

(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2005-501880

(P2005-501880A)

(43) 公表日 平成17年1月20日(2005.1.20)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4402	A 6 1 K 31/4402	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/472	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-524520 (P2003-524520)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成14年8月21日 (2002. 8. 21)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月27日 (2004. 2. 27)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/026675		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02003/020206		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成15年3月13日 (2003. 3. 13)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 1
(31) 優先権主張番号	60/316, 745		5 4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成13年8月31日 (2001. 8. 31)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100098925
			弁理士 上田 敏夫
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 HIV療法におけるアタザナビルの使用

(57) 【要約】

HIV感染患者の血漿LDLおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を低下させる方法を開示する。本方法において、アタザナビル(BMS-232632)は、血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を示す患者のHIV感染を治療するのに用いることができるか、そのような療法に用いる問題のHIVプロテアーゼインヒビターと置き換えることができるか、またはチトクロームP450モノオキシゲナーゼにより代謝されるHIVプロテアーゼインヒビターと組み合わせて用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1またはそれ以上のHIVプロテアーゼインヒビターを用いる療法から生じるHIV感染患者の血漿LDLおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を低下させる方法であって、そのような治療に用いる問題のHIVプロテアーゼインヒビターを、HIVを阻害し、LDLおよび/またはトリグリセリドを低下させる量のアタザナビルに置き換えることを含む方法。

【請求項 2】

HIVプロテアーゼ療法を受けているHIV感染患者の血漿LDLおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を低下させる方法であって、該患者に有効HIV阻害量のアタザナビルを、HIV阻害量の少なくとも1の、チトクロームP450モノオキシゲナーゼにより代謝されるHIVプロテ 10
アーゼインヒビターと組み合わせて投与することを含む方法。

【請求項 3】

アタザナビルを、サクイナビル、インディナビル、アムプレナビル、ネルフィナビル、チパナビル、またはロピナビルから選ばれるHIVプロテアーゼインヒビターと組み合わせて投与する請求項2記載の方法。

【請求項 4】

アタザナビルをサクイナビルと組み合わせて投与する請求項3記載の方法。

【請求項 5】

血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を示す患者のHIV感染を治療する方法であって、該患者にHIV阻害量のアタザナビルを投与することを含む方法 20
。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIV感染患者における、1またはそれ以上のHIVプロテアーゼインヒビターの投与により生じるとされるある種の代謝的副作用を低下させる方法に関する。より詳細には、本発明は血中LDLおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を生じるHIVプロテアーゼインヒビターのHIVプロテアーゼインヒビター、アタザナビルへの置換、またはアタザナビルとそのような他のHIVプロテアーゼインヒビターの組み合わせに関する。

【背景技術】

【0002】

プロテアーゼインヒビターを含む組み合わせ抗レトロウイルス療法は、HIV感染の治療において特筆すべき進歩を示している。HIVプロテアーゼインヒビターは、他のクラスのHIVインヒビター(阻害剤)、例えばヌクレオシド逆転写酵素阻害剤または非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤と組み合わせるか、または他のHIVプロテアーゼインヒビターと共に、しばしばヌクレオシド逆転写酵素阻害剤および/または非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤と共に、いわゆる「カクテル」で用いることがある。プロテアーゼインヒビターの組み合わせはウイルス耐性に有効なことが示唆されている(例えば、U.S.6,100,277参照)。プロテアーゼインヒビターのリトナビルは、組み合わせて用いるとある種の他のプロテアーゼインヒビターの薬物動態を改善することも開示されている(例えば、U.S.6,037,157参照)。 40

【0003】

サクイナビル、インディナビル、リトナビル、ネルフィナビル、アムプレナビル、アタザナビル、チプラナビル、およびロピナビルを含む多くのHIVプロテアーゼインヒビターが市販されているか、臨床試験中である。アタザナビル(BMS-232632ともいわれる)は米国特許5,849,911および6,166,004に開示されている。米国特許6,087,383は、アタザナビルの結晶重硫酸塩を開示している。アタザナビルは、現在開発中で臨床評価を受けているアザペプチドインヒビターである。アタザナビルは、高い有効性と、好都合な耐性プロフィール、および1日1回の経口投与を支えるバイオアベイラビリティを有する。

【0004】

HIVプロテアーゼインヒビターを含むHIV療法剤の投与は、有意な数の患者に低密度リポタ 50

ンパク質(LDL)およびトリグリセリドの血漿濃度の上昇を含むある種の代謝異常を伴うことが解ってきた。LDL-コレステロールおよびトリグリセリドの血漿濃度の上昇は、アテローム性動脈硬化症および高トリグリセリド血症の早期発現の主な危険因子を構成し、心臓病および膵炎の発現の一因にもなるかもしれない。個々のプロテアーゼインヒビターは血清脂質プロファイルに対する効果が異なるが、一般に現在の経験では今日までそのようなインヒビターはすべてこの代謝障害を持っていた。リトナビルは最も高い効果を有するようであるが、インディナビル、ネルフィナビル、アムプレナビル、およびサクイナビルは血清脂質レベルに対する効果が幾分低いようである。プロテアーゼインヒビターの使用に関連したLDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルの上昇は、特に2またはそれ以上のプロテアーゼインヒビターを含む療法を用いる場合に問題が深刻化する。

10

【0005】

プロテアーゼインヒビターを服用しているHIV感染患者の高脂血症の頻度は、8%から高くても66%の範囲であることが報告されている(Pharmacotherapy, 1999, 19: 281-298参照)。

【0006】

上記問題の1つの推奨されている解決法は、HIVプロテアーゼインヒビター療法による血漿脂質レベルの上昇を伴う患者に抗高脂血症薬を投与することであった。しかしながら、最も一般に用いられる抗高脂血症薬、ヒドロキシメチルグルタリル補酵素A(HMG-CoA)還元酵素阻害剤、またはスタチンは、チトクロームP450アイソザイム系により代謝される。すなわち、少なくともシンバスタチンおよびロバスタチンのようないくつかのスタチンでは、スタチンの標準的用量でプロテアーゼインヒビター療法中のHIV感染患者における抗高脂血症効果を妨げるかもしれない。

20

(発明の要約)

【0007】

ある局面において、本発明は、LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を生じる1またはそれ以上のHIVプロテアーゼインヒビターを用いる療法を受けているHIV感染患者の血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を低下させる方法であって、そのような治療において、問題のHIVプロテアーゼインヒビターを、HIVを阻害し、LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドを低下させる量のアタザナビルで置き換えることを含む方法を提供する。高脂血症の低下はスタチンを用いて達成されるものと同様であるが、このクラスの脂質低下剤でみられる副作用がない。別の局面において、HIVプロテアーゼインヒビター療法を受けているHIV感染患者における血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を低下させる方法であって、該患者に有効HIV阻害量のアタザナビルを、HIV阻害量の少なくとも1の、チトクロームP450モノオキシゲナーゼにより代謝される他のHIVプロテアーゼインヒビターと組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

30

(本発明の詳細な説明)

【0008】

本発明は、アタザナビルが他のHIVプロテアーゼインヒビターと異なり、正常なHIV阻害用量で投与したとき、血漿LDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルに有意な影響を与えないという予期しない観察に基づく。

40

【0009】

アタザナビルを1年間服用している98名のHIV陽性患者について実施した臨床試験において、血漿LDL-コレステロールまたはトリグリセリドの増加はみられなかった。すなわち、アタザナビルは血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルが上昇したHIV陽性患者の治療に特に有用である。アタザナビルは単独療法として、または他の抗レトロウイルス薬、例えば、逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、および他のHIVプロテアーゼインヒビターを含む「カクテル」の部分として用いることができる。ある局面において、本発明は、血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を示す患者におけるHIV感染を治療する方法であって、該患者にHIV阻害量のアタザナビルを投与することを含む方法を提供する。

50

【0010】

アタザナビルは、HIVプロテアーゼインヒビターによる抗レトロウイルス療法から生じる血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を生じたHIV感染患者の治療に特に有用である。

【0011】

第II相無作為化試験において、アタザナビルの3種類の1日1回用量(200mg、400mg、および500mg)の安全性と抗HIV作用を1日3回投与のプロテアーゼインヒビターのネルフィナビル750mgと比較した。21名の患者にネルフィナビルをスタブジンおよびジダノシンと組み合わせて投与し、アタザナビルは、HIVウイルスロード >2000 コピー/ml(c/ml)の78名の治療未経験(以前に抗HIV療法を受けていない)患者に対し単独療法(2週間)として、次いでスタブジンおよびジダノシンと組み合わせて投与した。アタザナビル部門の患者は、ネルフィナビル治療患者と比べて少なくとも同等のウイルスロードの減少を示したが、脂質レベルには変化がみられず、一方、4週間後、ネルフィナビル部門の患者は総コレステロール、LDL-コレステロール、およびトリグリセリドレベルの増加を示した。

10

【0012】

別の第2段階、無作為化3部門第II相試験において、異なる2用量(400mgまたは600mg)のアタザナビルの抗ウイルス作用と代謝作用を、それぞれサクイナビルと組み合わせて48週間にわたりリトナビルと比較した。該プロテアーゼインヒビターは、ジダノシン、スタブジン、ラミブジン、またはジドブジンから選ばれる2のヌクレオシド逆転写酵素阻害剤と組み合わせて投与した。逆転写酵素阻害剤(ジダノシン+タブジン、スタブジン+ラミブジン、ジダノシン+ジドブジン、またはラミブジン+ジドブジンとして組み合わせて使用)の選択は、投与時の患者の表現型的感受性と医師の選択に基づいた。療法は以下の通りであった：

20

アタザナビル400mg QD + サクイナビル1200mg QD + 2のヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；
アタザナビル600mg QD + サクイナビル1200mg QD + 2のヌクレオシド逆転写酵素阻害剤；
リトナビル400mg BID + サクイナビル400mg BID + 2のヌクレオシド逆転写酵素阻害剤。

【0013】

患者は、最小24週間のプロテアーゼインヒビターを含むかまたは非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤を含む組み合わせ療法を受ける治療歴があり、抗レトロウイルス薬を体験していた。第1段階は約75名の対象を無作為化して該療法の安全性と抗ウイルス作用を評価した。第1段階の最初の安全性評価後、さらに300名の患者を第II段階で無作為化し、48週間にわたりベースラインからの血漿HIV RNAの低下の大きさと持続時間を評価した。2のアタザナビル群を、12週におけるベースラインからの総コレステロールの平均変化についてリトナビルと比較した。対比較の差の推定値は、アタザナビル600mg-リトナビル対で-49.1、アタザナビル400mg-リトナビル対で-28.7であった。総コレステロールはいずれのアタザナビル群でも上昇しなかった。12週におけるベースラインからの中央値の変化は、リトナビルの37mg/dLに比べ、アタザナビル600mgで-20mg/dL、アタザナビル400で5mg/dLであった。細分化コレステロールデータは、患者の約1/2においてベースラインおよび12週で利用可能であった。LDL-コレステロールは、いかなるアタザナビル群でもベースラインより上昇していなかった。

30

40

【0014】

2のアタザナビル群を12週のベースラインからのトリグリセリドの平均変化についてリトナビルと比較した。対比較の差の推定値は、アタザナビル600-リトナビルで-135.9、アタザナビル400mg-リトナビルで-155.2であった。12週におけるベースラインからの中央値の変化は、リトナビルの102mg/dLと比較してアタザナビル600mgで5mg/dL、アタザナビル400mgで-14mg/dLであった。該2群は12週にわたり同様の抗ウイルス効果を示した。この試験は、血漿LDL-コレステロールおよびトリグリセリドの上昇を伴う患者が血漿LDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルを低下させながらウイルス抑制を維持するためにアタザナビルを含む療法に効果的に切り替えることができることを示す。すなわち、本発明の方法は、さらなる副作用のリスクを生じ、他の薬物療法に悪影響を与え得るスタチン介入

50

の有効で安全な代替法を提供する。

【0015】

アタザナビルは単独で、またはレトロウイルス、特にHIVに対して活性な1またはそれ以上の他の医薬的活性物質と組み合わせて用いることができる。そのような他の物質は、例えば逆転写酵素阻害剤、例えばジドブジン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタビン、またはラミブジン、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばエファビレンズ(efavirenz)、または他のHIVプロテアーゼインヒビターであってよい。

【0016】

アタナニビルは通常、弱有機塩基として得られ、一般に医薬製剤用に米国特許6,166,004に記載のような医薬的に許容される酸付加塩に変換される。医薬組成物用の最も好ましい塩形は米国特許6,087,383に記載の重硫酸塩である。 10

【0017】

本発明の方法において、あるものは血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルが上昇しているHIV感染患者で始まる。本発明のある局面において、そのような患者はアタザナビル以外の1またはそれ以上のHIVプロテアーゼインヒビターによる抗レトロウイルス療法を受けたか、受けており、血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルの上昇を示す。そのような他のHIVプロテアーゼインヒビターは単独療法としてか、または1またはそれ以上の他の抗レトロウイルス薬、例えば逆転写酵素阻害剤または非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤も含む抗レトロウイルス療法の部分として与えてよい。そのような候補は十分なウイルス抑制を示すかもしれないが、高脂血症および早期循環器事象のリスクが増大しているかもしれない。 20

【0018】

本明細書で用いている用語「血漿LDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルの上昇」は、成人の高コレステロールの予防および管理のためのNational Cholesterol Education Program (NCEP)標準的治療法ガイドラインに基づく。2001年発行の最新ガイドラインでは、LDL-コレステロールで>130mg/dLおよびトリグリセリドで>150mg/dLの血漿レベルを上昇または「高い」とみなしている。本発明の方法は、血漿トリグリセリドレベルが>200mg/dLの患者、およびLDL-コレステロールレベルが>160mg/dLのリスクファクターや以前に循環器事象がない患者に対して特に有効である。もちろん、LDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルの「上昇(elevated)」の定義は、NCEPは心臓発作リスクファクターを評価し続けるので将来変化するかも知れない。したがって、用いている「LDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルの上昇」は、最新NCEPガイドラインに一致することを意図する。 30

【0019】

その局面の1において、本発明は、上記療法から問題の(血漿LDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルの上昇の原因となる薬剤)HIVプロテアーゼインヒビターを中止し、HIVを阻害し、血漿LDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルを低下させるのに有効な量のアタザナビルで置き換えることを含む。

【0020】

用いるアタザナビルの用量は、治療する患者の体重、年齢、および個々の病状、および投与方法といった因子に依存する。一般に、用量約3mg～約1.6g/人/日(1～3回の単回用量に分割)が適切である。成人患者に対する特に好ましい用量は、50-800、より好ましくは400-600、最も好ましくは400mgの1日1回投与である。 40

【0021】

本発明の方法に用いてよいアタザナビルの医薬組成物は、例えば米国特許6,166,004および6,087,383に記載されているものである。経口投与に適した形には、カプセル剤、錠剤、および経口サスペンション剤用粉末剤が含まれる。

【0022】

アタザナビルは、チトクロームP450モノオキシゲナーゼのインヒビターであることもわかっており、特に他のHIVプロテアーゼインヒビター、例えばサクイナビル、インディナビ 50

ル、ネルフィナビル、アムプレナビル、チパナビル、およびロピナビルを含む、この酵素により代謝される薬剤の薬物動態を改善することができる。したがって、アタザナビルは米国特許6,037,157に記載のリトナビルと同様の方法で作用し、同時に投与したHIVプロテアーゼインヒビターの血液レベルを増大する。リトナビルとのある著しい違いは、アタザナビルはリトナビルと用いる治療用量以下のレベルの代わりに通常の治療用量レベルで他のHIVプロテアーゼインヒビターを用いる組み合わせ療法に用いる。チトクロームP450モノオキシゲナーゼにより代謝される他のHIVプロテアーゼインヒビターに対する相乗効果のため、アタザナビルのそのような他のHIVプロテアーゼインヒビターとの同時使用は、同程度のウイルス抑制を維持しながらそのような他のHIVプロテアーゼインヒビターの使用用量を減らすことができる。例えば上記第II相試験において、サクイナビルの用量は、アタザナビルと組み合わせると1200mg、1日3回の推奨用量から1200mg、1日1回に調整することができるかもしれない。アタザナビルを他のHIVプロテアーゼインヒビターと組み合わせて用い、所望のウイルス抑制レベルを維持したままプロテアーゼインヒビター療法を受けたAIDS患者のLDL-コレステロールおよびトリグリセリドレベルを低下させることができる。

10

【0023】

アタザナビルと組み合わせるHIVプロテアーゼインヒビターの適切な用量は、アタザナビル/サクイナビルの組み合わせに用いた以下の方法により決定することができる。

【0024】

アタザナビルは、 K_i 2.4 μ Mの、ネルフィナビルおよびインディナビルに匹敵する中程度のチトクロームP450 3A酵素インヒビターである。後者の2化合物は、定常状態でサクイナビルの曝露(1200mg、1日3回(TID)投与)をそれぞれ392および364%増大させる。同様の増加がアタザナビルおよびサクイナビルの組み合わせで预期されるかを評価するため、多用量薬理学試験を行った。この試験は、サクイナビルの1200mg1日1回投与を支持するアタザナビルとの組み合わせによる曝露の3倍以上の増大は、現在市販されているサクイナビルの療法の1200mgTIDと同等であった。一定用量のアタザナビルを用い、サクイナビルの用量範囲が文献のものと同様のサクイナビル曝露(AUC(曲線下面積)およびC_{MIN}(最小濃度)を目標とすることを試験した。同様に、アタザナビルと組み合わせて使用する他のHIVプロテアーゼインヒビターの適切な用量を計算することができる。

20

【0025】

別の局面において、本発明は、HIVプロテアーゼインヒビター療法を受けているHIV感染患者の血漿LDL-コレステロールおよび/またはトリグリセリドレベルを低下させる方法であって、該患者に対し、有効HIV阻害量のアタザナビルを、HIV阻害量の少なくとも1の、チトクロームP450モノオキシゲナーゼにより代謝されるHIVプロテアーゼインヒビターと組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

30

【0026】

本発明は、有効HIV阻害量のアタザナビル、および有効HIV阻害量の少なくとも1の、チトクロームP450モノオキシゲナーゼにより代謝される他のHIVプロテアーゼインヒビターを含む医薬組成物も提供する。米国特許6,166,004に開示しているようなカプセル剤、錠剤、鼻スプレー剤、溶液剤、粉末剤、顆粒剤、エマルジョン剤、シロップ剤、坐剤、リポソーム、サスペンション剤などの形の組成物が本発明に適している。

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/020206 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/26675
- (22) International Filing Date: 21 August 2002 (21.08.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/316,745 31 August 2001 (31.08.2001) US
- (71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventor: BECHTOLD, Clifford, M.; 17 Streamview Circle, Guilford, CT 06437 (US).
- (74) Agent: MORSE, David, M.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CH, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/020206 A2

(54) Title: USE OF ATAZANAVIR IN HIV THERAPY

(57) Abstract: A method for reducing elevated plasma LDL and/or triglyceride levels in an HIV-infected patient is disclosed. In this method, atazanavir (BMS-232632) can be used to treat HIV infection in patients exhibiting elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels, can be substituted for an offending HIV protease inhibitor used in such therapy, or can be used in combination with an HIV protease inhibitor metabolized by cytochrome P450 monooxygenase.

WO 03/020206

1

PCT/US02/26675

USE OF ATAZANAVIR IN HIV THERAPY**REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS**

5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial Number 60/316,745 filed August 31, 2001.

TECHNICAL FIELD

10 This invention relates to methods for reducing certain metabolic side effects in HIV-infected patients, said side effects possibly resulting from the administration of one or more HIV protease inhibitors. More particularly, the invention relates to the substitution of the HIV protease inhibitor, atazanavir, for an HIV protease inhibitor causing elevated blood LDL and/or triglyceride levels or the combination of
15 atazanavir with such other HIV protease inhibitor.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Combination antiretroviral therapy that includes protease inhibitors represents
20 a significant advance in the therapy of HIV infection. HIV protease inhibitors may be combined with HIV inhibitors of other classes, e.g. nucleoside reverse transcriptase inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, or used with other HIV protease inhibitors, often also with nucleoside reverse transcriptase inhibitors and/or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, in so-called "cocktails".
25 Combinations of protease inhibitors have been suggested to combat viral resistance (see, for example, U.S. 6,100,277). The protease inhibitor, ritonavir, has also been disclosed as improving the pharmacokinetics of certain other protease inhibitors when used in combination (see, for example, U.S. 6,037,157).

30 A number of HIV protease inhibitors are on the market or under clinical investigation including saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, and lopinavir. Atazanavir (also referred to as BMS-232632) is disclosed in U.S. Patents 5,849,911 and 6,166,004. U.S. Patent 6,087,383 discloses

WO 03/020206

2

PCT/US02/26675

the crystalline bisulfate salt of atazanavir. Atazanavir is an azapeptide inhibitor currently in development and undergoing clinical evaluation. It has high potency, a favorable resistance profile, and bioavailability supportive of once-daily oral dosing.

5 Administration of HIV therapy containing HIV protease inhibitors has been found to be accompanied by certain metabolic abnormalities in a significant number of patients, including an elevation in plasma concentrations of low-density lipoproteins (LDL) and triglycerides. Elevation in plasma levels of LDL-cholesterol and triglycerides constitutes a major risk factor for the premature development of
10 atherosclerosis and hypertriglyceridemia, and may also contribute to the development of heart disease and pancreatitis. Individual protease inhibitors differ in their effects on serum lipid profiles, but in general, the current experience is that, to date, all such inhibitors have exhibited this metabolic liability. Ritonavir seems to have the greatest effect, while indinavir, nelfinavir, amprenavir, and saquinavir
15 appear to have somewhat reduced effects on serum lipid levels. The increased LDL-cholesterol and triglyceride levels associated with protease inhibitor use are of growing concern, particularly when regimens containing two or more protease inhibitors are employed.

20 The frequency of hyperlipidemia in HIV-infected patients taking protease inhibitors has been reported to range from 8% to as high as 66% (see *Pharmacotherapy*, 1999, 19:281-298).

One suggested solution to the above problem has been to administer
25 antilipidemic agents to patients having elevated plasma lipid levels resulting from HIV protease inhibitor therapy. However, the most commonly used antilipidemic agents, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, or statins, are metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme system. Thus, at least with some statins such as simvastatin and lovastatin, antihyperlipidemic efficacy in
30 HIV-infected patients on protease inhibitor therapy may be compromised at standard statin doses.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, there is provided by the present invention a method for reducing elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels in an HIV-
5 infected patient undergoing therapy with one or more HIV protease inhibitors resulting in such elevated LDL-cholesterol and/or triglyceride levels, comprising substituting in such therapy an HIV-inhibiting and LDL-cholesterol and/or triglyceride reducing amount of atazanavir for the offending HIV protease inhibitor. The reduction in hyperlipidemia is similar to that achieved by use of a statin, but
10 without the side effects seen with this class of lipid-lowering agents. In another aspect, there is provided a method for reducing elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels in an HIV-infected patient undergoing HIV protease inhibitor therapy which comprises administering to said patient an effective HIV-inhibiting amount of atazanavir in combination with an HIV-inhibiting amount of at
15 least one other HIV protease inhibitor which is metabolized by cytochrome P450 monooxygenase. In yet another aspect, there is provided a method for treating HIV infection in a patient exhibiting elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels comprising administering to said patient an HIV-inhibiting amount of atazanavir.

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is based on the unexpected observation that atazanavir, unlike other HIV protease inhibitors, has no significant effect on plasma LDL-
25 cholesterol and triglyceride levels when administered in normal HIV-inhibiting dosages.

In clinical studies carried out on 98 HIV-positive patients who have taken atazanavir for one year, no increases in plasma LDL-cholesterol or triglycerides were
30 observed. Thus, atazanavir is particularly useful in the treatment of HIV-positive patients who have elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels. It can be used as monotherapy or as part of a "cocktail" which would include other antiretroviral drugs such as reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse

WO 03/020206

4

PCT/US02/26675

transcriptase inhibitors, and other HIV protease inhibitors. In one aspect, then, the present invention provides a method for treating HIV infection in a patient exhibiting elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels comprising administering to said patient an HIV-inhibiting amount of atazanavir.

5

Atazanavir is especially useful in the treatment of HIV-infected patients who have elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels resulting from antiretroviral therapy with an HIV protease inhibitor.

10 In a Phase II randomized study, the safety and anti-HIV activity of three once daily doses of atazanavir (200 mg, 400 mg and 500 mg) was compared with 750 mg of the protease inhibitor, nelfinavir dosed three times daily. Twenty-one patients received nelfinavir in combination with stavudine and didanosine, while atazanavir was administered both as monotherapy (for two weeks) and then in combination with
15 stavudine and didanosine to 78 treatment-naïve (no prior anti-HIV therapy) patients with HIV viral loads >2000 copies per milliliter (c/mL). Patients in the atazanavir arms showed at least comparable reductions in viral load compared to the nelfinavir-treated patients, but displayed no changes in lipid levels, while after four weeks, those in the nelfinavir arm had an increase in total cholesterol, LDL-cholesterol and
20 triglyceride levels.

In another two-stage, randomized three-arm Phase II study, the antiviral activity and metabolic effects of atazanavir at two different doses (400 mg or 600 mg) was compared to ritonavir, each in combination with saquinavir over 48 weeks.
25 The protease inhibitors were administered in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors selected from didanosine, stavudine, lamivudine or zidovudine. The selection of reverse transcriptase inhibitors (used in combination as didanosine + stavudine, stavudine + lamivudine, didanosine + zidovudine, or lamivudine + zidovudine) was based on the patient's phenotypic sensitivity and the
30 physician's choice at the time of administration. The regimens were as follows:

atazanavir 400 mg QD + saquinavir 1200 mg QD + 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors

WO 03/020206

5

PCT/US02/26675

atazanavir 600 mg QD + saquinavir 1200 mg QD + 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors

5 ritonavir 400 mg BID + saquinavir 400 mg BID + 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors

10 Patients were anti-retroviral-experienced with a treatment history of receiving a minimum of 24 weeks of a protease inhibitor-containing or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing combination regimen. Stage 1 was to randomize approximately 75 subjects to assess the safety and antiviral activity of the regimens. Following an initial safety assessment of Stage I, an additional 300 patients were randomized into Stage II to assess the magnitude and duration of reduction of plasma HIV RNA from baseline through week 48. The two atazanavir groups were compared to ritonavir in terms of the mean change in total cholesterol from baseline at week 12. The difference estimates for the pairwise comparisons were -49.1 for the atazanavir 600 mg -ritonavir pair and -28.7 for the atazanavir 400 mg-ritonavir pair. Total cholesterol was not elevated on either of the atazanavir groups. The median changes from baseline at week 12 were -20 mg/dL for atazanavir 600 mg and 5 mg/dL for atazanavir 400 compared to 37 mg/dL for ritonavir. Fractionated cholesterol data were available at baseline and week 12 on approximately 1/2 of the patients. LDL-cholesterol was not elevated over baseline on any atazanavir group.

25 The two atazanavir groups were compared to ritonavir in terms of the mean change in triglycerides from baseline at week 12. The difference estimates for the pairwise comparisons were -135.9 for atazanavir 600-ritonavir and -155.2 for atazanavir 400 mg-ritonavir. The median changes from baseline at week 12 were 5 mg/dL for atazanavir 600 mg and -14 mg/dL for atazanavir 400 mg compared to 102 mg/dL for ritonavir. The two groups showed similar antiviral efficacy through week 12. This study shows that patients with elevated plasma LDL-cholesterol and triglycerides can be effectively switched to an atazanavir-containing therapy to maintain viral suppression while reducing LDL-cholesterol and triglyceride levels. Thus, the method of the present invention provides an effective and safe alternative to

WO 03/020206

6

PCT/US02/26675

statin intervention that can result in additional side effect risks and adversely impact other medications.

Atazanavir can be used alone or in combination with one or more other
5 pharmaceutically active substances that are active against retroviruses, especially HIV. Such other substances may be, for example, inhibitors of reverse transcriptase, e.g. zidovudine, didanosine, stavudine, zalcitabine, or lamivudine, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors such as efavirenz, or other HIV protease inhibitors.

10 Atazanavir is normally obtained as a weak organic base and is commonly converted for pharmaceutical formulation into pharmaceutically acceptable acid addition salts such as those described in U.S. Patent 6,166,004. A most preferred salt form for pharmaceutical compositions is the bisulfate salt described in U.S. Patent 6,087,383.

15 In the process of the present invention, one starts with an HIV-infected patient who has elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels. In one aspect of the invention, such patient has been or is undergoing antiretroviral therapy with one or more HIV protease inhibitors other than atazanavir and exhibits elevated plasma
20 LDL-cholesterol and/or triglyceride levels. Such other HIV protease inhibitor(s) may be given as monotherapy or as part of an antiretroviral therapy which also includes one or more other antiretroviral drugs such as reverse transcriptase inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Such candidates, although they may exhibit satisfactory viral suppression, may be of increased risk for hyperlipidemia and
25 premature cardiovascular events.

The term "elevated plasma LDL-cholesterol and triglyceride levels" as used herein is based on the National Cholesterol Education Program (NCEP) clinical practice guidelines for the prevention and management of high cholesterol in adults.
30 In the latest guidelines issued in 2001, plasma levels of >130 mg/dL of LDL-cholesterol and >150 mg/dL of triglycerides are considered elevated or "high". The process of the present invention is particularly useful for those patients having plasma triglyceride levels of >200 mg/dL and for those patients with no risk factors

WO 03/020206

7

PCT/US02/26675

or previous cardiovascular events having LDL-cholesterol levels of >160 mg/dL. The definition of "elevated" LDL-cholesterol and triglyceride levels may, of course, change in the future as the NCEP continues to evaluate heart attack risk factors. It is intended, then, that the term "elevated LDL-cholesterol and triglyceride levels" as used will be consistent with current NCEP guidelines.

In one of its aspects, the present invention involves discontinuing the offending (the drug responsible for the elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels) HIV protease inhibitor from the above regimen and substituting therefore an amount of atazanavir which is effective to inhibit HIV and to reduce plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels.

The dose of atazanavir to be employed depends on such factors as the body weight, age and individual condition of the patient to be treated and the mode of administration. In general dosages of from about 3 mg to approximately 1.6 grams per person per day, divided into 1 to 3 single doses, are suitable. An especially preferred dosage for adult patients is 50-800, more preferably 400-600 and most preferably 400 mg given once daily.

The pharmaceutical compositions of atazanavir that may be used in the process of the present invention are those described, for example, in U.S. Patents 6,166,004 and 6,087,383. Suitable forms for oral administration include capsules, tablets and powders for oral suspension.

Atazanavir has also been found to be an inhibitor of cytochrome P450 monooxygenase and can improve the pharmacokinetics of drugs metabolized by this enzyme, including particularly other HIV protease inhibitors such as saquinavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, tipranavir and lopinavir. Thus, it acts in a similar way to ritonavir described in U.S. Patent 6,037,157 to increase blood levels of the co-administered HIV protease inhibitor. One notable difference from ritonavir is that atazanavir is employed in combination therapy with other HIV protease inhibitors at its normal therapeutic dose level instead of the sub-therapeutic dose levels used with ritonavir. Because of its potentiating effect on other HIV protease inhibitors which

WO 03/020206

8

PCT/US02/26675

are metabolized by cytochrome P450 monooxygenase, use of atazanavir concomitantly with such other HIV protease inhibitors allows reduced dosages of such other HIV protease inhibitors to be used while maintaining the same degree of viral suppression. For example in the Phase II study described above, the dosage of saquinavir could be adjusted from its recommended dosage of 1200 mg 3 times daily to 1200 mg once daily when combined with atazanavir. Atazanavir can be used in combination with other HIV protease inhibitors to reduce LDL-cholesterol and triglyceride levels in AIDS patients undergoing protease inhibitor therapy while still maintaining the desired level of viral suppression.

10

The appropriate dose of the HIV protease inhibitor being combined with atazanavir can be determined by the following method which was used for the atazanavir/saquinavir combination:

Atazanavir is a moderate inhibitor of the cytochrome P450 3A enzyme comparable to nelfinavir and indinavir, with a K_i of 2.4 μ M. The latter two compounds increase the exposure of saquinavir (dosed at 1200 mg thrice-daily (TID)) by 392 and 364%, respectively, at steady-state. A multiple-dose pharmacology study was completed to evaluate if a similar increase could be expected for the combination of atazanavir and saquinavir. This study showed a greater than 3-fold increase in exposure, due to combination with atazanavir, supporting a 1200 mg once-daily saquinavir dosing, was equivalent to the currently marketed saquinavir regimen of 1200 mg TID. Using a constant dose of atazanavir the range of saquinavir doses were studied to target the saquinavir exposure (AUC (area under the curve) and CMIN (minimum concentration)) similar to those in the literature. Similarly, appropriate dosing of other HIV protease inhibitors to be used in combination with atazanavir can be calculated.

In another aspect, then, the present invention provides a method for reducing plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels in an HIV-infected patient undergoing HIV protease inhibitor therapy which comprises administering to said patient an effective HIV-inhibiting amount of atazanavir in combination with an

30

WO 03/020206

9

PCT/US02/26675

HIV-inhibiting amount of at least one HIV protease inhibitor metabolized by cytochrome P450 monooxygenase.

The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising
5 an effective HIV-inhibiting amount of atazanavir and an effective HIV-inhibiting
amount of at least one other HIV protease inhibitor which is metabolized by
cytochrome P450 monooxygenase. Compositions in the form of capsules, tablets,
nasal sprays, solutions, powders, granules, emulsions, syrups, suppositories,
liposomes, suspensions, etc. such as those disclosed in U.S. Patent 6,166,004 are
10 suitable for the present invention.

WO 03/020206

10

PCT/US02/26675

CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A method for reducing elevated plasma LDL and/or triglyceride levels in an HIV-infected patient resulting from therapy with one or more HIV protease inhibitors, comprising substituting an HIV-inhibiting and LDL and/or triglyceride reducing amount of atazanavir for the offending HIV protease inhibitor used in such therapy.
- 10 2. A method for reducing elevated plasma LDL and/or triglyceride levels in an HIV-infected patient undergoing HIV protease therapy which comprises administering to said patient an effective HIV-inhibiting amount of atazanavir in combination with an HIV-inhibiting amount of at least one HIV protease inhibitor
- 15 metabolized by cytochrome P450 monooxygenase.
3. The method of Claim 2 wherein atazanavir is administered in combination with an HIV protease inhibitor selected from saquinavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, tipranavir or lopinavir.
- 20 4. The method of Claim 3 wherein atazanavir is administered in combination with saquinavir.
5. A method for treating HIV infection in a patient exhibiting elevated plasma
- 25 LDL-cholesterol and/or triglyceride levels comprising administering to said patient an HIV-inhibiting amount of atazanavir.

30

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 March 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/020206 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/7072,
31/551

(21) International Application Number: PCT/US02/26675

(22) International Filing Date: 21 August 2002 (21.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/316,745 31 August 2001 (31.08.2001) US

(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
[US/US]; P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).(72) Inventor: BECHTOLD, Clifford, M.; 17 Streamview
Circle, Guilford, CT 06437 (US).(74) Agent: MORSE, David, M.; Bristol-Myers Squibb Com-
pany, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,CZ, DI, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BI, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ,
GW, MI, MR, NI, SN, TD, TG).Published:
— with international search report(88) Date of publication of the international search report:
2 October 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/020206 A3

(54) Title: USE OF ATAZANAVIR IN HIV THERAPY

(57) Abstract: A method for reducing elevated plasma LDL and/or triglyceride levels in an HIV-infected patient is disclosed. In this method, atazanavir (BMS-232632) can be used to treat HIV infection in patients exhibiting elevated plasma LDL-cholesterol and/or triglyceride levels, can be substituted for an offending HIV protease inhibitor used in such therapy, or can be used in combination with an HIV protease inhibitor metabolized by cytochrome P450 monooxygenase.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/26675												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/7072, 551 US CL : 514/50, 220 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) U.S. : 514/50, 220 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X, P</td> <td>Database MEDLINE on STN, No. 2003007811, SANNE et al. 'Results of a Phase 2 Trial of Atazanavir at Three Doses in Combination with Didanosine and Stavudine in Antiretroviral-Naive Subject,' abstract, JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, 2003, 32 (1) 18-29.</td> <td>1, 3-5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Database CAPLUS on STN, No. 2002:891974, DE CLERCQ, ERIK. 'New Anti-HIV Agents and Targets,' abstract, Medicinal Research Reviews, 2002, 22(6), 531-565.</td> <td>1, 3-5</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X, P	Database MEDLINE on STN, No. 2003007811, SANNE et al. 'Results of a Phase 2 Trial of Atazanavir at Three Doses in Combination with Didanosine and Stavudine in Antiretroviral-Naive Subject,' abstract, JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, 2003, 32 (1) 18-29.	1, 3-5	A	Database CAPLUS on STN, No. 2002:891974, DE CLERCQ, ERIK. 'New Anti-HIV Agents and Targets,' abstract, Medicinal Research Reviews, 2002, 22(6), 531-565.	1, 3-5			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X, P	Database MEDLINE on STN, No. 2003007811, SANNE et al. 'Results of a Phase 2 Trial of Atazanavir at Three Doses in Combination with Didanosine and Stavudine in Antiretroviral-Naive Subject,' abstract, JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, 2003, 32 (1) 18-29.	1, 3-5												
A	Database CAPLUS on STN, No. 2002:891974, DE CLERCQ, ERIK. 'New Anti-HIV Agents and Targets,' abstract, Medicinal Research Reviews, 2002, 22(6), 531-565.	1, 3-5												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.														
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Special categories of cited documents:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>* "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</td> </tr> <tr> <td>* "B" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>* "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</td> </tr> <tr> <td>* "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)</td> <td>* "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</td> </tr> <tr> <td>* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>* "&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Special categories of cited documents:		* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "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	* "B" earlier application or patent published on or after the international filing date	* "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	* "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)	* "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	* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	* "&" document member of the same patent family	* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Special categories of cited documents:														
* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "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													
* "B" earlier application or patent published on or after the international filing date	* "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													
* "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)	* "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													
* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	* "&" document member of the same patent family													
* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 06 March 2003 (06.03.2003)		Date of mailing of the international search report 15 APR 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Zohreh Fay Valerie Bell-Harnoff Telephone No. 703-308-1235												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/26675
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☐	Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	☒	Claim Nos.: 1-2 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: Please See Continuation Sheet
3.	☐	Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
	☐	No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/26675

Continuation of Box 1 Reason 2:

Present claim 2 relates to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "HIV protease inhibitors". The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only very limited number of such compounds. Moreover, the claimed combination, namely "one or more HIV protease inhibitors" in combination with atazanavir covers numerous possible combinations. In the present case, the claims so lack support, and the applications so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again this search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds specifically mentioned in the examples specified in claim 3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(c) PCT).

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

STN ONLINE

search terms: HIV protease inhibitors, LDL cholesterol, triglyceride, lipoprotein, atazanavir, saquinavir, indinavir, amprenavir, nelfinavir, tipranavir, lopinavir

フロントページの続き(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 31/18

F I

A 6 1 P 31/18

テーマコード (参考)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 クリフォード・エム・ベッチトールド

アメリカ合衆国06437コネチカット州ギルフォード、ストリームビュー・サークル17番

Fターム(参考) 4C086 AA01 BC17 BC30 BC50 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZC20

ZC33 ZC55