(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-511973
(P2024-511973A)
(43)公表日　令和6年3月18日(2024.3.18)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*25/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全36頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-556734(P2023-556734)
(86)(22)出願日　令和4年3月15日(2022.3.15)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月6日(2023.11.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/020362
(87)国際公開番号　WO2022/197689
(87)国際公開日　令和4年9月22日(2022.9.22)
(31)優先権主張番号　63/161,050
(32)優先日　令和3年3月15日(2021.3.15)
(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　523104155
トランスポゾン セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ９２１２２ カリフォルニア州 サンディエゴ ラ ホヤ ビレッジ ドライブ ４６６０ スイーツ １００ アンド ２００
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＮＳ疾患および全身性疾患を治療するためのＬＩＮＥ－１阻害剤

(57)【要約】
本開示は、治療有効量のLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、その必要がある対象におけるCNS疾患または全身性疾患を治療するかまたは予防する方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
その必要がある対象における疾患を治療するかまたは予防する方法であって、
治療有効量のLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物を対象に投与する工程を含み、
疾患が、毛細血管拡張性運動失調症、加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患である、
前記方法。
【請求項２】
疾患が毛細血管拡張性運動失調症である、請求項1記載の方法。
【請求項３】
疾患が加齢性黄斑変性症である、請求項1記載の方法。
【請求項４】
疾患が全身性エリテマトーデスである、請求項1記載の方法。
【請求項５】
疾患がIFN関連自己免疫疾患である、請求項1記載の方法。
【請求項６】
疾患が乾癬である、請求項5記載の方法。
【請求項７】
疾患がファンコニ貧血である、請求項1記載の方法。
【請求項８】
疾患が特発性肺線維症である、請求項1記載の方法。
【請求項９】
疾患が心血管疾患である、請求項1記載の方法。
【請求項１０】
LINE-1阻害剤がイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである、請求項1～9のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１】
LINE-1阻害剤がイスラトラビルである、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２】
1日あたり約0.1mg～約10mgのイスラトラビルが対象に経口投与される、請求項11記載の方法。
【請求項１３】
LINE-1阻害剤がセンサブジンである、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。
【請求項１４】
LINE-1阻害剤がエルブシタビンである、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。
【請求項１５】
LINE-1阻害剤が表1の化合物である、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。
【請求項１６】
LINE-1阻害剤が表2の化合物である、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。
【請求項１７】
前記疾患を治療するための、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。
【請求項１８】
前記疾患を予防するための、請求項1～16のいずれか一項記載の方法。
【請求項１９】
対象に1種または複数種の任意の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項1～18のいずれか一項記載の方法。
【請求項２０】
対象がヒトである、請求項1～19のいずれか一項記載の方法。
【請求項２１】
対象が、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いが

なく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。
【請求項２２】
LINE-1阻害剤またはその薬学的組成物と、疾患を有する対象にLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物を投与することの指示書とを含む、キットであって、
疾患が、毛細血管拡張性運動失調症であり、全身性疾患が、加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患である、
前記キット。
【請求項２３】
LINE-1阻害剤がイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである、請求項22記載のキット。
【請求項２４】
LINE-1阻害剤がイスラトラビルである、請求項23記載のキット。
【請求項２５】
LINE-1阻害剤がセンサブジンである、請求項23記載のキット。
【請求項２６】
LINE-1阻害剤がエルブシタビンである、請求項23記載のキット。
【請求項２７】
LINE-1阻害剤が表1の化合物である、請求項22記載のキット。
【請求項２８】
LINE-1阻害剤が表2の化合物である、請求項22記載のキット。
【請求項２９】
1種または複数種の任意の治療剤をさらに含む、請求項22～28のいずれか一項記載のキット。
【請求項３０】
対象が、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない、請求項22～29のいずれか一項記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本開示は、LINE-1阻害剤またはその薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、対象において中枢神経系(CNS)疾患および全身性疾患を治療するかまたは予防する方法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
背景
長鎖散在反復配列-1(LINE-1またはL1)レトロトランスポゾンはヒトにおける転位因子の唯一の自律的に活性なファミリーを形成する。それらは、生殖系列において、胚性幹細胞において、および初期胚において発現されかつ移動性であるが、ほとんどの体細胞組織では発現停止されている。LINE-1は挿入変異および配列導入を通じて個々のゲノム変異に重要な役割を果たしており、遺伝性の疾患および障害につながる場合がある。LINE-1配列はその移動性に不可欠なORF1pおよびORF2pという2つのタンパク質をコードする。ORF1pは核酸シャペロン活性を有するRNA結合タンパク質である。ORF2pはエンドヌクレアーゼおよび逆転写酵素活性を有する。これらのタンパク質およびLINE-1 RNAはリボ核タンパク質粒子(LINE-1 RNP)というレトロトランスポジション機構のコアを構築する。LINE-1 RNPは標的部位での標的DNAの切断およびLINE-1 RNAの逆転写時に新しいLINE-1コピーの合成を媒介する。LINE-1配列はそのライフサイクルを完了す

るために細胞宿主因子の恩恵を受けるが、しかしながらいくつかの細胞経路はLINE-1 RNPの細胞内蓄積およびそれらの有害な活動も制限する。例えば、Pizarro and Cristofari (2016) Front. Cell Dev. Biol. 4:14. doi: 10.3389/fcell.2016.00014（非特許文献1）を参照されたい。対象においてCNS疾患または全身性疾患を治療するかまたは予防する新しい方法が必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００３】

【非特許文献１】Pizarro and Cristofari (2016) Front. Cell Dev. Biol. 4:14. doi: 10.3389/fcell.2016.00014

【発明の概要】

【０００４】

1つの局面では、本開示は、治療有効量のLINE-1阻害剤による、その必要がある対象におけるCNS疾患、例えば、毛細血管拡張性運動失調症、または全身性疾患、例えば、加齢性黄斑変性症を治療するかまたは予防する方法を提供する。例示的なLINE-1阻害剤はイスラトラビル、センサブジン、およびエルブシタビンを非限定的に含む。

【０００５】

別の局面では、本開示は、治療有効量の1種または複数種の任意の治療剤と組み合わせた治療有効量のLINE-1阻害剤により、その必要がある対象におけるCNS疾患または全身性疾患を治療するかまたは予防する方法を提供する。

【０００６】

別の局面では、本開示はCNS疾患または全身性疾患を治療するかまたは予防するためのLINE-1阻害剤を含むキットを提供する。

【０００７】

別の局面では、本開示はその必要がある対象におけるCNS疾患または全身性疾患の治療または予防における使用のためのLINE-1阻害剤を提供する。

【０００８】

別の局面では、本開示は、対象におけるCNS疾患または全身性疾患を治療するかまたは予防するための医薬の製造のためのLINE-1阻害剤の使用を提供する。

【０００９】

別の局面では、本開示は表1のLINE-1阻害剤を提供する。

【００１０】

別の局面では、本開示は表2のLINE-1阻害剤を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

発明の詳細な説明

出願人は、LINE-1阻害剤、例えば、イスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンが特定のCNS疾患および全身性疾患を治療するために使用できることを予想外に発見した。よって、本開示は対象における、例えば、毛細血管拡張性運動失調症、加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、例えば、乾癬、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患、例えば、冠状動脈性心疾患を治療するかまたは予防するための方法を提供する。

【００１２】

I．治療方法および使用

LINE-1阻害剤またはその薬学的組成物は、その必要がある対象、例えば、既にCNS疾患もしくは全身性疾患を患っている対象、CNS疾患もしくは全身性疾患を有する疑いのある対象、またはCNS疾患もしくは全身性疾患を獲得するリスクのある対象に投与し得る。

【００１３】

1つの態様では、開示は、対象に治療有効量のLINE-1阻害剤を投与する工程を含む、

その必要がある対象におけるCNS疾患を治療するかまたは予防する方法を提供する。
【００１４】
別の態様では、開示は、対象に治療有効量のLINE-1阻害剤を投与する工程を含む、その必要がある対象における全身性疾患を治療するかまたは予防する方法を提供する。
【００１５】
別の態様では、開示は、CNS疾患の治療における使用のためのLINE-1阻害剤またはその組成物を提供する。
【００１６】
別の態様では、開示は、全身性疾患の治療における使用のためのLINE-1阻害剤またはその組成物を提供する。
【００１７】
別の態様では、開示は、CNS疾患を治療するための医薬の製造におけるLINE-1阻害剤の使用を提供する。
【００１８】
別の態様では、開示は、全身性疾患を治療するための医薬の製造におけるLINE-1阻害剤の使用を提供する。
【００１９】
別の態様では、CNS疾患は毛細血管拡張性運動失調症である。
【００２０】
別の態様では、全身性疾患は加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、例えば、乾癬、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患である。別の態様では、全身性疾患は加齢性黄斑変性症である。別の態様では、全身性疾患は全身性エリトマトーデスである。別の態様では、全身性疾患はIFN関連自己免疫疾患、例えば、乾癬である。別の態様では、全身性疾患はファンコニ貧血である。別の態様では、全身性疾患は特発性肺線維症である。別の態様では、全身性疾患は心血管疾患である。
【００２１】
別の態様では、LINE-1阻害剤はイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである。
【００２２】
別の態様では、LINE-1阻害剤はイスラトラビルである。
【００２３】
別の態様では、LINE-1阻害剤はセンサブジンである。
【００２４】
別の態様では、LINE-1阻害剤はエルブシタビンである。
【００２５】
別の態様では、LINE-1阻害剤は式Iの化合物、式IIの化合物、または式IIIの化合物である。以下を参照されたい。
【００２６】
別の態様では、LINE-1阻害剤は表1の化合物である。以下を参照されたい。
【００２７】
別の態様では、LINE-1阻害剤は表2の化合物である。以下を参照されたい。
【００２８】
別の態様では、対象は、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない。
【００２９】
1つの態様では、LINE-1阻害剤は、CNS疾患または全身性疾患を有する対象に単剤として投与される。
【００３０】
別の態様では、LINE-1阻害剤は、CNS疾患または全身性疾患を有する対象に1種また

は複数種の任意の治療剤と組み合わせて投与される。別の態様では、LINE-1阻害剤は、CNS疾患または全身性疾患を有する対象に1種の任意の治療剤と組み合わせて投与される。

【００３１】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、CNS疾患または全身性疾患を有する対象に2種の任意の治療剤と組み合わせて投与される。

【００３２】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、CNS疾患または全身性疾患を有する対象に3種の任意の治療剤と組み合わせて投与される。

【００３３】

LINE-1阻害剤および1種または複数種の任意の治療剤は以下の条件：異なる周期で、異なる継続期間で、異なる濃度で、異なる投与経路によって、などのうちの1つまたは複数の下で組み合わせて投与し得る。

【００３４】

1つの態様では、LINE-1阻害剤および1種または複数種の任意の治療剤は単一の薬学的組成物の一部として組み合わせて対象に投与される。

【００３５】

別の態様では、LINE-1阻害剤および1種または複数種の任意の治療剤は別々に、例えば、2つ以上の別個の薬学的組成物として、組み合わせて対象に投与される。この場合、例えば、一方がLINE-1阻害剤を含み、他方が任意の治療剤を含む、2つの別個の薬学的組成物が対象に投与される。別個の薬学的組成物は、例えば、異なる周期で、異なる持続期間で、または異なる投与経路によって対象に投与し得、例えば、LINE-1阻害剤は経口投与し得、任意の治療剤は静脈内投与し得る。

【００３６】

別の態様では、LINE-1阻害剤は1種または複数種の任意の治療剤の投与の前に、例えば、1種または複数種の任意の治療剤の投与の0.5、1、2、3、4、5、10、12、もしくは18時間、1、2、3、4、5、もしくは6日、または1、2、3、もしくは4週間前に対象に投与される。

【００３７】

別の態様では、LINE-1阻害剤は1種または複数種の任意の治療剤の投与の後に、例えば、1種または複数種の任意の治療剤の投与の0.5、1、2、3、4、5、10、12、もしくは18時間、1、2、3、4、5、もしくは6日、または1、2、3、もしくは4週間後に対象に投与される。

【００３８】

別の態様では、LINE-1阻害剤および1種または複数種の任意の治療剤は同時に投与される。

【００３９】

1つの態様では、LINE-1阻害剤は連続的な投与スケジュールに従って対象に投与される。

【００４０】

1つの態様では、LINE-1阻害剤は間欠的な投与スケジュールに従って対象に投与される。

【００４１】

1つの態様では、LINE-1阻害剤は対象に経口投与される。

【００４２】

本明細書において提供される治療方法はLINE-1阻害剤を、その意図した目的を達成するのに有効な量で、CNS疾患または全身性疾患を有する対象に投与する工程を含む。個々のニーズは異なるが、各成分の有効量の至適範囲の決定は当技術分野の技術の範囲内である。典型的には、LINE-1阻害剤は約0.01mg/kg～約500mg/kg、約0.05mg/kg～約100mg/kg、約0.05mg/kg～約50mg/kg、または約0.05mg/kg～約10mg/kgの

量で投与される。1つの態様では、LINE-1阻害剤は1日1回投与される。別の態様では、LINE-1阻害剤は1日2回投与される。1つの態様では、LINE-1阻害剤は1日3回投与される。1つの態様では、LINE-1阻害剤は1日4回投与される。これらの投与量は例示的であるが、より高いかまたはより低い投与量が相応しい個々の事例があり得、そのようなものは本開示の範囲内である。実施においては、医師が個々の対象に最も適した実際の投与レジメンを決定するが、これは特定の対象の年齢、体重、および反応に応じて異なり得る。

【００４３】

単位用量はLINE-1阻害剤を約0.01mg～約1000mg、例えば、約1mg～約500mg、例えば、約1mg～約250mg、例えば、約1mg～約100mg含み得る。例えば、LINE-1阻害剤の単位経口用量は、例えば、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、または10mgのイスラトラビルを含み得る。単位用量は、例えば、1つまたは複数の錠剤またはカプセルとして、1日に1回または複数回投与し得る。単位用量はあらゆる好適な経路によっても、例えば、経口的に、IV、吸入または皮下的に対象に投与し得る。実施においては、医師が個々の対象に最も適した実際の投与レジメンを決定するが、これは特定の対象の年齢、体重、および反応に応じて異なり得る。

【００４４】

1つの態様では、LINE-1阻害剤は1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回、約0.1mg～約100mgの量で対象に投与される。別の態様では、LINE-1阻害剤は1日あたり約1mg～約50mgの量で対象に投与される。

【００４５】

1つの態様では、LINE-1阻害剤は単回用量で対象に投与される。別の態様では、LINE-1阻害剤は2つの分割用量で対象に投与される。別の態様では、LINE-1阻害剤は3つの分割用量で対象に投与される。別の態様では、LINE-1阻害剤は4つの分割用量で対象に投与される。

【００４６】

LINE-1阻害剤は未加工の化学物質の形態で、または好適な薬学的に許容される担体と組み合わせてLINE-1阻害剤を含有する薬学的組成物の一部として、対象に投与し得る。そのような担体は薬学的に許容される賦形剤、ビヒクル、および助剤より選択し得る。「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容されるビヒクル」、または「薬学的に許容されるビヒクル」という用語は標準的な薬学的担体、溶媒、界面活性剤、またはビヒクルのいずれも包含する。好適な薬学的に許容されるビヒクルは水性ビヒクルおよび非水性ビヒクルを含む。標準的な薬学的担体およびそれらの配合はRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995に記載されている。

【００４７】

LINE-1阻害剤を含む薬学的組成物はLINE-1阻害剤を約0.01～99重量パーセント、例えば、約0.25～75重量パーセント、例えば、LINE-1阻害剤を重量で約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、または約75%含有し得る。

【００４８】

LINE-1阻害剤、またはLINE-1阻害剤を含む薬学的組成物は、あらゆる好適な経路によって、例えば、経口、頬側、吸入、舌下、直腸、膣、嚢内、または腰椎穿刺による髄腔内、経尿道、鼻、経皮(percutaneous)、すなわち、経皮(transdermal)、または非経口(静脈内、筋肉内、皮下、冠動脈内、皮内、乳房内、腹腔内、関節内、髄腔内、眼球後、肺内注射および/または特定の部位での外科的移植を含む)投与によって対象に投与し得る。剤形は投与経路に応じて異なる。剤形は錠剤、糖衣錠、遅放性トローチ、カプセル、溶液、懸濁液、経口/点鼻スプレー、経皮パッチ、溶解性薄膜、軟膏、徐放性または制御放出性インプラント、マウスリンスおよびマウスウォッシュ、ゲル、ヘアリンス、ヘアゲル、およびシャンプー、ならびに坐剤や、静注による投与に適した溶液、ならびに皮下注射の投与に適した懸濁液、ならびに再構成に適した粉末を非限定的に含む。非経口投与は針およびシリンジを用いるか、または当技術分野で公知の他の技術を用いて達成し得る

。1つの態様では、LINE-1阻害剤は対象に経口投与される。1つの態様では、LINE-1阻害剤は対象に皮下投与される。1つの態様では、LINE-1阻害剤は対象に静脈内投与される。

【００４９】

LINE-1阻害剤、およびLINE-1阻害剤を含む薬学的組成物は、LINE-1の阻害剤の有益な効果を経験し得るあらゆる対象に投与し得る。本明細書において用いられる「対象」という用語は、治療を必要とするか、またはそれから恩恵を受ける可能性のある、あらゆるヒトまたは動物を指す。そのような対象のうちで真っ先に挙げられるものは哺乳類、例えば、ヒトであるが、本明細書において提供される方法および組成物はそのように限定されることを意図していない。他の対象は獣医学的動物、例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコなどを含む。1つの態様では、対象はヒトである。1つの態様では、対象は動物である。

【００５０】

本明細書において提供される薬学的調製物は従来の混合、造粒、糖衣錠製造、溶解、または凍結乾燥プロセスによって製造される。よって、経口使用のための薬学的調製物は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、得られた混合物を任意で粉砕し、錠剤または糖衣錠コアを得るために顆粒の混合物を、所望または必要であれば好適な助剤を加えた後に、加工して取得し得る。

【００５１】

好適な賦形剤は、特に、糖類、例えば、ラクトースもしくはスクロース、マンニトールもしくはソルビトール、セルロース調製物、および/またはリン酸カルシウム、例えば、リン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウムなどの充填剤や、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプンを用いたデンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドンなどの結合剤である。所望であれば、上記のデンプンと共にカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩、などの崩壊剤を加え得る。助剤は好適な流動調整剤および潤滑剤になり得る。好適な助剤は、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウムなどのその塩、および/またはポリエチレングリコールを含む。糖衣錠コアは、所望であれば、胃液に耐性のある好適なコーティングを備える。この目的には、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールならびに/または二酸化チタン、ラッカー溶液および好適な有機溶媒もしくは溶媒混合物を含有していてもよい濃縮糖溶液を用い得る。胃液に耐性のあるコーティングを製造するために、フタル酸アセチルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの好適なセルロース調製物の溶液が用いられる。例えば、識別のために、または活性化合物用量の組み合わせに異なる特徴を与えるべく、色素または着色料を錠剤または糖衣錠コーティングに加え得る。

【００５２】

経口的に用い得る他の薬学的調製物は、ゼラチンから作製されるプッシュフィットカプセルや、ゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とから作製される軟質の密封カプセルを含む。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および任意で安定剤と混合し得る、顆粒形態の活性化合物を含有し得る。ソフトカプセルでは、活性化合物は1つの態様では脂肪油または流動パラフィンなどの好適な液体に溶解されるかまたは懸濁される。さらに、安定剤を加え得る。

【００５３】

経直腸的に用い得る可能な薬学的調製物は、例えば、1つまたは複数の活性化合物と坐剤基剤との組み合わせからなる坐剤を含む。好適な坐剤基剤は、例えば、天然もしくは合成トリグリセリド、またはパラフィン系炭化水素である。さらに、活性化合物と基剤との

組み合わせからなるゼラチン直腸カプセルを用いることも可能である。可能な基剤は、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、またはパラフィン炭化水素を含む。

【００５４】

非経口投与に適した製剤は水溶性形態の活性化合物の水溶液、例えば、水溶性塩およびアルカリ溶液を含む。さらに、LINE-1阻害剤の懸濁液を対象に投与し得る。好適な親油性溶媒またはビヒクルは脂肪油、例えば、ゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリド、またはポリエチレングリコール400を含む。水性注射用懸濁液は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、および/またはデキストランを含む、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。任意で、懸濁液は安定剤および他の添加剤も含有し得る。

【００５５】

標準的な薬務に従って製剤化されたLINE-1阻害剤の治療有効量がその必要がある対象に投与される。そのような治療が適応されるかどうかは個々の症例に応じて異なり、存在する兆候、症状、および/または機能不全、特定の兆候、症状、および/または機能不全を発症するリスク、ならびにその他の要因を考慮した医学的評価(診断)に依る。

【００５６】

薬学的組成物はLINE-1阻害剤がその意図された目的を達成するのに有効な量で投与されるものを含む。正確な配合、投与経路、および投与量は診断された状態または疾患を考慮して個々の医師によって決定される。投与の量および間隔は治療効果を維持するのに十分なLINE-1阻害剤のレベルを提供するように個別に調整し得る。

【００５７】

LINE-1阻害剤の毒性および治療有効性は、例えば、対象において毒性を引き起こさない最高用量として規定される化合物の最大耐量(MTD)を決定するための、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手法によって決定し得る。最大耐量と治療効果との用量比が治療指数である。投薬量は採用する剤形および利用する投与経路に応じてこの範囲内で異なり得る。治療有効量の決定は、特に本明細書において提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。

【００５８】

治療法における使用に必要なLINE-1阻害剤の治療有効量は、治療されている疾患の性質、活性が望まれる時間の長さ、ならびに対象の年齢および状態に応じて異なり、最終的には主治医によって決定される。例えば、所望の治療効果を維持するのに十分なLINE-1阻害剤の血漿レベルを提供するために投与の量および間隔を個別に調整し得る。所望の用量は、単回用量で、または適切な間隔で投与される複数回用量として、例えば、1日あたり1回、2回、3回、4回、またはそれ以上の分割用量として都合よく投与し得る。

【００５９】

II．キット

別の態様では、本開示は、LINE-1阻害剤またはLINE-1阻害剤を含む組成物を含むキットであって、開示の方法を実施するためのそれらの使用を容易にする様式で包装されたキットを提供する。

【００６０】

1つの態様では、キットは、開示の方法を実施するための化合物または組成物の使用を説明したラベルが容器に貼付されたかまたはキットに含まれた、密封されたボトルまたは入れ物などの容器に包装されたLINE-1阻害剤またはその組成物を含む。1つの態様では、化合物または組成物は単位剤形で包装される。キットはLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物の単回用量または複数回用量を含み得る。

【００６１】

別の態様では、キットは、LINE-1阻害剤またはその組成物と、1種または複数種の任意の治療剤またはその組成物とを含む。

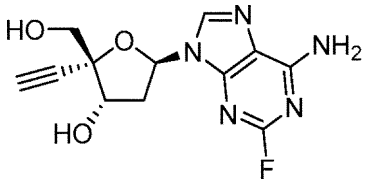
【００６２】

III．定義

本明細書において用いられる「LINE-1阻害剤」という用語などはヒトLINE-1レトロ転位を阻害する化合物を指す。1つの態様では、LINE-1阻害剤は実施例1に記載されるようにHeLa細胞ベースのデュアルルシフェラーゼアッセイにおいて1μM以下の最大半減濃度(IC_{50})でヒトLINE-1レトロ転移を阻害する化合物であり、下記を参照されたい。Jones et al., (2008) PLoS ONE 3(2): e1547. doi:10.1371/journal.pone.0001547; Xie et al., (2011) Nucleic Acids Res. 39(3): e16. doi: 10.1093/nar/gkq1076も参照されたい。別の態様では、IC_{50}は0.5μM以下である。別の態様では、IC_{50}は0.25μM以下である。別の態様では、IC_{50}は0.15μM以下である。別の態様では、IC_{50}は0.1μM以下である。別の態様では、IC_{50}は0.05μM以下である。別の態様では、IC_{50}は0.01μM以下である。別の態様では、IC_{50}は0.005μM以下である。LINE-1阻害剤は、例えば、WO2020/154656に記載されている。

【００６３】

1つの態様では、LINE-1阻害剤はイスラトラビルである。イスラトラビルは以下の化学構造を有する化合物である。



イスラトラビル(EDdA、MK-8591または2'-デオキシ-4'-エチニル-2-フルオロアデノシンとしても公知である)およびその合成方法はU.S. Pat. No. 7,625,877に記載されている。

【００６４】

いくつかの態様では、イスラトラビルは約0.1mg～約20mg、例えば、約0.5mg～約15mg、例えば、約1mg～約10mgの範囲の量で対象に毎日投与される。いくつかの態様では、1日あたり約0.1mg、約0.15mg、約0.2mg、約0.25mg、約0.3mg、約0.35mg、約0.4mg、約0.45mg、約0.5mg、約0.55mg、約0.6mg、約0.65mg、約0.7mg、約0.75mg、約0.8mg、約0.85mg、約0.9mg、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、または約10mgのイスラトラビルが対象に投与される。

【００６５】

いくつかの態様では、イスラトラビルは約50～約150mgの範囲の量で対象に毎月投与される。いくつかの態様では、1ヶ月あたり約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、または約150mgのイスラトラビルが対象に投与される。

【００６６】

いくつかの態様では、イスラトラビルはインプラントからの連続放出によって対象に投与される。いくつかの態様では、インプラントはイスラトラビルを約30～約80mg含む。いくつかの態様では、インプラントは約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約51mg、約52mg、約53mg、約54mg、約55mg、約56mg、約57mg、約58mg、約59mg、約60mg、約61mg、約62mg、約63mg、約64mg、約65mg、約70mg、約75mg、または約80mg含む。いくつかの態様では、イスラトラビルは、イスラトラビルを約54mgまたは約62mg含有するインプラントからの連続放出によって対象に投与される。

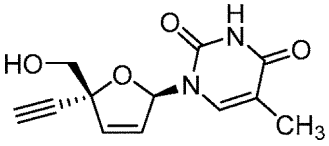
【００６７】

いくつかの態様では、イスラトラビルは、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するた

めの治療を受けていない患者に投与される。

【００６８】

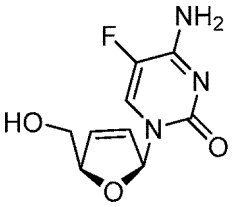
1つの態様では、LINE-1阻害剤はセンサブジンである。センサブジンは以下の化学構造を有する化合物である。



センサブジン(4'-Ed4T、4'-エチニル-d4T、4'-エチニルスタブジン、BMS-986001、OBP-601、フェスチナビルとしても公知である)およびその合成方法はU.S. Pat. No. 7,589,078に記載されている。

【００６９】

1つの態様では、LINE-1阻害剤はエルブシタビンである。エルブシタビンは以下の化学構造を有する化合物である。



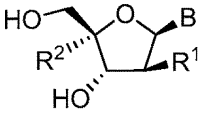
エルブシタビンおよびその合成方法はU.S. Pat. No. 5,627,160に記載されている。

【００７０】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、センサブジン、イスラトラビル、ラミブジン(3TC)、ジドブジン(AZT)、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、スタブジン(d4T)、ジダノシン(ddI)、エムトリシタビン(FTC)、エンテカビル(ETV)、2',3'-ジデオキシグアノシン(ddG)、2',3'-ジデオキシアデノシン(ddA)、2'-フルオロ-2',3'-ジデオキシアラビノシルアデニン(F-ddA)、エファビレンツ(EFV)、ネビラピン(NVP)、アバカビル(ABC)、アデホビルジピボキシル、またはテルビブジンである。

【００７１】

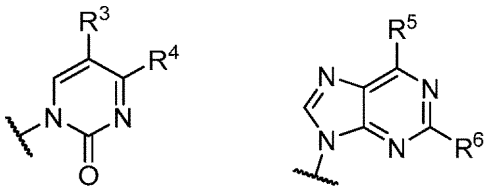
別の態様では、LINE-1阻害剤は、式I：



I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体であり、式中、

Bは、



B-1 および B-2

からなる群より選択され；

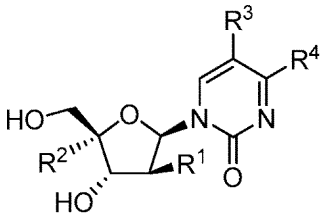
R^1は、水素および-OHからなる群より選択され；

R^2は、メチル、エチニル、および-CNからなる群より選択され；

R^3は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードおよびメチルからなる群より選択され；
R^4は、$-NH_2$および-OHからなる群より選択され；
R^5は、$-NH_2$および-OHからなる群より選択され；かつ
R^6は、水素、フルオロ、クロロ、および$-NH_2$からなる群より選択される。

【００７２】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、式II：



II

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体であり、式中、R^1、R^2、R^3、およびR^4は式Iに関連して定義された通りである。

【００７３】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^3が水素である式IIの化合物である。

【００７４】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^3がフルオロおよびクロロからなる群より選択される式IIの化合物である。

【００７５】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^3がメチルである式IIの化合物である。

【００７６】

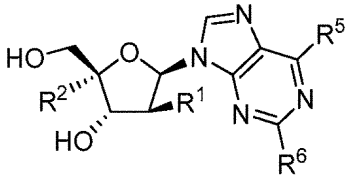
別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^4が$-NH_2$である式IIの化合物である。

【００７７】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^4が-OHである式IIの化合物である。

【００７８】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、式III：



III

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体であり、式中、R^1、R^2、R^5、およびR^6は式Iに関連して定義されたとおりである。

【００７９】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^5が$-NH_2$である式IIIの化合物である。

【００８０】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^5が-OHである式IIIの化合物である。

【００８１】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^6が水素である式IIIの化合物である。

【００８２】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^6がクロロである式IIIの化合物である。

【００８３】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^6がフルオロである式IIIの化合物である。

【００８４】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^6が$-NH_2$である式IIIの化合物である。

【００８５】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^1が水素である式I～IIIのいずれか1つの化合物である。

【００８６】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^1が-OHである式I～IIIのいずれか1つの化合物である。

【００８７】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^2がメチルである式I～IIIのいずれか1つの化合物である。

【００８８】

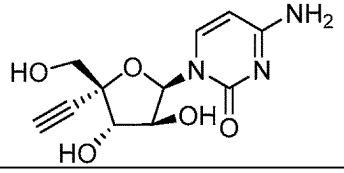
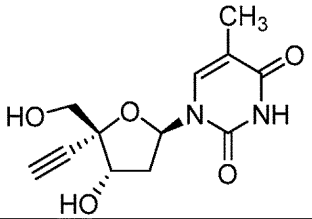
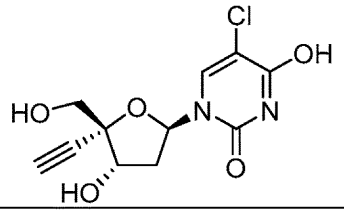
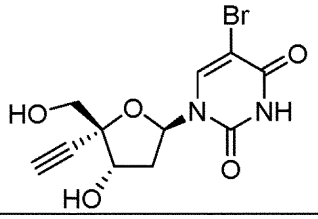
別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^2がエチニルである式I～IIIのいずれか1つの化合物である。

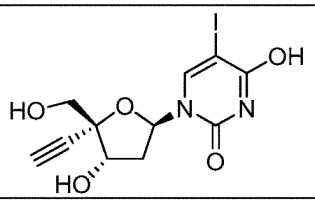
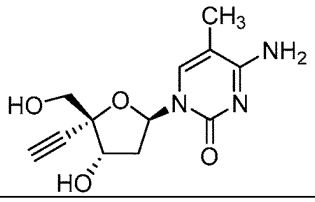
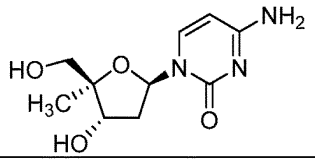
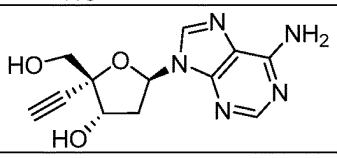
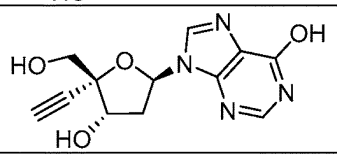
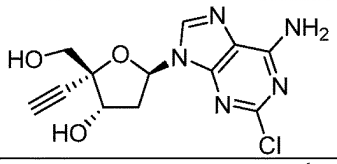
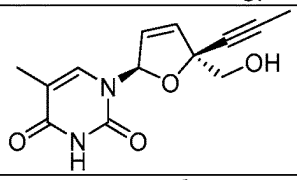
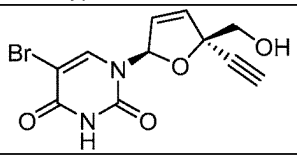
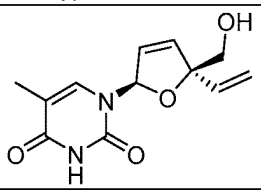
【００８９】

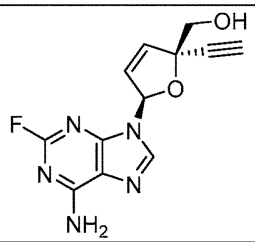
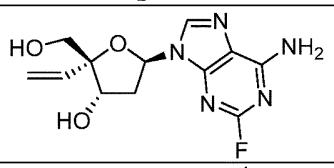
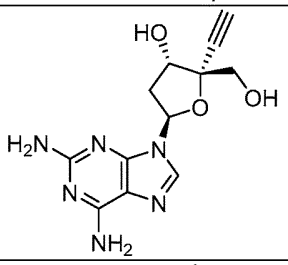
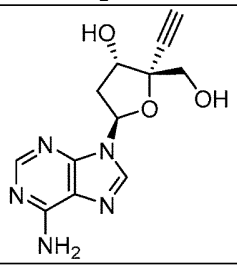
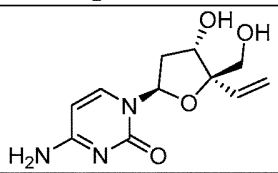
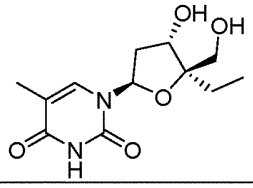
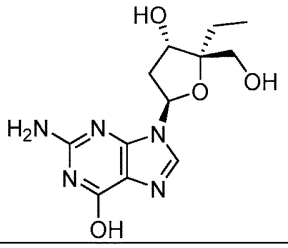
別の態様では、LINE-1阻害剤は、R^2が-CNである式I～IIIのいずれか1つの化合物である。

【００９０】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、下記の表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である：

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	

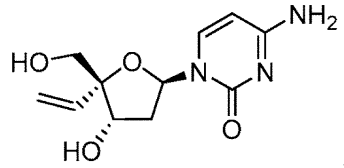
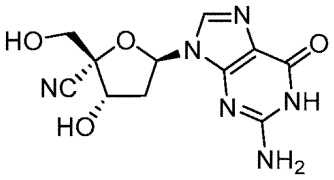
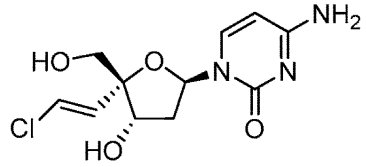
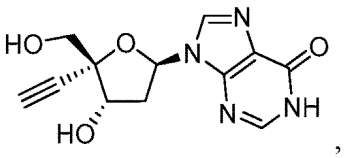
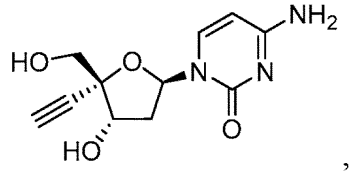
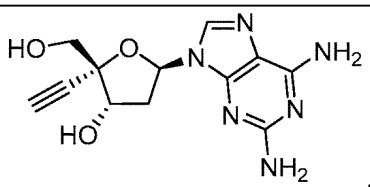
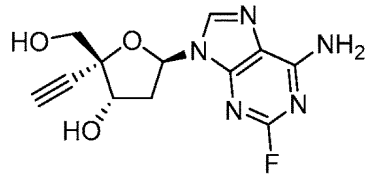
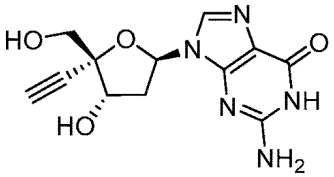
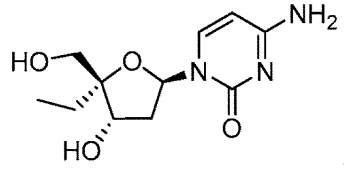
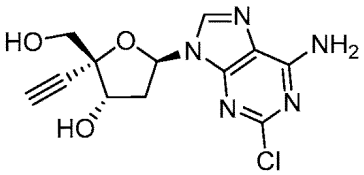
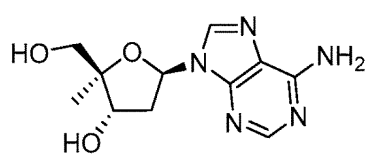
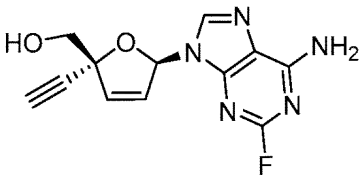
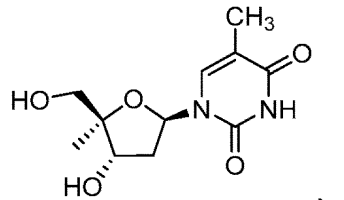
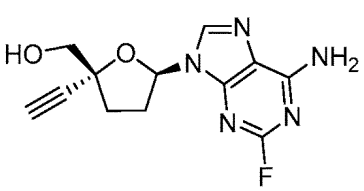
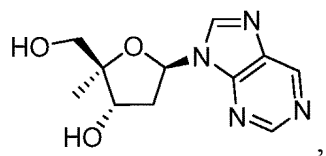
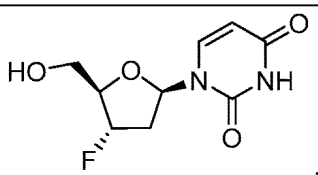
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

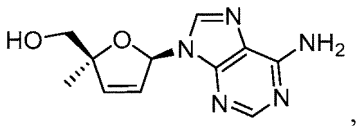
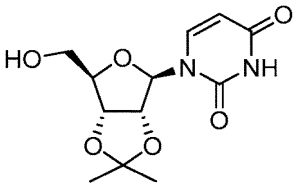
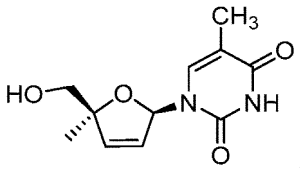
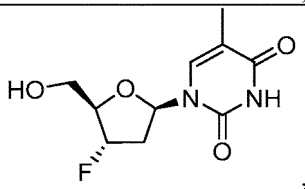
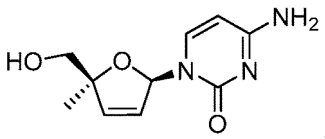
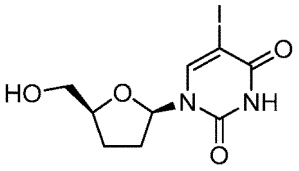
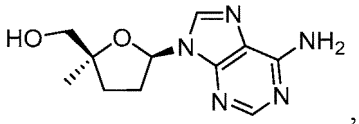
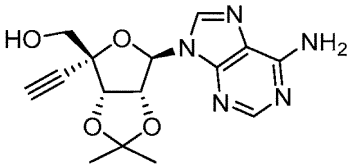
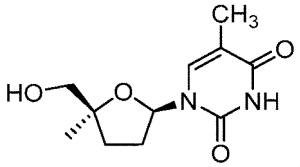
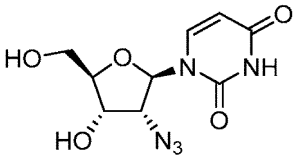
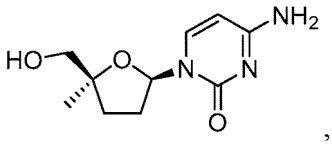
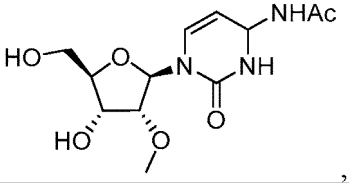
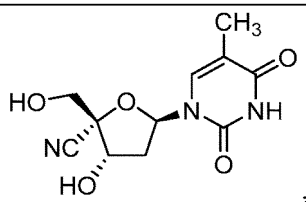
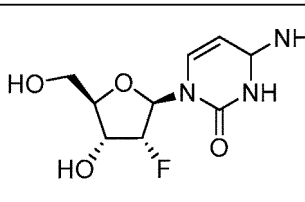
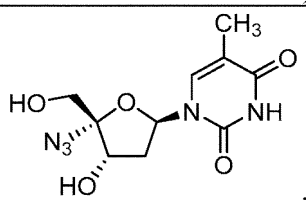
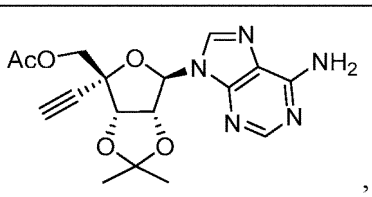
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

【００９１】

別の態様では、LINE-1阻害剤は、下記の表2の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である：

（表２）

 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,

 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,

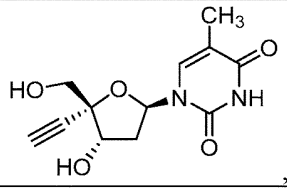
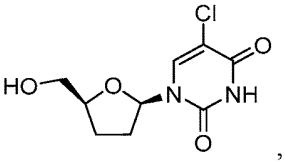
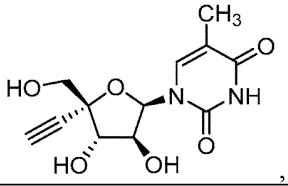
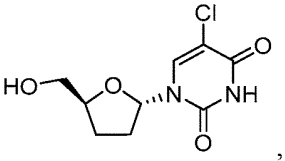
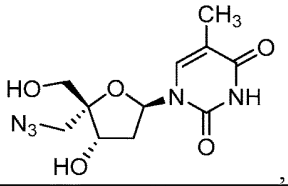
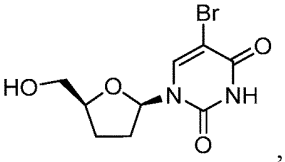
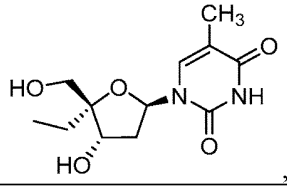
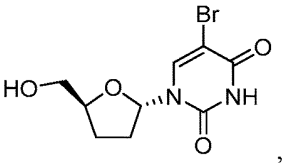
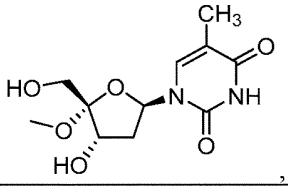
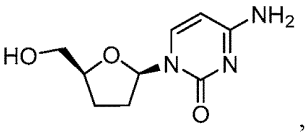
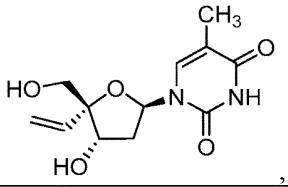
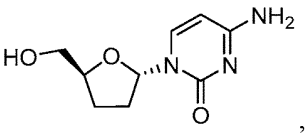
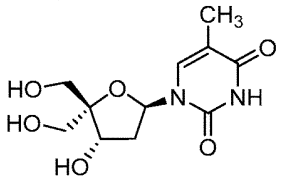
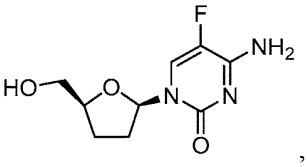
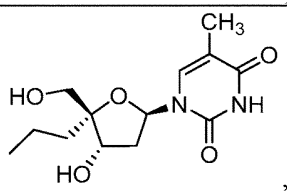
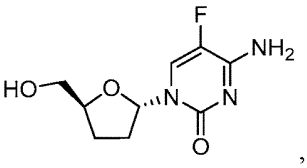
10

20

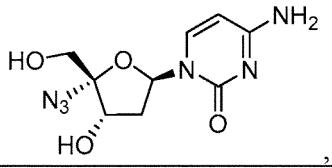
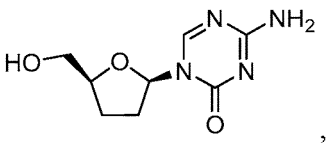
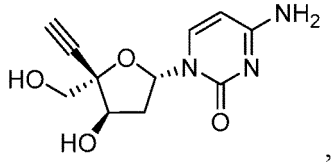
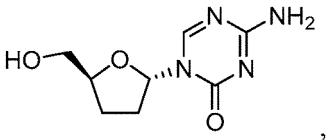
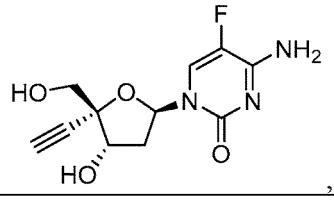
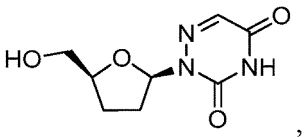
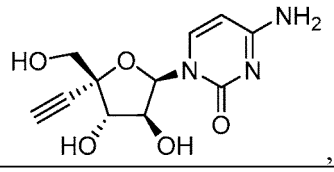
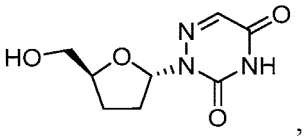
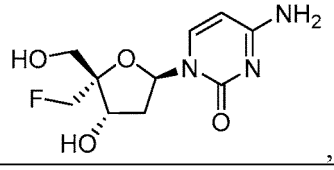
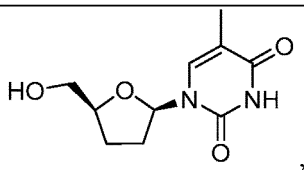
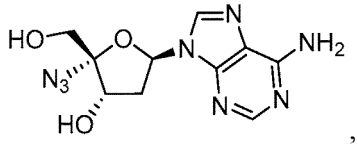
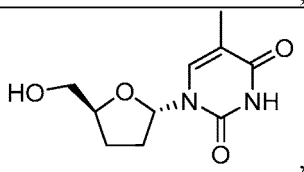
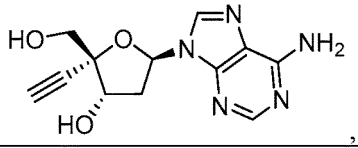
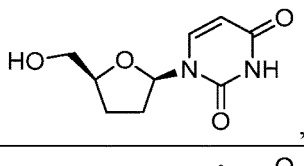
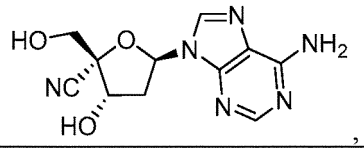
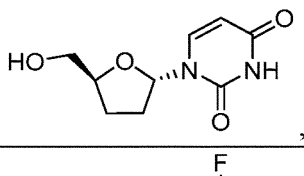
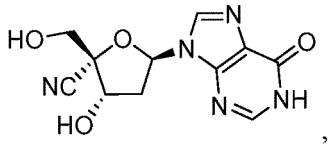
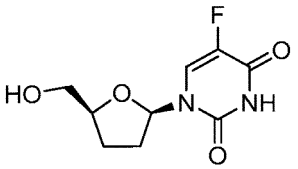
30

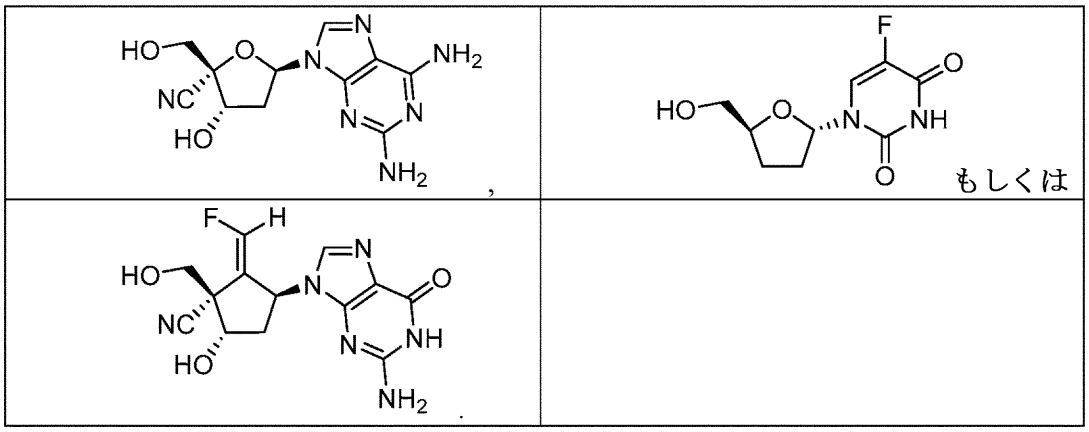
40

50

 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,

50

 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,
 ,	 ,



【００９２】
表1および表2の化合物は、例えば、Nomura et al., J. Med. Chem. 42:2901-2908 (1999); Ohrui, H., Proc. Jpn. Acad. Ser. B 87:53-65 (2011); Banuelos-Sanchez et al., Cell Chemical Biology 26:1095-1109 (2019); Kirby et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 57:6254-6264 (2013)、またはJP Patent No. 6767011に記載されているように合成し得る。

【００９３】
開示を説明する文脈における(特に請求項の文脈における)「1つの（a）」、「1つの（an）」、「その（the）」という用語および類似の指示対象は、特に示されていない限り、単数および複数の両方をカバーすると解釈されたい。本明細書における値の範囲の記載は、本明細書において特に示されていない限り、範囲内に入るそれぞれ別の値を個別に参照する簡便な方法として機能することのみを意図しており、それぞれ別の値はそれが本明細書において個別に記載されているかのように明細書に組み入れられる。本明細書において提供されるあらゆる例、または例示的な用語、例えば、「～など」の使用は開示をよりよく説明することのみを意図しており、特に記載のない限り開示の範囲に対する限定ではない。明細書における文言は請求項に記載されていない要素が開示の実施に不可欠であることを示していると解釈されるべきではない。

【００９４】
本明細書において用いる「約」という用語は表記の数の±10％を含む。よって「約10」とは9～11を意味する。

【００９５】
本明細書において用いられるように、「治療する(treat)」、「治療すること(treating)」、「治療(treatment)」などの用語は、CNS疾患または全身性疾患、および/またはそれに関連する症状を排除すること、減少させること、または軽減することを指す。除外するものではないが、CNS疾患または全身性疾患を治療することは、疾患またはそれに関連する症状が完全に排除されることを要しない。しかしながら、1つの態様では、LINE-1阻害剤の投与は疾患および関連する症状の完全な排除をもたらす。

【００９６】
本明細書において用いられるように、「予防する(prevent)」、「予防すること(preventing)」、「予防(prevention)」などの用語は、CNS疾患または全身性疾患および/またはそれに関連する症状の発症を予防するか、または対象が感染性疾患を獲得するのを妨げる方法を指す。「予防する」、「予防すること」、および「予防」という用語は、CNS疾患または全身性疾患および/またはそれに付随する症状の発症を遅延させること、ならびに対象が感染性疾患を獲得するリスクを低減することも含む。「予防する」、「予防すること」および「予防」という用語は、疾患の再発または疾患の再現を有していないが、そのリスクがあるかもしくはそれが生じやすい対象において、CNS疾患または全身性疾患を再発するか、または以前に制御されたCNS疾患または全身性疾患を再現する可能

性を低減させることを指す「予防的治療」を含む。

【００９７】

本明細書において用いられる「治療有効量」という用語は、疾患の1つもしくは複数の症状の改善をもたらすか、または疾患の進行を防止するか、または疾患の退行を引き起こすのに十分な、LINE-1阻害剤および/または1種もしくは複数種の任意の治療剤の量を指す。例えば、CNS疾患または全身性疾患の治療に関して、1つの態様では、治療有効量とは、治療反応を引き起こす治療剤の量を指す。

【００９８】

「容器」という用語はLINE-1阻害剤を保存、運搬、分配、および/または取り扱うのに適したあらゆる容器および梱包を意味する。非限定的で例示的な容器はバイアル、アンプル、ボトル、およびシリンジを含む。

【００９９】

「添付文書」という用語は、医師、薬剤師、および対象が製品の使用に関して情報に基づいた判断を下すために必要な安全性および有効性データとともに、製品の投与方法の説明を提供する、医薬製品に付随する情報を意味する。パッケージ添付文書は概して医薬製品のための「ラベル」とみなされる。

【０１００】

いくつかの態様では、組み合わせて投与される場合、2種以上の治療剤が相乗効果を有し得る。本明細書において用いられる「シナジー」、「相乗的な」、「相乗的に」という用語、および「相乗効果」または「相乗的組み合わせ」または「相乗的組成物」におけるようなそれらの派生語は、薬剤と少なくとも1種の追加の治療剤との組み合わせの生物学的活性が、個別に投与された場合のそれぞれの薬剤の生物学的活性の合計よりも大きくなる状況を指す。例えば、本明細書において用いられる「相乗的に有効な」という用語は、薬物の効果全体をそれぞれの薬物の個々の効果の合計よりも大きくするLINE-1阻害剤と別の治療剤との間の相互作用を指す。Berenbaum, Pharmacological Reviews 41: 93-141 (1989)。

【０１０１】

シナジーとは、「相乗指数(SI)」で表し得、これは、概して、以下によって決定される比率からF. C. Kull et al. Applied Microbiology 9, 538 (1961)に記載の方法によって決定し得る：

$Q_aQ_A + Q_bQ_B$ = 相乗指数(SI)

式中、

Q_Aは、成分Aに関連するエンドポイントを生じた、単独で作用する成分Aの濃度であり；

Q_aは、エンドポイントを生じた、混合物中の成分Aの濃度であり；

Q_Bは、成分Bに関連するエンドポイントを生じた、単独で作用する成分Bの濃度であり；かつ

Q_bは、エンドポイントを生じた、混合物中の成分Bの濃度である。

【０１０２】

概して、Q_a/Q_AとQ_b/Q_Bとの合計が1より大きい場合、拮抗作用が示される。合計が1に等しい場合、相加性が示される。合計が1未満の場合、相乗作用が発揮される。SIが低いほど、その特定の混合物によって示されるシナジーが大きい。よって、「相乗的組み合わせ」は、単独で用いられた場合に観察される個々の成分の活性に基づいて期待し得るものよりも高い活性を有する。さらに、成分の「相乗的有効量」は、例えば、組成物中に存在する別の治療剤において、相乗効果を引き出すのに必要な成分量を指す。

【０１０３】

本明細書において用いられる「間欠用量投与」、「間欠投与スケジュール」という用語、および同様の用語は対象へのLINE-1阻害剤の、連続的ではない、投与を指す。

【０１０４】

LINE-1阻害剤の間欠用量投与は連続投与で達成される抗ウイルス有効性を維持または

改善し得るが、副作用がより少ない、例えば、体重減少がより少ない。本開示において有用な間欠用量投与レジメンは、治療有効量のLINE-1阻害剤を、その必要がある対象に提供するあらゆる不連続投与レジメンを包含する。間欠投与レジメンは、連続投与レジメンで用いられるであろうものと同等であるか、それより低い、またはそれより高い用量のLINE-1阻害剤を用い得る。LINE-1阻害剤の間欠用量投与の利点は、安全性の向上、毒性の低下、例えば、体重減少の低下、曝露の増加、有効性の増加、および/または対象のコンプライアンスの向上を非限定的に含む。これらの利点は、LINE-1阻害剤が単剤として投与される場合、または1種または複数種の任意の治療剤と組み合わされて投与される場合に実現し得る。LINE-1阻害剤が対象に投与される予定の日に、投与は、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回またはそれ以上という、単回または分割用量で行い得る。投与は、例えば、経口、静脈内、または皮下などのあらゆる適切な経路を介しても行い得る。1つの態様では、LINE-1阻害剤は化合物が投与される予定の日に対象に1回(QD)または2回(BID)投与される。

【０１０５】

対象へのLINE-1阻害剤と1種または複数種の任意の治療剤との投与に関連して用いられる「組み合わせて」という表現は、LINE-1阻害剤と1種または複数種の任意の治療剤とを一緒に、例えば、単一の薬学的組成物もしくは製剤の一部として、または別々に、例えば、2つ以上の別個の薬学的組成物もしくは製剤の一部として対象に投与し得ることを意味する。よって、対象へのLINE-1阻害剤と1種または複数種の任意の治療剤との投与に関連して用いられる「組み合わせて」という表現は、LINE-1阻害剤と1種または複数種の任意の治療剤とが異なる時間に対象に投与されるか、または同時、または実質的に同時、例えば、30分未満の間隔で投与される、逐次的な様式でのLINE-1阻害剤と1種または複数種の任意の治療剤との投与を包含することを意図している。同時投与は、例えば、LINE-1阻害剤および1種または複数種の任意の治療剤それぞれを一定の比率で有する単一カプセル、あるいはLINE-1阻害剤および1種または複数種の任意の治療剤それぞれごとに複数の単一カプセルを対象に投与することによって達成し得る。LINE-1阻害剤と1種または複数種の任意の治療剤との逐次的または実質的に同時の投与は、経口経路、静脈内経路、皮下経路、筋肉内経路などを非限定的に含むあらゆる適切な経路によって達成し得る。LINE-1阻害剤と1種または複数種の任意の治療剤とは同じ経路によってかまたは異なる経路によって投与し得る。例えば、組み合わせのうちの1種または複数種の任意の治療剤とLINE-1阻害剤とは経口投与し得る。代替的には、例えば、LINE-1阻害剤を経口投与し得、1種または複数種の任意の治療剤を静注によって投与し得る。LINE-1阻害剤および1種または複数種の任意の治療剤はまた交互に投与し得る。1つの態様では、LINE-1阻害剤および1種または複数種の任意の治療剤は別々に、例えば、2つ以上の別個の薬学的組成物または製剤の一部として対象に投与される。

【０１０６】

IV．具体的な態様

開示は以下の具体的な態様を提供する。

【０１０７】

態様1．その必要がある対象におけるCNS疾患または全身性疾患を治療するかまたは予防する方法であって、

治療有効量のLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物を対象に投与する工程を含み、

CNS疾患が、毛細血管拡張性運動失調症であり、全身性疾患が、加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、例えば、乾癬、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患、例えば、冠状動脈性心疾患である、

前記方法。

【０１０８】

態様2．毛細血管拡張性運動失調症を治療するかまたは予防するための、態様1の方法。

【０１０９】

態様3．加齢性黄斑変性症を治療するかまたは予防するための、態様1の方法。

【０１１０】
態様４．全身性エリテマトーデスを治療するかまたは予防するための、態様１の方法。
【０１１１】
態様５．IFN関連自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬、白斑、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、アジソン病、セリアック病、多発性筋炎、または加重型自己免疫性肝炎を治療するかまたは予防するための、態様１の方法。
【０１１２】
態様６．乾癬を治療するかまたは予防するための、態様５の方法。
【０１１３】
態様７．ファンコニ貧血を治療するかまたは予防するための、態様１の方法。
【０１１４】
態様８．特発性肺線維症を治療するかまたは予防するための、態様１の方法。
【０１１５】
態様９．心血管疾患を治療するかまたは予防するための、態様１の方法。
【０１１６】
態様１０．冠状動脈性心疾患を治療するかまたは予防するための、態様９の方法。
【０１１７】
態様１１．前記疾患を治療するための、態様１～１０のいずれかの方法。
【０１１８】
態様１２：前記疾患を予防するための、態様１～１０のいずれかの方法。
【０１１９】
態様１３．LINE-1阻害剤がイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである、態様１～１２のいずれかの方法。
【０１２０】
態様１４．LINE-1阻害剤がイスラトラビルである、態様１３の方法。
【０１２１】
態様１５．LINE-1阻害剤がセンサブジンである、態様１３の方法。
【０１２２】
態様１６．LINE-1阻害剤がエルブシタビンである、態様１３の方法。
【０１２３】
態様１７．LINE-1阻害剤が式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様１～１２のいずれかの方法。
【０１２４】
態様１８．LINE-1阻害剤が式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様１～１２のいずれかの方法。
【０１２５】
態様１９．LINE-1阻害剤が式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様１～１２のいずれかの方法。
【０１２６】
態様２０．LINE-1阻害剤が表１の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様１～１２のいずれかの方法。
【０１２７】
態様２１．LINE-1阻害剤が表２の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様１～１２のいずれかの方法。
【０１２８】
態様２２．対象に１種または複数種の任意の治療剤を投与する工程をさらに含む、態様１～２１のいずれかの方法。
【０１２９】
態様２３．LINE-1阻害剤が対象に経口投与される、態様１～２２のいずれかの方法。

【０１３０】
態様24．LINE-1阻害剤またはその薬学的組成物と、CNS疾患または全身性疾患を有する対象にLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物を投与するための指示書とを含む、キット。
【０１３１】
態様25．毛細血管拡張性運動失調症を治療するかまたは予防するための、態様24のキット。
【０１３２】
態様26．加齢性黄斑変性症を治療するかまたは予防するための、態様24のキット。
【０１３３】
態様27．全身性エリテマトーデスを治療するかまたは予防するための、態様24のキット。
【０１３４】
態様28．IFN関連自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬、白斑、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、アジソン病、セリアック病、多発性筋炎、または加重型自己免疫性肝炎を治療するかまたは予防するための、態様24のキット。
【０１３５】
態様29．乾癬を治療するかまたは予防するための、態様28のキット。
【０１３６】
態様30．ファンコニ貧血を治療するかまたは予防するための、態様24のキット。
【０１３７】
態様31．特発性肺線維症を治療するかまたは予防するための、態様24のキット。
【０１３８】
態様32．心血管疾患を治療するかまたは予防するための、態様24のキット。
【０１３９】
態様33．LINE-1阻害剤がイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである、態様24～32のいずれかのキット。
【０１４０】
態様34．LINE-1阻害剤がイスラトラビルである、態様33のキット。
【０１４１】
態様35．LINE-1阻害剤がセンサブジンである、態様33のキット。
【０１４２】
態様36．LINE-1阻害剤がエルブシタビンである、態様33のキット。
【０１４３】
態様37．LINE-1阻害剤が式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様24～32のいずれかのキット。
【０１４４】
態様38．LINE-1阻害剤が式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様24～32のいずれかのキット。
【０１４５】
態様39．LINE-1阻害剤が式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様24～32のいずれかのキット。
【０１４６】
態様40．LINE-1阻害剤が表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様24～32のいずれかのキット。
【０１４７】
態様41．LINE-1阻害剤が表2の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様24～32のいずれかのキット。
【０１４８】

態様42．1種または複数種の任意の治療剤をさらに含む、態様24～41のいずれかのキット。

【０１４９】

態様43．その必要がある対象における疾患の治療または予防における使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物であって、

方法が、対象に治療有効量のLINE-1阻害剤またはその薬学組成物を対象に投与する工程を含み、

疾患が、対象における毛細血管拡張性運動失調症、加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、例えば、乾癬、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患である、

前記LINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５０】

態様44．疾患が毛細血管拡張性運動失調症である、態様43の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５１】

態様45．疾患が加齢性黄斑変性症である、態様43の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５２】

態様46．疾患が全身性エリテマトーデスである、態様43の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５３】

態様47．疾患がIFN関連自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬、白斑、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、アジソン病、セリアック病、多発性筋炎、または加重型自己免疫性肝炎である、態様43の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５４】

態様48．疾患が乾癬である、態様47の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５５】

態様49．疾患がファンコニ貧血である、態様43の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５６】

態様50．疾患が特発性肺線維症である、態様47の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５７】

態様51．疾患が心血管疾患である、態様47の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５８】

態様52．疾患が冠状動脈性心疾患である、態様51の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１５９】

態様53．前記疾患を治療するための、態様47～52のいずれかの使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１６０】

態様54．前記疾患を予防するための、態様47～52のいずれかの使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１６１】

態様55．LINE-1阻害剤がイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである、態様47～54のいずれかの使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１６２】

態様56．LINE-1阻害剤がイスラトラビルである、態様55の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。
【０１６３】
態様57．LINE-1阻害剤がセンサブジンである、態様55のLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。
【０１６４】
態様58．LINE-1阻害剤がエルブシタビンである、態様55の使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。
【０１６５】
態様59．式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様47～54のいずれかのLINE-1阻害剤。
【０１６６】
態様60．式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様47～54のいずれかのLINE-1阻害剤。
【０１６７】
態様61．式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様47～54のいずれかのLINE-1阻害剤。
【０１６８】
態様62．表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様47～54のいずれかのLINE-1阻害剤。
【０１６９】
態様63．表2の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様47～54のいずれかのLINE-1阻害剤。
【０１７０】
態様64．1種または複数種の任意の治療剤とともに対象に投与される、態様47～63のいずれかの使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。
【０１７１】
態様65．LINE-1阻害剤が対象に経口投与される、態様47～64のいずれかの使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。
【０１７２】
態様66．対象における疾患の治療または予防における医薬の製造におけるLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物の使用であって、
疾患が毛細血管拡張性運動失調症、加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、例えば、乾癬、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患である、
前記使用。
【０１７３】
態様67．疾患が毛細血管拡張性運動失調症である、態様66の使用。
【０１７４】
態様68．疾患が加齢性黄斑変性症である、態様66の使用。
【０１７５】
態様69．疾患が全身性エリテマトーデスである、態様66の使用。
【０１７６】
態様70．疾患がIFN関連自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬、白斑、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、アジソン病、セリアック病、多発性筋炎、または加重型自己免疫性肝炎である、態様66の使用。
【０１７７】
態様71．疾患が乾癬である、態様70の使用。
【０１７８】

態様72．疾患がファンコニ貧血である、態様66の使用。
【０１７９】
態様73．疾患が特発性肺線維症である、態様66の使用。
【０１８０】
態様74．疾患が心血管疾患である、態様66の使用。
【０１８１】
態様75．疾患が冠状動脈性心疾患である、態様74の使用。
【０１８２】
態様76．前記疾患を治療するための、態様66～76のいずれかの使用。
【０１８３】
態様77：前記疾患を予防するための、態様66～76のいずれかの使用。
【０１８４】
態様78．LINE-1阻害剤がイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである、態様66～77のいずれかの使用。
【０１８５】
態様79．LINE-1阻害剤がイスラトラビルである、態様78の使用。
【０１８６】
態様80．LINE-1阻害剤がセンサブジンである、態様78の使用。
【０１８７】
態様81．LINE-1阻害剤がエルブシタビンである、態様78の使用。
【０１８８】
態様82．LINE-1阻害剤が式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様66～77のいずれかの使用。
【０１８９】
態様83．LINE-1阻害剤が式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様66～77のいずれかの使用。
【０１９０】
態様84．LINE-1阻害剤が式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様66～77のいずれかの使用。
【０１９１】
態様85．LINE-1阻害剤が表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様66～77のいずれかの使用。
【０１９２】
態様86．LINE-1阻害剤が表2の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはその互変異性体である、態様66～77のいずれかの使用。
【０１９３】
態様87．対象に1種または複数種の任意の治療剤を投与することをさらに含む、態様66～86のいずれかの使用。
【０１９４】
態様88．LINE-1阻害剤またはその薬学的組成物が対象に経口投与される、態様66～87のいずれかの使用。
【０１９５】
態様89．対象が、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない、態様1～23のいずれかの方法。
【０１９６】
態様90．対象が、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない、態様24～42のいずれかのキット。
【０１９７】

態様91．対象が、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない、態様43～65のいずれかの使用のためのLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物。

【０１９８】

態様92．対象が、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない、態様66～88のいずれかの使用。

【０１９９】

開示は以下の具体的な態様も提供する。

【０２００】

態様I．その必要がある対象における疾患を治療するかまたは予防する方法であって、

治療有効量のLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物を対象に投与する工程を含み、

疾患が、毛細血管拡張性運動失調症、加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患である、前記方法。

【０２０１】

態様II．疾患が毛細血管拡張性運動失調症である、態様Iの方法。

【０２０２】

態様III．疾患が加齢性黄斑変性症である、態様Iの方法。

【０２０３】

態様IV．疾患が全身性エリテマトーデスである、態様Iの方法。

【０２０４】

態様V．疾患がIFN関連自己免疫疾患である、態様Iの方法。

【０２０５】

態様VI．疾患が乾癬である、態様Vの方法。

【０２０６】

態様VII．疾患がファンコニ貧血である、態様Iの方法。

【０２０７】

態様VIII．疾患が特発性肺線維症である、態様Iの方法。

【０２０８】

態様IX．疾患が心血管疾患である、態様Iの方法。

【０２０９】

態様X．LINE-1阻害剤がイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである、態様I～IXのいずれかの方法。

【０２１０】

態様XI．LINE-1阻害剤がイスラトラビルである、態様I～Xのいずれかの方法。

【０２１１】

態様XII．1日あたり約0.1mg～約10mgのイスラトラビルが対象に経口投与される、態様XIの方法。

【０２１２】

態様XIII．LINE-1阻害剤がセンサブジンである、態様I～Xのいずれかの方法。

【０２１３】

態様XIV．LINE-1阻害剤がエルブシタビンである、態様I～Xのいずれかの方法。

【０２１４】

態様XV．前記疾患を治療するための、態様I～XIVのいずれかの方法。

【０２１５】

態様XVI．前記疾患を予防するための、態様I～XIVのいずれかの方法。

【０２１６】

態様XVII．対象に1種または複数種の任意の治療剤を投与する工程をさらに含む、態様I～XVIのいずれかの方法。

【０２１７】
態様XVIII．対象がヒトである、態様I～XVIIのいずれかの方法。
【０２１８】
態様XIX．対象が、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない、態様I～XVIIIのいずれかの方法。
【０２１９】
態様XX．LINE-1阻害剤またはその薬学的組成物と、疾患を有する対象にLINE-1阻害剤またはその薬学的組成物を投与することの指示書とを含む、キットであって、
疾患が、毛細血管拡張性運動失調症であり、全身性疾患が、加齢性黄斑変性症、全身性エリテマトーデス、IFN関連自己免疫疾患、ファンコニ貧血、特発性肺線維症、または心血管疾患である、
前記キット。
【０２２０】
態様XXI．LINE-1阻害剤がイスラトラビル、センサブジン、またはエルブシタビンである、態様XXのキット。
【０２２１】
態様XXII．LINE-1阻害剤がイスラトラビルである、態様XXIのキット。
【０２２２】
態様XXIII．LINE-1阻害剤がセンサブジンである、態様XXIのキット。
【０２２３】
態様XXIV．LINE-1阻害剤がエルブシタビンである、態様XXIのキット。
【０２２４】
態様XXV．1種または複数種の任意の治療剤をさらに含む、態様XX～XXIVのいずれかのキット。
【０２２５】
態様XXVI．対象が、(a)HIVウイルスに感染しておらず、(b)HIVウイルスに感染している疑いがなく、かつ/または(c)HIVウイルスの感染を予防するための治療を受けていない、態様XX～XXVのいずれかのキット。
【実施例】
【０２２６】
実施例1
ヒトLINE-1レトロ転位アッセイ
イスラトラビルおよび他の化合物を以下の手順に従ってHeLa細胞におけるヒトLINE-1のレトロ転位活性の阻害について試験した。
【０２２７】
加湿した5％CO_2インキュベーター内で、10％熱不活化ウシ胎児血清(Thermo Fisher)を補充した4500mg/Lグルコース、L-グルタミン、ピルビン酸ナトリウムおよび重炭酸ナトリウム(Sigma)の高グルコースダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)中にてHeLa子宮頸がん細胞を37℃で培養した。
【０２２８】
いくつかの変更を加えたが、記載(Xie, et al., 2011)されているように、レポータープラスミドpYX017を用いてアッセイを実施した。レポーターアッセイを96ウェル白色光学ボトムプレート内で実施した。トランスフェクションおよび化合物処理の24時間前にHeLa細胞をウェルに播種して、トランスフェクション当日に細胞が約30％コンフルエントになるようにした。様々な細胞プレーティング密度を試験して、2×10^3個の細胞密度が最適であると決定した。
【０２２９】
化合物をDMSOに再懸濁した。DMSO中で段階希釈液(1:3)を調製した。2μlの化合物希釈液を1mlの培養培地に加えることによって化合物を様々な濃度で含む培地を調製し

た。培地中のDMSOの最終濃度は0.2%であった。

【０２３０】

FuGENE(登録商標)HDトランスフェクション試薬(Promega, E2311, Lot 382574およびLot 397842)を用いてプラスミドを細胞にトランスフェクトした。トランスフェクション試薬：OpiMEM(Thermo Fisher)中でメーカーの指示書に従ってDNA混合物を調製した。様々な比率のトランスフェクション試薬とDNAを試験して、3:1の比率が最適であると決定した。培養培地を細胞から除去し、廃棄した。トランスフェクション試薬：DNA混合物(5μl)を化合物含有培地(100μl/ウェル)と混合し、これを各ウェルの細胞に加えた。細胞を37℃/5%CO_2にて様々な培養時間で培養した。72時間の培養時間が最適であると決定した。

【０２３１】

完全な細胞溶解を確実にするために穏やかに振盪させながら、室温で20分間にわたり30μlのパッシブ溶解緩衝液(PLB)を用いてマルチウェルプレート上で細胞を直接溶解したことを除いて、ルシフェラーゼレポーター活性をマルチウェルプレート用のメーカーの指示書に従ってデュアルルシフェラーゼ(登録商標)レポーターアッセイシステム(Promega)で定量した。

【０２３２】

ホタルおよびウミシイタケルシフェラーゼのシグナルをSpectraMax i3xマルチモードマイクロプレートリーダーを用いて測定した。100msおよび10msの組込み時間を用いてホタルおよびウミシイタケの信号をそれぞれ測定した。相対的L1活性はホタル/ウミシイタケ*1000またはホタル/ウミシイタケ*10,000として算出される。非線形回帰を用いて用量応答阻害データを4パラメーターロジスティック方程式に当てはめて(Graphpad Prism 8を用いた)、各阻害剤のIC_{50}値を決定した。

【０２３３】

結果を表3および表4に提供する。イスラトラビルおよびセンサブジンは、試験した他の逆転写酵素阻害薬と比較して、予想外に優れたヒトLINE-1阻害活性を示した。

【０２３４】

（表３）ヒトL1活性阻害

化合物	ヒトLINE-1				
	IC_{50} (μM), n=2-4				
	実験1	実験2	実験3	実験4	平均
ラミブジン	0.79	0.87	0.57	0.34	0.64
センサブジン	0.05	0.09	0.08	0.07	0.07
ビクテグラビル	12.41	>50	N/A	-	>12.41
エファビレンツ	>50	>0.25	N/A	-	>0.25
ネビラピン	>50	>50	N/A	-	>50
リルピビリン	>50	15.08	45.49	-	>15.08
ジドブジン	0.41	0.34	1.68	-	0.81
イスラトラビル	-	0.00118	0.00140	-	0.0013
ラルテグラビルカリウム	9.86	>50	49.28	-	>9.86
ドルテグラビルナトリウム	9.38	N/A	>20	-	>9.38
エムトリシタビン	-	-	1.39	1.30	1.34
アプリシタビン	-	-	7.69	5.22	6.46
テノホビルジソプロキシル	-	-	0.14	0.26	0.2
テノホビル	-	-	3.31	2.23	2.77
エルブシタビン	0.09	-	0.08	0.11	0.09
アバカビル硫酸塩	-	-	16.77	17.44	17.10
スタブジン	-	-	0.78	0.71	0.75

【０２３５】

（表４）ヒトL1活性阻害

化合物番号(表1の)	ヒトLINE-1 IC_{50} (μM)
2	0.39
4	0.49
6	18.6
11	>25
12	0.91
13	12.5
14	>12.5
15	0.011
17	>50
18	0.008
19	2.0
20	0.003

【０２３６】

これまで本明細書において化合物、方法、キット、および組成物を十分に説明してきたが、本明細書において提供される方法、化合物、および組成物の範囲またはそれらのあらゆる態様に影響を及ぼすことなく、条件、配合、および他のパラメーターの広範かつ同等

な範囲内で同じことを実施できることが当業者には理解されるであろう。本明細書において引用した特許、特許出願、および出版物はすべて、それらの全体において参照により本明細書に全て組み入れられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/20362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61P 29/00, A61P 31/18, A61K 31/7072 (2022.01)
CPC - A61P 29/00, A61P 31/18, A61K 31/7072

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)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2015/0073056 A1 (Acorda Therapeutics, Inc.) 12 March 2015 (12.03.2015); entire document, especially abstract, [0216]	1, 5-6 --- 10/(5-6)
X --- Y	CN 105012305 A (FUJIAN COSUNTER PHARMACEUTICAL CO LTD) 04 November 2015 (04.11.2015); entire document, especially abstract	1, 3 --- 10/(1, 3)
X --- Y	Zhang et al., "New Understanding of the Relevant Role of LINE-1 Retrotransposition in Human Disease and Immune Modulation", 07 August 2020 (07.08.2020), Front. Cell Dev. Biol. 8:657. doi: 10.3389/fcell.2020.00657; entire document, especially abstract, pg 4 col 1 para 1, pg 4 col 1 para 2, pg 4 col 2 para 2, pg 5 col 1 para 1, pg 7 col 1 para 1 - col para 1	1-2, 4, 7, 9 --- 10/(2, 4, 7, 9)
X --- Y	WO 2016/005327 A1 (UNIVERSITE DE MONTPELLIER) 14 January 2016 (14.01.2016); entire document, especially abstract, pg 3 lines 12-16, pg 4 lines 15-20, pg 5 lines 23-37	1, 8 --- 10/8
X	US 2020/0345699 A1 (Gilead Sciences, Inc.) 05 November 2020 (05.11.2020); entire document, especially [0105], [0126]	22-29
Y --- A	WO 2020/154656 A1 (BROWN UNIVERSITY) 30 July 2020 (30.07.2020); entire document, especially [0009], [0042], [0220]	10 — 1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
04 May 2022	JUN 14 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/20362

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jones et al., "Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors Differentially Inhibit Human LINE-1 Retrotransposition", (2008) PLoS ONE 3(2): e1547. doi:10.1371/journal.pone.0001547; entire document, especially abstract	1-10, 22-29
A	Wikipedia, "Islatravir", 22 October 2020 (22.10.2020), retrieved on 04 May 2022 from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Islatravir&oldid=984901445; entire document	27
A	Wikipedia, "Elvucitabine", 21 January 2021 (21.01.2021), retrieved on 04 May 2022 from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Elvucitabine&oldid=1001898302; entire document	28
A	WO 2020/139163 A2 (OBSCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTYU PROLONGIROVANNYE LEKARSTVA) 02 July 2020 (02.07.2020); entire document	1-10, 22-29

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/20362

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 11-21, 30
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

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	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*7/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06		
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*31/7076(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/7072(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7076		
Ａ６１Ｋ	*31/7068(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7072		
		Ａ６１Ｋ	31/7068		

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,JM,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

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100188433
弁理士 梅村 幸輔
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100214396
弁理士 塩田 真紀
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(74)代理人 100221741
弁理士 酒井 直子
(74)代理人 100114926
弁理士 枝松 義恵
(72)発明者 ウェーバー エッカルト
アメリカ合衆国 ９２１０３ カリフォルニア州 サンディエゴ ミラー ストリート ４０４０
(72)発明者 コーディングリー マイケル ジー.
カナダ ジェイ７エー１シー９ ケベック州 ロズメール リュ ロベール ウエスト ３２０

Ｆターム（参考） 4C084 AA17 AA18 MA02 NA14 ZA221 ZA222 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362 ZA551 ZA552 ZA591 ZA592 ZB081 ZB082 ZC411 ZC412 ZC75
4C086 AA01 AA02 EA17 EA18 MA01 MA02 NA05 NA14 ZA22 ZA33 ZA36 ZA55 ZA59 ZB08 ZC41 ZC75