Appendix A", 15. kesäkuuta, 1953, Pub. Health Serv., NIH; Craig, "Manual of Clinical Laboratory Immunology", 3. painos, 1986, s. 408 -

30

35 414) jäykkäkouristusantigeenivasta-aineille (vasta kävele-

mään oppineiden pienokaisten tutkimus) ja mikroagglutinaatiotestillä (Manclark et al., "Manual of Clinical Laboratory Immunology", 3. painos, 1986, s. 388 - 394) hinkuyskäantigeenivasta-aineille.

- 5 Kuten voidaan havaita tässä raportoiduista kliinistä tutkimuksista pienokaisten vaste kullekin rokotekomponentille oli korkeampi yhdistelmärokotteen kohdalla kuin annettaessa samanaikaisesti mutta erikseen DPT- ja Hib-konjugaattirokotteita. Tällaisen yhdistelmärokotteen
- 10 käyttö voi siten laskea puolella pienokaisille annettavien immunointien lukumäärää ja on tärkeä askel eteenpäin rokotteiden annon kehittämisessä.

Taulukko 1
Vasta-ainevasteen vertailu¹ yhdistetyille ja erillisille rokotteille

5	Komponentti (n ²)	Vasta-ainetiitteri (GMT)		p-arvo ³
		Yhdistetty (107)	Erillinen (108)	
	Hib-konjugaatti, µg/ml			
	ennen	0,21	0,25	0,270
	jälkeen	2,77	3,19	0,689
10	Kurkkumätääntigeeni, IU/ml			
	ennen	0,12	0,13	0,812
	jälkeen	9,56	10,79	0,637
	Jäykkäkouristusantigeeni, U/ml			
	ennen	0,60	0,52	0,542
15	jälkeen	9,68	8,60	0,582
	Hinkuyskäagglutiniinit (vastavuoroinen laimentaminen)			
	ennen	14,20	11,43	0,451
	jälkeen	142,58	82,44	0,013

20 ¹Nelikomponenttinen (D-, T-, P- ja Hib-konjugaatti) yhdistelmärokote tai erilliset (DTP-Hib-konjugaatti) rokotteet annettiin 15 - 18 kuukauden iässä, jolloin verinäyte serologiseen määrittelyyn otettiin 1 kuukauden kuluessa.

25 ²Kaikkiaan mukaan otetut kohteet.

³Perustuu vaikutuksiin primaarisesta (kovariaattikorjatus) mallista mukaan lukien: käsittely, keskus, erä, ikä, vasta-aineen perustaso.

Taulukko 2

Vasta-ainevasteen vertailu¹ yhdistetyille ja erillisille rokotteille

5	Komponentti (n ²)	Vasta-ainetiitteri (GMT)		p-arvo ³
		Yhdistetty (189)	Erillinen (189)	
	Hib-konjugaatti, µg/ml			
	ennen	0,09	0,09	0,762
10	3:n jälkeen	6,67	4,42	0,034
	Kurkkumätäantigeeni, IU/ml			
	ennen	0,04	0,05	0,624
	3:n jälkeen	0,71	0,40	0,009
	Jäykkäkouristusantigeeni, U/ml			
15	ennen	0,45	0,50	0,404
	3:n jälkeen	8,20	4,51	<0,001
	Hinkuyskäagglutiniinit (vastavuoroinen laimentaminen)			
	ennen	6,53	4,69	0,121
20	3:n jälkeen	51,93	23,34	0,008

¹Nelikomponenttinen (D-, T-, P- ja Hib-konjugaatti) yhdistelmärokote tai erilliset (DTP-Hib-konjugaatti) rokotteet annettiin 2, 4 ja 6 kuukauden iässä.

²Kaikkiaan mukaan otetut kohteet.

25 ³Perustuu vaikutuksiin primaarisesta (kovariaatti-korjatusta) mallista mukaan lukien: käsittely, keskus, erä, ikä, vasta-aineen perustaso.

Taulukko 3

Vasta-ainevaste kolmelle hinkuyskärokotekomponentille yhdistetty rokoteryhmässä verrattuna erillinen rokoteryhmään

5		Vasta-ainetiitteri (GMT ¹)		
	Rokote-	Yhdistetty	Erillinen	p-arvo ³
	komponentti	(n = 52)	(n = 34)	
	Hinkuyskätoksiini			
10	ennen	1,09	1,80	
	3:n jälkeen	85,92	17,60	0,001
	69K			
	ennen	6,13	5,98	
	3:n jälkeen	66,43	41,55	0,11
15	FHA			
	ennen	3,97	4,73	
	3:n jälkeen	2,32	0,79	0,0001
	¹ Vasta-ainetiitterit ovat ELISA-yksiköitä/ml.			
	² p-arvot on laskettu käyttäen Wilcoxon-2-näytetetes-			
20	tiä.			

Taulukko 4

Vasta-ainevasteet yhdistetyn (D, T, P ja Hib -konjugaatti) rokotteen kullekin komponentille

25	Komponentti	n	Vasta-ainetiitteri, GMT
	Hib-konjugaatti, µg/ml	123	8,20
	Kurkkumätäantigeeni, IU/ml	123	0,92
30	Jäykkäkouristusantig., U/ml	123	7,52
	Hinkuyskäagglutiniinit	123	110,10
	(vastavuoroinen laimentaminen)		

¹Vasta-ainetiitterit ovat 1 kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Immunointia edeltävää seeruminäytettä ei otettu.

35

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä lastentauteihin tarkoitettuna yhdistelmärokotekoostumuksen valmistamiseksi, joka koostumus käsittää yksittäisessä immunisoitavassa annoksessa seoksen kurkkumätä-, jäykkäkouristus- ja hinkuyskäantigeenejä ja *Haemophilus influenzae* tyyppin b kapselipolysakkaridi-antigeenifragmenttien ja CRM₁₉₇-proteiinin konjugaatin farmaseuttisesti hyväksyttävässä vesipitoisessa kantajassa, joka yhdistelmärokotekoostumus tuottaa pienokaisissa lisääntyneen vasta-ainevasteen kullekin kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b -rokotekomponenteista, tunnettu siitä, että

- a) kurkkumätäantigeenit,
- 15 b) jäykkäkouristusantigeenit,
- c) hinkuyskäantigeenit, ja
- d) *Haemophilus influenzae* tyyppin b kapselipolysakkaridi-antigeenifragmenttien ja CRM₁₉₇-proteiinin konjugaatti yhdistetään yhdeksi immunisoitavaksi annokseksi.

20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että edelleen lisätään konsentraatti (d) valmistukseen, joka sisältää (a):n, (b):n ja (c):n, laimennettaessa valmiste lopulliseen tilavuuteen.



Missing part