

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-536403

(P2017-536403A)

(43) 公表日 平成29年12月7日 (2017.12.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/427 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/427	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-529646 (P2017-529646)	(71) 出願人	516326575
(86) (22) 出願日	平成27年12月3日 (2015.12.3)		アイガー・バイオフィーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月1日 (2017.8.1)		E i g e r B i o p h a r m a c e u t i c a l s , I n c .
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/063674		アメリカ合衆国94306カリフォルニア州 パロ・アルト、ケンブリッジ・アベニュー350番、スウィート350
(87) 国際公開番号	W02016/090107	(74) 代理人	100101454
(87) 国際公開日	平成28年6月9日 (2016.6.9)		弁理士 山田 卓二
(31) 優先権主張番号	62/087,692	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成26年12月4日 (2014.12.4)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 デルタ肝炎ウイルス感染の治療

(57) 【要約】

チピファルニブまたはチピファルニブ誘導体が、H D V 感染を治療するのに、単剤療法として、またはインターフェロンおよび/またはブースティング剤 (リトナビルおよびコピシスタット等の C Y P 3 A 4 阻害剤など) と組み合わせて使用される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒトにおけるデルタ肝炎ウイルス（H D V）感染を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒトに、約 1 0 0 m g のチピファルニブを B I D の日用量で、1 5 0 m g を B I D で、2 0 0 m g を B I D で、2 5 0 m g を B I D で、または約 3 0 0 m g を B I D で少なくとも約 6 0 日間投与し、それで H D V 感染を治療することを含む、方法。

## 【請求項 2】

ヒトにおけるデルタ肝炎ウイルス（H D V）感染を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒトに、

約 1 0 0 m g のチピファルニブを B I D の日用量で、1 5 0 m g を B I D で、2 0 0 m g を B I D で、2 5 0 m g を B I D で、または約 3 0 0 m g を B I D で、および治療的に効果的な量のインターフェロン - を  
少なくとも約 3 0 日間投与し、それで H D V 感染を治療することを含む、方法。

10

## 【請求項 3】

ヒトにおけるデルタ肝炎ウイルス（H D V）感染を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒトに、

約 1 0 0 m g のチピファルニブを B I D または Q D の日用量で、1 5 0 m g を B I D または Q D で、2 0 0 m g を B I D または Q D で、2 5 0 m g を B I D または Q D で、または約 3 0 0 m g を B I D または Q D で、および治療的に効果的な量の C Y P 3 A 4 阻害剤を  
少なくとも約 3 0 日間投与し、それで H D V 感染を治療することを含む、方法。

20

## 【請求項 4】

C Y P 3 A 4 阻害剤がリトナビルおよびコビシスタットからなる群より選択される、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

H D V に感染したヒトにおいてデルタ肝炎ウイルスリボ核酸（H D V - R N A）を減らす方法であって、そのヒトに、約 1 0 0 m g のチピファルニブを B I D の日用量で、1 5 0 m g を B I D で、2 0 0 m g を B I D で、2 5 0 m g を B I D で、または約 3 0 0 m g を B I D で少なくとも約 6 0 日間投与し、それで H D V のウイルス負荷を少なくとも 1 の H D V - R N A のコピー数の対数 / m L まで減らすことを含む、方法。

30

## 【請求項 6】

ヒトにおいてデルタ肝炎ウイルスリボ核酸（H D V - R N A）を減らす方法であって、そのような減少を必要とするヒトに、

約 1 0 0 m g のチピファルニブを B I D の日用量で、1 5 0 m g を B I D で、2 0 0 m g を B I D で、2 5 0 m g を B I D で、または約 3 0 0 m g を B I D で、および治療的に効果的な量のインターフェロン - を  
少なくとも約 3 0 日間投与し、それで H D V のウイルス負荷を少なくとも 2 の H D V - R N A のコピー数の対数 / m L まで減らすことを含む、方法。

## 【請求項 7】

チピファルニブが 1 0 0 m g の用量にて B I D（2 0 0 m g / 日）で投与される、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 8】

チピファルニブが 1 5 0 m g の用量にて B I D（3 0 0 m g / 日）で投与される、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

チピファルニブが 2 0 0 m g の用量にて B I D（4 0 0 m g / 日）で投与される、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

チピファルニブが 2 5 0 m g の用量にて B I D（5 0 0 m g / 日）で投与される、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 1 1】

チピファルニブが 300 mg の用量にて B I D ( 600 mg / 日 ) で投与される、請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 2】

リトナビルが 100 mg の Q D で投与される、請求項 3 または 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 3】

チピファルニブが 100 mg の B I D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

チピファルニブが 100 mg の Q D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 5】

チピファルニブが 150 mg の Q D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 6】

チピファルニブが 150 mg の B I D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 7】

チピファルニブが 200 mg の Q D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 8】

チピファルニブが 200 mg の B I D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 9】

チピファルニブが 250 mg の Q D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 20】

チピファルニブが 250 mg の B I D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 2 1】

チピファルニブが 300 mg の Q D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 2 2】

チピファルニブが 300 mg の B I D で投与される、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 2 3】

リトナビルが 50 mg の B I D で投与される、請求項 3 または 4 に記載の方法。

## 【請求項 2 4】

チピファルニブが 100 mg の B I D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 2 5】

チピファルニブが 100 mg の Q D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

チピファルニブが 150 mg の B I D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 2 7】

チピファルニブが 150 mg の Q D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 2 8】

チピファルニブが 200 mg の B I D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 2 9】

チピファルニブが 200 mg の Q D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 30】

チピファルニブが 250 mg の B I D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 3 1】

チピファルニブが 250 mg の Q D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 3 2】

チピファルニブが 300 mg の B I D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 3 3】

チピファルニブが 300 mg の Q D で投与される、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【請求項 3 4】

投与が少なくとも 30 日間ないし少なくとも 1 年間の期間にわたって続けられる、請求項 1 - 33 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 35】

ヒトにおけるデルタ肝炎ウイルス（H D V）感染を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒトに、20mgのR208176をB I Dの日用量で少なくとも約60日間投与し、それでH D V感染を治療することを含む、方法。

## 【請求項 36】

ヒトにおけるデルタ肝炎ウイルス（H D V）感染を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒトに、

約20mgのR208176をB I Dの日用量で、および

治療的に効果的な量のインターフェロン - を

少なくとも約30日間投与し、それでH D V感染を治療することを含む、方法。

10

## 【請求項 37】

ヒトにおけるデルタ肝炎ウイルス（H D V）感染を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒトに、

約20mgのR208176をB I Dの日用量で、および

治療的に効果的な量のC Y P 3 A 4阻害剤を

少なくとも約30日間投与し、それでH D V感染を治療することを含む、方法。

## 【請求項 38】

C Y P 3 A 4阻害剤がリトナビルおよびコビシスタットからなる群より選択される、請求項 37に記載の方法。

## 【請求項 39】

H D Vに感染したヒトにおいてデルタ肝炎ウイルスリボ核酸（H D V - R N A）を減らす方法であって、そのヒトに、約20mgのR208176をB I Dの日用量で少なくとも約60日間投与し、それでH D Vのウイルス負荷を少なくとも1のH D V - R N Aのコピー数の対数 / m Lまで減らすことを含む、方法。

20

## 【請求項 40】

ヒトにおいてデルタ肝炎ウイルスリボ核酸（H D V - R N A）を減らす方法であって、そのような減少を必要とするヒトに、

約20mgのR208176をB I Dの日用量で、および

治療的に効果的な量のインターフェロン - を

少なくとも約30日間投与し、それでH D Vのウイルス負荷を少なくとも2のH D V - R N Aのコピー数の対数 / m Lまで減らすことを含む、方法。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本願は2014年12月4日出願の米国特許出願番号62 / 087,692の利益を主張するものであり、出典明示によりその内容のすべてを本明細書に組み込むものとする。

## 【0002】

## （発明の分野）

本発明は、デルタ肝炎ウイルス（H D V）感染に起因するウイルス性肝炎を治療するための方法を提供するものであり、そのために化学、医薬品化学、医学、分子生物学および薬理学の分野に関する。

40

## 【背景技術】

## 【0003】

H D Vは最も重篤な形態のウイルス性肝炎を惹起し、効果的な薬物療法はない（Lau、1999, Hepatology 30: 546-549を参照のこと）。H D Vのラージデルタ抗原のタンパク質は、プレニル脂質ファルネシルによってプレニル化のための基質とする（ZhangおよびCasey、1996, Annu. Rev. Biochem. 65: 241-269を参照のこと）C X X Xボックスを含有する（Glennら、1992, Science 256: 1331-1333、ならびにOttoおよびCasey、1996, J. Biol. Chem. 271: 4569-4572を参照のこと）。F T a s eによる触媒作用に供されるタンパク質のファルネシル化は、種々のタンパク質のプロセッシングにおいて必須工程であり、フ

50

アルネシルピロリン酸のファルネシル基が、時にCAA Xボックスとも称される構造モチーフにおいて、タンパク質のC - 末端テトラペプチドのシステインに移ることにより起こる。一般に、ファルネシル化に続いて、ファルネシル化タンパク質のさらなる翻訳後修飾（CAA Xボックスのシステイン残基でのタンパク質分解的切断およびシステインカルボキシルのメチル化を含む）が起こる。分子遺伝学的実験は、ラージデルタ抗原におけるプレニル化部位の特異的変異はそのプレニル化およびHDV粒子形成の両方を防止することを証明した（Glennら、1992、前掲を参照のこと）。PCT公開番号 WO 2011/088126（出典明示により本明細書の一部とする）は、ヒトにてHDV感染を治療するのにプレニルトランスフェラーゼ阻害剤を用いる可能性を記載し、効能を達成するのに多くの異なる用量、投与頻度および併用療法を示唆する。引き続き継続して、HDV感染を治療するための試剤に対する要求がある。2014年10月31日付け出願の米国仮出願番号62/073413（出典明示により本明細書の一部とする）は、ヒトにてHDV感染を治療するのにプレニルトランスフェラーゼ阻害剤であるロナファルニブ（lonafarnib）の使用を記載する。しかしながら、依然として、この致死感染を治療するために、単剤療法として、およびロナファルニブ、インターフェロンおよびリトナビル（ritonavir）などの他の薬剤を組み合わせた療法として、その両方に関してさらなる治療法に対する要求がある。本発明はこの要求に合致する。

10

#### 【発明の概要】

#### 【0004】

本発明は、一部に、HDV感染を治療するのに、すべてのプレニルトランスフェラーゼ阻害剤が効果的とは限らず、チピファルニブ（tipifarnib）（R115777）およびチピファルニブ誘導体（R208176など）がヒトにて有効な用量で投与され得るとの、意外な知見から生じている。従って、本発明は、治療的に効果的な用量のチピファルニブ、R208176、および他の治療的に効果的なチピファルニブ誘導体、ならびに医薬的に許容される塩および他の形態を投与することにより、HBVとHDVに重感染していることが知られているヒト対象にてHDVの複製を阻害する方法を提供する。

20

#### 【0005】

一の実施態様において、該方法は、HBVとHDVに重感染していることが知られているヒト対象に、1日の総用量を200mg～600mgで、少なくとも30日間継続的に、あるいは少なくとも約60日または90日間以上、治療的に効果的な用量のチピファルニブを経口的に投与することを含む。様々な実施態様にて、チピファルニブはBIDで投与され；例えば、限定されるものではなく、チピファルニブは、200mgの1日の総用量について100mgの用量をBIDで；300mgの1日の総用量について150mgのBIDで；400mgの1日の総用量について200mgのBIDで；500mgの1日の総用量について250mgのBIDで；および600mgの1日の総用量について300mgのBIDで投与され得る。様々な実施態様にて、チピファルニブは、ロナファルニブおよび/またはHBVまたはHDVの治療に最近承認された、あるいは別の使用される1または複数の薬物と共同して投与される。様々な実施態様において、チピファルニブ療法は、ロナファルニブ療法、または最近承認された、もしくは別に使用される療法に続いて、または先行して行われる。

30

40

#### 【0006】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、該化合物の医薬製剤および単位剤形、ならびに該発明の方法にて有用な医薬製剤を提供する。

#### 【0007】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、チピファルニブおよびR208176などのチピファルニブ誘導体を、インターフェロナルファおよびリトナビル（ノービア（Norvir））などの他の薬剤と組み合わせることに関する。かかる薬剤では、効果的な治療は、チピファルニブを100mgの用量で1日に1回（QD）または2回（BID）、150mgで1日に1回（QD）または2回（BID）、200mgで1日に1回（QD）または2回（BID）、250mgで1日に1回（QD）または2回（BID）、

50

あるいは300mgで1日に1回(QD)または2回(BID)で達成され得る。

【0008】

このように、一の態様において、本発明は、ヒトのHDV感染を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒトに、約100~300mgのQDまたはBIDの日用量のチピファルニブまたはチピファルニブ誘導体(R208176など)、またはその医薬的に許容される塩、あるいはその医薬的に許容される溶媒和物、および治療的に効果的な量のインターフェロン- $\alpha$ を、少なくとも約30日間、あるいは少なくとも約60日または90日間投与することを含み、それによってHDV感染を治療する、方法を提供する。もう一つ別の態様において、本発明は、ヒトでのHDV-RNAウイルス負荷を減らす方法であって、そのような減少を必要とするヒトに、約100mg~300mgのQDまたはBIDの日用量のチピファルニブまたはチピファルニブ誘導体(R208176など)、またはその医薬的に許容される塩、あるいはその各々の医薬的に許容される溶媒和物を、少なくとも約60日間または少なくとも約90日間投与することを含み、ここでHDV-RNAのウイルス負荷が少なくとも1、少なくとも1.5、または少なくとも2のHDV-RNAのコピー数の対数/mLまで減少し、それによってHDV-RNAウイルス負荷を減らす、方法を提供する。

10

【0009】

もう一つ別の態様において、本発明は、ヒトでのHDV-RNAウイルス負荷を減らす方法であって、そのような減少を必要とするヒトに、約100mg~300mgのQDまたはBIDの日用量のチピファルニブまたはチピファルニブ誘導体(R208176など)、またはその医薬的に許容される塩、あるいはその各々の医薬的に許容される溶媒和物、および治療的に効果的な量のインターフェロン- $\alpha$ を、少なくとも約30日間、または少なくとも約60もしくは少なくとも約90日間投与することを含み、ここでHDV-RNAの負荷が少なくとも1、少なくとも1.5、または少なくとも2のHDV-RNAのコピー数の対数/mLまで減少し、それによってHDV-RNAウイルス負荷を減らす、方法を提供する。

20

【0010】

ある実施態様において、チピファルニブ(またはR208176などのチピファルニブ誘導体)治療を、HDV-RNAレベルが3のHDV-RNAコピー対数/mLまたは1000コピー/mLより低くなるまでの期間にわたって続ける。ある実施態様において、その治療を、少なくとも約30日間、少なくとも約60日間、少なくとも約90日間、少なくとも約120日間、またはHDV患者の余命期間にわたって続ける。ある実施態様において、チピファルニブ(またはR208176などのチピファルニブ誘導体)は100mgのBIDの日用量で投与される。ある実施態様において、チピファルニブは150mgのBIDの日用量で投与される。ある実施態様において、チピファルニブ(またはR208176などのチピファルニブ誘導体)は200mgのBIDの日用量で投与される。ある実施態様において、チピファルニブ(またはR208176などのチピファルニブ誘導体)は250mgのBIDの日用量で投与される。ある実施態様において、チピファルニブ(またはR208176などのチピファルニブ誘導体)は300mgのBIDの日用量で投与される。

30

40

【0011】

ある実施態様において、チピファルニブとインターフェロン- $\alpha$ の両方が患者に投与される。ある実施態様において、チピファルニブ用量は100mg~300mgのQDまたはBIDである。ある実施態様において、チピファルニブとインターフェロン- $\alpha$ は同時に投与される。ある実施態様において、チピファルニブとインターフェロン- $\alpha$ は連続的に投与される。ある実施態様において、インターフェロン- $\alpha$ はペガシス(Pegasys)である。ある実施態様において、ペガシスは毎週投与される。ある実施態様において、ペガシスは一週間に180mgの用量で投与される。これらの実施態様において、チピファルニブとインターフェロンの投与は少なくとも30日間、通常は、少なくとも約60日または90日以上(6ヶ月または1年以上)にわたっても続けられる。ある実施態様において

50

、ウイルスレベルが一定期間（１～３ヶ月またはそれ以上などの期間）にわたって検出できないレベルにまで減少した後に、投与は打ち切られるであろう。

【００１２】

ある実施態様において、チピファルニブ（またはＲ２０８１７６などのチピファルニブ誘導体）とリトナビルまたは同様のブースティング剤との両方を患者に投与し；ある実施態様において、チピファルニブ用量は１００ｍｇ～３００ｍｇのＱＤまたはＢＩＤであって、リトナビル用量は１００ｍｇのＱＤであり；ある実施態様において、チピファルニブ用量は１００～３００ｍｇのＱＤまたはＢＩＤであって、リトナビル用量は５０ｍｇのＢＩＤである。これらの実施態様において、チピファルニブおよびリトナビルまたは他のブースティング剤の投与を少なくとも３０日間、通常は、少なくとも約６０または９０日間以上（６ヶ月ないし１年またはそれ以上を含む）にわたって続く。ある実施態様において、ウイルスレベルが一定期間（１ないし３ヶ月またはそれ以上の期間など）にわたって検出できないレベルにまで低下した後に投与は中断されるであろう。

10

【００１３】

本発明のこれらおよび他の態様および実施態様は以下においてさらに詳細に記載される。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

本発明のこの詳細な記載は読み手にとって利便になるように複数のセクションに分類される。セクションⅠでは、本明細書に用いられる用語の定義を記載する。セクションⅡでは、本発明の方法に係るＨＤＶ感染の治療を記載する。セクションⅢでは、本発明の方法に従って有用である医薬組成物および単位剤形を記載する。セクションⅣでは、本発明の方法に従って有用なチピファルニブ（およびＲ２０８１７６などのチピファルニブ誘導体）を投与する方法、医薬組成物および単位剤形を記載する。セクションⅤでは、本発明の併用療法を記載する。セクションⅥでは、チピファルニブ（またはＲ２０８１７６などのチピファルニブ誘導体）の投与で起こる可能性のあるＧＩ障害を改善する併用療法を記載する。このセクションの後に、本発明に従って使用される場合の、チピファルニブの抗ウイルス活性を説明する実施例が続く。

20

【００１５】

本明細書に引用されるすべての公報および特許は、仮に個々の各公報および特許が具体的かつ個別的に引用により組み込まれるべきと示唆されるとしても、出典明示により本明細書の一部とされ、そして出典明示により本明細書に組み込まれてその公報にて引用される方法および／または材料と関連して方法および／または材料を開示および記載する。

30

【００１６】

この開示を読めば当業者に明らかなように、本明細書にて記載かつ説明されている個々の実施態様は、各々、本発明の範囲または精神より逸脱することなく、他の数種のいずれかの実施態様の特徵より容易に分離されるか、あるいはその特徴と容易に合わされる別個の構成要素を有する。引用されるいずれの方法も、引用される事象の順序で、あるいは論理的に可能な他のいずれの順序で実施することもできる。本発明の実施態様は、特記されない限り、当該分野の範囲内にある、合成有機化学、生化学、生物学、分子生物学、組換えＤＮＡ技法、薬理学等の技法を利用するであろう。かかる技法は文献に十分に説明されている。この開示は記載される特定の実施態様を限定するものではなく、本発明の実施態様は、実際のところ、もちろん、本明細書に記載の実施態様と違っているかもしれない。

40

【００１７】

Ⅰ．定義

本明細書で使用される用語は、本発明の範囲は添付した特許請求の範囲によってのみ限定されるであろうから、特定の実施態様を記載することだけを目的とし、限定することを意図とするものではない。特記されない限り、本明細書で使用される技術的かつ科学的用語はすべて、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書および添付した特許請求の範囲において、反対の意図が明らかでない限り

50

、次の意味を有するように定義される多数の用語に言及する。ある場合には、一般に理解される意味を有する用語は、明確にするために、および／または容易に参照できるように本明細書にて定義され、そのような定義の本明細書への組み入れは、当該分野にて一般的に理解される用語の定義を越えて実質的に異なることを示すものと解釈されるべきではない。

#### 【 0 0 1 8 】

特記されない限り、本明細書で使用される技術的かつ科学的用語はすべて、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載の方法および材料と同様または均等ないずれの方法および材料も本発明を実施または試験するのに用いることができるが、好ましい方法、装置および材料はここに記載される。本明細書に引用されるすべての技術文献および特許公報は出典明示によりその全ての内容を本明細書の一部とする。本明細書に記載されない発明は、その発明が先行発明に基づいてかかる開示を先行させるように権利が付与されるべきではないアドミッションとして解釈されるべきである。

10

#### 【 0 0 1 9 】

あらゆる数字表示、例えば、pH、温度、時間、濃度、分子量は、範囲を含め、適宜、0.1または1.0の増分で(+)または(-)に変化する。いつでも明確に述べられるものではないが、数字表示はすべて「約」なる語が先行すると、理解されるべきである。

#### 【 0 0 2 0 】

「a」、「an」および「the」の単数形は、文脈にてそうでないと明記されない限り、複数の指示対象を包含する。かくして、例えば、「化合物」への言及は複数の化合物を包含する。

20

#### 【 0 0 2 1 】

「投与」なる語は、本発明の化合物、組成物または試剤を、ヒトなどの宿主に導入することをいう。試剤の一の好ましい投与経路は経口投与である。もう一つ別の好ましい経路は静脈内投与である。しかしながら、局所、皮下、腹膜、動脈内、吸入、腔、直腸、鼻、脳脊髄液への導入、体液区画への点滴注入などのいずれの投与経路を用いることもできる。

#### 【 0 0 2 2 】

「含む」なる語は、化合物、組成物および方法が、引用される構成要素を包含するが、他の構成要素を排除するものではない、ことを意味するものとする。「本質的に構成する」が、化合物、組成物および方法を規定するのに用いられる場合、それは、特許請求の範囲に係る発明の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼすであろう他の構成要素を排除する、ことを意味するものとする。「構成する」は、特許請求の範囲にて特定されないいずれの構成要素、工程または成分も排除することを意味する。これらの移行する各用語で限定される実施態様も本発明の範囲内にある。

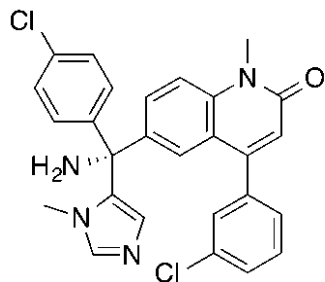
30

#### 【 0 0 2 3 】

「チピファルニブ」(ザルネストラ(Zarnestra)(登録商標)(J&JPRD)の商品名でも知られる)は、下記の構造式：

#### 【化 1】

40



チピファルニブ

50



で示される、FTase阻害剤の(R)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン(R115777とも称される)をいう。チピファルニブは、分子式が $C_{27}H_{22}Cl_2N_4O$ で、分子量が489.40のメチルキノリノンである。チピファルニブは、水、クエン酸-NaOHバッファーおよびリン酸バッファーに不溶であり、クエン酸-HClに難溶であって、0.1N HClに適度に溶解する。チピファルニブを錠剤にて投与するのに適する医薬製剤は、原薬の他に、次の不活性成分：ラクトース・一水和物、トウモロコシ澱粉、ヒプロメロース、微結晶セルロース、クロスポビドン、コロイド状無水シリカおよびステアリン酸マグネシウムを含有する。これらは、市販製品によく用いられる安全で十分に試験された賦形剤である。錠剤のフィルムコーティングは、ヒプロメロース、二酸化チタン、ラクトース・一水和物、ポリエチレングリコール、およびトリアセチンを含有する。本明細書で使用されるような「チピファルニブ誘導体」は、R208176だけでなく、HDVに対して同様の薬理活性を有する、構造的に密接にチピファルニブまたはR208176のいずれかと関連付けられる分子をもいい；この用語は、例えば、限定するものではなく、米国特許第6,169,096号；第6,365,600号；第6,420,387号；第6,734,194号；第6,743,805号；第6,838,467号；および第7,253,183号に記載の化合物を包含する。

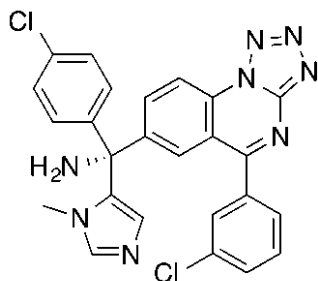
10

#### 【0024】

チピファルニブ誘導体のR208176(「JNJ-17305457」としても知られる)は、下記の構造式：

20

#### 【化2】



R208176

30

で示される、FTase阻害剤の(R)-1-(4-クロロフェニル)-1-[5-(3-クロロフェニル)テトラゾロ[1,5-a]キナゾリン-7-イル]-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタンアミン(およびその医薬的に許容される塩および溶媒和物)をいう。R208176は、オフホワイトの非吸湿性の結晶粉末である。それは分子量が501.4ダルトンで、分子式が $C_{25}H_{18}Cl_2N_8$ である。R208176は、水、クエン酸-NaOHバッファー(pH6)、ホウ酸-HClバッファー(pH8)、ホウ酸-KCl-NaOHバッファー(pH10)、0.1N NaOH、腸液に実際には不溶であり；クエン酸-HClバッファー(pH4)に極めて難溶であり；クエン酸-HClバッファー(pH2)に難溶であり；0.1N HClおよび胃液にやや溶けにくい。実際には不溶とは<0.1mg/mLであり；極めて難溶とは0.1~1mg/mLであり；難溶とは1~10mg/mLであって；やや溶けにくいとは10~33mg/mLである。

40

#### 【0025】

ヒト血清または血漿サンプルの「HDV-RNAウイルス負荷」なる語は、所定量のヒト血清または血漿サンプル中のヒトHDV-RNAのコピー数をいう。近頃、合衆国にて、HDV-RNAおよびHDV抗体を定性的に検出するために利用可能な一の試験装置が市販されているが(Quest Therapeutics)、臨床サンプル中でのHDV-RNAを定量するために利用可能な臨床試験装置は市販されていない。しかしながら、文献(例えば、Ko

50

daniら、2013, J. Virol. Methods, 193(2), 531 ; およびKaratayliら、2014, J. Clin. Virol, 60(1), 11) において報告されるそのようなアッセイのいくつかは、本発明の方法に従って用いるのに適する血清または血漿中のH D V - R N Aを定量するのに、定量的リアルタイム逆転写 - ポリメラーゼ連鎖反応 ( q R T - P C R ) アッセイを利用する。該アッセイの間に生成されるシグナルの量はサンプル中のH D V - R N Aの量と比例する。試験サンプルから由来のシグナルを希釈系列の定量したデルタ肝炎R N A 標体のシグナルと比較し、ゲノムコピーのコピー数を計算する。

#### 【 0 0 2 6 】

ヒト ( 宿主 ) に関して「 H D V 感染」なる語は、宿主が H D V 感染に罹患しているという事実をいう。典型的には、H D V 感染のヒト宿主は、少なくとも約 2 の H D V - R N A コピー対数 / m L ( 宿主血清または血漿 ) の H D V - R N A ウイルス負荷、あるいは  $10^2$  倍のコピー数の H D V - R N A / m L ( 宿主血清または血漿 ) または  $10^3$  倍のコピー数の H D V - R N A / m L ( 宿主血清または血漿 ) を有し、時に、とりわけいずれの治療も受けていない患者で、約 4 の H D V - R N A コピー対数 / m L ( 宿主血清または血漿 ) ないし 7 の H D V - R N A コピー対数 / m L ( 宿主血清または血漿 ) あるいは  $10^4 - 10^7$  倍のコピー数の H D V - R N A / m L ( 宿主血清または血漿 ) などの、少なくとも約 4 の H D V - R N A コピー対数 / m L ( 宿主血清または血漿 ) または  $10^4$  倍のコピー数の H D V - R N A / m L ( 宿主血清または血漿 ) を有するであろう。

#### 【 0 0 2 7 】

「宿主」、「対象」、「患者」または「有機体」なる語は、ヒトおよび哺乳類 ( 例えば、マウス、ラット、ブタ、ネコ、イヌおよびウマ ) を包含する。本発明の化合物が投与され得る典型的な宿主は、哺乳類、特に霊長類、とりわけヒトであろう。獣医学的な用途では、多種多様な対象、例えば畜牛、ヒツジ、ヤギ、乳牛、ブタ等などの家畜 ; ニワトリ、アヒル、ガチョウ、シチメンチョウ等などの家禽類 ; およびイヌ、およびネコなどの家畜化した動物、特にペットが適するであろう。研究の用途では、齧歯動物 ( 例えば、マウス、ラット、ハムスター )、ウサギ、霊長類、近交系ブタ等などのブタを含め、多種多様な哺乳類が適切な対象であろう。「生きている宿主」なる語は、生存している上記の宿主または他の有機体をいい、無傷の宿主または有機体であって、その生きている宿主から一部 ( 例えば、肝臓または他の臓器 ) だけでも切除されていない宿主または有機体をいう。

#### 【 0 0 2 8 】

「医薬組成物」なる語は、哺乳類、特にヒトなどの対象に投与するのに適する組成物を包含するものとする。一般に、「医薬組成物」は滅菌状態であり、好ましくは、その対象内に望ましくない応答の惹起能がある汚染物がない ( 例えば、医薬組成物中の化合物は医薬品等級である )。医薬組成物は、経口、静脈内、パッカル、経直腸、非経口、腹腔内、皮内、気管内、筋肉内、皮下、吸入等を含む、多数の異なる投与経路を介してその必要とする対象または患者に投与されるように設計され得る。

#### 【 0 0 2 9 】

「医薬的に許容される賦形剤」、「医薬的に許容される希釈剤」、「医薬的に許容される担体」または「医薬的に許容されるアジュバント」なる語は、一般に、安全で、毒性がなく、生物学的に望ましくないか、あるいはその反対のいずれでもない医薬組成物を調製するのに有用である賦形剤、希釈剤、担体および / またはアジュバントを意味し、獣医学的な使用および / またはヒト用の医薬的使用に適する賦形剤、希釈剤、担体および / またはアジュバントを包含する。明細書および特許請求の範囲にて使用されるような「医薬的に許容される賦形剤、希釈剤、担体および / またはアジュバント」は、1 または複数のそのような賦形剤、希釈剤、担体およびアジュバントを包含する。

#### 【 0 0 3 0 】

「医薬的に許容される塩」なる語は、遊離塩基の生物学的効能および所望により他の特性を保持し、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、リンゴ酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸等などの無機または有機酸との反応により得られる、それらの塩をいう。開示

10

20

30

40

50

される試剤が塩を形成する実施態様の事象において、これらの塩は本発明の範囲内にある。本明細書に記載のいずれの製剤への言及も、特記されない限り、その塩への言及を包含するものと理解される。本明細書にて利用されるような「塩」なる語は、無機および／または有機酸および塩基で形成される酸性および／または塩基性塩を意味する。さらには、試剤が塩基性部分および酸性部分の両方を含有する場合、両性イオン（「分子内塩」）が形成されてもよく、本明細書にて使用されるような「塩」なる語に含まれる。医薬的に許容される（例えば、毒性のない、生理学的に許容される）塩が好ましいが、例えば、調製の間に利用され得る単離または精製工程において、他の塩も有用である。試剤の化合物の塩は、例えば、試剤を、塩を沈殿させる溶媒中に一当量などの一定量の酸または塩基と反応させ、あるいは水性媒体中に反応させ、つづいて凍結乾燥させることで形成されてもよい。塩基性部分を含有する試剤の実施態様は種々の有機および無機酸との塩を形成してもよい。典型的な酸付加塩は、アセタート（酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸で形成される塩など）、アジパート、アルギナート、アスコルバート、アスパルタート、ベンゾアート、ベンゼンスルホナート、ビスルファート、ボラート、ブチラート、シトラート、カンホナート、カンフルスルホナート、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコナート、ドデシルサルファート、エタンスルホナート、フマラート、グルコヘプタノアート、グリセロホスファート、ヘミサルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヒドロクロリド（塩化水素酸で形成）、ヒドロブロミド（臭化水素で形成）、ヒドロヨーダイド、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ラクタート、マレアート（マレイン酸で形成）、メタンスルホナート（メタンスルホン酸で形成）、2-ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトラート、オキサラート、ペクチナート、ペルサルファート、3-フェニルプロピオナート、ホスファート、ピクラート、ピバレート、プロピオナート、サリチラート、スクシナート、サルファート（硫酸で形成される塩など）、スルホナート（本明細書に記載のスルホナートなど）、タートラート、トシラートなどのトルエンスルホナート、ウンデカノアート等を包含する。酸性部分を含有する試剤の実施態様は、種々の有機および無機塩基との塩を形成してもよい。典型的な塩基性塩は、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウムおよびカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（N,N-ビス（デヒドロアビエチル）エチレンジアミンで形成される）、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンなどの有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、およびアルギニン、リジン等などのアミノ酸との塩を包含する。塩基性窒素を含有する基は、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルハライド、プロミドおよびヨーダイド）、ジアルキルサルファート（例、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルサルファート）、長鎖ハライド（例、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、プロミドおよびヨーダイド）、アラルキルハライド（例、ベンジルおよびフェネチルプロミド）等などの試剤で四級化されてもよい。本発明の試剤の溶媒和物もここでは考慮される。開示される活性な化合物およびその塩がその互変異性体の形態にて存在してもよいという点で、かかる互変異性体の形態はすべて本発明の一部を形成すると考えられる。開示される活性な化合物およびその塩がそのN-オキシドとして存在してもよいという点で、かかるN-オキシドはすべて本発明の一部を形成すると考えられ；そのようなN-オキシドの調製方法は当該分野の技術の範囲内である。

#### 【0031】

本明細書で使用されるところの「治療的に効果的な量」なる語は、治療される宿主がすでに発症しているか、発症の危険があり、疾患、障害または症状をある程度まで治療し、例えば、疾患の1または複数の症候、すなわち感染を緩和して治療するであろう、投与される一の実施態様の試剤（化合物、阻害剤、および／または薬物と称されてもよい）の量、および／または疾患の1または複数の症候、すなわち感染をある程度まで防止する量をいう。

#### 【0032】

10

20

30

40

50

「治療」、「治療している」および「治療する」なる語は、疾患、障害または症状および／またはその症候の薬理学的および／または生理学的作用を軽減または改善するように、試剤が疾患、障害または症状に対して作用することと定義される。本明細書にて使用されるところの「治療」は、宿主（例えば、哺乳類、典型的にはヒトまたは獣医学的に関心のあるヒト以外の動物）における疾患のいずれの治療にも及び、（a）疾患に罹りやすいと決定されたが、未だ該疾患に感染していないと診断された対象にて該疾患を発症する危険を減少させること、（b）該疾患の発症を遅らせること、および／または（c）該疾患を緩和すること、すなわち、該疾患の退行を惹起するか、および／または1または複数の症候を緩和すること、を包含する。「治療」はまた、疾患または症状に罹患していない場合でも、阻害剤を送達して薬理学的作用を提供することを含むものとする。例えば、「治療」は、対象において作用の強化、または望ましい作用（例えば、病原体ウイルス負荷の減少、症候の低下等）を提供する疾患または病原体阻害剤の送達を包含する。

10

20

30

40

50

#### 【0033】

本明細書にて使用されるところの「単位剤形」なる語は、ヒトおよび／または動物の対象用の単位投与量として適する物理的に別個の単位をいい、各単位は、医薬的に許容される希釈剤、担体またはベヒクルと合わせて所望の治療効果を生じさせるのに十分な量にて算定された所定量の化合物（例えば、本明細書にて記載されるところの抗ウイルス化合物）を含有する。言い換えれば、本明細書にて使用されるところの「単位剤形」は、ヒトおよび／または動物の対象用の単位投与量として適する物理的に別個の単位をいい、各単位は、所定量の化合物を含む医薬的に許容される組成物を含有する。単位剤形の明細は、利用される特定の化合物、投与経路および頻度、および達成される効果、ならびに宿主にて各化合物と関連する薬力学的作用に依存する。

#### 【0034】

本明細書に記載されるいずれの活性な医薬成分（限定されないが、チピファルニブ、R 208176、リトナビルおよびコビシスタット（cobicistat）を含む）の重水素化されたアナログ（一の化合物がもう一つ別の化合物と、1または複数の水素原子が1または複数の重水素原子で置換されるだけで異なるとすれば、その一の化合物はもう一つ別の化合物である「親化合物」の重水素化アナログである）はすべて、本発明の目的で、親化合物に言及することで包含される。

#### 【0035】

限定されないが、チピファルニブ、R 208176、リトナビル、コビシスタット、および種々の置換基にある不斉炭素によって存在しうる治療剤などの本明細書に記載の他の活性ないずれかの治療剤（エナンチオマー形態（不斉炭素のない場合でも存在する可能性がある）およびジアステレオマー形態を含む）を含む、本明細書に記載のいずれの試剤のすべての立体異性体は、本発明の範囲内にあると考えられる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体が実質的に含まれなくでもよく、あるいはラセミ体として、または他のあらゆる、もしくは他の選択された立体異性体と混合されてもよい。本発明の化合物の立体中心は、IUPAC 1974 Recommendations により定義されるように、SまたはR配置を取り得る。

#### 【0036】

#### II. HDV 治療

本発明はHDV感染に関する疾患の治療方法を提供する。HDVは常にHBVとの重感染として見つかるが、重感染の患者はHBVに単独で感染した患者よりもウイルス感染の合併症で死亡する可能性がずっと高い。現在入手可能な抗HBV剤は、次の、ヌクレオチドまたはスクレオシド逆転写酵素（RT）阻害剤：ラミブジン（Lamivudine）、アデホビル（Adefovir）、エンテカビル（Entecavir）、テルビブジン（Telbivudine）、クレブジン（Clevudine）およびテノホビル（Tenofovir）を含むが、これらに限定されない、HBV逆転写酵素阻害剤を包含する。HBV／HDVの重感染は、アルファインターフェロン療法またはペグ化インターフェロンアルファ2aを用いる療法（単独で、または上記のHBV逆転写酵素阻害剤の一つと組み合わせて用いる療法）で治療することができる。本発

明の方法によれば、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は、単独で、あるいはもう一つ別のプレニルトランスフェラーゼ阻害剤、またはHBVおよび/またはHDV感染の治療（1または複数の上記したHBV逆転写酵素阻害剤および/またはインターフェロンおよび/またはミルクルデックス（myrcludex）および/またはリトナビルまたはコピシスタットと組み合わせて用いる療法を包含する）のための他の治療剤と組み合わせて投与される（下記の併用療法のセクションを参照のこと）。1の実施態様において、対象はがんに罹患しているとは分かっておらず、および/または治療を必要とするHDVおよびHBV以外のウイルスに感染しているとは知られていない。

#### 【0037】

実施態様において、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は、HDV感染を治療するのに、インターフェロンなどの有効量のもう一つ別の試剤と組み合わせて使用される。実施態様において、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の有効量は、その必要とするヒトに1または複数の用量で投与された場合に、個体におけるHDVウイルス負荷を、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体で治療されない個体におけるウイルス負荷と比べて、少なくとも約1のHDV-RNAコピー数の対数/mL（宿主血清または血漿）（または $10^1$ 倍）、約1.5のHDV-RNAコピー数の対数/mL（宿主血清または血漿）（または $10^{1.5}$ 倍）、約2のHDV-RNAコピー数の対数/mL（宿主血清または血漿）（または $10^2$ 倍）、約2.5のHDV-RNAのコピー数の対数/mL（宿主血清または血漿）（ $10^{2.5}$ 倍）、または約3のHDV-RNAのコピー数の対数/mL（宿主血清または血漿）（または $10^3$ 倍）あるいはそれ以上まで減少させる量である。

#### 【0038】

HDVは感染した患者の肝臓を激しく損傷しうる。従って、本発明は、肝臓損傷を防止する方法、一部の患者において、肝機能を回復させる方法を提供する。かくして、ある実施態様において、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の有効量は、その必要とする宿主（例、ヒト）に1または複数の用量で投与された場合に、個体における肝機能を、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体で治療されない個体における肝機能と比べて、少なくとも約10%、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%またはそれ以上まで向上させる量である。他の実施態様において、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体、および/またはそれと組み合わせて投与される試剤の有効量は、その必要とする宿主（例、ヒト）に1または複数の用量で投与された場合に、宿主における肝線維化を、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体で治療されない個体における肝線維化の程度と比べて、少なくとも約10%、少なくとも約25%、少なくとも約50%、少なくとも約75%、少なくとも約90%またはそれ以上まで減少させる量である。

#### 【0039】

肝線維化の減少は肝生検試料を分析することにより決定される。肝生検の分析は、2つの主な構成要素：重篤度および進行中の疾患活動の指標として壊死炎症を評価する「等級」、および長期に及ぶ疾患進行を反映するものとして線維化の病変および実質組織または血管のリモデリングを評価する「段階」を評価することを含む。例えば、Brunt、2000, Hepatol. 31: 241-246; およびMETAVIR (1994) Hepatology 20: 15-20を参照のこと。肝生検の分析に基づき、評点が付与される。線維化の程度および重度の定量的評価を提供する標準化評点システムが多数存在する。これらは、トランジエント・エラストグラフィ（Transient elastography）、メタビル（METAVIR）、クノデル（Knodel）、ショイエル（Scheuer）、ルードウィッヒ（Ludwig）、およびイスハーク（Ishak）評点システムを包含する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 0 】

## I I I . 医薬組成物および単位用量形態

本発明は、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体、および任意の 1 または複数の本明細書にて同定されるような他の抗ウイルス剤を含むか、本質的に構成するか、または構成し、1 または複数の医薬的に許容される賦形剤、希釈剤、担体および / またはアジュバントで処方される、医薬組成物を提供する。さらに、本発明の医薬組成物の実施態様は、1 または複数の医薬的に許容される補助物質で処方されるチピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体を包含する。特に、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は、1 または複数の医薬的に許容される賦形剤、希釈剤、担体および / またはアジュバントで処方され、本発明の医薬組成物の実施態様を提供しうる。

10

## 【 0 0 4 1 】

多種多様な医薬的に許容される賦形剤が当該分野にて知られている。医薬的に許容される賦形剤は、例えば、A. Gennaro (2000) 「レミントン：科学および薬学の実務 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel 編, 第 7 版, Lippincott, Williams, & Wilkins; および Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe 編, 第 3 版, Amer. Pharmaceutical Assoc を含む、種々の刊行物に十分に記載される。

20

## 【 0 0 4 2 】

ビヒクル、アジュバント、担体または希釈剤などの医薬的に許容される賦形剤は一般人が容易に利用可能である。その上、pH 調整剤および緩衝剤、等張化剤、安定化剤、湿潤剤等などの医薬的に許容される補助物質は一般人が容易に利用可能である。

## 【 0 0 4 3 】

医薬剤形では、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は、その医薬的に許容される塩の形態にて、あるいはチピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体およびその塩の医薬的に許容される溶媒和物の形態にて投与されてもよく、あるいは単独で、または他の医薬的に活性な化合物と適宜組み合わせるならびに併用して使用されてもよい。次の医薬製剤、単位用量形態、その調製方法、および賦形剤は単なる例示であり、何ら限定するものではない。

30

## 【 0 0 4 4 】

経口製剤の場合、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は、単独で、あるいはチピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体を錠剤、散剤、顆粒またはカプセル剤を製造するのに適切な添加剤と合わせ、例えば、ラクトース、マンニトール、トウモロコシ澱粉またはイモ澱粉などの従来の添加剤と; 結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシ澱粉またはゼラチンなどの結合剤と; トウモロコシ澱粉、イモ澱粉またはナトリウムカルボキシメチルセルロースなどの崩壊剤と; タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤と; 所望により、希釈剤、緩衝剤、保湿剤、保存剤および矯味矯臭剤と合わせて、含むか、本質的に構成するか、または構成する本発明の医薬製剤にて使用され得る。

40

## 【 0 0 4 5 】

一の実施態様にて、本発明の医薬製剤は、経口投与用に処方されたチピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体を含有する。種々の実施態様において、本発明の方法において有用な単位投与形態は、1 0 0 m g、1 5 0 m g、2 0 0 m g、2 5 0 m g、2 5 0 m g および 3 0 0 m g の遊離塩基当量のチピファルニブを含有する。種々の実施態様にて、本発明の方法にて有用な単位用量形態は、2 0 m g の遊離塩基当量の R 2 0 8 1 7 6 を含有する。塩または溶媒和物が用いられるならば、当業者であれば容易に理解されるように、同等よりも多くの量が必要とされるであろう。

## 【 0 0 4 6 】

経口投与に適する医薬製剤および単位用量形態は、患者が薬物を自己管理する、慢性症

50

状および療法の治療に特に有用である。急性感染症および生命を脅かす症状、特に入院を必要とする症状の場合、静脈内製剤が望ましく、本発明はそのような製剤も同様に提供する。

#### 【0047】

本発明は、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体が、所望により、可溶化剤、等張剤、沈殿防止剤、乳化剤、安定化剤および保存剤などの通常の添加剤と一緒に、植物油または他の類似する油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステルまたはプロピレングリコールなどの水性または非水性溶媒に溶解するか、懸濁するか、または乳化することにより、それらが本発明に係る注射用調製物に処方され得る、医薬製剤を提供する。

10

#### 【0048】

シロップ、エリキシルおよび懸濁液などの経口投与用の単位剤形は、各投与単位が、例えば、小さじ一杯分の量、大さじ一杯分の量、錠剤または坐剤が、所定量のチピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体を有する組成物として提供されてもよい。同様に、注射または静脈内投与用の単位剤形は、組成物を、滅菌水、生理食塩水または他の医薬的に許容される担体中の溶液として含んでもよい。チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6の単位剤形について活性な医薬成分の適切な量は上記にて提供される。

#### 【0049】

かくして、本発明は、本発明の方法に従って、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体を投与するための種々の医薬製剤、単位剤形、および薬物送達装置を提供する。これらは、経口投与に適する錠剤、カプセル剤、懸濁液および遅延放出性製剤を包含するが、それらに限定されるものではない。

20

#### 【0050】

##### I V . 投与

上記のセクションから明らかなように、本発明は、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体を、単独で、インターフェロンと合わせて、H D V感染を治療するのにヒトに投与するための方法および組成物を提供する。種々の実施態様において、本発明のこれらの方法は、インビボおよびエキスピボ方法、ならびに全身のおよび局所的投与経路を含め、薬物送達に適するほとんどの利用可能な方法および経路にも及ぶ。しかしながら、一般に、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は経口的に投与される。これらの投与スケジュールについて典型的な経口用投与スケジュールは、Q DまたはB I D投与スケジュールである。しかしながら、または都合よくは、G I副作用が考えられるか、問題であると説明される患者にとって、本発明の方法は、パッチ技術、特にマイクロ針を利用するパッチ技術を用い、薬物を皮下投与してなされ、それによりG I副作用および他の副作用を回避または少なくとも改善することができる。

30

#### 【0051】

本発明の種々の実施態様において、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は、毎日連続して、少なくとも1日に1回、様々な実施態様では、1日に2回(B I D)または3回(T I D)経口的に投与されるであろう。典型的には、治療的に効果的な日用量は、1 0 0 - 3 0 0 m gのチピファルニブ、または2 0 m gのR 2 0 8 1 7 6であり、B I Dで投与される。

40

#### 【0052】

かくして、1の実施態様において、チピファルニブが1 0 0 m gの用量でB I Dにて経口投与される。もう一つ別の実施態様において、チピファルニブが1 5 0 m gの用量でB I Dにて経口投与される。もう一つ別の実施態様において、チピファルニブが2 0 0 m gの用量でB I Dにて経口投与される。もう一つ別の実施態様において、チピファルニブが2 5 0 m gの用量でB I Dにて経口投与される。もう一つ別の実施態様において、チピファルニブが3 0 0 m gの用量でB I Dにて経口投与される。1の実施態様において、R 2

50

08176が20mgの用量でBIDにて経口投与される。治療は、毎日連続して、少なくとも2ないし3ヶ月続けられる。ある実施態様では、治療が少なくとも6ヶ月ないし1年続けられる。他の実施態様において、患者の一生にわたって治療を続けるか、または有意義な治療的利益を提供するのに投与がウイルスを低レベルに維持するのにともはや効果的でなくなるまで治療を続ける。

#### 【0053】

チピファルニブまたはR208176あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の投薬は、経口投与用のカプセル剤、錠剤または経口懸濁液を用い、本発明の方法に従って達成され得る。HDV感染を治療するための本発明の種々の併用療法は、下記のセクションVにて記載される。

10

#### 【0054】

チピファルニブまたはR208176あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体のHDVに対する抗ウイルス作用を証明する概念実証(POC)試験は、慢性HDV感染の15ないし25人の患者のコホートにて実施され得る。患者は、以下の評価：試験を登録してから1年以内の肝生検；試験中の血液学的評価およびモニター観察；試験中の血液化学評価およびモニター観察；HBV、HCVおよびHIV、ならびにHDVウイルス負荷を含む、同時ウイルス感染についてのスクリーニング；肝がんを含むがん評価およびスクリーニング；HCV、HIVに重感染した患者、または6ヶ月以内に実験薬物を投与された患者、あるいは最近になってがんと診断され/がんの治療を受けた患者は、本明細書に記載の治療の際に健康の改善の立証を容易にするために、該試験から排除され得る、を含む、試験前スクリーニングを受ける。

20

#### 【0055】

患者が臨床試験に入る資格を得たならば、基線HDVウイルス負荷レベルが決定されるであろう。患者は、次に、チピファルニブまたはR208176の活性な用量を受ける。チピファルニブについては、第1のコホートの患者は、チピファルニブを100mg、150mg、200mg、250mgまたは300mgの用量でBIDにて少なくとも30日間受ける。R208176については、第1のコホートの患者は、チピファルニブを20mgの用量でBIDにて少なくとも30日間受ける。用量は、例えば、HDVウイルス負荷の減少を含む、治療結果に基づいて、増やすことができる。

#### 【0056】

30

HDVウイルス負荷レベルは該試験の活動療法期を通して評価することができ、初期ウイルス学的応答を正確に測定するために、高度のウイルス観察を、治療を始めてから72時間の間に6カ所で行う。追跡調査のHDVウイルス負荷評価は活動療法の最後の24日間でおよそ4日毎に行われる。安全性および薬物動態データは、投薬期の間に集められ、ならびにPBMCFアルネシルトランスフェラーゼ活性も検査される。さらには、HDVウイルス負荷を評価し、ならびに安全性の評価を査定するために、患者は治療後に6ヶ月間のモニター観察を受ける。

#### 【0057】

##### V. 併用療法

40

本明細書に記載の医薬的に許容される組成物または医薬製剤および単位剤形はインターフェロンと組み合わせて使用され得る。HBV感染および/またはHBVおよびHDV重感染を治療する現在の医療行為は、時に、インターフェロン-アルファ単剤療法(インターフェロン-アルファ-2bまたはロシュ(Roche)により販売されるペガシスなどのペグ化インターフェロン、またはメルク(Merck)により販売されるPEG-イントロン(PEG-Intron)を用いる治療を含む)、またはインターフェロン-アルファと、アデホビル(Hepsera)(登録商標)、エンテカビル(Baraclude(登録商標))、ラミブジン(Epivir-HBV(登録商標))、Heptovir(登録商標)、Heptodin(登録商標))、テルビブジン(Tyzeka(登録商標))、テノフィビル(Tenofivir)(Viread(登録商標))およびリバビリン(ribavirin)(Rebetol(登録商標))またはCopegus(登録商標))などのヌクレオシドまたはヌクレオチドアナログとの併用療法のいずれかを利用する。本発明の方法に

50



よれば、

チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は、これらの標準的な療法の一つと併用して H D V 感染（すなわち、H B V および H D V 重感染）を治療するのに使用される。

【 0 0 5 8 】

インターフェロン

シグナルを伝達する受容体の型に基づいて、ヒトインターフェロンは大きく 3 つの型に分類される。種々の実施形態において、I - I I I のいずれの型のインターフェロンもチピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体と組み合わせて使用され、H D V 感染を治療する。すべての I 型 I F N は、I F N A R 1 鎖と I F N A R 2 鎖とからなる I F N - アルファ受容体（I F N A R）として知られる、特異的な細胞表面受容体の複合体と結合する。ヒトに存在する I 型インターフェロンは、I F N - アルファ、I F N - ベータ、I F N - エプシロン、および I F N - オメガである。I I 型 I F N は、I F N G R 1 鎖と I F N G R 2 鎖とからなる I F N - ガンマ受容体（I F N G R）に結合する。ヒトでの I I 型インターフェロンは I F N - ガンマである。最近になって分類された I I I 型インターフェロン群は、I F N - ラムダ 1、I F N - ラムダ 2、および I F N - ラムダ 3（各々、I L 2 9、I L 2 8 A、および I L 2 8 B とも称される）と称される 3 つの I F N - ラムダ分子からなる。これらの I F N は I L 1 0 R 2（C R F 2 - 4 とも称される）および I F N L R 1（C R F 2 - 1 2 とも称される）からなる受容体複合体を通してシグナルを伝達する。

10

20

【 0 0 5 9 】

かくして、本発明は、インターフェロン - アルファまたはインターフェロン - ラムダが、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体と組み合わせて使用される、併用療法を提供する。本明細書にて使用されるような「インターフェロン - アルファ」または「インターフェロン - 」および「インターフェロン - ラムダ」または「インターフェロン - 」なる語は、ウイルス複製および細胞増殖を阻害し、免疫応答を調整する、関連性のあるポリペプチドのファミリーをいう。「I F N - 」なる語は、I F N - ；合成 I F N - ；誘導化 I F N - （例えば、P E G 化 I F N - 、グリコシル化 I F N - 等）；および天然に存在するか、合成の I F N - のアナログを包含する。「I F N - 」なる語はまた、コンセンサス I F N - を包含する。かくして、基本的に、天然に存する I F N - について記載されるように、抗ウイルス特性を有するいずれの I F N - または I F N - も本発明の併用療法にて使用され得る。

30

【 0 0 6 0 】

本発明の目的に適するインターフェロンは、ペグ化 I F N - - 2 a、ペグ化 I F N - - 2 b、コンセンサス I F N および I F N - を包含するが、これらに限定されない。

【 0 0 6 1 】

「I F N - 」なる語は、血清の半減期などの特定の特性を改変するのに誘導化される（例えば、天然に存するペプチドに関連して化学的に修飾される）I F N - の誘導体を包含する。「I F N - 」なる語それ自体も、ポリエチレングリコールで誘導化された I F N - （「P E G 化 I F N - 」）等を包含する。P E G 化 I F N - およびその製造方法は、例えば、米国特許第 5, 3 8 2, 6 5 7 号；第 5, 9 5 1, 9 7 4 号；および第 5, 9 8 1, 7 0 9 号に開示されている。P E G 化 I F N - は、P E G と上記したいずれかの I F N - 分子との複合体（インターフェロン - アルファ - 2 a（Roferon, Hoffman L a - Roche, Nutley, N.J.）、インターフェロン - アルファ - 2 b（Intron, Schering-Plough, Madison, N.J.）、インターフェロン - アルファ - 2 c（Berofor Alpha, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany）；および天然に存するインターフェロン - アルファのコンセンサス配列の決定により定められるコンセンサスインターフェロン（Infergen（登録商標）、InterMune, Inc., Brisbane, CA.）とコンジュゲートした P E G を含むが、これらに限定されない）を包含する。

40

【 0 0 6 2 】

50

かくして、本発明の併用療法のある実施態様において、IFN- は1または複数のポリエチレングリコール部分で修飾されても、すなわちペグ化されてもよい。ペグ化インターフェロンの2つの形態、すなわちペグインターフェロンアルファ-2a(40KD)(ペガシス、Hoffmann-La Roche)およびペグインターフェロンアルファ-2b(12KD)(ペグイントロン、Merck)が市販されており、それらはその薬物動態学的、ウイルス動態学的、耐性プロファイルの観点で異なり、したがって用量の点で異なる。

#### 【0063】

ペグインターフェロンアルファ-2a(ペガシス)は、40kdの分岐したポリエチレングリコール(PEG)と共有結合したインターフェロンアルファ-2a(約20kd)から構成される。PEG部分は、リジンと結合した安定したアミド結合を介して、インターフェロンアルファ部分に単一部位にて連結される。ペグインターフェロンアルファ-2aは、およそ60,000ダルトンの分子量を有する。ペグインターフェロン-アルファ-2aの生物学的活性は、特定のウイルスに対して適応的および先天的免疫応答の両方に影響を及ぼす、そのインターフェロンアルファ-2a部分より由来する。このアルファインターフェロンは、複数の細胞内シグナル伝達経路を活性化する肝細胞にあるヒト1型インターフェロン受容体と結合して、これを活性化し、結果的に、ウイルスタンパク質合成を遮断し、ウイルスRNA変異誘発を誘導するなどの一連の抗ウイルス作用を産生するインターフェロン刺激の遺伝子の発現をもたらす。天然のインターフェロンアルファ-2aと比べて、ペグインターフェロンアルファ-2aは持続的吸収および遅延クリアランスを有する。ペグインターフェロンアルファ-2aは週に固定された用量で使用される。ペグインターフェロンアルファ-2aは注射後に相対的に一定の速度で吸収され、大部分は血中および器官に分配される。

10

20

#### 【0064】

ペグインターフェロンアルファ-2b(ペグイントロン)は、12kdの線形ポリエチレングリコール(PEG)と共有結合したインターフェロンアルファ-2bから構成される。該分子の平均分子量はおよそ31,300ダルトンである。ペグインターフェロンアルファ-2bは、主に、モノペグ化された種(1のPEG分子が1のインターフェロン分子と結合する種)からなり、ほんの少量のジペグ化された種を有する。インターフェロン分子上に14個の異なるPEG結合部位が同定されている。ペグインターフェロン-アルファ-2bの生物学的活性は、特定のウイルスに対して適応的および先天的免疫応答の両方に影響を及ぼす、そのインターフェロンアルファ-2b部分より由来する。このアルファインターフェロンは、複数の細胞内シグナル伝達経路を活性化する肝細胞にあるヒト1型インターフェロン受容体と結合して、これを活性化し、結果的に、ウイルスタンパク質合成を遮断し、ウイルスRNA変異誘発を誘導するなどの一連の抗ウイルス作用を産生するインターフェロン刺激の遺伝子の発現をもたらす。天然のインターフェロンアルファ-2bと比べて、ペグインターフェロンアルファ-2bは持続的吸収、遅延クリアランスおよび長い半減期を有する。ペグインターフェロンアルファ-2bは、患者の体重に基づいて、週用量で使用される。ペグインターフェロンアルファ-2bは急速に吸収され、体内により広く分配される。

30

40

#### 【0065】

PEG化IFN- ポリペプチドのPEG分子は、IFN- ポリペプチドの1または複数のアミノ酸側鎖とコンジュゲートする。1の実施態様において、PEG化IFN- はアミノ酸1個だけに1つのPEG部分を含有する。もう一つ別の実施態様において、PEG化IFN- は2個以上のアミノ酸に1つのPEG部分を含有し、例えば、IFN- は2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の異なるアミノ酸残基に結合した1つのPEG部分を含有する。IFN- は、アミノ基、スルフヒドリル基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を介して、PEGと直接(すなわち、連結基なしで)結合してもよい。

#### 【0066】

ペグ化インターフェロンは、治療を受ける患者の4分の1未満でHDVのクリアランス

50

であるが、単剤療法としてH D Vの管理に使用されてきた。本発明により提供される併用療法は、抗ウイルス剤として直接的に作用する本明細書に記載の、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体を、インターフェロンなどの免疫調整剤と一緒に（所望により他の抗ウイルス薬と組み合わせる）投与することを含む。インターフェロンの例示として、上記されるものが挙げられる。これらの併用療法の1の実施態様において、ペグ化インターフェロンアルファ - 2 a（ペガシス）は、週に1 8 0 マイクログラム（m c g）または1 3 5 m c g（高用量に陰性反応を示す患者に使用される）の投与量で皮下（S Q）的に投与される。これらの併用療法のもう1つ別の実施態様において、ペグ化インターフェロンアルファ - 2 b（ペグイントロン）は、週に1 . 5 m c g / k g / w k S Qの投与量で投与される。これらの方法の他の実施態様において、アルファ - インターフェロンは次のように使用される：コンセンサスイインターフェロン（インフェルゲン（Infergen））は9 m c g ないし1 5 m c g S Qで毎日または週に3回投与され；インターフェロン - アルファ2 a組換え体は3 M I U ないし9 M I U S Qで週に3回投与され；インターフェロン - アルファ2 b（イントロンA）組換え体は3 M I U ないし2 5 M I U S Qで週に3回投与され；およびペグ化インターフェロンラムダ（I L - 2 8）は8 0 m c g ないし2 4 0 m c g S Qで毎週投与される。

10

20

30

40

50

#### 【0067】

「I F N - 」なる語はまた、コンセンサスI F N - を包含する。コンセンサスI F N - （「C I F N」、「I F N - c o n」および「コンセンサスイインターフェロン」とも称される）は、米国特許第4, 6 9 5, 6 2 3号および第4, 8 9 7, 4 7 1号に開示されるI F N - c o n 1、I F N - c o n 2およびI F N - c o n 3で示されるアミノ酸配列；天然に存するインターフェロンアルファのコンセンサス配列の決定因子により定められるコンセンサスイインターフェロン（例えば、インフェルゲン（登録商標）、Three Rivers Pharmaceuticals, Warrendale, PA）を包含するが、これらに限定されない。I F N - c o n 1はインフェルゲン（登録商標）アルファコン - 1製品のコンセンサスイインターフェロン剤である。インフェルゲン（登録商標）コンセンサスイインターフェロン製品は、本明細書にて、そのブランド名（インフェルゲン（登録商標））で、あるいはその一般名（インターフェロンアルファコン - 1）で称される。I F N - c o nをコードするDNA配列は、上記の特許に記載されるように、あるいは他の標準的方法により合成されてもよい。1の実施態様において、少なくとも1つのさらなる治療剤はC I F Nである。

#### 【0068】

「I F N - 」なる語は、I F N - ラムダ1、I F N - ラムダ2、およびI F N - ラムダ3を包含する。これらのタンパク質はまた、各々、インターロイキン - 2 9（I L - 2 9）、I L - 2 8 A、およびI L - 2 8 Bとしても知られている。集合的に、これらの3種のサイトカインは、I F NのI I I型サブセットを含む。I I I型I F Nは、それらがI型またはI I型I F Nにより使用される受容体とは異なるヘテロ二量体受容体複合体を介してシグナル伝達を行うとの事実を含む、多くの理由から、I型およびI I型I F Nの両方と異なる。I型I F N（I F N - アルファ/ベータ）およびI I I型I F N（I F N - ラムダ）は、異なる受容体複合体を介してシグナル伝達を行うが、多種多様な標的細胞にて、同じ細胞内シグナル伝達経路を活性化し、抗ウイルス活性を含む、多くの同じ生物学的活性を活性化する。

#### 【0069】

本発明の併用療法の様々な実施態様において、I F N - と異種ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドが用いられる。適切なI F N - 融合ポリペプチドは、アルブフェロン - アルファ（Albuferon-alpha）（登録商標）（ヒトアルブミンとI F N - との融合産物；Human Genome Sciences；例えば、Osbornら、2002, J. Pharmacol. Exp. Therap. 303: 540-548を参照のこと）を包含するが、これに限定されない。また、I F N - の遺伝子シャッフル形態も本発明の方法にて用いるのに適している。例えば、Masciら、2003, Curr. Oncol. Rep. 5: 108-113を参照のこと。他の適切なインターフェロンとして、マルチフェロン（Multiferon）（Viragen）、メドゥーサ（Medusa）インターフェロン（Flame

I Technology)、レクテロン(Locteron)(Octopus)およびオメガインターフェロン(Mtarcia/Boehringer Ingelheim)が挙げられる。

【0070】

かくして、種々の実施態様において、チピファルニブが、インターフェロンと組み合わせて本発明に従ってH D V感染を治療するのに投与される。種々の実施態様において、インターフェロンはペグ化I F Nアルファ2 aまたはペグ化I F Nアルファ2 bである。チピファルニブ/ペグ化I F Nアルファ2 aの適切な用量は1 0 0 m g B I D / 1 8 0 m c g Q W、1 5 0 m g B I D / 1 8 0 m c g Q W、2 0 0 m g B I D / 1 8 0 m c g Q W、2 5 0 m g B I D / 1 8 0 m c g Q W、および3 0 0 m g B I D / 1 8 0 m c g Q Wである。チピファルニブ/ペグ化I F Nアルファ2 bの適切な用量は1 0 0 m g B I D / 1 . 5 m c g / k g 患者体重Q W、1 5 0 m g B I D / 1 . 5 m c g / k g 患者体重Q W、2 0 0 m g B I D / 1 . 5 m c g / k g 患者体重Q W、2 5 0 m g B I D / 1 . 5 m c g / k g 患者体重Q W、および3 0 0 m g B I D / 1 . 5 m c g / k g 患者体重Q Wである。投与は、約3 0日間、より典型的には3 0または6 0日間、しばしば、6ヶ月、9ヶ月および1 2ヶ月の長きにわたって続くであろう。

10

【0071】

かくして、種々の実施態様において、R 2 0 8 1 7 6 が、インターフェロンと組み合わせて本発明に従ってH D V感染を治療するのに投与される。種々の実施態様において、インターフェロンはペグ化I F Nアルファ2 aまたはペグ化I F Nアルファ2 bである。チピファルニブ/ペグ化I F Nアルファ2 aの適切な用量は2 0 m g B I D / 1 8 0 m c g Q Wである。R 2 0 8 1 7 6 /ペグ化I F Nアルファ2 bの適切な用量は2 0 m g B I D / 1 . 5 m c g / k g 患者体重Q Wである。投与は、約3 0日間、より典型的には3 0または6 0日間、しばしば、6ヶ月、9ヶ月および1 2ヶ月の長きにわたって続くであろう。

20

【0072】

ブースティング剤

薬物動態学的「ブースティング」は、経口投与した薬物をより効果的にする薬理学的エンハンサーとの共投与を通して、これらの投与した薬物作用を薬理学的に強化することである。リトナビル(ノルビル(Norvir)(登録商標)の商品名で、AbbVie, Inc.より市販される)は薬理学的エンハンサーであり、代謝作用の鍵となる2つの段階を阻害する。一つは、吸収の際の初回通過代謝作用を阻害する。腸管を埋め尽くす腸細胞は、薬物代謝作用と関連付けられる重要なシトクロムP 4 5 0 イソ酵素の一つであるC Y P 3 A 4と、薬物を消化管壁の外に効果的に送り出し、腸管内に戻すことのできる排出輸送体であるP - 糖タンパク質との両方を含有する。リトナビルはこれらの両方のタンパク質を阻害し、その結果、共同投与される薬物のC m a xを増加させるかもしれない。二つ目は、リトナビルが肝臓にてC Y P 3 A 4を阻害し、それにより薬物の血漿中半減期が維持されることである。リトナビルがC D 4 +細胞に見られるP - 糖タンパク質を阻害することも可能である。結果として、ほとんどの薬物は細胞外から戻って輸送されず、薬物の細胞内半減期が増大する。

30

【0073】

コピシスタット(チボスト(Tybost)の商品名で、Gilead Sciencesより市販される)はC Y P 3 Aのもう一つ別の強力な阻害剤である。リトナビルと同様に、コピシスタットはこの酵素の他の基質の血中レベルを「ブースト」するが、リトナビルと異なり、抗H I V活性を有しない。加えて、特定の薬物の分解に関与する酵素系(C Y P 3 A)に対して顕著な効果を有するが、多数の潜在的に有害な薬物相互作用に寄与するかもしれない他の多くの医薬により用いられる別の酵素系に影響を及ぼさない。コピシスタットは、ノルビル(登録商標)が行うように、脂肪細胞機能をインビトロにて害さず、それはコピシスタットが副作用として脂肪蓄積およびインスリン感受性の問題を考慮する可能性が低いことを意味する。コピシスタットは、その承認されている用量またはより低い用量にて、チピファルニブまたはR 2 0 8 1 7 6あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体と本明細書

40

50

に記載のいずれかの用量および投与頻度で組み合わせた、本発明の併用療法にて用いるのに有用である。

【0074】

CYP3A4阻害剤とのこれらの併用療法の1の実施態様において、リトナビル（ノビル（Novir（登録商標）））は、100mgを1日1回、最大50mgまでを1日2回、最大300mgまでを1日2回で2～3日の間隔で100mgずつを1日2回増加させ、最大600mgまでを1日2回投与される。これらの併用療法のもう一つ別の実施態様において、コビシスタット（チボスト（登録商標））は150mgを1日1回で投与される。本発明のこれらの実施態様において、チピファルニブまたはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は、100mg QD、100mg BID、150mg QD、150mg BID、200mg QD、200mg BID、250mg QD、250mg BID、300mg QD、または300mg BIDで、所望により上記のインターフェロンと組み合わせてもよく、投与されてもよい。かくして、チピファルニブ/リトナビルの適切な用量は（あらゆるQD投与、あらゆるBID投与ならびにQDおよびBID投与の組み合わせにて）100mg/50mg、100mg/100mg、150mg/50mg、150mg/100mg、200mg/50mg、200mg/100mg、250mg/50mg、250mg/100mg、300mg/50mg、300mg/100mgを包含する。これらのあらゆる実施態様において、投与は、少なくとも30日間、より多くは少なくとも60日間、典型的には少なくとも90日間続けられるが、上記されるように、ある患者にとって、より長期にわたる治療期間が利益となりうる。

10

20

【0075】

CYP3A4阻害剤とのこれらの併用療法の1の実施態様において、リトナビル（ノビル（Novir（登録商標）））は、100mgを1日1回、最大50mgまでを1日2回、最大300mgまでを1日2回で2～3日の間隔で100mgずつを1日2回増加させ、最大600mgまでを1日2回投与される。これらの併用療法のもう一つ別の実施態様において、コビシスタット（チボスト（登録商標））は150mgを1日1回で投与される。本発明のこれらの実施態様において、R208176は、20mg QDまたは20mg BIDで、所望により上記のインターフェロンと組み合わせてもよく、投与されてもよい。かくして、R208176/リトナビルの適切な用量は（あらゆるQD投与、あらゆるBID投与ならびにQDおよびBID投与の組み合わせにて）20mg/50mgおよび20mg/100mgを包含する。これらのあらゆる実施態様において、投与は、少なくとも30日間、より多くは少なくとも60日間、典型的には少なくとも90日間続けられるが、上記されるように、ある患者にとって、より長期にわたる治療期間が利益となりうる。

30

【0076】

他のHDV治療用化合物

肝細胞の側底膜に見られるタウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド（NTCP）受容体を不活化する侵入阻害剤として、ミルクルデックス（Myrcludex）Bが開発中である。ミルクルデックスBである、N-アシル化プレS1誘導の合成リボペプチドは、NTCP受容体、ナトリウム/胆汁酸共輸送体と結合し、それによりHBV/HDV侵入を阻害する。ナトリウム/胆汁酸共輸送体は胆汁酸の腸肝循環に関与する内在性膜糖タンパク質である。2つの相同輸送体が胆汁酸の再吸収に関与しており、一方は腸管腔、胆管および腎臓から頂端局在で吸収し（SLC10A2）、他方は肝細胞の側底膜に見られる（SLC10A1；NTCP）。種々の実施態様において、ミルクルデックスBがチピファルニブと組み合わせ用いられ、HDV感染を治療する。

40

【0077】

他の治療用化合物

本発明に従って治療されるHDV感染の患者に有益な効果をもって投与され得る他の治療剤として、ヌクレオシドまたはヌクレオチドアナログ；チアゾリド；プロテアーゼ阻害剤；ポリメラーゼ阻害剤；ヘリカーゼ阻害剤；クラスC CpGトル様受容体7およびノ

50

または 9 アンタゴニスト；両親媒性ヘリックス攪乱物質または NS 4 B 阻害剤；スタチンまたは他の HMG CoA レダクターゼ阻害剤；免疫調整剤；抗炎症剤；第 2 プレニル化阻害剤；シクロフィリン阻害剤、およびアルファ - グリコシダーゼ阻害剤が挙げられる。

#### 【0078】

H B V の治療に使用される化合物

本発明の種々の併用療法において、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体は H B V と拮抗する抗ウイルス薬と組み合わせられる。現在、承認されている抗 H B V 薬は、インターフェロンを除いて、逆転写酵素を阻害し、ヌクレオシドまたはヌクレオチドアナログである。これらの薬剤は、H B s A g を下げず、H D V がそれを複製する必要があるため、H B V に対しては効果的であるが、H D V に対しては効果的でない；しかしながら、本発明の併用療法にて使用されると、患者の転帰の改善が達成され得る。現在承認されている抗 H B V 薬として、インターフェロンアルファ（イントロン A（登録商標））、ペグ化インターフェロン（ペガシス（登録商標））、ラミブジン（lamivudine）（エピビル - H B V（登録商標））、ゼフィックス（登録商標）またはヘプトジン（登録商標）、アデホビル・ジピボキシル（adefovir dipivoxil）（登録商標）（Hepsera）、エンテカビル（entecavir）（バラクルード（登録商標））、テルビブジン（telbivudine）（タイデカ（登録商標））、セビボ（登録商標）、クレブジン（clebivudine）（韓国 / アジア）、テノホビル（tenofovir）（ビレアド（登録商標））が挙げられる。トルバダ（登録商標）は、テノホビルとエムトリシタビン（emtricitabine）の組み合わせであり、まだ承認されていないが、初期の臨床試験にて H B V ウイルス力価を下げるのに効果的であることが明らかにされており、本発明の併用療法にて有用である。

10

20

#### 【0079】

これまで本発明の方法および組成物について詳細に説明してきたが、以下の実施例は、本発明にて利用されるチピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の抗ウイルス活性が実証され得る、方法を説明するために提供される。

#### 【0080】

H D V に対する活性は、チピファルニブ単独で、次に他の抗ウイルス性化合物と組み合わせた、細胞毒性および EC<sub>50</sub> を評価する細胞をベースとするアッセイを介してインビトロにて実証され得る。これらのアッセイ用に使用される細胞株は、実験室由来の、および / または患者由来の細胞株であってもよい。本明細書に記載の実施例は、当業者が、本明細書または特許請求の範囲に開示の方法および化合物をどのように実施し、用いるかを例示的に開示および説明するために提供される。（例えば、量、温度等の）数値に関して正確性を確保するための努力はなされるが、ある程度の誤差および偏位は考慮してしかるべきである。特記されない限り、部は重量部であり、温度は °C であり、圧力は大気圧またはそれ付近である。標準温度および圧力は 20 °C および 1 気圧と定義される。本明細書に記載の方法および材料と同様または均等な方法および材料はいずれも本発明の実施または試験にも使用され得る。

30

#### 【0081】

V I . 胃腸の修飾療法

医薬的に許容される組成物または医薬製剤、および本明細書に記載される単位剤形は、胃腸の修飾療法と組み合わせて使用され得る。胃腸刺激を治療するために、現在の医療行為は、時々、制吐剤、H<sub>2</sub> - 受容体アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害剤、および下痢止め剤を利用する。制吐療法は、5 - H T<sub>3</sub> アンタゴニスト（オンダンセトロン（ゾフラン（登録商標））、トロピセトロン（ナボパン（登録商標））、グラニセトロン（カイトリル（登録商標））、パロノセトロン（アロキシ（登録商標））およびドラセトロン（アンゼメット（登録商標））など）および NK<sub>1</sub> 受容体アンタゴニスト（アプレプリタント（エメンド（登録商標））、カソピタントおよびホサプレピタント（エメンド（登録商標））I V）など）を包含する。H<sub>2</sub> - 受容体アンタゴニストは、ラニチジン（ザンタック（登録商標））、ファモチジン（レプシド（登録商標））、シメチジン（タガメット（登録商標））およびニザチジン（アキシド（登録商標））を包含する。プロトンポンプ阻害剤

40

50

は、オメプラゾール（プリロセック（登録商標））、オメプラゾール／炭酸水素ナトリウム（ネキシウム（登録商標））、エソメプラゾールストロンチウム、ランソプラゾール（プラバシド（登録商標））、デキサランソプラゾール（デキシラント（登録商標））およびパントプラゾールナトリウム（プロトニクス（登録商標））を包含する。下痢止め剤は、アトロピン／ジフェノキシラート（ロモチル（登録商標）、ロノックス（登録商標））、ロペラミドHCl（イモジウム（登録商標））およびサリチル酸ビスマス（カオペクタート（登録商標）、ペプト・ビスモール（登録商標））を包含する。本発明の方法によれば、HIV感染および潜在的GI刺激を治療するのに、チピファルニブまたはR208176が、少なくとも1つであるが、大抵の場合には、2以上のこれらの標準的GI-修飾療法と組み合わせて使用される。制吐剤、制酸剤（H<sub>2</sub>-受容体アンタゴニストまたはプロトンポンプ阻害剤）および／または下痢止め剤の予防的GIカクテルを固執することを介するGI刺激（吐き気、嘔吐、下痢等）の改善は、患者のチピファルニブまたはR208176あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の療法に対する連続したコンプライアンスを可能とするであろう。

#### 【0082】

##### 5-HT<sub>3</sub>アンタゴニスト

5-HT<sub>3</sub>アンタゴニストは、迷走神経求心性神経、弧束核（STN）および最後野の自体を含む、嘔吐に関与するいくつかの臨界的部位で見つかった垂型のセロトニン受容体である、5-HT<sub>3</sub>受容体で受容体アンタゴニストとして作用する一連の薬物である。セロトニンは、化学療法剤に応じて、小腸のクロム親和性細胞により放出され、迷走神経求心性神経を（5-HT<sub>3</sub>受容体を介して）刺激し、嘔吐反射を開始することができる。5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは、セロトニンの5-HT<sub>3</sub>受容体との結合を阻害することにより嘔吐および吐き気を抑制する。中枢神経系（CNS）で最高濃度の5-HT<sub>3</sub>受容体がSTNおよび化学受容体誘発帯（CTZ）で見つかり、5-HT<sub>3</sub>受容体もまたこれらの部位で作用することにより嘔吐および吐き気を抑制する可能性がある。

#### 【0083】

これらのGI修飾療法の1の実施態様において、この療法は5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストを用いる。これらのGI修飾療法の1の実施態様において、オndanセトロン（ゾフラン（登録商標））が、チピファルニブまたはR208176あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の療法を開始する30分間ないし2時間前に1日に1回8mgで、1日に2回最大8mgまでで、1日に3回最大8mgまでで投与される。この実施態様において、投与はチピファルニブまたはR208176治療の期間は少なくとも持続される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、トロピセトロン（ナボバン（登録商標））が1個の5mgのアンブルで6日間の治療コースで投与され、それはチピファルニブまたはR208176を投与する直前の1日目に静脈内投与され、つづいて2日目のないし6日目に経口投与される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、グラニセトロン（経口用キトリル（登録商標））がチピファルニブまたはR208176療法を開始する1時間前までに2mgの用量で投与されるか、1日に2回1mgで投与される。この実施態様において、投与はチピファルニブまたはR208176治療の期間は少なくとも持続される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、パロノセトロン（アロキシ（登録商標））が、チピファルニブまたはR208176療法を開始する30分前に単回で0.25mgの静脈内用量で、または1日1回で最大0.75mgまでのIVで投与される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、ドラセトロン（アンゼメット（登録商標））が、チピファルニブまたはR208176療法を開始する30分前に単回で12.5mgの静脈内用量で、最大で1.8mg/kgまでの用量で、または単回で100mgの用量で投与される。

#### 【0084】

##### NK-1受容体アンタゴニスト

NK1は中枢および末梢神経系で位置付けられるGタンパク質結合受容体である。この受容体はサブスタンスP（SP）として知られる優勢的リガンドである。SPは、脳から

10

20

30

40

50

インパルスおよびメッセージを送受信する、11個のアミノ酸からなる神経ペプチドである。該物質は脳の嘔吐中枢に高濃度で存在し、活性化されると、嘔吐還流(vomiting reflux)をもたらすことが判明した。NK-1受容体アンタゴニストはNK-1受容体が発するシグナルを遮断する。

#### 【0085】

これらのGI修飾療法の1の実施態様において、このGI修飾療法はNK-1受容体アンタゴニストを用いる。これらのGI修飾療法の1の実施態様において、アプレブリタント(エメンド(登録商標))が、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストおよびコルチコステロイドと組み合わせて、チピファルニブまたはR208176あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の療法を開始する1時間前に、1日目に125mgの用量で、つづいて2日および3日目に80mgの用量で構成される、3日治療として投与される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、ホサブレピタント(エメンド(登録商標)IV)が、5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストおよびコルチコステロイド(デキサメタゾン)と組み合わせて、チピファルニブまたはR208176の療法を開始する最大30分前までに、ホサブレピタントを150mgの単回用量で投与し、つづいてデキサメタゾンを12mgの単回用量で、オダンセトロンなどの5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストを単回用量で構成され、チピファルニブまたはR208176療法を開始する最大30分前までにホサブレピタントを最大150mgまでの単回用量で、つづいて1日目にデキサメタゾンを8mgの単回用量で、オダンセトロンなどの5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストを単回用量で、および2日目~4日目にデキサメタゾンを8mgの単回用量で投与することからなる、日治療として投与される。

#### 【0086】

##### H<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト

H<sub>2</sub>受容体アンタゴニストは、胃中の壁細胞(特にヒスタミンH<sub>2</sub>受容体)に対するヒスタミンの作用を遮断し、これら細胞による酸の産生を減らすのに使用される一連の薬物である。H<sub>2</sub>アンタゴニストは消化不良の治療に使用される。

#### 【0087】

これらのGI修飾療法の1の実施態様において、このGI修飾療法はH<sub>2</sub>受容体アンタゴニストを用いる。これらのGI修飾療法の1の実施態様において、ラニチジン(ザンタック(登録商標))が、チピファルニブまたはR208176あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の療法の期間にわたって、1日に2回150mgの用量で、1日に4回最大150mgまでの用量で投与される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、ファモチジン(ペプシド(登録商標))が、チピファルニブまたはR208176の療法の期間にわたって、1日に1回40mgの用量で、1日に2回最大20mgまでの用量で、1日に2回最大40mgまでの用量で投与される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、シメチジン(タガメット(登録商標))が、チピファルニブまたはR208176の療法の期間にわたって、1日に1回400mgの用量で、1日に1回最大800mgまでの用量で、1日に1回最大1600mgまでの用量で、1日に2回最大800mgまでの用量で、1日に4回最大300mgまでの用量で、1日に4回最大400mgまでの用量で、1日に4回最大600mgまでの用量で投与される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、ニザチジン(アキシド)が、チピファルニブまたはR208176の療法の期間にわたって、1日に1回150mgの用量で、1日に1回最大300mgまでの用量で、1日に2回最大150mgまでの用量で投与される。

#### 【0088】

##### プロトンポンプ阻害剤

プロトンポンプ阻害剤は、胃壁細胞の分泌細胞表面でH<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase酵素系の特異的阻害により胃酸分泌を抑制する一連の抗分泌性化合物である。この酵素系は胃粘膜内で酸(プロトン)ポンプとみなされるため、このシステムの阻害剤は、それらが酸産生の最終工程を遮断するという点で、胃酸-ポンプ阻害剤として特徴付けられる。この効果は



用量依存的であり、刺激に拘わることなく、基底および刺激の両方の酸分泌の障害をもたらす。

#### 【 0 0 8 9 】

これらの G I 修飾療法の 1 の実施態様において、この G I 修飾療法は、プロトンポンプ阻害剤 ( P P I ) を用いる。これらの G I 修飾療法の 1 の実施態様において、オメプラゾール ( プリロセック ( 登録商標 ) ) が、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 あるいはもう一つ別のチピファルニブ誘導体の療法を開始する最大 4 日前までに、制酸剤と、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 の療法で治療する間、1 日に 1 回 2 0 m g の用量で、1 日に 1 回最大 4 0 m g の用量で組み合わせて投与される。これらの G I 修飾療法のもう一つ別の実施態様において、オメプラゾール / 炭酸ナトリウム ( ゼゲリッド ( 登録商標 ) ) が、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 の療法を開始する 1 日または数日前までに、チピファルニブで治療する間、1 日に 1 回 2 0 m g の用量で、1 日に 1 回最大 4 0 m g までの用量で投与される。これらの G I 修飾療法のもう一つ別の実施態様において、エソメプラゾールマグネシウム ( ネキシウム ( 登録商標 ) ) が、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 の療法を開始する少なくとも 1 時間前に、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 で治療する間、1 日に 1 回 2 0 m g の用量で、1 日に 1 回最大 4 0 m g までの用量で、1 日に 2 回最大 4 0 m g までの用量で投与される。これらの G I 修飾療法のもう一つ別の実施態様において、エソメプラゾールストロンチウムが、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 の治療を開始する少なくとも 1 時間前に、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 で治療する間、1 日に 1 回 2 4 . 6 5 m g の用量で、1 日に 1 回最大 4 9 . 3 m g までの用量で、1 日に 2 回最大 4 9 . 3 m g までの用量で投与される。これらの G I 修飾療法のもう一つ別の実施態様において、ランソプラゾール ( プレバシド ( 登録商標 ) ) が、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 の療法を開始する最大 2 時間前までに、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 で治療する間、ランソプラゾールを 1 日に 1 回 1 5 m g の用量で、1 日に 1 回最大 3 0 m g までの用量で、1 日に 1 回最大 6 0 m g までの用量で、1 日に 2 回最大 3 0 m g までの用量で投与される。これらの G I 修飾療法のもう一つ別の実施態様において、デキシランソプラゾール ( デキシラント ( 登録商標 ) ) が、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 の療法の最大 2 時間前までに、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 で治療する間、デキシランソプラゾールを 1 日に 1 回 3 0 m g の用量で、1 日に 1 回最大 6 0 m g までの用量で投与される。これらの G I 修飾療法のもう一つ別の実施態様において、パントプラゾール ( プロトニクス ( 登録商標 ) ) が、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 の療法の最大 7 日前までに、チピファルニブまたは R 2 0 8 1 7 6 で治療する間、1 日に 1 回 4 0 m g の用量で、1 日に 2 回最大 4 0 m g までの用量で投与される。

#### 【 0 0 9 0 】

下痢止め剤

下痢止め剤には 2 つの型があり、糞便の粘性を高めるものと、腸けいれんを遅くするものがある。増粘混合物 ( オオバコなど ) は水分を吸収する。このことは糞便の嵩を大きくする助けとなり、糞便をより堅いものとする。抗けいれん性下痢止め剤は大腸の腸筋神経叢にある  $\mu$  - オピオイド受容体に作用することにより腸のけいれんを遅らせる。腸筋神経叢の活動を抑え、それが次に腸壁の縦走平滑筋と輪状平滑筋の緊張を下げることにより、物質が腸に留まる時間が増え、より多くの水分が糞便より吸収されることを可能とする。抗けいれん剤もまた結腸の運動を低下させ、胃結腸反射を抑制する。

#### 【 0 0 9 1 】

これらの G I 修飾療法の 1 の実施態様において、この療法が下痢止め剤を用いることである。これらの G I 修飾療法の 1 の実施態様において、アトロピン / ジフェノキシラート ( ロモチル ( 登録商標 ) 、ロノックス ( 登録商標 ) ) が、1 日に 4 回ロモチル錠を 2 錠、あるいは 1 日に 4 回ロモチル ( 登録商標 ) 液を 1 0 m l の用量 ( 2 0 m g / 日 ) で初期制御が達成されるまで投与され、その後は、投与量を 1 日にわずか 5 m g ( 2 錠または液剤で 1 0 m l ) まで減らしてもよい。これらの G I 修飾療法のもう一つ別の実施態様において、ロペラミド H C l ( イモジウム ( 登録商標 ) ) が 4 m g ( カプセル 2 錠 ) の用量で、

つづいて2 mg (カプセル1錠)の用量で投与され、その後で糞便が形成されない場合に、最大16 mg (カプセル8錠)までの用量で投与される。これらのGI修飾療法のもう一つ別の実施態様において、サリチル酸ビスマス(カオペクタート(登録商標)、ペプト-ビスモール(登録商標))が、必要に応じて、2錠または30 mLで30分ないし1時間毎に投与され、24時間で最大8回までの用量で投与される。

#### 【0092】

##### 実施例

実施例1：チピファルニブ(R115777)を用いるHDV感染患者の治療

13人のがん患者による以前の研究では、最大56日間までの連続投与でMTDとして、BIDで経口的に投与したチピファルニブで300 mgであることを同定した。用量制限毒性は、13人の患者のうち4人で認められる顆粒球減少症および神経障害であり、有害事象(グレード3または4)により処理を停止した。200 mgの用量でBIDにて200日間投与した場合にDLTは何ら観察されなかった。最も頻度の高いAEは胃腸関連であると報告された。

#### 【0093】

チピファルニブまたはチピファルニブ誘導体のインビボでの効能を、投与する少なくとも6ヶ月前に患者の血清中に存在するHDV-RNAにより立証されるように、HDVに慢性的に感染した患者の治療にて実証するために、HDVに慢性的に感染した12人の患者を200 BIDのチピファルニブまたは250 mgのBIDのチピファルニブのいずれかで24週間治療する。効能は、1)4週間後に患者の血清中のHDV-RNAが>1の対数で低下し、治療して24週間後に完全に、またはほとんど検出できなくなるか、あるいは2)4週間後に患者の血清中のHDV-RNAが>1の対数で低下し、第12週でALT値が同時正規化すること、のいずれかで実証される。

#### 【0094】

実施例2：リトナビルと組み合わせたチピファルニブ(R115777)でのHDV感染患者の治療

実施例1に記載される等の研究結果は、有意な治療的利益のためには、少なくともある患者で、さらなる効能が必要とされる可能性のあることを示唆する。そのような患者のために、有意な治療的利益はチピファルニブまたはチピファルニブ誘導体をブースティング剤と組み合わせて投与することにより本発明に従って達成され得る。ブースティング剤の使用は、患者におけるチピファルニブの血清中濃度を上げ、チピファルニブの肝臓への暴露を増大させることによって、患者が有意な治療的利益を達成できるようにする。

#### 【0095】

HDVに感染した患者の治療において、リトナビルと組み合わせたチピファルニブのインビボでの効能を実証するために、12人のHDVに慢性的に感染した患者を、次のいずれか：200 mg BID チピファルニブ+100 mg QD リトナビル、250 mg BID チピファルニブ+100 mg QD リトナビル、100 mg QD チピファルニブ+100 mg QD リトナビル、150 mg QD チピファルニブ+100 mg QD リトナビル、200 mg QD チピファルニブ+100 mg QD リトナビル、または250 mg QD チピファルニブ+100 mg QD リトナビルで24時間治療する。効能は、1)4週間後に患者の血清中のHDV-RNAが>1の対数で低下し、治療して24週間後に完全に、またはほとんど検出できなくなるか、あるいは2)4週間後に患者の血清中のHDV-RNAが>1の対数で低下し、第12週でALT値が同時正規化すること、のいずれかで実証される。

#### 【0096】

実施例3：チピファルニブ(R115777)およびリトナビルの多剤混合剤を用いるHDV感染患者の治療

HDVに感染した患者の治療において、チピファルニブとリトナビルの多剤混合剤のインビボでの効能を実証するために、HDVに慢性的に感染した患者を、100-300 mgのチピファルニブ+100 mgのリトナビルを含有する錠剤またはカプセルを1日に1

10

20

30

40

50

回服用するか、または200 - 250 mgのチピファルニブ + 50 mgのリトナビルを含有する錠剤またはカプセルを1日に2回服用するかのいずれかで24週間治療する。効能は、1) 4週間後に患者の血清中のH D V - R N Aが> 1の対数で降下し、治療して24週間後に完全に、またはほとんど検出できなくなるか、あるいは2) 4週間後に患者の血清中のH D V - R N Aが> 1の対数で降下し、第12週でA L T値が同時正規化すること、のいずれかで実証される。

【0097】

実施例4：チピファルニブ(R208176)を用いるH D V感染患者の治療

H D Vに感染した患者の治療において、R208176のインピボでの効能を実証するために、臨床試験を、実施例1に記載されるとおりであるが、R208176を20 mgの用量にてB I Dで24週間服用して行う。

10

【0098】

実施例5：チピファルニブ(R208176)をリトナビルと組み合わせて用いるH D V感染患者の治療

H D Vに感染した患者の治療において、R208176をリトナビルと組み合わせたインピボでの効能を実証するために、臨床試験を、実施例2に記載されるとおりであるが、R208176を20 mgの用量にてQ DまたはB I Dで、リトナビルを100 mgにてQ Dで24週間服用して行う。

【0099】

実施例6：チピファルニブ(R208176)およびリトナビルの多剤混合剤を用いるH D V感染患者の治療

20

H D Vに感染した患者の治療において、R208176とリトナビルの多剤混合物のインピボでの効能を実証するために、臨床試験を、実施例3に記載されるとおりであるが、20 mgのR208176と100 mgのリトナビルとを含有する錠剤またはカプセルを1日に1回服用するか、20 mgのR208176と50 mgのリトナビルとを含有する錠剤またはカプセルを1日に2回服用するかのいずれかで24週間行う。

【0100】

本発明は、特定の態様、実施態様、および任意の特徴により具体的に開示されており、かかる態様、実施態様、および任意の特徴の修飾、改善および変形は当業者であれば用いることができ、そのような修飾、改善および変形は本発明の範囲内にあると考えられる。

30

【0101】

本発明は本明細書中に広範かつ一般的に記載される。一般的開示の範囲内にあるより狭小のスピーシーズおよび下位群のグルーピングも本発明の一部を形成する。さらには、本発明の特徴または態様がマーカッシュ形式の基に記載される場合、当業者であれば、本発明がマーカッシュ形式の基の個々のメンバーまたは下位群のメンバーによっても記載されていることを認識するであろう。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/063674																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61P 31/12 (2016.01) CPC - A61K 31/41 (2015.12) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61P 31/12, 31/14; A61K 31/40, 31/41, 31/435, 31/4439, 31/47, 31/675 (2016.01) CPC - A61K 31/40, 31/41, 31/435, 31/4439, 31/47, 31/675; G01N33/5765 (2015.12) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/86, 251, 267 CPC - A61K 31/40, 31/41, 31/435, 31/4439, 31/47, 31/675; G01N33/5765 (2015.12) (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google Scholar. Search terms used: method, treatment, therapeutic, administration, pharmaceutical, hepatitis, HDV, imidazol, tetrazole, chlorophenyl, mehanamine, ritonavir, cobicistat, tipifarnib, CYP3A4, R116777, R208176																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X -- Y</td> <td>WO 2011/088126 A2 (EIGER BIOPHARMACEUTICALS, INC.) 21 July 2011 (21.07.2011) entire document</td> <td>1, 2, 5-11 3, 4, 12-33</td> </tr> <tr> <td>X -- Y</td> <td>US 2003/0114471 A1 (VENET et al) 19 June 2003 (19.06.2003) entire document</td> <td>35-37, 40 38, 39</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>BLANCHET et al, "Use of FDA approved therapeutics with hNTCP metabolic inhibitory properties to impair the HDV lifecycle," Antiviral Res. 06 April 2014 (06.04.2014), Vol. 106, Pgs. 111-115, entire document</td> <td>3, 4, 12-33, 38, 39</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2013/0102526 A1 (ABBVIE INC.) 25 April 2013 (25.04.2013) entire document</td> <td>4, 38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 7,511,027 B2 (CASEY et al) 31 March 2009 (31.03.2009) entire document</td> <td>1-33, 35-40</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X -- Y	WO 2011/088126 A2 (EIGER BIOPHARMACEUTICALS, INC.) 21 July 2011 (21.07.2011) entire document	1, 2, 5-11 3, 4, 12-33	X -- Y	US 2003/0114471 A1 (VENET et al) 19 June 2003 (19.06.2003) entire document	35-37, 40 38, 39	Y	BLANCHET et al, "Use of FDA approved therapeutics with hNTCP metabolic inhibitory properties to impair the HDV lifecycle," Antiviral Res. 06 April 2014 (06.04.2014), Vol. 106, Pgs. 111-115, entire document	3, 4, 12-33, 38, 39	Y	US 2013/0102526 A1 (ABBVIE INC.) 25 April 2013 (25.04.2013) entire document	4, 38	A	US 7,511,027 B2 (CASEY et al) 31 March 2009 (31.03.2009) entire document	1-33, 35-40
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X -- Y	WO 2011/088126 A2 (EIGER BIOPHARMACEUTICALS, INC.) 21 July 2011 (21.07.2011) entire document	1, 2, 5-11 3, 4, 12-33																		
X -- Y	US 2003/0114471 A1 (VENET et al) 19 June 2003 (19.06.2003) entire document	35-37, 40 38, 39																		
Y	BLANCHET et al, "Use of FDA approved therapeutics with hNTCP metabolic inhibitory properties to impair the HDV lifecycle," Antiviral Res. 06 April 2014 (06.04.2014), Vol. 106, Pgs. 111-115, entire document	3, 4, 12-33, 38, 39																		
Y	US 2013/0102526 A1 (ABBVIE INC.) 25 April 2013 (25.04.2013) entire document	4, 38																		
A	US 7,511,027 B2 (CASEY et al) 31 March 2009 (31.03.2009) entire document	1-33, 35-40																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 19 January 2016		Date of mailing of the international search report <div style="font-size: 1.5em; font-weight: bold;">23 FEB 2016</div>																		
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/063674

**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.: 34  
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.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 38/21 (2006.01)</b>		A 6 1 K 38/21	
<b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b>		A 6 1 P 31/14	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>		A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 43/00	1 2 1
		A 6 1 P 43/00	1 1 7

(81)指定国 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,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 デイビッド・コリー

アメリカ合衆国 9 5 0 5 0 カリフォルニア州サンタ・クララ、ラファイエット・ストリート 1 1 1 5 番

(72)発明者 イングリッド・チュン

アメリカ合衆国 9 5 0 5 0 カリフォルニア州サンタ・クララ、ラファイエット・ストリート 1 1 1 5 番

(72)発明者 ジェフリー・エス・グレン

アメリカ合衆国 9 5 0 5 0 カリフォルニア州サンタ・クララ、ラファイエット・ストリート 1 1 1 5 番

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA44 DA22 NA05 ZA751 ZB331 ZB332 ZC202 ZC751  
4C086 AA01 AA02 BC28 BC82 CB05 GA07 GA10 GA12 MA01 MA02  
MA04 NA05 NA14 ZA75 ZB33 ZC20 ZC75