(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-513501
(P2025-513501A)
(43)公表日　令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/505 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/505	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*38/46 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/46	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*9/51 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/51	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全75頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-562210(P2024-562210)
(86)(22)出願日　令和5年4月24日(2023.4.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月13日(2024.12.13)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/060686
(87)国際公開番号　WO2023/203255
(87)国際公開日　令和5年10月26日(2023.10.26)
(31)優先権主張番号　63/333,557
(32)優先日　令和4年4月22日(2022.4.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　22173920.4
(32)優先日　令和4年5月17日(2022.5.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　510020022
ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド
・アンリミテッド・カンパニー
アイルランド国 コーク州 リンガスキデ
ィ，バーナヒリー
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(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】　凍結乾燥組成物

(57)【要約】
本発明は、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び任意選択でヒアルロニダーゼを含む水性組成物を凍結乾燥することによって得られる固形組成物に関する。本発明はまた、本発明の固形組成物を再構成することによって得られる再構成水性組成物、本発明の固形組成物を作製するためのプロセス、及び対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防における再構成水性組成物の使用に関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項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水性組成物を凍結乾燥することによって得られる固形組成物。
【請求項２】
前記ヒアルロニダーゼが、ｒＨｕＰＨ２０である、請求項１に記載の固形組成物。
【請求項３】
前記水性組成物が、前記水性組成物中に懸濁された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み、任意選択で、前記粒子が、前記水性組成物中に懸濁されたマイクロ粒子又はナノ粒子である、請求項１～２のいずれか一項に記載の固形組成物。
【請求項４】
前記水性組成物は、カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を更に含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の固形組成物。
【請求項５】
前記カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、カルボキシメチルセルロースナトリウムである、請求項４に記載の固形組成物。
【請求項６】
前記カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、架橋されていない、請求項４又は５に記載の固形組成物。
【請求項７】
前記水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕあたり約０．０５ｍｇ／ｍＬ～約０．２５ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項４～６のいずれか一項に記載の固形組成物。
【請求項８】
前記水性組成物が、抗凍結剤を更に含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の固形組成物。
【請求項９】
前記抗凍結剤が、糖、糖アルコールもしくはアミノ酸又はその薬学的に許容される塩である、請求項８に記載の固形組成物。
【請求項１０】
前記糖又は糖アルコールがスクロースであり、前記アミノ酸又はその薬学的に許容される塩がアルギニン、好ましくはアルギニンＨＣｌである、請求項９に記載の固形組成物。
【請求項１１】
前記水性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と抗凍結剤との比が約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である、請求項８～１０のいずれか一項に記載の固形組成物。
【請求項１２】
カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：８（ｗ／ｗ）～約１：４０（ｗ／ｗ）である、請求項８～１１のいずれか一項に記載の固形組成物。
【請求項１３】
前記水性組成物が約６～約６．５のｐＨを有する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の固形組成物。
【請求項１４】
請求項１～１３のいずれか一項に定義される固形組成物を水性分散媒で再構成することによって得られる再構成水性組成物。
【請求項１５】
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、前記方法は、請求項１４に定義される再構成水性組成物を対象に投与することを含む、方法。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０２２年４月２２日に出願された米国仮特許出願第６３／３３３，５５７号及び２０２２年５月１７日に出願された欧州特許出願第２２１７３９２０．４号に対する優先権を主張し、それら全体が、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及び任意選択でヒアルロニダーゼを含む水性組成物を凍結乾燥することによって得られる固形組成物に関する。本発明はまた、本発明の固形組成物を再構成することによって得られる再構成水性組成物、本発明の固形組成物を作製するためのプロセス、及び対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防における再構成水性組成物の使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
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。
【０００４】
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保存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。治療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。
【０００５】
高活性抗レトロウィルス療法（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ィルス薬である。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。
【０００６】
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２００３／０１６３０６号に記載されている。
【０００７】
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有する単剤錠剤（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。
【０００８】
国際公開第２００７／１４７８８２号は、表面に吸着された表面修飾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おり、ここで、リルピビリン活性成分が懸濁されている。

【０００９】
カボテグラビルの注射のため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のための持続放出性懸濁液は、例えば米国及びカナダではＣＡＢＥＮＵＶＡ（登録商標）として、例えば欧州ではＲＥＫＡＭＢＹＳ（登録商標）として承認されている。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ィルス薬である。
【００１０】
リルピビリンを特に室温、例えば２０～２５℃で長期間保存した後に投与する場合、生物学的利用能、有効性及び持続放出特性が保存期間にわたって維持されるように、リルピビリンの粒径分布に実質的に影響を与えることなく、特に室温、例えば２０～２５℃で長期間（例えば、何週間、何ヶ月、又は何年にもわたって）保存できるリルピビリン粒子を含む組成物を提供することが望ましい。
【００１１】
リルピビリンが皮下又は筋肉内注射によって投与される場合、リルピビリンの分散及び吸収を増加させるために、それを製剤化するか、又はそれをヒアルロニダーゼと共に投与することが望ましい場合がある。ヒアルロニダーゼはまた、他の効果を達成するために使用されてもよく、例えば、ヒアルロニダーゼの投与は、注射部位での高容量の水性組成物の投与によって形成される隆起を低減し得る。しかしながら、ヒアルロニダーゼを医薬組成物、例えばリルピビリンを含む組成物中に何週間、何ヶ月、又は何年間も保存することは、大きな課題となる。室温で長期間保存すると、ヒアルロニダーゼは急速に変性して分解する可能性がある。したがって、リルピビリン及びヒアルロニダーゼを含む組成物であって、ヒアルロニダーゼが数週間、数ヶ月又は数年間、特に室温、例えば２０～２５℃での保存中に安定である組成物を提供することも望ましい。
【００１２】
国際出願／ＵＳ２０２１／０７２４５３号（国際公開第２０２２／１０９５５５号）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。
【発明の概要】
【００１３】
第１の態様では、本発明は、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含む水性組成物を凍結乾燥（「凍結乾燥」と同義）することによって得られる固形組成物に関する。
【００１４】
第２の態様では、本発明は、第１の態様に記載の固形組成物を再構成することによって得られる再構成水性組成物に関する。
【００１５】
第３の態様では、対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防方法であって、この方法は、第２の態様による再構成水性組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。
【００１６】
第４の態様では、対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防に使用するための、第２の態様による再構成水性組成物が提供される。
【００１７】
第５の態様では、対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための医薬品の製造のための、第２の態様による再構成水性組成物の使用が提供される。
【００１８】
第６の態様では、対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防に使用するための第１の態様による固形組成物が提供される。
【００１９】
第７の態様では、対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための医薬品の製造のた

めの、第１の態様による固形組成物の使用が提供される。
【００２０】
第８の態様では、（ｉ）第１の態様に記載の固形組成物、及び（ｉｉ）希釈剤を含むキットが提供される。
【００２１】
第９の態様では、（ｉ）第１の態様に記載の固形組成物、（ｉｉ）１つ以上の他の抗レトロウィルス剤を含む組成物、及び任意選択で（ｉｉｉ）希釈剤を含むキットが提供される。第１０の態様では、（ｉ）第１の態様に記載の固形組成物、（ｉｉ）１つ以上の他の抗レトロウィルス剤を含む組成物、及び（ｉｉｉ）希釈剤を含むキットが提供される。
【図面の簡単な説明】
【００２２】
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】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験。
【図１Ａ－１】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験。
【図１Ａ－２】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験。
【図１Ｂ－１】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験。
【図１Ｂ－２】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験。
【図１Ｃ】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験－ｐＨ。
【図２】ヒアルロニダーゼ融解温度試験。
【図３】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験。
【図３Ａ】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験－ｐＨ。
【図４】ヒアルロニダーゼ融解温度試験及びＣＭＣナトリウム濃度。
【図５】異なる保存条件下でのリルピビリンの粒径。
【図６－１】異なる保存条件下でのリルピビリン粒径及びヒアルロニダーゼ安定性試験。
【図６－２】異なる保存条件下でのリルピビリン粒径及びヒアルロニダーゼ安定性試験。
【図６－３】異なる保存条件下でのリルピビリン粒径及びヒアルロニダーゼ安定性試験。
【図６－４】異なる保存条件下でのリルピビリン粒径及びヒアルロニダーゼ安定性試験。
【図６－５】異なる保存条件下でのリルピビリン粒径及びヒアルロニダーゼ安定性試験。
【図７】粘度試験。
【図８】注入力試験。
【００２３】
これらの図は、「実施例」のセクションで更に説明する。
【００２４】
発明の開示
本出願は、読みやすさの観点から、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、各セクションが分離して読ま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。
【発明を実施するための形態】
【００２５】
本発明の組成物
第１の態様では、本発明は、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含む水性組成物を凍結乾燥することによって得られる固形組成物に関する。
【００２６】
第２の態様では、本発明は、第１の態様に記載の固形組成物を再構成することによって得られる再構成水性組成物に関する。
【００２７】
凍結乾燥は、水性組成物が最初に凍結されるプロセスである。最初の凍結工程の間に、水は固体氷結晶を形成し、組成物は濃縮して２相の分離をもたらす。次いで、一次乾燥段

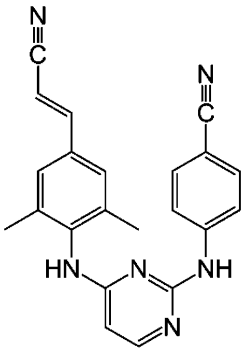
階中に圧力を低下させ、氷を昇華させる。昇華速度を増加させるために、一次乾燥段階において温度を上昇させてもよい。二次乾燥段階では、組成物の温度をゆっくりと上昇させて残留水の除去を促進し、固形組成物を提供する。凍結乾燥によって得られる固形組成物は、「凍結乾燥粉末」、「凍結乾燥ケーキ」、「ケーキ」、「凍結乾燥ケーキ」、「凍結乾燥粉末」及び「凍結乾燥生成物」を含む複数の用語によって呼ぶことができる。一実施形態では、凍結乾燥によって得られる固形組成物は、凍結乾燥ケーキ、又はケーキもしくは凍結乾燥ケーキである。

【００２８】

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：

【００２９】

【化１】



【００３０】

「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。

【００３１】

好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、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を含む。

【００３２】

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、リルピビリンが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、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸、臭化水素酸など））、硫酸、硝酸、リン酸など、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。

【００３３】

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、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、例えば、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁されたマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である。

【００３４】

好ましい粒径を有する２つの実施形態が、本明細書において企図される。

【００３５】

第１の好ましい粒径の実施形態では、粒子は、約２μｍ以下のD_v90を有する。この実施形態では、粒子は、約１００ｎｍ～約２μｍのD_v90を有し得る。この実施形態では、粒子は、約２００ｎｍ～約２μｍ、例えば２００ｎｍ～約２μｍのD_v90を有し得

る。この実施形態では、粒子は、３００ｎｍ～約２μｍのＤｖ９０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約４００ｎｍ～約２μｍ、例えば４００ｎｍ～約２μｍのＤｖ９０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約５００ｎｍ～約２μｍ、例えば５００ｎｍ～約２μｍのＤｖ９０を有し得る。好ましくは、この実施形態では、粒子は、約５００ｎｍ～約１，６００ｎｍ、例えば、５００ｎｍ～約１，６００ｎｍのＤｖ９０、又は約５００ｎｍ～約１，０００ｎｍ、例えば、５００ｎｍ～約１，０００ｎｍ、例えば、約８００ｎｍのＤｖ９０を有する。より好ましくは、この実施形態では、粒子は、約５００ｎｍ～約７００ｎｍ、更に好ましくは約５００ｎｍ～約６５０ｎｍ、最も好ましくは約５２５ｎｍ～約６４４ｎｍのＤｖ９０を有する。

【００３６】

用語「Ｄｖ９０」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。用語「Ｄｖ５０」は、本明細書で使用される場合、粒子集団の５０体積％がそれ未満で見出される直径を指す。用語「Ｄｖ１０」は、本明細書で使用される場合、粒子集団の１０体積％がそれ未満で見出される直径を指す。

【００３７】

第１の好ましい粒径の実施形態では、粒子のＤｖ５０は１，０００ｎｍ未満又は約１，０００ｎｍであってもよい。この実施形態では、粒子は、約１０ｎｍ～約１０００ｎｍのＤｖ５０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約５０ｎｍ～約７００ｎｍのＤｖ５０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１００ｎｍ～約６００ｎｍのＤｖ５０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１５０ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ５０を有し得る。好ましくは、この実施形態では、粒子は、約２００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ５０を有する。

【００３８】

第１の好ましい粒径の実施形態では、粒子は、約５００ｎｍ以下のＤｖ１０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１０ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ１０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約２５ｎｍ～約４００ｎｍのＤｖ１０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約５０ｎｍ～約３００ｎｍのＤｖ１０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約５０ｎｍ～約２００ｎｍのＤｖ１０を有し得る。好ましくは、この実施形態では、粒子は、約７５ｎｍ～約２００ｎｍのＤｖ１０を有する。

【００３９】

好ましくは、この実施形態では、粒子は、約５００ｎｍ～約１，６００ｎｍのＤｖ９０、約２００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ５０、及び約７５ｎｍ～約２００ｎｍのＤｖ１０を有する。

【００４０】

あるいは、粒子は、約５００ｎｍ～約１，０００ｎｍのＤｖ９０、約２００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ５０、及び約７５ｎｍ～約２００ｎｍのＤｖ１０を有する。

【００４１】

あるいは、粒子は、約５００ｎｍ～約７００ｎｍのＤｖ９０、約２００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ５０、及び約７５ｎｍ～約２００ｎｍのＤｖ１０を有する。

【００４２】

第２の好ましい粒径の実施形態では、粒子は、約１μｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約２μｍ～約９μｍのＤｖ９０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約３μｍ～約８μｍのＤｖ９０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約３μｍ～約７μｍのＤｖ９０を有し得る。好ましくは、この実施形態では、粒子は、約４μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する。好ましくは、この実施形態では、粒子は、約５μｍ～約６μｍ、例えば約５μｍ又は約６μｍのＤｖ９０を有する。

【００４３】

第２の好ましい粒径の実施形態では、粒子は、約３μｍ以下のＤｖ５０を有する。この実施形態では、粒子は、約２．５μｍ未満のＤｖ５０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１μｍ～約２．５μｍのＤｖ５０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１

．２μｍ～約２．２μｍのＤｖ５０を有し得る。好ましくは、この実施形態では、粒子は、約１．５μｍ～約２．２μｍのＤｖ５０を有する。更に好ましくは、この実施形態では、粒子は、約１．５μｍ～約２μｍのＤｖ５０を有する。

【００４４】

第２の好ましい粒径の実施形態では、粒子は、約１０００ｎｍ以下のＤｖ１０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１０ｎｍ～約１０００ｎｍのＤｖ１０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１００ｎｍ～約７００ｎｍのＤｖ１０を有し得る。この実施形態では、粒子は、約２００ｎｍ～約６００ｎｍのＤｖ１０を有し得る。好ましくは、この実施形態では、粒子は、約３００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ１０を有する。

【００４５】

好ましくは、この実施形態では、粒子は、約４μｍ～約６μｍのＤｖ９０、約１．５μｍ～約２μｍのＤｖ５０、及び約３００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ１０を有する。

【００４６】

好ましくは、この実施形態では、粒子は、約５μｍ～約６μｍのＤｖ９０、約１．５μｍ～約２．２μｍのＤｖ５０、及び約３００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ１０を有する。

【００４７】

本明細書で使用されるＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０は、例えばＩＳＯ　１３３２０：２００９に従って、常用のレーザ回折技法によって決定される。

【００４８】

レーザ回折は、粒子が、粒径に応じて変化する角度で光を散乱させ、粒子の集合が、粒径分布に相関し得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、粒径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、粒径分布は、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ製の従来のＭａｌｖｅｒｎ　Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ（商標）３０００粒径分析器によって測定することができる。Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ（商標）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、粒径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、粒径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。

【００４９】

Ｄｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０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）、沈降場流動分画、及び光子相関分光法が挙げられる。

【００５０】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１００～約５００ｍｇ／ｍＬのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１５０～約４５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約２００～約４００ｍｇ／ｍＬのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む。好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、例えば約３００ｍｇ／ｍＬ、特に３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンを含む。

【００５１】

一実施形態では、固形組成物又は再構成水性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９００ｍｇ～約２８８００ｍｇ（例えば、約９００ｍｇ～約１４４００ｍｇ、又は約９００ｍｇ～約７２００ｍｇ、又は約９００ｍｇ～約４５００ｍｇ、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１２００

０ｍｇ（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１８００ｍｇ～約４５００ｍｇ、又は約２７００ｍｇ～約４５００ｍｇ、又は約３６００ｍｇ～約４５００ｍｇである。示されている「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に相当する。したがって、例として、１ｍｇのリルピビリン（すなわち、その遊離塩基形態のリルピビリン）は、１．１ｍｇのリルピビリン塩酸塩に相当する。

【００５２】

固形組成物又は再構成水性組成物は、ヒアルロニダーゼを含む。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。この特性により、注入された有効医薬成分の分散及び吸収を高めたり、皮下への大量投与を可能にしたりす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、１ｍＬ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。

【００５３】

本明細書で使用するとき、「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。

【００５４】

一実施形態では、ヒアルロニダーゼは、組換えヒアルロニダーゼである。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。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２００４／０７８１４０号に記載されている。一実施形態では、ｒＨｕＰＨ２０のアミノ酸配列は、配列番号１を含む。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３６～４８２を含むｒＨｕＰＨ２０のアミノ酸配列を有するｒＨｕＰＨ２０の変異体である。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ｒＨｕＰＨ２０の変異体である。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ｒＨｕＰＨ２０の変異体である。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ｒＨｕＰＨ２０の変異体である。

【００５５】

【表１】

配列番号1: rHuPH20	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEP
配列番号2: rHuPH20変異体1	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIFY
配列番号3: rHuPH20変異体2	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIF
配列番号4: rHuPH20変異体3	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQI
配列番号5: rHuPH20変異体4	LNFRAPPVIPNVPFLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRIN ATGQGVTIFYVDRLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAK KDITFYMPVDNLGMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIEL VQQQNVQLSLTEATEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLW GYYLFPDCYNHHYKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALY PSIYLNTQQSPVAATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIV FTDQVLKFLSQDELVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLL LDNYMETILNPYIINVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYL HLNPDNFAIQLEKGGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCK EKADVKDTDAVDVCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQ

【００５６】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物中のヒアルロニダーゼの濃度は、約１０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、又は約１００～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、又は約５００～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、又は約５００～約５０００Ｕ／ｍＬ、又は約５００～約２５００Ｕ／ｍＬ、又は約１０００～約２５００Ｕ／ｍＬ、又は約１５００～約２５００Ｕ／ｍＬである。好ましくは、水性組成物又は再構成水性組成物中のヒアルロニダーゼの濃度は、約１８００～約２２００Ｕ／ｍＬ（例えば、約２０００Ｕ／ｍＬ）である。

【００５７】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物中のヒアルロニダーゼの濃度は、約

０．１～約９０μｇ／ｍＬ、又は約０．９～約９０μｇ／ｍＬ、又は約４．５～約９０μｇ／ｍＬ、又は約４．５～約４５μｇ／ｍＬ、又は約４．５～約２２．５μｇ／ｍＬ、又は約９～約２２．５μｇ／ｍＬ、又は約１３．５～約２２．５μｇ／ｍＬである。好ましくは、水性組成物又は再構成水性組成物中のヒアルロニダーゼの濃度は、約１６．２～約１９．８μｇ／ｍＬ（例えば、約１８μｇ／ｍＬ）である。

【００５８】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）又はその薬学的に許容される塩を更に含み、好ましくは、ＣＭＣは架橋されていない。一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、ＣＭＣの薬学的に許容される塩である。ＣＭＣの薬学的に許容される塩とは、対イオンが薬学的に許容される塩を意味する。薬学的に許容される塩は、ＣＭＣが形成できる治療的に活性な非毒性塩基付加塩形態を含むことを意図する。ＣＭＣの好ましい薬学的に許容される塩としては、ＣＭＣナトリウム及びＣＭＣカリウムが挙げられる。特に好ましい実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、ＣＭＣナトリウム、特に非架橋ＣＭＣナトリウムである。別の実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、ＣＭＣである。本発明において使用され得るＣＭＣの例は、Ａｓｈｌａｎｄから入手可能なカルメロースナトリウム、４０ＭＰａ．ｓ（腸管外グレード）、及びＡｓｈｌａｎｄから入手可能なＢｌａｎｏｓｅ　ＣＭＣ　７ＬＦ　ＰＨ又はＢｌａｎｏｓｅ　７ＬＰ　ＥＰである。

【００５９】

ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、任意の置換度（ＤＳ）を有することができる。ＤＳは、セルロース単位当たりのカルボキシメチル基の平均数である。好ましい実施形態では、ＤＳは、約０．４～約１．５のｐＨに中和される。一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、約０．５～約１、例えば約０．６５～約０．９５、例えば約０．７のＤＳを有する。

【００６０】

一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、室温で１％（ｗ／ｖ）の水溶液中で約１０ＭＰａ．ｓ～約１００ＭＰａ．ｓの粘度を有する。一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、室温で１％（ｗ／ｖ）の水溶液中で約２０ＭＰａ．ｓ～約６０ＭＰａ．ｓの粘度を有する。一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、室温で１％（ｗ／ｖ）の水溶液中で約３０ｍＰａｓ～約５０ＭＰａ．ｓ、例えば室温で１％（ｗ／ｖ）の水溶液中で約４０ＭＰａ．ｓの粘度を有する。

【００６１】

一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、室温で２％（ｗ／ｖ）の水溶液中で約１０ＭＰａ．ｓ～約１００ＭＰａ．ｓの粘度を有する。一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、室温で２％（ｗ／ｖ）の水溶液中で約２０ＭＰａ．ｓ～約６０ＭＰａ．ｓの粘度を有する。好ましい実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、室温で２％（ｗ／ｖ）の水溶液中で約３０ＭＰａ．ｓ～約５０ＭＰａ．ｓ、例えば室温で２％（ｗ／ｖ）の水溶液中で約４０ＭＰａ．ｓの粘度を有する。

【００６２】

一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の分子量は、約５０ｋＤａ～約２０００ｋＤａである。一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の分子量は、約５０ｋＤａ～約１，０００ｋＤａである。一実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の分子量は、約７０ｋＤａ～約９００ｋＤａである。好ましい実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の分子量は、約９０ｋＤａ～約７５０ｋＤａである。最も好ましい実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の分子量は、約７０ｋＤａ～約１１０ｋＤａ、例えば約９０ｋＤａである。

【００６３】

本発明者らは、驚くべきことに、ヒアルロニダーゼを含む本発明の水性組成物にＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を添加すると、ヒアルロニダーゼの融解温度（T_m）が上

昇することを発見した（実施例２ａ）。これは、保存安定性が改善されたことを示す。

【００６４】

本発明者らはまた、ヒアルロニダーゼを含む本発明の水性組成物へのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の添加が、ストレス試験条件下での凍結乾燥製品の保存後などに、本発明の再構成水性組成物中のヒアルロニダーゼ活性の喪失の減少、ヒアルロニダーゼの凝集の減少、及び／又はヒアルロニダーゼの酸化の減少をもたらすことを見出した（実施例６及び８）。これは、保存安定性が改善されたことを示す。

【００６５】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。更に好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬ、例えば約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。

【００６６】

好ましい実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、ＣＭＣナトリウムであり、水性組成物又は再構成水性組成物は、直前の段落で指定された量のいずれか１つでＣＭＣナトリウムを含む。好ましい実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩は、ＣＭＣナトリウムであり、水性組成物又は再構成水性組成物は、本明細書指定された置換度、粘度及び分子量のいずれかを有する。

【００６７】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．００２ｍｇ～約５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０１ｍｇ～約５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０５ｍｇ～約２．５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．１ｍｇ～約２ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．１ｍｇ～約１ｍｇのＣＭＣ又は薬学的に許容されるその塩を含む。より好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、１００Ｕのヒアルロニダーゼ当たり約０．１ｍｇ～約０．２５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩、例えば、１００Ｕのヒアルロニダーゼ当たり約０．１５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。別のより好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、１００Ｕのヒアルロニダーゼ当たり約０．０５ｍｇ～約０．２５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩、例えば、１００Ｕのヒアルロニダーゼ当たり約０．１５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。

【００６８】

好ましい実施形態では、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩はＣＭＣナトリウムであ

り、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、直前の段落で指定されたヒアルロニダーゼに対するＣＭＣナトリウムの比のいずれか１つを含む。

【００６９】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、抗凍結剤を更に含む。一実施形態では、抗凍結剤は、糖、糖アルコールもしくはアミノ酸又はそれらの薬学的に許容される塩であり、好ましくは糖は単糖ではない。糖、糖アルコール又はアミノ酸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、特定の糖、糖アルコール、又はアミノ酸が形成できる、治療的に活性な非毒性の酸及び塩基付加塩形態を含むことを意味している。適切な糖及び糖アルコールとしては、マンニトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、ソルビトール、デキストロース、フルクトース、マルトース、キシリトール及びラフィノースが挙げられる。好ましくは、糖又は糖アルコールはマンニトール及びスクロースから選択される。より好ましくは、糖又は糖アルコールはスクロースである。適切なアミノ酸又はその薬学的に許容される塩としては、アルギニン、グリシン及びヒスチジン又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。一実施形態では、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩は、アルギニン及びグリシン又はその薬学的に許容される塩から選択される。好ましい実施形態では、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩はアルギニン（例えばアルギニンＨＣｌ）である。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、２つの抗凍結剤を更に含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、２つの抗凍結剤を更に含み、一方の抗凍結剤は糖又は糖アルコールであり、他方の抗凍結剤はアミノ酸又はその薬学的に許容される塩である。

【００７０】

本発明者らは、驚くべきことに、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が水性組成物中に懸濁された粒子の形態である場合、本発明による再構成水性組成物中の粒径分布は、凍結乾燥前の水性組成物中の粒径分布と同様であることを見出した（例えば、実施例４を参照）。

【００７１】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１７５ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む。

【００７２】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む。

【００７３】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬの量の糖又は糖アルコールである抗凍結剤を含む。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬの量の糖又は糖アルコールである抗凍結剤を含む。好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量の糖又は糖アルコールである抗凍結剤を含む。別の好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、約７５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬ、例えば約１００ｍｇ／ｍＬの量の糖又は糖アルコールである抗凍結剤を含む。一実施形態では、抗凍結剤は、スクロースである。

【００７４】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩である抗凍結剤を約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの量で含む。好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩である抗凍結剤を、約２５ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬ、例えば約５０ｍｇ／ｍＬの量で含む。より好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩である抗凍結剤を、約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬ、

例えば約３０ｍｇ／ｍＬの量で含む。一実施形態では、抗凍結剤はアルギニン、好ましくはアルギニンＨＣｌである。

【００７５】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、２つの抗凍結剤を含み、２つの抗凍結剤の総量は、約２５ｍｇ／ｍＬ～約１５０ｍｇ／ｍＬであり、好ましくは、２つの抗凍結剤は、糖又は糖アルコール及びアミノ酸である。好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、２つの抗凍結剤を含み、２つの抗凍結剤の総量は、約５０ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬであり、好ましくは、２つの抗凍結剤は、糖又は糖アルコール及びアミノ酸であり、例えば、２つの抗凍結剤は、糖又は糖アルコール及びアミノ酸又は薬学的に許容されるその塩である。

【００７６】

好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、スクロース及びＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を更に含む。より好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、スクロース及びＣＭＣナトリウムを更に含む。

【００７７】

好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、アルギニン又はその薬学的に許容される塩及びＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を更に含む。より好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、アルギニン塩酸塩及びＣＭＣナトリウムを更に含む。

【００７８】

好ましい実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、アルギニン又は薬学的に許容されるその塩を更に含む。より好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、アルギニン塩酸塩を更に含む。

【００７９】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：１０（ｗ／ｗ）～約１０：１（ｗ／ｗ）である。

【００８０】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１０：１（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約２：１（ｗ／ｗ）～約１０：１（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）である。好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約３：１（ｗ／ｗ）～約６：１（ｗ／ｗ）である。

【００８１】

好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）である。特に好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約５：１（ｗ／ｗ）、例えば約３：１（ｗ／ｗ）である。別の特に好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結

果として、固形組成物）又は再構成水性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と抗凍結剤との比は、約８：１（ｗ／ｗ）～約１２：１（ｗ／ｗ）、例えば約１０：１（ｗ／ｗ）である。

【００８２】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：７（ｗ／ｗ）である。好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性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抗凍結剤に対する比は、約１：３（ｗ／ｗ）～約１：６（ｗ／ｗ）である。

【００８３】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中のＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：１５０（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中のＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中のＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：５０（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中のＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の抗凍結剤に対する比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：４０（ｗ／ｗ）である。好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中のＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の抗凍結剤に対する比は、約１：８（ｗ／ｗ）～約１：４０（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中のＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の抗凍結剤に対する比は、約１：８（ｗ／ｗ）～約１：３５（ｗ／ｗ）、例えば、約１：１０（ｗ／ｗ）～約１：３３（ｗ／ｗ）である。

【００８４】

一実施形態では、抗凍結剤はアルギニン、例えばアルギニンＨＣｌであり、水性組成物（及び結果として固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：３０（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、抗凍結剤はアルギニン、例えばアルギニンＨＣｌであり、水性組成物（及び結果として固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：１５（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、抗凍結剤はアルギニン、例えばアルギニンＨＣｌであり、水性組成物（及び結果として固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１５（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、抗凍結剤はアルギニン、例えばアルギニンＨＣｌであり、水性組成物（及び結果として固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：４（ｗ／ｗ）～約１：１１（ｗ／ｗ）である。好ましい実施形態では、抗凍結剤はアルギニン、例えばアルギニンＨＣｌであり、水性組成物（及び結果として固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：９（ｗ／ｗ）～約１：１１（ｗ／ｗ）である。別の好ましい実施形態では、抗凍結剤はアルギニン、例えばアルギニンＨＣｌであり、水性組成物（及び結果として固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：５（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）、例えば約１：１０（ｗ／ｗ）である。

【００８５】
一実施形態では、抗凍結剤はスクロースであり、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：２０（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、抗凍結剤はスクロースであり、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：２０（ｗ／ｗ）～約１：５０（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、抗凍結剤はスクロースであり、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：３０（ｗ／ｗ）～約１：４０（ｗ／ｗ）である。好ましい実施形態では、抗凍結剤はスクロースであり、水性組成物（及び結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物中の抗凍結剤に対するＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の比は、約１：３０（ｗ／ｗ）～約１：３５（ｗ／ｗ）、例えば約１：３３（ｗ／ｗ）である。

【００８６】
一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、１つ以上の表面改質剤を更に含む。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で定義される粒子の形態である場合、１つ以上の表面修飾剤は粒子の表面に吸着される。

【００８７】
表面修飾剤は、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修飾剤としては、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得る。表面修飾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、コロイド状二酸化ケイ素、ドデシル硫酸塩、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と、チロキサポール、ビタミンＥ－ＴＧＰＳ（α－トコフェリルポリエチレングリコール、特に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逐次付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）として市販されている製品、ラウリル硫酸ナトリウム（Ｄｕｐｏｎｏｌ（商標）Ｐ）、商品名Ｔｒｉｔｏｎ（商標）Ｘ－２００として市販されているアルキルアリー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として市販されている製品）、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）、などが挙げられる。必要に応じて、

２つ又は３つ以上の表面修飾剤が、組み合わせて使用され得る。

【００８８】

一実施形態では、表面修飾剤は、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。一実施形態では、表面修飾剤は、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ１０８、Ｖｉｔａｍｉｎ　Ｅ　ＴＧＰＳ（α－トコフェリルポリエチレングリコールスクシネート、特にα－トコフェリルポリエチレングリコール１０００スクシネート）、Ｔｗｅｅｎ（商標）８０などのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、並びにホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノサイト、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から選択される。

【００８９】

好ましい実施形態では、表面修飾剤は、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、式ＨＯ－［ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ］$_x$－［ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$Ｏ］$_y$－［ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ］$_z$－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り、ここで、ｘ、ｙ、及びｚの平均値が、それぞれ、１２８、５４、及び１２８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。一実施形態では、表面修飾剤は、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）との組み合わせを含む。

【００９０】

一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。

【００９１】

一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬ、例えば、約２０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。好ましい実施形態では、水性組成物（及び結果として固形組成物）又は再構成水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬ、例えば約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。

【００９２】

一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。特に好ましい実施形態では、水性組成物（及び結果として固形組成物）又は再構成水性組成物は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、例えば約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。

【００９３】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ポロキサマーと、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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とを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容さ

れる塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比は約１５：１である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ポロキサマーと、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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とを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比は約１５：１～約３：１である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ポロキサマーと、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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とを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比は約１５：１～約４：１である。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ポロキサマーと、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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とを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比は約１５：１～約６：１である。好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ポロキサマーと、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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とを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比は約６：１である。

【００９４】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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、及びポロキサマーを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約１５：１未満であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、約１μｍ～約１０μｍ、約２μｍ～約９μｍ、約３μｍ～約８μｍ、又は約３μｍ～約７μｍのＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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、及びポロキサマーを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約１５：１未満～約６０：１であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、約１μｍ～約１０μｍ、約２μｍ～約９μｍ、約３μｍ～約８μｍ、又は約３μｍ～約７μｍのＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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、及びポロキサマーを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約２０：１（ｗ／ｗ）～約６０：１（ｗ／ｗ）であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、約１μｍ～約１０μｍ、約２μｍ～約９μｍ、約３μｍ～約８μｍ、又は約３μｍ～約７μｍのＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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、及びポロキサマーを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約３０：１（ｗ／ｗ）～約６０：１（ｗ／ｗ）であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、約１μｍ～約１０μｍ、約２μｍ～約９μｍ、約３μｍ～約８μｍ、又は約３μｍ～約７μｍのＤｖ９０を有する。好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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と、ポロキサマーとを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約３０：１であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、約１μｍ～約１０μｍ、約２μｍ～約９μｍ、約３μｍ～約８μｍ、又は約３μ

ｍ～約７μｍ、例えば約４μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する。

【００９５】

一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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及びポロキサマーを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比は約１５：１（ｗ／ｗ）以下であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は約５００ｎｍ～約１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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とポロキサマーとを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は約５００ｎｍ～約１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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とポロキサマーとを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約４：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は約５００ｎｍ～約１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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とポロキサマーとを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約６：１～約１５：１であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は約５００ｎｍ～約１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。好ましい実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された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と、ポロキサマーとを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩のポロキサマーに対する比は約６：１であり、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、約５００ｎｍ～約１６００ｎｍ、例えば約５００ｎｍ～約７００ｎｍのＤｖ９０を有する。

【００９６】

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表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約１：１～約４０：１である。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表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約１：１～約３５：１である。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表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約１５：１～約３５：１である。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表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約２５：１～約３５：１、例えば約３０：１である。表面修飾剤は、好ましくはポロキサマー、例えばポロキサマー３３８である。

【００９７】

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表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約５：１～約２５：１である。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表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約１０：１～約２０：１である。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表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約１３：１～約１７：１、例えば約１５：１である。表面修飾剤は、好ましくはポロキサマー、例えばポロキサマー３３８である。

【００９８】

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表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、は約１５：１未満である。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と表面改質剤（例えば、ポロキサマー３３８などのポロキサマー）との相対量（ｗ／ｗ）は約１２：１未満である。

【００９９】

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の表面修飾剤に対する相対量（ｗ／ｗ）は、約１：２～約２０：１、特に約１：１～約１０：１、例えば約４：１～約８：１、例えば約４：１～約６：１、好ましくは約６：１である。表面修飾剤は、好ましくはポロキサマー、例えばポロキサマー３３８である。

【０１００】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は、本明細書で定義されるリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁した粒子の形で含み、本明細書で定義される１つ以上の表面修飾剤を含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の量は、粒子の少なくとも約５０重量％、粒子の少なくとも約８０重量％、粒子の少なくとも約８５重量％、粒子の少なくとも約９０重量％、粒子の少なくとも約９５重量％、又は粒子の少なくとも約９９重量％であり、特に粒子の８０重量％～９０重量％の範囲、又は粒子の８５重量％～９０重量％の範囲である。

【０１０１】

水性組成物又は再構成水性組成物は、水、例えば注射用滅菌水を含む。

【０１０２】

一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、緩衝剤及び／又はｐＨ調整剤を更に含む。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、グルコノデルタラクトン、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され得る。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。好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は緩衝剤及びｐＨ調整剤を含み、緩衝剤はリン酸二水素ナトリウム一水和物であり、ｐＨ調整剤は水酸化ナトリウムである。

【０１０３】

一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは、約５～約７である。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは、約６～約７である。一実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは、約６～約６．５である。好ましい実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは、約６である。水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは、例えば、水性組成物中に存在する緩衝剤及び／又はｐＨ調整剤の種類及び／又は量を変化させることによって調整され得る。

【０１０４】

一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、キレート剤を更に含む。一実施形態では、キレート剤は、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から選択される。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。

【０１０５】

一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、抗酸化剤を更に含む。一実施形態では、抗酸化物質はメチオニンである。一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、約１．０ｍｇ／ｍＬ～約２．０ｍｇ／ｍＬ、例えば約１．５ｍｇ／ｍＬの抗酸化剤（例えばメチオニン）を含む。

【０１０６】

一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、等

張化剤を含まない。
【０１０７】
一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、グルコースを含まない。
【０１０８】
一実施形態では、水性組成物（結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、マンニトールを含まない。
【０１０９】
一実施形態では、水性組成物（及び、結果として、固形組成物）又は再構成水性組成物は、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）を含まない。
【０１１０】
水性組成物は、皮下注射時の疼痛を軽減するのに好適なオスモル濃度を有用に有し得る。例えば、一実施形態では、水性組成物及び再構成水性組成物は、約２８０ｍＯｓｍ／ｋｇ～約６００ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。一実施形態では、水性組成物及び再構成水性組成物は、約２８０ｍＯｓｍ／ｋｇ～約３００ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。より好ましい実施形態では、水性組成物及び再構成水性組成物は、約２９０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。
【０１１１】
一実施形態では、本発明の水性組成物又は再構成水性組成物は、不活性ガスと共に容器に収容されてもよい。不活性ガスは、例えば窒素であってもよい。
【０１１２】
以下の特定の実施形態も本発明の一部である。
【０１１３】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ヒアルロニダーゼと、
リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、及び
ＣＭＣ又はその医薬的に許容される塩を含む。
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約７である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物は、界面活性剤、例えばポロキサマー、緩衝剤、例えばリン酸二水素ナトリウム、キレート剤、例えばクエン酸、及びｐＨ調整剤、例えば水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物は、ポロキサマー、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、及び水酸化ナトリウムを更に含む。
【０１１４】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、及び
ＣＭＣナトリウムを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。
【０１１５】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、及び
ＣＭＣナトリウムを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

水性組成物が、１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．５ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約２ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１１６】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、及び
ＣＭＣナトリウムを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
水性組成物が、１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．０５ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．２５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１１７】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ヒアルロニダーゼと、
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、
ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩と、及び
抗凍結剤を含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約７である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物は、界面活性剤、例えばポロキサマー、緩衝剤、例えばリン酸二水素ナトリウム、キレート剤、例えばクエン酸、及びｐＨ調整剤、例えば水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物は、ポロキサマー、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１１８】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
糖又は糖アルコールを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１１９】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
マンニトール及び／又はスクロースを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２０】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
スクロースを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２１】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
スクロースを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
水性組成物又は再構成水性組成物が、１００Ｕのｒ Ｈｕ ＰＨ２０当たり約０．０５ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００Ｕのｒ Ｈｕ ＰＨ２０当たり約０．２５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２２】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
マンニトール及び／又はスクロースを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
水性組成物又は再構成水性組成物が、１００Ｕのｒ Ｈｕ ＰＨ２０当たり約０．５ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００Ｕのｒ Ｈｕ ＰＨ２０当たり約２ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
ＣＭＣナトリウム対マンニトール又はスクロースの比が、約１：４（ｗ／ｗ）～約１：１１（ｗ／ｗ）であり、
リルピビリンとマンニトール又はスクロースとの比が約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）であり、
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー

３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２３】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、

ＣＭＣナトリウムと、及び

スクロースを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

水性組成物又は再構成水性組成物が、１００Ｕのｒ Ｈｕ ＰＨ２０当たり約０．０５ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００Ｕのｒ Ｈｕ ＰＨ２０当たり約０．２５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、

ＣＭＣナトリウムとスクロースとの比は、約１：３０（ｗ／ｗ）～約１：３５（ｗ／ｗ）である。

ＣＭＣナトリウムとスクロースとの比は、約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２４】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ヒアルロニダーゼと、

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、及び

抗凍結剤を含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約７である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物は、界面活性剤、例えばポロキサマー、緩衝剤、例えばリン酸二水素ナトリウム、キレート剤、例えばクエン酸、及びｐＨ調整剤、例えば水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物は、ポロキサマー、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２５】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、及び

アミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む。

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２６】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、及び

アルギニンＨＣｌを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素

ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２７】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、

ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩と、及び

アルギニンＨＣｌを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２８】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、

ＣＭＣナトリウムと、及び

アルギニンＨＣｌを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１２９】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、及び

アルギニンＨＣｌを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

リルピビリンとアルギニンＨＣｌとの比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３０】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、及び

アルギニンＨＣｌを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

リルピビリンとアルギニンとの比は、約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素

ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３１】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、及び

アルギニンＨＣｌを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

リルピビリンとアルギニンＨＣｌとの比は、約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３２】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、

ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩と、及び

アルギニンＨＣｌを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

リルピビリンとアルギニンＨＣｌとの比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３３】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、

ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩と、及び

アルギニンＨＣｌを含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

リルピビリンとアルギニンＨＣｌとの比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である。

ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩とアルギニンＨＣｌとの比は、約１：５（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）である。

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３４】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、
ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩と、及び
アルギニンＨＣｌを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
水性組成物又は再構成水性組成物が、１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．０５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩～１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．２５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含み、
リルピビリンとアルギニンＨＣｌとの比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である。
ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩とアルギニンＨＣｌとの比は、約１：５（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３５】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
アルギニンＨＣｌを含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
リルピビリンとアルギニンＨＣｌとの比は、約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３６】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ヒアルロニダーゼと、
リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、及び
２つの抗凍結剤を含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約７である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物は、界面活性剤、例えばポロキサマー、緩衝剤、例えばリン酸二水素ナトリウム、キレート剤、例えばクエン酸、及びｐＨ調整剤、例えば水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物は、ポロキサマー、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３７】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、及び
糖又は糖アルコール及びアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含み、
水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー

３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３８】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、及び

糖又は糖アルコール及びアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

リルピビリンと糖もしくは糖アルコール及びアミノ酸又はその薬学的に許容される塩との比が約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）であり、

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１３９】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、及び

糖又は糖アルコール及びアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含み、

水性組成物又は再構成水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。

リルピビリンと糖もしくは糖アルコール及びアミノ酸又はその薬学的に許容される塩との比が約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）であり、

任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムから選択される１つ以上の成分を更に含み、更に任意選択で、水性組成物又は再構成水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む。

【０１４０】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態のリルピビリンと、

ＣＭＣナトリウムと、

スクロースと、及び

ポロキサマー３３８を含み、

任意選択で、リルピビリンのＤｖ９０が約１６００ｎｍ未満である場合、リルピビリンとポロキサマー３３８の比は約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１４１】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

ｒＨｕＰＨ２０と、

水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態のリルピビリンと、

ＣＭＣナトリウムと、

スクロースと、及び

ポロキサマー３３８を含み、

任意選択で、リルピビリンが約１μｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する場合、リルピビリンとポロキサマー３３８との比は、約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１４２】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約７５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８を含み、
任意選択で、リルピビリンのＤｖ９０が約１６００ｎｍ未満である場合、リルピビリンとポロキサマー３３８の比は約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１４３】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約７５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８を含み、
任意選択で、リルピビリンが約１μｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する場合、リルピビリンとポロキサマー３３８との比は、約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１４４】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８を含む。

【０１４５】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。

【０１４６】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が、約１６００ｎｍ未満のＤｖ９０を有する。

【０１４７】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ

／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約７５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。
【０１４８】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。
【０１４９】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、
約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８、
約２ｍｇ／ｍＬのNaH_2PO_4・Ｈ２Ｏ、
約１ｍｇ／ｍＬクエン酸・Ｈ２Ｏ、
水酸化ナトリウム（ｐＨ　６の適量）、及び
水（適量１ｍＬ）を含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。
【０１５０】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８、
約２ｍｇ／ｍＬのNaH_2PO_4・Ｈ２Ｏ、
約１ｍｇ／ｍＬクエン酸・Ｈ２Ｏ、
水酸化ナトリウム（ｐＨ　６の適量）、及び
水（適量１ｍＬ）を含む。
【０１５１】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態のリルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、
アルギニンＨＣｌと、及び
ポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、リルピビリンのＤｖ９０が約１６００ｎｍ未満である場合、リルピビリンとポロキサマー３３８の比は約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。
【０１５２】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
ｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態のリルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、
アルギニンＨＣｌと、及び
ポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、リルピビリンが約１μｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する場合、リルピビリンとポロキサマー３３８との比は、約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１５３】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、リルピビリンのＤｖ９０が約１６００ｎｍ未満である場合、リルピビリンとポロキサマー３３８の比は約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１５４】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、リルピビリンが約１μｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する場合、リルピビリンとポロキサマー３３８との比は、約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１５５】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含む。

【０１５６】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。

【０１５７】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が、約１６００ｎｍ未満のＤｖ９０を有する。

【０１５８】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、
約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。

【０１５９】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。

【０１６０】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、
約１０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８、
約２ｍｇ／ｍＬのNaH_2PO_4・Ｈ２Ｏ、
約１ｍｇ／ｍＬクエン酸・Ｈ２Ｏ、
水酸化ナトリウム（ｐＨ　６の適量）、及び
水（適量１ｍＬ）を含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。

【０１６１】

特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８、
約２ｍｇ／ｍＬのNaH_2PO_4・Ｈ２Ｏ、
約１ｍｇ／ｍＬクエン酸・Ｈ２Ｏ、
水酸化ナトリウム（ｐＨ　６の適量）、及び
水（適量１ｍＬ）を含む。

【０１６２】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、リルピビリンのＤｖ９０が約１６００ｎｍ未満である場合、リルピビリンとポロキサマー３３８の比は約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１６３】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、リルピビリンが約１μｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する場合、リルピビリンとポロキサマー３３８との比は、約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１６４】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８を含む。

【０１６５】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。

【０１６６】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約３０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が、約１６００ｎｍ未満のＤｖ９０を有する。

【０１６７】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は

約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約２５０～約３５０ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約７５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、リルピビリンのＤｖ９０が約１６００ｎｍ未満である場合、リルピビリンとポロキサマー３３８の比は約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）、例えば約６：１（ｗ／ｗ）である。

【０１６８】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含む。

【０１６９】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が、約１６００ｎｍ未満のＤｖ９０を有する。

【０１７０】
特定の実施形態では、水性組成物又は再構成水性組成物は
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
水性組成物又は再構成水性組成物中に懸濁された粒子の形態の約３００ｍｇ／ｍＬのリルピビリンと、
約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
粒子が約１ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する。

【０１７１】
本発明はまた、上記の特定の実施形態に対応する凍結乾燥形態に関する。

【０１７２】
これらの特定の実施形態のいずれかにおいて、水性組成物又は再構成水性組成物は、任意選択で約１．０ｍｇ／ｍＬ～約２．０ｍｇ／ｍＬ（例えば、１．５ｍｇ／ｍＬ）の量の抗酸化剤（例えば、メチオニン）を更に追加的に含んでもよい。

【０１７３】
別段の指定がない限り、上記の特定の実施形態のいずれかにおいて、粒子は、約１μｍ～約１０μｍ（例えば、約５μｍ～約６μｍ）のＤｖ９０を有し得る。あるいは、別段の指定がない限り、上記の特定の実施形態のいずれかにおいて、粒子は、約５００ｎｍ～約１６００ｎｍ（例えば、約５００ｎｍ～約７００ｎｍ）のＤｖ９０を有し得る。

【０１７４】
本発明はまた、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固形組成物に関する。固形組成物は、任意選択で、本発明の第１の態様の水性組成物及び固形組成物に関して本明細書に記載される特徴（例えば、賦形剤、量及びｐＨ）及び特

徴の組み合わせを有してもよい。したがって、純粋に例として、本発明はまた、本発明の第１の態様に関連して定義される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抗凍結剤を含む固形組成物に関する。

【０１７５】

本発明はまた、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む水性組成物を凍結乾燥することによって得られる固形組成物であって、任意選択で、水性組成物が、本発明の第１の態様の水性組成物及び固形組成物に関して本明細書に記載される特徴（例えば、賦形剤、量及びｐＨ）及び特徴の組み合わせを有する、固形組成物に関する。本発明はまた、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む固形組成物にも関する：この固形組成物は、本発明の第１の態様における水性組成物及び固形組成物に関して本明細書に記載される特徴（例えば、賦形剤、量及びｐＨ）及び特徴の組み合わせを任意選択で有し得る。一実施形態では、この固形組成物はヒアルロニダーゼを含まない。本発明は、前述の特定の実施形態のいずれかの特徴を有し、ヒアルロニダーゼのみを省略した固形組成物に関する。本発明はまた、ヒアルロニダーゼのみを省略した、前述の特定の実施形態のいずれかによる水性組成物又は再構成水性組成物に関する。

【０１７６】

固形組成物の再構成

本発明の固形組成物を再構成して、再構成水性組成物を提供するために再構成することができる。したがって、本発明の第２の態様は、本明細書で定義される固形組成物を再構成することによって得られる再構成水性組成物に関する。

【０１７７】

誤解を避けるために、再構成水性組成物は、その後凍結乾燥されて本発明の第１の態様の固形組成物を提供する、本発明の第１の態様における水性組成物と同じ成分を同じ量で含む。したがって、水性組成物に関して本発明の第１の態様に記載された実施形態の全ては、本発明の第２の態様の再構成水性組成物に等しく適用される。再構成水性組成物の体積は、本発明の第１の態様における水性組成物の体積と必ずしも同じではないので、これらの組成物中の成分の濃度は互いに異なっていてもよい。例えば、本発明の第１の態様における水性組成物は、３００ｍｇ／ｍＬの成分の濃度を有し得るが、凍結乾燥後に２倍の体積で再構成される場合、再構成水性組成物中のその成分の濃度は、１５０ｍｇ／ｍＬである。

【０１７８】

一実施形態では、再構成は、本明細書で定義される固形組成物に水性分散媒を添加することを含み、水性分散媒は好ましくは水である。

【０１７９】

一実施形態では、分散媒は、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ィルス剤、特に別のクラスの１つ以上の他の抗レトロウィルス剤、例えばカボテグラビルなどのＩＮＳＴＩクラスの抗レトロウィルス剤を含む。

【０１８０】

別の実施形態では、水性分散媒は、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩の水溶液である。別の実施形態では、水性分散媒は、ＣＭＣナトリウムの水溶液である。

【０１８１】

凍結乾燥

本明細書に記載の水性組成物は、当技術分野で公知の標準的な手順を使用して水性組成物を凍結乾燥することによって、本発明の固形組成物に変換することができる。例示的な手順を以下に示す。

【０１８２】

バイアルに水性組成物を充填する。凍結乾燥は、実験室規模の凍結乾燥器（ＬｙｏＳｔａｒ３、ＳＰ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＵＳＡ）で行う。凍結は、＋５℃、次いで－５℃でそれぞれ１５分間の平衡化工程を含めて、－４０℃（棚入口温度）で６０分間行う。－２０℃（棚入口温度）で９０分間のアニーリング工程を実施する。凍結設定点から一次乾

燥棚温度設定までの棚温度ランプ速度は、プロセス全体を通して１℃／分である。一次乾燥中の棚入口温度設定点は約－２０℃、二次乾燥は約２５℃である。これらの工程の保持時間（浸漬期間）は、試料中の含水量の調節を可能にするために、それぞれ６００分及び６０分である。一次乾燥及び二次乾燥中のチャンバ圧力は、一次乾燥工程では約１００ｍＴｏｒｒであり、二次乾燥工程では約３００ｍＴｏｒｒである。凍結乾燥中の生成物温度は、有線熱電対を用いて測定される。各熱電対ワイヤは、生成物の代表的な温度監視と氷昇華相の正確な終点検出の両方を得るためにバイアルの底部中心に配置される。

【０１８３】

本発明の組成物の利用

再構成水性組成物は、対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するために使用することができる。

【０１８４】

したがって、第３の態様では、本発明は、対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防のための方法であって、本明細書で定義される再構成水性組成物を対象に投与することを含む方法に関する。第４の態様では、本発明は、対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防に使用するための、本明細書で定義される再構成水性組成物に関する。第５の態様では、本発明は、対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための医薬品の製造のための、本明細書で定義される再構成水性組成物の使用に関する。第６の態様では、対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防に使用するための、本明細書で定義される固形組成物が提供される。第７の態様では、本発明は、対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための医薬品の製造のための、本明細書で定義される固形組成物の使用に関する。

【０１８５】

好ましい実施形態では、対象はヒトである。

【０１８６】

一実施形態では、再構成水性組成物は、投与間の時間間隔（すなわち、投与間隔）が約３ヶ月～約２年であるように投与される。一実施形態では、時間間隔は、約３ヶ月～約１．５年である。一実施形態では、時間間隔は、約３ヶ月～約１年である。一実施形態では、時間間隔は、約３ヶ月～約６ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は、約６ヶ月～約１年である。一実施形態では、時間間隔は、約１年である。；一実施形態では、時間間隔は、約３ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は、約６ヶ月である。

【０１８７】

一実施形態では、再構成水性組成物は、投与間の時間間隔（すなわち、投与間隔）が約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約９ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、又は約１年～約２年となるように、対象者に断続的に投与される。

【０１８８】

一実施形態では、再構成水性組成物は、皮下注射又は筋肉内注射によって投与される。一実施形態では、再構成水性組成物は筋肉内注射により投与される。好ましい実施形態では、再構成水性組成物は皮下注射によって投与される。

【０１８９】

別の実施形態では、再構成水性組成物は、手動注射プロセスによって投与される。

【０１９０】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、治療有効量で再構成水性組成物中に存在する（及び対象に投与される）。「治療有効量」とは、治療効果を提供するのに十分な量を意味する。

【０１９１】

一実施形態では、各投与は、本明細書に記載の最大約１５０ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約３ｍＬ～約１５０ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約３ｍＬ～約１００ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約３ｍＬ～約２５ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約３ｍＬ～約１５ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態で

は、各投与は、約５ｍＬ～約２５ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約６ｍＬ～約２０ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約６ｍＬ～約１８ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約６ｍＬ～約１５ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約６ｍＬ～約１２ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約９ｍＬ～約１８ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約９ｍＬ～約１５ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約９ｍＬ～約１２ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約３ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約４ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約５ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約６ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約７ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約８ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約９ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１２ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１５ｍＬの再構成水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１８ｍＬの再構成水性組成物を含む。好ましい実施形態では、各投与は、約３ｍＬ、約７ｍＬ、又は約１５ｍＬの再構成水性組成物を含む。

【０１９２】

一実施形態では、ＨＩＶ感染症の治療のために、投与されるリルピビリンの用量は、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ヶ月の時間間隔の場合、各投与において投与されるリルピビリンの用量は２７００ｍｇ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、その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。

【０１９３】

一実施形態では、ＨＩＶ感染症の治療のために、時間間隔投与されるリルピビリンの用量は約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することができる。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リルピビリンの用量は２７００ｍｇである。あるいは、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週間の場合、各投与において投与されるリルピビリンの用量は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、その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。

【０１９４】

一実施形態では、再構成水性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ヶ月間、又は投与後少なくとも６ヶ月間、又は投与後少なくとも９ヶ月間、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１２ｎｇ／ｍｌ超、好ましくは約１２ｎｇ／ｍｌ～約１０

０ｎｇ／ｍｌ、より好ましくは約１２ｎｇ／ｍｌ～約５０ｎｇ／ｍｌの範囲のレベルに維持されるような量で使用される。好ましい実施形態では、再構成水性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約１２ｎｇ／ｍｌ～１００ｎｇ／ｍｌのレベルで少なくとも６ヶ月間維持されるような量で使用される。

【０１９５】

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。

【０１９６】

一実施形態では、再構成水性組成物は、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ィルス剤、特に別のクラスの１つ以上の他の抗レトロウィルス剤、例えばカボテグラビルなどのＩＮＳＴＩクラスの抗レトロウィルス剤と組み合わせて使用される。

【０１９７】

一実施形態では、当該１つ以上の他の抗レトロウィルス剤、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ヶ月～約２年の時間間隔で投与される。一実施形態では、当該１つ以上の他の抗レトロウィルス剤、例えばカボテグラビルは、本明細書に記載の再構成水性組成物と同じ断続的な時間間隔で投与され、例えば再構成水性組成物及び他の抗レトロウィルス剤は、約３ヶ月、約４ヶ月、約５ヶ月、約６ヶ月、約７ヶ月、約８ヶ月、約１０ヶ月、約１１ヶ月、約１年、又は約１年～約２年の時間間隔で断続的に投与される。一実施形態では、再構成水性組成物及び１つ以上の他の抗レトロウィルス剤、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順次投与される。一実施形態では、再構成水性組成物及び１つ以上の他の抗レトロウィルス剤、例えばカボテグラビルが、特に皮下注射によって同時に投与される。一実施形態では、再構成水性組成物及び１つ以上の他の抗レトロウィルス剤、例えばカボテグラビルが、特に皮下注射によって順次投与される。一実施形態では、再構成水性組成物が最初に投与され、続いてカボテグラビル注射が投与される。

【０１９８】

本明細書で使用するとき、「ＨＩＶ感染症の治療」という用語は、ＨＩＶに感染した対象の治療に関する。「ＨＩＶ感染症の治療」という用語はまた、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症状（血小板減少症、カポージ肉腫、並びに痴呆及び症状（例えば、進行性構音不能、運動失調及び見当識障害）を生じる進行性脱髄によって特徴付けられる中枢神経系の感染を含む）、並びにＨＩＶ感染症がまた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ＧＬ）、及びＡＩＤＳ関連症候群（ＲＣ））の治療に関する。

【０１９９】

本明細書で使用するとき、「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に感染した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の移入はまた、例えば、血液試料を取り扱う場合、又は輸血を用いる場合、ＨＩＶに感染した血液との接触によって起こり得る。それはまた、例えば、ＨＩＶに感染した細胞を用いて実験室実験を行うとき、感染した細胞との接触によるものであり得る。

【０２００】

「ＨＩＶ感染症の治療」という用語は、ＨＩＶのウイルス負荷（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、ウイルス負荷は低くなる。好ましくは、ウイルス負荷は、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／ｍＬ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桁のウイルス負荷の減少（例えば、約１０～約10^2、又はそれ以上、例えば約10^3のオーダーの減少）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カウントであり、これは健常な成人では１μＬ当たり５００～１５００細胞の範囲である。ＣＤ４カウントの低下は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カウントの増加（例えば、１μＬ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カウントは、１μＬ当たり約２００細胞を超えるレベル、又は１μＬ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。ウイルス量もしくはＣＤ４カウント、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。ＨＩＶ治療の有効性を測定するための別のパラメータは、本発明による治療を受けているときに、ＨＩＶ感染した対象をウイルス学的に抑制された状態（ＨＩＶ－１　ＲＮＡ＜５０コピー／ｍＬ）に保つことである。

【０２０１】

「ＨＩＶ感染症の治療」という用語及び類似の用語は、上記のように、ウイルス負荷を低下させるか、ＣＤ４カウントを増加させるか、もしくはその両方、又はＨＩＶ感染した対象をウイルス学的に抑制された状態に保つその治療を指す。「ＨＩＶ感染症の予防」という用語及び類似の用語は、ＨＩＶの感染源（例えば、ＨＩＶを含む物質）又はＨＩＶに感染した対象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の減少が存在する状況を指す。有効な予防は、例えば、本発明の水性組成物で治療された感染していない個体と、治療されていない感染していない個体とを比較したとき、新たに感染した個体の相対数の減少が存在する場合、ＨＩＶに感染した個体と感染していない個体との混合集団において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した個体及び感染していない個体の数の経時的な統計分析によって測定され得る。

【０２０２】

キット

第８の態様では、（ｉ）本明細書に記載の本発明の固形組成物、及び（ｉｉ）希釈剤、特に固形組成物（ｉ）を再構成するための希釈剤を含むキットが提供される。

【０２０３】

第９の態様では、（ｉ）本明細書に記載の本発明の固形組成物、（ｉｉ）１種以上の他の活性薬剤、特に１種以上の他の抗レトロウィルス剤、特に別のクラスの１種以上の他の抗レトロウィルス剤、例えばＩＮＳＴＩクラスの抗レトロウィルス剤、例えばカボテグラビルなどを含む組成物、及び場合により（ｉｉｉ）希釈剤、特に固形組成物（ｉ）を再構成するための希釈剤を含むキットを提供する。

【０２０４】

一般的定義

「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。本明細書で使用される「含む（comprising）」という用語はまた、「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。

【０２０５】

数値Ｙに関する「約」という用語は任意選択的であり、例えば、Ｙ±１０％を意味する。

【０２０６】

指定された月数として時間間隔が表される場合、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当たる月の同じ番号付けされた日まで続く。指定さ

れた月数後に当た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当たる月に同じ番号付けされた日が存在する場合、同じ日数次の月まで続く。

【０２０７】

時間間隔が年数として表されるとき、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当たる年の同じ日付まで続く。指定された年数後に当たる年に同じ日付が存在しない場合、時間間隔は、指定された月数後に当たる月に同じ番号付けされた日が存在する場合、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、その期間は、その年の３月１日に終了する。

【０２０８】

そのような定義に関連する「約」という用語は、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。

【０２０９】

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。

【０２１０】

本明細書で引用された全ての刊行物は、参照によりそれらの全体が組み込まれる。

【０２１１】

ここで、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。本発明の範囲及び趣旨の範囲内で変更を加えることができる。

【実施例】

【０２１２】

実施例１－異なる保存条件下での融解温度試験

本実施例は、異なる保存条件下で、それぞれが異なる組み合わせの賦形剤及び／又はｐＨを有する様々な組成物中のｒＨｕＰＨ２０のT_mを比較する。

【０２１３】

より高いT_mは、より高い熱安定性を示す。ヒアルロニダーゼの最適な熱力学的安定性を提供するために、意図される長期保存条件よりも約２５～約３０℃高いT_mが目標とされる。

【０２１４】

組成物１～２１は、以下の表１に示される成分を以下の組成物に添加することによって調製した。

・グルコース一水和物（１９．２５ｍｇ）、
・ｒＨｕＰＨ２０（２０００Ｕ／ｍＬ）
・リン酸二水素ナトリウム一水和物（２ｍｇ／ｍｌ）
・クエン酸一水和物（１ｍｇ）、
・ポロキサマー３３８（５０ｍｇ）、
・水酸化ナトリウム（目標ｐＨを提供するために変化させた）。
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２１５】

水酸化ナトリウムの量を変えることによって、組成物のｐＨを必要に応じて５．０、６．０、６．５、又は７．０に調整した。

【０２１６】

【表２】

表１：T_m試験

組成物	pH	追加の成分1	追加の成分2
1	5.0	－	－
2	5.0	マンニトール（50mg／mL）	－
3	5.0	スクロース（50mg／mL）	－
4	5.0	ヒスチジン（25mg／mL）	－
5	5.0	グリシン（25mg／mL）	－
6	5.0	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）
7	5.0	グリシン（10mg／mL）	マンニトール（25mg／mL）
8	6.0	－	－
9	6.0	マンニトール（50mg／mL）	－
10	6.0	スクロース（50mg／mL）	－
11	6.0	ヒスチジン（25mg／mL）	－
12	6.0	グリシン（25mg／mL）	－
13	6.0	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）
14	6.0	グリシン（10mg／mL）	マンニトール（25mg／mL）
15	6.5	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）
16	7.0	ヒスチジン（25mg／mL）	－
17	7.0	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）
18	7.0	グリシン（10mg／mL）	マンニトール（25mg／mL）
19	7.0	グリシン（15mg／mL）	－
20	7.0	グリシン（10mg／mL）	－
21	7.0	グリシン（5mg／mL）	－

【０２１７】

本実施例におけるT_m値は、ナノ示差走査蛍光定量法（ｎＤＳＦ）アッセイを使用して測定した。ｎＤＳＦは、固有のトリプトファン及びチロシン蛍光を使用してタンパク質アンフォールディングをモニターする。ｎＤＳＦアッセイは以下のとおり実施した。

【０２１８】

ＰＲ．ＴｈｅｒｍＣｏｎｔｒｏｌ－ＣＦＲソフトウェアによって制御されるＰｒｏｍｅｔｈｅｕｓ　ＮＴ．Ｐｌｅｘ機器を使用して、全てのｎＤＳＦアッセイを実行した。試料を測定するとき、１℃／分の温度勾配を有する２０－９５℃の温度範囲を使用した。全ての場合において、９５％の励起電力を使用した。機器は、９５℃への加熱ランプ中のタンパク質の３５０ｎｍ（トリプトファン）及び３３０ｎｍ（チロシン）の蛍光比を決定した。次いで、アンフォールディング開始温度（T_{on}）及び本アンフォールディング転移の変曲点（T_m）を、アンフォールディング曲線から計算した。

【０２１９】

ハイスループット試料試験を可能にするために、ｎａｎｏＤＳＦ機器をロボットオートサンプラーと組み合わせて動作した。オートサンプラーは、ナノＤＳＦ測定のための３８４ウェルプレートからのキャピラリーチップのローディング及び移入を行う。３８４ウェルプレートの調製は、Ｔｅｃａｎ　Ｆｌｕｅｎｔ　７６０液体ハンドリングシステムを、典型的には試料試験のために提供された２Ｒバイアル用の特注の試料ホルダーと組み合わせて使用して自動化した。

【０２２０】

組成物１～２１を上記のように調製し、次いで５℃の冷蔵庫で２日間～２週間保存した。次に２５℃で１週間保存した後、２５℃で２週間保存した後、及び極端な保存条件、つまり４０℃で１週間保存した後、４０℃で２週間保存した後、T_mをすぐに測定した。T_m値を測定する直前に、水性組成物のｐＨを再測定した。

【０２２１】

結果を図１、図１Ａ、図１Ｂ、及び図１Ｃに示す。

【０２２２】

実施例２ａ－融解温度試験

本実施例は、それぞれが賦形剤及び／又はｐＨの異なる組み合わせを有する様々な組成物中のｒＨｕＰＨ２０のＴｍを比較する。

【０２２３】

以下の賦形剤を含む組成物Ｂを調製した。

・リン酸二水素ナトリウム一水和物（２ｍｇ／ｍｌ）
・クエン酸一水和物（１ｍｇ）、
・ｒＨｕＰＨ２０（２０００Ｕ／ｍＬ）
・水酸化ナトリウム（目標ｐＨを提供するために変化させた）。
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２２４】

以下の表２に示す成分を組成物Ｇに添加することによって組成物２２～４４を調製し、組成物中の水酸化ナトリウムの量を変化させることによってｐＨを６．０、６．５、又は７．０に調整した。

【０２２５】

【表３】

表２：T_m試験

組成物	追加の成分	pH	T_m／℃
22	ー	6.5	48.44
23	ー	7	47,6
24	グリシン（10mg／mL）	6	48.79
25	グリシン（10mg／mL）	6.5	47.83
26	グリシン（10mg／mL）	7	46.99
27	グリシン（25mg／mL）	6	49.74
28	グリシン（25mg／mL）	6.5	47.47
29	グリシン（25mg／mL）	7	47.07
30	ヒスチジン（10mg／mL）	6	50.64
31	ヒスチジン（10mg／mL）	6.5	47.45
32	ヒスチジン（10mg／mL）	7	49.73
33	アルギニン（10mg／mL）	6	52.47
34	アルギニン（10mg／mL）	6.5	52.7
35	アルギニン（10mg／mL）	7	51.76
36	マンニトール（50mg／mL）	6	48.87
37	マンニトール（50mg／mL）	6.5	47.71
38	マンニトール（50mg／mL）	7	48.23
39	スクロース（50mg／mL）	6	50.27
40	スクロース（50mg／mL）	6.5	48.41
41	スクロース（50mg／mL）	7	46.79
42	CMCナトリウム（25mg／mL）	6	54.1
43	CMCナトリウム（25mg／mL）	6.5	54.06
44	CMCナトリウム（25mg／mL）	7	50.41

【０２２６】

組成物２２～４４を上記のように調製し、次いで５℃の冷蔵庫で２日間～２週間保存した。次いで、ｒＨｕＰＨ２０についてのＴｍを、実施例１に記載の方法を使用して各組成物について直ちに測定した。

【０２２７】

結果を表２及び図２に示す。

【０２２８】

実施例２ｂ－異なる保存条件下での酵素安定性試験

本実施例は、異なる条件下で保存した後のｒＨｕＰＨ２０組成物の蛍光発光スペクトルを比較する。蛍光発光分光法は、酵素（ｒＨｕＰＨ２０）によって吸収される光線を使用し、基底状態のフルオロフォアは、より高いエネルギー状態に励起され、それによって発光をもたらす。ｒＨｕＰＨ２０などの酵素については、トリプトファンの蛍光を使用して、異なる条件下での保存中又は保存後の三次酵素構造の変化を測定し、したがってｒＨｕＰＨ２０の熱安定性を定量することができる。折り畳まれた及び折り畳まれていないｒＨ

ｕＰＨ２０についての最大発光波長は、それぞれ３３０ｎｍ及び３５０ｎｍである。

【０２２９】

組成物のスペクトルを、５℃で保存した直後、並びに４０℃で１週間及び２週間保存した後に収集した。ピーク最大及び最小に加えて、強度比３５０／３３０ｎｍを各時点で計算し、保存時間の関数としてプロットした。この曲線の傾きを使用して、半定量的熱安定性評価及び組成物間の比較を行った。

【０２３０】

組成物の調製

２００μｌの各組成物を、ＵＶ－ＳＴＡＲ（登録商標）、ＣＯＣ、９６ウェル平底マイクロプレートに手動で分注した。

【０２３１】

試料の蛍光発光スペクトルを、Ｔｅｃａｎプレートリーダー（Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　２００）を介してストレスの前及び後に測定した。以下の方法パラメータを使用した。

【０２３２】

温度：

・パラメータ（オン）、温度＝２５．０℃

【０２３３】

温度まで待機：

・パラメータ最小値＝２４．５℃；最大値＝２５．５℃

【０２３４】

蛍光強度走査：

・走査選択（発光走査）

・モード（トップ）

・励起波長：起点＝２８０ｎｍ；帯域幅：２３０．．．３１５：５ｎｍ；３１６．．．８５０：９ｎｍ

・発光波長：起点＝３１０ｎｍ；終点＝４２０ｎｍ；目盛り＝１ｎｍ；帯域幅：２８０．．．８５０：２０ｎｍ；１１１測定値

・積分：遅延時間＝０μｓ；積分時間＝２０μｓ

・読み取り：フラッシュ回数＝２５；整定時間＝０ｍｓ

・ゲイン（手動＝９５）

・ラベル：名前＝ラベル１

【０２３５】

結果を下表３に示す。

【０２３６】

【表４】

表３：時間に対する３５０ｎｍ／３３０ｎｍ間の比の傾き

組成物	追加の成分	pH	傾き350nm／330nm
22	－	6．5	
23	－	7	
24	グリシン（10mg／mL）	6	0．004300
25	グリシン（10mg／mL）	6．5	0．005389
26	グリシン（10mg／mL）	7	0．006196
27	グリシン（25mg／mL）	6	0．001013
28	グリシン（25mg／mL）	6．5	0．004787
29	グリシン（25mg／mL）	7	0．002456
30	ヒスチジン（10mg／mL）	6	0．004556
31	ヒスチジン（10mg／mL）	6．5	0．005702
32	ヒスチジン（10mg／mL）	7	0．004277
33	アルギニン（10mg／mL）	6	0．002788
34	アルギニン（10mg／mL）	6．5	0．001392
35	アルギニン（10mg／mL）	7	0．002748
36	マンニトール（50mg／mL）	6	0．004070
37	マンニトール（50mg／mL）	6．5	0．005511
38	マンニトール（50mg／mL）	7	0．005598
39	スクロース（50mg／mL）	6	0．001455
40	スクロース（50mg／mL）	6．5	0．002963
41	スクロース（50mg／mL）	7	0．006229
42	CMCナトリウム（25mg／mL）	6	－0．00035
43	CMCナトリウム（25mg／mL）	6．5	0．001466
44	CMCナトリウム（25mg／mL）	7	0．003267

【０２３７】

実施例３－異なる保存条件下での融解温度試験

本実施例は、異なる保存条件下での様々な組成物中のｒＨｕＰＨ２０の融解温度を比較する。

【０２３８】

以下の賦形剤を含む組成物Ｃを調製した。

・ｒＨｕＰＨ２０（２０００Ｕ／ｍＬ）
・リン酸二水素ナトリウム一水和物（２ｍｇ／ｍｌ）
・クエン酸一水和物（１ｍｇ）
・ポロキサマー３３８（５０ｍｇ）
・水酸化ナトリウム（ｐＨ　６．０の適量）
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２３９】

次いで、表４に示す成分を添加することによって組成物４５～５７を調製し、組成物中の水酸化ナトリウムの量を変化させることによってｐＨを６．０に調整した。

【０２４０】

【表５】

表４：異なる保存条件下でのT_m

組成物	追加の成分1	追加の成分2	T_m（t＝0）／℃	T_m（t＝0）SD（n＝3）／℃／℃	T_m（t＝40℃で1週間）／℃	T_m（t＝40℃で1週間）SD（n＝3）／℃
45	スクロース（100mg／mL）	－	48．31	0．05	－	－
46	マンニトール（50mg／mL）	－	47．65	0．26	－	－
47	グルコース（50mg／mL）	－	47．65	0．09	－	－
48	アルギニン（5mg／mL）	－	54．99	0．06	54．93	0．01
49	アルギニン（25mg／mL）	－	52．74	0．07	52．91	0．15
50	スクロース（100mg／mL）	グリシン（1mg／mL）	48．62	0．14	－	－
51	スクロース（100mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	48．86	0．05	－	－
52	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	53．67	0．04	53．72	0．09
53	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	54．86	0．04	55．28	0．25
54	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	48．13	0．15	－	－
55	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	53．03	0．09	53．11	0．16
56	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（5mg／mL）	54．38	0．05	54．54	0．12
57	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	54．06	0．05	54．18	0．07

【０２４１】

組成物４５～５７を上記のように調製し、次いで５℃の冷蔵庫で２日間～２週間保存した。T_m値は、実施例１に記載の方法を使用して、４０℃で１週間保存した直後（すなわち、「ｔ＝０」）及び保存後に測定した。

【０２４２】

T_m値を測定する直前に、組成物のｐＨを再測定した。

【０２４３】

結果を表４及び図３及び３Ａに示す。ここで、４０℃でｔ＝１週間のＴｍ値が表示されていない場合（つまり、ＴｍとそのＳＤが「－」の場合）、ｒＨｕＰＨ２０は分解された。

【０２４４】

実施例４－ＣＭＣナトリウム濃度

この実施例では、ＣＭＣナトリウム濃度に対するT_mの依存性を調べる。

【０２４５】

以下の賦形剤を含む組成物Ｄを調製した。

・ｒＨｕＰＨ２０（２０００Ｕ／ｍＬ）
・リン酸二水素ナトリウム一水和物（２ｍｇ／ｍｌ）
・クエン酸一水和物（１ｍｇ）、
・ポロキサマー３３８（５０ｍｇ）、
・水酸化ナトリウム（ｐＨ　６．０の適量）。
・マンニトール（５０ｍｇ／ｍＬ）又はスクロース（１００ｍｇ／ｍＬ）
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２４６】

次に、以下の表５に示すＣＭＣナトリウムを組成物Ｄに加えて組成物５８～６３を調製

し、組成物中の水酸化ナトリウムの量を変化させてｐＨを６．０に調整した。

【０２４７】

【表６】

表５：ＣＭＣナトリウム濃度

組成物	CMCナトリウム濃度／mg／mL	糖／糖アルコール
58	5	マンニトール（50mg／mL）
59	5	スクロース（100mg／mL）
60	10	マンニトール（50mg／mL）
61	10	スクロース（100mg／mL）
62	15	マンニトール（50mg／mL）
63	15	スクロース（100mg／mL）

【０２４８】

組成物５８～６３を上記のように調製し、次いで５℃の冷蔵庫で２日間～２週間保存した。次いで、実施例１に記載の方法を用いてＴ$_m$値を測定した。

【０２４９】

結果を図４に示す。

【０２５０】

実施例５－異なる保存条件下でのリルピビリン粒径

この実施例は、懸濁液中にリルピビリン粒子を含む水性組成物を凍結乾燥することが、対応する再構成水性組成物中のリルピビリンの粒径に対して有する効果を調査する。凍結乾燥された組成物は、即座に、すなわち時間ｔ＝０で、１ヶ月間保存した後、及び様々な条件下で６ヶ月間保存した後に再構成された。

【０２５１】

以下の賦形剤を含むリルピビリンナノ粒子（Ｄｖ１０が約９６．５ｎｍ、Ｄｖ５０が約２２４ｎｍ、Ｄｖ９０が約５０９ｎｍ）の水性組成物を調製した。

・リルピビリン（３００ｍｇ／ｍＬ）
・ｒＨｕＰＨ２０（２０００Ｕ／ｍＬ）
・リン酸二水素ナトリウム一水和物（２ｍｇ／ｍｌ）
・クエン酸一水和物（１ｍｇ）、
・ポロキサマー３３８（５０ｍｇ）、
・水酸化ナトリウム（ｐＨ　６の適量）
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２５２】

表６に示す追加成分を添加し、水酸化ナトリウムを用いてｐＨを６．０に調整した。

【０２５３】

【表７】

表６：追加成分

組成物	追加の成分1	追加の成分2
64	スクロース（100mg／mL）	グリシン（1mg／mL）
65	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）
66	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（1mg／mL）
67	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）
68	アルギニンHCl（50mg／mL）	ー
69	スクロース（100mg／mL）	アルギニンHCl（5mg／mL）
70	マンニトール（50mg／mL）	アルギニンHCl（5mg／mL）

【０２５４】

組成物を凍結乾燥し、水で再構成して、時間ｔ＝０で９ｍＬの再構成水性組成物を提供し、凍結乾燥し、水で再構成して、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨの条件下で１ヶ月間保存した後に９ｍＬの再構成水性組成物を提供し、凍結乾燥し、水で再構成し

て、２５℃／６０％ＲＨの条件下で６ヶ月間保存した後に９ｍＬの再構成水性組成物を提供した。両方の場合とも、リルピビリン粒径を以下の方法に従って測定した。

【０２５５】

リルピビリン懸濁液の体積基準の粒径分布は、Ｍａｌｖｅｒｎ Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ３０００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。

【０２５６】

結果を図５に示す。

【０２５７】

時間ｔ＝０において、すなわち、凍結乾燥及びすぐに再構成した後、粒径は全ての組成物において保存された。

【０２５８】

実施例６－異なる保存条件下での凍結乾燥と酵素安定性試験

本実施例は、ｒＨｕＰＨ２０及びリルピビリンを含む水性組成物を凍結乾燥することが、対応する再構成水性組成物中の酵素安定性に対して有する効果を調査する。凍結乾燥された組成物は、即座に、すなわち時間ｔ＝０で、１ヶ月間保存した後、及び様々な条件下で６ヶ月間保存した後に再構成された。

【０２５９】

上記実施例５に記載した水性組成物６４～７０を調製した。これらの組成物を凍結乾燥し、水で再構成して、２５℃／６０％ＲＨの条件下で１ヶ月間及び６ヶ月間保存した後、再構成水性組成物９ｍＬを得た。

【０２６０】

酵素安定性は、以下の１つ以上によって評価された。（ｉ）活性（生物検定法）；（ｉｉ）定量化／凝集（サイズ排除クロマトグラフィー／ＳＥＣ）；（ｉｉｉ）純度（逆相液体クロマトグラフィー／ＲＰ－ＬＣ）。

【０２６１】

ＳＥＣ：サイズ排除クロマトグラフィ分離法であり、カラムを用いて、流れる溶液中の分子を、その広いサイズ範囲に応じて分配する。単量体、凝集体及び断片は、カラムから異なる時間で溶出するので、標準的なＵＶ検出器を使用して、試料中のそれらの相対的な割合を定量することができる。

【０２６２】

結果を表８に示す。

【０２６３】

【表８】

表８－酵素安定性

組成物	酵素活性	酵素定量化／凝集（SEC）（μｇ／mL）	RP－LC Ox2*（面積%）		RP－LC Ox1*（面積%）	
	25℃で6ヶ月後の%損失	25℃でのt6Mと5℃でのt1Mとの%差	t＝25℃で1ヶ月	t＝25℃で6ヶ月	t＝25℃で1ヶ月	t＝25℃で6ヶ月
64	35	－15．1	1．9	3．7	30．5	35．1
65	－	0	1．5	2．1	20．4	25．7
66	56	15．8	4．0	5．6	36．3	36．8
67	－	－31．0	0．6	1．8	20．4	24．2
68	15	3．1	0．5	2．4	22．7	29．0
69	21	－20．9	1．2	3．0	27．5	34．8
70	49	－4．2	4．2	7．6	37．7	40．6

＊Ｏｘ１及びＯｘ２は、ｒＨｕＰＨ２０の酸化型である。Ｏｘ１は、Ｏｘ２よりも高い酵素活性を保持する。Ｏｘ１及びＯｘ２は、ｒＨｕＰＨ２０より活性が低い。

【０２６４】

全ての組成物の外観は許容できるものであった。凍結乾燥組成物は全て、比較的低い含

水量（カールフィッシャーによって測定して＜１％）を有していた。ＩＲ分析により、試料が均質であることが確認された。同一のＩＲスペクトルが、凍結乾燥組成物６４～７０のバイアルの上部、中央、及び底部からの試料について得られた。

【０２６５】

実施例７－異なる保存条件下での凍結乾燥及び崩壊温度試験

本実施例は、ｒＨｕＰＨ２０及びリルピビリンを含む凍結乾燥水性組成物が崩壊温度（Ｔｃ）に対して有する効果を調査する。

【０２６６】

上記実施例５に記載した水性組成物６４～７０を調製した。次いで、組成物を凍結乾燥した。崩壊温度を測定した。

【０２６７】

結果を表９に示す。

【０２６８】

【表９】

表９：崩壊温度（Ｔ$_c$）

組成物	T_c／℃の近似開始	
	高速ランプ	アニーリングを伴う中間ランプ
６４	－２５．７	－
６５	－１６．０	－
６６	－	－４．７
６７	－	－７．２
６８	－２４．３	－
６９	－１４．５	－
７０	－	－７．９

「－」は、試験しなかったことを意味する。

【０２６９】

実施例８－異なる保存条件下での凍結乾燥、酵素安定性、及びリルピビリン粒径の試験。

本実施例は、ｒＨｕＰＨ２０及びリルピビリンを含む凍結乾燥水性組成物が、対応する再構成水性組成物における崩壊温度、酵素安定性、粘度及び注入力に対して有する効果を調査する。凍結乾燥組成物を、様々な条件下で２週間、１ヶ月、及び３ヶ月間保存した後、即座に、すなわち時間ｔ＝０で再構成した。

【０２７０】

（ｉ）リルピビリンナノ粒子（約７５～２００ｎｍのＤｖ１０、約２００～５００ｎｍのＤｖ５０、及び約５００～１６００ｎｍのＤｖ９０を有する、すなわち「ナノ」）又は（ｉｉ）リルピビリンマイクロ粒子（約０．２～０．６μｍのＤｖ１０、約１．０～２．５μｍのＤｖ５０、及び約４．０～６．５μｍのＤｖ９０を有する、すなわち「マイクロ」）のいずれかの水性組成物を調製した。

・リルピビリン（３００ｍｇ／ｍＬ）
・ｒＨｕＰＨ２０（２０００Ｕ／ｍＬ）
・リン酸ナトリウム一水和物（２ｍｇ／ｍｌ）
・クエン酸一水和物（１ｍｇ）
・ポロキサマー３３８（表１０参照）
・水酸化ナトリウム（ｐＨ　６．０の適量）
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２７１】

表１０に示す追加成分を添加し、水酸化ナトリウムを用いてｐＨを６．０に調整した。

【０２７２】

【表１０】

表１０：組成物及びＴ。

組成物	リルピビリン粒径	ポロキサマー338／mg／mL	追加の成分1	追加の成分2	T_c／℃
68	ナノ	50	アルギニンHCl(50mg／mL)	－	－
71	ナノ	50	アルギニンHCl(35mg／mL)	－	－17．0
72	ナノ	20	アルギニンHCl(35mg／mL)	CMCナトリウム(1mg／mL)	－
73	マイクロ	10	アルギニンHCl(35mg／mL)	CMCナトリウム(1mg／mL)	－26．6
74	ナノ	50	アルギニンHCl(35mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－
75	マイクロ	50	アルギニンHCl(35mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－
76	ナノ	20	アルギニンHCl(30mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－
77	マイクロ	10	アルギニンHCl(30mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－26．8
65	ナノ	50	スクロース(100mg／mL)	CMCナトリウム(10mg／mL)	－
78	ナノ	50	スクロース(100mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－29．5
79	マイクロ	50	スクロース(100mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－23．0
80	ナノ	20	スクロース(100mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－30．6
81	マイクロ	10	スクロース(100mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－27．0
82	ナノ	20	スクロース(100mg／mL)	CMCナトリウム(1mg／mL)	－27．0
83	マイクロ	10	スクロース(100mg／mL)	CMCナトリウム(1mg／mL)	－27．0
84	ナノ	50	アルギニンHCl(30mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－19．0
85	マイクロ	50	アルギニンHCl(30mg／mL)	CMCナトリウム(3mg／mL)	－20．4

T_c欄の「－」は試験しなかったことを意味する。

【０２７３】

組成物を凍結乾燥し、崩壊温度を測定した。結果を表１０に示す。

【０２７４】

凍結乾燥組成物は全て、比較的低い含水量（カールフィッシャーによって測定して＜１％）を有していた。全ての組成物の外観は許容できるものであった。

【０２７５】

次に、組成物を水で再構成して、以下の条件下で保存した後に再構成水性組成物９ｍＬを得た。

・２週間：５０℃／７５％ＲＨ
・１ヶ月：３０℃／７５％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨ
・３ヶ月：３０℃／７５％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨ

【０２７６】

酵素安定性は、以下の１つ以上によって評価された。（ｉ）活性（生物検定法）；（ｉｉ）定量化／凝集（サイズ排除クロマトグラフィ／ＳＥＣ）及び（ｉｉｉ）純度（逆相液体クロマトグラフィ／ＲＰ－ＬＣ）。

【０２７７】

リルピビリン粒径を以下のように測定した。リルピビリン懸濁液の体積基準の粒径分布は、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ３０００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。

【０２７８】

組成物の粘度は、ＨＡＡＫＥ　Ｍａｒｓ　６０レオメーターを用いて測定した。１．５ｍＬの水性再構成組成物を、１８Ｇ針を備えた２ｍＬシリンジを使用してバイアルから取り出した。試料をプレートに滴下した（気泡は存在しなかった）。剪断速度掃引は、コーン６０／１°及びプレートを用いて０．１～１０００秒－１で行った。

【０２７９】

２３Ｇ×３／４インチの翼付き注入セットを備えた２０ｍＬルアーロックシリンジを使用して、注入力を測定した。

【０２８０】
結果を図６、７及び図８に示す（ｎｂ．Ｏｘ１及びＯｘ２は、ｒＨｕＰＨ２０の酸化型である。Ｏｘ１は、Ｏｘ２よりも高い酵素活性を保持する。Ｏｘ１及びＯｘ２は、ｒＨｕＰＨ２０より活性が低い）。
【０２８１】
実施例９－異なる保存条件下での酵素安定性試験
本実施例は、異なる条件下で保存した後のｒＨｕＰＨ２０組成物の蛍光発光スペクトルを比較する。
【０２８２】
上記実施例３に記載した水性組成物４５～５７を調製した。組成物のスペクトルを、５℃で保存した直後及び５０℃で１日間保存した後に収集した。ピーク最大及び最小に加えて、強度比３５０／３３０ｎｍを各時点で計算し、保存時間の関数としてプロットした。この曲線の傾きを使用して、半定量的熱安定性評価及び組成物間の比較を行った。
【０２８３】
組成物の調製
２００μｌの各組成物を、ＵＶ－ＳＴＡＲ（登録商標）、ＣＯＣ、９６ウェル平底マイクロプレートに手動で分注した。
【０２８４】
試料の蛍光発光スペクトルを、Ｔｅｃａｎプレートリーダー（Ｉｎｆｉｎｉｔｅ　２００）を介してストレスの前及び後に測定した。以下の方法パラメータを使用した。
【０２８５】
温度：
・パラメータ（オン）、温度＝２５．０℃
【０２８６】
温度まで待機：
・パラメータ最小値＝２４．５℃；最大値＝２５．５℃
【０２８７】
蛍光強度走査：
・走査選択（発光走査）
・モード（トップ）
・励起波長：起点＝２８０ｎｍ；帯域幅：２３０．．．３１５：５ｎｍ；３１６．．．８５０：９ｎｍ
・発光波長：起点＝３１０ｎｍ；終点＝４２０ｎｍ；目盛り＝１ｎｍ；帯域幅：２８０．．．８５０：２０ｎｍ；１１１測定値
・積分：遅延時間＝０μｓ；積分時間＝２０μｓ
・読み取り：フラッシュ回数＝２５；整定時間＝０ｍｓ
・ゲイン（手動＝９５）
・ラベル：名前＝ラベル１
【０２８８】
結果を下表１１に示す。
【０２８９】

【表１１】

表１１：時間に対する３５０ｎｍ／３３０ｎｍ間の比の傾き

組成物	t_0			t_1＝50℃で1日目			差t_1-t_0		
	330nm	350nm	350／330	330 nm	350 nm	350／330	Δ330 nm	Δ350 nm	Δ（比350／330）
52	9126	6871	0.753	6091	4993	0.820	3035	1878	0.067
48	6036	4524	0.750	4084	3345	0.819	1952	1179	0.070
49	7139	5365	0.752	4927	3953	0.802	2212	1412	0.051
55	4983	3748	0.752	3563	2895	0.813	1420	853	0.060
47	5545	4226	0.762	4412	3565	0.808	1133	661	0.046
46	4997	3834	0.767	4134	3343	0.809	863	491	0.041
45	5314	4045	0.761	4333	3548	0.819	981	497	0.058
50	4615	3586	0.777	3883	3147	0.810	732	439	0.033
51	5175	3942	0.762	4334	3502	0.808	841	440	0.046
53	6991	5403	0.773	5344	4467	0.836	1647	936	0.063
54	7458	5662	0.759	5654	4589	0.812	1804	1073	0.052
56	4276	3330	0.779	3262	2728	0.836	1014	602	0.058
57	3727	2944	0.790	2947	2494	0.846	780	450	0.056

【０２９０】

実施例１０－異なる保存条件下での融解温度試験

本実施例は、異なる保存条件下での様々な組成物中のｒＨｕＰＨ２０の融解温度を比較する。

【０２９１】

以下の賦形剤を含むリルピビリンナノ粒子（７５～２００ｎｍのＤｖ１０、２００～５００ｎｍのＤｖ５０、及び５００～１６００ｎｍのＤｖ９０を有する）の水性組成物を調製した。

・ｒＨｕＰＨ２０（２０００Ｕ／ｍＬ）
・リン酸二水素ナトリウム一水和物（２ｍｇ／ｍｌ）
・クエン酸一水和物（１ｍｇ）、
・ポロキサマー３３８（５０ｍｇ）、
・水酸化ナトリウム（ｐＨ　６の適量）
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２９２】

次いで、表１２に示す成分を添加することによって組成物８６～１７１を調製し、組成物中の水酸化ナトリウムの量を変化させることによってｐＨを６．０に調整した。

【０２９３】

【表１２－１】

表１２：異なる保存条件下でのT_m

組成物	追加の成分1	追加の成分2	T_m（t＝0）／℃	T_m（t＝0）SD（n＝3）／℃	T_m（t＝40℃で1週間）／℃	T_m（t＝40℃で1週間）SD（n＝3）／℃
86	スクロース（100mg／mL）	グリシン（1mg／mL）	48．52	0．05	N／A**	N／A**
87	スクロース（100mg／mL）	グリシン（3mg／mL）	48．61	0．03	N／A**	N／A**
88	スクロース（100mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	48．64	0．01	N／A**	N／A**
89	スクロース（100mg／mL）	グリシン（7mg／mL）	48．75	0．07	N／A**	N／A**
90	スクロース（100mg／mL）	グリシン（9mg／mL）	48．98	0．1	N／A**	N／A**
91	スクロース（100mg／mL）	グリシン（11mg／mL）	48．93	0．1	N／A**	N／A**
92	スクロース（100mg／mL）	グリシン（13mg／mL）	49．14	0．1	N／A**	N／A**
93	スクロース（100mg／mL）	グリシン（15mg／mL）	49．25	0．07	N／A**	N／A**
94	スクロース（100mg／mL）	グリシン（17mg／mL）	49．16	0．05	N／A**	N／A**
95	スクロース（100mg／mL）	グリシン（19mg／mL）	49．45	0．05	N／A**	N／A**
96	スクロース（100mg／mL）	グリシン（21mg／mL）	49．44	0．06	N／A**	N／A**
97	スクロース（100mg／mL）	グリシン（23mg／mL）	49．71	0．08	N／A**	N／A**
98	スクロース（100mg／mL）	グリシン（25mg／mL）	49．54	0．15	N／A**	N／A**
99	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（1mg／mL）	48．16	0．03	N／A**	N／A**
100	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（3mg／mL）	47．95	0．11	N／A**	N／A**
101	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	48．12	0．05	N／A**	N／A**
102	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（7mg／mL）	48．41	0．38	N／A**	N／A**
103	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（9mg／mL）	48．56	0．03	N／A**	N／A**
104	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（11mg／mL）	48．28	0．04	N／A**	N／A**
105	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（13mg／mL）	48．37	0．08	N／A**	N／A**
106	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（15mg／mL）	48．45	0．06	N／A**	N／A**
107	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（17mg／mL）	48．42	0．04	N／A**	N／A**
108	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（19mg／mL）	48．69	0．07	N／A**	N／A**
109	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（21mg／mL）	48．83	0．02	N／A**	N／A**
110	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（23mg／mL）	48．91	0．02	N／A**	N／A**
111	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（25mg／mL）	48．93	0．09	N／A**	N／A**
112	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（5mg／mL）	53．93	0．04	54．51	0．23

【０２９４】

【表１２－２】

（表１２の続き）

組成物	追加の成分1	追加の成分2	T_m（t＝0）／℃	T_m（t＝0）SD（n＝3）／℃	T_m（t＝40℃で1週間）／℃	T_m（t＝40℃で1週間）SD（n＝3）／℃
113	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	53．64	0．07	54．39	0．42
114	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（15mg／mL）	53．4	0．02	54．19	0，29
115	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（20mg／mL）	N／A*	N／A*	53．49	0．26
116	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（5mg／mL）	54．71	0．01	55．28	0，37
117	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	54．25	0．04	54．94	0．31
118	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（15mg／mL）	54．01	0．09	54．52	0．4
119	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	41．14	0．05	N／A**	N／A**
120	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（10mg／mL）	40．3	0．07	N／A**	N／A**
121	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（15mg／mL）	39．84	0．09	N／A**	N／A**
122	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（20mg／mL）	39．51	0．09	N／A**	N／A**
123	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（25mg／mL）	39．69	0．03	N／A**	N／A**
124	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	41．61	0．13	N／A**	N／A**
125	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（10mg／mL）	40．97	0．12	N／A**	N／A**
126	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（15mg／mL）	40．53	0．06	N／A**	N／A**
127	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（20mg／mL）	40．38	0．04	N／A**	N／A**
128	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（25mg／mL）	40．15	0．1	N／A**	N／A**
129	グルコース（50mg／mL）	－	47．41	0．04	N／A**	N／A**
130	スクロース（100mg／mL）	－	48．46	0．15	N／A**	N／A**
131	グルコース（50mg／mL）	CMCナトリウム（5mg／mL）	53．82	0．02	54．41	0．1
132	グルコース（50mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	53．57	0．06	54．24	0．08
133	グルコース（50mg／mL）	CMCナトリウム（15mg／mL）	53．27	0．23	53．88	0．13
134	グルコース（50mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	48．03	0．11	N／A**	N／A**
135	グルコース（50mg／mL）	グリシン（10mg／mL）	47．78	0．16	N／A**	N／A**
136	グルコース（50mg／mL）	グリシン（15mg／mL）	48．81	0．14	N／A**	N／A**
137	グルコース（50mg／mL）	グリシン（20mg／mL）	48．17	0．07	N／A**	N／A**
138	グルコース（50mg／mL）	グリシン（25mg／mL）	48．3	0．19	N／A**	N／A**
139	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	41．61	0．1	N／A**	N／A**

【０２９５】

【表１２－３】

（表１２の続き）

組成物	追加の成分1	追加の成分2	T_m（t＝0）／℃	T_m（t＝0）SD（n＝3）／℃	T_m（t＝40℃で1週間）／℃	T_m（t＝40℃で1週間）SD（n＝3）／℃
140	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（10mg／mL）	41．33	0．1	N／A**	N／A**
141	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（15mg／mL）	41．29	0．04	N／A**	N／A**
142	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（20mg／mL）	41．1	0．09	N／A**	N／A**
143	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（25mg／mL）	41	0．13	N／A**	N／A**
144	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（5mg／mL）	46．72	0．06	N／A**	N／A**
145	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（10mg／mL）	46．18	0．03	N／A**	N／A**
146	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（15mg／mL）	46．15	0．05	N／A**	N／A**
147	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（20mg／mL）	45．57	0．08	N／A**	N／A**
148	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（25mg／mL）	45．48	0．03	N／A**	N／A**
149	－	グリシン（1mg／mL）	46．94	0．07	N／A**	N／A**
150	－	グリシン（3mg／mL）	46．91	0．08	N／A**	N／A**
151	－	グリシン（5mg／mL）	46．99	0．09	N／A**	N／A**
152	－	グリシン（7mg／mL）	47．17	0．09	N／A**	N／A**
153	－	グリシン（9mg／mL）	47．2	0．09	N／A**	N／A**
154	－	グリシン（11mg／mL）	47．18	0．05	N／A**	N／A**
155	－	グリシン（13mg／mL）	47．72	0．11	N／A**	N／A**
156	－	グリシン（15mg／mL）	47．28	0．03	N／A**	N／A**
157	－	グリシン（17mg／mL）	47．34	0．11	N／A**	N／A**
158	－	グリシン（19mg／mL）	47．58	0．09	N／A**	N／A**
159	－	グリシン（21mg／mL）	47．41	0．04	N／A**	N／A**
160	－	グリシン（23mg／mL）	47．52	0．07	N／A**	N／A**
161	－	グリシン（25mg／mL）	47．61	0．14	N／A**	N／A**
162	－	CMCナトリウム（1mg／mL）	53．87	0．06	54．2	0．38
163	－	CMCナトリウム（3mg／mL）	53．34	0．03	53．96	0．35
164	－	CMCナトリウム（5mg／mL）	53．15	0．01	53．58	0．06
165	－	CMCナトリウム（7mg／mL）	53．22	0．04	53．64	0．3
166	－	CMCナトリウム（9mg／mL）	53	0．06	53．22	0．07
167	－	CMCナトリウム（11mg／mL）	52．84	0．06	53．04	0．07
168	－	CMCナトリウム（13mg／mL）	52．85	0．08	52．93	0．11
169	－	CMCナトリウム（15mg／mL）	52．45	0．05	52．76	0．18
170	－	CMCナトリウム（17mg／mL）	52．31	0．02	52．64	0．07
171	－	CMCナトリウム（19mg／mL）	N／A*	N／A*	52．61	0．09

Ｎ／Ａ＊＝高いＣＭＣナトリウム濃度（＞１７ｍｇ／ｍＬ）について、ｎａｎｏＤＳＦ機器のキャピラリーチップは、おそらく高い溶液粘度に起因して、ロードされ得なかったことに留意されたい。

Ｎ／Ａ＊＊＝これらの条件では、適用された温度ストレスのために酵素が変性したか、又は毛細管が高粘度になるまでロードできなかったことに留意されたい。

【０２９６】

組成物８６～１７１を上記のように調製し、次いで５℃の冷蔵庫で２日間～２週間保存した。T_m値は、実施例１に記載の方法を使用して、４０℃で１週間保存した直後（すなわち、「ｔ＝０」）及び保存後に測定した。

【０２９７】
結果を表１２に示す。
【０２９８】
以下の付番された条項も本明細書に記載される。
１．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む水性組成物を凍結乾燥することによって得られる固形組成物。
２．水性組成物がヒアルロニダーゼを更に含む、条項１に記載の固形組成物。
３．ヒアルロニダーゼが組換えヒトヒアルロニダーゼである、条項２に記載の固形組成物。
４．組換えヒトヒアルロニダーゼがｒＨｕＰＨ２０である、条項３に記載の固形組成物。
５．水性組成物が、約１５００Ｕ／ｍＬ～約２５００Ｕ／ｍＬのヒアルロニダーゼを含む、条項２～４のいずれか一項に記載の固形組成物。
６．水性組成物が、約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのヒアルロニダーゼを含む、条項５に記載の固形組成物。
７．水性組成物が、約２０００Ｕ／ｍＬのヒアルロニダーゼを含む、条項６に記載の固形組成物。
８．水性組成物が、水性組成物中に懸濁された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、条項１～７のいずれか一項に記載の固形組成物。
９．水性組成物が、水性組成物中に懸濁された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、条項８に記載の固形組成物。
１０．粒子が、約１００ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する、条項８又は９に記載の固形組成物。
１１．粒子が、約５００ｎｍ～約６ｎｍのＤｖ９０を有し、任意選択で粒子が、約５００ｎｍ～約１，６００ｎｍのＤｖ９０を有する、条項１０に記載の固形組成物。
１２．粒子が、約５００ｎｍ～約７００ｎｍのＤｖ９０を有する、条項１０に記載の固形組成物。
１３．粒子が約７５ｎｍ～約２００ｎｍのＤｖ１０を有する、条項８～１２のいずれか一項に記載の固形組成物。
１４．粒子が約２００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ５０を有する、条項８～１３のいずれか一項に記載の固形組成物。
１５．粒子が、約４μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する、条項８～１０のいずれか一項に記載の固形組成物。
１６．粒子が、約５μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する、条項１５に記載の固形組成物。
１７．粒子が、約３００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ１０を有し、かつ／又は粒子が、約１．５μｍ～約２μｍのＤｖ５０を有する、条項８～１０又は１５又は１６のいずれか一項に記載の固形組成物。
１８．水性組成物が、約２００ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬ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１～１７のいずれか一項に記載の固形組成物。
１９．水性組成物が、約２５０ｍｇ／ｍＬ～約３５０ｍｇ／ｍＬ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１８に記載の固形組成物。
２０．水性組成物が、約３００ｍｇ／ｍＬ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１９に記載の固形組成物。
２１．水性組成物が、リルピビリン、すなわち遊離塩基形態のリルピビリンを含む、条項１～２０のいずれか一項に記載の固形組成物。
２２．水性組成物がカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を更に含む、条項１～２１のいずれか一項に記載の固形組成物。
２３．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、カルボキシメチルセルロースナトリウムである、条項２２に記載の固形組成物。

２４．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、架橋されていない、条項２２又は２３に記載の固形組成物。

２５．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、約０．５～約１の置換度（カルボキシメチル対セルロース）を有する、条項２２～２４のいずれか一項に記載の固形組成物。

２６．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、約９０ｋＤａ～約７５０ｋＤａの分子量を有し、かつ／又はカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、約３０ＭＰａ．ｓ～約５０ＭＰａ．ｓの粘度を有する、条項２２～２５のいずれか一項に記載の固形組成物。

２７．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項２２又は２６に記載の固形組成物。

２８．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項２７に記載の固形組成物。

２９．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項２７に記載の固形組成物。

３０．水性組成物が、約３ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項２９に記載の固形組成物。

３１．水性組成物が、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項２７に記載の固形組成物。

３２．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０５ｍｇのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩から、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約２．５ｍｇのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項２２又は３１に記載の固形組成物。

３３．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．５ｍｇのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩から、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約２ｍｇのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項３２に記載の固形組成物。

３４．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０５ｍｇのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩から、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．２５ｍｇのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項３２に記載の固形組成物。

３５．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕあたり約０．１５ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項３４に記載の固形組成物。

３６．水性組成物が、抗凍結剤を更に含む、条項１～３５のいずれか一項に記載の固形組成物。

３７．抗凍結剤が糖、糖アルコールもしくはアミノ酸又はその薬学的に許容される塩である、条項３６に記載の固形組成物。

３８．抗凍結剤が糖又は糖アルコールである、条項３７に記載の固形組成物。

３９．糖又は糖アルコールがマンニトール及びスクロースから選択される、条項３８に記載の固形組成物。

４０．糖又は糖アルコールがスクロースである、条項３８に記載の固形組成物。

４１．抗凍結剤がアミノ酸又はその薬学的に許容される塩である、条項３７に記載の固形組成物。

４２．アミノ酸又はその薬学的に許容される塩が、アルギニン、グリシン、及びヒスチジンから選択され、任意選択で、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩が、アルギニン及びグリシンから選択される、条項４１に記載の固形組成物。

４３．アミノ酸又はその薬学的に許容される塩がアルギニン、例えばアルギニンＨＣｌである、条項４２に記載の固形組成物。

４４．抗凍結剤は少なくとも９５％が結晶である、条項３６～４３項のいずれか一項に

記載の固形組成物。
４５．水性組成物が約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む、条項３６～４５のいずれか一項に記載の固形組成物。
４６．水性組成物が、約１～約１５０ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む、条項４４に記載の固形組成物。
４７．水性組成物が約２５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項３７～３９のいずれか一項に記載の固形組成物。
４８．水性組成物が、約７５～約１２５ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項４７に記載の固形組成物。
４９．水性組成物が、約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項４８に記載の固形組成物。
５０．水性組成物が、約５０～約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項４７に記載の固形組成物。
５１．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、条項３７及び４１～４３のいずれか一項に記載の固形組成物。
５２．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、条項５１に記載の固形組成物。
５３．水性組成物が、約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、条項５２に記載の固形組成物。
５４．水性組成物が、約３０ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、条項５３に記載の固形組成物。
５５．水性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と抗凍結剤との比が約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である、条項３６～５４のいずれか一項に記載の固形組成物。
５６．水性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と抗凍結剤との比が約２：１（ｗ／ｗ）～約１０：１（ｗ／ｗ）である、条項５５に記載の固形組成物。
５７．水性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と抗凍結剤との比が約３：１（ｗ／ｗ）～約１０：１（ｗ／ｗ）である、条項５６に記載の固形組成物。
５８．水性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と抗凍結剤との比が約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）である、条項５６に記載の固形組成物。
５９．水性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と抗凍結剤との比が約３：１（ｗ／ｗ）～約６：１（ｗ／ｗ）である、条項５８に記載の固形組成物。
６０．抗凍結剤に対するカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩の比が、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）、任意選択で約１：１（ｗ／ｗ）～約１：５０（ｗ／ｗ）である、条項３６～５９のいずれか一項に記載の固形組成物。
６１．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：８（ｗ／ｗ）～約１：４０（ｗ／ｗ）である、条項６０に記載の固形組成物。
６２．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１５（ｗ／ｗ）である、条項３６～５９のいずれか一項に記載の固形組成物。
６３．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：４（ｗ／ｗ）～約１：１１（ｗ／ｗ）である、条項６２に記載の固形組成物。
６４．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：５（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）である、条項６３に記載の固形組成物。
６５．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：９（ｗ／ｗ）～約１：１１（ｗ／ｗ）である、条項３６～５９のいずれか一項に記載の固形組成物。
６６．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：３０（ｗ／ｗ）～約１：３５（ｗ／ｗ）である、条項３６～５９のいずれか一項に記載の固形組成物。

６７．水性組成物が、ポロキサマー、例えばポロキサマー３３８を更に含む、条項１～６６のいずれか一項に記載の固形組成物。
６８．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比が約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）である、条項８に従属する場合の条項６７に記載の固形組成物。
６９．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比が約６：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）である、条項６８に記載の固形組成物。
７０．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比が約６：１である、条項６９に記載の固形組成物。
７１．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの相対量（ｗ／ｗ）が約１２：１（ｗ／ｗ）未満である、条項６７に記載の固形組成物。
７２．水性組成物が、ポロキサマー、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、及び水酸化ナトリウムを更に含む、条項１～７１のいずれか一項に記載の固形組成物。
７３．水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む、条項７２に記載の固形組成物。
７４．水性組成物が約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む、条項６７～７３のいずれか一項に記載の固形組成物。
７５．水性組成物が約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む、条項６７～７３のいずれか一項に記載の固形組成物。
７６．水性組成物が抗酸化剤を更に含み、任意選択で抗酸化剤がメチオニンである、条項１～７５のいずれか一項に記載の固形組成物。
７７．水性組成物が、約１．０ｍｇ／ｍＬ～約２．０ｍｇ／ｍＬ、例えば約１．５ｍｇ／ｍＬの抗酸化剤を含む、条項７６に記載の固形組成物。
７８．水性組成物が、グルコースを含まない、条項１～７７のいずれか一項に記載の固形組成物。
７９．水性組成物が約５～約７のｐＨを有する、条項１～７８のいずれか一項に記載の固形組成物。
８０．水性組成物が約６～約７の範囲のｐＨを有する、条項７９項に記載の固形組成物。
８１．水性組成物が約６～約６．５の範囲のｐＨを有する、条項８０項に記載の固形組成物。
８２．水性組成物が、約６のｐＨを有する、条項８１に記載の固形組成物。
８３．条項１～８２のいずれか一項に定義される固形組成物を再構成することによって得られる再構成水性組成物。
８４．再構成が、水性分散媒を固形組成物に添加することを含む、条項８３に記載の再構成水性組成物。
８５．水性分散媒が水である、条項８４に記載の再構成水性組成物。
８６．対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防のための方法であって、特に対象におけるＨＩＶ感染の治療のために、条項８３～８５のいずれか一項に定義される再構成水性組成物を対象に投与することを含む方法。
８７．対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防に使用するための、特に対象におけるＨＩＶ感染の治療のための、条項８３～８５のいずれか一項に定義される再構成水性組成物。
８８．対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための、特に対象におけるＨＩＶ感染を治療するための医薬品の製造のための、条項８３～８５のいずれか一項に定義される再構成水性組成物の使用。
８９．再構成水性組成物が筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与される、条項８

６、８７又は８８に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。
９０．再構成水性組成物が筋肉内注射によって対象に投与される、条項８９に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。
９１．再構成水性組成物が皮下注射によって対象に投与される、条項８９に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。
９２．再構成水性組成物が、約３ヶ月～約２年の時間間隔で断続的に対象に投与される、条項８６～９１のいずれか一項に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。
９３．時間間隔が、約３ヶ月～約１年である、条項９２に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。
９４．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、条項９３に記載の方法、使用のための再構成水性組成物、又は使用。
９５．時間間隔が、約６ヶ月～約１年である、条項９３に記載の方法、使用のための再構成水性組成物、又は使用。
９６．時間間隔が約６ヶ月である、条項９４又は９５に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。
９７．ＨＩＶ感染症が、ＨＩＶ１型（ＨＩＶ－１）感染症である、条項８６～９６のいずれか一項に記載の方法、使用のための再構成水性組成物、又は使用。
９８．対象が、ヒトである、条項８６～９７のいずれか一項に記載の方法、使用のための再構成水性組成物、又は使用。
９９．対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防に使用するための、特に対象におけるＨＩＶ感染の治療のための、条項１～８２のいずれか一項に記載の固形組成物。
１００．対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための、特に対象におけるＨＩＶ感染を治療するための医薬品の製造のための、条項１～８２のいずれか一項に記載の固形組成物の使用。
１０１．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含む水性組成物を凍結乾燥することによって得られる固形組成物。
１０２．水性組成物は、水性組成物中に懸濁した粒子の形態で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１０１に記載の固形組成物。
１０３．水性組成物が、水性組成物中に懸濁された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、条項１０２に記載の固形組成物。
１０４．粒子が、約１００ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する、条項１０２又は１０３に記載の固形組成物。
１０５．粒子が、約５００ｎｍ～約６ｎｍのＤｖ９０を有し、任意選択で粒子が、約５００ｎｍ～約１，６００ｎｍのＤｖ９０を有する、条項１０４に記載の固形組成物。
１０６．粒子が、約５００ｎｍ～約７００ｎｍのＤｖ９０を有する、条項１０５に記載の固形組成物。
１０７．粒子が約７５ｎｍ～約２００ｎｍのＤｖ１０を有する、条項１０２～１０６のいずれか一項に記載の固形組成物。
１０８．粒子が約２００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ５０を有する、条項１０２～１０７のいずれか一項に記載の固形組成物。
１０９．粒子が、約４ｎｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する、条項１０２～１０４に記載の固形組成物。
１１０．粒子が、約５μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する、条項１０９に記載の固形組成物。
１１１．粒子が、約３００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ１０を有し、かつ／又は粒子が、約１．５μｍ～約２μｍのＤｖ５０を有する、条項１０２～１０４又は１０９のいずれか一項に記載の固形組成物。
１１２．水性組成物が、約２００ｍｇ／ｍＬ～約４００ｍｇ／ｍＬ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１０１～１１１のいずれか一項に記載の固形組成

物。
１１３．水性組成物が、約２５０ｍｇ／ｍＬ～約３５０ｍｇ／ｍＬ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１１２に記載の固形組成物。
１１４．水性組成物が、約３００ｍｇ／ｍＬ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１１３に記載の固形組成物。
１１５．水性組成物がリルピビリン、すなわち遊離塩基形態のリルピビリンを含む、条項１０１～１１４のいずれか一項に記載の固形組成物。
１１６．水性組成物がカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を更に含む、条項１０１～１１５のいずれか一項に記載の固形組成物。
１１７．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、カルボキシメチルセルロースナトリウムである、条項１１６に記載の固形組成物。
１１８．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、架橋されていない、条項１１６又は１１７に記載の固形組成物。
１１９．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、セルロースに対するカルボキシメチル基の飽和度が約０．５～１である、条項１１６～１１８のいずれか一項に記載の固形組成物。
１２０．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、約９０ｋＤａ～約７５０ｋＤａの分子量を有し、かつ／又はカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、約３０ＭＰａ．ｓ～約５０ＭＰａ．ｓの粘度を有する、条項１１６～１１９のいずれか一項に記載の固形組成物。
１２１．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１１６又は１２０に記載の固形組成物。
１２２．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１２１に記載の固形組成物。
１２３．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１２２に記載の固形組成物。
１２４．水性組成物が、約３ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１２３に記載の固形組成物。
１２５．水性組成物が、約１０ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１２２に記載の固形組成物。
１２６．水性組成物が、抗凍結剤を更に含む、条項１０１～１２５のいずれか一項に記載の固形組成物。
１２７．抗凍結剤が糖、糖アルコールもしくはアミノ酸又はその薬学的に許容される塩である、条項１２６に記載の固形組成物。
１２８．抗凍結剤が糖又は糖アルコールである、条項１２７に記載の固形組成物。
１２９．糖又は糖アルコールがマンニトール及びスクロースから選択される、条項１２８に記載の固形組成物。
１３０．糖又は糖アルコールがスクロースである、条項１２９に記載の固形組成物。
１３１．抗凍結剤がアミノ酸又はその薬学的に許容される塩である、条項１２７に記載の固形組成物。
１３２．アミノ酸又はその薬学的に許容される塩が、アルギニン、グリシン、及びヒスチジン又はその薬学的に許容される塩から選択され、任意選択で、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩が、アルギニン及びグリシン又はその薬学的に許容される塩から選択される、条項１３１に記載の固形組成物。
１３３．アミノ酸又はその薬学的に許容される塩が、アルギニン又はその薬学的に許容される塩、例えばアルギニンＨＣｌである、条項１３２に記載の固形組成物。
１３４．水性組成物が約１ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む、条項１２６～１３３のいずれか一項に記載の固形組成物。
１３５．水性組成物が、約１～約１５０ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む、条項１３４に記

載の固形組成物。
１３６．水性組成物が、約３０～約１００ｍｇ／ｍＬの抗凍結剤を含む、条項１３５に記載の固形組成物。
１３７．水性組成物が約２５ｍｇ／ｍＬ～約１２５ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項１２７～１３０のいずれか一項に記載の固形組成物。
１３８．水性組成物が、約７５～約１２５ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項１３７に記載の固形組成物。
１３９．水性組成物が、約５０～約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項１３８に記載の固形組成物。
１４０．水性組成物が、約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項１３９に記載の固形組成物。
１４１．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約７５ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１２７及び１３１～１３３のいずれか一項に記載の固形組成物。
１４２．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１４１に記載の固形組成物。
１４３．水性組成物が、約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含み、任意選択で、水性組成物が、約３０ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１４２に記載の固形組成物。
１４４．水性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と抗凍結剤との比が約１：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である、条項１２６～１４３のいずれか一項に記載の固形組成物。
１４５．水性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と抗凍結剤との比が約２：１（ｗ／ｗ）～約１０：１（ｗ／ｗ）であるか、又は水性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と抗凍結剤との比が約３：１（ｗ／ｗ）～約１０：１（ｗ／ｗ）である、条項１４４に記載の固形組成物。
１４６．水性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と抗凍結剤との比が約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）である、条項１４４に記載の固形組成物。
１４７．水性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と抗凍結剤との比が約３：１（ｗ／ｗ）～約６：１（ｗ／ｗ）である、条項１４６に記載の固形組成物。
１４８．抗凍結剤に対するカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩の比が、約１：１（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）、任意選択で約１：１（ｗ／ｗ）～約１：５０（ｗ／ｗ）である、条項１２６～１４７のいずれか一項に記載の固形組成物。
１４９．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：８（ｗ／ｗ）～約１：４０（ｗ／ｗ）である、条項１４８に記載の固形組成物。
１５０．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１５（ｗ／ｗ）である、条項～１４８のいずれか一項に記載の固形組成物。
１５１．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：４（ｗ／ｗ）～約１：１１（ｗ／ｗ）である、条項１５０に記載の固形組成物。
１５２．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：５（ｗ／ｗ）～約１：１０（ｗ／ｗ）である、条項１５１に記載の固形組成物。
１５３．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：９（ｗ／ｗ）～約１：１１（ｗ／ｗ）である、条項１５１に記載の固形組成物。
１５４．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比

が、約１：３０（ｗ／ｗ）～約１：３５（ｗ／ｗ）である、条項１４９に記載の固形組成物。

１５５．水性組成物が、ポロキサマー、例えばポロキサマー３３８を更に含む、条項１０１～１５４のいずれか一項に記載の固形組成物。

１５６．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比が約３：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）である、条項１０２に従属する場合の条項１５５に記載の固形組成物。

１５７．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比が約６：１（ｗ／ｗ）～約１５：１（ｗ／ｗ）である、条項１５６に記載の固形組成物。

１５８．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩が約１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの比が約６：１である、条項１５７に記載の固形組成物。

１５９．リルピビリン又はその薬学的に許容される塩とポロキサマーとの相対量（ｗ／ｗ）が約１２：１（ｗ／ｗ）未満である、条項１５５～１５８のいずれか一項に記載の固形組成物。

１６０．水性組成物が、ポロキサマー、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、及び水酸化ナトリウムを更に含む、条項１０１～１５９のいずれか一項に記載の固形組成物。

１６１．水性組成物が、ポロキサマー３３８、リン酸二水素ナトリウム一水和物、クエン酸一水和物、及び水酸化ナトリウムを更に含む、条項～１６０のいずれか一項に記載の固形組成物。

１６２．水性組成物が約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む、条項１６０～１６１のいずれか一項に記載の固形組成物。

１６３．水性組成物が約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む、条項１６０～１６１のいずれか一項に記載の固形組成物。

１６４．水性組成物が抗酸化剤を更に含み、任意選択で抗酸化剤がメチオニンである、条項１０１～１６３のいずれか一項に記載の固形組成物。

１６５．水性組成物が、約１．０ｍｇ／ｍＬ～約２．０ｍｇ／ｍＬ、例えば約１．５ｍｇ／ｍＬの抗酸化剤を含む、条項１６４に記載の固形組成物。

１６６．水性組成物がグルコースを含まない、条項１０１～１６５のいずれか一項に記載の固形組成物。

１６７．水性組成物が約５～約７のｐＨを有する、条項１０１～１６６のいずれか一項に記載の固形組成物。

１６８．水性組成物が約６～約７の範囲のｐＨを有する、条項１６７項に記載の固形組成物。

１６９．水性組成物が約６～約６．５の範囲のｐＨを有する、条項１６８項に記載の固形組成物。

１７０．水性組成物が、約６のｐＨを有する、条項１６９に記載の固形組成物。

１７１．水性組成物がヒアルロニダーゼを含まない、条項１０１～１７０のいずれか一項に記載の固形組成物。

１７２．条項１０１～１７１のいずれか一項に定義される固形組成物を再構成することによって得られる再構成水性組成物。

１７３．再構成が、水性分散媒を固形組成物に添加することを含む、条項１７２に記載の再構成水性組成物。

１７４．水性分散媒が水である、条項１７３に記載の再構成水性組成物。

１７５．対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防のための方法であって、特に対象におけるＨＩＶ感染の治療のために、条項１７２～１７４のいずれか一項に定義される再構成水性組成物を対象に投与することを含む方法。

１７６．対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防に使用するための、特に対象における

ＨＩＶ感染の治療のための、条項１７２～１７４のいずれか一項に定義される再構成水性組成物。

１７７．対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための、特に対象におけるＨＩＶ感染を治療するための医薬品の製造のための、条項１７２～１７４のいずれか一項に定義される再構成水性組成物の使用。

１７８．再構成水性組成物が筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与される、条項１７５～１７７又に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。

１７９．再構成水性組成物が筋肉内注射によって対象に投与される、条項１７８に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。

１８０．再構成水性組成物が皮下注射によって対象に投与される、条項１７８に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。

１８１．再構成水性組成物が、約３ヶ月～約２年の時間間隔で断続的に対象に投与される、条項１７５～１８０のいずれか一項に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。

１８２．時間間隔が、約３ヶ月～約１年である、条項１８１に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。

１８３．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、条項１８２に記載の方法、使用のための再構成水性組成物、又は使用。

１８４．時間間隔が、約６ヶ月～約１年である、条項１８２に記載の方法、使用のための再構成水性組成物、又は使用。

１８５．時間間隔が約６ヶ月である、条項１８３又は１８４に記載の方法、使用のための再構成水性組成物又は使用。

１８６．ＨＩＶ感染症が、ＨＩＶ１型（ＨＩＶ－１）感染症である、条項１７５～１８５のいずれか一項に記載の方法、使用のための再構成水性組成物、又は使用。

１８７．対象が、ヒトである、条項１７５～１８６のいずれか一項に記載の方法、使用のための再構成水性組成物、又は使用。

１８８．対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防に使用するための、特に対象におけるＨＩＶ感染の治療のための、条項１０１～１７１のいずれか一項に記載の固形組成物。

１８９．対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための、特に対象におけるＨＩＶ感染を治療するための医薬品の製造のための、条項１０１～１７１のいずれか一項に記載の固形組成物の使用。

【０２９９】

以下の付番された実施形態も本明細書に記載される。

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水性組成物を凍結乾燥することによって得られる固形組成物。

２．ヒアルロニダーゼが、ｒＨｕＰＨ２０である、実施形態１に記載の方法。

３．水性組成物が、水性組成物中に懸濁された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み、任意選択で、粒子が水性組成物中に懸濁されたマイクロ粒子又はナノ粒子である、実施形態１～２のいずれか１つに記載の固形組成物。

４．水性組成物は、カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を更に含む、実施形態１～３のいずれか１つに記載の固形組成物。

５．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、カルボキシメチルセルロースナトリウムである、実施形態４に記載の固形組成物。

６．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩が、架橋されていない、実施形態４又は５に記載の固形組成物。

７．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕあたり約０．５ｍｇ／ｍＬ～約２ｍｇ／ｍＬのカルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩を含む、実施形態４～６のいずれか１つに記載の固形組成物。

８．水性組成物が、抗凍結剤を更に含む、実施形態１～７のいずれか１つに記載の固形組成物。

９．抗凍結剤が、糖、糖アルコールもしくはアミノ酸又はその薬学的に許容される塩である、実施形態８に記載の固形組成物。

１０．糖又は糖アルコールがマンニトール又はスクロースであり、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩がアルギニン又はグリシンである、実施形態９に記載の固形組成物。

１１．水性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と抗凍結剤との比が約２：１（ｗ／ｗ）～約７：１（ｗ／ｗ）である、実施形態８～１０のいずれか１つに記載の固形組成物。

１２．カルボキシメチルセルロース又はその薬学的に許容される塩と抗凍結剤との比が、約１：４（ｗ／ｗ）～約１：１１（ｗ／ｗ）である、実施形態８～１１のいずれか１つに記載の固形組成物。

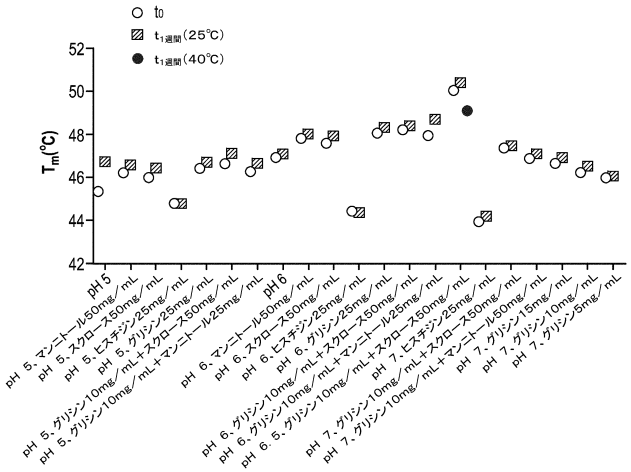
１３．水性組成物が約６～約６．５のｐＨを有する、実施形態１～１２のいずれか１つに記載の固形組成物。

１４．実施形態１～１３のいずれか１つに定義される固形組成物を水性分散媒で再構成することによって得られる再構成水性組成物。

１５．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、方法は、実施形態１４に定義される再構成水性組成物を対象に投与することを含む、方法。

【図面】

【図１】



【図１Ａ－１】

組成物	pH	追加の成分1	追加の成分2	T_m(t＝0)／℃	T_m(t＝0)SD (n＝3)／℃	T_m(t=25℃で1週間)／℃	T_m(t=25℃で1週間)SD (n=3)／℃	T_m(t=25℃で2週間)／℃	T_m(t=25℃で2週間)SD (n=3)／℃
1	5.0	-	-	45.35	0.11	46.73	0.14	46.50	0.10
2	5.0	マンニトール (50mg／mL)	-	46.22	0.12	46.59	0.32	46.44	0.20
3	5.0	スクロース (50mg／mL)	-	46	0.14	46.43	0.11	46.18	0.05
4	5.0	ヒスチジン (25mg／mL)	-	44.8	0.06	44.78	0.05	44.70	0.10
5	5.0	グリシン (25mg／mL)	-	46.42	0.09	46.72	0.19	46.61	0.48
6	5.0	グリシン (10mg／mL)	スクロース (50mg／mL)	46.64	0.1	47.13	0.31	46.56	0.05
7	5.0	グリシン (10mg／mL)	マンニトール (25mg／mL)	46.27	0.07	46.66	0.37	46.66	0.10
8	6.0	-	-	46.93	0.01	47.11	0.27	47.08	0.32
9	6.0	マンニトール (50mg／mL)	-	47.82	0.05	48.36	0.06	48.08	0.26
10	6.0	スクロース (50mg／mL)	-	47.6	0.05	47.93	0.33	47.79	0.34
11	6.0	ヒスチジン (25mg／mL)	-	44.44	0.04	44.38	0.17	44.34	0.24
12	6.0	グリシン (25mg／mL)	-	48.06	0.02	48.32	0.06	48.08	0.15
13	6.0	グリシン (10mg／mL)	スクロース (50mg／mL)	48.22	0.04	48.41	0.20	48.25	0.20
14	6.0	グリシン (10mg／mL)	マンニトール (25mg／mL)	47.95	0.04	48.7	0.14	48.04	0.31
15	6.5	グリシン (10mg／mL)	スクロース (50mg／mL)	50.05	0.03	50.41	0.46	51.02	0.33

【図１Ａ－２】

16	7.0	ヒスチジン（25mg／mL）	-	43.95	0.06	44.2	0.32	43.95	0.09
17	7.0	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）	47.36	0.15	47.47	0.19	47.23	0.03
18	7.0	グリシン（10mg／mL）	マンニトール（25mg／mL）	46.88	0.04	47.11	0.12	47.14	0.18
19	7.0	グリシン（15mg／mL）	-	46.66	0.05	46.91	0.16	46.67	0.06
20	7.0	グリシン（10mg／mL）	-	46.23	0.05	46.52	0.00	46.37	0.03
21	7.0	グリシン(5mg／mL)	-	45.99	0.22	46.07	0.08	45.99	0.06

【図１Ｂ－１】

組成物	pH	追加の成分1	追加の成分2	T_m(t＝0) /℃	T_m(t＝0) SD (n＝3) /℃	T_m(t=40℃で1週間)／℃	T_m(t=40℃で1週間) SD (n=3)／℃	T_m(t=40℃で2週間)／℃	T_m(t=40℃で2週間) SD (n=3)／℃
1	5.0	-	-	45.35	0.11	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
2	5.0	マンニトール（50mg／mL）	-	46.22	0.12	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
3	5.0	スクロース（50mg／mL）	-	46	0.14	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
4	5.0	ヒスチジン（25mg／mL）	-	44.8	0.06	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
5	5.0	グリシン（25mg／mL）	-	46.42	0.09	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
6	5.0	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）	46.64	0.1	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
7	5.0	グリシン（10mg／mL）	マンニトール（50mg／mL）	46.27	0.07	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
8	6.0	-	-	46.93	0.01	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
9	6.0	マンニトール（50mg／mL）	-	47.82	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
10	6.0	スクロース（50mg／mL）	-	47.6	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
11	6.0	ヒスチジン（25mg／mL）	-	44.44	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
12	6.0	グリシン（25mg／mL）	-	48.06	0.02	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
13	6.0	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）	48.22	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
14	6.0	グリシン（10mg／mL）	マンニトール（25mg／mL）	47.95	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
15	6.5	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）	50.05	0.03	49.11	0.11	49.34	0.18

【図１Ｂ－２】

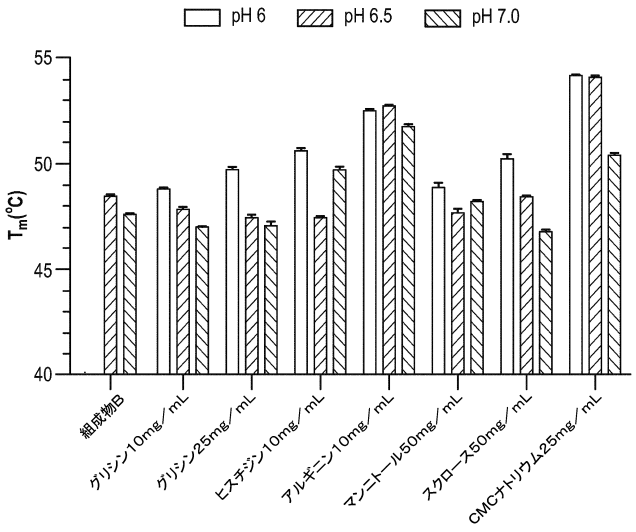
16	7.0	ヒスチジン（25mg／mL）	-	43.95	0.06	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
17	7.0	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）	47.36	0.15	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
18	7.0	グリシン（10mg／mL）	マンニトール（25mg／mL）	46.88	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
19	7.0	グリシン（15mg／mL）	-	46.66	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
20	7.0	グリシン（10mg／mL）	-	46.23	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
21	7.0	グリシン(5mg／mL)	-	45.99	0.22	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*

N／A*＝蛍光比の遷移が観察されなかったことに留意されたい。

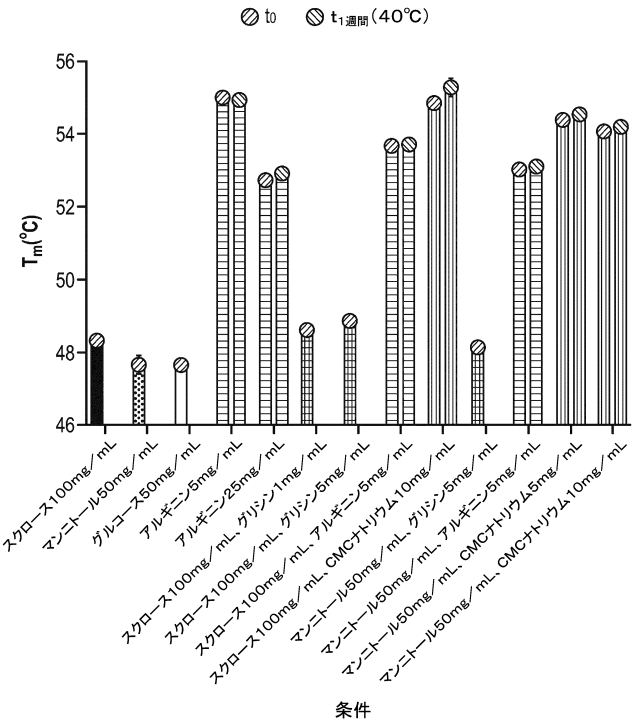
【図１Ｃ】

組成物	pH	追加の成分1	追加の成分2	再測定したpH
1	5.0	-	-	5.41
2	5.0	マンニトール(50mg／mL)	-	5.36
3	5.0	スクロース(50mg／mL)	-	5.38
4	5.0	ヒスチジン(25mg／mL)	-	7.29
5	5.0	グリシン(25mg／mL)	-	5.42
6	5.0	グリシン(10mg／mL)	スクロース(50mg／mL)	5.44
7	5.0	グリシン(10mg／mL)	マンニトール(25mg／mL)	5.41
8	6.0	-	-	6.21
9	6.0	マンニトール(50mg／mL)	-	6.17
10	6.0	スクロース(50mg／mL)	-	6.15
11	6.0	ヒスチジン(25mg／mL)	-	7.38
12	6.0	グリシン(25mg／mL)	-	6.06
13	6.0	グリシン(10mg／mL)	スクロース(50mg／mL)	6.10
14	6.0	グリシン(10mg／mL)	マンニトール(25mg／mL)	6.10
15	6.5	グリシン(10mg／mL)	スクロース(50mg／mL)	6.52
16	7.0	ヒスチジン(25mg／mL)	-	7.48
17	7.0	グリシン(10mg／mL)	スクロース(50mg／mL)	6.59
18	7.0	グリシン(10mg／mL)	マンニトール(25mg／mL)	6.62
19	7.0	グリシン(15mg／mL)	-	6.62
20	7.0	グリシン(10mg／mL)	-	6.65
21	7.0	グリシン(5mg／mL)	-	6.68

【図２】



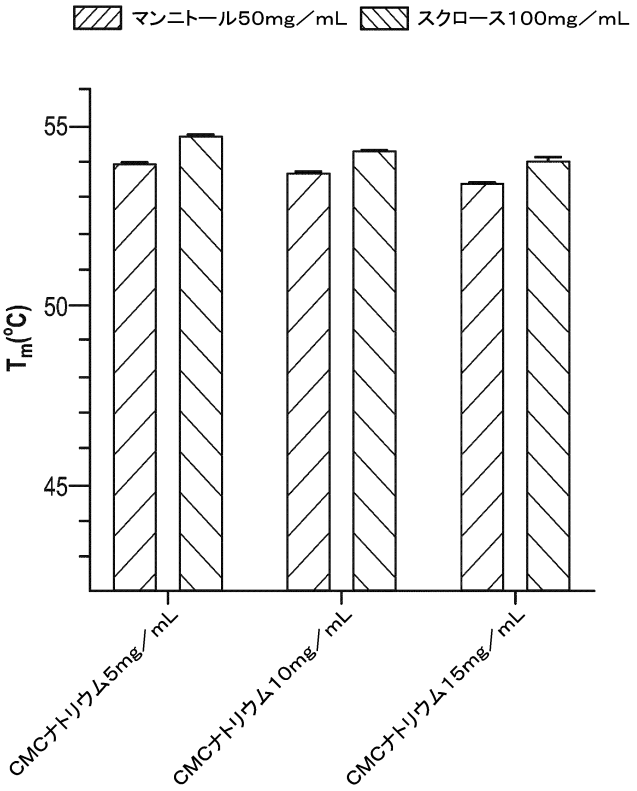
【図３】



【図３Ａ】

組成物	追加の成分1	追加の成分2	再測定したpH
45	スクロース（100mg／mL）	-	6.00
46	マンニトール（50mg／mL）	-	5.99
47	グルコース（50mg／mL）	-	6.01
48	アルギニン（5mg／mL）	-	5.77
49	アルギニン（25mg／mL）	-	5.86
50	スクロース（100mg／mL）	グリシン（1mg／mL）	5.99
51	スクロース（100mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	5.96
52	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	6.03
53	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	5.93
54	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	5.96
55	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	6.07
56	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（5mg／mL）	5.96
57	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	5.92

【図４】



【図５】

組成物		Dv10 / μm				Dv50 / μm				Dv90 / μm			
		t_0	t_{1+3}, 25℃／60%RH	t_{1+3}, 40℃／75%RH	t_{6+3}, 25℃／60%RH	t_0	t_{1+3}, 25℃／60%RH	t_{1+3}, 40℃／75%RH	t_{6+3}, 25℃／60%RH	t_0	t_{1+3}, 25℃／60% RH	t_{1+3}, 40℃／75% RH	t_{6+3}, 25℃／60% RH
64（100mg／mLスクロース＋1mg／mLグリシン）	辺縁	0.119	0.125	0.134	0.120	0.282	0.288	0.325	0.283	0.815	0.754	1.204	0.802
	中央	0.118	0.125	0.127	0.119	0.269	0.283	0.301	0.273	0.623	0.665	0.847	0.643
65（100mg／mLスクロース＋10mg／mLCMCナトリウム）	辺縁	0.120	0.126	0.130	0.119	0.276	0.281	0.293	0.271	0.637	0.63	0.665	0.612
	中央	0.120	0.125	0.130	0.121	0.276	0.279	0.293	0.275	0.638	0.622	0.661	0.622
66（50mg／mLマンニトール＋1mg／mLグリシン）	辺縁	0.119	0.129	0.165	0.124	0.273	0.299	0.416	0.307	0.628	0.785	2.36	1.203
	中央	0.120	0.128	0.175	0.139	0.274	0.302	0.509	0.343	0.634	0.84	5.64	1.487
67（50mg／mLマンニトール＋10mg／mL CMCナトリウム）	辺縁	0.121	0.127	0.129	0.123	0.281	0.287	0.301	0.286	0.67	0.66	0.745	0.679
	中央	0.120	0.128	0.128	0.123	0.277	0.292	0.299	0.286	0.649	0.673	0.751	0.674
68（50mg／mLアルギニンHCl）	辺縁	0.124	0.132	0.138	0.125	0.283	0.298	0.322	0.288	0.647	0.681	0.853	0.685
	中央	0.124	0.131	0.137	0.125	0.284	0.297	0.319	0.287	0.644	0.693	0.81	0.680
69（100mg／mLスクロース＋5mg／mLアルギニンHCl）	辺縁	0.119	0.134	0.166	0.119	0.28	0.312	0.446	0.283	0.798	1.062	7.36	0.843
	中央	0.118	0.125	0.124	0.117	0.269	0.282	0.296	0.271	0.621	0.668	0.833	0.657
70（50mg／mLマンニトール＋5mg／mLアルギニンHCl）	辺縁	0.122	0.129	0.157	0.123	0.285	0.29	0.393	0.291	0.773	0.671	2.023	0.757
	中央	0.118	0.129	0.163	0.123	0.267	0.289	0.422	0.291	0.611	0.67	2.275	0.746

【図６－１】

組成物	保存条件	Dv90 / μm	D,90増加対t＝0／%	SEC (μg/mL)	RP－LC／面積%			%酵素活性損失
					主ピーク	Ox1	Ox2	
68	t＝0, 5℃	0.651	-	22.56	79.94	19.47	0.59	-
68	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	0.738	13.36	22.23	70.55	27.56	1.89	8.28
68	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	0.738	13.36	22.84	62.55	34.49	2.96	11.03
68	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	0.896	37.63	20.23	59.21	36.76	4.03	24.76
68	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	1.286	97.54	20.24	45.16	46.23	8.62	21.10
68	t＝2週間, 50℃／75%RH	1.683	158.53	-	-	-	-	37.95
71	t＝0, 5℃	0.691	-	22.57	77.85	21.23	0.77	-
71	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	0.703	1.74	20.11	66.94	30.53	2.53	11.16
71	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	0.759	9.84	22.03	58.31	37.39	4.3	34.62
71	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	0.892	29.09	19.99	53.26	41.07	5.67	21.13
71	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	1.070	54.85	20.09	39.59	49.32	11.09	29.02
71	t＝2週間, 50℃／75%RH	0.892	29.09	-	-	-	-	34.87
72	t＝0, 5℃	1.642	-	21.70	70.77	27.71	1.52	-
72	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	6.698	307.92	21.11	65.05	32.06	2.90	-
72	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-
72	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-

【図６－２】

72	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-
72	t＝2週間, 50℃／75%RH	182.301	11002.38	-	-	-	-	-
73	t＝0, 5℃	4.355	NA	21.81	80.2	19.18	0.62	NA
73	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	4.124	-5.30	21.25	68.9	28.91	2.19	0.70
73	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	4.307	-1.10	23.22	57.09	38.25	4.65	8.65
73	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	4.906	12.65	20.3	47.72	44.68	7.61	7.73
73	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	6.120	40.53	20.28	29.56	52.64	17.8	31.98
73	t＝2週間, 50℃／75%RH	14.486	232.63	-	-	-	-	48.44
76	t＝0, 5℃	1.724	-	22.09	73.63	25.37	1.00	-
76	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	6.773	292.87	21.28	66.45	30.86	2.69	-
76	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-
76	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	154.098	-	19.89	53.21	40.53	6.25	-
76	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-
76	t＝2週間, 50℃／75%RH	158.857	9114.44	-	-	-	-	-
77	t＝0, 5℃	4.266	-	22.73	79.41	19.87	0.72	-
77	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	4.181	-1.99	21.83	68.66	29.09	2.24	2.13
77	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	4.327	1.43	22.44	62.11	33.93	3.96	17.12
77	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	4.980	16.74	20.49	50.9	41.69	7.41	16.16
77	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	6.403	50.09	19.6	33.54	49.66	16.8	38.27
77	t＝2週間, 50℃／75%RH	30.467	614.18	-	-	-	-	-

【図６－３】

84	t＝0, 5℃	0.875	-	21.07	89.68	10.09	0.24	-
84	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	0.794	-9.26	20.17	83.29	16.04	0.68	4.44
84	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	0.972	11.09	21.19	77.18	21.49	1.34	12.82
84	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	1.029	17.60	18.79	70.14	27.77	2.09	13.50
84	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	1.188	35.77	13.14	50.99	41.35	7.66	24.57
84	t＝2週間, 50℃／75%RH	1.169	33.60	-	-	-	-	47.48
85	t＝0, 5℃	3.947	-	21.68	90.49	9.26	0.25	-
85	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	3.953	0.15	21.46	84.32	15.12	0.56	-5.83
85	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	3.989	1.06	23.04	79.1	19.68	1.22	25.90
85	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	4.150	5.14	19.65	72.97	25.29	1.73	15.86
85	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	4.335	9.83	20.34	56.14	38.18	5.68	-
85	t＝2週間, 50℃／75%RH	4.490	13.76	-	-	-	-	38.89
65	t＝0, 5℃	0.599	-	16.36	76.56	22.67	0.77	-
65	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	0.616	2.84	16.47	65.79	32.13	2.09	-
65	t＝3ヶ月, 30℃／75%RH	0.615	2.67	16.64	60.83	36.34	2.83	-
65	t＝1ヶ月, 40℃／75%RH	0.673	12.35	15.84	56.26	40.27	3.47	-
65	t＝3ヶ月, 40℃／75%RH	0.700	16.86	15.26	48.76	47.23	4.00	-
65	t＝2週間, 50℃／75%RH	0.742	23.87	-	-	-	-	-
78	t＝0, 5℃	0.615	-	16.02	77.77	21.24	0.99	-
78	t＝1ヶ月, 30℃／75%RH	0.627	1.95	18.1	66.12	31.93	1.95	-41.62

【図６－４】

78	t=3ヶ月、30℃／75%RH	0.665	8.13	17.51	58.45	38.34	3.21	8.44
78	t=1ヶ月、40℃／75%RH	0.736	19.67	17.77	55.24	41.02	3.74	4.70
78	t=3ヶ月、40℃／75%RH	0.789	28.29	17.17	42.46	51.55	5.99	9.71
78	t=2週間、50℃／75%RH	0.900	46.34	-	-	-	-	-
79	t = 0, 5℃	3.745	NA	19.78	87.91	11.65	0.45	-
79	t=1ヶ月、30℃／75%RH	3.758	0.35	20.01	83.3	16.06	0.64	4.52
79	t=3ヶ月、30℃／75%RH	3.767	0.59	19.93	81.19	17.8	1.02	15.94
79	t=1ヶ月、40℃／75%RH	3.868	3.28	19.4	79.15	19.86	0.99	13.99
79	t=3ヶ月、40℃／75%RH	3.992	6.60	19.29	73.98	24.69	1.33	17.73
79	t=2週間、50℃／75%RH	4.262	13.81	-	-	-	-	33.56
80	t = 0, 5℃	1.465	-	21.06	7.59	82.7	9.71	-
80	t=1ヶ月、30℃／75%RH	1.246	初期粒径は目標上になく、したがって関連しない	20.22	68.74	29.52	1.74	-
80	t=3ヶ月、30℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-
80	t=1ヶ月、40℃／75%RH	3.382	初期粒径は目標上になく、したがって関連しない	19.83	58.45	38.59	2.96	-
80	t=3ヶ月、40℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-
80	t=2週間、50℃／75%RH	30.288	-	-	-	-	-	-
81	t = 0, 5℃	3.825	-	21.05	78.44	20.59	0.97	-

【図６－５】

81	t=1ヶ月、30℃／75%RH	3.946	3.16	20.34	63.5	34.23	2.26	7.27
81	t=3ヶ月、30℃／75%RH	3.887	1.62	22.3	55.8	40.75	3.45	15.51
81	t=1ヶ月、40℃／75%RH	4.024	5.20	19.68	43.12	51.67	5.22	11.67
81	t=3ヶ月、40℃／75%RH	4.181	9.31	21.39	30.79	60.73	8.48	21.56
81	t=2週間、50℃／75%RH	4.496	17.54	-	-	-	-	30.14
82	t = 0, 5℃	2.909	初期粒径は目標上になく、したがって関連しない	22.28	58.39	38.9	2.72	-
82	t=1ヶ月、30℃／75%RH	5.153		20.91	66.83	31.29	1.88	-
82	t=3ヶ月、30℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-
82	t=1ヶ月、40℃／75%RH	24.507	初期粒径は目標上になく、したがって関連しない	20.85	55.85	40.58	3.57	-
82	t=3ヶ月、40℃／75%RH	-	-	-	-	-	-	-
82	t=2週間、50℃／75%RH	27.955	-	-	-	-	-	-
83	t = 0, 5℃	4.292	NA	22.46	80.25	19.13	0.62	NA
83	t=1ヶ月、30℃／75%RH	4.295	0.07	20.7	64.81	33.04	2.15	10.68
83	t=3ヶ月、30℃／75%RH	4.016	-6.43	22.84	52.27	43.66	4.07	23.03
83	t=1ヶ月、40℃／75%RH	4.466	4.05	21.27	44.77	49.88	5.34	13.83
83	t=3ヶ月、40℃／75%RH	5.022	17.01	22.8	17.03	67.36	15.61	9.78
83	t=2週間、50℃／75%RH	5.471	27.47	-	-	-	-	-

「－」＝試験せず

【図７】

組成物	粘度／mPa･s									
	t = 0	SD	t＝1ヶ月、40℃／75% RH	SD	t＝1ヶ月、30℃／75% RH	SD	t＝3ヶ月、40℃／75% RH	SD	t＝3ヶ月、30℃／75% RH	SD
68	2.479	0.02155	2.336	0.02213	2.17	0.02018	1.979	0.02076	2.236	0.01948
71	2.459	0.01872	2.162	0.0221	2.141	0.01862	1.805	0.01934	1.952	0.01809
72	0.215	0.01347	-	-	0.153	0.01312	-	-	0.11	0.01292
73	0.12	0.00603	0.12	0.0067	0.13	0.00609	0.16	0.007069	0.115	0.005995
76	3.602	0.02709	-	-	2.992	0.02664	-	-	1.848	0.02376
77	0.636	0.01042	0.629	0.01061	0.638	0.01017	1.132	0.01179	0.515	0.009528
65	8.732	0.13	5.208	0.08944	7.813	0.119	9.247	0.135	7.069	0.106
78	4.723	0.04767	5.333	0.05368	4.648	0.04861	5.428	0.05888	5.628	0.05453
79	1.257	0.03621	1.041	0.02914	1.263	0.03448	1.441	0.03297	1.314	0.03746
80	2.069	0.03862	1.433	0.03425	1.574	0.0311	1.649	0.03175	1.798	0.02715
81	0.45	0.01418	0.479	0.01472	0.47	0.0154	0.487	0.01372	0.43	0.01292
82	0.152	0.01853	0.153	0.02184	0.14	0.01893	0.127	0.02044	0.15	0.01767
83	0.142	0.00862	0.123	0.00906	0.124	0.00862	0.12	0.0089	0.156	0.00847
84	4.45	0.03699	6.858	0.05576	6.111	0.04502	4.478	0.0429	4.662	0.04255
85	0.156	0.02528	1.705	0.02846	1.657	0.02689	1.454	0.02646	1.523	0.02505

「－」＝試験せず。

【図８】

組成物	射出力／N				
	t = 0	t＝1ヶ月、40℃／75%RH	t＝1ヶ月、30℃／75%RH	t＝3ヶ月、40℃／75%RH	t＝3ヶ月、30℃／75%RH
68	16.0	17.3	16.3	16.8	17.9
71	15.8	16.2	15.4	16.3	17.6
72	12.7	-	12.2	-	16.2
73	10.1	8.7	9.4	10.7	14.1
76	20.9	-	18.3	-	19.9
77	12.3	12.6	12.9	14.2	14.0
65	51.9	43.7	52.6	51.6	50.3
78	26.8	28.2	25.6	30.1	31.9
79	24.8	24.8	24.6	25.5	30.7
80	21.2	21.3	21.9	22.3	26.1
81	12.8	15.1	12.9	14.2	18.1
82	15.8	17.5	15.0	15.6	19.7
83	12.0	9.8	11.2	10.5	14.1
84	23.2	23.8	22.6	23.4	26.1
85	21.3	19.8	19.2	21.7	22.3

「－」＝試験せず。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/060686

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

   b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/060686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/19 A61K9/00 A61K9/10 A61K47/18 A61K47/38
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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/109555 A1 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED CO [IE]) 27 May 2022 (2022-05-27) claims	14,15
Y	WO 2008/110619 A1 (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; BAERT LIEVEN ELVIRE COLETTE [BE] ET AL.) 18 September 2008 (2008-09-18) page 2, line 33 - line 35; claims	1-13
A	EP 3 799 860 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 7 April 2021 (2021-04-07) paragraph [0049]; claims	1-15

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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	Date of mailing of the international search report
22 September 2023	02/10/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Couckuyt, Philippe

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/060686

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/078140 A2 (DELIATROPH PHARMACEUTICALS INC [US]; BOOKBINDER LOUIS H [US] ET AL.) 16 September 2004 (2004-09-16) cited in the application [0002],[0355][0382],[0384],[0406-0417]; claims	1-13
A	JAMES J. HOBSON ET AL: "Semi-solid prodrug nanoparticles for long-acting delivery of water-soluble antiretroviral drugs within combination HIV therapies", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 10, no. 1, 29 March 2019 (2019-03-29), XP055683254, DOI: 10.1038/s41467-019-09354-z page 2, first Column, 2nd paragraph, pages 6-7 paragraph "discussion", Figures 1 and 3, 4	1-15
A	Izutsu Ken-Ichi: "Physical stability and protein stability of freeze-dried cakes during storage at elevated temperatures", , 7 February 1994 (1994-02-07), XP055978663, Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/content/pdf/10.1023/A:1018931319772.pdf [retrieved on 2022-11-07] the whole document	1-15
A	WO 2018/013673 A1 (REFORM BIOLOGICS LLC [US]) 18 January 2018 (2018-01-18) [0028],[0044]; claims 1, 27-28, 49-51	1-15

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/060686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022109555 A1	27-05-2022	TW 202233192 A	01-09-2022
		UY 39520 A	31-05-2022
		WO 2022109555 A1	27-05-2022
WO 2008110619 A1	18-09-2008	AP 2964 A	30-09-2014
		AR 065720 A1	24-06-2009
		AR 114086 A2	22-07-2020
		AU 2008225774 A1	18-09-2008
		BR PI0808897 A2	02-09-2014
		CA 2676981 A1	18-09-2008
		CL 2008000746 A1	22-09-2008
		CN 101636149 A	27-01-2010
		EP 2043608 A1	08-04-2009
		ES 2535162 T3	05-05-2015
		IL 199874 A	29-02-2016
		JP 5554571 B2	23-07-2014
		JP 2010520918 A	17-06-2010
		KR 20090119964 A	23-11-2009
		RU 2009137911 A	20-04-2011
		TW 200911303 A	16-03-2009
		US 2010120795 A1	13-05-2010
		WO 2008110619 A1	18-09-2008
		ZA 200906344 B	29-04-2015
EP 3799860 A1	07-04-2021	AU 2012241726 A1	24-10-2013
		BR 112013026363 A2	27-12-2016
		CA 2832410 A1	18-10-2012
		CN 103764117 A	30-04-2014
		CN 108210469 A	29-06-2018
		DK 2696848 T3	12-10-2020
		EP 2696848 A1	19-02-2014
		EP 3799860 A1	07-04-2021
		ES 2823805 T3	10-05-2021
		HK 1257447 A1	18-10-2019
		HR P20201241 T1	27-11-2020
		HU E050970 T2	28-01-2021
		JP 6161593 B2	12-07-2017
		JP 2014515021 A	26-06-2014
		LT 2696848 T	10-09-2020
		MX 362344 B	11-01-2019
		PL 2696848 T3	28-12-2020
		PT 2696848 T	03-09-2020
		RU 2013150803 A	20-05-2015
		SI 2696848 T1	30-10-2020
		US 2014038996 A1	06-02-2014
		US 2016317534 A1	03-11-2016
		US 2019076428 A1	14-03-2019
		US 2022409616 A1	29-12-2022
		WO 2012140220 A1	18-10-2012
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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/060686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		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
		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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/060686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		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
WO 2018013673 A1	18-01-2018	CA 3030422 A1	18-01-2018
		EP 3484520 A1	22-05-2019
		JP 2019527729 A	03-10-2019
		KR 20190027878 A	15-03-2019
		US 2018015168 A1	18-01-2018
		US 2018015169 A1	18-01-2018
		US 2019275159 A1	12-09-2019
		US 2020282065 A1	10-09-2020
		WO 2018013673 A1	18-01-2018

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			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38		
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｐ	*31/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*47/42*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/42		
Ａ６１Ｋ	*9/19*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/19		
Ｃ１２Ｎ	*9/26*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	9/26	ＺＮＡ	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,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,NE,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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　ヴェッキ，シモーネ
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０　シー／オー
(72)発明者　コロンボ，ミリアム
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０　シー／オー
(72)発明者　デ　サーガー，アン　ギルバート　ピー
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０　シー／オー
(72)発明者　ヴァーストラーテン，マキシム　ポール　エム
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０　シー／オー
(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　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０　シー／オー

Ｆターム（参考）　4C076　AA16 AA22 AA29 AA65 BB15 BB16 DD51 DD66 DD67 EE32 EE41 FF34 FF67 GG06
4C084　AA02 BA01 BA44 CA18 DC22 MA05 MA17 MA23 MA44 MA66 NA05 NA06 NA11 ZB331 ZB332 ZC751
4C086　AA01 AA02 BC42 MA03 MA05 MA17 MA23 MA44 MA66 NA05 NA06 NA11 ZB33 ZC75