(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-549837
(P2023-549837A)
(43)公表日　令和5年11月29日(2023.11.29)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/42 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/42	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*31/505 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/505	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/4439(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/4166(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4166	
Ａ６１Ｋ	*31/4155(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4155	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全48頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-528580(P2023-528580)
(86)(22)出願日　令和3年11月17日(2021.11.17)
(85)翻訳文提出日　令和5年7月5日(2023.7.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/082031
(87)国際公開番号　WO2022/106487
(87)国際公開日　令和4年5月27日(2022.5.27)
(31)優先権主張番号　63/115,002
(32)優先日　令和2年11月17日(2020.11.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,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,
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　100128761
弁理士　田村 恭子
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　疾患又は障害の治療又は予防

(57)【要約】
本発明は、ヒアルロニダーゼと組み合わせて、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の薬物を使用する、疾患又は障害の治療又は予防に関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療又は予防を必要とする対象における疾患又は障害の治療又は予防のための方法であって、前記対象に、前記疾患又は障害の治療又は予防に有効な薬物を、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で、筋肉内注射又は皮下注射によって投与することを含み、
前記薬物が、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、
前記薬物及び前記ヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、方法。
【請求項２】
前記ヒアルロニダーゼが、例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含む、組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えば、ｒＨｕＰＨ２０）である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記時間間隔が、約３ヶ月～約１年である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記時間間隔が、約６ヶ月～約１年であり、好ましくは、前記時間間隔が、約６ヶ月である、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
前記薬物及びヒアルロニダーゼが、同時に又は逐次的に投与される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面修飾剤を有する、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記表面修飾剤が、ポロキサマー又はポリソルベートである、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記表面修飾剤が、ポロキサマー３３８であるポロキサマーであるか、あるいは、前記表面修飾剤が、ポリソルベートである、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２０μｍ未満である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約１０μｍ未満である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２５ｎｍ～約１０μｍである、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約１０μｍである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約５μｍである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記薬物及び前記ヒアルロニダーゼが、逐次的に投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記薬物及び前記ヒアルロニダーゼが、別個の医薬組成物で投与される、請求項１～１

５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、前記溶液中の前記ヒアルロニダーゼの濃度が、約５０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、好ましくは約２，０００Ｕ／ｍＬである、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記薬物及びヒアルロニダーゼが、組み合わせ医薬組成物として投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記薬物が、慢性及び長期の疾患及び障害の治療のため、例えば、慢性ウイルス感染症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための薬物から選択される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記薬物が、リルピビリン、アパルタミド、エンザルタミド、及びダロルタミド、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記薬物が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記薬物が、リルピビリンである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記薬物が、抗体ではない、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記薬物が、生物学的製剤ではない、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記薬物が、１０００Ｄａ未満の分子量を有する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記懸濁液は、前記薬物が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記疾患又は障害が、ＨＩＶ感染症である、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記疾患又は障害が、ＨＩＶ１型（ＨＩＶ－１）感染症である、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記疾患又は障害が、がんである、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】

前記対象が、ヒトである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
療法に使用するための薬物及びヒアルロニダーゼであって、
前記薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、
前記薬物及びヒアルロニダーゼが、筋肉内注射又は皮下注射によって投与され、
前記薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、薬物及びヒアルロニダーゼ。
【請求項３３】
筋肉内注射又は皮下注射による療法における同時使用又は逐次使用のための組み合わせ調製物として薬物及びヒアルロニダーゼを含有する製品であって、
前記薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、
前記薬物及び前記ヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、製品。
【請求項３４】
筋肉内注射又は皮下注射による療法における同時使用又は逐次使用のための薬物及びヒアルロニダーゼを含む、パーツキットであって、
前記薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、
前記薬物及び前記ヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、パーツキット。
【請求項３５】
筋肉内注射又は皮下注射による療法に使用するための懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の薬物であって、
前記薬物が、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、
前記薬物及び前記ヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、薬物。
【請求項３６】
対象における疾患又は障害の治療において使用するための医薬の製造のための薬物の使用であって、
前記薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、かつヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、
前記薬物及び前記ヒアルロニダーゼが、筋肉内注射又は皮下注射によって前記対象に投与され、
前記薬物及び前記ヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ヒアルロニダーゼと組み合わせて、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の薬物を使用する、疾患又は障害の治療又は予防に関する。
【背景技術】
【０００２】
薬物が疾患又は障害の有効な治療又は予防を提供するために、多くの場合、薬物の血漿中濃度を最小レベルより高く維持することが望ましい。最低血漿レベルよりも低い血漿中濃度では、薬物はもはや有効でない可能性がある。
【０００３】
薬物の投与間の時間間隔は、薬物及びその代謝産物の血漿レベルを変化させるように選択され得る。時間間隔は、薬物が迅速に血漿に到達し、長期間にわたって血漿中に残存しない場合には、短くてもよく（例えば、１日）、一方、血漿中への放出が遅いか若しくは血漿からのクリアランスが遅く、薬物の血漿中レベルが長期間にわたって十分に高いこと

を意味する場合には、長くてもよい（例えば、６ヶ月）。
【０００４】
多くの薬剤は、それらの薬物動態特性、及び血漿中レベルが最小レベルを上回るように維持される必要性のために、多くの場合高い用量での頻繁な投与が必要となる。投与される必要がある薬剤を含む剤形の数及び／又は体積は一般に、「ピル負荷」（pill burden）と称される。高いピル負荷は、血漿レベルを適切に高く保つことを可能にし得るが、多くの理由で望ましくない。例えば、高いピル負荷は、高頻度の摂取を必要とし、多くの場合、大量の剤形を保存及び輸送する必要がある。
【０００５】
皮下注射又は筋肉内注射によって投与される薬物については、患者の忍容性が更なる懸念事項であり、大容量が注射される場合は確実である。例えば、皮下注射又は筋肉内注射による投与は、注射部位での注射中及び注射後に刺激、炎症、腫脹、急性疼痛及び／又は発赤並びに挫傷をもたらし得る（注射部位反応）。皮下注射及び筋肉内注射はまた、注射部位の皮膚表面での隆起の発現を伴い得る。そのような影響は、一般に、高い注入量によって誇張される。そのような隆起は、関係する対象が高容量注射を受けたことを明らかに示すものとなり得、したがって、対象が疾患又は障害のための介入を受けていることを明らかに示すものとなり得る。
【発明の概要】
【０００６】
したがって、投与された薬物の血漿レベルが治療又は予防のための最低レベルを超えたままであることを可能にし、したがって、より長い期間での間欠投与を可能にし、十分に許容され、ひいては患者のコンプライアンスを改善する薬物製剤を提供する必要がある。また、この方法が外部から見えないようにする必要がある。目的の領域としては、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus、ＨＩＶ）感染症の治療、及びがんの治療が挙げられるが、これらに限定されない。
【０００７】
第１の態様では、治療又は予防を必要とする対象における疾患又は障害の治療又は予防のための方法であって、対象に、疾患又は障害の治療又は予防に有効な薬物を、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で、筋肉内注射又は皮下注射によって投与することを含み、薬物が、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、方法が提供される。
【０００８】
第２の態様では、療法に使用するための薬物及びヒアルロニダーゼが提供され、薬物は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、薬物及びヒアルロニダーゼは、筋肉内注射又は皮下注射によって投与され、薬物及びヒアルロニダーゼは、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される。
【０００９】
第３の態様では、筋肉内注射又は皮下注射による療法において同時使用又は逐次使用のための組み合わせ調製物として薬物及びヒアルロニダーゼを含有する製品であって、薬物は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、薬物及びヒアルロニダーゼは、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、製品が提供される。
【００１０】
第４の態様では、筋肉内注射又は皮下注射による療法における同時使用又は逐次使用のための薬物及びヒアルロニダーゼを含む、パーツキットであって、薬物は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、薬物及びヒアルロニダーゼは、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、パーツキットが提供される。
【００１１】
第５の態様では、筋肉内注射又は皮下注射による療法に使用するための懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の薬物であって、薬物は、筋肉内注射又は皮下注射によって

投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、薬物及びヒアルロニダーゼは、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、薬物が提供される。

【００１２】

第６の態様では、対象における疾患又は障害の治療において使用するための医薬の製造のための薬物の使用であって、薬物は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、かつヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、薬物及びヒアルロニダーゼは、皮下注射又は筋肉内注射によって対象に投与され、薬物及びヒアルロニダーゼは、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、使用が提供される。

【００１３】

ヒアルロニダーゼとともに薬物を投与することは、薬物単独の皮下又は筋肉内注射投与と比較して、特に大量に注射される場合には、皮下又は筋肉内注射投与経路に対する患者の忍容性を改善する。ヒアルロニダーゼは、薬物懸濁液が送達される組織の抵抗を低下させ得るので、薬物のより迅速な投与を容易にし得る。ヒアルロニダーゼは、組織背圧を減少させることによって、注射部位からの薬物の漏出を減少させ得る。ヒアルロニダーゼはまた、より少ない皮下組織（又はより低い肥満度指数）を有する患者において、より大きな体積の送達を可能にし得る。ヒアルロニダーゼは、より短い針の使用を可能にし得る。

【００１４】

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

【図面の簡単な説明】

【００１５】

本発明について、例示のみを目的として、添付の図を参照して説明する。

【図１】本発明による薬物ナノ懸濁液及びヒアルロニダーゼの投薬、並びに薬物ナノ懸濁液単独の投与後の経時的な平均血漿中濃度である。

【図２】本発明によるリルピビリンナノ懸濁物及びヒアルロニダーゼの投与、並びにリルピビリンナノ懸濁物単独の投与後６ヶ月にわたる平均血漿中濃度である。

【００１６】

これらの図は、「実施例」のセクションで更に説明する。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

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。

【００１８】

したがって、本発明の第１の態様に関連して本明細書に記載される実施形態の全ては、本明細書に記載される他の態様に等しく適用され、すなわち、本明細書に記載される他の態様に関連して／その他の態様と組み合わせて開示される。

【００１９】

発明の詳細な説明

本発明において使用される薬物

本明細書に記載の本発明で使用される薬物は、懸濁液中にある。好ましくは、本発明で

使用される薬物は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態、すなわち薬物の懸濁液であり、薬物は、マイクロ粒子又はナノ粒子の形態、特に、例えば薬学的に許容される水性担体などの薬学的に許容される担体中に懸濁された薬物のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である。誤解を避けるために、本明細書に記載の薬物は、本明細書に記載のヒアルロニダーゼではない。

【００２０】

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

【００２１】

好ましい実施形態では、薬剤はナノ粒子の形態である。

【００２２】

一実施形態では、本明細書に記載されるマイクロ粒子又はナノ粒子は、約２０μｍ未満の平均有効粒径を有する。一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約１０μｍ未満の平均有効粒径を有する。一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約５μｍ未満の平均有効粒径を有する。一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約１μｍ未満の平均有効粒径を有する。一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約５００ｎｍ未満の平均有効粒径を有する。

【００２３】

別の実施形態では、本明細書に記載のマイクロ粒子又はナノ粒子は、約２５ｎｍ～約２０μｍの平均有効粒径を有する。別の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約２５ｎｍ～約１０μｍ（例えば、約２００ｎｍ～約１０μｍ）の平均有効粒径を有する。別の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約２５ｎｍ～約５μｍ（例えば、約２００ｎｍ～約５μｍ）の平均有効粒径を有する。別の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約２５ｎｍ～約１μｍの平均有効粒径を有する。別の実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、約２５ｎｍ～約５００ｎｍ、例えば約１００ｎｍ～約３００ｎｍの平均有効粒径を有する。

【００２４】

薬物がリルピビリン又はその薬学的に許容される塩である場合、マイクロ粒子又はナノ粒子は、好ましくは、約１００ｎｍ～約３００ｎｍ、例えば約１５０ｎｍ～約２５０ｎｍ又は約１８０ｎｍ～約２２０ｎｍ、例えば約２００ｎｍの平均有効粒径を有する。

【００２５】

本明細書で使用するとき、「平均有効粒径」という用語は、体積基準メジアン粒径（D_v50）、すなわち、それ未満で粒子集団の５０体積％が見出される直径を指す。

【００２６】

本明細書で使用するとき、平均有効粒径、すなわち体積基準メジアン粒径は、例えばＩＳＯ　１３３２０：２００９に従って、通常のレーザ回折技術によって決定される。

【００２７】

レーザ回折は、粒子が、粒子のサイズに応じて変化する角度で光を散乱させ、粒子の集合が、粒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、粒度分布の迅速かつ信頼できる測定のために市販されている。例えば、粒度分布は、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ製の従来のＭａｌｖｅｒｎ　ＭａｓｔｅｒｓｉｚｅｒＴＭ　３０００粒度分析器によって測定することができる。Ｍａｌｖｅｒｎ　ＭａｓｔｅｒｓｉｚｅｒＴＭ　３０００粒度分析器は、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、粒度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。

【００２８】

体積基準メジアン粒径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（scanning electron microscopy、ＳＥＭ）、沈降フィールドフロー分画及び光子相関分光法が挙げられる。

【００２９】

一実施形態では、本明細書に記載される方法又は使用又は組み合わせ又は製品又はパーツキットは、１つ又は２つ以上の他の薬物と組み合わせて使用される。

【００３０】

一実施形態では、当該１つ又は２つ以上の他の薬物は、本明細書に記載の薬物及びヒアルロニダーゼと同じ間欠的な時間間隔で投与され、例えば、薬物、ヒアルロニダーゼ及び他の薬物は、約３ヶ月、又は約４ヶ月、又は約５ヶ月、又は約６ヶ月、又は約７ヶ月、又は約８ヶ月、又は約１０ヶ月、又は約１１ヶ月、又は約１年、又は約１年～約２年の時間間隔で間欠的に投与される。一実施形態では、薬物、ヒアルロニダーゼ及び１つ又は２つ以上の他の薬物は、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逐次的に投与される。一実施形態では、薬物、ヒアルロニダーゼ及び１つ又は２つ以上の他の薬物は、同時に、特に皮下注射によって投与される。一実施形態では、薬物、ヒアルロニダーゼ及び１つ又は２つ以上の他の薬物は、特に皮下注射によって逐次的に投与される。一実施形態では、ヒアルロニダーゼが最初に投与され、続いて薬物が逐次的に投与される。

【００３１】

一実施形態では、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の２つ以上の薬物が本発明で使用される。

【００３２】

「薬物」という用語は、生物学的に活性な任意の物質、例えば、遊離塩基形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を包含し、またその互変異性体、溶媒和物（例えば、水和物）及び結晶性又は非晶質固体形態なども包含する。「薬物」という用語はまた、プロドラッグを含む。一実施形態では、薬物は生物学的製剤ではない。「生物学的製剤」とは、例えばヒトの疾患又は状態の予防、治療、又は治癒に適用可能な、ウイルス、治療用血清、毒素、抗毒素、ワクチン、血液、血液成分若しくは誘導体、アレルゲン性産物、タンパク質、若しくは類似産物、又はアルスフェナミン若しくはアルスフェナミンの誘導体（又は任意の他の三価有機ヒ素化合物）を意味する。一実施形態では、薬物は抗体ではない。別の実施形態では、薬物は、１０００Ｄａ未満の分子量（molecular weight、ＭＷ）を有する。別の実施形態では、薬物は、１０００Ｄａ未満の分子量（ＭＷ）を有し、生物学的製剤ではない。

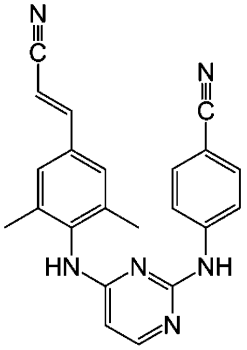
【００３３】

一実施形態では、薬物は、慢性及び長期の疾患及び障害の治療のため、例えば、慢性ウイルス感染症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための薬物から選択される。好ましい実施形態では、薬物は、リルピビリン（ＴＭＣ２７８）、カボテグラビル、アパルタミド、エンザルタミド、及びダロルタミド、又はそれらの薬学的に許容される塩からなるリストから選択される。

【００３４】

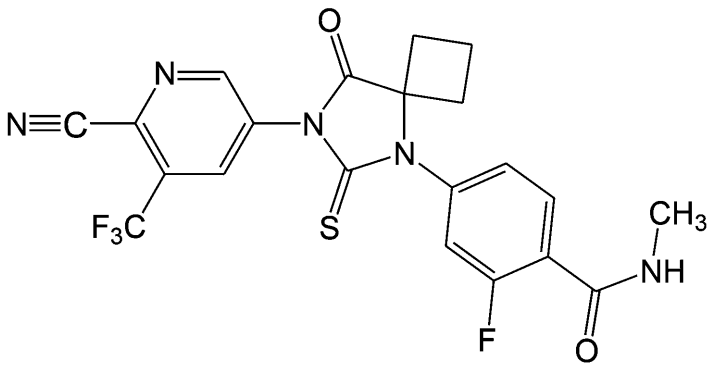
一実施形態では、薬物は、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特にリルピビリンである。

【００３５】
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：
【００３６】
【化１】

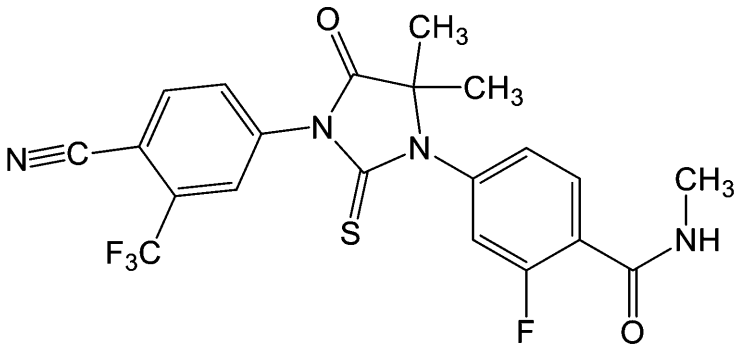


【００３７】
「リルピビリン」とは、上記の構造式を有するリルピビリン、すなわち遊離塩基形態を意味する。
【００３８】
リルピビリンの薬学的に許容される塩は、対イオンが薬学的に許容されるものを意味する。薬学的に許容される塩は、リルピビリンが形成することができる治療的に活性な非毒性酸付加塩形態を含むことを意味する。これらの塩形態は、リルピビリンを無機酸のような適切な酸（例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸、臭化水素酸など））、硫酸、硝酸、リン酸など、又は有機酸、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、２－ヒドロキシプロパン酸、２－オキソプロパン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、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り簡便に取得することができる。
【００３９】
一実施形態では、本明細書に記載される薬物は、次世代抗アンドロゲンである。一実施形態では、薬物は、アパルタミドである。
【００４０】
本明細書で使用するとき、「次世代抗アンドロゲン剤」という用語は、野生型アンドロゲン受容体（androgen receptor、ＡＲ）ポリペプチドに対して完全なアンタゴニスト活性を示す薬剤を指す。次世代抗アンドロゲン剤は、第２世代の抗アンドロゲン剤がＡＲの発現レベルが増加している細胞（例えば、去勢抵抗性前立腺がん（castration resistant prostate cancer、ＣＲＰＣ）など）において完全なアンタゴニストとして作用するという点で、第１世代の抗アンドロゲン剤とは異なる。
【００４１】
本明細書に記載の例示的な次世代抗アンドロゲン剤としては、アパルタミド、エンザルタミド（ＣＡＳ番号：９１５０８７－３３－１）、ＲＤ１６２（ＣＡＳ番号：９１５０８７－２７－３）及びダロルタミドが挙げられる。
【００４２】
いくつかの実施形態では、本明細書で記載される次世代抗アンドロゲン剤は、ＡＲポリペプチドのリガンド結合部位で、又はその付近でＡＲポリペプチドに結合する。
【００４３】

【化２】



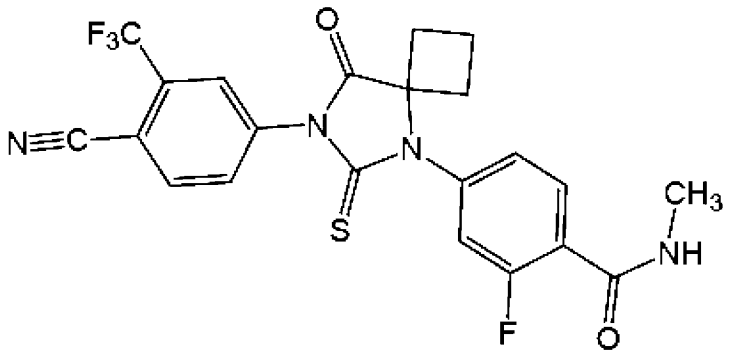
４－［７－（６－シアノ－５－トリフルオロメチルピリジン－３－イル）－８－オキソ－６－チオキソ－５，７－ジアザスピロ［３．４］オクター５－イル］－２－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド（アパルタミド）



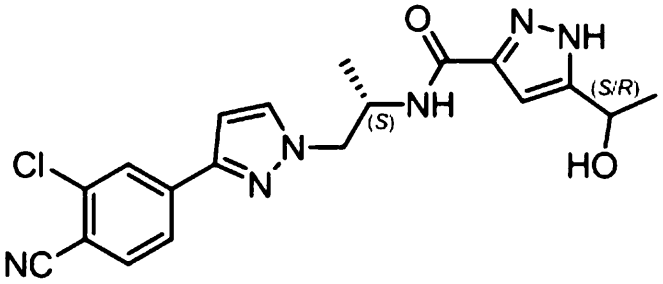
４－（３－（４－シアノ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－５，５－ジメチル－４－オキソ－２－チオキソイミダゾリジン－１－イル）－２－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド（エンザルタミド）

【００４４】

【化３】



４－[７－（４－シアノ－３－トリフルオロメチルフェニル）－８－オキソ－６－チオキソ－５，７－ジアザスピロ[３．４]オクター５－イル]－２－フルオロ－Ｎ－メチルベンズアミド（ＲＤ１６２）



Ｎ－{（２Ｓ）－１－[３－（３－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル]プロパン－２－イル}－５－（１－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシアミド（ダロルタミド）

【００４５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される発明の態様において企図される抗アンドロゲン剤は、ダロルタミド、アンドロゲン応答要素へのＤＮＡ結合、及び活性化補助因子動員など、ＡＲの核移行を阻害する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される発明の態様において企図される抗アンドロゲン剤は、ＡＲ過剰発現の前立腺がん細胞においてアゴニスト活性を示さない。

【００４６】

アパルタミドは、ＡＲのリガンド結合ドメインに直接結合する次世代抗アンドロゲン剤であり、核移行、ＤＮＡに対するＡＲ結合、及びＡＲの標的遺伝子調節を損ない、それによって腫瘍増殖を阻害し、アポトーシスを促進する。アパルタミドは、ビカルタミドよりも高い親和性でＡＲに結合し、非去勢のホルモン感受性前立腺がん及びビカルタミド耐性ヒト前立腺がん異種移植モデルにおいて、部分的又は完全な腫瘍退縮を誘導する（Ｃｌｅｇｇ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．Ｍａｒｃｈ １５，２０１２ ７２；１４９４）。アパルタミドは、ＡＲ過剰発現の状況においてビカルタミドで見られる部分的アゴニスト活性を欠いている。

【００４７】

ダロルタミド、ＢＡＹ１８４１７８８又はＯＤＭ－２０１は、２つのジアステレオマー、ＯＲＭ－１６４９７及びＯＲＭ－１６５５５を含む、ＡＲアンタゴニストである。これは、他の第２世代の抗アンドロゲン剤に対する耐性がある既知のＡＲ変異体に対して、活性を有する。ダロルタミドは、高い親和性でＡＲに結合し、その後のＡＲのアンドロゲン誘導性核移行及びＡＲ遺伝子標的の転写を妨害する（Ｍａｔｓｕｂａｒａ，Ｎ．，Ｍｕｋａｉ，Ｈ．，Ｈｏｓｏｎｏ，Ａ．ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ（２０１７）８０：１０６３）。

【００４８】

一実施形態では、マイクロ粒子又はナノ粒子は、それらの表面に吸着された１つ又は２つ以上の表面修飾剤を有する。

【００４９】

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、ドデシル硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、デスオキシタウロコール酸ナトリウム、デスオ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（polyvinyl alcohol、ＰＶＡ）、ポロキサマー、例えば、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるＰｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ６８、Ｆ１０８及びＦ１２７、チロキサポール、ビタミンＥ－ＴＧＰＳ（コハク酸α－トコフェリルポリエチレングリコール、特にコハク酸α－トコフェリルポリエチレングリコール１０００）、エチレンジアミンへのエチレンオキシド及びプロピレンオキシドの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（polyvinylpyrrolidone、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。

【００５０】

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。好ましい実施形態では、表面修飾剤は、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ１０８、ビタミンＥ ＴＧＰＳ、Ｔｗｅｅｎ（商標）８０、及びＬｉｐｏｉｄ（商標）ＥＰＧから選択される。

【００５１】

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。

【００５２】

好ましくは、表面修飾剤は、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ１０８（ポロキサマー３３８）などのポロキサマー又はポリソルベート（Ｔｗｅｅｎ、例えばＴｗｅｅｎ　２０）である。特に好ましい実施形態では、表面修飾剤は、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ１０８（ポロキサマー３３８）などのポロキサマーである。別の特に好ましい実施形態では、表面修飾剤はポリソルベート（Ｔｗｅｅｎ）である。

【００５３】

一実施形態では、薬物対表面修飾剤の相対量（ｗ／ｗ）は、約１：２～約２０：１、好ましくは約１：１～約２０：１、又は約１：１～約１０：１、例えば約４：１～約６：１である。

【００５４】

一実施形態では、本発明のマイクロ粒子又はナノ粒子は、本明細書で定義される薬物と、本明細書で定義される１つ又は２つ以上の表面修飾剤と、を含み、薬物の量は、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約５０重量％、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約８０重量％、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約８５重量％、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約９０重量％、マイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約９５重量％、又はマイクロ粒子又はナノ粒子の少なくとも約９９重量％である。

【００５５】

一実施形態では、懸濁液は、薬物マイクロ粒子又はナノ粒子が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む。薬学的に許容される水性担体は、滅菌水（例えば、注射用水）を、任意選択的に、他の薬学的に許容される成分と混合して含む。後者は、注射用製剤で使用するための任意の成分を含む。これらの成分は、懸濁化剤、緩衝剤、ｐＨ調整剤、防腐剤、等張化剤、表面修飾剤、キレート剤などの成分のうちの１つ又は２つ以上から選択され得る。一実施形態では、当該成分は、懸濁化剤、緩衝剤、ｐＨ調整剤、並びに任意選択的に保存剤及び等張化剤のうちの１つ又は２つ以上から選択される。特定の成分は、これらの薬剤のうちの２つ又は３つ以上として同時に機能し得、例えば、防腐剤及び緩衝剤のように作用するか、あるいは緩衝剤及び等張剤のように作用し得る。一実施形態では、当該成分は、緩衝剤、ｐＨ調整剤、等張化剤、キレート剤及び表面修飾剤のうちの１つ又は２つ以上から選択される。一実施形態では、当該成分は、緩衝剤、ｐＨ調整剤、等張化剤、及びキレート剤のうちの１つ又は２つ以上から選択される。

【００５６】

一実施形態では、懸濁液は、緩衝剤及び／又はｐＨ調整剤を更に含む。好適な緩衝剤及びｐＨ調整剤は、約３．５～約９のｐＨを生成するのに、好ましくは約ｐＨ６．５～約ｐＨ９のｐＨを生成するのに、より好ましくは約６．５～約７．５のｐＨ範囲を生成するのに十分な量で使用されるべきである。特定の緩衝剤は、弱酸の塩である。添加することができる緩衝剤及びｐＨ調整剤は、酒石酸、マレイン酸、グリシン、乳酸ナトリウム／乳酸、アスコルビン酸、クエン酸ナトリウム／クエン酸、酢酸ナトリウム／酢酸、重炭酸ナトリウム／炭酸、コハク酸ナトリウム／コハク酸、安息香酸ナトリウム／安息香酸、リン酸ナトリウム、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、重炭酸ナトリウム／炭酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、ベンゼンスルホン酸、安息香酸ナトリウム／酸、ジエタノールアミン、グルコノデルタラクトン、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（ethylene diamine tetraacetic、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液、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。

【００５７】

一実施形態では、懸濁液は、防腐剤を更に含む。防腐剤は、安息香酸、ベンジルアルコ

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

【００５８】

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

【００５９】

一実施形態では、各投与は、最大約６００ｍＬの本明細書に記載の懸濁液を含み、すなわち、マイクロ粒子又はナノ粒子の形態の薬物を含む懸濁液の体積は、最大６００ｍＬの体積を有し得る。一実施形態では、各投与は、最大約３００ｍＬの懸濁液を含む。別の実施形態では、各投与は、最大約２００ｍＬの懸濁液を含む。別の実施形態では、各投与は、最大約１５０ｍＬの懸濁液を含む。別の実施形態では、各投与は、最大約２５ｍＬの懸濁液を含む。

【００６０】

一実施形態では、各投与は、少なくとも約５ｍＬの懸濁液を含む。一実施形態では、各投与は、少なくとも約１０ｍＬの懸濁液を含む。好ましい実施形態では、各投与は、少なくとも約２５ｍＬの懸濁液を含む。

【００６１】

一実施形態では、各投与は、約５ｍＬ～約６００ｍＬの懸濁液を含む。好ましい実施形態では、各投与は、約２５ｍＬ～約６００ｍＬの懸濁液を含む。別の好ましい実施形態では、各投与は、約２５ｍＬ～約３００ｍＬの懸濁液を含む。別の好ましい実施形態では、各投与は、約２５ｍＬ～約２００ｍＬの懸濁液を含む。別の好ましい実施形態では、各投与は、約５ｍＬ～約１５０ｍＬの懸濁液を含む。別の好ましい実施形態では、各投与は、約５ｍＬ～約２５ｍＬの懸濁液を含む。

【００６２】

一実施形態では、薬物（懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である）は、ヒアルロニダーゼとは別の医薬組成物中に提供される。本明細書において（例えば、「本発明における薬物及びヒアルロニダーゼの使用」と題されるセクションにおいて）更に考察されるように、別の医薬組成物は、本発明のヒアルロニダーゼを含む医薬組成物と逐次的に投与されてもよく、あるいは別個の医薬組成物は、本発明のヒアルロニダーゼを含む医薬組成物と混合され、その後、得られた混合医薬組成物の投与を行ってもよい。

【００６３】

別の実施形態では、薬物（懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である）は、ヒ

アルロニダーゼと同じ医薬組成物中に提供され、すなわち、薬物は、ヒアルロニダーゼとの組み合わせ医薬組成物中に製剤化される。

【００６４】

薬物の各投与は、懸濁液１ミリリットル当たり約２５ｍｇ（ｍｇ／ｍＬ）～約４００ｍｇ／ｍＬ、好ましくは約１００ｍｇ／ｍＬ～約３５０ｍｇ／ｍＬ、より好ましくは約２００ｍｇ／ｍＬ～約３００ｍｇ／ｍＬ、又は約２０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬの量の薬物を含み得る。したがって、懸濁液１ミリリットル当たり、医薬組成物、すなわち、本明細書で定義される別個の又は組み合わせ医薬組成物中の薬物の量は、約２５ｍｇ～約４００ｍｇ、好ましくは約１００ｍｇ～約３５０ｍｇ、より好ましくは約２００ｍｇ～約３００ｍｇ、又は約２０ｍｇ／ｍＬ～約５０ｍｇ／ｍＬであり得る。

【００６５】

一実施形態では、投与される用量は、約３００ｍｇ～約７０ｇ／月に基づいて計算され得る。別の実施形態では、投与される用量は、約１ｇ～約５０ｇ／月に基づいて計算され得る。別の実施形態では、投与される用量は、約１０ｇ～約５０ｇ／月に基づいて計算され得る。別の実施形態では、投与される用量は、約５ｇ～約２０ｇ／月に基づいて計算され得る。別の実施形態では、投与される用量は、約１ｇ～約５ｇ／月に基づいて計算することができる。他の投薬レジメンの用量は、月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することができる。例えば、１ｇ／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用量は６ｇである。

【００６６】

一実施形態では、薬物はリルピビリン又はその薬学的に許容される塩であり、疾患又は障害、例えばＨＩＶ感染症の治療のために、投与される用量は、約３００ｍｇ～約１２００ｍｇ／月、又は約４５０ｍｇ～約１２００ｍｇ／月、又は約４５０ｍｇ～約９００ｍｇ／月、又は約６００ｍｇ～約９００ｍｇ／月、又は約４５０ｍｇ～約７５０ｍｇ／月、又は４５０ｍｇ／月、又は６００ｍｇ／月、又は７５０ｍｇ／月、又は９００ｍｇ／月に基づいて計算され得る。他の投薬レジメンについての用量は、毎月の用量に各投与間の月数を掛けることによって容易に計算され得る。例えば、４５０ｍｇ／月の用量の場合、及び各投与間の６ヶ月の時間間隔の場合、各投与において投与される用量は２７００ｍｇである。示される「ｍｇ」は、リルピビリン（すなわち、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。

【００６７】

一実施形態では、薬物は、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩であり、疾患又は障害、例えばＨＩＶ感染症の治療のために、投与される用量は、約３００ｍｇ～約１２００ｍｇ／４週（２８日）、又は約４５０ｍｇ～約１２００ｍｇ／４週（２８日）、又は約４５０ｍｇ～約９００ｍｇ／４週（２８日）、又は約６００ｍｇ～約９００ｍｇ／４週（２８日）、又は約４５０ｍｇ～約７５０ｍｇ／４週（２８日）又は４５０ｍｇ／４週（２８日）、又は６００ｍｇ／４週（２８日）、又は７５０ｍｇ／４週（２８日）又は９００ｍｇ／４週（２８日）に基づいて計算され得る。他の投薬レジメンについての用量は、週用量又は日用量に各投与間の週数を掛けることによって容易に計算することができる。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用量は２７００ｍｇである。あるいは、例えば、７５０ｍｇ／４週（２８日）の用量の場合、及び各投与間の時間間隔が２４週間の場合、各投与において投与される用量は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。

【００６８】

一実施形態では、ＨＩＶ感染症の治療のために、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩の各投与は、約９００ｍｇ～約２８８００ｍｇ（例えば、約９００ｍｇ～約１４４

００ｍｇ、又は約９００ｍｇ～約７２００ｍｇ、又は約９００ｍｇ～約３６００ｍｇ）、好ましくは約１２００ｍｇ～約１４４００ｍｇ、好ましくは約１３５０ｍｇ～約１３２００ｍｇ、好ましくは約１５００ｍｇ～約１２０００ｍｇ（例えば、約３０００ｍｇ～約１２０００ｍｇ）、好ましくは約１８００ｍｇ～約１０８００ｍｇ（例えば、約２７００ｍｇ～約１０８００ｍｇ、又は約１８００ｍｇ～約３６００ｍｇ）、最も好ましくは約１８００ｍｇ～約７２００ｍｇ又は約２７００ｍｇ～約４５００ｍｇの、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩を含み得る。

【００６９】

したがって、医薬組成物、すなわち、本明細書で定義される別個の又は組み合わされた医薬組成物中のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩の量は、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であり得る。示される「ｍｇ」は、リルピビリン（すなわち、その遊離塩基形態のリルピビリン）のｍｇに対応する。したがって、例として、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。

【００７０】

好ましい実施形態では、薬物はリルピビリンであり、リルピビリンの用量は、約９００ｍｇ～約２７００ｍｇである。

【００７１】

一実施形態では、薬物は、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩であり、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、上記の治療的適用と同じ用量を含み得る。

【００７２】

一実施形態では、薬物は、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩であり、医薬組成物、すなわち、本明細書で定義される別個の又は組み合わされた医薬組成物中の薬物は、対象における薬物の血漿中濃度が、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年間において、約１２ｎｇ／ｍｌ超、好ましくは約１２ｎｇ／ｍｌ～約１００ｎｇ／ｍｌ、好ましくは約１２ｎｇ／ｍｌ～約５００ｎｇ／ｍｌの範囲のレベルで維持される量で使用される。好ましい実施形態では、医薬組成物中の薬物は、対象における薬物の血漿中濃度が少なくとも６ヶ月間１２ｎｇ／ｍｌ～１００ｎｇ／ｍｌのレベルで維持される量で使用される。

【００７３】

特定の実施形態では、薬物は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子として製剤化及び投与され、製剤は以下の成分を含む：

本明細書で定義される薬物、特にリルピビリン、
本明細書で定義される表面修飾剤、特にポロキサマー３３８、
本明細書で定義される等張化剤、特にグルコース一水和物、
本明細書で定義される緩衝剤、特にリン酸二水素ナトリウム、
本明細書で定義されるキレート剤、特にクエン酸一水和物、
本明細書で定義されるｐＨ調整剤、特に水酸化ナトリウム、及び
水、特に注射用水。

【００７４】

別の特定の実施形態では、薬物は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子として製剤化及び投与されるリルピビリンであり、製剤は、以下の成分を含む：

リルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特にリルピビリン、
ポロキサマー３３８、
グルコース一水和物、
リン酸二水素ナトリウム、
クエン酸一水和物、
水酸化ナトリウム、及び
水、特に注射用水。

【００７５】

一実施形態では、水性懸濁液は、重量基準で、懸濁液の総体積に基づいて、以下を含み得る：

（ａ）３％～５０％（ｗ／ｖ）、又は１０％～４０％（ｗ／ｖ）、又は１０％～３０％（ｗ／ｖ）の薬物、特にリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特に、リルピビリン、又は特にアパルタミド、

（ｂ）０．５％～１０％（ｗ／ｖ）、又は０．５％～５％（ｗ／ｖ）、又は０．５％～２％（ｗ／ｖ）の表面修飾剤、特にポロキサマー３３８、

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

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

（ｅ）０％～２％（ｗ／ｖ）、又は０％～１％（ｗ／ｖ）、又は０％～０．５％（ｗ／ｖ）、又は０％～０．１％（ｗ／ｖ）のｐＨ調整剤、特に水酸化ナトリウム、

（ｆ）０％～２％（ｗ／ｖ）、又は０％～１％（ｗ／ｖ）、又は０％～０．５％（ｗ／ｖ）、又は０％～０．１％（ｗ／ｖ）のキレート剤、特に、クエン酸一水和物、

（ｇ）０％～２％（ｗ／ｖ）の保存剤、及び

（ｈ）１００％まで適量の注射用水。

【００７６】

一実施形態では、水性懸濁液は、重量基準で、懸濁液の総体積に基づいて、以下を含み得る：

（ａ）３％～５０％（ｗ／ｖ）、又は１０％～４０％（ｗ／ｖ）、又は１０％～３０％（ｗ／ｖ）の薬物、特にリルピビリン又はその薬学的に許容される塩、特にリルピビリン、又は特にアパルタミド；

（ｂ）０．５％～１０％（ｗ／ｖ）、又は０．５％～５％（ｗ／ｖ）、又は０．５％～２％（ｗ／ｖ）の表面修飾剤、特にポロキサマー３３８、

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

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

（ｅ）０％～２％（ｗ／ｖ）、又は０％～１％（ｗ／ｖ）、又は０％～０．５％（ｗ／ｖ）、又は０％～０．１％（ｗ／ｖ）のｐＨ調整剤、特に水酸化ナトリウム、

（ｆ）０％～２％（ｗ／ｖ）、又は０％～１％（ｗ／ｖ）、又は０％～０．５％（ｗ／ｖ）、又は０％～０．１％（ｗ／ｖ）のキレート剤、特に、クエン酸一水和物、及び

（ｇ）１００％まで適量の注射用水。

【００７７】

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

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

【００７８】

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

【００７９】

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

（ａ）リルピビリン（３００ｍｇ）、
（ｂ）ポロキサマー３３８（５０ｍｇ）、
（ｃ）グルコース一水和物（１９．２５ｍｇ）、
（ｄ）リン酸二水素ナトリウム（２．００ｍｇ）、
（ｅ）クエン酸一水和物（１．００ｍｇ）、
（ｆ）水酸化ナトリウム（０．８６６ｍｇ）、及び
（ｇ）注射用水（１ｍｌまで）。

【００８０】

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

【００８１】

一実施形態では、本明細書に記載される薬物の懸濁液は、手動注射プロセスによって投与される。

【００８２】

ヒアルロニダーゼ

ヒアルロニダーゼは、ヒアルロン酸（hyaluronic acid、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。この特性のために、注射された活性医薬成分の分散及び吸収を増加させるために使用することができる。ｒＨｕＰＨ２０を含むヒアルロニダーゼの酵素活性は、１ｍＬ当たりの単位（units per mL、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。

【００８３】

ヒアルロニダーゼ（Ｅ．Ｃ．３．２．１．３５／３６）の組織への送達は、薬物の浸透を改善することが一般に知られている。したがって、ヒアルロニダーゼの投与は、薬物の分散を増加させかつ吸収を改善する方法を表す。

【００８４】

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。誤解を避けるために、本明細書に記載のヒアルロニダーゼは、本明細書に記載の薬物ではない。

【００８５】

好ましい一実施形態では、ヒアルロニダーゼは、組換えヒアルロニダーゼである。特に好ましい実施形態では、ヒアルロニダーゼは、組換えヒトヒアルロニダーゼ、例えばｒＨｕＰＨ２０である。本発明の一実施形態では、ｒＨｕＰＨ２０は、ＣＡＳ登録番号７５７９７１－５８－７で入手可能なアミノ酸配列によって定義される。ｒＨｕＰＨ２０に関する更なる情報は、国際特許公開第２００４／０７８１４０号に記載されている。本発明の一実施形態では、ｒＨｕＰＨ２０のアミノ酸配列は、配列番号１を含む。本発明のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼは、配列番号２、すなわち野生型ヒトヒアルロニダーゼの残基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。本発明のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼは、配列番号３を含むアミノ酸配列を有するｒＨｕＰＨ２０の変異体である。本発明のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼは、配列番号４を含むアミノ酸配列を有するｒＨｕＰＨ２０の変異

体である。本発明のいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼは、配列番号５を含むアミノ酸配列を有するｒＨｕＰＨ２０の変異体である。

【００８６】

【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

【００８７】

一実施形態では、本発明のヒアルロニダーゼは、別個の医薬組成物中に製剤化される。本明細書において（例えば、「本発明における薬物及びヒアルロニダーゼの使用」と題されたセクションにおいて）更に考察されるように、別個の医薬組成物は、薬物を含む医薬組成物と逐次的に投与されてもよく、あるいは別個の医薬組成物を、薬物を含む医薬組成物と即座に混合し、その後、得られた混合医薬組成物の投与を行ってもよい。

【００８８】
別の実施形態では、本発明のヒアルロニダーゼは、薬物と同じ医薬組成物中に製剤化され、すなわち、ヒアルロニダーゼは、（薬物との）組み合わせ医薬組成物として製剤化される。
【００８９】
一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は、約５０～約２０，０００Ｕ／ｍＬ、好ましくは約５０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、約５０～約５０００Ｕ／ｍＬ、約５００～約２０００Ｕ／ｍＬである。本発明の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約５００Ｕ／ｍＬである。本発明の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約７５０Ｕ／ｍＬである。本発明の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約１０００Ｕ／ｍＬである。本発明の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約１２５０Ｕ／ｍＬである。本発明の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約１５００Ｕ／ｍＬである。本発明の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約１７５０Ｕ／ｍＬである。本発明の一実施形態では、ヒアルロニダーゼは溶液の形態であり、好ましくは、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度は約２０００Ｕ／ｍＬである。
【００９０】
いくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼ含有組成物は、約１，０００Ｕ、２，０００Ｕ、３，０００Ｕ、４，０００Ｕ、約５，０００Ｕ、約６，０００Ｕ、約７，０００Ｕ、約８，０００Ｕ、約９，０００Ｕ、約１０，０００Ｕ、約１１，０００Ｕ、約１２，０００Ｕ、約１３，０００Ｕ、約１４，０００Ｕ、約１５，０００Ｕ、約１６，０００Ｕ、約１７，０００Ｕ、約１８，０００Ｕ、約１９，０００Ｕ、約２０，０００Ｕ、約２１，０００Ｕ、約２２，０００Ｕ、約２３，０００Ｕ、約２４，０００Ｕ、約２５，０００Ｕ、約２６，０００Ｕ、約２７，０００Ｕ、約３０，０００Ｕ、約３１，０００Ｕ、約３２，０００Ｕ、約３３，０００Ｕ、約３４，０００Ｕ、約３５，０００Ｕ、約３６，０００Ｕ、約３７，０００Ｕ、約３８，０００Ｕ、約３９，０００Ｕ、約４０，０００Ｕ、又はその間の任意の値の用量でヒアルロニダーゼを含む。ヒアルロニダーゼが薬物を含む医薬組成物と逐次的に投与されるいくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼ含有組成物は、約１，０００Ｕ、２，０００Ｕ、３，０００Ｕ、４，０００Ｕ、約５，０００Ｕ、約６，０００Ｕ、約７，０００Ｕ、約８，０００Ｕ、約９，０００Ｕ、約１０，０００Ｕ、又はその間の任意の値の用量でヒアルロニダーゼを含む。好ましい実施形態では、ヒアルロニダーゼ含有組成物は、約２，０００Ｕの用量でヒアルロニダーゼを含む。いくつかの実施形態では、ヒアルロニダーゼを、薬物を含む医薬組成物と即座に混合し、その後、得られた混合医薬組成物の投与を行う場合、混合組成物は、約１１，０００Ｕ、約１２，０００Ｕ、約１３，０００Ｕ、約１４，０００Ｕ、約１５，０００Ｕ、約１６，０００Ｕ、約１７，０００Ｕ、約１８，０００Ｕ、約１９，０００Ｕ、約２０，０００Ｕ、約２１，０００Ｕ、約２２，０００Ｕ、約２３，０００Ｕ、約２４，０００Ｕ、約２５，０００Ｕ、約２６，０００Ｕ、約２７，０００Ｕ、約３０，０００Ｕ、約３１，０００Ｕ、約３２，０００Ｕ、約３３，０００Ｕ、約３４，０００Ｕ、約３５，０００Ｕ、約３６，０００Ｕ、約３７，０００Ｕ、約３８，０００Ｕ、約３９，０００Ｕ、約４０，０００Ｕ、又はその間の任意の値の用量でヒアルロニダーゼを含む。
【００９１】
特定の実施形態では、ヒアルロニダーゼは、別個の医薬組成物中の溶液として、すなわち薬物を含まない溶液として製剤化され、別個の医薬組成物は、以下の成分を含む：
約５０Ｕ／ｍＬ～約１０，０００Ｕ／ｍＬのｒＨｕＰＨ２０、
約５ｍＭ～約５０ｍＭのヒスチジン、

約５０ｍＭ～約４００ｍＭのソルビトール、
約０．１ｍｇ／ｍＬ～約２．５ｍｇ／ｍＬのメチオニン、及び
約０．０１％（ｗ／ｖ）～約０．１％（ｗ／ｖ）のポリソルベート２０緩衝液。

【００９２】

本発明における薬物及びヒアルロニダーゼの使用

第１の態様では、療又は予防を必要とする対象における疾患又は障害の治療又は予防のための方法であって、対象に、疾患又は障害の治療又は予防に有効な薬物を、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で、筋肉内注射又は皮下注射によって投与することを含み、薬物が、筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、方法が提供される。

【００９３】

したがって、本明細書に記載される治療又は予防のための方法は、薬物及びヒアルロニダーゼを複数回投与することを含み、薬物及びヒアルロニダーゼの投与と薬物及びヒアルロニダーゼのその後の投与との間の時間間隔は、約３ヶ月～約２年であり、すなわち、本発明による薬物及びヒアルロニダーゼは、本明細書に記載されるように対象に投与され、次いで、３ヶ月～２年の期間の後、本発明による薬物及びヒアルロニダーゼは、本明細書に定義されるように対象に再び投与される。

【００９４】

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

【００９５】

好ましい一実施形態では、対象はヒトである。

【００９６】

薬物及びヒアルロニダーゼは、同時に又は逐次的に投与され得る。一実施形態では、薬物及びヒアルロニダーゼは、逐次的に、すなわち順々に、好ましくは互いに２４時間以内に、好ましくは互いに１時間以内に、好ましくは互いに３０分以内に、好ましくは互いに１０分以内に、より好ましくは互いに５分以内に投与される。好ましくは、ヒアルロニダーゼは、薬物の投与前に投与される。別の実施形態では、薬物及びヒアルロニダーゼは、同時に投与される。

【００９７】

薬物及びヒアルロニダーゼが逐次的に投与される場合、それらは別個の医薬組成物に製剤化される。これらの別個の医薬組成物は、本明細書中の「薬物」及び「ヒアルロニダーゼ」と題されたセクションにおいて更に記載される。

【００９８】

薬物及びヒアルロニダーゼが逐次的に投与される場合、それらは両方とも同じ方法、すなわち皮下注射又は筋肉内注射によって投与される。更に、それらは両方とも同じ部位に投与される。同じ部位とは、注射部位が互いに１５ｃｍ以内、互いに１２ｃｍ以内、又は互いに８ｃｍ以内であることを意味する。好ましくは、注射部位は互いに１０ｃｍ以内、より好ましくは互いに５ｃｍ以内、更により好ましくは互いに１ｃｍ以内である。これは、薬物、特にリルピビリン又はその薬学的に許容される塩又はアパルタミドの注射の忍容性を増加させる効果を発揮することを可能にする。

【００９９】

薬物及びヒアルロニダーゼが同時に投与される場合、それらは両方とも同じ部位に、すなわち同じ針を介して同時に投与され得る。薬物及びヒアルロニダーゼが同時に投与される場合、薬物及びヒアルロニダーゼは、組み合わされた医薬組成物、すなわち、薬物及びヒアルロニダーゼの両方を含む医薬組成物で提供され得る。この組み合わせ医薬組成物は、本明細書において「本発明において使用される薬物」及び「ヒアルロニダーゼ」と題さ

れたセクションにおいて更に記載される。薬物及びヒアルロニダーゼが同時に投与される場合、薬物及びヒアルロニダーゼはまた、投与前に即座に混合される（すなわち、混合医薬製剤を提供するために）別個の医薬組成物として提供されてもよい。

【０１００】

本発明の組み合わせ医薬組成物は、驚くべきことに、貯蔵時に安定であり、すなわち、ヒアルロニダーゼは、薬物と組み合わせた後であっても、投与前に即座に、例えば、室温で少なくとも４時間、又は２４時間以上、特に２～８℃で貯蔵した場合に活性である。

【０１０１】

一実施形態では、薬物及びヒアルロニダーゼは、注射部位、例えば皮膚から取り外されていない同じ針を通して、同じ注射部位に逐次的に投与される。

【０１０２】

本発明の薬物及びヒアルロニダーゼは、投与間の時間間隔（すなわち、投与間隔）が約３ヶ月～約２年であるように投与される。すなわち、薬物は、ヒアルロニダーゼとともに（例えば、同時に又は逐次）投与され、次いで、約３ヶ月～約２年の時間間隔の後、薬物は、再びヒアルロニダーゼとともに（例えば、同時に又は逐次）投与される。

【０１０３】

筋肉内注射又は皮下注射によって懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で投与される場合の薬物の延長放出、持続放出又は長期放出は、本明細書で定義されるヒアルロニダーゼとともに薬物を投与する場合に維持され得ることが見出された。この驚くべき効果は、実施例１及び２において詳細に考察される。

【０１０４】

一実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約３ヶ月～約１．５年である。一実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約２年である。好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約３ヶ月～約１年である。別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約３ヶ月～約６ヶ月である。別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約６ヶ月～約１年である。別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約３ヶ月である。別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約６ヶ月である。別の好ましい実施形態では、本明細書に記載される時間間隔は、約１年である。

【０１０５】

薬物及びヒアルロニダーゼは、皮下注射又は筋肉内注射によって投与される。好ましくは、薬物及びヒアルロニダーゼは、皮下注射によって（同じ組み合わせ医薬組成物又は別個の医薬組成物のいずれかで）投与される。

【０１０６】

本発明の薬物及びヒアルロニダーゼは、治療又は予防を必要とする対象における疾患又は障害の治療又は予防のための方法において使用され、すなわち、それらは療法において使用するためのものである。薬物は、治療有効量で投与される。「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。

【０１０７】

特定の実施形態では、薬物及びヒアルロニダーゼは、本明細書に記載されるように、治療を必要とする対象における疾患又は障害の治療、特にＨＩＶ感染症の治療又はがんの治療のための方法において使用され、懸濁液は、薬物がマイクロ粒子又はナノ粒子の形態で懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含み、薬物及びヒアルロニダーゼは皮下注射によって投与され、好ましくは、表面修飾剤、例えばポロキサマー３３８又はＴｗｅｅｎ　２０がマイクロ粒子又はナノ粒子の表面に吸着される。

【０１０８】

一実施形態では、本発明の薬物及びヒアルロニダーゼは、慢性及び長期の疾患及び障害の治療又は予防のための方法、例えば、慢性ウイルス感染症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害

、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための方法において使用するためのものである。

【０１０９】

一実施形態では、本発明の薬物及びヒアルロニダーゼは、対象におけるＨＩＶ感染症の治療又は予防に使用するためのものであり、すなわち、本明細書に記載される実施形態は、本明細書で定義される薬物及びヒアルロニダーゼを使用して対象におけるＨＩＶ感染症を治療又は予防する方法に関する。一実施形態では、ＨＩＶはＨＩＶ　１型（ＨＩＶ－１）である。疾患又は障害がＨＩＶ感染症である場合、薬物は、好ましくはリルピビリン又はその薬学的に許容される塩であり、より好ましくはリルピビリンである。

【０１１０】

本明細書で使用するとき、「ＨＩＶ感染症の治療」という用語は、ＨＩＶに感染した対象の治療に関する。「ＨＩＶ感染症の治療」という用語はまた、ＨＩＶ感染症に関連する疾患（例えば、ＡＩＤＳ）、又はＨＩＶ感染症に関連する他の症状（血小板減少症、カポージ肉腫、並びに痴呆及び症状（例えば、進行性構音不能、運動失調及び見当識障害）を生じる進行性脱髄によって特徴付けられる中枢神経系の感染を含む）、並びにＨＩＶ感染症がまた関連している更なる症状（例えば、末梢性ニューロパシー、進行性全身性リンパ節症（progressive generalized lymphadenopathy、ＰＧＬ）、及びＡＩＤＳ関連症候群（AIDS-related complex、ＡＲＣ））の治療に関する。

【０１１１】

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。

【０１１２】

「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のカウントであり、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。ウイルス量若しくは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。

【０１１３】

「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、又はＣＤ４カウントを増加させるか、又はその両方である治療を指す。「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、本発明の医薬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。

【０１１４】

特定の実施形態では、本発明は、治療又は予防を必要とする対象におけるＨＩＶ感染症、好ましくはＨＩＶ　１型（ＨＩＶ－１）感染症の治療又は予防のための方法であって、対象に、本明細書に記載のヒアルロニダーゼ、特にｒＨｕＰＨ２０と組み合わせて、本明細書に記載の懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態のリルピビリン又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、対象に、筋肉内注射又は皮下注射、好ましくは皮下注射によって投与され、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年、好ましくは約３ヶ月～約６ヶ月の時間間隔で間欠的に投与される、方法に関する。

【０１１５】

第２の態様では、療法に使用するための薬物及びヒアルロニダーゼが提供され、薬物は、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、薬物及びヒアルロニダーゼは、筋肉内注射又は皮下注射によって投与され、薬物及びヒアルロニダーゼは、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される。

【０１１６】

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

【０１１７】

第３の態様では、筋肉内注射又は皮下注射による療法において同時使用、別個使用、又は逐次使用するための組み合わせ製剤として薬物及びヒアルロニダーゼを含有する製品であって、薬物が懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、薬物及びヒアルロニダーゼが約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、製品が提供される。

【０１１８】

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

【０１１９】

第４の態様では、筋肉内注射又は皮下注射による療法における同時使用又は逐次使用のための薬物及びヒアルロニダーゼを含むパーツキットであって、薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、パーツキットが提供される。

【０１２０】

第１の態様に関して本明細書に記載される実施形態の全て、例えば、本発明における薬物、本発明におけるヒアルロニダーゼ、並びに本発明における薬物及びヒアルロニダーゼ

の使用に関する実施形態は、同等に適用されること、すなわち、本発明のこの第４の態様に関しても本明細書に開示されることが理解されるであろう。

【０１２１】

第５の態様では、筋肉内注射又は皮下注射による療法に使用するための懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の薬物であって、薬物が筋肉内注射又は皮下注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、薬物及びヒアルロニダーゼが約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、薬物が提供される。

【０１２２】

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

【０１２３】

第６の態様では、対象における疾患又は障害の治療において使用するための医薬の製造のための薬物の使用であって、薬物が懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、かつヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、薬物及びヒアルロニダーゼが筋肉内注射又は皮下注射によって対象に投与され、薬物及びヒアルロニダーゼが約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、使用が提供される。

【０１２４】

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

【０１２５】

第７の態様では、薬物、特に１０００Ｄａ未満の分子量（ＭＷ）を有する薬物、特に生物学的製剤ではなく、１０００Ｄａ未満の分子量（ＭＷ）を有する薬物と、ヒアルロニダーゼと、を含む、組み合わせであって、薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である、組み合わせが提供される。

【０１２６】

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

【０１２７】

第８の態様では、薬物、特に１０００Ｄａ未満の分子量（ＭＷ）を有する薬物、特に生物学的製剤ではなく、１０００Ｄａ未満の分子量（ＭＷ）を有する薬物と、ヒアルロニダーゼと、を含む、パーツキットであって、薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態である、パーツキットが提供される。

【０１２８】

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

【０１２９】

一般的定義

「含む（comprising）」という用語は、「含む（including）」並びに「からなる（consisting）」を包含し、例えば、Ｘを「含む（comprising）」組成物は、Ｘのみからなってもよく、又は何か追加のもの、例えばＸ＋Ｙを含んでもよい。本明細書で使用される「含む（comprising）」という用語はまた、「から本質的になる（consisting essentially of）」を包含し、例えば、Ｘを「含む（comprising）」組成物は、Ｘと

、組成物の本質的な特徴に実質的に影響を及ぼさない任意の他の成分とからなり得る。
【０１３０】
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。
【０１３１】
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。
【０１３２】
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。
【０１３３】
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。
【０１３４】
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。
【０１３５】
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。
【０１３６】
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、この実施例は、本発明の範囲を限定しない。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】
【０１３７】
実施例１－薬物及びヒアルロニダーゼの投与
この実施例は、薬物懸濁液の投与後の血漿中動態を、最初にヒアルロニダーゼ溶液、次いで薬物懸濁液の逐次的投与後の血漿中動態と比較する。
【０１３８】
薬物及びヒアルロニダーゼ組成物の調製
（ａ）薬物の懸濁液
リルピビリンの３００ｍｇ／ｍＬ懸濁液（D_v50＝約２００ｎｍ）の３．３８０ｍＬ充填物を、以下の賦形剤を用いて４Ｒガラスバイアル中で調製した。
（ａ）ポロキサマー３３８（５０ｍｇ／ｍｌ）
（ｂ）グルコース一水和物（１９．２５ｍｇ／ｍｌ）
（ｃ）リン酸二水素ナトリウム一水和物（２．００ｍｇ／ｍｌ）
（ｄ）クエン酸一水和物（１．００ｍｇ／ｍｌ）
（ｅ）水酸化ナトリウム（０．８６６ｍｇ／ｍｌ）
（ｆ）注射用水（３ｍＬまでの適量）
【０１３９】
以下のように懸濁液を調製した：
緩衝溶液は、クエン酸一水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、水酸化ナトリウム及びグルコース一水和物を、ステンレス鋼容器中の注射用水に溶解させることによって調製した。ポロキサマー３３８を緩衝溶液に添加し、溶解するまで混合した。ポロキサマー３３８緩衝溶液の第１の画分を、プレフィルター及び２つの直列に接続された滅菌フィルターに順次通過させて、滅菌ステンレス鋼容器に入れた。滅菌原薬（微粉化され、照射さ

れた）を、チャージングアイソレーターを介して滅菌溶液中に無菌的に分散させた。ポロキサマー３３８緩衝溶液の残りの画分を、プレフィルター及び２つの直列に接続された滅菌フィルターに順次通過させて粉砕容器に入れ、懸濁濃縮物を作製した。原薬の添加中及び添加後に、懸濁濃縮物を混合して原薬を湿潤及び分散させた。

【０１４０】

懸濁濃縮物の粉砕

粉砕容器中の懸濁濃縮物を、粉砕媒体として滅菌ジルコニアビーズを使用して、滅菌ステンレス鋼粉砕チャンバーを通して循環させることによって無菌的に粉砕した。粉砕プロセス中、懸濁液は、目標の粒径が達成されるまで、蠕動ポンプによって粉砕チャンバーと粉砕容器との間を循環させた。

【０１４１】

懸濁液濃縮物の最終濃度への希釈

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

【０１４２】

最終懸濁液の保持及び充填

混合しながら、懸濁液を保持容器から時間／圧力（time/pressure、ｔ／ｐ）投与容器に無菌的に移し、そこから懸濁液をバイアルに充填し、バイアルを窒素でフラッシュし、栓をして、フリップオフボタンを有するアルミニウムシールで蓋をした。

【０１４３】

（ｂ）ヒアルロニダーゼ（ｒＨｕＰＨ２０）の溶液

ｒＨｕＰＨ２０の溶液を、１０ｍＭヒスチジン、３００ｍＭソルビトール、１ｍｇ／ｍＬメチオニン、ｐＨ５．６、０．０４％ポリソルベート２０緩衝液の添加によってｒＨｕＰＨ２０濃縮物（1×10^{6}）を１０，０００Ｕ／ｍＬに希釈することによって調製した。

【０１４４】

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

【０１４５】

手順

試験開始時に２０～２５ｋｇの範囲の体重を有する６匹のミニブタを使用した。ミニブタを投与前に一晩絶食させた。３匹のミニブタに、０．１９ｍＬのヒアルロニダーゼ溶液（１０，０００Ｕ／ｍＬ）、続いて９００ｍｇ／３ｍＬの薬物ナノ懸濁液を、同じ注射部位において腰部に皮下投与した（処置群Ａ）。３匹のミニブタに、９００ｍｇ／３ｍＬの対照薬物懸濁液を腰部に皮下投与した（処置群Ｂ－対照）。注射体積は、両処置群において３ｍＬの薬物懸濁液とした。

【０１４６】

方法－逐次的投与

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

２．０．３５ｍＬをシリンジに吸引する。

３．シリンジをプライミングし、シリンジ内の液体レベルを０．２５ｍＬに設定する。

４．トランスファーニードルを取り外し、シリンジキャップを１ｍＬシリンジに取り付ける。

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

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

拭く。乾燥させる。
７．１８Ｇトランスファーニードルを５ｍＬシリンジに取り付ける。
８．バイアルを反転させ、＞３．２ｍＬ（又はバイアルから取り出すことができる限りの量）を５ｍＬのシリンジに吸引する。１～２ｍＬの空気を注入することにより、吸引が容易になる。
９．ニードルを取り外し、シリンジキャップを５ｍＬシリンジに取り付ける。
１０．シリンジを反転させる。泡が落ち着くまで５分間待つ。
１１．翼付き注入セットをｒＨｕＰＨ２０　１ｍＬシリンジに取り付ける。シリンジを反転させ、針の先端に液体が形成されるように空気を抜く。（０．１９ｍＬのｒＨｕＰＨ２０がライン中にあるはずである）。
１２．皮膚をつまんで３０～４５度の角度で針を挿入することによって、標的注射部位の皮下組織に翼付き注入セットを挿入する。
１３．つまみを解放する。
１４．針を皮膚内に維持しながら、注入セットからｒＨｕＰＨ２０シリンジのねじを外す。リルピビリンシリンジを準備する間、液体が注入ラインから流出しないように、ルアー端（開放端）を上向きに維持する。技術者がｒＨｕＰＨ２０注入ラインを挿入している間に、このシリンジを準備することが望ましい。
１５．リルピビリンを含む５ｍＬシリンジからシリンジキャップを取り外す。空気を除去し、用量を３．２ｍＬに設定する。
１６．リルピビリンを充填したシリンジを輸液セットの開放端に取り付ける。
１７．シリンジプランジャが底につくまで、一定速度で１分間かけて注入する（これにより、約０．１９ｍＬのリルピビリン点滴内ラインが残る）。
１８．翼付き注入セットを取り外し、処分する。
１９．部位漏出を記録する。

【０１４７】

注射部位の写真撮影
●注射部位の突出を視覚的に評価した。

【０１４８】

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

【０１４９】

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

【０１５０】

結果及び考察

【０１５１】

【表２】

表１：薬物動態パラメータ

パラメータ	本発明によるrHuPH20＋リルピビリン（処置群A）	リルピビリン（処置群B）対照
N	3	3
C_{max}（ng／mL）	52．2±24．1	28．5±9．56
T_{max}[a]（h）	312（24～312）	744（312～1248）
T_{last}[a]	2160（2160～2160）	2160（2160～2160）
AUC_{last}（ng*h／mL）	24900±7840	22330±2930
AUC_{∞}（ng*h／mL）	31200[b]	27000±3200
λ_z（1／h）	0．0008±0．0002	0．0009±0．00009

a：中央値（最小値－最大値）

b：Ｎ＝２、ＳＵＢＪＥＣＴ　０００５は要約統計量の計算に含まれない

【０１５２】

表１及び図１は、ヒアルロニダーゼ及び本発明による薬物のナノ懸濁液の投与が、少なくとも３ヶ月の期間にわたって薬物の血漿レベルをもたらすことを実証する。驚くべきことに、ヒアルロニダーゼとともに投与された場合、薬物の長期放出、延長放出、持続放出プロファイルが維持される。

【０１５３】

実施例２－単回投与後６ヶ月にわたるリルピビリンとヒアルロニダーゼとの逐次及び混合投与の効果

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

【０１５４】

リルピビリン及びヒアルロニダーゼ組成物の調製

（ａ）リルピビリンの懸濁液

実施例１で述べたようにリルピビリン懸濁液を調製した。

【０１５５】

（ｂ）ヒアルロニダーゼ（ｒＨｕＰＨ２０）の溶液

実施例１で述べたようにヒアルロニダーゼ溶液を調製した。

【０１５６】

手順

試験開始時に１７～２１ｋｇの範囲の体重を有する９匹のミニブタを使用した。ミニブタを投与前に一晩絶食させた。投与前にミニブタをプロポフォールで麻酔した。３匹のミニブタに、０．４４ｍＬのヒアルロニダーゼ溶液（１０，０００Ｕ／ｍＬ）、続いて１８１８ｍｇ／６．０６ｍＬのリルピビリンナノ懸濁液を、同じ注射部位において腰部に皮下投与した（処置群Ａ－逐次）。３匹のミニブタに、１８１６ｍｇ／６．５ｍＬの混合ヒアルロニダーゼ溶液（１０，０００Ｕ／ｍＬ）＋リルピビリン懸濁液を腰部に皮下投与した（処置群Ｂ－混合）。３匹のミニブタに、１８３０ｍｇ／６．１ｍＬの対照リルピビリン懸濁液を腰部に皮下投与した（処置群Ｃ－対照）。必要に応じて、Ｖｅｔｂｏｎｄ　３Ｍ外科用シーラントを使用して注射部位をシールし、漏出を制限した。

【０１５７】

方法－リルピビリン対照

対照のリルピビリン懸濁液を調製し、以下の方法で投与した。

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

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

３．リルピビリンの第２のバイアルで工程１～２を繰り返す。吸引が少ない場合、又は吸引後に予期しない量の空気／沈降がある場合、適切な用量レベルがシリンジに充填され得ることを確実にするために、第３のバイアルが調製される必要があり得る。
４．１８Ｇ移送針を１０ｍＬシリンジに取り付ける。
５．バイアルを反転させ、＞３．２ｍＬ（又はバイアルから取り出すことができる限りの量）を１０ｍＬシリンジに吸引する。１～２ｍＬの空気を注入することにより、吸引が容易になる。
約６．５ｍＬの薬物製品が１０ｍＬシリンジ中に存在するように、第２のバイアルを用いて工程５を繰り返す。重要：低体積の吸引の場合、第３のバイアルを調製することについての（工程３）の注記を参照されたい。
６．針を取り外し、シリンジキャップを１０ｍＬシリンジに取り付ける。
７．シリンジを反転させて泡が落ち着くまで５分間待つ。
８．シリンジキャップを取り外し、シリンジを反転させて空気を抜く。
９．翼付き注入セットを取り付ける。
１０．注入セットラインを充填した後、針の先端に液体が形成されるまで用量を６．１ｍＬに設定する（０．４４ｍＬの送達不能／死容積が点滴内セットになる）。
１１．皮膚をつまんで３０～４５度の角度で針を挿入することによって、標的注射部位の皮下組織に翼付き注入セットを挿入する。
１２．つまみを解放する。
１３．シリンジプランジャが底につくまで、一定速度で２分間かけて注入する。
１４．翼付き注入セットを取り外し、処分する。
１５．部位漏出を記録する。

【０１５８】

方法－（ｉ）逐次的投与
ヒアルロニダーゼ溶液、次いでリルピビリン懸濁液の逐次的投与は、以下の方法に従って行った。
１．ｒＨｕＰＨ２０溶液バイアルフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭く。バイアルを旋回させる。バイアル栓を乾燥させる。１８Ｇ移送針を１ｍＬシリンジに取り付ける。
２．０．７０ｍＬをシリンジに吸引する。
３．シリンジをプライミングし、シリンジ内の液体レベルを０．６０ｍＬに設定する。
４．移送針を取り外し、シリンジキャップを１ｍＬシリンジに取り付ける。
５．約１０秒以内に約２５ｃｍにわたって容器を３０回水平に振盪することによってリルピビリンを混合する（前後の腕の動き＝２回）。十分に混合／完全に再懸濁したことを確認する。
６．リルピビリンバイアルフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭く。乾燥させる。
７．リルピビリンの第２のバイアルを用いて工程５～６を繰り返す。吸引が少ない場合、又は吸引後に予期しない量の空気／沈降がある場合、適切な用量レベルがシリンジに充填され得ることを確実にするために、第３のバイアルが調製される必要があり得る。
８．１８Ｇ移送針を１０ｍＬシリンジに取り付ける。
９．バイアルを反転させ、＞３．２ｍＬ（又はバイアルから取り出すことができる限りの量）を１０ｍＬシリンジに吸引する。１～２ｍＬの空気を注入することにより、吸引が容易になる。
１０．約６．５ｍＬの薬物製品が１０ｍＬシリンジ中に存在するように、第２のバイアルを用いて工程９を繰り返す。重要：低体積の吸引の場合、第３のバイアルを調製することについての（工程７）の注記を参照されたい。
１１．針を取り外し、シリンジキャップを１０ｍＬシリンジに取り付ける。
１２．シリンジを反転させる。泡が落ち着くまで５分間待つ。
１３．翼付き注入セットをｒＨｕＰＨ２０　１ｍＬシリンジに取り付ける。シリンジを

反転させ、針の先端に液体が形成されるように空気を抜く。（０．４４ｍＬのｒＨｕＰＨ２０がライン中にあるはずである）。
１４．皮膚をつまんで３０～４５度の角度で針を挿入することによって、標的注射部位の皮下組織に翼付き注入セットを挿入する。
１５．ピンチを解放する。
１６．針を皮膚内に維持しながら、注入セットからｒＨｕＰＨ２０シリンジのねじを外す。リルピビリンシリンジを準備する間、液体が注入ラインから流出しないように、開放端を上向きに維持する。技術者がｒＨｕＰＨ２０注入ラインを挿入している間に、このシリンジを準備することが望ましい。
１７．リルピビリンを含む１０ｍＬシリンジからシリンジキャップを取り外す。空気を除去し、用量を約６．５ｍＬに設定する。
１８．リルピビリンを充填したシリンジを輸液セットの開放端に取り付ける。
１９．シリンジプランジャが底につくまで、一定速度で１分間かけて注入する（これにより、約０．４４ｍＬのリルピビリン点滴内ラインが残る）。
２０．翼付き注入セットを取り外し、処分する。
２１．部位漏出を記録する。

【０１５９】

方法－（ｉｉ）混合投与
ヒアルロニダーゼ溶液とリルピビリン懸濁液との混合投与は、以下の方法で行った。
１．ｒＨｕＰＨ２０溶液バイアルフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭く。乾燥させる。１８Ｇ移送針を１ｍＬシリンジに取り付ける。
２．０．４０ｍＬをシリンジに吸引する。
３．シリンジをプライミングし、シリンジ内の液体レベルを０．３５ｍＬに設定する。
４．移送針を取り外し、シリンジキャップを１ｍＬシリンジに取り付ける。
５．約１０秒以内に約２５ｃｍにわたって容器を３０回水平に振盪することによってリルピビリンを混合する（前後の腕の動き＝２回）。十分に混合／完全に再懸濁したことを確認する。
６．リルピビリンバイアルフリップキャップを外し、イソプロピルアルコールワイプで拭く。乾燥させる。
７．１ｍＬのＰＨ２０充填シリンジからシリンジキャップを取り外し、２５Ｇ針を取り付ける。
８．液体が針先端に形成されるようにシリンジをプライミングし、シリンジを約０．２５ｍＬに設定する。
９．針が液体中にあるように、２５Ｇ針／ｒＨｕＰＨ２０溶液シリンジをバイアルに挿入する。
１０．０．２５ｍＬのｒＨｕＰＨ２０溶液（２５００Ｕ）をリルピビリンバイアルに移す。
１１．バイアルを穏やかに振盪する。
１２．工程１～１０を繰り返して、ｒＨｕＰＨ２０を含むリルピビリンの第２のバイアルを調製する。吸引が少ない場合、又は吸引後に予期しない量の空気／沈降がある場合、適切な用量レベルがシリンジに充填され得ることを確実にするために、第３のバイアルが調製される必要があり得る。
１３．１８Ｇ移送針を１０ｍＬシリンジに取り付ける。
１４．バイアルを反転させ、＞３．４ｍＬ（又はバイアルから取り出すことができる限りの量）を１０ｍＬシリンジに吸引する。１～２ｍＬの空気を注入することにより、吸引が容易になる。
１５．約７．０ｍＬの薬物生成物が１０ｍＬシリンジ中に存在するように、第２の調製バイアルを用いて工程１４を繰り返す。重要：低体積の吸引の場合、第３のバイアルを調製することについての（工程１２）の注記を参照されたい。
１６．針を取り外し、シリンジキャップを１０ｍＬシリンジに取り付ける。

１７．シリンジを反転させ、気泡が沈降するまで５分間待つ。
１８．シリンジキャップを取り外し、液体の滴が針にあるように空気を抜き、プライミング後に用量を６．５ｍＬに設定する。
１９．翼付き注入セットを１０ｍＬシリンジに取り付ける。シリンジを反転させ、針の先端に液体が形成されるように空気を抜く。
２０．皮膚をつまんで３０～４５度の角度で針を挿入することによって、標的注射部位の皮下組織に翼付き注入セットを挿入する。
２１．シリンジプランジャが底につくまで、一定速度で１分間かけて注入する（これにより、約０．４４ｍＬのリルピビリン点滴内ラインが残る）。
２２．翼付き注入セットを取り外し、処分する。
２３．部位漏出を記録する。

【０１６０】

注射部位の写真撮影
●注射部位の突出を視覚的に評価した。

【０１６１】

血液サンプリング
●２ｍＬの血液試料を、全てのミニブタの頚静脈から、その後の６ヶ月にわたる時間間隔で採取した。血液試料をＥＤＴＡに置いた。血液サンプリングの１時間以内に、試料を５℃で約１９００×ｇで±１０分間遠心分離して、血漿分離を可能にした。血漿を直ちに第２のチューブに移し、遠心分離の開始後１時間以内に冷凍庫で保存した。血漿試料を、検証されたＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法によって個々に分析した。

【０１６２】

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

【０１６３】

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

【０１６４】

【表３】

表２：薬物動態パラメータ

	本発明によるrHuPH20＋リルピビリン逐次（処置群A）	本発明による混合されたrHuPH20＋リルピビリン（処置群B）	リルピビリン（処置群C）対照
N	3	3	3
平均C_{max}（ng／mL）	146	94	49[a]
平均$AUC_{0\sim1ヶ月}$（ng*h／mL）	38400	21000	22000
平均$AUC_{0\sim6ヶ月}$（ng*h／mL）	136000	107000	78300

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

【０１６５】

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

【０１６６】
以下の付番された項も本明細書に記載される。
【０１６７】
１．療法に使用するための薬物及びヒアルロニダーゼであって、
薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、
薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射又は筋肉内注射によって投与され、
薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、薬物及びヒアルロニダーゼ。
２．ヒアルロニダーゼが、例えば配列番号１のアミノ酸配列を含む、組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えばｒＨｕＰＨ２０）である、項１に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
３．時間間隔が、約３ヶ月～約１年であり、特に、時間感覚が、約６ヶ月である、項１又は２に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
４．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、項３に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
５．時間間隔が、約６ヶ月～約１年である、項４に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
６．薬物及びヒアルロニダーゼが、同時に又は逐次的に投与される、項１～５のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
７．マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面修飾剤を有する、項１～６のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
８．表面修飾剤が、ポロキサマー又はポリソルベートである、項７に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
９．表面修飾剤が、ポロキサマー３３８であるポロキサマーであるか、あるいは、表面修飾剤が、ポリソルベートである、項８に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１０．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２０μｍ未満である、項１～９のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１１．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約１０μｍ未満である、項１０に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１２．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２５ｎｍ～約１０μｍである、項１１に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１３．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約１０μｍである、項１２に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１４．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約５μｍである、項１３に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１５．薬物及びヒアルロニダーゼが、逐次的に投与される、項１～１４のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１６．薬物及びヒアルロニダーゼが、別個の医薬組成物で投与される、項１～１５のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１７．ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約５０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、特に約２，０００Ｕ／ｍＬである、項１６に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１８．薬物及びヒアルロニダーゼが、組み合わせ医薬組成物として投与される、項１～１４のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。
１９．薬物が、慢性及び長期の疾患及び障害の治療のための、例えば、慢性ウイルス感染症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性

障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための薬物から選択される、項１～１８のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２０．薬物が、リルピビリン（ＴＭＣ２７８）、アパルタミド、エンザルタミド、及びダロルタミド、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項１～１９のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２１．薬物が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩である、項１～２０のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２２．薬物が、リルピビリンである、項２１に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２３．薬物が、抗体ではない、項１～２２のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２４．薬物が、生物学的製剤ではない、項１～２３のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２５．薬物が、１０００Ｄａ未満の分子量を有する、項１～２４のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２６．薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、項１～２５のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２７．懸濁液は、薬物が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、項１～２６のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２８．疾患又は障害が、ＨＩＶ感染症である、項１～２７のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

２９．疾患又は障害が、ＨＩＶ　１型（ＨＩＶ－１）感染症である、項２８に記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

３０．疾患又は障害が、がんである、項１～２７のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

３１．対象が、ヒトである、項１～３０のいずれか１つに記載の使用するための薬物及びヒアルロニダーゼ。

３２．薬物及びヒアルロニダーゼを含む、療法における使用のための組み合わせであって、

薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、

組み合わせが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で皮下注射又は筋肉内注射によって間欠的に投与される、使用のための組み合わせ。

３３．ヒアルロニダーゼが、例えば配列番号１のアミノ酸配列を含む、組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えばｒＨｕＰＨ２０）である、項３２に記載の使用のための組み合わせ。

３４．時間間隔が、約３ヶ月～約１年である、項３２又は３３に記載の使用のための組み合わせ。

３５．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、項３４に記載の使用のための組み合わせ。

３６．時間間隔が、約６ヶ月～約１年であり、特に時間間隔が、約６ヶ月である、項３５に記載の使用のための組み合わせ。

３７．薬物及びヒアルロニダーゼが、同時に又は逐次的に投与される、項３２～３６のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。

３８．マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面修飾剤を有する、項３２～３７のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。

３９．表面修飾剤が、ポロキサマー又はポリソルベートである、項３８に記載の使用の

ための組み合わせ。
４０．表面修飾剤が、ポロキサマー３３８であるポロキサマーであるか、あるいは、表面修飾剤が、ポリソルベートである、項３９に記載の使用のための組み合わせ。
４１．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２０μｍ未満である、項３２～４０のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
４２．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約１０μｍ未満である、項４１に記載の使用のための組み合わせ。
４３．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２５ｎｍ～約１０μｍである、項４２に記載の使用のための組み合わせ。
４４．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約１０μｍである、項４３に記載の使用のための組み合わせ。
４５．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約５μｍである、項４４に記載の使用のための組み合わせ。
４６．薬物及びヒアルロニダーゼが、逐次的に投与される、項３２～４５のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
４７．薬物及びヒアルロニダーゼが、別個の医薬組成物で投与される、項３２～４６のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
４８．ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約５０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、特に約２，０００Ｕ／ｍＬである、項４７に記載の使用のための組み合わせ。
４９．薬物及びヒアルロニダーゼが、組み合わせ医薬組成物として投与される、項３２～４５のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５０．薬物が、慢性及び長期の疾患及び障害の治療のための、例えば、慢性ウイルス感染症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための薬物から選択される、項３２～４９のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５１．薬物が、リルピビリン（ＴＭＣ２７８）、アパルタミド、エンザルタミド、及びダロルタミド、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項３２～５０のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５２．薬物が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩である、項３２～５１のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５３．薬物が、リルピビリンである、項５２に記載の使用のための組み合わせ。
５４．薬物が、抗体ではない、項３２～５３のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５５．薬物が、生物学的製剤ではない、項３２～５４のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５６．薬物が、１０００Ｄａ未満の分子量を有する、項３２～５５のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５７．薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、項３２～５６のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５８．懸濁液は、薬物が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、項３２～５７のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
５９．疾患又は障害が、ＨＩＶ感染症である、項３２～５８のいずれか１つに記載の使

用のための組み合わせ。
６０．疾患又は障害が、ＨＩＶ　１型（ＨＩＶ－１）感染症である、項５９に記載の使用のための組み合わせ。
６１．疾患又は障害が、がんである、項３２～５８のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
６２．対象が、ヒトである、項３２～６１のいずれか１つに記載の使用のための組み合わせ。
６３．皮下注射又は筋肉内注射による療法における同時使用又は逐次使用のための組み合わせ製剤として薬物及びヒアルロニダーゼを含有する製品であって、
薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、
薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、製品。
６４．ヒアルロニダーゼが、例えば配列番号１のアミノ酸配列を含む、組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えばｒＨｕＰＨ２０）である、項６３に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
６５．時間間隔が、約３ヶ月～約１年である、項６３又は６４に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
６６．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、項６５に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
６７．時間間隔が、約６ヶ月～約１年であり、特に時間間隔が、約６ヶ月である、項６６に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
６８．薬物及びヒアルロニダーゼが、逐次的に投与される、項６３～６７のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
６９．マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面修飾剤を有する、項６３～６８のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７０．表面修飾剤が、ポロキサマー又はポリソルベートである、項６９に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７１．表面修飾剤が、ポロキサマー３３８であるポロキサマーであるか、あるいは、表面修飾剤が、ポリソルベートである、項７０に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７２．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２０μｍ未満である、項６３～７１のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７３．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約１０μｍ未満である、項７２に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７４．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２５ｎｍ～約１０μｍである、項７３に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７５．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約１０μｍである、項７４に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７６．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約５μｍである、項７５に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７７．薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって逐次的に投与される、項６３～７６のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７８．薬物及びヒアルロニダーゼが、別個の医薬組成物で投与される、項６３～７７のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
７９．ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約５０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、特に約２，０００Ｕ／ｍＬである、項７８に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
８０．薬物及びヒアルロニダーゼが、組み合わせ医薬組成物として投与される、項６３～７６のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。
８１．薬物が、慢性及び長期の疾患及び障害の治療のため、例えば、慢性ウイルス感染

症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための薬物から選択される、項６３～８０のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

８２．薬物が、リルピビリン（ＴＭＣ２７８）、アパルタミド、エンザルタミド、及びダロルタミド、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項６３～８１のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

８３．薬物が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩である、項６３～８２のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

８４．薬物が、リルピビリンである、項８３に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

８５．薬物が、抗体ではない、項６３～８４のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

８６．薬物が、生物学的製剤ではない、項６３～８５のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

８７．薬物が、１０００Ｄａ未満の分子量を有する、項６３～８６のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

８８．薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、項６３～８７のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

８９．懸濁液は、薬物が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、項６３～８８のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

９０．疾患又は障害が、ＨＩＶ感染症である、項６３～８９のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

９１．疾患又は障害が、ＨＩＶ　１型（ＨＩＶ－１）感染症である、項９０に記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

９２．疾患又は障害が、がんである、項６３～８９のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

９３．対象が、ヒトである、実施形態６３～９２のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のための製品。

９４．皮下注射又は筋肉内注射による療法における同時使用又は逐次使用のための薬物及びヒアルロニダーゼを含む、パーツキットであって、

薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、

薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、パーツキット。

９５．ヒアルロニダーゼが、例えば配列番号１のアミノ酸配列を含む、組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えばｒＨｕＰＨ２０）である、項９４に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。

９６．時間間隔が、約３ヶ月～約１年である、項９４又は９５に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。

９７．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、項９６に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。

９８．時間間隔が、約６ヶ月～約１年であり、特に時間間隔が、約６ヶ月である、項９７に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。

９９．薬物及びヒアルロニダーゼが、逐次的に投与される、項９４～９８のいずれか１

つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１００．マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面修飾剤を有する、項９４～９９のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０１．表面修飾剤が、ポロキサマー又はポリソルベートである、項１００に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０２．表面修飾剤が、ポロキサマー３３８であるポロキサマーであるか、あるいは、表面修飾剤が、ポリソルベートである、項１０１に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０３．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２０μｍ未満である、項９４～１０２のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０４．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約１０μｍ未満である、項１０３に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０５．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２５ｎｍ～約１０μｍである、項１０４に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０６．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約１０μｍである、項１０５に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０７．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約５μｍである、項１０６に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０８．薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって逐次的に投与される、項９４～１０７のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１０９．薬物及びヒアルロニダーゼが、別個の医薬組成物で投与される、項９４～１０８のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１０．ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約５０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、特に約２，０００Ｕ／ｍＬである、項１０９に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１１．薬物及びヒアルロニダーゼが、組み合わせ医薬組成物として投与される、項９４～１０７のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１２．薬物が、慢性及び長期の疾患及び障害の治療のための、例えば、慢性ウイルス感染症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための薬物から選択される、項９４～１１１のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１３．薬物が、リルピビリン（ＴＭＣ２７８）、アパルタミド、エンザルタミド、及びダロルタミド、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項９４～１１２のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１４．薬物が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩である、項９４～１１３のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１５．薬物が、リルピビリンである、項１１４に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１６．薬物が、抗体ではない、項９４～１１５のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１７．薬物が、生物学的製剤ではない、項９４～１１６のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１８．薬物が、１０００Ｄａ未満の分子量を有する、項９４～１１７のいずれか１つ

に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１１９．薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、項９４～１１８のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１２０．懸濁液は、薬物が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、項９４～１１９のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１２１．疾患又は障害が、ＨＩＶ感染症である、項９４～１２０のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１２２．疾患又は障害が、ＨＩＶ　１型（ＨＩＶ－１）感染症である、項１２１に記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１２３．疾患又は障害が、がんである、項９４～１２０のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１２４．対象が、ヒトである、項９４～１２３のいずれか１つに記載の同時使用又は逐次使用のためのパーツキット。
１２５．皮下注射又は筋肉内注射による療法に使用するための懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態の薬物であって、
薬物が、皮下注射又は筋肉内注射によって投与されるヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、
薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、薬物。
１２６．ヒアルロニダーゼが、例えば配列番号１のアミノ酸配列を含む、組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えばｒＨｕＰＨ２０）である、項１２５に記載の使用のための薬物。
１２７．時間間隔が、約３ヶ月～約１年である、項１２５又は１２６に記載の使用するための薬物。
１２８．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月であり、特に時間間隔が、約６ヶ月である、項１２７に記載の使用するための薬物。
１２９．時間間隔が、約６ヶ月～約１年である、項１２８に記載の使用するための薬物。
１３０．薬物及びヒアルロニダーゼが、同時に又は逐次的に投与される、項１２５～１２９のいずれか１つに記載の使用するための薬物。
１３１．マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面修飾剤を有する、項１２５～１３０のいずれか１つに記載の使用するための薬物。
１３２．表面修飾剤が、ポロキサマー又はポリソルベートである、項１３１に記載の使用するための薬物。
１３３．表面修飾剤が、ポロキサマー３３８であるポロキサマーであるか、あるいは、表面修飾剤が、ポリソルベートである、項１３２に記載の使用するための薬物。
１３４．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２０μｍ未満である、項１２５～１３３のいずれか１つに記載の使用するための薬物。
１３５．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約１０μｍ未満である、項１３４に記載の使用するための薬物。
１３６．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２５ｎｍ～約１０μｍである、項１３５に記載の使用するための薬物。
１３７．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約１０μｍである、項１３６に記載の使用するための薬物。
１３８．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約５μｍである、項１３７に記載の使用するための薬物。
１３９．薬物及びヒアルロニダーゼが、逐次的に投与される、項１２５～１３８のいずれか１つに記載の使用するための薬物。
１４０．薬物及びヒアルロニダーゼが、別個の医薬組成物で投与される、項１２５～１３９のいずれか１つに記載の使用するための薬物。
１４１．ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダー

ゼの濃度が、約５０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、特に約２，０００Ｕ／ｍＬである、項１４０に記載の使用するための薬物。

１４２．薬物及びヒアルロニダーゼが、組み合わせ医薬組成物として投与される、項１２５～１３８のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１４３．薬物が、慢性及び長期の疾患及び障害の治療のための、例えば、慢性ウイルス感染症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための薬物から選択される、項１２５～１４２のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１４４．薬物が、リルピビリン（ＴＭＣ２７８）、アパルタミド、エンザルタミド、及びダロルタミド、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項１２５～１４３のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１４５．薬物が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩である、項１２５～１４４のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１４６．薬物が、リルピビリンである、項１４５に記載の使用するための薬物。

１４７．薬物が、抗体ではない、項１２５～１４６のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１４８．薬物が、生物学的製剤ではない、項１２５～１４７のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１４９．薬物が、１０００Ｄａ未満の分子量を有する、項１２５～１４８のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１５０．薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、項１２５～１４９のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１５１．懸濁液は、薬物が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、項１２５～１５０のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１５２．疾患又は障害が、ＨＩＶ感染症である、項１２５～１５１のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１５３．疾患又は障害が、ＨＩＶ　１型（ＨＩＶ－１）感染症である、項１５２に記載の使用するための薬物。

１５４．疾患又は障害が、がんである、項１２５～１５１のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１５５．対象が、ヒトである、項１２５～１５４のいずれか１つに記載の使用するための薬物。

１５６．対象における疾患又は障害の治療において使用するための医薬の製造のための薬物の使用であって、

薬物が、懸濁液中のマイクロ粒子又はナノ粒子の形態であり、かつヒアルロニダーゼと組み合わせて投与され、

薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射又は筋肉内注射によって対象に投与され、

薬物及びヒアルロニダーゼが、約３ヶ月～約２年の時間間隔で間欠的に投与される、使用。

１５７．ヒアルロニダーゼが、例えば配列番号１のアミノ酸配列を含む、組換えヒトヒアルロニダーゼ（例えばｒＨｕＰＨ２０）である、項１５６に記載の使用。

１５８．時間間隔が、約３ヶ月～約１年であり、特に時間間隔が、約６ヶ月である、項１５６又は１５７に記載の使用。

１５９．時間間隔が、約３ヶ月～約６ヶ月である、項１５８に記載の使用。
１６０．時間間隔が、約６ヶ月～約１年である、項１５９に記載の使用。
１６１．薬物及びヒアルロニダーゼが、同時に又は逐次的に投与される、項１５６～１５９のいずれか１つに記載の使用。
１６２．マイクロ粒子又はナノ粒子が、それらの表面に吸着された表面修飾剤を有する、項１５６～１６１のいずれか１つに記載の使用。
１６３．表面修飾剤が、ポロキサマー又はポリソルベートである、項１６２に記載の使用。
１６４．表面修飾剤が、ポロキサマー３３８であるポロキサマーであるか、あるいは、表面修飾剤が、ポリソルベートである、項１６３に記載の使用。
１６５．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２０μｍ未満である、項１５６～１６４のいずれか１つに記載の使用。
１６６．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約１０μｍ未満である、項１６５に記載の使用。
１６７．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２５ｎｍ～約１０μｍである、項１６６に記載の使用。
１６８．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約１０μｍである、項１６７に記載の使用。
１６９．マイクロ粒子又はナノ粒子の平均有効粒径が、約２００ｎｍ～約５μｍである、項１６８に記載の使用。
１７０．薬物及びヒアルロニダーゼが、逐次的に投与される、項１５６～１６９のいずれか１つに記載の使用。
１７１．薬物及びヒアルロニダーゼが、別個の医薬組成物で投与される、項１５６～１７０のいずれか１つに記載の使用。
１７２．ヒアルロニダーゼを含む医薬組成物が、溶液であり、溶液中のヒアルロニダーゼの濃度が、約５０～約１０，０００Ｕ／ｍＬ、特に約２，０００Ｕ／ｍＬである、項１７１に記載の使用のための使用。
１７３．薬物及びヒアルロニダーゼが、組み合わせ医薬組成物として投与される、項１５６～１６９のいずれか１つに記載の使用。
１７４．薬物が、慢性及び長期の疾患及び障害の治療のため、例えば、慢性ウイルス感染症（例えば、水痘帯状疱疹ウイルス、はしかウイルス、ＨＩＶ、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス又はヒトサイトメガロウィルスによる慢性感染症）、がん、精神医学的な疾患及び障害、気分障害（例えば、双極性障害、気分循環性障害、又はうつ病）、糖尿病、高血圧、異常なコレステロール及びトリグリセリドレベル、炎症性障害（例えばアレルギー、喘息、自己免疫性疾患、小児脂肪便症、肝炎、炎症性大腸疾患、クローン病、痛風、筋炎、強皮症、関節リウマチ、ループス脈管炎、強直性脊椎炎又は慢性閉塞性肺疾患）、嚢胞性繊維症、多発性硬化症、自己免疫不全、神経変性疾患（例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病）、慢性疼痛、遺伝性代謝異常又は癲癇の治療のための薬物から選択される、項１５６～１７３のいずれか１つに記載の使用。
１７５．薬物が、リルピビリン（ＴＭＣ２７８）、アパルタミド、エンザルタミド、及びダロルタミド、又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される、項１５６～１７４のいずれか１つに記載の使用。
１７６．薬物が、リルピビリン又はその薬学的に許容される塩である、項１５６～１７５のいずれか１つに記載の使用。
１７７．薬物が、リルピビリンである、項１７６に記載の使用。
１７８．薬物が、抗体ではない、項１５６～１７７のいずれか１つに記載の使用。
１７９．薬物が、生物学的製剤ではない、項１５６～１７８のいずれか１つに記載の使用。
１８０．薬物が、１０００Ｄａ未満の分子量を有する、項１５６～１７９のいずれか１つに記載の使用。

１８１．薬物及びヒアルロニダーゼが、皮下注射によって投与される、項１５６～１８０のいずれか１つに記載の使用。

１８２．懸濁液は、薬物が懸濁されている薬学的に許容される水性担体を含む、項１５６～１８１のいずれか１つに記載の使用。

１８３．疾患又は障害が、ＨＩＶ感染症である、項１５６～１８２のいずれか１つに記載の使用。

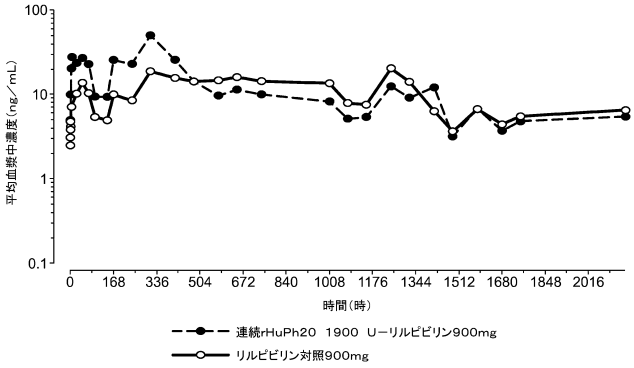
１８４．疾患又は障害が、ＨＩＶ　１型（ＨＩＶ－１）感染症である、項１８３に記載の使用。

１８５．疾患又は障害が、がんである、項１５６～１８２のいずれか１つに記載の使用。

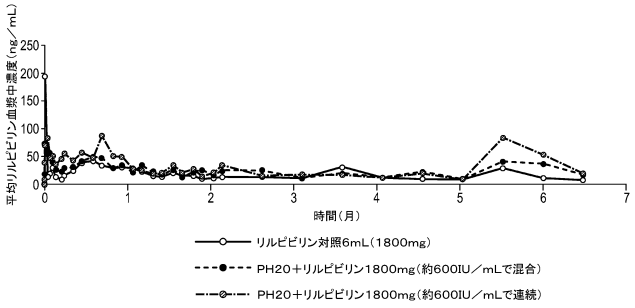
１８６．対象が、ヒトである、項１５６～１８５のいずれか１つに記載の使用。

【図面】

【図１】



【図２】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/082031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/14 A61K9/16 A61K47/02 A61K47/12
A61K47/18 A61K47/26 A61K31/505 A61P31/12 A61P35/00
A61K38/47
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/078140 A2 (DELIATROPH PHARMACEUTICALS INC [US]; BOOKBINDER LOUIS H [US] ET AL.) 16 September 2004 (2004-09-16) cited in the application	1-19, 23-36
Y	paragraph [0358]; examples 14, 18	20-22
A	WO 2009/128918 A1 (HALOZYME INC [US]; FROST GREGORY I [US]) 22 October 2009 (2009-10-22) page 111, line 9 - line 15; claim 100; example 5; table 38	1-36
Y	WO 2007/147882 A2 (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; BAERT LIEVEN ELVIRE COLETTE [BE] ET AL.) 27 December 2007 (2007-12-27) claim 1; example 1	20-22

-/--

[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
9 February 2022	18/02/2022

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/082031

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MORI KEIICHIRO ET AL: "Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis", INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, SPRINGER SINGAPORE, SINGAPORE, vol. 25, no. 11, 14 September 2020 (2020-09-14), pages 1892-1900, XP037273454, ISSN: 1341-9625, DOI: 10.1007/S10147-020-01777-9 [retrieved on 2020-09-14] figure 2 -----	1-36

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/082031

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:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/082031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004078140 A2	16-09-2004	AT 448323 T	15-11-2009
		AU 2004218354 A1	16-09-2004
		AU 2009245838 A1	07-01-2010
		BR PI0408116 A	01-03-2006
		CA 2517145 A1	16-09-2004
		CN 1942588 A	04-04-2007
		CN 102943067 A	27-02-2013
		CY 1109750 T1	10-09-2014
		CY 1116110 T1	08-02-2017
		CY 1116370 T1	22-06-2016
		CY 1117358 T1	26-04-2017
		DK 1603541 T3	29-03-2010
		DK 2163643 T3	23-03-2015
		DK 2177620 T3	26-01-2015
		DK 2405015 T3	21-03-2016
		EA 200501384 A1	30-06-2006
		EP 1603541 A2	14-12-2005
		EP 2163643 A1	17-03-2010
		EP 2177620 A1	21-04-2010
		EP 2311973 A1	20-04-2011
		EP 2330213 A1	08-06-2011
		EP 2405015 A2	11-01-2012
		EP 3009517 A1	20-04-2016
		ES 2335005 T3	18-03-2010
		ES 2526536 T3	13-01-2015
		ES 2532399 T3	26-03-2015
		ES 2564103 T3	17-03-2016
		HK 1086746 A1	29-09-2006
		HK 1138883 A1	03-09-2010
		HK 1138885 A1	03-09-2010
		HK 1165834 A1	12-10-2012
		HU E027661 T2	28-10-2016
		HU S1600031 I1	29-08-2016
		IL 170300 A	30-06-2016
		IL 227867 A	24-09-2015
		JP 4464395 B2	19-05-2010
		JP 5538770 B2	02-07-2014
		JP 5756785 B2	29-07-2015
		JP 2006524507 A	02-11-2006
		JP 2010029190 A	12-02-2010
		JP 2013031446 A	14-02-2013
		KR 20050118273 A	16-12-2005
		KR 20110114692 A	19-10-2011
		KR 20120094493 A	24-08-2012
		KR 20130135986 A	11-12-2013
		LU 92780 I2	21-09-2015
		LU 93138 I2	05-09-2016
		MX PA05009429 A	12-12-2005
		NZ 542873 A	31-07-2008
		PL 1603541 T3	30-04-2010
		PL 2163643 T3	30-06-2015
		PL 2177620 T3	29-05-2015
		PL 2405015 T3	30-09-2016
		PT 1603541 E	19-02-2010
		PT 2163643 E	18-05-2015
		PT 2177620 E	16-02-2015
		SG 177008 A1	30-01-2012
		SG 2012041067 A	28-08-2014

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/082031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SI 1603541 T1	31-03-2010
		SI 2163643 T1	31-03-2015
		SI 2177620 T1	27-02-2015
		SI 2405015 T1	29-04-2016
		US 2004268425 A1	30-12-2004
		US 2009181013 A1	16-07-2009
		US 2009181032 A1	16-07-2009
		US 2009214505 A1	27-08-2009
		US 2009253175 A1	08-10-2009
		US 2011152359 A1	23-06-2011
		US 2012148555 A1	14-06-2012
		US 2012251620 A1	04-10-2012
		US 2013058893 A1	07-03-2013
		US 2014199282 A1	17-07-2014
		US 2017246264 A1	31-08-2017
		US 2019224286 A1	25-07-2019
		US 2021023184 A1	28-01-2021
		WO 2004078140 A2	16-09-2004
		ZA 200507978 B	28-03-2007
WO 2009128918 A1	22-10-2009	US 2009311237 A1	17-12-2009
		WO 2009128918 A1	22-10-2009
WO 2007147882 A2	27-12-2007	AP 2618 A	18-03-2013
		AR 061620 A1	10-09-2008
		AU 2007262941 A1	27-12-2007
		BR PI0713334 A2	06-03-2012
		CA 2654115 A1	27-12-2007
		CL 2007001847 A1	08-02-2008
		CN 101478950 A	08-07-2009
		CY 1120564 T1	10-07-2019
		DK 2040671 T3	07-05-2018
		EA 200970047 A1	28-04-2009
		EP 2040671 A2	01-04-2009
		EP 3366278 A1	29-08-2018
		ES 2662068 T3	05-04-2018
		HR P20180629 T1	01-06-2018
		HU E038797 T2	28-11-2018
		IL 195491 A	30-11-2014
		JP 5292288 B2	18-09-2013
		JP 2009541271 A	26-11-2009
		KR 20090023703 A	05-03-2009
		LT 2040671 T	10-05-2018
		NZ 573291 A	25-11-2011
		PE 20080210 A1	11-04-2008
		PL 2040671 T3	31-08-2018
		PT 2040671 T	14-03-2018
		SG 173315 A1	29-08-2011
		SI 2040671 T1	31-05-2018
		TW 200817008 A	16-04-2008
		UA 97641 C2	12-03-2012
		US 2009176813 A1	09-07-2009
		US 2015010637 A1	08-01-2015
		US 2016089369 A1	31-03-2016
		UY 30431 A1	31-01-2008
		WO 2007147882 A2	27-12-2007

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）
Ａ６１Ｐ	*31/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｋ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｋ	*38/47*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/47	

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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ホルム，レネ
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内
(72)発明者　ヴェソル，スティーヴン　エム．
アメリカ合衆国　ニュージャージー州　０８８６９，ラリタン，ピーオー　ボックス　３００，９２０　ユーエス　ルート　２０２，ヤンセン　リサーチ　アンド　デヴェロップメント　エルエルシー内
(72)発明者　クラウス，ギュンター　カール　ウィルヘルム
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内

Ｆターム（参考）　4C076　AA22 AA94 BB15 BB16 CC01 CC04 CC07 CC09 CC21 CC27 CC35 EE41 FF31
4C084　AA03 BA44 DC22 MA02 MA05 MA23 MA66 NA12 ZB26 ZB33 ZC55
4C086　AA01 AA02 BC36 BC38 BC42 GA07 GA08 MA02 MA05 MA66 NA12 ZB26 ZB33 ZC55