

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7621657号
(P7621657)

(45)発行日 令和7年1月27日(2025.1.27)

(24)登録日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	9/127 (2025.01)	A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/64 (2017.01)	A 6 1 K	47/64

請求項の数 25 (全36頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-566082(P2021-566082)
 (86)(22)出願日 令和2年5月7日(2020.5.7)
 (65)公表番号 特表2022-531610(P2022-531610
 A)
 (43)公表日 令和4年7月7日(2022.7.7)
 (86)国際出願番号 PCT/IB2020/054346
 (87)国際公開番号 WO2020/225769
 (87)国際公開日 令和2年11月12日(2020.11.12)
 審査請求日 令和5年1月27日(2023.1.27)
 (31)優先権主張番号 115500
 (32)優先日 令和1年5月7日(2019.5.7)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 ポルトガル(PT)

(73)特許権者 516116507
 ユニベルズィダード ドゥ ミンホ
 UNIVERSIDADE DOMIN
 HO
 ポルトガル国 4704-553 ブラガ
 ラルゴ ドゥ バコ
 (74)代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74)代理人 230118913
 弁護士 杉村 光嗣
 (74)代理人 100196298
 弁理士 井上 高雄
 (72)発明者 ディアナ イサベル ペレイラ グイマラ
 エス
 ポルトガル国 4600-235 アマラ
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 リポソームの製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

リン脂質およびステロイドの疎水性分子をエタノールと混合してエタノール相を調製する工程と、

活性成分およびターゲティング剤を用いて緩衝液中に水相を調製する工程と、

約50～約80の温度で、前記水相に前記エタノール相を、前記エタノール相と前記水相との体積比を1:1～3:2として注入してリポソームを得る工程と、

前記エタノールを除去する工程と、

残留する遊離の前記活性成分を適切な方法、具体的にはタンジェンシャルフローろ過によって除去してリポソーム分散液を得る工程と、

任意で、前記リポソーム分散液を前記水相で1～10倍にさらに希釈する工程と、を逐次的に有し、

前記ターゲティング剤は、リポソーム成分と共に役しているか、脂質膜に組み込まれているペプチドであり、

前記水相の初期体積に対する前記エタノールの濃度が40%～60%である、活性成分をリポソームに封入する方法。

【請求項2】

前記エタノールの除去が、蒸発またはタンジェンシャルフローろ過によって行なわれる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記ステロイドがコレステロールである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記リポソーム分散液を前記水相で 1 ~ 10 倍にさらに希釈する工程を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記エタノール相が約 2 ~ 4 ml / 分の速度で注入される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記水相の初期体積に対する前記エタノールの濃度が 50 % である、請求項 1 ~ 5 に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記温度が 60 または 70 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記活性成分が、pH 約 4 ~ 約 7 で少なくとも 1 つの負電荷を含む多荷電分子である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記活性成分が薬剤、イメージング剤または治療薬である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記薬剤が、抗がん剤、抗リウマチ剤、抗神経変性疾患剤、抗酸化剤、抗炎症剤、解熱剤、抗生素、抗ウイルス剤、鎮痛剤、またはそれらの組み合わせである、請求項 9 に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記注入工程が攪拌下で行なわれる、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記ターゲティング剤が、配列番号 1 、配列番号 2 、配列番号 3 、またはその組み合わせのリストから選択される配列と少なくとも 90 % の同一度を有する少なくとも 1 種のペプチドである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記水相がリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記エタノール相が、アニオン性、中性、またはカチオン性のリン脂質を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記エタノール相の前記リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、および / またはそれらの誘導体もしくは混合物からなるリストから選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記エタノール相の前記リン脂質が、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 17】

前記エタノール相が、ステルス剤、ターゲティング剤、またはそれらの混合物をさらに含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記ステルス剤がポリエチレングリコール (PEG) またはガングリオシドである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記ポリエチレングリコール (PEG) が、リン脂質に結合されている、請求項 18 に

50

記載の方法。

【請求項 2 0】

前記リン脂質がジステアロイルホスファチジルエタノールアミンである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記ターゲティング剤が前記脂質膜に組み込まれている請求項 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記活性成分がイメージング剤または治療薬である、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 2 3】

前記イメージング剤または治療薬が疎水性または親水性である、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記イメージング剤が染料である、請求項 2 2 または 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記活性成分が、メトトレキサート、ドキソルビシンまたはそれらの混合物である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

本開示は、少ない製造工程で封入される薬剤の高い封入効率を得るための、リポソームの製造方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

リポソームとは、1つ以上の同心円状のリン脂質層（ラメラ）に囲まれた水性のコアからなる人工的な微小ベシクルであると定義されている [非特許文献 1] 。リポソームは、自然界に存在する物質で構成されているため、毒性がなく生分解性があることから、さまざまな治療薬のキャリアとして広く注目されている [非特許文献 2] 。リポソームは、親水性物質（水性分画内）、疎水性物質（脂質膜内）、両親媒性物質（脂質 - 水界面）を取り込むことができるため、幅広い用途が期待されている [非特許文献 3] 。さらに、リポソームに封入されている生理活性物質は、すぐに希釈されたり分解されたりせずに保護される。これらの理由から、リポソームは発見されて以来、最も多く使用されているナノキャリアシステムとなっている。

30

【0 0 0 3】

リポソームがいくつかの目的で広く使用されるようになったことにより、効率的かつ再現性を有し、最も簡便な調製方法を開発することが求められている。リポソームの調製方法にはさまざまな方法があり、数多くの変形例がある。多くの研究室では、その簡便さから、1965年に最初に報告された脂質薄膜水和法が用いられている [非特許文献 4] 。しかし、薄膜法は大規模な製造には不向きな傾向がある。また、塩素系溶媒の使用も懸念される。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 4】

【文献】国際公開第 2 0 1 3 / 0 8 4 2 0 8 号

【文献】米国特許第 4 7 5 2 4 2 5 号明細書

【文献】米国特許第 5 5 4 9 9 1 0 号明細書

【文献】米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 7 1 2 8 0 号明細書

【文献】米国特許第 5 3 1 6 7 7 1 号明細書

【文献】米国特許第 5 9 3 9 0 9 6 号明細書

50

【文献】国際公開第 2013 / 64911 号

【文献】国際公開第 01 / 05374 号

【非特許文献】

【0005】

【文献】Wang, A. Z., Langer, R., and Farokhzad, O. C., Nanoparticle Delivery of Cancer Drugs, *Annual Review of Medicine*. 2012, 63, 185-198.

【文献】Hong, M.-S., Lim, S.-J., Lee, M.-K., Kim, Y. B., and Kim, C.-K., Prolonged Blood Circulation of Methotrexate by Modulation of Liposomal Composition, *Drug Delivery*. 2001, 8, 231-237.

【文献】Laouini, A., Jaafar-Maalej, C., Limayem-Blouza, I., Sfar, S., Charcosset, C., and Fessi, H., Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art, *Journal of Colloid Science and Biotechnology*. 2012, 1, 147-168.

【文献】Bangham, A. D., Standish, M. M., and Watkins, J. C., Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids, *Journal of Molecular Biology*. 1965, 13, 238-IN27.

【文献】Batzri, S. and Korn, E. D., Single bilayer liposomes prepared without sonication, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1973, 298, 1015-1019.

【文献】Naeff, R., Feasibility of topical liposome drugs produced on an industrial scale, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1996, 18, 343-347.

【文献】Sur, S., Fries, A. C., Kinzler, K. W., Zhou, S., and Vogelstein, B., Remote loading of preencapsulated drugs into stealth liposomes, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014, 111, 2283-2288.

【文献】Gubernator, J., Active methods of drug loading into liposomes: Recent strategies for stable drug entrapment and increased in vivo activity. Vol. 8. 2011. 565-80.

【文献】Duong, A. D., Collier, M. A., Bachelder, E. M., Wyslouzil, B. E., and Ainslie, K. M., One Step Encapsulation of Small Molecule Drugs in Liposomes via Electrospray-Remote Loading, *Mol Pharm*. 2016, 13, 92-9.

【文献】Jaafar-Maalej, C., Diab, R., Andrieu, V., Elaissari, A., and Fessi, H., Ethanol injection method for hydrophilic and lipophilic drug-loaded liposome preparation, *J Liposome Res*. 2010, 20, 228-43.

【文献】Pons, M., Foradada, M., and Estelrich, J., Liposomes obtained by the ethanol injection method, *International Journal of Pharmaceutics*. 1993, 95, 51-56.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

エタノール注入法は、GMPに適合した大規模リポソーム製造のための興味深い技術である。この方法は、脂質の分解または酸化による変化をさせないのみならず、簡便であること、GMPに適合した溶媒であること、迅速に導入でき再現性があることなど、いくつかの利点を備える。エタノール注入法は、超音波処理を行わずにスモールユニラメラベシクル (SUV) を調製するための最初の選択肢の1つとして1973年にBatzriとKornによって報告された [非特許文献5]。水相のエタノールをすぐに希釈すると、脂質分子が沈殿し、2層の平面状の断片が形成される。これらの脂質二重膜の断片は、(搅拌および/または超音波により) 系内のエネルギーを散逸させると、分子の疎水性部分の水性環境への露出を減少させようとし、その結果、これらの断片が湾曲して準球状の構造をとる。その後、いくつかの研究において、エタノール注入法の調製パラメータ (脂質

10

20

30

40

50

の濃度および組成、注入速度、両相の温度、攪拌速度など)が、得られるリポソームの特性(サイズ分布、ゼータ電位、薬物封入効率など)に及ぼす影響が研究された[非特許文献6]。

【0007】

従来のエタノール注入法では、エタノール相は水相に比べて割合が低く、通常5~10%である。エタノールを蒸発させた後、ベシクルのサイズを小さくするためにリポソーム分散液を押し出す。簡潔に述べると、従来のエタノール注入法は、

1. 水相に脂質(エタノール)を注入する工程と、
2. 押出を行ないリポソームのサイズを小さくする工程と、
3. 封入されなかった薬剤を除去する工程と、の3つの主要工程を有する。

【0008】

一般に、リポソーム状の治療薬またはイメージング剤のローディングは、パッシブまたはアクティブな方法で行なわれる。

【0009】

パッシブローディングでは、目的の薬剤を含む水溶液に乾燥した脂質膜を溶解させる。この方法は、水溶性の薬剤にしか用いることができず、ローディング効率が低い(5%以下)ことが多い。この方法は、化学構造によらず、広範囲の化合物に使用することができる。

【0010】

アクティブローディングでは、リポソーム膜間のpH勾配によって薬剤が内包化される[非特許文献7]。このプロセスは効率が非常に高く(95%)、リポソーム内濃度を向上させ、貴重な化学療法剤の廃棄を最小限に抑えることができる。

【0011】

しかし、この方法(アクティブローディング)では、リポソームの内部と外部とで緩衝液の極端なpHを用いて、分子に異なるプロトン化状態を持たせる必要がある。このように、リポソームの内外で2つの異なるpHが設定されると、特定の分子が脂質二重層に拡散する。このように、pH勾配は、両親媒性の弱い塩基および酸を移動させ、保持するための駆動力となる[非特許文献8]。

【0012】

また、膜間の硫酸アンモニウム勾配を利用した弱塩基性アミンの治療薬またはイメージング剤のアクティブローディング手法が文献に報告されている。この場合、アンモニアの勾配によってpH勾配が生じ、リポソーム内への薬剤のアクティブな輸送が行なわれる。その後、硫酸塩がイオン化された薬剤の対イオンとして作用し、リポソーム内に沈殿する。Doxilの場合、この手法が、リポソーム状ドキソルビシンの製造に適用されている。Myocetは、リポソーム状ドキソルビシンをリモートローディングした別の例であり、クエン酸によりpH勾配を形成する[非特許文献9]。

【0013】

アクティブローディングプロセスでは、従来のエタノール注入法でリポソームを調製した後、リポソーム外相(extra-liposomal phase)を除去し、次にリポソーム外相に薬剤を添加してリポソームをインキュベートすることで、リモートローディングプロセスを行なう。簡潔に述べると、アクティブローディングのプロセスは、

1. 水相に脂質(エタノール)を注入する工程と、
2. 押出を行ないリポソームのサイズを小さくする工程と、
3. リポソーム外相を除去する工程と、
4. 薬剤を含むリポソームをインキュベートする工程と、
5. 封入されなかった薬剤を除去する工程と、の5つの主要工程を有する。

【0014】

特許文献1(Paulo A. et al., 2013, *Liposomes and its production method*)には、脂質膜水和法であるリポソームの製造方法が記載されている。

【0015】

10

20

30

40

50

特許文献 2 (Martin F. et al., 1988, High-encapsulation liposome processing method) には、クロロホルムを用いたリポソームの製造方法が記載されている。製造されるリポソームは 1 . 5 ミクロン以上で、押し出してサイズを小さくする必要がある (元々封入されていた薬剤は失われる) 。

【 0 0 1 6 】

特許文献 3 (Szoka F. et al., 1994, Preparation of liposome and lipid complex compositions) には、水、アルコール、ハロゲン化炭化水素系溶媒への溶解度が低い化合物を含むリポソームを得る方法が記載されている。この方法では、脂質を非プロトン性溶媒の溶液に溶解させるが、この溶液は、脂質を可溶化するために必要な場合には追加で低級アルカノールを含んでよい。この方法では、決められたサイズのリポソームを得るために押出が必要である。

10

【 0 0 1 7 】

特許文献 4 (Zhang Y, 2011, Method of making liposomes, Liposome compositions made by the methods, and methods of use of the same) には、アスコルビン酸またはその塩を封入するために、水溶液がエチレンジアミン四酢酸 (E D T A) を含むリポソームを得る方法が記載されている。このリポソーム組成物は、約 2 0 0 ~ 約 5 0 0 n m の選択された平均粒径を有する。

【 0 0 1 8 】

特許文献 5 (Barenholz, Y. et al., 1994, Method of amphiphatic drug loading in liposomes by ammonium ion gradient) には、膜間勾配を用いた弱両親媒性薬物のリポソームへのアクティブなローディングが記載されている。

20

【 0 0 1 9 】

特許文献 6 (Clerc, S.Y. and Barenholz, 1999, Stably encapsulating a weak acid drug in liposomes, at a high concentration) には、弱酸性薬物が高濃度で封入されているリポソームが記載されている。この方法では、内側が高く外側が低い pH 勾配を得るために弱酸の塩を用いたプロトンシャトル機構を採用している。

【 0 0 2 0 】

特許文献 7 は、脂質層内に封入された核酸、タンパク質、ペプチドなど、脂質に封入された負電荷を有する治療用ポリマーを製造するための方法および組成物に関する。

【 0 0 2 1 】

特許文献 8 は、あらかじめ作製した脂質ベシクル、電荷を有する治療薬 (脂質とは反対の電荷) 、および不安定化剤を混合した後、脂質に封入された電荷を有する治療薬粒子を製造するための方法および組成物に関する。

30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 2 】

本明細書の方法は、ナノ粒子を製造するために追加の処理工程を必要とせずに、対象とするリポソームにおいて、従来の方法と同等またはそれ以上の低分子の封入効率を実現できるという利点を備える。本方法では、構造内に中性の pH (5 ~ 8) で多価の電荷を有する分子、つまり負電荷を有する分子、例えばメトテキトラートおよびドキソルビシンなどがより良好に封入される。メトテキトラートは封入率が高く、ドキソルビシンは工程数が少ない (表 2 および表 3) 。

40

【 0 0 2 3 】

本提案の代替方法では、同様の体積比のエタノール : 水相を用いた前濃縮法を用いて、治療薬またはイメージング剤のより高い封入効率を実現し、最後にリポソームが希釈されてよい。本提案の新しい方法は、産業プロセスにおいて望ましい工程数の削減 (わずか 2 工程) を実現する。これら特徴が、初めてこの同じ方法に集約されており、これにより、この方法は文献で報告されている方法とは差違を有するものとなる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

リポソームがいくつかの目的で広く使用されるようになったことにより、効率的かつ再

50

現性を有し、最も簡便な調製方法を開発することが求められている。既存の方法では、工業的な大規模化が煩雑であり、かつ／または目的の薬剤の封入効率が低い。そのためには、工程数が少なく、かつ封入される薬剤の高い封入効率を実現する方法の開発が肝要である。

【0025】

リポソームの表面および膜層の特性を調整するために、リポソームの製造に使用される脂質が変更または修正されてよい。脂質には、その電荷に基づき、中性、カチオン性、アニオン性という異なるクラスが存在する。リン酸頭基 (phosphate head group) に有機分子を付加すると、ホスファチジルエタノールアミン (P E) 、ホスファチジルセリン (P S) 、ホスファチジルグリセロール (P G) 、およびホスファチジルコリン (P C) など、さまざまな種類のリン脂質が得られる。これらの脂質はすべてリポソームの製造に使用することができる。

【0026】

未修飾のリポソームは、マクロファージによって除去されるため、循環に長時間残存することができない。これらの問題を課題するための最初の試みの1つは、二重膜の流動性を変更するため、ステロイドを含有させるなどの脂質膜の成分の調整が中心的であった。このように、本発明者らのリポソーム製剤は、コレステロール (C H) を好ましくは含有してよく、そのモル比は 35 ~ 55 %、好ましくは 35 ~ 40 % に変化させることができる。リポソームにコレステロールを組み込むと、脂質二重層中のリン脂質の充填が増えることにより、血中タンパク質との相互作用が低下することが示された。

【0027】

さらに、好ましい実施では、合成ポリマーであるポリエチレングリコール (P E G) をリポソームに含有させた。P E G 含有リポソームは、血中タンパク質との結合が少なく、R E S の取り込みが減少し、そのため、循環系内にリポソームが長時間残存した。これは、薬物送達に対する従来のリポソームの血液循環を延長し、共役リン脂質であるD S P E - M P E G はこれらの新しい製剤の脂質膜に 4 ~ 12 %、好ましくは 5 ~ 10 % のモル比で組み込まれた。

【0028】

また、ガングリオシドを付加した表面修飾リポソームは、非修飾リポソームに比べて血流中の循環時間が長いことも示された。これらの特徴は、免疫療法でのガングリオシドの利用に役立つ可能性がある。静脈内注射後のリポソームのR E S 取り込みの試験で数種類の糖脂質を試験した。糖脂質 G M 1 (脳組織由来のモノシアロガングリオシド) は、リポソーム表面に取り込まれると R E S の取り込みを大幅に減少させ、この製剤は数時間にわたり血液循環に残存した。

【0029】

アクティブターゲティングとは、リポソームの表面をターゲティングリガンドで特異的に修飾することにより、標的部位への集積または標的細胞への細胞内送達を可能にするものである。リポソームが特定のリガンドを含んでいると、受容体を介したエンドサイトーシスによって内容物が細胞内に放出される。膜表面へのターゲティング剤の組み込みは、リン脂質または脂肪アシル鎖への共役、あるいは脂質膜への組み込みによって行なわれる。

【0030】

リポソームの調製法にはさまざまな方法があり、数多くの種類がある。エタノール注入法 (5 % エタノール) では、水溶性物質を含む水溶液の一部がベシクルの内部にパッシブに封入される。この方法の利点は、その簡便さにあるものの、この方法で封入可能な水溶性の治療薬またはイメージング剤の割合は非常に低い。

【0031】

リモートローディングでは、一般に、最初の塩または低pHの緩衝液内で空のリポソームを調製する。その後、透析またはサイズ排除クロマトグラフィーを用いる、あるいはpHをわずかに塩基性にすることで、リポソーム外相を除去する。最後に、リポソーム外相に薬剤を添加し、リポソームをインキュベートすることで、リモートローディングのプロ

10

20

30

40

50

セスを進行させる [非特許文献 6] 。工程数が多いため、製造プロセスの大規模化が難しく、この標準的なアプローチのさらなる開発を進める上での障壁となっている。

【 0 0 3 2 】

そこで、本発明者らは、少ない製造工程数でリポソームに薬剤を封入する方法の最適化に注力している。実際、使用された薬剤のうち少量しか封入されず（例えばメトトレキサート薬では 3 ~ 5 % ）、廃棄される薬剤の量が多く、大規模化の際に問題となる可能性がある。封入される薬剤を増やすために、製造方法のいくつかの工程でさまざまな条件を試した。詳細には、（逆にして）リン脂質を含有する有機相に水相を添加する、エタノールを除去しない、70 ではなく室温で注入を行なう、注入速度を変えた試験を行なう、有機相の濃度を変える（5 % ~ 95 % ）などを行なった。

10

【 0 0 3 3 】

本発明は、新しいリポソームの製造方法であり、リポソームの疎水性成分をエタノールに溶解させ、激しく攪拌しながら約 2 ~ 4 ml / 分の速度で水相に注入する。エタノール：水相の初期の体積比は 1 / 1 である。エタノールを蒸発させるか、またはタンジェンシャルフローろ過を行なった後、リポソーム分散液を 1 ~ 10 倍に希釈して、望ましい最終濃度とする。

【 0 0 3 4 】

一実施形態では、前濃縮法は、

脂質（エタノール）を水相（1 : 1 v / v ）に注入し、その後、希釈を行なう工程と、封入されなかつた薬剤を除去する工程と、の 2 つの主要工程を有する。

20

【 0 0 3 5 】

一実施形態では、この方法により、少ない工程数（わずか 2 工程）で、メトトレキサートなどの多電荷を有する薬剤の高い封入効率（例えば、約 40 % ）を実現することができる。初期の前濃縮（少ない体積の水の使用）により、リン脂質濃度が上がり、この結果、高い封入効率が得られる。さらに、エタノール：水相の初期の体積比を 1 : 1 にすることで、極性の異なる 2 つの相の間をバランスさせ、薬剤の封入が促進される。

【 0 0 3 6 】

一実施形態では、本開示は、リポソームに活性成分を封入する方法に関し、この方法は、リン脂質およびステロイド、好ましくはコレステロールの疎水性分子をエタノールと混合してエタノール相を調製する工程と、

30

活性成分およびターゲティング剤を用いて緩衝液中に水相を調製する工程と、

約 50 ~ 約 80 の温度で、前記水相に前記エタノール相を、前記エタノール相と前記水相との体積比を 1 : 1 ~ 3 : 2 として注入してリポソームを得る工程と、

前記エタノールを蒸発させるか、またはタンジェンシャルフローろ過で除去することにより、前記エタノールを除去する工程と、

残留する遊離の前記活性成分を適切な方法、具体的にはタンジェンシャルフローろ過によって除去する工程と、を逐次的に有し、

前記ターゲティング剤は、リポソーム成分と共に役しているか、脂質膜に組み込まれているペプチドである。

【 0 0 3 7 】

40

別の実施形態では、本開示は、前記リポソーム分散液を前記水相で 1 ~ 10 倍にさらに希釈する工程をさらに含む、方法に関する。

【 0 0 3 8 】

さらなる実施形態では、本開示は、前記エタノール相が約 2 ~ 4 ml / 分の速度で注入される方法に関する。

【 0 0 3 9 】

さらなる実施形態では、本開示は、前記注入工程が攪拌下で行なわれる方法に関する。

【 0 0 4 0 】

さらなる実施形態では、本開示は、前記活性成分が薬剤、特に抗がん剤、抗リウマチ剤、抗神経変性疾患剤、抗酸化剤、抗炎症剤、解熱剤、抗生素、抗ウイルス剤、鎮痛剤、ま

50

たはそれらの組み合わせである方法に関する。

【0041】

別の実施形態では、本開示は、前記ターゲティング剤が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、またはその組み合わせのリストから選択される配列と少なくとも90%の同一度を有する、少なくとも95%、好ましくはまたは少なくとも96%同一である、または少なくとも97%同一である、または少なくとも98%同一である、または少なくとも99%同一である、少なくとも1種のペプチドである方法に関する。

【0042】

比較のために配列をアライメントする方法は当技術分野で公知であり、そのような方法にはGAP、BESTFIT、BLAST、FASTA、TFASTAなどがある。GAPは、NeedlemanおよびWunsc h ((1970) J Mol Biol 48: 443-453)のアルゴリズムを用いて、一致数が最大でギャップ数が最小となる2つの配列のグローバルな(配列全体の)アライメントを検出する。BLASTアルゴリズム(Altschul et al. (1990) J Mol Biol 215: 403-10)は、配列の同一性のパーセントを計算し、2つの配列の相同性の統計的分析を行なう。BLAST解析を行なうためのソフトウェアは、アメリカ国立生物工学情報センター(National Centre for Biotechnology Information; NCBI)によって公開されている。また、相同性および同一性のグローバルな割合は、MatGATソフトウェアパッケージで利用可能な方法の1つを用いて求めることもできる(Campanella et al., BMC Bioinformatics. 2003 Jul 10; 4:29. MatGAT: an application that generates similarity/identity matrices using protein or DNA sequences)。当業者にとって自明なように、わずかな手動編集を行なって保存されたモチーフ間のアライメントを最適化することができる。本主題においてパーセンテージで示される配列の同一性の値は、BLASTを用いてデフォルトのパラメータで、アミノ酸配列全体について求めたものである。

【0043】

別の実施形態では、本開示は、前記水相の初期体積に対する前記エタノールの濃度が40%~60%、好ましくは50%である方法に関する。

【0044】

別の実施形態では、本開示は、前記温度が60または70である方法に関する。

【0045】

別の実施形態では、本開示は、前記活性成分が、pH約4~約7で少なくとも1つの負電荷を含む多荷電分子、特にメトキトラートまたはドキソルビシンである方法に関する。

【0046】

さらなる実施形態では、本開示は、前記水相がリン酸緩衝生理食塩水(PBS)である方法に関する。

【0047】

別の実施形態では、本開示は、前記エタノール相が、アニオン性、中性、またはカチオン性のリン脂質を含む方法に関する。

【0048】

さらなる実施形態では、本開示は、前記エタノール相が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、および/またはそれらの誘導体もしくはそれらの混合物、特に1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンを含む、方法に関する。

【0049】

別の実施形態では、本開示は、前記エタノール相が、ステロイド、ステルス剤、ターゲティング剤、またはそれらの混合物を含む方法に関する。

【0050】

さらなる実施形態では、本開示は、前記ステロイドがコレステロールおよび/またはその誘導体、特にヘミスコハク酸コレステリルである方法に関する。

【0051】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本開示は、前記ステルス剤がポリエチレングリコール(PEG)またはガングリオシドである方法に関する。

【0052】

さらなる実施形態では、本開示は、前記ポリエチレングリコール(PEG)が、リン脂質、特にジステアロイルホスファチジルエタノールアミンに結合されている方法に関する。

【0053】

別の実施形態では、本開示は、前記ターゲティング剤が脂質膜に組み込まれている方法に関する。

【0054】

別の実施形態では、本開示は、前記活性成分がイメージング剤または治療薬である方法に関する。

10

【0055】

さらなる実施形態では、本開示は、前記イメージングまたは治療薬が疎水性または親水性である方法に関する。

【0056】

別のさらなる実施形態では、本開示は、前記イメージング剤が染料である方法に関する。

【0057】

本開示は、少ない製造工程数で、詳細には、従来のリポソーム製造プロセスの押出工程を省略して、封入される薬剤の高い封入効率を得るためにリポソームの製造方法に関する。本発明のリポソームは、抗がん剤、抗酸化剤、抗炎症剤、解熱剤、抗生素、抗ウイルス剤、抗リウマチ剤、鎮痛剤、成長因子、またはそれらの混合物などの治療薬を運搬することを対象としている。

20

【0058】

本明細書の方法は、ナノ粒子を製造するために追加の処理工程を必要とせずに、対象とするリポソームにおいて、従来の方法と同等またはそれ以上の低分子の封入効率を実現できるという利点を備える。

【実施例】

【0059】

少ない製造工程で封入される薬剤を増やすために、製造方法のいくつかの工程で多くの条件を試験した。その結果から、初期のエタノールの割合が封入効率に大きく影響することが示された。エタノールの体積を従来の5%よりも増やし(初期の水相に対して50%)、さらに薬剤の水溶液の体積を少なくすると、封入効率の大幅な向上がみられた(その後、エタノールの蒸発またはタンジェンシャルフローろ過の後、サンプルを5倍に希釈して通常の薬剤濃度とする)。この割合となった後は、ベシクルのサイズが、エタノールの体積によって正の影響を受ける。実際、エタノールの体積が多い(50%)バッチでは、従来法で製造されたリポソームのバッチよりも大きなベシクル(<150nm)がみられた。この結果は、水相中の体積増加に伴うエタノールの拡散が遅くなり、リン脂質の自己組織化が遅くなることで、サイズの大きなリポソームが形成されるためと考えられる。したがって、ベシクルのサイズが小さいほど、水性コアの体積が減り、得られる封入効率が低下する。これは、リポソームの水性コアに親水性の薬剤が主に封入されるためである[非特許文献10、非特許文献11]。しかし、エタノールの初期の体積として50%を使用することで、封入効率とサイズとの妥協点を得ることができた。エタノールをこの割合としたときに得られたりポソームは、サイズが小さく(<150nm)、低いPDI値(<0.1)を示した。また、これらの条件では、通常は減らすために押出工程が必要であり、ベシクルの均一なサイズが完全に拡張可能である。

30

【0060】

(リポソームの製造)

一実施形態では、エタノール注入法を用いて、DOP E / コレステロール / DSPE - MPEG(モル比 = 54 : 36 : 10)から形成されるリポソームを調製した。簡潔に述べると、脂質(DOP E、コレステロール、およびDSPE - MPEG)を60%のエタ

40

50

ノール（従来のエタノール注入法では 5 %、本提案の新しい前濃縮法では初期の 20 % 水相に対して 50 %）に溶解させた。

【0061】

この溶液を攪拌下で水溶液（リン酸緩衝生理食塩水（P B S））に注入した。このプロセスは 70 で行なわれ、エタノールの全体積を蒸発させるのに必要な時間の間行なわれる。

【0062】

従来のエタノール注入法では、サイズを小さくするためにリポソームが押し出される。前濃縮法では、エタノールの蒸発またはタンジェンシャルフローろ過の後、リポソーム分散液を P B S 中で 5 倍に希釈する（残りの体積である 80 % を加える）。リポソームに取り込まれなかつた遊離の治療薬またはイメージング剤は、カットオフ 5 k D a のゲルろ過クロマトグラフィーカラム（8.3 mL の S e p h a d e x G - 25 媒質を含む P D - 10 脱塩カラム）（G E ヘルスケア）にかけた後サンプルから除去した。親水性の治療薬またはイメージング剤（メトトレキサート、ドキソルビシンなど）は、従来のエタノール注入法でも、本提案の新しい前濃縮法でも、この水相に存在する。リモート／アクティブローディングでは、硫酸アンモニウム（120 mM、pH = 8.5）内で空のリポソームを製造した後、緩衝液を T r i z m a（登録商標）B a s e スクロース（10 %、w / v、pH 9.0 で緩衝）に変えて、治療薬またはイメージング剤によりインキュベートする。

10

【0063】

メトトレキサートを封入したリポソームのキャラクタライゼーション：いくつかの製造方法の比較実験。

20

【表 1】

	Z. 平均 (d.nm)	PDI	封入効率 (%)	工程数
前濃縮法（初期の水性緩衝液に対してエタノール50%を使用）	103.1 ± 2.333	0.117 ± 0.003	43.4	2（押出なし）
エタノール66%	343.3 ± 9,136	0.067 ± 0.029	41,6	2（押出なし）
エタノール66%	124,7 ± 0,635	0.061 ± 0.009	8,3	3（押出）
エタノール33%	99.66 ± 0.095	0.240 ± 0.006	7.6	3（押出）
従来のエタノール注入法（エタノール5%）	117.7 ± 1.779	0.053 ± 0.018	5.7	3（押出）

30

40

【0064】

50

【表2】

表II-ドキソルビシンを封入したリポソームのキャラクタライゼーション：

いくつかの製造方法の比較実験。

	Z. 平均 (d.nm)	PDI	封入効率 (%)	工程数
前濃縮法（初期の20%水性緩衝液に対してエタノール50%を使用）	131.2 ± 1.124	0.109 ± 0.010	84.9	2(押出なし)
従来のエタノール注入法（エタノール5%）	115.1 ± 0.551	0.048 ± 0.027	85.1	3(押出)
リモート/アクティブローディング	124.8 ± 1.825	0.132 ± 0.020	76.1	5(押出)

10

【0065】

20

【表3-1】

表III：併用療法を含む抗がん剤のA～Zの一覧

A	L
アベマシクリブ	ランレオチド酢酸塩
酢酸アビラテロン	ラパチニブニトシリ酸塩
アプラキサン（パクリタキセル アルブミン安定化ナノ粒子製剤	Lartruvo (オララツマブ)
ABVD	レナリドマイド
ABVE	レンバチニブメシリ酸塩
ABVE-PC	レンビマ（レンバチニブメシリ酸塩）
AC	レトロゾール
アカラブルチニブ	ロイコボリン カルシウム
AC-T	リューケラン（クロラムブシル）
アクテムラ（トリシリズマブ）	リュープロリド酢酸塩
アドセトリス（ブレンツキシマブ ベドチン）	Levulan Kerastik (アミノレブリン酸)
ADE	Libtayo (セミプリマブ-rwlc)
アドトラスツズマブ エムタンシン	LipoDox (ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)
アドリアマイシン（ドキソルビシン塩酸塩）	ロムスチン
アファチニブニマレイン酸塩	ロンサーフ (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩)
アフィニートール（エペロリムス）	Lupron (リュープロリド酢酸塩)
アキンゼオ（ネツピタント・パロノセトロン塩酸塩）	Lupron Depot (リュープロリド酢酸塩)
アルダラ（イミキモド）	ルタテラ (ルテチウム Lu 177-Dotatate)
アルデスロイキン	ルテチウム (Lu 177-Dotatate)
Alecensa (アレクチニブ)	リンパーザ (オラパリブ)
アレクチニブ	

30

40

50

【表 3 - 2】

M	
アレムツズマブ	
アリムタ (ペメトレキセニナトリウム)	マルキボ (ビンクリスチン硫酸塩リポソーム)
Aliqopa (コパンリシブ塩酸塩)	マチュラン (プロカルバジン塩酸塩)
アルケラン注射剤 (メルファラン塩酸塩)	塩酸メクロレタミン
アルケラン錠 (メルファラン)	メグストロール酢酸塩
アロキシ (パロノセトロン塩酸塩)	メキニスト (トラメチニブ)
Alunbrig (ブリガチニブ)	メクトビ (ビニメチニブ)
Ameluz (アミノレブリン酸)	メルファラン
アミホスチン	メルファラン塩酸塩
アミノレブリン酸	メルカプトブリン
アナストロゾール	メスナ
アパルタミド	Mesnex (メスナ)
アブレピタント	メトレキサート
アラネスプ (ダルベポエチン アルファ)	メチルナルトレキソンプロミド
アレディア (パミドロネートニナトリウム)	ミドスタウリン
アリミデックス (アナストロゾール)	ミトマイシンC
アロマシン (エキセメスタン)	ミトキサントロン塩酸塩
アラノン (ネララビン)	モガムリズマブ-kpkc
三酸化ニヒ素	モゾビル (ブレリキサフォー)
アーゼラ (オファツムマブ)	ムスターージェン (メクロレタミン塩酸塩)
Erwinia chrysanthemi 由来アスパラギナーゼ	MVAC
アテゾリズマブ	Myleran (ブスルファン)
アバスチン (ベバシズマブ)	マイロターグ (ゲムツズマブ オゾガマイシン)
アペルマブ	
アキシカブタジエンヌ シロルーセル	N
アキシチニブ	ナノ粒子パクリタキセル (パクリタキセル アルブミン-安定化ナノ粒子製剤)
アザシチジン	ナベルビン (ビノレルビン酒石酸塩)
アゼドラ (イオベンゲン I 131)	ネシツムマブ
	ネララビン
B	ネラチニブマレイン酸塩
バベンシオ (アペルマブ)	Nerlynx (ネラチニブマレイン酸塩)
BEACOPP	ネツビタント・パロノセトロン塩酸塩
Beleodaq (ペリノスタット)	ニューラスタ (ペグフィルグラスチム)
ペリノスタット	Neupogen (フィルグラスチム)
ペンドamusチン塩酸塩	ネクサバール (ソラフェニブチル酸塩)
Bendeka (ペンドamusチン塩酸塩)	ニランドロン (ニルタミド)
BEP	ニロチニブ
ベスピオンサ (イノツズマブ オゾガマイシン)	ニルタミド
ベバシズマブ	Ninlaro (イキサゾミブクエン酸塩)
ベキサロテン	ニラバリブチル酸塩一水和物
ビカルタミド	ニボルマブ
BiCNU (カルムスチン)	Nplate (ロミプロスチム)
ビニメチニブ	

10

20

30

40

50

【表3-3】

ブレオマイシン	o
ブリナトウモマブ	オビナツズマブ
ビーリンサイト (ブリナツモマブ)	オドムゾ (ソニデギブ)
ボルテゾミブ	OEPA
Bosulif (ボスチニブ)	オファツムマブ
ボスチニブ	OFF
ビラフトビ (エンコラフェニブ)	オラパリブ
ブレンツキシマブ ベドチン	オララトウマブ
ブリガチニブ	オマセタキシン・メペスクシネート
BuMel	オンキャスパー (ペゲアスパラガーゼ)
ブスルファン	オンダンセトロン塩酸塩
ブスルフェックス (ブスルファン)	オニバイド (イリノテカン塩酸塩リボソーム) Ontak (デニリューキンディフティトックス)
c	オブジーボ (ニボルマブ)
カバジタキセル	OPPA
Cabometyx (カボザンチニブ-S-リンゴ酸塩)	オシメルチニブ
カボザンチニブ-S-リンゴ酸塩	オキシリプラチン
CAF	
Calquence (アカラブルチニブ)	P
Campath (アレムツズマブ)	パクリタキセル
Camptosar (イリノテカン塩酸塩)	パクリタキセル アルブミン安定化ナノ粒子製剤
カベシタビン	PAD
CAPOX	パルボシクリブ
Carac (フルオロウラシル--外用剤)	パリフェルミン
カルボプラチニン	パロノセトロン塩酸塩
カルボプラチニン-タキソール	パロノセトロン塩酸塩・ネツピタント
カーフィルゾミブ	パミドロネートナトリウム
カルムスチン	パニツムマブ
カルムスチンインプラント	パノビノstatt
カソデックス (ビカルタミド)	パゾバニブ塩酸塩
CEM	PCV
セミブリマブ-rwlc	PEB
セリチニブ	ペガスパルガーゼ
セルビジン (ダウノルビシン塩酸塩)	ペグフィルグラスチム
サーバリックス (遺伝子組換えHPV2価ワクチン)	ペグインターフェロン アルファ-2b
セツキシマブ	ペグイントロン (ペグインターフェロン アルファ-2b)
CEV	ペムブロリズマブ
クロラムブシリ	ペメトレキセドニナトリウム
クロラムブシリ-プレドニゾン	パージェタ (ペルツズマブ)
CHOP	ペルツズマブ
シスプラチニン	プレリキサフォル
クラドリビン	ポマリドマイド
クロファラビン	ポマリスト (ポマリドミド)

10

20

30

40

50

【表3-4】

クロラール (クロファラビン)	ポナチニブ塩酸塩
CMF	ポートラーザ (ネシツムマブ)
コビメチニブ	ポテリジオ (モガムリズマブ-kpkc)
Cometriq (カボザンチニブ-S-リンゴ酸塩)	プララトレキサート
コパンリシブ塩酸塩	ブレドニゾン
COPDAC	プロカルバジン塩酸塩
コピクトラ (デュベリシブ)	プロクリット (エボエチンアルファ)
COPP	プロリューキン (アルデスリューキン)
COPP-ABV	プロリア (デノスマブ)
コスメゲン (ダクチノマイシン)	Promacta (エルトロンボバグ オラミン)
Cotellic (コビメチニブ)	プロプラノロール塩酸塩
クリゾチニブ	プロベンジ (シプレウセル-T)
CVP	プリネトール (メルカプトプリン)
シクロホスファミド	ブリクサン (メルカプトプリン)
サイラムザ (ラムシルマブ)	
シタラビン	Q
シタラビン リポソーム	【なし】
Cytosar-U (シタラビン)	
	R
D	ラジウム223ニ塩化物
ダブラフェニブ	ラロキシフェン塩酸塩
ダカルバジン	ラムシルマブ
Dacogen (デシタビン)	ラスブリケース
ダコミチニブ	R-CHOP
ダクチノマイシン	R-CVP
ダラツムマブ	組換えヒト・バビローマウイルス (HPV) 二価ワクチン
ダルベポエチンアルファ	遺伝子組換えヒト・バビローマウイルス (HPV) 非価ワクチン
Darzalex (ダラツムマブ)	遺伝子組換えヒト・バビローマウイルス (HPV) 4価ワクチン
ダサチニブ	組換え型インターフェロン アルファ-2b
ダウノルビシン塩酸塩	レゴラフェニブ
ダウノルビシン塩酸塩・シタラビンリポソーム	リリスト (臭化メチルナルトレキソン)
デシタビン	R-EPOCH
デフィブロタイトナトリウム	Retacrit (エボエチンアルファ)
デフィテルオ (デフィブロタイトナトリウム)	レブリミド (レナリドマイド)
デガレリクス	リウマトレックス (メソトレキサート)
デニリューキン ディフティトックス	リボシクリブ
デノスマブ	R-ICE
DepoCyt (シタラビンリポソーム)	リツキサン (リツキシマブ)
デキサメサゾン	リツキサン・ハイセラ (リツキシマブ・ヒアルロニダーゼのヒト型)
デクスラゾキサン塩酸塩	リツキシマブ
ジヌツキシマブ	リツキシマブ・ヒアルロニダーゼのヒト型
ドセタキセル	ロラビタント塩酸塩

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

ドキシリル (ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)	ロミデプシン
ドキソルビシン塩酸塩	ロミプロスチム
ドキソルビシン塩酸塩リポソーム	ルビドマイシン (ダウノルビシン塩酸塩)
Dox-SL (ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)	Rubraca (ルカバリブカンシル酸塩)
デュルバルマブ	ルカバリブカンシル酸塩
デュペリシブ	ルキソリチニブリン酸塩
	ライダップ (ミドスタウリン)
E	
Efudex (フルオロウラシル--外用剤)	s
エリガード (リュープロリド酢酸塩)	Sancuso (グラニセトロン)
エリテック (ラスプリカーゼ)	Sclerosol (胸膜内エアゾール (タルク))
エレンス (エピルビシン塩酸塩)	シルツキシマブ
エロツズマブ	Sipuleucel-T
エロキサチン (オキサリプラチン)	ソマチュリン・デボ (ランレオチド酢酸塩)
エルトロンボバグ オラミン	ソニデギブ
エメンド (アプレビタント)	ソラフェニブトシリ酸塩
エンブリシティ (エロツズマブ)	Sprycel (ダサチニブ)
エナシデニブメシル酸塩	STANFORD V
エンコラフェニブ	滅菌済みタルク粉末 (タルク)
エンザルタミド	ステリタルク (タルク)
エビルビシン塩酸塩	スチバーガ (レゴラフェニブ)
EPOCH	スニチニブリンゴ酸塩
エボエチンアルファ	サストル (グラニセトロン)
エボジエン (エボエチンアルファ)	Sutent (スニチニブ マレイン酸塩)
アービタックス (セツキシマブ)	Sylatron (ペゲインターフェロン アルファ-2b)
エリブリンメシル酸塩	シルバント (シルツキシマブ)
Erivedge (ビスマデギブ)	シンリボ (オマセタキシンメペスクシナート)
Eyleada (アパルタミド)	
エルロチニブ塩酸塩	T
エルヴィニイズ (アスバラギナーゼ エルヴィニニア・クリサンテミ)	Tabloid (チオグアニン)
Ethyol (アミホスチン)	TAC
Etopophos (エトポシドリン酸塩)	タフィンラー (ダプラフェニブ)
エトポシド	Tagrisso (オシメルチニブ)
エトボシドリン酸塩	タルク
エバセット (ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)	タリモジンラヘルバレブベク
エペロリムス	タモキシフェンケン酸塩
エビスター (ラロキシフェン塩酸塩)	Tarabine PFS (シタラビン)
Evomela (メルファラン塩酸塩)	タルセバ (エルロチニブ塩酸塩)
エキセメスタン	Targretin (ベキサロテン)
	タシグナ (ニロチニブ)
F	Tavalisse (フォスタマチニブニナトリウム)
5-FU (フルオロウラシル注射剤)	タキソール (パクリタキセル)
5-FU (フルオロウラシル--外用剤)	タキソテール (ドセタキセル)

10

20

30

40

50

【表3-6】

フェアストン (トレミフェン)	テセントリク (アテゾリズマブ)
Farydak (パノビノスタット)	テモダール (テモゾロミド)
フェソロデックス (フルペストラント)	テモゾロミド
FEC	テムシロリムス
フェマーラ (レトロゾール)	サリドマイド
フィルグラスチム	Thalomid (サリドマイド)
フィルマゴン (デガレリクス)	チオグアニン
フルダラビンリン酸塩	チオテパ
フルオロブレックス (フルオロウラシル-外用剤)	Tibsovo (イボシデニブ)
フルオロウラシル注射液	ティザーゲンルクルーセル
フルオロウラシル-外用剤	トリリズマブ
フルタミド	Tolak (フルオロウラシル-外用剤)
FOLFIRI	トポテカン塩酸塩
FOLFIRI-ペバシズマブ	トレミフェン
FOLFIRI-セツキシマブ	トーリセル (テムシロリムス)
FOLFRINOX	Totect (デクスラゾキサン塩酸塩)
FOLFOX	TPF
フォロチン (プララトレキサート)	トラベクテジン
フォスタマチニブニナトリウム	トラメチニブ
FU-LV	トラスツズマブ
フルペストラント	Treanda (ベンダムスチン塩酸塩)
フシレフ (ロイコボリンカルシウム)	トレキソール (メトトレキサート)
	トリフルリジン・チピラシル塩酸塩
6	トリセノックス (三酸化ニヒ素)
ガーダシル (遺伝子組換えHPV4価ワクチン)	タイケルブ (ラバチニブニトシリル酸塩)
ガーダシル9 (遺伝子組換えHPV非価ワクチン)	
Gazyva (オビヌツズマブ)	U
ゲフィチニブ	ユニツキシン (ジヌツキシマブ)
ゲムシタビン塩酸塩	ウリジン三酢酸塩
ゲムシタビン-シスプラチン	
ゲムシタビン-オキサリプラチン	V
ゲムツズマブ オゾガマイシン	VAC
ジェムザール (ゲムシタビン塩酸塩)	バルルビシン
ジロトリフ (アファチニブニマレイン酸塩)	Valstar (バルルビシン)
グリベック (イマチニブメシリ酸塩)	バンデタニブ
Glriadel Wafer (カルムスチンインプラント)	VAMP
グルカルビダーゼ	Varubi (ロラビタント塩酸塩)
ゴセレリン酢酸塩	ベクティビックス (パニツムマブ)
グラニセトロン	VelP
グラニセトロン塩酸塩	ベルケイド (ボルテゾミブ)
Granix (フィルグラスチム)	ベムラフェニブ
	Venclexta (ベネトクラクス)
H	ベネトクラクス

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

ハラヴェン (エリプリンメシル酸塩)	ベージニオ (アベマシクリブ)
ヘマンゴール (プロプラノロール塩酸塩)	Vidaza (アザシチジン)
ハーセブチン (トラスツズマブ)	ビンプラスチニン硫酸塩
HPV二価ワクチン、遺伝子組換え型	ビンクリスチニン硫酸塩
HPV非価ワクチン、遺伝子組換え型	ビンクリスチニン硫酸塩リポソーム
HPV4価ワクチン、遺伝子組換え型	ビノレルビン酒石酸塩
ハイカムチン (トボテカン塩酸塩)	VIP
Hydrea (ヒドロキシウレア)	ビスモデギブ
ヒドロキシウレア	Vistogard (ウリジン三酢酸塩)
Hyper-CVAD	ビジンプロ (ダコミチニブ)
	Voraxaze (グルカルビダーゼ)
I	ボリノstatt
イブランス (バルボシクリブ)	ボトリエント (パゾパニブ塩酸塩)
イブリツモマブ チウキセタン	Vyxios (ダウノルビシン塩酸塩・シタラビンリポソーム)
イブルチニブ	
ICE	W
アイクルシグ (ボナチニブ塩酸塩)	[なし]
イダルビシン塩酸塩	
イデラリシブ	X
Idhifa (エナシデニブメシル酸塩)	ザーコリ (クリゾチニブ)
Ifex (イホスファミド)	ゼローダ (カベシタビン)
イホスファミド	XEIRI
IL-2 (アルデスロイキン)	XELOX
メシル酸イマチニブ	Xgeva (デノスマブ)
イムブルビカ (イブルチニブ)	ゾーフィゴ (ニ塩化ラジウム223)
イミフィンジ (デュルバルマブ)	Xtandi (エンザルタミド)
イミキモド	
Imlygic (タリモジンラヘルバレブベク)	Y
Inlyta (アキシチニブ)	Yervoy (イビリムマブ)
イノツズマブ オゾガマイシン	イエスカルタ (アキシカブタゲン シロルユーセル)
インターフェロン アルファ-2b、遺伝子組組換え	ヨンデリス (トラベクテジン)
インターロイキン-2 (アルデスロイキン)	
イントロンA (遺伝子組換え型インターフェロンアルファ-2b)	Z
ヨーベングアン 131	ザルトラップ (Ziv-アフリベルセプト)
イピリムマブ	Zarxio (フィルグラストチム)
イレッサ (ゲフィチニブ)	ゼジューラ (ニラバリブトシル酸塩-水和物)
イリノテカン塩酸塩	ゼルボラフ (ベムラフェニブ)
イリノテカン塩酸塩リポソーム	ゼヴァリン (イブリツモマブ チウキセタン)
イストダックス (ロミデプシン)	Zinecard (デクスラゾキサン塩酸塩)
イボシデニブ	Ziv-アフリベルセプト
イキサベピロン	ゾフラン (オンドンセトロン塩酸塩)
イキサゾミブケン酸塩	ゾラデックス (ゴセレリン酢酸塩)
Ixempra (イキサベピロン)	ゾレドロン酸

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

	ゾリンザ (ボリノstatt)
J	ゾメタ (ゾレドロン酸)
Jakafi (ルキソリチニブリン酸塩)	Zydelig (イデラリシブ)
JEB	Zykadia (セリチニブ)
ジェブタナ (カバジタキセル)	ザイティガ (アビラテロン酢酸塩)
K	
Kadcyla (アドトラスツズマブ エムタンシン)	
Kepivance (パリフェルミン)	
キイトルーダ (ペムブロリズマブ)	
Kiaqali (リボシクリブ)	
キムリア (チサゲンレクロイセル)	
カイプロリス (カルフィルゾミブ)	

10

【0066】

20

30

40

50

【表4-1】

表IV：関節リウマチの治療に使用される薬剤のA～Zのリスト

A	M
アバロパラチド（副甲状腺ホルモン）	Magnacet
アバタセプト	Maxidone
アセトアミノフェン（小児および乳児）	メクロフェナム酸ナトリウム
アセトアミノフェン 325mg	Mediproxen
アセトアミノフェン 500 mg	メドロール
アセトアミノフェン 650mg	メフェナム酸
アセトアミノフェン+コデイン	メロキシカム
アセチルサリチル酸（アスピリン）	Menest
アクテムラ	Menostar
Activella	メタドン塩酸塩
アクトネル	Methadose
アダリムマブ	メトトレキサート
Addaprin	メチルプレドニゾロン
Advil	ミアカルシン
アレンドロン酸	ミリプレッド
アレンドロン酸+ビタミンD	ミルナシプラン
Aleve	Mitigare
アロブリノール	モービック
Ambien	モルヒネ硫酸塩
Ambien CR	モルヒネ硫酸塩内用液
アミトリピチリン塩酸塩	モルヒネ硫酸塩+ナルトレキソン
Amrix	Motrin
Anacin	Motrin IB
Anacin（アスピリンフリー）	MS Contin
アナキンラ	ミコフェノール酸モフェチル
Anaprox	
Anaprox DS	N
アプレミラスト	ナブメトン
Arava	ナルフォン
Arthrotec	
Atelvia	ナプロシン
Avinza	ナプロキセン・エゾメプラゾールマグネシウム
Azasan	ナプロキセンナトリウム（OCT）
アザチオプリン	ナプロキセンナトリウム（処方薬）
Azulfidine	ネオーラル
Azulfidine EN-錠剤	ニューロンチン
	Norco
B	
バリシチニブ	O
Baycadron	オルミエント

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

バイエル	Opana
ベリムマブ	Oramorph SR
ベンリスタ	Orapred
ベタメタゾン	オレンシア
ビノスト	Otezla
Boniva	Otrexup
ブリスデル	オキサプロジン
バファリン	オキシコドン
	オキシコドン塩酸塩+アセトアミノフェン
C	オキシコドン+アスピリン
カルシトニン（鼻腔内スプレー）	オキシコドン+イブプロフェン
Cambia	オキシコンチン
カナキヌマブ	オキシモルフォン塩酸塩
カタフラム	
Celebrex	P
セレコキシブ	パロキセチン
Celestone	パキシル
CellCept	PediaCare 热冷まし/痛み止め
Cequa（溶液）	Pediapred
セルトリズマブペゴル	ペグロチカーゼ
セビメリン	Pennsaid
小児用タイレノール	Percocet
Cimzia	Percodan
Climara Pro	Pexeva
クリノリル	ピロカルピン
Cocet	ピロキシカム
Cocet Plus	プラケニル
コルヒチン	Ponstel
コルクリス	プレドニゾロン
Combunox	プレドニゾン
共役型エストロゲン・バゼドキシフェン	プレドニゾン インテンソール
ConZip	プレガバリン
Cortef	プレロン
コルチゾン酢酸塩	Premphase
コセンティクス	Prempro
シクロベンザプリン	Primlev
シクロホスファミド	プロベネシド
シクロスボリン	プロベネシド・コルヒチン
シクロスボリン点眼液/溶液	Prolia
サインパルタ	プロザック
D	R
Daypro	ラロキシフェン塩酸塩

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

デノスマブ	Rasuvo
デキサメサゾン	Rayos
DexPak	リクラスト
ジクロフェナク	レミケード
ジクロフェナクカリウム	Renflexis (インフレキシマブ・アブダ、レミケードのバイオシミラー医薬品)
ジクロフェナクナトリウム	Reprexain
ジクロフェナクナトリウム液/ゲル	レスタシス (乳剤)
ジクロフェナクナトリウム+ミソブロストール	リウマトレックス
ジフルニサル	リセドロン酸ナトリウム
Dolophine	リツキサン
Duavee	リツキシマブ
Duexis	Roxicet
Duloxetine	ロキシコドン
Dyspel	Rybix ODT
	Ryzolt
E	
EC-Naprosyn	S
Ecotrin	サラジエン
エフェクサーXR	サンディミュン
Embeda	サラフェム
エンブレル	サリルマブ
Endocet	Savella
Endodan	セクキヌマブ
Estrace	Sertraline
Estratab	Simponi, Simponi Aria
エストロゲン類	ステラーラ
エストロゲン+プロゲステロン	スルファサラジン
エタナーセプト	スルファジン
エトドラック	Sulfazine EC
エビスタ	スリンダク
Evoxac	
Excedrin	T
	Talz
F	テリパラチド (副甲状腺ホルモン)
フェブキソstatt	THイブプロフェン
フェルデン	Therafeldamine
フェノプロフェンカルシウム	Tivorbex
FeverAll	トシリズマブ
Fexmid	トファシチニブ (持続放出型)
フレクセリル	トファシチニブ (即時放出型)
フルオキセチン	トルメチナトリウム
フルルビプロフェン	トラマドール
フォルテオ	トラマドール (持続放出型)

10

20

30

40

50

【表4-4】

Fortical	トラマドールとアセトアミノフェン
フォサマック	Trexall
フォサマックプラスD	タイレノール関節炎痛
	タイレノール エクストラストレングス
G	タイレノール レギュラーストレングス
ガバペンチン	タイレノール+コデインNo. 2
Gengraf	タイレノール+コデインNo. 3
Genpril	タイレノール+コデインNo. 4
ゴリムマブ	Tymlos
Gralise	
	U
H	ウロリック
Horizant	Ultracet
ヒュミラ	Ultram
Hycet	Ultram-ER
Hydrocet	ウステキヌマブ
ハイドロコドン・ビタルトレート	
ヒドロコドンビタルトレート+アセトアミノフェン	V
酒石酸水素ヒドロコドン+イブプロフェン	ベンラファキシン
ヒドロコルチゾン	Veripred 20
Hydrogesic	Vicodin
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	Vicoprofen
ヒドロキシプロピルセルロースペレット	Vimovo
Hysingla ER	Vivlodex
	ボルタレン
I	ボルタレンXR
イバンドロネート	
イブプロフェン (OCT)	X
イブプロフェン (処方薬)	Xatmep
イブプロフェン+ファモチジン	Xeljanz
イラリス	Xeljanz XR
イムラン	Xodol
Indocin	Xolo
インドメタシン	
乳児用タイレノール	Z
Inflectra (インフリキシマブ-dybb、 レミケードのバイオシミラー)	Zamicet
インフリキシマブ	Zipsor
Intermezzo	Zohydro ER
I-Prin	ゾレドロン酸
ixekizumab	Zoloft
	ゾルビデム
K	Zolvit
Kadian	ゾメタ

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

ケトプロフェン	Zorvolex
Kevzara	Zurampic
Kineret	Zydone
Krystexxa	Zyloprim
KSイブプロフェン	
L	
Lacrisert	
レフルノミド	
レシヌラド	
Lorcet	
Lortab	
リリカ	

【0 0 6 7】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表IV: A ~ Zの染料一覧

A	G
アセトアルデヒド-2,4-ジニトロ フェニルヒドラゾン分析用標準、環境分析用	2-(β -D-ガラクトシドキシ) ナフトール AS-LC
5-アセトアミド-3-[4-[3-[4(2,4-ジ-tert-ベンチル フェノキシ)ブチルカルバモイル]-4-ヒドロキシ- 1-ナフトキシ]フェニルアゾ]-4-ヒドロキシ-2,7- ナフタレンジルホン酸二ナトリウム塩 染料含有量 90%	ガロシアニン 染料含有量90%
アセトン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン 環境用標準、99%	ゲンチアナバイオレット、顕微鏡用 (Bact., Hist.)
3-アセチルノルアダマンタン テクニカルグレード、85%	ゲンチアナバイオレット、USP試験仕様適合
アシッドブルー25 染料含有量45%	ギムザ染色液 (テクニカルグレード、血液染色として使用)
アシッドブルー29 染料含有量40%	ギムザ染色液、生物学染色委員会認証
アシッドブルー80 染料含有量40%	ギムザ染色液、改質溶液 (細胞性血液成分 および血液寄生虫の染色用)
アシッドブルー113 染料含有量50%	グルタルアルデヒドビス(2,4-ジニトロフェニル ヒドラゾン) 分析標準試料、環境分析用
アシッドブルー129 染料含有量25%	ギニアグリーンB 染料含有量50%
酸性フクシン、組織染色用	H
酸性フクシン カルシウム塩、 生物学染色委員会認証 染料含有量 \geq 60%	H+LC:L [49] Cematein、顕微鏡用 (Hist.)
アシッドグリーン25 染料含有量 \geq 60%	ヘマトキシリソ
アシッドオレンジ8 染料含有量65%	ヘマトキシリソ、生物学染色委員会認証
アシッドレッド1 染料含有量60%	1-ヘプチル-4-(4-ピリジル) ピリジニウムプロミド 95%
アシッドレッド183 染料含有量30%	6-ヘキサデカノイル-2-((2-(トリメチル アンモニウム)エチル)メチル)アミノ ナフタレンクロリド固体
アシッドバイオレット7 染料含有量40%	4'-ヒドロキシ-4-ビフェニルカルボン酸 99%
アシッドイエロー17 染料含有量60%	1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラ ヒドロ-2,2,4,7-テトラメチルキノリン 97%
アシッドイエロー25 染料含有量40%	8-ヒドロキシジュロリジン 97%
アクリジン97%	ヒドロキシナフトールブルー二ナトリウム塩 ACS試薬
アクリジンオレンジヘミ (塩化亜鉛) 塩 染料含有量90%	2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン 97%
アクリジンオレンジ塩酸塩水和物 \geq 98% (HPLC)	2-(4-ヒドロキシフェニル)-5-ピリミジノール 90%
アクリジンオレンジ塩酸塩溶液 10 mg/mL/H2O	1-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4,6-トリフェニル ピリジニウムヒドロキシド 内塩水和物 97%
アクリジンオレンジ10-ノニルプロミド	I
アクリフラビン	浸漬油粘度 150 cSt (lit.)
アクリフラビン塩酸塩	浸漬油粘度 1,250 cSt (lit.)
アドレノクロム	インディゴ(合成)、染料含有量95%
ADVASEP(商標)-7固体	インディゴカルミン、顕微鏡用 (Bact., Hist.) 生物学染色委員会認証、指示薬 (pH11.5約14.0)
アルシアンブルー溶液1%/3%酢酸、pH2.5	インディゴカルミン、生物学染色委員会認証、 染料含有量85%
アルシアンブルー8GX粉末	Indophenol
アルシアンブルー8GX、生物学染色委員会認証	インドフェノールブルー 染料含有量60%
アルシアンブルー8GX、顕微鏡用 (Bact., Bot., Hist.)	インドキシリル β -D-ガラクトピラノシド
アルシアンブルー8GX溶液、顕微鏡用、溶液中1% (3%酢酸中)	インデュリンB 實用グレード
アルシアンブルー、ピリジンパリアント 染料含有量 \geq 85%	1-ヨード-3,5-ジニトロベンゼン 98%
Alexa Fluor 350	ヨードニトロテトラゾリウムクロリド、比色分析用
Alexa Fluor 405	5-ヨードサリチルアルデヒド 97%

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

Alexa Fluor 488	IR-797 塩化物 染料含有量70
Alexa Fluor 532	亜硝酸イソベンチル 96%
Alexa Fluor 546	4-(4-イソチオシアナトフェニルアゾ)-N,N-ジメチルアニリン 97%
Alexa Fluor 555	J
Alexa Fluor 568	ヤヌスグリーン B、生物学染色委員会認証、染料含有量65%
Alexa Fluor 594	JC-1固体
Alexa Fluor 647	ジェンナー染色液、血液染色に適合
Alexa Fluor 680	ジェンナー染色液、生物学染色委員会認証
Alexa Fluor 750	K
アリザリン 染料含有量97%	ケラチンアズール
アリザリンブルー ブラックB	L
アリザリンレッドS、生物学染色委員会認証	ラクモイド
アリザリンイエローGG 染料含有量50%	ライシュマン染色液、組織染色用
アロフィコシアニン	レイトイシルバー、電子顕微鏡用
アルラレッド AC 染料含有量80%	ロイコベリンブルーI 染料含有量65%
アマランサス 染料含有量85約95%	ロイコクリスタルバイオレット
p-アミジノフェニル p-(6-アミジノ-2-インドリル)フェニルエーテルニ塩酸塩	ロイコマラカイトグリーン
1-アミノアントラキノン 97%	ライトグリーンSF イエローイッシュ結晶
4-アミノ-1,1'-アゾベンゼン-3,4'-ジスルホン酸一ナトリウム塩 染料含有量95%	ライトグリーンSFイエローイッシュ、生物学染色委員会認証
3-アミノ-3-デオキシジゴキシゲニン、ヘミスクシンアミド、スクシンイミジルエステル	リサミン(商標)グリーンB 染料含有量 60%
N-(4-アミノ-2,5-ジエトキシフェニル)ベンズアミド	炭酸リチウム純水、ACS試薬、試薬(顕微鏡用)、≥99.0% (T)
2-アミノ-5,6-ジメチルベンズイミダゾール 97%	LR白色アクリル樹脂媒質
4-アミノ-3,6-ジスルホ-1,8-ナフタリン酸無水物ニカリウム塩	ルシファーイエロー-CHニリチウム塩蛍光染色剤
N-(5-アミノベンチル)ビオチンアミド トリフルオロアセテート塩固体	ルシファーイエロー-VSニリチウム塩 約85%
2-(3-アミノフェニルスルホニル)エタノール塩酸塩 97%	ルゴール液、顕微鏡用 (Bact., Bot.)
4-アミノフタロニトリル 98%	ルミクローム
8-アミノピレン-1,3,6-トリスルホン酸三ナトリウム塩 ≥96.0% (HPCE)、固体	M
アニリンブルー二アンモニウム塩、生物学染色委員会認証	マラカイト グリーンシュウ酸塩 テクニカルグレード
アニリンブルー溶液 2.5% in 2% 酢酸	マラカイトグリーンシュウ酸塩、生物学染色委員会認証
N-[3-(アニリノメチレン)-2-クロロ-1-シクロヘキセン-1-イル]メチレン]アニリン-塩酸塩 94%	マラカイトグリーン カルビノール塩酸塩 染料含有量85%
8-アニリノ-1-ナフタレンスルホン酸	マロンアルデヒドビス(フェニルイミン)一塩酸塩 97%
8-アニリノ-1-ナフタレンスルホン酸ヘミマグネシウム塩水和物(蛍光発光用)、≥95% (過塩素酸滴定法)	マルチウスイエロー 染料含有量85%
アニスアルデヒド溶液	マルチウスイエロー-イエローナトリウム塩-水和物 98%
アントロン ACS試薬、97%	メイグリュンワルド染色液
アルセナゾIIIカルシウム感応型染料	ヨーロッパコウイカ由来メラニン
アストラゾンオレンジG	メタニルイエロー、顕微鏡用 (Hist.)、指示薬 (pH1.2約2.3)
オーラミン0、生物学染色委員会認証 染料含有量≥80%	メタニルイエロー 染料含有量70%
1-アジドアダマンタン 97%	4-(4-メトキシベンジルアミノ)-7-ニトロベンゾフラザン
アゾベンゼン 98%	4-メトキシビフェニル 97%

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

アゾカルミンG	3-メトキシジフェニルアミン 98%
アゾメチソ-ヒーナトリウム塩水和物 約95%	1-メトキシ-5-メチルフェナジニウムメチルスルフェート ≥95%
アゾフロキシン、顕微鏡用 (Hist.)	2-メトキシ-N4-フェニル-1,4-フェニレンジアミン 95%
アズールB、生物学染色委員会認証	6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド [3,4-b] インドール 97%
アズールB、直接合成により調製	6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド [3,4-b] インドール 塩酸塩 97%
アズールAクロリド 染料含有量≥70%	6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド [3,4-b] インドール-1-カルボキシル酸 97%
アズールA塩化物、生物学染色委員会認証	2-メチル-2-アダマンタノール 97%
アズールAエオシナート	1-(メチルアミノ) アントラキノン 98%
アズールBエオシナート	メチル 3-アミノ-5,6-ジクロロ-2-ビラジンカルボキシラート 97%
アズールII粉末	メチルブルー
アズールIIエオシナート	メチルブルー、生物学染色委員会認証
アズールBテトラフルオロボレイト 染料含有量95%	4,4'-メチレンビス(N,N-ジメチルアニリン) 98%
B	メチレンブルー、生物学染色委員会認証
バクテリオクロロフィル、 ロドバクター・スフェロイデス由来	メチレンブルー水和物、核酸の染色に適合、 BioReagent
バサクリルレッドGL 染料含有量19%	メチレンブルー溶液、顕微鏡用、 エールリッピに基づき濃縮、水溶液
ベーシックブルー3 染料含有量25%	メチレンブルー溶液 1.4 % (w/v) /95% エタノール
ベーシックブルー41 染料含有量40%	メチレンブルー溶液、マイクロバイオロジー用
ベーシックフクシン、顕微鏡用 (Bact., Bot., Hist.)、指示薬 (pH1.0約3.1)	4,5-メチレンジオキシ-1,2- フェニレンジアミン二塩酸塩 蛍光発光試薬
ベーシックフクシン、鞭毛用、認証済み	メチレンバイオレット (Berthsen)、 生物学染色委員会認証 染料含有量≥65%
ベーシックフクシン、生物学染色委員会認証、 染料含有量≥88%	メチレンバイオレット3RAX 染料含有量90%
ベーシックフクシン 染料含有量≥85%	メチルグリーン塩化亜鉛塩、約85%
バソクプロインジスルホン酸ニナトリウム塩、 Cu, Feの分光光度測定用	メチルグリーン塩化亜鉛塩、顕微鏡用 (Bact., Bot., Hist.)
バソフエナントロリンジスルホン酸ニナトリウム 塩水和物 ≥95%	メチルグリーン塩化亜鉛塩、生物学染色 委員会認証、染料含有量85%
ベンズアルデヒド-2,4-ジニトロフェニル ヒドラゾン環境用標準、99%	メチルグリーン塩化亜鉛塩、<0.5%クリスタル バイオレット、染料含有量80%
ベンズアルデヒド トシリヒドラゾン 98%	4-メチル-3-ニトロベンジルクロリド 97%
ベンジジン ≥98.0% (N)	メチルオレンジ ACS試薬、染料含有量85%
ベンジジンISOPAC(登録商標)、≥98.0% (N)	4-メチルフタロニトリル 99%
ベンジジンニ塩酸塩 ≥99% (滴定)	メチルパープル/H2O
ベンゾフェノンイミン 95%	メチルレッド ACS試薬、結晶
N-ベンジリデンアニリン 99%	メチルレッド塩酸塩 ACS試薬
N-ベンジリデンベンゼンスルホンアミド 97%	メチルレッドナトリウム塩 結晶
N-ベンジリデンベンジルアミン、 安定剤として100ppmのMEHQを含有、99%	メチルレッドナトリウム塩 ACS試薬、 染料含有量95%
ビオチン-4-フルオレセイン	メチルバイオレット2B、 生物学染色委員会認証
ビスベンズイミドH 33258 ≥98% (HPLC, TLC)	メチルバイオレットBベース 染料含有量85%
ビスベンズイミドH 33342 三塩酸塩 ≥98% (HPLCおよびTLC)	媒染剤ブルー9 染料含有量50%
ビス(シクロヘキサノン)オキサルジヒドラゾン	モーダントオレンジ1 染料含有量70%
ビス(1,3-ジブチルバルビツール酸) トリメチノキソノール ≥95% (HPLC)	モリン水和物、顕微鏡用 (Fl.)、Al、Be、 Zn、Ga、In、Scの定量用、1~2mol/mol水和剤
ビス(2,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-3,4,9,10- ベリレンジカルボキシミド 染料含有量97%	MTTホルマザン粉末

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

1,3-ビス[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2,4-ジヒドロキシシクロブテンジリウム ジヒドロキシド、ビス(内塩)染料含有量90%	ムレキシド ACS試薬
[4-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-1,1,2-エチレントリカルボニトリル 98%	N
ビスマルクブラウンR、顕微鏡用 (Bact., Hist.)	2,3-ナフタレンジカルボニトリル 97%
ビスマルクブラウンY、生物学染色委員会認証、染料含有量50%	2,3-ナフタレンジカルボキシミド 97%
N,N'-ビス(サリチリデン)-1,2-フェニレンジアミン 97%	α-ナフトールベンゼイン指示薬 (pH8.2約10.0)
ブリリアントブラックBN 染料含有量60%	α-ナフトールベンゼイン指示薬グレード
ブリリアントブルーG溶液、濃縮液	ナフトールブルーブラック 染料含有量約50%
ブリリアントブルーR 染料含有量約50%、テクニカルグレード	ナフトールブルーブラック 染料含有量80%
ブリリアントブルーRピュア	ナフトールグリーンB テクニカルグレード
ブリリアントブルーGピュア	ナフトールグリーンB 顕微鏡 (Hist.)、錯滴定用
ブリリアントブルーR濃縮液、SDS-PAGEに適合、メタノール溶液	ナフトールAS-GRリン酸ニナトリウム塩
ブリリアントブルーR 染色液 エタノール溶液	ナフトールAS-MXリン酸ニナトリウム塩 ホスファターゼ基質
「ブリリアントクレシルブルー」、顕微鏡用 (Vit.)、トルイジンブルーおよびウォーターブルーの混合物	ナフトールASリン酸塩
ブリリアントクレシルブルーALD、生物学染色委員会認証	ナフトールASリン酸ニナトリウム塩
ブリリアントクレシルブルーALD、生物学染色委員会認証	α-ナフトールフタレイン 実用グレード
ブリリアントグリーン 染料含有量約90%	ナフトールイエロー、顕微鏡用 (Hist.)、(アミノ酸やペプチドの) 沈殿用
ブリリアントグリーン、生物学染色委員会認証	1-ナフチルレッド塩酸塩 染料含有量85%
ブリリアントイエロー 染料含有量≥50%	ニュートラルレッド粉末、BioReagent、細胞培養に適合
プロマミン酸ナトリウム塩	ニュートラルレッド 染料含有量≥90%
プロモビマン ≥97%	ニュートラルレッド、生物学染色委員会認証
4'-ブロモ(1,1'-ビフェニル)-4-オール 97%	ニューコクーン 染料含有量75%
ブロモクロロフェノールブルー 染料含有量95%	ニグロシン、生物学染色委員会認証
ブロモクレゾールグリーン ACS試薬、染料含有量95%	水溶性ニグロシン、生物学染色用
ブロモクレゾールグリーン ナトリウム塩結晶	ナイルブルーA 染料含有量≥75%
ブロモクレゾールグリーンナトリウム塩 ACS試薬 染料含有量90%	ナイルブルーA、生物学染色委員会認証
ブロモクレゾールグリーン ナトリウム塩溶液 0.04 wt. /H2O	ナイルレッド テクニカルグレード
ブロモクレゾールグリーン/メチルレッド、メタノール混合指示薬液	ニトラジンイエロー指示薬グレード、染料含有量85%
ロモクレゾールグリーン、スルトン型、顕微鏡用 (Bot., Hist., Vit.)、指示薬 (pH3.8約5.4)	4-ニトロアゾベンゼン テクニカルグレード、90%
ブロモクレゾールパープルBioReagent、指示薬に適合、染料含有量90%	3-ニトロベンズアルドキシム 99%
ブロモクレゾールパープル テクニカルグレード	4-ニトロベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート 97%
ブロモクレゾールパープル、顕微鏡用 (Hist., Vit.)、指示薬 (pH5.2約6.8)	4-ニトログアヤコール 97%
ブロモクレゾールパープルナトリウム塩 指示薬グレード、染料含有量90%	4-ニトログアヤコールカリウム塩水和物 98%
ブロモクレゾールパープル溶液 0.04 wt% /H2O	4-(4-ニトロフェニルアゾ)レゾルシノール 染料含有量90%
ブロモフェノールブルー	2-(3-ニトロフェニルスルホニル)エタノール 97%
ブロモフェノールブルー ACS試薬	4-ニトロフタルアミド 99%
ブロモフェノールブルーナトリウム塩、分子生物学用、電気泳動用	3-ニトロフタルイミド 97%
ブロモフェノールブルーナトリウム塩	4-ニトロフタルイミド 98%
ブロモフェノールブルーナトリウム塩 染料含有量90%、ACS試薬	3-ニトロフタロニトリル 99%

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

プロモフェノールブルー溶液 0.04wt. %/H2O	4-ニトロフタロニトリル 99%
2-(5-プロモ-2-ビリジルアゾ)-5-(ジエチルアミノ)フェノール 97%	ニトロテトラゾリウムブルークロリド 約98% (TLC)
プロモチモールブルー ACS試薬、染料含有量95%	ニトロテトラゾリウムブルークロリド粉末、電気泳動グレード
プロモチモールブルーナトリウム塩粉末	ニトロテトラゾリウムブルー塩化物一水和物
プロモチモールブルーナトリウム塩 ACS試薬	3-ノラダマンタナミン塩酸塩 95%
プロモチモールブルー ナトリウム塩溶液 0.04wt. %/H2O	3-ノラダマンタナミンカルボン酸 97%
2-プロモ-1, 1, 3-トリメトキシプロパン 95%	ニュークリア・ファスト・レッド
プロモキシノールブルー指示薬グレード、染料含有量95%	ニュークリア・ファスト・レッド、顕微鏡用 (Bot., Hist.)
6-tert-ブチル-2, 3-ナフタレンジカルボニトリル 94%	ニュークリア・ファスト・レッド
4-tert-ブチルフタル酸無水物 95%	○
4-tert-ブチルフタロニトリル 98%	酢酸オクチル ≥99%
N-tert-ブチル- α -(2-スルホフェニル)ニトロン ナトリウム塩 95%	オイルブルーN 染料含有量96%
スルホプロモフタレインニナトリウム塩水和物、肝細胞の輸送機能の研究用	オイルレッド0、生物学染色委員会認証
c	オイルレッド0溶液0.5%/イソプロパノール
カルセイン、カルシウムの蛍光定量およびマグネシウム存在下でのカルシウムのEDTA滴定に使用	オイルレッド0溶液0.5%/プロピレン glycol
カルセインAM溶液 4 mM/DMSO、約90% (HPLC)、溶液	オイルレッドEGN
カルシウムイオノファA23187 カルシウム・マグネシウム混合塩、Ca : Mgのモル比約1 : 1。実際の含有量はラベル参照。	オレンジG、NA電気泳動用
カルコンカルボン酸	オレンジG、生物学染色委員会認証
カルマガイト 指示薬グレード	オレンジG、生物学染色委員会認証、染料含有量80%
カルマガイトトリエタノールアンモニウム塩	オレンジIIナトリウム塩 (生物学染色委員会認証)、染料含有量≥85%
カナダバルサム マウント媒質、顕微鏡用	オレンジOT 染料含有量75%
カルバゾール ≥95% (GC)	オルセイン(合成)
カーボルフーシン	オルセイン(合成)、生物学染色委員会認証
カルボスチリル 124 99%	オルシノール一水和物 比色検出試薬
6-カルボキシ-4'、5'-ジクロロ-2'、7'-ジメトキシフルオセイン-N-ヒドロキシスクシニミドエステル	四酸化オスミウム 密閉式アンブル
5-カルボキシフルオレセイン 99% (HPLC)	オキサシリンナトリウム塩一水和物
6-カルボキシフルオレセイン 約97% (HPLC)	¶
5-カルボキシフルオレセインジ酢酸塩 約95% (HPLC)	パラレッド 染料含有量95%
5(6)-カルボキシフルオレセインジ酢酸塩 混合異性体 ≥90% (HPLC)	パラロサニリン塩酸塩
N-カルボキシメチル-6-(2, 2-ジシアノビニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン ≥98% (HPLC)	パラロサニリン酢酸塩 染料含有量90%
5-カルボキシテトラメチルローダミン	パラロサニリンベース 染料含有量95%
カーディオグリーン・ポリメチン染料	パラロサニリン ベース結晶
カーマイン粉末	パテントブルーVF 染料含有量50%
カーマイン、生物学染色委員会認証	PDAM、HPLC誘導体化用
カーマイン酸	4-ベンチルビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシル酸 99%
セレスティンブルー 染料含有量80%	ペリレン昇華グレード、≥99.5%
シカゴ・スカイブルー 6B粉末	ペリレン ≥99%
クロラゾールブラック	フェナジンエトサルフェート ≥95%
1-クロロ-9, 10-ビス(フェニルエチニル)アントラセン 99%	フェノールフタレインpuriss.、歐州薬局方の分析仕様に適合、BP、98~101% (乾燥物質に対して算出)

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

2-クロロ-5-メチルアニリン 99%	フェノールフタレイン ACS試薬
2'-クロロ-5'-メチルベンズアニリド 97%	フェノールフタレイン溶液 0.5 wt. %/エタノール:水(1:1)
5-クロロ-2-メチルインドール 97%	フェノールフタレイン・ビスフォスフェイト四ナトリウム塩 約95%
2-クロロ-6-ニトロベンズアルデヒド 97%	フェノールレッド粉末、BioReagent、細胞培養に適合
クロロフェノールレッド指示薬グレード	フェノールレッド ACS試薬
Anacystis nidulans藻類由来クロロフィルa	フェノールレッドナトリウム塩粉末、BioReagent、細胞培養に適合、昆虫細胞培養に適合
ホウレンソウ由来のクロロフィルb ≥90% (HPLC)、≤0.5% クロロフィルa	フェノールレッドナトリウム塩
4-クロロ-7-スルホベンゾフラザンアンモニウム塩	フェノールレッドナトリウム塩 ACS試薬 染料含有量90%
クロメアズロールB	フェノールレッド溶液0.5%、液体、無菌ろ過、BioReagent、細胞培養に適合
クロメアズロールS 染料含有量50%	フェノサフラニン 染料含有量80%
クロモトローブ2R、改良型ゴモリ・トリクローム染色に適合	3-フェノキシフタロニトリル 98%
クロモトローブFB 染料含有量50%	4-フェノキシフタロニトリル 98%
クリシン 97%	N-[5-(フェニルアミノ)-2,4-ベンタジエニリデン]アニリノ-塩酸塩 98%
クリソイジンG、顕微鏡用 (Bact., Bot., Vit.)	4-(フェニルアゾ)ジフェニルアミン 97%
クリソフェニン 染料含有量65%	4-フェニルアゾフェノール 98%
シバクロンブリリアントイエロー 3G-P	1-フェニル-2,3-ナフタレンジカルボン酸無水物 98%
クロベタゾン酷酸エステル ≥98%	5-フェニル-2-[2-[[5-フェニル-3-(3-スルホプロビル)-2(3H)-ベンゾオキサゾリデン]メチル]-1-ブテニル]-3-(3-スルホプロビル)ベンゾオキサゾリウムヒドロキシド内塩、ナトリウム塩 染料含有量90%
コロジオン液、顕微鏡用、2%/酢酸アミル	2-(フェニルスルホニル)エタノール 97%
コンゴレッド、生物学染色委員会認証、BioXtra	フロログルシノール、木材繊維の存在検出用
コンゴレッド 染料含有量≥35%	フロキシンB 抗菌性蛍光染料
クマシーバイオレットR200 染料含有量50%	Phloxine B 染料含有量≥80%、生物学染色委員会認証
コプロポルフィリンIテトラメチルエステル ≥90% (HPLC)	臭化ビナシアノール 染料含有量95%
クマリン6 98%	塩化ビナシアノール
クマリン7 98%	ポリ(1-メトキシ-4-(0-デイスパー-スレッド1))-2,5-フェニレンビニレン
クマリン 314 染料含有量97%	ポンソーア BioReagent、電気泳動に適合
クマリン 334 染料含有量99%	ポンソーア、顕微鏡用 (Hist.)
クマリン 343 染料含有量97%	ポンソーア 染料含有量75%
0-クレゾルファレイン 指示薬グレード	ポンソーア溶液 BioReagent、電気泳動に適合、0.1% (w/v)/5%酢酸
o-クレゾールフタレインコンプレキソン粉末	ポンソーア 染料含有量約60%
m-クレゾールパープル指示薬グレード、染料含有量90%	ポンソーアSS 染料含有量80
m-クレゾールパープルナトリウム塩 染料含有量90%	ポンソーキシリジン 染料含有量≥60%
クレゾールレッド指示薬グレード、染料含有量95%	インディゴテトラスルホン酸カリウム 染料含有量85%
クレゾールレッドナトリウム塩 指示薬グレード	インジゴトリスルホン酸カリウム オゾン消去用試薬
クレシルバイオレット酢酸塩、生物学染色委員会認証	Procion (登録商標) レッドMX-5B 染料含有量40%
クロセインスカーレット7B	プロフラビンヘミスルフェート塩水和物粉末
クロコン酸 98%	ヨウ化プロピジウム ≥94.0% (HPLC)
クロトンアルデヒド-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン分析標準試料、環境分析用	ヨウ化プロピジウム溶液溶液 (1.0mg/ml/水)
クリスタルポンソーアR	プロピオンアルデヒド-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン分析標準試料、環境分析用
クリスタルバイオレット 染料含有量≥90%	ブルシアンブルー、顕微鏡用可溶

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

クリスタルバイオレット ACS試薬、≥90.0% 無水物ベース	パープリン 染料含有量90%
クリスタルバイオレット、生物学染色委員会認証	1-ビレンプチル酸N-ヒドロキシスクシニミドエステル 95%
クリスタルバイオレット溶液1%、水溶液	3, 4-ピリジンジカルボニトリル 96%
クリスタルバイオレットラクトン 染料含有量97%	3, 4-ピリジンジカルボキサミド 98%
クルクミン、Curcuma longa(ウコン)由来、粉末	1-(2-ピリジルアゾ)-2-ナフトール 指示薬グレード
N-[3-シアノ-3-[4-(ジシアノメチル)フェニル]-2-プロペニリデン]-N-エチル-エタシイミニウム内塩	4-(2-ピリジルアゾ) レゾルシノール 96%
9-シアノ-N,N,N'-トリエチルビロニン-N'-カプロン酸 N-ヒドロキシスクシニミドエステルクロリド ≥85% (HPLC)	4-(2-ピリジルアゾ) レゾルシノール-ナトリウム塩水和物
9-シアノ-N,N,N'-トリエチルビロニン-N'-カプロン酸 N4-(レイミドエチル)ビペラジドクロリド ≥80% (HPLC)	3-(2-ピリジル)-5, 6-ジ(2-フリル)-1, 2, 4-トリアジン-5', 5'-ジスルホン酸ナトリウム塩
シクロヘキサン-2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾン ≥99%	3-(2-ピリジル)-5, 6-ジフェニル-1, 2, 4-トリアジン-4', 4'-ジスルホン酸ナトリウム塩 BioXtra
D	パイロカテコールバイオレット、指示薬に適合
DAPI、ジ乳酸 ≥98% (HPLC)	ピロガロールレッド
ダローレッド、生物学染色委員会認証、 染料含有量≥65%	ピロニンY、NA電気泳動用
0-ジアニシンニ塩酸塩 ≥95%	ピロニンB 染料含有量≥30%
0-ジアニシンニ塩酸塩、グルコース測定での 使用に適合。	ピロニンB、生物学染色委員会認証、 染料含有量40%
0-ジアニシンニ塩酸塩、酵素分析用、 分光光度法による測定用、5mgのハイアル	ピロニンY、顕微鏡用 (Bot., Fl., Hist.)
4, 5-ジプロモベンゼン-1, 2-ジオール 90%、 テクニカルグレード	ピロニンY、生物学染色委員会認証、 染料含有量50%
4', 5'-ジプロモフルオレセイン 染料含有量95%	Q
2, 5-ジプロモ-6-イソプロピル-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン	Qdot 525
3, 6-ジブトキシ-1, 2-ベンゼンジカルボニトリル 97%	Qdot 565
2, 5-ジブトキシ-4-(4-モルホリニル)ベンゼンジ アゾニウムテトラフルオロボレート 染料含有量95%	Qdot 605
1, 4-ジブトキシ-2, 3-ナフタレンジカルボニトリル 99%	Qdot 655
4-(ジブチルアミノ)ベンズアルデヒド 98%	Qdot 705
4-(2-(6-(ジブチルアミノ)-2-ナフタレニル) エテニル)-1-(3-スルホプロピル)ビリジニウムヒドロキシド	Qdot 800
N, N-ジブチルアリニン 97%	キノリンレッド 染料含有量95%
2, 4-ジクロロベンゼンジアゾニウム1, 5- ナフタレンジスルホン酸塩水和物	キノリンイエロー、顕微鏡用 (Hist.)、モノスルホン酸 ナトリウム塩およびジスルホン酸ナトリウム塩の混合物
3, 6-ジクロロ-1, 2-ベンゼンジチオール 95%	キノリンイエロー 染料含有量95%
1, 2-ジクロロ-4, 5-ジニトロベンゼン 98%	キノリンイエロー キノリンイエローの モノスルホン酸およびジスルホン酸の混合物
2', 7'-ジクロロフルオレセイン 約90% (TLC)、結晶	R
2', 7'-ジクロロフルオレセイン ACS試薬	リアクティブブラック5 染料含有量≥50%
2, 6-ジクロロインドフェノールナトリウム塩 水和物、ビタミンC同定に適合、BioReagent	リアクティブブルー4 染料含有量35%
2, 6-ジクロロキノン-4-クロロイミド	リアクティブグリーン19 実用グレード
6-(2, 2-ジシアノビニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)- 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン	リアクティブオレンジ16 染料含有量≥70%
トランス-4-(ジエチルアミノ)シンナムアルデヒド	98%クティブルード120
7-ジエチルアミノ-3-(4-マレイミドフェニル)-4- メチルクマリン ≥95% (HPLC)、固体	ライヒヤルト染料 染料含有量90%
ヨウ化1, 1'-ジエチル-2, 2'-カルボシアニン 97%	レマゾールブルリアントブルーR アントラキノン系染料
ヨウ化1, 1'-ジエチル-2, 2'-シアニン 物 97%	レニン基質1
ヨウ化1, 1'-ジエチル-4, 4'-シアニン	レザズリンナトリウム塩、 生物学染色委員会認証
N, N-ジエチル-p-フェニレンジアミンシュウ酸塩	レゾルシンBioXtra、≥99%

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

3,4-ビリジンジカルボン酸ジエチル 97%	レゾルフィン 染料含有量95%
ヨウ化3,3'-ジエチルチアシアニン 染料含有量約97%	ローダミン6G 染料含有量99%
ジヒドロエチジウム $\geq 95\%$	ローダミン6G 染料含有量約95%
ジヒドロホーダミン123 $\geq 95\%$	ローダミン6G過塩素酸塩 染料含有量99%
2',4'-ジヒドロキシ-3'-メチルアセトフェノン テクニカルグレード、90%	ローダミンB $\geq 95\%$ (HPLC)
1,3-ジヒドロキシナフタレン $\geq 99\%$ 、結晶	ローダミン110クロリド 染料含有量 $\geq 88\%$
1,4-ジヒドロキシ-2,3-ナフタレンジカルボニトリル97%	ローダミン123ミトコンドリア特異的蛍光染料
4,7-ジヒドロキシ-1,10-フェナントロリン 染料含有量 $\geq 30\%$	ローダミンBベース 染料含有量97%
1,3-ジイミノベンズ[f]イソインドリン 95%	ローダミンB イソチオシアネート-デキストラン 平均分子量 約10,000
1,3-ジイミノイソインドリン 97%	ローダミンBイソチオシアネート混合異性体
3,3'-ジメトキシベンジジンニ塩酸塩 テクニカルグレード	ローダナイルブルー ナイルブルーおよびローダミンBの複合体、染料含有量75%
(2,5-ジメトキシフェニル) アセチルクロライド 99%	RIM-1 $\geq 90\%$ (HPLC)
2,4-ジメトキシトルエン 99%	ローズベンガル 染料含有量95%
4-(ジメチルアミノ)ベンズアルdehyド、好中球のニトロブルートラゾリウム還元の組織化学的確認に適合	ローズベンガルナトリウム塩 染料含有量 $\geq 85\%$
4-(ジメチルアミノ)シナナムアルdehyド、インドールおよびフラバノールの発色試薬	ローズベンガルニ酢酸塩
4-ジメチルアミノ-2-メチルアゾベンゼン	ローズベンガルラクトン 95%
ヨウ化2-[4-(ジメチルアミノ)スチリル]-1-エチルピリジニウム $\geq 99\%$ (HPLC)、固体	p-ロゾール酸 染料含有量85%
2-[4-(ジメチルアミノ)スチリル]-1-メチルベンゾキサジウム過塩素酸塩	ルブレン粉末
N,N-ジメチル-4,4'-アゾジアニリン 97%	ルテニウムレッド テクニカルグレード
N,N'-ジメチル-9,9'-硝酸ビアクリジニウム、化学発光試薬に使用	ルテニウムレッド、顕微鏡用、 $\geq 85\%$ (乾燥物質で算出、AT)
N,N-ジメチルインドアニリン 染料含有量97%	S
3,3-ジメチル-2-メチレン-1-フェニルインドリン	クロセチンおよびクロセインのサフランクルード
N,N-ジメチル-1-ナフチルアミン $\geq 98.0\%$ (GC)	サフラニン0 染料含有量 $\geq 85\%$
N,N-ジメチル-4-ニトロソアニリン 97%	サフラニン0、生物学染色委員会認証
N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミンニ塩酸塩、ペルオキシダーゼ試験に適合、 $\geq 99.0\%$ (滴定)	サフラニン0、顕微鏡用 (Bact., Bot., Hist.)、指示薬 (pH0.3約1.0)
ヨウ化1,4-ジメチルピリジニウム 99%	シップフクシン-亜硫酸塩試薬、糖タンパク質の検出に適合
1,4-ジメチルピリジニウム p-トルエンスルホニート 98%	スコボレチン $\geq 99\%$
3,5-ジニトロアニリン 97%	ジエチルジオカルバミン酸銀
4,4'-ジニトロ-2-ビフェニルアミン 98%	シリバーエンハンサーキット
10-(2',4'-ジニトロフェニルアゾ)-9-フェナントロール	シリバーエンハンサー溶液A
3,5-ジニトロサリチル酸、還元糖の比色定量に使用	シリバーエンハンサー溶液B
1,1'-ジオクタデシル-4,4'-ビピリジニウムジプロミド 97% 含有	硝酸銀 BioXtra, $>99\%$ (滴定)
3,3'-ジオクタデシルオキサカルボシアニン過塩素酸塩	硝酸銀 ReagentPlus(登録商標)、 $>99.0\%$ (滴定)
4-(2-[6-(ジオクチルアミノ)-2-ナフタレン]-エテニル)-1-(3-スルホプロピル)ピリジニウム内塩 $\geq 95\%$ (HPLC)、固体	銀プロテインエート 約8% Agベース
1,3-ジフェニルアセトン p-トシリヒドラゾン 98%	ソルベントブルー38 実用グレード
2-ジフェニルアセチル-1,3-インダンジオン-1-ヒドラゾン 98%	ソルベントブルー59 染料含有量98%
1,2-ジフェニルインドール 94%	ソルベントグリーン3 染料含有量95%
N-(ジフェニルメチレン)グリシンtert-ブチルエステル 98%	Stains-All 約95%
2,6-ジフェニル-4H-チオピラン-4-オン 96%	トランス-4-スチルベンメタノール
ダイレクトブルー71 染料含有量50%	スーダンI 染料含有量 $\geq 95\%$

10

20

30

40

50

【表 5 - 9】

Direct Blue 15, Histopaque(登録商標)システムに適合、 Direct Blue コラゲナーゼ処理したラット肝細胞のバイアビリティー	スーダンII 染料含有量90%
Direct Red 23 染料含有量30%	スーダンIII テクニカルグレード
Direct Red 80 染料含有量25%	スーダンIII、生物学染色委員会認証、 BioXtra
Direct Red 81 染料含有量50%	スーダンIV、生物学染色委員会認証、BioXtra
ダイレクトイエロー-27	スーダンIV 染料含有量 \geq 80%
Disperse Black 9 染料含有量97%	スーダンブラックB、生物学染色委員会認証
ディスパースブルー-1 染料含有量30%	スーダンブルーII 染料含有量98%
ディスパースブルー-3 染料含有量20%	スーダンオレンジG 染料含有量85%
ディスパースブルー-14 染料含有量97%	スーダンレッド7B、顕微鏡用 (Bot., Hist.)
ディスパースオレンジ1 染料含有量約15%	スーダンレッド7B 染料含有量95%
ディスパースオレンジ13 染料含有量90%	スルファニル酸アゾクロモトロップ \geq 80%
ディスパースオレンジ13 染料含有量15%	2-スルホ安息香酸環状無水物テクニカルグレード、90%
ディスパースイエロー-3 染料含有量30%	スルホクロロフェノールSナトリウム・カルシウム塩
ジチゾン 実用グレード	スルフォホーダミン101
ジチゾン ACS試葉, \geq 85.0%	スルフォホーダミンBナトリウム塩 テクニカルグレード
E	サンセッティエロー-FCF 染料含有量90%
エオシンB、生物学染色委員会認証、染料含有量90%	SYBR(登録商標)グリーンII RNAゲル染料 10,000 \times /DMSOグリーン代替物
Eosin B、顕微鏡用 (Fl., Hist.)、吸収および 蛍光指示薬	SYBR(登録商標)グリーンI核酸ゲル染料 10,000 \times /DMSOグリーン代替物
エオシンB 染料含有量95%	SynapatoGreen(商標)C4 \geq 95% (HPLC)、固体
エオシンY 染料含有量約99%	SynapatoGreen(商標)C2 \geq 95% (HPLC)、固体
エオシンY	シリンガルダジン99%
エオシンYニアトリウム塩 染料含有量 \geq 85%	T
エオシンYニアトリウム塩、生物学染色委員会認証	タンニン酸、由来:中国の五倍子
エオシンY溶液 5wt% /H2O	テトラブロモフェノールブルー 染料含有量85%
エリオクロム(登録商標)ブラックT ACS試葉 (指示薬グレード)	テトラブロモフェノールブルーナトリウム塩 染料含有量85
エリオグラウシンニアトリウム塩	3', 3, 5', 5'''-テトラブロモフェノール フタレンエチルエスチルカリウム塩 指示薬グレード
エリスロシンB 染料含有量 \geq 95%	3, 4, 5, 6-テトラブロモフェノールスルホン レフタレン、染料含有量95%
エリスロシンB、生物学染色委員会認証、 染料含有量90%	テトラブロモ-2-スルホ安息香酸環状無水物
エリスロシンエクストラブルーイッシュ、 顕微鏡用 (Bact., Hist.)、吸収および蛍光指示薬	テトラブチルアンモニウムビス(3, 6-ジクロロ -1, 2-ベンゼンジオラト)ニッケル塩 98%
エリスロシンエクストラブルーッシュ、 生物学染色委員会認証	テトラブチルアンモニウムビス(4-メチル- 1, 2-ベンゼンジオラト)ニッケル塩98%
エリスロシンイエローイッシュブレンド	テトラクロロフタロニトリル 98%
臭化エチジウム 約95% (HPLC)	テトラクロロム染色液 (マクニール)
臭化エチジウムモノアジド \geq 95% (HPLC)、固体	2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-8-ヒドロキシ-1H, 5H- ベンゾ[<i>i,j</i>]キノリジン-9-カルボキサルテヒド 98%
エチジウムホモダイマーI溶液 \geq 95%, 2 mM/DMSO	1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 2, 4, 7-テトラメチルキノリン 97%
ヨウ化5-[3-エキシ-4-(3-エチル-5-メチル-2(3H)- ベンゾチアゾリデン)-2-ブテニリデン]-3-エチル- 2-[3-エチル-4, 5-ジフェニル-2(3H)-チアゾリデン] メチル]-4, 5-ジヒドロ-4-オキソチアゾリウム 染料含有量95%	3', 3'、5'、5'''-テトラヨードフェノール スルホンフタレン 染料含有量90%
3-エトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 99%	ヨウ化1, 2, 3, 3-テトラメチル-3H-インドリウム 98%
2-[3-(3-エチル-2(3H)-ベンゾチアゾリデン)-2- メチル-1-ブロベニル]-3-[3-(スルホキシ)ブチル] ベンゾチアゾリウムヒドロキシド内塩 染料含有量 \geq 90%	2, 2, 4, 4-テトラメチル-3-ペンタノンイミン 95%

10

20

30

40

50

【表 5 - 10】

5-エチル-5,6-ジヒドロ-3,8-ジニトロ-6-フェニル-6-フェナントリジノール 97%	N,N,N',N'-テトラメチル-p-フェニレンジアミン二塩酸塩 $\geq 95\%$ 、粉末
3,5-ジメチル-2-ビロールカルボキシル酸エチル 98%	テトラメチルローダミン-5-イソチオシアネート
エチルオシン、生物学染色委員会認証	テトラメチルローダミンメチルエステル過塩素酸塩 $\geq 95\%$
4'-ヒドロキシ-4-ビフェニルカルボキシル酸エチル 98%	テトラニトロブルー・テトラゾリウム・クロリド
ヨウ化3-エチル-2-メチルベンゾチアゾリウム	テトラゾリウムブルークロリド、還元性化合物の比色定量に使用
エチルオレンジナトリウム塩 指示薬グレード、染料含有量90%	テトラゾリウムバイオレット
2-(エチルチオ)ベンゾチアゾール 97%	TFLZnカリウム塩 $\geq 90\%$ (TLC)
2-エチル-2-チオブソイドウレア臭化水素酸塩 98%	TFLZn-AM $\geq 90\%$ (TLC)
N-エチル-0-トルイジン 97%	チアゾールオレンジ 染料含有量約90%
エチルバイオレット カチオン性トリアリールメタン染料	チアゾリルブルーテトラゾリウムプロミド 98%
エチルビオロゲンジプロクロレート 98%	チオフラビンS 実用グレード
エバンスブルー 染料含有量 $\geq 75\%$	チオフラビンT、アミロイドの染色に使用
F	酢酸チオニン塩、生物学染色委員会認証、染料含有量 $\geq 85\%$
ファストブラックK塩 ヘミ(塩化亜鉛)塩 実用グレード	チモールブルー ACS試薬
ファストブルーBB 塩 ヘミ(塩化亜鉛)塩 染料含有量 $\geq 80\%$	チモールブルーナトリウム塩 ACS試薬、染料含有量95%
ファストブルーBB塩 ヘミ(塩化亜鉛)塩、顕微鏡用	(ナトリウム)ルタレイン ACS試薬、染料含有量95%
ファストブルーRR	チモキノン $\geq 98\%$
ファストブルーRR 塩 結晶	0-トリジン $\geq 97\%$ 、粉末
ファストブルーB塩 染料含有量約95%	トルイジンブルー0 テクニカルグレード
ファストコリンスV 塩化亜鉛ダブル塩 染料含有量90%	トルイジンブルー0、生物学染色委員会認証
ファストダークブルーR塩	トルイジンレッド 染料含有量70%
ファストガーネットGBC硫酸塩 ジアゾニウム染料	3,4,5-トリヒドロキシベンズアミド 98%
ファストガーネット GBCベース 97%	トリス(4-ニトロフェニル)アミン テクニカルグレード
ファストグリーンFCF 染料含有量 $\geq 85\%$	トリパンブルー 染料含有量60%
ファストグリーンFCF、生物学染色委員会認証	トリパンブルー粉末、BioReagent、細胞培養に適合
ファストレッドBテトラフルオロホウ酸塩 染料含有量95%	トリパンブルー溶液0.4%、液体、無菌ろ過、細胞培養に適合
ファストレッドITR	U
ファストレッドRC塩	Uniblue Aナトリウム塩
ファストレッドバイオレットLBベース	V
ファストレッドバイオレットLB塩 染料含有量 $\geq 90\%$	パレルアルデヒド-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン 環境用標準、99%
ファットブラウンB	バニリンアシン99%
フェロイン指示薬溶液 0.1wt/H2O	パラミンブルー-RT塩
FIM-1	ビクトリアブルー-R 染料含有量80%
FIM-1 二酢酸塩	ビクトリアピュアブルー-B0 染料含有量90%
フルオレセインナトリウム塩、蛍光トレーサーとして使用	ビオラミンR 染料含有量60%
フルオレセイン-5-EX N-ヒドロキシスクシニミドエステル	W
フルオレセインアミン、アイソマーI	ライト染色液、血液の染色に適合
フルオレセイン二酢酸塩、細胞生存率の染色に使用	ライト染色液、生物学染色委員会認証
フルオレセイン(遊離酸) 染料含有量95%	ライト染色溶液、顕微鏡用
フルオレセイン5(6)-イソチオシアネート $\geq 90\%$ (HPLC)	X
タンパク質の標識に適合イソチオシアノ酸フルオレセイン、イソマーI型、 $\geq 90\%$ (HPLC)、粉末	p-キシレン-ビス(N-ピリジニウムプロミド) $\geq 95\%$ (TLC)

10

20

30

40

50

【表 5 - 11】

イソチオシアノ酸フルオレセイン、イソマーI型 $\geq 97.5\%$ (HPLC)	Xylene Cyanol FF 染料含有量 $\geq 75\%$
イソチオシアノ酸フルオレセイン、イソマーI型-Celite(登録商標)、蛍光標識技術に適合	キシレンシアノールFF、分子生物学用、BioReagent
フルオレセインナトリウム塩 - 蛍光発光用CAPS溶液、 $\geq 95.0\%$ (HPLC)	キシレノールブルー指示薬グレード、染料含有量90%
蛍光増白剤28、染色剤・増白剤	キシレノールオレンジ4ナトリウム塩 ACS試薬
フロリナート(商標)FC-40	キシリジルブルーI
4-ホルミルベンゼン-1,3-ジスルホン酸ニナトリウム塩水和物 97%	Z
Fura 2-AM $\geq 95\%$ (HPLC)	ジンコンナトリウム塩 染料含有量 $\geq 75\%$
Fura-2 LeakRes (AM) $\geq 85\%$	ジンクイン $\geq 95\%$ (HPLC)、固体
フシジン酸	ジンクインエチルエステル $\geq 95\%$ (HPLC)、固体
プラズマコリンスB 染料含有量60%	

10

【0068】

範囲が示されている場合は、端点も含まれる。さらに、別段の記載のない限り、あるいは文脈および/または当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現されている値は、文脈から明らかにそれ以外が指示されない限り、本発明の異なる実施形態において、範囲の下限の単位の10分の1まで記載された範囲内の任意の特定の値を想定してよいことができるることを理解されたい。また、別段の記載のない限り、あるいは文脈および/または当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現された値は、与えられた範囲内の任意の下位範囲を想定してよく、下位範囲の端点は、範囲の下限の単位の10分の1と同じ精度で表現されることを理解されたい。

20

【0069】

本文書で使用される「含む/含有する/有する」という用語は、記載された特徴、整数、工程、構成要素の存在を示すことを意図するが、1つ以上の他の特徴、整数、工程、構成要素、またはそれらのグループの存在または追加を排除するものではない。

30

【0070】

本開示は、記載されている実施形態に何ら限定されるものではなく、当業者であれば、添付の特許請求の範囲に定義されている本開示の基本的な考え方を逸脱することなく、その修正に多くの可能性を見出すことができる。

【0071】

上述した実施形態は組み合わせ可能である。

【0072】

以下の従属請求項は、本開示の特定の実施形態を規定するものである。

[配列表]

【0073】

配列番号1：葉酸-DRDDQAAWFSQY

40

配列番号2：KDEPQRRSARLSAKPAPPKPEPKPKKAPAKK-DRDDQAAWFSQY

配列番号3：YQSFWAQDDRD-KDEPQRRSARLSAKPAPPKPEPKPKKAPAKK

[配列表]

0007621657000001.app

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
C 0 7 K 17/04 (2006.01)	C 0 7 K 17/04
	Z N A

ンテ セペロス ルア ペネド ピント ヌーメロ 238

(72)発明者

エウゲニア ソフィア ダ コスタ ノグエイラ
ポルトガル国 4755-414 バルセロス ポウサ ルア ド リオ カーヴァド ヌーメロ5 エス
クエルド 1オ-

(72)発明者

アルトゥール マヌエル カヴァコ パウロ
ポルトガル国 4710-057 ブラガ カンпус デ グアルタル ユニベルズィダード ドウ ミ
ンホ エスコラ デ エンゲンハリア デパルトメント デ エンゲンハリア バイオロジカ

審査官 三上 晶子

(56)参考文献

国際公開第2017/223135 (WO, A1)
特表2015-514692 (JP, A)

国際公開第2013/089151 (WO, A1)

Modified ethanol injection method for liposomes containing -sterol -D-glucoside , Journal of Liposome Research , 2001年 , Vol.11, No.1 , pp.115-125

Analysis of process parameters on the characteristics of liposomes prepared by ethanol injection with a view to process scale-up: Effect of temperature and batch volume , Chemical Engineering Research and Design , 2011年 , 89 , pp.785-792

Peptide anchor for folate-targeted liposomal delivery , Biomacromolecules , 2015年 , Vol. 16 , pp.2904-2910

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
C 0 7 K 1 7 / 0 4