

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-550079

(P2023-550079A)

(43)公表日 令和5年11月30日(2023.11.30)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	38/47 (2006.01)	A 6 1 K	38/47	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全64頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-529034(P2023-529034)	(71)出願人	510020022		
(86)(22)出願日	令和3年11月17日(2021.11.17)		ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド		
(85)翻訳文提出日	令和5年5月16日(2023.5.16)		・アンリミテッド・カンパニー		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/072453		アイルランド国 コーク州 リングスキデ		
(87)国際公開番号	WO2022/109555		ィ, バーナヒリー		
(87)国際公開日	令和4年5月27日(2022.5.27)	(74)代理人	100092783		
(31)優先権主張番号	63/114,997		弁理士 小林 浩		
(32)優先日	令和2年11月17日(2020.11.17)	(74)代理人	100095360		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 片山 英二		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100093676		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 小林 純子		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100120134		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 大森 規雄		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100194423		
			弁理士 植竹 友紀子		
		最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 H I V 感染症の治療又は予防

(57)【要約】

本発明は、ヒアルロニダーゼと組み合わせて懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を使用する、H I V 感染症の治療又は予防に関する。本発明はまた、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

必要とする対象における HIV 感染症の治療又は予防のための方法であって、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の治療上有効な量のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を筋肉内注射又は皮下注射によって前記対象に投与することを含み、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び前記ヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、方法。

【請求項 2】

前記ヒアルロニダーゼが、例えば、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えば、rHuPH20）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記時間間隔が、約 3 か月～約 1 年である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記時間間隔が、約 3 か月～約 6 か月である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記時間間隔が、約 6 か月～約 1 年であり、好ましくは前記時間間隔が、約 6 か月である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時に又は連続的に投与される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面改質剤を有する、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記表面改質剤が、ポロキサマーである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ポロキサマーが、ポロキサマー 338 である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 μm 未満である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 500 nm 未満である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 100 nm～約 300 nm である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 150 nm～約 250 nm である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 180 nm～約 220 nm である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 0.2 μm ～約 3 μm の平均有効粒径を有する、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 1 μm ～約 3 μm 、好ましくは約 1.5 μm ～約 3 μm 、より好ましくは約 2 μm ～約 3 μm の平均有効粒径を有する、請求項 15 に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 17】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の D_v90 を有する、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $6\ \mu\text{m}$ の D_v90 を有する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $5.5\ \mu\text{m}$ の D_v90 を有する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $5.5\ \mu\text{m}$ の D_v90 を有する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが連続的に投与される、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与される、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記ヒアルロニダーゼを含む前記医薬組成物が、溶液であり、前記溶液中の前記ヒアルロニダーゼの濃度が、約 $50\sim10,000\ \text{U/mL}$ 、好ましくは約 $2,000\ \text{U/mL}$ である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ医薬組成物として投与される、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記懸濁液が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記方法が、HIV 感染症の治療方法である、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約 $2700\ \text{mg}\sim5400\ \text{mg}$ のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、好ましくは約 $2700\ \text{mg}\sim4500\ \text{mg}$ のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記 HIV 感染症が、HIV 1 型 (HIV-1) 感染症である、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

10

20

30

40

50

前記対象が、ヒトである、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビリンである、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

対象における HIV 感染症の治療又は予防に使用するためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼであって、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、筋肉内注射又は皮下注射によって前記対象に投与され、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

【請求項 3 5】

筋肉内注射又は皮下注射による HIV 感染症の治療又は予防における同時使用又は連続使用のための組合せ製剤として、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを含有する製品であって、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び前記ヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、製品。

【請求項 3 6】

筋肉内注射又は皮下注射による HIV 感染症の治療又は予防における同時使用又は連続使用のための、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼとを含むパーツキットであって、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び前記ヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、パーツキット。

【請求項 3 7】

筋肉内注射又は皮下注射による HIV 感染症の治療又は予防における使用のための、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩であって、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び前記ヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

対象における HIV 感染症を治療又は予防するための医薬品の製造のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の使用であって、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、ヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び前記ヒアルロニダーゼが、筋肉内注射又は皮下注射によって前記対象に投与され、

前記リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び前記ヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、使用。

【請求項 3 9】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼとを含む組合せであっ

10

20

30

40

50

て、前記リルピビン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である、組合せ。

【請求項 40】

リルピビン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼを含むパーツキットであって、リルピビン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である、パーツキット。

【請求項 41】

懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビン又はその薬学的に許容される塩であって、前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $10\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、リルピビン又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 42】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、請求項 41 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 43】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $6\ \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、請求項 42 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 44】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1.8\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ 及び約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、請求項 41 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 45】

前記 $D_v 90$ が、約 $5.5\ \mu\text{m}$ である、請求項 43 又は 44 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

前記平均有効粒径が、約 $2.5\ \mu\text{m}$ である、請求項 44 又は請求項 45 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 47】

前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面改質剤を有する、請求項 41 ～ 46 のいずれか一項に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 48】

前記表面改質剤が、ポロキサマーである、請求項 47 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

前記ポロキサマーが、ポロキサマー 338 である、請求項 48 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

前記懸濁液が、リルピビン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、請求項 41 ～ 49 のいずれか一項に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 51】

リルピビン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビンである、請求項 41 ～ 50 のいずれか一項に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 52】

請求項 41 ～ 51 のいずれか一項に記載の懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 53】

皮下注射又は筋肉内注射による投与のために製剤化されている、請求項 52 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 5 4】

皮下注射による投与のために製剤化されている、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

対象における HIV 感染症の治療又は予防に使用するための、請求項 4 1 ～ 5 1 のいずれか一項に記載のリルビピリン又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

対象における HIV 感染症を治療又は予防する方法であって、請求項 4 1 ～ 5 1 のいずれか一項に記載のリルビピリン又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 5 7】

対象における HIV 感染症を治療又は予防するための医薬品の製造のための請求項 4 1 ～ 5 1 のいずれか一項に記載のリルビピリン又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 5 8】

リルビピリン又はその薬学的に許容される塩が、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で対象に投与される、請求項 5 5 に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、請求項 5 6 に記載の方法、又は請求項 5 7 に記載の使用。

【請求項 5 9】

前記時間間隔が、約 3 か月～約 6 か月である、請求項 5 8 に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【請求項 6 0】

前記時間間隔が、約 6 か月～約 1 年であり、好ましくは前記時間間隔が、約 6 か月である、請求項 5 8 に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【請求項 6 1】

リルビピリン又はその薬学的に許容される塩が、皮下注射又は筋肉内注射によって対象に投与される、請求項 5 5 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【請求項 6 2】

前記リルビピリン又はその薬学的に許容される塩が、皮下注射によって前記対象に投与される、請求項 6 1 に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【請求項 6 3】

HIV 感染症の治療又は予防が、HIV 感染症の治療である、請求項 5 5 ～ 6 2 のいずれか一項に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【請求項 6 4】

リルビピリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約 2 7 0 0 m g ～約 5 4 0 0 m g のリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、好ましくは約 2 7 0 0 m g ～約 4 5 0 0 m g のリルビピリン又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 6 3 に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【請求項 6 5】

前記 HIV 感染症が、HIV 1 型（HIV-1）感染症である、請求項 5 5 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【請求項 6 6】

前記対象が、ヒトである、請求項 5 5 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の使用のためのリルビピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

10

20

30

40

50

本発明は、ヒアルロニダーゼと組み合わせて懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を使用する、HIV感染症の治療又は予防に関する。本発明はまた、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩に関する。

【背景技術】

【0002】

後天性免疫不全症候群（AIDS）の原因として知られる、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療は、依然として主要な医学的課題である。HIVは、免疫学的抑圧を逃れ、様々な細胞型及び成長条件に適応し、抗HIV薬に対する耐性を発達させることができる。後者としては、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NRTI）、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（NtRTI）、HIVプロテアーゼ阻害剤（PI）、インテグラーゼ鎖転移阻害剤（INSTI）、及びHIV融合阻害剤が挙げられる。

10

【0003】

HIV感染症を抑制するのに有効ではあるが、これらの薬物の各々は、単独で使用される場合、耐性変異体の発現に直面する。これは、通常異なる活性プロファイルを有する、いくつかの抗HIV剤の併用療法の導入をもたらす。特に、「HAART」（高活性抗レトロウイルス療法）の導入は、抗HIV療法の顕著な改善をもたらし、HIV関連の罹患率及び死亡率の劇的な低減につながった。抗レトロウイルス療法についての現在のガイドラインは、二重又は三重併用療法レジメンを推奨している。しかしながら、現在利用可能な薬物療法のいずれも、HIV感染症を完全に根絶することはできない。HAARTですら、多くの場合抗レトロウイルス療法に対する非アドヒアランス及び非持続性が原因の耐性の発現に直面し得る。これらの場合、HAARTは、その構成成分のうちの1つを別のクラスものによって置き換えることによって、再度有効にすることができる。正確に適用される場合、HAART併用による治療は、ウイルスを長年、最大数十年間、もはやAIDSの感染爆発を引き起こさないレベルまで抑制することができる。

20

【0004】

HIV感染症は現在完全に根絶することができないため、HIVに感染した人は他人に感染させる潜在的なリスクを有する。人々は、感染のいかなる影響も経験することなく何年も生きている可能性があり、したがって、ウイルスを他の人に更に移すリスクに気付かない可能性がある。したがって、HIV感染症の予防は極めて重要である。予防は、現在、特に感染リスクがある集団におけるコンドームの使用による性的接触による伝染の回避、HIVの存在についての血液サンプルの注意深いモニタリング、及び感染した可能性のある対象の血液との接触の回避に焦点を当てている。

30

【0005】

これらの対策にもかかわらず、個人がHIV感染者と接触して感染する差し迫ったリスクが常に存在する。これは特に、医師、看護師、又は歯科医などの、感染した患者又は感染リスクのある患者に医療を提供する者に当てはまる。リスクのある個体の別の群は、特に母乳育児の代替法があまり明らかなでない発展途上国において、母親が感染しているか、又は感染リスクがある母乳で育った乳児である。

40

【0006】

現在利用可能な経口療法は、少なくとも1日1回の投薬を必要とする。したがって、HIVと共に生きている人々は、自らのHIV陽性状態を日々思い出させられ、また、毎日の投薬は、彼らのHIV検査陽性状態を発覚させる場合がある。毎日の投薬は、多数又は大量の丸剤の貯蔵及び輸送を必要とし、患者が毎日の用量を服用することを忘れることによって、処方された投薬レジメンを遵守しないリスクが残っている。処置の有効性を低減するだけでなく、これはまた、ウイルス耐性の発現にもつながる。

【0007】

HAARTにおいて使用されることの多いHIV薬の1つのクラスは、NNRTIである。リルピビリンは、HIV感染症の治療に使用されるNNRTIクラスの抗レトロウイ

50

ルス薬である。リルピビリンは、より古いNNRTIと比較してより効力が高く副作用プロファイルが低減された第二世代のNNRTIである。リルピビリン活性は、HIV-1逆転写酵素の非競合阻害によって媒介される。

【0008】

リルピビリンは、野生型HIVに対して顕著な活性を示すだけでなく、その多くの突然変異した変異体に対しても顕著な活性を示す。リルピビリン、その薬理活性、及びその調製のためのいくつかの手順は、国際公開第03/16306号に記載されている。

【0009】

リルピビリンは、HIV感染症の治療のために承認されており、1日1回の経口投与のための錠剤当たり25mgのリルピビリン塩基等価物を含む単剤錠剤（EDURANT（登録商標））、及び1日1回の経口投与のための単一錠剤レジメン（COMPLERA（登録商標）、ODEFSEY（登録商標）、JULUCA（登録商標））として市販されている。

10

【0010】

国際公開第2007147882号は、その表面に吸着された表面改質剤を有するマイクロ粒子又はナノ粒子形態の治療上有効な量のリルピビリンと、リルピビリン活性成分が懸濁されている薬学的に許容される水性担体との筋肉内注射又は皮下注射を開示している。月1回又は2か月毎の注射によるHIV感染症の治療のためのリルピビリンを含む製品が現在開発中である。

20

【0011】

カボテグラビルの注射用の持続放出性懸濁液と組み合わせて投与するためのリルピビリンの注射用の持続放出性懸濁液は、カナダにおいてCABENUVA（登録商標）として承認されており、EMAは、欧州においてリルピビリンの注射用の持続放出性懸濁液（REKAMBYS（登録商標））の販売認可の付与を推奨している。これらは、1日超の間隔で投与するための長時間作用型注射用製剤で提供される最初の抗レトロウイルス薬である。

【0012】

リルピビリンなどの皮下注射又は筋肉内注射によって投与される薬物については、患者の忍容性は、特により多量が注射される場合には、更なる懸念事項である。例えば、皮下注射又は筋肉内注射による投与は、注射部位での注射中及び注射後に刺激、炎症、腫脹、急性疼痛、及び／又は発赤並びに挫傷をもたらし得る（注射部位反応）。皮下注射及び筋肉内注射はまた、特により多くの量が注射される場合には、注射部位の皮膚表面における隆起の発現と関連し得る。そのような効果は、一般に、高い注入量によって誇張される。そのような隆起は、関係する対象が大量の注射を受けたことを明らかにし、したがって、対象のHIV陽性状態を現し得る。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、低頻度の投与、すなわち、数か月又はそれ以上に1回のみの投与しか必要としない、HIV伝染を予防する又はHIV感染症を治療するための有効な方法を提供する必要性に加えて、この方法が十分に認容され、ひいては患者のコンプライアンスを改善する必要性もある。また、この方法が外界から見えないようにする必要もある。

40

【課題を解決するための手段】

【0014】

第1の態様では、必要とする対象におけるHIV感染症の治療又は予防のための方法が提供され、本方法は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の治療上有効な量のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与することを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に

50

投与される。

【0015】

第2の態様では、対象におけるHIV感染症の治療又は予防に使用するためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される。

【0016】

第3の態様では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを、筋肉内注射又は皮下注射によるHIV感染症の治療又は予防において同時使用又は連続使用のための組合せ製剤として含有する製品が提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される。

10

【0017】

第4の態様では、筋肉内注射又は皮下注射によるHIV感染症の治療又は予防における同時使用又は連続使用のための、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを含むパーツキットが提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される。

20

【0018】

第5の態様では、筋肉内注射又は皮下注射によるHIV感染症の治療又は予防に使用するためのマイクロ粒子又はナノ粒子の懸濁液の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩が提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される。

【0019】

第6の態様では、対象におけるHIV感染症を治療又は予防するための医薬品の製造のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の使用が提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、ヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される。

30

【0020】

第7の態様では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼとを含む組合せが提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である。

40

【0021】

第8の態様では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼとを含むパーツキットが提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である。

【0022】

皮下注射又は筋肉内注射による、ヒアルロニダーゼと組み合わせたリルピビリンの投与は、特に大量が注射される場合、リルピビリン単独の皮下注射又は筋肉内注射投与と比較して、患者の忍容性を改善する。ヒアルロニダーゼは、リルピビリン懸濁液が送達される組織の抵抗性を低下させ得るため、リルピビリンのより迅速な投与を容易にし得る。ヒア

50

ルロニダーゼは、組織背圧を減少させることによって、注射部位からのリルピピリンの漏出を減少させ得る。ヒアルロニダーゼはまた、より少ない皮下組織（又はより低い肥満度指数）を有する患者において、より多くの量の送達を可能にし得る。ヒアルロニダーゼは、より短い針の使用を可能にし得る。

【0023】

更に、驚くべきことに、リルピピリンが本明細書で定義されるヒアルロニダーゼと共に投与される場合、リルピピリンマイクロ粒子又はナノ粒子の懸濁液の筋肉内注射又は皮下注射によって達成される血漿中へのリルピピリンの持続放出、持続放出又は長期放出が維持されることが見出された。以下の「ヒアルロニダーゼ」と題するセクションにおいてより詳細に考察されるように、ヒアルロニダーゼは、注射された活性医薬成分の分散及び吸収を増加させるために使用される。これを考慮して、本発明者らが、リルピピリンと共にヒアルロニダーゼを投与することにより、血流中へのリルピピリンの延長放出、持続放出、又は長期放出が維持されることを実証したことは驚くべきことである。

【0024】

第9の態様では、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩が提供され、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の D_v90 を有する。

【0025】

第10の態様では、第9の態様で定義されたリルピピリン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物が提供される。

【0026】

第11の態様では、対象におけるHIV感染症の治療又は予防に使用するための、第9の態様で定義されるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0027】

第12の態様では、対象におけるHIV感染症を治療又は予防するための方法が提供され、本方法は、本発明の第9の態様によるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩を、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で対象に投与することを含み、マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の D_v90 を有する。

【0028】

第13の態様では、対象におけるHIV感染症を治療又は予防するための医薬品の製造のための、本発明の第9の態様によるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩、すなわち懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩の使用であって、マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、使用が提供される。

【0029】

驚くべきことに、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の D_v90 を有するマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピピリンは、より低い D_v90 を有するマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピピリンと比較して、リルピピリンの溶解プロファイルを低下させる、すなわち平坦化することが見出された。したがって、約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の D_v90 を有するマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピピリンの投与は、血漿中へのリルピピリンの持続放出又は長期放出を維持しながら、リルピピリン曝露を調節して薬物動態曲線を平坦化する、すなわち薬物動態曲線の C_{max} を低下させる。約 $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の D_v90 を有するマイクロ粒子又はナノ粒子の形態でのリルピピリンの投与は、より低い D_v90 を有するマイクロ粒子又はナノ粒子の形態でのリルピピリンの投与と比較して、複数回用量で改善されたピークトラフ比をもたらし得る。

【図面の簡単な説明】

【0030】

本発明について、例示のみを目的として、添付の図を参照して説明する。

【図1】本発明によるリルピピリンナノ懸濁液及びヒアルロニダーゼ、並びにリルピピリンナノ懸濁液単独の投与後の経時的な平均血漿中濃度を示す図である。

【図 2】本発明によるリルピビリン懸濁液及びヒアルロニダーゼ、並びにリルピビリン懸濁液単独の投与後 6 か月にわたる平均血漿中濃度を示す図である。

【図 3】様々な粒径のリルピビリン懸濁液を用いた溶解試験を示す図である。

【図 4】様々な粒径のリルピビリン懸濁液を用いた更なる溶解試験を示す図である。

【0031】

これらの図は、「実施例」のセクションで更に説明される。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本出願は、読みやすさを助けるためにいくつかのセクションに分けて記載されている。しかしながら、これは、各セクションが単独で読み取られることを意味しない。反対に、別段の指定がない限り、各セクションは、他のセクションを相互参照して、すなわち、出願全体を全体として解釈して読まれるべきである。明示的に述べられない限り、実施形態の人為的な分離は意図されない。

【0033】

したがって、本発明の第 1 の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全ては、本明細書に記載される第 2 ～ 8 の態様に等しく適用され、すなわち、第 2 ～ 8 の態様にも関連して／組み合わせて開示される。また、本発明の第 9 の態様に関連して本明細書に記載される実施形態の全ては、本発明の第 10 ～ 第 13 の態様に等しく適用され、すなわち、本発明の第 10 ～ 第 13 の態様にも関連して／組み合わせて開示される。

【0034】

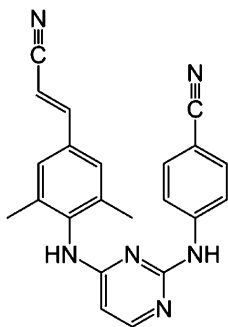
発明の詳細な説明

リルピビリン

リルピビリン（4-[[4-[[4-[(1E)-2-シアノエテニル]-2,6-ジメチルフェニル]アミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]ベンゾニトリル；TMC278）は以下の構造式を有する。

【0035】

【化 1】



【0036】

「リルピビリン」とは、上記の構造式を有するリルピビリン、すなわち遊離塩基形態を意味する。

【0037】

本発明の第 1 及び第 9 の態様で使用されるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子、すなわち懸濁液中のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩のマイクロ粒子又は、ナノ粒子、特に、例えば薬学的に許容される水性担体などの薬学的に許容される担体に懸濁されたリルピビリン又はその薬学的に許容される塩のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である。

【0038】

リルピビリンの薬学的に許容される塩は、対イオンが薬学的に許容されるものを意味する。薬学的に許容される塩は、リルピビリンを形成することができる治療的に活性な非毒性酸付加塩形態を含むことを意味する。これらの塩形態は、リルピビリンを無機酸のよう

な適切な酸、例えば、塩酸、臭化水素酸などのハロゲン化水素酸；硫酸；硝酸；リン酸等；又は有機酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパン酸、2-オキソプロパン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、2-ヒドロキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸などの酸で処理することによって簡便に得ることができる。

【0039】

本発明の第1及び第9の態様の好ましい実施形態では、本発明で使用されるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、リルピビリン、すなわちその遊離塩基形態のリルピビリンである。

10

【0040】

当業者であれば、本発明の第1の態様におけるマイクロ粒子又はナノ粒子のサイズは、それを超えると皮下注射又は筋肉内注射による投与が損なわれるか、又はもはや不可能になる最大サイズ未満であるべきであることを理解するであろう。最大サイズは、例えば、針の直径によって、又は大きい粒子に対する身体の有害反応によって、又はその両方によって課される制限に依存する。

【0041】

本発明の第1の態様の好ましい実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩はナノ粒子の形態である。

20

【0042】

本発明の第1の態様の一実施形態では、本明細書に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子は、約20 μm 未満の平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約10 μm 未満の平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約5 μm 未満の平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約1 μm 未満の平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約500 nm未満の平均有効粒径を有する。

【0043】

本発明の第1の態様の別の実施形態では、本明細書に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子は、約25 nm～約20 μm の平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の別の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約25 nm～約10 μm （例えば、約200 nm～約10 μm ）の平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の別の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約25 nm～約5 μm （例えば、約200 nm～約5 μm ）の平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の別の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約25 nm～約1 μm の平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の別の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約25 nm～約500 nmの平均有効粒径を有する。

30

【0044】

本発明の第1の態様の好ましい実施形態では、本明細書に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子は、約100 nm～約300 nmの平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の別の好ましい実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約150 nm～約250 nmの平均有効粒径を有する。本発明の第1の態様の特に好ましい実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約180 nm～約220 nm、例えば約200 nmの平均有効粒径を有する。

40

【0045】

本発明の第1及び第9の態様の代替実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約0.2 μm ～約3 μm の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約0.4 μm ～約3 μm の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約0.6

50

μm ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $0.7\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $0.8\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $0.9\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $2.5\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $2\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、 $0.3\mu\text{m}$ 、 $0.4\mu\text{m}$ 、 $0.5\mu\text{m}$ 、 $0.6\mu\text{m}$ 、 $0.7\mu\text{m}$ 、 $0.8\mu\text{m}$ 、 $0.9\mu\text{m}$ 、 $1\mu\text{m}$ 、 $1.1\mu\text{m}$ 、 $1.2\mu\text{m}$ 、 $1.3\mu\text{m}$ 、 $1.4\mu\text{m}$ 、 $1.5\mu\text{m}$ 、 $1.6\mu\text{m}$ 、 $1.7\mu\text{m}$ 、 $1.8\mu\text{m}$ 、 $1.9\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $2.1\mu\text{m}$ 、 $2.2\mu\text{m}$ 、 $2.3\mu\text{m}$ 、 $2.4\mu\text{m}$ 、 $2.5\mu\text{m}$ 、 $2.6\mu\text{m}$ 、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $2.8\mu\text{m}$ 、 $2.9\mu\text{m}$ 、又は $3\mu\text{m}$ 、又は $0.2\mu\text{m}$ ～ $3\mu\text{m}$ の任意の部分範囲若しくは単一値の平均有効粒径を有する。

10

【0046】

本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1.5\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ 、例えば約 $2.5\mu\text{m}$ 又は約 $2.7\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する。

20

【0047】

本明細書で使用される「平均有効粒径」という用語は、体積基準メジアン粒径 ($D_v 50$)、すなわち、それ未満で粒子集団の50体積%が見出される直径を指す。

【0048】

本発明の第1の態様の代替的な実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $10\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。

【0049】

本発明の第9の態様のマイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $10\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。

30

【0050】

本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $1.5\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $6\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $2.5\mu\text{m}$ ～約 $6.5\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $2.5\mu\text{m}$ ～約 $4\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $3\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $4\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $3\mu\text{m}$ ～約 $6\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $3\mu\text{m}$ ～約 $5.5\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $4.5\mu\text{m}$ ～約 $6.5\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約 $5\mu\text{m}$ ～約 $6\mu\text{m}$ 、例えば約 $5.5\mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、 $2\mu\text{m}$ 、 $2.1\mu\text{m}$ 、 $2.2\mu\text{m}$ 、 $2.3\mu\text{m}$ 、 $2.4\mu\text{m}$ 、 $2.5\mu\text{m}$ 、 $2.6\mu\text{m}$ 、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $2.8\mu\text{m}$ 、 $2.9\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $3.1\mu\text{m}$ 、 $3.2\mu\text{m}$ 、 $3.3\mu\text{m}$ 、 $3.4\mu\text{m}$ 、 $3.5\mu\text{m}$ 、 $3.6\mu\text{m}$

40

50

、3.7 μm 、3.8 μm 、3.9 μm 、4 μm 、4.1 μm 、4.2 μm 、4.3 μm 、4.4 μm 、4.5 μm 、4.6 μm 、4.7 μm 、4.8 μm 、4.9 μm 、5 μm 、5.1 μm 、5.2 μm 、5.3 μm 、5.4 μm 、5.5 μm 、5.6 μm 、5.7 μm 、5.8 μm 、5.9 μm 、6 μm 、6.1 μm 、6.2 μm 、6.3 μm 、6.4 μm 、6.5 μm 、6.6 μm 、6.7 μm 、6.8 μm 、6.9 μm 、又は7 μm 、又は2 μm ～7 μm の任意の部分範囲若しくは単一値の D_{v90} を有する。

【0051】

用語「 D_{v90} 」は、本明細書で使用される場合、粒子集団の90体積%がそれ未満で見出される直径を指す。

【0052】

第1及び第9の態様の特定の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約0.2 μm ～約3 μm の平均有効粒径(D_{v50})及び約1.8 μm ～約7 μm の D_{v90} を有するか、又は約0.6 μm ～約3 μm の平均有効粒径(D_{v50})及び約2.5 μm ～約6.5 μm の D_{v90} を有し、任意の実施形態について、平均有効粒径は D_{v90} より小さい。第1及び第9の態様の代替実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約0.6 μm ～約1.5 μm の平均有効粒径(D_{v50})及び約2.5 μm ～約4 μm の D_{v90} を有し、任意の実施形態について、平均有効粒径は D_{v90} よりも小さい。第1及び第9の態様の代替実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約1 μm ～約2 μm の平均有効粒径(D_{v50})及び約3.5 μm ～約5.5 μm の D_{v90} を有し、任意の実施形態について、平均有効粒径は D_{v90} よりも小さい。第1及び第9の態様の代替実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約2 μm ～約3 μm の平均有効粒径(D_{v50})及び約5.0 μm ～約6.5 μm の D_{v90} を有し、任意の実施形態について、平均有効粒径は D_{v90} よりも小さい。

【0053】

実施例3から分かるように、約1 μm ～約10 μm の D_{v90} を有するマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリンの投与は、驚くべきことに、リルピビリンの溶解プロファイルを下げる、すなわち平坦化することが見出された。したがって、この範囲の粒径は、リルピビリンの血漿中への持続放出又は長期放出を維持しながら、リルピビリン曝露を調節して薬物動態曲線を平坦化する、すなわち薬物動態曲線の C_{max} を下げる。

【0054】

本明細書で使用される場合、平均有効粒径、すなわち、体積基準メジアン粒径(D_{v50})及び D_{v90} は、例えば、ISO 13320:2009に従って、通常のレーザ回折技術によって求められる。

【0055】

レーザ回折は、粒子が、粒子のサイズに応じて変化する角度で光を散乱させ、粒子の集合が、粒子サイズ分布に相関させることができる強度及び角度によって定義される散乱光のパターンを生成するという原理に依拠する。多くのレーザ回折装置が、粒子サイズ分布の迅速かつ信頼できる測定のために市販されている。例えば、粒度分布は、Malvern Instruments製の従来のMalvern Mastersizer TM 3000粒度分析器によって測定され得る。Malvern Mastersizer TM 3000粒径分析器は、水溶液中に懸濁された対象の粒子を含有する透明セルを通してヘリウム-ネオンガスレーザビームを投射することによって動作する。粒子に当たる光線は、粒子サイズに反比例する角度で散乱され、光検出器アレイは、いくつかの所定の角度で光の強度を測定し、異なる角度で測定された強度は、粒子サイズ分布を決定するために標準的な理論原理を使用してコンピュータによって処理される。レーザ回折値は、蒸留水中の粒子の湿式分散液を用いて得ることができる。

【0056】

体積基準メジアン粒径(D_{v50})及び D_{v90} を測定するために当技術分野で一般的に使用される他の方法としては、ディスク遠心分離、走査型電子顕微鏡(SEM)、沈降

10

20

30

40

50

場流動分画、及び光子相関分光法が挙げられる。

【0057】

本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、その表面に吸着された1つ以上の表面改質剤を有する。

【0058】

表面改質剤は、種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然産物、及び界面活性剤を含む既知の有機及び無機医薬賦形剤から選択され得る。本発明において使用され得る特定の表面改質剤としては、非イオン性界面活性剤及びアニオン性界面活性剤が挙げられる。表面改質剤の代表的な例としては、ゼラチン、カゼイン、レシチン、負に荷電したリン脂質の塩又はその酸形態（ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、リン酸、及びアルカリ金属塩などのそれらの塩、例えば、それらのナトリウム塩、例えば、商品名Lipoid（商標）EPGで入手可能な製品などの卵ホスファチジルグリセロールナトリウム）、アカシアゴム、ステアリン酸、塩化ベンザルコニウム、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、セトマクロゴール1000などのマクロゴールエーテル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体；ポリオキシエチレンステアレート、コロイド状二酸化珪素、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、デソキシタウロコール酸ナトリウム、デソキシコール酸ナトリウムなどの胆汁酸塩；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルミン酸ケイ酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（PVA）、ポロキサマー、例えば、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるPluronic（商標）F68、F108及びF127；チロキサポール；ビタミンE-TGPS（コハク酸 α -トコフェリルポリエチレングリコール、特にコハク酸 α -トコフェリルポリエチレングリコール1000）；エチレンジアミンへのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドの連続添加から誘導される四官能性ブロックコポリマーであるTetronic（商標）908（T908）などのポロキサミン；デキストラン；レシチン；スルホコハク酸ナトリウムのジオクチルエステル、例えば商品名Aerosol OT（商標）（AOT）で販売されている製品；ラウリル硫酸ナトリウム（Duponol（商標）P）；商品名Triton（商標）X-200で入手可能なアルキルアリアルポリエーテルスルホネート；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（Tweens（商標）20、40、60及び80）；脂肪酸のソルビタンエステル（Span（商標）20、40、60及び80又はArlacel（商標）20、40、60及び80）；ポリエチレングリコール（Carbowax（商標）3550及び934の商品名で販売されているものなど）；ステアリン酸スクロース及びジステアリン酸スクロースの混合物、例えば、商品名Crodesta（商標）F110又はCrodesta（商標）SL-40で入手可能な製品；ヘキシルデシルトリメチルアンモニウムクロリド（CTAC）；ポリビニルピロリドン（PVP）が挙げられる。所望すれば、2つ以上の表面改質剤は、組み合わせて使用され得る。

【0059】

本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、表面改質剤は、ポロキサマー、 α -トコフェリルポリエチレングリコールスクシネート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、及び負に荷電したリン脂質の塩又はその酸形態から選択される。本発明の第1及び第9の態様の好ましい実施形態では、表面改質剤は、Pluronic（商標）F108、ビタミンETGPS、Tween（商標）80、及びLipoid（商標）EPGから選択される。

【0060】

本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、表面改質剤はポロキサマー、特にPluronic（商標）F108である。Pluronic（商標）F108は、ポロキサマー338に相当し、 x 、 y 、及び z の平均値が、それぞれ、128、54、及び128である、式 $\text{HO}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x-[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z-\text{H}$ に概して一致するポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレンブロックコポリ

マーである。ポロキサマー 338 の他の商品名は、Hodag Nonionic (商標) 1108-F 及び Synperonic (商標) PE/F108 である。本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、表面改質剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとホスファチジルグリセロール塩 (特に卵ホスファチジルグリセロールナトリウム) との組合せを含む。

【0061】

本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩と表面改質剤との相対量 (w/w) は、約 1 : 2 ~ 約 20 : 1、特に約 1 : 1 ~ 約 10 : 1、例えば約 4 : 1 ~ 約 6 : 1、好ましくは約 6 : 1 である。

【0062】

本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、本発明のマイクロ粒子又はナノ粒子は、本明細書で定義されるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩と、本明細書で定義される 1 つ以上の表面改質剤とを含み、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩の量は、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約 50 重量%、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約 80 重量%、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約 85 重量%、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約 90 重量%、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約 95 重量%、又はマイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約 99 重量%、特にマイクロ粒子又はナノ粒子の 80 重量% ~ 90 重量% の範囲、又はマイクロ粒子又はナノ粒子の 85 重量% ~ 90 重量% の範囲である。

【0063】

本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、懸濁液は、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩のマイクロ粒子又はナノ粒子が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む。薬学的に許容される水性担体は、滅菌水 (例えば、注射用水) を、必要に応じて他の薬学的に許容される成分と混合して含む。後者は、注射用製剤で使用するための任意の成分を含む。これらの成分は、懸濁化剤、緩衝剤、pH 調整剤、防腐剤、等張剤、表面改質剤、キレート剤などの成分の 1 つ以上から選択され得る。本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、当該成分は、懸濁化剤、緩衝剤、pH 調整剤、並びに任意選択で防腐剤及び等張剤のうちの 1 つ以上から選択される。特定の材料は、これらの薬剤のうちの 2 つ以上として同時に機能し得、例えば、防腐剤及び緩衝剤のように作用するか、あるいは緩衝剤及び等張剤のように作用し得る。本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、当該成分は、緩衝剤、pH 調整剤、等張剤、キレート剤及び表面改質剤のうちの 1 つ以上から選択される。本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、当該成分は、緩衝剤、pH 調整剤、等張剤、及びキレート剤のうちの 1 つ以上から選択される。

【0064】

本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、懸濁液は、緩衝剤及び / 又は pH 調整剤を更に含む。好適な緩衝剤は、弱酸の塩であり、分散体を極めてわずかに塩基性 (最大約 8.5 pH 値)、好ましくは約 7 ~ 約 7.5 の pH 範囲に中性化するのに十分な量で用いられるべきである。特定の緩衝剤は弱酸の塩である。添加することができる緩衝剤及び pH 調整剤は、酒石酸、マレイン酸、グリシン、乳酸ナトリウム / 乳酸、アスコルビン酸、クエン酸ナトリウム / クエン酸、酢酸ナトリウム / 酢酸、重炭酸ナトリウム / 炭酸、コハク酸ナトリウム / コハク酸、安息香酸ナトリウム / 安息香酸、リン酸ナトリウム、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、重炭酸ナトリウム / 炭酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、ベンゼンスルホン酸、安息香酸ナトリウム / 酸、ジエタノールアミン、グルコンデルタラクトン、塩酸、臭化水素、リジン、メタンスルホン酸、モノエタノールアミン、水酸化ナトリウム、トロメタミン、グルコン酸、グリセリン酸、グルタル酸、グルタミン酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、トリエタノールアミン、及びそれらの混合物から選択することができる。本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、緩衝剤は、リン酸ナトリウム緩衝剤、例えばリン酸二水素ナトリウム一水和物である。一実施形態では、pH 調整剤は水酸化ナトリウムである。

【0065】

本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、懸濁液は防腐剤を更に含む。防腐剤は、安息香酸、ベンジルアルコール、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、クロロブトール、没食子酸塩、ヒドロキシベンゾエート、EDTA、フェノール、クロロクレゾール、メタクレゾール、塩化ベンゼトニウムクロライド、ミリスチル-γ-塩化ピコリニウム、硝酸フェニルアセタート、及びチメロサルからなる群から選択することができる、抗菌剤及び抗酸化剤である。ラジカルスカベンジャーとしては、BHA、BHT、ビタミンE及びパルミチン酸アスコルビル、並びにそれらの混合物が挙げられる。脱酸素剤としては、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、L-システイン、アセチルシステイン、メチオニン、チオグリセロール、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、イソアスコルビン酸、ヒドロキシプロピルシクロデキストリンが挙げられる。キレート剤としては、クエン酸ナトリウム、EDTAナトリウム、クエン酸、及びリンゴ酸が挙げられる。本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、キレート剤はクエン酸、例えばクエン酸一水和物である。

10

【0066】

本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、懸濁液は、等張剤を更に含む。等張剤又は等張化剤としては、本発明の医薬組成物の等張性を確実にするために存在してもよく、グルコース、デキストロース、スクロース、フルクトース、トレハロース、ラクトースなどの糖、多価糖アルコール、好ましくは三価以上の糖アルコール、例えばグリセリン、エリスリトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール、及びマンニトールが挙げられる。あるいは、塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、又は他の適切な無機塩が、溶液を等張性にするために使用され得る。等張化剤は、単独で、又は組み合わせて使用することができる。懸濁液は、好都合には、0～10%（w/v）、特に0～6%（w/v）の等張剤を含む。電解質はコロイド安定性に影響を及ぼし得るため、非イオン性等張化剤、例えばグルコース、マンニトールが関連する。

20

【0067】

本発明の第1の態様の一実施形態では、各投与は、最大約600mLの本明細書に記載の懸濁液を含み、すなわち、マイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む懸濁液の体積は、最大600mLの体積を有し得る。本発明の第1の態様の一実施形態では、各投与は、約5mL～約600mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約5mL～約300mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約5mL～約150mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約5mL～約25mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mL～約20mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mL～約18mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mL～約15mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mL～約12mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約9mL～約18mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約9mL～約15mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約9mL～約12mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約9mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約12mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約15mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の別の実施形態では、各投与は、約18mLの懸濁液を含む。本発明の第1の態様の一実施形態では、リルピビリン懸濁液は、300mgリルピビリン/mLを含有する。

30

40

【0068】

一実施形態では、本発明の第1の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩（懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である）は、ヒアルロニダーゼとは別の医薬組成物で提供される。本明細書において（例えば、「本発明におけるリルピビリン又はそ

50

の薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼの使用」と題するセクションにおいて）更に考察されるように、別個の医薬組成物は、本発明の第1の態様のヒアルロニダーゼを含む医薬組成物と連続的に投与されてもよく、又は別個の医薬組成物は、本発明のヒアルロニダーゼを含む医薬組成物と混合されてから、得られた混合医薬組成物が投与されてもよい。

【0069】

別の実施形態では、本発明の第1の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩（懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である）は、ヒアルロニダーゼと同じ医薬組成物で提供される、すなわち、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、ヒアルロニダーゼとの組合せ医薬組成物で製剤化されている。

【0070】

本発明の第1の態様の一実施形態では、HIV感染症の治療のために、投与される用量は、約300mg～約1200mg／月、又は約450mg～約1200mg／月、又は約450mg～約900mg／月、又は約600mg～約900mg／月、又は約450mg～約750mg／月、又は450mg／月、又は600mg／月、又は750mg／月、又は900mg／月に基づいて計算され得る。他の投薬レジメンについての用量は、毎月の用量に各投与間の月数を掛けることによって容易に計算され得る。例えば、450mg／月の用量の場合、及び各投与間の6か月の時間間隔の場合、各投与において投与される用量は2700mgである。示される「mg」は、リルピビリン（すなわち、遊離塩基形態のリルピビリン）のmgに対応する。したがって、例として、1mgのリルピビリン（すなわち、遊離塩基形態のリルピビリン）は、1.1mgのリルピビリン塩酸塩に相当する。

【0071】

本発明の第1の態様の一実施形態では、HIV感染症の治療のために、投与される用量は、約300mg～約1200mg／4週（28日）、又は約450mg～約1200mg／4週（28日）、又は約450mg～約900mg／4週（28日）、又は約600mg～約900mg／4週（28日）、又は約450mg～約750mg／4週（28日）又は450mg／4週（28日）、又は600mg／4週（28日）、又は750mg／4週（28日）又は900mg／4週（28日）に基づいて計算され得る。他の投薬レジメンについての用量は、週用量又は日用量に各投与間の週数を掛けることによって容易に計算され得る。例えば、450mg／4週（28日）の用量の場合、及び各投与間の時間間隔が24週の場合、各投与において投与される用量は2700mgである。又は、例えば、750mg／4週（28日）の用量の場合、及び各投与間の時間間隔が24週の場合、各投与において投与される用量は4500mgである。示される「mg」は、リルピビリン（すなわち、その遊離塩基形態のリルピビリン）のmgに対応する。したがって、例として、1mgのリルピビリン（すなわち、遊離塩基形態のリルピビリン）は、1.1mgのリルピビリン塩酸塩に相当する。

【0072】

本発明の第1の態様の一実施形態では、HIV感染症の治療のために、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与は、約900mg～約28800mg（例えば、約900mg～約14400mg、又は約900mg～約7200mg、又は約900mg～約3600mg）、好ましくは約1200mg～約14400mg、好ましくは約1350mg～約13200mg、好ましくは約1500mg～約12000mg（例えば、約3000mg～約12000mg）、好ましくは約1800mg～約10800mg（例えば、約2700mg～約10800mg、又は約1800mg～約3600mg）、最も好ましくは約1800mg～約7200mg又は約2700mg～約4500mgのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含み得る。

【0073】

したがって、医薬組成物、すなわち、本発明の第1の態様に関連して本明細書で定義される別個の又は組み合わせた医薬組成物中のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

の量は、約 900 mg ～ 約 28800 mg（例えば、約 900 mg ～ 約 14400 mg、又は約 900 mg ～ 約 7200 mg、又は約 900 mg ～ 約 3600 mg）、好ましくは約 1200 mg ～ 約 14400 mg、好ましくは約 1350 mg ～ 約 13200 mg、好ましくは約 1500 mg ～ 約 12000 mg（例えば、約 3000 mg ～ 約 12000 mg）、好ましくは約 1800 mg ～ 約 10800 mg（例えば、約 2700 mg ～ 約 10800 mg、又は約 1800 mg ～ 約 3600 mg）、最も好ましくは約 1800 mg ～ 約 7200 mg 又は約 2700 mg ～ 約 4500 mg であり得る。示される「mg」は、リルピビリン（すなわち、その遊離塩基形態のリルピビリン）の mg に対応する。したがって、例として、1 mg のリルピビリン（すなわち、遊離塩基形態のリルピビリン）は、1.1 mg のリルピビリン塩酸塩に相当する。

10

【0074】

HIV 感染症の予防の場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与は、上記のような治療適用と同じ用量を含み得る。

【0075】

本発明の第 1 の態様の一実施形態では、医薬組成物、すなわち、本明細書で定義される別個の又は組み合わせた医薬組成物中のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、対象におけるリルピビリンの血漿中濃度が、投与後少なくとも 3 か月間、又は投与後少なくとも 6 か月間、又は投与後少なくとも 9 か月間、又は投与後少なくとも 1 年間、又は各投与後少なくとも 2 年間、約 12 ng/ml 超、好ましくは約 12 ng/ml ～ 約 100 ng/ml、より好ましくは約 12 ng/ml ～ 約 50 ng/ml の範囲のレベルに維持されるような量で使用される。本発明の第 1 の態様の好ましい実施形態では、医薬組成物中のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、対象におけるリルピビリンの血漿中濃度が 12 ng/ml ～ 100 ng/ml のレベルで少なくとも 6 か月間維持されるような量で使用される。

20

【0076】

本発明の第 1 の態様の特定の実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子として製剤化及び投与され、製剤は以下の成分を含む。

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特にリルピビリン、
本明細書で定義される表面改質剤、特にポロキサマー 338、
等張剤、特にグルコース水和物、
緩衝剤、特にリン酸二水素ナトリウム、
キレート剤、特にクエン酸一水和物、
pH 調整剤、特に水酸化ナトリウム、及び
水、特に注射用水。

30

【0077】

本発明の第 1 の態様の別の特定の実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子として製剤化及び投与され、製剤は以下の成分を含む。

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特にリルピビリン、
ポロキサマー 338、
グルコース水和物、
リン酸二水素ナトリウム、
クエン酸一水和物、
水酸化ナトリウム、及び
水、特に注射用水。

40

【0078】

本発明の第 1 及び第 9 の態様の一実施形態では、水性懸濁液は、懸濁液の総体積に基づいて、重量基準で以下を含み得る。

(a) 3% ～ 50% (w/v)、又は 10% ～ 40% (w/v)、又は 10% ～ 30%

50

(w/v) のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特に、リルピビリン、

(b) 0.5%~10% (w/v)、又は0.5%~5% (w/v)、又は0.5%~2% (w/v) の表面改質剤、特にポロキサマー338、

(c) 0%~10% (w/v)、又は0%~5% (w/v)、又は0%~2% (w/v)、又は0%~1% (w/v) の1つ以上の緩衝剤、特にリン酸二水素ナトリウム、

(d) 0%~10% (w/v)、又は0%~6% (w/v)、又は0%~5% (w/v)、又は0%~3% (w/v)、又は0%~2% (w/v) の等張剤、特にグルコース一水和物、

(e) 0%~2% (w/v)、又は0%~1% (w/v)、又は0%~0.5% (w/v)、又は0%~0.1% (w/v) のpH調整剤、特に水酸化ナトリウム、

(f) 0%~2% (w/v)、又は0%~1% (w/v)、又は0%~0.5% (w/v)、又は0%~0.1% (w/v) のキレート剤、特に、クエン酸一水和物、

(g) 0%~2% (w/v) の防腐剤、及び

(h) 100%までの注射用水。

【0079】

本発明の第1及び第9の態様の一実施形態では、水性懸濁液は、懸濁液の総体積に基づいて、重量基準で以下を含み得る。

(a) 3%~50% (w/v)、又は10%~40% (w/v)、又は10%~30% (w/v) のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特に、リルピビリン、

(b) 0.5%~10% (w/v)、又は0.5%~5% (w/v)、又は0.5%~2% (w/v) の表面改質剤、特にポロキサマー338、

(c) 0%~10% (w/v)、又は0%~5% (w/v)、又は0%~2% (w/v)、又は0%~1% (w/v) の1つ以上の緩衝剤、特にリン酸二水素ナトリウム、

(d) 0%~10% (w/v)、又は0%~6% (w/v)、又は0%~5% (w/v)、又は0%~3% (w/v)、又は0%~2% (w/v) の等張剤、特にグルコース一水和物、

(e) 0%~2% (w/v)、又は0%~1% (w/v)、又は0%~0.5% (w/v)、又は0%~0.1% (w/v) のpH調整剤、特に水酸化ナトリウム、

(f) 0%~2% (w/v)、又は0%~1% (w/v)、又は0%~0.5% (w/v)、又は0%~0.1% (w/v) のキレート剤、特に、クエン酸一水和物、及び

(g) 100%までの注射用水。

【0080】

本発明の第1の態様の特定の実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、マイクロ粒子又はナノ粒子の懸濁液として製剤化（及び投与）され、懸濁液は、以下の成分を以下の量で含む。

(a) リルピビリン（300mg）、

(b) ポロキサマー338（50mg）、及び

(c) 注射用水（1mLまで）。

【0081】

あるいは、これらの成分は、異なる量で使用され得るが、成分と、同じ値でスケールングされた総体積（注射用水によって構成される）との間の重量比は同じである。

【0082】

本発明の第1の態様の特定の実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、マイクロ粒子又はナノ粒子の懸濁液として製剤化（及び投与）され、懸濁液は、以下の成分を以下の量で含む。

a. リルピビリン（300mg）、

b. ポロキサマー338（50mg）、

c. グルコース一水和物（19.25mg）、

d. リン酸二水素ナトリウム（2.00mg）、

e. クエン酸一水和物（1.00mg）、

10

20

30

40

50

f. 水酸化ナトリウム (0.866 mg)、及び

g. 注射用水 (1 mL まで)。

【0083】

あるいは、これらの成分は、異なる量で使用され得るが、成分と、同じ値でスケーリングされた総体積 (注射用水によって構成される) との間の重量比は同じである。

【0084】

本発明の第1の態様の一実施形態では、本明細書に記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の懸濁液は、手動注射プロセスによって投与される。

【0085】

本発明の第9の態様の一実施形態では、本発明の懸濁液又は医薬組成物中のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の量は、約900 mg～約28800 mg (例えば、約900 mg～約14400 mg、又は約900 mg～約7200 mg、又は約900 mg～約3600 mg)、好ましくは約1200 mg～約14400 mg、好ましくは約1350 mg～約13200 mg、好ましくは約1500 mg～約12000 mg (例えば、約3000 mg～約12000 mg)、好ましくは約1800 mg～約10800 mg (例えば、約2700 mg～約10800 mg、又は約1800 mg～約3600 mg)、最も好ましくは約1800 mg～約7200 mg、又は約2700 mg～約4500 mg である。示される「mg」は、リルピビリン (すなわち、その遊離塩基形態のリルピビリン) のmgに対応する。したがって、例として、1 mgのリルピビリン (すなわち、遊離塩基形態のリルピビリン) は、1.1 mgのリルピビリン塩酸塩に相当する。

【0086】

一実施形態では、本発明の第9の態様の懸濁液は、皮下注射又は筋肉内注射による投与のために製剤化されている。本発明の第9の態様の好ましい実施形態では、本発明の懸濁液は、皮下注射による投与のために製剤化されている。

【0087】

特定の実施形態では、本発明の第9の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、以下の成分を含む製剤に製剤化されている。

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特に本明細書で定義される懸濁液中のリルピビリン、

本明細書で定義される表面改質剤、特にポロキサマー338、

等張剤、特にグルコース水和物、

緩衝剤、特にリン酸二水素ナトリウム、

キレート剤、特にクエン酸一水和物、

pH調整剤、特に水酸化ナトリウム、及び

水、特に注射用水。

【0088】

特定の実施形態では、本発明の第9の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、以下の成分を含む製剤に製剤化されている。

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特に本明細書で定義される懸濁液中のリルピビリン、

ポロキサマー338、

グルコース水和物、

リン酸二水素ナトリウム、

クエン酸一水和物、

水酸化ナトリウム、及び

水、特に注射用水。

【0089】

本発明の第9の態様の特定の実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、マイクロ粒子又はナノ粒子の懸濁液として製剤化され、懸濁液は、以下の成分を以下の量で含む：

- (a) リルピビリン (300 mg)、
- (b) ポロキサマー 338 (50 mg)、及び
- (c) 注射用水 (1 mL まで)。

【0090】

あるいは、これらの成分は、異なる量で使用され得るが、成分と、同じ値でスケーリングされた総体積 (注射用水によって構成される) との間の重量比は同じである。

【0091】

特定の実施形態では、本発明の第9の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、以下の成分を以下の量で含む製剤に製剤化されている。

- (a) 本明細書で定義される懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン (300 mg)、
- (b) ポロキサマー 338 (50 mg)、
- (c) グルコースー水和物 (19.25 mg)、
- (d) リン酸二水素ナトリウム (2.00 mg)、
- (e) クエン酸一水和物 (1.00 mg)、
- (f) 水酸化ナトリウム (0.866 mg)、及び
- (g) 注射用水 (1 mL まで)。

【0092】

あるいは、これらの成分は、異なる量で使用され得るが、成分と、同じ値でスケーリングされた総体積 (注射用水によって構成される) との間の重量比は同じである。

【0093】

誤解を避けるために、本発明の第1の態様に関してこのセクションで説明される実施形態の各々は、等しく適用され、すなわち、本発明の第2～8の態様と組み合わせても開示される。更に、本発明の第9の態様に関連してこのセクションで説明される実施形態の各々は、本発明の態様10～13に等しく適用され、すなわち、本発明の態様10～13と組み合わせても開示される。

【0094】

ヒアルロニダーゼ

ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸 (HA) を分解し、細胞外マトリックス中のヒアルロナンの粘性を低下させる酵素である。この特性のために、注射された活性医薬成分の分散及び吸収を増加させるために使用することができる。rHuPH20を含むヒアルロニダーゼの酵素活性は、1 mL 当たりの単位 (U/mL) 又は特定の製剤における全酵素活性 (U) によって定義することができる。

【0095】

ヒアルロニダーゼ (E.C. 3.2.1.35/36) の組織への送達が薬物の浸透を改善することは、一般的に知られている。したがって、ヒアルロニダーゼの投与は、薬物の分散を増加させ、吸収を改善する方法を表す。

【0096】

高容量のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を投与すると、注射部位に隆起が形成され得る。本発明の第1の態様によるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩と共にヒアルロニダーゼを投与すると、そのような隆起形成が低減され得る。

【0097】

本明細書で使用される「ヒアルロニダーゼ」という用語は、ヒアルロン酸を分解し、細胞外マトリックス中のヒアルロナンの粘度を低下させる任意の酵素を意味する。

【0098】

本発明の第1の態様の好ましい実施形態では、ヒアルロニダーゼは組換えヒアルロニダーゼである。本発明の第1の態様の特に好ましい実施形態では、ヒアルロニダーゼは、組換えヒトヒアルロニダーゼ、例えば rHuPH20 である。本発明の第1の態様の一実施形態では、rHuPH20 は、CAS 登録番号 757971-58-7 で入手可能なアミノ酸配列によって定義される。rHuPH20 に関する更なる情報は、国際公開第 200

10

20

30

40

50

4 / 0 7 8 1 4 0 号で提供される。本発明の第 1 の態様の一実施形態では、r H u P H 2 0 のアミノ酸配列は、配列番号 1 を含む。本発明の第 1 の態様のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼは、配列番号 2、すなわち野生型ヒトヒアルロニダーゼの残基 3 6 ~ 4 8 2 を含む r H u P H 2 0 のアミノ酸配列を有する r H u P H 2 0 の変異体である。本発明の第 1 の態様のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼは、配列番号 3 を含むアミノ酸配列を有する r H u P H 2 0 の変異体である。本発明の第 1 の態様のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼは、配列番号 4 を含むアミノ酸配列を有する r H u P H 2 0 の変異体である。本発明の第 1 の態様のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼは、配列番号 5 を含むアミノ酸配列を有する r H u P H 2 0 の変異体である。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 1】

配列番号1:rHuPH20	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN A TGQGVTFIFYVDRLGYPPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDTIF YMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQL SLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNH HYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAAT LYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYT FGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLLAAK MCSQVLCQEQGVCIKRNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKP TLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFL KPPMETEETP
配列番号2:rHuPH20 変異体1	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN A TGQGVTFIFYVDRLGYPPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDTIF YMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQL SLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNH HYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAAT LYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYT FGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLLAAK MCSQVLCQEQGVCIKRNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKP TLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFL KPPMETEETPQIFY
配列番号3:(rHuPH20 変異体2	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN A TGQGVTFIFYVDRLGYPPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDTIF YMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQL SLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNH HYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAAT LYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYT FGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLLAAK MCSQVLCQEQGVCIKRNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKP TLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFL KPPMETEETPQIF
配列番号4:rHuPH20 変異体3	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN A TGQGVTFIFYVDRLGYPPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDTIF YMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQL SLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNH HYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAAT LYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYT FGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLLAAK MCSQVLCQEQGVCIKRNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKP TLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFL KPPMETEETPQI
配列番号5:rHuPH20 変異体4	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN A TGQGVTFIFYVDRLGYPPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDTIF YMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQL SLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNH HYKKPGYNGSCFNVEIKRNDLDSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAAT LYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYT FGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLLAAK MCSQVLCQEQGVCIKRNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKP TLEDLEQFSEKFYCSYSTLSCK EKADVKTDAVDVCIADGVCIDAFL KPPMETEETPQ

10

20

30

40

【0100】

本発明の第1の態様の一実施形態では、本発明のヒアルロニダーゼは、別個の医薬組成物中に製剤化されている。本明細書において（例えば、「本発明の第1～第8の態様におけるリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ、並びに本発明の第9～第13の態様におけるリルピビン又はその薬学的に許容される塩の使用」と題するセクションにおいて）更に論じられるように、別個の医薬組成物は、リルピビン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と連続的に投与されてもよく、又は別個の医薬組成物は、リルピビン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と必要に応じて混合されてから、得られた混合医薬組成物が投与されてもよい。

50

【0101】

別の実施形態では、本発明の第1の態様のヒアルロニダーゼは、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と同じ医薬組成物中に製剤化され、すなわち、ヒアルロニダーゼは、（リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と）組合せ医薬組成物として製剤化されている。

【0102】

本発明の第1の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は、約50～約20,000 U/mL、好ましくは約50～約10,000 U/mL、約50～約5000 U/mL、約500～約2000 U/mLである。本発明の第1の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約500 U/mLである。本発明の第1の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約750 U/mLである。本発明の第1の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約1000 U/mLである。本発明の第1の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約1250 U/mLである。本発明の第1の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約1500 U/mLである。本発明の第1の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約1750 U/mLである。本発明の第1の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約2000 U/mLである。

【0103】

本発明の第1の態様のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼ含有組成物は、約1,000 U、2,000 U、3,000 U、4,000 U、約5,000 U、約6,000 U、約7,000 U、約8,000 U、約9,000 U、約10,000 U、約11,000 U、約12,000 U、約13,000 U、約14,000 U、約15,000 U、約16,000 U、約17,000 U、約18,000 U、約19,000 U、約20,000 U、約21,000 U、約22,000 U、約23,000 U、約24,000 U、約25,000 U、約26,000 U、約27,000 U、約30,000 U、約31,000 U、約32,000 U、約33,000 U、約34,000 U、約35,000 U、約36,000 U、約37,000 U、約38,000 U、約39,000 U、約40,000 U、又はそれらの間の任意の値の用量でヒアルロニダーゼを含む。本発明の第1の態様のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼがリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と連続的に投与される場合、ヒアルロニダーゼ含有組成物は、約1,000 U、2,000 U、3,000 U、4,000 U、約5,000 U、約6,000 U、約7,000 U、約8,000 U、約9,000 U、約10,000 U、又はその間の任意の値の用量でヒアルロニダーゼを含む。本発明の第1の態様の好ましい実施形態では、ヒアルロニダーゼ含有組成物は、約2,000 Uの用量のヒアルロニダーゼを含む。本発明の第1の態様のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼが、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と、得られた混合医薬組成物の投与前に必要に応じて混合される場合、混合組成物は、約11,000 U、約12,000 U、約13,000 U、約14,000 U、約15,000 U、約16,000 U、約17,000 U、約18,000 U、約19,000 U、約20,000 U、約21,000 U、約22,000 U、約23,000 U、約24,000 U、約25,000 U、約26,000 U、約27,000 U、約30,000 U、約31,000 U、約32,000 U、約33,000 U、約34,000 U、約35,000 U、約36,000 U、約37,000 U、約38,000 U、約39,000 U、約40,000 U、又はその間の任意の値の用量でヒアルロニダーゼを含む。本発明の第1の態様の好ましい実施形態では、混合組成物は、ヒアルロニダーゼを約18,000 U又は30,000 Uの用量

で含む。

【0104】

本発明の第1の態様の特定の実施形態では、ヒアルロニダーゼは、別個の医薬組成物中の溶液として、すなわちリルピピリン又はその薬学的に許容される塩を含まない溶液として製剤化され、別個の医薬組成物は、以下の成分を含む：

約50U/mL～約10,000U/mLのrHuPH20と、

約5mM～約50mMのヒスチジンと、

約50mM～約400mMのソルビトールと、

約0.1mg/mL～約2.5mg/mLのメチオニンと、

約0.01% (w/v)～約0.1% (w/v)のポリソルベート20。

10

【0105】

誤解を避けるために、本発明の第1の態様に関してこのセクションで説明される実施形態の各々は、等しく適用され、すなわち、本発明の第2～8の態様と組み合わせても開示される。

【0106】

本発明の第1～第8の態様におけるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼの使用、並びに本発明の第9～第13の態様におけるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩の使用。

本発明の第1の態様では、必要とする対象におけるHIV感染症の治療又は予防のための方法が提供され、本方法は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の治療上有効な量のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩を筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与することを含み、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩は、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される。

20

【0107】

したがって、本明細書に記載される本発明の第1の態様の治療又は予防のための方法は、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを複数回投与することを含み、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼの投与とその後のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼの投与との間の時間間隔は約3か月～約2年であり、すなわち、本発明の第1の態様によるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、本明細書に記載されるように対象に投与され、次いで3か月～2年の時間間隔の後、本発明によるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが本明細書に定義されるように対象に再び投与される。

30

【0108】

本発明の第11の態様では、対象におけるHIV感染症の治療又は予防に使用するための、本発明の第9の態様によるリルピピリン又はその薬学的に許容される塩、すなわち懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩であって、マイクロ粒子又はナノ粒子が、約1μm～約10μmのD_v90を有するリルピピリン又はその薬学的に許容される塩が提供される。

40

【0109】

本明細書に記載の治療又は予防のための方法及び使用に関連して本明細書で使用される「投与される (is administered)」及び「投与される (are administered)」という用語は、それぞれ「投与される (is to be administered)」及び「投与される (are to be administered)」という用語を包含し得る。

【0110】

本発明の第1又は第11の態様の好ましい実施形態では、対象はヒトである。

【0111】

本発明の第1の態様のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダー

50

ぜは、同時に又は連続的に投与されてもよい。本発明の第1の態様の一実施形態では、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、連続的に、すなわち順々に、好ましくは互いに24時間以内に、好ましくは互いに1時間以内に、好ましくは互いに30分以内に、好ましくは互いに10分以内に、より好ましくは互いに5分以内に投与される。好ましくは、ヒアルロニダーゼは、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩の投与前に投与される。本発明の第1の態様の別の実施形態では、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは同時に投与される。

【0112】

本発明の第1の態様のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが連続的に投与される場合、それらは別々の医薬組成物に製剤化されている。これらの別々の医薬組成物は、本明細書中の「リルピピリン」及び「ヒアルロニダーゼ」と題されたセクションにおいて更に記載される。

10

【0113】

本発明の第1の態様のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが連続的に投与される場合、それらは両方とも同じ方法、すなわち皮下注射又は筋肉内注射によって投与される。更に、それらは両方とも同じ部位に投与される。同じ部位とは、注射部位が互いに15cm以内、互いに12cm以内、又は互いに8cm以内であることを意味する。好ましくは、注射部位は互いに10cm以内、より好ましくは互いに5cm以内、更により好ましくは互いに1cm以内である。これにより、ヒアルロニダーゼは、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩の注射の忍容性を増加させる効果を発揮することができる。

20

【0114】

本発明の第1の態様のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時に投与される場合、それらは両方とも同じ部位に、すなわち同じシリンジ／針を介して同時に投与されてもよい。本発明の第1の態様のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時に投与される場合、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、組合せ医薬組成物、すなわち、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼの両方を含む医薬組成物で提供されてもよい。この組合せ医薬組成物は、本明細書において「リルピピリン」及び「ヒアルロニダーゼ」と題されたセクションにおいて更に記載される。本発明の第1の態様のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時に投与される場合、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、（投与前に必要なに応じて混合医薬製剤を提供するために）混合される別々の医薬組成物として提供されてもよい。

30

【0115】

本発明の第1の態様の組合せ医薬組成物は、驚くべきことに、貯蔵時に安定であり、すなわち、ヒアルロニダーゼは、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた後であっても、投与前に必要なに応じて、例えば、室温で少なくとも4時間、又は24時間以上、特に2～8℃で貯蔵した場合に活性である。

【0116】

一実施形態では、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及び本発明の第1の態様のヒアルロニダーゼは、注射部位、例えば皮膚から取り外されていない同じ針を通して、同じ注射部位に連続的に投与される。

40

【0117】

本発明の第1の態様のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、投与間の時間間隔（すなわち、投与間隔）が、約3か月～約2年であるように投与される。すなわち、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩は、ヒアルロニダーゼと共に（例えば、同時に又は連続的に）投与され、次いで、約3か月～約1年の時間間隔の後、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩は、再びヒアルロニダーゼと共に（例えば、同時に又は連続的に）投与される。

50

【0118】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を本明細書で定義される本発明の第1の態様のヒアルロニダーゼと共に投与すると、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で筋肉内注射又は皮下注射によって投与された場合のリルピビリンの持続放出、持続放出又は長期放出が維持され得ることが見出された。この驚くべき効果は、実施例1及び2において詳細に考察される。

【0119】

一実施形態では、本発明の第11の態様の治療又は予防は、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を複数回、すなわち間欠的に投与することを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の投与とその後のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の投与との間の時間間隔（すなわち投与間隔）は約3か月～約2年であり、すなわち、本発明の第11の態様によるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、本明細書に記載されるように対象に投与され、次いで約3か月～約2年の時間間隔後、本発明の第11の態様によるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩が本明細書に定義されるように対象に再び投与される。

10

【0120】

本発明の第1及び第11の態様の一実施形態では、本明細書に記載の時間間隔は約1.5年である。本発明の第1及び第11の態様の一実施形態では、本明細書に記載の時間間隔は約2年である。本発明の第1及び第11の態様の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約3か月～約1.5年である。本発明の第1及び第11の態様の別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約3か月～約1年である。本発明の第1及び第11の態様の別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約3か月～約6か月である。本発明の第1及び第11の態様の別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約6か月～約1年である。本発明の第1及び第11の態様の別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約3か月である。本発明の第1及び第11の態様の別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約6か月である。本発明の第1及び第11の態様の別の好ましい実施形態では、本明細書に記載の時間間隔は約1年である。

20

【0121】

本発明の第1の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、皮下注射又は筋肉内注射によって投与される。好ましくは、リルピビリン及び本発明の第1の態様のヒアルロニダーゼは、皮下注射によって（同じ組合せ医薬組成物を介して、又は別々の医薬組成物を介して）投与される。

30

【0122】

本発明の第11の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、皮下注射又は筋肉内注射によって投与される。好ましくは、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、皮下注射によって投与される。

【0123】

本発明の第11の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、手動注射プロセスによって投与される。

40

【0124】

本発明の第1の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ並びに本発明の第11の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、対象におけるHIV感染症の治療又は予防のための方法において使用され、すなわち、本明細書で定義される本発明の第1の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ並びに本明細書で定義される本発明の第11の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、HIV感染症の治療又は予防における使用のためのものである。リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、治療上有効な量で与される。「治療上有効な量」とは、治療効果を提供するのに十分な量を意味する。

【0125】

50

特定の実施形態では、本発明の第1の態様では使用されるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩はリルピビリンであり、リルピビリン及びヒアルロニダーゼは、本明細書に記載されるように、それを必要とする対象におけるHIV感染症の治療のための方法において使用され、懸濁液は、リルピビリンがマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含み、リルピビリン及びヒアルロニダーゼは皮下注射によって投与され、好ましくはマイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径は約100nm～約300nmであり、好ましくは表面改質剤、例えばポロキサマー338がマイクロ粒子又はナノ粒子の表面に吸着される。

【0126】

特定の実施形態では、本発明の第1の態様では使用されるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩はリルピビリンであり、リルピビリン及びヒアルロニダーゼは、本明細書に記載されるように、それを必要とする対象におけるHIV感染症の治療のための方法において使用され、懸濁液は、リルピビリンがマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含み、リルピビリン及びヒアルロニダーゼは皮下注射によって投与され、好ましくは、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約0.2μm～約3μmの範囲の D_v50 又は本明細書に記載されるような D_v50 を有し、好ましくは、表面改質剤、例えばポロキサマー338は、マイクロ粒子又はナノ粒子の表面に吸着される。

【0127】

特定の実施形態では、本発明の第1の態様では使用されるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩はリルピビリンであり、リルピビリン及びヒアルロニダーゼは、本明細書に記載されるように、それを必要とする対象におけるHIV感染症の治療のための方法において使用され、懸濁液は、リルピビリンがマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含み、リルピビリン及びヒアルロニダーゼは皮下注射によって投与され、好ましくは、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約1μm～約10μmの範囲の D_v90 又は本明細書に記載される D_v90 を有し、好ましくは、表面改質剤、例えばポロキサマー338は、マイクロ粒子又はナノ粒子の表面に吸着される。

【0128】

特定の実施形態では、本発明の第11の態様では使用されるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩はリルピビリンであり、リルピビリンは、本明細書に記載されるように、それを必要とする対象におけるHIV感染症の治療のための方法において使用され、懸濁液は、リルピビリンがマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含み、リルピビリンは皮下注射によって投与され、好ましくは、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約1μm～約10μmの範囲の D_v90 と組み合わせて約0.2μm～約3μmの範囲の D_v50 を有するか、又は本明細書に記載されるように D_v50 及び D_v90 の組合せを有し、好ましくは、表面改質剤、例えばポロキサマー338がマイクロ粒子又はナノ粒子の表面に吸着される。

【0129】

特定の実施形態では、本発明の第11の態様におけるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩はリルピビリンであり、リルピビリンは、本明細書に記載のように、それを必要とする対象におけるHIV感染症の治療のために使用され、懸濁液は、リルピビリンが、約1μm～約7μmの D_v90 を有するマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含み、リルピビリンは皮下注射によって投与され、好ましくは、表面改質剤、例えばポロキサマー338がマイクロ粒子又はナノ粒子の表面に吸着されている。

【0130】

一実施形態では、本発明の第1の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ並びに本発明の第11の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、対象におけるHIV1型(HIV-1)感染症の治療又は予防のための方法において使用され、すなわち、本明細書に記載される実施形態は、対象におけるHIV1型(HIV-1)感染症を治療又は予防するための、本明細書で定義されるリルピビリン又

10

20

30

40

50

はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼの使用並びに本明細書で定義される本発明の第11の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0131】

本発明の第11の態様の一実施形態では、各投与は、最大約600mLの本明細書に記載の懸濁液を含み、すなわち、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む懸濁液の体積は、最大600mLの体積を有し得る。本発明の第11の態様の一実施形態では、各投与は、約5mL～約600mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約5mL～約300mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約5mL～約150mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約5mL～約25mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mL～約20mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mL～約18mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mL～約15mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約6mL～約12mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約9mL～約18mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約9mL～約15mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約9mL～約12mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約9mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約12mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約15mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の別の実施形態では、各投与は、約18mLの懸濁液を含む。本発明の第11の態様の一実施形態では、リルピビリン懸濁液は、300mgリルピビリン/mLを含有する。

10

20

【0132】

本発明の第11の態様の一実施形態では、HIV感染症の治療のために、投与される用量は、約300mg～約1200mg/月、又は約450mg～約1200mg/月、又は約450mg～約900mg/月、又は約450mg～約750mg/月、又は約600mg～約900mg/月、又は450mg/月、又は600mg/月、又は750mg/月、又は900mg/月に基づいて計算することができる。他の投薬レジメンについての用量は、毎月の用量に各投与間の月数を掛けることによって容易に計算され得る。例えば、450mg/月の用量の場合、及び各投与間の6か月の時間間隔の場合、各投与において投与される用量は2700mgである。又は、例えば、750mg/月の用量の場合、及び各投与間の6か月の時間間隔の場合、各投与において投与される用量は4500mgである。示される「mg」は、リルピビリン（すなわち、その遊離塩基形態のリルピビリン）のmgに対応する。したがって、例として、1mgのリルピビリン（すなわち、遊離塩基形態のリルピビリン）は、1.1mgのリルピビリン塩酸塩に相当する。

30

【0133】

本発明の第11の態様の一実施形態では、HIV感染症の治療のために、投与される用量は、約300mg～約1200mg/4週（28日）、又は約450mg～約1200mg/4週（28日）、又は約450mg～約900mg/4週（28日）、又は約450mg～約750mg/4週（28日）、又は約600mg～約900mg/4週（28日）、又は450mg/4週（28日）、又は600mg/4週（28日）、又は750mg/4週（28日）、又は900mg/4週（28日）に基づいて計算することができる。他の投薬レジメンについての用量は、週用量又は日用量に各投与間の週数を掛けることによって容易に計算され得る。例えば、450mg/4週（28日）の用量の場合、及び各投与間の時間間隔が24週の場合、各投与において投与される用量は2700mgである。又は、例えば、750mg/4週（28日）の用量の場合、及び各投与間の時間間隔が24週の場合、各投与において投与される用量は4500mgである。示される「mg」は、リルピビリン（すなわち、その遊離塩基形態のリルピビリン）のmgに対応す

40

50

る。したがって、例として、1 mg のリルピビリン（すなわち、遊離塩基形態のリルピビリン）は、1.1 mg のリルピビリン塩酸塩に相当する。

【0134】

本発明の第11の態様の一実施形態では、HIV感染症の治療のために、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与は、約900 mg～約28800 mg（例えば、約900 mg～約14400 mg、又は約900 mg～約7200 mg、又は約900 mg～約3600 mg）、好ましくは約1200 mg～約14400 mg、好ましくは約1350 mg～約13200 mg、好ましくは約1500 mg～約12000 mg（例えば、約3000 mg～約12000 mg）、好ましくは約1800 mg～約10800 mg（例えば、約2700 mg～約10800 mg、又は約1800 mg～約3600 mg）、最も好ましくは約1800 mg～約7200 mg又は約2700 mg～約4500 mg のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含み得る。

10

【0135】

HIV感染症の予防の場合、本発明の第11の態様によるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与は、上記の治療用途と同じ用量を含んでもよい。

【0136】

本発明の第11の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、対象におけるリルピビリンの血漿中濃度が、投与後少なくとも3か月間、又は投与後少なくとも6か月間、又は投与後少なくとも9か月間、又は投与後少なくとも1年間、又は各投与後少なくとも2年間、約12 ng/ml超、好ましくは約12 ng/ml～約100 ng/ml、より好ましくは約12 ng/ml～約50 ng/mlの範囲のレベルに維持されるような量で使用される。本発明の第11の態様の好ましい実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、対象におけるリルピビリンの血漿中濃度が12 ng/ml～100 ng/mlのレベルで少なくとも6か月間維持されるような量で使用される。

20

【0137】

本明細書中で使用される場合、用語「HIV感染症の治療」は、HIVに感染した対象の治療に関する。用語「HIV感染症の治療」はまた、HIV感染症に関連する疾患（例えば、AIDS）、又はHIV感染症に関連する他の状態、例えば、血小板減少症、カポジ肉腫、並びに進行性構音障害、運動失調、及び見当識障害などの痴呆及び症状をもたらす、進行性脱髄によって特徴付けられる中枢神経系の感染症、HIV感染症が関連している更なる症状（例えば、末梢性ニューロパシー、進行性全身性リンパ節症（PGL）、及びAIDS関連症候群（ARC））の治療に関する。

30

【0138】

本明細書で使用する場合、「HIV感染症の予防」という用語は、対象（HIVに感染していない）がHIVに感染するのを予防又は回避することに関する。感染源は、種々のHIV含有物質、特にHIVを含有する体液、例えば血又は精液、又はHIVに感染した別の対象であり得る。HIV感染症の予防は、HIVを含有する物質又はHIV感染症個体から未感染者へのウイルスの伝染の予防に関するか、又はウイルスが未感染者の体内に侵入するのを予防することに関する。HIVウイルスの伝染は、性的伝染によるか、又は感染した対象（例えば、感染した対象にケアを提供する医療スタッフ）の血液との接触によるような、HIV移入の任意の公知の原因によるものであり得る。HIV感染はまた、例えば、血液サンプルを取り扱う場合、又は輸血を用いる場合、HIV感染血液との接触によって起こり得る。HIV感染はまた、例えば、HIV感染細胞を用いて実験室実験を行う場合、感染細胞との接触によるものであり得る。

40

【0139】

「HIV感染症の治療」という用語は、HIVのウイルス量（特定容量の血清中のウイルスRNAのコピー数として表される）が減少する治療を指す。治療が有効であればあるほど、ウイルス量は低くなる。好ましくは、ウイルス量は、可能な限り低いレベル、例えば、約200コピー/ml未満、特に約100コピー/ml未満、より特に50コピー/

50

m l 未満、可能であればウイルスの検出限界未満に低減されるべきである。1、2、又は更に3桁のウイルス量の減少（例えば、約 10^1 ～約 10^2 又はそれ以上、例えば約 10^3 の減少）は、治療の有効性の指標である。HIV治療の有効性を測定するための別のパラメータはCD4数であり、これは正常な成人では $1\mu\text{l}$ 当たり500～1500細胞の範囲である。CD4数の低下はHIV感染症の指標であり、約200細胞/ μl 未満になると、AIDSが発症する可能性がある。CD4数の増加（例えば、 $1\mu\text{l}$ 当たり約50、100、200又はそれ以上の細胞）もまた、抗HIV治療の有効性の指標である。特に、CD4数は、 $1\mu\text{l}$ 当たり約200細胞を超えるレベル、又は $1\mu\text{l}$ 当たり約350細胞を超えるレベルまで増加させるべきである。ウイルス量若しくはCD4数、又はその両方を使用して、HIV感染症の程度を診断することができる。

10

【0140】

用語「HIV感染症の治療」及び類似の用語は、上記のように、ウイルス量を低下させるか、又はCD4数を増加させるか、又はその両方である治療をいう。用語「HIV感染症の予防」及び類似の用語は、HIV含有物質又はHIV感染対象などのHIV感染症の供給源と接触している集団において、新たに感染した対象の相対数が減少する状況をいう。有効な予防は、例えば、本発明の医薬組成物で治療された非感染個体と、治療されていない非感染個体とを比較した場合に、HIV感染個体と非感染個体との混合集団において新たに感染した個体の相対数の減少が存在するかどうかを測定することによって測定され得る。この減少は、所定の集団における感染個体及び非感染個体の数の経時的な統計分析によって測定され得る。

20

【0141】

第2の態様では、対象におけるHIV感染症の治療又は予防に使用するためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される。

【0142】

第1の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第1の態様におけるリルピビリン、本発明におけるヒアルロニダーゼ、並びに本発明の第1の態様におけるリルピビリン及びヒアルロニダーゼの使用に関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第2の態様にも関連して本明細書に開示されることが理解されるであろう。

30

【0143】

第3の態様では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを、筋肉内注射又は皮下注射によるHIV感染症の治療又は予防において同時使用又は連続使用のための組合せ製剤として含有する製品であって、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される製品が提供される。

40

【0144】

第1の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第1の態様におけるリルピビリン、本発明におけるヒアルロニダーゼ、並びに本発明の第1の態様におけるリルピビリン及びヒアルロニダーゼの使用に関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第3の態様にも関連して本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【0145】

第4の態様では、筋肉内注射又は皮下注射によるHIV感染症の治療又は予防における同時使用又は連続使用のための、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを含むパーツキットが提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩

50

は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約３か月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される。

【０１４６】

第１の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第１の態様におけるリルピビリン、本発明におけるヒアルロニダーゼ、並びに本発明の第１の態様におけるリルピビリン及びヒアルロニダーゼの使用に関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第４の態様にも関連して本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【０１４７】

第５の態様では、筋肉内注射又は皮下注射によるＨＩＶ感染症の治療又は予防に使用するためのマイクロ粒子又はナノ粒子の懸濁液の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩が提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約３か月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される。

【０１４８】

第１の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第１の態様におけるリルピビリン、本発明におけるヒアルロニダーゼ、並びに本発明の第１の態様におけるリルピビリン及びヒアルロニダーゼの使用に関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第５の態様にも関連して本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【０１４９】

第６の態様では、対象におけるＨＩＶ感染症を治療又は予防するための医薬品の製造のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の使用が提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、ヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼは、約３か月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される。

【０１５０】

第１の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第１の態様におけるリルピビリン、本発明におけるヒアルロニダーゼ、並びに本発明の第１の態様におけるリルピビリン及びヒアルロニダーゼの使用に関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第６の態様にも関連して本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【０１５１】

第７の態様では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼとを含む組合せが提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である。

【０１５２】

第１の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第１の態様におけるリルピビリン及び本発明の第１の態様におけるヒアルロニダーゼに関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第７の態様に関しても本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【０１５３】

一部の実施形態では、ＨＩＶ感染症の治療又は予防において使用するための本発明の第７の態様の組合せが提供され、この組合せは、約３か月～約２年の時間間隔で筋肉内注射又は皮下注射によって間欠的に投与される。

【０１５４】

第 8 の態様では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼとを含むパーツキットが提供され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である。

【 0 1 5 5 】

第 1 の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第 1 の態様におけるリルピビリン及び本発明の第 1 の態様におけるヒアルロニダーゼに関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第 8 の態様にも関連して本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【 0 1 5 6 】

第 1 2 の態様では、対象における HIV 感染症を治療又は予防するための方法が提供され、本方法は、本発明の第 9 の態様によるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で対象に投与することを含み、マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～ 約 $10\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する。

【 0 1 5 7 】

第 1 1 の態様に関連して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第 1 1 の態様におけるリルピビリンに関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第 1 2 の態様にも関連して本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【 0 1 5 8 】

第 1 3 の態様では、対象における HIV 感染症を治療又は予防するための医薬品の製造のための、本発明の第 9 の態様によるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、すなわち懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の使用であって、マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～ 約 $10\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、使用が提供される。

【 0 1 5 9 】

第 1 1 の態様に関連して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明の第 1 1 の態様におけるリルピビリンに関する実施形態は、同等に適用される、すなわち、本発明のこの第 1 3 の態様にも関連して本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【 0 1 6 0 】

本発明の第 1 ～ 第 8 の態様の一実施形態では、本明細書に記載される方法又は使用又は組合せ又は製品又はパーツキットは、1 つ以上の他の活性薬剤、特に 1 つ以上の他の抗レトロウイルス剤、特に別のクラスの 1 つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えば INSTI クラスの、カボテグラビルなどの抗レトロウイルス剤と組み合わせて使用される。本発明の第 1 ～ 第 8 の態様の一実施形態では、当該 1 つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、筋肉内注射又は皮下注射として、特に注射可能なマイクロ懸濁液又はナノ懸濁液として、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で投与される。本発明の第 1 ～ 第 8 の態様の一実施形態では、当該 1 つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、本明細書に記載の本発明の第 1 ～ 第 8 の態様のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼと同じ間欠的な時間間隔で投与され、例えば、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、並びにヒアルロニダーゼ及び他の抗レトロウイルス剤は、約 3 か月、又は約 4 か月、又は約 5 か月、又は約 6 か月、又は約 7 か月、又は約 8 か月、又は約 10 か月、又は約 11 か月、又は約 1 年、又は約 1 年～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される。本発明の第 1 ～ 第 8 の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、ヒアルロニダーゼ及び 1 つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、筋肉内注射又は皮下注射、特に皮下注射によって同時に又は連続的に投与される。本発明の第 1 ～ 第 8 の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、ヒアルロニダーゼ及び 1 つ又は複数の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、同時に、特に皮下注射によって投与される。本発明の第 1 ～ 第 8 の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、ヒアルロニダーゼ及び 1 つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルとを、特に皮下注射によって連続的に投与する。本発明の第 1 ～ 第 8 の態様の一実施形態では、最初にヒアルロニ

ダーゼが投与され、続いてリルピビリン又はその薬学的に許容される塩が投与され、続いてカボテグラビルが注射される。本発明の第1～第8の態様の一実施形態では、ヒアルロニダーゼが最初に投与され、続いてカボテグラビルが注射され、続いてリルピビリン又はその薬学的に許容される塩が投与される。

【0161】

本発明の第11～第13の態様の一実施形態では、本発明の治療／予防は、1つ以上の他の活性薬剤、特に1つ以上の他の抗レトロウイルス剤、特に別のクラスの1つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルなどのINSTIクラスの抗レトロウイルス剤と組み合わせて使用される。本発明の第11～第13の態様の一実施形態では、当該1つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、筋肉内注射又は皮下注射として、特に注射可能なマイクロ懸濁液又はナノ懸濁液として、約3か月～約2年の時間間隔で投与される。本発明の第11～第13の態様の一実施形態では、当該1つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、本明細書に記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩と同じ間欠的時間間隔で投与され、例えば、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び他の抗レトロウイルス剤は、約3か月、又は約4か月、又は約5か月、又は約6か月、又は約7か月、又は約8か月、又は約10か月、又は約11か月、又は約1年、又は約1年～約2年の時間間隔で間欠的に投与される。本発明の第11～第13の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び1つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、筋肉内注射又は皮下注射、特に皮下注射によって同時に又は連続的に投与される。本発明の第11～第13の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び1つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、同時に、特に皮下注射によって投与される。本発明の第11～第13の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び1つ以上の他の抗レトロウイルス剤、例えばカボテグラビルは、特に皮下注射によって連続的に投与される。本発明の第11～第13の態様の一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が最初に投与され、続いてカボテグラビルが注射される。本発明の第11～第13の態様の一実施形態では、カボテグラビルが最初に注射され、その後、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が投与される。

【0162】

誤解を避けるために、本発明の第10の態様による医薬組成物はまた、本発明の第11～第13の態様による治療又は予防にも使用することができる。

【0163】

一般的な定義

「含む (comprising)」という用語は、「含む (including)」並びに「からなる (consisting)」を包含し、例えば、Xを「含む (comprising)」組成物は、Xのみからなってもよく、又は何か追加のもの、例えばX+Yを含んでもよい。本明細書で使用する用語「含む (comprising)」はまた、「から本質的になる (consisting essentially of)」を包含し、例えば、Xを「含む (comprising)」組成物は、Xと、組成物の本質的な特徴に実質的に影響を及ぼさない任意の他の成分とからなり得る。

【0164】

数値Yに関する用語「約」は任意であり、例えば、 $Y \pm 10\%$ を意味する。

【0165】

時間間隔が指定された月数として表される場合、時間間隔は、所与の月の所与の番号付けされた日から、指定された月数後に該当する月の同じ番号付けされた日まで続く。指定された月数後に該当する月に同じ番号付けされた日が存在しない場合、時間間隔は、指定された月数後に該当する月に同じ番号付けされた日が存在する場合と同じ日数だけ次の月まで続く。

【0166】

時間間隔が年数として表される場合、時間間隔は、所与の年の所与の日付から、指定された年数後に該当する年の同じ日付まで続く。指定された年数だけ後の年に同じ日付が存

在しない場合、時間間隔は、指定された月数だけ後の月に同じ番号の日が存在する場合と同じ日数まで続く。言い換えれば、時間間隔が所与の年の2月29日に開始するが、2月29日がない年に終了する場合、その時間間隔は、その年の3月1日に終了する。

【0167】

そのような定義に関連する用語「約」は、時間間隔が時間間隔の±10%である日付で終了し得ることを意味する。

【0168】

一実施形態では、時間間隔は、時間間隔の開始の7日前又は7日後までに開始し、時間間隔の終了の7日前又は7日後までに終了してもよい。

【0169】

本明細書で引用された全ての参考文献は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【0170】

次に、本発明を以下の実施例を参照しながら説明する。誤解を避けるために、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではない。本発明の範囲及び精神の範囲内で変更を加えることができる。

【実施例】

【0171】

実施例1－ヒアルロニダーゼと共にリルピピリンの投与

本実施例では、リルピピリンの懸濁液の投与後の血漿動態を、最初にヒアルロニダーゼ溶液、次いでリルピピリン懸濁液の連続投与後の血漿動態と比較する。

【0172】

リルピピリン及びヒアルロニダーゼ組成物の調製

(a) リルピピリンの懸濁液

リルピピリンの300mg/mL懸濁液($D_v50 = \text{約} 200 \text{ nm}$)の3.380mL充填物を、以下の賦形剤を用いて4Rガラスバイアル中で調製した。

- ポロキサマー338 (50mg/mL)
- グルコース－水和物 (19.25mg/mL)
- リン酸二水素ナトリウム－水和物 (2.00mg/mL)
- クエン酸－水和物 (1.00mg/mL)
- 水酸化ナトリウム (0.866mg/mL)
- 注射用水 (適量3mL)

【0173】

以下のように懸濁液を調製した。

緩衝溶液は、クエン酸－水和物、リン酸二水素ナトリウム－水和物、水酸化ナトリウム、及びグルコース－水和物を、ステンレス鋼容器中の注射用水に溶解することによって調製した。ポロキサマー338を緩衝溶液に添加し、溶解するまで混合した。ポロキサマー338緩衝溶液の第1の画分を、プレフィルタ及び2つの直列に接続された滅菌フィルタに連続的に通過させて、滅菌ステンレス鋼容器に入れた。(微粉化され、照射された)滅菌原薬を、荷電アイソレータを介して滅菌溶液中に無菌で分散させた。ポロキサマー338緩衝溶液の残りの画分を、プレフィルタ及び2つの直列に接続された滅菌フィルタに連続的に通過させて粉碎容器に入れ、懸濁濃縮物を作製した。原薬の添加中及び添加後に、懸濁濃縮物を混合して原薬を湿潤及び分散させた。

【0174】

懸濁濃縮物の粉碎

粉碎容器中の懸濁濃縮物を、粉碎媒体として滅菌ジルコニアビーズを使用して、滅菌ステンレス鋼粉碎チャンバを通して循環させることによって無菌で粉碎した。粉碎プロセス中、懸濁液は、目標粒径が達成されるまで、蠕動ポンプによって粉碎チャンバと粉碎容器との間を循環した。

【0175】

懸濁液濃縮物を最終濃度に希釈する。

保持容器中の懸濁濃縮物を注射用水で希釈し、これを、プレフィルタ及び2つの直列に接続された滅菌フィルタを通じて、粉碎チャンバ及び70 µmステンレス鋼フィルタを介してこの容器中に滅菌濾過した。最終希釈後、容器のヘッドスペースを窒素で覆い、懸濁液を均質になるまで混合した。

【0176】

最終懸濁液の保持及び充填

混合しながら、懸濁液を保持容器から時間／圧力（t／p）投与容器に無菌で移し、そこから懸濁液をバイアルに充填し、バイアルに窒素を流し、栓をし、フリップオフボタンを有するアルミニウムシールで蓋をした。

【0177】

（b）ヒアルロニダーゼ（rHuPH20）の溶液

10 mMヒスチジン、300 mMソルビトール、1 mg/mLメチオニン、pH 5.6、0.04%ポリソルベート20緩衝液の添加によってrHuPH20濃縮物（ 1×10^6 ）を10,000 U/mLに希釈することによって、rHuPH20の溶液を調製した。

【0178】

溶液を滅菌濾過し、2 R滅菌ガラスバイアルに充填した10,000 U/mLの1 mLアリコートで提供した。

【0179】

手順

試験開始時に20～25 kgの範囲の体重を有する6匹のミニブタを使用した。ミニブタを投与前に一晩絶食させた。3匹のミニブタに、同じ注射部位に、0.19 mLのヒアルロニダーゼ溶液（10,000 U/mL）、続いて900 mg/3 mLのリルピビリン懸濁液を腰部に皮下投与した（治療群A）。3匹のミニブタに、900 mg/3 mLの対照リルピビリン懸濁液を腰部に皮下投与した（治療群B－対照）。注射量は、両方の治療群において3 mLのリルピビリン懸濁液であった。

【0180】

方法－連続投与

1. rHuPH20溶液バイアルのフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭き取る。乾燥させる。18 G移送針を1 mLシリンジに取り付ける。

2. 0.35 mLをシリンジに吸引する。

3. シリンジを準備し、シリンジ内の液体レベルを0.25 mLに設定する。

4. 移送針を取り外し、シリンジキャップを1 mLシリンジに取り付ける。

5. 約10秒以内に約25 cmにわたって容器を30回水平に（前後の腕の動き＝2回）振盪することによってリルピビリンを混合する。十分に混合／完全に再懸濁したことを確認する。

6. リルピビリンバイアルフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭く。乾燥させる。

7. 18 G移送針を5 mLシリンジに取り付ける。

8. バイアルを逆さにし、>3.2 mLを（又はバイアルから取り出すことができる量）5 mLシリンジに吸引する。1～2 mLの空気を注入することにより、吸引が容易になる。

9. 針を取り外し、シリンジキャップを5 mLシリンジに取り付ける。

10. シリンジを逆さにする。泡が沈降するまで5分間待つ。

11. 翼付き注入セットをrHuPH20 1 mLシリンジに取り付ける。シリンジを逆さにし、針の先端に液体が形成されるように空気を抜く。（0.19 mLのrHuPH20がライン中にあるはずである）。

12. 皮膚をつまんで30～45度の角度で針を挿入することによって、標的注射部位の皮下組織に翼付き注入セットを挿入する。

13. つまみを解放する。

10

20

30

40

50

14. 注入セットから rHuPH20 シリンジを外し、針を皮膚内に維持する。リルピピリンシリンジを準備する間、液体が注入ラインから流出しないように、ルアー端（開放端）を上向きに維持する。技術者が rHuPH20 注入ラインを挿入している間に、このシリンジを準備することが望ましい。

15. リルピピリンを含む 5 mL シリンジからシリンジキャップを取り外す。空気を除去し、用量を 3.2 mL に設定する。

16. リルピピリンを充填したシリンジを注入セットの開放端に取り付ける。

17. シリンジプランジャが底につくまで、一定速度で 1 分間かけて注入する（これにより、注入ラインに約 0.19 mL のリルピピリンが残る）。

18. 翼付き注入セットを取り外し、廃棄する。

19. 部位漏出を記録する。

10

【0181】

注射部位の写真撮影

● 注射部位の突出を視覚的に評価した。

【0182】

血液サンプリング

● 2 mL の血液サンプルを、全てのミニブタの頸静脈から、その後の 2160 時間にわたって時間間隔で採取した。血液サンプルを EDTA 上に置いた。血液サンプリングの 1 時間以内に、サンプルを 5℃ で約 $1900 \times g$ で ± 10 分間遠心分離して、血漿分離を可能にした。血漿を直ちに第 2 のチューブに移し、遠心分離の開始後 1 時間以内に冷凍庫で保存した。血漿サンプルを、検証された LC-MS/MS 法によって個々に分析した。

20

【0183】

薬物動態データ分析

● 非コンパートメント薬物動態分析を使用して（個々の C_p 対時間プロファイルを使用して）、血漿サンプルの薬物動態プロファイルの評価した。平均血漿中濃度及び PK パラメータ（ C_{max} 、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC 値）を測定し、結果を表 1 に示す。

【0184】

結果と考察

【0185】

【表 2】

30

表 1：薬物動態パラメータ

パラメータ	本発明による rHuPH20 + リルピピリン (治療群 A)	リルピピリン (治療群 B) 対照
N	3	3
C_{max} (ng/mL)	52.2 ± 24.1	28.5 ± 9.56
T_{max}^a (h)	312 (24 ~ 312)	744 (312 ~ 1248)
T_{last}^a (h)	2160 (2160 ~ 2160)	2160 (2160 ~ 2160)
AUC_{last} (ng·h/mL)	24900 ± 7840	22330 ± 2930
AUC_{∞} (ng·h/mL)	31200^b	27000 ± 3200
λ_z (1/h)	0.0008 ± 0.0002	0.0009 ± 0.0009

40

a：中央値（最小値－最大値）

b：N = 2、対照 0005 は要約統計量の計算に含まれない。

【0186】

表 1 及び図 1 は、本発明によるリヒアルロニダーゼ及びリルピピリンのナノ懸濁液の投与並びにリルピピリンのナノ懸濁液単独の投与が、少なくとも 3 か月の期間にわたって血漿中リルピピリンレベルをもたらすことを実証する。驚くべきことに、リルピピリンの長期持続放出プロファイルは、ヒアルロニダーゼと共に投与された場合に維持される。

【0187】

実施例 2－単回投与後 6 か月にわたるリルピピリンとヒアルロニダーゼとの連続及び混

50

合投与の効果

本実施例は、以下の3つの条件 (i) リルピピリンの懸濁液 (対照) の投与、(ii) 最初にヒアルロニダーゼ溶液、次いでリルピピリン懸濁液の連続投与、及び (iii) ヒアルロニダーゼ溶液とリルピピリン懸濁液との混合投与について、6 か月間にわたる血漿動態を比較する。

【0188】

リルピピリン及びヒアルロニダーゼ組成物の調製

(a) リルピピリンの懸濁液

実施例1で述べたようにリルピピリンの懸濁液を調製した。

【0189】

(b) ヒアルロニダーゼ (rHuPH20) の溶液

実施例1で述べたようにヒアルロニダーゼの溶液を調製した。

【0190】

手順

試験開始時に17～21 kgの範囲の体重を有する9匹のミニブタを使用した。ミニブタを投与前に一晩絶食させた。投与前にミニブタをプロポフォルで麻酔した。3匹のミニブタに、0.44 mLのヒアルロニダーゼ溶液 (10,000 U/mL) を、続いて1818 mg / 6.06 mLのリルピピリンナノ懸濁液を腰部の同じ注射部位に皮下投与した (治療群A-連続)。3匹のミニブタに、1816 mg / 6.5 mLの混合ヒアルロニダーゼ溶液 (10,000 U/mL) + リルピピリン懸濁液を腰部に皮下投与した (治療群B-混合)。3匹のミニブタに、1830 mg / 6.1 mLの対照リルピピリン懸濁液を腰部に皮下投与した (治療群C-対照)。必要に応じて、Vetbond 3M外科用シーラントを使用して注射部位を密封し、漏出を制限した。

【0191】

方法-リルピピリン対照

対照のリルピピリン懸濁液を調製し、以下の方法で投与した。

1. 約10秒以内に約25 cmにわたって容器を30回水平に (前後の腕の動き=2回) 振盪することによってリルピピリンを混合する。十分に混合 / 完全に再懸濁したことを確認する。

2. リルピピリンバイアルフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭く。乾燥させる。

3. リルピピリンの第2のバイアルで工程1～2を繰り返す。吸引が少ない場合、又は吸引後に予期しない量の空気 / 沈降がある場合、適切な用量レベルがシリンジに充填され得ることを確実にするために、第3のバイアルを準備する必要がある。

4. 18 G 移送針を10 mL シリンジに取り付ける。

5. バイアルを逆さにし、> 3.2 mLを (又はバイアルから取り出すことができる量) 10 mL シリンジに吸引する。1～2 mLの空気を注入することにより、吸引が容易になる。

約6.5 mLの薬物製品が10 mL シリンジ中に存在するように、第2のバイアルを用いて工程5を繰り返す。重要: (工程3で) 少量の吸引の場合に第3のバイアルを準備することについての注記を参照されたい。

6. 針を取り外し、シリンジキャップを10 mL シリンジに取り付ける。

7. シリンジを逆さにして泡が沈降するまで5分間待つ。

8. シリンジキャップを取り外し、シリンジを逆さにして空気を抜く。

9. 翼付き注入セットを取り付ける。

10. 注入セットラインを充填した後、針の先端に液体が形成されるまで用量を6.1 mLに設定する (0.44 mLの送達不能 / 死空間が注入セット内に存在する)。

11. 皮膚をつまんで30～45度の角度で針を挿入することによって、標的注射部位の皮下組織に翼付き注入セットを挿入する。

12. つまみを解放する。

10

20

30

40

50

13. シリンジプランジャが底につくまで、一定速度で2分間かけて注入する。
14. 翼付き注入セットを取り外し、廃棄する。
15. 部位漏出を記録する。

【0192】

方法－(i)連続投与

ヒアルロニダーゼ溶液、次いでリルピピリン懸濁液の連続投与は、以下の方法に従って行った。

1. rHuPH20溶液バイアルのフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭き取る。バイアルを旋回させる。バイアル栓を乾燥させる。18G移送針を1mLシリンジに取り付ける。
2. 0.70mLをシリンジに吸引する。
3. シリンジを準備し、シリンジ内の液体レベルを0.60mLに設定する。
4. 移送針を取り外し、シリンジキャップを1mLシリンジに取り付ける。
5. 約10秒以内に約25cmにわたって容器を30回水平に（前後の腕の動き＝2回）振盪することによってリルピピリンを混合する。十分に混合／完全に再懸濁したことを確認する。
6. リルピピリンバイアルフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭く。乾燥させる。
7. リルピピリンの第2バイアルを用いて工程5～6を繰り返す。吸引が少ない場合、又は吸引後に予期しない量の空気／沈降がある場合、適切な用量レベルがシリンジに充填され得ることを確実にするために、第3のバイアルを準備する必要がある得る。
8. 18G移送針を10mLシリンジに取り付ける。
9. バイアルを逆さにし、>3.2mLを（又はバイアルから取り出すことができる量）10mLシリンジに吸引する。1～2mLの空気を注入することにより、吸引が容易になる。
10. 約6.5mLの薬物製品が10mLシリンジ中に存在するように、第2のバイアルを用いて工程9を繰り返す。重要：（工程7で）少量の吸引の場合に第3のバイアルを準備することについての注記を参照されたい。
11. 針を取り外し、シリンジキャップを10mLシリンジに取り付ける。
12. シリンジを逆さにする。泡が沈降するまで5分間待つ。
13. 翼付き注入セットをrHuPH20 1mLシリンジに取り付ける。シリンジを逆さにし、針の先端に液体が形成されるように空気を抜く。（0.44mLのrHuPH20がライン中にあるはずである）。
14. 皮膚をつまんで30～45度の角度で針を挿入することによって、標的注射部位の皮下組織に翼付き注入セットを挿入する。
15. つまみを解放する。
16. 注入セットからrHuPH20シリンジを外し、針を皮膚内に維持する。リルピピリンシリンジを準備する間、液体が注入ラインから流出しないように、開放端を上向きに維持する。技術者がrHuPH20注入ラインを挿入している間に、このシリンジを準備することが望ましい。
17. リルピピリンを含む10mLシリンジからシリンジキャップを取り外す。空気を除去し、用量を約6.5mLに設定する。
18. リルピピリンを充填したシリンジを注入セットの開放端に取り付ける。
19. シリンジプランジャが底につくまで、一定速度で1分間かけて注入する（これにより、注入ラインに約0.44mLのリルピピリンが残る）。
20. 翼付き注入セットを取り外し、廃棄する。
21. 部位漏出を記録する。

【0193】

方法－(ii)混合投与

ヒアルロニダーゼ溶液とリルピピリン懸濁液の混合投与は、以下の方法で行った。

1. rHuPH20 溶液バイアルのフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭き取る。乾燥させる。18 G 移送針を 1 mL シリンジに取り付ける。
2. 0.40 mL をシリンジに吸引する。
3. シリンジを準備し、シリンジ内の液体レベルを 0.35 mL に設定する。
4. 移送針を取り外し、シリンジキャップを 1 mL シリンジに取り付ける。
5. 約 10 秒以内に約 25 cm にわたって容器を 30 回水平に（前後の腕の動き = 2 回）振盪することによってリルピピリンを混合する。十分に混合／完全に再懸濁したことを確認する。
6. リルピピリンバイアルフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭く。乾燥させる。
7. 1 mL の PH20 充填シリンジからシリンジキャップを取り外し、25 G 針を取り付ける。
8. 液体が針先端に形成されるようにシリンジを準備し、シリンジを約 0.25 mL に設定する。
9. 針が液体中にあるように、25 G 針／rHuPH20 溶液シリンジをバイアルに挿入する。
10. 0.25 mL の rHuPH20 溶液（2500 U）をリルピピリンバイアルに移す。
11. バイアルを穏やかに振盪させる。
12. 工程 1～10 を繰り返して、rHuPH20 を含むリルピピリンの第 2 のバイアルを調製する。吸引が少ない場合、又は吸引後に予期しない量の空気／沈降がある場合、適切な用量レベルがシリンジに充填され得ることを確実にするために、第 3 のバイアルを準備する必要がある。
13. 18 G 移送針を 10 mL シリンジに取り付ける。
14. バイアルを逆さにし、> 3.4 mL（又はバイアルから取り出すことができるだけの量）を 10 mL シリンジに吸引する。1～2 mL の空気を注入することにより、吸引が容易になる。
15. 約 7.0 mL の薬物生成物が 10 mL シリンジ中に存在するように、第 2 の準備されたバイアルを用いて工程 14 を繰り返す。重要：（工程 12 で）少量の吸引の場合に第 3 のバイアルを準備することについての注記を参照されたい。
16. 針を取り外し、シリンジキャップを 10 mL シリンジに取り付ける。
17. シリンジを逆さにして泡が沈降するまで 5 分間待つ。
18. シリンジキャップを取り外し、液滴が針にくるように空気を抜き、プライミング後に用量を 6.5 mL に設定する。
19. 翼付き注入セットを 10 mL シリンジに取り付ける。シリンジを逆さにし、針の先端に液体が形成されるように空気を抜く。
20. 皮膚をつまんで 30～45 度の角度で針を挿入することによって、標的注射部位の皮下組織に翼付き注入セットを挿入する。
21. シリンジプランジャが底につくまで、一定速度で 1 分間かけて注入する（これにより、注入ラインに約 0.44 mL のリルピピリンが残る）。
22. 翼付き注入セットを取り外し、廃棄する。
23. 部位漏出を記録する。

【0194】

注射部位の写真撮影

- 注射部位の突出を視覚的に評価した。

【0195】

血液サンプリング

- 2 mL の血液サンプルを、全てのミニブタの頸静から、その後の 6 か月にわたって時間間隔で採取した。血液サンプルを EDTA 上に置いた。血液サンプリングの 1 時間以内に、サンプルを 5℃ で約 1900 × g で ± 10 分間遠心分離して、血漿分離を可能にし

10

20

30

40

50

た。血漿を直ちに第 2 のチューブに移し、遠心分離の開始後 1 時間以内に冷凍庫で保存した。血漿サンプルを、検証された LC-MS/MS 法によって個々に分析した。

【0196】

薬物動態データ分析

● 非コンパートメント薬物動態分析を使用して（個々の C_p 対時間プロファイルを使用して）、血漿サンプルの PK プロファイルを評価した。平均血漿中濃度及び PK パラメータ（ C_{max} 及び AUC 値）を測定し、結果を表 2 に示す。

【0197】

結果と考察

rHuPH20 溶液を含む（連続及び混合投与）及び含まない 6 mL のリルピビリンナノ懸濁液の単回皮下投与後の PK パラメータを表 2 に示す。

【0198】

【表 3】

表 2：薬物動態パラメータ

	本発明による rHuPH20 +リルピビリンの連続投与 (治療群 A)	本発明による rHuPH20 +リルピビリンの混合投与 (治療群 B)	リルピビリン(治 療群 C) 対照
N	3	3	3
平均 C_{max} (ng/mL)	146	94	49 ^a
平均 $AUC_{0 \sim 1 \text{ 月}}$ (ng・h/mL)	38400	21000	22000
平均 $AUC_{0 \sim 6 \text{ 月}}$ (ng・h/mL)	136000	107000	78300

^a 外れ値ミニブタを除外する（投与後 7 時間で 563 ng/mL の C_{max} を有する）。

【0199】

表 2 及び図 2 は、ヒアルロニダーゼ及び本発明によるリルピビリンのナノ懸濁液の連続及び混合投与並びにリルピビリンのナノ懸濁液単独の投与の両方が、少なくとも 6 か月の期間にわたって、測定可能な血漿中リルピビリンレベルを有する注射部位からの放出をもたらしたことを実証する。驚くべきことに、リルピビリンの長期延長持続放出プロファイルは、ヒアルロニダーゼと連続的に投与された場合及び混合投与後の両方で維持される。

【0200】

実施例 3－粒径を変化させた溶解試験

本実施例では、それぞれが異なる粒径を有する 3 つのリルピビリン懸濁液の溶解プロファイルを比較する。

【0201】

リルピビリン懸濁液の調製及び粒径の測定

リルピビリン懸濁液を、実施例 1（懸濁液 1）に記載の方法に従って調製した。実施例 1 と同じ組成を有するが異なる粒径を有する 2 つの更なる懸濁液を、以下に記載されるように配合及び粉碎することによって調製した（懸濁液 2 及び 3）。

【0202】

懸濁液 2 及び 3 の調製

1. 586.62 g の注射用水を、磁気攪拌棒を有する 2 L のガラスビーカーに添加した。

2. 正確な量のクエン酸一水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、水酸化ナトリウムを添加し、溶解するまで攪拌した。

3. 正確な量のポロキサマー 338 及びグルコース一水和物を添加し、溶解するまで攪拌した。

4. 希釈剤を 0.22 µm フィルタで濾過し、ビーカーを残りの 100 mL の注射用水ですすぎ、濾過した。

5. リルピビリン超微粒子を加え、均質な懸濁液が得られるまで攪拌した。

6. 500 mL の懸濁液を滅菌ビーカーに移し、磁気攪拌棒を有する二重壁冷却ガラス

ビーカーに入れた。

7. Netzsch Labstarで粉碎を開始し、目標粒径分布に達するまで粉碎する。懸濁液2については、粉碎時間は約180分であった。懸濁液3については、粉碎時間は約35分であった。

8. 粉碎中に粒度分布を測定した。

9. 各懸濁液を300mg/mLに希釈した。

【0203】

粒径分布測定

リルピピリン懸濁液の体積基準の粒径分布は、Malvern Mastersizer 3000レーザ回折 (Malvern Instruments) 及びHydroMV湿式分散モジュールを用いて、湿式分散レーザ回折によって求めた。

10

【0204】

3つのリルピピリン懸濁液の粒径は、表3に定義される通りであった。

【0205】

【表4】

表3：粒径

懸濁液	D _v 50 (μm)	D _v 90 (μm)
1	0.29	0.69
2	0.39	1.91
3	2.46	5.55

20

【0206】

インビトロ溶解測定

3つのリルピピリン懸濁液の水への溶解は、5.0±0.5℃で、0.05Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) 中の900mLの6.0% (w/v) ポリソルベート20において、パドル装置 (USPタイプ2、欧州薬局方、日本薬局方) を50rpmで使用して、行った。64.98mg (=0.06mL×1.083g/mL (懸濁液の理論密度)) ±5%のリルピピリンの均質懸濁液 (リルピピリン18±0.9mgに相当) を添加した。

【0207】

30

溶解サンプル中に存在するリルピピリンの量の測定は、280nmでのUV検出による勾配超高性能液体クロマトグラフィ (UHPLC) 法に基づいた。結果を図3に示す。

【0208】

結果と考察

図3は、表3に示されるより大きな粒径を有するマイクロ粒子又はナノ粒子の形態でのリルピピリンの投与が、リルピピリンの溶解プロファイルを驚くほど低下させた、すなわち平坦化したことを示す。

【0209】

実施例4－粒径を変化させた更なる溶解試験

本実施例では、それぞれが異なる粒径を有する5つのリルピピリン懸濁液の溶解プロファイルを比較する。

40

【0210】

リルピピリン懸濁液の調製及び粒径の測定

実施例3において懸濁液2及び3について記載した方法に対応する方法に従って、リルピピリンの5つの懸濁液を調製した。懸濁液中のリルピピリンマイクロ粒子又はナノ粒子の体積基準の粒径分布を、実施例3に明記される方法に対応する方法に従って決定した。

【0211】

50

【表 5】

表 4：粒径

懸濁液	D _v 50 (μm)	D _v 90 (μm)
1	0.42	2.12
2	0.63	2.85
3	1.29	3.69
4	1.99	5.00
5	2.72	6.46

【0212】

インビトロ溶解測定

5つのリルピビン懸濁液の水への溶解は、実施例3に記載の方法に従って行った。

【0213】

結果と考察

図4及び表4が実証するように、マイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリンの粒径が増加するにつれて、リルピビリンの溶解プロファイルが低下する、すなわち平坦化する。

【0214】

以下の番号付けされた条項も本明細書に記載される。

1. 対象におけるHIV感染症の治療又は予防に使用するためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼであって、

リルピビン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、

リルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与され、

リルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される、リルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

2. ヒアルロニダーゼが、例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えば、rHuPH20酵素）である、条項1に記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

3. 時間間隔が、約3か月～約1年である、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

4. 時間間隔が、約3か月～約6か月である、条項3に記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

5. 時間間隔が、約6か月～約1年であり、特に、時間間隔が、約6か月である、条項3に記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

6. リルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時に又は連続的に投与される、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

7. マイクロ粒子又はナノ粒子が、その表面に吸着された表面改質剤を有する、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

8. 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項7に記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

9. ポロキサマーが、ポロキサマー338である、条項8に記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

10. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約1μm未満である、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピビン又はその薬学的に許容される塩及

10

20

30

40

50

びヒアルロニダーゼ。

11. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約500nm未満である、条項10に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

12. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約100nm～約300nmである、条項11に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

13. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約150nm～約250nmである、条項12に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

14. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約180nm～約220nmである、条項13に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

15. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、連続的に投与される、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

16. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与される、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

17. ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約50～約10,000U/mL、特に約2,000U/mLである、条項16に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

18. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ医薬組成物として投与される、条項1～14のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

19. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

20. 懸濁液が、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

21. HIV感染症の治療又は予防が、HIV感染症の治療である、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

22. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約2700mg～約5400mgのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩、特に約2700mg～約4500mgのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩を含む、条項21に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

23. HIV感染症が、HIV1型(HIV-1)感染症である、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

24. 対象が、ヒトである、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

25. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピピリンである、先行する条項のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

26. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを含む、HIV感染症の治療又は予防における使用のための組合せであって、

リルピピリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子

10

20

30

40

50

の形態であり、

組合せが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で皮下注射又は筋肉内注射によって間欠的に投与される、組合せ。

27. ヒアルロニダーゼが、例えば、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えば、rHuPH20）である、条項 26 に記載の使用のための組合せ。

28. 時間間隔が、約 3 か月～約 1 年である、条項 26 又は 27 に記載の使用のための組合せ。

29. 時間間隔が、約 3 か月～約 6 か月である、条項 28 に記載の使用のための組合せ。

30. 時間間隔が、約 6 か月～約 1 年であり、特に時間間隔が、約 6 か月である、条項 28 に記載の使用のための組合せ。

31. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時に又は連続的に投与される、条項 26～30 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

32. マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面改質剤を有する、条項 26～31 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

33. 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項 32 に記載の使用のための組合せ。

34. ポロキサマーが、ポロキサマー 338 である、条項 33 に記載の組成物。

35. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 μm 未満である、条項 26～34 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

36. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 500 nm 未満である、条項 35 に記載の使用のための組合せ。

37. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 100 nm～約 300 nm である、条項 36 に記載の使用のための組合せ。

38. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 150 nm～約 250 nm である、条項 37 に記載の使用のための組合せ。

39. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 180 nm～約 220 nm である、条項 38 に記載の使用のための組合せ。

40. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、連続的に投与される、条項 26～39 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

41. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与される、条項 26～40 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

42. ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約 50～約 10,000 U/mL、特に約 2,000 U/mL である、条項 41 に記載の使用のための組合せ。

43. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ医薬組成物として投与される、条項 26～39 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

44. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、条項 26～43 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

45. 懸濁液が、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、条項 26～44 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

46. HIV 感染症の治療又は予防が、HIV 感染症の治療である、条項 26～45 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

47. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約 2700 mg～約 5400 mg のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩、特に約 2700 mg～約 4500 mg のリルピピリン又はその薬学的に許容される塩を含む、条項 46 に記載の使用のための組合せ。

48. HIV 感染症が、HIV 1 型（HIV-1）感染症である、条項 26～47 の

10

20

30

40

50

いずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

49. 対象が、ヒトである、条項 26～48 のいずれか 1 つによる使用のための組合せ。

50. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビリンである、条項 26～49 のいずれか 1 つに記載の使用のための組合せ。

51. 皮下注射又は筋肉内注射による HIV 感染症の治療又は予防における同時使用又は連続使用のための組合せ製剤としてのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを含有する製品であって、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、製品。

52. ヒアルロニダーゼが、例えば配列番号 1 のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えば rHuPH20）である、条項 51 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

53. 時間間隔が、約 3 か月～約 1 年である、条項 51～52 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

54. 時間間隔が、約 3 か月～約 6 か月である、条項 53 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

55. 時間間隔が、約 6 か月～約 1 年であり、特に時間間隔が、約 6 か月である、条項 53 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

56. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、連続的に投与される、条項 51～55 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

57. マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面改質剤を有する、条項 51～56 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

58. 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項 57 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

59. ポロキサマーが、ポロキサマー 338 である、条項 58 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

60. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 μm 未満である、条項 51～59 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

61. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 500 nm 未満である、条項 60 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

62. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 100 nm～約 300 nm である、条項 61 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

63. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 150 nm～約 250 nm である、条項 62 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

64. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 180 nm～約 220 nm である、条項 63 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

65. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって連続的に投与される、条項 51～64 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

66. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与される、条項 51～65 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

67. ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約 50～約 10,000 U/mL、特に約 2,000 U/mL である、条項 66 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

68. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ

10

20

30

40

50

医薬組成物として投与される、条項 5 1～6 4 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

6 9. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、条項 5 1～6 8 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

7 0. 懸濁液が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、条項 5 1～6 9 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

7 1. HIV 感染症の治療又は予防が、HIV 感染症の治療である、条項 5 1～7 0 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

7 2. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約 2 7 0 0 m g ～約 5 4 0 0 m g のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特に約 2 7 0 0 m g ～約 4 5 0 0 m g のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む、条項 7 1 に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

7 3. HIV 感染症が、HIV 1 型 (HIV-1) 感染症である、条項 5 1～7 2 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

7 4. 対象が、ヒトである、条項 5 1～7 3 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

7 5. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビリンである、条項 5 1～7 4 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

7 6. 皮下注射又は筋肉内注射による HIV 感染症の治療又は予防における同時使用又は連続使用のための、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼを含むパーツキットであって、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、パーツキット。

7 7. ヒアルロニダーゼが、例えば、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ (例えば、rHuPH20) である、条項 7 6 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

7 8. 時間間隔が、約 3 か月～約 1 年である、条項 7 6 又は 7 7 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

7 9. 時間間隔が、約 3 か月～約 6 か月である、条項 7 8 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

8 0. 時間間隔が、約 6 か月～約 1 年であり、特に時間間隔が、約 6 か月である、条項 7 8 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

8 1. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが連続的に投与される、条項 7 6～8 0 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

8 2. マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面改質剤を有する、条項 7 6～8 1 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

8 3. 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項 8 2 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

8 4. ポロキサマーが、ポロキサマー 3 3 8 である、条項 8 3 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

8 5. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 μ m 未満である、条項 7 6～8 4 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

8 6. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 5 0 0 nm 未満である、条項 8 5 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

8 7. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 0 0 nm～約 3 0 0 nm で

10

20

30

40

50

ある、条項 86 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

88. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 150 nm ～ 約 250 nm である、条項 87 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

89. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 180 nm ～ 約 220 nm である、条項 88 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

90. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって連続的に投与される、条項 76 ～ 89 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

91. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与される、条項 76 ～ 90 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

92. ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約 50 ～ 約 10,000 U/mL、特に約 2,000 U/mL である、条項 91 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

93. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ医薬組成物として投与される、条項 76 ～ 89 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

94. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、条項 76 ～ 93 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

95. 懸濁液が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、条項 76 ～ 94 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

96. HIV 感染症の治療又は予防が、HIV 感染症の治療である、条項 76 ～ 95 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

97. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約 2700 mg ～ 約 5400 mg のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特に約 2700 mg ～ 約 4500 mg のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む、条項 96 に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

98. HIV 感染症が、HIV 1 型 (HIV-1) 感染症である、条項 76 ～ 97 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

99. 対象が、ヒトである、条項 76 ～ 98 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

100. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビリンである、条項 76 ～ 99 のいずれか 1 つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

101. 皮下注射又は筋肉内注射による HIV 感染症の治療又は予防における使用のための懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩であって、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、皮下注射又は筋肉内注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で間欠的に投与される、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

102. ヒアルロニダーゼが、例えば、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ (例えば、rHuPH20) である、条項 101 に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

103. 時間間隔が、約 3 か月～約 1 年である、条項 101 又は 102 に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

104. 時間間隔が、約 3 か月～約 6 か月であり、特に時間間隔が、約 6 か月である、条項 103 に記載の使用のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

105. 時間間隔が、約 6 か月～約 1 年である、条項 103 に記載の使用のためのリ

10

20

30

40

50

ルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

106. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時に又は連続的に投与される、条項101～105のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

107. マイクロ粒子又はナノ粒子が、その表面に吸着した表面改質剤を有する、条項101～106のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

108. 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項107に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

109. ポロキサマーが、ポロキサマー338である、条項108に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

110. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約1 μ m未満である、条項101～109のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

111. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約500 nm未満である、条項110に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

112. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約100 nm～約300 nmである、条項111に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

113. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約150 nm～約250 nmである、条項112に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

114. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約180 nm～約220 nmである、条項113に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

115. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが連続的に投与される、条項101～114のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

116. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与される、条項101～115のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

117. ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約50～約10,000 U/mL、特に約2,000 U/mLである、条項116に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

118. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ医薬組成物として投与される、条項101～114のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

119. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、条項101～118のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

120. 懸濁液が、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、条項101～119のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

121. HIV感染症の治療又は予防が、HIV感染症の治療である、条項101～120のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

122. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約2700 mg～約5400 mgのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩、特に約2700 mg～約4500 mgのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩を含む、条項121に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

123. HIV感染症が、HIV1型(HIV-1)感染症である、条項101～122のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩。

124. 対象が、ヒトである、条項101～123のいずれか1つに記載の使用のた

10

20

30

40

50

めのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

125. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビリンである、条項101～124のいずれか1つに記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

126. 対象におけるHIV感染症を治療又は予防するための医薬品の製造のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の使用であって、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、ヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与され、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、約3か月～約2年の時間間隔で間欠的に投与される、使用。

127. ヒアルロニダーゼが、例えば配列番号1のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えばrHuPH20）である、条項126に記載の使用。

128. 時間間隔が、約3か月～約1年である、条項126又は127に記載の使用。

129. 時間間隔が、約3か月～約6か月である、条項128に記載の使用。

130. 時間間隔が、約6か月～約1年であり、特に時間間隔が、約6か月である、条項129に記載の使用。

131. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時に又は連続的に投与される、条項126～130のいずれか1つに記載の使用。

132. マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面改質剤を有する、条項126～131のいずれか1つに記載の使用。

133. 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項132に記載の使用。

134. ポロキサマーが、ポロキサマー338である、条項133に記載の使用。

135. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約1µm未満である、条項126～134のいずれか1つに記載の使用。

136. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約500nm未満である、条項135に記載の使用。

137. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約100nm～約300nmである、条項136に記載の使用。

138. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約150nm～約250nmである、条項137に記載の使用。

139. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約180nm～約220nmである、条項138に記載の使用。

140. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが連続的に投与される、条項126～139のいずれか1つに記載の使用。

141. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与される、条項126～140のいずれか1つに記載の使用。

142. ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約50～約10,000U/mL、特に約2,000U/mLである、条項141に記載の使用。

143. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ医薬組成物として投与される、条項126～139のいずれか1つに記載の使用。

144. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、条項126～143のいずれか1つに記載の使用。

145. 懸濁液が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、条項126～144のいずれか1つに記載の使用。

146. 使用が、対象におけるHIV感染症を治療するための医薬品の製造のためである、条項126～145のいずれか1つに記載の使用。

147. リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約2700mg～

10

20

30

40

50

約 5 4 0 0 m g のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特に約 2 7 0 0 m g ～約 4 5 0 0 m g のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む、条項 1 4 6 に記載の使用。

1 4 8 . HIV 感染症が、HIV 1 型 (HIV - 1) 感染症である、条項 1 2 6 ～ 1 4 7 のいずれか 1 つに記載の使用。

1 4 9 . 対象が、ヒトである、条項 1 2 6 ～ 1 4 8 のいずれか 1 つに記載の使用。

1 5 0 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビリンである、条項 1 2 6 ～ 1 4 9 のいずれか 1 つに記載の使用。

1 5 1 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼとを含む組合せであって、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である、組合せ。

10

1 5 2 . ヒアルロニダーゼが、例えば、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ (例えば、rHuPH20) である、条項 1 5 1 に記載の組合せ。

1 5 3 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時投与又は連続投与のために製剤化されている、条項 1 5 1 ～ 1 5 2 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

1 5 4 . マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面改質剤を有する、条項 1 5 1 ～ 1 5 3 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

1 5 5 . 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項 1 5 4 に記載の組合せ。

1 5 6 . ポロキサマーが、ポロキサマー 3 3 8 である、条項 1 5 5 に記載の組合せ。

20

1 5 7 . マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 μ m 未満である、条項 1 5 1 ～ 1 5 6 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

1 5 8 . マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 5 0 0 n m 未満である、条項 1 5 7 に記載の組合せ。

1 5 9 . マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 0 0 n m ～約 3 0 0 n m である、条項 1 5 8 に記載の組合せ。

1 6 0 . マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 5 0 n m ～約 2 5 0 n m である、条項 1 5 9 に記載の組合せ。

1 6 1 . マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約 1 8 0 n m ～約 2 2 0 n m である、条項 1 6 0 に記載の組合せ。

30

1 6 2 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、連続投与のために製剤化されている、条項 1 5 1 ～ 1 6 1 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

1 6 3 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び／又はヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与するために製剤化されている、条項 1 5 1 ～ 1 6 2 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

1 6 4 . ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約 5 0 ～約 1 0 , 0 0 0 U / m L 、特に約 2 , 0 0 0 U / m L である、条項 1 6 3 に記載の組合せ。

1 6 5 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ医薬組成物として投与するために製剤化されている、条項 1 5 1 ～ 1 6 1 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

40

1 6 6 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射による投与のために製剤化されている、条項 1 5 1 ～ 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

1 6 7 . 懸濁液が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、条項 1 5 1 ～ 1 6 6 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

1 6 8 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビリンである、条項 1 5 1 ～ 1 6 7 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

1 6 9 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とヒアルロニダーゼとを含むパーツキットであって、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、懸濁液中のマイク

50

ロ粒子又はナノ粒子の形態である、パーツキット。

170. ヒアルロニダーゼが、例えば、配列番号1のアミノ酸配列を含む組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えば、rHuPH20）である、条項169に記載のパーツキット。

171. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、同時投与又は連続投与のために製剤化されている、条項169又は170に記載のパーツキット。

172. マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面改質剤を有する、条項169～171のいずれか1つに記載のパーツキット。

173. 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項172に記載のパーツキット。

174. ポロキサマーが、ポロキサマー338である、条項173に記載のパーツキット。

175. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約1 μm 未満である、条項169～174のいずれか1つに記載のパーツキット。

176. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約500 nm未満である、条項175に記載のパーツキット。

177. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約100 nm～約300 nmである、条項176に記載のパーツキット。

178. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約150 nm～約250 nmである、条項177に記載のパーツキット。

179. マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約180 nm～約220 nmである、条項178に記載のパーツキット。

180. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが連続投与のために製剤化されている、条項169～179のいずれか1つに記載のパーツキット。

181. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及び／又はヒアルロニダーゼが、別々の医薬組成物で投与するために製剤化されている、条項169～180のいずれか1つに記載のパーツキット。

182. ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約50～約10,000 U/mL、特に約2,000 U/mLである、条項181に記載のパーツキット。

183. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、組合せ医薬組成物として投与するために製剤化されている、条項169～179のいずれか1つに記載のパーツキット。

184. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、皮下注射による投与のために製剤化されている、条項169～183のいずれか1つに記載のパーツキット。

185. 懸濁液が、リルピピリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、条項169～184のいずれか1つに記載のパーツキット。

186. リルピピリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピピリンである、条項169～185のいずれか1つに記載のパーツキット。

187. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約0.2 μm ～約3 μm の平均有効粒径を有する、条項10～14のいずれか1つに従属しない場合に条項1～9及び15～25のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

188. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約1 μm ～約3 μm 、好ましくは約1.5 μm ～約3 μm 、より好ましくは約2 μm ～約3 μm の平均有効粒径を有する、条項187に記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

10

20

30

40

50

189. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項187に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

190. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項189に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

191. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項10～14のいずれか1つに従属しない場合に条項1～9及び15～25のいずれか1つに記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

192. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $6\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項191に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

193. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項192に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

194. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項193に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

195. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径及び約 $1.8\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項10～14のいずれか1つに従属しない場合に条項1～9及び15～25のいずれか1つに記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼ。

196. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項35～39のいずれか1つに従属しない場合に条項26～34及び40～50のいずれか1つに記載の使用のための組合せ。

197. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $1.5\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項196に記載の使用のための組合せ。

198. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項196に記載の使用のための組合せ。

199. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項198に記載の使用のための組合せ。

200. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項35～39のいずれか1つに従属しない場合に条項26～34及び40～50のいずれか1つに記載の使用のための組合せ。

201. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $6\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項200に記載の使用のための組合せ。

202. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項201に記載の使用のための組合せ。

203. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項202に記載の使用のための組合せ。

204. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径及び約 $1.8\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項35～39のいずれか1つに従属しない場合に条項26～34及び40～50のいずれか1つに記載の使用のための組合せ。

205. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項60～64のいずれか1つに従属しない場合に条項51～59及び65～75のいずれか1つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

206. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $1.5\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項205

10

20

30

40

50

に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

207. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $2.5\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項205に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

208. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2.5\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項207に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

209. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項60～64のいずれか1つに従属しない場合に条項51～59及び65～75のいずれか1つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

210. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\mu\text{m}$ ～約 $6\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項209に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

211. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\mu\text{m}$ ～約 $5.5\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項210に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

212. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $5.5\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項211に記載の同時使用又は連続使用のための製品。

213. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径及び約 $1.8\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項60～64のいずれか1つに従属しない場合に条項51～59及び65～75のいずれか1つに記載の同時使用又は連続使用のための製品。

214. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項85～89のいずれか1つに従属しない場合に条項76～84及び90～100のいずれか1つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

215. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ 、好ましくは約 $1.5\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ 、より好ましくは約 $2\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項214に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

216. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $2.5\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項214に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

217. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2.5\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項216に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

218. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項85～89のいずれか1つに従属しない場合に条項76～84及び90～100のいずれか1つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

219. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\mu\text{m}$ ～約 $6\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項218に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

220. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\mu\text{m}$ ～約 $5.5\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項219に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

221. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $5.5\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項220に記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

222. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径及び約 $1.8\mu\text{m}$ ～約 $7\mu\text{m}$ の D_v90 を有する、条項85～89のいずれか1つに従属しない場合に条項76～84及び90～100のいずれか1つに記載の同時使用又は連続使用のためのパーツキット。

223. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項110～114のいずれか1つに従属しない場合に条項101～109及び115～125のいずれか1つによる使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

224. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ 、好ましくは約 $1.5\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ 、より好ましくは約 $2\mu\text{m}$ ～約 $3\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項223に記載の使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

225. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\mu\text{m}$ ～約 $2.5\mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項223に記載の使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

226. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約2.5 μm の平均有効粒径を有する、条項225に記載の使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

227. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約2 μm ～約7 μm の $D_v 90$ を有する、条項110～114のいずれか1つに従属しない場合に条項101～109及び115～125のいずれか1つに記載の使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

228. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約3 μm ～約6 μm の $D_v 90$ を有する、条項227に記載の使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

229. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約3 μm ～約5.5 μm の $D_v 90$ を有する、条項228に記載の使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

230. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約5.5 μm の $D_v 90$ を有する、条項229に記載の使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

231. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約0.2 μm ～約3 μm の平均有効粒径及び約1.8 μm ～約7 μm の $D_v 90$ を有する、条項110～114のいずれか1つに従属しない場合に条項101～109及び115～125のいずれか1つに記載の使用のためのリルビリン又はその薬学的に許容される塩。

232. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約0.2 μm ～約3 μm の平均有効粒径を有する、条項135～139のいずれか1つに従属しない場合に条項126～134及び140～150のいずれか1つに記載の使用。

233. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約1 μm ～約3 μm 、好ましくは約1.5 μm ～約3 μm 、より好ましくは約2 μm ～約3 μm の平均有効粒径を有する、条項232に記載の使用。

234. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約1 μm ～約2.5 μm の平均有効粒径を有する、条項232に記載の使用。

235. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約2.5 μm の平均有効粒径を有する、条項234に記載の使用。

236. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約2 μm ～約7 μm の $D_v 90$ を有する、条項135～139のいずれか1つに従属しない場合に条項126～134及び140～150のいずれか1つに記載の使用。

237. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約3 μm ～約6 μm の $D_v 90$ を有する、条項236に記載の使用。

238. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約3 μm ～約5.5 μm の $D_v 90$ を有する、条項237に記載の使用。

239. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約5.5 μm の $D_v 90$ を有する、条項238に記載の使用。

240. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約0.2 μm ～約3 μm の平均有効粒径及び約1.8 μm ～約7 μm の $D_v 90$ を有する、条項135～139のいずれか1つに従属しない場合に条項126～134及び140～150のいずれか1つに記載の使用。

241. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約0.2 μm ～約3 μm の平均有効粒径を有する、条項157～161のいずれか1つに従属しない場合に条項151～156及び162～169のいずれか1つに記載の組合せ。

242. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約1 μm ～約3 μm 、好ましくは約1.5 μm ～約3 μm 、より好ましくは約2 μm ～約3 μm の平均有効粒径を有する、条項241に記載の組合せ。

243. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約1 μm ～約2.5 μm の平均有効粒径を有する、条項241に記載の組合せ。

244. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約2.5 μm の平均有効粒径を有する、条項243に記載の組合せ。

245. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約2 μm ～約7 μm の $D_v 90$ を有する、条項157～161のいずれか1つに従属しない場合に条項151～156及び162～168のいずれか1つに記載の組合せ。

10

20

30

40

50

246. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $6\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 245 に記載の組合せ。

247. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 246 に記載の組合せ。

248. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 247 に記載の組合せ。

249. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径及び約 $1.8\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 157～161 のいずれか 1 つに従属しない場合に条項 151～156 及び 162～168 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

250. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項 175～179 のいずれか 1 つに従属しない場合に条項 169～174 及び 180～186 のいずれか 1 つに記載のパーツキット。

251. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $1.5\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ 、より好ましくは約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項 250 に記載のパーツキット。

252. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項 250 に記載のパーツキット。

253. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2.5\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径を有する、条項 252 に記載のパーツキット。

254. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 175～179 のいずれか 1 つに従属しない場合に条項 169～174 及び 180～186 のいずれか 1 つに記載のパーツキット。

255. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $6\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 254 に記載のパーツキット。

256. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 255 に記載のパーツキット。

257. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 256 に記載のパーツキット。

258. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径及び約 $1.8\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 175～179 のいずれか 1 つに従属しない場合に条項 169～174 及び 180～186 のいずれか 1 つに記載のパーツキット。

259. 懸濁液中のマイクロ粒子の形態のリルピビン又はその薬学的に許容される塩であって、マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $10\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、リルピビン又はその薬学的に許容される塩。

260. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ 、好ましくは約 $2\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 259 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

261. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $6\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 260 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

262. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $5.5\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ を有する、条項 261 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

263. マイクロ粒子又はナノ粒子が、約 $1.8\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ の $D_v 90$ 及び約 $0.2\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ の平均有効粒径 ($D_v 50$) を有する、条項 259 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

264. $D_v 90$ が、約 $5.5\ \mu\text{m}$ である、条項 262 又は条項 263 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

265. 平均有効粒径が、約 $2.5\ \mu\text{m}$ である、条項 263 又は条項 264 に記載のリルピビン又はその薬学的に許容される塩。

266. マイクロ粒子又はナノ粒子が、その表面に吸着された表面改質剤を有する、

条項 2 5 9 ～ 2 6 5 のいずれか 1 つに記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

2 6 7 . 表面改質剤が、ポロキサマーである、条項 2 6 6 に記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

2 6 8 . ポロキサマーが、ポロキサマー 3 3 8 である、条項 2 6 7 に記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

2 6 9 . 懸濁液が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が懸濁している薬学的に許容される水性担体を含む、条項 2 5 9 ～ 2 6 8 のいずれか 1 つに記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

2 7 0 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、リルピビリン（すなわち、リルピビリン遊離塩基）である、条項 2 5 9 ～ 2 6 9 のいずれか 1 つに記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

2 7 1 . 条項 2 5 9 ～ 2 7 0 のいずれか 1 つに記載の懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

2 7 2 . 皮下注射又は筋肉内注射による投与のために製剤化されている、条項 2 7 1 に記載の医薬組成物。

2 7 3 . 皮下注射による投与のために製剤化されている、条項 2 7 1 に記載の医薬組成物。

2 7 4 . 対象における HIV 感染症の治療又は予防に使用するための、条項 2 5 9 ～ 2 7 0 のいずれか 1 つに記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩。

2 7 5 . 対象における HIV 感染症を治療又は予防するための方法であって、条項 2 5 9 ～ 2 7 0 のいずれか 1 つに記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法。

2 7 6 . 対象における HIV 感染症を治療又は予防するための医薬品の製造のための、条項 2 5 9 ～ 2 7 0 のいずれか 1 つに記載のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の使用。

2 7 7 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、約 3 か月～約 2 年の時間間隔で対象に投与される、条項 2 7 4 に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、条項 2 7 5 に記載の方法、又は条項 2 7 6 に記載の使用。

2 7 8 . 時間間隔が、約 3 か月～約 6 か月である、条項 2 7 7 に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

2 7 9 . 時間間隔が、約 6 か月～約 2 年である、条項 2 7 7 に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

2 8 0 . 時間間隔が、約 6 か月～約 1 年、特に約 6 か月である、条項 2 7 9 に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

2 8 1 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、皮下注射又は筋肉内注射によって対象に投与される、条項 2 7 4 ～ 2 8 0 のいずれか 1 つに記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

2 8 2 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が、皮下注射によって対象に投与される、条項 2 8 1 に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

2 8 3 . HIV 感染症の治療又は予防が、HIV 感染症の治療である、条項 2 7 4 ～ 2 8 2 のいずれか 1 つに記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

2 8 4 . リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与が、約 2 7 0 0 m g ～約 5 4 0 0 m g のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む、条項 2 8 3 に記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

2 8 5 . HIV 感染症が、HIV 1 型（HIV-1）感染症である、条項 2 7 4 ～ 2 8 4 のいずれか 1 つに記載の使用のためのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

10

20

30

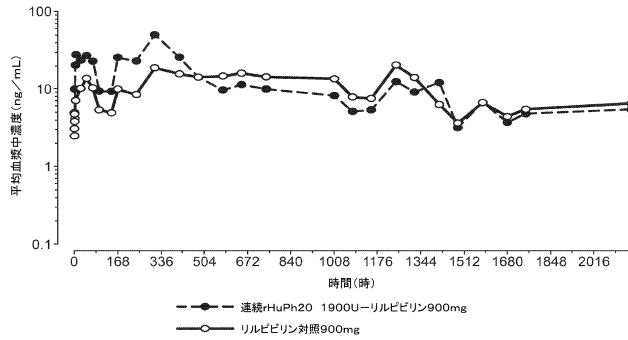
40

50

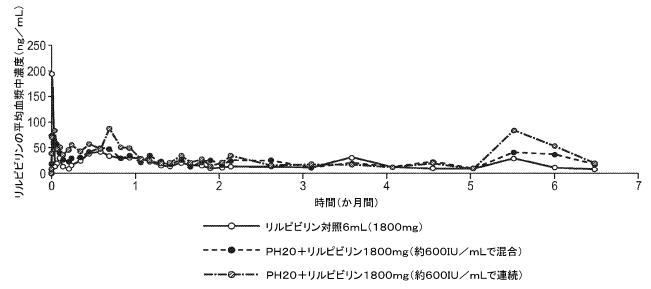
286. 対象が、ヒトである、条項274～285のいずれか1つに記載の使用のためのリルピピリン又はその薬学的に許容される塩、方法、又は使用。

【図面】

【図1】

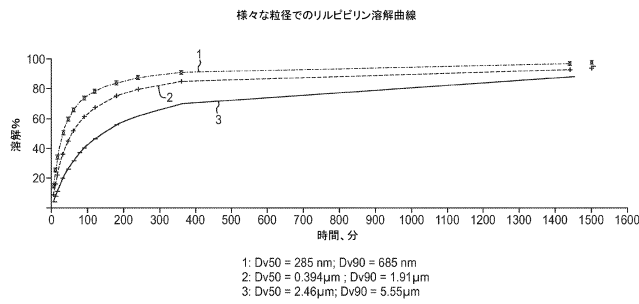


【図2】

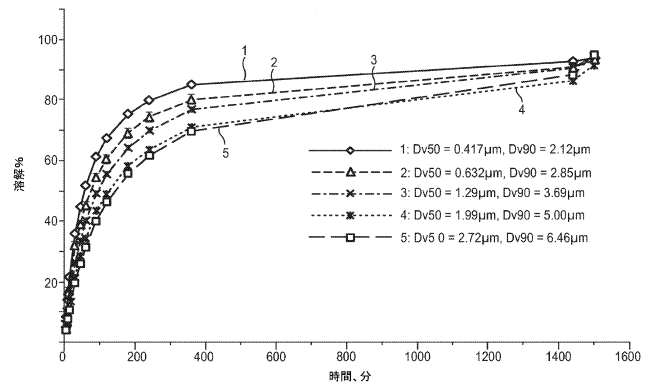


10

【図3】



【図4】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/072453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/10 A61K31/505 A61K38/47 A61P31/18 A61K9/50 A61K47/10 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/147882 A2 (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; BAERT LIEVEN ELVIRE COLETTE [BE] ET AL.) 27 December 2007 (2007-12-27) cited in the application page 17, paragraph 2; claims 1-14 -----	1-66
A	ELAINE MERISKO-LIVERSIDGE ET AL: "Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 18, no. 2, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 113-120, XP055101534, ISSN: 0928-0987, DOI: 10.1016/S0928-0987(02)00251-8 the whole document ----- -/--	1-66
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 February 2022		Date of mailing of the international search report 11/03/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Konter, Jörg

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/072453

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/078140 A2 (DELIATROPH PHARMACEUTICALS INC [US]; BOOKBINDER LOUIS H [US] ET AL.) 16 September 2004 (2004-09-16) cited in the application paragraph 2, 364-367 -----	1-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/072453

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007147882 A2	27-12-2007	AP 2618 A	18-03-2013
		AR 061620 A1	10-09-2008
		AU 2007262941 A1	27-12-2007
		BR PI0713334 A2	06-03-2012
		CA 2654115 A1	27-12-2007
		CL 2007001847 A1	08-02-2008
		CN 101478950 A	08-07-2009
		CY 1120564 T1	10-07-2019
		DK 2040671 T3	07-05-2018
		EA 200970047 A1	28-04-2009
		EP 2040671 A2	01-04-2009
		EP 3366278 A1	29-08-2018
		ES 2662068 T3	05-04-2018
		HR P20180629 T1	01-06-2018
		HU E038797 T2	28-11-2018
		IL 195491 A	30-11-2014
		JP 5292288 B2	18-09-2013
		JP 2009541271 A	26-11-2009
		KR 20090023703 A	05-03-2009
		LT 2040671 T	10-05-2018
		NZ 573291 A	25-11-2011
		PE 20080210 A1	11-04-2008
		PL 2040671 T3	31-08-2018
		PT 2040671 T	14-03-2018
		SG 173315 A1	29-08-2011
		SI 2040671 T1	31-05-2018
		TW 200817008 A	16-04-2008
		UA 97641 C2	12-03-2012
		US 2009176813 A1	09-07-2009
		US 2015010637 A1	08-01-2015
		US 2016089369 A1	31-03-2016
		UY 30431 A1	31-01-2008
		WO 2007147882 A2	27-12-2007
WO 2004078140 A2	16-09-2004	AT 448323 T	15-11-2009
		AU 2004218354 A1	16-09-2004
		AU 2009245838 A1	07-01-2010
		BR PI0408116 A	01-03-2006
		CA 2517145 A1	16-09-2004
		CN 1942588 A	04-04-2007
		CN 102943067 A	27-02-2013
		CY 1109750 T1	10-09-2014
		CY 1116110 T1	08-02-2017
		CY 1116370 T1	22-06-2016
		CY 1117358 T1	26-04-2017
		DK 1603541 T3	29-03-2010
		DK 2163643 T3	23-03-2015
		DK 2177620 T3	26-01-2015
		DK 2405015 T3	21-03-2016
		EA 200501384 A1	30-06-2006
		EP 1603541 A2	14-12-2005
		EP 2163643 A1	17-03-2010
		EP 2177620 A1	21-04-2010
		EP 2311973 A1	20-04-2011
		EP 2330213 A1	08-06-2011
		EP 2405015 A2	11-01-2012
		EP 3009517 A1	20-04-2016
		ES 2335005 T3	18-03-2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/072453

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ES 2526536 T3	13-01-2015
		ES 2532399 T3	26-03-2015
		ES 2564103 T3	17-03-2016
		HK 1086746 A1	29-09-2006
		HK 1138883 A1	03-09-2010
		HK 1138885 A1	03-09-2010
		HK 1165834 A1	12-10-2012
		HU E027661 T2	28-10-2016
		HU S1600031 I1	29-08-2016
		IL 170300 A	30-06-2016
		IL 227867 A	24-09-2015
		JP 4464395 B2	19-05-2010
		JP 5538770 B2	02-07-2014
		JP 5756785 B2	29-07-2015
		JP 2006524507 A	02-11-2006
		JP 2010029190 A	12-02-2010
		JP 2013031446 A	14-02-2013
		KR 20050118273 A	16-12-2005
		KR 20110114692 A	19-10-2011
		KR 20120094493 A	24-08-2012
		KR 20130135986 A	11-12-2013
		LU 92780 I2	21-09-2015
		LU 93138 I2	05-09-2016
		MX PA05009429 A	12-12-2005
		NZ 542873 A	31-07-2008
		PL 1603541 T3	30-04-2010
		PL 2163643 T3	30-06-2015
		PL 2177620 T3	29-05-2015
		PL 2405015 T3	30-09-2016
		PT 1603541 E	19-02-2010
		PT 2163643 E	18-05-2015
		PT 2177620 E	16-02-2015
		SG 177008 A1	30-01-2012
		SG 2012041067 A	28-08-2014
		SI 1603541 T1	31-03-2010
		SI 2163643 T1	31-03-2015
		SI 2177620 T1	27-02-2015
		SI 2405015 T1	29-04-2016
		US 2004268425 A1	30-12-2004
		US 2009181013 A1	16-07-2009
		US 2009181032 A1	16-07-2009
		US 2009214505 A1	27-08-2009
		US 2009253175 A1	08-10-2009
		US 2011152359 A1	23-06-2011
		US 2012148555 A1	14-06-2012
		US 2012251620 A1	04-10-2012
		US 2013058893 A1	07-03-2013
		US 2014199282 A1	17-07-2014
		US 2017246264 A1	31-08-2017
		US 2019224286 A1	25-07-2019
		US 2021023184 A1	28-01-2021
		WO 2004078140 A2	16-09-2004
		ZA 200507978 B	28-03-2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 47/10 (2017.01)

A 6 1 K 47/10

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヴェゾール, スティーブン エム.

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 6 9, ラリタン, ユーエス ルート 2 0 2 9 2 0,
ピー. オー. ボックス 3 0 0, ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント, エルエルシー内

(72)発明者 クラウス, ギュンター カール ヴィルヘルム

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0 ヤンセン ファーマシューティカ エ
ヌバー内

(72)発明者 クローウェルズ, ヘルタ マリア ルドヴィカ

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0 ヤンセン ファーマシューティカ エ
ヌバー内

(72)発明者 ホルム, ルネ

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0 ヤンセン ファーマシューティカ エ
ヌバー内

(72)発明者 ニーマイヤー, ニコ ルドルフ

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0 ヤンセン ファーマシューティカ エ
ヌバー内

(72)発明者 ヴァーヴールト, イワン キャロライン エフ.

ベルギー国 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0 ヤンセン ファーマシューティカ エ
ヌバー内

F ターム (参考) 4C076 AA11 AA16 AA29 BB15 BB16 EE23Y

4C084 AA02 AA03 DC22 MA02 MA17 MA21 MA66 NA12 NA14 ZB33

ZC75

4C086 AA01 AA02 MA02 MA04 MA21 MA66 NA12 NA14 ZB33 ZC75