



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0020543
(43) 공개일자 2016년02월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/08 (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/08 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
- (21) 출원번호 **10-2016-7001130**
- (22) 출원일자(국제) **2014년06월13일**
심사청구일자 **없음**
- (85) 번역문제출일자 **2016년01월14일**
- (86) 국제출원번호 **PCT/US2014/042298**
- (87) 국제공개번호 **WO 2014/201346**
국제공개일자 **2014년12월18일**
- (30) 우선권주장
61/835,246 2013년06월14일 미국(US)
- (71) 출원인
사노피 파스퇴르 인코포레이티드
미국 펜실베니아주 18370-0187 스위프트워터 디스커버리 드라이브 1
- (72) 발명자
피에트로본 패트리샤
미국 펜실베니아주 18370 스위프트워터 디스커버리 드라이브 사노피 파스퇴르 인코포레이티드
포글리아 지나마리
미국 펜실베니아주 18370 스위프트워터 디스커버리 드라이브 사노피 파스퇴르 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **씨. 디피실에 대해서 면역화시키는 조성물 및 방법****(57) 요약**

본 발명의 개시내용은 성인 대상체에서 씨. 디피실 톡신 A 및 톡신 B에 대한 면역 반응을 유발하기 위한 방법에 관한 것이다. 상기 대상체는 1차 증상적 씨. 디피실 감염 위험에 처할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 방법은 1차 증상적 씨. 디피실 감염 위험에 처한 성인 대상체에서 씨. 디피실 톡신 A 및 톡신 B에 대한 면역 반응을 유발하기 위한 것이고, 상기 대상체에게 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는 조성물을 각각의 투여를 약 7일 간격으로 하여 적어도 3회 투여함을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/55 (2013.01)

A61K 2039/55511 (2013.01)

(72) 발명자

드 브륀 가이

미국 펜실베니아주 18370 스위프트워터 디스커버리

드라이브 사노피 파스퇴르 인코포레이티드

구루나탄 산자이

미국 펜실베니아주 18370 스위프트워터 디스커버리

드라이브 사노피 파스퇴르 인코포레이티드

명세서

청구범위

청구항 1

1차 증상적 씨. 디피실(*C. difficile*) 감염 위험에 처한 성인 대상체에서 씨. 디피실 톡신 A 및 B에 대한 면역 반응을 유발하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는 조성물을 각각의 투여를 약 7일 간격으로 하여 적어도 3회 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유발된 면역 반응이 상기 성인 대상체에서 1차 증상적 씨. 디피실 감염을 예방하고/하거나 감소시키기에 충분한, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 유발된 면역 반응이 상기 성인 대상체에서 증상적 씨. 디피실 감염의 발병을 예방하기에 충분한, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 투여가 제1 투여 후 약 7일이고, 제3 투여가 제1 또는 제2 투여 후 약 30일인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 제3 투여가 제1 투여 후 약 30일인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 투여가 제1 투여 후 약 7일이고, 제3 투여가 제1 또는 제2 투여 후 약 180일인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 제3 투여가 제1 투여 후 약 180일인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이, 각각 적어도 약 90% 이상의 순도를 갖고 비가 약 3:1 내지 약 1:1인 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B의 비가 약 3:2인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 총 약 40 내지 500 μ g의 배합된 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 항원 보강제를 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 조성물이 알루미늄 항원 보강제를 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위험에 처한 대상체가 적어도 40세이고:

- (i) 제1 투여 전 12개월 내에, 적어도 2개의 입원 기간(hospital stay)을 가지며 각각은 적어도 약 24시간 또는 72시간 동안 지속되고, 항생제를 전신(국소가 아닌) 투여받은 적이 있거나,
- (ii) 제1 투여 후 60일 내에 계획된 수술 절차를 위해 환자 입원치료(in-patient hospitalization)를 가질 것으로 예상되는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 예상된 입원기간이 적어도 약 24시간 또는 72시간일 것으로 계획되고, 하기 기관 중 적어도 하나를 포함하는 수술을 위한 것인, 방법.

- (i) 신장/방광/비뇨기관;
- (ii) 근골격 기관;
- (iii) 호흡기관;
- (iv) 순환기관; 및
- (v) 중추신경기관.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성인 대상체가 적어도 약 65세 이상인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 면역 반응이 적어도 약 60일 동안 지속되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 면역 반응이 적어도 약 210일 동안 지속되는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 면역 반응이 적어도 약 1000일 동안 지속되는, 방법.

청구항 19

1차 증상적 씨. 디피실 감염 위험에 처한 성인 대상체에게 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는 조성물을 각각의 투여를 약 7일 간격으로 하여 적어도 3회 투여함에 의해, 1차 증상적 씨. 디피실 감염 위험에 처한 성인 대상체에서 씨. 디피실 톡신 A 및 B에 대한 면역 반응을 유발하기 위한 약제를 제조하는데 있어서의 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는 조성물의 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 유발된 면역 반응이 상기 성인 대상체에서 1차 증상적 씨. 디피실 감염 위험을 예방하고 /하거나 감소시키기에 충분한, 용도.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 유발된 면역 반응이 상기 성인 대상체에서 증상적 씨. 디피실 감염의 발병을 예방하기에 충분한, 용도.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 투여가 제1 투여 후 약 7일이고, 제3 투여가 제1 또는 제2 투

여 후 약 30일인, 용도.

청구항 23

제22항에 있어서, 제3 투여가 제1 투여 후 약 30일인, 용도.

청구항 24

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 투여가 제1 투여 후 약 7일이고, 제3 투여가 제1 또는 제2 투여 후 약 180일인, 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 제3 투여가 제1 투여 후 약 180일인, 용도.

청구항 26

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이, 각각 적어도 약 90% 이상의 순도를 갖고 비가 약 3:1 내지 약 1:1인 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는, 용도.

청구항 27

제26항에 있어서, 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B의 비가 약 3:2인, 용도.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 총 약 40 내지 500 μ g의 배합된 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는, 용도.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 항원 보강제를 포함하는, 용도.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 조성물이 알루미늄 항원 보강제를 포함하는, 용도.

청구항 31

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위험에 처한 대상체가 적어도 40세이고:

(i) 제1 투여 전 12개월 내에, 적어도 2개의 입원 기간을 가지며 각각은 적어도 약 24시간 또는 72시간 동안 지속되고, 항생제를 전신(국소가 아닌) 투여받은 적이 있거나,

(ii) 제1 투여 후 60일 내에 계획된 수술 절차를 위해 환자 입원치료를 가질 것으로 예상되는, 용도.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 예상된 입원기간이 적어도 약 24시간 또는 72시간일 것으로 계획되고, 하기 기관 중 적어도 하나를 포함하는 수술을 위한 것인, 용도.

(i) 신장/방광/비뇨기관;

(ii) 근골격 기관;

(iii) 호흡기관;

(iv) 순환기관; 및

(v) 중추신경기관.

청구항 33

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성인 대상체가 적어도 약 65세 이상인, 용도.

청구항 34

제19항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 면역 반응이 적어도 약 60일 동안 지속되는, 용도.

청구항 35

제34항에 있어서, 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 면역 반응이 적어도 약 210일 동안 지속되는, 용도.

청구항 36

제34항에 있어서, 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 면역 반응이 적어도 약 1000일 동안 지속되는, 용도.

청구항 37

사람 대상체에서 씨. 디피실 톡신 A 및 B에 대한 면역 반응 유발하기 위한 방법에 사용하기 위한 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함하는 조성물로서, 상기 방법이 상기 대상체에게 상기 조성물을 각각의 투여를 약 7일 간격으로 하여 적어도 3회 투여함을 포함하는, 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2013년 6월 14일자로 출원된 미국 출원 번호 제61/835,246호에 대한 우선권을 주장하고, 이의 전문은 본원에 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명의 개시내용은 성인 대상체(예를 들면, 1차 증상적 씨. 디피실(*C. difficile*) 감염의 위험에 처한 성인)에서 씨. 디피실 톡신 A 및 톡신 B에 대한 면역 반응을 유발하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 클로스트리디움 디피실(*Clostridium difficile*)(씨. 디피실)은 그람-음성 포자-형성 혐기성 세균이다. 씨. 디피실의 병리학적 효과는 분비된 톡신 A 및 B에 의해 매개되고 이는 결장 점막 손상 및 염증을 유발한다. 씨. 디피실 감염(CDI)이 일부 환자에서 무증상이지만, CDI는 급성 설사 및 대장염을 유발할 수 있고 심한 경우에는 가막성 대장염 및 독성 거대결장을 유발할 수 있다. 씨. 디피실은 정상의 장 플로라를 변화시키는 약물을 투여 받은 입원 환자에서 병원내 감염 설사 및 대장염에 대한 임상적으로 중요한 원인이고 CDI 사례는 공동체에서 증가 추세로 보고되고 있다. 증상적 씨. 디피실 감염에 대한 위험 인자는 항생제 치료, 노년, 기본적 질병, 및 입원 또는 장기 요양 시설에서의 거주를 포함한다.

[0006] 초기 임상 시험은 씨. 디피실 톡소이드 백신 버전의 안전성 및 면역원성을 평가하기 위해 수행되었다. 건강한 성인(18 내지 55세) 및 노인(≥65세) 지원자에서, 톡소이드 A 및 B를 포함하는 조기 평가된 씨. 디피실 백신은 안전한 것으로 입증되었고, 톡신 A 및 톡신 B 둘 다에 대해 면역 반응을 유발하였다(문헌참조: Greenberg, et al. Vaccine 30: 2245-2249 (2012); Foglia, et al. Vaccine, 30: 4307-4309 (2012)). 상기 연구에서 최대 용량은 50 μ g이고, 톡신 A 대 톡신 B 비는 3:1이었다. 상기 후보 백신은 0일, 28일 및 56일째에 투여되었다. 톡신 A로의 혈청전환은 건강한 성인 및 노인 지원자 그룹 둘 다에서 다중 투여 후 톡신 B보다 높고 보다 짧은 그룹과 비교하여 노인 대상체에서 항체 반응의 보다 신속한 감소가 관찰되었다. 당업자는 이를 심각한 문제로 인지하며, 그 이유는 노인이 종종 면역 기능이 저하되기 때문이다. 증상적 씨. 디피실 감염 위험에 처한 성인에 사용하기 위한 씨. 디피실 백신에 대한 필요성은 계속되고 있고, 특히 노인에게서 절실하다.

발명의 내용

[0007]

발명의 요약

[0008]

본 발명의 개시내용은 성인 대상체(예를 들면, 1차 증상적 씨. 디피실 감염 위험에 처한 성인)에서 씨. 디피실 톡신 A 및 톡신 B에 대한 면역 반응을 유발하기 위한 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 효과적인 톡소이드 A:B 비(예를 들면, 중량을 기준으로 임의의 약 3:1, 3:2, 또는 1:1 톡소이드 A 대 톡소이드 B)에서 그리고 상당한 순도(예를 들면, 적어도 약 50 내지 약 100%, 예를 들면, 약 90-100%(w/w))로 유효량의 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B(예를 들면, 약 40 내지 약 500 μ g/용량(w/w, 조성물 중에 톡소이드 A 및 B의 총량))을 포함하는 조성물(예를 들면, 백신)을 대상체에게 투여함을 포함할 수 있고, 이는 임의의 적합한 경로(예를 들면, 근육내)로 1회 이상의 투여(예를 들면, 3회)를 사용하고, 다중 용량 투여 용법의 각각의 용량은 적합하게는 본원에 기재된 바와 같이(약 7일과 같이 약 1일 내지 10일 이격되어) 당업자에 의해 결정될 수 있듯이 서로로부터 분리된다. 하나의 양태에서, 상기 방법은 제1, 제2 및 제3 투여를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 제2 투여는 제1 투여 후 약 7일이고, 제3 투여는 제1 및/또는 제2 투여 후 적어도 약 30일 및/또는 적어도 약 180일이다. 다중 투여 용법의 바람직한 양태에서, 상기 제1 용량은 제1 투여 후 약 7일째에 투여되고/되거나 제3 투여는 제1 투여 후 약 30일째(또는 제2 투여 후 약 20 내지 25일째)에 투여된다. 일부 양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 항원 보강제(예를 들면, 알루미늄 항원 보강제)를 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 상기 방법은 감염의 위험에 처한 사람 대상체에 상기 조성물을 투여함을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 사람 대상체는 적어도 임의의 약 40, 50 또는 65세 이상일 수 있다. 일부 양태에서, 상기 사람 대상체는 약 40 내지 약 65세일 수 있다. 일부 양태에서, 상기 사람 대상체는 약 65세 내지 75세 이상일 수 있다. 특정 상기 양태에서, 상기 사람 대상체는 제1 투여 전 12개월 내에, 적어도 1개 또는 2개의 입원 기간(hospital stay)을 가지며 각각은 적어도 임의의 약 24, 48 또는 72시간 이상 지속되고, 항생제를 전신(국소가 아닌) 투여받은 적이 있고/있거나, 제1 투여 60일 내에 계획된 수술 절차를 위해 환자 입원치료(in-patient hospitalization)를 가질 것이다. 일부 양태에서, 상기 예상된/임박한 입원 기간/입원은 72시간 이상 동안으로 계획될 수 있고, 신장/방광/비뇨기관, 근골격 기관, 호흡기관, 순환기관 및/또는 중추신경기관 중 적어도 하나를 포함하는 수술을 위한 것일 수 있다. 이들 방법에 의해 유발되는 면역 반응은 증상적 씨. 디피실 감염을 예방하고/하거나, 치료하고/하거나, 완화시키고/시키거나, 이의 위험을 감소시키기에 충분한 것이 바람직하다. 당업자는 본원에 제공된 기재내용으로부터 다른 양태들을 유도할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009]

본 발명의 개시내용은 씨. 디피실에 의한 증상적 감염을 치료하고, 완화시키고, 이의 위험을 감소시키고/시키거나, 예방하기 위해 사용될 수 있는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상기 기재된 바와 같이, 당업자는 씨. 디피실에 의해 유발되는 감염에 대해 효과적인 백신을 디자인하는데 어려움에 직면했다. 효과적인 백신은, 예를 들면, 씨. 디피실에 의한 증상적 감염을 치료하고, 완화시키고, 이의 위험을 감소시키고/하거나 예방하는 백신일 수 있다. 이들 과제는 놀랍게도, 본원에 기재된 조성물 및 방법에 의해 해결되었다. 놀랍게도 효과적인 이들 해결책의 다양한 양태들이 본원에 기재되어 있다. 예시적인 조성물이 제공된다. 예를 들면, 효과적인 톡소이드 A:B 비에서(예를 들면, 중량에 의해 임의의 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 3:1, 3:2 또는 1:1 톡소이드 A 대 톡소이드 B) 및 충분한 순도로(예를 들면, 적어도 약 50 내지 약 100%, 예를 들면, 임의의 약 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 90 내지 100%(w/w)) 유효량의 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B(예를 들면, 약 40 내지 약 500 μ g/용량, 예를 들면, 임의의 약 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 또는 500 μ g/용량, 예를 들면, 약 50 내지 약 100 μ g/용량(w/w, 조성물 중에 톡소이드 A 및 B의 총량))를 포함하는 조성물이 제공되고, 이는 임의의 적합한 경로(예를 들면, 근육내)에 의해 하나 이상의 투여량(예를 들면, 3회 투여량 또는 용량)을 사용하고, 다중 용량 투여 용법의 각각의 용량은 적합하게는 서로로부터 분리되어 있다(예를 들면, 적어도 약 1일 내지 약 10일, 예를 들면, 임의의 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일 또는 10일, 예를 들면, 약 7일). 투여 간의 시간 길이(시간 간격)는 개체에 따라 다양한 것으로 당업자에 의해 이해될 것이고, 상기 간격은 이전 투여로부터의 면역 반응이, 전개될, 예를 들면, 창궐할 시간을 가지면서 또한 후속적 용량(예를 들면, 부스팅 용량 또는 용량들)에 의해 어떠한 방식으로든지 억제되지 않을 정도로 충분히 길어야만 한다(예를 들면, 수일로 측정됨). 예를 들면, 하나의 특정 개체는 투여 간에 적어도 약 7일(예를 들면, 5일 내지 8일)을 요구할 수 있고 또 다른 개체는 단지 적어도 약 4일(예를 들면, 3 내지 5일)을 요구할 수 있다. 이어서, 일부 양태에서, 상기 투여 간격은, 예를 들면, 약 10 내지 20%로 다양할 수 있다. 당업자는 투여 간 시간이 본원에 기재된 바와 같이 조정될 필요가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 일부 양태에서, 상기 제2 투여는 제1 투여(예

를 들면, 0일) 후 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일 또는 10일이고, 상기 제3 투여는 제1 투여 후 적어도 약 20 내지 200일(예를 들면, 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200일, 예를 들면, 약 30 또는 약 180일)이다. 예를 들면, 상기 방법은 제1, 제2 및/또는 제3 투여를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 제2 투여는 제1 투여 후 적어도 7일이고, 상기 제3 투여는 제1 또는 제2 투여 후 적어도 약 30일 및/또는 적어도 약 180일이다. 일부 양태에서, 상기 제2 투여는 제1 투여 후 약 7일이고, 상기 제3 투여는 제1 투여 후 약 30일이다. 상기 방법을 사용한 상기 조성물의 숙주/대상체로의 투여 시, 면역 반응이 전형적으로 관찰되고, 이는 전형적으로 체액성 면역 반응을 포함하고, 세포성 면역 반응을 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 상기 방법은 감염 위험에 처한 사람 대상체에 상기 면역원성 조성물을 투여함을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 사람 대상체는 임의의 적어도 약 40, 50 또는 65세 이상일 수 있다. 일부 양태에서, 상기 사람 대상체는 약 40 내지 약 65세일 수 있다. 일부 양태에서, 상기 사람 대상체는 65 내지 75세일 수 있다. 따라서, 상기 조성물을 투여하기 위한 방법이 또한 제공된다. 상기 조성물을 제조하기 위한 방법이 본원에 기재되어 있고, 당업자에게 가용하다. 다른 양태는 본원에 제공된 기재내용으로부터 자명할 것이다.

[0010] 본 발명의 개시내용은 또한 씨. 디피실의 하나 이상의 항원을 포함하는 조성물을 투여함에 의해 씨. 디피실에 대해 대상체(예를 들면, 사람)를 면역화시키기 위한 방법을 기재한다. 예를 들면, 적합한 조성물은 약 3:2의 적당한 톡소이드 A 대 톡소이드 B 비에서 또는 항원 보강제(예를 들면, 수산화알루미늄)의 존재 또는 부재하에 총 약 50 또는 약 100 μ g(또는 약 50 내지 100 μ g)의 씨. 디피실 톡소이드(톡소이드 A 및 톡소이드 B)를 포함할 수 있다. 비교 목적을 위해, 항원-함유 조성물은 하나의 대상체 그룹에 투여될 수 있고 위약 조성물(예를 들면, 0.9% 정상 식염수)은 또 다른 그룹에 투여(예를 들면, 동일한 스케줄상에서)될 수 있다. 면역학적 데이터 및 안전성 데이터는 특정 날짜에 대상체로부터 얻을 수 있다(예를 들면, 제1 투여 후 0, 14, 30, 60, 180, 및/또는 210일, 및/또는 1000일 이하). 상기 조성물의 투여는, 예를 들면, 0일(제1 투여), 약 7일(제2 투여), 약 30일(제3 투여) 및/또는 약 180일(번갈아 가면서 제3 투여 또는 제4 투여)째에 발생할 수 있다.

[0011] 상기 언급된 바와 같이, 상기 조성물은 충분한 순도(예를 들면, 약 90% 이상의 순도(w/w))에서 효과적인 톡소이드 A:B 비(예를 들면, 중량에 의해 임의의 약 3:1, 3:2, 또는 1:1의 톡소이드 A 대 톡소이드 B)로 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 조성물은 약 3:2의 적절한 톡소이드 A 대 톡소이드 B 비에서 씨. 디피실 톡소이드 A 및 B의 고도로 정제된(예를 들면, $\geq 90\%$ (w/w)) 제제를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 임의의 사용한 제조 방법을 사용하여 제조될 수 있다(예를 들면, 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 출원 번호 제61/790,423호, 2014년 3월 14일자로 출원된 공개류 중인 PCT/US2014/029035, 2013년 3월 15일자로 출원된 제61/793,376호 및/또는 2014년 3월 14일자로 출원된 공개류 중인 PCT/US2014/029070, 이들 각각은 이들의 전문이 본원에 포함된다). 개시내용의 실시예에 기재된바와 같이, 톡신 A 및 B는 씨. 디피실의 배양액으로 정제하고, 불활성화시키고, 표적화된 3:2의 비로 혼합하고, 씨. 디피실 톡신 A 및 B에 대한 면역 반응을 유도하고/하거나 증진시키는데 효과적인 것으로 나타났다. 그러나, 상기 언급된 바와 같이, 톡소이드 A 및 B는 임의의 유효량 및/또는 효과적인 비로 배합될 수 있다(효과적이라고 하는 것은, 예를 들면, 효과적인 백신이 제공됨을 지적한다).

[0012] 상기 용어 "씨. 디피실 톡소이드"는 본원에서 부분적으로 또는 완전히 불활성화된 씨. 디피실 톡신(톡신 A 또는 톡신 B)을 언급하기 위해 사용된다. 톡신은, 예를 들면, 시험관내 세포독성 검정에 의한 또는 동물 독성에 의한 측정시, 비처리된 톡신보다 덜한 독성을 갖는 경우(예를 들면, 100%, 99%, 98%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% 이하의 독성 또는 이 사이의 값) 불활성화된다. 씨. 디피실 톡소이드는 씨. 디피실 배양물로부터 톡신의 정제 또는 화학적 처리(예를 들면, 포름알데하이드, 글루타르알데하이드, 퍼옥사이드 또는 산소 처리)에 의한 톡신의 불활성화에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 야생형 또는 독성이 없거나 감소된 독성을 갖는 돌연변이 씨. 디피실 톡신은 재조합 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 유전학적 방법에 의해 톡소이드를 제조하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 감소된 독성을 유도하는 돌연변이가 제조될 수 있다. 야생형 또는 독성을 감소시키는 특정 영역이 없는 돌연변이 씨. 디피실이 또한 제조될 수 있다.

[0013] 백신일 수 있는 조성물은 임상 부위에서 희석제로 재구성되고, 특정된 경우 항원 보강제(예를 들면, 알루미늄 항원 보강제, 예를 들면, 인산알루미늄 또는 수산화알루미늄) 또는 주사용수(WFI)와 혼합될 수 있는 동결건조된 제형으로서 제공될 수 있다. 상기 희석제는, 예를 들면, 임의의 약제학적으로 허용되는 희석제(예를 들면, 20mM 나트륨 시트레이트, 5% 슈크로스 및 0.016% 포름알데하이드; 10mM 시트레이트, 4% 슈크로스, 0.008% 포름알데하이드, 0.57% 염화나트륨)일 수 있다. 상기 항원 보강제는, 예를 들면, 적합한 농도(예를 들면, 임의의 약 800 내지 1600 μ g/mL)의 항원 보강제, 예를 들면, WFI 중 알루미늄을 포함하는 항원 보강제(예를 들면, 수산

화알루미늄 또는 인산알루미늄)를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 항원 보강제(예를 들면, 0.57%의 염화나트륨 중 800 내지 1600 μ g/mL의 수산화알루미늄)는 동결건조된 제형을 재구성하기 위한 희석제로서 사용될 수 있다. WFI는 항원 보강제 첨가되지 않은 제형을 위한 동결건조된 백신을 희석하기 위해 사용될 수 있다. 상기 최종 투여 용액은, 예를 들면, 조성물/백신, 희석제 및 항원 보강제를 포함할 수 있다. 상기된 바와 같이, 위약은 또한 액체 제형(예를 들면, 0.9%의 정상 식염수)으로서 제공될 수 있다. 연구 약물(백신 또는 위약)의 각각의 전달된 투여 용액은 약 0.5mL일 수 있다. 제형은 임의의 적합한 경로(예를 들면, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 피내, 결절내, 비강으로, 경구로)로 투여될 수 있다.

[0014] 본원에 기재된 임의의 물질(예를 들면, 조성물) 및/또는 방법의 유용성(예를 들면, 면역원성)은 당업자에게 공지된 임의의 다양한 방법들에 의해 분석될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 검정 또는 임의의 다른 하나 이상의 적합한 검정을 사용하여 의도된 목적을 위해 본원에 기재된 임의의 물질의 적합성을 결정할 수 있다. 이들 방법들은 예시적이고 비제한적인 것으로 이해되어야만 하고, 다른 검정이 또한 적합할 수 있다.

[0015] 예를 들면, 본원에 기재된 조성물은 전형적으로 대상체에 투여시 씨. 디피실에 대한 항체의 생성을 유도하고/하거나 증진시킨다. 상기 항체는 당업자에게 가용한 임의의 방법들을 사용하여 대상체에서 검출될 수 있다. 예를 들면, 실시예 색션에서 기재된 바와 같이, 혈청은 대상체로부터 수득될 수 있고 ELISA에 의해 시험되어 씨. 디피실 특신 A 및/또는 특신 B에 대한 면역글로불린 G형(IgG) 항체를 검출할 수 있다(예를 들면, "1차 면역원성 데이터"). 시험 혈청 중에 존재하는 항체는 미세적정 플레이트의 개별 웰에 흡착된 특신 A 또는 B 항원과 반응시킬 수 있다. 항원 피복된 웰에 결합된 항체의 양은 2차 항-IgG(예를 들면, 항-사람 IgG) 항체-효소 접합체의 결합 후 비색 기질 반응을 사용하여 결정할 수 있다. 이어서, 효소에 대한 기질이 전형적으로 첨가되고 이는 상기 항원에 결합된 항체에 직비례하는 비색측정 변화를 유발한다. 혈청 중 항체의 농도는 한정된 IgG 유니티지(unitage)(ELISA 유니트(EU)/mL)와 참조 표준 혈청의 다중 희석으로부터 작성된 표준 곡선으로부터 외삽에 의해 유도될 수 있다.

[0016] 특신 중화 검정(TNA)을 또한 사용하여 씨. 디피실 특신에 대한 중화 항체를 적정할 수 있다. 상기 검정에서, 연속 희석된 혈청은 고정된 양의 씨. 디피실 특신 A 또는 B로 배양할 수 있다. 이어서, 시험 세포(예를 들면, 베로 세포)가 첨가될 수 있고, 혈청-특신-세포 혼합물을 적당한 조건(예를 들면, 6일 동안 37°C)하에 배양한다. 씨. 디피실 특신의 세포독성 효과를 중화시키는 혈청의 능력은 세포 생존성에 의해 결정될 수 있고 이와 관련될 수 있다. 상기 검정은 정상 세포 호흡의 징후로서 폐쇄된 배양 웰에서 산 대사물의 축적을 사용한다. 특신에 노출된 세포에서, 대사 및 CO₂ 생산이 감소되고; 결과적으로, pH는 세포 배양 배지에서 폐놀 레드 pH 지시기에 의해 표시된 바와 같이 상승한다(예를 들면, 7.4 이상으로). 상기 pH에서, 상기 배지는 적색으로 나타난다. 그러나, 세포 대조군, 또는 항체에 의해 중화된 특신에 노출된 세포는 정상적인 양으로 CO₂를 대사하고 생산하고; 결과로서, 상기 pH는 유지되고(예를 들면, 7.0 이하에서) 상기 pH에서 상기 배지는 황색으로 나타난다. 따라서, 씨. 디피실 특신 중화 항체는 특정 pH(예를 들면, 7.0 이하)를 유지하는 이들의 능력에 의해 입증된 바와 같이, 세포에 대한 씨. 디피실 특신의 대사 효과를 중화시키는 혈청의 능력과 상호관련된다. 배지의 색상 변화는 씨. 디피실 특신-매개된 세포독성의 50% 억제에서 항특신 중화 항체 역가를 추가로 계산하기 위해 플레이트 판독기를 사용하여(예를 들면, 562nm 내지 630nm에서) 측정될 수 있다.

[0017] 특정 양태에서, 본원에 기재된 조성물은 대상체에게 적절한 투여 후 면역원성 성질(예를 들면, 검출가능하고/하거나, 중화하고/하거나, 보호 면역 반응을 유도하는)을 나타내는 것이 바람직하다. 중화하고/하거나 보호적 면역 반응의 존재는 상기 기재된 바와 같이 입증되고/되거나, 병원체(예를 들면, 씨. 디시필)에 의한 감염이 본원에 기재된 물질이 투여되지 않은 개체와 비교하여 상기 물질이 투여된 개체(예를 들면, 사람 또는 다른 동물)에서 영향을 받는지(예를 들면, 감소된)를 보여줌에 의해 입증될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 시험 대상체(예를 들면, 사람 또는 비-사람)는 임의의 적합한 경로 및 스케줄에 의해 본원에 기재된 조성물을 투여받은 다음, 적합한 양의 시간(예를 들면, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10주) 후 병원성 유기체를 투여받는다. 상기 동물(들)은 투여 및/또는 캘린지 후 면역 기능(예를 들면, 항체 생산, T 세포 활성)에 대해 모니터링될 수 있다. 혈청은, 예를 들면, 항체 ELISA 및/또는 병원체 중화 검정을 사용하여 총 항체 반응 또는 특정 서브타입의 발현에 대해 분석될 수 있다. T 세포 활성은, 예를 들면, 항원을 사용한 재자극 후 IFN- γ 생산을 측정함에 의해 측정될 수 있다. 이어서, 통계학적 분석(예를 들면, 피셔의 정확한 시험(Fisher's exact test), 윌콕슨 시험(Wilcoxon test), 만-휘트니 시험(Mann-Whitney Test))은 물질의 효과가 면역 반응에 영향을 미치는지를 결정하기 위한 데이터 상에서 수행될 수 있다.

[0018] 본원에 기재된 바와 같은 씨. 디피실 특소이드 A 및/또는 B는 숙주에게 투여하기 전에 조성물을 제공하기 위해

하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 배합할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 생물학적으로 또는 다르게 목적하지 않는 것이 아닌 물질이고, 예를 들면, 상기 물질은 대상체에게 투여될 수 있고, 이는 임의의 목적하지 않은 효과를 유발하지 않거나, 약제학적 조성물 중에 함유된 임의의 다른 성분과 해로운 방식으로 상호작용하지 않는다. 상기 담체는 친연적으로 당업자에게 공지된 바와 같이 활성 성분의 임의의 분해를 최소화하고 대상체에서 임의의 부작용을 최소화하기 위해 선택된다. 적합한 약제학적 담체 및 이들의 제형은, 예를 들면, 문현[참조: Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, David B. Troy, ed., Lippicott Williams & Wilkins (2005)]에 기재되어 있고, 적절한 것일 수 있다. 전형적으로, 적당한 양의 약제학적으로 허용되는 염은 제형이 등장성이 되도록 하는 제형으로 사용된다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 멸균수, 식염수, 렇거 용액과 같은 완충 용액, 및 텍스트로스 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용액의 pH는 일반적으로 약 5 내지 약 8, 또는 약 7 내지 약 7.5이다. 다른 담체는 폴리펩타이드 또는 이의 단편을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 서방출 제제를 포함한다. 매트릭스는 성형된 제품, 예를 들면, 필름, 리포좀 또는 미세입자 형태일 수 있다. 특정 담체가, 예를 들면, 투여 경로 및 투여될 조성물의 농도에 따라 보다 바람직할 수 있다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 담체는 사람 또는 다른 대상체에게 투여하기에 적합한 것들이다.

[0019] 약제학적 조성물은 또한 증점제, 희석제, 완충제, 보존제, 표면 활성제, 항원 보강제, 면역자극제를 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 항미생물제, 소염제 및 마취제와 같은 하나 이상의 활성 성분들을 포함할 수 있다. 항원 보강제(예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 또는 달리 가용할 수 있는 것과 같은)는 또한 면역 반응을 자극하거나 증진시키기 위해 포함될 수 있다.

[0020] 상기 기재된 바와 같이, 상기 조성물은 또한 하나 이상의 항원 보강제를 포함할 수 있다. 항원 보강제는 면역 반응을 자극하거나 증진시키기 위해 포함될 수 있다. 적합한 부류의 항원 보강제의 비제한적인 예는, 그 중에서도 젤형의 것들(즉, 수산화알루미늄/인산알루미늄("알룸 항원 보강제"), 인산칼슘, 미생물 기원(무라밀 디펩타이드(MDP)), 세균 외독소(콜레라 특신(CT), 천연 콜레라 특신 서브유니트 B(CTB), 이. 콜라이 불안정 특신(LT), 백일해 특신(PT), CpG 올리고뉴클레오타이드, BCG 서열, 파상풍 특소이드, 예를 들면, 이. 콜라이, 살모넬라 미네소타(*Salmonella minnesota*), 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*) 또는 쉬겔라 엑세리(*Shigella exseri*)의 모노포스포릴 지질 A(MPLA), 특정 항원 보강제(생분해성, 중합체 미소구), 면역자극 복합체(ISCOM), 오일-에멀젼 및 계면활성제 기반 항원 보강제(프룬트 불완전 항원 보강제(FIA), 미세유동화된 에멀젼(MF59, SAF), 사포닌(QS-21)), 합성(무라밀 웨타이드 유도체(무라부타이드, 트레오니-MDP), 비이온성 블록 중합체(L121), 폴리포스파젠(PCCP), 합성 폴리뉴클레오타이드(폴리 A:U, 폴리 I:C), 탈리도미드 유도체(CC-4407/ACTIMID)), RH3-리간드 또는 폴리락티드 글리콜라이드(PLGA) 미소구를 포함한다. 단편, 동족체, 유도체 및 임의의 이들 특신과의 융합이 또한 적합하고, 단, 이들은 항원 보강제 활성을 보유한다. 항원 보강제의 적합한 돌연변이체 또는 변이체는, 예를 들면, WO95/17211(Arg-7-Lys CT 돌연변이체), WO 96/6627(Arg-192-Gly LT 돌연변이체), 및 WO 95/34323(Arg-9-Lys 및 Glu-129-Gly PT 돌연변이체)에 기재되어 있다. 사용될 수 있는 추가의 LT 돌연변이체는, 예를 들면, Ser-63-Lys, Ala-69-Gly, Glu-110-Asp, 및 Glu-112-Asp 돌연변이체를 포함한다. 알룸 항원 보강제와 같은 금속성 염 항원 보강제는 항원 보강제 활성을 갖는 안전한 부형제를 제공함으로써 당업계에 널리 공지되어 있다. 이들 항원 보강제의 작용 기작은 항원 데포의 형성을 포함하는 것으로 사료되고, 항원은 투여 후 주사 부위에서 3주 이하 동안 체류할 수 있고 또한 항원/금속성 염 복합체의 형성은 항원 제공 세포에 의해 보다 용이하게 흡수된다. 알루미늄 이외에, 다른 금속성 염은 항원을 흡수하도록 사용되었고, 이는 아연, 칼슘, 세륨, 크로뮴, 철 및 베릴륨 염을 포함한다. 알루미늄의 수산화물 및 인산염은 가장 흔한 것이다. 알루미늄 염, 항원 및 추가의 면역자극제를 함유하는 제형 또는 조성물은 당업계에 공지되어 있다. 면역자극제의 예는 3-데-0-아실화된 모노포스포릴 지질 A(3D-MPL)이다. 일부 양태에서, 하나 이상의 항원 보강제는 임의의 하나 이상의 알루미늄 염, 에멀젼, 리포좀, 중합체 및/또는 이의 배합물일 수 있다. 예를 들면, 적합한 항원 보강제는 임의의 하나 이상의 음이온 중합체를 포함할 수 있고, 항원 보강제는 리포좀 및 톨형 7/8 수용체 효능제, 에틸 DOPC 리포좀, DC-콜, 톨형 7/8 수용체 효능제 또는 톨형 4 수용체 효능제를 포함하는 스쿠알렌 에멀젼, 톨형 4 수용체 효능제를 포함하는 알루미늄 염을 포함한다. 특정의 이들 조성물은 면역원성 조성물 및/또는 백신(예를 들면, 치료학적 또는 예방적 면역원성 조성물)에 포함될 수 있다. 다른 항원 보강제가 또한 적합할 수 있고, 이는 당업자에 의해 이해된다. 임의의 상기 항원 보강제는 생산 공정 전에, 동안에 또는 이후에 조성물에 도입될 수 있다.

[0021] 상기 언급된 바와 같이, 면역학적 조성물은 전형적으로 씨. 디피실 항원(들)을 포함하는 조성물이고, 숙주(예를 들면, 동물)에게 투여시 항원(및 예를 들면, 씨. 디피실)에 대해 지시된 면역 반응을 유도하거나 증진시킨다.

상기 반응은, 상기 기재된 바와 같이 항체의 생성(예를 들면, B 세포의 자극을 통해) 또는 T 세포 기반 반응(예를 들면, 세포 용해 반응)을 포함할 수 있고, 이는 보호성이고/하거나, 중화성일 수 있다. 보호성 또는 중화성 면역 반응은 항원에 상응하는 감염성 유기체(예를 들면, 이로부터 항원이 유래됨)에 해롭고, (예를 들면, 감염을 감소시키거나 예방함에 의해) 숙주에게 이로운 반응일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 보호성 또는 중화성 항체 및/또는 세포성 반응은 특히 유효량 및/또는 스케줄로 투여되는 경우 본원에 기재된 씨. 디피실 항원(들)과 반응성일 수 있다. 상기 항체 및/또는 세포성 반응은 동물에서 시험되는 경우 씨. 디피실 감염의 중증도, 시간 및/또는 치사율을 감소시키거나 억제할 수 있다. 실시예에 나타낸 바와 같이, 본원에 기재된 조성물은 씨. 디피실에 대한 면역 반응을 유도하기 위해 사용될 수 있다. 숙주로의 투여시 치료학적 (예를 들면, 활성 감염 동안 전형적으로 투여되는) 및/또는 보호성(예를 들면, 활성 감염 전 또는 후에 전형적으로 투여되는) 및/또는 중화성 면역 반응을 유도하는 면역학적 조성물이 백신으로 간주될 수 있다.

[0022] 일부 양태에서, 씨. 디피실에 의한 감염을 예방하고, 완화시키고, 이의 위험을 감소시키고/시키거나, 치료하는 (예를 들면, 영향을 주는) 방법들이 또한 제공된다. 대상체에서 씨. 디피실에 의해 유발되거나 이를 포함하는 하나 이상의 질환 병태를 치료하기 위한 방법은 대상체에게 본원에 기재된 적어도 하나 이상의 유효량의 조성물(예를 들면, 씨. 디피실 항원, 예를 들면, 톡소이드 A, 톡소이드 B 포함)을 투여함을 포함한다. 상기 항원은 약 1 내지 약 300 μ g(예를 들면, 임의의 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290 및/또는 300 μ g)의 투여량으로 투여될 수 있다. 상기 항원은 동일하거나 상이한 투여량으로 1회 이상 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 상기 씨. 디피실 항원은 동일하거나 상이한 적합한 경로(들)에 의해 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 이상 대상체에게 투여될 수 있다. 다중 용량이 투여될 수 있는 경우, 상기 용량은 각각의 용량에서 동일하거나 상이한 유형 및/또는 씨. 디피실 항원의 양을 포함할 수 있다. 상기 용량은 또한 동일하거나 상이한 간격으로 서로간에 시간적으로 분리될 수 있다. 예를 들면, 상기 용량은 임의의 약 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간, 7일, 14일, 21일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 100일, 110일, 120일, 130일, 140일, 150일, 160일, 170일, 180일, 190일, 200일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 1.5년, 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 이들 기간 전, 후 및/또는 기간 사이의 임의의 기간으로 분리될 수 있다. 일부 양태에서, 상기 씨. 디피실 항원은 단독으로 또는 다른 제제(예를 들면, 항생제)와 함께 투여될 수 있다. 상기 다른 제제는 동일하거나 상이한 씨. 디피실 항원과 동시에(또는 거의 동시에) 또는 상이한 시간 및/또는 횟수로 투여될 수 있다. 상기 방법들의 다른 양태가 또한 적절할 수 있고 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0023] 또한, 본원에서 씨. 디피실 항원을 투여하기 위한 키트가 제공된다. 하나의 양태에서, 씨. 디피실 항원 중 하나 이상은 대상체에 투여하기 위한 키트의 일부를 형성하고/하거나 키트로서 제공될 수 있다. 씨. 디피실 항원을 투여하기 위한 지침서는 또한 키트에 의해 제공될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 씨. 디피실 항원을 포함하는 조성물은 키트(예를 들면, 백신 키트)에 포함될 수 있다. 예를 들면, 상기 키트는 건조된 형태로 본원에 기재된 조성물을 함유하는 제1 컨테이너 및 상기 조성물을 재구성하기 위한 수용액을 함유하는 제2 컨테이너를 포함할 수 있다. 상기 키트는 임의로, 조성물의 재구성된 액체 형태의 투여를 위한 장치(예를 들면, 피하주사기, 미세바늘 어레이) 및/또는 사용 지침서를 포함할 수 있다. 조성물을 재구성하기 위한 수용액으로 예비충전된 투여용 장치가 공급될 수 있다.

[0024] 따라서, 본 발명의 개시내용은 씨. 디피실에 대한 치료학적 또는 보호 면역 반응을 제공하기 위한 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B를 포함한다. 본 발명의 개시내용은 또한 씨. 디피실(예를 들면, 씨. 디피실 항원들)에 대한 면역 반응이 유도되고/되거나 증진되도록 상기 조성물을 투여하기 위한 방법들을 제공한다. 특정 양태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 씨. 디피실 항원들, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 하나 이상의 항원 보강제(예를 들면, 알루미늄 염, 에멀젼, 양이온 리포좀, 음이온 중합체, 톨형 수용체 효능제 및 이들의 배합물)을 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 조성물은 면역원성 조성물 및/또는 백신이다. 또한, 임의의 상기 조성물을 투여함에 의해 대상체(예를 들면, 사람)를 면역화시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 양태에서, 상기 방법은 효과적인 톡소이드 A:B 비로(예를 들면, 중량에 의해 3:1, 3:2, 1:1(w/w)) 및 충분한 순도(예를 들면, 적어도 90%(w/w))와 함께 유효량(예를 들면, 적어도 약 40 내지 약 500 μ g, 상기 약 50 내지 약 100 μ g)의 씨. 디피실 톡소이드 A 및 톡소이드 B(배합된 w/w)를 포함하는 면역원성 조성물(예를 들면, 백신)을 대상체에게 투여함을 포함할 수 있고, 이는 1회 이상의 투여(예를 들면, 적어도 3회, 각각의 용량은 적합하게 서로로부터 분리된다(예를 들면, 적어도 약 7일))를 사용한다. 효과적인 톡소이드 A:B 비는 조성물에 포함될 수 있고 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 효과적인 면역 반

응을 유도하는 임의의 비이다. 하나의 양태에서, 상기 방법은 제1, 제2 및 제3 투여를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 제2 투여는 상기 제1 투여 후 적어도 7일이고, 상기 제3 투여는 제1 및/또는 제2 투여 후 적어도 약 30일이고/하거나, 적어도 약 180일이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 제1, 제2 및 제3 투여를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 제2 투여는 제1 투여(0일째) 후 약 7일이고, 제3 투여는 제1 투여 후 약 30일이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 제1, 제2 및 제3 투여를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 제2 투여는 제1 투여 후 약 7일이고, 제3 투여는 제1 투여 후 약 180일이다. 일부 양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 항원 보강제(예를 들면, 알루미늄 항원 보강제)를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 방법은 이전에 씨. 디피실에 노출된 사람에서의 기존 면역 반응(예를 들면, 혈청양성 사람, 기왕성 면역 반응)을 증진시키고/시키거나 유도할 수 있다. 특정 양태에서, 사람(들)은 제1 투여 전 12개월 내에, 적어도 1개 또는 2개의 입원 기간을 가지며 각각은 적어도 약 24, 48 또는 72시간 이상 지속할 수 있고/하거나 전신(국소가 아닌)으로 항생제를 투여받고/받거나 제1 투여의 약 60일 이내에 계획된 수술 절차를 위한 환자 입원치료를 가진 것으로 예상된다. 일부 양태에서, 상기 예상된/임박한 입원 기간/입원은 약 24, 48 내지 72시간 이상 동안 계획될 수 있고, 신장/방광/비뇨기관, 근골격 기관, 호흡기관, 순환기관 및 중추신경기관 중 하나 이상을 포함하는 수술을 위한 것일 수 있다. 이들 방법들에 의해 유발된 면역 반응은 증상적 씨. 디피실 감염을 예방하고/하거나 완화시키고/시키거나 이의 위험을 감소시키기에 충분한 것이 바람직하다. 특정 양태에서, 상기 방법은 적어도 약 40, 50 또는 65세인, 증상적 감염의 위험에 처한 사람 대상체에게 면역원성 조성물을 투여함을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 방법은 상기 조성물을 약 40세 내지 약 65세 및/또는 약 65세 내지 약 75세 연령 그룹의 각각의 개체에게 투여함을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 방법은, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시 제1 투여 전 혈청양성인 것으로 고려된 개체 집단의 임의의 약 80, 85, 90, 95 또는 100%에서 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 항체 기반 면역 반응의 약 2배 내지 4배 증진을 유도할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 방법은 제1 투여 후 (예를 들면, 0일, 7일 및 30일째에 투여 후) 14일째에, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시, 조성물의 투여 전 혈청음성인 것으로 고려된 개체 집단의 임의의 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50%에서 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 항체 기반 면역 반응의 약 2배 내지 4배 증진을 유도할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 방법은 제1 투여 후(예를 들면, 0일, 7일 및 30일째에 투여 후) 60일째에, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시, 조성물의 투여 전 혈청음성인 것으로 고려된 개체 집단의 임의의 약 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 또는 80%에서 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 항체 기반 면역 반응의 약 2배 내지 4배 증진을 유도할 수 있다. 일부 양태에서, 상기 집단 중 개체들은 약 40세 내지 약 65세이다. 일부 양태에서, 상기 집단 중 개체들은 약 75세 내지 약 65세이다. 일부 양태에서, 상기 증진은 제1 투여(0일째) 후 약 30일째에 관찰되고, 전형적으로 약 7일째에 제2 투여가 수행되고, 전형적으로 제3 투여 전(예를 들여, 약 30일 또는 180일)에 관찰된다. 일부 양태에서, 상기 면역 반응은 다중 용법 투여 프로토콜에서 제1, 제2 및/또는 제3 투여 후 약 30개월 이하(예를 들면, 약 1000일) 동안 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대해 검출될 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 조성물의 0일째(제1 투여), 약 7일째(제2 투여) 및 약 30일째(제3 투여)에 사람 대상체로의 투여는, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시, 약 30개월 또는 약 1000일 이하 동안 씨. 디피실 톡신 A 및/또는 톡신 B에 대한 면역 반응을 증진시키거나 유도한다. 일부 양태에서, 상기 면역 반응의 수준은, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시, 3개 용량 투여 용법의 제1 투여 후 약 14일째와 같이 제1 투여 후 약 적어도 1000일째에 적어도 대략 높을 수 있다. 일부 양태에서, 상기 면역 반응의 수준은, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시, 제1 투여 후 약 14일째와 같이 제1 투여 후 임의의 약 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 및 1000일째에 적어도 대략 높을 수 있다. 일부 양태에서, 상기 면역 반응은, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시, 제1 투여 전 기저선(예를 들면, 0일째 항톡신 A 및/또는 톡신 B 항체 수준)보다 약 2배 내지 8배 높을 수 있다. 일부 양태에서, 상기 면역 반응은, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시, 기저선보다 약 2.5 내지 약 6.8배 높을 수 있다. 일부 양태에서, 혈청양성 개체(예를 들면, 비순수)에서 상기 면역 반응은 톡신 A 및/또는 B에 대해 ELISA에 의한 측정시 (예를 들면, 0일, 7일 및 30일 투여 후) 약 7일째에 약 3; 약 14일째에 약 10 내지 약 70; 약 30일째에 약 30 내지 약 200; 및 약 60일째에 약 100 내지 약 200의 인자 만큼 기저선으로부터 증가된다. 일부 양태에서, 혈청양성 개체(예를 들면, 비순수)에서 상기 면역 반응은 톡신 A 및/또는 B에 대해 TNA에 의한 측정시 (예를 들면, 0일, 7일 및 30일 투여 후) 약 7일째에 약 3; 약 14일째에 약 10 내지 약 100; 약 30일째에 약 15 내지 약 130; 및 약 60일째에 약 100 내지 약 130의 인자 만큼 기저선으로부터 증가된다. 일부 양태에서, 혈청음성 개체(예를 들면, 순수)에서 상기 면역 반응은 톡신 A 및/또는 B에 대해 ELISA에 의한 측정시 (예를 들면, 0일, 7일 및 30일 투여 후) 약 14일째에 약 2; 약 30일째에 약 5 내지 약 10; 및 약 60일째에 약 25 내지 약 60의 인자 만큼 기저선으로부터 증가된다. 일부 양태에서, 혈청음성 개체(예를 들면, 순수)에서 상기 면역 반응은 톡신 A 및/또는 B에 대해 TNA에 의한 측정시 (예를 들면, 0일, 7일 및 30일 투여 후) 약 14일째에 약 2 내지 약 3; 약 30일째에 약 2 내지 약 5; 및 약 60일

체에 약 5 내지 약 40의 인자 만큼 기저선으로부터 증가된다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 면역 반응은 0일 째(예를 들면, 제1 투여 전)에 혈청양성 또는 혈청음성인 것으로 간주되는 개체에서 검출된다. 일부 양태에서, 상기 면역 반응은, 예를 들면, ELISA 및/또는 TNA에 의한 측정시, 씨. 디피실 톡신 A 및 톡신 B 둘 다에 대해 검출된다. 상기 씨. 디피실 항원(예를 들면, 톡소이드 A 및/또는 B)을 제조하기 위한 방법(예를 들면, 시험관내 또는 생체내), 및 상기를 포함하는 조성물이 또한 제공된다. 상기 방법은, 예를 들면, 당업자에게 가용하고 /하거나 공지된 임의의 것들 및/또는 이전에 언급된 2013년 3월 15일자로 출원된 공계류 중인 미국 출원 번호 제61/790,423호, 2014년 3월 14일자로 출원된 공계류 중인 PCT/US2014/029035 및/또는 2014년 3월 14일자로 출원된 공계류 중인 PCT/US2014/029070)에 기재된 방법들을 포함할 수 있다. 당업자는 본원에 제공된 기재로부터 다른 양태들을 유도할 수 있다.

[0025] 당업자에 의해 이해되는 다른 양태들이 또한 제공된다.

[0026] 상기 용어 "약", "대략적으로" 등은 수치 또는 수치 범위 목록 앞에 위치하는 경우 상기 목록 또는 범위에서 각각의 개별 값이 상기 용어에 즉시 앞에 위치하는 것처럼 상기 목록 또는 범위에서 독립적으로 각각의 개별 값을 언급한다. 상기 용어는 상기 동일한 용어가 언급하는 값이 정확하게 근사치이거나 유사함을 의미한다.

[0027] 본원에 사용된 바와 같이 대상체 또는 숙주는 개체를 의미한다. 상기 대상체는 고양이 및 개와 같은 애완동물, 가축(예를 들면, 소, 말, 돼지, 양 및 염소), 연구 동물(예를 들면, 마우스, 토끼, 뱃트, 기니아 피그) 및 새를 포함한다. 하나의 측면에서, 상기 대상체는 영장류 또는 사람과 같은 포유동물이다.

[0028] 임의적 또는 임의로란, 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 상기 기재는 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 이것이 발생하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들면, 조성물이 배합물을 임의로 포함할 수 있다라는 문장은, 상기 조성물이 상이한 분자들의 배합물을 포함할 수 있거나 배합물을 포함하지 않을 수 있음을 의미하고, 상기 기재는 배합물 및 상기 배합물의 부재(즉, 상기 배합물의 개별 구성원)를 다를 포함한다.

[0029] 범위는 본원에서 약 하나의 특정 값 및/또는 약 또 다른 특정 값으로 표현될 수 있다. 상기 범위가 표현되는 경우, 또 다른 측면은 하나의 특정 값 및/또는 다른 특정 값을 포함한다. 유사하게는, 값이 대략적인 값으로서 표현되는 경우, 선행하는 약 또는 대략적으로에 의해, 이것은 특정 값이 또 다른 측면을 형성하는 것으로 이해된다. 범위 각각의 종점은 다른 종점과 관련하고 다른 종점과는 독립적인 것으로 둘 다 유의적인 것으로 추가로 이해된다. 범위(예를 들면, 90 내지 100%)는 각각의 값이 개별적으로 열거되는 것처럼 범위 내에서 각각 독립적인 값 뿐만 아니라 범위 자체를 포함하는 것으로 의미된다.

[0030] 용어 예방하다, 예방하는 및 예방이 소정의 병태에 대한 소정의 치료와 관련하여 사용되는 경우(예를 들면, 감염을 예방하는), 이것은 치료받은 대상체가 임상적으로 관찰가능한 수준의 병태를 전혀 나타내지 않거나, 치료받지 않은 대상체보다 덜 빈번하게 나타나는 것을 의미한다. 이를 용어는 대상체가 어떠한 병태도 경험하지 않은 상황으로만 제한되지 않는다. 예를 들면, 치료는 이것이 소정의 병태 현상을 나타낼 것으로 예상되는 대상체의 자극제에 노출 동안 주어지고 대상체가 달리 예상되는 것보다 병태의 보다 적고/적거나 약한 증상을 경험하는 경우 병태를 예방했다라고 일컬어진다. 치료는 대상체가 감염의 단지 약한 증상을 나타내도록 함에 의해 감염을 "예방"할 수 있고; 이것은 감염 유기체에 의한 임의의 세포의 침투가 없음을 의미하지 않는다. 유사하게는, 본원에 사용된 바와 같이, 감소하다, 감소하는 및 감소는 소정의 치료(예를 들면, 증상적 씨. 디피실 감염의 위험을 감소시키는)와 함께 증상적 감염의 위험과 관련하여 언급될 수 있다. 예를 들면, 감소하다, 감소하는 및 감소는 전형적으로 치료(예를 들면, 기재된 항원 또는 조성물을 사용한 투여 또는 백신 접종) 부재하에 감염을 발병하는 대조군 또는 기저 수준과 비교하여 보다 느리게 또는 보다 드문 정도로 감염을 발병하는 대상체를 언급할 수 있다. 증상적 감염의 위험 감소는 대상체가 감염의 단지 약한 증상 또는 감염의 지연된 증상을 나타내도록 할 수 있고; 이것은 감염 미생물에 의한 임의의 세포의 침투가 없어야만 함을 의미하지 않는다.

[0031] 본원에서 인용된 모든 문헌은 이들의 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다. 특정 양태는 하기의 실시예에 추가로 기재된다. 이를 실험은 단지 예로서 제공되고 어떠한 방식으로든지 청구범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0032] 실시예

[0033] 실시예 1

[0034] A. 시험 디자인

[0035]

성인에서의 II상, 무작위 배정, 위약-대조, 변형 이중 맹검(용량 및 제형으로부터 이중 맹검; 백신 접종 스케줄에 대해 개방-표지), 용량 범위, 다중-센터 시험을 수행하였다. (i) 실험 참여 60일 이내에 임박한 입원 또는 (2) 실험 참여 60일 이내에 장기 요양 시설 또는 재입원 시설에서의 현재 또는 임박한 거주 때문에 시험 동안 씨. 디피실 감염 발병 위험에 처한 40세 내지 75세의 성인 대상체가 참여하였다. 현재 또는 이전의 CDI 에피소드를 갖는 대상체는 제외시켰다. 대상체는 연령별로 계층화하였다: 40세 내지 65세(대상체의 50%) 및 65세 내지 75세(대상체의 50%). 상기 시험은 2단계를 가졌다. 단계 I은 4개의 상이한 백신 후보물의 제형을 시험하였고, 단계 II는 이를 제형 중 하나를 사용하여 상이한 백신 접종 스케줄을 수행하였다. 단계 I에서, 총 455명의 대상체들이 실험에 참여하였고, 무작위 배정으로 0일, 7일 및 30일째에 하기의 제형 또는 위약 중 하나를 투여 받았다:

[0036]

그룹 1: 항원 보강제(400 μ g 수산화알루미늄(ALOH))와 함께 저용량(총 50 μ g의 항원(톡소이드 A, 톡소이드 B), 톡소이드 A 대 톡소이드 B에 대한 대략적인 비 3:2);

[0037]

그룹 2: 항원 보강제 없는 저용량(총 50 μ g의 항원(톡소이드 A, 톡소이드 B), 톡소이드 A 대 톡소이드 B에 대한 대략적인 비 3:2);

[0038]

그룹 3: 항원 보강제(400 μ g ALOH)와 함께 고용량(총 100 μ g의 항원(톡소이드 A, 톡소이드 B), 톡소이드 A 대 톡소이드 B에 대한 대략적인 비 3:2);

[0039]

그룹 4: 항원 보강제 없는 고용량(총 100 μ g 항원(톡소이드 A, 톡소이드 B), 톡소이드 A 대 톡소이드 B에 대한 대략적인 비 3:2); 및,

[0040]

그룹 5: 위약(0.9% 정상 식염수).

[0041]

혈액 샘플의 면역학적 결과 및 0, 14, 30 및 60일째에 취한 안전성 데이터를 기준으로, 하나의 제형을 단계 II에 사용하기 위해 선택하였다. 단계 II에서, 206명의 대상체들은 무작위 배정으로 2개의 추가의 스케줄 중 하나에서 선택된 제형의 3개의 용량을 투여받았다:

[0042]

그룹 6: 0일, 7일 및 180일

[0043]

그룹 7: 0일, 30일 및 180일.

[0044]

단계 II에 참여한 대상체들로부터의 결과는 연구 단계 I 동안 0일, 7일 및 30일째에 선택된 백신 제형을 투여받은 대상체들에 대해 수득된 데이터와 비교하였다. 단계 I에서, 대상체들은 제형이 선택될 때까지 180일 및 210일을 포함하는 60일까지 0일, 7일, 14일, 30일째에 혈액 샘플을 제공할 것을 요구받았다. 단계 II에서, 모든 대상체는 0일, 7일, 14일, 30일, 60일, 180일, 및 210일째에 혈액 샘플을 제공할 것을 요구받았다.

[0045]

상기 평가된 백신은 씨. 디피실 톡소이드 A 및 B(톡소이드 A 대 톡소이드 B에 대한 대략적인 비 3:2)의 고도로 정제된 제제였다. 톡신 A 및 B는 씨. 디피실의 배양물로부터 정제하였고, 불활성화시키고 표적화된 3:2 비로 혼합하였다. 상기 백신은 임상 사이트에서 희석제로 재구성되고, 특정된 경우 ALOH 항원 보강제 또는 주사용수(WFI)와 혼합된 동결건조된 제형으로서 제공하였다. 상기 희석제는 20mM 나트륨 시트레이트, 5% 슈크로스, 및 0.016% 포름알데하이드로 이루어졌다. 상기 항원 보강제는 WFI 중에 1600 μ g/mL ALOH로 이루어졌다. WFI를 사용하여 항원 보강제가 없는 제형을 위해 동결건조된 백신을 희석시켰다. 상기 최종 백신 투여 용액은 백신 및 희석제 및 항원 보강제(필요한 경우)로 이루어졌다. 위약은 액체 제형(0.9% 정상 식염수)으로서 제공되었다. 연구 약물(백신 또는 위약)의 각각의 전달된 용량의 용적은 0.5mL이었다. 백신 제형은 근육내 투여하였다.

[0046]

혈청은 ELISA를 사용하여, 1차 면역원성 데이터를 생성하기 위해 씨. 디피실 톡신 A 및 톡신 B에 대한 면역글로불린 G형(IgG) 항체에 대해 시험하였다. 시험 혈청 중에 존재하는 항체는 미세적정 플레이트의 개별 웰에 흡착된 톡신 A 또는 B 항원들과 반응시켰다. 항원 피복된 웰에 결합된 항체의 양은 2차 항-사람 IgG 항체-효소 접합체의 결합 후 비색측정 기질 반응으로 결정하였다. 항원에 결합된 항체와 직비례하는 비색측정 변화를 유발하는 효소에 대한 기질을 첨가하였다. 혈청 중 항체의 농도는 한정된 IgG 유니티지(ELISA 유니트(EU)/mL)와 함께 참조 표준 혈청의 다중 희석으로부터 생성된 표준 곡선으로부터 외삽함에 의해 유도하였다.

[0047]

톡신 중화 검정을 또한 사용하여 씨. 디피실 톡신에 대한 중화 항체를 적정하였다. 검정에서, 연속 희석된 혈청은 고정된 양의 씨. 디피실 톡신 A 또는 B로 배양하였다. 이어서, 배로 세포를 첨가하고, 혈청-톡신-세포 혼합물은 6일 동안 37°C에서 배양하였다. 씨. 디피실 톡신의 세포독성 효과를 중화시키기 위한 혈청의 능력을 베로 세포의 생존성에 의해 결정하고 상호관련시켰다. 상기 검정은 정상적인 세포 호흡의 정후로서 폐쇄된 배양

웰에서 산 대사물의 측정을 사용하였다. 톡신에 노출된 세포에서, 대사 및 CO_2 생산은 감소하였고; 결과적으로, pH는 세포 배양 배지에서 폐놀 레드 pH 지시기에 의해 표시된 바와 같이 7.4 이상으로 상승하였다. 상기 pH에서, 배지는 적색으로 나타났다. 그러나, 세포 대조군 또는 항체에 의해 중화된 톡신에 노출된 세포는 정상적인 양으로 대사하고 CO_2 를 생성하였고; 그 결과, 상기 pH는 7.0 이하로 유지하였다. 상기 pH에서, 상기 배지는 황색으로 나타났다. 따라서, 씨. 디피실 톡신 중화 항체는 pH를 7.0 이하로 유지시키는 이들의 능력에 의해 입증된 바와 같이, 세포에 대한 씨. 디피실 톡신의 대사 효과를 중화시키는 혈청의 능력과 상호관련된다. 배지의 색상 변화는 플레이트 판독기에 의해 562nm 내지 630nm에서 측정하여 씨. 디피실 톡신 매개된 세포독성의 50% 억제에서 항톡신 중화 항체를 추가로 계산할 수 있다. 상기 연구는, 즉 CDI 애피소드의 첫번째 발생을 기술하기 위한 관찰 목적을 포함했다.

[0048]

B. 단계 I

[0049]

안전성 평가

[0050]

임의의 치료 그룹에서 대상체에 대해 보고된 어떠한 관련된 SAE 또는 사망자가 없었고, 호소하거나 호소하지 않은 등급 3 반응의 수는 유사하였고 모든 치료 그룹에서 최소였다. 상기 호소한 부작용(AR) 및 호소하지 않은 AE는 일반적으로, 강도에 있어서 짧은 지속기간의 등급 1이고, 연구 중단을 유도하지 않았고, 임상적으로 유의적인 것으로 간주되지 않았다. 백신 치료 그룹에서 보다 호소하는 주사 부위 반응 및 전신 반응이 있었지만, 내성 프로필은 허용가능하고 다른 허가된 백신의 내성 프로필과 유사하거나 보다 양호하였다. 특히 호소하지 않은 주사 부위 반응에 대해서 일반 장애 및 투여 부위 병태의 SOC에서 호소하지 않고 심각하지 않은 AR은, 항원 보강제 투여되지 않은 그룹보다 항원 보강제 투여된 그룹에서 보다 많은 대상체에 의해 보고되었지만; 내성 프로필은 허용가능하였고 다른 허가된 백신의 내성 프로필과 유사하거나 보다 양호하였다. 종합적으로, 노인 그룹(65세 내지 75세)에서 대상체는 증가된 호소하는 AR 또는 호소하지 않는 AE를 경험하지 않았고; 안전성 개요(safety summary)는 40세 내지 64세의 보다 짧은 대상체의 개요와 유사하였다. 보다 짧은 대상체와 관련하여, 항원 보강제 투여된 그룹에서 AE 및 AR을 보고한 대상체가 약간 많았지만; 내성 프로필은 허용가능하였다. 어떠한 안전성 문제도 확인되지 않았다.

[0051]

면역원성 평가

[0052]

모든 백신 그룹에서 위약과 비교하여 치료 효과가 주지되었다.

[0053]

ELISA 결과 - 기하 평균 농도(GMC)

[0054]

모든 치료 그룹에서 면역 반응은 활발하였고 60일 동안 계속 증가하였다. 톡신 A 및 톡신 B 둘 다에 대해, 각각의 활성 백신 그룹에서 최고 GMC(EU/mL)는 60일째, 제3 백신 투여 후 30일째에 나타났다. 0일에서 60일까지 각각의 채혈 날짜에서 GMC가 꾸준히 증가하였다(표 1). 톡신 A 및 톡신 B에 대한 GMC는 0일에서 60일 동안 40세 내지 64세 대상체 및 65세에서 75세 대상체에서 증가하였다. GMC는 항원 보강제와 함께 백신이 투여되는 경우 65세에서 75세 대상체에서 보다 높은 경향이 있다. 기저선에서 혈청양성(톡신 A에 대해 $\geq 1.5\text{EU}/\text{mL}$ 로서 그리고 톡신 B에 대해 $\geq 0.8\text{EU}/\text{mL}$ 로서 정의됨)인 대상체의 수는 사전 노출 및/또는 검정 민감성을 나타낼 수 있는 톡신 A에 대한 것보다 톡신 B에서 더 높았다. 기저선에서 혈청양성은 60일째에 톡신 A 및 B에 대한 면역 반응을 증진시켰다.

[0055]

ELISA 결과 - 혈청전환

[0056]

그룹 3 대상체는 0일째와 비교하여 60일째에 4배 혈청전환을 입증한 계획서 순응군 집단에서의 모든 대상체 중 최고의 %(톡신 A에 대해 97.3% 및 톡신 B에 대해 91.8%)를 나타냈다. 톡신 A와 B의 복합물(톡신 A 및 B 둘 다에 대해 혈청전환된 대상체로서 정의됨)에 대해, 0일째 내지 60일째에 IgG의 ≥ 4 배 증가와 함께 혈청전환된 그룹 3에서의 모든 대상체의 수 및 %는 90.4%(66/73)였다. 이것은 그룹 1(85.7%; 60/70), 그룹 2(82.4%; 56/68), 및 그룹 4(86.1%; 62/72)보다 높았다. 톡신 A와 B의 복합물에 대해, 0일 내지 60일째 IgG의 ≥ 4 배 증가와 함께 혈청전환된 그룹 3에서 65세 내지 75세 대상체의 수 및 %는 89.1%(41/46)였다. 이것은 그룹 1(77.3%; 34/44), 그룹 2(71.1%; 32/45), 및 그룹 4(73.8%; 31/42)보다 높았다. 면역원성에 대한 완전 분석 세트(FASI)에서, 톡신 A에 대해, 0일 내지 60일째에 IgG에서의 ≥ 4 배 증가와 함께 혈청전환된 각각의 그룹에서 대상체의 수 및 %는 다음과 같았다: 그룹 1 94.3%(82/87); 그룹 2 88.3%(83/94); 그룹 4 88.6%(78/88); 그룹 5 6.3%(3/48). 톡신 B에 대해, 0일 내지 60일째에 IgG에서 ≥ 4 배 증가와 함께 혈청전환된 각각의 그룹에서 대상체의 수 및 %는 다음과 같았다: 그룹 1 87.5%(77/88); 그룹 2 77.7%(73/94); 그룹 4 91.1%(82/90); 그룹 5

12.5%(6/48). 톡신 A와 B의 복합물에 대해 0일째부터 60일, 180일 및 210일째에 IgG의 ≥ 4 배 증가와 함께 혈청 전환된 각각의 그룹에서 대상체의 수 및 %는 표 2에 나타낸다.

[0057] 톡신 중화 검정(TNA) 결과 - GMT

톡신 A 및 톡신 B 둘 다에 대해, 각각의 활성 백신 그룹에서 최고의 GMT는 60일째, 제3 백신 투여 후 30일째에 나타났다. 0일에서 60일째의 각각의 채혈 날짜에 GMT가 꾸준히 증가하였다. 톡신 A에 대해, GMT는 그룹 1 및 그룹 3에서 더 높았다. 최고의 GMT는 그룹 3에서 60일째에 나타났다. 톡신 B에 대해, GMT는 그룹 1 및 그룹 2에서 유사하였다. GMT는 저용량이 투여되는 경우보다 고용량의 백신이 투여되는 경우 더 높았다. 최고의 GMT는 그룹 4에서 60일째에 나타났다.

[0059] TNA 결과 - 혈청전환

톡신 A에 대해, 그룹 3 대상체는 0일째와 비교하여 60일째에 4배 혈청전환을 이증한 대상체의 최고 %(97.3%)를 가졌다. 그룹 4 대상체는 톡신 B(66.2%) 및 톡신 A와 B의 복합물(63.5%)에 대해 0일째와 비교하여 60일째에 4배 혈청전환이 입증된 대상체의 최고 %를 가졌다. 톡신 A와 B의 복합물에 대해, 0일째부터 60일째, 180일째 및 210일째에 IgG의 ≥ 4 배 증가와 함께 혈청전환된 각각의 그룹에서 대상체의 수 및 %는 표 2에 나타낸다.

[0061] 단계 I 결론

어떠한 안전성에 대한 걱정거리는 확인되지 않았고, 따라서 어떠한 치료 그룹도 안전성 이유를 근거로 추가의 평가로부터 제외되지 않았다. 단계 I로부터의 결과는 모든 치료 그룹에서 백신의 안전성을 지지했다.

[0063] 종합적으로, 더 높은 용량은 ELISA 및 톡신 중화 검정(TNA) 둘 다에 의한 측정시 최상의 면역 반응을 유도하였다. 높은 용량 + 항원 보강제 백신은 ELISA에 의한 측정시 특히 65세 내지 75세에서 최상의 면역 반응을 유도하였다. 높은 용량 + 항원 보강제(그룹 3)는 내성 프로필이 허용가능하고 전체 면역 반응이 특히 65세 내지 75세에서 바람직한 것으로 고려됨으로써 단계 II로의 진행을 위해 선택되었다. 노인 개체가 증상적 씨, 디피실 감염(CDI)에 대한 백신의 투여를 위한 표적 집단의 대부분일 확률이 높기 때문에 이러한 용량을 선택하는 것은 최대 백신 보호를 제공할 확률이 높다.

[0064] 단계 I 동안 결정된 바와 같은 60일에 걸친 안전성 및 면역원성 결과를 토대로(부트스트랩 분석 포함), 제형 100 μ g + ALOH(그룹 3)는 단계 II에 대해 수행될 바람직한 제형으로서 선택되었다. 이러한 선택은 면역원성에 대한 계획서 순응군 분석 세트(PPSI: per-protocol analysis set for immunogenicity)에서 모든 대상체에 대한 혼성 ELISA 랭킹 분석에 의해 영향을 받았다. 특히, 면역원성에 대한 모든 무작위 배정된 피험자 분석 세트(FASI: full analysis set for immunogenicity)에서 65세 내지 75세 대상체에 대해, 등급 3(최고 용량 백신 + 항원 보강제)은 최상의 제형인 것으로 결정되었다. 중요하게는, 높은 용량 + 항원 보강제 그룹에서 보다 많은 대상체(수 및 %)는 다른 그룹보다 0일 내지 60일째에 4배 혈청전환을 입증하였다.

[0065] 0일째부터 210일째의 그룹 3에 대한 데이터는 그룹 6 및 7에 대한 데이터와 함께 하기 "단계 2"의 표제하에 제공된다. 단계 II 제형의 선택 후, 안전성 데이터는 그룹 1 내지 그룹 5에 대해 60일 내지 210일에 계속해서 수거하였다. 2개의 추가의 혈액 샘플을 180일 및 210일째에 면역원성 시험을 위해 수득하였다. 그룹 1, 2, 및 4에 대해, 톡신 A 및 톡신 B 둘 다에 대한 GMC(ELISA에 의한 측정시) 및 GMT(TNA에 의한 측정시)는 0일째부터 60일째까지 증가하였고, 60일째에 피크에 도달한 다음, 210일째까지 감소하였다. 그러나, 210일의 값은 기저선과 비교하여 높게 유지되었다. 210일째에, 톡신 A에 대한 GMC는 30일째의 GMC와 대략적으로 동일하였고, 톡신 B에 대한 GMC는 14일째 GMC와 대략적으로 동일하였다. 210일째에 톡신 A 및 B에 대한 GMT는 60일째 GMT의 대략 절반이었다. GMT 0일 기저선 값은 각각의 그룹에 대해 측정하였다. 그룹 5(위약)에서 측정된 GMC 또는 GMT에 대한 기저선으로부터 실제로 어떠한 변화도 없었다.

[0066] 톡신 A 및 B의 ELISA 복합물에 대한 혈청전환에서 최고 ≥ 4 배 증가는 그룹 1, 2 및 4 각각에서 0일째에 대해여 60일째 나타났다. 혈청전환은 60일 후 감소하였지만, 210일째에 높게 유지되었고, 그룹 1에서 대상체는 68.9%(51/74)이고, 그룹 2에서 대상체는 47.4%(36/76)이고, 그룹 4에서 대상체는 64.9%(48/74)였다. 톡신 A와 B의 복합물에 대한 혈청전환에서 최고 ≥ 4 배 증가는 그룹 1, 2 및 4의 각각에서 0일째에 비해 60일째에 나타났다. 혈청전환은 60일 후 감소하였지만, 210일째에 높게 유지되었고, 그룹 1에서 대상체는 39.7%(29/73)이고, 그룹 2에서 대상체는 40.8%(31/76)이고, 그룹 4에서 대상체는 58.1%(43/74)이다. 201일까지의 모든 단계 I 데이터를 기준으로, 60일 후 도달한 전체 결론은 선택된 제형이 안전하고 면역원성이라는 것이었다. 항원 보강제의 존재 또는 부재하에 저용량(즉, 50 μ g/용량, A:B에서 3:2 비의 톡소이드 A 및 B)은, 특히 보다 젊은 그룹(즉

40세 내지 64세)에서 양호한 면역 반응을 제공하였다.

[0067] C. 단계 II

[0068] 연구의 단계 II 동안, 높은 용량 + 항원 보강제 제형(100 μ g + ALOH)은 2개의 추가 스케줄(0일, 7일, 180일; 및 0일, 30일, 180일)을 사용하여 평가하였다. 데이터(210일째까지)는 그룹 3에서 수득되는 것과 비교하였고- 즉 데이터는 단계 I(0일, 7일, 30일)로부터의 스케줄을 사용하여 동일한 제형이 투여된 대상체 그룹에서 단계 I에서 수득된 것과 비교하였다.

[0069] 1. 안전성 평가 - 개관

[0070] 종합적으로, 3개의 상이한 스케줄에서 투여받은 백신 제형(100 μ g + ALOH)은 허용가능한 안전성 프로필을 가졌고 어떠한 안전성 시그널도 확인되지 않았다. 임의의 치료 그룹에서 대상체에 대해 보고된 어떠한 관련된 SAE도 없었다. 호소하거나 호소하지 않은 등급 3 반응을 보고한 대상체의 수는 유사하였고, 치료 그룹에서 최소였다. 호소한 AR 및 호소하지 않은 AE는 일반적으로 짧은 지속기간의 강도에서 등급 1이었고, 연구 중단을 유발하지 않았으며, 임상적으로 유의적인 것으로 간주되지 않았다. 임의의 백신 주사 후 호소한 반응은 3개의 그룹에서 유사한 대상체의 수 및 %에 의해 보고되었다. 호소하지 않은 심각하지 않은 AR(주사 부위 및 전신성 AR 둘 다를 포함하는)은 각각의 그룹에서 유사한 수 및 %로 보고되었다. 노인 그룹에서 대상체(65세 내지 75세)는 증가된 호소한 AR 또는 호소하지 않은 AE를 경험하지 않았고; 안전성 개요는 40세 내지 64세의 보다 짧은 대상체의 개요와 유사하였다. 종합적으로, 어떠한 안전성 문제도 확인되지 않았다.

[0071] 면역원성 평가

[0072] ELISA 결과

[0073] 톡신 A 및 톡신 B 둘 다에 대해, 그룹 3 및 7에서 최고의 GMC(EU/mL)는 0일째부터 60일째까지 증가하였고, 그룹 6에서는 최고의 GMC가 30일째에 측정되었다. 그룹 3에서, 상기 GMC는 210일째에 감소한 반면, 그룹 6 및 7에서, GMC는 180일째에 제3 백신 접종 후 210일째에 증가하였다. 이와 동일한 패턴은 40세 내지 64세 대상체 와 65세 내지 75세 대상체에서 나타났다. 기저선에서 혈청양성(톡신 A에 대해 ≥ 1.5 EU/mL로서 그리고 톡신 B에 대해 ≥ 0.8 EU/mL로서 정의되는)인 대상체의 수는 톡신 A에 대해서보다 톡신 B에 대해서 높았다. 기저선에서 혈청양성은 그룹 3 및 7에서 60일째에, 또는 그룹 6에서 30일째에 톡신 A 및 B에 대한 면역 반응을 증진시켰다.

[0074] 210일 분석에 포함되는 PPSI에서의 대상체에 대한 그룹 3 및 7에 대하여, 톡신 A에 대한 GMC(ELISA에 의한 측정 시)는 0일째에서 60일째까지 증가하였고, 이 시점에서 이들은 각각 96.44 EU/mL 및 80.37 EU/mL이었다. 그룹 6에 대해, 210일 전 최고의 GMC는 30일째에(60일째 보다는) 도달하였고, 이 시점에서 이것은 23.33 EU/mL이었다. 그룹 3에서, GMC는 210일째에 20.74 EU/mL로 감소한 반면, 그룹 6 및 7에서, GMC는 180일째에 제3 백신 접종 후 210일째에 각각 266.2 EU/mL 및 252.1 EU/mL로 증가하였다. 그룹 3 및 7에 대하여, 210일째 분석에 포함된 PPSI에서 대상체 대해, 톡신 B에 대한 GMC(ELISA에 의한 측정 시)는 0일째부터 60일째까지 증가하였고, 이 시점에서 이들은 각각 142.1 EU/mL 및 87.65 EU/mL이었다. 그룹 6에 대하여, 210일 전 최고의 GMC는 30일째에(60일째 보다는) 도달하였고, 이 시점에서 이것은 93.59 EU/mL이었다. 그룹 3에서, 상기 GMC는 210일째에 26.57 EU/mL로 감소하였고, 그룹 6 및 7에서, GMC는 180일째 제3 백신 접종 후 210일째에 각각 119.6 EU/mL 및 124.7 EU/mL로 증가하였다.

[0075] 210일째 분석에 포함된 그룹 3, 6 및 7에서 40세 내지 64세와 65세 내지 75세 대상체에 의한 ELISA GMC에서 현저한 차이가 없었다.

[0076] 기저선에서 혈청양성인 대상체에 대해, 각각 톡신 A(3.75 EU/mL, 3.55 EU/mL, 및 2.99 EU/mL) 및 B(8.65 EU/mL, 5.65 EU/mL, 및 4.68 EU/mL) 둘 다에 대해 0일째 기저선 GMC는 각각, 그룹 3, 6 및 7에서의 대상체에 비해 낮았고, 상기 GMC는 기저선에서 혈청음성인 대상체에 대한 GMC보다 30일째 또는 60일째에 더 높은 퍼크 값에 도달하는 경향이 있다.

[0077] 210일째 분석에 포함된 PPSI에서 대상체에 대한 60일째에, 부트스트래핑 분석으로 독성 B(91.5%) 및 독성 A와 B의 복합물(84.7%)에 대해 넘버 1로 랭킹되는 적어도 80% 확률로 그룹 3이 확인되었다. 60일째에, 톡신 A에 대해, 80%의 확률에 도달하지 않았지만, 72.1%를 갖는 그룹 3은 그룹 6 또는 7보다 높게 랭크되었다.

[0078] 210일째 분석에 포함된 PPSI에서의 대상체에 대한 톡신 A(ELISA에 의한 측정 시)에 대하여, 그룹 3에서, GMFR은 0일째와 비교하여 60일째에 최고(57.0)였다. 그룹 6에서, GMFR은 0일째와 비교하여 30일째에 14.4였고, 0일째

와 비교하여 60일째에 11.3이었지만, 0일째와 비교하여 210일째 158.8에 도달하였다. 그룹 7에서, GMFR은 0일째와 비교하여 60일째에 48.8이었지만, 이어서 0일째와 비교하여 210일째에 151.4에 도달하였다. 독성 B에 대한 (ELISA에 의한 측정시), 210일째 분석에 포함된 PPSI에서의 대상체에 대하여, 그룹 3에서, GMFR은 0일째와 비교하여 60일째에 최고(64.2)였다. 그룹 6에서, GMFR은 0일째와 비교하여 30일째에 43.0이었고, 0일째와 비교하여 60일째에 34.5이었고, 0일째와 비교하여 210일째에 52.5에 도달하였다. 그룹 7에서, GMFR은 0일째와 비교하여 30일째에 23.0이었고, 0일째와 비교하여 60일째에 40.1이었고, 0일째와 비교하여 210일째에 53.6에 도달하였다.

[0079] ELISA 결과 - 혈청전환

60일째에, 특신 A에 대해 ELISA에 의한 측정시 혈청전환에서 ≥ 4 배 증가하였고, 그룹 3에서의 대상체에 대해 97.0%(64/66)이고, 그룹 6에서의 대상체에 대해 65.6%(40/61)였고, 그룹 7에서의 대상체에 대해 91.2%(52/57)였다. (그룹 3 및 그룹 7에서의 대상체는 30일째에 백신을 투여 받았고; 그룹 6에 대한 마지막 백신 접종은 7일째에서였다.) 대조적으로, 60일째에, 특신 B에 대해, ELISA에 의한 측정시 혈청전환에서 ≥ 4 배 증가는 처리 그룹 전반에 걸쳐 유사하였고: 그룹 3에서의 대상체에 대해 92.4%(61/66)였고, 그룹 6에서의 대상체에 대해 85.2%(52/61)였고, 그룹 7에서의 대상체에 대해 89.5%(51/57)였다. 60일째에, 특신 A와 B의 복합물에 대하여 ELISA에 의한 측정시 혈청전환에서 ≥ 4 배 증가하였고, 그룹 3에서의 대상체에 대해 90.9%(60/66)였고, 그룹 6에서의 대상체에 대해 60.7%(37/61)였고, 그룹 7에서의 대상체에 대해 84.2%(48/57)였다. 특신 A 및 B 및 특신 A와 B의 복합물에 대해 ≥ 4 배 혈청전환율(ELISA에 의한 측정시)의 개요는, 210일 분석에 포함된 PPSI에서의 대상체에 대해 60일/0일, 180일/0일 및 210일/0일에 대해 표 3에서 제공된다. 210일 분석에 포함되는 그룹 3, 6 및 7일에 FASI에서 40세 내지 64세 대상체 및 65세 내지 75세 대상체에 대한 ELISA 혈청전환율에서 현저한 차이가 없었다.

[0081] 기저선에서 특신 A에 대해 혈청양성이고 0일째와 비교하여 60일째에 ≥ 4 배 혈청전환을 가졌던, 210일 분석에 포함되는 FASI에서 대상체의 %는 그룹 3에서의 대상체에 대해 100%였고, 그룹 6에서의 대상체에 대해 92.3%(12/13)였고, 그룹 7에서의 대상체에 대해 87.5%(7/8)였다. 기저선에서 특신 B에 대해 혈청양성이고 0일째와 비교하여 60일째에 ≥ 4 배 혈청전환을 가졌던, 210일 분석에 포함되는 FASI에서 대상체의 %는 그룹 3에서의 대상체에 대해 94.6%(35/37)였고, 그룹 6에서의 대상체에 대해 91.5%(43/47)였고, 그룹 7에서의 대상체에 대해 94.1%(48/51)였다.

[0082] TNA 결과 - GMT

[0083] 그룹 3 및 7에 대해, 특신 A 및 B에 대한 GMT는 0일째부터 60일째까지 증가하였다. 그룹 6에 대해, 최고의 GMT는 30일째에 도달하였다. 그룹 3에서, 상기 GMT는 210일째에 감소하였고, 그룹 6 및 7에서 GMT는 180일째에 제3 백신 접종 후 210일째에 증가하였다. 이와 동일한 패턴은 40세 내지 64세 대상체 및 65세 내지 75세 대상체에서 나타났다. 기저선에서 혈청양성인 대상체의 수는 특신 A에 대한 것 보다 특신 B에 대해서 더 높았다. 기저선에서 혈청양성은 그룹 3 및 7에서 60일째 또는 그룹 6에서 30일째에 특신 A 및 B에 대한 면역 반응을 증진시켰다.

[0084] 210일째 분석에 포함된 PPSI에서의 대상체에 대한 그룹 3 및 7에 대해, 특신 A에 대한 GMT(TNA에 의한 측정시)는 0일째부터 60일째까지 증가하였고, 이 시점에서 이들은 각각 628.6 1/dil 및 553.7 1/dil이었다. 그룹 6에 대해, 210일 전 최고의 GMT는 30일째(60일째 보다는)에 도달하였고, 이 시점에서 이것은 158.6 1/dil이었다. 그룹 3에서, 상기 GMT는 210일째에 270.2 1/dil로 감소하였고, 그룹 6 및 7에서, GMT는 180일째 제3 백신 접종 후 210일째에 각각 8939.4 1/dil 및 9015.6 1/dil로 현저히 증가하였다. 그룹 3 및 7에 대하여, 특신 B에 대한 GMT(TNA에 의한 측정시)는 0일째부터 60일째까지 증가하였고, 이 시점에서, 이들은 각각 466.3 1/dil 및 415.0 1/dil이었다. 그룹 6에 대해, 210일 전에 최고 GMT는 30일째(60일째 보다는)에 도달하였고, 이 시점에서, 이것은 351.1 1/dil이었다. 그룹 3에서, 상기 GMT는 210일째에 164.4 1/dil로 감소하였고, 그룹 6 및 7에서, GMT는 180일째에 제3 백신 접종 후 210일째에서 각각 1488.4 1/dil 및 2070.3 1/dil로 증가하였다.

[0085] 210일 분석에 포함된 그룹 3, 6 및 7에서 40세 내지 64세 대상체 및 65세 내지 75세 대상체에서 특신 A 또는 B에 대한 TNA GMT에서 어떠한 현저한 차이가 없었다.

[0086] 기저선에서 혈청양성인 대상체에 대해, 특신 A에 대한 0일째에 기저선 GMT는 각각 72.07 1/dil, 44.55 1/dil, 및 59.94 1/dil이었고, 특신 B에 대해서는 그룹 3, 6 및 7에서의 대상체에 대해 각각 161.8 1/dil, 79.3 1/dil, 및 76.35 1/dil이었다. 상기 GMT는 기저선에서 혈청음성인 대상체에 대한 GMT 보다 30일 또는 60일째에

많은 배수로 높은 피크 값에 도달하는 경향이 있다.

[0087] TNA 부트스트래핑 랭킹 분석은 210일째 분석에 포함되는 PPSI에서 대상체에 대한 그룹 3, 6 및 7에 대해 수행하였다(표 4). 톡신 A(66.9%), 톡신 B(58.7%), 및 톡신 A와 B에 대한 복합물(63.0%)에 대해 60일째에 그룹 3에 대한 확률은 그룹 6 또는 7보다 높게 랭크되었다.

[0088] GMFR의 개요(TNA에 의한 측정시)는 210일 분석에 포함된 PPSI에서 그룹 3, 6 및 7에서의 대상체에 대해 표 5에 제공된다.

[0089] 210일 분석에서 PPSI에서의 대상체에 대한 톡신 A에 대해(TNA에 의한 측정시), 그룹 3에서, GMFR은 0일째에 비교하여 60일째에 최고(31.6)였다. 그룹 6에서, GMFR은 0일째와 비교하여 30일째에 8.5였고, 0일째에 비교하여 60일째에 6.1이었지만, 이어서 0일째와 비교하여 210일째에 419.8에 도달하였다. 그룹 7에서, GMFR은 0일째와 비교하여 60일째에 26.0이었지만, 이어서 0일째와 비교하여 210일째에 412.6에 도달하였다. 210일 분석에서 PPSI에서의 대상체에 대해 톡신 B에 대해(TNA에 의한 측정시), 그룹 3에서, GMFR은 0일째와 비교하여 30일째에 14.6이었고, 0일째와 비교하여 60일째에 17.0이었다. 그룹 6에서, GMFR은 0일째와 비교하여 30일째에 17.8이었고, 0일째와 비교하여 60일째에 13.3이었고, 0일째와 비교하여 210일째에 60.2에 도달하였다. 그룹 7에서, GMFR은 0일째와 비교하여 30일째에 14.2였고, 0일째와 비교하여 60일째에 16.7이었고, 0일째와 비교하여 210일째에 70.2에 도달하였다.

TNA 결과 - 혈청전환

[0090] 60일째에, 톡신 A에 대해, 혈청전환에서 ≥ 4 배 증가가 있었고, 그룹 3에서의 대상체에 대해 97.0%(64/66)였고, 그룹 6에서의 대상체에 대해 41.0%(25/61)였고, 그룹 7에서의 대상체에 대해 82.5%(47/57)였다. (그룹 3 및 그룹 7에서 대상체는 30일째에 백신 접종을 투여받았고; 그룹 6에 대한 제2 백신 접종은 7일째에 수행하였다) 대조적으로, 60일째에, 톡신 B에 대해, 혈청전환에서 ≥ 4 배 증가는 처리 그룹 전반에 걸쳐 유사하였다: 그룹 3에서 대상체에 대해 63.6%(42/66), 그룹 6에서 대상체에 대해 57.4%(35/61), 및 그룹 7에서 대상체에 대해 63.2%(36/57). 60일째에, 톡신 A와 B의 복합물에 대해, 혈청전환에서 ≥ 4 배 증가가 있었고, 그룹 3에서의 대상체에 대해 62.1%(41/66)였고, 그룹 6에서 대상체에 대해 31.1%(19/61)였고, 그룹 7에서 대상체에 대해 56.1%(32/57)였다. 톡신 A와 B의 복합물에 대해 ≥ 4 배 혈청전환율(TNA에 의한 측정시)의 개요는 210일 분석에 포함된 PPSI에서의 대상체에 대해 60일/0일, 180일/0일 및 210일/0일에 대해 표 6에 제공된다.

[0091] 210일 분석에 포함된 그룹 3, 6 및 7에서 FASI에서의 40세 내지 64세 대상체 및 65세 내지 75세 대상체에 대한 TNA 혈청전환율에서 현저한 차이가 없었다(첨부물 15, 표 15.56).

[0092] 기저선에서 톡신 A에 대해 혈청양성이고 0일째와 비교하여 60일째에 ≥ 4 배 혈청전환을 가진, 210일 분석에 포함된 FASI에서의 대상체 %는 그룹 3에서의 대상체에 대해 100%였고, 그룹 6에서의 대상체에 대해서는 96.0%(24/25)였고, 그룹 7에서의 대상체에 대해 100%였다(첨부물 15, 표 15.59). 기저선에서 톡신 B에 대해 혈청양성이고 0일째와 비교하여 60일째에 ≥ 4 배 혈청전환을 가진, 210일 분석에 포함된 FASI에서의 대상체의 %는 그룹 3에서의 대상체에 대해 96.2%(25/26)였고, 그룹 6 및 7에서의 대상체에 대해 100%였다. 기저선에서 톡신 A에 대해 혈청음성이고 0일째와 비교하여 60일째에 ≥ 4 배 혈청전환을 가진, 210일 분석에 포함된 FASI에서의 대상체에 대한 %는 그룹 3에서의 대상체에 대해 95.1%(78/82)였고, 그룹 6에서의 대상체에 대해 25.0%(17/68)였고, 그룹 7에서의 대상체에 대해 80.0%(60/75)였다. 기저선에서 톡신 B에 대해 혈청음성이고 0일째와 비교하여 60일째에 ≥ 4 배 혈청전환을 가진, 210일 분석에 포함된 FASI에서의 대상체에 대한 %는 그룹 7에 대해 45.6%(31/68)였다.

단계 II 결론

[0093] 단계 I에서와 같이, 단계 II에서의 결과는 백신의 안전성을 계속 지지한다. 어떠한 안전성 시그널이 확인되지 않았고, 전체 내성 프로필은 허용가능하고 단계 I과 유사하였다. 구체적으로, SAE를 보고하는 대상체의 수는 그룹간에 유사하였고; 백신 접종과 관련된 어떠한 SAE도 고려되지 않았다. 4명의 대상체는 연구 동안 사망하였지만, 사망은 백신 접종과 관련된 것으로 고려되지 않았다. 어떠한 대상체도 연구 중단을 유도하는 AE를 보고하지 않았다. 호소하는 반응(구체적으로 주사 부위 통증 및 근육통의 전신 반응)은 180일째 마지막 백신 접종 후 그룹 6 및 7에서 약간 높았다. 생물학적으로 유의적인 실험실 파라미터는 대부분 기본 의학적 병태와 관련되었다.

[0094] 모든 3개의 스케줄에서 백신 제형은 ELISA 및 TNA에 의한 측정시 톡신 A 및 B에 대해 면역원성이었다. 면역 반응은 강력하였고, 그룹 3 및 7에서 60일째까지 그리고 그룹 6에서 30일째까지 계속 증가하였다. 그룹 3에서 면

역 반응은 210일째에 높게 유지되었다. 톡신 A에 대해서 보다 톡신 B에 대해서 기저선에 혈청양성인 대상체가 보다 많았다. 종합적으로, 스케줄 0일, 7일, 30일(그룹 3)은 대상체가 CDI의 가장 큰 위험일 수 있는 기간 동안 ELISA 및 TNA 둘 다에 의한 측정시 최상의 면역 반응을 유발하였다.

[0097] 궁극적으로, 최적의 백신 스케줄은 입원 전의 기간 동안에 및 입원 동안에 및 입원 후에 보호의 신속한 개시 및 용법과의 고도의 순응도와 일관되어야만 한다. 연구는 CDI의 최고의 위험이 병원 포자에 노출 후 약 3 내지 5 일째에 개시하는 것으로 나타났다. 추가로, CDI 사례의 70%는 병원 퇴원 1개월 이내에 발생하는 것으로 나타났고, 사례의 나머지는 병원 퇴원 후 3개월 째에 발생한다(프리미어 데이터베이스). 전세계적으로 계획된 수술을 위한 평균 대기 시간은 2주 내지 5개월인 것으로 평가되었다(31). 스케줄 선택 동안, 60일째 면역 반응을 위한 결정 랭킹이 우선적으로 주어졌는데, 이는 60일째 반응이 가장 큰 CDI 위험 기간 동안 발생해야만 하기 때문이다. 면역학적 보호의 특이적 상호관련성은 아직 공지되어 있지 않지만, 60일째 우수한 면역 반응의 입증 및 180일째까지의 지연된 반응은 계획된 입원 동안 및 입원 후에 대상체에 대한 보호를 제공하는 것으로 예상될 수 있는 바람직한 백신 용법의 선택에서 중요한 표준이었다.

[0098] 100 μ g + ALOH의 백신 제형은 모든 시점에서 시험된 3개의 백신 주사 스케줄(0일, 7일, 30일; 0일, 7일, 180일; 0일, 30일, 180일)에 대해서 그리고 성인(40세 내지 64세) 및 노인(65세 내지 75세)의 대상체 둘 다에 대해 면역원성이었다. 7일 및 14일째 면역 반응은 성인 및 노인 대상체에서 3개의 시험 스케줄에 대해서 유사하였다. 상기 ELISA GMC 및 TNA GMT는 그룹 6 또는 7에서보다 그룹 3에서의 대상체에 대해 60일 및 180일째에 더 높았다. 예상된 바와 같이, 그룹 6 및 7에서의 대상체는 210일째에 최고의 GMC 및 GMT를 가졌는데, 이는 (그룹 3에서의 대상체와 같지 않게) 이들이 180일째 이전 30일째에 백신접종되었기 때문이다. 혈청전환(ELISA 또는 TNA에 의한 측정시)은 그룹 6 또는 7에서보다 그룹 3에서의 대상체에 대해 60일 및 180일째에 더 높았다. 처음 60일 기간 동안의 면역 반응에 주로 집중된 부트스트랩 랭킹 분석을 기준으로, 그룹 3은 최상의 스케줄로서 선택되었다. 중요하게는, 180일 기간에 걸쳐 검토되는 경우(즉, 0일 + 180일 = 180일)(이 동안 최대 백신 보호는 CDI에 대해 한정된 위험 기간에 최근에 진입한 환자에서 요망된다), 0일, 7일 및 30일 용법을 사용한 3개 용량의 투여(그룹 3)는 전체적으로 30일, 60일 및 180일 기간에 측정된 면역 반응을 고려하여 다른 2개의 용법(그룹 6 또는 7)과 비교하여 최상의 면역 반응을 제공하였다. 상기 기간은 환자가 CDI를 발병할 최고의 위험일 확률이 높은 경우의 기간을 나타낸다. 전체적으로 0일, 7일 및 30일의 백신 스케줄을 갖는 그룹 3은 30일, 60일 및 180일째에 우수한 면역 반응을 생성시켰다. 중요하게는, 단계 II로부터의 결과는 또한 그룹 3에서 대상체의 보다 우수한 순응도를 시사하는데 이들 많은 대상체는 제3 백신이 180째에 있었던 그룹과 비교하여 모든 3개의 백신을 주사 받았기 때문이다. 백신은, 특히 아마도 노인을 케어하는 자들 또는 만성 기본 의학적 병태를 갖는 자들인 일반 의사 또는 1차 케어 담당의에 의해 외래 환자 세팅시 투여되는 것으로 고려된다. 개체는 0일, 7일 및 30일 백신 스케줄을 사용함에 의해 질환 발병 개시에 앞서 면역화되기 때문에, 보호 면역 반응은 제2 백신 투여(예를 들면, 14일) 후 1주 정도 일찍 최상으로 성취될 수 있다. 이러한 용법은 또한 적어도 30개월(예를 들면, 1000일) 동안 톡신 A 및 B 둘 다에 대해 지연된 중화 Ab 역가를 유발하는 것으로 밝혀졌고, 상기 역가 이상의 역가는 혈청음성 개체(예를 들면, 순수한 개체)에 대해서도 14일까지 성취된다. 면역 반응은 톡신 둘 다에 의해 30개월 초과하여 지속하는 것으로 주지되었다.

[0099] 상기 연구는 또한, 0일 혈청양성 개체가 백신 접종 후 혈청음성 개체(예를 들면, 순수한 개체)보다 혈청전환에서 2배 내지 4배 초과의 증가를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 백신 접종 후 14일째(0 및 7일 투여)에, 혈청양성 개체들은 혈청음성 개체들의 것보다 약 2배 내지 3배의 빈도수로 혈청전환되었다(ELISA 또는 TNA에 의한 측정시 2배 및 4배 증가). 백신 접종 후 30일째(제2 투여 후 및 제3 투여 전 약 21일)에, 혈청양성 개체들은 혈청음성 개체보다 보다 높은 빈도수로 혈청전환되었지만(ELISA에 의한 측정시 2배 및 4배 증가) 차이는 크지 않았다. 예를 들면, ELISA에 의한 측정시, 혈청전환(톡신 A 및 톡신 B)은 30일째에 혈청양성 개체에서 약 20 내지 30%로 보다 많이 빈번하였다. TNA에 의한 측정시, 혈청양성 개체들은 혈청음성 개체의 것보다 2 내지 3배의 혈청전환 빈도수를 유지하였다. 그러나, 항체 역가의 증가는 기저선 혈청양성 및 혈청음성 둘 다에 대해 각각의 투여 후 입증된 것으로 주지되었다.

[0100] 상기 용법은 또한 성인(40세 내지 65세) 및 노인(65세 내지 75세) 대상체에서 항-톡신 A 및 항-톡신 B 둘 다에 대해 유사한 혈청전환 비(예를 들면, ELISA에 의한 측정시 0일째로부터 4배 증가를 갖는 대상체의 %)를 유발하는 것으로 밝혀졌다.

[0101] 결론

[0102] 결과는 평가된 용량 수준에서의 백신이 톡신 A 및 B 둘 다로의 완전한 혈청전환을 유발할 수 있음을 보여준다.

상기 반응은 톡신-A 음성/톡신-B 양성 씨. 디피실 병원성 균주에 대한 그리고 보다 많은 양의 톡신 A 및 B를 생성하는 씨. 디피실의 유행성 균주에 대한 효과에 대해 유용하다. 상기 반응은 또한, 의도된 표적 집단에서 유용하고, 이는 노인 개체 및 감소된 면역 기능을 갖는 대상체를 포함한다. 초기 사람 임상 연구에서, 우수한 반응은 톡신 A에 대해 유발되었지만 톡신 B에 대한 반응은 예상된 것보다 덜하였다. 결과는 100 μ g의 항원 용량이 50 μ g의 용량으로 관찰된 비 이상의 톡신 B에 대한 혈청전환 비를 증가시킴을 보여준다. 톡소이드 A 및 B 둘 다의 보다 높은 용량은 톡신 둘 다로의 혈청전환에 대해 보다 신속한 반응 시간과 관련되었다. 이것은 대상체가 역학 데이터당 병원 세팅에 노출되는 경우 최대 CDI 위험의 시간 기간이므로 60일 면역 반응이 우선적으로 주어졌다. CDI 사례의 70%가 병원으로부터 퇴원한 지 30일 이내에 발생하고, 나머지는 퇴원의 3개월 까지 발생하는 것으로 결정되었다. 단계 I 후 선택되고 3개의 상이한 스케줄(0일, 7일, 30일; 0일, 7일, 180일; 0일, 30일, 180일)에서 평가된 상기 백신 제형(100 μ g + ALOH)은 허용가능한 안전성 프로필을 가졌고 어떠한 안전성 시그널도 확인되지 않았다. 상이한 스케줄에서 투여되는 경우 백신은 IgG 항체의 GM 측정 및 혈청전환 비 및 톡신 A 및 B에 대한 TNA 결과에 의해 입증된 바와 같이, 성인 및 노인 대상체에서 강한 면역 반응을 유도하였다. 결과는 면역 반응이 14일까지 확립될 수 있음을 보여준다. 210일째에 반응의 지속성은 또한 지연되었다. 종합적으로, 0일, 7일, 30일의 스케줄은 60일째 까지 목적하는 기간 동안 최대 보호의 목적하는 프로필을 최상으로 충족 시켰다. 안전성 및 면역원성 둘 다의 측면에서, 제형(100 μ g + ALOH) 및 0일, 7일, 30일의 스케줄의 조합은 최상의 결과를 산출하였다.

[0103] 특정 양태들이 바람직한 양태의 측면에서 기재되었지만, 당업자에 의한 변형 및 변경이 가능한 것으로 이해된다. 따라서, 첨부된 청구범위는 하기의 청구범위 내에 있는 상기 모든 등가의 변형을 포함하는 것으로 의도된다.

[0104] [표 1]

[0105] ELISA GMC, 그룹 1 내지 5의 개요(면역원성에 대한 계획서 순응군 분석 세트, 60일 분석)

방문	그룹 1			그룹 2			그룹 3			그룹 4			그룹 5		
	저용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=70)	저용량, 항원 보강제 없음 (0일, 7일, 30일) (N=68)	고용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=73)	고용량, 항원 보강제 없음 (0일, 7일, 30일) (N=73)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	0일, 7일, 30일 (N=38)	
독신 A IgG (ELISA-EU/mL)															
0일, V01	70	0.82 (0.76; 0.88)	68	0.90 (0.78; 1.03)	73	0.92 (0.80; 1.06)	71	0.98 (0.83; 1.15)	38	0.88 (0.76; 1.02)					
14일, V03	69	5.17 (2.91; 9.21)	68	3.90 (2.07; 7.36)	72	4.18 (2.34; 7.46)	73	5.16 (2.76; 9.65)	38	0.93 (0.79; 1.09)					
30일, V04	70	24.37 (14.86; 39.97)	68	9.49 (5.42; 16.62)	72	17.30 (10.52; 28.43)	73	16.52 (9.02; 30.27)	38	1.19 (0.80; 1.77)					
60일, V05	69	76.65 (51.80; 113.42)	68	59.66 (41.09; 86.61)	73	91.53 (63.30; 132.36)	73	83.12 (49.48; 139.66)	38	1.53 (0.89; 2.62)					
독신 B IgG (ELISA-EU/mL)															
0일, V01	70	0.97 (0.71; 1.31)	68	0.97 (0.68; 1.39)	73	1.32 (0.88; 1.98)	73	1.61 (1.09; 2.38)	38	0.99 (0.65; 1.52)					
14일, V03	70	20.34 (8.68; 47.64)	68	8.88 (3.74; 21.06)	73	19.95 (8.59; 46.35)	73	27.58 (11.48; 66.29)	38	1.05 (0.66; 1.66)					
30일, V04	70	47.94 (22.14; 103.81)	68	18.65 (8.23; 42.25)	73	50.66 (22.49; 114.09)	73	53.12 (22.24; 126.87)	38	1.30 (0.71; 2.35)					
60일, V05	70	80.93 (44.95; 145.70)	68	77.90 (39.96; 151.85)	73	125.3 (71.1; 221.0)	73	156.8 (84.2; 292.2)	38	1.62 (0.79; 3.29)					

[0106]

[0107] N: 면역원성에 대한 계획서 순응군 분석 세트에 따라 분석된 대상체의 수

[0108] M: 종점을 위해 가용한 대상체의 수

[0109] 기하 평균의 양측 95% CI는 스튜던트 t-분포(Student t-distribution)를 기준으로 한다.

[표 2]

[0111] 선택되지 않은 그룹에 대한 혈청전환 비의 개요(면역원성에 대한 모든 무작위 배정된 피험자 분석 세트, 210일 분석)

			그룹 1 저용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=94)			그룹 2 저용량, 항원 보강제 없음 (0일, 7일, 30일) (N=98)			그룹 4 고용량, 항원 보강제 없음 (0일, 7일, 30일) (N=96)			그룹 5 위약 (0일, 7일, 30일) (N=48)		
			방문	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%
ELISA 복합물 독신 A 및 B IgG	≥4배 증가	60일 / 0일	75/87	86.2	(77.2; 92.7)	70/94	74.5	(64.4; 82.9)	75/88	83.2	(76.1; 91.9)	3/48	6.3	(1.3; 17.2)
		180일 / 0일	56/79	70.9	(59.6; 80.6)	44/86	51.2	(43.9; 65.4)	55/88	64.7	(53.6; 74.8)	1/41	2.4	(0.1; 12.9)
		210일 / 0일	51/74	68.9	(57.1; 79.2)	36/76	47.4	(35.8; 59.2)	48/74	64.9	(52.9; 75.6)	1/37	2.7	(0.1; 14.2)
TNA 복합물 독신 A 및 B	≥4배 증가	60일 / 0일	49/88	55.7	(44.7; 66.3)	47/94	50.0	(39.5; 60.5)	56/90	62.2	(51.4; 72.2)	0/48	0.0	(0.0; 7.4)
		180일 / 0일	36/79	45.6	(34.3; 57.2)	32/81	39.5	(28.8; 51.0)	42/86	55.8	(44.7; 66.5)	0/41	0.0	(0.0; 8.6)
		210일 / 0일	29/73	39.7	(23.5; 51.9)	31/76	40.8	(29.7; 52.7)	43/74	58.1	(45.1; 69.5)	0/37	0.0	(0.0; 9.5)

[0113] N: 면역원성에 대한 모든 무작위 배정된 피험자 분석 세트에 따라 분석된 대상체의 수.

[0114] M: 종점을 위해 가용한 대상체의 수.

[0115] 혈청전환은 지시된 방문으로부터 최소 4배 증가로서 정의된다.

[0116] 단일 비율을 위해 정확한 양측 95% CI는 클로퍼-피어슨 방법(Clopper-Pearson method)을 기준으로 한다.

[표 3]

[0118] ELISA 혈청전환 비, 그룹 3, 6 및 7의 개요(면역원성에 대한 계획서 순응군 분석 세트, 210일 분석)

독신	방문		그룹 3 고용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=66)			그룹 6 고용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=61)			그룹 7 고용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=57)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
독신 A IgG	60일/0일	≥4배 증가	64/66	97.0	(89.5; 99.6)	40/61	65.6	(52.3; 77.3)	52/57	91.2	(80.7; 97.1)
	180일/0일	≥4배 증가	56/66	84.8	(73.9; 92.5)	31/61	50.8	(37.7; 63.9)	41/57	71.9	(58.5; 83.0)
	210일/0일	≥4배 증가	54/66	81.8	(70.4; 90.2)	61/61	100.0	(94.1; 100.0)	57/57	100.0	(93.7; 100.0)
독신 B IgG	60일/0일	≥4배 증가	61/66	92.4	(83.2; 97.5)	52/61	85.2	(73.8; 93.0)	51/57	89.5	(78.5; 96.0)
	180일/0일	≥4배 증가	49/66	74.2	(62.0; 84.2)	38/61	62.3	(49.0; 74.4)	41/57	71.9	(58.5; 83.0)
	210일/0일	≥4배 증가	46/66	69.7	(57.2; 80.4)	57/61	93.4	(84.1; 98.2)	53/57	93.0	(83.0; 98.1)
복합물	60일/0일	≥4배 증가	60/66	90.9	(81.3; 96.6)	37/61	60.7	(47.3; 72.9)	48/57	84.2	(72.1; 92.5)
	180일/0일	≥4배 증가	45/66	68.2	(55.6; 79.1)	23/61	37.7	(25.6; 51.0)	31/57	54.4	(40.7; 67.6)
	210일/0일	≥4배 증가	41/66	62.1	(49.3; 73.8)	57/61	93.4	(84.1; 98.2)	53/57	93.0	(83.0; 98.1)

[0119]

[0120] N: 면역원성에 대한 모든 무작위 배정된 피험자 분석 세트에 따라 분석된 대상체의 수.

[0121] M: 종점을 위해 가용한 대상체의 수.

[0122] 복합물: 대상체가 톡신 둘 다에 대해 동시에 지적된 혈청전환에 도달하는 경우.

[0123] 단일 비율을 위해 정확한 양측 95% CI는 클로퍼-피어슨 방법을 기준으로 한다. 비율의 차이에 대한 양측 95% CI는 뉴콤브-윌슨 스코어 방법(Newcombe-Wilson score method)을 기준으로 한다.

[표 4]

[0125]

그룹 3, 6 및 7에 대한 TNA 랭킹 분석(면역원성에 대한 계획서 순응군 분석 세트, 210일 분석)

특신	시점	치료 그룹	확률
특신 A (TNA - 1/dil)	60일	그룹 3	66.9
		그룹 7	33.1
		그룹 6	0.0
	14일	그룹 6	52.9
		그룹 7	44.3
		그룹 3	2.8
	210일	그룹 7	55.6
		그룹 6	44.4
		그룹 3	0.0
특신 B (TNA - 1/dil)	60일	그룹 3	58.7
		그룹 7	37.6
		그룹 6	3.7
	14일	그룹 7	51.5
		그룹 6	31.9
		그룹 3	16.6
	210일	그룹 7	83.3
		그룹 6	16.7
		그룹 3	0.0
복합물	60일	그룹 3	63.0
		그룹 7	36.6
		그룹 6	0.4
	14일	그룹 7	53.1
		그룹 6	40.7
		그룹 3	6.2
	210일	그룹 7	69.5
		그룹 6	30.6
		그룹 3	0.0

[0126]

[0127]

[표 5]

		그룹 3 고용량+항원보강제 (0일, 7일, 30일) (N=66)		그룹 6 고용량+항원보강제 (0일, 7일, 30일) (N=61)		그룹 7 고용량+항원보강제 (0일, 7일, 30일) (N=57)	
특신	방문	M	GMFR (95% CI)	M	GMFR (95% CI)	M	GMFR (95% CI)
특신 A	7일 / 0일	66	1.7 (1.2; 2.4)	61	1.6 (1.1; 2.2)	57	1.7 (1.2; 2.6)
	14일 / 0일	66	4.5 (2.6; 8.0)	61	6.2 (3.3; 11.5)	57	5.6 (3.2; 9.9)
	14일 / 7일	66	2.7 (1.9; 3.9)	61	3.9 (2.4; 6.2)	57	3.2 (2.2; 4.5)
	30일 / 0일	66	5.7 (3.5; 9.3)	61	8.5 (5.0; 14.7)	57	4.4 (2.6; 7.3)
	30일 / 7일	66	3.4 (2.4; 4.8)	61	5.4 (3.5; 8.3)	57	2.5 (1.8; 3.4)
	30일 / 14일	66	1.2 (1.0; 1.6)	61	1.4 (1.1; 1.8)	57	0.7 (0.6; 0.9)
	60일 / 0일	66	31.6 (22.8; 43.7)	61	6.1 (3.8; 9.7)	57	26.0 (16.5; 40.8)
	60일 / 30일	66	5.6 (4.0; 7.7)	61	0.7 (0.6; 0.8)	57	5.9 (4.1; 8.6)
	180일 / 0일	65	14.6 (11.2; 19.1)	61	4.7 (3.2; 6.9)	57	11.3 (7.5; 17.2)
	210일 / 0일	66	13.6 (10.5; 17.6)	61	419.8 (284.7; 619.0)	57	412.6 (284.3; 598.7)
특신 B	7일 / 0일	66	1.8 (1.3; 2.4)	61	2.4 (1.7; 3.4)	57	2.2 (1.6; 3.2)
	14일 / 0일	66	11.9 (6.2; 22.7)	61	16.3 (8.1; 33.0)	57	16.3 (7.9; 33.3)
	14일 / 7일	66	6.7 (4.0; 11.0)	61	6.8 (4.1; 11.3)	57	7.2 (4.1; 12.5)
	30일 / 0일	66	14.6 (7.7; 27.6)	61	17.8 (8.9; 35.5)	57	14.2 (7.3; 27.8)
	30일 / 7일	66	8.2 (4.7; 14.0)	61	7.4 (4.4; 12.4)	57	6.3 (3.7; 10.8)
	30일 / 14일	66	1.2 (0.9; 1.6)	61	1.1 (0.9; 1.3)	57	0.9 (0.8; 1.0)
	60일 / 0일	66	17.0 (9.7; 29.7)	61	13.3 (7.1; 24.7)	57	16.7 (9.0; 30.8)
	60일 / 30일	66	1.2 (1.0; 1.4)	61	0.7 (0.7; 0.8)	57	1.2 (1.0; 1.4)
	180일 / 0일	66	6.8 (4.3; 10.8)	61	8.6 (5.1; 14.4)	57	9.0 (5.4; 14.7)
	210일 / 0일	66	6.4 (4.1; 10.0)	61	60.2 (35.4; 102.2)	57	70.2 (43.0; 114.7)

[0128]

N: 면역원성에 대한 모든 무작위 배정된 피험자 분석 세트에 따라 분석된 대상체의 수,

[0130]

M: 종점을 위해 가용한 대상체의 수.

[0131] GMFR의 양측 95% CI는 스튜던트 t-분포를 기준으로 한다.

[0132]

[표 6]

[0133]

TNA 혈청전환 비, 그룹 3, 6 및 7의 개요(면역원성에 대한 계획서 순응군 분석 세트, 210일 분석)

특신	방문	그룹 3 고용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=66)			그룹 6 고용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=61)			그룹 7 고용량+항원 보강제 (0일, 7일, 30일) (N=57)		
		n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
특신 A (TNA-1/dil)	60일/0일 ≥4배 증가	64/66	97.0	(89.5; 99.6)	25/61	41.0	(28.6; 54.3)	47/57	82.5	(70.1; 91.3)
	180일/0일 ≥4배 증가	60/65	92.3	(83.0; 97.5)	27/61	44.3	(31.6; 57.6)	42/57	73.7	(60.3; 84.5)
	210일/0일 ≥4배 증가	58/66	87.9	(77.5; 94.6)	61/61	100.0	(94.1; 100.0)	57/57	100.0	(93.7; 100.0)
특신 B (TNA-1/dil)	60일/0일 ≥4배 증가	42/66	63.6	(50.9; 75.1)	35/61	57.4	(44.1; 70.0)	36/57	63.2	(49.3; 75.6)
	180일/0일 ≥4배 증가	35/66	53.0	(40.3; 65.4)	33/61	54.1	(40.9; 66.9)	34/57	59.6	(45.8; 72.4)
	210일/0일 ≥4배 증가	34/66	51.5	(38.9; 64.0)	53/61	86.9	(75.8; 94.2)	51/57	89.5	(78.5; 96.0)
복합물	60일/0일 ≥4배 증가	41/66	62.1	(49.3; 73.8)	19/61	31.1	(19.9; 44.3)	32/57	56.1	(42.4; 69.3)
	180일/0일 ≥4배 증가	33/65	50.8	(38.1; 63.4)	21/61	34.4	(22.7; 47.7)	27/57	47.4	(34.0; 61.0)
	210일/0일 ≥4배 증가	31/66	47.0	(34.6; 59.7)	53/61	86.9	(75.8; 94.2)	51/57	89.5	(78.5; 96.0)

[0134]

N: 면역원성에 대한 모든 무작위 배정된 피험자 분석 세트에 따라 분석된 대상체의 수.

[0135]

M: 종점을 위해 가용한 대상체의 수.

[0136]

복합물: 대상체가 특신 둘 다에 대해 동시에 지적된 혈청전환에 도달하는 경우.

[0137]

단일 비율을 위해 정확한 양측 95% CI는 클로퍼-피어슨 방법을 기준으로 한다. 비율의 차이에 대한 양측 95% CI는 뉴콤브-윌슨 스코어 방법을 기준으로 한다.