(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-513502
(P2025-513502A)
(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	*38/47 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/47	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/505 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/505	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/38 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/18 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全83頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-562212(P2024-562212)
(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5日(2024.12.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/060689
(87)国際公開番号　WO2023/203258
(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　63/333,556
(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　22173922.0
(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】　液体組成物

(57)【要約】
本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩、及び／又は（ｂ）アミノ酸からなる群から選択される少なくとも１種の賦形剤とを含む水性組成物に関する。本発明はまた、更なる組成物、キット、及び対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防における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】
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩、及び／又は
（ｂ）アミノ酸又はその薬学的に許容される塩、からなる群から選択される少なくとも１つの賦形剤を含む、水性組成物。
【請求項２】
前記リルピビリンが前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態である、請求項１に記載の水性組成物。
【請求項３】
前記リルピビリンが、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の形態である、請求項２に記載の水性組成物。
【請求項４】
前記ヒアルロニダーゼはｒＨｕＰＨ２０である、請求項１～３のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項５】
前記少なくとも１つの賦形剤が、セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項６】
前記セルロースもしくはその誘導体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又はその薬学的に許容される塩である、請求項５に記載の水性組成物。
【請求項７】
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６に記載の水性組成物。
【請求項８】
前記水性組成物が、約０．１ｍｇ／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、請求項５～７のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項９】
前記水性組成物が、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、請求項８に記載の水性組成物。
【請求項１０】
前記水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０１ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．２５ｍｇまで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５～９のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項１１】
前記水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０５ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．１５ｍｇまで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１０に記載の水性組成物。
【請求項１２】
前記水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０２ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．１ｍｇまで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１０に記載の水性組成物。
【請求項１３】
前記水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０３ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０７ｍｇまで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１２に記載の水性組成物。
【請求項１４】
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８～１３のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項１５】
前記少なくとも１つの賦形剤が、アミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項１６】
前記アミノ酸が、グリシン、アルギニン、それらの薬学的に許容される塩、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項１５に記載の水性組成物。
【請求項１７】
前記アミノ酸がグリシンである、請求項１６に記載の水性組成物。
【請求項１８】
前記水性組成物が約５～約６０ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項１９】
前記水性組成物が約５～約２０ｍｇ／ｍＬのグリシンを含む、請求項１５～１８のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項２０】
前記水性組成物が約１０～約１５ｍｇ／ｍＬのグリシンを含む、請求項１９に記載の水性組成物。
【請求項２１】
前記水性組成物が約１３ｍｇ／ｍＬのグリシンを含む、請求項２０に記載の水性組成物。
【請求項２２】
前記アミノ酸がアルギニン又はアルギニン塩酸塩である、請求項１６に記載の水性組成物。
【請求項２３】
前記水性組成物が、約５～約５０ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む、請求項１６及び２２のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項２４】
前記水性組成物が、約１５～約２５ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む、請求項２３に記載の水性組成物。
【請求項２５】
前記水性組成物が、約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む、請求項２４に記載の水性組成物。
【請求項２６】
前記水性組成物が、約２１ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む、請求項２４に記載の水性組成物。
【請求項２７】
前記アミノ酸がアルギニン塩酸塩である、請求項２２～２６のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項２８】
前記少なくとも１つの賦形剤が、糖又は糖アルコールを更に含む、請求項１～２７のいずれかに記載の水性組成物。
【請求項２９】
前記糖又は糖アルコールが、グルコース、例えばグルコース一水和物、及びスクロース、ならびにそれらの組み合わせから選択される、請求項２８に記載の水性組成物。
【請求項３０】
前記糖又は糖アルコールがスクロースである、請求項２８に記載の水性組成物。
【請求項３１】
前記水性組成物が、約１０～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、請求項３０に記載の水性組成物。

【請求項３２】
前記水性組成物が、約４０～約７０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、請求項３１に記載の水性組成物。
【請求項３３】
前記水性組成物が、約５７ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、請求項３２に記載の水性組成物。
【請求項３４】
前記水性組成物が、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、請求項３２に記載の水性組成物。
【請求項３５】
セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比が、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：２００（ｗ／ｗ）である、請求項２８～３４のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項３６】
セルロースもしくはその誘導体又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比が、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である、請求項３５に記載の水性組成物。
【請求項３７】
セルロースもしくはその誘導体又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比が、約１：１０（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である、請求項３６に記載の水性組成物。
【請求項３８】
セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比が、約１：１５（ｗ／ｗ）～約１：６０（ｗ／ｗ）である、請求項３７に記載の水性組成物。
【請求項３９】
前記水性組成物が、酸化防止剤を更に含む、請求項１～３８のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項４０】
前記水性組成物が約６のｐＨを有する、請求項１～３９のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項４１】
前記粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値が、前記水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の値の約２０％以内を維持する、請求項１～４０のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項４２】
前記粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値が、前記水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の値の約１０％以内を維持する、請求項４１に記載の水性組成物。
【請求項４３】
ヒアルロニダーゼ活性を一定期間、例えば、約１ヶ月、約３ヶ月、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月にわたって維持する、請求項１～４２のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項４４】
前記保存が約５℃又は約２５℃である、請求項４３に記載の水性組成物。
【請求項４５】
ヒアルロニダーゼ活性が、前記水性組成物を約５℃又は約２５℃で約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の活性の少なくとも５０％維持する、請求項４３又は４４に記載の水性組成物。
【請求項４６】

リルピビリン又はその薬学的に許容され得る塩、スクロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む水性組成物。
【請求項４７】
更にポロキサマーを含む、請求項４６に記載の水性組成物。
【請求項４８】
リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、アルギニン塩酸塩、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む水性組成物。
【請求項４９】
更にポロキサマーを含む、請求項４８に記載の水性組成物。
【請求項５０】
ｒＨｕＰＨ２０と、
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と、
ＣＭＣナトリウムと、及び
スクロースと、を含む、請求項１～４９のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項５１】
ｒＨｕＰＨ２０と、
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と、
ナトリウムＣＭＣと、
スクロースと、及び
ポロキサマー３３８と、を含む、請求項１～５０のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項５２】
ｒＨｕＰＨ２０と、
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と、
ＣＭＣナトリウムと、及び
アルギニンＨＣｌと、を含む、請求項１～５１のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項５３】
ｒＨｕＰＨ２０と、
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と、
ナトリウムＣＭＣと、
アルギニンＨＣｌと、及び
ポロキサマー３３８と、を含む、請求項１～５２のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項５４】
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／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、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約４μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する、請求項１～３２又は３４～５３のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項５５】
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／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、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約５００ｎｍ～１μｍのＤｖ９０を有する、請求項１～３２又は３４～５３のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項５６】

約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８と、を含み、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約５００ｎｍ～１μｍのＤｖ９０を有する、請求項１～３２又は３４～５３のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項５７】
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／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、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約４μｍ～約６μｍ、例えば約６μｍのＤｖ９０を有する、請求項１～５３のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項５８】
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／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、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、かつ約５００ｎｍ～１μｍのＤｖ９０を有する、請求項１～５３のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項５９】
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８と、を含み、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約５００ｎｍ～１μｍのＤｖ９０を有する、請求項１～５３のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項６０】
水性組成物を安定化する方法における、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩の使用であって、前記方法が
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼ、及び（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの（ａ）及び／又は（ｂ）、を含む水性組成物を調製する工程を含む、使用。

【請求項６１】
前記水性組成物が、請求項１～５９のいずれか一項に定義されるとおりである、請求項６０に記載の使用。

【請求項６２】
前記安定化が、ヒアルロニダーゼ活性を経時的に維持することである、請求項６０又は請求項６１に記載の使用。

【請求項６３】
前記安定化が、サイズ排除クロマトグラフィによって決定される、元のヒアルロニダーゼ濃度の少なくとも１０％を経時的に維持することである、請求項６０又は請求項６１に記載の使用。

【請求項６４】
前記安定化は、経時的に分解される元のヒアルロニダーゼが２０％未満であることである、請求項６０又は請求項６１に記載の使用。
【請求項６５】
前記安定化が、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒度分布の経時的な変化を減少させることである、請求項６０～６３のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６６】
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、を含む水性組成物を安定化する方法であって、
成分（ｉ）及び（ｉｉ）を、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の賦形剤と組み合わせることを含む、方法。
【請求項６７】
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１～５９のいずれか一項に定義される水性組成物を前記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特許仮出願第６３／３３３，５５６号及び２０２２年５月１７日に出願された欧州特許出願第２２１７３９２２．０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、ヒアルロニダーゼ、及び１つ以上の賦形剤を含む保存安定な水性組成物に関する。本発明はまた、そのような水性組成物を安定化する方法、そのような方法における賦形剤の使用、及びＨＩＶ感染の治療又は予防のための方法に関する。
【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。処置の有効性を低減するだけでなく、これはまた、ウイルス耐性の発現にもつながる。
【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、その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、水性組成物中でヒアルロニダーゼを数週間、数ヶ月間又は数年間保存することは、重大な課題である。室温で長期間保存すると、ヒアルロニダーゼは急速に折り畳まれず、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を提供することも望ましく、この組成物において、ヒアルロニダーゼは、特に冷蔵温度、例えば５℃で、何週間、何ヶ月、又は何年間も保存中に安定であり、リルピビリンの粒度分布に実質的に影響を与えることなく、そのため、リルピビリンを長期間、特に冷蔵温度、例えば５℃で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。
【００１１】
国際特許／米国特許第２０２１／０７２４５３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】
【００１２】
本発明者らは、リルピビリン粒子及びヒアルロニダーゼ酵素の新しい水性組成物であって、特にリルピビリン粒子の粒径分布及び酵素活性の経時的な維持に関して、驚くほど長期保存安定性である水性組成物を発見した。
【００１３】
第１の態様では、本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は
（ｂ）アミノ酸又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１

つの賦形剤とを含む水性組成物に関する。
【００１４】
関連する一態様（態様１ａ）において、本発明は、
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は
（ｂ）アミノ酸又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つの賦形剤を含む、水性組成物に関する。
【００１５】
関連する一態様（態様１ｂ）において、本発明は、
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は
（ｂ）アミノ酸、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つの賦形剤を含む水性組成物を含む第１の生成物と、
ヒアルロニダーゼを含む水性組成物を含む第２の生成物と、を含む、キットに関する。
【００１６】
関連する一態様（態様１ｃ）において、本発明は、
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は
（ｂ）アミノ酸、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つの賦形剤を含む水性組成物を含む第１の生成物と、
（ｉ）ヒアルロニダーゼと、
（ｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は
（ｂ）アミノ酸又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つの賦形剤を含む水性組成物を含む第２の生成物と、を含むキットに関する。
【００１７】
関連する一態様（態様１ｄ）において、本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．１～１００ｍｇ／ｍＬの、少なくとも１種の糖又は糖アルコールとを含む水性組成物であって、任意選択で、水性組成物のｐＨが約５～約７、又は約６～６．５、例えば約６である、水性組成物に関する。この態様（態様１ｄ）における水性組成物は、第１の態様における水性組成物を調製するために使用することができる。
【００１８】
関連する一態様（態様１ｅ）において、本発明は、態様１ｂのキットの成分、態様１ｃのキットの成分又は態様１ｄの水性組成物を含むキットであって、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を含む組成物を更に含むキットに関する。
【００１９】
第２の態様では、本発明は、水性組成物を安定化する方法における、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩の使用に関し、当該方法が、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの（ａ）及び／又は（ｂ）とを含む水性組成物を調製する工程を含む。
【００２０】
関連する一態様（態様２ａ）において、本発明は、水性組成物を安定化する方法における、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は

（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩の使用に関し、当該方法が、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの（ａ）及び／又は（ｂ）とを含む水性組成物を調製する工程を含む。

【００２１】

関連する一態様（態様２ｂ）において、本発明は、水性組成物を安定化させる方法における、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩の使用に関し、当該方法が、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの（ａ）及び／又は（ｂ）とを含む水性組成物を調製する工程を含む。

【００２２】

関連する一態様（態様２ｃ）において、本発明は、水性組成物を安定化させる方法における少なくとも１種の糖又は糖アルコールの使用に関し、当該方法が、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．１～１００ｍｇ／ｍＬの少なくとも１種の糖又は糖アルコールとを含む水性組成物を調製する工程を含み、任意選択で、水性組成物のｐＨが約５～約７、又は約６～６．５、例えば約６である。

【００２３】

第３の態様では、本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼとを含む水性組成物を安定化する方法に関し、
当該方法が、成分（ｉ）及び（ｉｉ）を、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の賦形剤と組み合わせることを含む。

【００２４】

関連する一態様（態様３ａ）において、本発明は、（ｉ）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安定化する方法に関し、
当該方法が、成分（ｉ）を、（ｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の賦形剤と組み合わせることを含む。

【００２５】

関連する一態様（態様３ｂ）において、本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼとを含む水性組成物を安定化する方法に関し、
当該方法が、成分（ｉ）及び（ｉｉ）と、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又はｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の賦形剤を組み合わせることを含む。

【００２６】

第３の態様（態様３ｃ）において、本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼとを含む水性組成物を安定化する方法に関し、当該方法が、成分（ｉ）及び（ｉｉ）を、（ｉｉｉ）０．１～１００ｍｇ／ｍＬの少なくとも１種の糖又は糖アルコールと組み合わせることを含む。

【００２７】

第４の態様では、対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防のための方法が提供され、当該方法が、対象に本発明の水性組成物を投与することを含む。

【００２８】

関連する一態様（態様４ａ）において、対象におけるＨＩＶ感染の治療又は予防のため

の方法が提供され、当該方法が、本発明のキットの生成物を任意選択でキットの生成物の２つ以上を組み合わせた後に対象に投与することを含む。

【００２９】

第５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、本発明の水性組成物が提供される。関連する一態様では、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発明のキットが提供される。

【００３０】

第６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の製造のための、本発明の水性組成物の使用が提供される。関連する一態様では、対象におけるＨＩＶ感染を治療又は予防するための医薬の製造のための本発明のキットが提供される。

【図面の簡単な説明】

【００３１】

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１－１】異なる保存条件下での外観、再懸濁性、及び注射可能性試験。

【図１－２】異なる保存条件下での外観、再懸濁性、及び注射可能性試験。

【図１－３】異なる保存条件下での外観、再懸濁性、及び注射可能性試験。

【図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２Ａ－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２Ａ－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２Ｂ－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２Ｂ－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２Ｃ】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験－再測定されたｐＨ。

【図３】ヒアルロニダーゼ融解温度試験。

【図４】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４Ａ】異なる保存条件下でのヒアルロニダーゼ融解温度試験－再測定されたｐＨ。

【図５】ヒアルロニダーゼ融解温度試験及びＣＭＣナトリウム濃度。

【００３２】

これらの図は、「実施例」のセクションで更に説明する。

【００３３】

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。例えば、実施形態は、明示的に別段の定めがない限り、全ての態様を指す。

【発明を実施するための形態】

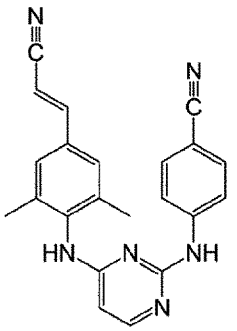
【００３４】

本発明の組成物

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

【００３５】

【化１】



【００３６】
「リルピビリン」とは、上記の構造式を有するリルピビリン、すなわち遊離塩基形態を意味する。
【００３７】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、リルピビリンを含む。
【００３８】
リルピビリンの薬学的に許容される塩は、対イオンが薬学的に許容されるものを意味する。薬学的に許容される塩は、リルピビリン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。
【００３９】
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、水性組成物中に懸濁された粒子、例えば、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。
【００４０】
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。
【００４１】
第１の好ましい粒径の実施形態では、リルピビリン粒子は、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のD_v90を有し得る。この実施形態では、粒子は、２００ｎｍ～約２μｍのD_v90を有し得る。この実施形態では、粒子は、約３００ｎｍ～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D_v90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D_v90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D_v90を有し得る。好ましくは、この実施形態では、粒子は、約５００ｎｍ～約１６００ｎｍのD_v90又は約５００ｎｍ～約１，０００ｎｍ、例えば、５００ｎｍ～約１６００ｎｍ又は５００ｎｍ～約１，０００ｎｍのD_v90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、例えば約５００ｎｍ～約６５０ｎｍ、最も好ましくは約５２５ｎｍ～約６４４ｎｍのD_v90を有する。
【００４２】
用語「D_v90」は、本明細書で使用される場合、粒子集団の９０体積％がそれ未満で見出される直径を指す。用語「D_v50」は、本明細書で使用される場合、粒子集団の５

０体積％がそれ未満で見出される直径を指す。用語「D_v10」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。

【００４３】

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D_v50を有し得る。この実施形態では、粒子は、約５０ｎｍ～約７００ｎｍのD_v50を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１００ｎｍ～約６００ｎｍのD_v50を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１５０ｎｍ～約５００ｎｍのD_v50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D_v50を有する。

【００４４】

第１の好ましい粒径の実施形態では、粒子は、約５００ｎｍ以下のD_v10を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１０ｎｍ～約５００ｎｍのD_v10を有し得る。この実施形態では、粒子は、約２５ｎｍ～約４００ｎｍのD_v10を有し得る。この実施形態では、粒子は、約５０ｎｍ～約３００ｎｍのD_v10を有し得る。この実施形態では、粒子は、約５０ｎｍ～約２００ｎｍのD_v10を有し得る。好ましくは、この実施形態では、リルピビリン粒子は、約７５ｎｍ～約２００ｎｍのD_v10を有する。

【００４５】

好ましくは、この実施形態では、リルピビリン粒子は、約５００ｎｍ～約１，６００ｎｍのD_v90、約２００ｎｍ～約５００ｎｍのD_v50、及び約７５ｎｍ～約２００ｎｍのD_v10を有する。

【００４６】

あるいは、リルピビリン粒子は、約５００ｎｍ～約１，０００ｎｍのD_v90、約２００ｎｍ～約５００ｎｍのD_v50、及び約７５ｎｍ～約２００ｎｍのD_v10を有する。

【００４７】

あるいは、リルピビリン粒子は、約４５０ｎｍ～約７００ｎｍのD_v90、約２００ｎｍ～約５００ｎｍのD_v50、及び約７５ｎｍ～約２００ｎｍのD_v10を有する。

【００４８】

第２の好ましい粒径の実施形態では、リルピビリン粒子は、約１μｍ～約１０μｍのD_v90を有し得る。この実施形態では、粒子は、約２μｍ～約９μｍのD_v90を有し得る。この実施形態では、粒子は、約３μｍ～約８μｍのD_v90を有し得る。この実施形態では、粒子は、約３μｍ～約７μｍのD_v90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D_v90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D_v90を有する。粒子は、約５μｍのD_v90を有し得る。粒子は、約６μｍのD_v90を有し得る。

【００４９】

第２の好ましい粒径の実施形態では、リルピビリン粒子は、約３μｍ以下のD_v50を有する。この実施形態では、粒子は、約２．５μｍ未満のD_v50を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１μｍ～約２．５μｍのD_v50を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１．２μｍ～約２．２μｍのD_v50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D_v50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D_v50を有する。

【００５０】

第２の好ましい粒径の実施形態では、リルピビリン粒子は、約１０００ｎｍ以下のD_v10を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１０ｎｍ～約１０００ｎｍのD_v10を有し得る。この実施形態では、粒子は、約１００ｎｍ～約７００ｎｍのD_v10を有し得る。この実施形態では、粒子は、約２００ｎｍ～約６００ｎｍのD_v10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D_v10を有する。

【００５１】

好ましくは、この実施形態では、粒子は、約４μｍ～約６μｍのD_v９０、約１．５μｍ～約２μｍのD_v５０、及び約３００ｎｍ～約５００ｎｍのD_v１０を有する。

【００５２】

好ましくは、この実施形態では、粒子は、約５μｍ～約６μｍのD_v９０、約１．５μｍ～約２．２μｍのD_v５０、及び約３００ｎｍ～約５００ｎｍのD_v１０を有する。

【００５３】

本明細書で使用されるD_v１０、D_v５０、及びD_v９０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。

【００５４】

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。

【００５５】

D_v１０、D_v５０、及びD_v９０を測定するために当技術分野で一般的に使用される他の方法としては、ディスク遠心分離、走査型電子顕微鏡（ＳＥＭ）、沈降場流動分画、及び光子相関分光法が挙げられる。

【００５６】

一実施形態では、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。

【００５７】

一実施形態では、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１２０００ｍｇ（例えば、約３０００ｍｇ～約１２０００ｍｇ）、好ましくは約１８００ｍｇ～約１０８００ｍｇ（例えば、約２７００ｍｇ～約１０８００ｍｇ、又は約１８００ｍｇ～約３６００ｍｇ）、最も好ましくは約１８００ｍｇ～約７２００ｍｇ、又は約２７００ｍｇ～約４５００ｍｇ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。

【００５８】

一実施形態では、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賦形剤（ａ）との比は約２００：１（ｗ／ｗ）～約４００：１（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（ｂ）との比は約２：１（ｗ／ｗ）～約３０：１（ｗ／ｗ）である。

【００５９】
一実施形態では、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賦形剤（ａ）との比は約２５０：１（ｗ／ｗ）～約３５０：１（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（ｂ）との比は約３：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である。
【００６０】
一実施形態では、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の賦形剤（ａ）に対する比は、約２０：１（ｗ／ｗ）～約４０００：１（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の賦形剤（ｂ）に対する比は、約１０：１（ｗ／ｗ）～約４０００：１（ｗ／ｗ）である。
【００６１】
一実施形態では、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賦形剤（ａ）との比は約２０：１（ｗ／ｗ）～約１０００：１（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（ｂ）との比は約１０：１（ｗ／ｗ）～約５００：１（ｗ／ｗ）である。
【００６２】
好ましい実施形態では、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の賦形剤（ａ）に対する比は、約５０：１（ｗ／ｗ）～約４００：１（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の賦形剤（ｂ）に対する比は、約１０：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である。
【００６３】
本発明のいくつかの態様（例えば、第１～第６の態様）では、水性組成物はヒアルロニダーゼを含む（態様１ａ、２ａ、３ａでは、ヒアルロニダーゼは任意選択である）。ヒアルロニダーゼは、例えば皮膚内で、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、及び／又は皮下への大量投与を可能に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。
【００６４】
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。
【００６５】
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。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、国際特許公開第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。
【００６６】

【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

【００６７】

一実施形態では、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。

【００６８】

一実施形態では、水性組成物中のヒアルロニダーゼの濃度は、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。

【００６９】

一実施形態では、水性組成物は、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）もしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩を更に含む。一実施形態では、水性組成物中のセルロース又はその誘導体は、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）もしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩である。一実施形態では、水性組成物は、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、水性組成物中のセルロース又はその誘導体は、ＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩であり、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　７　ＬＦ　ＰＨ又はＢｌａｎｏｓｅ　７　ＬＰ　ＥＰである。

【００７０】

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。

【００７１】

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１０ｍＰａｓ～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２０ｍＰａｓ～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。

【００７２】

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。

【００７３】

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９０ｋＤａ～約１１０ｋＤａ、例えば約９０ｋＤａである。

【００７４】
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への、セルロース又はその誘導体、例えば、ＣＭＣ又はその誘導体、又はその薬学的に許容される塩、及び／又はアミノ酸、又はその薬学的に許容される塩の添加が、ヒアルロニダーゼの溶融温度（T_m）を上昇させることを見出した（実施例６ａ）。これは、保存安定性が改善されたことを示す。
【００７５】
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へのセルロースもしくはその誘導体、例えばＣＭＣもしくはその誘導体、又は薬学的に許容されるその塩の添加が、ストレス試験条件下での保存後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９）。これは、保存安定性が改善されたことを示す。
【００７６】
一実施形態では、本発明の水性組成物は、冷蔵温度、例えば約２～８℃、例えば５℃で、本明細書で定義される期間のうちの１つにわたって保存される場合、本明細書の他の箇所で定義されるように、保存安定性であり得る。一実施形態では、本発明の水性組成物は、本明細書の他の箇所で定義されるように、およそ室温、例えば約２５℃で、本明細書で定義される期間のうちの１つにわたって保存される場合、保存安定性であり得る。一実施形態では、本発明の水性組成物は、本明細書の他の箇所で定義されるように、約３０℃で保存された場合、本明細書で定義される期間のうちの１つの間、保存安定性であり得る。
【００７７】
一実施形態では、水性組成物は、約０．１ｍｇ／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、水性組成物は、約０．１ｍｇ／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、水性組成物は、約０．１ｍｇ／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、水性組成物は、約０．１ｍｇ／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、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／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、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約７ｍｇ／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、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／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、水性組成物は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／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、水性組成物は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／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。好ましい実施形態では、水性組成物は、約０．５ｍｇ／ｍＬ～約１．５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。より好ましい実施形態では、水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１．５ｍｇ／ｍＬ、例えば約１ｍｇ／ｍＬのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を含む。
【００７８】
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された水性組成物は、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。
【００７９】
一実施形態では、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。
【００８０】
一実施形態では、水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０１ｍｇ～約２ｍｇ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、水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０２ｍｇ～約１ｍｇ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、水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０２ｍｇ～約０．５ｍｇ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、水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０２ｍｇ～約０．１ｍｇ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、水性組成物は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０３ｍｇ～約０．０７ｍｇのＣＭＣ又は薬学的に許容されるその塩を含む。別の好ましい実施形態では、水性組成物は、１００Ｕのヒアルロニダーゼ当たり約０．０１ｍｇ～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０．０５ｍｇ～約０．１５ｍｇ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０．０５ｍｇのＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩、又は例えば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。

【００８１】

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。

【００８２】

一実施形態では、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約８０ｍｇ／ｍＬのアミノ酸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、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む。別の好ましい実施形態では、水性組成物は、約１５ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬ又は約１５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのアミノ酸又はその薬学的に許容される塩、例えば約２０ｍｇ／ｍＬを含む。

【００８３】

一実施形態では、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのグリシ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、水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのグリシ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、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのグリシ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、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬのグリシ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、水性組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬのグリシン又はその薬学的に許容される塩を含む。

【００８４】

一実施形態では、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む。好ましい実施形態では、水性組成物は、約１５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む。別の好ましい実施形態では、水性組成物は、約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む。

【００８５】

一実施形態では、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約７０ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩を含む。一実施形態では、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩を含む。好ましい実施形態では、水性組成物は、約１５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩、例えば、約２０ｍｇ／ｍＬのア

ルギニン塩酸塩を含む。
【００８６】
好ましい実施形態では、水性組成物は、アルギニン又はアルギニン塩酸塩（アミノ酸として）及び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、水性組成物は、アルギニン塩酸塩（アミノ酸として）及びＣＭＣナトリウムを含む。
【００８７】
一実施形態では、水性組成物は、糖又は糖アルコールを更に含む。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、グルコース、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グルコース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。一実施形態では、水性組成物は、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更に含む。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（例えばアルギニン塩酸塩）である。一実施形態では、水性組成物は、糖又は糖アルコール及びＣＭＣ又はその薬学的に許容される塩を更に含む。
【００８８】
好ましい実施形態では、水性組成物は、スクロース（糖又は糖アルコールとして）及びＣＭＣ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、水性組成物は、スクロース（糖又は糖アルコールとして）及びＣＭＣナトリウムを更に含む。
【００８９】
一実施形態では、水性組成物はグルコースを含まず、例えばそれはグルコース一水和物を含まない。
【００９０】
一実施形態では、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む。一実施形態では、水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む。一実施形態では、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む。好ましい実施形態では、水性組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む。より好ましい実施形態では、水性組成物は、約４５ｍｇ／ｍＬ～約５５ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコール、例えば約５０ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む。
【００９１】
一実施形態では、水性組成物は、例えば糖又は糖アルコールとして、グルコース及び／又はグルコース一水和物を含む。
【００９２】
一実施形態では、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのグルコース一水和物を含む。一実施形態では、水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのグルコース一水和物を含む。一実施形態では、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬのグルコース一水和物を含む。好ましい実施形態では、水性組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのグルコース一水和物を含む。
【００９３】
一実施形態では、水性組成物は、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む。一実施形態では、水性組成物は、約１ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む。一実施形態では、水性組成物は、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む。好ましい実施形態では、水性組成物は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約７０

ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む。より好ましい実施形態では、水性組成物は、約４５ｍｇ／ｍＬ～約５５ｍｇ／ｍＬ、例えば約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む。一実施形態では、セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１０００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：５００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：２００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比は、約１：１０（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である。好ましい実施形態では、セルロースもしくはその誘導体又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比は、約１：１５（ｗ／ｗ）～約１：６０（ｗ／ｗ）、例えば、１：１６（ｗ／ｗ）又は１：５０（ｗ／ｗ）である。

【００９４】

一実施形態では、ＣＭＣナトリウムとスクロースとの比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１０００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、ＣＭＣナトリウムとスクロースとの比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：５００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、ＣＭＣナトリウムとスクロースとの比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：２００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、ＣＭＣナトリウムとスクロースとの比は、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である。一実施形態では、ＣＭＣナトリウムとスクロースとの比は、約１：１０（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である。好ましい実施形態では、ＣＭＣナトリウム対スクロースの比は、約１：１５（ｗ／ｗ）～約１：６０（ｗ／ｗ）、例えば、１：１６（ｗ／ｗ）又は１：５０（ｗ／ｗ）である。

【００９５】

一実施形態では、水性組成物は、１つ以上の表面修飾剤を更に含む。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。

【００９６】

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、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。

【００９７】

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、なら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。

【００９８】

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。

【００９９】

一実施形態では、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、水性組成物は、約５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。

【０１００】

一実施形態では、水性組成物は、約１５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬ、例えば約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。一実施形態では、水性組成物は、約１５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬ、例えば約２０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。一実施形態では、水性組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬ、例えば約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。

【０１０１】

一実施形態では、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、水性組成物は、約２５ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。好ましい実施形態では、水性組成物は、約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、例えば約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む。

【０１０２】
一実施形態では、水性組成物は、ポロキサマーと、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１０：１以上である。一実施形態では、水性組成物は、ポロキサマーと、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１０：１～約６０：１である。一実施形態では、水性組成物は、ポロキサマーと、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１０：１～約３０：１である。一実施形態では、水性組成物は、ポロキサマーと、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１０：１～約２０：１である。一実施形態では、水性組成物は、ポロキサマーと、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１０：１～約１５：１である。好ましい実施形態では、水性組成物は、ポロキサマーと、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。好ましい実施形態では、水性組成物は、ポロキサマーと、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１０：１である。この比は重量比である。

【０１０３】
一実施形態では、水性組成物は、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１０：１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、水性組成物は、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１０：１未満～約３：１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、水性組成物は、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１０：１未満～約４：１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、水性組成物は、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１０：１未満～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、水性組成物は、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１μｍ～約１０μｍ、約２μｍ～約９μｍ、約３μｍ～約８μｍ、又は約３μｍ～約７μｍ、例えば約４μｍ～約６μｍ、例えば約４μｍ又は約５μｍ又は約６μｍのＤｖ９０を有する。この比は重量比である。

【０１０４】

一実施形態では、水性組成物は、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１０：１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１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物は、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１０：１～約３：１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１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物は、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１０：１～約４：１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１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物は、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１０：１～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１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する。好ましい実施形態では、水性組成物は、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１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する。この比は重量比である。

【０１０５】

一実施形態では、水性組成物は、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１０：１以上であり、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、水性組成物は、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１０：１～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５００ｎｍ～約１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物は、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１０：１～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５００ｎｍ～約１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。一実施形態では、水性組成物は、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１０：１～約２０：１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。一実施形態では、水性組成物は、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１０：１～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、水性組成物は、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。

好ましい実施形態では、水性組成物は、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１０：１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。この比は重量比である。

【０１０６】

一実施形態では、水性組成物は、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１０：１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、水性組成物は、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１０：１～約３：１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。一実施形態では、水性組成物は、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１０：１～約４：１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。一実施形態では、水性組成物は、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１０：１～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のＤｖ９０を有する。好ましい実施形態では、水性組成物は、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。この比は重量比である。

【０１０７】

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得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得る塩と表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約１：１～約３０：１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得る塩と表面修飾剤との相対量（ｗ／ｗ）は、約１：１～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５：１～約１５：１、例えば約１０：１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。

【０１０８】

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得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得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得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。

【０１０９】

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。

【０１１０】

一実施形態では、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。

【０１１１】

水性組成物は、水、例えば注射用滅菌水を含む。

【０１１２】

一実施形態では、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。

【０１１３】

一実施形態では、水性組成物のｐＨは、約５～約７である。一実施形態では、水性組成物のｐＨは、約６～約７である。一実施形態では、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、水性組成物のｐＨは、約６である。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。

【０１１４】

一実施形態では、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。好ましい実施形態では、キレート剤は、クエン酸、例えばクエン酸一水和物である。

【０１１５】

一実施形態では、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。

【０１１６】

一実施形態では、水性組成物は、等張性である。

【０１１７】

一実施形態では、水性組成物は、等張化剤を含まない。

【０１１８】

一実施形態では、水性組成物は、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）を含まない。

【０１１９】

一実施形態では、水性組成物は、実質的にグルコースを含まず、例えば、約１０％ｗ／ｗ未満のグルコース、又は約５％ｗ／ｗ未満のグルコース、又は好ましくは約１％ｗ／ｗ未満のグルコースを含む。

【０１２０】

一実施形態では、本発明の水性組成物は、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。

【０１２１】
第１の態様の特定の実施形態では、本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬのセルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩とを含む水性組成物に関する。
【０１２２】
第１の態様の特定の実施形態では、本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬのセルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｖ）糖とを含む水性組成物に関する。
【０１２３】
第１の態様の特定の実施形態では、本発明は、（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩、及び
（ｂ）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に関する。
【０１２４】
特定の実施形態では、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、
ＣＭＣ又はその医薬的に許容される塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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から選択される１つ以上の成分を更に含み、任意選択で、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、
グルコース一水和物と、
ＣＭＣ又はその医薬的に許容される塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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から選択される１つ以上の成分を更に含み、任意選択で、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。
【０１２６】
特定の実施形態では、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、
アミノ酸又はその薬学的に許容される塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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。
【０１２７】
特定の実施形態では、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、
グリシンとを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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。

【０１２８】
特定の実施形態では、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、
グリシン又はその医薬的に許容される塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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。

【０１２９】
特定の実施形態では、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、
アルギニンとを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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。

【０１３０】
特定の実施形態では、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、
アルギニン塩酸塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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。

【０１３１】
特定の実施形態では、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、
アルギニン又はその医薬的に許容される塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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。

【０１３２】
特定の実施形態では、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、
スクロースと、
ＣＭＣ又はその医薬的に許容される塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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。

【０１３３】

特定の実施形態では、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、
スクロースと、
ＣＭＣナトリウムとを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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から選択される１つ以上の成分を更に含む。

【０１３４】

特定の実施形態では、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、
アルギニン又はその薬学的に許容される塩と、
ＣＭＣ又はその医薬的に許容される塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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から選択される１つ以上の成分を更に含む。

【０１３５】

特定の実施形態では、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、
アルギニン又はその薬学的に許容される塩と、
ＣＭＣナトリウムとを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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から選択される１つ以上の成分を更に含む。

【０１３６】

特定の実施形態では、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、
アルギニン塩酸塩と、
ＣＭＣ又はその医薬的に許容される塩とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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から選択される１つ以上の成分を更に含む。

【０１３７】

特定の実施形態では、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、
アルギニン塩酸塩と、
ＣＭＣナトリウムとを含み、

水性組成物のｐＨは約６～約７であり、
任意選択で、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から選択される１つ以上の成分を更に含む。

【０１３８】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムとを含み、
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、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムとを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
水性組成物が、１００Ｕのｒ ＨｕＰＨ２０当たり約０．００２ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００Ｕのｒ ＨｕＰＨ２０当たり約５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、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、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムとを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約６．５であり、
水性組成物が、１００Ｕのｒ ＨｕＰＨ２０当たり約０．０１ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００Ｕのｒ ＨｕＰＨ２０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む。

【０１４１】

特定の実施形態では、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とを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約６．５であり、
任意選択で、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。

【０１４２】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、

ＣＭＣナトリウムと、及び
グルコース一水和物及び／又はスクロースとを含み、
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。

【０１４３】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
スクロースとを含み、
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む。

【０１４４】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
アルギニン又はその医薬的に許容される塩とを含み、
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む。

【０１４５】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
アルギニン塩酸塩とを含み、
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む。

【０１４６】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
グルコース一水和物及び／又はスクロースとを含み、
水性組成物のｐＨは約６～約６．５である。
水性組成物が、１００Ｕのｒ Ｈｕ ＰＨ２０当たり約０．００２５ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００Ｕのｒ Ｈｕ ＰＨ２０当たり約５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、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。

【０１４７】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、

リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
グルコース一水和物及び／又はスクロースとを含み、
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０．０１ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．２５ｍｇのＣＭＣナトリウム、例えば、１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり０．０５ｍｇのＣＭＣナトリウム又は１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり０．１５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、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む。

【０１４８】
特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
スクロースとを含み、
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０．０１ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．２５ｍｇのＣＭＣナトリウム、例えば、１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり０．０５ｍｇのＣＭＣナトリウム又は１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり０．１５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、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む。

【０１４９】
特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
アルギニン又はその医薬的に許容される塩とを含み、
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０．０１ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．２５ｍｇのＣＭＣナトリウム、例えば、１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり０．０５ｍｇのＣＭＣナトリウム又は１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり０．１５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、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む。

【０１５０】
特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、
ＣＭＣナトリウムと、及び
アルギニン塩酸塩とを含み、
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０．０１ｍｇのＣＭＣナトリウム～１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり約０．２５ｍｇのＣＭＣナトリウム、例えば、１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり０．０５ｍｇのＣＭＣナトリウム又は１００ＵのｒＨｕＰＨ２０当たり０．１５ｍｇのＣＭＣナトリウムを含み、
任意選択で、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む。

【０１５１】

特定の実施形態では、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とを含み、
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。

【０１５２】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
リルピビリンと、及び
アルギニンＨＣｌとを含み、
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。

【０１５３】

特定の実施形態では、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、及び糖又は糖アルコールとを含み、
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。

【０１５４】

特定の実施形態では、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、及び糖又は糖アルコールとを含み、
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３０：１（ｗ／ｗ）であり、
任意選択で、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。

【０１５５】

特定の実施形態では、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及び糖又は糖アルコールとを含み、
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５：１（ｗ／ｗ）～約１６：１（ｗ／ｗ）であり、
任意選択で、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。

【０１５６】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
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とを含み、
任意選択で、リルピビリンが約１６００ｎｍ以下の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１０：１以上である。

【０１５７】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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０．５ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約４５ｍｇ／ｍＬ～約５５ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約１０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、水性組成物が約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、例えば約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８を含む場合、リルピビリンは、約３μｍ～約７μｍ、例えば約６μｍのＤｖ９０を有する。別の特定の実施形態では、Ｄｖ９０は約５μｍである。

【０１５８】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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０．５ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約４５ｍｇ／ｍＬ～約５５ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約１０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、水性組成物が、約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬ、例えば、約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８を含み、リルピビリンが、約５００ｎｍ～１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。

【０１５９】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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０．５ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約４５ｍｇ／ｍＬ～約５５ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約１０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
任意選択で、水性組成物が約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８を含む場合、リルピビリンは、約５００ｎｍ～１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。

【０１６０】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／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、
リルピビリンが、約４μｍ～約６μｍ、例えば約６μｍのＤｖ９０を有する。別の特定の実施形態では、Ｄｖ９０は約５μｍである。

【０１６１】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／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、
リルピビリンが約５００ｎｍ～約１６００μｍのＤｖ９０を有する。

【０１６２】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
リルピビリンが約５００ｎｍ～約１６００μｍのＤｖ９０を有する。

【０１６３】

特定の実施形態では、水性組成物は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
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１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリンとポロキサマー３３８との重量比は約１０：１以上である。

【０１６４】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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０．５ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約１０ｍｇ／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１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリンとポロキサマー３３８との重量比は約１０：１以上である。

【０１６５】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約１８００Ｕ／ｍＬ～約２２００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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０．５ｍｇ／ｍＬ～約５ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約１５ｍｇ／ｍＬ～約２５ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約１０ｍｇ／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１６００ｎｍ以下のＤｖ９０を有する場合、リルピビリンとポロキサマー３３８との重量比は、約１０：１以下である。

【０１６６】

特定の実施形態では、水性組成物は、

約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／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、
リルピビリンが、約４μｍ～約６μｍ、例えば約６μｍのＤｖ９０を有する。別の特定の実施形態では、Ｄｖ９０は約５μｍである。

【０１６７】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／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、
リルピビリンが、約５００ｎｍ～１６００μｍのＤｖ９０を有する。

【０１６８】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８とを含み、
リルピビリンが約５００ｎｍ～１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。

【０１６９】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８と、
約２ｍｇ／ｍＬの$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$と、
約１ｍｇ／ｍＬクエン酸・Ｈ２Ｏと、
水酸化ナトリウム（ｐＨ６の適量）と、及び
水（適量１ｍＬ）とを含み、
リルピビリンが、約４μｍ～約６μｍ、例えば約６μｍのＤｖ９０を有する。別の特定の実施形態では、Ｄｖ９０は約５μｍである。

【０１７０】

特定の実施形態では、水性組成物は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８と、
約２ｍｇ／ｍＬの$NaH_2PO_4 \cdot H_2O$と、
約１ｍｇ／ｍＬクエン酸・Ｈ２Ｏと、
水酸化ナトリウム（ｐＨ６の適量）と、及び
水（適量１ｍＬ）とを含み、
リルピビリンが、約５００ｎｍ～１６００μｍのＤｖ９０を有する。

【０１７１】

特定の実施形態では、水性組成物は、

約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８と、
約２ｍｇ／ｍＬのNaH_2PO_4・Ｈ２Ｏと、
約１ｍｇ／ｍＬクエン酸・Ｈ２Ｏと、
水酸化ナトリウム（ｐＨ６の適量）と、及び
水（適量１ｍＬ）とを含み、
リルピビリンが約５００ｎｍ～１６００ｎｍのＤｖ９０を有する。

【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】
好ましい実施形態では、約５～約７（好ましくは約６）のｐＨを有し、以下を含む水性組成物が提供される。
（ｉ）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、
（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、
（ｉｉｉ）０．１～１００ｍｇ／ｍＬのグルコース又はグルコース一水和物（例えばグルコース）と、
（ｉｖ）不活性ガス（例えば窒素）のブランケットと、及び
（ｖ）抗酸化剤（例えば、メチオニン）、例えば、約１ｍｇ／ｍＬ～約２ｍｇ／ｍＬ、例えば、１．５ｍｇ／ｍＬとを含む。

【０１７４】
一態様では、約６～約６．５、好ましくは６のｐＨを有する水性組成物が提供され、
（ｉ）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、及び
（ｉｉ）ヒアルロニダーゼとを含む。

【０１７５】
一態様では、約６～約６．５、好ましくは６のｐＨを有する水性組成物が提供され、
（ｉ）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、
（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、及び
（ｉｉｉ）抗酸化剤（例えば、メチオニン）、例えば、約１ｍｇ／ｍＬ～約２ｍｇ／ｍＬ、例えば、１．５ｍｇ／ｍＬとを含む。

【０１７６】
一態様では、約６～約６．５、好ましくは６のｐＨを有する水性組成物が提供され、
（ｉ）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、
（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、
（ｉｉｉ）抗酸化剤（例えばメチオニン）、例えば約１ｍｇ／ｍＬ～約２ｍｇ／ｍＬ、例えば１．５ｍｇ／ｍＬと、及び
（ｉｖ）０．１～１００ｍｇ／ｍＬのグルコース又はグルコース一水和物（例えば、グルコース）とを含む。

【０１７７】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒径分布の経時的な変化を低減する。この減少は、賦形剤（ａ）及び／又は（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０１７８】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒径分布の経時的な変化を低減する。この減少は、賦形剤（ａ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１７９】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒径分布の経時的な変化を低減する。この減少は、賦形剤（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１８０】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒径分布の経時的な変化を低減する。この減少は、賦形剤（ａ）及び（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１８１】
本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒径分布の経時的な変化を低減することであり得る。この減少は、賦形剤（ａ）及び／又は（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１８２】
本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒径分布の経時的な変化を低減することであり得る。この減少は、賦形剤（ａ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１８３】
本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒径分布の経時的な変化を低減することであり得る。この減少は、賦形剤（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１８４】
本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒径分布の経時的な変化を低減することであり得る。この減少は、賦形剤（ａ）及び（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１８５】
例えば、粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値は、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の値の約２０％以内を維持し得る。
【０１８６】
更なる例として、粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値は、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の値の約１０％以内を維持し得る。
【０１８７】
例えば、粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値は、水性組成物を約５℃で約１、約２、約４、約８、約１６、又は約３２週間保存した後に、元の値の約２０％以内を維持し得る。
【０１８８】
更なる例として、粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値は、水性組成物を約５℃で約１、約２、約４、約８、約１６、又は約３２週間保存した後に、元の値の約１０％以内を維持し得る。
【０１８９】
例えば、粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値は、水性組成物を約２５℃で約１、約２、約４、約８、約１６、又は約３２週間保存した後に、元の値の約２０％以内を維持し得る。

【０１９０】
更なる例として、粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値は、水性組成物を約２５℃で約１、約２、約４、約８、約１６、又は約３２週間保存した後に、元の値の約１０％以内を維持し得る。
【０１９１】
例えば、粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値は、水性組成物を約２５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の値の約２０％以内を維持し得る。
【０１９２】
更なる例として、粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値は、水性組成物を約２５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の値の約３０％以内を維持し得る。
【０１９３】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ある期間、例えば、約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月にわたってヒアルロニダーゼ活性を維持する。この維持は、賦形剤（ａ）及び／又は（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１９４】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ある期間、例えば、約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月にわたってヒアルロニダーゼ活性を維持する。この維持は、賦形剤（ａ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１９５】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ある期間、例えば、約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月にわたってヒアルロニダーゼ活性を維持する。この維持は、賦形剤（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１９６】
好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ある期間、例えば、約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月にわたってヒアルロニダーゼ活性を維持する。この維持は、賦形剤（ａ）及び（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１９７】
本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、ヒアルロニダーゼ活性を経時的に維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）及び／又は（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１９８】
本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、ヒアルロニダーゼ活性を経時的に維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０１９９】
本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、ヒアルロニダーゼ活性を経時的に維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０２００】
本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、ヒアルロニダーゼ活性を経時的に維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）及び（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。
【０２０１】
例えば、組成物は、ある期間、例えば、約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月にわたってヒアルロニダーゼ活性を維持することができる。これは、保存が約５℃又は約２５℃である場合であり得る。
【０２０２】
更なる例として、ヒアルロニダーゼ活性は、水性組成物を約５℃又は約２５℃で約１、

約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の活性の少なくとも５０％維持し得る。

【０２０３】

更なる例として、ヒアルロニダーゼ活性は、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後、元の活性の少なくとも５０％維持し得る。

【０２０４】

更なる例として、ヒアルロニダーゼ活性は、水性組成物を約５℃又は約２５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の活性の少なくとも２５％維持し得る。

【０２０５】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ある期間、例えば、約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月にわたって、ヒアルロニダーゼ濃度（例えば、サイズ排除クロマトグラフィによって決定される）を維持する。

【０２０６】

この維持は、賦形剤（ａ）及び／又は（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２０７】

この維持は、賦形剤（ａ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２０８】

この維持は、賦形剤（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２０９】

この維持は、賦形剤（ａ）及び（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２１０】

本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、ヒアルロニダーゼ濃度（例えば、サイズ排除クロマトグラフィによって決定される）を経時的に維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）及び／又は（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２１１】

本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、ヒアルロニダーゼ濃度（例えば、サイズ排除クロマトグラフィによって決定される）を経時的に維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２１２】

本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、ヒアルロニダーゼ濃度（例えば、サイズ排除クロマトグラフィによって決定される）を経時的に維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２１３】

本発明の使用（水性組成物を安定化させる方法における使用）において、安定化は、ヒアルロニダーゼ濃度（例えば、サイズ排除クロマトグラフィによって決定される）を経時的に維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）及び（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２１４】

例えば、組成物は、ある期間、例えば、約１週間、約２週間、約１ヶ月、約３ヶ月、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月にわたって、ヒアルロニダーゼ濃度（例えば、サイズ排除クロマトグラフィによって決定される）を維持することができる。これは、保存が約５℃又は約２５℃である場合であり得る。

【０２１５】

更なる例として、ヒアルロニダーゼの元の濃度の少なくとも２５％は、水性組成物を約５℃又は約２５℃で約１週間、約２週間、約６ヶ月間、約１２ヶ月間、約１８ヶ月間、又は約２４ヶ月間保存した後に残存し得る。

【０２１６】

更なる例として、水性組成物を約５℃又は約２５℃で約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月保存した後、ヒアルロニダーゼ濃度の元の濃度の少なくとも５０％が残存し得る。

【０２１７】

更なる例として、水性組成物を約５℃又は約２５℃で約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月保存した後、ヒアルロニダーゼ濃度の元の濃度の少なくとも９５％が残存し得る。

【０２１８】

好ましい実施形態では、本発明の組成物は、ある期間、例えば、約１週間、約２週間、約１ヶ月、約３ヶ月、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月にわたってヒアルロニダーゼ純度を維持する。

【０２１９】

この維持は、賦形剤（ａ）及び／又はｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２２０】

この維持は、賦形剤（ａ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２２１】

この維持は、賦形剤（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２２２】

この維持は、賦形剤（ａ）及び（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２２３】

本発明の使用（水性組成物を安定化する方法における使用）において、安定化は、経時的にヒアルロニダーゼ純度を維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）及び／又は（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２２４】

本発明の使用（水性組成物を安定化する方法における使用）において、安定化は、経時的にヒアルロニダーゼ純度を維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２２５】

本発明の使用（水性組成物を安定化する方法における使用）において、安定化は、経時的にヒアルロニダーゼ純度を維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２２６】

本発明の使用（水性組成物を安定化する方法における使用）において、安定化は、経時的にヒアルロニダーゼ純度を維持することであり得る。この維持は、賦形剤（ａ）及び（ｂ）が組成物に添加されていない組成物と比較してもよい。

【０２２７】

例えば、組成物は、ある期間にわたって、例えば、約１週間、約２週間、約１ヶ月、約３ヶ月、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月にわたってヒアルロニダーゼ純度を維持する（すなわち、分解物の存在を低減する）ことができる。これは、保存が約５℃又は約２５℃である場合であり得る。

【０２２８】

更なる例として、水性組成物を約５℃又は約２５℃で約１週間、約２週間、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月間保存した後に、元のヒアルロニダーゼの５０％未満が分解物に分解される。

【０２２９】
更なる例として、水性組成物を約５℃又は約２５℃（例えば、約５℃）で約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元のヒアルロニダーゼの２５％未満が分解物に分解される。
【０２３０】
更なる例として、水性組成物を約５℃又は約２５℃（例えば、約５℃）で約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元のヒアルロニダーゼの２０％未満が分解物に分解される。
【０２３１】
更なる例として、水性組成物を約５℃又は約２５℃（例えば、約５℃）で約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元のヒアルロニダーゼの５％未満が分解物に分解される。
【０２３２】
一実施形態では、測定される分解物は、ヒアルロニダーゼの酸化種である。特定の実施形態では、測定される分解物は、酵素活性が低下したヒアルロニダーゼの酸化種である。
【０２３３】
本発明の組成物の利用
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。
【０２３４】
したがって、一態様では、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５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水性組成物に関する。第６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の製造のための、本明細書で定義される水性組成物の使用に関する。
【０２３５】
好ましい実施形態では、対象はヒトである。
【０２３６】
一実施形態では、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４ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は約５ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は、約６ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は約７ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は約８ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は約９ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は約１０ヶ月である。一実施形態では、時間間隔は約１１ヶ月である。
【０２３７】
一実施形態では、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、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、水性組成物は皮下注射によって投与される。
【０２３８】
別の実施形態では、水性組成物は、手動注射プロセスによって投与される。
【０２３９】
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、水性組成物は、約２８０ｍＯｓｍ／ｋｇ～約６００ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。別の実施形態では、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

性組成物は、約２９０ｍＯｓｍ／ｋｇのオスモル濃度を有する。

【０２４０】

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。

【０２４１】

一実施形態では、各投与は、本明細書に記載の最大約１５０ｍＬの水性組成物を含む。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の水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約３ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約４ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約５ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約６ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約７ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約８ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約９ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１０ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１１ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１２ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１３ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１４ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１５ｍＬの水性組成物を含む。別の実施形態では、各投与は、約１８ｍＬの水性組成物を含む。好ましい実施形態では、各投与は、約３ｍＬ、約７ｍＬ、又は約１５ｍＬの水性組成物を含む。

【０２４２】

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。

【０２４３】

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２７０

０ｍｇ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。

【０２４４】

一実施形態では、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩は、対象におけるリルピビリンの血漿中濃度が、投与後少なくとも３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１００ｎｇ／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、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。

【０２４５】

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。

【０２４６】

一実施形態では、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。特定の実施形態では、本発明は、ａ）本発明の組成物又はキット、及びｂ）１つ以上の他の抗レトロウィルス剤を含む第２の組成物を含むキットである。

【０２４７】

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、本明細書に記載の水性組成物と同じ断続的な時間間隔で投与され、例えば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、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、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、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、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。

【０２４８】

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、ならびに痴呆及び症状（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）、ならびに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。

【０２４９】

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。

【０２５０】

「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。

【０２５１】

「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。

【０２５２】

一般的定義

「含む（comprising）」という用語は、「含む（including）」ならびに「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。

【０２５３】

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。

【０２５４】

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。

【０２５５】

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。

【０２５６】

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。

【０２５７】

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。

【０２５８】

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。

【０２５９】

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】

【０２６０】

実施例１－ストレス試験条件下での外観試験

本実施例は、異なる条件下で保存した後の、それぞれが異なる組み合わせの賦形剤を有する様々な組成物の外観を比較する。

【０２６１】

以下の賦形剤を含むリルピビリンナノ粒子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５Ｎ水溶液（ｐＨ６．０の適量）。
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２６２】

組成物Ａ～Ｅは、以下の表１に要約されるように、上記の成分を添加又は調整することによって調製した。組成物Ａ～Ｅでは、水酸化ナトリウム水溶液５Ｎを用いてｐＨを６．０に調整した。

【０２６３】

【表２】

表１：組成物Ａ～Ｅ

組成物	追加の又は調整された成分
Ａ	グルコース一水和物（１９．２５ｍｇ）
Ｂ	グルコース一水和物（１９．２５ｍｇ） ＣＭＣナトリウム（１ｍｇ／ｍＬ）
Ｃ	グリシン（１３．３ｍｇ／ｍＬ）
Ｄ	アルギニンＨＣｌ（２０．８５ｍｇ／ｍＬ）
Ｅ	スクロース（５６．８ｍｇ／ｍＬ） ＣＭＣナトリウム（１ｍｇ／ｍＬ）

【０２６４】

リルピビリンナノ粒子（Ｄｖ１０＝９５ｎｍ、Ｄｖ５０＝２２０ｎｍ、及びＤｖ９０＝４９４ｎｍ）を用いて、組成物Ａ及びＢを調製した。

【０２６５】

組成物Ｃ～Ｅは、リルピビリンナノ粒子（Ｄｖ１０＝１０２ｎｍ、Ｄｖ５０＝２３４ｎｍ、及びＤｖ９０＝５１２ｎｍを有する）を使用して調製した。

【０２６６】

結果を図１に示す。２５Ｇ×３／４”針を用いて注射可能性を試験した。

【０２６７】

実施例２－粒径

本実施例は、５℃で１ヶ月、３ヶ月、及び６ヶ月の保存条件後の懸濁液中のリルピビリンの粒径に対する、それぞれが賦形剤の異なる組み合わせを有する種々の組成物の効果を調査する。

【０２６８】

リルピビリンナノ粒子の組成物Ａ～Ｅ（実施例１と同様のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０を有する）を実施例１と同様に調製した。

【０２６９】

組成物を５℃の条件下で１ヶ月間保存した。リルピビリン粒径を以下の方法に従って測定した。

【０２７０】

粒径分布測定

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。

【０２７１】

結果を表２及び図２Ａに示す。

【０２７２】

【表３】

表２：粒径

組成物	Dv10／μm		Dv50／μm		Dv90／μm	
	t_0	t_{1month}（5℃）	t_0	t_{1month}（5℃）	t_0	t_{1month}（5℃）
A	0.115	0.118	0.254	0.262	0.556	0.581
B	0.111	0.116	0.244	0.255	0.535	0.561
C	0.118	0.123	0.259	0.267	0.563	0.573
D	0.117	0.123	0.257	0.266	0.558	0.571
E	0.114	0.119	0.251	0.260	0.548	0.566

【０２７３】

【表４】

表２Ａ：粒径

組成物	Dv10／μm		Dv50／μm		Dv90／μm	
	t_{3month}（5℃）	t_{6month}（5℃）	t_{3month}（5℃）	t_{6month}（5℃）	t_{3month}（5℃）	t_{6month}（5℃）
A	0.117	0.114	0.265	0.257	0.610	0.621
B	0.113	0.111	0.252	0.249	0.570	0.566
C	0.120	0.118	0.264	0.263	0.583	0.591
D	0.120	0.118	0.264	0.263	0.583	0.589
E	0.116	0.113	0.257	0.253	0.573	0.568

【０２７４】

実施例３－純度アッセイ

本実施例は、異なる条件下で保存した後の、それぞれが異なる組み合わせの賦形剤を有する様々な組成物のリルピビリンアッセイデータを比較する。

【０２７５】

リルピビリンナノ粒子の組成物Ａ～Ｅを実施例１のように調製した。

【０２７６】

次いで、組成物を５℃の冷蔵庫に２日間～２週間保存した。組成物のリルピビリンアッセイ測定は、すぐに、ならびに５、２５、及び４０℃で１ヶ月間保存した後に行った。リルピビリン量は、以下の方法に従って決定した。

【０２７７】

リルピビリンアッセイ測定

組成物中に存在するリルピビリンの量の測定は、２８０ｎｍでのＵＶ検出による勾配超高性能液体クロマトグラフィ（ＵＨＰＬＣ）法に基づいた。同じ方法を使用して、以下で不純物１と呼ぶ組成物中の特定の不純物の量も決定した。

【０２７８】

結果を表３に示す。

【０２７９】

【表５】

表３：アッセイデータ

組成物		リルピビリン（％）	不純物１（％）
A	t_0	９９．８	０．０９
	t_{1month}（５℃）	９９．２	０．０９
	t_{1month}（２５℃）	９９．１	０．０９
	t_{1month}（４０℃）	１００．１	０．０９
B	t_0	９９．５	０．０９
	t_{1month}（５℃）	９８．９	０．０９
	t_{1month}（２５℃）	９８．５	０．０９
	t_{1month}（４０℃）	９９．２	０．０９
C	t_0	９６．５	０．０９
	t_{1month}（５℃）	９６．２	０．０８
	t_{1month}（２５℃）	９６．８	０．０９
	t_{1month}（４０℃）	９６．５	０．０８
D	t_0	９５．９	０．０９
	t_{1month}（５℃）	９５．６	０．０８
	t_{1month}（２５℃）	９６．０	０．０９
	t_{1month}（４０℃）	９６．２	０．０９
E	t_0	９７．５	０．０９
	t_{1month}（５℃）	９７．２	０．１０
	t_{1month}（２５℃）	９７．３	０．０９
	t_{1month}（４０℃）	９７．７	０．０８

【０２８０】

実施例４－ｐＨ

本実施例は、異なる条件下で保存した後の、それぞれが異なる組み合わせの賦形剤を有する様々なリルピビリン組成物のｐＨを比較する。

【０２８１】

リルピビリンナノ粒子の組成物Ａ～Ｅを実施例１のように調製した。

【０２８２】

組成物を５、２５、及び４０℃の条件下で１ヶ月間保存した。ｐＨは以下の方法に従って決定した。

【０２８３】

ｐＨ測定

組成物のｐＨは、ベンチトップｐＨメーターを用いて測定した。ｐＨメーターを、４．０及び７．０への２点較正で前もって較正し、温度について補正した。プローブを水性組成物中に沈めることによって、ｐＨを測定した。

【０２８４】

結果を表４に示す。

【０２８５】

【表６】

表４：ｐＨデータ

組成物	t_0	t_{1month}（５℃）	t_{1month}（２５℃）	t_{1month}（４０℃）
Ａ	６．１	６．１	（初期：４．７１２ 再測定：４．４４１）	５．８
Ｂ	６．４	６．１	６．０	６．１
Ｃ	６．１	６．１	６．１	６．１
Ｄ	６．０	６．１	６．０	６．０
Ｅ	６．１	６．１	６．２	６．１

【０２８６】

２５℃で１ヶ月保存した後の組成物Ａについて測定されたｐＨ値は異常であった。

【０２８７】

実施例５－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。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。

【０２８８】

組成物１～２１は、以下の表５に示される成分を以下の組成物（組成物Ｆ）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）

【０２８９】

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。

【０２９０】

【表７】

表５：T_m試験

組成物	pH	追加の成分1	追加の成分2
1	5.0	ー	ー
2	5.0	マンニトール（50mg／mL）	ー
3	5.0	スクロース（50mg／mL）	ー
4	5.0	ヒスチジン（25mg／mL）	ー
5	5.0	グリシン（25mg／mL）	ー
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	ー	ー
9	6.0	マンニトール（50mg／mL）	ー
10	6.0	スクロース（50mg／mL）	ー
11	6.0	ヒスチジン（25mg／mL）	ー
12	6.0	グリシン（25mg／mL）	ー
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）	ー
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）	ー
20	7.0	グリシン（10mg／mL）	ー
21	7.0	グリシン（5mg／mL）	ー

【０２９１】

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。

【０２９２】

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。

【０２９３】

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。

【０２９４】

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、T_mをすぐに測定し、２５℃で１週間保存し、４０℃で１週間保存した後、極端な保存条件、すなわち２５℃で２週間保存し、４０℃で２週間保存した。T_m値を測定する直前に、水性組成物のｐＨを再測定した。

【０２９５】

結果を図２、図２Ａ、図２Ｂ、及び図２Ｃに示す。

【０２９６】

実施例６ａ－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T_mを比較する。

【０２９７】

以下の賦形剤を含む組成物（組成物Ｇ）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（必要なｐＨを提供するために変化させた）。
・注射用水（適量１ｍＬ）

【０２９８】

以下の表６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。

【０２９９】

【表８】

表６：T_m試験

組成物	追加の成分	pH	T_m（℃）
22	－	6.5	48.44
23	－	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

【０３００】

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５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。

【０３０１】

結果を表６及び図３に示す。

【０３０２】

実施例６ｂ－異なる保存条件下での融解温度試験

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ｒＨｕＰＨ２０についての最大発光波長は、それぞれ３３０ｎｍ及び３５０ｎｍである。

【０３０３】

組成物のスペクトルを、５℃で保存した直後、ならびに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を計算し、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。

【０３０４】

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。

【０３０５】

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。

【０３０６】

温度：

・パラメータ（オン）、温度＝２５．０℃

【０３０７】

温度まで待機：

・パラメータ最小値＝２４．５℃；最大値＝２５．５℃

【０３０８】

蛍光強度走査：

・走査選択（発光走査）

・モード（トップ）

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

・発光波長：３１０ｎｍ～；～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

【０３０９】

結果を下表７に示す。

【０３１０】

【表９】

表７：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	ー	6．5	
23	ー	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

【０３１１】

実施例７－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。

【０３１２】

実施例５と同様にして組成物Ｆを調製した。次いで、グルコース一水和物（１９．２５ｍｇ／ｍＬ）を省略し、表８に示す成分を組成物Ｆに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。

【０３１３】

【表１０】

表８：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

【０３１４】

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５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。

【０３１５】

T_m値を測定する直前に、水性組成物のｐＨを再測定した。

【０３１６】

結果を表８及び図４及び４Ａ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。

【０３１７】

実施例８－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。

【０３１８】

以下の賦形剤を含む組成物Ｈ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（ｐＨ６．０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）

【０３１９】

次に、以下の表９に示すＣＭＣナトリウムを上記組成物Ｈに添加することによって組成物５８～６３を調製し、組成物中の水酸化ナトリウムの量を変えることによってｐＨを６．０に調整した。

【０３２０】

【表１１】

表９：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）

【０３２１】

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５に記載の方法を用いてT_m値を測定した。

【０３２２】

結果を図５に示す。

【０３２３】

実施例９－酵素安定性

本実施例は、ストレス試験条件下での様々な組成物中のｒＨｕＰＨ２０の安定性を比較する。

【０３２４】

リルピビリンナノ粒子を含む組成物Ａ～Ｅを、実施例１のように調製した。

【０３２５】

組成物を５℃又は２５℃／６０％ＲＨの条件下で６ヶ月間保存した。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）。

【０３２６】

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。

【０３２７】

結果を表１０に示す。

【０３２８】

【表１２】

表１０：バイオアッセイ、ＳＥＣ及びＲＰ（Ｏｘ２）結果を比較する６ヶ月安定性データ。

組成物	温度(℃)	活性損失（%）	SEC(μg／mL)	RP－LC Ox2*（面積%）
A	25	NA	ND	ND
	5	35	21.3	16.1
B	25	NA[2]	8.5	74.0
	5	24	21.6	12.0
C	25	85	7.9	77.9
	5	－7	24.6	27.0
D	25	80	18.4	86.6
	5	26	24.7	16.8
E	25	26	15.8	29.4
	5	NA[2]	20.7	16
NA＝バイオアッセイ分析からの報告可能なし([2]＝限定された数の報告可能） ND＝検出不可能				

＊Ｏｘ２は、ｒＨｕＰＨ２０の酸化型である。Ｏｘ２はｒＨｕＰＨ２０よりも活性が低い。

【０３２９】

実施例１０－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。

【０３３０】

上記実施例７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。

【０３３１】

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。

【０３３２】

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。

【０３３３】

温度：

・パラメータ（オン）、温度＝２５．０℃

温度を待つ。

【０３３４】

・パラメータ最小値＝２４．５℃；最大値＝２５．５℃

【０３３５】

蛍光強度走査：

・走査選択（発光走査）

・モード（トップ）
・励起波長：２８０ｎｍ～；帯域幅：２３０～３１５：５ｎｍ；３１６～８５０：９ｎｍ
・発光波長：３１０ｎｍ～；ｔｏ＝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（マニュアル＝９５）
・ラベル：名前＝ラベル１

【０３３６】

結果を下表１１に示す。

【０３３７】

【表１３】

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	330nm	350nm	350／330	Δ330nm	Δ350nm	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

【０３３８】

実施例１１－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。

【０３３９】

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（ｐＨ６の適量）

・注射用水（適量１ｍＬ）

【０３４０】

次いで、表１２に示す成分を添加することによって組成物６４～１４９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。

【０３４１】

【表１４－１】

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）／℃
64	スクロース（100mg／mL）	グリシン（1mg／mL）	48．52	0．05	N／A**	N／A**
65	スクロース（100mg／mL）	グリシン（3mg／mL）	48．61	0．03	N／A**	N／A**
66	スクロース（100mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	48．64	0．01	N／A**	N／A**
67	スクロース（100mg／mL）	グリシン（7mg／mL）	48．75	0．07	N／A**	N／A**
68	スクロース（100mg／mL）	グリシン（9mg／mL）	48．98	0．1	N／A**	N／A**
69	スクロース（100mg／mL）	グリシン（11mg／mL）	48．93	0．1	N／A**	N／A**
70	スクロース（100mg／mL）	グリシン（13mg／mL）	49．14	0．1	N／A**	N／A**
71	スクロース（100mg／mL）	グリシン（15mg／mL）	49．25	0．07	N／A**	N／A**
72	スクロース（100mg／mL）	グリシン（17mg／mL）	49．16	0．05	N／A**	N／A**
73	スクロース（100mg／mL）	グリシン（19mg／mL）	49．45	0．05	N／A**	N／A**
74	スクロース（100mg／mL）	グリシン（21mg／mL）	49．44	0．06	N／A**	N／A**
75	スクロース（100mg／mL）	グリシン（23mg／mL）	49．71	0．08	N／A**	N／A**
76	スクロース（100mg／mL）	グリシン（25mg／mL）	49．54	0．15	N／A**	N／A**
77	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（1mg／mL）	48．16	0．03	N／A**	N／A**
78	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（3mg／mL）	47．95	0．11	N／A**	N／A**
79	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	48．12	0．05	N／A**	N／A**
80	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（7mg／mL）	48．41	0．38	N／A**	N／A**
81	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（9mg／mL）	48．56	0．03	N／A**	N／A**
82	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（11mg／mL）	48．28	0．04	N／A**	N／A**
83	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（13mg／mL）	48．37	0．08	N／A**	N／A**
84	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（15mg／mL）	48．45	0．06	N／A**	N／A**
85	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（17mg／mL）	48．42	0．04	N／A**	N／A**

【０３４２】

【表１４－２】

（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）／℃
86	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（19mg／mL）	48．69	0．07	N／A**	N／A**
87	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（21mg／mL）	48．83	0．02	N／A**	N／A**
88	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（23mg／mL）	48．91	0．02	N／A**	N／A**
89	マンニトール（50mg／mL）	グリシン（25mg／mL）	48．93	0．09	N／A**	N／A**
90	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（5mg／mL）	53．93	0．04	54．51	0．23
91	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	53．64	0．07	54．39	0．42
92	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（15mg／mL）	53．4	0．02	54．19	0，29
93	マンニトール（50mg／mL）	CMCナトリウム（20mg／mL）	N／A*	N／A*	53．49	0．26
94	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（5mg／mL）	54．71	0．01	55．28	0，37
95	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	54．25	0．04	54．94	0．31
96	スクロース（100mg／mL）	CMCナトリウム（15mg／mL）	54．01	0．09	54．52	0．4
97	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	41．14	0．05	N／A**	N／A**
98	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（10mg／mL）	40．3	0．07	N／A**	N／A**
99	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（15mg／mL）	39．84	0．09	N／A**	N／A**
100	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（20mg／mL）	39．51	0．09	N／A**	N／A**
101	マンニトール（50mg／mL）	アルギニン（25mg／mL）	39．69	0．03	N／A**	N／A**
102	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	41．61	0．13	N／A**	N／A**
103	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（10mg／mL）	40．97	0．12	N／A**	N／A**
104	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（15mg／mL）	40．53	0．06	N／A**	N／A**
105	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（20mg／mL）	40．38	0．04	N／A**	N／A**
106	スクロース（100mg／mL）	アルギニン（25mg／mL）	40．15	0．1	N／A**	N／A**
107	グルコース（50mg／mL）	－	47．41	0．04	N／A**	N／A**

【０３４３】

【表１４－３】

（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）／℃
108	スクロース（100mg／mL）	－	48．46	0．15	N／A**	N／A**
109	グルコース（50mg／mL）	CMCナトリウム（5mg／mL）	53．82	0．02	54．41	0．1
110	グルコース（50mg／mL）	CMCナトリウム（10mg／mL）	53．57	0．06	54．24	0．08
111	グルコース（50mg／mL）	CMCナトリウム（15mg／mL）	53．27	0．23	53．88	0．13
112	グルコース（50mg／mL）	グリシン（5mg／mL）	48．03	0．11	N／A**	N／A**
113	グルコース（50mg／mL）	グリシン（10mg／mL）	47．78	0．16	N／A**	N／A**
114	グルコース（50mg／mL）	グリシン（15mg／mL）	48．81	0．14	N／A**	N／A**
115	グルコース（50mg／mL）	グリシン（20mg／mL）	48．17	0．07	N／A**	N／A**
116	グルコース（50mg／mL）	グリシン（25mg／mL）	48．3	0．19	N／A**	N／A**
117	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（5mg／mL）	41．61	0．1	N／A**	N／A**
118	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（10mg／mL）	41．33	0．1	N／A**	N／A**
119	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（15mg／mL）	41．29	0．04	N／A**	N／A**
120	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（20mg／mL）	41．1	0．09	N／A**	N／A**
121	グルコース（50mg／mL）	アルギニン（25mg／mL）	41	0．13	N／A**	N／A**
122	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（5mg／mL）	46．72	0．06	N／A**	N／A**
123	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（10mg／mL）	46．18	0．03	N／A**	N／A**
124	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（15mg／mL）	46．15	0．05	N／A**	N／A**
125	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（20mg／mL）	45．57	0．08	N／A**	N／A**
126	グルコース（50mg／mL）	ヒスチジン（25mg／mL）	45．48	0．03	N／A**	N／A**
127	－	グリシン（1mg／mL）	46．94	0．07	N／A**	N／A**
128	－	グリシン（3mg／mL）	46．91	0．08	N／A**	N／A**
129	－	グリシン（5mg／mL）	46．99	0．09	N／A**	N／A**

【０３４４】

【表１４－４】

（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）／℃
130	－	グリシン（7mg／mL）	47．17	0．09	N／A**	N／A**
131	－	グリシン（9mg／mL）	47．2	0．09	N／A**	N／A**
132	－	グリシン（11mg／mL）	47．18	0．05	N／A**	N／A**
133	－	グリシン（13mg／mL）	47．72	0．11	N／A**	N／A**
134	－	グリシン（15mg／mL）	47．28	0．03	N／A**	N／A**
135	－	グリシン（17mg／mL）	47．34	0．11	N／A**	N／A**
136	－	グリシン（19mg／mL）	47．58	0．09	N／A**	N／A**
137	－	グリシン（21mg／mL）	47．41	0．04	N／A**	N／A**
138	－	グリシン（23mg／mL）	47．52	0．07	N／A**	N／A**
139	－	グリシン（25mg／mL）	47．61	0．14	N／A**	N／A**
140	－	CMCナトリウム（1mg／mL）	53．87	0．06	54．2	0．38
141	－	CMCナトリウム（3mg／mL）	53．34	0．03	53．96	0．35
142	－	CMCナトリウム（5mg／mL）	53．15	0．01	53．58	0．06
143	－	CMCナトリウム（7mg／mL）	53．22	0．04	53．64	0．3
144	－	CMCナトリウム（9mg／mL）	53	0．06	53．22	0．07
145	－	CMCナトリウム（11mg／mL）	52．84	0．06	53．04	0．07
146	－	CMCナトリウム（13mg／mL）	52．85	0．08	52．93	0．11
147	－	CMCナトリウム（15mg／mL）	52．45	0．05	52．76	0．18
148	－	CMCナトリウム（17mg／mL）	52．31	0．02	52．64	0．07
149	－	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。						

【０３４５】

組成物６４～１４９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５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。

【０３４６】

結果を表１２に示す。

【０３４７】

以下の付番された条項も本明細書に記載される。

１．

（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）ヒアルロニダーゼと、
（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は
（ｂ）アミノ酸又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つの賦形剤を含む、水性組成物。

２．リルピビリンが水性組成物中に懸濁された粒子の形態である、条項１に記載の水性組成物。

３．リルピビリンが、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である、条項２に記載の水性組成物。

４．粒子が、約１００ｎｍ～約１０μｍのＤｖ９０を有する、条項２又は３に記載の水性組成物。

５．粒子が、約３００ｎｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する、条項４に記載の水性組成物。

６．粒子が、約３００ｎｍ～約１６００ｎｍのＤｖ９０を有する、条項５に記載の水性組成物。

７．粒子が、約４５０ｎｍ～約７００ｎｍのＤｖ９０を有する、条項６に記載の水性組成物。

８．粒子が、約４７５ｎｍ～約６５０ｎｍ、例えば約５２５～約６４４ｎｍのＤｖ９０を有する、条項７に記載の水性組成物。

９．粒子が、約７５ｎｍ～約２００ｎｍのＤｖ１０を有する、条項２～８のいずれか一項に記載の水性組成物。

１０．粒子が、約２００ｎｍ～約５００ｎｍのＤｖ５０を有する、条項２～９のいずれか一項に記載の水性組成物。

１１．粒子が、約４μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する、条項２～４のいずれか一項に記載の水性組成物。

１２．粒子が、約５μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有する、条項１１に記載の水性組成物。

１３．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２～５又は１１又は１２のいずれか一項に記載の水性組成物。

１４．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１～１３のいずれか一項に記載の水性組成物。

１５．水性組成物が、約２５０ｍｇ／ｍＬ～約３５０ｍｇ／ｍＬ、例えば、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１４に記載の水性組成物。

１６．水性組成物が、リルピビリンを含む、条項１～１５のいずれか一項に記載の水性組成物。

１７．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１～１６のいずれか一項に記載の水性組成物。

１８．ヒアルロニダーゼがｒＨｕＰＨ２０である、条項１～１７のいずれか一項に記載の水性組成物。

１９．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１～１８のいずれか一項に記載の水性組成物。

２０．水性組成物が、約１７５０Ｕ／ｍＬ～約２２５０Ｕ／ｍＬのヒアルロニダーゼを含む、条項１～１９のいずれか一項に記載の水性組成物。

２１．水性組成物が、約２０００Ｕ／ｍＬのヒアルロニダーゼを含む、条項２０に記載の水性組成物。

２２．少なくとも１種の賦形剤が、セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１～２１のいずれか一項に記載の水性組成物。

２３．セルロースもしくはその誘導体、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又はその薬学的に許容される塩である、条項２２に記載の水性組成物。
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、カルボキシメチルセルロースナトリウムである、条項２３に記載の水性組成物。
２５．水性組成物が、約０．１ｍｇ／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２３又は２４に記載の水性組成物。
２６．水性組成物が、約０．１ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／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２５に記載の水性組成物。
２７．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２６に記載の水性組成物。
２８．水性組成物が、約１ｍｇ／ｍＬ～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２７に記載の水性組成物。
２９．水性組成物が、約１ｍｇ／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２６に記載の水性組成物。
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２８に記載の水性組成物。
３１．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０１ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．２５ｍｇまで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２２～３０のいずれか一項に記載の水性組成物。
３２．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０５ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．１５ｍｇまで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３１に記載の水性組成物。
３３．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０２ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．１ｍｇまで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３１に記載の水性組成物。
３４．水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０３ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０７ｍｇまで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３３に記載の水性組成物。
３５．少なくとも１種の賦形剤がアミノ酸又はその薬学的に許容される塩を含む、条項１～３４のいずれか一項に記載の水性組成物。
３６．水性組成物が、約５～約６０ｍｇ／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３３に記載の水性組成物。
３７．水性組成物が、約１５～約２５ｍｇ／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３６に記載の水性組成物。
３８．アミノ酸が、グリシン及びアルギニン、それらの薬学的に許容される塩、ならびにそれらの組み合わせから選択される、条項３５～３７のいずれか一項に記載の水性組成物。
３９．アミノ酸がグリシンである、条項３８に記載の水性組成物。
４０．水性組成物が、約５～約２０ｍｇ／ｍＬのグリシンを含む、条項３９のいずれか一項に記載の水性組成物。
４１．水性組成物が、約１０～約１５ｍｇ／ｍＬのグリシンを含む、条項３８に記載の水性組成物。
４２．水性組成物が、約１３ｍｇ／ｍＬのグリシンを含む、条項４１に記載の水性組成物。
４３．アミノ酸がアルギニン又はアルギニン塩酸塩である、条項３５～３８のいずれか一項に記載の水性組成物。
４４．水性組成物が、約５～約５０ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む、条項４３に記載の水性組成物。
４５．水性組成物が、約１５～約２５ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む、条項４４に記載の水性組成物。

４６．水性組成物が、約２１ｍｇ／ｍＬのアルギニン又はアルギニン塩酸塩を含む、条項４５に記載の水性組成物。
４７．アミノ酸がアルギニン塩酸塩である、条項４３に記載の水性組成物。
４８．水性組成物が、約５～約５０ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩を含む、条項４７に記載の水性組成物。
４９．水性組成物が、約１５～約２５ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩を含む、条項４８に記載の水性組成物。
５０．水性組成物が、約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニン塩酸塩を含む、条項４９に記載の水性組成物。
５１．少なくとも１種の賦形剤が、糖又は糖アルコールを更に含む、条項１～５０のいずれかに記載の水性組成物。
５２．水性組成物が、約１０～約１００ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項５１に記載の水性組成物。
５３．水性組成物が、約４５～約５５ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項５２に記載の水性組成物。
５４．水性組成物が、約５０ｍｇ／ｍＬの糖又は糖アルコールを含む、条項５３に記載の水性組成物。
５５．糖又は糖アルコールが、グルコース及びスクロースならびにそれらの組合せから選択される、条項５１～５４のいずれか一項に記載の水性組成物。
５６．糖又は糖アルコールがスクロースである、条項５５に記載の水性組成物。
５７．水性組成物が、約１０～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、条項５６に記載の水性組成物。
５８．水性組成物が、約４０～約７０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、条項５７に記載の水性組成物。
５９．水性組成物が、約５７ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、条項５８に記載の水性組成物。
６０．水性組成物が、約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、条項５８に記載の水性組成物。
６１．糖又は糖アルコールがグルコースである、条項５５に記載の水性組成物。
６２．水性組成物が、約１～約１００ｍｇ／ｍＬのグルコースを含む、条項６１に記載の水性組成物。
６３．水性組成物が、約１０～約３０ｍｇ／ｍＬのグルコースを含む、条項６２に記載の水性組成物。
６４．水性組成物が、約１７ｍｇ／ｍＬのグルコースを含む、条項６３に記載の水性組成物。
６５．水性組成物が、グルコースを実質的に含まない、例えば１０％ｗ／ｗ未満のグルコース、好ましくは１％ｗ／ｗ未満のグルコースを含む、条項１～５４及び５６～６０のいずれか一項に記載の水性組成物。
６６．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賦形剤（ａ）との比が約５０：１（ｗ／ｗ）～約４００：１（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（ｂ）との比が約１０：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である、条項１～６５のいずれか一項に記載の水性組成物。
６７．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賦形剤（ａ）との比が約２００：１（ｗ／ｗ）～約４００：１（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（ｂ）との比が約２：１（ｗ／ｗ）～約３０：１（ｗ／ｗ）である、条項１～６５のいずれか一項に記載の水性組成物。
６８．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得る塩と賦形剤（ａ）との比が約２５０：１（ｗ／ｗ）～約３５０：１（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得る塩と（ｂ）との比が約３：１（ｗ／ｗ）～約２０：１（ｗ／ｗ）である、条項６７に記載の水性組成物。

６９．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賦形剤（ａ）又は（ｂ）との比が約５：１（ｗ／ｗ）～約１６：１（ｗ／ｗ）である、条項１～６５のいずれか一項に記載の水性組成物。

７０．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賦形剤（ａ）又は（ｂ）との比が約１０：１（ｗ／ｗ）～約４００：１（ｗ／ｗ）である、条項１～６５のいずれか一項に記載の水性組成物。

７１．セルロースもしくはその誘導体又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比が、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１０００（ｗ／ｗ）である、条項２２～３４のいずれか１つに従属する場合の条項５２～６５のいずれか一項に記載の水性組成物。

７２．セルロースもしくはその誘導体又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比が、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：２００（ｗ／ｗ）である、条項２２～３４のいずれか１つに従属する場合の条項５２～６５のいずれか一項に記載の水性組成物。

７３．セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と、糖又は糖アルコールとの比が、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である、条項７２に記載の水性組成物。

７４．セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と、糖又は糖アルコールとの比が、約１：１０（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）である、条項７３に記載の水性組成物。

７５．セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比が、約１：１５（ｗ／ｗ）～約１：６０（ｗ／ｗ）である、条項７４に記載の水性組成物。

７６．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１～７５のいずれか一項に記載の水性組成物。

７７．リルピビリン又はその薬学的に許容され得る塩が約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得る塩とポロキサマーとの重量比が約１０：１以上、例えば約１０：１～約２０：１である、条項２に従属する場合の条項７６に記載の水性組成物。

７８．リルピビリン又はその薬学的に許容され得る塩が約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得る塩とポロキサマーとの重量比が約１５：１である、条項２に従属する場合の条項７６に記載の水性組成物。

７９．リルピビリン又はその薬学的に許容され得る塩が約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得る塩とポロキサマーとの重量比が約１０：１である、条項２に従属する場合の条項７６に記載の水性組成物。

８０．リルピビリン又はその薬学的に許容され得る塩が約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得る塩とポロキサマーとの重量比が約１０：１以下である、条項２に従属する場合の条項７６に記載の水性組成物。

８１．リルピビリン又はその薬学的に許容され得る塩が約１μｍ～約１０μｍ、約２μｍ～約９μｍ、約３μｍ～約８μｍ、又は約３μｍ～約７μｍ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得る塩とポロキサマーとの重量比が約１０：１未満である、条項２に従属する場合の条項７６に記載の水性組成物。

８２．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のうちの１つ以上を更に含む、条項１～８１のいずれか一項に記載の水性組成物。

８３．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１～８１のいずれか一項に記載の水性組成物。

８４．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１～８１のいずれか一項に記載の水性組成物。

８５．水性組成物が約１５ｍｇ／ｍＬ～約３５ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む、条項７６～８４のいずれか一項に記載の水性組成物。

８６．水性組成物が、約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む、条項７６～８４のいずれか一項に記載の水性組成物。
８７．水性組成物が約４０ｍｇ／ｍＬ～約６０ｍｇ／ｍＬのポロキサマーを含む、条項７６～８４のいずれか一項に記載の水性組成物。
８８．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１～８７のいずれか一項に記載の水性組成物。
８９．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８８に記載の水性組成物。
９０．水性組成物がグルコースを含まず、例えばそれがグルコース一水和物を含まない、条項の１～８９のいずれか一項に記載の固体組成物。
９１．水性組成物が約５～約７のｐＨを有する、条項１～９０のいずれか一項に記載の水性組成物。
９２．水性組成物が約６～約７の範囲のｐＨを有する、条項９１に記載のプロセス。
９３．水性組成物が約６～約６．５の範囲のｐＨを有する、条項９２に記載のプロセス。
９４．水性組成物が、約６のｐＨを有する、条項９３に記載の水性組成物。
９５．粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０が、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に約３０％を超えて増加しない、条項２～９４のいずれか一項に記載の水性組成物。
９６．粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０が、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に約２０％を超えて増加しない、条項９５に記載の水性組成物。
９７．粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０が、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に約１０％を超えて増加しない、条項９５に記載の水性組成物。
９８．粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０が、水性組成物を約２５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に約５０％を超えて増加しない、条項９５に記載の水性組成物。
９９．粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０が、水性組成物を約２５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に約２０％を超えて増加しない、条項９５に記載の水性組成物。
１００．ヒアルロニダーゼ活性が、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の活性の少なくとも２５％を維持する、条項１～９９のいずれか一項に記載の水性組成物。
１０１．ヒアルロニダーゼ活性が、水性組成物を約５℃で約２４ヶ月間保存した後に、元の活性の少なくとも２５％を維持する、条項１００に記載の水性組成物。
１０２．ヒアルロニダーゼ活性が、水性組成物を約５℃で約１８ヶ月間保存した後に、元の活性の少なくとも２５％を維持する、条項１００に記載の水性組成物。
１０３．ヒアルロニダーゼ活性が、水性組成物を約５℃又は約２５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の活性の少なくとも５０％を維持する、条項１～１０２のいずれか一項に記載の水性組成物。
１０４．ヒアルロニダーゼ活性が、約５℃又は約２５℃で約２４ヶ月間水性組成物を保存した後に、元の活性の少なくとも５０％を維持する、条項１０３に記載の水性組成物。
１０５．水性組成物を約５℃で約２４ヶ月間保存した後に、ヒアルロニダーゼ活性が元の活性の少なくとも５０％を維持する、条項１０４に記載の水性組成物。
１０６．水性組成物を約５℃で約１８ヶ月間保存した後に、ヒアルロニダーゼ活性が元の活性の少なくとも５０％を維持する、条項１０３に記載の水性組成物。
１０７．ヒアルロニダーゼ活性が、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に、元の活性の少なくとも７５％を維持する、条項１０３に記載の水性組成物。

１０８．水性組成物を約５℃で約２４ヶ月間保存した後に、ヒアルロニダーゼ活性が元の活性の少なくとも７５％を維持する、条項１０３に記載の水性組成物。
１０９．水性組成物を約５℃で約１８ヶ月間保存した後に、ヒアルロニダーゼ活性が元の活性の少なくとも７５％を維持する、条項１０３に記載の水性組成物。
１１０．ヒアルロニダーゼ濃度が、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に元の濃度の少なくとも２５％を維持し、濃度がサイズ排除クロマトグラフィによって決定される、条項１～１０９のいずれか一項に記載の水性組成物。
１１１．ヒアルロニダーゼ濃度が、約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間にわたる水性組成物の保存後に元の濃度の少なくとも５０％を維持し、濃度がサイズ排除クロマトグラフィによって決定される、条項１１０に記載の水性組成物。
１１２．約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間水性組成物を保存した後に、元のヒアルロニダーゼの５０％未満が分解物に分解される、条項１～１１１のいずれか一項に記載の水性組成物。
１１３．元のヒアルロニダーゼの２０％未満が、水性組成物を約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間保存した後に分解物に分解される、条項１１２に記載の水性組成物。
１１４．水性組成物を安定化させる方法における、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩及び／又は
（ｂ）アミノ酸又はその薬学的に許容される塩の使用であって、
方法が
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、
（ｉｉ）ヒアルロニダーゼ、及び
（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの（ａ）及び／又は（ｂ）を含む水性組成物を調製する工程を含む、使用。
１１５．水性組成物が、条項１～１１３のいずれか一項に記載される、条項１１４に記載の使用。
１１６．安定化が、ヒアルロニダーゼ活性を経時的に、例えば、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月にわたって維持することである、条項１１４又は条項１１５に記載の使用。
１１７．安定化が、ヒアルロニダーゼ濃度を経時的に、例えば、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間維持することである、条項１１４又は条項１１５に記載の使用。
１１８．安定化が、ヒアルロニダーゼ分解物の存在を、例えば、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月減少させることである、条項１１４又は条項１１５に記載の使用。
１１９．安定化が、リルピビリンマイクロ粒子又はナノ粒子の粒度分布の経時的な変化、例えば、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月にわたる変化を低減することである、条項１１４～１１８のうちの一項に記載の使用。
１２０．
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、
（ｉｉ）ヒアルロニダーゼを含む水性組成物を安定化する方法であって、
成分（ｉ）及び（ｉｉ）を、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩；及び／又は（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの少なくとも１種の賦形剤と組み合わせることを含む、方法。
１２１．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１～１１３のいずれか一項に記載の水性組成物を対象に投与することを含む方法。
１２２．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１～１１３のいずれか１項に記載の水性組成物。

１２３．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の製造のための、条項１～１１３のいずれか一項に記載の水性組成物の使用。

１２４．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１２１、１２２又は１２３に記載の方法、使用のための水性組成物又は使用。

１２５．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１２４に記載の方法、使用のための水性組成物又は使用。

１２６．水性組成物が皮下注射によって対象に投与される、条項１２４に記載の方法、使用のための水性組成物又は使用。

１２７．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１２１～１２６のいずれか一項に記載の方法、使用のための水性組成物又は使用。

１２８．時間間隔が、約３ヶ月～約１年である、条項１２７に記載の方法、使用のための水性組成物又は使用。

１２９．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、条項１１０に記載の方法、使用のための水性組成物、又は使用。

１３０．時間間隔が、約６ヶ月～約１年である、条項１１３に記載の方法、使用のための水性組成物、又は使用。

１３１．時間間隔が約６ヶ月である、条項１２９又は１３０に記載の方法、使用のための水性組成物又は使用。

１３２．ＨＩＶ感染症が、ＨＩＶ１型（ＨＩＶ－１）感染症である、条項１２１～１３１のいずれか一項に記載の方法、使用のための水性組成物、又は使用。

１３３．対象が、ヒトである、条項１２１～１３２のいずれか一項に記載の方法、使用のための水性組成物、又は使用。

【図面】

【図１－１】

組成物	保存条件	懸濁外観	再懸濁性	注入可能性
A	t_0	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	組成物は、針を滑らかに通過する（15秒以内ではない）。
	t_{1month} (5 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (25 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (40 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
B	t_0	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	組成物は、針を滑らかに通過する（15秒以内ではない）。
	t_{1month} (5 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。

【図１－２】

（続き）

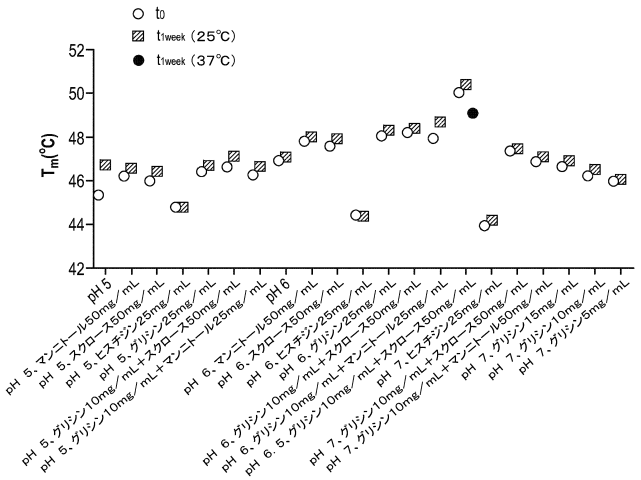
B（続き）	t_{1month} (25 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (40 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
C	t_0	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	組成物は、針を滑らかに通過する（15秒以内ではない）。
	t_{1month} (5 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (25 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (40 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
D	t_0	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は、針を滑らかに通過する（15秒以内ではない）。

【図１－３】

D（続き）	t_{1month} (5 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (25 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (40 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
E	t_0	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	組成物は、針を滑らかに通過する（15秒以内ではない）。
	t_{1month} (5 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (25 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は針を滑らかに通過する。
	t_{1month} (40 °C)	白色懸濁液、目に見える異物を含まない。	振盪後の均質な懸濁液。容器の底又は壁に目に見える凝集物又はケーキングはない。	生成物は、針を滑らかに通過する（15秒以内ではない）。

（続き）

【図２】



【図２Ａ－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_{c1} (t=25℃で1週間)／℃、	T_{c1} (t=25℃で1週間) SD (n=3)／℃	T_{c1} (t=25℃で2週間)／℃、	T_{c1} (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２Ａ－２】

（続き）

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（90mg／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２Ｂ－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（25mg／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２Ｂ－２】

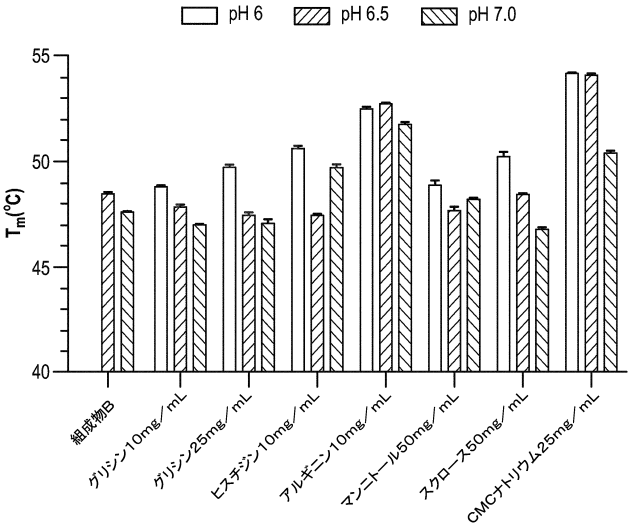
16	7.0	ヒスチジン（25mg／mL）	-	43.95	0.06	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
17	7.0	グリシン（10mg／mL）	スクロース（50mg／mL）	47.36	0.15	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
18	7.0	グリシン（10mg／mL）	マンニトール（25mg／mL）	46.88	0.04	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
19	7.0	グリシン（15mg／mL）	-	46.66	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
20	7.0	グリシン（10mg／mL）	-	46.23	0.05	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
21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

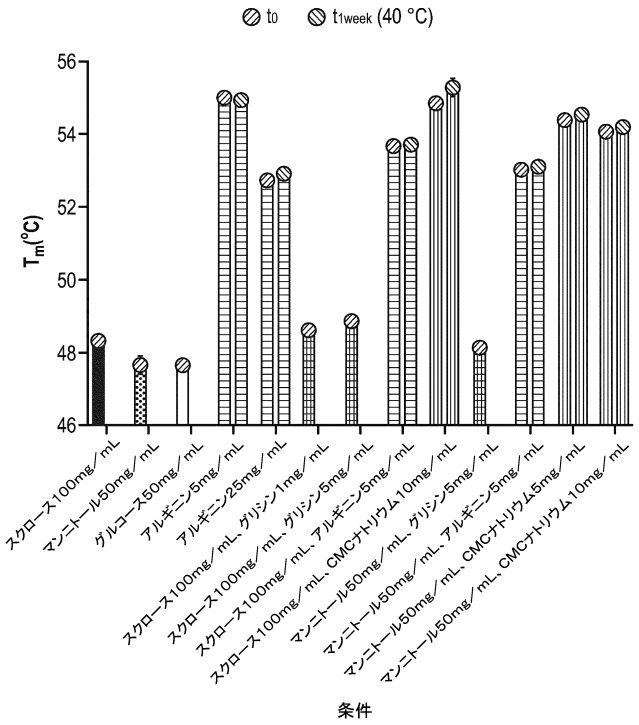
【図２Ｃ】

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３】



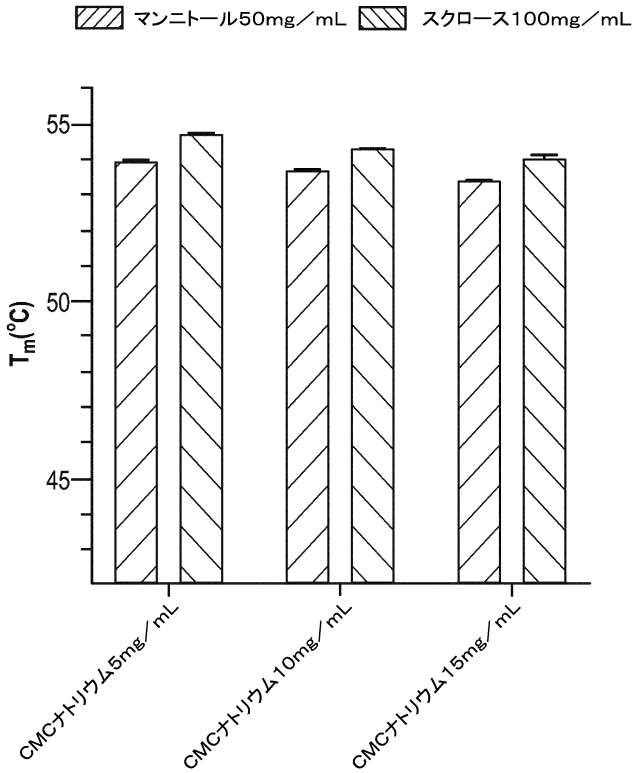
【図４】



【図４Ａ】

組成物	追加の成分1	追加の成分2	再測定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５】



【手続補正書】
【提出日】令和７年３月１９日(２０２５.３.１９)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼであって、任意選択で、前記ヒアルロニダーゼがｒＨｕＰＨ２０であってもよい、ヒアルロニダーゼと、及び（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの、
（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩、及び／又は
（ｂ）アミノ酸又はその薬学的に許容される塩、からなる群から選択される少なくとも１種の賦形剤と、を含む、水性組成物。
【請求項２】
前記リルピビリンが前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態である、請求項１に記載の水性組成物。
【請求項３】
前記少なくとも１つの賦形剤が、セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩を含み、任意選択で、前記セルロースもしくはその誘導体、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もしくはその薬学的に許容される塩であり、更に任意選択で、前記カルボキシメチルセルロースもしく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１～２のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項４】
前記水性組成物が、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、請求項３に記載の水性組成物。
【請求項５】
前記水性組成物が、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０１ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．２５ｍｇまで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、又は、ヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０５ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．１５ｍｇまで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、又はヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０２ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．１ｍｇまで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、又はヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０３ｍｇからヒアルロニダーゼ１００Ｕ当たり約０．０７ｍｇまで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３～４のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項６】
前記少なくとも１種の賦形剤が、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、前記アミノ酸が、グリシン、アルギニン、その薬学的に許容される塩及びそれらの組み合わせから選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項７】
前記水性組成物が、約５～約２０ｍｇ／ｍＬのグリシンを含み、又は約１０～約１５ｍｇ／ｍＬのグリシン、又は約１３ｍｇ／ｍＬのグリシンを含む、請求項６に記載の水性組成物。
【請求項８】
前記水性組成物が、約５～約５０ｍｇ／ｍＬのアルギニンもしくはアルギニン塩酸塩を含み、又は約１５～約２５ｍｇ／ｍＬのアルギニンもしくはアルギニン塩酸塩を含み、又は約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニンもしくはアルギニン塩酸塩を含み、任意選択で、前記ア

ルギニン又はアルギニン塩酸塩がアルギニン塩酸塩である、請求項６に記載の水性組成物。

【請求項９】

前記少なくとも１つの賦形剤が、糖又は糖アルコールを更に含み、任意選択で、前記糖又は糖アルコールが、グルコース、例えばグルコース一水和物、及びスクロース、ならびにこれらの組み合わせから選択され、更に任意選択で、前記糖又は糖アルコールがスクロースである、請求項１～８のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項１０】

前記水性組成物が、約１０～約１００ｍｇ／ｍＬのスクロースを含むか、又は約４０～約７０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含むか、又は約５７ｍｇ／ｍＬのスクロースを含み、又は約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースを含む、請求項９に記載の水性組成物。

【請求項１１】

セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩と糖又は糖アルコールとの比が、約１：２（ｗ／ｗ）～約１：２００（ｗ／ｗ）、又は約１：２（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）、又は約１：１０（ｗ／ｗ）～約１：１００（ｗ／ｗ）、又は約１：１５（ｗ／ｗ）～約１：６０（ｗ／ｗ）である、請求項９～１０のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項１２】

前記水性組成物が、酸化防止剤を更に含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項１３】

前記水性組成物が約６のｐＨを有する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項１４】

前記粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値が、約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間の前記水性組成物の貯蔵後に、元の値の約２０％以内を維持し、任意選択で、前記粒子のＤｖ１０、Ｄｖ５０、及びＤｖ９０値が、約５℃で約１、約３、約６、約１２、約１８、又は約２４ヶ月間の前記水性組成物の貯蔵後に、元の値の約１０％以内を維持する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項１５】

ヒアルロニダーゼ活性を一定期間、例えば、約１ヶ月、約３ヶ月、約６ヶ月、約１２ヶ月、約１８ヶ月、又は約２４ヶ月にわたって維持し、前記保存が約５℃又は約２５℃である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項１６】

水性組成物であって、

（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩と、及び

（ｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの

（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩、及び／又は

（ｂ）アミノ酸又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種の賦形剤と、を含む、水性組成物。

【請求項１７】

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、スクロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを含み、任意選択でポロキサマーを更に含み、又はリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、アルギニン塩酸塩、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを含み、任意選択でポロキサマーを更に含む、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項１８】

ｒＨｕＰＨ２０と、

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と、

ＣＭＣナトリウムと、及び

スクロースと、を含み

又は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
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と、
ナトリウムＣＭＣと、
スクロースと、及び
ポロキサマー３３８と、を含み、
又は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
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と、
ＣＭＣナトリウムと、及び
アルギニンＨＣｌと、を含み、
又は、
ｒＨｕＰＨ２０と、
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と、
ナトリウムＣＭＣと、
アルギニンＨＣｌと、及び
ポロキサマー３３８と、を含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の水性組成物。
【請求項１９】
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／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、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約４μｍ～約６μｍのＤｖ９０を有し、
又は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／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、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約５００ｎｍ～１μｍのＤｖ９０を有し、
又は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約５０ｍｇ／ｍＬのスクロースと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８と、を含み、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約５００ｎｍ～１μｍのＤｖ９０を有し、
又は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／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、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約４μｍ～約６μｍ、例えば約６μｍのＤｖ９０を有し、
又は、

約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／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、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約５００ｎｍ～１μｍのＤｖ９０を有し、
又は、
約２，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０と、
前記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１ｍｇ／ｍＬ～約３ｍｇ／ｍＬのＣＭＣナトリウムと、
約２０ｍｇ／ｍＬのアルギニンＨＣｌと、及び
約２０ｍｇ／ｍＬ～約３０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー３３８と、を含み、
前記リルピビリンが、前記水性組成物中に懸濁された粒子の形態であり、約５００ｎｍ～１μｍのＤｖ９０を有する、請求項１～９又は１１～１８のいずれか一項に記載の水性組成物。

【請求項２０】

水性組成物を安定化する方法における、（ａ）セルロースもしくはその誘導体、又はその薬学的に許容される塩、及び／又は（ｂ）アミノ酸もしくはその薬学的に許容される塩の使用であって、前記方法が

（ｉ）リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、（ｉｉ）ヒアルロニダーゼ、及び（ｉｉｉ）０．００１～１００ｍｇ／ｍＬの（ａ）及び／又は（ｂ）、を含む水性組成物を調製する工程を含み、任意選択で、前記水性組成物が請求項１～１９のいずれかに定義されるとおりである、使用。

【請求項２１】

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１～１９のいずれか一項に定義される水性組成物を対象に投与することを含む、方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/060689

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/EP2023/060689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/10 A61K9/00 A61K47/18 A61K47/26 A61K47/38
A61K31/00 A61P31/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/147882 A2 (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; BAERT LIEVEN ELVIRE COLETTE [BE] ET AL.) 27 December 2007 (2007-12-27) page 1, lines 4-8 page 3, line 32 - page 4, line 2 page 15, lines 36-37 page 16, lines 1-9, 31 page 23; example 1 -----	1-67
Y	WO 2021/050953 A1 (ELEKTROFI INC [US]) 18 March 2021 (2021-03-18) page 1, paragraph 3 page 3, paragraph 8 page 45, paragraph 98 page 78, paragraph 197-198 page 83, paragraph 212 pages 85-86, paragraph 220-221 ----- -/--	1-67

[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
1 August 2023	09/08/2023

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

Authorized officer
Raposo, Antonio

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/060689

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 2009/128917 A2 (HALOZYME INC [US]; FROST GREGORY I [US] ET AL.) 22 October 2009 (2009-10-22) page 66, lines 20-25 pages 67, 25-3 page 69, line 16 - page 70, line 14 page 71 page 79, lines 24-31 page 85, lines 19-21, 28-30 page 86, lines 1-2, 14 page 106, lines 19-29 page 154, lines 2-21 -----	1-67

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/060689

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007147882 A2	27-12-2007	AP 2618 A	18-03-2013
		AR 061620 A1	10-09-2008
		AU 2007262941 A1	27-12-2007
		BR PI0713334 A2	06-03-2012
		CA 2654115 A1	27-12-2007
		CL 2007001847 A1	08-02-2008
		CN 101478950 A	08-07-2009
		CY 1120564 T1	10-07-2019
		DK 2040671 T3	07-05-2018
		EA 200970047 A1	28-04-2009
		EP 2040671 A2	01-04-2009
		EP 3366278 A1	29-08-2018
		ES 2662068 T3	05-04-2018
		HR P20180629 T1	01-06-2018
		HU E038797 T2	28-11-2018
		IL 195491 A	30-11-2014
		JP 5292288 B2	18-09-2013
		JP 2009541271 A	26-11-2009
		KR 20090023703 A	05-03-2009
		LT 2040671 T	10-05-2018
		NZ 573291 A	25-11-2011
		PE 20080210 A1	11-04-2008
		PL 2040671 T3	31-08-2018
		PT 2040671 T	14-03-2018
		SG 173315 A1	29-08-2011
		SI 2040671 T1	31-05-2018
		TW 200817008 A	16-04-2008
		UA 97641 C2	12-03-2012
		US 2009176813 A1	09-07-2009
		US 2015010637 A1	08-01-2015
		US 2016089369 A1	31-03-2016
		US 2022273653 A1	01-09-2022
		UY 30431 A1	31-01-2008
		WO 2007147882 A2	27-12-2007
WO 2021050953 A1	18-03-2021	AU 2020344675 A1	31-03-2022
		CN 114514035 A	17-05-2022
		EP 4027978 A1	20-07-2022
		JP 2022547546 A	14-11-2022
		US 2021309724 A1	07-10-2021
		US 2022389084 A1	08-12-2022
		WO 2021050953 A1	18-03-2021
WO 2009128917 A2	22-10-2009	AU 2009236635 A1	22-10-2009
		CA 2721229 A1	22-10-2009
		CA 3096629 A1	22-10-2009
		CN 102065886 A	18-05-2011
		CN 103381267 A	06-11-2013
		EP 2285402 A2	23-02-2011
		EP 2662090 A1	13-11-2013
		EP 3192525 A1	19-07-2017
		IL 208518 A	28-02-2017
		JP 5898146 B2	06-04-2016
		JP 6262700 B2	17-01-2018
		JP 2011519361 A	07-07-2011
		JP 2014041131 A	06-03-2014
		JP 2016074664 A	12-05-2016
		KR 20100135291 A	24-12-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/060689

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KR 20130116386 A	23-10-2013
		KR 20150024436 A	06-03-2015
		KR 20160052812 A	12-05-2016
		NZ 588638 A	28-09-2012
		NZ 601248 A	27-06-2014
		SG 187427 A1	28-02-2013
		US 2010003238 A1	07-01-2010
		US 2012171153 A1	05-07-2012
		US 2019336587 A1	07-11-2019
		US 2020368330 A1	26-11-2020
		WO 2009128917 A2	22-10-2009

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	*47/26*	*(2006.01)*	A61K	47/26		
A61K	*47/10*	*(2017.01)*	A61K	47/10		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61P	*31/18*	*(2006.01)*	A61P	31/18		
C12N	*9/14*	*(2006.01)*	C12N	9/14	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　AA22 BB11 CC35 DD38 DD51 DD67 EE23 EE32 EE49 FF11 FF36 FF63
4C084　AA02 AA03 BA01 BA08 BA22 BA23 CA18 CA53 CA56 DC22 MA02 MA23 NA03 NA05 ZB331 ZB332 ZC192 ZC551 ZC552 ZC751
4C086　AA01 AA02 BC42 MA03 MA05 MA23 NA03 NA05 ZB33 ZC55 ZC75