

(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2021-521118
(P2021-521118A)

(43) 公表日 令和3年8月26日(2021.8.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-555058 (P2020-555058)
 (86) (22) 出願日 平成31年4月10日 (2019. 4. 10)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年12月1日 (2020. 12. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/026837
 (87) 国際公開番号 W02019/200005
 (87) 国際公開日 令和1年10月17日 (2019. 10. 17)
 (31) 優先権主張番号 62/655, 697
 (32) 優先日 平成30年4月10日 (2018. 4. 10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/679, 573
 (32) 優先日 平成30年6月1日 (2018. 6. 1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 517311231
 アテア ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 02110 マサチューセッツ ボストン サマー ストリート 125
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 ソマドッシ ジャン-ピエール
 アメリカ合衆国 02110 マサチューセッツ ボストン サマー ストリート 125 シー/オー アテア ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肝硬変を伴うHCV感染患者の治療

(57) 【要約】

肝硬変を伴うHCV感染患者を治療するための構造:

(I) の化合物を含む医薬組成物及びその使用。

【選択図】 図 1 0

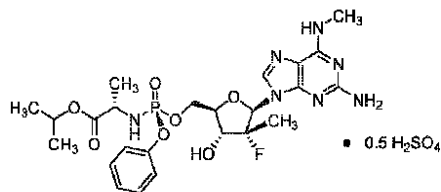


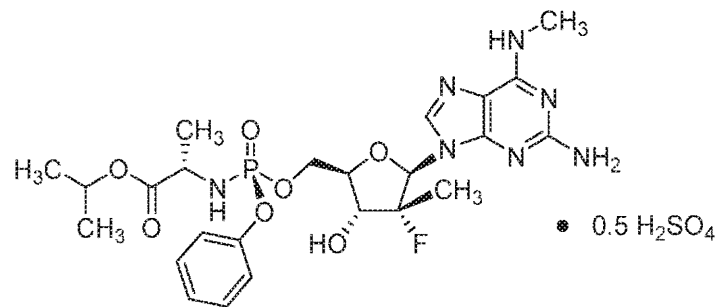
FIG. 10

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体剤形送達用の薬学的に許容可能な担体中の、有効量の式：

【化 1】



10

の化合物を含む、肝硬変を伴う H C V 感染患者の治療用の固体医薬剤形。

【請求項 2】

前記患者は、代償性肝硬変を有する、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

【請求項 3】

前記患者は、非代償性肝硬変を有する、請求項 1 に記載の固体医薬剤形。

【請求項 4】

前記患者は、チャイルド・ピュー A 肝硬変を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の固体医薬剤形。

20

【請求項 5】

前記患者は、チャイルド・ピュー B 肝硬変を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の固体医薬剤形。

【請求項 6】

前記患者は、チャイルド・ピュー C 肝硬変を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の固体医薬剤形。

【請求項 7】

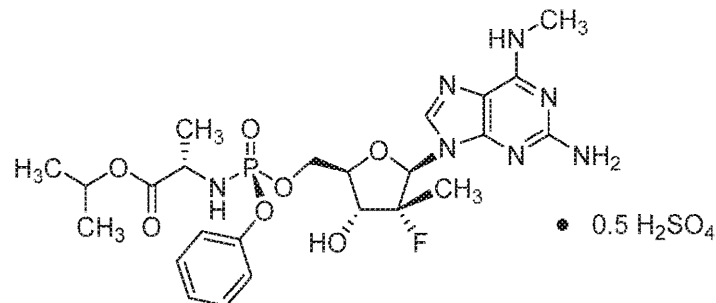
前記患者は、ヒトである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の固体医薬剤形。

【請求項 8】

肝硬変を伴う H C V 感染患者を治療する方法であって、任意に薬学的に許容可能な担体中の、有効量の式：

30

【化 2】



40

の化合物を提供することを含む、方法。

【請求項 9】

前記化合物は、経口投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記化合物は、制御放出によって投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

少なくとも 300 mg の前記化合物が投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

50

- 少なくとも400mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項13】
少なくとも500mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項14】
少なくとも600mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項15】
少なくとも700mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項16】
少なくとも800mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項17】
少なくとも850mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項18】
少なくとも900mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項19】
少なくとも950mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項20】
少なくとも1000mgの前記化合物が投与される、請求項8に記載の方法。
- 【請求項21】
前記化合物は、最大12週間投与される、請求項8～20のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項22】
前記化合物は、最大8週間投与される、請求項8～20のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項23】
前記化合物は、最大6週間投与される、請求項8～20のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項24】
前記化合物は、少なくとも6週間投与される、請求項8～20のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項25】
前記化合物は、少なくとも8週間投与される、請求項8～20のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項26】
前記化合物は、少なくとも12週間投与される、請求項8～20のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項27】
前記化合物は、1日に1回投与される、請求項8～26のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項28】
前記化合物は、1日置きに投与される、請求項8～26のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項29】
前記C型肝炎ウイルスは、遺伝子型1a、遺伝子型1b、遺伝子型2a、遺伝子型2b、遺伝子型3a、遺伝子型3b、遺伝子型4a、遺伝子型4d、遺伝子型5a、又は遺伝子型6である、請求項8～28のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項30】
前記C型肝炎ウイルスは、遺伝子型1aである、請求項29に記載の方法。
- 【請求項31】
前記C型肝炎ウイルスは、遺伝子型1bである、請求項29に記載の方法。
- 【請求項32】
前記C型肝炎ウイルスは、遺伝子型2a又は遺伝子型2bである、請求項29に記載の方法。
- 【請求項33】
前記C型肝炎ウイルスは、遺伝子型3aである、請求項29に記載の方法。

【請求項 34】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 3 b である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 4 a 又は遺伝子型 4 d である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 5 a である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 37】

前記患者は、代償性肝硬変を有する、請求項 8 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記患者は、非代償性肝硬変を有する、請求項 8 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記患者は、チャイルド・ピュー A 肝硬変を有する、請求項 8 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記患者は、チャイルド・ピュー B 肝硬変を有する、請求項 8 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記患者は、チャイルド・ピュー C 肝硬変を有する、請求項 8 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

別の抗 HCV 剤と組み合わせて前記化合物を投与することを更に含む、請求項 8 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

追加の抗 HCV 剤は、NS5A 阻害剤である、請求項 42 に記載の方法。

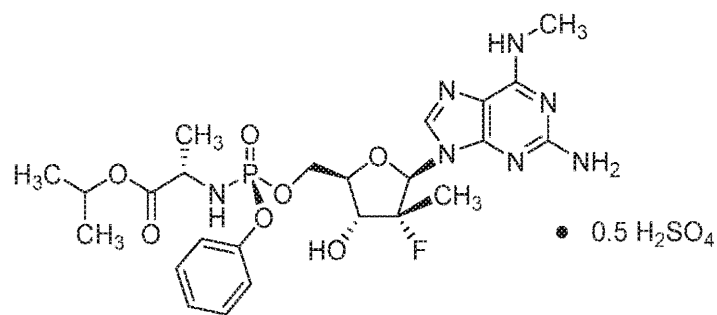
【請求項 44】

前記患者は、ヒトである、請求項 8 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

肝硬変を伴う HCV 感染患者を治療するための、任意に薬学的に許容可能な担体中の、有効量の構造：

【化 3】



の化合物。

【請求項 46】

前記化合物は、経口投与される、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 47】

前記化合物は、制御放出によって投与される、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 48】

少なくとも 600 mg の前記化合物が投与される、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 49】

少なくとも 700 mg の前記化合物が投与される、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 50】

10

20

30

40

50

少なくとも 800 mg の前記化合物が投与される、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 51】

少なくとも 900 mg の前記化合物が投与される、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 52】

少なくとも 1000 mg の前記化合物が投与される、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 53】

前記化合物は、最大 12 週間投与される、請求項 45 ~ 52 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 54】

前記化合物は、少なくとも 12 週間投与される、請求項 45 ~ 52 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 55】

前記化合物は、1日に1回投与される、請求項 45 ~ 54 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

前記化合物は、1日置きに投与される、請求項 45 ~ 54 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 1 a、遺伝子型 1 b、遺伝子型 2 a、遺伝子型 2 b、遺伝子型 3 a、遺伝子型 3 b、遺伝子型 4 a、遺伝子型 4 d、遺伝子型 5 a 又は遺伝子型 6 である、請求項 45 ~ 56 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 58】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 1 a 又は遺伝子型 1 b である、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 3 a 又は遺伝子型 3 b である、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 60】

前記患者は、代償性肝硬変を有する、請求項 45 ~ 59 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 61】

前記患者は、非代償性肝硬変を有する、請求項 45 ~ 59 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 62】

前記患者は、チャイルド・ピュー A 肝硬変を有する、請求項 45 ~ 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

前記患者は、チャイルド・ピュー B 肝硬変を有する、請求項 45 ~ 61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 64】

前記患者は、チャイルド・ピュー C 肝硬変を有する、請求項 45 ~ 61 のいずれか一項に記載の化合物。

40

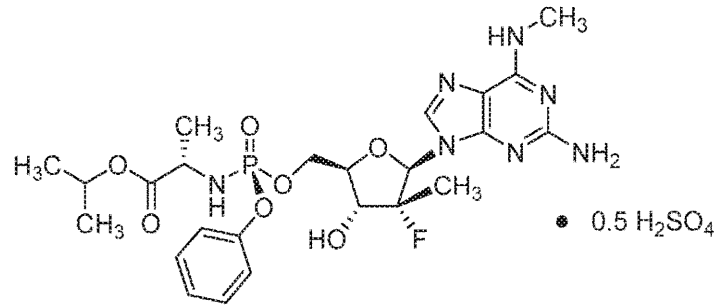
【請求項 65】

前記患者は、ヒトである、請求項 45 ~ 64 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 66】

肝硬変を伴う HCV 感染患者の治療用の医薬の製造における、任意に薬学的に許容可能な担体中の、有効量の構造：

【化 4】



10

の化合物の使用。

【請求項 67】

前記化合物は、経口投与される、請求項 66 に記載の使用。

【請求項 68】

前記化合物は、制御放出によって投与される、請求項 66 に記載の使用。

【請求項 69】

少なくとも 600 mg の前記化合物が投与される、請求項 66 に記載の使用。

【請求項 70】

少なくとも 800 mg の前記化合物が投与される、請求項 66 に記載の使用。

【請求項 71】

少なくとも 900 mg の前記化合物が投与される、請求項 66 に記載の使用。

20

【請求項 72】

少なくとも 1000 mg の前記化合物が投与される、請求項 66 に記載の使用。

【請求項 73】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 1 a、遺伝子型 1 b、遺伝子型 2 a、遺伝子型 2 b、遺伝子型 3 a、遺伝子型 3 b、遺伝子型 4 a、遺伝子型 4 d、遺伝子型 5 a、又は遺伝子型 6 である、請求項 66 ~ 72 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 74】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 1 a 又は遺伝子型 1 b である、請求項 73 に記載の使用。

30

【請求項 75】

前記 C 型肝炎ウイルスは、遺伝子型 3 a 又は遺伝子型 3 b である、請求項 73 に記載の使用。

【請求項 76】

前記患者は、代償性肝硬変を有する、請求項 66 ~ 75 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 77】

前記患者は、非代償性肝硬変を有する、請求項 66 ~ 75 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 78】

前記患者は、チャイルド・ピュー A 肝硬変を有する、請求項 66 ~ 77 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 79】

前記患者は、チャイルド・ピュー B 肝硬変を有する、請求項 66 ~ 77 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 80】

前記患者は、チャイルド・ピュー C 肝硬変を有する、請求項 66 ~ 77 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 81】

前記患者は、ヒトである、請求項 66 ~ 80 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2018年4月10日付けで出願された米国仮特許出願第62/655,697号及び2018年6月1日付けで出願された米国仮特許出願第62/679,573号の利益を主張するものである。これらの出願の全体が、引用することにより本明細書の一部をなす。

【0002】

本発明は、C型肝炎ウイルスに感染した肝硬変患者を治療するための、選択されたヌクレオチド化合物のヘミ硫酸塩の使用である。

10

【背景技術】

【0003】

C型肝炎ウイルス(HCV)はRNA一本鎖ウイルスであり、ヘパシウイルス属の一員である。一般に、HCVの急性期は感染後の最初の6ヶ月であり、症状としては倦怠感、食欲不振及び黄疸を挙げることができる。免疫系又は薬物療法によって感染が解消される場合もあるが、解消されなければ、HCVは慢性期に突入する。慢性HCVの進行は肝臓の炎症、瘢痕化及び硬化を特徴とする。重度の瘢痕化及び硬化は肝硬変と呼ばれる。慢性HCVを有する人々の約20%は肝臓に徐々に損傷を受けて、15年~20年で肝硬変に進行する。世界中のおよそ7100万人が慢性HCVに感染しており、毎年およそ39万9000人がHCVにより、主に肝硬変及び肝細胞癌により死亡する。

20

【0004】

肝硬変は、代償性肝硬変又は非代償性肝硬変のいずれかに分類され得る。代償性肝硬変を伴う患者は、必ずしも肝硬変に関連する症状を有するとは限らず、無症状の食道静脈瘤又は胃静脈瘤を有する場合がある。非代償性肝硬変を伴う患者は、黄疸を含む肝硬変に関連した症候性合併症、及び腹水(腹部での体液増加による膨満)、静脈瘤出血(食道及び胃上部での拡張した静脈からの重度の出血)又は肝性脳症(肝臓が身体からアンモニアを除去することができない場合に発症する脳障害)を含む門脈圧亢進症に関連した症状を有する。

【0005】

チャイルド・ターコット・ピュー(CTP)スコアは、肝硬変及び門脈圧亢進症を伴う患者における転帰を正確に予測することが示されている。CTPスコアは、血清ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン時間、腹水、及び脳症のグレードの5つのパラメーターからなり、これらのパラメーターからのポイントの合計に基づいて、患者はA、B又はCのいずれかとして特徴付けられる。CTPスコアリングシステムで「A」を獲得した患者は軽度の肝障害と代償性肝硬変とを有するとみなされる一方で、CTPスコアリングシステムで「B」又は「C」を獲得した患者はそれぞれ中等度又は重度の肝疾患と非代償性肝硬変とを有するとみなされる。

30

【0006】

HCV非構造タンパク質NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼは、ウイルスRNA合成の開始及び触媒作用の役割を担う重要な酵素であるため、HCVの治療の重要な薬物標的である。NS5B阻害剤の2つの主要なサブクラスには、ヌクレオシド類似体及び非ヌクレオシド阻害剤(NNI)が含まれる。ヌクレオシド類似体は、ポリメラーゼに対する代替基質として作用する活性なトリホスフェートへと同化される(anabolized)。非ヌクレオシド阻害剤(NNI)は、タンパク質上のアロステリックな領域に結合する。ヌクレオシド又はヌクレオチドの阻害剤は天然ポリメラーゼ基質を模倣し、RNA転写の開始及び新生RNA鎖の伸長を阻害することにより連鎖停止剤として作用する。

40

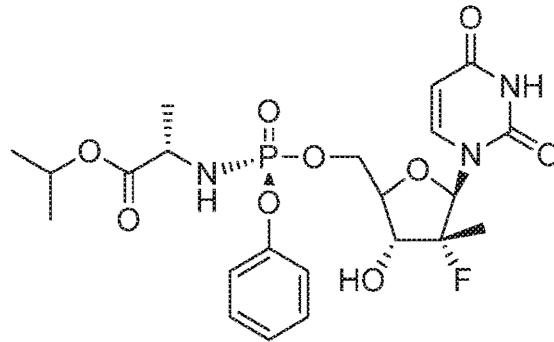
【0007】

2013年12月に最初のヌクレオシドNS5Bポリメラーゼ阻害剤であるソホスビル(ソバルディ(商標)、Gilead Sciences社)が承認された。ソバルディ(商標)は、肝細胞によって取り入れられるウリジンホスホロアミデートプロドラッグであり、細胞内

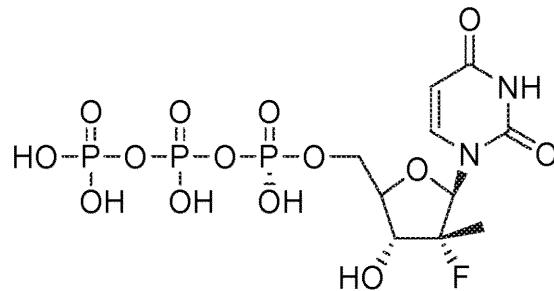
50

活性化を経て活性代謝産物である 2'-デオキシ-2'- α -フルオロ- β -C-メチルウリジン-5'-トリホスフェートを供給する。

【化 1】



ソバルディ(商標)



2'-デオキシ-2'- α -フルオロ- β -C-メチルウリジン-5'-トリホスフェート

【0008】

ソバルディ(商標)は、インターフェロンの同時投与を必要とせずに或る特定の種類のHCV感染を治療する安全性及び効力が実証された最初の薬物である。ソバルディ(商標)は、FDAから画期的治療薬指定の承認を受けた第3の薬物である。

【0009】

RNAポリメラーゼをターゲティングすることに加えて、特に併用療法においては、他のRNAウイルスタンパク質をターゲットとしてもよい。例えば、治療アプローチの異なる標的であるHCVタンパク質はNS3/4A(セリンプロテアーゼ)及びNS5A(HCVレプリカーゼの本質的な構成要素であり、細胞経路に対して一連の影響を及ぼす、非構造タンパク質)である。

【0010】

2014年、米国FDAは、慢性C型肝炎ウイルス遺伝子型1の感染を治療するためハルボニ(商標)(レジパスビル、NS5A阻害剤及びソホスブビル)を承認した。ハルボニ(商標)は、慢性HCV遺伝子型1の感染を治療するために承認された最初の配合錠である。また、非肝硬変患者においてインターフェロン又はリバビリンを伴う投与を必要としない、最初の承認された投薬計画でもある。さらに、FDAは、遺伝子型1 HCV感染を伴う成人に対して毎日1回、全て経口の、インターフェロン及びリバビリンを含まない治療法として、ソホスブビル(ソバルディ(商標))と組み合わせたシメプレビル(オリシオ(商標))を承認した。

【0011】

また米国FDAは、2014年、ダサブビル(非ヌクレオシドNS5Bポリメラーゼ阻害剤)と、オムピタスビル(NS5A阻害剤)と、パリタプレビル(NS3/4A阻害剤)と、リトナビルとを含む配合剤パックである、AbbVie社のヴィキラ・パック(商標)を承認した。ヴィキラ・パック(商標)は、代償性肝硬変の患者を含む遺伝子型1 HCV感染患者を治療するため、リバビリンと共に、又はリバビリンなしで使用可能である。ヴィキラ・パック(商標)はインターフェロンとの併用療法を必要としない。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

2015年7月、米国FDAは、HCV遺伝子型4及びHCV遺伝子型3の治療に対してテクニヴィ（商標）及びダクルインザ（商標）をそれぞれ承認した。テクニヴィ（商標）（オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル）は、瘢痕化及び肝硬変のない患者におけるHCV遺伝子型4の治療について、リバビリンとの併用に対して承認され、これはインターフェロンの同時投与を必要としない、HCV-4感染患者に対する第1選択である。ダクルインザ（商標）は、HCV遺伝子型3感染を治療するため、ソバルディ（商標）との使用に対して承認された。ダクルインザ（商標）は、HCV遺伝子型3の治療において安全性及び効力が実証された、インターフェロン又はリバビリンの同時投与を必要としない最初の薬物である。

10

【 0 0 1 3 】

2015年10月、米国FDAは、HCV治療のヴィキラ・バック及びテクニヴィが、主として基礎となる進行した肝臓病を伴う患者において重篤な肝傷害を引き起こす場合があると警告し、安全性に関する追加情報をラベルに追加するよう要求した。

【 0 0 1 4 】

現在承認されているHCVに対する他の治療法として、リバビリン（レベトール（商標））と共に投与される場合があるインターフェロンアルファ-2b又はペグ化インターフェロンアルファ-2b（ペグイントロン（商標））、NS3/4Aテラプレビル（インシベック（商標）、Vertex社及びJohnson & Johnson社）、ボセプレビル（ピクトレリス（商標）、Merck社）、シメプレビル（オリシオ（商標）、Johnson & Johnson社）、パリタプレビル（AbbVie社）、オムビタスビル（AbbVie社）、（NNI）ダサブビル（ABT-333）、グレカプレビル／ピブレンタスビル（マヴィレット（商標））及びMerck社のゼパティア（商標）（2つの薬物、グラゾプレビルとエルバスビルとの単錠の組み合わせ）が挙げられる。

20

【 0 0 1 5 】

米国肝臓病学会（AASLD）／米国感染症学会（IDSA）は、HCV遺伝子型1a、遺伝子型1b、遺伝子型2、遺伝子型3又は遺伝子型4のHCVに感染した代償性肝硬変を伴う治療未経験患者に併用療法を推奨している。GT1a型HCV、GT1b型HCV及びGT4型HCVに感染した代償性肝硬変を伴う患者には、固定日用量のエルバスビル／グラゾプレビル（ゼパティア（商標））、グレカプレビル／ピブレンタスビル（マヴィレット（商標））、レジパスビル／ソホスビル（ハルボニ（商標））又はソホスビル／ベルパタスビル（エプクルーサ（商標））が推奨される。GT2型HCV又はGT3型HCVに感染した代償性肝硬変を伴う患者には、固定日用量のエプクルーサ（商標）又はマヴィレット（商標）が推奨される。非代償性肝硬変を伴う任意の遺伝子型のHCV患者に推奨される治療は、専門知識を持った医師、理想的には肝臓移植の専門家に委ねられるべきである。非代償性肝硬変を伴うGT1、GT4、GT5又はGT6を有する患者に推奨される併用療法には、ハルボニ（商標）、エプクルーサ（商標）又はダクラタスビル及びソホスビルと共に、患者がリバビリン適格である場合にリバビリンの投与が含まれる。非代償性肝硬変を伴うGT2又はGT3を有する患者に推奨される併用療法には、エプクルーサ（商標）又はダクラタスビル及びソホスビルと共に、患者がリバビリン適格である場合にリバビリンの投与が含まれる。

30

40

【 0 0 1 6 】

マヴィレット（商標）及びその他のプロテアーゼ阻害剤を含むレジメンは、安全性の懸念から非代償性肝硬変を伴う患者には一般に禁忌である（これらの患者では、過度に高いPIの血漿レベルが予想され、これは肝臓毒性であり得る）。

【 0 0 1 7 】

ソバルディ（商標）は、FISSION研究及びPOSITRON研究で肝硬変HCVの治療に関して評価されている。FISSION研究により、患者の20%が肝硬変であるGT1型HCV、GT2型HCV又はGT3型HCVを有する327人の患者における12週間にわたるソホスビル-リバビリンの使用が評価された。ベースラインで肝硬変

50

を伴う患者の中で、ソホスブビル - リバビリンが投与された患者の 47% だけが持続的なウイルス学的応答を有した。POSITRON 研究では、慢性的な GT2 型 HCV 又は GT3 型 HCV に感染した患者における 2 つの第 3 相研究はソホスブビル - リバビリンで治療された。一方の試験では、ペグインターフェロンが選択肢ではなかった患者が登録され、もう一方の試験では、以前のインターフェロン療法に対して応答を有しなかった患者が登録された。どちらの研究でも、GT3 に感染した患者間で奏効率はより低く、GT3 に感染した患者の中では、肝硬変を伴う患者間で奏効率はより低かった。

【0018】

12 週間にわたるソバルディ (商標) とベルパタスビル (エブクルーサ (商標)) との併用は、6 つの全ての共通の HCV 遺伝子型に適応される唯一の利用可能なヌクレオシドを含むレジメンである。非代償性肝硬変を伴う患者の場合には、このレジメンにリバビリンを追加する必要があるが、代償性肝硬変を伴う患者の場合にはそれは必要とされない。しかしながら、新たに浮上したデータによれば、12 週間にわたるソバルディ (商標) とベルパタスビルとの併用は、GT3 b 型 HCV を有し代償性肝硬変を伴う患者において応答が不十分 (SVR12 = 50%) であった (非特許文献 1)。同様に、GT3 型 HCV を有し非代償性肝硬変を伴う患者においても、治療期間が 24 週間に倍増したにもかかわらず、またしても低い SVR12 率が観察された。リバビリンがレジメンに追加されるまで SVR12 は改善しなかった (非特許文献 2)。

10

【0019】

実際、GT3 肝硬変被験体での応答が不十分なことが、ソバルディ (商標) に構造的に近いウリジンヌクレオチドプロドラッグであるウプリホスブビル (MK-3682) の中止の唯一の理由であるように思われた (非特許文献 3)。C-BREEZE 1 研究において、ウプリホスブビルと NS5A 阻害剤のルザスビル (MK-8408) との併用を、31% が肝硬変を有した GT1 型 HCV、GT2 型 HCV、GT3 型 HCV、GT4 型 HCV 又は GT6 型 HCV を有する成人で試験した。この併用の効力は GT3 で最も低く、39 人の GT3 患者のうち 9 人にウイルス学的応答の欠如が報告され、9 人の患者のうち 6 人が肝硬変であった。C-BREEZE 2 研究において、参加者の 22% が代償性肝硬変を有した GT1 型 ~ GT6 型 HCV を有する被験体においてウプリホスブビルとルザスビルとの併用を評価した。C-BREEZE 1 と同様に、併用療法は GT3 において、特に GT3 肝硬変であった被験体において最も効果が低かった。GT3 患者における全体的な効力 (SVR12) は 76% であった。肝硬変 GT3 患者のサブセットでは 68% という更に低い SVR12 率が観察されたのに対して、非肝硬変 GT3 患者における SVR12 率は 80% であった。

20

30

【0020】

肝硬変の患者において安全、有効、かつ忍容性が良好な抗 HCV 療法開発が医学的に強く必要とされている。より強力な直接作用型抗ウイルス薬は、著しく治療期間を短縮し、全ての HCV 遺伝子型に感染した患者のコンプライアンス及び SVR (持続的ウイルス陰性化) 率を改善する可能性がある。

【0021】

したがって、肝硬変患者において HCV の感染を治療及び / 又は予防するための化合物、医薬組成物、方法及び剤形を提供することは、本発明の目的である。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0022】

【非特許文献 1】Wei L. et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in genotype 1-6 HCV-infected patients in China: results from a phase 3 clinical trial. Abs. 637. Hepatology. 2018;68(1, Suppl): 379A

【非特許文献 2】Curry MP et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. N Engl J Med. 2015;373:2618-28.

【非特許文献 3】Lawitz E, et al. C-BREEZE-2: Efficacy and safety of a two-drug d

50

irect-acting antiviral agent regimen ruzasvir 180 mg and uprifosbuvir 450 mg for 12 weeks in adults with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6. Abs. 61. Hepatology. 2017;66(1, Suppl): 34A-35A.

【発明の概要】

【0023】

以下に化合物2として示される化合物1のヘミ硫酸塩は、肝硬変HCV感染患者においてNS5B阻害剤として強力な抗ウイルス活性を示すことが見出された。化合物2は、肝硬変HCV、特に治療が困難なGT3に感染した被験体に効力がある。

【0024】

肝硬変患者及び非肝硬変患者における効力及び薬物動態の定常状態パラメーターを比較したデータ(実施例3及び実施例4並びに図6A~図6D)により、化合物2が肝硬変患者において効力を維持することが明らかに実証される。実際に、600mgの化合物2の投与後の代謝産物1-7の定常状態血漿トラフレベル(C)が、試験された全ての被験体に関してEC₉₅より高いことから、肝硬変患者における同等の印象的な活性が確認される。このデータは、化合物2が肝臓の硬変症、特に代償性肝硬変を伴う被験体において、HCVに対して活性を有する強力なプロドラッグであることを示している。600mgの用量の化合物2が投与されたGT1型HCV、GT2型HCV又はGT3型HCVに感染した肝硬変を伴う患者における24時間までのベースラインからの平均HCV RNA変化は2.4 log₁₀ IU/mLであり、600mg/日の化合物2の7日後のベースラインからの平均変化は、GT1、GT2又はGT3に感染した肝硬変患者において4.6 log₁₀ IU/mLの減少をもたらした。

10

20

【0025】

したがって、本発明は、治療を必要とする肝硬変宿主においてC型肝炎(HCV)を治療するための、任意に薬学的に許容可能な担体中での化合物2の使用である。一実施の形態では、肝硬変宿主は代償性肝硬変を有する。別の実施の形態では、宿主は非代償性肝硬変を有する。一実施の形態では、宿主はチャイルド・ピューA肝硬変を有する。一実施の形態では、宿主はチャイルド・ピューB肝硬変又はチャイルド・ピューC肝硬変を有する。

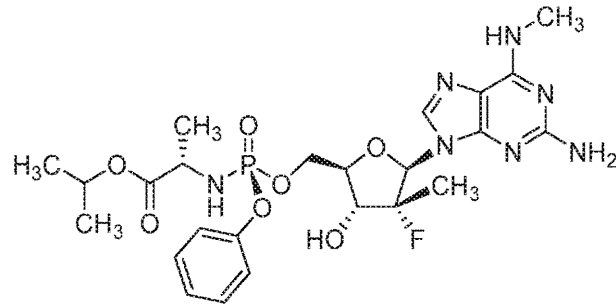
【0026】

化合物2は、化合物1、すなわちイソプロピル((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネートのヘミ硫酸塩とみなされる。化合物1は、国際公開第2016/144918号のPCT出願に開示されている。化合物2は、国際公開第2018/144640号のPCT出願に開示されている。

30

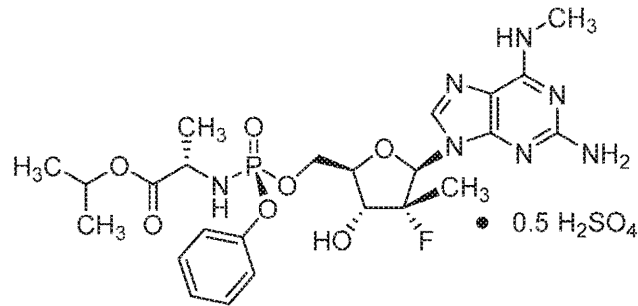
【0027】

【化2】



化合物1

10



化合物2

20

【0028】

Atea Pharmaceuticals, Inc.社はまた、米国特許第9,828,410号、同第10,000,523号、同第10,005,811号及び同第10,239,911号、米国特許出願公開第2018-0215776号の米国出願、並びに国際公開第2016/144918号、国際公開第2018/048937号及び国際公開第2018/144640号のPCT出願において、フラビウスの治療用に -D-2'-デオキシ-2'-フルオロ-2'-C-置換-2-修飾-N⁶-（モノメチル及びジメチル）プリンヌクレオチドを開示している。Atea社はまた、米国特許第10,202,412号及び国際公開第2018/009623号のPCT出願において、パラミクソウイルス感染症及びオルトミクソウイルス感染症の治療用に -D-2'-デオキシ-2'-置換-4'-置換-2-N⁶-置換-6-アミノプリンヌクレオチドを開示している。

30

【0029】

実施例3及び実施例4で論じられるように、GT1型HCV、GT2型HCV又はGT3型HCVを有する肝硬変被験体及び非肝硬変被験体におけるその安全性、薬物動態及び抗ウイルス活性について化合物2を評価した。重篤な有害事象、用量制限毒性又は早期中止は認められなかった。化合物2（600mg、550mgの化合物1に相当）の単回投与により、 $2.4 \log_{10} IU/mL$ の平均の最大HCV RNA減少がもたらされ、7日間の投薬レジメン（600mgを1日1回（QD））により、GT1b型HCV、GT2型HCV又はGT3型HCVに感染したチャイルド・ピューA肝硬変被験体において $4.5 \log_{10} IU/mL$ の平均の最大HCV RNA減少がもたらされる。E_{max}モデル（図7）は、 $2000 ng/mL \times h$ より大きな代謝産物1-7のAUCといった、少なくとも $4 \log$ 単位の最大ウイルス負荷の減少をもたらすと予想されるAUCを達成することによって、肝硬変患者における600mgのQDでの化合物2が最大の効力を生ずるといふ臨床所見を示している。

40

【0030】

本明細書に記載される剤形中の化合物2の重量は、特段の指示がない限り、塩形態に関するものである。遊離形の対応する投与量は、しばしば括弧内に示されている。例えば、

50

550 mg の用量の化合物 1 は、600 mg の化合物 2 と臨床的に等価である。

【0031】

化合物 2 は化合物 1 と同様に、細胞内でその対応する三リン酸ヌクレオチド（化合物 1 - 6）に変換され、これは活性代謝産物であり、RNA ポリメラーゼの阻害剤である（以下のスキーム 1 を参照）。化合物 1 - 6 は細胞内で産生されて、細胞から出て行かないため、血漿中では測定不可能である。しかしながら、5' - OH 代謝産物である化合物 1 - 7（スキーム 1 を参照）は細胞から排出されるため、血漿中で測定可能であり、細胞内活性代謝産物である化合物 1 - 6 の濃度の代替物として働く。

【0032】

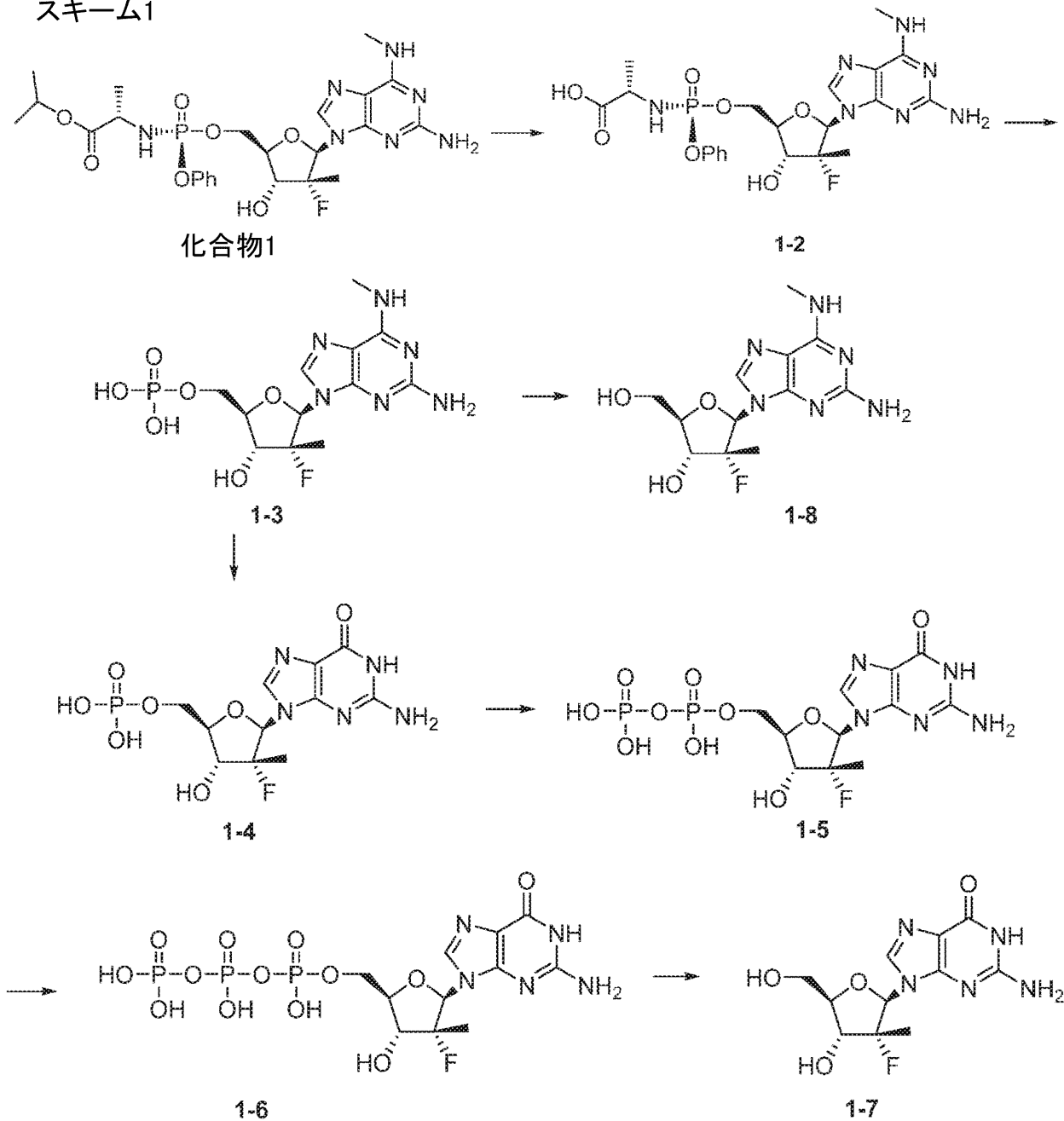
スキーム 1 は、化合物 1 及び化合物 2 の代謝経路を提供し、この代謝経路は、ホスホリアミデート（代謝産物 1 - 1）の初期脱エステル化を含み、代謝産物 1 - 2 を形成する。次に、代謝産物 1 - 2 は、N⁶ - メチル - 2, 6 - ジアミノプリン - 5' - モノホスフェート誘導体（代謝産物 1 - 3）に変換され、続いて、遊離 5' - ヒドロキシル - N⁶ - メチル - 2, 6 - ジアミノプリンヌクレオシド（代謝産物 1 - 8）及び 5' - モノホスフェートとしての（（2R, 3R, 4R, 5R） - 5 - （2 - アミノ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - 9H - プリン - 9 - イル） - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル）メチルリン酸二水素（代謝産物 1 - 4）に代謝される。代謝産物 1 - 4 は、相当するジホスフェート（代謝産物 1 - 5）に、続いて、活性トリホスフェート誘導体（代謝産物 1 - 6）に同化される。5' - トリホスフェートは、更に代謝されて、2 - アミノ - 9 - （（2R, 3R, 4R, 5R） - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - （ヒドロキシメチル） - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル） - 1, 9 - ジヒドロ - 6H - プリン - 6 - オン（1 - 7）を生成することができる。代謝産物 1 - 7 は、血漿中で測定可能であり、したがって、血漿中では測定不可能な活性トリホスフェート（1 - 6）に対する代替物である。

10

20

【化3】

スキーム1



10

20

30

40

50

【0033】

化合物、方法、剤形及び組成物は、HCVによって引き起こされる肝臓の硬変症を伴う治療を必要とする肝硬変宿主におけるHCVの治療のために提供される。或る特定の実施の形態では、化合物2は、少なくとも約100mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、又は1000mgの用量で投与される。或る特定の実施の形態では、化合物2は、最大12週間、最大10週間、最大8週間、最大6週間、又は最大4週間投与される。代替的な実施の形態では、化合物2は、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも10週間、又は少なくとも12週間投与される。或る特定の実施の形態では、化合物2は、少なくとも1日に1回、又は1日置きに投与される。一実施の形態では、化合物2は、3log単位、4log単位又は5log単位のHCV RNA減少を少なくとも達成する量でHCV陽性肝硬変患者に投与される。

【0034】

化合物、組成物、及び剤形はまた、抗HCV抗体陽性及び抗原陽性の状態、ウイルスによる慢性の肝臓炎症、進行性のC型肝炎に起因する肝臓癌（肝細胞癌（HCC））、慢性又は急性C型肝炎、C型劇症肝炎、慢性持続性C型肝炎及び抗HCVによる倦怠感等の関連病状を肝硬変被験体において治療するのに使用することができる。

【0035】

したがって、本発明は、以下の特徴を含む：

(a) 肝硬変患者、例えば代償性肝硬変患者におけるC型肝炎ウイルス感染症の治療用の医薬の製造における化合物2の使用、

(b) 肝硬変患者、例えば代償性肝硬変患者におけるC型肝炎の治療に使用される、任意に薬学的に許容可能な担体中の化合物2、

(c) 肝硬変患者、例えば代償性肝硬変患者におけるC型肝炎ウイルス感染症を治療するための治療的使用が意図される医薬を製造する方法であって、本明細書に記載される化合物2又は薬学的に許容可能な塩を製造において使用することを特徴とする、方法、及び、

(d) 薬学的に許容可能な担体又は希釈剤と共に、肝硬変の宿主を治療するのに有効な量の化合物2を含む医薬製剤。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】実施例3及び実施例4に記載されるような、92mg、275mg、368mg又は550mgの化合物1の化合物2相当量の単回投与後の非肝硬変GT1b型HCVに感染した被験体におけるベースラインからの平均HCV RNA変化を示すグラフである。x軸は投与後に測定された時間であり、y軸は \log_{10} IU/mLで測定されたベースラインからの平均HCV RNA変化である。

【図2】実施例3及び実施例4に記載されるような、化合物2による7日間のQDでの投薬後の非肝硬変GT1b型HCVに感染した被験体におけるベースラインからの平均HCV RNA変化を示すグラフである。x軸は初回投与後に測定された日数であり、y軸は \log_{10} IU/mLで測定されたベースラインからの平均HCV RNA変化である。

【図3】実施例3及び実施例4に記載されるような、600mg/日の化合物2（550mgの化合物1に相当）のQDでの投与後の非肝硬変GT1型HCVに感染した被験体、非肝硬変GT3型HCVに感染した被験体、及び肝硬変HCVに感染した被験体におけるベースラインからの平均HCV RNA変化を比較するグラフである。このグラフに示されるように、肝臓の硬変症を伴う被験体は、肝臓の硬変症を伴わない被験体と同様の平均HCV RNA変化を示した。x軸は初回投与後に測定された日数であり、y軸は \log_{10} IU/mLで測定されたベースラインからの平均HCV RNA変化である。

【図4A】実施例3及び実施例4に記載されるような、600mg/日の化合物2（550mgの化合物1に相当）のQDでの投与後の非肝硬変GT1b型HCVに感染した被験体におけるベースラインからの個々のHCV RNA変化のグラフである。x軸は初回投与後に測定された日数であり、y軸は \log_{10} IU/mLで測定されたベースラインからのHCV RNA変化である。

【図4B】実施例3及び実施例4に記載されるような、600mg/日の化合物2（550mgの化合物1に相当）のQDでの投与後の非肝硬変GT3型HCVに感染した被験体におけるベースラインからの個々のHCV RNA変化のグラフである。x軸は初回投与後に測定された日数であり、y軸は \log_{10} IU/mLで測定されたベースラインからのHCV RNA変化である。

【図4C】実施例3及び実施例4に記載されるような、600mg/日の化合物2（550mgの化合物1に相当）のQDでの投与後の肝硬変GT1型HCV、GT2型HCV又はGT3型HCVに感染した被験体におけるベースラインからの個々のHCV RNA変化のグラフである。x軸は初回投与後に測定された日数であり、y軸は \log_{10} IU/mLで測定されたベースラインからのHCV RNA変化である。

【図5】GT1/GT3型HCVに感染した肝硬変被験体及び非肝硬変被験体における代謝産物1-7の平均血漿濃度-時間プロファイルである。実施例3及び実施例4に記載さ

10

20

30

40

50

れるように、G T 1に感染した非肝硬変被験体には、138 mg / 日、275 mg / 日又は550 mg / 日のいずれかの化合物1の化合物2相当量をQ Dで投与し、G T 3に感染した非肝硬変被験体には、600 mg / 日の化合物2 (550 mg / 日の化合物1) をQ Dで投与し、G T 1 / G T 3に感染した肝硬変被験体には、600 mg の化合物2 (550 mg / 日の化合物1) をQ Dで投与した。x 軸は時で測定された時間であり、y 軸はng / mLで測定された平均血漿濃度である。

【図6 A】実施例3及び実施例4に記載されるような、非肝硬変G T 1 b型H C Vに感染した被験体についての、600 mg / 日のQ Dでの化合物2 (550 mg の化合物1に相当) 後の平均の代謝産物1 - 7血漿濃度 (左のy 軸) 及び平均H C V R N A減少 (右のy 軸) を時間に対してプロットしたグラフである。G T 1 bにおける化合物1のE C₉₅は、水平な破線 (- - - - -) として示されている。ドットは代謝産物1 - 7の定常状態血漿トラフレベル (C) を表し、この図に示されるように (C) は研究された全ての時点で一貫してE C₉₅を上回っている。左のy 軸はng / mLで測定された平均の代謝産物1 - 7血漿濃度であり、右のy 軸は550 mg のQ Dでの化合物1の後のlog₁₀ I U / mLで測定されたH C V R N A減少であり、x 軸は時で測定された時間である。

10

【図6 B】実施例3及び実施例4に記載されるような、非肝硬変G T 3型H C Vに感染した被験体についての、600 mg / 日のQ Dでの化合物2 (550 mg の化合物1に相当) の後の平均の代謝産物1 - 7血漿濃度 (左のy 軸) 及び平均H C V R N A減少 (右のy 軸) を時間に対してプロットしたグラフである。G T 3における化合物1のE C₉₅は、水平な破線 (- - - - -) として示されている。ドットは代謝産物1 - 7の定常状態血漿トラフレベル (C) を表し、この図に示されるように (C) は研究された全ての時点で一貫してE C₉₅を上回っている。左のy 軸はng / mLで測定された平均の代謝産物1 - 7血漿濃度であり、右のy 軸は550 mg のQ Dでの化合物1の後のlog₁₀ I U / mLで測定されたH C V R N A減少であり、x 軸は時で測定された時間である。

20

【図6 C】実施例3及び実施例4に記載されるような、肝硬変G T 1 b型H C Vに感染した被験体についての、600 mg / 日のQ Dでの化合物2 (550 mg の化合物1に相当) の後の平均の代謝産物1 - 7血漿濃度 (左のy 軸) 及び平均H C V R N A減少 (右のy 軸) を時間に対してプロットしたグラフである。G T 1 bにおける化合物1のE C₉₅は、水平な破線 (- - - - -) として示されている。ドットは代謝産物1 - 7の定常状態血漿トラフレベル (C) を表し、この図に示されるように (C) は研究された全ての時点で一貫してE C₉₅を上回っている。左のy 軸はng / mLで測定された平均の代謝産物1 - 7血漿濃度であり、右のy 軸は550 mg のQ Dでの化合物1の後のlog₁₀ I U / mLで測定されたH C V R N A減少であり、x 軸は時で測定された時間である。

30

【図6 D】実施例3及び実施例4に記載されるような、肝硬変G T 3型H C Vに感染した被験体についての、600 mg / 日のQ Dでの化合物2 (550 mg の化合物1に相当) の後の平均の代謝産物1 - 7血漿濃度 (左のy 軸) 及び平均H C V R N A減少 (右のy 軸) を時間に対してプロットしたグラフである。G T 1 bにおける化合物1のE C₉₅は、水平な破線 (- - - - -) として示されている。ドットは代謝産物1 - 7の定常状態血漿トラフレベル (C) を表し、この図に示されるように (C) は研究された全ての時点で一貫してE C₉₅を上回っている。左のy 軸はng / mLで測定された平均の代謝産物1 - 7血漿濃度であり、右のy 軸は550 mg のQ Dでの化合物1の後のlog₁₀ I U / mLで測定されたH C V R N A減少であり、x 軸は時で測定された時間である。

40

【図7】非肝硬変G T 1 b型H C V、非肝硬変G T 3型H C V、肝硬変G T 1 b型H C V、肝硬変G T 2型H C V、及び肝硬変G T 3型H C Vに感染した被験体について7日目に測定されたH C V R N A減少を、化合物2のQ Dでの投薬後の代謝産物1 - 7のA U Cに対してプロットしたE_{m a x}モデルである。実施例3及び実施例4に記載されるように、非肝硬変G T 1 b型H C Vを有する被験体には、150 mg、300 mg 又は600 mg の化合物2の多回漸増用量で7日間にわたって投与した。非肝硬変G T 3に感染した被験体及び肝硬変G T 1 / G T 2 / G T 3に感染した被験体には、600 mg の化合物2 (550 mg / 日の化合物1に相当) をQ Dで7日間にわたって投与した。このモデルから

50

、2000 ng/mL × h以上の代謝産物1-7曝露により7日間の投薬後に少なくとも4 logの最大ウイルス負荷の減少がもたらされることが予測される。150 mg用量の範囲は397 ng/mL × h ~ 1434 ng/mL × hであった。300 mg用量の範囲は1305 ng/mL × h ~ 2580 ng/mL × hであった。600 mg用量の範囲は2254 ng/mL × h ~ 5379 ng/mL × hであった。全ての被験体は、被験体が肝臓の硬変症を示すか否かにかかわらず、600 mgの化合物2の投与後に2000 ng/mL × hを超える代謝産物1-7曝露に達することができた。x軸はng/mL × hで測定された代謝産物1-7のAUCであり、y軸はlog₁₀スケールで測定された7日目のHCV RNA減少である。

【図8A】150 mgの1日1回(QD)での、300 mgのQDでの、及び600 mgのQDでの化合物2の後の1日目(破線)及び7日目(実線)における化合物1の平均血漿濃度のグラフである。各実線及び破線は、実施例4に記載される研究のパートCにおけるGT1b型非肝硬変被験体のコホートを表す。x軸は時で測定された時間であり、y軸はng/mLで測定された化合物1の平均血漿濃度である。

10

【図8B】150 mgの1日1回(QD)での、300 mgのQDでの、及び600 mgのQDでの化合物2の後の1日目(破線)及び7日目(実線)における代謝産物1-7の平均血漿濃度のグラフである。各実線及び破線は、実施例4に記載される研究のパートCにおけるGT1b型非肝硬変被験体のコホートを表す。x軸は時で測定された時間であり、y軸はng/mLで測定された代謝産物1-7の平均血漿濃度である。

【図9A】実施例4に記載されるような、GT1b型非肝硬変患者(コホート3c)、GT3非肝硬変患者(コホート1d)及び肝硬変患者(コホート1e)における600 mgの1日1回での化合物2の後の1日目(破線)及び7日目(実線)における化合物1の平均血漿濃度のグラフである。x軸は時で測定された時間であり、y軸はng/mLで測定された化合物1の平均血漿濃度である。

20

【図9B】実施例4に記載されるような、GT1b型非肝硬変患者(コホート3c)、GT3非肝硬変患者(コホート1d)及び肝硬変患者(コホート1e)における600 mgの1日1回での化合物2の後の1日目(破線)及び7日目(実線)における代謝産物1-7の平均血漿濃度のグラフである。x軸は時で測定された時間であり、y軸はng/mLで測定された代謝産物1-7の平均血漿濃度である。

【図10】ヘミ硫酸塩の化合物2の構造である。

30

【発明を実施するための形態】

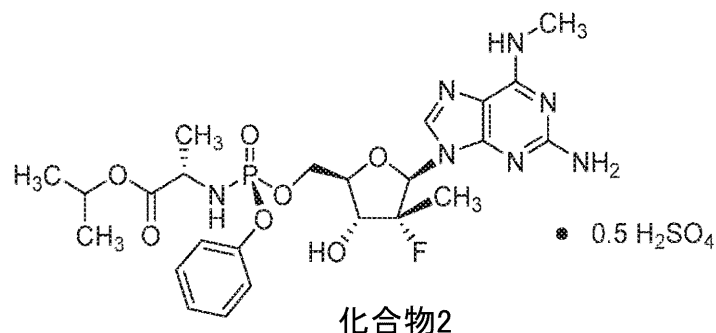
【0037】

本明細書中に開示する本発明は、任意に薬学的に許容可能な担体中、有効量の本明細書中に記載されるイソプロピル((S)-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-アミノ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネートのヘミ硫酸塩(化合物2)の投与を含むHCVウイルスに感染した又はHCVウイルスに曝露した肝硬変ヒト及び他の宿主動物の治療のための化合物、方法、組成物、及び固体剤形である。一実施形態では、肝硬変宿主は代償性肝硬変を有する。一実施形態では、宿主は非代償性肝硬変を有する。一実施形態では、宿主はチャイルド・ピユーA肝硬変を有する。代替的な実施形態では、宿主はチャイルド・ピユーB肝硬変又はチャイルド・ピユーC肝硬変を有する。

40

【0038】

【化 4】



10

【0039】

活性化化合物及び組成物はまた、肝硬変宿主において一連のHCV遺伝子型を治療するのに使用することができる。それぞれが多数のサブタイプを有するHCVの少なくとも6つの別個の遺伝子型が世界規模で同定されている。遺伝子型1～3は、世界中に蔓延しており、遺伝子型4、5及び6は、地理的に、より限定されている。遺伝子型4は、中東及びアフリカで一般的である。遺伝子型5は、殆どが南アフリカで見られる。遺伝子型6は、主に東南アジアに存在する。

【0040】

アメリカ合衆国において最も一般的な遺伝子型は、遺伝子型1であるが、遺伝子型及びサブタイプの規定が、治療タイプ及び治療期間に役立つ。例えば、異なる遺伝子型は、異なる投薬に対して異なって応答し、最適な治療時間は、遺伝子型感染に応じて様々である。遺伝子型内で、遺伝子型1a及び遺伝子型1b等のサブタイプも同様に、治療に対して異なって応答する。遺伝子型の1つのタイプによる感染は、異なる遺伝子型による後の感染を排除しない。

20

【0041】

実施例3に記載されるように、化合物2は、肝硬変患者においてGT1、GT2及びGT3に対して活性である。一実施形態では、化合物2は、HCV遺伝子型1、HCV遺伝子型2、HCV遺伝子型3、HCV遺伝子型4、HCV遺伝子型5又はHCV遺伝子型6に感染している肝臓の硬変症を伴う被験体の治療のために使用される。一実施形態では、化合物2は、HCV遺伝子型1a又はHCV遺伝子型1bに感染している肝臓の硬変症を伴う被験体の治療のために使用される。一実施形態では、化合物2は、HCV遺伝子型2a又はHCV遺伝子型2bに感染している肝臓の硬変症を伴う被験体の治療のために使用される。一実施形態では、化合物2は、HCV遺伝子型3aに感染している肝臓の硬変症を伴う被験体の治療のために使用される。一実施形態では、化合物2は、HCV遺伝子型3bに感染している肝臓の硬変症を伴う被験体の治療のために使用される。一実施形態では、化合物2は、HCV遺伝子型4a、HCV遺伝子型4b、HCV遺伝子型4c、HCV遺伝子型4d、HCV遺伝子型4f、HCV遺伝子型4g/4k又はHCV遺伝子型4oに感染している肝臓の硬変症を伴う被験体の治療のために使用される。一実施形態では、化合物2は、HCV遺伝子型5a又はHCV遺伝子型6aに感染している肝臓の硬変症を伴う被験体の治療のために使用される。一実施形態では、化合物2は、HCV遺伝子型6b、HCV遺伝子型6c、HCV遺伝子型6d、HCV遺伝子型6e、HCV遺伝子型6f、HCV遺伝子型6g、HCV遺伝子型6h、HCV遺伝子型6i、HCV遺伝子型6j、HCV遺伝子型6k、HCV遺伝子型6l、HCV遺伝子型6m、HCV遺伝子型6n、HCV遺伝子型6o、HCV遺伝子型6p、HCV遺伝子型6q、HCV遺伝子型6r、HCV遺伝子型6s、HCV遺伝子型6t又はHCV遺伝子型6uに感染している肝臓の硬変症を伴う被験体の治療のために使用される。

30

40

【0042】

特に、化合物2は、GT1型HCV、GT2型HCV、又はGT3型HCVに感染した肝硬変の被験体においてHCVに対して活性であること見出された。

【0043】

50

化合物 2 は、リン原子にて S - 立体化学を有する。代替的な実施形態では、化合物 2 は、純粋なエナンチオマーまでを含む任意の所望の比のリン R - エナンチオマー及び S - エナンチオマーの形態で使用することができる。幾つかの実施形態では、化合物 2 は、反対のエナンチオマーを少なくとも 90% 含まない形態で使用され、反対のエナンチオマーを少なくとも 98%、99%、又は更には 100% 含まない場合がある。別段の記載がない限り、鏡像異性体的に富化された (enantiomerically enriched) 化合物 2 は、反対のエナンチオマーを少なくとも 90% 含まない。さらに、代替的な実施形態では、ホルホルアミデートのアミノ酸は、D 若しくは L - 立体配置、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物で存在し得る。

【0044】

10

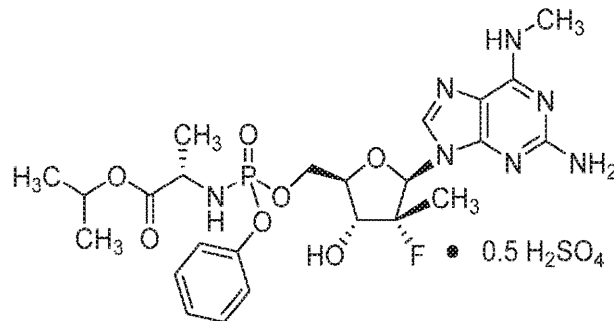
別段の規定がない限り、本明細書中に記載する化合物は、 α - D - 立体配置で提供される。代替的な実施形態では、化合物は、 α - L - 立体配置で提供され得る。同様に、キラリティーを示す任意の置換基は、ラセミ形態、エナンチオマー形態、ジアステレオマー形態、又はそれらの任意の混合物で提供され得る。ホスホルアミデートがキラリティーを示す場合、R 若しくは S キラルリン誘導体又はラセミ混合物を含むそれらの混合物として提供され得る。これらの立体配置の組み合わせは全て、本明細書中に記載する本発明における代替的な実施形態である。別の実施形態では、化合物 2 (ヌクレオチド又はヘミ硫酸塩) の水素の少なくとも 1 つを、重水素で置換することができる。

【0045】

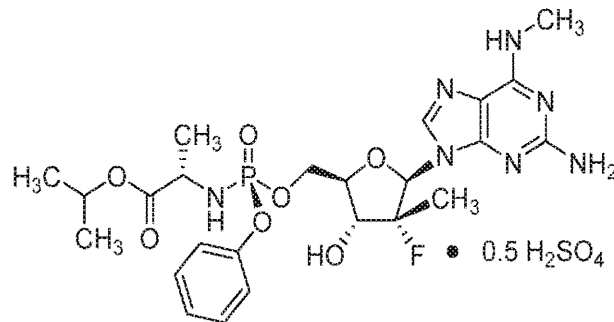
20

これらの代替的な立体配置として、下記が挙げられるが、これらに限定されない：

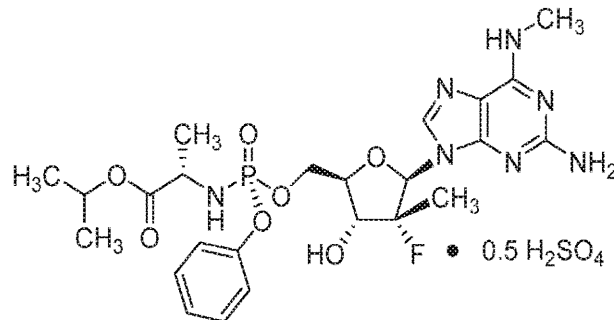
【化 5】



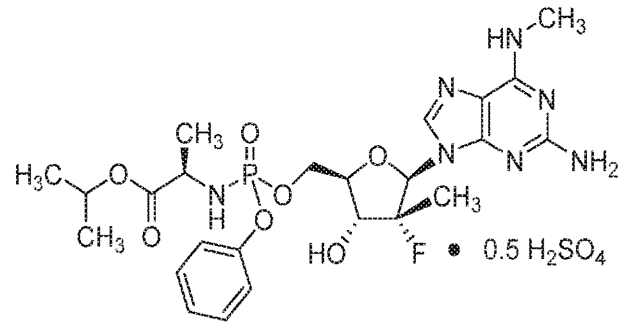
30



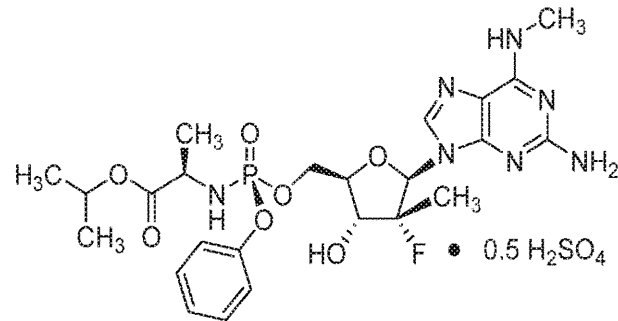
40



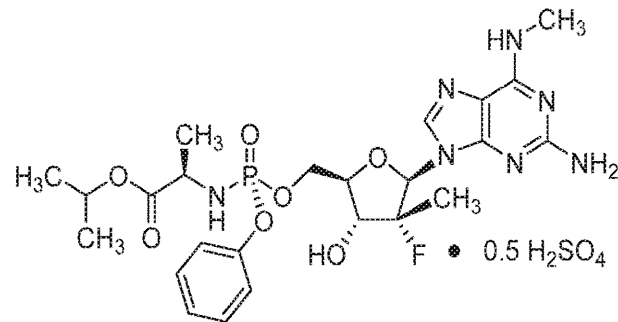
50



10



20



30

40

50

【 0 0 4 6 】

代替的な実施形態では、化合物 2 は、シュウ酸塩、硫酸塩又は HCl 塩として投与される。更なる代替的な薬学的に許容可能な塩の例は、生理学的に許容可能なアニオンを形成する酸と共に形成される有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、
 - ケトグルタル酸塩及び - グリセロリン酸塩である。硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩を含む適切な無機塩も形成され得る。当該技術分野でよく知られる標準的な手順を使用して、例えば、アミン等の十分に塩基性の化合物と生理学的に許容可能なアニオンをもたらす適切な酸とを反応させることによって、代替的な薬学的に許容可能な塩を得ることもできる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム又はリチウム）の塩又はアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）の塩を作製することもできる。

【 0 0 4 7 】

代替的な実施形態では、化合物 2 は、化合物の図解に記載されている特定のホスホロアミド酸エステル以外の化合物 1 のホスホロアミド酸エステルのヘミ硫酸塩として提供される。様々なエステル及びホスホエステルを含む広範囲のホスホロアミド酸エステルが当業者に知られており、その任意の組み合わせを使用して、本明細書に記載される活性化化合物をヘミ硫酸塩の形で提供することができる。

【 0 0 4 8 】

I . イソプロピル ((S) - (((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (2 - アミノ - 6 - (メチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニネートのヘミ硫酸塩 (化合物 2)

本発明の活性化合物は、化合物 2 であり、それは、その薬学的に許容可能な組成物又は固体剤形で提供することができる。一実施形態では、化合物 2 は、非晶質固体である。更なる実施形態では、化合物 2 は、国際公開第 2018/144640 号の PCT 出願に記載される結晶性固体である。

【0049】

II. イソプロピル((S)-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-アミノ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物 2)の代謝

化合物 1 及び化合物 2 の代謝は、5'-モノホスフェートの生産、続く N⁶-メチル-2, 6-ジアミノプリン塩基(1-3)の同化作用を含み、5'-モノホスフェートとして((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-アミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチルリン酸二水素(1-4)を生成する。次に、モノホスフェートは、活性なトリホスフェート種: 5'-トリホスフェート(1-6)に更に同化される。5'-トリホスフェートは、更に代謝されて、2-アミノ-9-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン(1-7)を生成することができる。或いは、5'-モノホスフェート 1-2 は、代謝されて、プリン塩基 1-8 を生成することができる。イソプロピル((S)-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-アミノ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネートに関する代謝経路をスキーム 1 に示す(上記スキーム 1 に示す)。

【0050】

III. 定義

本発明の文脈で使用される「D 立体配置」という用語は、非天然起源ヌクレオシドすなわち「L」立体配置の逆である、糖部分の天然立体配置を模倣する原理立体配置を指す。「」又は「アノマー」という用語は、ヌクレオシド類似体中のフラノース部分の平面の上にヌクレオシド塩基が形成される(配置される)ヌクレオシド類似体に関して使用される。

【0051】

「同時投与する」及び「同時投与」、又は併用療法という用語は、少なくとも 1 つの他の活性剤、例えば適切な場合、少なくとも 1 つの追加の抗 HCV 剤と組み合わせた、本発明による化合物 2 の投与を記載するため使用される。同時投与のタイミングは、患者を治療する専門医によって最適に決定される。薬剤が同時に投与されることが好ましい場合もある。代替的には、併用療法に対して選択された薬物は、異なる時に患者に投与されてもよい。当然ながら、2 以上のウイルス若しくは他の感染、又は他の病状が存在する場合、本発明の化合物を必要に応じて他の感染又は病状を治療するために他の薬剤と組み合わせてもよい。

【0052】

本明細書で使用される「宿主」という用語は、そこで HCV ウイルスを複製することができる、細胞株及び動物、典型的にヒトを含む、単細胞又は多細胞の生物を指す。宿主という用語は、具体的には、感染細胞、HCV ゲノムの全て又は一部を用いてトランスフェクトされた細胞、並びに動物、特に霊長動物(チンパンジーを含む)及びヒトを指す。本発明の大半の動物の適用において、宿主はヒト患者である。しかしながら、獣医学的用途は、或る特定の適応では、本発明によって明確に予想される(チンパンジー等)。宿主は、例えば、ウシ、ウマ、トリ、イヌ、ネコ等であってもよい。

【0053】

本明細書で使用される「肝硬変」という用語は、肝臓の後期の不可逆的な瘢痕化(線維

10

20

30

40

50

症)である。徴候及び症状には、倦怠感、出血又はあざのできやすさ、食欲不振、吐き気、脚、足又は足首のむくみ(浮腫)、体重減少、皮膚のかゆみ、皮膚及び目の黄変(黄疸)、腹部での体液蓄積(腹水)、皮膚のクモ状血管、手のひらの発赤、錯乱、嗜眠状態及び不明瞭発語(肝性脳症)が含まれる。

【0054】

肝硬変は、代償性肝硬変又は非代償性肝硬変のいずれかに分類され得る。代償性肝硬変を伴う患者は、必ずしも肝硬変に関連する症状を有するとは限らず、無症状の食道静脈瘤又は胃静脈瘤を有する場合がある。非代償性肝硬変を伴う患者は、黄疸を含む肝硬変に関連する症候性合併症を有する。

【0055】

チャイルド・ターコット・ピュー(CTP)スコアは、肝硬変及び門脈圧亢進症を伴う患者における転帰を正確に予測することが示されている。CTPスコアは、血清ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン時間、腹水、及び脳症のグレードの5つのパラメーターからなり、これらのパラメーターからのポイントの合計に基づいて、患者はA、B又はCのいずれかとして特徴付けられる。CTPスコアリングシステムで「A」を獲得した患者は軽度の肝障害と代償性肝硬変とを有するとみなされる一方で、CTPスコアリングシステムで「B」又は「C」を獲得した患者は中等度又は重度のそれぞれの肝疾患と、非代償性肝硬変とを有するとみなされる。

【0056】

同位体置換

本発明は、天然存在度を上回る、すなわち濃縮された同位体の量で原子の所望の同位体の置換を伴う化合物及び化合物2の使用を含む。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する、すなわち同数の陽子であるが中性子の数が異なる原子である。一般的な例として、またこれに限定されず、例えば、水素の同位体である重水素(^2H)及びトリチウム(^3H)を、記載される構造の任意の場所に使用してもよい。代替的には、又は追加的には、炭素の同位体、例えば ^{13}C 及び ^{14}C を使用してもよい。好ましい同位体の置換は、薬物の性能を改善するため、分子上の1以上の位置における水素の重水素への置換である。重水素は、代謝中の結合切断の位置で(- 重水素速度同位体効果)、又は結合切断部位に隣接して若しくはその部位近くに(- 重水素速度同位体効果)結合され得る。Achillion Pharmaceuticals, Inc. (国際公開第2014/169278号、及び国際公開第2014/169280号)は、分子の5位での重水素化を含む、それらの薬物動態又は薬効を改善するためのヌクレオチドの重水素化を記載している。

【0057】

重水素等の同位体による置換は、例えばin vivo半減期の増加、又は必要な投薬量の減少等のより大きな代謝安定性に起因する特定の治療上の利点を与えることができる。代謝性分解の部位における水素の重水素への置換は、その結合における代謝の速度を減少させるか、又はその結合における代謝を排除することができる。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、プロチウム(^1H)、重水素(^2H)及びトリチウム(^3H)を含む水素の任意の同位体であってもよい。したがって、文脈に明確な別段の指示がない限り、本明細書における化合物に対する言及は、全ての可能性のある同位体の形態を包含する。

【0058】

「同位体標識化」アナログという用語は、「重水素化アナログ」、「 ^{13}C 標識化アナログ」又は「重水素化/ ^{13}C 標識化アナログ」であるアナログを指す。「重水素化アナログ」という用語は、H-同位体、すなわち水素/プロチウム(^1H)が、H-同位体、すなわち重水素(^2H)によって置換された本明細書に記載される化合物を意味する。重水素置換は、部分的であってもよく、完全であってもよい。部分的な重水素置換は、少なくとも1つの水素が少なくとも1つの重水素によって置換されることを意味する。或る特定の実施形態では、同位体は任意の目的の位置の同位体中に90%、95%又は99%以上に濃縮される。幾つかの実施形態では、所望の位置で90%、95%又は99%に濃縮

10

20

30

40

50

されるのは重水素である。これに反する指定がなければ、重水素化は選択された位置において少なくとも80%である。ヌクレオシドの重水素化が、所望の結果をもたらす任意の置換可能な水素において起こる場合がある。

【0059】

IV. 治療又は予防の方法

本明細書で使用される治療は、HCVによって引き起こされる肝臓の硬変症を有するHCVに感染した宿主、例えばヒトに対する化合物2の投与を指す。一実施形態では、肝硬変宿主は代償性肝硬変を有する。代替的な実施形態では、肝硬変宿主は非代償性肝硬変を有する。一実施形態では、宿主はチャイルド・ピューA肝硬変を有する。代替的な実施形態では、宿主はチャイルド・ピューB肝硬変又はチャイルド・ピューC肝硬変を有する。

10

【0060】

本発明は、HCVの薬物耐性及び多剤耐性の形態を含むC型肝炎ウイルス、並びに関連する肝毒性を含む、肝硬変HCV感染の関連する疾患の状態、病状又は合併症、また同様に、特に、虚弱、食欲不振、体重減少、乳房腫大（特に男性において）、発疹（特に手のひらの）、血液凝固の問題、皮膚のクモ状血管、錯乱、昏睡（脳症）、腹腔の体液貯留（腹水）、食道静脈瘤、門脈圧亢進、静脈瘤出血、腎不全、脾腫、血球の減少、貧血、血小板減少症、黄疸、及び肝細胞癌等の肝硬変HCV感染の二次的な他の病状の治療又は予防の方法に関する。上記方法は、有効量の本明細書に記載される化合物2を、任意に少なくとも1つの追加の生理活性剤、例えば追加の抗HCV剤と組み合わせて、また薬学的に許容可能な担体、添加剤及び/又は賦形剤と更に組み合わせて、それを必要とする宿主、典型的にはヒトに投与することを含む。

20

【0061】

更に別の態様では、本発明は、肝硬変HCV感染、又は特に、関連する肝毒性、虚弱、食欲不振、体重減少、乳房腫大（特に男性における）、発疹（特に手のひらの）、血液凝固の問題、皮膚のクモ状血管、錯乱、昏睡（脳症）、腹腔の体液貯留（腹水）、食道静脈瘤、門脈圧亢進、静脈瘤出血、腎不全、脾腫、血球の減少、貧血、血小板減少症、黄疸、及び肝細胞（肝臓）癌を含む、肝硬変HCV感染の疾患状態、又は関連する疾患状態若しくは後続する疾患状態、病状又は合併症の阻止又は予防の方法であり、上記方法は、有効量の上に記載されるような化合物2を、薬学的に許容可能な担体、添加剤又は賦形剤と組み合わせて、また、任意に別の抗HCV剤と組み合わせて、リスクのある患者に投与することを含む。別の実施形態では、本発明の活性化合物を、肝炎に関連する肝臓移植の後、新たな臓器を保護するために患者に投与することができる。

30

【0062】

V. 医薬組成物及び剤形

本発明の態様では、本発明による医薬組成物は、任意に薬学的に許容可能な担体、添加剤又は賦形剤と組み合わせて、また少なくとも1つの他の活性化合物と更に任意に組み合わせて、若しくはそれと交互に（alternation with）、肝硬変HCV感染を治療するための抗HCVウイルスに有効な量の本明細書に記載される化合物2を含む。一実施形態では、本発明は、薬学的に許容可能な担体中の化合物2の固体剤形を含む。

40

【0063】

本発明の態様では、本発明による医薬組成物は、任意に薬学的に許容可能な担体、添加剤又は賦形剤と組み合わせて、また抗HCV剤等の少なくとも1つの他の抗ウイルス薬と更に任意に組み合わせて、肝硬変HCV感染を治療するための抗HCVに有効な量の本明細書に記載される化合物2を含む。

【0064】

本発明は、肝硬変C型肝炎ウイルス感染を治療するのに有効な量の本発明の化合物2、又はプロドラッグを薬学的に許容可能な担体又は賦形剤中に含む医薬組成物を含む。

【0065】

当業者は、治療の有効量が、治療される感染又は病状、その重症度、採用される治療計画、使用される薬剤の薬物動態、また同じく、治療される患者又は被験体（動物又はヒト

50

) に応じて変化し、またかかる治療量が主治医又は専門家によって決定可能であることを認識する。

【 0 0 6 6 】

本発明による化合物 2 を、薬学的に許容可能な担体との混合物に製剤化してもよい。一般に、経口投与用形態、特に丸剤又は錠剤等の固体剤形の医薬組成物を投与することが望ましい。或る特定の製剤は、非経口、静脈内、筋肉内、局所、経皮、バツカル、皮下、坐剤、鼻腔スプレーを含む他の経路により投与されてもよい。静脈内及び筋肉内の製剤は、しばしば、滅菌生理食塩水中で投与される。当業者は、製剤を水又は別のビヒクルにより可溶性にするため製剤を変更してもよく、例えば、これは、十分に当該技術分野の通常の知識である、わずかな変更（塩調製、エステル化等）によって、容易に遂行され得る。また、患者における最大の有益な効果に対する本発明の化合物の薬物動態を管理するため、本書に更に詳細に記載されるように、化合物 2 の投与経路及び投薬計画を修正することも、当業者の通常の作業に含まれる。

10

【 0 0 6 7 】

本発明による治療上活性な製剤内に含まれる化合物 2 の量は、本発明による所望の転帰を達成するのに、例えば、肝硬変 H C V 感染を治療するために、肝硬変 H C V 感染の可能性を減少するために、又は肝硬変 H C V、若しくは肝硬変 H C V に続発して起きる疾患状態、病状、及び / 又は合併症を含むその二次的影響の阻害、減少及び / 又は消失のために有効な量である。一般に、薬学的剤形における本発明の化合物の治療的有效量は、使用される化合物、治療される病状又は感染、及び投与経路に応じて、患者に対して 1 日当たり約 0 . 0 0 1 m g / k g ~ 約 1 0 0 m g / k g 以上、多くの場合、1 日当たり約 0 . 1 m g / k g よりわずかに少ない量 ~ 約 2 5 m g / k g より相当多い量の範囲に及び得る。化合物 2 は、患者における薬剤の薬物動態に応じて、患者に対して 1 日当たり約 0 . 1 m g / k g ~ 約 1 5 m g / k g の範囲の量でしばしば投与される。この投薬量範囲は、一般に、患者の血液 1 c c 当たり約 0 . 0 0 1 マイクログラム ~ 約 1 0 0 マイクログラム、約 0 . 0 5 マイクログラム ~ 約 1 0 0 マイクログラムの範囲に及ぶ場合がある活性化化合物の有効血中濃度をもたらす。

20

【 0 0 6 8 】

多くの場合、これらの感染を治療するために、これらの感染を予防するために、又はこれらの感染の発症を遅延させるために、及び / 又は肝硬変 H C V ウイルス感染、若しくは H C V の二次的疾患状態、病状若しくは合併症の可能性を低減するために、化合物 2 は、固体剤形で、約 2 5 0 マイクログラムから、最大約 8 0 0 ミリグラム又はそれ以上の範囲の量で、少なくとも 1 日に 1 回、例えば、少なくとも約 5 ミリグラム、1 0 ミリグラム、2 0 ミリグラム、2 5 ミリグラム、5 0 ミリグラム、7 5 ミリグラム、1 0 0 ミリグラム、1 5 0 ミリグラム、2 0 0 ミリグラム、2 5 0 ミリグラム、3 0 0 ミリグラム、3 5 0 ミリグラム、4 0 0 ミリグラム、4 5 0 ミリグラム、5 0 0 ミリグラム、5 5 0 ミリグラム、6 0 0 ミリグラム、6 5 0 ミリグラム、7 0 0 ミリグラム、7 5 0 ミリグラム、8 0 0 ミリグラム、8 5 0 ミリグラム、9 0 0 ミリグラム、9 5 0 ミリグラム、又は 1 0 0 0 ミリグラム又はそれ以上の量で、1 日に 1 回、2 回、3 回又は最大 4 回、医療提供者の指示に従って投与される。化合物 2 は多くの場合、経口投与されるが、非経口的に、局所的に、若しくは坐剤の形態で、及び鼻内で、鼻スプレーとして、又は本明細書中の別段の記載通りに投与され得る。より一般的には、化合物 2 は、錠剤、カプセル、注射、静脈内製剤、懸濁液、液体、エマルジョン、移植体、粒子、球体、クリーム、軟膏、坐剤、吸入形態、経皮形態、バツカル形態、舌下形態、局所形態、ゲル形態、粘膜形態等で投与される。

30

40

【 0 0 6 9 】

本明細書中の剤形が、ミリグラム重量用量を指す場合、それとは矛盾する別段の規定がない限り、化合物 2 の量（即ち、ヘミ硫酸塩の重量）を指す。

【 0 0 7 0 】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、単位剤形で、約 1 m g ~ 約 2 0 0 0 m g 、約

50

10 mg ~ 約1000 mg、約100 mg ~ 約800 mg、約200 mg ~ 約600 mg、約300 mg ~ 約500 mg、又は約400 mg ~ 約450 mgの化合物2を含有する剤形で存在する。或る特定の実施形態では、医薬組成物は、単位剤形で、最大約10 mg、約50 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg、約300 mg、約325 mg、約350 mg、約375 mg、約400 mg、約425 mg、約450 mg、約475 mg、約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、又は約1000 mg又はそれ以上の化合物2を含有する剤形で、例えば固体剤形で存在する。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約300 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約400 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約450 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約500 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約550 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約600 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約650 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約700 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約750 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約800 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約850 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約900 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約950 mgを送達する剤形で投与される。一実施形態では、化合物2は、少なくとも約1000 mgを送達する剤形で投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、最大12週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、最大10週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、最大8週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、最大6週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、最大4週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、少なくとも4週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、少なくとも6週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、少なくとも8週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、少なくとも10週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、少なくとも12週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、最大12週間、最大10週間、最大8週間、最大6週間又は最大4週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。或る特定の実施形態では、化合物2は、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも10週間又は少なくとも12週間にわたって少なくとも1日置きに投与される。一実施形態では、少なくとも約1000 mgの化合物2が、最大6週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。一実施形態では、少なくとも約900 mgの化合物2が、最大6週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。一実施形態では、少なくとも約800 mgの化合物2が、最大6週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。一実施形態では、少なくとも約700 mgの化合物2が、最大6週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投与される。一実施形態では、少なくとも約600 mgの化合物2が、最大6週間にわたって少なくとも1日1回、1日2回又は1日3回投

10

20

30

40

50

与される。一実施形態では、少なくとも約 550 mg の化合物 2 が、最大 6 週間にわたって少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与される。一実施形態では、少なくとも約 500 mg の化合物 2 が、最大 6 週間にわたって少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与される。一実施形態では、少なくとも約 450 mg の化合物 2 が、最大 6 週間にわたって少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与される。一実施形態では、少なくとも約 400 mg の化合物 2 が、最大 6 週間にわたって少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与される。一実施形態では、少なくとも約 350 mg の化合物 2 が、最大 6 週間にわたって少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与される。一実施形態では、少なくとも約 300 mg の化合物 2 が、最大 6 週間にわたって少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与される。一実施形態では、少なくとも約 200 mg の化合物 2 が、最大 6 週間にわたって少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与される。一実施形態では、少なくとも約 100 mg の化合物 2 が、最大 6 週間にわたって少なくとも 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与される。

10

【0071】

或る特定の実施形態では、肝硬変 G T 1 型 H C V 感染患者に投与された約 600 mg の化合物 2 の用量は、少なくとも 3 log、4 log 又は 5 log の H C V R N A 減少をもたらす。

【0072】

或る特定の実施形態では、肝硬変 G T 2 型 H C V 感染患者に投与された約 600 mg の化合物 2 の用量は、少なくとも 3 log、4 log 又は 5 log の H C V R N A 減少をもたらす。或る特定の実施形態では、肝硬変 G T 3 型 H C V 感染患者に投与された約 600 mg の化合物 2 の用量は、少なくとも 3 log、4 log 又は 5 log の H C V R N A 減少をもたらす。

20

【0073】

本明細書に別記されるような別の抗 H C V 化合物と組み合わせた化合物 2 の同時投与の場合、投与される本発明による化合物 2 の量は、同時投与される第 2 の薬剤、並びにウイルスに対する効力、患者の病状及び治療される疾患又は感染の重症度及び投与経路に応じて、約 0.01 mg / 患者 kg ~ 約 800 mg / 患者 kg 以上の範囲、又はそれより相当多い量である。他の抗 H C V 剤は、例えば約 0.01 mg / kg ~ 約 800 mg / kg の範囲の量で投与されてもよい。第 2 の活性剤の投薬量の例は、少なくとも 1 日に 1 回、約 250 マイクログラムから最大約 750 mg 以上の範囲の量、例えば、1 日に最大 4 回、少なくとも約 5 ミリグラム、10 ミリグラム、20 ミリグラム、25 ミリグラム、50 ミリグラム、75 ミリグラム、100 ミリグラム、150 ミリグラム、200 ミリグラム、250 ミリグラム、300 ミリグラム、350 ミリグラム、400 ミリグラム、450 ミリグラム、500 ミリグラム、600 ミリグラム、700 ミリグラム、800 ミリグラム、850 ミリグラム、900 ミリグラム、9050 ミリグラム、若しくは 1000 ミリグラム又はそれより多い量である。或る特定の好ましい実施形態では、化合物 2 は、一般に、患者における 2 つの薬剤の薬物動態に応じて、しばしば、約 0.5 mg / kg ~ 約 50 mg / kg 以上（通常、最大約 100 mg / kg）の範囲の量で投与され得る。これらの投薬量範囲は、一般に、患者において活性化合物の有効血中濃度をもたらす。

30

40

【0074】

本発明の目的について、本発明による組成物の予防的又は阻止的な有効量は、治療的有效量について上に述べられたものと同じ濃度範囲に含まれ、通常、治療的有效量と同じである。

【0075】

化合物 2 の投与は、連続的（静脈内点滴）から 1 日当たり数回の経口若しくは鼻内投与（例えば Q . I . D . ）、又は経皮投与に及ぶものであり、また、他の投与経路のうち、経口、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮（浸透増強剤を含んでもよい）、パッカル及び坐剤による投与を含んでもよい。また、経口投与経路に対する化合物のバイオアベイラビリティを増強するため、腸溶性経口錠剤を使用してもよい。最も有効な剤形は

50

、選択される特定の薬剤のバイオアベイラビリティ／薬物動態、また同様に患者の疾患の重症度に依存する。経口剤形は、投与の容易さ、及び予期される好都合な患者コンプライアンスのため、特に好ましい。

【0076】

本発明による医薬組成物を調製するため、しばしば、治療的有効量の本発明による化合物2を、従来の薬学的配合技術に従って薬学的に許容可能な担体と本質的に混合して服用量を生じる。担体は、例えば、経口又は非経口の投与に望ましい調剤形態に応じて多様な形態をとってもよい。経口剤形への医薬組成物の調製において、通常薬学的媒質のいずれを使用してもよい。したがって、懸濁液、エリキシル剤及び溶液等の液体経口調剤に対し、水、グリコール、油、アルコール、香料、防腐剤、着色剤等を含む好適な担体及び添加物を使用してもよい。散剤、錠剤、カプセル剤等の固体経口調剤、及び坐剤等の固形調剤に対し、デンプン、デキストロース等の糖担体、マニホールド、ラクトース、及び関連する担体、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を含む、好適な担体及び添加剤を使用してもよい。所望に応じて、錠剤又はカプセル剤は、標準的な技術によって腸溶性であってもよく、徐放性であってもよい。これらの剤形の使用は、患者における化合物のバイオアベイラビリティを著しく増強し得る。

10

【0077】

非経口製剤について、担体は、通常、滅菌水又は塩化ナトリウム水溶液を含むが、分散を補助するものを含む他の成分を含んでもよい。滅菌水が無菌として使用され維持されることになっている場合、当然に、組成物及び担体も滅菌されなければならない。また、注射用懸濁液を調製してもよく、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤等を利用してよい。

20

【0078】

また、薬学的に許容可能な担体を産生するため、リボソーム懸濁液（ウイルス性抗原に標的化されたリボソームを含む）を従来の方法によって作製してもよい。これは、本発明によるヌクレオシド化合物の遊離ヌクレオシド、アシル／アルキルヌクレオシド又はリン酸エステルプロドラッグの形態の送達に適切な場合がある。

【0079】

本発明による典型的な実施形態では、化合物2及び上記の組成物は、肝硬変HCV感染、又は肝硬変HCVの二次的な疾患状態、病状又は合併症を治療、予防、又は遅延するために使用される。

30

【0080】

VI. 併用療法及び交互療法 (alternation therapy)

ウイルスの薬物耐性変異体が、抗ウイルス剤による長期の治療の後に出現する可能性があることは十分認識される。薬物耐性は、ウイルス複製で使用される酵素をコードする遺伝子の突然変異によって生じることがある。肝硬変HCV感染に対する薬物の効力は、異なる突然変異を誘導するか、又は原則の薬物の経路とは異なる経路を通して作用する、別の（おそらくは更に2種又は3種の他の）抗ウイルス化合物と組み合わせて、又は該抗ウイルス剤と交互に上記化合物を投与することにより、延長、増大、又は回復され得る。代替的には、薬物動態、体内分布、半減期又は薬物の他のパラメーターは、かかる併用療法（協調するとされる場合は、交互療法を含む場合がある）によって変更され得る。開示される化合物2は、NS5Bポリメラーゼ阻害剤であることから、例えば以下と組み合わせて宿主に上記化合物を投与することが有用な場合がある。

40

(1) プロテアーゼ阻害剤 (NS3 / 4A プロテアーゼ阻害剤等)、

(2) NS5A 阻害剤、

(3) 別のNS5Bポリメラーゼ阻害剤、

(4) NS5B非基質阻害剤、

(5) ペグ化されてもよく、別の方法で修飾されてもよい、インターフェロンアルファ-2a、及び／又はリバビリン、

(6) 非基質系阻害剤、

50

- (7) ヘリカーゼ阻害剤、
- (8) アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド (S-ODN)、
- (9) アプタマー、
- (10)ヌクレアーゼ耐性リボザイム、
- (11) microRNA及びSiRNAを含むiRNA、
- (12) ウイルスに対する抗体、部分抗体、若しくはドメイン抗体、又は、
- (13) 宿主抗体応答を誘導するウイルス性抗原若しくは部分抗原。

【0081】

単独で、又はこのリストからの多数の薬物とともに、本発明の化合物2と組み合わせて投与することができる抗HCV剤の非限定的な例は、

(i) テラプレビル(インシベック(商標))、ボセプレビル(ピクトレリス(商標))、シメプレビル(オリシオ(商標))、パリタプレビル(ABT-450)、グレカプレビル(ABT-493)、リトナビル(ノービア)、ACH-2684、AZD-7295、BMS-791325、ダノプレビル、フィリプビル、GS-9256、GS-9451、MK-5172、セトロブビル、ソバプレビル、テゴブビル、VX-135、VX-222、及びALS-220等のプロテアーゼ阻害剤、

(ii) ACH-2928、ACH-3102、IDX-719、ダクラタスビル、レジスパスビル、ベルパタスビル(エブクルーサ)、エルバスビル(MK-8742)、グラゾプレビル(MK-5172)、オムビタスビル(ABT-267)、ルザスビル(MK-8408)、ラビダスビル、ピブレンタスビル及びコプロパスビル(KW-136)等のNS5A阻害剤、

(iii) AZD-7295、クレミゾール、ダサブビル(Exvieria)、ITX-5061、PPI-461、PPI-688、ソホスブビル(ソバルディ(商標))、MK-3682、及びメリシタピン等のNS5B阻害剤、

(iv) ABT-333、及びMBX-700等のNS5B阻害剤、

(v) GS-6624等の抗体、

(vi) ハルボニ(レジパスビル/ソホスブビル)、ヴィキラ・バック(オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル/ダサブビル)、ヴィキラックス(オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル)、G/P(パリタプレビル及びグレカプレビル)、テクニヴィ(オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル)及びエブクルーサ(ソホスブビル/ベルパタスビル)、ゼパティア(エルバスビル及びグラゾプレビル)及びマヴィレット(商標)(グレカプレビル/ピブレンタスビル)等の併用薬物、

である。

【0082】

化合物2が、肝臓癌に結びつく進行性のC型肝炎ウイルスを治療するため投与される場合、一実施形態では、例えば、"New Agents on the Horizon in Hepatocellular Carcinoma" Therapeutic Advances in Medical Oncology, V 5(1), January 2013, 41-50にてAndrew Zhuによって説明されるように、肝細胞癌(HCC)を治療するために典型的に使用される別の薬物と、上記化合物を組み合わせ、又は該化合物と交互に投与することができる。宿主がHCCを有するか、又はそのリスクにある場合の併用療法に適した化合物の例として、抗血管形成剤、スニチニブ、プリバニブ、リニファニブ、ラムシルマブ、ペバシズマブ、セジラニブ、パゾパニブ、TSU-68、レンパチニブ、EGFRに対する抗体、mTOR阻害剤、MEK阻害剤、及びヒストンデアセチラーゼ阻害剤が挙げられる。

【実施例】

【0083】

一般的な方法

¹H、¹⁹F及び³¹P NMRスペクトルを、400MHz フーリエ変換Bruker分光計で記録した。別段の規定がない限り、スペクトルは、DMSO-d₆中で得られた。スピン多重度は、記号s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリプレット)、m(マルチプレット)及びbr(ブロード)で表示される。カップリング定数(

10

20

30

40

50

J) は、Hz で報告する。反応は概して、Sigma-Aldrich社の無水溶媒を使用して、乾燥窒素雰囲気下で実施した。一般的な化学物質は全て、商業的供給源から購入した。

【0084】

以下の略語を実施例で使用する。

AUC : 曲線下面積

C_{max} : 血漿中で達成される薬物の最大濃度

DCM : ジクロロメタン

EtOAc : 酢酸エチル

EtOH : エタノール

HPLC : 高圧液体クロマトグラフィー

NaOH : 水酸化ナトリウム

Na_2SO_4 : 硫酸ナトリウム (無水)

MeCN : アセトニトリル

MeNH₂ : メチルアミン

MeOH : メタノール

Na_2SO_4 : 硫酸ナトリウム

$NaHCO_3$: 重炭酸ナトリウム

NH_4Cl : 塩化アンモニウム

NH_4OH : 水酸化アンモニウム

PE : 石油エーテル

Ph_3P : トリフェニルホスフィン

QD : 1日1回

RH : 相対湿度

シリカゲル (230 ~ 400メッシュ、Sorbent)

t-BuMgCl : t-ブチルマグネシウムクロリド

T_{max} : C_{max} が達成される時間

THF : テトラヒドロフラン (THF)、無水

TP : トリホスフェート

【0085】

実施例 1 . 化合物 1 の合成

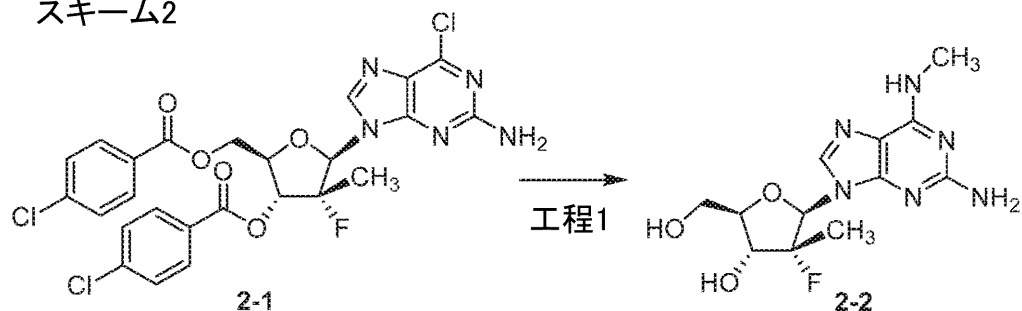
10

20

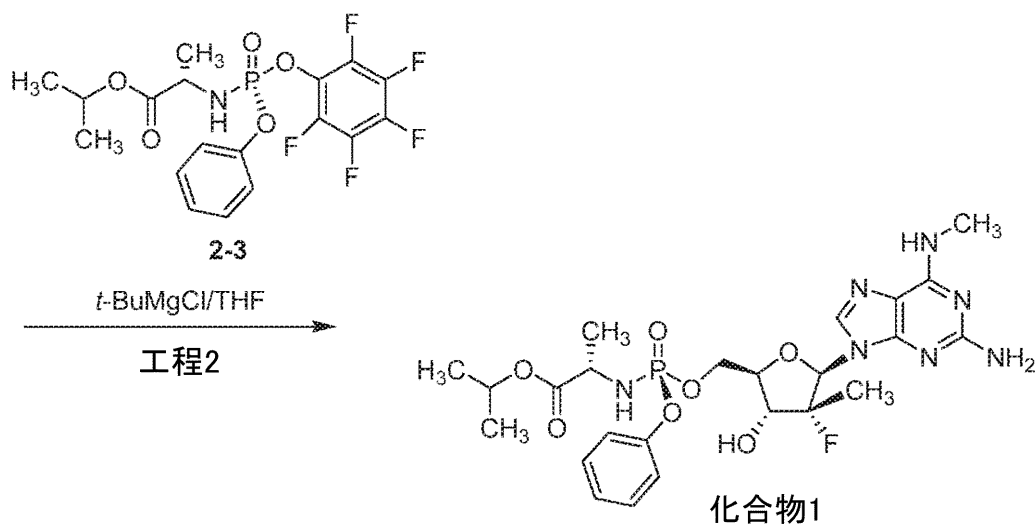
30

【化6】

スキーム2



10



20

【0086】

工程1：(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (2 - アミノ - 6 - (メチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - オール (2 - 2) の合成

50 L 容のフラスコに、メタノール (30 L) を入れて、 10 ± 5 で攪拌した。NH₂CH₃ (3.95 Kg) を、 10 ± 5 で反応器へ徐々に通気した。化合物 2 - 1 (3.77 kg) を 20 ± 5 で数回に分けて添加して、1 時間攪拌して、透明な溶液を得た。反応物を更に 6 時間 ~ 8 時間攪拌し、その時点で、HPLC により、中間体が溶液の 0.1 % 未満であることが示された。反応器に固体 NaOH (254 g) を入れて、30 分間攪拌して、 50 ± 5 で濃縮した (真空度: -0.095)。得られた残渣に EtOH (40 L) を入れて、60 で 1 時間、再度スラリー状にした。次に、混合物をセライトに通して濾過し、フィルターケーキを、EtOH (15 L) を用いて、60 で 1 時間、再度スラリー状にした。濾液をもう一度濾過して、先の濾過からの濾液と組み合わせて、続いて、 50 ± 5 で濃縮した (真空度: -0.095)。大量の固体が沈殿した。EtOAc (6 L) を固体残渣に添加して、混合物を 50 ± 5 で濃縮した (真空度: -0.095)。続いて、DCM を残渣に添加して、混合物を還流下で 1 時間、再度スラリー状にして、室温に冷却して、濾過して、真空炉中で 50 ± 5 で乾燥させて、化合物 2 - 2 をオフホワイト色固体として得た (1.89 Kg、95.3%、純度 99.2%)。

30

40

【0087】

化合物 2 - 2 に関する分析方法：化合物 2 - 2 (15 mg) の純度は、Agilent Poroshell 120 EC - C18 4.6 * 150 mm 4 - Micron カラムを備えた Agilent 1100 HPLC システムを使用して、下記条件：流速 1 mL / 分、254 nm で読み取り、カラム温度 30、注入容量 15 μL、及び実行時間 31 分で得られた。試料をアセトニトリル - 水 (20 : 80) (v/v) 中に溶解した。勾配方法を以下に示す。

【0088】

50

時間 (分)	A % (水中0.05 TFA)	B % (アセトニトリル)
0	95	5
8	80	20
13	50	50
23	5	95
26	5	95
26.1	95	5
31	95	5

【0089】

工程2：イソプロピル((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(2-アミノ-6-(メチルアミノ)-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート(化合物1)の合成

化合物2-2及び化合物2-3(イソプロピル((パーフルオロフェノキシ)(フェノキシ)ホスホリル)-L-アラニネート)をTHF(1L)中に溶解して、窒素下で撹拌した。次に、懸濁液を-5未満の温度に冷却して、温度5~10を維持しながら、t-BuMgCl溶液の1.7M溶液(384mL)を1.5時間かけて徐々に添加した。NH₄Cl(2L)及び水(8L)の溶液を、続いてDCMを、室温で懸濁液に添加した。混合物を5分間撹拌した後、K₂CO₃の5%水溶液(10L)を添加して、混合物を更に5分間撹拌し、その後、珪藻土(500g)に通して濾過した。珪藻土をDCMで洗淨して、濾液を分離した。有機相を、5%K₂CO₃水溶液(10L×2)、ブライン(10L×3)で洗淨し、Na₂SO₄(500g)でおよそ1時間乾燥させた。その間に、このプロセス全体を並行して7回繰り返し、8個のバッチを組み合わせた。有機相を濾過して、45±5で濃縮した(真空度0.09MPa)。EtOAcを添加して、混合物を60で1時間、続いて室温で18時間撹拌した。次に、混合物を濾過して、EtOAc(2L)で洗淨して、粗製化合物1を得た。粗製材料をDCM(12L)中に溶解して、ヘプタン(18L)を10~20で添加して、混合物をこの温度で30分間撹拌させた。混合物を濾過し、ヘプタン(5L)で洗淨し、50±5で乾燥させて、純粋な化合物1(1650g、60%)を得た。

【0090】

化合物1に関する分析方法：化合物1(25mg)の純度は、Waters XTerra Phenyl 5µm 4.6*250mmカラムを備えたAgilent 1100 HPLCシステムを使用して、下記条件：流速1mL/分、254nmで読み取り、カラム温度30、注入容量15µL、及び実行時間25分で得られた。試料をアセトニトリル-水(50:50)(v/v)中に溶解した。勾配方法を以下に示す。

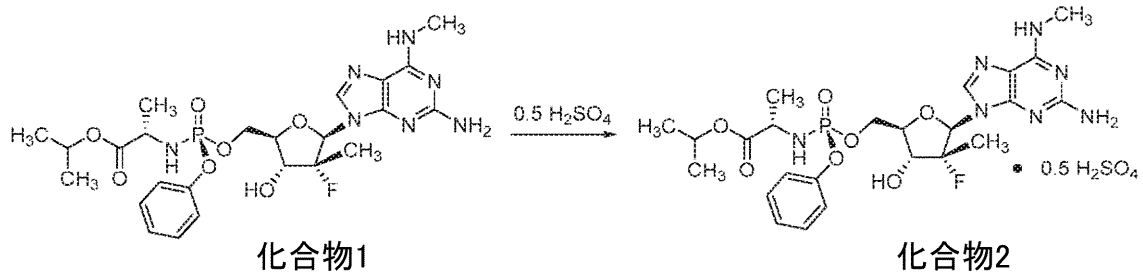
【0091】

時間 (分)	A % (水中0.1% H ₃ PO ₄)	B % (アセトニトリル)
0	90	10
20	20	80
20.1	90	10
25	90	10

【0092】

実施例2：非晶質化合物2の合成

【化7】



【0093】

250 mL容のフラスコにMeOH (151 mL)を入れ、その溶液を0 ~ 5 に冷却した。H₂SO₄の濃縮溶液を10分かけて滴加した。別個のフラスコに化合物1 (151 g) 及びアセトン (910 mL) を入れ、H₂SO₄ / MeOH 溶液を25 ~ 30 で2.5時間かけて滴加した。多量の固体が析出した。溶液を25 ~ 30 で12時間 ~ 15時間撈拌した後に、混合物を濾過し、MeOH / アセトン (25 mL / 150 mL) で洗浄し、真空中55 ~ 60 で乾燥させることで、化合物2 (121 g、74%) を得た。

10

【0094】

化合物2に関する分析方法：化合物2の純度は、Waters XTerra Phenyl 5μm 4.6 * 250mmカラムを備えたAgilent 1100 HPLCシステムを使用して、下記条件：流速1 mL / 分、254 nmで読み取り、カラム温度30、注入容量10 μL、及び実行時間30分で得られた。試料をACN : 水 (90 : 10、容量 / 容量) 中に溶解させた。分離のための勾配法を以下に示す。化合物2のR_t (分) は、約12.0分であった。

20

【0095】

時間 (分)	水中0.1% H ₃ PO ₄ (A) %	アセトニトリル (B) %
0	90	10
20	20	80
20.1	90	10
30	90	10

30

【0096】

¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.41 (br, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H)、7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H)、7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、6.73 (s, 2H)、6.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、6.00 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H)、5.81 (br, 1H)、4.84 ~ 4.73 (m, 1H)、4.44 ~ 4.28 (m, 3H)、4.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H)、3.85 ~ 3.74 (m, 1H)、2.95 (s, 3H)、1.21 (s, J = 4.0 Hz, 3H)、1.15 ~ 1.10 (m, 9H)。

40

【0097】

化合物2を、国際公開第2018/144640号のPCT出願に記載されるように、目視、¹H NMR、¹³C NMR、¹⁹F NMR、MS、HPLC及びXRPDによって更に特性評価した。

【0098】

実施例3. 化合物2の安全性 / 忍容性、薬物動態 (PK) 及び抗ウイルス活性を評価する3部構成の研究

化合物2を用いて3部構成の研究を実施して、安全性 / 忍容性、薬物動態 (PK) 及び抗ウイルス活性を評価した。その3部は、1) NC (非肝硬変) GT1型HCV感染者に600 mgまでの多回用量の化合物2 (550 mgの化合物1に相当) を7日間にわ

50

たつて1日1回(QD)で投与すること(パートC)、2)NC GT3型HCV感染患者に600mgの化合物2(550mgの化合物1に相当)を7日間にわたってQDで投与すること(パートD)、及び3)GT1型HCV、GT2型HCV又はGT3型HCVのいずれかに感染したチャイルド・ピューA(CPA)肝硬変患者のコホートに7日間にわたって600mgの化合物2(550mgの化合物1に相当)をQDで投与すること(パートE)を含んでいた。化合物2の塩を基準として用量を投与した。遊離塩基の化合物1相当量は、しばしば括弧内に示されている。

【0099】

パートCは、3つのコホートに分けられた無作為化二重盲検プラセボ対照MAD研究であった。被験体には、絶食状態で7日間にわたって、150mg、300mg若しくは600mgの化合物2又はプラセボを投与した。データを十分に検討した後にのみ用量漸増を進めた。パートD及びパートEは、患者に絶食状態で7日間にわたって600mgの化合物2(550mgの化合物1に相当)の用量が投与されるオープンラベル研究であった。

10

【0100】

HCV感染患者は治療未経験であり、 $5 \log_{10}$ IU/mL以上のHCV RNAを有していた。HCV RNAは、COBAS(商標)AmpliPrep TaqMAN(商標)v2.0を使用して15 IU/mLのLLQで定量した。血漿中薬物レベルは、LC-MS/MSを使用して測定した。ベースラインのHCV RNAの平均は、500mgの化合物2が投与された患者の全てのコホートにおいて $6 \log$ より大きかった。肝硬変は、事前の肝生検又は 12.5 kPa を超えるフィブロスキャンによって確認された。平均のベースラインのフィブロスキャンは、パートC、パートD及びパートEでの600mgの化合物2相当量が投与された患者において、それぞれ 6.3 kPa 、 6.8 kPa 及び 17.6 kPa であった。登録された被験体の平均年齢は、非肝硬変GT1b型の600mg用量のコホート、非肝硬変GT3型のコホート及び肝硬変コホートにおいて、それぞれ44歳、39歳及び56歳であった。

20

【0101】

パートA及びパートBは以前に実施されており、国際公開第2018/144640号に記載されている。パートA及びパートBは、単回用量漸増(SAD)研究であった。パートAでは、健康な被験体に最大400mgの化合物2(367mgの化合物1に相当)を投与し、パートBでは、GT1型NC HCVに感染した被験体に最大600mgの化合物2(550mgの化合物1に相当)の単回用量を投与した。

30

【0102】

実施例4．化合物2の研究の結果

重篤な有害事象(AE)、用量制限毒性又は早期中止は報告されなかった。化合物2は、7日間にわたって最高試験用量(600mgの塩形)まで十分に許容された。観察された唯一のパターンは、化合物2が投与された被験体において、主として低位の脂質異常(コレステロール及びトリグリセリドの増加)がプラセボと比較してより多く発生することであった。しかしながら、この観察結果は、HCV感染被験体にDAA療法を開始するとHCVクリアランスと共に脂質の急激な増加を示すという以前に発表されたデータと一致している。さらに、肝損傷を示唆する所見はなかった。ALT/AST値は、化合物2を投与する被験体において治療期間の間に時間と共に減少した。最後に、AE、検査値、ECG及びバイタルサインの分析に際して、他の臨床的に意義のある用量関連のパターンはなかった。

40

【0103】

パートBでは、92mg、275mg、368mg又は550mgの化合物1の化合物2相当量の単回用量を、投薬コホート(各コホートにつき $n=3$)に分けられた非肝硬変GT1b型HCV感染被験体に投与して、HCV RNAの平均最大減少を測定した。その結果は図1及び表1に示されている。非肝硬変GT1b型HCV感染被験体($n=3$)に投与された600mgの化合物2(550mgの化合物1に相当)の単回用量により、

50

2.3 log₁₀ IU/mLの平均の最大HCV RNA減少がもたらされ、このコホートにおける個々の最大HCV RNA減少は、2.1 log₁₀ IU/mL、2.3 log₁₀ IU/mL及び2.6 log₁₀ IU/mLであった。

【0104】

表1. 化合物2の単回投与後のGT1b型HCV患者におけるベースラインからのHCV RNA変化

投薬コホート (化合物1の化合物2相当量)	平均の(個々の)最大減少 (log ₁₀ IU/mL)
92 mg	0.8 (0.6, 0.8, 0.9)
275 mg	1.7 (1.1, 1.8, 2.2)
368 mg	2.2 (1.8, 2.2, 2.6)
550 mg	2.3 (2.1, 2.3, 2.6)

10

【0105】

パートCでは、非肝硬変GT1b型HCV感染被験体(n=6)において、投薬の7日後に最大4.4 log₁₀ IU/mLの平均の最大HCV RNA減少で、用量に関連した抗ウイルス活性が観察された。被験体の50%で、LOQより低いHCV RNAが達成された。図2は、プラセボ、150 mg、300 mg又は600 mgの化合物2を1日1回(QD)で投与した被験体におけるベースラインからの平均HCV RNA変化のグラフである。150 mg、300 mg又は600 mgの化合物2を1日1回(QD)で投与した3つのコホートにおいて、7日間の投薬後に平均の最大減少が観察された。

20

【0106】

パートDでは、非肝硬変GT3型HCV感染被験体(n=6)において、4.5 log₁₀ IU/mLの平均の最大HCV RNA減少で、強力な抗ウイルス活性が観察された。600 mgの化合物2(550 mgの化合物1に相当)の初回投与後に、平均HCV RNA減少は2.4 log₁₀ IU/mLであり、1人の被験体は初回投与後4日以内にLOQより低いHCV RNAを達成した。

【0107】

パートEのCPA肝硬変HCV感染被験体における抗ウイルス活性は、非肝硬変のGT1bコホート及びGT3コホートと同様であった。パートEでは、肝硬変HCV感染患者の平均の最大HCV RNA減少は4.6 log₁₀ IU/mLであった。これらの集団におけるベースラインからの平均HCV RNA変化を図3に示す。比較のために、図2に漸増用量コホート(パートC、非肝硬変GT1b型HCV感染患者)についての曲線が示され、全ての600 mgのQDでのコホート(パートC/D/E)についての曲線は図3に含まれる。各コホートで観察された代謝産物1-7の抗ウイルス活性は、表4A、表4B及び表4Cにまとめられている。

30

【0108】

パートC、パートD及びパートEについての平均の最大HCV RNA変化は表2に示されている。図4A~図4Cは、パートCからのGT1型HCVに感染した非肝硬変被験体、パートDからのGT3型HCVに感染した非肝硬変被験体、及びパートEからのGT1/GT2/GT3型HCVを有する肝硬変被験体の平均の最大減少を比較するグラフである。被験体がGT1型HCV又はGT3型HCVに感染しているかにも、被験体が肝硬変又は非肝硬変であるかにもかかわらず、7日間の投薬後の平均の最大減少は被験体で同様であった。これら全てのコホートの間の抗ウイルス活性の概要を表2及び表3に示す。肝硬変被験体において非常に大きな初期ウイルス応答が観察され、最初の24時間以内にGT1型HCV被験体及びGT3型HCV被験体でそれぞれ2.4 log₁₀及び2.2 log₁₀のHCV RNA減少がもたらされた。600 mgの用量の代謝産物1-7がQDで投与された5人の被験体(パートCにおける3人の被験体(50%)並びにパートD及びパートEにおけるそれぞれ1人の被験体(17%))では、この研究の定量下限を下回るHCV RNAレベルが達成された。

40

【0109】

50

表2. パートB、パートC、パートD及びパートEにおける最大HCV RNA変化

エンドポイント、 \log_{10} IU/mL	パートC				パートD	パートE
	プラセボ (N=6)	150 mg/日の 化合物2 (N=6)	300 mg/日の 化合物2 (N=6)	600 mg/日の 化合物2 (N=6)	600 mg/日の化合物2 (N=6)	600 mg/日の化合物2 (N=6)
24時間までのベースラインからのHCV RNA変化の平均±SD	0.0±0.2	1.2±0.3	1.9±0.2	2.1±0.2	2.3±0.3	2.4±0.2
ベースラインからのHCV RNA最大変化の平均±SD	0.4±0.1 (0.2-0.5)*	2.6±1.1 (1.5-3.7)*	4.0±0.4 (3.5-4.4)*	4.4±0.7 (3.7-5.1)*	4.5±0.3 (4.1-5.0)*	4.6±0.5
ベースラインからの個々のHCV RNA最大変化	0.3, 0.3, 0.4, 0.4, 0.5, 0.6	1.7, 1.8, 1.8, 2.7, 3.0, 4.5	3.4, 3.7, 3.9, 4.2, 4.2, 4.5	3.5, 4.0, 4.1, 4.3, 5.2, 5.3	4.2, 4.4, 4.4, 4.5, 4.5, 5.0	GT1b: 4.0, 4.0, 4.5 GT2: 4.8 GT3: 5.0, 5.2

* 95% C. I.

【0110】

表3. 600 mgの化合物2の場合のパートC、パートD及びパートEの化合物2の抗ウイルス活性の概要

投薬コホート	24時間後の平均減少 (\log_{10} IU/mL)	平均の(個々の)最大減少 (\log_{10} IU/mL)	HCV RNA <LOQ (15 IU/mL)
GT1、非肝硬変 (n=6)	2.1	4.4 (3.5, 4.0, 4.1, 4.3, 5.2, 5.3)	3/6
GT3、非肝硬変 (n=6)	2.4	4.5 (4.2, 4.4, 4.5, 4.5, 5.0)	1/6
GT1、チャイルド・ピューA (n=3)	2.4	4.2 (4.0, 4.1, 4.5)	1/3
GT3、チャイルド・ピューA (n=1)	2.2	4.8 (n=1)	0/1

【0111】

化合物2の遊離塩基である化合物1は急速かつ十分に吸収され、ここで、吸収された推定割合は尿中回収率に基づいておよそ50%であった。絶食状態で7日間にわたりQDで投与を繰り返した後に、化合物1は急速に吸収され、引き続き急速な代謝活性化が起こった。

【0112】

パートCで7日間にわたり毎日投薬した後に、化合物1は短い半減期を示し、時間の経過とともに蓄積しなかった。化合物1の血漿曝露は150 mg ~ 300 mgで用量比例わずかにより多く、その後はほとんど用量比例であった。代謝産物1-7の血漿ピーク及び

10

20

30

40

50

総曝露は150 mg ~ 300 mg で用量比例であり、300 mg ~ 600 mg で用量比例未満であったが、代謝産物1-7のトラフレベルは、研究された用量範囲でほとんど用量比例であった。代謝産物1-7のトラフレベルに基づき、3回目又は4回目の投与後に本質的に定常状態PKに達した。代謝産物1-7の形成は、投薬の約6時間後にピークに達し、代謝産物1-7は、1日1回(QD)での投薬を支持する長い半減期(約13時間~30時間)を示した。半減期が長いため、定常状態に達すると、望ましいより高い代謝産物1-7トラフ(50%~60%)が得られた。(活性トリホスフェート1-6は、細胞から出て行かないため血漿中では測定することができず、したがって、血漿中で測定可能な1-7は、トリホスフェート1-6の代替物として働き、細胞内の活性トリホスフェートを反映する)。

10

【0113】

代謝産物1-7濃度の定常状態には、NC被験体では3日目又は4日目までに到達し、肝硬変を伴う被験体では5日目までに到達した。全体として、軽度の肝障害は、血漿曝露に基づく化合物2のPKに大きな影響を与えなかった。代謝産物1-7の総曝露及びトラフ曝露に対する食物の影響は観察されなかった。

【0114】

図5は、138 mg/日の化合物1の化合物2相当量がQDで投与されたGT1型HCVに感染した非肝硬変被験体と、275 mg/日の化合物1の化合物2相当量がQDで投与されたGT1型HCVに感染した非肝硬変被験体と、600 mgの化合物2(550 mgの化合物1に相当)が投与されたGT3型HCVに感染した非肝硬変被験体と、600 mgの化合物2(550 mgの化合物1に相当)が投与されたGT1型HCV又はGT3型HCVに感染した肝硬変被験体とを比較した、定常状態での代謝産物1-7の平均血漿濃度-時間プロファイルのグラフである。代謝産物1-7の血漿レベルは、LC-MS/MSを使用して測定した。

20

【0115】

表4A、表4B及び表4Cは、本研究で登録された被験体の平均のPK結果を示している。表4A~表4C及び図5に示されるように、代謝産物1-7のPKは、非肝硬変被験体及び肝硬変被験体で類似している。

【0116】

表4A. 1日目及び定常状態(SS)での化合物1及び代謝産物1-7についての C_{max} 及び T_{max}

30

分析物	パート	用量(n) (mg/日)	C_{max} (ng/mL)		T_{max} (h)	
			1日目	SS	1日目	SS
化合物1	C	150 (6)	573±280	462±409	0.5 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-1.0)
		300 (6)	2277±893	1834±1313	0.5 (0.5-0.9)	0.5 (0.4-1.0)
		600 (6)	4211±2302	3604±1742	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-1.0)
	D	600 (6)	3971±1943	4144±2280	0.5 (0.5-0.5)	0.5 (0.5-1.0)
	E	600 (6)	3412±2175	3192±2085	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
代謝産物 1-7	C	150 (6)	75.6±15.4	81.1±33.9	4.0 (4.0-6.0)	4.0 (4.0-8.0)
		300 (6)	123±16.6	220±203	4.0 (2.9-6.0)	4.0 (2.0-5.9)
		600 (6)	197±57.1	233±42.9	5.0 (4.0-6.0)	4.0 (4.0-6.0)
	D	600 (6)	195±42.9	263±104	5.0 (3.0-6.0)	4.0 (4.0-6.0)
	E	600 (6)	201±68.1	255±95.4	5.0 (3.0-6.0)	6.0 (4.0-6.0)

40

【0117】

表 4 B. 1 日目及び定常状態 (SS) での化合物 1 及び代謝産物 1 - 7 についての AUC 及び $T_{1/2}$

分析物	パート	用量(n) (mg/日)	AUC [#] (ng/mL×h)		$T_{1/2}$ (h)	
			1 日目	SS	1 日目	SS
化合物 1	C	150 (6)	492±141	475±301	0.62±0.11	0.64±0.20
		300 (6)	1947±1120	1510±976	0.80±0.18	0.73±0.15
		600 (6)	3335±1502	4036±2093	0.86±0.11	0.85±0.12
	D	600 (6)	3333±1241	3754±2275	0.73±0.12	0.83±0.06
	E	600 (6)	3323±1467	3527±1605	0.86±0.18	0.81±0.12
代謝産物 1 - 7	C	150 (6)	800±213	962±409		12.5±6.33
		300 (6)	1414±220	1828±453		24.5±15.3
		600 (6)	2204±486	2839±572		28.9±14.4
	D	600 (6)	2253±595	3117±1048		27.9±18.3
	E	600 (6)	2625±873	3569±1214		24.4±9.81

[#] 化合物 1 についての AUC_{inf} 及び代謝産物 1 - 7 についての AUC。

【 0 1 1 8 】

表 4 C. 1 日目及び定常状態 (SS) での化合物 1 及び代謝産物 1 - 7 についての C_{24h}

分析物	パート	用量(n) (mg/日)	C_{24h} * (ng/mL)	
			1 日目	SS*
化合物 1	C	150 (6)		
		300 (6)		
		600 (6)		
	D	600 (6)		
	E	600 (6)		
代謝産物 1 - 7	C	150 (6)	8.08±3.48	12.8±4.45
		300 (6)	18.0±8.83	26.1±7.56
		600 (6)	27.5±5.21	46.9±15.5
	D	600 (6)	30.1±10.9	37.8±11.4
	E	600 (6)	41.6±12.9	69.9±18.5

* C_{24h} は代謝産物 1 - 7 についてのみ報告した；定常状態での C_{24h} は、72 時間、96 時間、120 時間、144 時間及び 168 時間での C_{24h} の平均であった。

【 0 1 1 9 】

図 6 A ~ 図 6 D は、GT 1 型 HCV に感染した非肝硬変被験体 (図 6 A)、GT 3 型 HCV に感染した非肝硬変被験体 (図 6 B)、GT 1 型 HCV に感染した肝硬変被験体 (図 6 C) 及び GT 3 型 HCV に感染した肝硬変被験体 (図 6 D) の PK/PD 分析である。左の y 軸は代謝産物 1 - 7 の平均濃度であり、右の y 軸は平均 HCV RNA 減少である。水平の破線 (- - - -) は化合物 1 の EC₉₅ 値を表し、ドットは 600 mg の化合物 2 (550 mg の化合物 1 に相当) の後の代謝産物 1 - 7 の定常状態血漿トラフレベルである C を表す。図 6 A ~ 図 6 D 及び表 6 に示されるように、代謝産物 1 - 7 の定常状態血漿トラフレベルは、非肝硬変被験体及び肝硬変被験体における GT 1 型 HCV 及び GT 3 型 HCV の阻害において、化合物 1 の EC₉₅ を一貫して上回っている。肝硬変患者における代謝産物 1 - 7 の定常状態血漿トラフレベルは 45.7 ng/mL であり、GT 1 型 HCV、GT 2 型 HCV 及び GT 3 型 HCV における化合物 1 の EC₉₅ は、それぞれ代謝産物 1 - 7 の約 21.7 ng/mL 相当量、11.6 ng/mL 相当量、及び 17.5 ng/mL 相当量である。図 6 A ~ 図 6 D はまた、抗ウイルス活性が血漿曝露と相関していることを裏付けている。

【 0 1 2 0 】

HCV RNA 減少に対して代謝産物 1 - 7 の AUC をプロットすることによって作成された E_{max} モデルを使用して、2000 ng/mL×h 以上の代謝産物 1 - 7 曝露が、化合物 2 による QD での投薬の 7 日後に少なくとも 4 log 単位の最大ウイルス負荷の減少をもたらすことが予測された (図 7)。表 6 及び図 7 に示されるように、600 mg

の用量の化合物 2 (5 5 0 m g の化合物 1 に相当) は、非肝硬変被験体及び肝硬変被験体において一貫してこの閾値に達することから、5 5 0 m g の Q D での化合物 1 (6 0 0 m g の化合物 2 に相当) が最大ウイルス負荷の減少をもたらすことが裏付けられる。

【 0 1 2 1 】

本研究のパート C で登録された肝硬変を伴わない被験体における化合物 2 の漸増用量についての平均血漿濃度 - 時間プロファイルを図 8 A 及び図 8 B に示す。図 8 A は、化合物 2 の投与後の化合物 1 の平均血漿濃度 - 時間プロファイルである。図 8 B は、6 0 0 m g の化合物 2 の投与後の代謝産物 1 - 7 の平均血漿濃度 - 時間プロファイルである。図 9 A 及び図 9 B は、肝硬変を伴う患者及び肝硬変を伴わない患者における血漿濃度 - 時間プロファイルの比較である (図 9 A は化合物 1 のプロファイルであり、図 9 B は代謝産物 1 - 7 のプロファイルである)。図 9 B 及び表 6 に示されるように、H C V 遺伝子型感染 (パート C 対パート D) 又は肝硬変状態 (パート C / D 対パート E) にかかわらず、化合物 1 及び代謝産物 1 - 7 の P K は、6 0 0 m g の Q D での化合物 2 の後に同等であった。肝硬変を伴う被験体のコホートでは、5 回目の投与後に定常状態に達した。

10

【 0 1 2 2 】

化合物 2 の既知の代謝に基づき、代謝産物 1 - 7 は循環中の最も重要な代謝産物と見なされる。それというのも、その代謝産物が化合物 2 の活性代謝産物 1 - 7 への肝臓変換を反映するからである。したがって、代謝産物 1 - 7 の血漿レベルは、被験体の肝臓における化合物 2 の用量に関連する抗ウイルス活性と相関し得る。H C V 等の急速に複製するウイルスの場合に、投与間の時間間隔全体を通して抗ウイルス活性が維持されることで、投与間のトラフ期間の間で再発性ウイルス複製の機会を減らすことによって、効力が最適化される。化合物 2 は、遺伝子型又は軽度の肝障害にかかわらず、代謝産物 1 - 7 の血漿 P K とよく相関する早期かつ強力なウイルス抑制を示した。最初の 6 0 0 m g の投与後に、代謝産物 1 - 7 の平均トラフ濃度 (N C G T 1 b 感染被験体において 2 7 . 5 n g / m L、N C G T 3 感染被験体において 3 0 . 1 n g / m L、肝硬変を伴う患者において 4 1 . 6 n g / m L) は、臨床分離株の H C V コンストラクトを含むレプリコンの阻害において、化合物 1 の E C ₉₅ をすでに超えており (約 2 2 n g / m L の代謝産物 1 - 7 相当量の G T 1 b の E C ₉₅、約 1 2 n g / m L の G T 2 の E C ₉₅、約 1 8 n g / m L の G T 3 の E C ₉₅)、投薬の最初の 2 4 時間以内に最大 2 . 4 l o g ₁₀ I U / m L の非常に急速な血漿 H C V R N A 減少がもたらされる。定常状態に達すると、代謝産物 1 - 7 トラフは (遺伝子型に応じて) E C ₉₅ 値の 2 倍 ~ 6 倍であり、ウイルス複製に持続的な抑制圧を及ぼし、遺伝子型又は肝硬変状態にかかわらず、血漿 H C V R N A において約 4 . 5 l o g ₁₀ I U / m L の減少がもたらされた。6 0 0 m g が Q D で投与されたコホートにおいては、被験体の約 3 0 % がわずかに 7 日間の療法で定量下限を下回る H C V R N A に達した。更なるモデリングにより、2 0 0 0 n g / m L × h を超える代謝産物 1 - 7 の A U C で E _{m a x} が達成され、6 0 0 m g の Q D での投与のみがこの閾値を一貫して上回る曝露値を生ずることが裏付けられた。全体として、化合物 2 の単剤療法は、遺伝子型又は肝硬変状態にかかわらず、非常に急速かつ同等の強さの抗ウイルス活性を示した。7 日間にわたり評価された最高用量での化合物 2 は、H C V 感染被験体において忍容性が良かった。化合物 2 は、迅速で強力な用量 / 曝露に関連する汎遺伝子型の抗ウイルス活性を示すと共に、肝硬変を伴う被験体及び肝硬変を伴わない被験体で同様の応答を示した。

20

30

40

【 0 1 2 3 】

本明細書は本発明の実施形態を参照して記載されている。しかしながら、添付の特許請求の範囲に記載されるような本発明の範囲を逸脱することなく、様々な修正及び変更を行うことができることが当業者には理解される。したがって、本明細書は限定的意味ではなく例示的意味で考えられ、全てのかかる修正が本発明の範囲に含まれることが意図される。

。

【 図 1 】

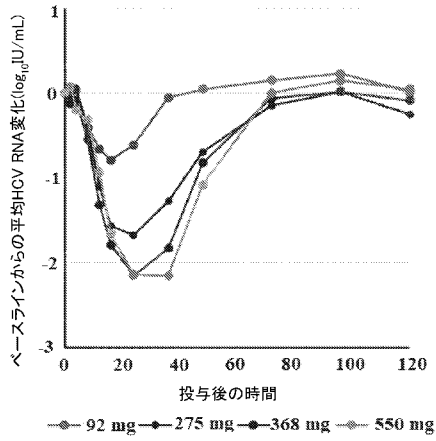


FIG. 1

【 図 2 】

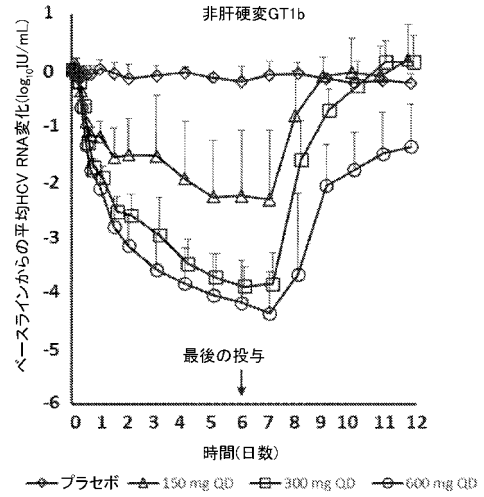


FIG. 2

【 図 3 】

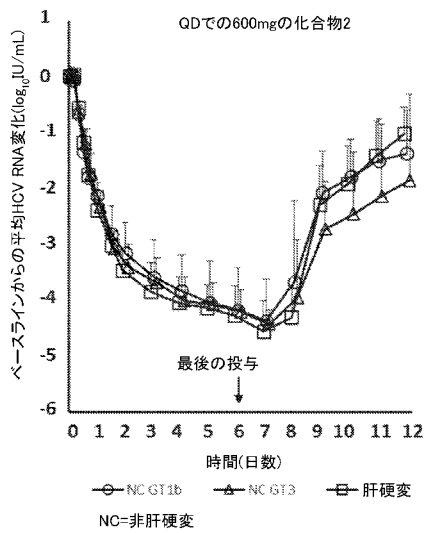


FIG. 3

【 図 4 A 】

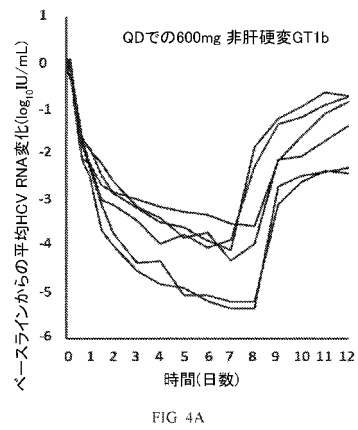


FIG 4A

【 図 4 B 】

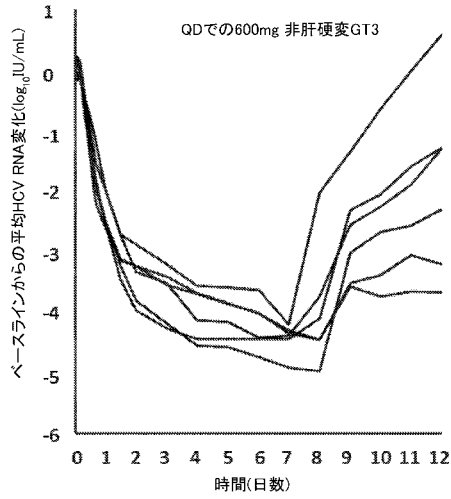


FIG. 4B

【 図 4 C 】

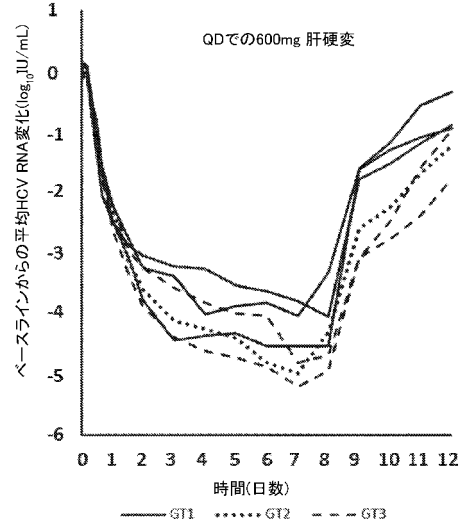


FIG. 4C

【 図 5 】

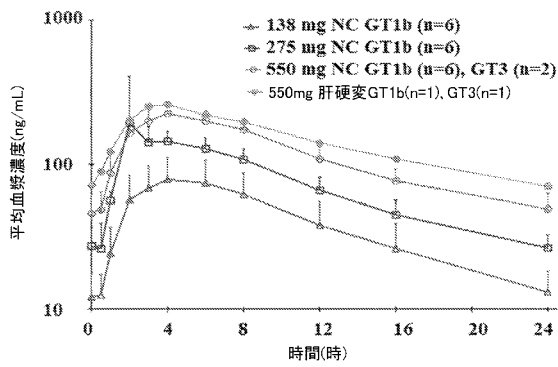


FIG. 5

【 図 6 A 】

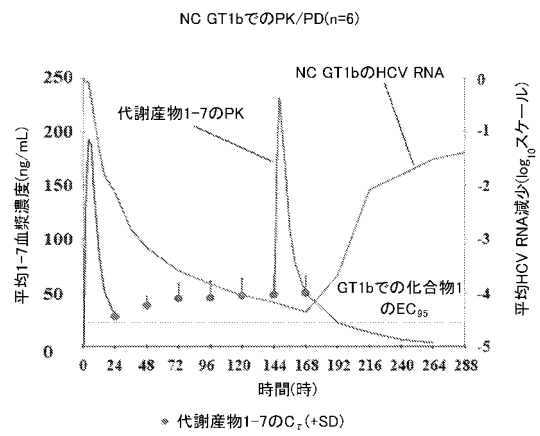


FIG. 6A

【 図 6 B 】

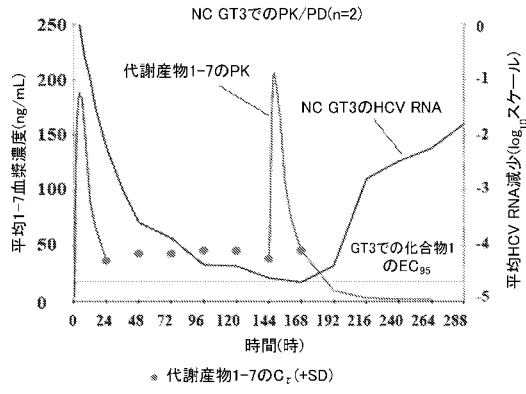


FIG. 6B

【 図 6 C 】

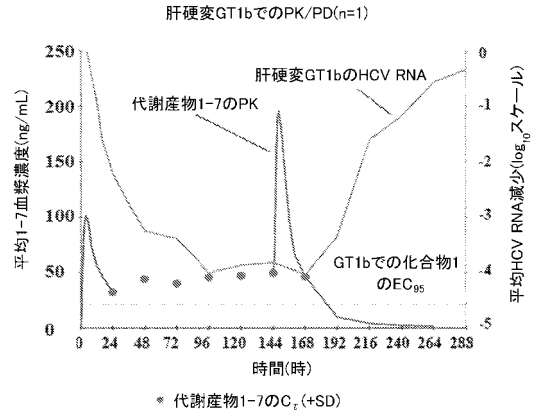


FIG. 6C

【 図 6 D 】

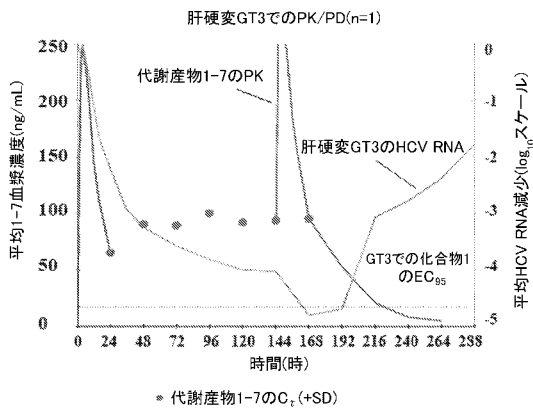


FIG. 6D

【 図 7 】

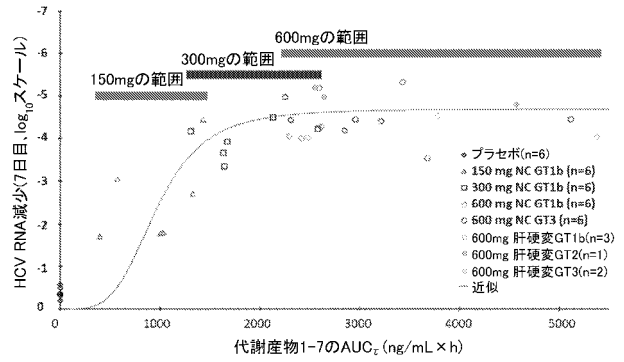
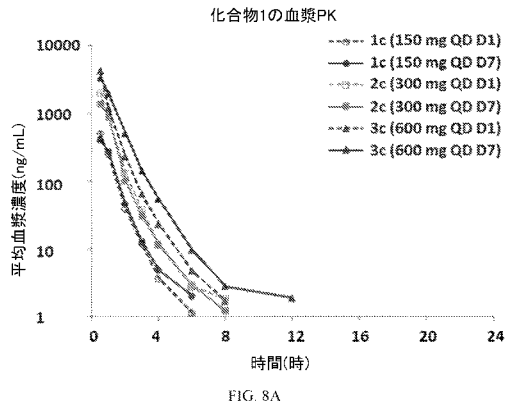
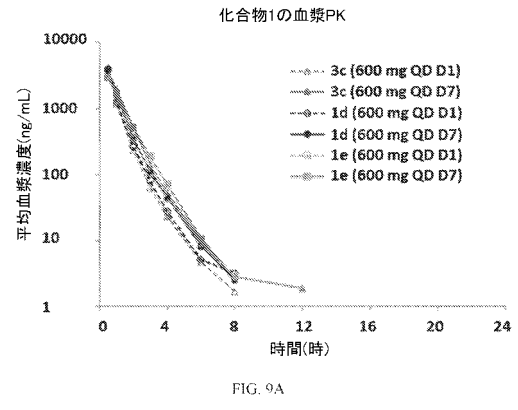


FIG. 7

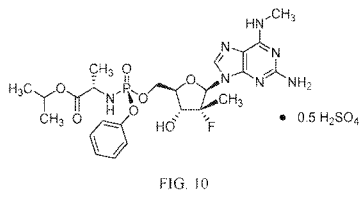
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/26837

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.: 7, 27-44, 55-65, 76-81
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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/26837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61K 51/04 (2019.01) CPC - A61K 49/0017; A61K 51/04; A61K 51/0408		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 9,828,410 B2 (Atea Pharmaceuticals, Inc.) 29 November 2017 (29.11.2017);	1, 8-26, 45-54, 66-72
Y		2-6, 73-75
Y	Poordad et al. "Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplantation Recurrence" Hepatology. 11 January 2016 (11.01.2016) vol 63, pg. 1493-1505	2-6, 73-75
A	US 2015/0011481 A1 (AbbVie Inc.) 08 January 2015 (08.01.2015); entire document	1-6, 8-26, 45-54, 66-75
A	US 2015/0150897 A1 (Gilead Pharmasset LLC) 04 June 2015 (04.06.2015); entire document	1-6, 8-26, 45-54, 66-75
<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 17 June 2019		Date of mailing of the international search report 03 JUL 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20		
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48		

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 ムサ アデル
 アメリカ合衆国 0 2 1 1 0 マサチューセッツ ボストン サマー ストリート 1 2 5 シー
 /オー アテア ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

(72) 発明者 ピエトロパオロ キース エム.
 アメリカ合衆国 0 2 1 1 0 マサチューセッツ ボストン サマー ストリート 1 2 5 シー
 /オー アテア ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

(72) 発明者 チョウ シャオ - ジャン
 アメリカ合衆国 0 2 1 1 0 マサチューセッツ ボストン サマー ストリート 1 2 5 シー
 /オー アテア ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C076 AA29 AA36 AA53 AA94 BB01 CC35
 4C084 AA19 MA52 NA05 ZA751 ZA752 ZB331 ZB332
 4C086 AA01 AA02 EA18 MA01 MA02 MA04 MA34 MA52 NA05 NA14
 ZA75 ZB33