

(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2020-528409  
(P2020-528409A)

(43) 公表日 令和2年9月24日(2020.9.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7028 (2006.01)	A 6 1 K 31/7028	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/662 (2006.01)	A 6 1 K 31/662	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-502405 (P2020-502405)  
 (86) (22) 出願日 平成30年7月19日 (2018.7.19)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年3月3日 (2020.3.3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/042937  
 (87) 国際公開番号 W02019/018676  
 (87) 国際公開日 平成31年1月24日 (2019.1.24)  
 (31) 優先権主張番号 62/534,885  
 (32) 優先日 平成29年7月20日 (2017.7.20)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/571,384  
 (32) 優先日 平成29年10月12日 (2017.10.12)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 510020022  
 ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・  
 アンリミテッド・カンパニー  
 アイルランド国 コーク州 リングスキデ  
 イ、バーナヒリー  
 (71) 出願人 500029420  
 ギリアード サイエンシズ, インコー  
 ポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944  
 04, フォスター シティ, レイクサイ  
 ド ドライブ 333  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二

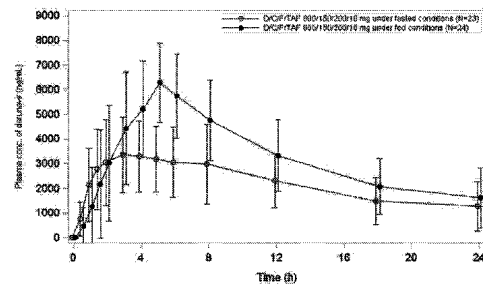
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HIV の処置における使用のための、ダルナビル、コピシタット、エムトリシタピン、及びテノビルアラフェナミドを含む組成物

(57) 【要約】

本開示は、HIVに感染した対象を、ダルナビル(又はその水和物若しくは溶媒和物)、コピシタット、エムトリシタピン、及びテノビルプロドラッグ又はその塩を含む単一単位剤形で、1日1回処置する方法を対象とする。

FIGURE 1A



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

H I V ウイルスに感染した対象を処置する方法であって、  
 前記対象に、単一単位剤形を 1 日 1 回経口投与することを含み、前記単一単位剤形が、  
 ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物と、  
 ・コピシスタットと、  
 ・エムトリシタピンと、  
 ・テノビルアラフェナミド又はその薬学的に許容される塩と、を含み、  
 前記対象が、処置経験があり、第 1 の抗レトロウイルスレジメンが施されていたが、中止されており、

10

前記対象が、前記単一単位剤形の前記 1 日 1 回の投与の少なくとも 2 4 週間後に、1 m L の血漿当たり 5 0 コピー以下 ( 5 0 c / m L ) の H I V - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、方法。

## 【請求項 2】

前記単一単位剤形が、ダルナビルエタノール付加物を含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記単一単位剤形が、テノビルアラフェナミドフマル酸塩を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記単一単位剤形が、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

20

## 【請求項 5】

前記第 1 の抗レトロウイルスレジメンが、  
 ・ブーストしたプロテアーゼ阻害剤と、  
 ・エムトリシタピンと、  
 ・テノビル、テノビルプロドラッグ、テノビルの薬学的に許容される塩、又はテノビルプロドラッグの薬学的に許容される塩、特に、テノビルジソプロキシル又はテノビルジソプロキシルフマル酸塩と、を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記ブーストしたプロテアーゼ阻害剤が、  
 ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物、及びリトナビル、  
 ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物、及びコピシスタット、  
 ・アタザナビル又はその薬学的に許容される塩、及びリトナビル、  
 ・アタザナビル又はその薬学的に許容される塩、及びコピシスタット、あるいは  
 ・ロピナビル及びリトナビルである、請求項 5 に記載の方法。

30

## 【請求項 7】

前記第 1 の抗レトロウイルスレジメンが、テノビルジソプロキシルフマル酸塩を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記単一単位剤形が、食品と共に投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 9】

前記対象が、H I V - 1 に感染している、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記対象が、H I V - 1 プロテアーゼにおけるいかなるダルナビル耐性関連変異も、H I V - 1 逆転写酵素における K 6 5 R 変異も保有しない、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記対象が、H I V - 1 プロテアーゼにおけるダルナビル耐性関連変異、又は H I V -

50

1 逆転写酵素における K 6 5 R 変異を保有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記対象の肝障害が、チャイルド・ピュー分類 A 又はチャイルド・ピュー分類 B である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記対象が、前記単一単位剤形の前記投与前に、検出可能な量の B 型肝炎ウイルスを呈しない、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記対象が、前記単一単位剤形の前記投与前に、検出可能な量の B 型肝炎ウイルスを示す、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 1 5】

前記対象が、前記単一単位剤形の前記投与前に、1 mL の血漿当たり 5 0 コピー以下 ( 5 0 c / m L ) の H I V - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記単一単位剤形が、約 8 0 0 m g のダルナビルを含む、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記単一単位剤形が、約 1 5 0 m g のコピシタットを含む、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 1 8】

前記単一単位剤形が、約 2 0 0 m g のエムトリシタピンを含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記単一単位剤形が、約 1 0 m g のテノビルアラフェナミドを含む、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記単一単位剤形が、約 1 1 . 2 m g のテノビルアラフェナミドフマル酸塩を含む、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 2 1】

前記対象が、前記第 2 の抗レトロウイルスレジメンの 1 日 1 回の投与の少なくとも 4 8 週間後に、1 mL の血漿当たり 5 0 コピー以下 ( 5 0 c / m L ) の H I V - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記対象が、前記単一単位剤形の 1 日 1 回の投与の少なくとも 9 6 週間後に、1 mL の血漿当たり 5 0 コピー以下 ( 5 0 c / m L ) の H I V - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記対象が、前記単一単位剤形の 1 日 1 回の投与の少なくとも 2 4 週間後、少なくとも 4 8 週間後、又は少なくとも 9 6 週間後に、前記投与前の前記対象の表面抗原分類 ( C D ) 4 + 数と比較して、同一の又は改善された C D 4 + 細胞数を示す、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 2 4】

前記対象が、前記単一単位剤形の 1 日 1 回の投与の少なくとも 2 4 週間後、少なくとも 4 8 週間後、又は少なくとも 9 6 週間後に、H I V ウイルスにおける発現した耐性関連変異を呈しない、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

単一単位剤形であって、

・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物と、 50

- ・コピシスタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビルアラフェナミド又はその薬学的に許容される塩と、
- ・薬学的に許容される担体と、を含む、単一単位剤形。

【請求項 26】

前記単一単位剤形が、約 800 mg のダルナビルを含む、請求項 25 に記載の単一単位剤形。

【請求項 27】

前記単一単位剤形が、約 150 mg のコピシスタットを含む、請求項 25 又は 26 に記載の単一単位剤形。

【請求項 28】

前記単一単位剤形が、約 200 mg のエムトリシタピンを含む、請求項 25 ~ 27 のいずれか一項に記載の単一単位剤形。

【請求項 29】

前記単一単位剤形が、約 10 mg のテノビルアラフェナミドを含む、請求項 25 ~ 28 のいずれか一項に記載の単一単位剤形。

【請求項 30】

錠剤の形態である、請求項 25 ~ 29 のいずれか一項に記載の単一単位剤形。

【請求項 31】

HIV - 1 に感染した対象を処置する方法であって、前記対象に、請求項 25 ~ 30 のいずれか一項に記載の単一単位剤形を 1 日 1 回投与することを含み、

前記対象が、固定用量の前記単一単位剤形の 1 日 1 回の投与の少なくとも 24 週間後に、1 mL の血漿当たり 50 コピー以下 ( 50 c / mL ) の HIV - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、方法。

【請求項 32】

前記対象が、前記単一単位剤形の前記投与前に、処置未経験である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記対象が、前記単一単位剤形の 1 日 1 回の投与の少なくとも 48 週間後に、1 mL の血漿当たり 50 コピー以下 ( 50 c / mL ) の HIV - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、請求項 31 又は 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記対象が、前記単一単位剤形の 1 日 1 回の投与の少なくとも 96 週間後に、1 mL の血漿当たり 50 コピー以下 ( 50 c / mL ) の HIV - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、請求項 31 ~ 33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記対象が、前記単一単位剤形の前記投与前に、1 mL の血漿当たり 50 コピー以上 ( 50 c / mL ) の HIV - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、請求項 31 ~ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記対象が、前記単一単位剤形の前記投与前に、1 mL の血漿当たり 1000 コピー以上 ( 1000 c / mL ) の HIV - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、請求項 31 ~ 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記対象が、前記単一単位剤形の前記投与前に、1 mL の血漿当たり 100,000 コピー以上 ( 100,000 c / mL ) の HIV - 1 ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、請求項 31 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

前記対象が、前記単一単位剤形の 1 日 1 回の投与の少なくとも 24 週間後、少なくとも 48 週間後、又は少なくとも 96 週間後に、前記投与前の前記対象の表面抗原分類 ( CD

10

20

30

40

50

) 4 + 数と比較して、同一の又は改善されたCD4 + 細胞数を示す、請求項31 ~ 37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項39】

前記対象が、前記単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後、少なくとも48週間後、又は少なくとも96週間後に、HIVウイルスにおける発現した耐性関連変異を呈しない、請求項31 ~ 38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

集団におけるHIV-1の伝染速度を低下させる方法であって、前記集団の対象に、請求項25 ~ 30のいずれか一項に記載の単一単位剤形を1日1回投与することを含み、前記対象が、前記単一単位剤形の前記投与前に、1mLの血漿当たり1000コピー以上(1000c/mL)のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、方法。

10

【請求項41】

請求項25 ~ 30のいずれか一項に記載の単一単位剤形を作製する方法であって、

- ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物、
- ・コピシタット、
- ・エムトリシタピン、及び
- ・テノビル、テノビルプロドラッグ、テノビルの薬学的に許容される塩、又はテノビルプロドラッグの薬学的に許容される塩、並びに
- ・微結晶セルロース及びクロスカルメロースナトリウムを、

十分な時間、混合して第1の混合物を形成することと、

- ・前記第1の混合物を第1の潤滑剤と、十分な時間、混合して第2の混合物を形成することと、
- ・前記第2の混合物を圧密して、圧密混合物を形成することと、
- ・前記圧密混合物を粉碎して、顆粒を形成することと、
- ・前記顆粒を第2の潤滑剤と、十分な時間、混合して顆粒混合物を生成することと、
- ・前記顆粒混合物を1つ又は2つ以上の錠剤に圧縮することと、
- ・所望により、前記1つ又は2つ以上の錠剤をコーティング層でコーティングすることと、を含む、方法。

20

【請求項42】

請求項41に記載の方法に従って生成される、錠剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国特許仮出願第62/534,885号(2017年7月20日出願)、同第62/571,384号(2017年10月12日出願)、同第62/623,174号(2018年1月29日出願)、及び同第62/665,339号(2018年5月1日出願)の利益を主張するものであり、それらの全体が、参照により本明細書に援用される。

【0002】

40

(発明の分野)

本開示は、HIV、例えば、HIV-1に感染した対象を、ダルナビル(又はその水和物若しくは溶媒和物)、コピシタット、エムトリシタピン、及びテノビルプロドラッグ又はその塩を含む単一単位剤形で、1日1回処置する方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因として知られる、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の処置は、依然として主要な医学的課題である。HIVは、免疫学的抑圧を逃れ、様々な細胞型及び成長条件に適応し、現在利用可能な薬物療法に対する耐性を発達させることができる。後者としては、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌク

50

レオシド逆転写酵素阻害剤 ( N N R T I )、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 ( N t R T I )、H I V - プロテアーゼ阻害剤 ( P I )、融合阻害剤、及びより最近のインテグラーゼ阻害剤が挙げられる。

【 0 0 0 4 】

H I V を抑制するのに有効ではあるが、これらの薬物の各々は、単独で使用される場合、耐性変異体の発現に直面する。これは、各々が通常異なる活性プロファイルを有する、3つ以上の抗H I V剤の併用療法の導入をもたらす。特に、「H A A R T」(高活性抗レトロウイルス療法)の導入は、抗H I V療法の顕著な改善をもたらし、H I V関連の罹患率及び死亡率の大幅な低減につながった。抗レトロウイルス療法のための現在のガイドラインは、初期処置ですら、そのような三重併用療法レジメンを推奨している。しかしながら、現在利用可能な薬物療法のいずれも、H I Vを完全に根絶することはできない。H A A R Tですら、多くの場合抗レトロウイルス療法に対する非アドヒアランスが原因の耐性の発現に直面し得る。これらの場合、H A A R Tは、その構成成分のうちの1つを別のクラスものによって置き換えることによって、再度有効にすることができる。正確に適用される場合、H A A R T併用による処置は、ウイルスを長年、最大数十年間、もはやH I Vの伝染を引き起こさないレベルまで抑制することができる。

10

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

それらの薬物動態特性、及び血漿レベルが最小レベルを上回るように維持する必要性のために、現在使用されている抗H I V薬は、比較的高い用量の頻繁な投与を必要とする。投与される必要がある剤形の数及び/又は体積は一般に、「ピル負荷」と称される。高ピル負荷は、多くの場合大きな剤形を嚥下しなくてはならない不便と組み合わせられた服用頻度、並びに多数又は大量のピルを貯蔵及び輸送する必要性などの多くの理由のために、望ましくない。高ピル負荷は、患者が彼らの全用量を服用せず、それにより処方された投薬レジメンを遵守しないリスクを増加させる。処置の有効性を低減するだけでなく、これはまた、ウイルス耐性の発現にもつながる。高ピル負荷に関連する問題は、患者が、薬物動態特性を改善するためのいわゆるブースターと組み合わせ、異なる抗H I V剤(複数可)の併用を服用しなければならない場合に増加する。

20

【 0 0 0 6 】

単一単位剤形の提供は、服用の利便性に寄与し、したがってピル負荷の問題の克服にも役立つ。したがって、ピル負荷を軽減する効果的なH I V阻害療法を提供することが望ましい。

30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

本開示は、とりわけ、H I V、具体的にはH I V - 1に感染した対象を処置する方法であって、対象に、単一単位剤形を1日1回経口投与することを含み、単一単位剤形が、

- ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物と、
- ・コピシタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノホビルアラフェナミド又はその薬学的に許容される塩と、を含み、

40

対象が、処置経験があり、第1の抗レトロウイルスレジメンが施されていたが、中止されており、対象が、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、1 mLの血漿当たり50コピー以下、好ましくは50コピー未満のH I V - 1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、方法を対象とする。

【 0 0 0 8 】

本開示はまた、H I V - 1に感染した対象を処置する方法であって、対象に、本開示の単一単位剤形を1日1回経口投与することを含み、対象が、固定用量の単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、1 mLの血漿当たり50コピー以下、好ましくは50コピー未満のH I V - 1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、方法も対象とする。

50

## 【 0 0 0 9 】

単一単位剤形及びそれらを製造する方法もまた、記載される。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 1 0 】

【 図 1 A 】食品影響生物学的利用能研究：給餌（標準的な高脂肪朝食）条件及び絶食条件下での、ダルナビル（D又はDRV）、及びその後のD/C/F/TAF（ダルナビル/コピシタット/エムトリシタピン/テノビルアラフェナミド）（800/150/200/10mg）の単一経口用量の投与の、平均（標準偏差）血漿濃度 - 時間プロファイル。

【 図 1 B 】食品影響生物学的利用能研究：給餌（標準的な高脂肪朝食）条件及び絶食条件下での、コピシタット（C又はCOBI）、及びその後のD/C/F/TAF（800/150/200/10mg）の単一経口用量の投与の、平均（標準偏差）血漿濃度 - 時間プロファイル。

【 図 1 C 】食品影響生物学的利用能研究：給餌（標準的な高脂肪朝食）条件及び絶食条件下での、エムトリシタピン（F又はFTC）、及びその後のD/C/F/TAF（800/150/200/10mg）の単一経口用量の投与の、平均（標準偏差）血漿濃度 - 時間プロファイル。

【 図 1 D 】食品影響生物学的利用能研究：給餌（標準的な高脂肪朝食）条件及び絶食条件下での、テノビルアラフェナミド（TAF）、及びその後のD/C/F/TAF（800/150/200/10mg）の単一経口用量の投与の、平均（標準偏差）血漿濃度 - 時間プロファイル。

【 図 2 A 】生物学的同等性研究：給餌（標準的な高脂肪朝食）条件下での、DRV、及びその後のD/C/F/TAF（800/150/200/10mg）の単一経口固定用量併用（FDC）の投与、又は別個の錠剤としての別個の薬剤DRV（800mg）、FTC/TAF（200/10mg）のFDC、及びCOBI（150mg）の経口用量の、平均（標準偏差）血漿濃度 - 時間プロファイル。

【 図 2 B 】生物学的同等性研究：給餌（標準的な高脂肪朝食）条件下での、COBI、及びその後のD/C/F/TAF（800/150/200/10mg）の単一経口FDCの投与、又は別個の錠剤としての別個の薬剤DRV（800mg）、FTC/TAF（200/10mg）のFDC、及びCOBI（150mg）の経口用量の、平均（標準偏差）血漿濃度 - 時間プロファイル。

【 図 2 C 】生物学的同等性研究：給餌（標準的な通常の朝食）条件下での、FTC、及びその後のD/C/F/TAF（800/150/200/10mg）の単一経口FDCの投与、又は別個の錠剤としての別個の薬剤DRV（800mg）、FTC/TAF（200/10mg）のFDC、及びCOBI（150mg）の経口用量の、平均（標準偏差）血漿濃度 - 時間プロファイル。

【 図 2 D 】生物学的同等性研究：給餌（標準的な通常の朝食）条件下での、TAF、及びその後のD/C/F/TAF（800/150/200/10mg）の単一経口FDCの投与、又は別個の錠剤としての別個の薬剤DRV（800mg）、FTC/TAF（200/10mg）のFDC、及びCOBI（150mg）の経口用量の、平均（標準偏差）血漿濃度 - 時間プロファイル。

【 図 3 】FDAスナップショット分析における48週目のウイルス学的結果。CI、信頼区間；D/C/F/TAF = ダルナビル/コピシタット/エムトリシタピン/テノビルアラフェナミド、対照レジメン = ダルナビル/コピシタット + エムトリシタピン/テノビルジソプロキシシルフマル酸塩、1日1回。

【 図 4 】48週目の奏功率の亜群分析（1mL当たり50コピー未満、FDAスナップショット分析）。CI、信頼区間；D/C/F/TAF = ダルナビル/コピシタット/エムトリシタピン/テノビルアラフェナミド、対照レジメン = ダルナビル/コピシタット + エムトリシタピン/テノビルジソプロキシシルフマル酸塩、1日1回。

【 図 5 】腎臓及び骨のパラメータの、ベースラインから48週目までの平均変化。バーは

10

20

30

40

50

、標準誤差を示す。(A)  $eGFR_{cyst}$  及び (B)  $eGFR_{cr}$  の平均変化は、血清濃度及び腎臓疾患疫学共同研究式に基づくものであった。(C) 股関節及び (D) 腰椎の BMD を、二重エネルギー X 線吸収測定法で分析した。BMD = 骨密度、D/C/F/T AF = ダルナビル/コピシタット/エムトリシタピン/テノホビルアラフェナミド、対照レジメン = ダルナビル/コピシタット + エムトリシタピン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、1日1回、 $eGFR_{cr}$  = 血清クレアチニンに基づく推定糸球体濾過量。 $eGFR_{cyst}$  = 血清シスタチン C に基づく推定糸球体濾過量。

【図6】(A) 総コレステロール、(B) 低密度リポタンパク質コレステロール、(C) 高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)、(D) 総コレステロール/HDL-C 比、(E) トリグリセリドの、ベースライン及び48週目における空腹時脂質レベル中央値。

【図7】骨バイオマーカー (A) アルカリホスファターゼ (骨形成)、(B) プロコラーゲン型 N 末端プロペプチド (骨形成)、(C) C 型コラーゲン配列 (骨吸収)、D) 副甲状腺ホルモン、E) 25-ヒドロキシビタミンDの、48週目におけるベースラインからの平均変化。

【図8】 $\log_{10} HIV-1 RNA$  における、経時的なベースラインからの平均 (標準誤差) 変化。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本開示は、本開示の一部を形成する、添付図面及び実施例に関連して取られる以下の詳細な説明を参照することにより、より容易に理解することができる。本発明は、本明細書に記載する及び/又は示す特定のデバイス、方法、用途、条件、又はパラメータに限定されるものではなく、本明細書で使用される専門用語は、例として特定の実施形態を記載する目的のためだけのものであり、特許請求される発明を制限することを意図するものではないことを理解すべきである。また、添付の請求項を含む明細書において使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は複数を含み、特定の数値への言及は、文脈により明確に別様に指示されない限り、少なくともこの特定の値を含む。

【0012】

本明細書及び特許請求の範囲において使用される場合、用語「含む」は、「からなる」及び「から本質的になる」実施形態を含むことができる。用語「含む」、「挙げられる」、「有している」、「有する」、「できる」、「含有する」、及びこれらの変形は、本明細書において使用される場合、指定された成分/ステップの存在を必要とし、他の成分/ステップの存在を許可する、制限のない暫定的な語句、用語、又は単語であることを意図する。しかしながら、そのような説明は、組成物又はプロセスが、列挙された化合物「からなる」及び「から本質的になる」ものとしても記載すると解釈されるべきであり、これは、任意の薬学的に許容される担体と共に、指定された化合物のみの存在を可能にし、かつ他の化合物を排除する。

【0013】

本明細書に開示される全ての範囲は、列挙されたエンドポイントを含み、かつ独立的に組み合わせることができる (例えば、「2 mg ~ 10 mg」の範囲は、2 mg 及び 10 mg のエンドポイント、並びに全ての間接値を含む)。本明細書に開示される範囲のエンドポイント及び任意の値は、正確な範囲又は値に限定されず、これらの範囲及び/又は値に近似する値を含むほど十分不正確である。

【0014】

本明細書で使用するとき、近似の言語は、関係する基本的な機能の変化を招くことなく、変動することができる、任意の定量的表現に適用されてもよい。したがって、「約」及び「実質的に」などの用語によって修飾される値は、一部の事例では、指定された正確な値に限定されなくてもよい。少なくとも一部の場合、近似の言語は、値を測定するための装置の精度に対応することがある。修飾語「約」は、2つのエンドポイントの絶対値によって定義される範囲を開示するとも見なされなければならない。例えば、「約2 ~ 約4」

10

20

30

40

50

という表現はまた、「2～4」の範囲も開示する。用語「約」は、示された数字のプラス又はマイナス10%を指すことができる。例えば、「約10%」は、「9%～11%」の範囲を示すことができ、「約1」は、0.9～1.1を意味することができる。「約」の他の意味は、四捨五入など、文脈から明らかになることがあり、例えば、「約1」は、0.5～1.4を意味する場合もある。

【0015】

「薬学的に許容される」は、連邦政府若しくは州政府の規制当局又は米国以外の国の該当する当局により承認された又は承認可能であること、あるいは動物における、より具体的にはヒトにおける使用について米国薬局方又は他の一般的に認知されている薬局方に列挙されていることを意味する。

10

【0016】

「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を有する、本開示の化合物の塩を指す。特に、そのような塩は、非毒性であり、無機又は有機酸付加塩及び塩基付加塩であり得る。具体的には、かかる塩として、(1)無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などと形成された、若しくは、有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などと形成された、酸付加塩、又は、(2)どちらかの親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンで置換されるときに形成された塩、若しくは、有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどと配位された塩が挙げられる。塩には、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど、化合物が塩基性官能基を含有する場合は、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシレート、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩のような非毒性の有機又は無機酸の塩が更に挙げられる。例えば、米国食品医薬品局、薬剤品質/CMCガイダンスを参照されたい。

20

30

【0017】

「薬学的に許容される賦形剤」は、本開示の化合物と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は担体を指す。「薬学的に許容される賦形剤」は、薬学的組成物に添加されるか、又は薬剤の投与を容易にするためのビヒクル、担体、若しくは希釈剤として別様に使用され、かつそれと適合する、非毒性であり、生物学的に許容性があり、かつ別様に対象への投与が生物学的に好適な物質(不活性物質など)を指す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖及び種類のデンプン、セルロース誘導體、ゼラチン、植物油、ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン、酸化第二鉄、並びにポリエチレングリコールが挙げられる。例えば、米国食品医薬品局、薬剤品質/CMCガイダンスを参照されたい。

40

【0018】

「対象」としては、ヒトが挙げられる。用語「ヒト」、「患者」、及び「対象」は、本明細書において互換可能に使用される。

【0019】

任意の疾患又は障害を「処置する」又はそれらの「処置」は、一実施形態において、疾患又は障害を寛解させること(すなわち、疾患又は少なくとも1つのその臨床症状の進展を阻止又は低減すること)を指す。別の実施形態では、「処置する」又は「処置」とは、

50

対象によって認識されない場合がある少なくとも1つの身体的パラメータを寛解させることを指す。更に別の実施形態では、「処置する」又は「処置」とは、身体的（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメータの安定化）のいずれか又はその両方において、疾患又は障害を調節することを指す。更に別の実施形態では、「処置する」又は「処置」とは、疾患又は障害の発症を遅延させることを指す。

#### 【0020】

本開示は、HIVに感染した対象を処置する方法を対象とする。本明細書に記載の方法は、HIV-1に感染した対象を処置する上で特に有効である。好ましくは、本明細書に記載の方法に従って処置される対象は、HIV-1プロテアーゼにおけるいかなるダルナビル耐性関連変異も保有しない。他の態様では、本明細書に記載の方法に従って処置される対象は、HIV-1プロテアーゼにおけるダルナビル耐性関連変異を保有する。また、本明細書に記載の方法に従って処置される対象が、HIV-1逆転写酵素におけるK65R変異を有しないことも好ましい。他の態様では、本開示の方法に従って処置される対象は、記載の単一単位剤形の構成成分の全てに対して完全な感受性を有しない。他の態様では、本明細書に記載の方法に従って処置される対象は、M184V HIV変異を保有しない。HIV、HIV-1、及びHIV-1変異を検出する方法は、当該技術分野において既知の方法を使用して、例えば、HIV抗体試験、HIV抗原試験、及びHIV核酸増幅試験を使用して、実施することができる。

10

#### 【0021】

いくつかの態様では、本開示は、対象を抗レトロウイルスレジメンで処置して、対象のビル負荷を軽減する方法を対象とする。例えば、いくつかの事前抗レトロウイルス投薬レジメンは、許容されるHIV-1ウイルス負荷を維持する上で有効である一方で、2つ以上の剤形及び/又は1日当たり2回以上の用量を含む場合があり、これは、対象に望ましくないビル負荷をもたらす。他の態様では、対象の事前抗レトロウイルス投薬レジメンは、許容されるHIV-1ウイルス負荷を維持する上で有効ではない場合がある。あるいは、対象の事前抗レトロウイルス投薬レジメンは、許容されるHIV-1ウイルス負荷を維持する上で有効ではない場合があり、対象にとって望ましくないビル負荷を提示する。

20

#### 【0022】

本開示のいくつかの態様では、本明細書に記載の単一単位剤形は、HIVに感染した対象、例えば、HIV-1に感染した対象に投与されてもよく、対象には、抗レトロウイルスレジメンが以前に施されていてもよいが、対象のそのような事前レジメンは、中止されている。そのような対象は、「処置経験がある」又は「非処置未経験」と称され得る。これらの対象では、本明細書で「第1の抗レトロウイルスレジメン」とも称される、事前抗レトロウイルスレジメンは、約12又は24時間にわたって中止されていてもよい。他の態様では、事前抗レトロウイルスレジメンは、約2、3、4、5、又は6日間にわたって中止されていてもよい。他の態様では、事前抗レトロウイルスレジメンは、約1、2、3、4、5、6、7、又は8週間以上にわたって中止されていてもよい。いくつかの態様では、事前抗レトロウイルスレジメンは、約3、4、5、6、7、8、9、10、又は約11ヶ月間にわたって中止されていてもよい。他の態様では、事前抗レトロウイルスレジメンは、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は約10年間にわたって中止されてい

30

40

#### 【0023】

これらの方法では、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後、好ましくは約48時間以内に、対象には、1日1回の予定で、本明細書に開示される単一単位剤形が経口投与される。いくつかの態様では、第1の抗レトロウイルスレジメンが、発疹、Scrの増加、及び耐性変異などの特定の有害事象に関連していた場合、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後、48時間を超えていても、単一単位剤形が、1日1回の予定で経口投与されることが必要とされ得る。他の態様では、対象には、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後、約36時間以内に、1日1回の予定で、本開示の単一単位剤形が経口投与される。他の態様では、対象には、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後、約24時間以内

50

に、1日1回の予定で、本開示の単一単位剤形が経口投与される。好ましい実施形態では、本開示の単一単位剤形は、食品と共に投与される。

【0024】

本開示の単一単位剤形は、

- ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物と、
- ・コピシタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビル、テノビルプロドラッグ、テノビルの薬学的に許容される塩、又はテノビルプロドラッグの薬学的に許容される塩と、を含む。

【0025】

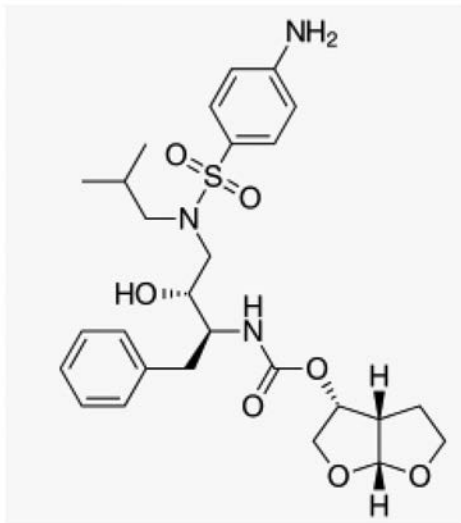
本開示の「単一単位剤形」は、患者への経口投与に好適である。剤形の例としては、錠剤、カプレット、及びカプセル（軟質弾性ゼラチンカプセルなど）が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の単一単位剤形は、好ましい錠剤である。

【0026】

本開示によると、単一単位剤形は、ダルナビル、ダルナビル水和物、ダルナビル溶媒和物、又はこれらの組み合わせを含む。本開示のいくつかの態様では、単一単位剤形は、ダルナビルを含む。

【0027】

【化1】



ダルナビル

【0028】

本開示の他の態様では、単一単位剤形は、ダルナビル水和物、例えば、ダルナビル水和物、ダルナビル半水和物、又はダルナビル脱水和物を含む。本開示の更に他の態様では、単一単位剤形は、ダルナビル溶媒和物を含む。好ましいダルナビル溶媒和物としては、ダルナビルエタノール付加物、ダルナビルプロパノール付加物、及びダルナビルイソプロパノール付加物が挙げられる。特に好ましいダルナビル溶媒和物は、ダルナビルエタノール付加物である。

【0029】

好ましい態様では、単一単位剤形は、約400～約1200mgのダルナビルを含む。例えば、単一単位剤形は、約400、500、600、700、800、900、1000、1100、又は約1200mgのダルナビルを含む。特に好ましい態様では、単一単位剤形は、約800mgのダルナビルを含む。本明細書に記載のダルナビルの量は、遊離形態のダルナビル、つまり非水和、非溶媒和形態のダルナビルに基づく。水和物又は溶媒和物が投与される場合、量は、水和物と遊離形態との間、又は溶媒和物と遊離形態との間の分子量比の関数として計算される必要がある。例えば、867mgのダルナビルエタノール付加物は、800mgのダルナビルに相当する。

【0030】

10

20

30

40

50

また、本開示によると、単一単位剤形は、テノホビル、テノホビルプロドラッグ、テノホビルの薬学的に許容される塩、テノホビルプロドラッグの薬学的に許容される塩、又はこれらの組み合わせを含む。本開示のいくつかの態様では、単一単位剤形は、テノホビルを含む。

【0031】

【化2】



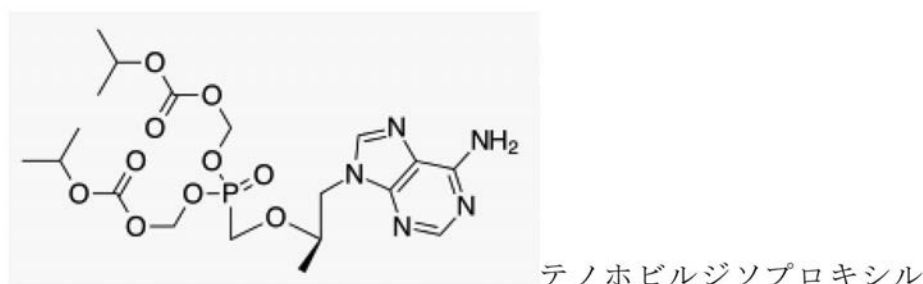
10

【0032】

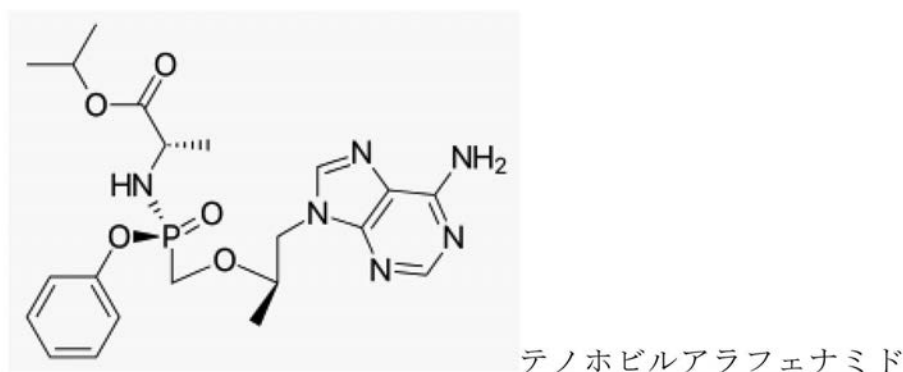
本開示の他の態様では、単一単位剤形は、テノホビルプロドラッグ、例えば、テノホビルジソプロキシル又はテノホビルアラフェナミドを含む。

【0033】

【化3】



20



30

【0034】

特に好ましいテノホビルプロドラッグは、テノホビルアラフェナミドである。本開示の他の態様では、単一単位剤形は、テノホビルの薬学的に許容される塩を含む。本開示の他の態様では、単一単位剤形は、テノホビルプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む。例えば、いくつかの態様では、単一単位剤形は、テノホビルジソプロキシルの薬学的に許容される塩を含む。テノホビルジソプロキシルの好ましい薬学的に許容される塩としては、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩が挙げられる。他の態様では、単一単位剤形は、テノホビルアラフェナミドの薬学的に許容される塩を含む。特に好ましいテノホビルアラフェナミドの薬学的に許容される塩としては、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩及びテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩が挙げられる。

40

【0035】

好ましい態様では、単一単位剤形は、約5～約15mgのテノホビルアラフェナミドを含む。例えば、単一単位剤形は、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は約15mgのテノホビルアラフェナミドを含み得る。特に好ましいのは、約10mgのテノホビルアラフェナミドを含む単一単位剤形である。本明細書に記載のテノホビル

50

アラフェナミドの量は、遊離形態のテノホビルアラフェナミド、つまり非塩形態に基づく。塩が投与される場合、量は、塩と遊離形態との間の分子量比の関数として計算される必要がある。例えば、11.2 mg のテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩は、10 mg のテノホビルアラフェナミドに相当する。

【0036】

他の態様では、単一単位剤形は、約200～約300 mg のテノホビルジソプロキシルを含む。例えば、単一単位剤形は、約200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、又は約300 mg のテノホビルジソプロキシルを含み得る。また、好ましいのは、約245 mg のテノホビルジソプロキシルを含む単一単位剤形である。本明細書に記載のテノホビルジソプロキシルの量は、遊離形態のテノホビルジソプロキシル、つまり非塩形態に基づく。塩が投与される場合、量は、塩と遊離形態との間の分子量比の関数として計算される必要がある。

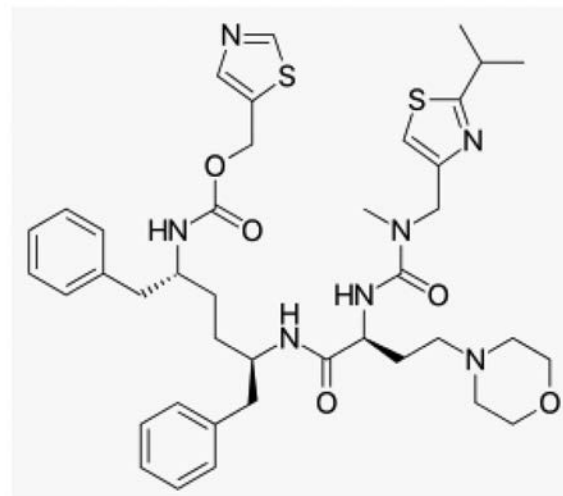
10

【0037】

ダルナビル、ダルナビル水和物、及び/又はダルナビル溶媒和物、並びにテノホビル、テノホビルプロドラッグ、テノホビル塩、及び/又はテノホビルプロドラッグ塩を含むことに加えて、本開示の単一単位剤形は、コビシスタット及びエムトリシタピンを含む。

【0038】

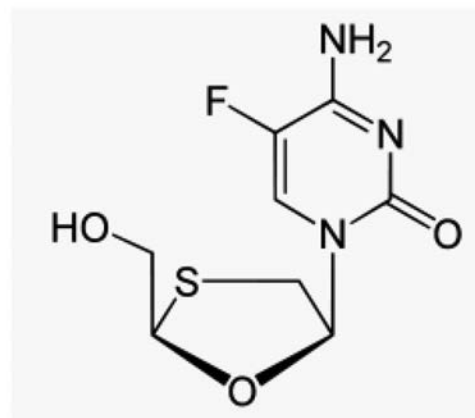
【化4】



コビシスタット

20

30



エムトリシタピン

40

【0039】

好ましい態様では、コビシスタットは、二酸化ケイ素担体上のコビシスタットとして提供される。いくつかの実施形態では、二酸化ケイ素上のコビシスタットは、約47%～約56%のコビシスタット、好ましくは約52%のコビシスタット、及び約44%～約53%の二酸化ケイ素、好ましくは約48%の二酸化ケイ素である。コビシスタットは、好ましくは無定形形態である。

【0040】

50

好ましい態様では、単一単位剤形は、約100～約200mgのコピシタットを含む。例えば、単一単位剤形は、約100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、又は約200mgのコピシタットを含み得る。特に好ましいのは、約150mgのコピシタットを含む単一単位剤形である。コピシタットが二酸化ケイ素担体上に提供される実施形態では、コピシタットの量は、コピシタットの遊離量に基づく。例えば、二酸化ケイ素上の288.5mgの52重量%のコピシタットは、150mgのコピシタットに相当する。

【0041】

好ましい態様では、単一単位剤形は、約100～約300mgのエムトリシタピンを含む。例えば、単一単位剤形は、約100、135、150、175、200、225、250、275、又は約300mgのエムトリシタピンを含み得る。特に好ましいのは、約200mgのエムトリシタピンを含む単一単位剤形である。

10

【0042】

本開示の好ましい単一単位剤形は、

- ・ダルナビルエタノール付加物と、
- ・コピシタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビルアラフェナミド、テノビルアラフェナミドフマル酸塩、又はテノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と、を含む。

【0043】

本開示の他の好ましい単一単位剤形は、

- ・ダルナビルエタノール付加物と、
- ・コピシタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビルアラフェナミドと、を含む。

20

【0044】

本開示の他の単一単位剤形は、

- ・ダルナビルエタノール付加物と、
- ・コピシタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビルジソプロキシル又はテノビルジソプロキシルフマル酸塩と、を含む。

30

【0045】

本開示の特に好ましい単一単位剤形は、

- ・約800mgのダルナビルに相当する量のダルナビルエタノール付加物と、
- ・約150mgのコピシタットに相当する量のコピシタットと、
- ・約200mgのエムトリシタピンに相当する量のエムトリシタピンと、
- ・約10mgのテノビルアラフェナミドに相当する量のテノビルアラフェナミドフマル酸塩と、を含む。

【0046】

いくつかの態様では、HIV（例えば、HIV-1）に感染していない対象には、単一単位剤形であって、

- ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物と、
- ・コピシタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビルアラフェナミド又はその薬学的に許容される塩、好ましくはテノビルアラフェナミドフマル酸塩又はテノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と、を含む、単一単位剤が、

40

対象のHIV、特にHIV-1への曝露前に、1日1回経口投与される。これらの実施形態では、単一単位剤形は、HIV、特にHIV-1に感染している対象に対して予防的である。

50

## 【 0 0 4 7 】

本開示の最も好ましい方法では、H I V、特にH I V - 1に感染した対象には、単一単位剤形であって、

- ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物と、
- ・コピシタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビルアラフェナミド又はその薬学的に許容される塩、好ましくはテノビルアラフェナミドフマル酸塩又はテノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と、を含む、単一単位剤が、1日1回経口投与される。

## 【 0 0 4 8 】

これらの最も好ましい方法では、対象は、処置経験があり、かつ第1の抗レトロウイルスレジメン（すなわち、事前抗レトロウイルスレジメン）が施されていたが、中止されている。加えて、対象は、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、1 mLの血漿当たり50コピー以下（50 c / mL）のH I V - 1ウイルス粒子のウイルス負荷を呈しているだろう。いくつかの態様では、対象は、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、1 mLの血漿当たり50コピー未満（< 50 c / mL）のH I V - 1ウイルス粒子のウイルス負荷を呈しているだろう。これらの最も好ましい方法では、単一単位剤形は、

- ・約800 mgのダルナビルに相当する量のダルナビルエタノール付加物と、
- ・約150 mgのコピシタットに相当する量のコピシタットと、
- ・約200 mgのエムトリシタピンに相当する量のエムトリシタピンと、
- ・約10 mgのテノビルアラフェナミドに相当する量のテノビルアラフェナミドフマル酸塩と、を含む。

## 【 0 0 4 9 】

他の好ましい方法では、対象は、処置未経験であり、少なくとも1000コピー/mLのH I Vウイルス負荷レベル（例えば、H I V - 1ウイルス負荷レベル）を有する。他の態様では、対象は、処置未経験であり、ベースライン超であるが1000コピー/mL未満であるH I Vウイルス負荷レベル（例えば、H I V - 1ウイルス負荷レベル）を有する。これらの最も好ましい方法では、単一単位剤形は、

- ・約800 mgのダルナビルに相当する量のダルナビルエタノール付加物と、
- ・約150 mgのコピシタットに相当する量のコピシタットと、
- ・約200 mgのエムトリシタピンに相当する量のエムトリシタピンと、
- ・約10 mgのテノビルアラフェナミドに相当する量のテノビルアラフェナミドフマル酸塩と、を含む。

## 【 0 0 5 0 】

本開示によると、対象は、処置経験があってもよく、第1の抗レトロウイルスレジメン（すなわち、事前抗レトロウイルスレジメン）が以前に施されている。第1の抗レトロウイルスレジメンは、対象における研究用途の使用が承認されているか、又は政府機関によって市販が承認されている、任意の抗レトロウイルスレジメンを含むことができる。いくつかの態様では、第1の抗レトロウイルスレジメンは、本開示の単一単位剤形の中止及び投与前に、少なくとも6ヶ月間連続で対象に施される。

## 【 0 0 5 1 】

いくつかの態様では、第1の抗レトロウイルスレジメンは、

- ・ブーストしたプロテアーゼ阻害剤と、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビル、テノビルプロドラッグ、テノビルの薬学的に許容される塩、又はテノビルプロドラッグの薬学的に許容される塩と、を含む。

## 【 0 0 5 2 】

本明細書で使用される場合、「ブーストしたプロテアーゼ阻害剤」は、「ブースター」及びプロテアーゼ阻害剤である。「ブースター」は、例えば、対象におけるプロテアーゼ

10

20

30

40

50

阻害剤の血漿レベルを増加させる処置薬である。例えば、ブースターは、肝臓酵素を阻害し、特定の腸輸送タンパク質を阻害し、かつ/又はプロテアーゼ阻害剤の吸収を増加させる（機構的効果）ことができる。いくつかの態様では、ブースターはまた、その機構的効果に加えて、プロテアーゼ阻害剤としていくらかの抗ウイルス活性、例えば、リトナビルを有し得る。他の態様では、ブースターの効果は、シトクロム P 4 5 0 3 A 阻害剤としての機構的なものである。特に好ましいシトクロム P 4 5 0 3 A 阻害剤は、コビシスタットである。

【 0 0 5 3 】

第 1 の抗レトロウイルスレジメンのブーストしたプロテアーゼ阻害剤のプロテアーゼ阻害剤は、政府機関によって対象における使用が承認されている任意のプロテアーゼ阻害剤であり得る。好ましいプロテアーゼ阻害剤としては、ダルナビル、ダルナビル水和物、ダルナビル溶媒和物、アタザナビル、アタザナビルの薬学的に許容される塩、及びロピナビルが挙げられる。第 1 の抗レトロウイルスレジメンの一部であり得る他のプロテアーゼ阻害剤としては、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、及びチプラナビルが挙げられる。

10

【 0 0 5 4 】

好ましい態様では、第 1 の抗レトロウイルスレジメンのプロテアーゼ阻害剤は、ダルナビルである。好ましくは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、リトナビルを有するダルナビルである。あるいは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、コビシスタットを有するダルナビルである。他の態様では、第 1 の抗レトロウイルスレジメンのプロテアーゼ阻害剤は、ダルナビル水和物である。好ましくは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、リトナビルを有するダルナビル水和物である。また好ましいのは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤が、コビシスタットを有するダルナビル水和物である態様である。他の態様では、第 1 の抗レトロウイルスレジメンのプロテアーゼ阻害剤は、ダルナビル溶媒和物、例えば、ダルナビルエタノール付加物又はダラナビルプロパノール付加物である。好ましくは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、リトナビルを有するダルナビル溶媒和物である。他の態様では、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、コビシスタットを有するダルナビル溶媒和物である。より好ましい態様では、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、リトナビルを有するダルナビルエタノール付加物である。他の好ましい態様では、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、コビシスタットを有するダルナビルエタノール付加物である。

20

30

【 0 0 5 5 】

他の好ましい態様では、第 1 の抗レトロウイルスレジメンのプロテアーゼ阻害剤は、アタザナビルである。好ましくは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、リトナビルを有するアタザナビルである。あるいは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、コビシスタットを有するアタザナビルである。他の態様では、第 1 の抗レトロウイルスレジメンのプロテアーゼ阻害剤は、アタザナビルの薬学的に許容される塩、例えば、アタザナビル硫酸塩である。いくつかの態様では、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、コビシスタットを有するアタザナビルの薬学的に許容される塩、例えば、コビシスタットを有するアタザナビル硫酸塩である。

【 0 0 5 6 】

他の好ましい態様では、プロテアーゼ阻害剤は、ロピナビルである。好ましくは、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤は、リトナビルを有するロピナビルである。

40

【 0 0 5 7 】

本開示によると、第 1 の抗レトロウイルスレジメンは、テノホビル、テノホビルプロドラッグ、テノホビルの薬学的に許容される塩、テノホビルプロドラッグの薬学的に許容される塩、又はこれらの組み合わせを含む。本開示のいくつかの態様では、第 1 の抗レトロウイルスレジメンは、テノホビルを含む。本開示の他の態様では、第 1 の抗レトロウイルスレジメンは、テノホビルプロドラッグ、例えば、テノホビルジソプロキシル又はテノホビルアラフェナミドを含む。第 1 の抗レトロウイルスレジメンの特に好ましいテノホビルプロドラッグは、テノホビルジソプロキシルである。本開示の他の態様では、第 1 の抗レ

50

トロウイルスレジメンは、テノホビルの薬学的に許容される塩を含む。本開示の他の態様では、第1の抗レトロウイルスレジメンは、テノホビルプロドラッグの薬学的に許容される塩を含む。例えば、いくつかの態様では、第1の抗レトロウイルスレジメンは、テノホビルジソプロキシルの薬学的に許容される塩を含む。テノホビルジソプロキシルの好ましい薬学的に許容される塩としては、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩が挙げられる。

【0058】

いくつかの態様では、第1の抗レトロウイルスレジメンは、対象のHIV感染を処置する上で有効である（例えば、対象のHIV-1感染を処置する上で有効である）。例えば、好ましい態様では、処置経験がある対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり50コピー以下（50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。いくつかの態様では、処置経験がある対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり50コピー未満（<50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。いくつかの態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり25コピー以下（25 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。いくつかの態様では、処置経験がある対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり25コピー未満（<25 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。いくつかの態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり20コピー以下（20 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。いくつかの態様では、処置経験がある対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり20コピー未満（<20 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。好ましい態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止前に、少なくとも2ヶ月間、例えば、約2～12ヶ月間にわたって、1 mLの血漿当たり50コピー以下（50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子（又は1 mLの血漿当たり50コピー未満（<50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子）のウイルス負荷を示す。好ましい態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止前に、少なくとも2ヶ月間、例えば、約2～12ヶ月間にわたって、1 mLの血漿当たり25コピー以下（25 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子（又は1 mLの血漿当たり250コピー未満（<250 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子）のウイルス負荷を示す。好ましい態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止前に、少なくとも2ヶ月間、例えば、約2～12ヶ月間にわたって、1 mLの血漿当たり20コピー以下（20 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子（又は1 mLの血漿当たり20コピー未満（<20 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子）のウイルス負荷を示す。

【0059】

他の態様では、第1の抗レトロウイルスレジメンは、処置経験がある対象のHIV感染を処置する上で有効ではない（例えば、対象のHIV-1感染を処置する上で有効ではない）。例えば、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり100,000コピー以上（100,000 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を呈し得る。いくつかの態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり10,000コピー以上（10,000 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。いくつかの態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり1,000コピー以上（1,000 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。他の態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり100コピー以上（100 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。他の態様では、対象は、第1の抗レトロウイルスレジメンの投与中、1 mLの血漿当たり50コピー以上（50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す。

【0060】

開示される方法によると、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後、第

10

20

30

40

50

1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、処置経験がある対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下(50 c/mL)のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満(<50 c/mL)のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。他の好ましい態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下(50 c/mL)のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満(<50 c/mL)のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。他の好ましい態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下(50 c/mL)のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満(<50 c/mL)のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。いくつかの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間超後、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下(50 c/mL)のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満(<50 c/mL)のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。

10

20

30

40

50

**【0061】**

また、これらの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、処置経験がある対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4+数と比較して、同じCD4+細胞数を示すだろう。CD4+細胞数は、免疫学的状態の尺度であり、当該技術分野において既知の方法を使用して測定することができる。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4+数と比較して、改善されたCD4+細胞数を示すだろう。これらの態様のうちの他のものでは、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4+数と比較して、同じCD4+細胞数を示すだろう。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4+数と比較して、改善されたCD4+細胞数を示すだろう。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4+数と比較して、同じCD4+細胞数を示すだろう。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4+数と比較して、改善されたCD4+細胞数を示すだろう。

**【0062】**

他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、処置経験がある対象は、HIVウイルスにおける発現した耐性関連変異を呈しない。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、HIVウイルスにおける発現した関連変異を呈しない。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、HIVウイルスにおける発現した耐性関連変異を呈しない。

**【0063】**

他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、処置経験がある対象は、投与前の対象の脂質プロファイ

ルと比較して、同じ脂質プロファイルを示す。本明細書で使用される場合、「脂質プロファイル」は、総コレステロール/HDL-コレステロール比を指す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、改善された脂質プロファイルを示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、同じ脂質プロファイルを示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、改善された脂質プロファイルを示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、改善された脂質プロファイルを示す。

10

20

30

40

50

#### 【0064】

他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、処置経験がある対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、同じ腎機能を示す。本明細書で使用される場合、「腎機能」は、当該技術分野において既知の任意の尺度によって評価することができる。例えば、腎機能は、推定糸球体濾過量(eGFR、コッククロフト・ゴルトによるもの及び慢性腎疾患疫学協調(CKD-EPI)法によるもの)、並びにeGFR<sub>cytC</sub>(CKD-EPI法によるもの)に基づいて評価することができる。他の腎尺度としては、尿タンパク質：クレアチニン比、尿アルブミン：クレアチニン比、尿レチノール結合タンパク質：クレアチニン比、及び尿ベータ-2-ミクログロブリン：クレアチニン比が挙げられる。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、改善された腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、同じ腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、改善された腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、同じ腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、改善された腎機能を示す。

#### 【0065】

他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後、第1の抗レトロウイルスレジメンの中止後に、処置経験がある対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、同じ骨密度を示す。本明細書で使用される場合、「骨塩量」とも称される「骨密度」は、当該技術分野において既知の方法を使用して、例えば、二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)を使用して、腰椎又は股関節(全股関節、すなわち、大腿骨頸部、転子、及び転子間領域)で測定することができる。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、改善された骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、同じ骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、改善された骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、同じ骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、改善された骨密度を示す。

#### 【0066】

本開示のいくつかの態様では、本明細書に記載の単一単位剤形は、HIVに感染した処置未経験の対象、例えば、HIV-1に感染した処置未経験の対象に投与されてもよい。本明細書で使用される場合、「処置未経験の対象」には、HIVウイルス負荷を低減するためのいかなる事前抗レトロウイルス処置も施されておらず、曝露後予防用又は曝露前予

防用のいかなる事前抗レトロウイルス処置も施されていない。いくつかの態様では、処置未経験の対象には、曝露前予防用の事前抗HIV薬が投与されているだろう。

【0067】

いくつかの態様では、処置未経験の対象のウイルス負荷は、正確には知られていない。他の態様では、処置未経験の対象は、単一単位剤形の投与前に、1 mLの血漿当たり1000コピー以上（1000 c/mL）のHIVウイルス粒子（例えば、HIV-1ウイルス粒子）のウイルス負荷を呈し得る。例えば、処置未経験の対象は、単一単位剤形の投与前に、1 mLの血漿当たり100,000コピー以上（100,000 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を呈し得る。

【0068】

いくつかの態様では、処置未経験の対象のベースラインHIV遺伝子型、例えば、HIV-1遺伝子型は、プロテアーゼ変異（国際抗ウイルス協会[IAS]-米国の一次プロテアーゼ阻害剤関連変異を含む）並びに逆転写酵素変異（IAS-USA NRTI耐性関連変異及びIAS-USA NNRTI耐性関連変異を含む）について分析される。処置未経験の対象の遺伝子型はまた、試験薬に対する耐性に関連する特定の変異としても分析することができる。遺伝子型/表現型報告に基づく抗レトロウイルス感受性は、本開示のいくつかの実施形態に従って評価することができる。

【0069】

いくつかの態様では、HIV、特にHIV-1に感染した処置未経験の対象には、本明細書に記載の単一単位剤形が投与される。これらの方法によると、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、処置未経験の対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下（50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満（<50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。他の好ましい態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、処置未経験の対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下（50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満（<50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。他の好ましい態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、処置未経験の対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下（50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満（<50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。いくつかの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、又は96週間後に、処置未経験の対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下（50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満（<50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。いくつかの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の96週間超後に、処置未経験の対象は、1 mLの血漿当たり50コピー以下（50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子、又は1 mLの血漿当たり50コピー未満（<50 c/mL）のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示すだろう。

【0070】

他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の表面抗原分類（CD）4+数と比較して、同じCD4+細胞数を示すだろう。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類（CD）4+数と比較して、改善されたCD4+細胞数を示すだろう。また、これらの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類（CD）4+数と比較して、同

10

20

30

40

50

じCD4 + 細胞数を示すだろう。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4 + 数と比較して、改善されたCD4 + 細胞数を示すだろう。また、これらの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4 + 数と比較して、同じCD4 + 細胞数を示すだろう。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の表面抗原分類(CD)4 + 数と比較して、改善されたCD4 + 細胞数を示すだろう。

【0071】

また、これらの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、処置未経験の対象は、HIVウイルスにおける発現した耐性関連変異を呈しない。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、HIVウイルスにおける発現した関連変異を呈しない。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、HIVウイルスにおける発現した耐性関連変異を呈しない。

10

【0072】

また、これらの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、同じ脂質プロファイルを示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、改善された脂質プロファイルを示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、同じ脂質プロファイルを示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、改善された脂質プロファイルを示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、同じ脂質プロファイルを示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、対象は、投与前の対象の脂質プロファイルと比較して、改善された脂質プロファイルを示す。

20

【0073】

また、これらの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、同じ腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、改善された腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、同じ腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、改善された腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、同じ腎機能を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の腎機能と比較して、改善された腎機能を示す。

30

【0074】

また、これらの態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、同じ骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも24週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、改善された骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、同じ骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも48週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、改善された骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、処置未経験の対象は、投与前の対象の骨密度と比較して、同じ骨密度を示す。他の態様では、単一単位剤形の1日1回の投与の少なくとも96週間後に、処置未経験の対象は

40

50

、投与前の対象の骨密度と比較して、改善された骨密度を示す。

【0075】

本開示のいくつかの実施形態は、集団におけるHIV、特にHIV-1の伝染速度を低下させるための「試験」及び「処置」介入を対象とする。好ましい態様では、これらの方法は、対象のHIV感染の早期に抗レトロウイルス処置を開始し、これにより、集団における抗レトロウイルス処置を開始しない対象の割合が低減する。本明細書で使用される場合、「集団」は、少なくとも500人の対象、好ましくは少なくとも1000人の対象の地理的領域を指す。いくつかの態様では、集団は、HIVケアへの不良な連携に関連する。これらの方法によると、1mLの血漿当たり1000コピー以上(1000c/mL)以上のHIV-1ウイルス粒子のウイルス負荷を示す、標的集団の対象には、本明細書に記載の単一単位剤形が、1日1回投与される。これらの方法に従って処置される集団の対象は、処置経験があってもよい。他の態様では、これらの方法に従って処置される集団の対象は、処置未経験であってもよい。

10

【0076】

記載の単一単位剤形を使用して、本明細書に記載の方法に従って処置される対象(処置経験がある対象及び処置未経験の対象を含む)は、好ましくは単一単位剤形の投与前に、いかなる肝障害も呈しない。対象の肝障害を診断する方法は、当該技術分野において既知である。いくつかの態様では、記載の単一単位剤形で処置される対象は、本開示の単一単位剤形の投与前に、チャイルド・ビュー分類A(軽度肝障害)として分類される肝障害を示す。他の態様では、記載の単一単位剤形で処置される対象は、本開示の単一単位剤形の投与前に、チャイルド・ビュー分類B(中程度肝障害)として分類される肝障害を示す。

20

【0077】

好ましい態様では、記載の単一単位剤形を使用して、記載の方法に従って処置される対象(処置経験がある対象及び処置未経験の対象を含む)は、記載の単一単位剤形の投与前に、B型肝炎表面抗原試験を使用して決定される、いかなる検出可能な量のB型肝炎ウイルスも呈しない。他の態様では、記載の単一単位剤形を使用して、記載の方法に従って処置される対象(処置経験がある対象及び処置未経験の対象を含む)は、記載の単一単位剤形の投与前に、B型肝炎表面抗原試験を使用して決定される、検出可能な量のB型肝炎ウイルスを示す。

【0078】

いくつかの態様では、処置経験がある対象又は処置未経験の対象は、記載の単一単位剤形の投与前に、事前のB型肝炎ウイルス感染を有していてもよい。これらの態様では、対象が検出可能なレベルのB型肝炎表面抗原を示さないように、対象は、B型肝炎ウイルス感染に対して効果的に処置されていてもよい。そのような対象は、B型肝炎表面抗体を呈し得る。

30

【0079】

他の態様では、処置経験がある対象又は処置未経験の対象は、記載の単一単位剤形の投与前に、B型肝炎ウイルス感染症を有していてもよい。

【0080】

好ましい態様では、記載の単一単位剤形を使用して、記載の方法に従って処置される対象(処置経験がある対象及び処置未経験の対象を含む)は、記載の単一単位剤形の投与前に、C型肝炎表面抗原試験を使用して決定される、いかなる検出可能な量のC型肝炎ウイルスも呈しない。他の態様では、記載の単一単位剤形を使用して、記載の方法に従って処置される対象(処置経験がある対象及び処置未経験の対象を含む)は、記載の単一単位剤形の投与前に、C型肝炎表面抗原試験を使用して決定される、検出可能な量のC型肝炎ウイルスを示す。

40

【0081】

いくつかの態様では、処置経験がある対象又は処置未経験の対象は、記載の単一単位剤形の投与前に、事前のC型肝炎ウイルス感染を有していてもよい。これらの態様では、対象が検出可能なレベルのC型肝炎表面抗原を示さないように、対象は、C型肝炎ウイルス

50

感染に対して効果的に処置されていてもよい。そのような対象は、C型肝炎表面抗体を呈し得る。

【0082】

他の態様では、処置経験がある対象又は処置未経験の対象は、記載の単一単位剤形の投与前に、C型肝炎ウイルス感染症を有していてもよい。

【0083】

好ましい態様では、記載の単一単位剤形を使用して、記載の方法に従って処置される対象（処置経験がある対象又は処置未経験の対象を含む）は、本開示の単一単位剤形の投与前又は投与中のいずれかに、近位尿細管障害を呈しない。

【0084】

好ましい態様では、記載の単一単位剤形を使用して、記載の方法に従って処置される対象（処置経験がある対象及び処置未経験の対象を含む）は、ファンコニー症候群を呈しない。

【0085】

本明細書に記載の方法によると、本開示の1日1回の単一単位剤形の投与中に、有害事象について対象を監視することが好ましい。例えば、対象は、スチーヴンズ-ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、好酸球増加症及び全身症状を有する薬疹、並びに/又は急性汎発性発疹性膿疱症について監視され得る。いくつかの態様では、対象は、スチーヴンズ-ジョンソン症候群について監視される。いくつかの態様では、対象は、中毒性表皮壊死症について監視される。いくつかの態様では、対象は、好酸球増加症及び全身症状を有する薬疹について監視される。いくつかの態様では、対象は、急性汎発性発疹性膿疱症について監視される。

【0086】

いくつかの態様では、本開示の単一単位剤形は、追加の活性成分と組み合わせて、HIV感染の処置において使用され得る。追加の活性成分は、本開示の単一単位剤形とは別個に同時投与されてもよい。この組み合わせは、（例えば、本開示による活性剤の効力若しくは有効性を高める化合物を組み合わせに含めることによって）有効性を増大させる、1つ以上の副作用を減少させる、又は本開示による活性剤の必要用量を減少させるのに役立つ。

【0087】

他の好ましい態様では、本開示の単一単位剤形は、対象に施される唯一の抗レトロウイルスレジメンである。

【0088】

本明細書に記載の方法によると、記載の単一単位剤形は、地域機関によって推奨される場合、特定の他の処置薬と同時投与されるべきではない。例えば、いくつかの地域では、記載の単一単位剤形は、アステミゾール及び/又はテルフェナジンと同時投与されるべきではない。また、本明細書に記載の方法によると、特定の地域では、記載の単一単位剤形は、以下の一覧から選択される化合物又は組成物と同時投与されるべきではない。

【0089】

10

20

30

【表 1】

アルファ1-アドレナリン受容体 アンタゴニスト	アルフゾシン
抗狭心症薬	ラノラジン
抗不整脈薬	ドロネダロン
抗けいれん薬	カルバマゼピン、 フェノバルビタール、 フェニトイン
抗痛風薬	コルヒチン
抗マイコバクテリア薬	リファンピン
抗精神病薬	ルラシドン
	ピモジド
麦角誘導体	例えば、ジヒドロエルゴタミン、 エルゴタミン、 メチルエルゴノビン
消化管運動剤	シサプリド
生薬製品	セイヨウオトギリソウ(Hypericum perforatum)
C型肝炎直接作用型抗ウイルス薬	エルバスビル／グラゾプレビル
HMG-CoA還元酵素阻害剤	ロバスタチン、 シムバスタチン
PDE-5阻害剤	肺動脈性肺高血圧症の処置に 使用される場合のシルデナフィル
鎮静薬／睡眠薬	経口投与されるミダゾラムトリアゾラム、

10

20

## 【0090】

あるいは、本開示の経口錠剤は、薬学的に許容される賦形剤、例えば、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、着色剤、及び保存剤と混合された本開示による化合物を含み得る。好適な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム及び炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム及びリン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、糖、グルコース、メチルセルロース、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、マンニトール、並びにソルビトールなどが挙げられる。デンプン、ポリビニルピロリドン(PVP)、グリコール酸ナトリウムデンプン、微結晶セルロース、及びアルギン酸は、好適な崩壊剤である。結合剤としては、デンプン及びゼラチンを挙げることができる。滑沢剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、又はタルクであってもよい。必要に応じて、錠剤は、例えば、湿潤剤、粘着防止剤、及び/又は着色剤と共に、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース又はポリビニルアルコールコポリマーに基づいた、美的コーティングでコーティングされてもよい。必要に応じて、錠剤を、例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの物質でコーティングして、消化管内での吸収を遅延させてもよく、又は腸溶コーティングでコーティングしてもよい。

30

40

## 【0091】

あるいは、本開示の経口錠剤は、薬学的に許容される賦形剤、例えば、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、着色剤、及び保存剤と混合された本開示による化合物を含み得る。好適な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム及び炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム及びリン酸カルシウム、ラクトース、デンプン、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどが挙げられる。例示的な経口用液体賦形剤としては、エタノール、グリセロール、水などが挙げら

50

れる。デンプン、ポリビニルピロリドン（PVP）、グリコール酸ナトリウムデンプン、微結晶セルロース、及びアルギン酸は、好適な崩壊剤である。結合剤としては、デンプン及びゼラチンを挙げることができる。潤滑剤は、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。必要に応じて、錠剤をモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの物質でコーティングして、消化管内での吸収を遅延させてもよく、又は腸溶コーティングでコーティングしてもよい。

【0092】

錠剤に加えて、本開示の単一単位剤形は、カプセル、例えば、硬質及び軟質ゼラチンカプセルとして提示されてもよい。硬質ゼラチンカプセルを調製するために、本開示の化合物は、固体、半固体又は液体の希釈剤と混合され得る。軟質ゼラチンカプセルは、本開示の化合物を水、ピーナツ油若しくはオリーブ油などの油、流動パラフィン、短鎖脂肪酸のモノグリセリドとジグリセリドとの混合物、ポリエチレングリコール400又はプロピレングリコールと混合することによって調製され得る。

10

【0093】

多成分の単一単位剤形、特に4つの活性剤を含むものであって、これらの薬剤のうちの少なくとも1つが、大量に、約400～約1200mg、好ましくは約800mgの量で単一単位剤形中に存在しなければならない、4つの活性剤を含むものを製造することは、困難である。1つの具体的な課題は、大量の投薬量範囲を収容し、かつ剤形を対象が嚥下するのに十分に小さく維持する多成分製剤を製造することである。本開示の単一単位剤形は、当該技術分野において既知の方法、例えば、WO2013/004816及びWO2013004818に記載の方法に従って調製することができ、それらの全体が、参照により本明細書に援用される。

20

【0094】

例えば、本開示の単一単位剤形を作製する好ましい方法は、

- ・ダルナビル又はその水和物若しくは溶媒和物と、
- ・コビシタットと、
- ・エムトリシタピンと、
- ・テノビル、テノビルプロドラッグ、テノビルの薬学的に許容される塩、又はテノビルプロドラッグの薬学的に許容される塩と、
- ・微結晶セルロース及びクロスカルメロースナトリウムとを、

30

十分な時間、混合して第1の混合物を形成することを含む。典型的には、約5～約30分間、好ましくは約5～約20分間（15分間が最も好ましい）が、第1の混合物を形成するのに十分である。

【0095】

第1の混合物を、第1の潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸塩と、十分な時間、混合して第2の混合物を形成する。典型的には、約1～15分間、好ましくは約2～5分間、第2の混合物を形成するのに十分である。

【0096】

第2の混合物を圧密して、圧密混合物を形成する。圧密方法は、好ましくは乾燥技術であり、つまり加工助剤として液体が必要とされない。例えば、好ましい方法では、圧密方法は、ローラー圧密である。ローラー圧密は、感湿性であるテノビルアラフェナミドフマル酸塩又はテノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩を含む実施形態での使用に特に好ましい方法である。圧密は、約4～約10、又は約6～約10、又は約5～9、好ましくは9kN/cmのローラー圧力を使用する。圧密は、約1.5～約3mm、好ましくは約2.5mmのローラー間隙を使用することが好ましい。

40

【0097】

圧密混合物を粉碎して、顆粒を形成する。振動粉碎法が好ましい。また、約1.5mmのスクリーンサイズも好ましい。

【0098】

顆粒を、第2の潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸塩と、

50

十分な時間、混合して顆粒混合物を生成する。典型的には、約 1 ~ 10 分間、好ましくは約 2 ~ 4 分間（約 3 分間が最も好ましい）が、顆粒混合物を生成するのに十分である。

【0099】

当該技術分野において既知の方法を使用して、顆粒混合物を 1 つ又は 2 つ以上の錠剤に圧縮する。所望により、1 つ又は 2 つ以上の錠剤をコーティング層でコーティングしてもよい。

【0100】

本開示の好ましい錠剤は、約 20 ~ 25 mm、好ましくは 22 mm の長軸を有するだろう。また、約 8 ~ 15 mm、好ましくは 11 mm の短軸を有する錠剤も好ましい。他の態様では、錠剤は、21 mm 又は 10 mm の長軸及び 5 又は 6 mm の短軸を有する。

10

【0101】

好ましい実施形態では、本開示の単一単位剤形は、錠剤の形態である場合、より大きなサイズの錠剤を嚥下するのが困難な対象に対して、好ましくは 2 つ以上の断片に分割することができる、十分な構造的一体性のものである。剤形の分割を補助するために、割線が実装されてもよい。

【0102】

以下の実施例は、単なる例示に過ぎず、本開示をその中に記載の物質、条件、又はプロセスパラメータに限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0103】

実施例 1 . ダルナビル / コピシタット / エムトリシタピン / テノホビルアラフェナミド (D / C / F / T A F) の 1 日 1 回の単一錠剤レジメンへの切り替えに対する有効性、安全性、及び許容性を評価するための、第 3 相、無作為化、実対照、非盲検研究。

これは、ウイルス学的に抑制され、H I V - 1 に感染した成人参加者における、無作為化された（参加者に偶然に割り当てられる試験薬）（2 : 1）、実対照（実験処置又は手順が標準的な処置又は手順と比較される研究）、非盲検（参加者及び研究者が処置について認識している）、多施設共同（2 つ以上の病院又は医学校チームが医学研究試験を行う場合）、並行群間、非劣性研究である。この研究は、約 30 日間（最大 6 週間）のスクリーニング期間、48 週間の制御された処置期間、48 週間の延長相を含む。全ての適格な参加者を、現在の処置レジメン、つまりエムトリシタピン / テノホビルジソプロキシルマル酸塩と併用した、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤 (b P I)（低用量リトナビル [ r t v ] 若しくはコピシタットを有するダルナビル、r t v 若しくはコピシタットを有するアタザナビル [ A T V ]、又は r t v を有するロピナビル [ L P V ] に限定）、あるいは実験処置レジメン、つまり 1 日 1 回、単一錠剤の D / C / F / T A F のいずれかを、48 週間受けるように無作為に割り当てた。48 週目の完了後、実験処置に割り当てられた参加者は、延長相において、D / C / F / T A F を最大 96 週目まで継続した。彼らの現在のレジメンを継続した参加者は、52 週目に、最大 96 週目まで実験処置（全ての基準が満たされた場合）を受ける。96 週目より、全ての参加者には、D / C / F / T A F が市販されるようになり、償還されるか、若しくは彼 / 彼女が生活する国で別の供給源を通してアクセスできるようになるまで、又はスポンサーが臨床開発を終了するまで、彼らがそれを希望し、かつ彼らがそれから利益を得続ける場合、D / C / F / T A F 処置を継続する選択肢が与えられる。サブ研究へのインフォームドコンセントを提供する約 300 人の参加者（D / C / F / T A F 処置群の 200 人対対照群の 100 人）において、選択された研究部位で骨研究のサブ研究を実施して、骨バイオマーカー及びエネルギー X 線吸収測定 (D X A) スキャンを評価した。

20

30

40

【0104】

実験処置研究群 (S G) : 参加者は、ダルナビル (D R V) 800 ミリグラム (m g) / コピシタット (C O B I) 150 m g / エムトリシタピン (F T C) 200 m g / テノホビルアラフェナミド (T A F) 10 m g (D / C / F / T A F 錠剤) を含有する単一固定用量併用 (F D C) 錠剤を、1 日 1 回、最大 48 週目まで経口で受けた。48 週目の

50

後、全ての参加者は、48週間の延長相（最大96週目まで）においてD/C/F/TAF錠剤を受け続ける。

【0105】

活性比較研究群（CG）：参加者は、エムトリシタピン/テノビルジソプロキシル fumarate マル酸塩（FTC/TDF（テノビルジソプロキシル fumarate））と併用した、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤（bPI）（低用量リトナビル [rtv] 若しくはコビシタットを有するダルナビル、又はrtvを有するロピナビルに限定）を、最大52週目まで受ける。52週目の後、全ての参加者は、44週間の延長相（最大96週目まで）においてD/C/F/TAF錠剤を受ける。

【0106】

組み入れ基準（研究は、18歳以上の全ての性別に対して開いている）：

- ・現在、エムトリシタピン/テノビルジソプロキシル fumarate マル酸塩（FTC/TDF）と併用した、ブーストしたプロテアーゼ阻害剤（低用量リトナビル [rtv] 若しくはコビシタットを有するダルナビル、又はrtvを有するロピナビルに限定）からなる安定した抗レトロウイルス（ARV）レジメンのみで、スクリーニング訪問に先行する少なくとも6ヶ月間連続で処置されている

- ・処置中の血漿ヒト免疫不全ウイルス1型のリボ核酸（HIV-1 RNA）濃度が、1ミリリットル当たり（<）50コピー（コピー/mL）未満であるか、又はスクリーニング訪問の12～2ヶ月前の局所HIV-1 RNA試験によってHIV-1 RNAが検出不能であり、かつスクリーニング訪問時に50コピー/mL未満のHIV-1 RNAを有する

- ・スクリーニングの12～2ヶ月前にウイルス抑制に以前に達した後、（>=）50コピー/mL以上の単一のウイルス学的上昇は許容されるが、但し、スクリーニング前のその後の試験が50コピー/mL未満であることを条件とする

- ・文書化された歴史的遺伝子型が入手可能である場合、DRV処置への反応欠如の履歴の不在、及びDRV耐性関連変異（RAM）の不在

- ・スクリーニング時の正常な心電図（ECG）（又は異常である場合、研究者によって臨床的に有意ではないと決定される）

【0107】

除外基準：

- ・スクリーニング前30日以内に診断された、新たな後天性免疫不全症候群（AIDS）が定義する病態

- ・研究エントリー前30日以内に判明したか又は疑われた急性肝炎

- ・C型肝炎抗体陽性、しかしながら、文書化されたウイルス学的応答、つまりHCV処置の最後の用量の24週間後に検出不能なHCV RNAを有する、C型肝炎ウイルス（HCV）感染が以前に治癒した参加者は、参加させた。

- ・B型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性

- ・地域診療所に基づいて診断される、肝硬変を有する参加者

【0108】

また、<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02269917?term=D%2FC%2FF%2FTAF&age=1&phase=2&draw=1&rank=1>も参照されたく、その開示が、参照により本明細書に援用される。

【0109】

24週間後の結果：

1141人の患者を処置した（SG N = 763対CG N = 378）。ベースライン特性：年齢中央値46歳、18%の女性、25%の白色人種（21%の黒色人種）、10%のCD4<sup>+</sup> < 350個の細胞/mm<sup>3</sup>、71%、22%、及び8%がそれぞれ、ダルナビル、アタザナビル、及びロピナビル（15%がコビシタット）。

【0110】

10

20

30

40

50

累積ウイルス学的リバウンド (VR) は、1.8% (SG n = 14) 対 2.1% (CG n = 8) であり、このうちそれぞれ 10% 及び 5% では、再ウイルス学的抑制 (re-VS) が 24 週目までに得られ、200 c/mL 以上のリバウンドは確認されなかった。24 週目に、FDA スナップショット分析は、96.3% の SG 及び 95.5% の CG について VS が得られたこと、並びにそれぞれ 0.5% 及び 0.8% でウイルス学的応答欠如 (VF) が生じたことを示し、VF の中止はなく、いかなる試験薬に対する耐性も検出されなかった。

#### 【0111】

安全性は、24 週間を通して群間で類似しており、等級 3 ~ 4 の有害事象 (AE) (SG 4.5% 対 CG 4.5%)、重篤な AE (2.6% 対 3.2%)、及び処置中止 (全体で 2.9% 対 2.9%、AE によるものは 1.4% 対 1.1%) の低い発生率であった。最も一般的な AE (両群の 5% 以上) は、鼻咽頭炎 (7.6% 対 6.6%)、上気道感染 (6.3% 対 6.3%)、ビタミン D 欠乏症 (5.5% 対 5%) であった。死亡はなかった。総コレステロール / HDL - コレステロール比は、群間で類似しており、ベースラインからの変化が最小限であった。腎安全性パラメータのベースラインからの変化は、個々の D / C / F / T A F 構成成分の既知のプロファイルと一致していた。平均 eGFR (CKD - EPI によるシスタチン C のクリアランス) : SG + 0.3 対 CG - 1.0 mL / 分 / 1.73 m<sup>2</sup>。

10

#### 【0112】

ウイルス学的に抑制された成人では、1日1回の D / C / F / T A F への切り替えは許容性が良く、24 週間を通して低い累積ウイルス学的リバウンド率及び高いウイルス抑制率をもたらした。

20

#### 【0113】

48 週間後の結果：

1141 人の患者を無作為化し、処置した (N = 763 の D / C / F / T A F 対 N = 378 の対照)、年齢中央値 46、18% の女性、25% の非白色人種、58% が以前の ARV 経験者であった。48 週目までの累積ウイルス学的リバウンドは、2.5% (n = 19 の D / C / F / T A F) 対 2.1% (n = 8 の対照) であった (差 : 0.4%、95% の CI - 1.5%、2.2%、P<sub>非劣性</sub> < 0.001)。ほとんどのリバウンドした者 (それぞれ 12 / 19 人及び 4 / 8 人) が、48 週目までに再抑制された。48 週目のウイルス学的抑制 (VL < 50 c/mL、FDA スナップショット) は、94.9% 対 93.7% であった。6 人 (0.8%) 対 2 人 (0.5%) の患者は、50 c/mL 以上の VL を有し、ウイルス学的応答欠如又はいずれかの試験薬に対する発現した耐性のため中止はなかった。48 週間を通した安全性は、群間で類似しており、有害事象 (AE) (1.4% 対 1.1%)、等級 3 ~ 4 の AE (6.7% 対 7.9%)、及び重篤な AE (4.5% 対 4.8%) による処置中止の低い発生率であり、死亡はなかった。腎及び骨マーカのベースラインから 48 週目まで変化は、対照に対して、D / C / F / T A F についてより有利であり (表 1)、総コレステロール / HDL - コレステロールの群間の差はなかった。

30

#### 【0114】

1日1回の STR、D / C / F / T A F への切り替え後のウイルス学的リバウンドのパーセンテージは、48 週間を通して対照に対して非劣性であり、改善された骨及び腎安全性マーカー、並びに bPI に基づくレジメンについて見られる最高水準のウイルス学的抑制率であった。

40

#### 【0115】

## 【表 2】

表 1 : 腎及び骨安全性パラメータの、48週目におけるベースラインからの変化

	D/C/F/TAF N=763	対照 N=378	P値*
eGFR <sub>cyst</sub> の平均変化、mL/分/1.73m <sup>2</sup>	-0.4	-1.8	0.034
腎バイオマーカーの平均変化			
尿タンパク質:クレアチニン比(mg/g)	-33.90	-6.43	<0.001
尿アルブミン:クレアチニン比(mg/g)	-3.20	+1.25	<0.001
尿レチノール結合タンパク質:クレアチニン比(μg/g)	-630.45	+1037.06	<0.001
尿ペーター2-ミクログロブリン:クレアチニン比(μg/g)	-1454.70	+1371.29	<0.001
3%以上のBMDの変化を有する患者の割合			
腰椎			
3%以上の増加	31.8%	8.9%	<0.001
3%以上の減少	7.8%	19.8%*	<0.001
全股関節			
3%以上の増加	20.2%	4.1%	<0.001
3%以上の減少	2.1%	8.2%	<0.001

10

\* ファン・エルターレン試験で評価した処置間比較、スクリーニング時に使用されるブーラストしたPIの制御、eGFR<sub>cyst</sub> = eGFRシスタチンCのクリアランス (CKD-EPI式)、BMD = 骨塩量

ウイルス学的リバウンドは、48週間を通して累積した。ウイルス学的応答 (USFDADAスナップショットアルゴリズムを介して評価)、及びCD4+細胞数の変化を、48週目に評価した。BL値は、中央値である。

20

## 【0116】

## 【表 3】

表 1 A : EMERALDにおける、HIV-1感染を有する、ウイルス学的に抑制された成人での、ダルナビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド単一錠剤レジメンへの切り替えの有効性

レジメン <sup>a</sup> (処置企図患者数)	ウイルス学的リバウンド (患者の%) [95%のCI]	ウイルス応答 <sup>c</sup> (患者の%)			ベースライン [BL]からの、 CD4+細胞/ μLの平均変化
		VL<20 コピー/mL	VL<50 コピー/mL	VL<200 コピー/mL	
bPI <sup>d</sup> +FTC+TDF→ DRV/COB/ FTC/TAF(763)	2.5[-1.5~2.2] <sup>e</sup>	89.8	94.9	95.0	19[630]
bPI <sup>d</sup> +FTC+TDF (378)	2.1 <sup>e</sup>	88.4	93.7	94.2	5[624]

30

BGDグループ間の差、BLベースライン、bPIブーラストしたプロテアーゼ阻害剤、COBコビシスタット、DRVダルナビル、FTCエムトリシタビン、pts患者、TAFテノホビルアラフェナミド、TDFテノビルジソプロキシルフマル酸塩、VLウイルス負荷(すなわち、血漿HIV-1RNAレベル)、BLでの切り替え

a 抗レトロウイルス薬の投薬は、指定される場合、DRV/COB/FTC/TAF(800/150/200/10mg)であった

b 確認されたVL<50コピー/mL、又は最終VL<50コピー/mLでの早期中止として定義される、一次エンドポイント

c BGDのP値は報告しなかった

d リトナビル若しくはCOBでブーラストした1日1回のDRV若しくはアタザナビル

40

50

、又はリトナビルでブーストした1日2回のロピナビル

e BGDの95%のCIの上界は4%未満であったため、DRV/COB/FTC/TAFへの切り替えは、bPI+FTC+TDFの継続に対して非劣性であった

<sup>1</sup> Orkin C, Molina J-M, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2017.

10

【0117】

96週間後の結果：

無作為化し、処置した1141人の患者（58%は、スクリーニングのARVを含む5回以上の以前のARVを受け、15%は、以前の非DRV VFを有した）のうち、1080人が、延長相へと継続した（N=728のD/C/F/TAF、N=352後期切り替え）。D/C/F/TAF群（3.1%、24/763人）では、数人の患者が、96週目まで累積したウイルス学的リバウンドを有した。ウイルス学的リバウンドは、44週間のD/C/F/TAF処置にわたって、後期切り替え群の2.3%（8/352人）で生じた。多くのリバウンドした者（14/24人及び2/8人）が、96週目までに再抑制された。ウイルス学的リバウンド（ITT分析）を有する患者の多くは、96週目までに再度抑制を達成した（すなわち、彼らは、FDAスナップショットアプローチによってVL<50コピー/mLを有した）（14/24人、D/C/F/TAF群、96週目まで、2/8人、後期切り替え群、52~96週目まで）。それぞれ、4/763人（0.5%）及び2/352人（0.6%）のリバウンド（VL 200コピー/mL）が確認された。96週目に、D/C/F/TAF群の患者の高パーセンテージ（90.7%、692/763人）が、抑制された（VL<50c/mL）。後期切り替え群では、93.8%（330/352人）が、44週間後にウイルス学的抑制を維持した。ベースライン後には、DRV、一次PI、TFV、又はFTC RAMは見られなかった。いくつかの重篤なAE及びAE関連の中止が、いずれの群でも生じた（表1B）。腎及び骨パラメータの改善は、D/C/F/TAF群では維持され、後期切り替え群では見られ（52~96週目）、TC/HDL-C比の変化は小さかった（表1B）。

20

30

【0118】

D/C/F/TAFへの切り替えは、耐性発達を伴わずに96週目に高いウイルス抑制率（90%超）を維持し、既知のTAF及びコピシタットプロファイルと一致する骨、腎、及び脂質安全性で、96週間にわたって許容性が良かった。後期切り替え群の有効性及び安全性の結果は、D/C/F/TAF群の48週目の結果と一致した。D/C/F/TAFは、非DRV VFの履歴を有する患者であっても、有効性及びDRVの耐性に対する高い遺伝的障壁を、TAFの安全性利益と組み合わせる。

40

【0119】

【表 4】

表 1 B : 腎、脂質、及び骨のパラメータの、96 週目における処置下で発現した有害事象及び変化

	D/C/F/TAF 群			後期切り替え群		
	D/C/F/TAF (ベースライン~ 48週目)N=763	D/C/F/TAF (ベースライン~ 96週目)N=763	P値 <sup>†,‡</sup>	bPI+F/TDF (ベースライン~ 52週目)N=378	D/C/F/TAF* (52週目~96週目) N=352	P値 <sup>†,‡</sup>
処置下で発現したAE、n(%)						
AE、全てのグレード	630(82.6)	690(90.4)	ND	316(83.6)	258(73.3)	ND
等級3~4のAE	54(7.1)	98(12.8)	ND	31(8.2)	26(7.4)	ND
重篤なAE	35(4.6)	66(8.7)	ND	18(4.8)	21(6.0)	ND
AE関連の中止	12(1.6)	17(2.2)	ND	5(1.3)	7(2.0)	ND
死亡	0	3 <sup>§</sup> (0.4)	ND	0	0	ND
eGFRの変化中央値						
eGFR <sub>cyt</sub> , mL/分/1.73m <sup>2</sup>	0.0	-0.9	0.018	-1.9	1.0	0.051
eGFR <sub>cr</sub> , mL/分/1.73m <sup>2</sup>	-0.7	-1.3	<0.001	-0.6	-0.7	0.007
腎バイオマーカーの変化中央値						
UPCR(mg/g)	-22.18	-22.23	<0.001	-7.37	-12.81	<0.001
UACR(mg/g)	-0.78	-0.63	<0.001	0.40	-0.93	<0.001
RBP:Cr(μg/g)	-27.33	-25.08	<0.001	+19.66	-39.07	<0.001
B2M:Cr(μg/g)	-66.63	-68.22	<0.001	+20.24	-110.31	<0.001
空腹時脂質の変化中央値						
TC(mg/dL)	+19.7	+22.0	<0.001	+1.3	+22.0	<0.001
HDL-C(mg/dL)	+2.7	+3.0	<0.001	0.0	+3.3	<0.001
LDL-C(mg/dL)	+15.7	+17.0	<0.001	+1.9	+15.0	<0.001
トリグリセリド(mg/dL)	+5.3	+7.0	<0.001	+4.9	+8.0	0.004
TC/HDL-C比	+0.20	+0.20	<0.001	+0.10	+0.20	<0.001
BMDの変化	N=209	N=209		N=108	N=105	
腰椎						
平均%変化	+1.45	+1.99	<0.001	-0.63	+2.91	<0.001
3%以上の増加	31.2%	36.6%	ND	9.1%	43.4%	ND
3%以上の減少	7.9%	9.3%	ND	20.2%	2.0%	ND
全股関節						
平均%変化	+1.49	+1.86	<0.001	-0.27	+1.22	<0.001
3%以上の増加	21.0%	28.8%	ND	4.2%	24.0%	ND
3%以上の減少	2.2%	3.1%	ND	8.4%	5.2%	ND
大腿骨頸部						
平均%変化	+0.74	+1.40	<0.001	-0.51	+0.98	0.019
3%以上の増加	24.2%	28.8%	ND	11.6%	29.2%	ND
3%以上の減少	10.2%	8.6%	ND	17.9%	9.4%	ND

10

20

30

40

50

\* 44 週間の D / C / F / T A F 曝露 (すなわち、52 週目の D / C / F / T A F への切り替えから) を含む

† 処置群内での、96 週目における基準からの変化の比較は、ウィルコクソン符号順位検定 (eGFR、腎バイオマーカー及び空腹時脂質) 並びに対応のある t 検定 (BMD) によって評価した

‡ D / C / F / T A F 群の基準は、研究ベースラインであり、後期切り替え群の基準は、切り替えの前の最終値である

§ 3 件の死亡は、転移性膵癌及び心筋梗塞の 2 つの事例が原因であり、そのうち高血圧、冠動脈疾患、及び肥満の病歴を有する喫煙者であった患者における 1 つの事例は、D / C / F / T A F に関連すると見なされた。

eGFR<sub>cyt</sub> = 血清シスタチン C に基づく eGFR (CKD - EPI 式)、eGFR<sub>cr</sub> = 血清クレアチニンに基づく eGFR (CKD - EPI 式)、UPCR = 尿タンパク質 : クレアチニン比、UACR = 尿アルブミン : クレアチニン比、RBP : Cr = 尿レチノール結合タンパク質 : クレアチニン比、B2M : Cr = 尿ベータ - 2 - ミクログロブリン : クレアチニン比、TC = 総コレステロール、HDL - C = 高密度リポタンパク質コレステロール、LDL - C = 低密度リポタンパク質コレステロール、BMD = 骨塩量、ND = 決定されず。

【0120】

実施例 2 . 抗レトロウイルス処置未経験のヒト免疫不全ウイルス 1 型に感染した対象における、D / C / F / T A F の 1 日 1 回の固定用量併用レジメンに対する有効性及び安全性を評価するための、第 3 相、無作為化、実対照、二重盲検研究。

これは、第 3 相、国際的、多施設共同 (2 つ以上の病院又は医学校チームが医学研究試験を行う場合)、無作為化 (1 : 1) (偶然に割り当てられる試験薬)、二重盲検 (研究者又は参加者のいずれも参加者がどの処置を受けているかを知らない医学研究試験)、並行群間、実対照 (実験処置又は手順が標準的な [対照] 処置又は手順と比較される研究)

研究である。この研究は、5つの期間、つまりスクリーニング期間、二重盲検処置期間、単一群処置期間、延長期間、及び追跡期間からなる。参加者は、ダルナビル（DRV）/コビシタット（COBI）/エムトリシタピン（FTC）/テノビルアラフェナミド（TAF）の固定用量併用（D/C/F/TAFのFDC）、又はFTC/TDFのFDCと共にDRV/COBIのFDCのいずれかを受ける。初めに、スナッフショット分析によって定義される、1ミリリットル当たり（<）50コピー（コピー/mL）未満のヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1のリボ核酸（RNA）を有する参加者のパーセンテージが評価される。参加者の安全性は、研究の間終始監視される。

#### 【0121】

実験処置研究群（SG）：対象は、最大48週目の分析盲検解除の訪問まで（最後の対象が48週目に達した後）1日1回、DRV/COBIのFDC適合及びFTC/TDFのFDC適合プラシーボ錠剤と共に、ダルナビル（DRV）800ミリグラム（mg）/コビシタット（COBI）150mg/エムトリシタピン（FTC）200mg/テノビルアラフェナミド（TAF）10mgを含有する単一経口錠剤（D/C/F/TAF固定用量併用[FDC]）を1日1回受けた。48週目の分析非盲検解除の訪問後、対象は、最大96週目まで1日1回、D/C/F/TAFのFDCを含有する単一錠剤を受ける。

10

#### 【0122】

活性比較研究群（CG）：対象は、最大48週目の分析盲検解除まで（最後の対象が48週目に達した後）1日1回、D/C/F/TAFのFDC適合プラシーボ錠剤と共に、DRV 800mg/COBI 150mgのFDC及びFTC 200mg/TDF 300mgのFDCを受けた。48週目の分析非盲検解除後、対象は、最大96週目まで1日1回、D/C/F/TAFのFDCを含有する単一錠剤を受ける。

20

#### 【0123】

組み入れ基準（研究は、18歳以上の全ての性別に対して開いている）：

- ・対象は、抗レトロウイルス（ARV）処置未経験でなければならない（曝露後予防及び曝露前予防を含むARVで処置されたことがない）、いかなる期間にわたっても、いかなる承認済み又は実験用の抗ヒト免疫不全ウイルス（抗HIV）薬も事前に使用したことがない

- ・1ミリリットル当たり 1,000コピー（コピー/mL）以上の血漿HIV-1リボ核酸（RNA）レベルのスクリーニング

30

- ・50個超の細胞/マイクロリットル（細胞/mL）の表面抗原分類4+（CD4+）細胞数

- ・HIV-1遺伝子型のスクリーニング報告は、DRV、TDF、及びFTCに対して完全な感受性を示さなければならない

- ・クレアチンクリアランスの Cockcroft-Gault式 に従って70mL/分以上のeGFRクレアチニンのスクリーニング

#### 【0124】

除外基準：

- ・対象は、スクリーニング前30日以内に、新たな後天性免疫不全症候群（AIDS）が定義する病態と診断された

40

- ・対象は、スクリーニング前30日以内に判明したか又は疑われた急性肝炎を有する

- ・対象は、C型肝炎又はB型肝炎陽性である

- ・対象は、肝硬変の病歴を有する

#### 【0125】

手順

この試験は、ベースライン訪問前に約30日間（最大6週間まで）のスクリーニング期間、48週間の二重盲検処置期間、及び盲検解除後、全ての患者が最大96週目までD/C/F/TAFを受け、レジメンが市販されるまで繰り越し延長相にD/C/F/TAFの服用を継続する、非盲検、単一群処置相を含んだ。

50

## 【0126】

研究訪問は、ベースライン、2、4、8、及び12週目、並びにその後96週目まで12週毎に予定し、対照群の患者についてのみ、盲検解除の訪問の3～7週間後に訪問を予定した。試験薬を早期中止した者もまた、72時間以内の訪問への参加が必要とされた。最終研究訪問時に進行中の有害事象又は深刻な有害事象を有したいかなる患者も、同意の撤回がない限り、30日目の追跡訪問への参加が必要とされた。

## 【0127】

各訪問では、薬物管理責任（ピル計数及び患者記録小冊子）による処置アドヒアランス（2週目を除く）、付随する薬物、及び有害事象を監視した。血漿ウイルス負荷、CD4<sup>+</sup>細胞数、生化学、血液学、尿分析及び尿化学、慢性腎疾患疫学協調（CKD-EPI）式によるeGFR<sub>c<sub>y</sub>s<sub>t</sub></sub>の計算のための血清シスタチンC、並びにeGFR<sub>c<sub>r</sub></sub>の計算のための血清クレアチニン（コッククロフト・ゴルト式及びCKD-EPI式）を評価した。腎性タンパク尿バイオマーカー、尿中レチノール結合タンパク質、及びベータ-2-ミクログロブリンを、ベースライン、2、4、12、24、及び48週目に絶食状態で測定した。絶食時の代謝プロファイル評価（総高密度リポタンパク質[HDL]-及び低密度リポタンパク質[LDL]-コレステロール、トリグリセリド）を、ベースライン、24週目、及び48週目に実施した。

10

## 【0128】

COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1試験、V2.0（Roche Diagnostics, Basel, Switzerland）を使用して、血漿ウイルス負荷を定量化した。プロトコルで定義されたウイルス学的応答欠如は、ウイルス学的非応答（ベースラインからのウイルス負荷の1未満のlog<sub>10</sub>低減及び8週目に1mL当たり50コピー以上、次の訪問時に確認）、又はウイルス学的リバウンド（1mL当たり50コピー未満の確認された連続ウイルス負荷後の1mL当たり50コピー以上の確認されたウイルス負荷、若しくは最下点からの確認されたウイルス負荷の1超のlog<sub>10</sub>増加）、並びに/又は最終時点でのウイルス血症（研究エンドポイント時点の1mL当たり400コピー以上のウイルス負荷、若しくは8週目以降の研究中止）として定義された。スクリーニング後耐性試験（PhenoSense GT、遺伝子型/表現型耐性試験の組み合わせ）を、プロトコルで定義されたウイルス学的応答欠如を有し、応答欠如時（好ましくは確認済み、若しくは別様に未確認の）ウイルス学的応答欠如時点）又はより後の時点で400コピー/mL以上のウイルス負荷を有した患者からのサンプルに対して実施した。

20

30

## 【0129】

両無作為化群からの同意する患者の選択された研究部位において、骨研究のサブ研究を実施した。二重エネルギーX線吸収測定法（DXA）スキャンを実施して、ベースライン、24週目、及び48週目の股関節、脊椎、及び大腿骨頸部のBMDを決定した。骨バイオマーカー、副甲状腺ホルモン、及び25-ヒドロキシビタミンDのレベルを、ベースライン、24週目、及び48週目に絶食状態で測定した。アルカリホスファターゼ、C型コラーゲン配列（骨吸収マーカー）、及びプロコラーゲン型N-末端プロペプチド（骨形成マーカー）を、2、4、12、24、及び48週目に測定した。

40

## 【0130】

AIDS等級付け表の境界を使用して、あらゆる有害事象及び臨床的に有意な検査室異常を等級付けした。医薬品規制用語集（バージョン19.1）を使用して、有害事象をコード付けした。全ての臨床検査室試験は、中央検査室によって実施された。

## 【0131】

## 統計分析

48週目の一次分析を、処置企図集団（無作為化され、1用量以上の試験薬を受けた全ての患者を含む）に対して実施した。有効性に影響を及ぼす可能性がある、主要プロトコル違反患者又は他の既定の基準を有する患者を除外して、パープロトコル分析もまた実施した。SASソフトウェア（SAS Institute, Inc, Cary, NC, U

50

S A ) バージョン 9・2 を使用して、データ分析を実施した。

【 0 1 3 2 】

各処置群について、48週目における80%の奏功率(1mL当たり50コピー未満のウイルス負荷、FDAスナップショット分析)を想定して、90%の検出力での10%の非劣性マージン及び2.5%の片側有意レベルをもって、対照に対するD/C/F/TAFの非劣性を確立するためには、335人の患者が各群に登録が必要とされた。骨研究のサブ研究では、4%の患者間変動性及び2.5%の片側有意レベルを想定して、90%の検出力で2%以上のBMDの群間の絶対差を検出するためには、1処置群当たり最小85人の患者が必要とされた。

【 0 1 3 3 】

48週間の奏功率における処置群間の層調整した(1mL当たり100000コピー以下又は超のウイルス負荷、及び1mm<sup>3</sup>当たり200個未満又は以上の細胞のCD4<sup>+</sup>細胞数)マンテル・ヘンツェル差(D/C/F/TAFマイナス対照)の両側95%のCIの下限值が、-10%超であった場合、対照に対するD/C/F/TAFの非劣性が実証される。95%のCIの下限值が0超であった場合、優位性が確立される。

【 0 1 3 4 】

CD4<sup>+</sup>細胞数及び関連する95%のCIの、48週目のベースラインからの最小2乗平均変化の群間の差を、連続共変量としてベースライン時のCD4<sup>+</sup>細胞数を含むANCOVAを使用して構築した。中止した患者では、中止後のCD4<sup>+</sup>値を、ベースライン値で補完した(未完了者=応答欠如)。他の(断続的な)欠落値は、繰り越された最終観察を使用して補完した。

【 0 1 3 5 】

ベースライン及びベースライン後のHIV-1遺伝子型を、プロテアーゼ変異(国際抗ウイルス協会[IAS]-米国の一次プロテアーゼ阻害剤関連変異を含む)及び逆転写酵素変異(IAS-USA NRTI耐性関連変異及びIAS-USA NNRTI耐性関連変異を含む)、並びに試験薬に対する耐性に関連する特定の变異について分析した。遺伝子型/表現型報告に基づく抗レトロウイルス感受性もまた評価した。

【 0 1 3 6 】

腎及び骨バイオマーカーの、24週目及び48週目のベースラインからの平均変化の処置内比較、並びに空腹時脂質を、ウィルコクソン符号順位検定を使用して実施した。ウィルコクソン順位和検定を使用して、処置間比較を評価した。血清クレアチニン、eGFR、及びBMDの、24週目及び48週目のベースラインからの変化の処置間差を、因子として処置及び共変量として対応するベースライン値を含むANCOVAを使用して研究した。

【 0 1 3 7 】

この研究は、ClinicalTrials.govにより番号NCT02431247、及びEudraCTにより番号2015-000754-38で登録されており、スポンサープロトコル番号は、TMC114FD2HTX3001である。また、<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02431247?term=D%2FC%2FF%2FTAF&age=1&phase=2&draw=1&rank=2>も参照されたい。

【 0 1 3 8 】

48週間後の結果

725人の患者(362人のD/C/F/TAF、363人の対照)を無作為化し、処置した。年齢中央値34歳、12%の女性、83%の白色人種、7%の200個の細胞/mm<sup>3</sup>未満のCD4数、及び18%の100,000c/mL以上のVL。ベースラインウイルス負荷中央値は、1mL当たり4.52log<sub>10</sub>コピーであった(IQR4.10~4.87)。ベースラインCD4<sup>+</sup>細胞数中央値は、1mm<sup>3</sup>当たり453個の細胞であった(IQR333~601)。以下の図4及び表2を参照されたい。

【 0 1 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 2

人口統計n(%)、記載されない限り	D/C/F/TAF 800/150/200/ 10mg、1日1回 N=362	対照 (DRV/COBI+ F/TDF)、1日1回 N=363	合計 N=725
年齢中央値(範囲)、歳	34(19~61)	34(18~71)	34(18~71)
>50	36(9.9%)	32(8.8%)	68(9.4%)
性別			
女性	44(12.2%)	41(11.3%)	85(11.7%)
男性	318(87.8%)	322(88.7%)	640(88.3%)
人種			
白色人種	300(82.9%)	300(82.6%)	600(82.8)
黒色人種/アフリカ系アメリカ人	40(11.0%)	40(11.0%)	80(11.0)
アジア人種/他の人種	22(6.1%)	23(6.3%)	45(6.2)
民族性	50(13.8%)	45(12.5%)	95(13.2%)
ヒスパニック又はラテンアメリカ系 地域(%)			
欧州	282(77.9%)	278(76.6%)	560(77.2%)
北米	80(22.1%)	85(23.4%)	165(22.8%)
ベースライン疾患特性			
診断からの時間の中央値(範囲)、 ヶ月	5.73 (0.6~194.3)	4.30 (0.7~310.3)	4.83 (0.6~310.3)
log <sub>10</sub> VL中央値(範囲)、1mL 当たりのコピー数	4.44 (1.28~6.6)	4.57 (2.99~6.68)	4.52 (1.28~6.68)
1mL当たり100,000コピー 以上のVL	60(16.6%)	70(19.3%)	130(17.9%)
CD4 <sup>+</sup> 細胞数中央値(範囲)、 1mm <sup>3</sup> 当たりの細胞数	461.5 (46~1454)	440.0 (38~1456)	453.0 (38~1456)
1mm <sup>3</sup> 当たり200個未満の細胞の CD4 <sup>+</sup> 細胞数	22(6.1%)	29(8.0%)	51(7.0%)
eGFR <sub>cr</sub> 中央値(範囲)、mL/分 (コッククロフト・ゴルト)	119.3(74~257)	118.4(57~207)	119.1(57~257)
スクリーニング時の遺伝子型* (Johnson, et al. 2010)	N=361 <sup>†</sup>	N=362 <sup>†</sup>	N=723
1つ以上のDRV RAM	3(0.8%)*	4(1.1%)*	7(1.0%)
1つ以上の一次PI RAM	7(1.9%)	8(2.2%)	15(2.1%)
1つ以上の二次PI RAM	354(98.1%)	354(97.8%)	708(97.9%)
1つ以上のNRTI RAM	18(5.0%)	16(4.4%)	34(4.7%)
1つ以上のNNRTI RAM	55(15.2%)	63(17.4%)	118(16.3%)

10

20

30

40

## 【0140】

48週目に、ウイルス学的奏効率(FDAスナップショット)は、対照では88.4%であったのに対して、D/C/F/TAFでは91.4%であった(2.7%、95%のCI:-1.6%、7.1%、p<sub>非劣性</sub><0.0001)。図3を参照されたい。ウイルス学的応答欠如(1スナップショット当たり50c/mL以上のVL、4.4%対3.3%)のうち、中止はなく、ダルナビル又はTAFに対する処置下で発現した耐性はなかった。

## 【0141】

パープロトコル分析による結果は、処置企図による一次エンドポイントと一致し、対照

50

(92.2% [317/344]) (95%のCI 88.8~94.8) に対する D/C/F/TAF (94.0% [327/348]) (95%のCI 90.9~96.2) の非劣性を確認した (差1.5%、95%のCI: -2.3~5.2、p<0.001)。以下の表3及び4を参照されたい。他の感受性分析もまた、一次エンドポイントの発見を実証した。48週目の奏功率 (1mL当たり50コピー未満、FDAスナップショット分析) は、年齢、性別、人種、ベースラインCD4<sup>+</sup>細胞数、及びベースラインウイルス負荷を含む、様々な患者亜群にわたって一致していた。図4を参照されたい。

【0142】

【表6】

表3: 48週目のFDAスナップショット分析

10

結果、n(%)	D/C/F/TAF 800/150/ 200/10mg 1日1回 N=362	対照 レジメン N=363	パーセンテージ 差(95%のCI)*
<b>ウイルス学的成功<sup>†</sup></b>			
1mL当たり50コピー未満のウイルス負荷	331(91.4%)	321(88.4%)	2.7 (-1.6~7.1)
1mL当たり50コピー以上のウイルス負荷	16(4.4%)	12(3.3%)	
1mL当たり50コピー以上の48週間の ウインドウにおける最終ウイルス負荷	9(2.5%)	9(2.5%)	
有効性の理由による中止	1(0.3%) <sup>‡</sup>	0	
有効性、有害事象、又は死亡 <sup>§</sup> 以外の理由による 中止、及び1mL当たり50コピー以上の 入手可能な最終ウイルス負荷	6(1.7%)	3(0.8%)	
48週間のウインドウにおけるウイルス負荷 データなし	15(4.1%)	30(8.3%)	
有害事象による中止	8(2.2%)	16(4.4%)	
死亡	0	0	
他の理由 <sup>¶</sup> による中止、及び1mL当たり50コピー 未満の入手可能な最終ウイルス負荷(又は欠落)	4(1.1%)	9(2.5%)	
ウインドウ内であるが試験薬服用中の欠落データ	3(0.8%)	5(1.4%)	

20

30

CI = 信頼区間、D/C/F/TAF = ダルナビル/コピシタット/エムトリシタピン/テノホビルアラフェナミド、対照レジメン = ダルナビル/コピシタット + エムトリシタピン/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、1日1回。

\* ウイルス負荷 (1mL当たり 又は > 100000 コピー) 及び CD4<sup>+</sup> 数 (1mm<sup>3</sup> 当たり < 又は 200 個の細胞) のスクリーニングのために調整するマンテル・ヘンツェル試験により計算、<sup>†</sup> 48週目における処置企図FDAスナップショット分析について、48週目時点のウインドウにおける入手可能な最終ウイルス負荷値を使用して、応答を決定した。<sup>‡</sup> 患者は、研究者の査定により、ウイルス学的エンドポイントに達した。この患者は、36週目に1mL当たり168コピーのウイルス負荷を有し、研究者によって撤回された。この患者の処置中 (36週間後16日目の、早期研究処置中止の訪問時) の最終ウイルス負荷は、1mL当たり31コピーであった。<sup>§</sup> 追跡不能例 (4人対2人の患者)、患者による撤回 (1人対1人)、及び他の理由 (1人対0人)。<sup>¶</sup> 追跡不能例 (0人対3人)、医師決定 (2人対0人)、患者による撤回 (1人対5人)、及び他の理由 (1人対1人)。

40

【0143】

## 【表 7】

表 4 : 48 週目のウイルス学的及び免疫学的結果

48 週目のウイルス学的応答、n (%)	D/C/F/TAF 800/150/ 200/10mg、 1日1回	対照 レジメン	群間の差 (95%のCI)	P 値 (非劣性)
感受性分析 (1mL 当たり 50 コピー/mL 未満のウイルス負荷)				
ITT (FDA スナップショット)	331/362 (91.4%)	321/363 (88.4%)	2.7% (-1.6~7.1)	<0.0001
パープロトコル (FDA スナップショット)	327/348 (94.0%)	317/344 (92.2%)	1.5% (-2.3~5.2)	<0.0001
ITT (TLOVR)	330/362 (91.2%)	322/363 (88.7%)	2.2% (-2.2~6.5)	該当なし
ITT (観察値)	331/340 (97.4%)	321/330 (97.3%)	-0.3% (-2.7~2.1)	該当なし
FDA スナップショット分析、n (%)				
1mL 当たり 20 コピー未満のウイルス負荷	299/362 (82.6%)	288/363 (79.3%)	2.4% (-3.2~8.0)	該当なし
1mL 当たり 200 コピー未満のウイルス負荷	336/362 (92.8%)	329/363 (90.6%)	2.2% (-1.8~6.2)	該当なし
48 週目のベースラインからの 最小 2 乗平均 (標準誤差) 変化†				
Log <sub>10</sub> ウイルス負荷、1mL 当たりのコピー数	-2.95 (0.04)	-2.91 (0.04)	-0.05 (-0.17~0.07)	0.437
CD4 <sup>+</sup> 細胞数の絶対変化、 1mm <sup>3</sup> 当たりの細胞数	190.49 (10.47)	172.01 (10.46)	18.48 (-10.59~47.55)	0.213
CD4 <sup>+</sup> / リンパ球のパーセンテージ変化	7.56 (0.30)	7.78 (0.30)	-0.23 (-1.06~0.61)	0.596

10

† 共変量としてベースライン値及び処置を含む、ベースラインからの変化の ANCOVA モデル。中止後の値をベースライン値で補完した、未完了者 = 応答欠如の分析に基づく。他の (断続的な) 欠落値は、繰り越された最終観察を使用して補完する。

20

CI = 信頼区間、D/C/F/TAF = ダルナビル/コピシタット/エムトリシタピン/テノホビルアラフェナミド、対照レジメン = ダルナビル/コピシタット + エムトリシタピン/テノホビルジソプロキシルフルマル酸塩、1日1回、TLOVR = ウイルス学的応答の損失までの時間

## 【0144】

200 及び 20 コピー/mL の閾値を使用する、48 週目のウイルス学的奏効率 (FDA スナップショット分析) もまた、両群で類似していた。上記の 48 週目のウイルス学的及び免疫学的結果、表 4 を参照されたい。48 週目の、CD4<sup>+</sup> 細胞数のベースラインからの最小 2 乗平均増加 (p < 0.0001) (未完了者 = 応答欠如) は、D/C/F/TAF 群では 190.5 個の細胞/mm<sup>3</sup>、及び対照群では 172.0 個の細胞/mm<sup>3</sup> であり、群間の統計的に有意な差はなかった。上記の 48 週目のウイルス学的及び免疫学的結果、表 4 を参照されたい。

30

## 【0145】

48 週目まで、8 人 (D/C/F/TAF) 及び 6 人 (対照) の参加者は、プロトコルで定義されたウイルス学的応答欠如を有し、7 人对 2 人の患者について、対応のあるスクリーニング及びベースライン後の処置中の遺伝子型が入手可能であった。いずれの患者にも、ダルナビル、一次 PI、又は TDF/TAF/RAM は発達しなかった。D/C/F/TAF 群の 1 人の患者で、エムトリシタピン及びラミブジンに対する表現型耐性に関連する M184V/I 変異が特定された。この患者は、スクリーニング時に K103N 変異を保有しており、これは、NNRTI (エファビレンツ及びネビラピン) 耐性の伝染を示した。全ての他の患者は、処置レジメンにおける全ての薬物に対して感受性を保った。

40

## 【0146】

48 週目まで、ピル計数 (全ての患者は、研究設計に基づいて 1日1回 3錠を服用した) によって測定される 95% 以上のアドヒアランス率は、対照群では 88.3% (271/307 人) であったのに対して、D/C/F/TAF 群では 88.3% (264/299 人の患者) であった。

## 【0147】

CD4<sup>+</sup> 細胞数のベースラインからの平均増加は、188.7 対 173.8 個の細胞/mm<sup>3</sup> であった。各処置群では、平均 (標準誤差) CD4<sup>+</sup> 細胞数は、48 週目に、それぞれ 188.7 (10.57) 及び 173.8 (10.69) 個の細胞/mm<sup>3</sup> だけ経時

50

的に増加した。ベースラインCD4+数について調整した場合、48週目のCD4+細胞数及びCD4+/リンパ球(%)のベースラインからの増加のLS平均推定値は、D/C/F/TAF群では190.5個の細胞/mm<sup>3</sup>及び7.56%、並びに対照群では172.0個の細胞/mm<sup>3</sup>及び7.78%であった。

【0148】

等級3~4の有害事象(AE)(5.2%対6.1%)、重篤なAE(4.4%対5.8%)(死亡なし)、及びAEによる中止(1.9%対4.4%)の発生率は低かった。安全性プロファイルは、群間で類似していた。表5を参照されたい。因果律に関わらず、ほとんどの有害事象は、等級1又は2であった。48週目までの最も一般的な(いずれの群でも5%以上)試験薬関連有害事象は、下痢、発疹、及び悪心であった。ほとんどの下痢のエピソードの重症度は、軽度であった。各群で1人の患者のみが、下痢が原因で研究を中止した。薬物関連免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)(並びに精神障害、具体的には不眠症(及びうつ状態))の割合は、各群で低かった。

【0149】

【表8】

表5: 48週間までの処置下で発現した有害事象及び検査室異常

	D/C/F/TAF 800/150/200/ 10mg、1日1回 N=362	対照 レジメン N=363
因果律に関わらないあらゆる有害事象	312(86%)	307(85%)
あらゆる試験薬関連有害事象	126(35%)	151(42%)
因果律に関わらないあらゆる等級3又は4の有害事象 <sup>†</sup>	19(5%)	22(6%)
因果律に関わらないあらゆる重篤な有害事象 <sup>‡</sup>	17(5%)	21(6%)
恒久的な中止につながる有害事象 <sup>§</sup>	7(2%)	16(4%)
死亡	0	0
因果律に関わらない最も一般的な有害事象(いずれの群でも患者の5%以上)		
下痢 <sup>¶</sup>	71(20%)	66(18%)
頭痛	47(13%)	32(9%)
鼻咽頭炎	40(11%)	31(9%)
発疹	32(9%)	25(7%)
悪心	28(8%)	45(12%)
上気道感染症	20(6%)	21(6%)
疲労	19(5%)	18(5%)
梅毒	17(5%)	19(5%)
骨減少症	17(5%)	27(7%)
気管支炎	14(4%)	19(5%)
空腹時脂質の変化中央値(IQR)		
総コレステロール(mg/dL)	+28.6(+12.8~47.2)*	+10.4(-8.0~29.8)
HDL-コレステロール(mg/dL)	+4.3(-1.2~12.0)*	+1.5(-3.9~8.1)
LDL-コレステロール(mg/dL)	+17.4(+2.9~32.9)*	+5.0(-10.8~19.0)
トリグリセリド(mg/dL)	+23.9(-3.0~58.5)*	+14.2(-12.0~40.7)
総コレステロール/HDL-コレステロール比	+0.20(-0.28~0.67)*	+0.08(-0.41~0.53)

【0150】

因果律に関わらない腎有害事象は、患者の2%(7/362人)対6%(21/363人)で生じた。腎有害事象はいずれも、処置下で発現した近位尿細管障害を示唆するものでも、中止につながるものでもなかった。

## 【0151】

因果律に関わらない等級3及び4の有害事象、重篤な有害事象、並びに有害事象関連中止は、珍しいものであった。2人以上の患者について報告された唯一の等級4の有害事象は、自殺未遂であり、これは、対照群の2人(0.6%)の患者で報告された。両群で、処置相中に死亡はなかった。しかしながら、追跡相において、対照群で1件の死亡があった(最終試験薬服用の11日後)。この事象は、試験薬に関連するとは見なされなかった。検査室異常の発生率及び種類は、両処置群で類似しており、ほとんどが等級1又は2であった。

## 【0152】

D/C/F/TAFは、有利な腎プロファイル(GFRの保存及びより少ない尿細管性蛋白尿)を提供した。

10

## 【0153】

48週目の $eGFR_{c_{y s t}}$ の平均変化(増加)(CKD-EPI式)は、対照(+2.9 mL/分/ $1.73 m^2$ ) [標準偏差13.3]よりもD/C/F/TAF(+5.3 mL/分/ $1.73 m^2$ ) [標準偏差10.8]で大きかった( $p < 0.0001$ 、処置内比較のためのANCOVA、処置間比較では $p = 0.001$ )。5Aを参照されたい。表7もまた参照されたい。血清クレアチニンは、D/C/F/TAF群でベースラインから48週目まで増加し(+4.8  $\mu mol/L$ ) [標準偏差8.7]、これは、コピシスタットがクレアチニン尿細管分泌の障害に与える既知の影響と一致していたが、対照群(+8.2  $\mu mol/L$ ) [標準偏差9.97]よりも少ない程度であった( $p < 0.0001$ 、処置内比較及び処置間比較のためのANCOVA)。したがって、48週目の $eGFR_{c_r}$ の平均減少(CKD-EPI式)は、対照群( $1.73 m^2$ 当たり-9.3 mL/分 [標準偏差10.9]、 $p < 0.0001$ 、処置内比較及び処置間比較のためのANCOVA)よりもD/C/F/TAF群( $1.73 m^2$ 当たり-5.9 mL/分) [標準偏差9.7]で少なかった(図5Bを参照されたい)が、両群とも、平均 $eGFR_{c_r}$ は、正常限度内であった。

20

## 【0154】

48週目に、総尿タンパク質(D/C/F/TAF-22.42 mg/g [標準偏差71.98]対対照-10.34 mg/g [118.18]、 $p = 0.033$ )、アルブミン(-2.45 mg/g [23.81]対-0.58 mg/g [68.93]、 $p = 0.003$ )、レチノール結合タンパク質(16.84  $\mu g/g$  [317.31]対401.12  $\mu g/g$  [2688.91]、 $p < 0.0001$ )、及び2-ミクログロブリン(-100.58  $\mu g/g$  [788.60]対837.63  $\mu g/g$  [6122.87]、 $p < 0.0001$ )の、尿クレアチニンに対する比のベースラインからの平均変化によって決定されるタンパク尿の定量的測定値は、対照群と比較して、D/C/F/TAF群で改善された。表7を参照されたい。

30

## 【0155】

D/C/F/TAFは、対照と比較して、有利な骨安全性プロファイルを提供した。図5C及び5Dを参照されたい。DXAサブ研究におけるベースライン患者特性は、D/C/F/TAF(N=113)群と対照(N=99)群との間で良好なバランスがとれており、全体的な研究におけるものと同様であった。表6を参照されたい。

40

## 【0156】

【表 9】

表 6 : 骨研究のサブ研究における患者ベースライン人口統計及び疾患特性

人口統計	D/C/F/TAF 800/150/200/ 10mg、1日1回 N=113	対照レジメン N=99	
女性	11 (10%)	7 (7%)	
年齢中央値(範囲)、歳	34 (19~60)	33 (18~62)	
人種			10
白色人種	95 (84%)	86 (87%)	
黒色人種/アフリカ系アメリカ人	12 (11%)	9 (9%)	
アジア人種/他の人種	6 (5%)	4 (4%)	
民族性			
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	24 (21%)	17 (17%)	
ベースライン特性			
log <sub>10</sub> ウイルス負荷中央値(範囲)、1mL当たりのコピー数	4.41 (3.16~6.20)	4.45 (1.28~6.20)	
分類されたウイルス負荷、1mL当たりのコピー数			20
<100,000	96 (85%)	77 (78%)	
≥100,000	17 (15%)	22 (22%)	
	N=112	N=99	
CD4 <sup>+</sup> 細胞数中央値(範囲)、1mm <sup>3</sup> 当たりの細胞数	511.5 (59~1233)	439.0 (50~1048)	
分類されたCD4 <sup>+</sup> 細胞数、1mm <sup>3</sup> 当たりの細胞数			
<200	6 (5%)	3 (3%)	
≥200	106 (95%)	96 (97%)	
	N=109	N=95	
股関節			30
平均(標準偏差)BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.9780 (0.11292)	0.9567 (0.13121)	
平均(標準偏差)Tスコア	-0.361 (0.8427)	-0.532 (0.9512)	
	N=107	N=93	
平均(標準偏差)Zスコア	-0.282 (0.8686)	-0.450 (0.9110)	
	N=110	N=95	
脊椎			
平均(標準偏差)BMD(g/cm <sup>2</sup> )	1.0156 (0.12452)	1.0325 (0.13839)	
平均(標準偏差)Tスコア	-0.611 (1.1653)	-0.473 (1.2832)	
平均(標準偏差)Zスコア	-0.616 (1.1755)	-0.481 (1.2339)	
大腿骨頸部			40
平均(標準偏差)BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.8620 (0.10716)	0.8496 (0.12808)	
平均(標準偏差)Tスコア	-0.467 (0.8386)	-0.576 (0.9640)	
	N=107	N=93	
平均(標準偏差)Zスコア	-0.218 (0.8261)	-0.323 (0.9100)	

## 【0157】

ベースラインから48週目までの股関節、腰椎、及び大腿骨頸部のBMDは、各部位において、D/C/F/TAF群(平均パーセンテージ変化はそれぞれ、+0.21% [標準偏差3.09]、-0.68% [4.08]、及び-0.26% [4.11]、p=0.589股関節、p=0.093脊椎、p=0.518大腿骨頸部、処置内(図5C及び5Dを参照されたい)比較のためのANCOVA)で安定していたが、それらは、対照群では48週目に有意に減少した(それぞれ-2.73% [3.24]、-2.38% [3

・75]、及び -2.97% [3.98]、 $p < 0.0001$ 、各部位における処置内比較のためのANCOVA、 $p < 0.0001$  [股関節及び大腿骨頸部]並びに $p = 0.004$  [脊椎] (処置間比較)である)。対照群よりもD/C/F/TAF群で、少ない患者が股関節及び腰椎のBMDの3%以上の減少を有し、D/C/F/TAF群で、より多くの患者が3%以上の増加を有した。図5を参照されたい。大腿骨頸部のBMDの3%以上の減少(21.9% [21/96]対52.9% [45/85])及び3%以上の増加(14.6% [14/96]対7.1% [6/85])について、並びに股関節及び脊椎におけるBMDのベースラインからの5%以上及び7%以上の増加又は減少について、類似した傾向が見られた。図5及び表6を参照されたい。48週目に、(股関節5.2% [5/96]対1.2% [1/85])、腰椎(3.1% [3/96]対1.2% [1/85])、又は大腿骨頸部(2.1% [2/96]対2.4% [2/85])のいずれも、対照群よりもD/C/F/TAF群で、より高い割合の参加者が、骨減少症から正常への、又は骨粗鬆症から正常若しくは骨減少症へのTスコアの改善を有した。並行して、D/C/F/TAF群で、より低い割合の参加者が、各部位(股関節:3.1% [3/96]対14.1% [12/85]、腰椎:8.3% [8/96]対15.3% [13/85]、大腿骨頸部:5.2% [5/96]対9.4% [8/85])におけるBMD状態の悪化を有した。骨折は、低い頻度で生じ、各群で異なって生じることはなく(1.1% [4/362]対0.6% [2/363]、 $p = 0.451$ )、全てが外傷性であり、骨粗鬆症であることが疑われるものはなかった。スクリーニング相中に抗骨粗鬆症薬(ビスホスホネート、カルシウム、又はビタミンDを含む)を服用していない、D/C/F/TAF群の362人の患者のうち9人(2.5%)及び対照群の363人の患者のうち16(4.4%)人は、処置相中に新たな抗骨粗鬆症処置を開始した。骨バイオマーカーレベルのベースラインからの変化は、対照群よりもD/C/F/TAF群でより少ない骨代謝回転を示唆しており、D/C/F/TAF群のアルカリホスファターゼ、プロコラーゲン型N末端プロペプチド、C型コラーゲン配列、及び副甲状腺ホルモンの値は安定しており、対照群の全てのマーカーは増加した(処置間比較、アルカリホスファターゼ、プロコラーゲン型N末端プロペプチド、及びC型コラーゲン配列では $p < 0.0001$ 、副甲状腺ホルモンでは $p = 0.0093$ )。25-ヒドロキシビタミンレベルは、両群でベースラインから増加した。図7を参照されたい。

10

20

30

#### 【0158】

D/C/F/TAFは、TC/HDL比の臨床的に関連する変化を提供しなかった(表7)。空腹時総コレステロール、LDL-コレステロール、及びトリグリセリドの、48週目のベースラインからの変化中央値は、D/C/F/TAFと比較して対照に有利であり、HDL-コレステロールの変化は、D/C/F/TAFに有利であったが、群間のHDL-コレステロール比の差は、統計的に有意であるが臨床的に関連しない小さいものであった。図6を参照されたい。6人(1.7%)及び2人(0.6%)の患者が、処置期間中に脂質低下薬を新たに開始した(群間の $p = 0.1770$ )。

#### 【0159】

D/C/F/TAFは、48週目に、エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシルマル酸塩と同時投与されるダルナビル/コピシタットのレジメンに対して非劣性であり、臨床的に健康な処置未経験のHIV-1に感染した成人において、ウイルス学的応答は高かった(91.4%)(FDAスナップショット分析)。D/C/F/TAFは、対照よりも良好な骨及び尿細管の安全性プロファイルに関連付けられ、中程度、重度、又は重篤な有害事象は少数であった。空腹時脂質プロファイルは、対照群に有利であるが、脂質低下薬を新たに開始した患者の数は限定されていた。D/C/F/TAFは、ART未経験のHIV-1に感染した患者の処置のための単一錠剤レジメンにおいて、既知の有効性及びダルナビルの耐性に対する高い遺伝的障壁を、テノホビルアラフェナミドの安全性利益と組み合わせる。

40

#### 【0160】

## 【表 10】

表 7：腎及び骨安全性パラメータの、48週目におけるベースラインからの変化

	D/C/F/TAF	対照	P値*
	N=362	N=363	
eGFR <sub>cyst</sub> の平均変化、mL/分/1.73m <sup>2</sup>	5.3	2.9	<0.0001
eGFR <sub>cr</sub> の平均変化、mL/分/1.73m <sup>2</sup>	-5.9	-9.3	<0.0001
腎バイオマーカーの平均変化			
尿タンパク質:クレアチニン比(mg/g)	-22.42	-10.34	<0.0001
尿アルブミン:クレアチニン比(mg/g)	-2.45	-0.58	<0.0001
尿レチノール結合タンパク質:クレアチニン比(μg/g)	+16.84	+401.12	<0.0001
尿ベータ-2-ミクログロブリン:クレアチニン比(μg/g)	-100.58	+837.63	<0.001
脂質			
総コレステロール(mg/dL)	28.6	10.4	
HDL-コレステロール(mg/dL)	4.3	1.5	
LDL-コレステロール(mg/dL)	17.4	5.0	
トリグリセリド(mg/dL)	23.9	14.2	
TC/HDL-C比の変化中央値	0.2	0.08	

\* 処置間比較は、ANCOVA (eGFR、BMD) 及びウィルコクソン順位和検定 (腎バイオマーカー) を使用して評価した、eGFR<sub>cyst</sub> = eGFRシスタチンCのクリアランス (CKD-EPI式)、eGFR<sub>cr</sub> = eGFRクレアチニンクリアランス (CKD-EPI式)、BMD = 骨塩量、ND = 決定されず、TC = 総コレステロール、HDL-C = 高密度リポタンパク質コレステロール、

## 【0161】

実施例3：別個の薬剤の併用服用と比較した、ダルナビル、コピシタット、エムトリシタピン、及びテノホビルアラフェナミド (D/C/F/TAF) の、1日1回の単一錠剤の完全なHIV-1レジメンの生物学的同等性、並びに食品が生物学的利用能に与える影響

## 方法

## 研究集団

両研究は、類似した組み入れ基準を有し、これらの基準は、18.5~30.0kg/m<sup>2</sup>の肥満度指数を有し、選択前に3ヶ月間以上喫煙者ではなく、かつ身体的検査、病歴、バイタルサイン、12誘導心電図 [ECG]、及び臨床検査室試験に基づいて健康な、18歳以上~55歳の年齢の男性又は女性 (妊娠の可能性がないか、若しくは非常に有効な避妊法の使用に同意した者) を含んだ。両研究の重要な除外基準は、HIV-1、HIV-2、A型肝炎、B型肝炎、及び/又はC型肝炎での陽性スクリーニング試験、薬物及び/又はアルコール乱用の履歴又は証拠、薬物吸収/生物学的利用能に影響を及ぼす、有意かつ活性な下痢、悪心、又は便秘、臨床的に有意な疾患 (例えば、消化管、心臓血管、神経疾患)、又は腎不全の病歴を含んだ。

## 【0162】

志願者は、パラセタモール (3x500mg/日若しくは3g/週以下) 又はイブプロフェン (1x400mg/日以下)、閉経後の女性におけるホルモン補充療法、及びホルモン系避妊薬を除いて、第1の試験薬投与の14日以上前には、いかなる薬剤の服用も許可されなかった。

## 【0163】

両研究は、ヘルシンキ宣言、優良臨床試験基準の原理及び適用される規制要件に従って実施した。研究プロトコル及び補正は、独立倫理委員会によって審査及び承認された。全ての志願者は、研究開始前にインフォームドコンセントを書面で提供した。

## 【0164】

## 研究計画及び処置

これらは、2つの第I相、単一施設、非盲検、無作為化、2順序、2期間のクロスオーバー研究であった。

## 【0165】

10

20

30

40

50

生物学的利用能研究 (TMC114FD2HTX1002、Clinical Trials.gov: NCT02475135、EudraCT 番号 2015-001213-27) を、SGS Life Science Services Clinical Pharmacology Unit (Antwerp, Belgium) で、2015年6月1日～8月14日に実施した。生物学的利用能研究は、3つの別個のパネルを含むが、食品が D/C/F/TAF 構成成分の単回用量の薬物動態に与える影響を評価するパネルのみが提示される。

#### 【0166】

生物学的同等性研究 (TMC114FD2HTX1001、Clinical Trials.gov: NCT02578550、EudraCT 番号 2015-001264-18) を、QPS Netherlands BV (Groningen, The Netherlands) で、2015年11月20日～22、2016年2月22日に実施した。

10

#### 【0167】

両研究では、志願者を、試験薬の第1の投与前21日以内にスクリーニングし、1日目の朝に研究場所に入院させ、10時間以上にわたって一晩絶食させた (水は投薬の2時間前まで許可した)。志願者を、第1の処置セッションの1日目、単回用量の試験薬の服用前に、(コンピュータによって生成した、置換ブロックを使用する無作為化予定を使用して) 無作為化した。全ての試験薬の服用は、240mLの非炭酸水で行い、ユニット内で観察した。2つの処置セッション間の休薬期間は、7日以上であった。

20

#### 【0168】

食品が D/C/F/TAF の構成成分の生物学的利用能に与える影響を評価するために、24人の志願者を無作為化して、絶食 (試験) 条件下又は給餌 (標準的な高脂肪朝食の開始後30分以内) (基準) 条件下のいずれかで、D/C/F/TAF の単一経口用量を受けさせた。標準的な高脂肪朝食 (928kCal、56gの脂肪) は、バターで焼いた2個の卵、2枚のベーコン、バターを塗った2枚の白パン、1枚のチーズを付けた1個のクロワッサン、及び240mL (8oz) の全乳 (又はそれに相当するもの) からなった。

#### 【0169】

生物学的同等性研究では、96人の志願者を無作為化して、給餌条件 (標準的な通常の朝食開始後5分以内) 下で、D/C/F/TAF 錠剤の単一経口用量 (試験)、又は  $1 \times 800 \text{ mg}$  の錠剤としての DRV、 $1 \times 200 / 10 \text{ mg}$  の FDC 錠剤としての FTC/TAF、及び  $1 \times 150 \text{ mg}$  の錠剤としての COBI の単一経口用量 (併用服用として、基準) を受けさせた。標準的な通常の朝食 (533kCal、21gの脂肪) は、4枚のパン、2枚のハム及び/又はチーズ、バター、果物ジャム、並びに牛乳及び/又は砂糖を入れた2カップ (最大480mL) のカフェイン除去したコーヒー又は茶 (又はそれに相当するもの) からなった。

30

#### 【0170】

試験薬の服用後、水及び食品はそれぞれ、2時間及び4時間後から許可した。

#### 【0171】

40

##### サンプルサイズ

食品が D/C/F/TAF の構成成分の生物学的利用能に与える影響

以前の生物学的利用能研究から、対象内変動性 (log 変換) は、最大で 0.36 であると推定され、これは、曝露を通した最大の変動性であり、D/C/F/TAF の異なる構成成分の最大血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) であった。0.36 のこの対象内変動性、及び食品影響研究を完了する22人の志願者の標的サンプルサイズに基づいて、一次薬物動態パラメータの幾何平均比 (GMR) (基準を超える試験) について、真値のパーセンテージとして表される精度範囲は、90%の信頼度で83%及び120%境界内にあると予想された。追加の2人の志願者を、早期中止を考慮して募集し、合計サンプルサイズを24人の参加者にした。

50

## 【0172】

## 生物学的同等性研究

TAFの $C_{max}$ は、D/C/F/TAFの構成成分の薬物動態パラメータの中で最も可変的なものであることが見出された。したがって、サンプルサイズ計算には、48%の変動係数(CV%)に対応する0.456の対象内log標準偏差を使用した。0.456の対象内log標準偏差に基づき、かつ各々5%の有意水準の2つの片側t検定手順を使用して、処置間の真の差が5%である場合に全体的な80%の検出力で、D/C/F/TAF固定用量併用(FDC)と、別個の薬剤として投与されるDRV、FTC/TAFのFDC、及びCOBIの併用投与との間の生物学的同等性を実証するために必要とされる志願者の総数は、91人の参加者であった。96人の志願者の募集を、早期中止を考慮して計画した。

10

## 【0173】

TAFの $C_{max}$ の変動性の不確実性を考慮して、TAFの $C_{max}$ の実際の変動性に基づいてサンプルサイズ及び検出力を再評価するために、全ての志願者への投薬後に、独立した団体によって、盲検(処置用)サンプルサイズ再推定(Golkowski, et al, 2014)が実施されたが、追加の志願者は募集しなかった。

## 【0174】

## 薬物動態評価

食品影響生物学的利用能研究では、各処置セッションでの投与後、それぞれ72、72、48、及び12時間にわたって、DRV、COBI、FTC、及びTAFの全薬物動態プロファイルを設定した。生物学的同等性研究では、これらの薬物の全薬物動態プロファイルを、それぞれ72、72、72、及び8時間にわたって決定した。

20

## 【0175】

検証済みの特異的かつ高感度の高性能液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法(LC-MS/MS)アッセイを使用して、FTC、DRV、及びCOBIでは5.0 ng/mL、並びにTAFでは1.0 ng/mLの定量下限値(LLOQ)を用いて、DRV、COBI、FTC、及びTAF(Blum et al, 2007)の血漿濃度を決定した。DRV及びCOBIを、50 µLの血漿に対してアセトニトリルによるタンパク質沈殿を行い、XBridge C18カラム(4.6 x 30 mm、3.5 µm)上で分離させる組み合わせ法で測定し、ABSciex Triple Quad 5500 LC-MS/MSシステム(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)で検出を実施した。

30

## 【0176】

## 安全性及び許容性評価

安全性及び許容性評価は、有害事象(AE)の評価、臨床検査室パラメータ(血清化学、血液学、尿分析)、バイタルサイン、ECG、身体的検査、並びに特定の毒性(発疹、急性全身アレルギー反応、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)/アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)上昇、臨床肝炎、腎合併症、悪心、及び下痢を含む)に対する追跡を含んだ。有害事象及び付随する薬物を、研究の間終始監視した。食品影響生物学的利用能研究では、スクリーニング時、1日目(試験薬服用前2時間以内)、及び4日目に、ECG、バイタルサイン、血清化学及び血液学(絶食の10時間後)、並びに尿分析を評価した。生物学的同等性研究では、ECGは、スクリーニング時にのみ測定し、バイタルサインは、スクリーニング時、1日目(試験薬服用前2時間以内)、及び4日目に測定した。臨床検査室評価は、スクリーニング時、並びに-1日目又は1日目、2日目、及び4日目に行った。追跡期間は、試験薬の最終服用後、又は研究中止後、7~10日であった。AEの重症度及び検査室異常は、DAIDS等級付け表(NIAID, 2014)を使用して評価した。AEは、医薬品規制用語集バージョン18.0(食品影響生物学的利用能研究)又はバージョン18.1(生物学的同等性研究)に従ってコード付けした。

40

## 【0177】

50

## データ分析

両研究について、構成成分薬物の各々の以下の重要な薬物動態パラメータを、非コンパートメント分析 (WinNonlinバージョン6.2.1、Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA) :  $C_{max}$  ;  $C_{max}$  までの時間 ( $t_{max}$ ) ; 投与時から測定可能な用量後濃度 ( $AUC_{last}$ ) を有する最終時点までの血漿濃度 - 時間プロファイル下面積 ( $AUC$ 、線形間台形加算によって計算)、無限遠まで外挿したもの ( $AUC_{inf}$  は、 $AUC_{last}$  プラス  $C_{last} / z$  (式中、 $C_{last}$  は、定量化可能な濃度を有する用量後の最終時点であり、 $z$  は、見かけの終末消失速度定数である) として計算) ; 及び終末消失半減期 ( $t_{1/2\text{terminal}}$ 、 $0.693 / z$  として計算) を使用して決定した。

10

## 【0178】

D/C/F/TAFの各構成成分について、自然対数変換  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、及び  $AUC_{inf}$  の最小2乗 (LS) 平均を、線形混合効果モデルを使用して、処置、順序、及び期間を固定効果として、並びに対象を変量効果として制御して、推定した (SASバージョン9.3、SAS Institute, Cary, NC, USA)。

## 【0179】

食品影響生物学的利用能研究では、90%の信頼区間 (CI) を、試験のLS平均と基準のLS平均との間の差の周囲に構築し、指数関数を用いて逆変換し、80%~125%の無効境界と比較した。生物学的同等性研究では、(90.00%のCIとは対照的に) 90.14%の調節したCIを、試験のLS平均と基準のLS平均との間の差の周囲に構築し、元のスケールに再変換した。調節したCIは、名目上の第1種の過誤確率を制御するために、盲検 (処置用) サンプルサイズ再推定 (TAFの  $C_{max}$  変動性の不確実性を考慮) の結果であった。別個の薬剤の併用服用と比較した、D/C/F/TAF錠剤の生物学的同等性は、DRV、FTC、及びTAFの  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、及び  $AUC_{inf}$  の90.14%のCIが、80%~125%の規定の限度内である場合に満たされた。

20

## 【0180】

## 結果

## 参加者の内訳及びベースライン特性

食品影響生物学的利用能研究では、24人の参加者を無作為化し、この全てが研究を完了した。生物学的同等性研究では、96人の志願者を無作為化した。2人の志願者が、同意を撤回したが、安全性追跡訪問を完了し、これらは、研究を完了したと見なされた。食品影響生物学的利用能研究における24人全ての志願者、及び生物学的同等性研究における96人全ての志願者を、それぞれの研究の薬物動態及び安全性分析に含めた。

30

## 【0181】

両研究では、女性及び男性の分布は均等であり、志願者の大部分は白色人種であり、ヒスパニック又はラテンアメリカ系ではなかった (表8)。人口統計データ及びベースライン特性は、処置順序にわたって同等であった (データは示さず)。

## 【0182】

【表 1 1】

表 8. 人口統計及びベースライン特性

特性	食品影響生物学的利用能研究 N=24	生物学的同等性研究 N=96
性別、n(%)		
男性	12(50)	52(54)
女性	12(50)	44(46)
年齢、歳、 中央値(範囲)	35.0(18~54)	26.0(18~55)
肥満度指数、kg/m <sup>2</sup> 、 中央値(範囲)	23.65 (19.8~29.5)	23.5 (18.8~29.8)
人種、n(%)		
白色人種	24(100)	83(87)
黒色人種/アフリカ系アメリカ人	0	9(9)
アジア人種	0	4(4)
不明	0	0
民族性		
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	1(4)	5(5)
ヒスパニック又はラテンアメリカ系ではない	23(96)	91(95)
報告なし/不明	0	0

10

20

【0183】

食品が D / C / F / T A F の構成成分の生物学的利用能に与える影響

食品影響生物学的利用能研究の結果は、絶食条件(試験)下で D / C / F / T A F を投与した場合に、給餌条件(標準的な高脂肪朝食、基準)と比較して、DRV の C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、及び AUC<sub>inf</sub> がそれぞれ、45%、34%、及び30%より低いことを示した(表9)。また、給餌条件と比較して、絶食条件で、平均最大 DRV 濃度により早く達した(図1A)。

【0184】

【表 1 2】

表 9. 食品影響生物学的利用能研究：給餌(標準的な高脂肪朝食)条件及び絶食条件下での、D/C/F/TAF(800/150/200/10mg)の単回経口用量の投与後の、DRV、COBI、FTC、及びTAFの薬物動態パラメータ及び統計分析。

パラメータ、 平均(標準偏差) <sup>a</sup>	DRV		COBI		FTC		TAF	
	絶食 (試験) N=23 <sup>b</sup>	給餌(高脂肪) (基準) N=24 <sup>b</sup>	絶食 (試験) N=23 <sup>c</sup>	給餌(高脂肪) (基準) N=24	絶食 (試験) N=24 <sup>d</sup>	給餌(高脂肪) (基準) N=24 <sup>e</sup>	絶食 (試験) N=24 <sup>f</sup>	給餌(高脂肪) (基準) N=24 <sup>d</sup>
C <sub>max</sub> , ng/mL	4089(1846)	6629(1543)	704(368)	711(164)	2247(573)	1785(486)	180(90.6)	107(65.2)
t <sub>max</sub> , 時間	3.00 (1.00~8.02)	5.00 (1.50~8.00)	3.00 (1.00~6.00)	5.00 (2.00~6.10)	1.00 (0.50~2.00)	2.00 (0.75~5.00)	0.50 (0.25~0.75)	0.88 (0.25~5.00)
AUC <sub>last</sub> , ng・時/mL	67504(35642)	93541(39730)	5771(3206)	6168(2260)	11593(2573)	11499(2055)	106(44.7)	117(51.5)
AUC <sub>inf</sub> , ng・時/mL	72147(36009)	94686(40882)	6136(3064)	6258(2268)	12286(2729)	10029(1079) <sup>g</sup>	109(47.7)	125(57.3)
t <sub>1/2term</sub> , 時間	7.0(2.3)	7.8(3.5)	4.1(0.9)	3.9(0.6)	10.8(1.2)	10.7(1.2) <sup>e</sup>	0.3(0.2)	0.5(0.1)
幾何平均比、%(90%のCI)								
N <sup>h</sup>	23対24		23対24		24対24		24対24	
C <sub>max</sub>	54.99(46.73~64.71)		76.96(55.70~106.33)		125.99(112.85~140.65)		182.29(140.50~236.50)	
AUC <sub>last</sub>	65.65(56.76~75.92)		70.90(51.13~98.30)		100.12(96.29~104.10)		89.54(81.20~98.72)	
AUC <sub>inf</sub>	70.25 <sup>i</sup> (59.49~82.95)		84.39 <sup>k</sup> (68.52~103.95)		-		80.38 <sup>l</sup> (73.04~88.45)	

30

40

<sup>a</sup> t<sub>max</sub> = 中央値(範囲)を除く、AUC<sub>inf</sub>、t<sub>1/2term</sub>について、<sup>b</sup> n = 20、<sup>c</sup> n = 22、<sup>d</sup> n = 16、<sup>e</sup> n = 7、<sup>f</sup> n = 21 <sup>g</sup> 参加者の50%超で正確な決定が不能注意をもって解釈、<sup>h</sup> 試験対基準、<sup>j</sup> 試験及び基準について、n = 20、<sup>k</sup> 試験について、n = 22、<sup>l</sup> 試験について n = 21、及び基準について n = 16、SD = 標準偏差、CI = 信頼区間、

C<sub>max</sub> = 最大血漿濃度、t<sub>max</sub> = C<sub>max</sub> までの時間、AUC<sub>last</sub> = 投与時間

50

から測定可能な用量後濃度を有する最終時点までの血漿濃度 - 時間プロファイル下面積、  
 $AUC_{inf}$  = 投与時から無限遠までの  $AUC$ 、 $t_{1/2\text{term}}$  = 終末消失半減期

COBI の  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、及び  $AUC_{inf}$  はそれぞれ、給餌条件と比較して、絶食条件で、23%、29%、及び16%より低かった(表9)。また、給餌条件よりも、絶食条件で、平均最大COBI濃度により早く達した(図1B)。

【0185】

FTCでは、 $C_{max}$  は、給餌条件と比較して、絶食条件で、26%より高かった一方で、 $AUC_{last}$  は、両条件下で同等であった(80%~125%の間隔内の、90%のCIのGMR)(表9)。また、給餌条件と比較して、絶食条件で、平均最大FTC濃度(図1C)により早く達した。

10

【0186】

TAFでは、給餌条件よりも、絶食条件で、 $C_{max}$  は、82%高かった一方で、 $AUC_{inf}$  は、20%低かった。TAFの $AUC_{last}$  は、両条件下で同等であった(80%~125%の無効境界内の、90%のCIのGMR)(表9)。また、給餌条件と比較して、絶食条件で、平均最大TAF濃度(図1D)により早く達した。

【0187】

【表 13】

表 10. 生物学的同等性研究：給餌（標準的な通常の朝食）条件下での、D/C/F/TAF（800/150/200/10mg）の単回経口用量、又は別個の薬剤のDRV（800mg）、FTC/TAF（200/10mg）のFDC、及びCOBI（150mg）の単回経口用量の投与後の、DRV、COBI、FTC、及びTAFの薬物動態パラメータ及び統計分析。

パラメータ、平均 (標準偏差) <sup>a</sup>	D/C/F/TAF (800/150/ 200/10mg) (試験) N=94	別個 of 薬剤のDRV (800mg)、FTC/ TAF(200/10mg)の FDC、及びCOBI (150mg)(基準) N=96	幾何平均比 (90.14%のCI) <sup>b</sup> 、%
<b>DRV</b>			
C <sub>max</sub> 、ng/mL	7042(1481) <sup>c</sup>	6620(1429) <sup>c</sup>	106.73 (103.50~110.06) <sup>c</sup>
t <sub>max</sub> 、時間	4.00 (1.50~8.00) <sup>c</sup>	4.00 (2.00~12.00) <sup>c</sup>	—
AUC <sub>last</sub> 、ng・時/mL	87200(27385) <sup>c</sup>	84406(29481) <sup>c</sup>	104.84 (100.87~108.97) <sup>c</sup>
AUC <sub>inf</sub> 、ng・時/mL	87280(28097) <sup>d</sup>	85210(29561) <sup>d</sup>	103.74 (99.62~108.02) <sup>d</sup>
t <sub>1/2term</sub> 、時間	5.9(2.1) <sup>d</sup>	6.2(2.7) <sup>d</sup>	—
<b>COBI</b>			
C <sub>max</sub> 、ng/mL	894(254) <sup>c</sup>	881(207) <sup>c</sup>	100.69 (96.80~104.73) <sup>c</sup>
t <sub>max</sub> 、時間	4.00 (1.50~6.00) <sup>c</sup>	4.00 (1.50~5.05) <sup>c</sup>	—
AUC <sub>last</sub> 、ng・時/mL	6681(2486) <sup>c</sup>	6763(2436) <sup>c</sup>	98.77 (95.14~102.52) <sup>c</sup>
AUC <sub>inf</sub> 、ng・時/mL	6785(2518) <sup>c</sup>	6868(2459) <sup>c</sup>	98.76 (95.15~102.52) <sup>c</sup>
t <sub>1/2term</sub> 、時間	3.7(0.7) <sup>c</sup>	3.7(0.7) <sup>c</sup>	—
<b>FTC</b>			
C <sub>max</sub> 、ng/mL	2041(481) <sup>e</sup>	2053(469) <sup>e</sup>	99.32 (95.61~103.17) <sup>e</sup>
t <sub>max</sub> 、時間	2.00 (0.60~5.00) <sup>e</sup>	2.00 (0.50~5.00) <sup>e</sup>	—
AUC <sub>last</sub> 、ng・時/mL	11722(1959) <sup>e</sup>	11746(1868) <sup>e</sup>	100.04 (98.46~101.66) <sup>e</sup>
AUC <sub>inf</sub> 、ng・時/mL	11882(2002) <sup>f</sup>	11927(1935) <sup>f</sup>	100.13 (98.36~101.93) <sup>f</sup>
t <sub>1/2term</sub> 、時間	16.5(3.3) <sup>f</sup>	17.0(3.4) <sup>f</sup>	—
<b>TAF</b>			
C <sub>max</sub> 、ng/mL	110(54.1)	120(74.0)	96.87 (88.95~105.50)
t <sub>max</sub> 、時間	1.50 (0.25~3.50)	1.01 (0.25~4.00)	—
AUC <sub>last</sub> 、ng・時/mL	123(42.0)	132(58.1)	96.59 (91.72~101.73)
AUC <sub>inf</sub> 、ng・時/mL	127(39.4) <sup>g</sup>	141(59.7) <sup>g</sup>	95.42 (90.62~100.48) <sup>g</sup>
t <sub>1/2term</sub> 、時間	0.3(0.1) <sup>g</sup>	0.3(0.1) <sup>g</sup>	—

<sup>a</sup> t<sub>max</sub> = 中央値（範囲）を除く、<sup>b</sup> 盲検（処置用）サンプルサイズ再推定の結果、名目上の第1種の過誤確率を制御するために、従来の90.00%のCIとは対照的に、調節した90.14%のCIを計算した。元々計画した数を超えて追加の参加者は募集しなかった。

<sup>c</sup> n = 93の試験、<sup>d</sup> n = 95の基準、<sup>e</sup> n = 87の試験、<sup>f</sup> n = 91の基準、<sup>g</sup> n = 93

10

20

30

40

50

の試験、<sup>e</sup> n = 96 の基準、<sup>f</sup> n = 85 の試験、<sup>g</sup> n = 87 の基準、<sup>h</sup> n = 79 の試験、<sup>i</sup> n = 78 の基準、

SD = 標準偏差、CI = 信頼区間、C<sub>max</sub> = 最大血漿濃度、t<sub>max</sub> = C<sub>max</sub>までの時間、AUC<sub>last</sub> = 投与時間から測定可能な用量後濃度を有する最終時点までの血漿濃度 - 時間プロファイル下面積、AUC<sub>inf</sub> = 投与時から無限遠までのAUC、t<sub>1/2term</sub> = 終末消失半減期

【0188】

生物学的同等性研究

DRV、COBI、FTC、及びTAFの血漿濃度 - 時間プロファイル（図2A～2D）は、給餌条件（標準的な高脂肪朝食）下では、D/C/F/TAF（試験）及び別個の薬剤の併用投与（基準）について類似していた。全ての主要薬物動態パラメータの90.14%のCIのGMRは、4つ全ての構成成分について、80%～125%の生物学的同等性範囲内であった（DRV、COBI、FTC、及びTAF）（表10、図2A～図2D）。

10

【0189】

安全性及び許容性

両研究では、D/C/F/TAFの投与は一般に、許容性が良かった。最も頻りに報告されたAEは、頭痛及び悪心であった（表11）。これらのAEの発生率は一般に、各研究の各処置群で同等であった（表11）。新たな安全性の問題、等級3若しくは4のAE、又は重篤なAE若しくは死亡は、生じなかった。AEによる中止は存在しなかった。検査室パラメータ（臨床化学、血液学、又は尿分析）の臨床的に関連するか又は一貫した変化は、存在しなかった。処置下で発現した検査室異常は、重症度が等級1であり、AEとしては報告しなかった。ECGパラメータ、バイタルサイン、又は身体的検査の関連する変化又は臨床的に有意な変化は、存在しなかった。最も頻りに観察されたバイタルサイン異常は、低い仰臥位脈拍であった。

20

【0190】

【表14】

表11. 安全性及び許容性の要約

	食品影響生物学的利用能研究		生物学的同等性研究		全体
	D/C/F/TAF (絶食) N=24	D/C/F/TAF (給餌) N=24	D/C/F/TAF (給餌) N=94	DRV, FTC/ TAF, COBI(給餌) N=96	
AE, n(%)					
あらゆるAE	9(37.5)	10(42)	52(55)	46(48)	66(69)
最も一般的なAE					
消化管障害	5(21)	4(17)	27(29)	21(22)	32(33)
悪心	4(17)	2(8)	17(18)	14(15)	21(22)
神経系障害	4(17)	5(21)	20(21)	23(24)	36(37.5)
頭痛	3(12.5)	5(21)	14(15)	15(16)	25(26)

30

【0191】

食品影響生物学的利用能研究

等級2のAEが、3人の志願者によって報告された。等級2の過敏性腸症候群が、絶食条件下でのD/C/F/TAF後に生じ、研究者によって試験薬には関連しないと見なされた。標準的な高脂肪朝食を有するD/C/F/TAF後に報告された等級2の悪心及び頭痛はそれぞれ、試験薬に関連する可能性がある、及び関連する疑いがあると見なされた。等級3の処置下で発現した低密度リポタンパク質コレステロールの増加は、1人の志願者で生じ、これは、一過性であり、AEとしては報告しなかった。

40

【0192】

全体として、絶食条件の6人の志願者（25%）及び給餌条件の5人の志願者（21%）が、研究者によってD/C/F/TAFに関連する可能性が少なくともあると見なされた少なくとも1つのAE（悪心、紅斑、嘔吐、下痢、及びそう痒症を含む）を経験した。

50

## 【0193】

## 生物学的同等性研究

全ての報告したAEは、重症度が等級1であった。1件の等級3の単離した一過性の処置下で発現したリパーゼの増加(195 U/L)が、別個の薬剤(DRVプラスCOBIプラスFTC/TAF)での処置後、4日目に観察されたが、これは、研究者によって臨床的に有意であるとは見なされなかった。この参加者のリパーゼレベルは、ベースライン時(29 U/L)、及び別個の薬剤での処置の4日目までの全ての評価時(範囲:27~41 U/L)、並びに7~10日後の追跡時(31 U/L)には正常範囲内であった。同時の一過性の等級2の総アミラーゼ(156 U/L)及び膵アミラーゼ(113 U/L)の増加もまた、別個の薬剤での処置後、4日目に生じたが、研究中の全ての他の時点では正常範囲内であった。この志願者について、この検査室異常に関連するAEは、報告されなかった。ALT及びASTのレベルは、研究中の全ての時点で正常範囲内であった。

10

## 【0194】

全体として、28人の志願者(30%)が、研究者によってD/C/F/TAFに関連する可能性があるとは見なされた少なくとも1つのAE、最も頻繁には悪心、頭痛、嘔吐、腹痛、めまい、傾眠、及び下痢を経験した。

## 【0195】

## 考察

このデータは、別個の薬剤、DRV、FTC/TAFのFDC、及びCOBIの併用投与に対するD/C/F/TAF錠剤の生物学的同等性を実証した。相対的な生物学的利用能研究は、他のDRV含有レジメンと類似して、D/C/F/TAF(800/150/200/10mg)の完全なHIV-1レジメンを施した後、DRV吸収について食品影響が観察されたことを実証した。

20

## 【0196】

食品影響生物学的利用能研究からの結果は、DRVの $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、及び $AUC_{inf}$ が、給餌条件と比較して、絶食条件下で減少したことを示した。この観察は、DRVの以前の食品影響研究の発見と一致している。リトナビルと同時投与したDRVの研究では、DRVの $AUC_{last}$ の32%の減少は、給餌条件に対して、絶食条件で見られた(Sekar et al, 2007)。別の研究では、COBIでブーストしたDRVについて、DRVの薬物動態パラメータの39%~56%の減少が、給餌条件に対して、絶食条件で見られた(Kakuda et al, 2014)。DRVに対する食品影響は、異なる種類の食品について類似していることが以前に示されている(PREZISTA(登録商標)処方情報)。他のDRV製剤の処方推奨(PREZISTA(登録商標)処方情報)と一致して、D/C/F/TAFが食品と共に服用されることが推奨される。

30

## 【0197】

D/C/F/TAFとして投与したCOBIに対する曝露( $AUC_{inf}$ 、 $AUC_{last}$ )は、給餌条件と比較して、絶食条件で16~29%より低かったが、この観察は、臨床的に関連するとは見なされない。以前の研究は、食品がCOBIの薬物動態に有意な影響を及ぼさないことを示しており(Kakuda et al, 2014)、食品と共にCOBIを投与することは、それが薬物動態をブーストしている薬物の推奨によって推進されることを示している。予想どおり、FTC曝露( $AUC_{last}$ )は、食品による影響を受けなかった。TAFについて、給餌条件と比較して、絶食条件で、 $AUC_{inf}$ は20%より低く、 $AUC_{inf}$ は同等であった。給餌条件に対する絶食状態でのFTC及びTAFへの曝露の差もまた、臨床的に関連するとは見なされない。現在の食品影響生物学的利用能研究でのTAFの結果もまた、絶食及び給餌条件下での完全なHIV-1レジメン、エルビテグラビル(150mg)、COBI(150mg)、FTC(200mg)、及びTAF(10mg)(ECTAF)の投薬後のTAFの薬物動態を評価した以前の研究(GS-US-292-0110)と一致しており、食品がTAF曝露に与える影響が最小限であることを示した。更に、F/TAFのFDC(DESCOVY PI

40

50

)の処方情報は、それを食品と共に又は食品を伴わずに服用することができることを記載している。D/C/F/TAF構成成分の組み合わせ評価は、食品がDRV薬物動態に与える影響によって推進される。

**【0198】**

TAFは、リンパ球及びマクロファージなどの重要な標的細胞中でのより高い細胞内レベルの活性部分テノホビル-ニリン酸塩(TFV-DP)、並びにTDFと比較して、かつはるかに低用量で、より低い血漿テノホビルレベルを提供する、テノホビルプロドラッグであり(Lee, et al. 2005、Birkus, et al. 2007、Birkus, et al. 2008)、これにより、抗ウイルス力価を最大化し、腎及び骨安全性を改善する(Ruane et al, 2013、Mills, et al. 2015、Sax, et al. 2014)。153人の処置未経験のHIV-1に感染した成人の探索第II相試験からの、32人の参加者のサブセットにおける集中的なPK分析は、TAFの平均血漿曝露(AUC<sub>last</sub>)が130.5 ng・時/mLであり、血漿半減期中央値が0.45時間であることを示した(Mills, et al. 2015)。これらの値は、給餌条件下での食品影響生物学的利用能研究で見られる値(それぞれ、117 ng・時/mL及び0.5時間)と一致している。血漿テノホビルレベルは、現在の食物影響研究では測定しなかったが、第II相研究のTAF群の参加者は、TDF群よりも90%超低い平均全身テノホビル曝露を有した(それぞれ、339対3737 ng・時/mL)。

10

**【0199】**

食品と共に投与した場合のDRV曝露の増加、及び給餌条件下でのDRVレジメンの推奨される服用量を考慮して、給餌条件下で生物学的同等性研究を実施した。C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、及びAUC<sub>inf</sub>によって示されるD/C/F/TAF(DRV、COBI、FTC、TAF)の4つ全ての構成成分の全身曝露は、D/C/F/TAFの投与、又は別個の薬剤、DRV、FTC/TAFのFDC、及びCOBIの併用投与後に同等であった。実際、これらの薬物動態パラメータの90.14%のCIのGMRは、80.00~125.00%生物学的同等性限度内であった。単一錠剤D/C/F/TAF(800/150/200/10mg)の完全なHIV-1レジメンは、HIV-1に感染した患者のビル負荷を低減し、そのような単一錠剤レジメンは、多錠剤レジメンと比較して、処置アドヒアランス及びウイルス学的結果を改善することが以前に示されているため、この発見は、注目に値する(Dejesus, et al. 2009、Hodder, et al. 2010、Willig, et al. 2008、Clay, et al. 2015)。

20

30

**【0200】**

これらの研究は、D/C/F/TAFの単回用量について研究したが、両研究はまた、D/C/F/TAFの投与が一般に、給餌及び絶食条件下の両方で許容性が良いことも示した。新たな安全性の問題は特定されず、等級3/4のAE又は重篤なAE、死亡又は中止は生じなかった。許容性プロファイルは、以前の研究と一致しており、研究中に最も一般的に報告されたAE(頭痛及び悪心)は、DRV、COBI、FTC、及びTAFについての研究で以前に報告されていた(Cahn, et al. 2011、Ortiz, et al. 2008、Mills, et al. 2009、Orkin, et al. 2013、Flynn, et al. 2014、Tashima, et al. 2014、Mills, et al. 2015)。

40

**【0201】**

1日1回の単錠D/C/F/TAF(800/150/200/10mg)の完全なHIV-1レジメンは、別個の薬剤、DRV、FTC/TAFのFDC、及びCOBIの併用投与と生物学的に同等であることが示された。D/C/F/TAFとして投与される場合、DRV曝露は、給餌条件に対して、絶食条件でより低く、DRVの他の(同時)製剤と類似していた。

**【0202】**

50

実施例 4 : 試験即処置ケアモデル (Test and Treat Model of Care) でケアを受ける、新たに診断された抗レトロウイルス処置未経験のヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV - 1) に感染した対象における、D / C / F / T A F の 1 日 1 回の固定用量併用 (FDC) レジメンの有効性及び安全性を評価するための、第 3 相、単一群、非盲検研究 (DIAMOND)

DIAMOND は、試験即処置モデルで、ダルナビル / コピシタット / エムトリシタピン / テノホビルアラフェナミド (D / C / F / T A F) (800 / 150 / 200 / 10mg) の有効性 / 安全性を 48 週間にわたって評価する、第 3 相、単一群、非盲検、前向き、多施設共同研究である (ClinicalTrials.gov : NCT03227861)。14 日以内に HIV - 1 感染と診断された成人を即時登録し、利用可能なベースライン / スクリーニング検査室情報なしで、D / C / F / T A F 療法を開始した。研究者は、結果が利用可能となったときに、ベースライン / スクリーニングの検査所見を審査し、既定の安全性又は耐性停止規則を満たさない患者が、処置を継続した。全ての患者を、登録の 4 週目に安全性 / 耐性停止規則について評価したときに、計画した中間分析 (記述統計学) を実施した。

#### 【0203】

この研究の目的は、48 週目に 1 ミリリットル当たり 50 コピー (コピー / mL) 未満の (HIV) - 1 リボ核酸 (RNA) を有する者と定義されるウイルス学的応答者の割合によって決定される、新たに診断されたヒト免疫不全ウイルス (HIV - 1) に感染した、抗レトロウイルス処置未経験の参加者における、試験即処置ケアモデルでの、ダルナビル / コピシタット / エムトリシタピン / テノホビルアラフェナミド (D / C / F / T A F) の固定用量併用 (FDC) の有効性を評価することである。別の目的は、研究集団におけるベースラインウイルス耐性を評価することである。別の目的は、4 週目及び 24 週目での HIV 処置満足度質問表の病態バージョン (HIVTSQ) 結果を評価することである。

#### 【0204】

実験処置研究群 (SG) : 対象は、スクリーニング / ベースライン訪問の 24 時間以内に 1 日 1 回、ダルナビル (800 ミリグラム (mg)) / コピシタット (150 mg) / エムトリシタピン (200 mg) / テノホビルアラフェナミド (10 mg) (D / C / F / T A F) の固定用量併用 (FDC) を含有する経口錠剤を受ける。

#### 【0205】

重要な組み入れ基準 (研究は、18 歳以上の全ての性別に対して開いている) :

- ・スクリーニング / ベースライン訪問の 2 週間以内に以下のいずれかによって証拠付けられる、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV - 1) と新たに診断された成人 (18 歳以上) : a) HIV 急速抗体陽性、又は b) HIV 免疫アッセイ陽性、又は c) 陽性 p24 抗原、及び 1 ミリリットル当たり ( ) 5,000 コピー (コピー / mL) 以上の HIV - 1 リボ核酸 (RNA) ウイルス負荷、又は d) 非反応性 HIV - 1 抗体 / 抗原アッセイ、及び HIV - 1 RNA ウイルス負荷 ( ) 5,000 コピー / mL。HIV - 1 RNA ウイルス負荷は、初期 HIV - 1 RNA ウイルス負荷試験の 1 週間以内に一度確認されなければならない

- ・曝露前予防 (PrEP) のための TRUVADA (登録商標) の使用を除いて、抗レトロウイルス処置未経験

- ・錠剤全体の嚥下が可能でなければならない

- ・女性は、研究中、及び試験薬の最後の用量を受けた後 90 日間、生殖補助の目的で卵子 (卵子、卵母細胞) を提供しないと同意しなければならない。

- ・女性は、閉経後の場合を除き、スクリーニング時の尿妊娠検査薬が陰性でなければならない。

#### 【0206】

重要な除外基準 :

- ・研究者の判断において、罹患率及び死亡率のリスクを増加させる、既知の活性なクリ

10

20

30

40

50

プトコッカス感染、活性なトキソプラズマ性脳炎、ヒト型結核菌感染症、又は別の後天性免疫不全症候群（AIDS）が定義する病態

・研究者の判断において、ダルナビル/コピシタット/エムトリシタピン/テノホビルアラフェナミド（D/C/F/TAFのFDC）と適合しない、臨床的に関連する肝疾患又は肝炎の既知の病歴

・地域診療所に基づいて診断される、肝硬変の既知の病歴

・腎疾患における食事修正（MDRD）式に従って毎分<50ミリリットル（mL/分）未満の推定糸球体濾過量（eGFR）を有する者と定義される、慢性（3ヶ月以上）腎不全の既知の病歴

・この研究に登録している間、又は試験処置の最後の用量後90日以内に、妊娠しているか、又は母乳を与えているか、又は妊娠する計画をしている

ベースライン/スクリーニング安全性の検査所見を、以下の停止基準をもって、3日目（±1週間）に評価した（異常なスクリーニング/ベースライン安全性の検査値の再試験は、1回許可した）。

・50mL/分未満のeGFR（MDRD式）

・正常値上限（ULN）の2.5倍以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

・ULNの1.5倍以上の血清リパーゼ

・妊娠の可能性のある女性で、陽性妊娠検査薬

・研究者が試験薬の中止をもたらすべきであると考えられる検査室結果

・研究者の意見において、D/C/F/TAFと適合しない薬剤での即時処置を必要とするか、又は研究中に処置を必要とすることが予想される、活性なC型肝炎感染

予測される遺伝子型感受性（GenoSure Prime（登録商標））を使用して評価、特定の耐性関連変異[RAM]の存在に基づく除外はなかった）に基づいて、4週目（±7日間）に耐性を評価した。全てのD/C/F/TAF構成成分に対する完全な遺伝子型感受性を示さなかった患者は、停止が必要とされ、例外は、M184I又はM184V変異のみに関連するラミブジン/エムトリシタピンに対する耐性であった。

【0207】

主要評価項目：食品医薬品局（FDA）スナップショットアプローチは、48週間のウィンドウにおいて最後に観察されたウイルス負荷データに基づき、ウイルス学的応答は、50コピー/mL未満のHIV-1 RNAとして定義され、HIV-1 RNAの欠損は、非応答と見なされる。

【0208】

10

20

30

## 【表 15 - 1】

表 12. 二次評価項目

評価項目	時間枠	説明
2、4、8、12、24、36、及び48週目のlog <sub>10</sub> HIV-1 RNAウイルス負荷におけるベースラインからの変化	ベースライン、2、4、8、12、24、36、及び48週目	2、4、8、12、24、36、及び48週目のlog <sub>10</sub> HIV-1 RNAウイルス負荷におけるベースラインからの変化を評価する。
24週目に50コピー/mL未満のHIV-1 RNAを有する参加者のパーセンテージ	24週目	24週目に50コピー/mL未満のHIV-1 RNAを有する参加者のパーセンテージを評価する
48週目に50コピー/mL未満のHIV-1 RNAを有する参加者のパーセンテージ	48週目	48週目に50コピー/mL未満のHIV-1 RNAを有する参加者のパーセンテージを評価する
12、24、及び48週目の表面抗原分類4(CD4+)細胞数のベースラインからの変化	ベースライン、12、24、及び48週目	免疫学的変化は、CD4+細胞数の変化によって決定される。
安全性停止規則に基づいて登録後に中止が必要とされた参加者のパーセンテージ	10日目	以下の安全性停止規則のいずれかを満たす参加者に、早期研究処置中止(ESTD)の可能性のために研究場所に戻るよう連絡を取った。a) 毎分50ミリリットル(mL/分)未満の、腎疾患における食事修正(MDRD)式に従う推定糸球体濾過量(eGFR)、b) 正常値上限(ULN)の2.5以上*のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)又はアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、c) ULNの1.5以上*の血清リパーゼ、d) 陽性の血清ヒト線毛性性腺刺激ホルモン妊娠検査薬(ベータ-hCG)、e) 研究者が試験薬の中止をもたらすべきであると考える検査室結果、及びf) 研究者の意見において、D/C/F/TAFのFDCと適合しない薬剤でのHCV処置を即時に必要とするか、又は研究経過中に必要とされることが予想される、活性なC型肝炎ウイルス(HCV)感染と特定された参加者。
有害事象(AE)のために処置法を中止する参加者のパーセンテージ	最大30日間の追跡訪問(登録後最大52週間)	AEは、因果関係の可能性に関係なく、試験薬を受けた参加者における任意の不都合な医療上の出来事である。
AIDS処置研究部(DAIDS)の有害事象(AE)等級付け表バージョン2.0.によって評価される等級3及び4の有害事象を経験する参加者のパーセンテージ	最大30日間の追跡訪問(登録後最大52週間)	AEは、因果関係の可能性に関係なく、試験薬を受けた参加者における任意の不都合な医療上の出来事である。等級3以上を有する事象(3=重度、4=生命を脅かす可能性がある)は、通常の日常活動を著しく妨害する事象であり、全身薬物療法/他の処置を必要とし、多くの状況では、許容不能又は耐容不能な事象と見なされる。
AIDS処置研究部(DAIDS)の有害事象(AE)等級付け表バージョン2.0.によって評価される等級3及び4の検査室異常を経験する参加者のパーセンテージ	最大30日間の追跡訪問(登録後最大52週間)	血清化学及び血液学のための血液サンプル並びに尿分析のための尿サンプルを、臨床検査試験のために既定の時点で収集する。等級3以上を有する異常試験室値(3=重度、4=生命を脅かす可能性がある)は、通常の日常活動を妨害することを示し、全身薬物療法/他の処置を必要とし、多くの状況では、許容不能又は耐容不能であると見なされる。

10

20

30

【0209】

【表 15 - 2】

(表 12 の続き)

評価項目	時間枠	説明	
耐性停止規則を満たし、ベースライン耐性所見のために試験薬の中止を必要とする参加者のパーセンテージ	最大35日目まで	耐性停止規則を満たし、ベースライン耐性所見のために試験薬の中止を必要とする参加者のパーセンテージを報告する。耐性停止規則は、GenoSurePrime報告における感受性評価に従ってFDC研究レジメンの全ての薬物に対して完全な感受性を示さない参加者を含むに、早期研究処置中止(ESTD)のために研究場所に戻るよう連絡を取った。M184/V変異のみの存在に起因する、ラミブジン/エムトリンタビン(FTC)に対する耐性が特定された参加者の例外は、研究に残ることを許可する。	
ベースラインプロテアーゼ(PR)、逆転写酵素(RT)、及びインテグラーゼ(INI)(一次及び二次)耐性関連変異(RAM)を有する参加者のパーセンテージ	ベースライン(1日目)	ベースライン時に存在する耐性関連変異を有する参加者のパーセンテージを報告し、GenoSure Primeアッセイによって決定されるPR、RT、INI、RAMのドメインの変異を含む。	10
プロトコルで定義されたウイルス学的応答欠如を満たすときに、RAM及び表現型感受性の損失(利用可能な場合)を達成させる参加者のパーセンテージ	最大48週目まで	プロトコルで定義されたウイルス学的応答欠如を経験する参加者を、RAMの発達及び表現型感受性の損失について評価する。ウイルス学的応答欠如は、a)ウイルス学的非応答:1未満のベースラインからのlog <sub>10</sub> 低減のHIV-1 RNA、及び12週目の訪問時、その後、12週目の後3~6週間以内に実施される予定外の訪問時に確認される、(≥)400コピー/mL以上のHIV-1 RNA、b)ウイルス学的リバウンド:50コピー/mL未満の確認された連続HIV-1 RNAを達成した後、任意の訪問時に、50コピー/mL以上へのHIV-1 RNAのリバウンド、その後、HIV-1 RNA結果の3~6週間以内に実施される予定した訪問若しくは予定外の訪問時に確認、又は任意の訪問時に、最下点からのHIV-1 RNAの1超のlog <sub>10</sub> 増加、その後、HIV-1 RNA結果の3~6週間以内に実施されるその後の予定した訪問若しくは予定外の訪問時に確認。	20
24週目及び48週目のプロトコルで定義されたウイルス学的応答欠如	24週目及び48週目	ウイルス学的応答欠如は、a)ウイルス学的非応答:1未満のベースラインからのlog <sub>10</sub> 低減のHIV-1 RNA、及び12週目の訪問時、その後、12週目の後3~6週間以内に実施される予定外の訪問時に確認される、(≥)400コピー/mL以上のHIV-1 RNA、b)ウイルス学的リバウンド:50コピー/mL未満の確認された連続HIV-1 RNAを達成した後、任意の訪問時に、50コピー/mL以上へのHIV-1 RNAのリバウンド、その後、HIV-1 RNA結果の3~6週間以内に実施される予定した訪問若しくは予定外の訪問時に確認、又は任意の訪問時に、最下点からのHIV-1 RNAの1超のlog <sub>10</sub> 増加、その後、HIV-1 RNA結果の3~6週間以内に実施されるその後の予定した訪問若しくは予定外の訪問時に確認と定義される。	30
48週間の処置を通して、追跡不能例を有する参加者のパーセンテージ	最大48週目まで	最大48週間の処置で、追跡不能例を有する参加者のパーセンテージを評価する。	

【 0 2 1 0 】

【表 15 - 3】

(表 12 の続き)

評価項目	時間枠	説明
試験薬中止の90日以内の医療提供者による文書化された臨床訪問を有する、48週目の前に同意撤回以外の任意の理由のために試験薬を中止する参加者のパーセンテージ	最大60週目まで (試験薬中止の90日以内の文書化された臨床訪問)	試験薬中止の90日以内の医療提供者による文書化された臨床訪問を有する、48週目の前に同意撤回以外の任意の理由のために試験薬を中止する参加者のパーセンテージを報告する。
4、8、12、24、36、及び48週目のピル計数によるアドヒアランス率	4、8、12、24、36、及び48週目	4、12、24、及び48週目の研究訪問時にピル計数によって評価される、95%超、80~95%、及び80%未満の試験薬を服用する参加者のパーセンテージに従って、アドヒアランス率を評価する。参加者は、各訪問時に未使用の薬物及び空のパッケージを研究場所に持参することが必要とされ、以前の訪問からの経過期間を考慮して、試験薬の量を戻された量と比較して、ピル計数を評価する。
4、8、12、24、36、及び48週目の4日間の呼び戻しを使用する、参加者の自己報告によるアドヒアランス率	4、8、12、24、36、及び48週目	4日間の呼び戻し(つまり、以前の4日間の処置にわたる自己報告)を、4、8、12、24、36、及び48週目の記述統計学及び頻度集計によって要約する。
4、24、及び48週目のHIV処置満足度質問表(HIVTSQ)の病態バージョン(HIVTSQ)の平均総スコア		HIV処置満足度質問表(HIVTSQ)は、処置による、及び特定のドメイン(例えば、利便性、柔軟性)による、全体的な満足度を測定する10項目の自己報告によるスケールである。HIVTSQ項目を合計して、処置満足度スコア(0~60)並びに各項目及び2つのサブスケール(一般的な満足度/臨床及び生活習慣/安楽サブスケール)に対する個々の満足度評価(0~6)を生成する。スコアがより高いほど、過去数週間と比較した処置満足度の改善はより大きい。より低いスコアは、過去数週間と比較した処置満足度の低下を表す。
入院数	最大30日間の追跡訪問 (登録後最大52週間)	HIV-1に感染した参加者による入院数を、最大52週間評価する。
入院期間	最大30日間の追跡訪問 (登録後最大52週間)	HIV-1に感染した参加者の入院期間を、最大52週間評価する。
外来訪問数	最大30日間の追跡訪問 (登録後最大52週間)	外来訪問数を、最大52週目まで報告する。
外来訪問の種類	最大30日間の追跡訪問 (登録後最大52週間)	外来訪問の種類(例、一般医、専門医)を、最大52週間報告する。
救急外来訪問数	最大30日間の追跡訪問 (登録後最大52週間)	救急外来訪問数を、最大52週間報告する。
研究を通して使用された薬物数	最大30日間の追跡訪問 (登録後最大52週間)	研究を通して使用された薬物(付随する薬物を含む)数を報告する。
研究を通して使用された薬物の種類	最大30日間の追跡訪問 (登録後最大52週間)	研究を通して使用された薬物の種類(付随する薬物を含む)を報告する。
直接医療費	最大30日間の追跡訪問 (登録後最大52週間)	直接医療費を最大52週間まで計算する。

10

20

30

【0211】

結果：

分析は、1用量以上の試験薬を受けた全ての患者(処置企図集団)に対して実施した。観察値を記述統計学に使用し、欠落値は補完しなかった。

【0212】

患者(N = 109)は、年齢中央値(範囲)28.0(19~66)歳、13%の女性、及び32%のアフリカ系アメリカ人であり、HIV-1 RNA中央値(範囲)は4.58(1.3~8.2) log<sub>10</sub>コピー/mL、24%の100,000コピー/mL以上、CD4+数中央値(範囲)369.0(7~1,082)個の細胞/mm<sup>3</sup>、及び21%の200個未満の細胞/mm<sup>3</sup>であった。以下の表13及び14を参照されたい。

40

【0213】

## 【表 16】

表 13. ベースライン人口統計及び臨床特性

	N=109
人口統計特性	
年齢中央値(範囲)、y	28(19~66)
女性、n(%)	14(13)
人種、n(%)*	
白色人種	64(59)
黒色人種又はアフリカ系アメリカ人	35(32)
その他	10(9)
臨床特性	
HIV-1 RNA、n	108
中央値(範囲)、log <sub>10</sub> コピー/mL	4.6(1.3~8.2)
100,000コピー/mL以上、n(%)	25(23)
CD4+細胞数、n	108
中央値(範囲)、細胞/mm <sup>3</sup>	369(7~1,082)
200個未満の細胞/mm <sup>3</sup> 、n(%)	23(21)
診断からスクリーニング/ベースラインまでの時間、中央値(範囲)、d	5(0~14)
診断の48時間以内に登録、n(%)	32(29)

10

## 【0214】

## 【表 17】

表 14. スクリーニング/ベースライン時の遺伝子型

	n=102
遺伝子型感受性、n(%)	
ダルナビル	102(100)
エムトリシタビン	100(98)
テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	102(100)
全てのPI	97(95)
全てのNRTI	98(96)
全てのNNRTI	80(78)
全てのINI	97(95)
RAM、n(%)	
一次PI	5(5)
二次PI	100(98)
エムトリシタビン	2(2)
M184M/I	1(1)
M184M/V	1(1)
NNRTI	28(28)
K103N	11(11)
一次INI	0
二次INI	5(5)
T97T/A	3(3)
T97A	2(2)

30

40

## 【0215】

診断からスクリーニング/ベースラインまでの時間中央値(範囲)は、5.0(0~14)日であり、患者の29%が、診断の48時間以内に登録された。3人の患者が、安全性停止規則を満たし、処置を中止し、耐性停止規則を満たした者はいなかった。2人の追加の患者が中止した(有害事象[AE]、プロトコル違反)。中間分析では、患者の95.4%(104/109)がD/C/F/TAFを継続し、5/109のみが中止した(3人が安全性停止規則によるもの、1人がプロトコル違反、1人が有害事象[AE])。中間分析では、12週目まで、平均HIV-1 RNAは2.72 log<sub>10</sub>コピー/mLだけ減少した(図8)。処置中、等級3のAEの発生率(6/109、5.5%)及び重篤なAE(3/109、2.8%)の発生率は低く、等級4のAE又は死亡はなかつ

50

た。最も一般的なAE（全ての等級、5%以上の患者）は下痢（16/109、14.7%）、悪心（15/109、13.8%）、頭痛（8/109、7.3%）、嘔吐（8/109、7.3%）、及び発熱（6/109、5.5%）であった。

【0216】

24週目の中間分析時点で、99人（91%）の患者がD/C/F/TAFを継続し、10人（9%）の患者のみが中止した（3人がプロトコルで定義された安全性停止規則によるもの、1人がプロトコル違反、1人がAE〔発疹〕、2人が同意撤回、3人が追跡不能例）。5人の患者は、ベースライン/スクリーニング時にULNの2.5倍以上の確認されたAST又はALT濃度の証拠を有し、プロトコルで定義された安全性停止規則を満たした。研究者の評価に基づいて、2人の患者は処置を継続させた。

10

【0217】

試験即処置ケアモデルでは、HIV-1に感染した患者の95%超が中間分析時にD/C/F/TAF処置を継続し、規定の安全性/耐性停止規則、有効性の欠如、又は安全性の懸念による中止はなかった。

【0218】

試験即処置モデルにおけるSTRの第1の既知の第3相試験において、4週目までのHIV-1 RNAの $2.00 \log_{10}$ 以上の低下、及びD/C/F/TAFへの95%超の患者保持が、中間分析時に達成され、規定の耐性停止規則又は有効性の欠如による中止はなかった。D/C/F/TAFは、この設定におけるその使用を支持する第3相データを有する唯一の薬剤であるため、試験即処置モデルを利用する組織は、D/C/F/TAFを好ましい処置選択肢として考慮すべきである。

20

【0219】

24週目に、109人の患者のうち88人（81%）が、50コピー/mL未満のHIV-1 RNAを達成し、109人の患者のうち95人（87%）が、200コピー/mL未満のHIV-1 RNAを達成した。観察されたアルゴリズムを使用して、24週目に、98人の患者のうちの88人（90%）が、50コピー/mL未満のHIV-1 RNAを達成し、98人の患者のうちの95人（97%）が、200コピー/mL未満のHIV-1 RNAを達成した。平均HIV-1 RNAは、ベースラインから24週目まで $3.08 \log_{10}$ コピー/mLだけ減少した。有効性の欠如のために研究を中止した患者はいなかった。プロトコルで定義されたVFを有した患者はいなかった。患者によるD/C/F/TAFの迅速な開始及び継続は、高い満足度スコアを実証した。最も一般的なAEを以下の表15及び16に要約する。

30

【0220】

【表18】

表15：AEの要約

パラメータ、n(%)	N=109	
	全体	関連
1つ以上のAE*	80(73.4)	33(30)
1つ以上の重篤なAE	7(6)	0
最低の等級1のAE	40(37)	25(23)
最低の等級2のAE	31(28)	6(6)
最低の等級3のAE	9(8)	2(2)
最低の等級4のAE	0	0

40

【0221】

## 【表 19】

表 16：最も一般的な A E（5%以上の患者）

パラメータ、n(%)	N=109	
	全体	関連
下痢	23(21)	10(9)
悪心	1(16)	13(12)
発疹*'+	15(14)	5(5)
嘔吐	9(8)	4(4)
頭痛	9(8)	2(2)
発熱	8(7)	1(1)
疲労	6(6)	3(3)

10

\* アレルギー性皮膚炎、そう痒症、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、及びそう痒性皮膚疹の統合用語

+ 等級3であった1件を除いて、全ての発疹のA Eは等級1又は2であった。

## 【0222】

## 【表 20】

最も一般的な A D R（2%以上の患者）

パラメータ、n(%)	D/C/F/TAF N=109	
	あらゆる等級	等級2以上
下痢	13(12)	2(2)
悪心	10(9)	1(1)
発疹*'	5(5)	4(4)
嘔吐	4(4)	0
疲労	3(3)	0

20

\* アレルギー性皮膚炎、そう痒症、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、及びそう痒性皮膚疹の統合用語

## 【0223】

患者は、D/C/F/TAFの迅速な開始後、4週目及び24週目に高い満足度（HIVTSQ）スコアを報告した。0~60のスコア範囲で、4週目の総処置満足度は56.5であった（n=103）。0~30のスコア範囲で、一般的な満足度（臨床サブスケール）は28.4であり、生活習慣（安楽サブスケール）は28.1であった。0~60のスコア範囲で、24週目の総処置満足度は57.9であった（n=98）。0~30のスコア範囲で、一般的な満足度（臨床サブスケール）は29.0であり、生活習慣（安楽サブスケール）は28.9であった。

30

## 【0224】

## 安全性停止規則

5人の患者が安全性停止規則基準を満たし、全ては、スクリーニング/ベースライン訪問時にULNの2.5倍以上のAST又はALTの上昇の確認された証拠を有した。

・これらの患者のうちの3人は、プロトコルに従って中止し、他の2人の患者は、研究者による臨床評価及びスポンサーの同意に基づいて研究に残った

40

・アミノ基転移酵素は、5人全ての患者においてスクリーニング/ベースライン後に正規化するように見受けられ、これは、これらの患者にとって処置が有益であり得たことを示した。

耐性停止規則：停止規則を満たした患者はいなかった。

## 【0225】

迅速開始ケアモデルにおけるSTRの第1の既知の第3相試験において、D/C/F/TAFを使用する高いパーセンテージの患者が、50コピー/mL未満のHIV-1 RNAを達成し、91%（99/109）の患者が、24週目の中間分析まで処置を継続した。ベースライン停止報告を受けたことにより処置を中止した患者はおらず、3人のみが

50

安全性停止規則のために中止した。一部の新たに診断された患者は、アミノ基転移酵素の上昇を提示する可能性があり、これは、この研究では、ARTの開始と共に正規化するように見受けられ、これらの早期発見に基づいて、そのような患者は、将来の迅速開始研究への包含が考慮されるべきである。PDVFを有するか又は有効性の欠如により中止した患者はおらず、1人のみがAEのために中止した。4週目及び24週目に、平均総HIVTSQスコアは、高いレベルの患者満足度を示す60の最大スコアに接近した。

【0226】

これらの発見は、実証された有効性、耐性に対する高い障壁、安全性プロファイル、及びD/C/F/TAFのSTRの利便性と共に、D/C/F/TAFが、迅速開始ケアモデルにおける好ましい処置選択肢と見なされるべきであることを示唆している。

10

【0227】

実施例5

ダルナビルエタノール付加物(D)、二酸化ケイ素上のコピシタット(C)、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩(TAF)、エムトリシタピン(F)、微結晶セルロース、及びクロスカルメロースナトリウムを組み合わせ、ピンブレンダーを使用して約12rpmで5~20分間混合した(以下の表を参照されたい)。ステアリン酸マグネシウムを添加し、得られた組み合わせを、ピンブレンダーを使用して12rpmで約2~4分間混合して、初期ブレンドを形成した。

【0228】

初期ブレンドを、ローラー圧密機(6.0~10.0kN/cm、1.5~3mmのローラー間隙)を使用して圧密した。得られたリボンを、振動粉砕機及び1.5mmのスクリーンを使用して粉砕した。

20

【0229】

得られた粉砕した顆粒を、ステアリン酸マグネシウムと組み合わせ、ピンブレンダーを使用して12rpmで約2~4分間混合して、最終ブレンドを形成した。

【0230】

最終ブレンドを、回転錠剤プレスを使用して圧縮した。必要とされる量の精製水及びフィルムコーティング粉末を好適な容器に添加することによって、フィルムコーティング懸濁液を調製した。粉末が均一に懸濁するまで、水及びフィルムコーティング粉末を混合した。錠剤をパンコーターに装填し、予熱した。パンの回転と共に、約44~52の排気温度を使用して、必要とされる量のフィルムコーティング懸濁液を錠剤に噴霧する。コーティングされた錠剤を、好適なパッケージ構成成分にパッケージ化した。表17を参照されたい。

30

【0231】

【表21】

表17

D/C/F/TAFフィルムコーティング錠剤	%(w/w)	量 (mg/剤形)
コア錠剤		
ダルナビルエタノール付加物	54.3	867
二酸化ケイ素担体上のコピシタット(1)	18.1	288.5
エムトリシタピン	12.5	200
テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩	0.7	11.2
微結晶セルロース	7.0	112.2
クロスカルメロースナトリウム	3.1	49.6
ステアリン酸マグネシウム	1.4	21.7
コーティング		
コーティング粉末黄色(2)	2.9	46.5
精製水(3)	<16.5>	<263.5>

40

(1) 薬物因子  $f = 1.9231$  (二酸化ケイ素上の52.0重量%のコピシタット)

50

(2) Opadry II 85F120020 黄色

(3) この物質は加工助剤であり、加工中に除去される。

【0232】

参考文献：

Eron J, Orkin C, Gallant J, et al. Week 48 results of AMBER: a phase 3, randomised, double-blind trial in antiretroviral treatment-naive HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of the once-daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) versus darunavir/cobicistat plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate [oral abstract no. PS8/s]. In: 16th European AIDS Conference. 2017.

10

【0233】

Mills A, Crofoot G, Jr., McDonald C, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 69(4): 439-45.

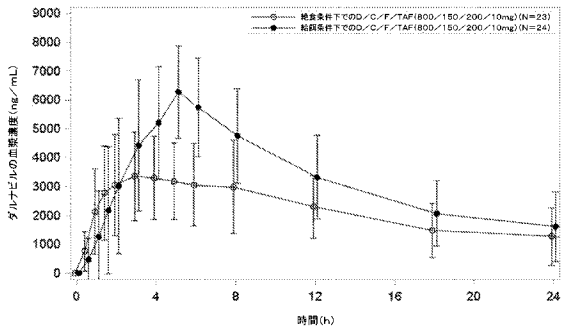
20

【0234】

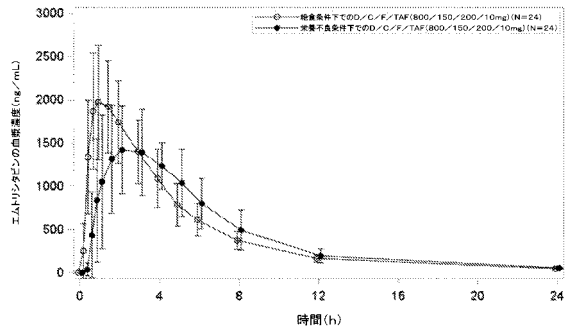
Orkin C, Molina J-M, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2017. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30179-0.

30

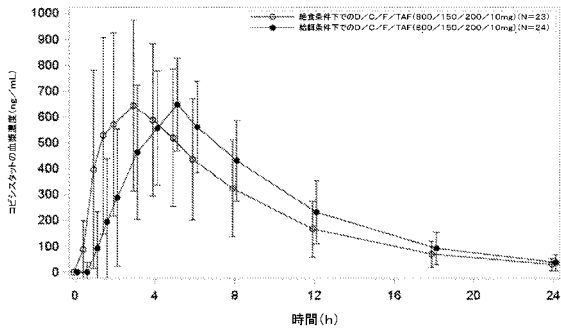
【図 1 A】



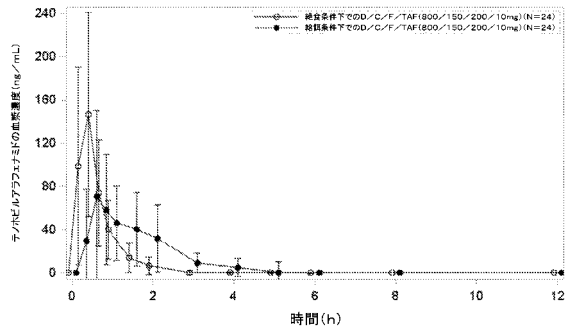
【図 1 C】



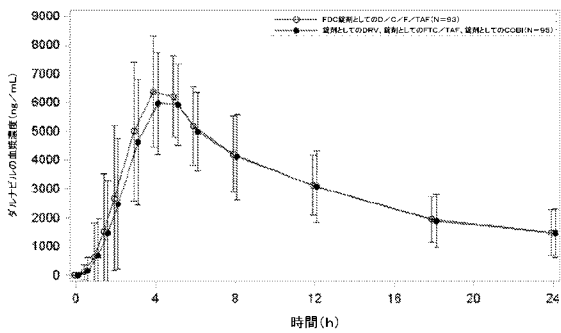
【図 1 B】



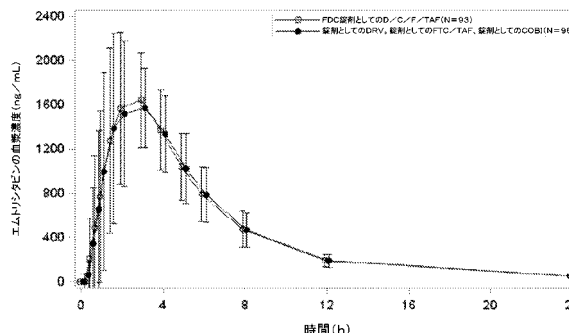
【図 1 D】



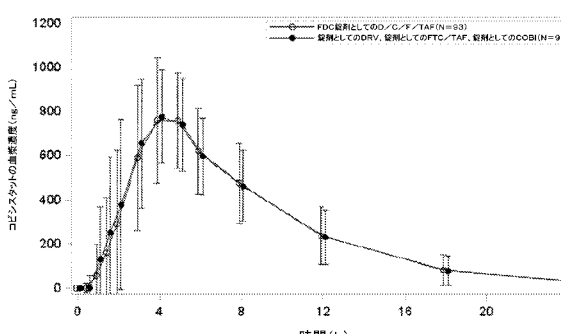
【図 2 A】



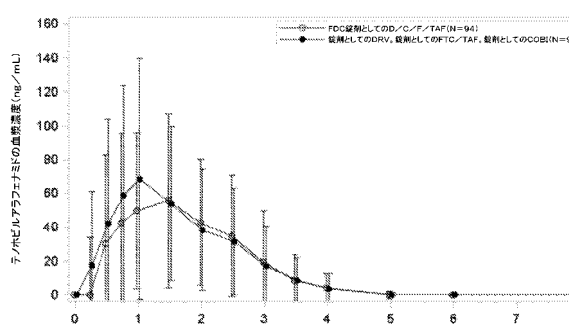
【図 2 C】



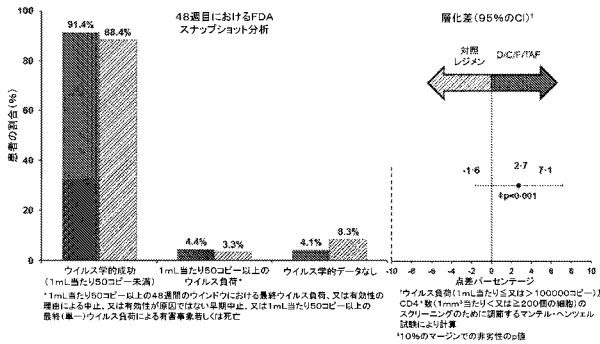
【図 2 B】



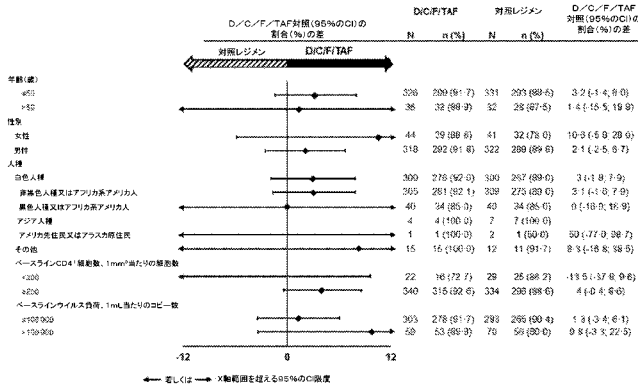
【図 2 D】



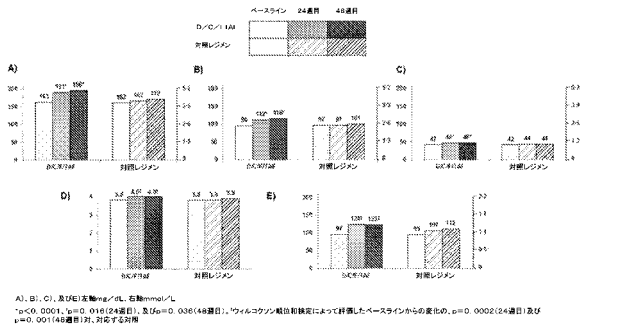
【図3】



【図4】

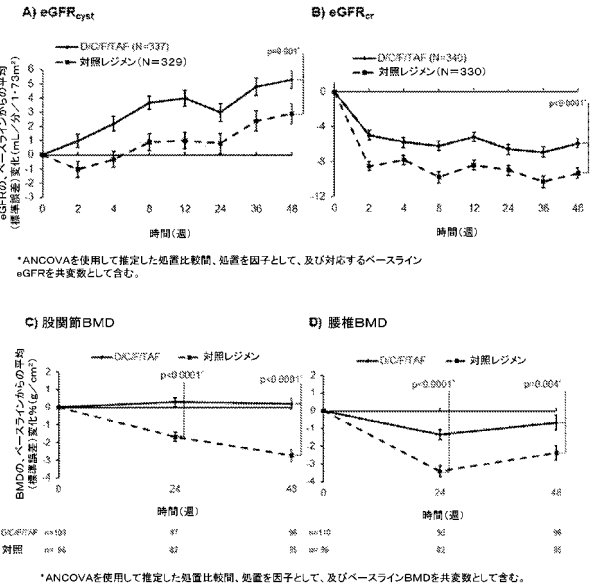


【図6】

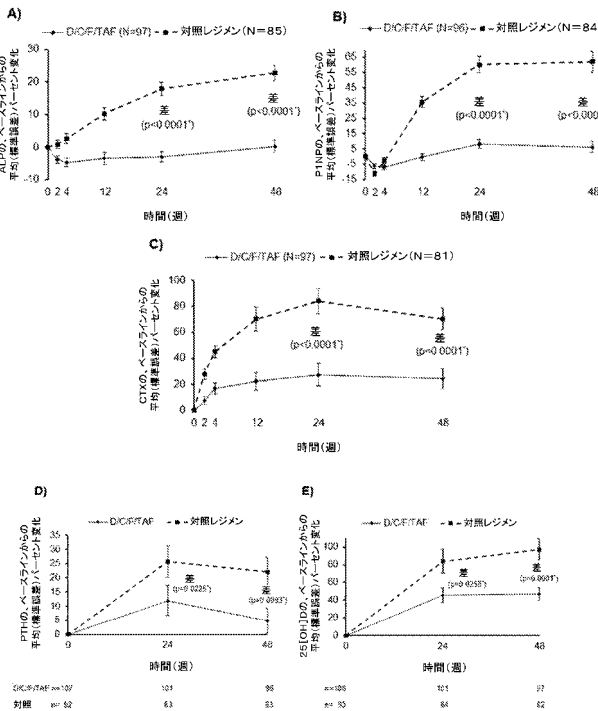


D/C/F/TAF=ダルナビル/コピシタット/エムトリタビン/テノホビルアラフェナド、対照レジメン=ダルナビル/コピシタット+エムトリタビン/テノホビルゾロキシルフルマ酸塩、1日1回

【図5】



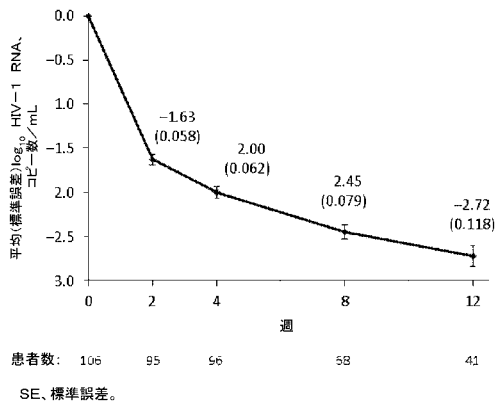
【図7】



\*ウィルコソン順位和検定によって評価した24週目及び48週目の処置間比較

【 図 8 】

図  $\log_{10}$  HIV-1 RNAの、経時的なベースラインからの平均(標準誤差)変化。



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2018/042937
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/20	A61K31/34	A61K31/513 A61K31/5377 A61K31/675
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Herta Crauwels ET AL: "Impact of food on the bioavailability of darunavir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide, the first protease inhibitor-based complete HIV-1 regimen (DCFTAF)", J Acquir Immune Defic Syndr AIDS Patient Care STDS AIDS J Acquir Immune Defic Syndr J Acquir Immune Syndr De Clercq E. Biochem Pharmacol Antivir Ther J Clin Pharmacol, 1 October 2016 (2016-10-01), pages 18-22163, XP055516242, Retrieved from the Internet: URL:http://programme.aids2016.org/PAGMaterial/eposters/0_3076.pdf [retrieved on 2018-10-17] introduction and conclusions ----- -/--	1-42
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 17 October 2018		Date of mailing of the international search report 25/10/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Vázquez Lantes, M

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2018/042937
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2013/115916 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 8 August 2013 (2013-08-08) paragraphs [0110], [0118] - [0120], [0275] claim 96</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-42
X	<p>GREGORY D. HUHN ET AL: "A Randomized, Open-Label Trial to Evaluate Switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Plus Darunavir in Treatment-Experienced HIV-1-Infected Adults :", JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, vol. 74, no. 2, 1 February 2017 (2017-02-01), pages 193-200, XP055516385, US ISSN: 1525-4135, DOI: 10.1097/QAI.0000000000001193 page 193 page 199, left-hand column, last paragraph</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-42
X	<p>ANTHONY MILLS ET AL: "Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy : A Randomized Phase 2 Study", JOURNAL OF ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROMES, vol. 69, no. 4, 1 August 2015 (2015-08-01), pages 439-445, XP055516162, US ISSN: 1525-4135, DOI: 10.1097/QAI.0000000000000618 page 439 page 444, right-hand column, paragraph first</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-42
X	<p>KIAT RUXRUNGTHAM ET AL: "Rationale and clinical utility of the darunavir-cobicistat combination in the treatment of HIV/AIDS", DRUG DESIGN, DEVELOPMENT AND THERAPY, 1 October 2015 (2015-10-01), page 5763, XP055516235, DOI: 10.2147/DDDT.S63989 page 5767, right-hand column</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-42

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/042937

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013115916 A1	08-08-2013	AU 2012327170 A1 WO 2013115916 A1	22-08-2013 08-08-2013
-----			

## 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 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20		
A 6 1 K 9/28 (2006.01)		A 6 1 K 9/28		

(31)優先権主張番号 62/623,174  
 (32)優先日 平成30年1月29日(2018.1.29)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/665,339  
 (32)優先日 平成30年5月1日(2018.5.1)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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

(74)代理人 100093676  
 弁理士 小林 純子

(74)代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100194423  
 弁理士 植竹 友紀子

(74)代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ボーヴン, カティア  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08560, タイタスビル, トレントン - ハーバートン  
 ロード 1125, ヤンセン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド内

(72)発明者 デ スメット, グトゥエル  
 ベルギー国 2340 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 30, ヤンセン ファーマシュー  
 ティカ エヌ.ペー.内

(72)発明者 ドレスエン, レジーナ  
 ベルギー国 2340 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 30, ヤンセン ファーマシュー  
 ティカ エヌ.ペー.内

(72)発明者 ヘンリスト, ドミニエク  
 ベルギー国 2340 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 30, ヤンセン ファーマシュー  
 ティカ エヌ.ペー.内

(72)発明者 コーウェンバーグズ, グリート  
 ベルギー国 2340 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 30, ヤンセン ファーマシュー  
 ティカ エヌ.ペー.内

(72)発明者 メイサー, サンディーブ  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08560, タイタスビル, トレントン - ハーバートン  
 ロード 1125, ヤンセン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド内

- (72)発明者 マカリストー, スコット  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ  
 333
- (72)発明者 メルテンス, ローエル  
 ベルギー国 2340 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 30, ヤンセン ファーマシュー  
 ティカ エヌ. ベー. 内
- (72)発明者 ネットレス, リチャード  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08560, タイタスビル, トレントン - ハーバートン  
 ロード 1125, ヤンセン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド
- (72)発明者 オブソマー, マグダ  
 ベルギー国 2340 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーグ 30, ヤンセン ファーマシュー  
 ティカ エヌ. ベー.
- (72)発明者 ブリズ, ウィリアム  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ  
 333, ギリアード サイエンス, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ジア, ヴァヒド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ  
 333, ギリアード サイエンス, インコーポレイテッド
- F ターム(参考) 4C076 AA36 AA44 BB01 CC35 DD29 DD41 EE31 EE32 FF68  
 4C086 AA01 AA02 BC42 BC82 DA38 EA07 GA07 GA09 GA10 MA03  
 MA04 MA05 MA35 MA52 NA10 ZB33 ZC75