

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年10月31日(2019.10.31)

【公表番号】特表2019-526635(P2019-526635A)

【公表日】令和1年9月19日(2019.9.19)

【年通号数】公開・登録公報2019-038

【出願番号】特願2019-532214(P2019-532214)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/295 (2006.01)

A 6 1 K 39/12 (2006.01)

A 6 1 K 39/13 (2006.01)

A 6 1 K 39/15 (2006.01)

A 6 1 K 39/29 (2006.01)

A 6 1 K 39/165 (2006.01)

A 6 1 K 39/20 (2006.01)

A 6 1 K 39/187 (2006.01)

A 6 1 K 39/05 (2006.01)

A 6 1 K 39/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/102 (2006.01)

A 6 1 K 39/095 (2006.01)

A 6 1 K 39/09 (2006.01)

A 6 1 K 39/085 (2006.01)

A 6 1 K 39/07 (2006.01)

A 6 1 K 39/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/015 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 K 39/10 (2006.01)

A 6 1 K 39/385 (2006.01)

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/20 (2006.01)

A 6 1 K 47/18 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/295

A 6 1 K 39/12

A 6 1 K 39/13

A 6 1 K 39/15

A 6 1 K 39/29

A 6 1 K 39/165

A 6 1 K 39/20

A 6 1 K 39/187

A 6 1 K 39/05  
 A 6 1 K 39/08  
 A 6 1 K 39/102  
 A 6 1 K 39/095  
 A 6 1 K 39/09  
 A 6 1 K 39/085  
 A 6 1 K 39/07  
 A 6 1 K 39/04  
 A 6 1 K 39/02  
 A 6 1 K 39/015  
 A 6 1 K 39/00 G  
 A 6 1 K 39/39  
 A 6 1 P 31/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 K 39/10  
 A 6 1 K 39/385  
 A 6 1 K 47/64  
 A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/08  
 A 6 1 K 47/20  
 A 6 1 K 47/18  
 A 6 1 K 47/26  
 A 6 1 K 47/02

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月8日(2019.8.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

i) ソーク又はセービン株から選択される不活性化ポリオウイルス抗原；

ii) 不活性化ロタウイルス抗原；

iii) ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、全細胞性百日咳、HBsAg、Hib PRPキャリアタンパク質コンジュゲート、髄膜炎菌A抗原、髄膜炎菌C抗原、髄膜炎菌W-135抗原、髄膜炎菌Y抗原、髄膜炎菌X抗原、肺炎レンサ球菌抗原、髄膜炎菌Bプレブ又は精製された抗原、黄色ブドウ球菌抗原、炭疽、BCG、A型肝炎抗原、B型肝炎抗原、ヒトパピローマウイルス、腸チフス菌抗原、無細胞百日咳、改変アデニル酸シクラーゼ、マラリア抗原（RTS.S）、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、デング熱、ジカ、エボラ、チクングニア熱、日本脳炎、下痢の抗原を含む群から選択される任意の1つ以上の抗原；及び

iv) 水酸化アルミニウム又はリン酸アルミニウム等のアルミニウム塩から選択される1つ以上のアジュバント、

を含む混合ワクチンであって、ここで、前記ポリオウイルス抗原が、セービンの1型、2型若しくは3型；又はソークの1型マホニー、2型MEF、若しくは3型サウケットから選択される少なくとも1つの不活性化ポリオウイルス株を有する減用量組成物である、混合ワクチン。

【請求項2】

前記減用量不活性化ポリオウイルス抗原が、0.1~2.5mg/用量の $Al^{3+}$ 濃度及び少なくとも70%の吸着率を有する水酸化アルミニウムアジュバントに吸着される、請求項1に記載のワクチン。

【請求項3】

前記減用量不活性化ポリオウイルス抗原が、0.1~0.7mg/用量の $Al^{3+}$ 濃度及び少なくとも90%の吸着率を有する水酸化アルミニウムアジュバントに吸着される、請求項2に記載のワクチン。

【請求項4】

前記減用量不活性化ポリオウイルス抗原が、

i) 5-16-10 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型セービンの組合せを有する用量組成物、

ii) 2.5-8-5 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型セービンの組合せを有する用量組成物、

iii) 5-8-10 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型セービンの組合せを有する用量組成物、

iv) 7.5-16-10 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型ソークの組合せを有する用量組成物、

v) 8-2-5 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型ソークの組合せを有する用量組成物、

vi) 10-2-5 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型ソークの組合せを有する用量組成物、

vii) 10-2-10 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型ソークの組合せを有する用量組成物、

viii) 10-2-12 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型ソークの組合せを有する用量組成物、

ix) 10-2-16 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型ソークの組合せを有する用量組成物、

x) 7.5-16-10 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型ソークの組合せを有する用量組成物、

xi) 5-2-5 D-抗原ユニットから選択される1型、2型、3型ソークの組合せを有する用量組成物、

を含む群から選択される、請求項1に記載のワクチン。

【請求項5】

前記口タウイルス抗原が、CDC-9、CDC-66又は他の何れかの不活性化口タウイルス株から選択される注射用熱不活性化口タウイルスであり、0.1~2.5mg/用量の $Al^{3+}$ 濃度及び少なくとも70%の吸着率を提供する水酸化アルミニウムアジュバントに吸着される、請求項1に記載のワクチン。

【請求項6】

前記口タウイルス抗原が、熱不活性化CDC-9口タウイルス株であり、0.1~0.5mg/用量の $Al^{3+}$ 濃度を有し及び少なくとも90%の吸着率を提供する水酸化アルミニウムアジュバントに吸着される、請求項5に記載のワクチン。

【請求項7】

前記D及びT抗原が、リン酸アルミニウムアジュバント上に吸着される、請求項1に記載のワクチン。

【請求項8】

前記D及びTが、ゲル浸透クロマトグラフィーを用いて、セファクリルS-300 HR、PLゲル、セファクリルS-200 HR、セファデックス、バイオ-ゲル（架橋ポリアクリルアミドアガロースゲル）及びスチラゲルを含む群から選択される樹脂で精製される、請求項1に記載のワクチン。

【請求項9】

前記百日咳抗原が、改変アデニル酸シクラーゼ、百日咳トキソイド (PT)、繊維状赤血球凝集素 (FHA)、パータクチン (P69又はPRN)、線毛タンパク質 (FIM1、2及び3) から選択される少なくとも1つの抗原を含む無細胞抗原である、請求項1に記載のワクチン。

【請求項10】

前記百日咳抗原が、ボルデテラ百日咳株134、509、25525及び6229の1つ以上を含む不活性化全細胞性百日咳である、請求項1に記載のワクチン。

【請求項11】

Hib抗原が、シアニル化コンジュゲーション化学反応を用いてキャリアタンパク質にコンジュゲートされたHib PRP多糖であって、ここで、前記シアニル化剤が、1-シアノ-4-ジメチルアミノピリチニウムテトラフルオロボレート (COAP) 1-シアノ-4-ピロリジノピリジニウムテトラフルオロボレート (CPPT)、1-シアノイミダゾール、すなわち、(1-CI)、1-シアノベンゾトリアゾール (1-CBT) 又は2-シアノピリダジン-3 (2H) オン (2-CPO) から選択され、及び

キャリアタンパク質が、CRM<sub>197</sub>、ジフテリアトキソイド、髄膜炎菌外膜複合体、破傷風トキソイドのフラグメントC、百日咳トキソイド、H. インフルエンザのDタンパク質、E. coli LT、E. coli ST、及び緑膿菌由来の外毒素A、外膜複合体c (OMPC)、ポリリン、トランスフェリン結合タンパク質、ニューモリシン、肺炎球菌表面タンパク質A (PspA)、肺炎球菌表面アドヘシンA (PsaA)、肺炎球菌PhtD、肺炎球菌表面タンパク質BVH-3及びBVH-11、炭疽菌の防御抗原 (PA) 及び炭疽菌の解毒浮腫因子 (EF) 及び致死因子 (LF)、卵白アルブミン、キーホールリンペットヘモシアニン (KLH)、ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン (BSA) 及びツベルクリンの精製タンパク質誘導体 (PPD)、合成ペプチド、ヒートショックタンパク質、百日咳タンパク質、サイトカイン、リンホカイン、ホルモン、成長因子、N19等の種々の病原体由来抗原に由来する複数のヒトCD4+T細胞エピトープを含む人工タンパク質、鉄取込みタンパク質、C. ディフィシル由来のトキシゲンA又はB、及びS. アグラクチアタンパク質を含む群から選択される、請求項1に記載のワクチン。

【請求項12】

HBsAg抗原が、B型肝炎の表面抗原であり、個々にリン酸アルミニウム上に吸着される、請求項1に記載のワクチン。

【請求項13】

ワクチンが、2-フェノキシエタノール、フェノール、チオメルサール、ホルムアルデヒドからなる群から選択される少なくとも1つの保存料を含む、請求項1に記載のワクチン。

【請求項14】

前記混合ワクチンが、減用量IPV及び不活性化IRVを含む二価ワクチン組成物である、請求項1~6の何れか1項に記載のワクチン。

【請求項15】

1型、2型、及び3型ソーク株に基づくIPVの個々の濃度が、20 D抗原ユニット以下である、請求項14に記載のワクチン。

【請求項16】

1型、2型、及び3型ソーク株に基づくIPVの用量濃度が、i) 8 D抗原ユニット、2 D抗原ユニット、5 D抗原ユニット; ii) 10 D抗原ユニット、2 D抗原ユニット、10 D抗原ユニット; 及びiii) 10 D抗原ユニット、2 D抗原ユニット、16 D抗原ユニットから選択される、請求項15に記載のワクチン。

【請求項17】

1型、2型、又は3型セーピン株に基づくIPVの個々の前記濃度が、20 D抗原ユニット以下である、請求項14に記載のワクチン。

【請求項18】

1型、2型、及び3型セーピン株に基づくIPVの前記濃度が、5-16-10 D抗原ユニット以下である、請求項17に記載のワクチン。

【請求項19】

1型、2型、及び3型ソーク又はセーピン株に基づくIPVの前記濃度が、請求項4に記載さ

れた用量である、請求項14～18の何れか1項に記載のワクチン。

【請求項20】

不活性化口ウイルスの濃度が、10 µg/用量である、請求項14に記載のワクチン。

【請求項21】

アルミニウム ( $Al^{3+}$ ) が、1mg/用量以下の濃度でアジュバントとして用いられる、請求項14に記載のワクチン。

【請求項22】

D、T、wP、Hib B、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、1～50Lfの範囲の量で存在し；Tが、1～30Lfの範囲の量で存在し；wPが、10～50IUの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化ソーク株が、1～20 D抗原ユニットの範囲、2型が、1～20 D抗原ユニットの範囲、3型が、1～20 D抗原ユニットの範囲の量で存在し；IRVが、1～30 µgの範囲の量で存在し；H. インフルエンザ菌b型PRPタンパク質コンジュゲートが、2～20 µgのPRP含有量の範囲の量であり；総アルミニウム ( $Al^{3+}$ ) 含有量が、0.4～1.5mgの範囲の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、2～6mgの範囲の量で存在し；Lヒスチジンが、0.5～5mgの範囲で存在する、請求項1に記載のワクチン。

【請求項23】

D、T、wP、Hib B、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、約22.5Lfの量で存在し；Tが、約7.5Lfの量で存在し；wPが、約15IUの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化ソーク株が、約10 D抗原ユニット、2型が、約2 D抗原ユニット、3型が、約10又は16 D抗原ユニットの量で存在し；IRVが、約10 µgの量で存在し；H. インフルエンザ菌b型PRP-TTコンジュゲートが、約5 µgのPRP含有量の量で存在し；総アルミニウム ( $Al^{3+}$ ) 含有量が、0.9mg以下の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、約3.25mgの量で存在し；Lヒスチジンが、約1.55mgの量で存在する、請求項22に記載のワクチン。

【請求項24】

D、T、wP、Hib B、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、約22.5Lfの量で存在し；Tが、約7.5Lfの量で存在し；wPが、約15IUの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化ソーク株が、約10 D抗原ユニット、2型が、約2 D抗原ユニット、3型が、約10又は16 D抗原ユニットの量で存在し；IRVが、約10 µgの量で存在し；H. インフルエンザ菌b型PRP-CRM<sub>197</sub>コンジュゲートが、約10 µgのPRP含有量の量で存在し；総アルミニウム ( $Al^{3+}$ ) 含有量が、0.9mg以下の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、約3.25mgの量で存在し；Lヒスチジンが、約1.55mgの量で存在する、請求項22に記載のワクチン。

【請求項25】

D、T、wP、Hib B、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、1～50Lfの範囲の量で存在し；Tが、1～30Lfの範囲の量で存在し；wPが、10～50IUの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化セービン株が、1～20 D抗原ユニットの範囲、2型が、1～20 D抗原ユニットの範囲、3型が、1～20 D抗原ユニットの範囲の量で存在し；IRVが、1～30 µgの範囲の量で存在し；H. インフルエンザ菌b型PRPタンパク質コンジュゲートが、2～20 µgのPRP含有量の範囲の量であり；総アルミニウム ( $Al^{3+}$ ) 含有量が、0.4～1.5mgの範囲の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、2～6mgの範囲の量で存在し；Lヒスチジンが、0.5～5mgの範囲で存在する、請求項1に記載のワクチン。

【請求項26】

D、T、wP、Hib B、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、約22.5Lfの量で存在し；Tが、約7.5Lfの量で存在し；wPが、約15IUの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化セービン株が、約5 D抗原ユニット、2型が、約16 D抗原ユニット、3型が、約10 D抗原ユニットの量で存在し；IRVが、約10 µgの量で存在し；H. インフルエンザ菌b型PRP-TTコンジュゲートが、約5 µgのPRP含有量の量で存在し；総アルミニウム ( $Al^{3+}$ ) 含有量が、0.9mg以下の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、約3.25mgの量で存在し；Lヒスチジンが、約1.55mgの量で存在する、請求項25に記載のワクチン。

【請求項27】

D、T、wP、Hib B、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、約22.5Lfの量で存在し；Tが、約7.5Lfの量で存在し；wPが、約1510Uの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化セーピン株が、約5 D抗原ユニット、2型が、約16 D抗原ユニット、3型が、約10 D抗原ユニットの量で存在し；IRVが、約10 µgの量で存在し；H.インフルエンザ菌b型PRP-CRM<sub>197</sub>コンジュゲートが、約10 µgのPRP含有量の量で存在し；総アルミニウム (Al<sup>3+</sup>) 含有量が、0.9mg以下の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、約3.25mgの量で存在し；Lヒスチジンが、約1.55mgの量で存在する、請求項25に記載のワクチン。

【請求項 2 8】

D、T、wP、Hib B、HBsAg、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、1～50Lfの範囲の量で存在し；Tが、1～30Lfの範囲の量で存在し；wPが、10～5010Uの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化ソーク株が、1～20 D抗原ユニットの範囲、2型が、1～20 D抗原ユニットの範囲、3型が、1～20 D抗原ユニットの範囲の量で存在し；IRVが、1～30 µgの範囲の量で存在し；H.インフルエンザ菌b型PRPタンパク質コンジュゲートが、2～20 µgのPRP含有量の範囲の量であり；B型肝炎表面抗原 (HBsAg) が、5～30 µgの範囲の量で存在し；総アルミニウム (Al<sup>3+</sup>) 含有量が、0.4～1.5mgの範囲の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、2～6mgの範囲の量で存在し；Lヒスチジンが、0.5～5mgの範囲で存在する、請求項1に記載のワクチン。

【請求項 2 9】

D、T、wP、Hib B、HBsAg、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、約22.5Lfの量で存在し；Tが、約7.5Lfの量で存在し；wPが、約1510Uの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化ソーク株が、約10 D抗原ユニット、2型が、約2 D抗原ユニット、3型が、約10又は16 D抗原ユニットの量で存在し；IRVが、約10 µgの量で存在し；H.インフルエンザ菌b型PRP-TTコンジュゲートが、約5 µgのPRP含有量の量で存在し；B型肝炎表面抗原 (HBsAg) が、約12.5 µgの量で存在し；総アルミニウム (Al<sup>3+</sup>) 含有量が、0.9mg以下の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、約3.25mgの量で存在し；Lヒスチジンが、約1.55mgの量で存在する、請求項28に記載のワクチン。

【請求項 3 0】

D、T、wP、Hib B、HBsAg、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、約22.5Lfの量で存在し；Tが、約7.5Lfの量で存在し；wPが、約1510Uの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化ソーク株が、約10 D抗原ユニット、2型が、約2 D抗原ユニット、3型が、約10又は16 D抗原ユニットの量で存在し；IRVが、約10 µgの量で存在し；H.インフルエンザ菌b型PRP-CRM<sub>197</sub>コンジュゲートが、約10 µgのPRP含有量の量で存在し；B型肝炎表面抗原 (HBsAg) が、約12.5 µgの量で存在し；総アルミニウム (Al<sup>3+</sup>) 含有量が、0.9mg以下の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、約3.25mgの量で存在し；Lヒスチジンが、約1.55mgの量で存在する、請求項28に記載のワクチン。

【請求項 3 1】

D、T、wP、Hib B、HBsAg、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、1～50Lfの範囲の量で存在し；Tが、1～30Lfの範囲の量で存在し；wPが、10～5010Uの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化セーピン株が、1～20 D抗原ユニットの範囲、2型が、1～20 D抗原ユニットの範囲、3型が、1～20 D抗原ユニットの範囲の量で存在し；IRVが、1～30 µgの範囲の量で存在し；H.インフルエンザ菌b型PRPタンパク質コンジュゲートが、2～20 µgのPRP含有量の範囲の量であり；B型肝炎表面抗原 (HBsAg) が、5～30 µgの範囲の量で存在し；総アルミニウム (Al<sup>3+</sup>) 含有量が、0.4～1.5mgの範囲の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、2～6mgの範囲の量で存在し；Lヒスチジンが、0.5～5mgの範囲で存在する、請求項1に記載のワクチン。

【請求項 3 2】

D、T、wP、Hib B、HBsAg、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、約22.5Lfの量で存在し；Tが、約7.5Lfの量で存在し；wPが、約1510Uの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化セーピン株が、約5 D抗原ユニット、2型が、約16 D抗原ユニット、3型が、約10 D抗原ユニットの量で存在し；IRVが、約10 µgの量で存在し；H.イ

ンフルエンザ菌b型PRP-TTコンジュゲートが、約5 $\mu$ gのPRP含有量の量で存在し；B型肝炎表面抗原（HBsAg）が、約12.5 $\mu$ gの量で存在し；総アルミニウム（Al<sup>3+</sup>）含有量が、0.9mg以下の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、約3.25mgの量で存在し；Lヒスチジンが、約1.55mgの量で存在する、請求項31に記載のワクチン。

【請求項33】

D、T、wP、Hib B、HBsAg、IPV及びIRVを含むワクチンであって、ここで、Dが、約22.5Lfの量で存在し；Tが、約7.5Lfの量で存在し；wPが、約15IUの範囲の量で存在し；1型ポリオウイルスの減用量不活性化セーピン株が、約5 D抗原ユニット、2型が、約16 D抗原ユニット、3型が、約10 D抗原ユニットの量で存在し；IRVが、約10 $\mu$ gの量で存在し；H.インフルエンザ菌b型PRP-CRM<sub>197</sub>コンジュゲートが、約10 $\mu$ gのPRP含有量の量で存在し；B型肝炎表面抗原（HBsAg）が、約12.5 $\mu$ gの量で存在し；総アルミニウム（Al<sup>3+</sup>）含有量が、0.9mg以下の量で存在し；2-フェノキシエタノールが、約3.25mgの量で存在し；Lヒスチジンが、約1.55mgの量で存在する、請求項31に記載のワクチン。

【請求項34】

前記IPV及びIRV抗原が、水酸化アルミニウムに個々に吸着され、他の抗原が、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、及びそれらの組み合わせの1つ以上から選択されるアルミニウム塩に吸着されていないか、又は吸着されているかのどちらかである、請求項1～33の何れか1項に記載のワクチン。

【請求項35】

前記ワクチンが、ヒスチジン、スクロース、グリシン、及び塩化ナトリウムを含む群から選択される賦形剤；より好ましくは、5～40mMの濃度範囲のヒスチジン、最も好ましくは、20mMの濃度のヒスチジンを任意で含む、請求項1～33の何れか1項に記載のワクチン。

【請求項36】

a) 水酸化アルミニウム上にIPV（セーピン/ソーク株）バルク及びIRVバルクを個別に吸着させる工程、

b) 一価のIPV及びIRVのバルクを混合する工程及びその混合物をロッカー上、2～8℃で2時間保つ工程

を含む、請求項1及び14に記載の混合ワクチンの製造方法。

【請求項37】

a) 水酸化アルミニウム上にIPV（セーピン/ソーク株）バルク及びIRVバルクを個別に吸着させ、続いてpHを6.2～6.6、より好ましくは、6.5に調整する工程、

b) リン酸アルミニウム上にDを吸着させ、続いてpHを5.5～6.5に調整し、Tを加え、室温で18～24時間攪拌することによって混合する工程、

c) 上記混合物（工程a及び工程bで得られたもの）を加え、続いてpHを6.4～6.6に調整し、室温で60分間攪拌する工程、

d) wP抗原及び安定剤を上記混合物に加え、続いて60分間攪拌し、2～8℃で一晩静止状態に置く工程、

e) 工程dで得られた混合物にHib PRPコンジュゲート及び2-PEを2～8℃で加え、続いてpHを6.4～6.6に調整する工程、

f) 工程eで得られた混合物にNaCl及びWFI（q.s.）を加え、続いて2時間攪拌する工程を含む、請求項1及び請求項22～27の何れか1項に記載の（六価）混合ワクチンの製造方法。

【請求項38】

a) 水酸化アルミニウム上にIPV（セーピン/ソーク株）バルク及びIRVバルクを個別に吸着させ、続いてpHを6.2～6.6に調整する工程、

b) リン酸アルミニウム上にHBsAgを吸着させ、続いてpHを6.0～6.5に調整する工程、

c) リン酸アルミニウム上にDを吸着させ、続いてpHを5.5～6.5に調整し、Tを加える工程、

d) 工程b及びcで得られた混合物を、室温で18～24時間攪拌することによって混合する工程、

e) 上記混合物（工程a及びbで得られたもの）を加え、続いてpHを6.4～6.6に調整し、室温で60分間攪拌する工程、

f) wP抗原及び安定化剤を上記混合物に加え、続いて60分間攪拌し、2～8 で一晩静止状態に置く工程、

g) 工程dで得られた混合物にHib PRPコンジュゲート及び2-PEを2～8 で加え、続いてpHを6.4～6.6に調整する工程

h) 工程eで得られた混合物にNaCl及びWFI (q.s.)を加え、続いて2時間攪拌する工程、を含む、請求項1及び請求項28～33の何れか1項に記載の（七価）混合ワクチンの製造方法。

【請求項39】

i) ゲル浸透クロマトグラフィーを用いることによって得られる前記精製ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドが、少なくとも80%の単量体含有量を有し、

ii) シアニル化コンジュゲーションプロセスを用いて調製され、次いで賦形剤の存在下で低温混合することによって調製された前記Hib PRP-キャリアタンパク質は、より高い最小の遊離PRP放出及び改善された免疫原性を示し、

iii) 混合における後期段階で加えられる前記全細胞性百日咳抗原が、加水分解に基づく分解を最小限に抑え、安定且つ、免疫原性のwP抗原を提供する、

請求項1～38の何れか1項に記載のワクチン。

【請求項40】

不活性化ロタウイルスの濃度が、1～30 µg/用量である、請求項14に記載のワクチン。

【請求項41】

i) ソーク又はセービン株から選択される不活性化ポリオウイルス抗原；

ii) 不活性化ロタウイルス抗原、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、全細胞性百日咳、HBsAg、Hib PRPキャリアタンパク質コンジュゲート、髄膜炎菌A抗原、髄膜炎菌C抗原、髄膜炎菌W-135抗原、髄膜炎菌Y抗原、髄膜炎菌X抗原、肺炎レンサ球菌抗原、髄膜炎菌Bプレブ又は精製された抗原、黄色ブドウ球菌抗原、炭疽、BCG、A型肝炎抗原、B型肝炎抗原、ヒトパピローマウイルス、腸チフス菌抗原、無細胞百日咳、改変アデニル酸シクラーゼ、マラリア抗原（RTS.S）、麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、デング熱、ジカ、エボラ、チクングニア熱、日本脳炎、下痢の抗原を含む群から選択される任意の1つ以上の抗原；及び

iii) 水酸化アルミニウム又はリン酸アルミニウム等のアルミニウム塩から選択される1つ以上のアジュバント、

を含む混合ワクチンであって、ここで、前記ポリオウイルス抗原が、セービンの1型、2型若しくは3型；又はソークの1型マホニー、2型MEF、若しくは3型サウケットから選択される少なくとも1つの不活性化ポリオウイルス株を有する減用量組成物である、混合ワクチン。