



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0005534
 (43) 공개일자 2012년01월16일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 39/295</i> (2006.01) <i>A61K 39/395</i> (2006.01)
 <i>A61P 1/16</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7028214 (분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년03월28일
 심사청구일자 2011년11월25일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2011-7004885
 원출원일자(국제출원일자) 2002년03월28일
 심사청구일자 2011년03월25일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년11월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/003573</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2002/80965
 국제공개일자 2002년10월17일</p> <p>(30) 우선권주장
 0108364.1 2001년04월03일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인
 글락소스미스클라인 바이오로지칼즈 에스.에이.
 벨기에왕국 릭센사르트 (비-1330) 루 드 린스티튜트 89</p> <p>(72) 발명자
 부트리오, 도미니꼬
 벨기에 비-1330 릭센사르트 루 드 린스티튜트 89
 글락소스미스클라인 바이오로지칼즈
 카피오, 카린
 벨기에 비-1330 릭센사르트 루 드 린스티튜트 89
 글락소스미스클라인 바이오로지칼즈
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 남상선</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 백신 조성물

(57) 요약

본 발명은 새로운 유리한 DTP계 혼합 백신 제형, 및 동시 투여되는 혼합 백신 키트에 관한 것이다. 이들 백신 및 키트를 투여하는 방법도 제공된다.

(72) 발명자

데스몬스, 피에르, 미셸

벨기에 비-1330 렉센사르트 루 드 린스티튜트 89
글락소스미스클라인 바이오로지칼즈

레모인, 도미니끄

벨기에 비-1330 렉센사르트 루 드 린스티튜트 89
글락소스미스클라인 바이오로지칼즈

풀만, 잔

벨기에 비-1330 렉센사르트 루 드 린스티튜트 89
글락소스미스클라인 바이오로지칼즈

특허청구의 범위

청구항 1

보르데텔라 페르투스스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*)에 의한 질환에 대한 보호를 숙주에 제공하는 2개의 다가 면역원 조성물을 포함하는 동시 투여용 백신 키트로서,

(a) 백일해 독소와 FHA를 포함하는 무세포 백일해 성분,

b) 과상풍 특소이드(TT)

c) 디프테리아 특소이드(DT),

d) B형 간염 표면 항원, 및

e) 불활성화 폴리오 바이러스를 포함하는 제1 용기, 및

2a) 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 하나 이상의 콘주게이트를 포함하는 제2 용기를 포함하는 백신 키트.

청구항 2

제 1항에 있어서, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 하나 이상의 콘주게이트가 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F 및 33F로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 폐렴구균 혈청형으로부터 유래된 것임을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 제1 용기가 (f) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트중 하나 또는 둘 모두, 및 (g) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트를 추가로 포함함을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 제2 용기가 (2b) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트 중 하나 또는 둘 모두, 및 (2c) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트를 추가로 포함함을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 제1 용기가 (f) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트중 하나 또는 둘 모두를 추가로 포함하고, 제2 용기가 (2b) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트를 추가로 포함함을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 6

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 제1 용기가 (f) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트를 추가로 포함하고, 제2 용기가 (2b) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트중 하나 또는 둘 모두를 추가로 포함함을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 7

제 1항 또는 제 2항에 있어서, (3a) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입

C(MenC)로부터 선택된 세균의 협막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트중 하나 또는 둘 모두, 및 (3b) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 협막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트를 포함하는 제3 용기를 추가로 포함함을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 2개 이상의 용기가 TT를 포함하며, 상기 2개 이상의 용기 각각에서 TT의 양은 TT 면역 간섭 또는 담체 억제 효과를 방지하거나 최소화하도록 50 μ g TT의 임계 역치 이하이지만, 백신 키트의 모든 용기중의 전체 TT는 상기 임계 역치를 초과함을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 9

제 8항에 있어서, 1, 2, 또는 3개의 용기가 폐렴구균 다당류, MenC, MenY, 및 Hib로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 TT 콘주게이션된 다당류를 포함함을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 10

제 9항에 있어서, 하나 이상의 TT 콘주게이션된 다당류가 1:0.5-1.5(중량기준)의 다당류:TT 비를 가짐을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 용기가 60-100 μ g의 DT 함량을 포함하며, 제2 또는 제3 용기가 DT, CRM197 또는 상기 둘 모두에 콘주게이션된 하나 이상의 다당류를 포함함을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 12

제 11항에 있어서, DT, CRM197 또는 상기 둘 모두에 콘주게이션된 하나 이상의 다당류가 폐렴구균 다당류 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F 및 33F, 수막구균 다당류 MenC 및 MenY, 및 헤모필루스 인플루엔자 타입 b Hib로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 13

제 11항 또는 제 12항에 있어서, DT 및/또는 CRM197에 콘주게이션된 하나 이상의 다당류가 1:0.5-1.5(중량기준)의 다당류:DT 또는 CRM197 비를 가짐을 특징으로 하는 백신 키트.

청구항 14

- a) 백일해 독소와 FHA를 포함하는 무세포 백일해 성분,
- b) 파상풍 독소이드,
- c) 디프테리아 독소이드,
- d) B형 간염 표면 항원,
- e) 불활성화 폴리오 바이러스, 및
- f) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C로부터 선택된 세균의 협막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트중 하나 또는 둘 모두를 포함하며,

보르테텔라 페르투스(Bordetella pertussis), 클로스트리듐 테타니 (Clostridium tetani), 코리네박테리움 디프테리아(Corynebacterium diphtheriae), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 나이세리아 메닝지티디스 (N. meningitidis)에 의한 질환에 대한 보호를 숙주에 제공하는 다가 면역원 조성물.

청구항 15

제 14항에 있어서, 헤모필루스 인플루엔자 타입 b, 나이세리아 메닝지티디스 타입 A 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 W로부터 선택된 세균의 협막 다당류와 담체 단백질의 하나 이상의 콘주게이트를 추가로 포함함을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 16

제 14항 또는 제 15항에 있어서, 사멸한 약독 A형 간염 바이러스를 추가로 포함함을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 17

제 14항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 사용된 담체 단백질이 파상풍 독소이드, 디프테리아 독소이드, CRM197, 제조합 디프테리아 독소, 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)의 OMPC, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 뉴모라이신, 및 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*)의 단백질 D를 포함하는 균으로부터 선택됨을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 18

제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 생체내 투여용 백신으로서 제형화되며, 조성물의 개개의 성분이, 조성물의 개개의 성분의 면역원성이 조성물의 다른 개개의 성분에 의해 손상되지 않도록 제형화됨을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 19

제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 피검자의 허용 백분율에 대하여 각 항원 성분에 대한 혈청 보호 기준보다 우수한 항체 역가를 제공하는 숙주 생체내 투여용 백신으로서 제형화됨을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 20

제 14항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, 애쥬번트를 추가로 포함함을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서, 애쥬번트가 알루미늄염임을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 22

보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니 (*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)에 의한 감염으로 인한 질환의 치료 또는 예방용 의약을 제조하기 위한 제 14항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 따른 면역원 조성물의 용도.

청구항 23

제 14항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 따른 면역원 조성물의 면역보호량을 숙주에게 투여하는 것을 포함하여, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아 (*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)에 의한 질환에 대해 인간 숙주를 면역시키는 방법.

청구항 24

개개의 성분을 함께 혼합하는 단계를 포함하여, 제 14항 내지 제 21항 중 어느 한 항의 다가 면역원 조성물을 제조하는 방법.

청구항 25

- (a) 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 타입 B의 헵막 다당류와 담체 단백질의 콘쥬게이트, 및
- (b) 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 헵막 다당류와 담체 단백질의 하나 이상의 콘쥬게이트를 포함하며,

스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*) 및 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*)에 의한 질환에 대한 보호를 숙주에 제공하는 다가 면역원 조성물.

청구항 26

제 25항에 있어서, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 협막 다당류와 담체 단백질의 2개 이상의 콘주게이트를 포함함을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 협막 다당류와 담체 단백질의 7개 이상의 콘주게이트를 포함함을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 28

제 25항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 협막 다당류가 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F 및 33F로 구성된 군으로부터 선택된 혈청형으로부터 유래된 것임을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 29

제 28항에 있어서, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*) 혈청형 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F의 협막 다당류와 담체 단백질의 콘주게이트를 포함함을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 30

제 25항 내지 제 29항 중 어느 한 항에 있어서, 애주번트를 추가로 포함함을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 31

제 25항 내지 제 29항 중 어느 한 항에 있어서, 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 타입 B의 협막 다당류가 알루미늄염 애주번트상에 흡착되지 않음을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 32

제 31항에 있어서, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 협막 다당류가 알루미늄염 애주번트상에 흡착됨을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 33

제 31항에 있어서, 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 타입 B의 협막 다당류 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 협막 다당류 둘 모두가 알루미늄염 애주번트상에 흡착되지 않음을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 34

제 25항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 사용된 담체 단백질이 파상풍 독소이드, 디프테리아 독소이드, CRM197, 재조합 디프테리아 독소, 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)의 OMP, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 뉴모라이신, 및 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*)의 단백질 D를 포함하는 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 35

제 25항 내지 제 34항 중 어느 한 항에 있어서, 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 타입 B의 협막 다당류 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 협막 다당류가 동일한 담체에 콘주게이션되지 않음을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 36

제 35항에 있어서, 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 타입 B의 협막 다당류 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 협막 다당류 모두가 CRM197에 콘주게이션된 것은 아님을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 37

제 34항 또는 제 35항 중 어느 한 항에 있어서, 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 타입 B에 대한 담체 단백질이 과상풍 특소이드임을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 38

제 34항, 제 35항, 및 제 37항 중 어느 한 항에 있어서, 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 모든 협막 다당류에 대한 담체 단백질이 단백질 D임을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 39

제 25항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 생체내 투여용 백신으로서 제형화되며, 조성물의 개개의 성분이, 조성물의 개개의 성분의 면역원성이 조성물의 다른 개개의 성분에 의해 손상되지 않도록 제형화됨을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 40

제 25항 내지 제 38항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 피검자의 허용 백분율에 대하여 각 항원 성분에 대한 혈청 보호 기준보다 우수한 항체 역가를 제공하는 숙주 생체내 투여용 백신으로서 제형화됨을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 41

제 25항 내지 제 40항 중 어느 한 항에 있어서, 의약품임을 특징으로 하는 면역원 조성물.

청구항 42

헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)에 의한 감염으로 인한 질환의 치료 또는 예방용 의약을 제조하기 위한 제 25항 내지 제 40항의 면역원 조성물의 용도.

청구항 43

제 25항 내지 제 40항 중 어느 한 항의 면역원 조성물의 면역보호량을 숙주에게 투여하는 것을 포함하여, 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)에 의한 질환에 대해 인간 숙주를 면역시키는 방법.

청구항 44

개개의 성분을 함께 혼합하는 단계를 포함하여, 제 25항 내지 제 40항 중 어느 한 항의 다가 면역원 조성물을 제조하는 방법.

청구항 45

보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*), 및 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*)에 의한 질환에 대한 보호를 숙주에 제공하는 2개의 다가 면역원 조성물을 포함하는 키트로서, 제 14항 내지 제 21항 중 어느 한 항의 면역원 조성물을 포함하는 제1 용기 및 제 25항 내지 제 40항 중 어느 한 항의 면역원 조성물을 포함하는 제2 용기를 포함하는 키트.

청구항 46

제 1항 내지 제 13항 및 제 24항 중 어느 한 항의 키트를 사용하여 질병에 대해 인간 숙주를 면역화시키는 방법으로서, 상기 방법은 제1 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 숙주의 제1 부위에 투여하는 것, 제2 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 제2 부위에 투여하는 것, 및 적절한 경우, 제3 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 제3 부위에 투여하는 것을 포함하며, 상기 제1 부위, 제2 부위, 및 제3 부위는 상이한 림프절로 배출되는 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제 46항에 있어서, 제1 부위, 제2 부위, 및 적절한 경우 제3 부위가 숙주의 상이한 사지임을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

제 46항 또는 제 47항에 있어서, 제1 용기, 제2 용기, 및 적절한 경우, 제3 용기의 면역원 조성물의 투여가 동일한 날에 일어남을 특징으로 하는 방법.

청구항 49

제 46항 내지 제 48항 중 어느 한 항에 있어서, 숙주가 후속하여 동일한 방식으로 각 2 내지 12주 간격으로 1회 이상 추가 횟수로 백신접종됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 50

제 49항에 있어서, 숙주가 후속하여 동일한 방식으로 각 1 내지 2개월 간격으로 2회 이상 추가 횟수로 백신접종됨을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 새로운 혼합 백신 제형에 관한 것이다. 혼합 백신(다수의 병원체에 대한 보호를 제공함)은 다수의 병원체에 대한 보호를 제공하는데 필요한 면역접종 횟수를 최소화하고, 투여 비용을 낮추며, 허용율 및 적용율을 증가시키는 데에 매우 바람직하다. 잘 알려져 있는 항원 경합(또는 간섭) 현상은 다성분 백신의 개발을 어렵게 만든다. 항원 간섭은 다수의 항원 투여가 종종 이들 항원이 개별적으로 투여되는 경우에 관찰되는 면역 반응에 비해 특정 항원에 대한 반응을 감소시킨다는 것을 의미한다.

배경기술

[0002] 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 및 임의로 B형 간염 바이러스 및/또는 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 타입 b를 예방할 수 있는 혼합 백신은 공지되어 있다(참조예: WO 93/24148 및 WO 97/00697).

발명의 내용

[0003] 본 발명은 백신의 성분이 백신 중의 어느 한 성분의 면역학적 작용을 현저히 간섭하지 않고, 이의 투여가 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 및 또한 바람직하게는 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), A형 간염 바이러스 및/또는 폴리오 바이러스에 의한 감염을 예방하거나 치료할 수 있는, 현재까지 가장 유망한 다가 백신의 제조에 관한 것이다.

[0004] 따라서, 본 발명의 제 1 측면에서는,

[0005] (a) 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*)의 사멸된 전체 세포(Pw), 또는 두개 이상의 무세포 백일해 성분(Pa)[바람직하게는 무세포 백일해 성분],

[0006] (b) 과상풍 독소이드(TT 또는 T),

[0007] (c) 디프테리아 독소이드(DT 또는 D),

[0008] (d) B형 간염 표면 항원(HepB 또는 HB),

[0009] (e) 불활성화 폴리오 바이러스(IPV), 및

[0010] (f) 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 C(MenC)의 균으로부터 선택된 세균의 헵막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트중 하나 또는 둘 모두, 및

- [0011] (g) 임의로 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트를 포함하며, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)에 의한 질환에 대한 보호를 숙주에 제공하는 다가 면역원 조성물이 제공된다.
- [0012] 상기 면역원 조성물은, 조성물의 임의의 항원에 대해서 현저한 간섭 문제 없이, 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 A 다당류[MenA](바람직하게는 컨주게이트), 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 W 다당류[MenW](바람직하게는, 컨주게이트), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*)의 Vi 다당류, 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)(바람직하게는 B 혈청형) 외막 소포, 하나 이상의 나이세리아 메닝지티디스(바람직하게는 B 혈청형) 외막(표면-노출된) 단백질, 및 사멸된 약독 A형 간염 바이러스(HepA - 바람직하게는 'HavrixTM'으로 공지된 제품[SmithKline Beecham Biologicals])로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 성분을 추가로 포함할 수 있다.
- [0013] 본 발명의 제 2 측면에서는, 2 또는 3개의 다가 면역원 조성물을 포함하며, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 및 또한 임의로 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 및 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)에 의한 질병에 대한 보호를 숙주에 제공할 수 있는 다양한 장점을 갖는 키트가 제공된다.
- [0014] 본 발명의 제 2 측면의 제 1 구체예에서, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 및 임의로 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*), 및 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)에 의한 질환에 대한 보호를 숙주에 제공하는 2개의 다가 면역원 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0015] 상기 키트는,
- [0016] (a) 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*)의 사멸된 전체 세포(Pw), 또는 두개 이상의 무세포 백일해 성분(Pa)[바람직하게는 무세포 백일해 성분],
- [0017] (b) 과산화물 독소이드(TT 또는 T),
- [0018] (c) 디프테리아 독소이드(DT 또는 D),
- [0019] (d) B형 간염 표면 항원(HepB 또는 HB), 및
- [0020] (e) 불활성화 폴리오 바이러스(IPV)를 포함하는 제 1 용기, 및
- [0021] (2a) 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*)의 헤파막 다당류[여기서, 헤파막 다당류는 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F 및 33F로 구성된 군으로부터 선택된 페렴구균 혈청형으로부터 유래된 것이 바람직하다]와 담체 단백질의 하나 이상의 컨주게이트를 포함하는 제 2 용기를 포함한다.
- [0022] 본 발명의 상기 키트의 보다 유리한 구체예에서, 제 1 용기는 (f) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트중 하나 또는 둘 모두, 및 (g) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트를 추가로 포함하거나; 제 2 용기는 (2b) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트중 하나 또는 둘 모두, 및 (2c) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트를 추가로 포함하거나; 제 1 용기는 (f) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트중 하나 또는 둘 모두를 추가로 포함하고, 제 2 용기는 (2b) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트를 추가로 포함하거나; 제 1 용기는 (f) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트를 추가로 포함하고, 제 2 용기는 (2b) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 헤파막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트중 하나 또는 둘 모두를 추가로 포함한다.

- [0023] 본 발명의 제 2 측면의 제 2 구체예에서, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*), 및 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)에 의한 질환에 대한 보호를 숙주에 제공하는 2개의 다가 면역원 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0024] 상기 키트는,
- [0025] (a) 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*)의 사멸된 전체 세포(Pw), 또는 두개 이상의 무세포 백일해 성분(Pa)[바람직하게는 무세포 백일해 성분],
- [0026] (b) 과상풍 독소이드(TT 또는 T),
- [0027] (c) 디프테리아 독소이드(DT 또는 D),
- [0028] (d) B형 간염 표면 항원(HepB 또는 HB), 및
- [0029] (e) 불활성화 폴리오 바이러스(IPV)를 포함하는 제 1 용기, 및
- [0030] (2a) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 협막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트중 하나 또는 둘 모두, 및
- [0031] (2b) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 협막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트를 포함하는 제 2 용기를 포함한다.
- [0032] 본 발명의 제 2 측면의 제 3 구체예에서, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*)에 의한 질환에 대한 보호를 숙주에 제공하는 3개의 다가 면역원 조성물을 포함하는 키트가 제공된다.
- [0033] 상기 키트는,
- [0034] (a) 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*)의 사멸된 전체 세포(Pw), 또는 두개 이상의 무세포 백일해 성분(Pa)[바람직하게는 무세포 백일해 성분],
- [0035] (b) 과상풍 독소이드(TT 또는 T),
- [0036] (c) 디프테리아 독소이드(DT 또는 D),
- [0037] (d) B형 간염 표면 항원(HepB 또는 HB), 및
- [0038] (e) 불활성화 폴리오 바이러스(IPV)를 포함하는 제 1 용기,
- [0039] (2a) 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*)의 협막 다당류[여기서, 협막 다당류는 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F 및 33F로 구성된 군으로부터 선택된 폐렴구균 혈청형으로부터 유래된 것이 바람직하다]와 담체 단백질의 하나 이상의 컨주게이트를 포함하는 제 2 용기, 및
- [0040] (3a) 나이세리아 메닝지티디스 타입 Y(MenY) 및 나이세리아 메닝지티디스 타입 C(MenC)로부터 선택된 세균의 협막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트중 하나 또는 둘 모두, 및
- [0041] (3b) 헤모필루스 인플루엔자 타입 B(Hib)의 협막 다당류와 담체 단백질의 컨주게이트를 포함하는 제 3 용기를 포함한다.
- [0042] 본 발명의 상기 키트의 상기 용기중 어느 것이든, 조성물의 임의의 항원에 대해서 현저한 간섭 문제 없이, 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 A 다당류[MenA](바람직하게는 컨주게이트), 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 W 다당류[MenW](바람직하게는, 컨주게이트), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*)의 Vi 다당류, 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)(바람직하게는 B 혈청형) 외막 소포, 하나 이상의 나이세리아 메닝지티디스(바람직하게는 B 혈청형) 외막(표면-노출된) 단백질, HepA(상기 기술된 바와 같음), 및 하나 이상의 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 단백질(바람직하게는, 표면-노출된)로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 성분을 추가로 포함할 수 있다.

- [0043] 키트의 용기는 별도로, 또는 바람직하게는 함께 포장될 수 있다. 바람직하게는, 키트에 2개 이상의 용기의 백신의 투여에 관한 지침서가 제공된다.
- [0044] 키트의 용기가 특정한 다당류 컨주게이트를 함유하는 경우, 동일한 컨주게이트가 키트의 다른 용기에 존재하지 않는 것이 바람직하다.
- [0045] 본 발명자들은 놀랍게도 상기와 같은 방식으로 제공된 키트가 다양한 항원을 숙주의 면역계에 최적의 방식으로 유리하게 제시한다는 것을 발견하였다. 키트는 개업의에게 모든 항원에 대한 보호 효과, 최소의 부반응 (reactogenicity), 최소의 담체 억제 간섭, 최소의 애주번트/항원 간섭 또는 최소의 항원/항원 간섭과 같은 장점 중 하나 이상(바람직하게는 2 또는 3개, 가장 바람직하게는 모든 장점)을 갖는 최적의 숙주 면역화 방법을 제공한다. 이러한 방식으로, 이러한 목적은 최소의 투여 횟수(2회), 바람직하게는 개업의 방문시와 동일한 회수로 달성될 수 있다.
- [0046] 바람직한 구체예에서, 제 1 및 제 2(및 사용가능한 경우 제 3) 용기의 백신이 상이한 부위에서 동시에 투여될지라도(후술), 대안적인 구체예에서 발명자들은 제 1 및 제 2 용기의 내용물이 단일 백신으로서 투여되기 전에(바람직하게는, 즉석에서) 혼합될 수 있을 것으로 예상한다.
- [0047] 본 발명의 항원
- [0048] 과상풍 독소이드(TT)를 제조하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, TT는 바람직하게는 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*)의 배양물로부터 독소를 정제한 후, 화학적으로 무독화시켜 제조되지만, 대안적으로 상기 독소의 재조합 유사체, 또는 유전학적으로 무독화된 유사체를 정제시켜 제조된다(참조예, EP 209281). '과상풍 독소이드'는 또한 전장 단백질의 면역원성 단편을 포함한다(참조: 단편 C, EP 478602).
- [0049] 디프테리아 독소이드(DT)를 제조하는 방법도 당업계에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, DT는 바람직하게는 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*)의 배양물로부터 독소를 정제한 후 화학적으로 무독화시켜 제조되지만, 대안적으로 상기 독소의 재조합 유사체, 또는 유전학적으로 무독화된 유사체를 정제시켜 제조된다(참조예: 교차반응물질(Cross-Reacting Material, CRM)-197, 또는 기타 변종, US 4,709,017, US 5,843,711, US 5,601,827, 및 US 5,917,017).
- [0050] 무세포 백일해 성분(Pa)은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 백일해 독소이드(PT), 섬유상 헤마글루티닌(FHA), 페르타틴(pertactin: PRN) 및 아글루티노겐 2 및 3이 있다. 이들 항원은 부분적으로 또는 고도로 정제된다. 바람직하게는, 2개 이상의 무세포 백일해 성분이 백신에 사용된다. 보다 바람직하게는, 상기예시된 무세포 백일해 성분 중 2, 3, 4, 또는 5개 전부가 백신에 혼합될 수 있다. 가장 바람직하게는, PT, FHA 및 PRN이 포함된다. PT는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있으며, 예를 들어 보르데텔라 페르투스시스(*B. pertussis*)의 배양물로부터 독소를 정제한 후, 화학적으로 무독화시켜 제조될 수 있거나 대안적으로 유전학적으로 무독화된 PT의 유사체를 정제시켜 제조될 수 있다(참조예: US 5,085,862).
- [0051] 본 발명에 적합한 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*)의 사멸된 전체 세포(Pw)를 제조하는 방법은 WO 93/24148에 DT-TT-Pw-HepB 및 DT-TT-Pa-HepB 백신을 제조하는데 적합한 제형화 방법으로서 기술되어 있다.
- [0052] 불활성화 폴리오 바이러스(IPV)는 바람직하게는 백신 업계에 표준으로서 타입 1, 2, 및 3을 포함한다. 솔크(Salk) 폴리오 백신이 가장 바람직하다.
- [0053] 전형적으로, 본 발명의 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 백신은 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F 및 33F로 구성된 군으로부터 선택된 폐렴구균의 4개 이상의 혈청형으로부터 유래된 다당류 항원(바람직하게는 컨주게이트)을 포함한다. 바람직하게는, 4개의 혈청형은 6B, 14, 19F 및 23F를 포함한다. 보다 바람직하게는, 7개 이상의 혈청형이 조성물에 포함되며, 예를 들어, 혈청형 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 및 23F로부터 유래된 것을 포함한다. 보다 바람직하게는, 7개를 초과하는 혈청형, 예를 들어, 11개 이상의 혈청형이 조성물에 포함된다. 예를 들어, 한 구체예에서 조성물은 혈청형 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F로부터 유래된 11개의 협막 다당류(바람직하게는 컨주게이트)를 포함한다. 본 발명의 한 바람직한 구체예에서, 13개 이상의 다당류 항원(바람직하게는 컨주게이트)이 포함되지만, 추가의 다당류 항원, 예를 들어, 23가(예를 들어, 혈청형 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F 및 33F)의 항원도 본 발명에서 고려된다.
- [0054] 고령자의 면역접종의 경우(예를 들어, 폐렴의 예방을 위한 면역접종), 혈청형 8 및 12F(가장 바람직하게는 상기

혈청형 외에 15 및 22를 추가함)를 상기 설명된 바람직한 11가 항원 조성물에 포함시켜 13/15가 백신을 형성하는 것이 유리하지만, 유아 또는 소아의 경우(중이염이 더 염려되는 경우)에는, 혈청형 6A 및 19A를 포함시켜 13가 백신을 형성하는 것이 유리하다.

[0055] 컨주게이트

[0056] 세균 협막 다당류 컨주게이트는 하나 이상의 T-헬퍼 에피토프를 포함하는 임의의 담체 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 사용된 담체 단백질은 파상풍 독소이드, 디프테리아 독소이드, CRM197, 제조합 디프테리아 독소(US 4,709,017, WO 93/25210, WO 95/33481, 또는 WO 00/48638), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*S. pneumoniae*)의 뉴몰리신(바람직하게는, 화학적으로 무독화된 뉴몰리신, 또는 무독화된 변종), 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)의 외막단백질복합체(Outer Membrane Protein Complex, OMPC), 및 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*)의 단백질 D(EP 594610)를 포함하는 군으로부터 선택된다. 담체 억제제의 공지된 효과로 인해, 본 발명의 각 조성물에서, 이에 함유된 다당류 항원('n'개 항원)은 하나 이상의 담체에 컨주게이션되는 경우 유리하다. 따라서, (n-1)개의 다당류는 한 가지 타입의 담체상에 (별도로) 담지되고, 1개의 다당류는 다른 담체상에 담지될 수 있거나, (n-2)개의 다당류가 한 가지 타입 담체상에 담지되고 2개의 다당류가 2개의 상이한 담체에 담지될 수 있다. 예를 들어, 4개의 세균 다당류 컨주게이트를 함유하는 백신에서, 1개, 2개, 또는 4개 모두가 상이한 담체에 컨주게이션될 수 있다. 그러나, 단백질 D는 현저한 담체 억제 효과 없이 조성물 중의 여러(2, 3, 4개 또는 그 이상) 다당류에 사용될 수 있으므로, 본 발명의 조성물의 담체로서 유리하게 사용된다. 가장 바람직하게는, Hib는 TT 컨주게이트로서 존재하며, 폐렴구균 다당류는 단백질 D, DT 또는 CRM197 컨주게이트이며, MenA, MenC, MenY 및 MenW 는 TT 또는 PD 컨주게이트이다. 또한, 단백질 D는 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*)에 대한 보호를 제공할 수 있는 추가의 항체를 제공하기 때문에 유용한 담체이다.

[0057] 다당류는 임의의 공지된 방법에 의해 담체 단백질에 결합될 수 있다[참조예: 미국 특허 제 4,372,945호(Likhite), 및 미국 특허 제 4,474,757호(Armor et al.)]. 바람직하게는, CDAP 컨주게이션이 수행된다(WO 95/08348).

[0058] CDAP에서, 시아닐화제인 1-시아노-디메틸아미노피리디늄 테트라플루오로보레이트(CDAP)는 다당류 단백질 컨주게이트의 합성에 바람직하게 사용된다. 시아닐화 반응은 알칼리 민감성인 다당류의 가수분해를 회피하는 비교적 온화한 조건하에 수행될 수 있다. 이러한 합성은 담체 단백질에 대한 직접적인 커플링을 가능케 한다.

[0059] 본 발명의 면역원 조성물의 특성

[0060] 본 발명의 면역원 조성물은 바람직하게는 조성물의 개개의 성분의 면역원성이 조성물의 다른 개개의 성분에 의해 현저히 손상되지 않도록 제형화되는 방식으로 숙주에 생체내 투여하기 위한 백신으로서 제형화된다. 현저히 손상되지 않는다는 것은 면역화시에 각 성분에 대한 항체 역가(예를 들어, IgG)가, 항체가 분리되어 투여되는 경우 얻어지는 역가의 60% 이상, 바람직하게는 70% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 더욱더 바람직하게는 90% 이상, 가장 바람직하게는 95 내지 100% 이상 얻어진다는 것을 의미한다.

[0061] 흥미롭게도, 상기 설명한 키트 조합물에 있어서, 면역화시에 Hib 협막 다당류 또는 일부 폐렴구균 다당류에 대한 항체 역가가, 항원이 분리되어 투여되는 경우 얻어지는 역가의 약 100%에 도달하거나 100%를 초과하여 얻어질 수 있다.

[0062] 백신 제형

[0063] 본 발명의 면역원 조성물은 바람직하게는 숙주에 생체내 투여하기 위한 백신으로서 제형화되어, 사람 피검자의 허용 백분율에 대하여 각 항원 성분에 대한 항체방어율 기준 보다 우수한 항체 역가를 부여한다. 이것은 인구 전체에 걸쳐 백신의 유효성을 평가하는 데 있어서 중요한 시험이다. 이를 초과하면 숙주가 항원에 대해 혈청전환되는 것으로 간주되는 관련 항체 역가를 갖는 항원은 잘 알려져 있으며, 이러한 역가는 WHO와 같은 기관에 의해 공표되었다. 바람직하게는 피검자의 통계학적으로 유의한 샘플의 80% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱더 바람직하게는 93% 이상, 가장 바람직하게는 96 내지 100%가 혈청전환된다.

[0064] 본 발명의 면역원 조성물은 바람직하게는 애쥬번팅된다. 적합한 애쥬번트는 알루미늄염, 예를 들어 수산화 알루미늄 겔(명반), 또는 인산 알루미늄을 포함하지만, 갈슘, 철, 또는 아연의 염일 수도 있거나, 아실화된 티로신, 또는 아실화된 당, 양이온적으로 또는 음이온적으로 유도체화된 다당류, 또는 폴리포스파제의 불용성 현탁액일 수 있다.

- [0065] 애주번트는 또한 세포 매개 면역 반응을 보조하기 위한 TH1 타입 반응의 선택적 유도제가 되도록 선택될 수 있다.
- [0066] 높은 수준의 Th1-타입 사이토카인은 주어진 항원에 대한 세포 매개 면역 반응의 유도를 선호하는 경향이 있는 반면, 높은 수준의 Th2-타입 사이토카인은 항원에 대한 체액성 면역 반응의 유도를 선호하는 경향이 있다.
- [0067] Th1 반응을 우선적으로 증진시키는 적합한 애주번트 시스템에는 모노포스포릴 리피드 A 또는 이의 유도체, 특히 3-데-0-아실화 모노포스포릴 리피드 A, 및 모노포스포릴 리피드 A, 바람직하게는 3-데-0-아실화 모노포스포릴 리피드 A(3D-MPL)와 알루미늄 염의 조합물이 포함된다. 증강된 시스템은 모노포스포릴 리피드 A 및 사포닌 유도체의 조합물, 특히 WO 94/00153에 개시된 QS21 및 3D-MPL의 조합물, 또는 WO 96/33739에 개시된 QS21이 콜레스테롤과 함께 쉐딩된 덜 부반응성인 조성물을 포함한다. 수중유 에멀션에 QS21, 3D-MPL 및 토크페롤을 함유하는 특히 강력한 애주번트 조성물이 WO 95/17210에 기재되어 있다. 백신은 추가로 사포닌, 보다 바람직하게는 QS21을 포함할 수 있다. 제형은 또한 수중유 에멀션 및 토크페롤을 포함할 수 있다(WO 95/17210). 메틸화되지 않은 CpG 함유 올리고뉴클레오티드(WO 96/02555)도 TH1 반응의 선택적 유도제이며, 본 발명에 사용하기에 적합하다.
- [0068] 알루미늄염은 상기 면역원 조성물에서 바람직한 애주번트이다. 특히, HepB 는 다른 성분과 혼합되기 전에 인산 알루미늄상에 흡착되는 것이 바람직하다. 페르타틴은 다른 성분과 혼합되기 전에 수산화 알루미늄 상에 흡착되는 것이 바람직하다. 본 발명의 조성물에서 애주번트(특히, 알루미늄염)의 수준을 최소화 하기 위하여, 다당류 컨주게이트는 애주번팅되지 않을 수 있다.
- [0069] 또한, 본 발명은 백신의 성분을 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합하는 단계를 포함하여 백신 제형을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0070] 본 발명의 특히 바람직한 DTPa 조성물(독립적으로 사용하거나 상기 설명한 키트중 하나의 제 1 용기의 내용물로서 사용하기 위한 조성물)은 TT, DT, Pa(바람직하게는, PT, FHA 및 PRN을 포함, PRN은 바람직하게는 수산화 알루미늄상에 흡착), HepB(바람직하게는, 인산 알루미늄 상에 흡착됨), IPV, MenC(바람직하게는, 단백질 D, TT, DT 또는 CRM197 중 어느 하나에 컨주게이션된 형태), 및 임의로 MenY(바람직하게는, 단백질 D, TT, DT 또는 CRM197 중 어느 하나에 컨주게이션된 형태)를 포함한다. 또한 조성물은 임의로 Hib(바람직하게는, TT에 컨주게이션된 형태 및/또는 애주번트 상에 흡착되지 않은 형태)를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 백신은 2개의 바이알, 즉 DTPa-IPV-HepB를 액체 형태로 함유하는 제 1 바이알, 바람직하게는 케이킹 방지제, 예를 들어 수크로오스, 락토오스, 또는 트레할로오스의 존재하에 MenC(및 임의로 MenY 및/또는 Hib)를 동결건조된 형태로 함유하는 제 2 바이알로 공급될 수 있다. 바이알의 내용물은 단일 투여/주사로 숙주에게 투여하기 전에 단일 용기내에서 즉석에서 혼합될 수 있다. 이 조성물은 상기 설명된 키트에 사용될 수도 있다(제 1 용기의 내용물).
- [0071] Hib(바람직하게는, TT에 컨주게이션된 형태 및/또는 애주번트 상에 흡착되지 않은 형태) 및/또는 MenC 및 MenY (바람직하게는, 단백질 D, TT, DT 또는 CRM197중 어느 하나에 컨주게이션된 형태 및/또는 애주번트 상에 흡착되지 않은 형태) 중 어느 하나 또는 둘 모두를 포함하는 용기를 포함하는 키트의 목적상, 본 조성물은 바람직하게는 수크로오스, 락토오스, 또는 트레할로오스와 같은 케이킹 방지제의 존재하에서 바람직하게는 동결건조된 형태로 저장된다.
- [0072] DTPa 및 Hib 및/또는 MenC 및 MenY 중 어느 하나 또는 둘 모두(여기서, Hib 및/또는 Men 성분은 TT에 컨주게이션됨)를 포함하는 용기를 포함하는 본 발명의 DTPa 조성물(독립적으로 사용하거나 상기 설명된 키트중 하나의 제 1 용기의 내용물로서 사용하기 위한)의 목적상, TT 컨주게이션된 다당류의 TT 면역 간섭 또는 담체 억제 감소시키거나, 최소화하거나, 방지하도록 단일 용기중의 TT의 총합량이 임계 역치(예를 들어, 40, 45, 50, 60, 70 또는 80 μ g TT) 이하가 되도록 백신중의 TT 함량의 균형을 맞추는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 이 역치는 50 μ g이다. 본 발명자들은 이러한 측면에서 이득을 얻기 위해서, 상기 컨주게이트에서 다당류:TT의 비가 1:0.5-1.5(중량기준)(바람직하게는, 1:0.6-1.2, 가장 바람직하게는 약 1:1)로 감소될 수 있음을 발견하였다. 예를 들어, DTPa-HB-IPV-Hib(TT)-MenC(TT) 백신에서, DTPa중의 T의 양은 바람직하게는 전형적인 표준량 미만(바람직하게는, 통상적인 양의 1/4 내지 3/4, 가장 바람직하게는 약 1/2), 예를 들어 10-30 μ g TT, 바람직하게는 20-25 μ g TT로 감소되어야 한다. 예를 들어, Hib에 컨주게이션된 TT의 양이 약 12 μ g TT이고, MenC에 컨주게이션된 양이 약 5 μ g TT이며, 컨주게이션되지 않은 TT의 양이 24 μ g인 경우, 전체 TT는 약 41 μ g일 것이다.
- [0073] 특히 바람직한 Hib/페렴구균 다당류 조성물(독립적으로 사용하거나 상기 설명된 키트중 하나의 제 2 용기의 내용물로서 사용하기 위한)은 Hib (바람직하게는, TT에 컨주게이션된 형태 및/또는 애주번트에 흡착되지 않은 형

태) 및 다수의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11 이상) 폐렴구균 다당류 컨주게이트(예를 들어, 상기 '본 발명의 스트렙토코쿠스 뉴모니아 백신'의 단락에서 설명한 조합물)를 포함한다. 가장 바람직하게는, 11개의 다당류(혈청형 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F 유래)가 포함된다. 바람직하게는, 폐렴구균 다당류는 PD, DT, CRM197 또는 TT상에 컨주게이션된다. 한 바람직한 구체예에서, Hib 다당류 항원은 애주번트상에, 특히 알루미늄염에 흡착되지 않는다. 폐렴구균 다당류 항원(들)이 애주번팅될 수 있지만(바람직하게는 인산 알루미늄염에 애주번팅), 이들은 애주번트상에, 특히 알루미늄염에 흡착되지 않을 수도 있다. 특정 구체예에서, 조성물에 알루미늄 애주번트염은 존재하지 않는다. 추가의 항원이 본 발명의 조성물에 포함될 수 있으나(예를 들어, 나이세리아 메닝지티디스 타입 C 협막 다당류 컨주게이트[바람직하게는 단백질 D, TT, DT 또는 CRM197 중 어느 하나에 컨주게이션된 형태 및/또는 애주번트상에 흡착되지 않은 형태]), 대안적인 구체예에서는, Hib 및 폐렴구균 다당류 컨주게이트가 조성물에 존재하는 유일한 항원이다. 상기 제형의 추가의 특정 구체예에서, Hib 및 폐렴구균 다당류는 동일한 담체에 컨주게이션되지 않는다(특히, 담체가 CRM197인 경우).

[0074] 백신은 하나의 용기(액체 형태 또는 동결건조된 형태로 내용물을 함유), 또는 2개의 바이알, 즉 Hib(바람직하게는 동결건조된 형태)를 함유하는 제 1 바이알, 및 폐렴구균 항원(바람직하게는, 액체 형태)을 함유하는 제 2 바이알로 제공될 수 있다. 동결건조된 조성물은 수크로오스, 락토오스, 또는 트레할로오스와 같은 케이킹 방지제의 존재하에 있는 것이 바람직하다. 바이알의 내용물은 단일 투여/주사로 숙주에게 투여하기 전에 단일 용기에서 즉석에서 혼합될 수 있다. 이러한 조성물에 있어서, 면역화시에 Hib 협막 다당류에 대한 항체 역가가, 항원이 분리되어 투여되는 경우 얻어지는 역가의 약 100%에 도달하거나 가장 흔하게는 이를 초과하여 얻어지는 것이 가능하다. 바람직한 구체예에서, 폐렴구균 다당류 컨주게이트가 분리되어 투여되는 경우에 비하여 조합물중의 폐렴구균 다당류 컨주게이트에 대한 (현저한) 유해 효과(보호 유효성의 면에서)는 일어나지 않는다. 이것은 최종 1차 투여(1차 투여는 프라이밍 투여이며 - 1세에 대개 3회) 1개월 후에, 1차 투여후 항다당류 항체의 기하평균 농도(GMC)의 측정에 의해 평가할 수 있다. 본 발명의 백신에 대한 GMC($\mu\text{g}/\text{ml}$)는 폐렴구균 다당류가 Hib 컨주게이트 없이 투여되는 경우에 바람직하게는 GMC의 55%를 초과(보다 바람직하게는 60, 70, 80, 또는 90% 초과)하여야 한다. 유해 효과가 일어나지 않았음을 나타내는 또다른 지표는 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상의 항체 농도를 갖는 피검자의 %가, 본 발명의 백신의 1차 투여 1개월후와 Hib 컨주게이트가 없는 백신을 비교하여 단지 10% 이하의 차이(바람직하게는 9, 7, 5, 3 또는 1% 이하)가 나는 경우이다.

[0075] 상기에서는 Hib, 폐렴구균 및 수막구균 '다당류'를 언급하고 있으나, 본 발명은 백신 업계에서 잘 알려져 있는 (참조예: EP 497525) Hib 및 폐렴구균 '크기의 다당류' 및 '올리고당류'(숙주에서 보호 면역 반응을 여전히 유도할 수 있는, 제어를 위한 크기로 감소된 다당류)까지 확장될 수 있는 것으로 예상된다. 유리하게는, MenY는 천연 다당류 분자량의 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 또는 0.9배인 올리고당류와의 올리고당 컨주게이트로서 존재할 수 있다.

[0076] 본 발명의 추가의 측면에서, 의약으로 사용하기 위한, 본원에서 설명된 면역원 조성물 또는 백신이 제공된다.

[0077] 본 발명의 추가의 측면에서, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)[및 임의로 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)]의 감염에 의한 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 면역원 조성물의 용도가 제공된다. 추가로, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)의 감염에 의한 질환의 치료 또는 예방용 백신 키트의 제조에서의 본 발명의 면역원 조성물의 용도가 제공된다.

[0078] 추가로, 본 발명의 면역원 조성물의 면역보호량을 숙주에게 투여하는 것을 포함하여, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 폴리오 바이러스, 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*)[및, 임의로 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)]에 의한 질환에 대해 인간 숙주를 면역화시키는 방법이 제공된다.

[0079] 본 발명의 추가의 측면은 상기 설명한 본 발명의 키트를 사용하고, 하기 정의된 동시 투여 계획을 포함하여, 보르데텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), B형 간염 바이러스, 및 폴리오 바이러스, 및 헤모필루스 인플루엔자

(*Haemophilus influenzae*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 및 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 중 하나 이상에 의한 질환에 대해 인간 숙주를 면역화시키는 방법에 관한 것이다.

[0080] 동시 투여 계획

[0081] 이러한 계획은 숙주에게 키트(예를 들어, 본 발명의 키트중 하나)의 제 1 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 키트의 제 2(또는 제 3) 용기의 면역원 조성물이 투여되는 부위와 상이한 림프절로 배출되는 상이한 부위에 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상이한 부위는 상이한 사지이다. 바람직하게는, 백신은 서로 24시간 내에, 보다 바람직하게는 동일한 날에, 가장 바람직하게는 숙주의 내원일에 투여된다. 바람직하게는, 숙주는 두(또는 모든) 백신으로 동일한 방식으로 각 2 내지 12주(바람직하게는 약 1개월) 간격으로 1회 이상(바람직하게는 2회) 추가 횟수로 후속하여 프라이밍된다. 종종 제 3 프라이밍 투여는 제 2 투여후 2주 내지 7개월 사이에 주어질 수 있다. 예를 들어, 백신은 DTP 백신에 대한 정상적인 투여 계획에 따라 상기와 같이 투여될 수 있다(예를 들어, 1개월 간격의 3회 내원 시스템에서, 예를 들어 3, 4, 및 5개월령 계획; 3, 5 및 11개월령 계획; 또는 3, 5, 및 12개월령 계획). 이러한 투여 계획은 키트의 두 (또는 모든) 용기의 항원에 대한 면역 반응을 최적화시킨다.

[0082] 백신의 부스터 투여는 2세에서 성인기까지 어느 때든지 동일한 방식으로 투여될 수 있다. 프라이밍이 근육내 경로에 의해 수행되는 것이 바람직하지만, 부스팅은 점막으로, 임의로 점막 애쥬번트(바람직하게는, 라우레스 9 또는 대장균의 열불안정성 독소[LT], 및 이의 변종 또는 단편)의 존재하에 유리하게 수행될 수 있고, (예를 들어, 백신의 비강내 투여는 투여하기 용이하며, 숙주가 비경구로 프라이밍된 경우에 특히 좋은 효과를 낼 수 있다), 백신의 투여 부위는 상이한 림프절로 배출되는 것일 필요가 없다.

[0083] 동시 투여를 위한 본 발명의 백신 키트를 제조하는 방법에서 용기내의 본 발명의 면역원 조성물을 사용하는 것도 예상된다.

[0084] 2개 이상의 용기에 TT를 포함하는 키트

[0085] 본 발명의 추가의 측면은 2개 이상의 용기의 TT 함량이 TT 컨주게이션된 다당류의 TT 면역 간섭 또는 담체 억제 효과를 유리하게 감소시키거나, 최소화하거나, 방지하도록 균형이 맞추어진 동시 투여(상기 정의된 바와 같음)용 백신 키트에 관한 것이다. TT는 매우 우수한 담체이지만, 백신 조성물에서 과량으로 사용되는 경우, 특히 유리형 TT도 존재하는 경우에는 한계가 있다는 것이 공지되어 있다. 과량으로 사용되는 경우, TT에 컨주게이션된 모든 항원은 감소된 항체 역가를 나타낸다. 따라서, 상기 단점없이 큰 혼합 백신내에 많은 상이한 범위에서 TT를 사용하는 방법(예를 들어, 유리형 항원, 및 많은 다당류 항원에 대한 담체로서)에 관하여 당업계에 명백한 문제점이 있다. 본 발명자들은 이러한 문제를 해결하는 최적의 방법을 발견하였다. 즉, 키트 동시 투여 계획(상기 정의된 바와 같음)을 이용함으로써, 면역 간섭 또는 담체 억제가 일어나는 임계 역치 이하량으로 TT를 포함하는 제 1 용기내의 백신은, 면역 간섭 또는 담체 억제가 일어나는 임계 역치 이하량으로 TT를 포함하는 제 2(및 임의로 제 3) 용기내의 백신과 함께 투여되어, 동시 투여되는 TT의 총량이 상기 임계 역치를 초과하고, 면역 간섭 (또는 담체 억제)이 최소화되며(즉, 성분들이 한 번의 주사로 투여된 경우보다 적음), 바람직하게는 전혀 일어나지 않도록 할 수 있다. 임계 역치는 40, 45, 50, 60, 70 또는 80 μ g TT이고 바람직하게는 약 50 μ g TT이다. 따라서, 투여될 수 있는 최대 전체 TT는 대략, 키트의 용기의 수(2 또는 3)에 임계 역치를 곱한 것으로부터 계산된 양 이하이다.

[0086] 따라서, 본 발명은 각각 유리형 및/또는 컨주게이트형 TT를 포함하는 동시 투여하기 위한 2개(또는 3개)의 면역원 조성물을 포함하는 2개(또는 3개)의 용기를 포함하며, 각 용기내의 TT의 양은 TT 면역 간섭(또는 담체 억제) 효과를 방지하거나 최소화하는 임계 역치 이하이지만, 모든 용기중의 전체 TT는 상기 임계 역치를 초과하는 키트를 제공한다.

[0087] 바람직하게는, 용기중 하나 이상이 유리형(컨주게이션되지 않은 형태) TT를, 가장 바람직하게는 DTPa 또는 DTPw 다가 백신의 상황에서 포함하여야 한다. 유리형 TT의 양이 약 42 μ g의 대략적인 정상 수준으로 존재할 수 있을 지라도, 본 발명의 추가의 장점은 보다 저용량으로 존재하지만(10-30 또는 10-20 μ g, 예를 들어 10, 15, 20, 25 또는 30 μ g) 면역 간섭 또는 담체 억제 효과를 최소로 하여(또는 전혀 없이) 최적의 항-TT 항체 역가가 유도될 수 있다는 것이다.

[0088] 바람직하게는, 하나 이상(그러나, 가능하게는 2 또는 3개) 용기가 하나 이상(그러나, 가능하게는 2, 3, 4, 5, 6, 7개 이상)의 TT 컨주게이션된 다당류를 포함하여야 한다. 유리형 TT가 하나의 용기에 존재하는 경우, 하나 이상의 TT 컨주게이션된 다당류가 키트의 다른 용기중의 하나에 존재하는 것이 바람직하다. 다당류는 본원에서

기술된 임의의 것일 수 있고, 바람직하게는 하나 이상의 페렴구균 다당류(상기 설명한 바와 같음), 또는 MenC, MenY, 또는 Hib이다.

- [0089] 바람직하게는, 키트는 상기 설명한 본 발명의 키트 중 어느 하나이다.
- [0090] 바람직하게는, 키트에 존재하는 1, 2, 3개 또는 모든 다당류-TT 컨주게이트는 다당류:TT의 비가 1:0.5-1.5(중량 기준)(바람직하게는, 1:0.6-1.2, 가장 바람직하게는 약 1:1) 까지 감소(표준 컨주게이트와 대비함)되어, 컨주게이트가 여전히 면역원으로 작용하지만, TT 면역 간섭 또는 담체 억제 효과는 최소화되거나 방지되도록 되어 있다.
- [0091] 추가로, 상기 키트를 사용하여 인간 숙주를 면역화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 제 1 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 숙주의 제 1 부위에 투여하는 것, 제 2 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 제 2 부위에 투여하는 것(임의로 제 3 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 제 3 부위에 투여하는 것)을 포함하며, 상기 제 1 부위 및 제 2 부위(및 제 3 부위)는 상이한 림프절로 배출된다.
- [0092] 동시 투여는 상기 설명한 바와 같이 수행되어야 한다. 바람직하게는, 제 1 및 제 2(및 제 3) 부위는 숙주의 상이한 사지를 의미한다. 바람직하게는, 제 1 및 제 2 (및 제 3) 용기의 면역원 조성물의 투여는 동일한 날에 일어난다. 바람직하게는, 숙주는 후속하여 동일한 방식으로 각 2 내지 12주 간격의 1회 이상의 추가 횟수로, 보다 바람직하게는 각 약 1 내지 2개월 간격의 2회의 추가 횟수로 백신접종된다.
- [0093] 2개 이상의 용기내에 DT 또는 CRM197를 포함하는 키트
- [0094] 본 발명의 추가의 측면은 2개 이상의 용기의 DT 함량(DT 및 임의의 면역학적으로 동일한 변종, 예를 들어 CRM197을 포함)이 DT(또는 CRM197) 컨주게이션된 다당류의 항체 역가를 증진시키면서 부반응성을 최소화(즉, 용기의 성분이 단일 주사로 투여된 경우보다 낮은 부반응성)하도록 이롭게 균형이 맞추어진 동시 투여(상기 정의된 바와 같음)용 백신 키트에 관한 것이다. DT 및 CRM197은 매우 우수한 담체이지만, DT는 이를 함유하는 백신의 부반응성에 크게 기여하는 것으로 공지되어 있다. 본 발명자들은 키트 동시 투여 계획(상기 정의된 바와 같음)을 이용함으로써, DT- 또는 CRM197-컨주게이션된 다당류를 포함하는 제 2 (및 임의로 제 3) 용기내의 백신이 동시 투여되는 경우, DT (및/또는 CRM197)을 포함하는 제 1 용기내의 백신이 유리하게 고용량(40-150 μ g, 바람직하게는 60-120 μ g, 보다 바람직하게는 70-100 μ g, 가장 바람직하게는 약 95 μ g)으로 존재하는 것을 발견하였다.
- [0095] 본 발명의 장점은 a) DT 함량이 제 1 용기에서 높을지라도, DT 면역 간섭 또는 담체 억제 효과를 유도할 만큼 높지는 않다는 점, b) DT- 또는 CRM-197 다당류 컨주게이트가 제 1 용기와 분리되어 있어 제 1 용기의 백신의 부반응성이 증가하지 않는다는 점, 및 c) DT 또는 CRM197에 컨주게이션된 다당류에 대한 항체 역가가 감소되지 않고 증진될 수 있다(컨주게이트가 별도로 투여되는 경우와 비교하거나 보다 저용량의 DT가 제 1 용기에 존재하는 경우와 비교하여 역가가 더 크다)는 점이다.
- [0096] 따라서, 본 발명은 동시 투여하기 위한(상기 설명된 바와 같음) 2개(또는 3개)의 면역원 조성물을 포함하는 2개(또는 3개)의 용기를 포함하는 키트를 제공하며, 여기서 제 1 용기는 고용량(상기 정의된 바와 같음)으로 존재하는 DT 함량(DT + CRM197; 바람직하게는 유리형 즉 컨주게이션되지 않은 형태)을 포함하고, 제 2(및 제 3) 용기는 DT 및/또는 CRM197에 컨주게이션된 하나 이상의 다당류를 포함한다.
- [0097] 바람직하게는, 제 1 용기는 유리형(컨주게이션되지 않은 형태) DT를, 가장 바람직하게는 DTPa 또는 DTPw 다가 백신의 상황에서 포함하여야 한다.
- [0098] DT/CRM197 컨주게이션된 다당류(들)은 본원에서 설명된 임의의 것, 바람직하게는 페렴구균 다당류 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F 또는 33F, MenC, MenY, 또는 Hib중 하나 이상일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따르면, 이들 하나 이상의 다당류에 대한 면역 반응(항체 역가)은 컨주게이트 그 자체를 투여하는 것에 비해 유지되며, 가장 바람직하게는 증가된다.
- [0099] 바람직하게는, 키트는 상기에서 설명된 본 발명의 키트중 어느 하나이다.
- [0100] 바람직하게는, 키트에 존재하는 1, 2, 3개, 또는 모든 다당류-DT (또는 CRM197) 컨주게이트는 다당류:DT/CRM197의 비가 (표준 컨주게이트에 비해) 1:0.5-1.5(중량기준)(바람직하게는, 1:0.6-1.2, 가장 바람직하게는 약 1:1) 까지 감소된다.
- [0101] 추가로, 상기 키트를 사용하여 인간 숙주를 면역화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 제 1 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 숙주의 제 1 부위에 투여하는 것, 제 2 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 제 2 부위에

투여하는 것(임의로 제 3 용기의 면역원 조성물의 면역보호량을 제 3 부위에 투여하는 것)을 포함하며, 상기 제 1 부위 및 제 2 부위(및 제 3 부위)는 상이한 림프절로 배출된다.

- [0102] 동시 투여는 상기 설명한 바와 같이 수행되어야 한다. 바람직하게는, 제 1 및 제 2(및 제 3) 부위는 숙주의 상이한 사지를 의미한다. 바람직하게는, 제 1 및 제 2(및 제 3) 용기의 면역원 조성물의 투여는 동일한 날에 일어난다. 바람직하게는, 숙주는 후속하여 동일한 방식으로 각 2 내지 12주 간격의 1회 이상의 추가 횟수로, 보다 바람직하게는 각 약 1 내지 2개월 간격의 2회의 추가 횟수로 백신접종된다.
- [0103] 본 발명의 백신 조성물은 전신 또는 점막 경로에 의해 상기 백신을 투여함으로써, 감염에 감수성이 있는 포유동물을 보호하거나 치료하는데 사용될 수 있다. 이들 투여는 근육내, 복강내, 피내, 또는 피하 경로에 의한 주사, 또는 경구/소화관, 호흡기(예를 들어, 비강내), 비노생식기구에 대한 점막 투여까지 포함할 수 있다.
- [0104] 각 백신 용량중 항원의 양은 전형적인 백신에서 현저한 유해 부작용이 없이 면역보호 반응을 유도하는 양으로서 선택된다. 이러한 양은 사용되는 특정 항원 및 항원의 제공 방법에 따라 달라진다. 일반적으로 각 용량은 0.1-100 μ g의 다당류, 바람직하게는 0.1-50 μ g, 바람직하게는 0.1-10 μ g을 포함하며, 1 내지 5 μ g이 가장 바람직한 범위인 것으로 예상된다.
- [0105] 백신중의 단백질 항원의 함량은 전형적으로 1-100 μ g, 바람직하게는 5-50 μ g, 가장 전형적으로는 5-25 μ g 범위일 것이다.
- [0106] 최초 백신접종 후에, 피검자들은 적당한 간격으로 1회 또는 수회의 부스터 면역접종을 받을 수 있다.
- [0107] 백신 제조는 일반적으로 문헌[Vaccine Design ("The subunit and adjuvant approach" (eds Powell M. F. & Newman M. J.) (1995) Plenum Press New York)]에 기술되어 있다. 리포솜내의 캡슐화는 미국 특허 제 4,235,877호(Fullerton)에 기술되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0108] **실시예**
- [0109] 실시예는 단지 예시 목적으로 제공되며, 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것이 아니다.
- [0110] **실시예 1: DT-TT-Pa-IPV-HepB(DTPaIPVHepB) 백신의 제조**
- [0111] WO 93/24148에 기술된 바와 같이 상기 제조를 수행하였다. 백신은 상품명 Infanrix-PeNTaTM으로 시판된다 (SmithKline Beecham Biologicals).
- [0112] **실시예 2: MenC 또는 MenC-MenY 백신의 제조**
- [0113] MenC: 단백질 D 또는 TT 상에 컨주게이션된(CDAP 기술 사용) 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 C 협막 다당류가 0.5mL 인간 용량당 컨주게이트중 다당류 5 μ g의 양으로 존재한다. pH는 6.1로 조정하였고, 수크로오스의 존재하에 동결건조시켰다.
- [0114] MenCMenY: 단백질 D 또는 TT 상에 컨주게이션된(CDAP 기술 사용) 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 C 협막 다당류 및 단백질 D 또는 TT상에 컨주게이션된 나이세리아 메닝지티디스(*N. meningitidis*) 타입 Y 협막 다당류를 0.5mL의 인간 용량당 각 컨주게이트중 다당류 5 μ g의 양으로 혼합하였다. pH는 6.1로 조정하였고, 수크로오스의 존재하에 동결건조시켰다.
- [0115] **실시예 3: DT-TT-Pa-IPV-HepB-MenC-MenY(DTPaIPVHepB/MenCMenY) 또는 DT-TT-Pa-IPV-HepB-MenC(DTPaIPVHepB/MenC) 백신의 제조**
- [0116] 실시예 1 및 실시예 2의 백신을 사용전에(동일한 날에) 즉석에서 혼합하였다.
- [0117] **실시예 4: Hib-11가 폐렴구균 컨주게이트(Hib/Strep11V) 백신의 제조**
- [0118] 락토오스 존재하에 pH 6.1에서 동결건조된, TT 상에 컨주게이션된 헤모필루스 인플루엔자(*H. influenzae*) 타입 b 협막 다당류(용량당 컨주게이트중 다당류 10 μ g)[HiberixTM (SmithKline Beecham Biologicals)]를 PD 상에 컨주게이션된 11가 폐렴구균 협막 다당류(혈청형 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F 및 23F)(용량당 각 컨주게이트의 다당류 1 μ g)의 액체 용액에 즉석에서(사용시와 동일한 날에) 용해시켰다. 폐렴구균 백신은 미리

0.5mg의 Al³⁺ (AlPO₄로서)상에 흡착시켰다.

[0119] 실시예 5: 임상 시험

[0120] 실시예 4의 백신에 대한 연구

[0121] 실시예 4의 백신 및 대조 백신을 3개 용량(3, 4, 5개월령) 계획으로 독일인 유아에게 투여하였다.

[0122] 면역 반응 결과(최종 1차 투여 1개월 후에 측정)는 다음과 같았다.

표 1

항폐렴구균 IgG 항체: GMC($\mu\text{g}/\text{ml}$)(Elisa)

[0123]

PS 항체	타이밍	A군			D군		
		N	S+[%]	GMC	N	S+[%]	GMC
항-1	PIII	30	100	1.23	33	100	0.99
항-3	PIII	30	100	2.04	33	97.0	1.20
항-4	PIII	30	100	0.98	33	100	1.03
항-5	PIII	30	100	1.33	33	100	1.34
항-6B	PIII	30	100	0.54	33	100	0.62
항-7F	PIII	30	100	1.60	33	100	1.33
항-9V	PIII	30	100	1.61	33	100	1.21
항-14	PIII	30	100	2.27	33	100	2.32
항-18C	PIII	30	100	1.06	33	100	1.04
항-19F	PIII	30	100	2.05	33	100	1.92
항-23F	PIII	30	96.7	0.75	33	100	0.76

[0124] A군 = 11Pn-PD + Infanrix-HeXaTM (Infanrix-Penta + Hib 컨주게이트 - DTPa-HB-IPV-Hib)

[0125] D군 = 11Pn-PD/Hib + Infanrix-PeNTaTM (DTPa-HB-IPV)

[0126] +는 혼합 투여가 아닌 동시 투여(상이한 사지에 투여)를 의미한다.

표 2

0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상의 항체 농도를 갖는 피검자의 %

[0127]

군	PS 1	3	4	5	6B	7F	7V	14	18C	19F	23F
D	84.8	87.9	87.9	90.9	51.5	90.9	93.9	97.0	81.8	97.0	72.7
A	86.7	96.7	76.7	90.0	50.0	93.3	90.0	90.0	80.0	96.7	66.7

표 3

항 PRP 항체: GMC($\mu\text{g}/\text{ml}$)(Elisa)

[0128]

		D군(N=34)	
		n	$\geq 1\mu\text{g}/\text{ml}$ [%]
항-PRP	PIII	33	100
			GMC [$\mu\text{g}/\text{ml}$]
			10.75

[0129] 피검자의 100%가 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상의 항-PRP(Hib 다당류) 항체 농도를 가졌다.

[0130] Hiberix(흡착되지 않은 Hib-TT 컨주게이트)는 유사한 투여 계획 후 약 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 GMC를 가졌다.

[0131] ELISA 항체의 측면에서, 11Pn-PD/Hib 백신을 투여받은 유아의 면역 반응은 모든 혈청형에 대하여 11Pn-PD 백신을 투여받은 유아에서 관찰된 것과 유사하였으나, 단 혈청형 1, 3, 및 9V의 경우, 11Pn-PD/Hib 백신에 대하여

기하 평균 농도를 저하시키는 경향이 관찰되었다. 그러나, 이러한 차이는 95% 신뢰 구간의 중복에 의해 나타나는 바와 같이 유의성이 없었다.

- [0132] 11Pn-PD/Hib 백신은 모든 11개 혈청형에 대한 기능적인(옵소노포고사이틱: opsonophagocytic) 항체를 유도하였다.
- [0133] Hib 백신을 폐렴구균 컨주게이트 백신과 조합하면 폐렴구균 면역 반응을 현저히 간섭하지 않았고, 놀랍게도 등록된 백신 Infanrix HeXa 및 Hiberix 둘 모두와 비교하여 항 PRP 반응을 증가시켰다.
- [0134] *실시예 3의 백신, 또는 실시예 3 및 실시예 4의 백신의 동시 투여에 관한 연구*
- [0135] 연구 1:
- [0136] Hib 백신과 함께 투여하거나 Hiberix와 혼합된 11가 폐렴구균 백신과 동시 투여한 경우 MenC 컨주게이트 백신과 혼합된 Infanrix-PeNTa의 안전성 및 면역원성을 평가할 수 있다. PD 및 TT 담체 둘 모두를 MenC 컨주게이트에 대하여 평가할 수 있다. 백신은 유아에게 3용량 백신으로서 투여될 수 있다. 동시 주사는 내원일에 상이한 사지에 투여할 수 있다.
- [0137] 연구 2:
- [0138] Hib 백신과 함께 투여하거나 Hiberix와 혼합된 11가 폐렴구균 백신과 동시 투여한 경우 MenC-MenY 컨주게이트 백신과 혼합된 Infanrix-PeNTa의 안전성 및 면역원성을 평가할 수 있다. PD 및 TT 담체 둘 모두를 MenC 및 MenY 컨주게이트에 대하여 평가할 수 있다. 백신은 유아에게 3용량 백신으로서 투여될 수 있다. 동시 주사는 내원일에 상이한 사지에 투여할 수 있다.