

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-131439

(P2018-131439A)

(43) 公開日 平成30年8月23日(2018.8.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/12 (2006.01)	A 6 1 K 38/12	4 C 0 6 3
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	

審査請求 未請求 請求項の数 20 O L 外国語出願 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-21874 (P2018-21874)
 (22) 出願日 平成30年2月9日(2018.2.9)
 (31) 優先権主張番号 15/431, 906
 (32) 優先日 平成29年2月14日(2017.2.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064、
 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
 ード・1
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ワリド・エム・アウニ
 アメリカ合衆国、イリノイ・60048、
 グリーン・オークス、エッジウォーター・
 コート・14105
 (72) 発明者 バリー・エム・バーンスタイン
 アメリカ合衆国、ウィスコンシン・530
 92、メクォン、ワインゲート・トレイス
 ・10829

最終頁に続く

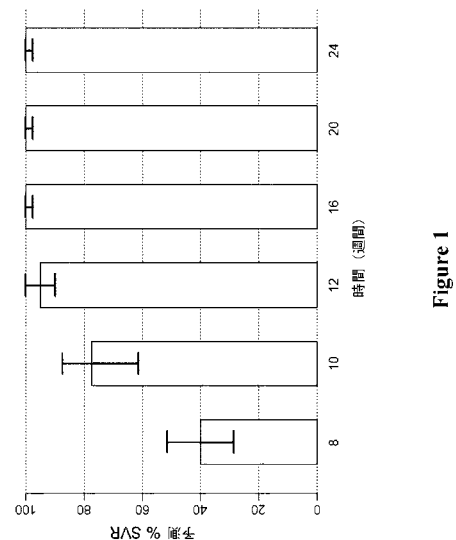
(54) 【発明の名称】 H C V を処置する方法

(57) 【要約】

【課題】H C V 感染を処置するための新規治療法を提供すること。

【解決手段】本発明は、H C V を処置するための、インターフェロンを用いない治療法を特徴とする。好ましくは、この処置は、12週間以下のような、より短い処置期間にわたる。一態様において、本処置は、H C V 感染を有する対象に、少なくとも2種の直接作用型抗ウイルス剤を投与するステップを含み、この処置は、12週間続き、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種の直接作用型抗ウイルス剤は、(a)化合物1または医薬として許容されるその塩および(b)化合物2または医薬として許容されるその塩を含む。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

200 - 600 mg の化合物 1 または医薬として許容されるその塩を 1 日 1 回、および 100 - 500 mg の化合物 2 または医薬として許容されるその塩を 1 日 1 回、HCV に感染した患者に投与するステップを含む、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染を処置する方法であって、前記処置が前記患者へのインターフェロンまたはリバビリンの投与を含まず、前記処置が約 8 週間または 12 週間続く、方法。

【請求項 2】

前記処置が 12 週間続く、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記処置が 8 週間続く、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記患者が 300 mg の化合物 1 を 1 日 1 回、および 120 mg の化合物 2 を 1 日 1 回投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記患者が非肝硬変である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記患者が代償性肝硬変を有している、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者が HCV 遺伝子型 1 に感染している、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

前記患者が HCV 遺伝子型 2 に感染している、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

前記患者が HCV 遺伝子型 3 に感染している、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 10】

前記患者が HCV 遺伝子型 4 に感染している、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 11】

前記患者が HCV 遺伝子型 5 に感染している、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 12】

前記患者が HCV 遺伝子型 6 に感染している、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 13】

200 - 600 mg の化合物 1 または医薬として許容されるその塩を 1 日 1 回、および 100 - 500 mg の化合物 2 または医薬として許容されるその塩を 1 日 1 回、HCV に感染した患者に投与するステップを含む、HCV 感染を処置する方法であって、前記処置が前記患者へのインターフェロンまたはリバビリンの投与を含まず、前記処置が 16 週間続く、方法。

【請求項 14】

前記患者が 300 mg の化合物 1 を 1 日 1 回、および 120 mg の化合物 2 を 1 日 1 回投与される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記患者が HCV 遺伝子型 1 に感染している、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記患者が HCV 遺伝子型 2 に感染している、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記患者が HCV 遺伝子型 3 に感染している、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

前記患者が HCV 遺伝子型 4 に感染している、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 19】

前記患者が HCV 遺伝子型 5 に感染している、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 20】

10

20

30

40

50

前記患者が H C V 遺伝子型 6 に感染している、請求項 1 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C 型肝炎ウイルス (H C V) のための、インターフェロンを用いずリバビリンを用いない処置に関する。

【背景技術】

【0002】

H C V は、フラビウイルス (F l a v i v i r i d a e) 科におけるヘパシウイルス (H e p a c i v i r u s) 属に属する R N A ウイルスである。エンベロープに包まれている H C V ビリオンは、単一の、中断がないオープンリーディングフレーム中に、すべての公知のウイルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖 R N A ゲノムを含有する。このオープンリーディングフレームは、約 9 5 0 0 個のヌクレオチドを含み、約 3 0 0 0 個のアミノ酸の大きな単一ポリタンパク質をコードする。ポリタンパク質は、コアタンパク質、エンベロープタンパク質 E 1 および E 2、膜結合タンパク質 p 7、ならびに非構造タンパク質 N S 2、N S 3、N S 4 A、N S 4 B、N S 5 A および N S 5 B を含む。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

慢性 H C V 感染は、肝硬変および肝細胞癌を含めた、進行性肝臓病理に関連している。慢性 C 型肝炎は、リバビリンと組み合わせた、ペグインターフェロン - アルファにより処置され得る。多数の使用者に副作用があり、身体からのウイルスの排除は多くの場合、不完全なので、効力および耐容性に対する実質的な制限が依然としてある。したがって、H C V 感染を処置するための新規治療法が必要とされている。

20

【課題を解決するための手段】

【0004】

(発明の要旨)

本発明の一態様は、このような処置を必要としている対象における H C V 感染を処置するための方法の特徴とする。本方法は、少なくとも 2 種の直接作用型の抗ウイルス剤 (D A A) を、1 2 週間以下の期間、または本明細書において説明されている別の期間、対象に投与するステップを含む。少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩) および化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) を含む。少なくとも 2 種の D A A はまた、ソホスブビルまたは別の H C V ポリメラーゼ阻害剤のような 1 種以上の他の D A A をさらに含むことができる。好ましくは、この処置の期間は、1 2 週間である。この処置の期間はまた、1 2 週間未満、続くことができる。例えば、この期間は、1 1 週間、1 0 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間もしくは 4 週間、または 8 週間以下の間、続くことができる。3 種以上の D A A が処置レジメンにおいて使用される場合、この処置の期間は、好ましくは 8 週間以下の間続く。例えば、この期間は、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間、続くことができる。好ましくは、2 種以上の D A A は、対象において持続性ウイルス陰性化 (S V R) をもたらす、または所望の有効性の別の尺度を実現するのに有効な量で投与される。対象は、処置レジメン中にインターフェロンもリバビリンのどちらも投与されない。言い換えれば、本方法は、対象へのインターフェロンおよびリバビリンの投与を除外しており、これによって、インターフェロンまたはリバビリンに伴う副作用を回避する。

30

40

【0005】

本発明の別の態様は、H C V 感染を有する対象の集団を処置するための方法の特徴とする。本方法は、少なくとも 2 種の D A A を、1 2 週間、1 1 週間、1 0 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間もしくは 4 週間の期間のような 1 2 週間以下、または 8 週間以下の期間、対象に投与するステップを含む。少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩) および化合物 2 (または医薬として許容されるその

50

塩)を含む。少なくとも2種のDAAはまた、ソホスブビルまたは別のHCVポリメラーゼ阻害剤のような1種以上の他のDAAをさらに含むことができる。好ましくは、少なくとも2種のDAAは、集団の少なくとも約70%、好ましくは集団の少なくとも約80%、またはより好ましくは集団の少なくとも約90%において、SVRまたは有効性の別の尺度をもたらすのに有効な量で対象に投与される。

【0006】

本明細書に記載されている任意の方法において、少なくとも2種のDAAは、(a)化合物1または医薬として許容されるその塩、および(b)化合物2または医薬として許容されるその塩を含む。少なくとも2種のDAAはまた、1種以上の他の抗HCV剤を任意選択的に含むことができる。これらの他の任意選択の抗HCV剤は、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、NS3B阻害剤、NS4A阻害剤、NS5A阻害剤、NS5B阻害剤、シクロフィリン阻害剤、またはこれらの組合せから選択することができる。他の任意選択の抗HCV剤の非限定例には、PSI-7977(ソホスブビル)、PSI-938、BMS-790052(ダクラタスビル)、BMS-650032(アスナプレビル)、BMS-791325、GS-5885(レジパスビル)、GS-9451(テゴブビル)、GS-9190、GS-9256、BI-201335、BI-27127、テラプレビル、VX-222、TMC-435(シメプレビル)、MK-5172、MK-7009(パニプレビル)、ダノプレビル、R7128(メリシタピン)、およびこれらの任意の組合せが含まれる。

10

20

【0007】

例えば、本発明の方法において使用されるDAAは、(a)化合物1または医薬として許容されるその塩、および(b)化合物2または医薬として許容されるその塩を含むことができる、またはこれらからなることができる。別の例の場合、本発明の方法において使用されるDAAは、(a)化合物1または医薬として許容されるその塩、(b)化合物2または医薬として許容されるその塩、および(c)HCVポリメラーゼ阻害剤を含むことができる、またはこれらからなることができ、この場合、前記HCVポリメラーゼ阻害剤は、ヌクレオチドもしくはヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤または非ヌクレオチドもしくは非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤とすることができる。さらに別の例の場合、本発明の方法において使用されるDAAは、(a)化合物1または医薬として許容されるその塩、(b)化合物2または医薬として許容されるその塩、および(c)ヌクレオチドまたはヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤を含むことができる、またはこれらからなることができる。さらに別の例の場合、本発明の方法において使用されるDAAは、(a)化合物1または医薬として許容されるその塩、(b)化合物2または医薬として許容されるその塩、および(c)ソホスブビルを含むことができる、またはこれらからなることができる。さらに別の例の場合、本発明の方法において使用されるDAAは、(a)化合物2または医薬として許容されるその塩、および(b)ソホスブビルを含むことができる、またはこれらからなることができる。

30

【0008】

本明細書に記載されている任意の方法において、DAAは、任意の有効用量スキームおよび/または頻度において投与され得る。例えば、これらはそれぞれ、毎日投与され得る。各DAAは、個別にまたは組合せのどちらかで投与され得、各DAAは、1日1回、1日2回または1日3回、投与され得る。好ましくは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)および化合物2(または医薬として許容されるその塩)は、1日1回(QD)投与される。

40

【0009】

好ましくは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)は、100mgから600mgを1日1回投与され、化合物2(または医薬として許容されるその塩)は、50mgから500mgを1日1回投与される。より好ましくは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)は、200mgから600mgを1日1回投与され、化合物2(また

50

は医薬として許容されるその塩)は、100mgから500mgを1日1回投与される。非常に好ましくは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)は、400mgから600mgを1日1回投与され、化合物2(または医薬として許容されるその塩)は、100mgから500mgを1日1回投与される。200-300mgの化合物1は、400mgの化合物1に匹敵する抗HCV効力を有することが、予想外にも見出された。したがって、より好ましくは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)は、200mgから300mgを1日1回投与され、化合物2(または医薬として許容されるその塩)は、100mgから500mgを1日1回投与される。例えば、化合物1(または医薬として許容されるその塩)は、200mgを1日1回投与され得、化合物2(または医薬として許容されるその塩)は、120mgを1日1回投与される。別の例の場合、化合物1(または医薬として許容されるその塩)は、300mgを1日1回投与され得、化合物2(または医薬として許容されるその塩)は、120mgを1日1回投与される。さらに別の例の場合、化合物1(または医薬として許容されるその塩)は、400mgを1日1回投与され得、化合物2(または医薬として許容されるその塩)は、120mgを1日1回投与される。別の例の場合、化合物1(または医薬として許容されるその塩)は、400mgを1日1回投与され得、化合物2(または医薬として許容されるその塩)は、240mgを1日1回投与され得る。

【0010】

さらに別の態様において、本発明は、HCV感染の処置に使用するための、化合物1(または医薬として許容されるその塩)および化合物2(または医薬として許容されるその塩)の組合せを特徴とする。処置は、HCVに感染した対象にDAAを投与するステップを含む。この処置レジメンの期間は、12週間以下(例えば、期間は12週間であり、または期間は11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間、4週間もしくは3週間である。)である。好ましくは、処置レジメンの期間は12週間である。処置の期間はまた、例えば、8週間以下、続くことができる(例えば、期間は8週間であり、または期間は、7週間、6週間、5週間、4週間もしくは3週間である。)。処置は、インターフェロンまたはリバビリンを投与するステップを含まない(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。化合物1(またはその塩)および化合物2(またはその塩)は、同時にまたは逐次に投与され得る。好ましくは、化合物1(またはその塩)および化合物2(またはその塩)は1日1回投与され得る。非限定例として、処置されている患者は、遺伝子型1aまたは1bのようなHCV遺伝子型1に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型2に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型3に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型4に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型5に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型6に感染している。さらに別の非限定例として、患者は、HCV未処置患者、HCV処置経験患者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)である、またはインターフェロン処置の候補でない。本出願において使用される場合、インターフェロン非応答患者には、部分的なインターフェロン応答者およびインターフェロンリバウンド患者が含まれる。未処置患者、部分応答者、応答者再発者(すなわち、リバウンド)、および無応答患者の定義に関して、Guidance for Industry - Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment (FDA、2010年9月、ドラフトガイダンス)を参照されたい。インターフェロン非応答患者には、無応答患者も含まれる。本発明のこの態様の一例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は8週間

10

20

30

40

50

40

50

または医薬として許容されるその塩)、化合物2(または医薬として許容されるその塩)およびHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せを特徴とする。処置は、HCVに感染した対象にDAAを投与するステップを含む。処置レジメンの期間は、12週間以下である(例えば、期間は12週間であり、または期間は、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間、4週間もしくは3週間である。)。好ましくは、処置レジメンの期間は12週間である。処置の期間はまた、例えば、8週間以下、続くことができる(例えば、期間は8週間であり、または期間は、7週間、6週間、5週間、4週間もしくは3週間である。)。処置は、インターフェロンモリナビリンのどちらも投与するステップを含まない、すなわち、インターフェロンとリナビリンのどちらも投与されない。化合物1(またはその塩)、化合物2(またはその塩)およびHCVポリメラーゼ阻害剤は、同時にまたは逐次に投与され得る。好ましくは、化合物1(またはその塩)、化合物2(またはその塩)およびHCVポリメラーゼ阻害剤は、1日1回投与され得る。非限定例として、処置されている患者は、遺伝子型1aまたは1bのようなHCV遺伝子型1に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型2に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型3に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型4に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型5に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型6に感染している。さらに別の非限定例として、患者は、HCV未処置患者、HCV処置経験患者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)である、またはインターフェロン処置の候補でない。本発明のこの態様の一例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は6週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は5週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は4週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は6週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は5週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は4週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者(例えば、無応答者)である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者(例えば、無応答者)である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者(例えば、無応答者)である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者(例えば、無応答者)である。

10

20

30

40

50

さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は6週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は5週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は4週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は6週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は5週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は4週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。

10

20

30

40

50

【0012】

さらに別の態様において、本発明は、H C V 感染の処置に使用するための、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブピルの組合せを特徴とする。処置は、H C V に感染した対象に D A A を投与するステップを含む。処置レジメンの期間は、12週間以下である（例えば、期間は12週間であり、または期間は、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間、4週間もしくは3週間である。）。好ましくは、処置レジメンの期間は12週間である。処置の期間はまた、例えば、8週間以下、続くことができる（例えば、期間は8週間であり、または期間は、7週間、6週間、5週間、4週間もしくは3週間である。）。処置は、インターフェロンを投与するステップを含まない。化合物 1（またはその塩）、化合物 2（またはその塩）およびソホスブピルは、同時にまたは逐次に投与され得る。好ましくは、化合物 1（またはその塩）、化合物 2（またはその塩）およびソホスブピルは、1日1回投与され得る。非限定例として、処置されている患者は、遺伝子型 1 a または 1 b のような H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の非限定例として、患者は H C V 遺伝子型 2 に感染している。別の非限定例として、患者は H C V 遺伝子型 3 に感染している。別の非限定例として、患者は H C V 遺伝子型 4 に感染している。別の非限定例として、患者は H C V 遺伝子型 5 に感染している。別の非限定例として、患者は H C V 遺伝子型 6 に感染している。さらに別の非限定例として、患者は、H C V 未処置患者、H C V 処置経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）である、またはインターフェロン処置の候補でない。本発明のこの態様の一例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は

40

50

2週間以下である（例えば、期間は12週間であり、または期間は、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間、4週間もしくは3週間である。）。好ましくは、処置レジメンの期間は12週間である。処置の期間はまた、例えば、8週間以下、続くことができる（例えば、期間は8週間であり、または期間は、7週間、6週間、5週間、4週間もしくは3週間である。）。処置は、インターフェロンを投与するステップを含まない。化合物2（またはその塩）およびソホスブビルは、同時にまたは逐次に投与され得る。好ましくは、化合物2（またはその塩）およびソホスブビルは、1日1回投与され得る。非限定例として、処置されている患者は、遺伝子型1aまたは1bのようなHCV遺伝子型1に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型2に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型3に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型4に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型5に感染している。別の非限定例として、患者はHCV遺伝子型6に感染している。さらに別の非限定例として、患者は、HCV未処置患者、HCV処置経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）である、またはインターフェロン処置の候補でない。本発明のこの態様の一例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は6週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は5週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は4週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は6週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は5週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は4週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型3に感染している未処置患者である。さらに別の例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は6週間続き、処置されている対象は、HCV遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）

10

20

30

40

50

である。さらに別の例において、処置は5週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は4週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型1に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は12週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。別の例において、処置は11週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は10週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は9週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は8週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は7週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は6週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は5週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の例において、処置は4週間続き、処置されている対象は、H C V 遺伝子型3に感染している非応答者（例えば、無応答者）である。

10

20

30

40

50

【0014】

本発明の処置レジメンは、一般に、完全な処置レジメンを構成しており、すなわち、後に続くインターフェロン含有レジメンは意図されていない。したがって、本明細書に記載されている処置または使用は、一般に、いかなる後続のインターフェロン含有処置またはリバビリン含有処置も含まない。

【0015】

本発明の他の特徴、目的および利点は、次に続く詳細な記載において明らかである。しかし、詳細説明は、本発明の好ましい実施形態を示しながらも、例示として示されているに過ぎず、限定されないと理解されるべきである。本発明の範囲内における様々な変更および修正は、詳細説明から当業者に明らかとなる。

【0016】

図面は、限定でなく例示のために提示されている。

【図面の簡単な説明】**【0017】**

【図1】 遺伝子型1の未処置対象を処置するための、化合物1（400mgを1日1回）および化合物2（120mgを1日1回）の使用を含む、インターフェロン/リバビリンを用いない2-DAAレジメンに関する、予測されるメジアンSVR百分率および90%のSVR信頼区間を示すグラフである。

【図2】 遺伝子型1の未処置対象を処置するための、化合物1（400mgを1日1回）および化合物2（60mgを1日1回）の使用を含む、インターフェロン/リバビリンを用いない2-DAAレジメンに関する、予測されるメジアンSVR百分率および90%のSVR信頼区間を示すグラフである。

【図3】 遺伝子型1の未処置対象を処置するための、化合物1（600mgを1日1回）および化合物2（480mgを1日1回）の使用を含む、インターフェロン/リバビリンを用いない2-DAAレジメンに関する、予測されるメジアンSVR百分率および90%のSVR信頼区間を示すグラフである。

【図4】 遺伝子型3の未処置対象を処置するための、化合物1（400mgを1日1回）および化合物2（120mgを1日1回）の使用を含む、インターフェロン/リバビリンを用いない2-DAAレジメンに関する、予測されるメジアンSVR百分率および90%のSVR信頼区間を示すグラフである。

【図5】 遺伝子型3の未処置対象を処置するための、化合物1（400mgを1日1回）および化合物2（60mgを1日1回）の使用を含む、インターフェロン/リバビリンを

用いない 2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 90 % の S V R 信頼区間を示すグラフである。

【図 6】遺伝子型 3 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (600 m g を 1 日 1 回) および化合物 2 (480 m g を 1 日 1 回) の使用を含む、インターフェロン / リバビリンを用いない 2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 90 % の S V R 信頼区間を示すグラフである。

【図 7】遺伝子型 1 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (400 m g を 1 日 1 回) 、化合物 2 (120 m g を 1 日 1 回) およびソホスビル (400 m g を 1 日 1 回) の使用を含む、インターフェロン / リバビリンを用いない 3 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 90 % の S V R 信頼区間を示すグラフである。

【図 8】遺伝子型 1 の未処置対象を処置するための、化合物 2 (120 m g を 1 日 1 回) およびソホスビル (400 m g を 1 日 1 回) の使用を含む、インターフェロン / リバビリンを用いない 2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 90 % の S V R 信頼区間を示すグラフである。

【図 9】インビトロにおける H C V 阻害に及ぼす、化合物 1 および化合物 2 の組合せの相乗効果を示すグラフである。

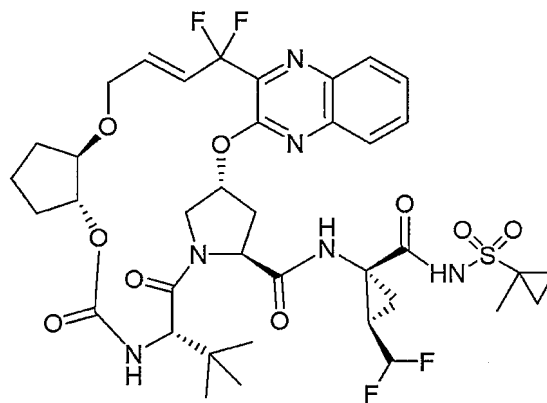
【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明の方法は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩) および化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) を、これを必要とする対象に投与するステップを含む。化合物 1 は、以下の構造：

【0019】

【化 1】



化合物 1

を有する。化合物 1 は、強力な H C V プロテアーゼ阻害剤であり、米国特許出願公開第 2012 / 0070416 号に記載されている。

【0020】

化合物 2 は、以下の構造：

【0021】

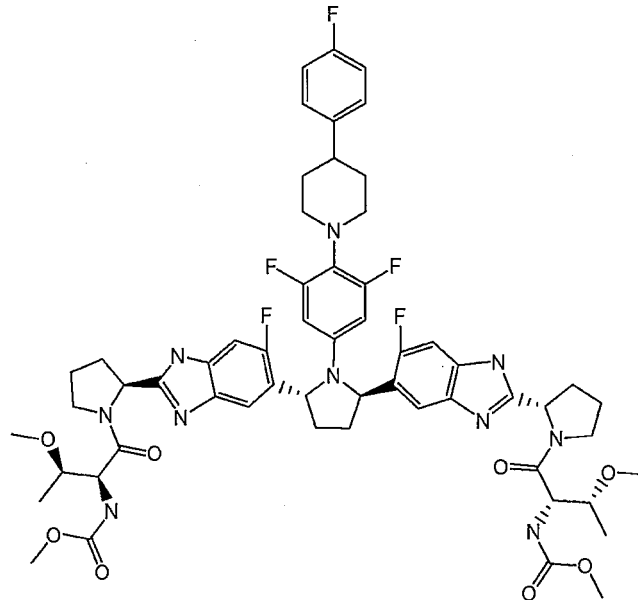
10

20

30

40

【化 2】



化合物2

を有する。化合物 2 は、強力な NS5A 阻害剤であり、米国特許出願公開第 2012/0220562 号に記載されている。 20

【0022】

インターフェロン/リバビリンをベースとする処置は、肉体的に過酷となることがあり、一部の場合、一時的な能力障害に至る恐れがある。かなりの割合の患者が、「インフルエンザ様」症候群（最も一般的である。インターフェロンの注入を毎週した後、数日間、経験する。）から、貧血、心血管事象、および自殺または自殺念慮のような精神的問題を含めた重症な有害事象を範囲とする、数々の副作用を経験する。後者は、患者によって経験される一般的な生理的ストレスによって悪化される。リバビリンは、貧血、高いビル負荷（例えば、BIDで分割して1日5 - 6個のビル）、および出産可能年齢の女性における使用を制限する催奇性を含めた、いくつかの副作用も有する。 30

【0023】

本発明の方法は、より短期間の、例えば、非限定的に、12週間以下、代替として、11週間以下、代替として10週間以下、代替として9週間以下、代替として8週間以下、代替として7週間以下、代替として6週間以下、代替として5週間以下、代替として4週間、または代替として、3週間以下の処置期間の、インターフェロンまたはリバビリンを使用することがない、HCV感染の有効な処置を提供する。

【0024】

一態様において、本発明は、インターフェロンおよびリバビリンの非存在下、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間の期間のような12週間以下、代替として8週間以下の期間、対象に少なくとも2種のDAAを投与するステップを含む、対象におけるHCV感染を処置する方法を特徴とする。言い換えると、本方法は、インターフェロンおよびリバビリンを含まない、すなわちインターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（または医薬として許容されるその塩）を含み、これらの化合物は、共投与され得る、または同一もしくは異なる投与頻度において、個別にもしくは独立して投与され得る。好ましくは、少なくとも2種のDAAは、1日1回投与される。これらの化合物はまた、例えば、1日2回または1日3回、投与され得る。 40

【0025】

一態様において、本発明は、インターフェロンおよびリバビリンの非存在下で、12週間 50

間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間の期間のような12週間以下、代替として8週間以下の期間、対象に少なくとも2種のDAAを投与するステップを含む、対象におけるHCV感染を処置する方法を特徴とする。言い換えると、本方法は、インターフェロンおよびリバビリンを含まない、すなわちインターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、これらは、共投与され得る、または同一もしくは異なる投与頻度において、個別にもしくは独立して投与され得る。好ましくは、少なくとも2種のDAAは、1日1回投与される。これらはまた、例えば、1日2回または1日3回、投与され得る。

10

【0026】

一態様において、本発明は、インターフェロンおよびリバビリンの非存在下、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間の期間のような12週間以下、代替として8週間以下の期間、対象に少なくとも2種のDAAを投与するステップを含む、対象におけるHCV感染を処置する方法を特徴とする。言い換えると、本方法は、インターフェロンおよびリバビリンを含まない、すなわちインターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含み、これらの化合物は、共投与され得る、または同一もしくは異なる投与頻度において、個別にもしくは独立して投与され得る。好ましくは、少なくとも2種のDAAは、1日1回投与される。これらの化合物はまた、例えば、1日2回または1日3回、投与され得る。

20

【0027】

一態様において、本発明は、インターフェロンおよびリバビリンの非存在下、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間の期間のような12週間以下、代替として8週間以下の期間、対象に少なくとも2種のDAAを投与するステップを含む、対象におけるHCV感染を処置する方法を特徴とする。言い換えると、本方法は、インターフェロンおよびリバビリンを含まない、すなわちインターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。少なくとも2種のDAAは、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含み、これらの化合物は、共投与され得る、または同一もしくは異なる投与頻度において、個別にもしくは独立して投与され得る。好ましくは、少なくとも2種のDAAは、1日1回投与される。これらの化合物はまた、例えば、1日2回または1日3回、投与され得る。

30

【0028】

本発明の方法の有効性を表すために、様々な尺度が使用され得る。このような尺度の1つはSVRであり、これは、本明細書で使用する場合、ウイルスが、治療の終了時におよび治療の終了後、少なくとも8週間、検出不可能であること（SVR8）；好ましくは、ウイルスが、治療の終了時におよび治療の終了後、少なくとも12週間、検出不可能であること（SVR12）；より好ましくは、ウイルスが、治療の終了時におよび治療の終了後少なくとも16週間、検出不可能であること（SVR16）；および非常に好ましくは、ウイルスが、治療の終了時におよび治療の終了後、少なくとも24週間、検出不可能であること（SVR24）を意味する。SVR24は、多くの場合、治癒の機能的定義として考えられ、処置後24週間未満（例えば、SVR8またはSVR12）におけるSVRの高率で、SVR24の高率を予測することができる。

40

【0029】

好ましくは、本明細書に記載されている方法は、少なくとも70%のSVR8を実現する。より好ましくは、本明細書に記載されている方法は、少なくとも80%のSVR8を実現する。非常に好ましくは、本明細書に記載されている方法は、少なくとも90%のSVR8を実現する。最も好ましくは、本明細書に記載されている方法は、少なくとも95%のSVR8を実現する。

50

【 0 0 3 0 】

好ましくは、本明細書に記載されている方法は、少なくとも70%のSVR12を実現する。より好ましくは、本明細書に記載されている方法は、少なくとも80%のSVR12を実現する。非常に好ましくは、本明細書に記載されている方法は、少なくとも90%のSVR12を実現する。最も好ましくは、本明細書に記載されている方法は、少なくとも95%のSVR12を実現する。患者内の高いSVR率を実現することがない方法は、他の有効性尺度（例えば、RVR、eRVR、EVRまたはETR）が、処置中、または処置の終了直後に、HCVウイルスの抑制を示し得るという事実にもかかわらず、有効な処置とは見なされない。

【 0 0 3 1 】

一部の実施形態において、本発明の処置レジメンは、HCV感染を有する対象（例えば、未処置対象）の集団を処置するステップを含み、本レジメンは、少なくとも2種のDAAを、12週間以下の期間、または本明細書において開示されている別の期間（例えば、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、対象に投与するステップを含み、この場合、少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（または医薬として許容されるその塩）を含み、集団の少なくとも約70%、代替として集団の少なくとも約75%、代替として集団の少なくとも約80%、代替として集団の少なくとも約85%、代替として集団の少なくとも約90%、代替として集団の少なくとも約95%、代替として集団の約100%において、SVR（例えば、SVR12またはSVR24）をもたらすのに有効な量で対象に投与される。一部の実施形態において、本発明の処置レジメンは、HCV感染を有するIFN経験対象（例えば、インターフェロン非応答者）の集団を処置するステップを含み、本方法は、少なくとも2種のDAAを、12週間以下の期間、または本明細書において開示されている別の期間の間、対象に投与するステップを含み、この場合、少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（または医薬として許容されるその塩）を含み、集団の少なくとも約50%、代替として集団の少なくとも約55%、代替として集団の少なくとも約60%、代替として集団の少なくとも約65%、代替として集団の少なくとも約70%、代替として集団の少なくとも約75%、代替として集団の少なくとも約80%、代替として集団の少なくとも約85%、代替として集団の少なくとも約90%、代替として集団の少なくとも約95%、または代替として集団の約100%において、SVR（例えば、SVR12またはSVR24）をもたらすのに有効な量で対象に投与される。

【 0 0 3 2 】

一部の実施形態において、本発明の処置レジメンは、HCV感染を有する対象（例えば、未処置対象）の集団を処置するステップを含み、本レジメンは、少なくとも2種のDAAを、12週間以下の期間、または本明細書において開示されている別の期間（例えば、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、対象に投与するステップを含み、この場合、少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、集団の少なくとも約70%、代替として集団の少なくとも約75%、代替として集団の少なくとも約80%、代替として集団の少なくとも約85%、代替として集団の少なくとも約90%、代替として集団の少なくとも約95%、代替として集団の約100%において、SVR（例えば、SVR12またはSVR24）をもたらすのに有効な量で対象に投与される。一部の実施形態において、本発明の処置レジメンは、HCV感染を有するIFN経験対象（例えば、インターフェロン非応答者）の集団を処置するステップを含み、本方法は、少なくとも2種のDAAを、12週間以下の期間、または本明細書において開示されている別の期間の間、対象に投与するステップを含み、この場合、少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、集団の少なくとも約50%、代替として集団の少なくとも約55%、代替として

集団の少なくとも約 60%、代替として集団の少なくとも約 65%、代替として集団の少なくとも約 70%、代替として集団の少なくとも約 75%、代替として集団の少なくとも約 80%、代替として集団の少なくとも約 85%、代替として集団の少なくとも約 90%、代替として集団の少なくとも約 95%、または代替として集団の約 100%において、SVR（例えば、SVR 12またはSVR 24）をもたらすのに有効な量で対象に投与される。

【0033】

一部の実施形態において、本発明の処置レジメンは、HCV感染を有する対象（例えば、未処置対象）の集団を処置するステップを含み、本レジメンは、少なくとも2種のDAAを、12週間以下の期間、または本明細書において開示されている別の期間（例えば、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、対象に投与するステップを含み、この場合、少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含み、集団の少なくとも約70%、代替として集団の少なくとも約75%、代替として集団の少なくとも約80%、代替として集団の少なくとも約85%、代替として集団の少なくとも約90%、代替として集団の少なくとも約95%、代替として集団の約100%において、SVR（例えば、SVR 12またはSVR 24）をもたらすのに有効な量で対象に投与される。一部の実施形態において、本発明の処置レジメンは、HCV感染を有するIFN経験対象（例えば、インターフェロン非応答者）の集団を処置するステップを含み、本方法は、少なくとも2種のDAAを、12週間以下の期間、または本明細書において開示されている別の期間の間、対象に投与するステップを含み、この場合、少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含み、集団の少なくとも約50%、代替として集団の少なくとも約55%、代替として集団の少なくとも約60%、代替として集団の少なくとも約65%、代替として集団の少なくとも約70%、代替として集団の少なくとも約75%、代替として集団の少なくとも約80%、代替として集団の少なくとも約85%、代替として集団の少なくとも約90%、代替として集団の少なくとも約95%、または代替として集団の約100%において、SVR（例えば、SVR 12またはSVR 24）をもたらすのに有効な量で対象に投与される。

【0034】

一部の実施形態において、本発明の処置レジメンは、HCV感染を有する対象（例えば、未処置対象）の集団を処置するステップを含み、本レジメンは、少なくとも2種のDAAを、12週間以下の期間、または本明細書において開示されている別の期間（例えば、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、対象に投与するステップを含み、この場合、少なくとも2種のDAAは、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含み、集団の少なくとも約70%、代替として集団の少なくとも約75%、代替として集団の少なくとも約80%、代替として集団の少なくとも約85%、代替として集団の少なくとも約90%、代替として集団の少なくとも約95%、代替として集団の約100%において、SVR（例えば、SVR 12またはSVR 24）をもたらすのに有効な量で対象に投与される。一部の実施形態において、本発明の処置レジメンは、HCV感染を有するIFN経験対象（例えば、インターフェロン非応答者）の集団を処置するステップを含み、本方法は、少なくとも2種のDAAを、12週間以下の期間、または本明細書において開示されている別の期間の間、対象に投与するステップを含み、この場合、少なくとも2種のDAAは、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含み、集団の少なくとも約50%、代替として集団の少なくとも約55%、代替として集団の少なくとも約60%、代替として集団の少なくとも約65%、代替として集団の少なくとも約70%、代替として集団の少なくとも約75%、代替として集団の少なくとも約80%、代替として集団の少なくとも約85%、代替として集団の少なくとも約90%、代替として集団の少なくとも約95%、または代替として集団の約100%において、SVR（例えば、SVR 12またはSV

10

20

30

40

50

R 2 4) をもたらすのに有効な量で対象に投与される。

【 0 0 3 5 】

インターフェロンおよびリバビリンの非存在下、および 1 2 週間以下の期間、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩) と化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) との組合せを使用する、インターフェロンを用いない処置が、高い S V R を実現することができることは意外なことであった。

【 0 0 3 6 】

したがって、一態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩) および化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) を含む、方法の特徴とする。処置は、8 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩) および化合物 2 (またはその塩) に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【 0 0 3 7 】

別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩) および化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) を含む、方法の特徴とする。処置は、7 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩) および化合物 2 (またはその塩) に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【 0 0 3 8 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、

これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）および化合物 2（または医薬として許容されるその塩）を含む、方法の特徴とする。処置は、6 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1（またはその塩）および化合物 2（またはその塩）に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 9 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）および化合物 2（または医薬として許容されるその塩）を含む、方法の特徴とする。処置は、5 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1（またはその塩）および化合物 2（またはその塩）に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【 0 0 4 0 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）および化合物 2（または医薬として許容されるその塩）を含む、方法の特徴とする。処置は、4 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者と

することができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩) および化合物 2 (またはその塩) に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0041】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩) および化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) を含む、方法の特徴とする。処置は、3 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩) および化合物 2 (またはその塩) に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0042】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩) および化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) を含む、方法の特徴とする。処置は、2 4 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩) および化合物 2 (またはその塩) に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7

、 P S I - 9 3 8、 T M C - 4 3 5、 B M S - 7 9 0 0 5 2、 B M S - 6 5 0 0 3 2、 G S - 5 8 8 5、 G S - 9 1 9 0、 G S - 9 4 5 1、 B I - 2 0 1 3 3 5、 B I - 2 0 7 1 2 7、 テラプレビル、 V X - 2 2 2、 メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【 0 0 4 3 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のD A Aの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のD A Aは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（または医薬として許容されるその塩）を含む、方法の特徴とする。この処置は、13から23週間続き（例えば、処置の期間は、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間または23週間から選択される。）、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V遺伝子型1 aもしくはH C V遺伝子型1 bのようなH C V遺伝子型1、またはH C V遺伝子型2もしくは3、またはH C V遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のH C V遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）に加え、前記少なくとも2種のD A Aはまた、例えば、H C Vプロテアーゼ阻害剤、H C Vポリメラーゼ阻害剤またはH C V N S 5 A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるD A Aを含むことができる。このようなさらなるD A Aの非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

【 0 0 4 4 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のD A Aの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のD A Aは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（または医薬として許容されるその塩）を含む、方法の特徴とする。処置は、12週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V遺伝子型1 aもしくはH C V遺伝子型1 bのようなH C V遺伝子型1、またはH C V遺伝子型2もしくは3、またはH C V遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のH C V遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）に加え、前記少なくとも2種のD A Aはまた、例えば、H C Vプロテアーゼ阻害剤、H C Vポリメラーゼ阻害剤またはH C V N S 5 A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるD A Aを含むことができる。このようなさらなるD A Aの非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

30

40

【 0 0 4 5 】

この施用において使用する場合、H C Vポリメラーゼ阻害剤は、ヌクレオシドポリメラ

50

ーゼ阻害剤、ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤または非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤とすることができる。

【0046】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（または医薬として許容されるその塩）を含む、方法の特徴とする。処置は、11週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）に加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

【0047】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（または医薬として許容されるその塩）を含む、方法の特徴とする。処置は、10週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）に加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

30

40

【0048】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（または医薬として許容されるその塩）を含む、方法の特徴とする。処置は、9週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち

50

、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩) および化合物 2 (またはその塩) に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【 0 0 4 9 】

別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩)、化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) および H C V ポリメラーゼ阻害剤を含む、方法
20
を特徴とする。処置は、8 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩)、化合物 2 (またはその塩) および H C V ポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【 0 0 5 0 】

別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩)、化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) および H C V ポリメラーゼ阻害剤を含む、方法
40
を特徴とする。処置は、7 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこ
50

の態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1（またはその塩）、化合物 2（またはその塩）および H C V ポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【 0 0 5 1 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）および H C V ポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、6 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1（またはその塩）、化合物 2（またはその塩）および H C V ポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【 0 0 5 2 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）および H C V ポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、5 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1（またはその塩）、化合物 2（またはその塩）および H C V ポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3

5、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0053】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、4週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

【0054】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、3週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

30

40

【0055】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であっ

50

て、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、24週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

【0056】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、13から23週間続き（例えば、処置の期間は、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間または23週間から選択される。）、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

30

40

【0057】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、12週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない

50

。)。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V遺伝子型1 aもしくはH C V遺伝子型1 bのようなH C V遺伝子型1、またはH C V遺伝子型2もしくは3、またはH C V遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のH C V遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1 (またはその塩)、化合物2 (またはその塩) およびH C Vポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも2種のD A Aはまた、例えば、H C Vプロテアーゼ阻害剤、H C Vポリメラーゼ阻害剤またはH C V N S 5 A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるD A Aを含むことができる。このようなさらなるD A Aの非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0058】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のD A Aの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のD A Aは、化合物1 (または医薬として許容されるその塩)、化合物2 (または医薬として許容されるその塩) およびH C Vポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、11週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V遺伝子型1 aもしくはH C V遺伝子型1 bのようなH C V遺伝子型1、またはH C V遺伝子型2もしくは3、またはH C V遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のH C V遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1 (またはその塩)、化合物2 (またはその塩) およびH C Vポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも2種のD A Aはまた、例えば、H C Vプロテアーゼ阻害剤、H C Vポリメラーゼ阻害剤またはH C V N S 5 A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるD A Aを含むことができる。このようなさらなるD A Aの非限定例には、P S I - 7 9 7 7、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0059】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のD A Aの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のD A Aは、化合物1 (または医薬として許容されるその塩)、化合物2 (または医薬として許容されるその塩) およびH C Vポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、10週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V遺伝子型1 aもしくはH C V遺伝子型1 bのようなH C V遺伝子型1、またはH C V遺伝子型2もしくは3、またはH C V遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本

技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0060】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、方法の特徴とする。処置は、9週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤に加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-7977、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0061】

別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、8週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、

10

20

30

40

50

GS - 5885、GS - 9190、GS - 9451、BI - 201335、BI - 207127、テラプレビル、VX - 222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0062】

別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、7週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI - 938、TMC - 435、BMS - 790052、BMS - 650032、GS - 5885、GS - 9190、GS - 9451、BI - 201335、BI - 207127、テラプレビル、VX - 222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

【0063】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、6週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI - 938、TMC - 435、BMS - 790052、BMS - 650032、GS - 5885、GS - 9190、GS - 9451、BI - 201335、BI - 207127、テラプレビル、VX - 222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

30

40

【0064】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴

50

とする。処置は、5週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

【0065】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、4週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

20

30

【0066】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、3週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもし

40

50

くはH C V 遺伝子型 1 b のようなH C V 遺伝子型 1、またはH C V 遺伝子型 2 もしくは 3、またはH C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のH C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩)、化合物 2 (またはその塩) およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種のD A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤またはH C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなるD A A を含むことができる。このようなさらなるD A A の非限定例には、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

【 0 0 6 7 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種のD A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種のD A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩)、化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、2 4 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくはH C V 遺伝子型 1 b のようなH C V 遺伝子型 1、またはH C V 遺伝子型 2 もしくは 3、またはH C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のH C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩)、化合物 2 (またはその塩) およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種のD A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤またはH C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなるD A A を含むことができる。このようなさらなるD A A の非限定例には、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

20

30

【 0 0 6 8 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種のD A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種のD A A は、化合物 1 (または医薬として許容されるその塩)、化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、1 3 から 2 3 週間続き(例えば、処置の期間は、1 3 週間、1 4 週間、1 5 週間、1 6 週間、1 7 週間、1 8 週間、1 9 週間、2 0 週間、2 1 週間、2 2 週間または 2 3 週間から選択される。)、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない。(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくはH C V 遺伝子型 1 b のようなH C V 遺伝子型 1、またはH C V 遺伝子型 2 もしくは 3、またはH C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のH C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 1 (またはその塩)、化合物 2 (また

40

50

はその塩)およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0069】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(または医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、12週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1(またはその塩)、化合物2(またはその塩)およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0070】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(または医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、11週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1(またはその塩)、化合物2(またはその塩)およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含ま

10

20

30

40

50

れる。

【 0 0 7 1 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、10週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

【 0 0 7 2 】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、9週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

30

40

【 0 0 7 3 】

別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、8週間続き、いかなるインターフェロン

50

またはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V

10

【0074】

別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、7 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V

20

30

【0075】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、6 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有

40

50

効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0076】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、5 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0077】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、4 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0078】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、3週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

【0079】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、24週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物2（またはその塩）およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

30

40

【0080】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物2（または医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、13から23週間続き（例えば、処置の期間は、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間、21週間、22週間または23週間から選択される。）、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない。（すなわち、インターフェロンとリバビ

50

リンのどちらも投与されない。)。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 2 (またはその塩) およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

10

20

30

40

50

【0081】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、12 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。) 。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 2 (またはその塩) およびソホスブビルに加え、前記少なくとも 2 種の D A A はまた、例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択される、1 種以上のさらなる D A A を含むことができる。このようなさらなる D A A の非限定例には、P S I - 9 3 8、T M C - 4 3 5、B M S - 7 9 0 0 5 2、B M S - 6 5 0 0 3 2、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0、G S - 9 4 5 1、B I - 2 0 1 3 3 5、B I - 2 0 7 1 2 7、テラプレビル、V X - 2 2 2、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0082】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、H C V 感染を処置する方法であって、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2 (または医薬として許容されるその塩) およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、11 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。) 。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3、または H C V 遺伝子型 4、5 もしくは 6 に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物 2 (

またはその塩)およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0083】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物2(または医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、10週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物2(またはその塩)およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0084】

さらに別の態様において、本発明は、有効量の少なくとも2種のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、HCV感染を処置する方法であって、前記少なくとも2種のDAAは、化合物2(または医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルを含む、方法の特徴とする。処置は、9週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない。)。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者もしくは無応答者、またはインターフェロンを服用できない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3、またはHCV遺伝子型4、5もしくは6に感染していることがある。本技術のこの態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得る。化合物2(またはその塩)およびソホスブビルに加え、前記少なくとも2種のDAAはまた、例えば、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択される、1種以上のさらなるDAAを含むことができる。このようなさらなるDAAの非限定例には、PSI-938、TMC-435、BMS-790052、BMS-650032、GS-5885、GS-9190、GS-9451、BI-201335、BI-207127、テラプレビル、VX-222、メリシタピンおよびダノプレビルが含まれる。

【0085】

本明細書に記載されている各態様、実施形態、実施例または方法において、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）は、例えば、非限定的に、1 日 1 回、1 0 0 m g から 6 0 0 m g が投与され得、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）は、例えば非限定的に、1 日 1 回、5 0 から 5 0 0 m g 投与され得る。より好ましくは、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、2 0 0 m g から 6 0 0 m g 投与され、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、1 0 0 m g から 5 0 0 m g 投与される。非常に好ましくは、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、4 0 0 m g から 6 0 0 m g 投与され、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、1 0 0 m g から 5 0 0 m g 投与される。最も好ましくは、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、2 0 0 m g から 3 0 0 m g 投与され、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、1 0 0 m g から 5 0 0 m g 投与される。好ましくは、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、2 0 0 m g 投与され得、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、1 2 0 m g 投与される。同様に、好ましくは、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、3 0 0 m g 投与され得、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、1 2 0 m g 投与される。別の例の場合、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、4 0 0 m g 投与され得、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回 1 2 0 m g 投与される。さらに別の例の場合、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、4 0 0 m g 投与され得、化合物 2（または医薬として許容されるその塩）は、1 日 1 回、2 4 0 m g 投与され得る。

10

20

【0086】

本明細書に記載されている、各態様、実施形態、実施例または方法において、ソホスビルは、例えば、非限定的に、1 日 1 回 4 0 0 m g が投与され得る。

【0087】

本発明の方法は、未処置患者または処置を経験した患者を処置するために使用され得る。処置を経験した患者は、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、部分応答者および再発者を含む。本発明の方法はまた、インターフェロン処置に対する候補ではない、患者を処置するために使用され得る。インターフェロン処置に対する候補でない患者は、以下に限定されないが、以下の群のうちの 1 つ以上を含む：インターフェロンに非耐容性の患者、インターフェロン処置を受けることを拒否している患者、インターフェロンを服用することができない医療的状态を有する患者、およびインターフェロンを服用することによって副作用または感染のリスクが増大する患者。

30

【0088】

化合物 1 および化合物 2 が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、化合物 1（またはその塩）および化合物 2（またはその塩）に加えて、1 種以上のさらなる D A A が、処置レジメンに任意選択的に使用され得る。同様に、化合物 1、化合物 2 およびソホスビルが使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、化合物 1（またはその塩）、化合物 2（またはその塩）およびソホスビルに加えて、1 種以上のさらなる D A A が、処置レジメンに任意選択的に使用され得る。同様に、化合物 2 およびソホスビルが使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、化合物 2（またはその塩）およびソホスビルに加えて、1 種以上のさらなる D A A が、処置レジメンに任意選択的に使用され得る。これらのさらなる D A A は、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、H C V 非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、H C V N S 3 B 阻害剤、H C V N S 4 A 阻害剤、H C V N S 5 A 阻害剤、H C V N S 5 B 阻害剤、H C V 侵入阻害剤、シクロフィリン阻害剤またはこれらの組合せとすることができる。

40

【0089】

この目的のための好ましい H C V プロテアーゼ阻害剤は、以下に限定されないが、テラプレビル（V e r t e x）、ボセプレビル（M e r c k）、B I - 2 0 1 3 3 5（B o e

50

hringer Ingelheim)、GS-9451 (Gilead) および BMS-650032 (BMS) を含む。他の好適なプロテアーゼ阻害剤は、以下に限定されないが、ACH-1095 (Achillion)、ACH-1625 (Achillion)、ACH-2684 (Achillion)、AVL-181 (Avila)、AVL-192 (Avila)、BMS-650032 (BMS)、ダノプレビル (RG7227 / ITMN-191、Roche)、GS-9132 (Gilead)、GS-9256 (Gilead)、IDX-136 (Idenix)、IDX-316 (Idenix)、IDX-320 (Idenix)、MK-5172 (Merck)、ナルラプレビル (Schering-Plough Corp)、PHX-1766 (Phenomix)、TMC-435 (Tibotec)、パニプレビル (MK-7009、Merck)、VBY708 (Virobay)、VX-500 (Vertex)、VX-813 (Vertex)、VX-985 (Vertex)、またはこれらの組合せを含む。

10

【0090】

本発明における使用のための好ましい非ヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤は、以下に限定されないが、GS-9190 (Gilead)、BI-207127 (Boehringer Ingelheim) および VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem) を含む。好ましいヌクレオチドHCVポリメラーゼ阻害剤は、以下に限定されないが、PSI-7977 (Gilead) および PSI-938 (Gilead) を含む。好適なHCVポリメラーゼ阻害剤の他の好適なおよび非限定例は、ANA-598 (Anadys)、BI-207127 (Boehringer Ingelheim)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、BMS-791325 (BMS)、フィリブビル、GL59728 (Glaxo)、GL60667 (Glaxo)、GS-9669 (Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281 (Merck)、テゴブビル、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-759 (Vertex)、GS-6620 (Gilead)、IDX-102 (Idenix)、IDX-184 (Idenix)、INX-189 (Inhixitex)、MK-0608 (Merck)、RG7128 (Roche)、TMC64912 (Medivir)、GSK625433 (GlaxoSmithKline)、BCX-4678 (BioCryst)、ALS-2200 (Alios BioPharma / Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma / Vertex) またはこれらの組合せを含む。したがって、ポリメラーゼ阻害剤は、GS-6620 (Gilead)、IDX-102 (Idenix)、IDX-184 (Idenix)、INX-189 (Inhixitex)、MK-0608 (Merck)、PSI-7977 (Gilead)、PSI-938 (Gilead)、RG7128 (Roche)、TMC64912 (Medivir)、ALS-2200 (Alios BioPharma / Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma / Vertex) のようなヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、または組合せとすることができる。ポリメラーゼ阻害剤はまた、PF-00868554 (Pfizer)、ANA-598 (Anadys)、BI-207127 (Boehringer Ingelheim)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、BMS-791325 (BMS)、フィリブビル、GL59728 (Glaxo)、GL60667 (Glaxo)、GS-9669 (Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281 (Merck)、テゴブビル (Gilead)、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem)、VX-759 (Vertex) のような非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、またはこれらの組合せとすることができる。

20

30

40

【0091】

好ましいNS5A阻害剤は、以下に限定されないが、BMS-790052 (BMS)

50

およびGS-5885 (Gilead)を含む。好適なNS5A阻害剤の非限定例は、GSK62336805 (GlaxoSmithKline)、ACH-2928 (Achillion)、AZD2836 (Astra-Zeneca)、AZD7295 (Astra-Zeneca)、BMS-790052 (BMS)、BMS-824393 (BMS)、GS-5885 (Gilead)、PPI-1301 (Presidio)、PPI-461 (Presidio)、A-831 (Arrow Therapeutics)、A-689 (Arrow Therapeutics)またはこれらの組合せを含む。

【0092】

好適なシクロフィリン阻害剤の非限定例は、アリスボロビル (Novartis & Debiopharm)、NM-811 (Novartis)、SCY-635 (Scynexis)またはこれらの組合せを含む。

10

【0093】

好適なHCV侵入阻害剤の非限定例は、ITX-4520 (iTherx)、ITX-5061 (iTherx)またはこれらの組合せを含む。

【0094】

本発明の方法において含まれるのに好適な他のDAA剤の具体例は、以下に限定されないが、AP-H005、A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害剤)、A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害剤)、INX08189 (Inhibitex) (ポリメラーゼ阻害剤)、ITMN-191 (Intermune/Roche) (NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤)、VBY-376 (プロテアーゼ阻害剤) (Virobay)、ACH-1625 (Achillion、プロテアーゼ阻害剤)、IDX136 (Idenix、プロテアーゼ阻害剤)、IDX316 (Idenix、プロテアーゼ阻害剤)、VX-813 (Vertex)、SCH900518 (Schering-Plough)、TMC-435 (Tibotec)、ITMN-191 (Intermune、Roche)、MK-7009 (Merck)、IDX-PI (Novartis)、R7128 (Roche)、PF-868554 (Pfizer) (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤)、PF-4878691 (Pfizer)、IDX-184 (Idenix)、IDX-375 (Idenix、NS5Bポリメラーゼ阻害剤)、PPI-461 (Presidio)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、GS-9190 (Gilead)、BMS-790052 (BMS)、CTS-1027 (Conatus)、GS-9620 (Gilead)、PF-4878691 (Pfizer)、RO5303253 (Roche)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex)、GSK62336805 (GlaxoSmithKline)またはこれらの任意の組合せを含む。

20

30

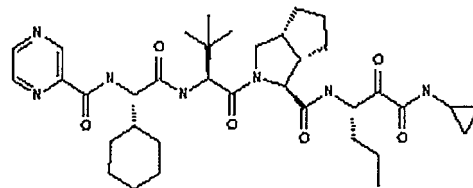
【0095】

これらの任意選択のHCV阻害剤の一部の化学構造は、以下に提示されている：

【0096】

【化3】

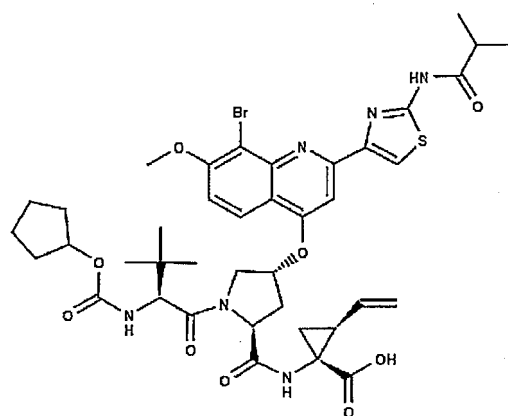
40



テラプレビル

【0097】

【化 4】

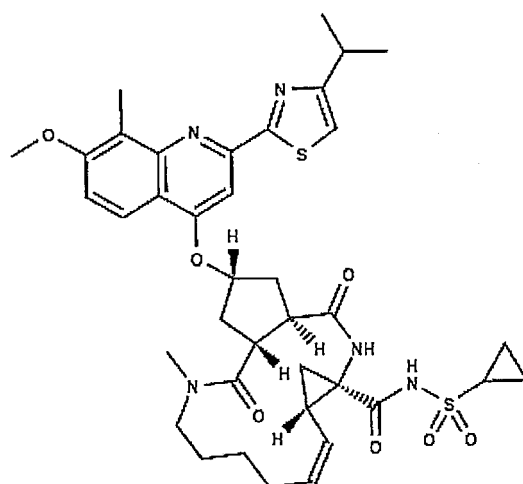


BI-201335

10

【 0 0 9 8 】

【化 5】



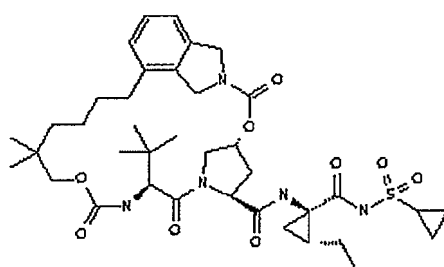
TMC-435 (TMC-435350)

20

30

【 0 0 9 9 】

【化 6】

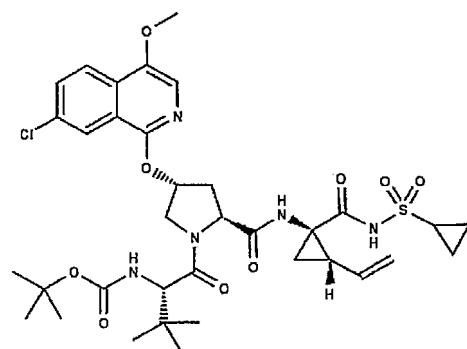


バニプレビル, MK-7009

40

【 0 1 0 0 】

【化 7】

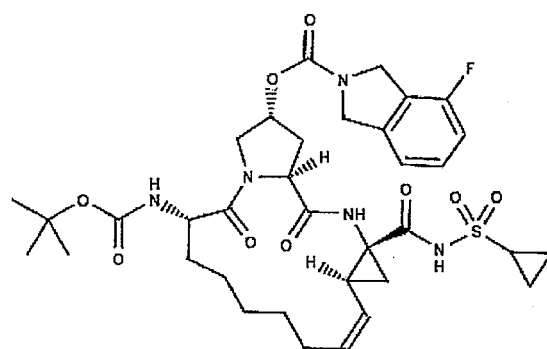


BMS-650032 (アスナプレビル)

10

【 0 1 0 1 】

【化 8】

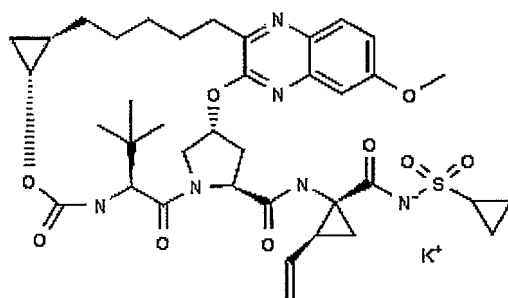


ダノプレビル

20

【 0 1 0 2 】

【化 9】

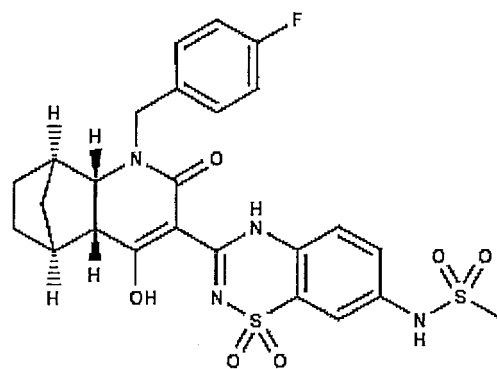


MK-5172

30

【 0 1 0 3 】

【化10】

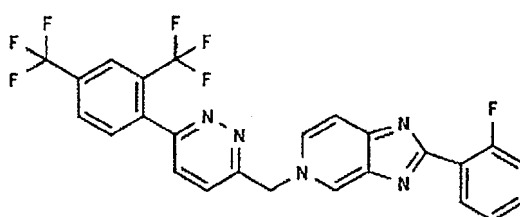


ANA-598 (セトロブビル)

10

【0104】

【化11】

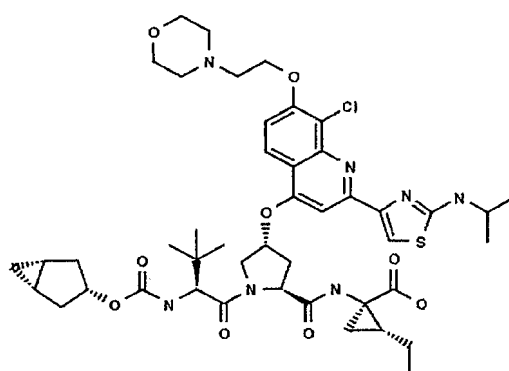


GS-333126 (GS-9190またはテゴブビル)

20

【0105】

【化12】

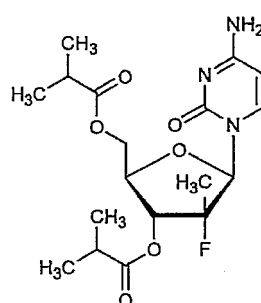


GS-9451

30

【0106】

【化13】

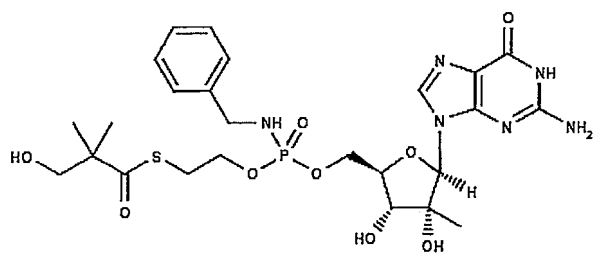


メリシタピン (R-4048またはRG7128)

40

【0107】

【化 1 4】

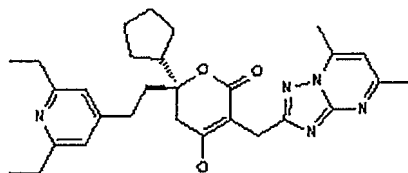


IDX-184

【 0 1 0 8】

10

【化 1 5】

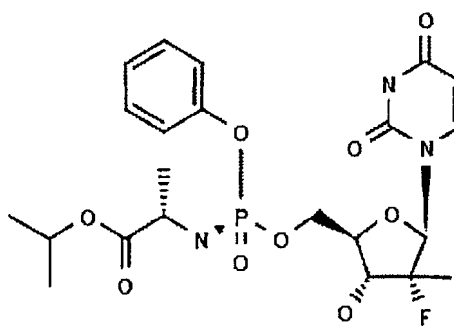


フィリブビル (PF-00868554)

【 0 1 0 9】

20

【化 1 6】

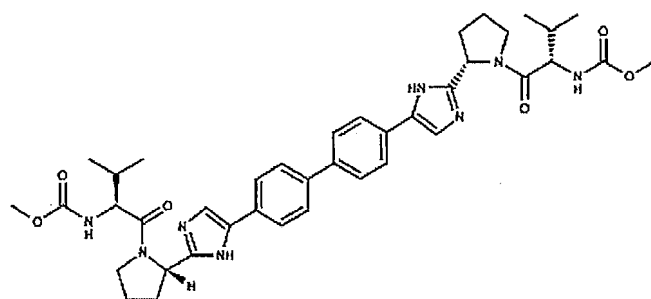


PSI-7977

30

【 0 1 1 0】

【化 1 7】

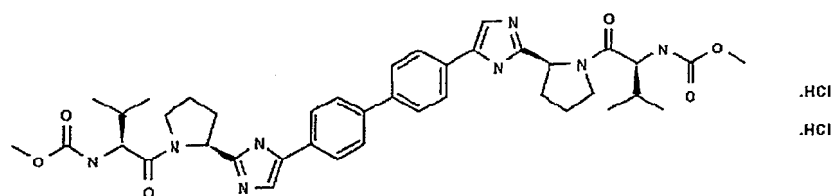


BMS-790052 (ダクラタスビル)

40

【 0 1 1 1】

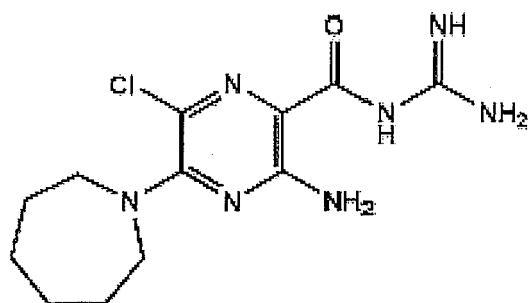
【化 1 8】



【 0 1 1 2 】

10

【化 1 9】

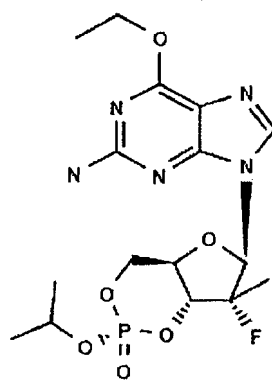


BIT-225

20

【 0 1 1 3 】

【化 2 0】

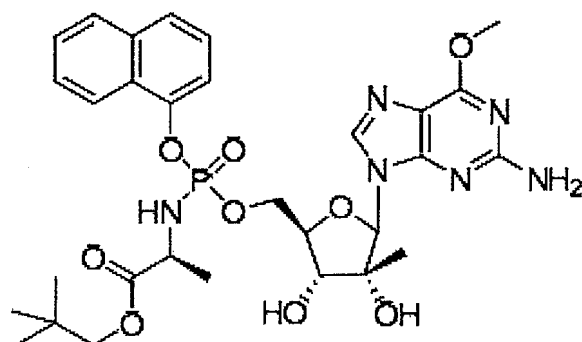


PSI-352938

30

【 0 1 1 4 】

【化 2 1】



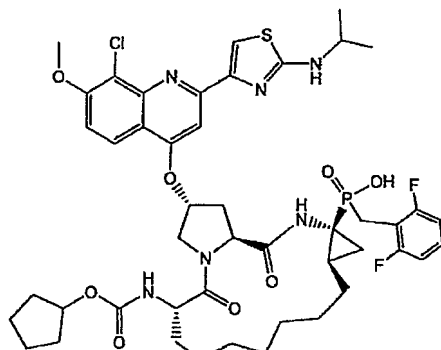
INX-189

40

【 0 1 1 5 】

50

【化 2 2】

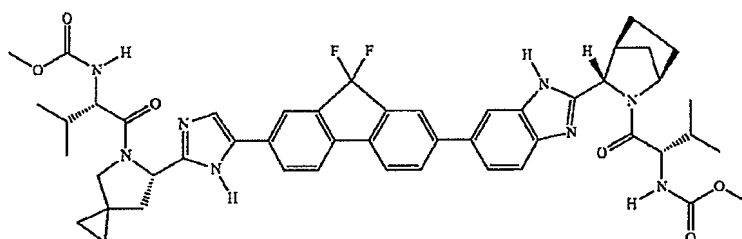


GS-9256

10

【0 1 1 6】

【化 2 3】



GS-5885

20

【0 1 1 7】

本明細書に記載されている任意の H C V 阻害剤または D A A は、これが治療的処置または医薬製剤において使用される場合、この好適な塩形態を包含する。

【0 1 1 8】

一部の実施形態において、本発明は、遺伝子型 1 a または 1 b のような H C V 遺伝子型 1 に感染している患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、8 週間以下（例えば、期間は 8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間である。）のような、1 2 週間以下（例えば、期間は、1 2 週間、1 1 週間、1 0 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 1（または医薬として許容されるその塩）および化合物 2（医薬として許容されるその塩）を含む。化合物 1（または医薬として許容されるその塩）および化合物 2（医薬として許容されるその塩）は、処置の完了後に S V R（例えば、少なくとも 7 5 % の S V R 8、または好ましくは少なくとも 8 0 % の S V R 8、または非常に好ましくは少なくとも 9 0 % の S V R 8、または最も好ましくは少なくとも 9 5 % の S V R 8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、1 1 週間以下、1 0 週間以下、9 週間以下であるが、好ましくは 8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下を含めた、1 2 週間以下とすることができ、例えば、この期間は、1 2 週間である、または期間は 1 1 週間である、または期間は 1 0 週間である、または期間は 9 週間である、または期間は 8 週間である、または期間は 7 週間である、または期間は 6 週間である、または期間は 5 週間である、または期間は 4 週間である。

30

40

【0 1 1 9】

一部の実施形態において、本発明は、H C V 遺伝子型 2 または 3 感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも 2 種の D A A の組合せ

50

物を、8週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）を含む。化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）は、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間であり、または期間は11週間であり、または期間は10週間であり、または期間は9週間であり、または期間は8週間であり、または期間は7週間であり、または期間は6週間であり、または期間は5週間であり、または期間は4週間である。

【0120】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型2感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）を含む。化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）は、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0121】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型3感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）を含む。化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）は、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験

した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0122】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型4感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）を含む。化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）は、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0123】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型5感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）を含む。化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）は、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0124】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型6感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8

10

20

30

40

50

週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）を含む。化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）は、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0125】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型1aまたは1bのようなHCV遺伝子型1に感染している患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず（すなわち、インターフェロンとリバビリンのどちらも投与されない）、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤は、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0126】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型2または3感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（医薬として許容されるその塩）およびHCVポリメラーゼ阻害剤は、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも9

0 %のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95 %のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0127】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型2感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下(例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。)のような、12週間以下(例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間)の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびHCVポリメラーゼ阻害剤は、処置の完了後にSVR(例えば、少なくとも75 %のSVR8、または好ましくは少なくとも80 %のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90 %のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95 %のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0128】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型3感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下(例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。)のような、12週間以下(例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間)の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびHCVポリメラーゼ阻害剤は、処置の完了後にSVR(例えば、少なくとも75 %のSVR8、または好ましくは少なくとも80 %のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90 %のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95 %のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0129】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型4感染を有する患者を処置する方

10

20

30

40

50

SVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0132】

10 一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型1aまたは1bのようなHCV遺伝子型1に感染している患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下(例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。)のような、12週間以下(例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間)の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルを含む。化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルは、処置の完了後にSVR(例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0133】

30 一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型2または3感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下(例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。)のような、12週間以下(例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間)の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルを含む。化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルは、処置の完了後にSVR(例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0134】

50 一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型2感染を有する患者を処置する方

法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも２種のＤＡＡの組合せ物を、８週間以下（例えば、期間は８週間、７週間、６週間、５週間または４週間である。）のような、１２週間以下（例えば、期間は、１２週間、１１週間、１０週間、９週間、８週間、７週間、６週間、５週間または４週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも２種のＤＡＡは、化合物１（または医薬として許容されるその塩）、化合物２（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物１（または医薬として許容されるその塩）、化合物２（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後にＳＶＲ（例えば、少なくとも７５％のＳＶＲ８、または好ましくは少なくとも８０％のＳＶＲ８、または非常に好ましくは少なくとも９０％のＳＶＲ８、または最も好ましくは少なくとも９５％のＳＶＲ８）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、１１週間以下、１０週間以下、９週間以下であるが、好ましくは８週間以下、７週間以下、６週間以下、５週間以下、４週間以下または３週間以下を含めた、１２週間以下とすることができ、例えば、この期間は、１２週間である、または期間は１１週間である、または期間は１０週間である、または期間は９週間である、または期間は８週間である、または期間は７週間である、または期間は６週間である、または期間は５週間である、または期間は４週間である。

10

【０１３５】

一部の実施形態において、本発明は、ＨＣＶ遺伝子型３感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも２種のＤＡＡの組合せ物を、８週間以下（例えば、期間は８週間、７週間、６週間、５週間または４週間である。）のような、１２週間以下（例えば、期間は、１２週間、１１週間、１０週間、９週間、８週間、７週間、６週間、５週間または４週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも２種のＤＡＡは、化合物１（または医薬として許容されるその塩）、化合物２（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物１（または医薬として許容されるその塩）、化合物２（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後にＳＶＲ（例えば、少なくとも７５％のＳＶＲ８、または好ましくは少なくとも８０％のＳＶＲ８、または非常に好ましくは少なくとも９０％のＳＶＲ８、または最も好ましくは少なくとも９５％のＳＶＲ８）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、１１週間以下、１０週間以下、９週間以下であるが、好ましくは８週間以下、７週間以下、６週間以下、５週間以下、４週間以下または３週間以下を含めた、１２週間以下とすることができ、例えば、この期間は、１２週間である、または期間は１１週間である、または期間は１０週間である、または期間は９週間である、または期間は８週間である、または期間は７週間である、または期間は６週間である、または期間は５週間である、または期間は４週間である。

20

30

【０１３６】

一部の実施形態において、本発明は、ＨＣＶ遺伝子型４感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも２種のＤＡＡの組合せ物を、８週間以下（例えば、期間は８週間、７週間、６週間、５週間または４週間である。）のような、１２週間以下（例えば、期間は、１２週間、１１週間、１０週間、９週間、８週間、７週間、６週間、５週間または４週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも２種のＤＡＡは、化合物１（または医薬として許容されるその塩）、化合物２（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物１（または医薬として許容されるその塩）、化合物２（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後にＳＶＲ（例えば、少なくとも７５％のＳＶＲ８、または好ましくは少なくとも８０％のＳＶＲ８、または非常に好ましくは少なくとも９０％のＳＶＲ８、または最も好まし

40

50

くは少なくとも95%のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0137】

10 一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型5感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下(例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。)のような、12週間以下(例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間)の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルを含む。化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルは、処置の完了後にSVR(例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0138】

30 一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型6感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下(例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。)のような、12週間以下(例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間)の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルを含む。化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルは、処置の完了後にSVR(例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8)をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

【0139】

50 一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型1aまたは1bのようなHCV遺

伝子型 1 に感染している患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、8 週間以下（例えば、期間は 8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間である。）のような、1 2 週間以下（例えば、期間は、1 2 週間、1 1 週間、1 0 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後に S V R（例えば、少なくとも 7 5 % の S V R 8、または好ましくは少なくとも 8 0 % の S V R 8、または非常に好ましくは少なくとも 9 0 % の S V R 8、または最も好ましくは少なくとも 9 5 % の S V R 8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、1 1 週間以下、1 0 週間以下、9 週間以下であるが、好ましくは 8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下を含めた、1 2 週間以下とすることができ、例えば、この期間は、1 2 週間である、または期間は 1 1 週間である、または期間は 1 0 週間である、または期間は 9 週間である、または期間は 8 週間である、または期間は 7 週間である、または期間は 6 週間である、または期間は 5 週間である、または期間は 4 週間である。

10

【0140】

一部の実施形態において、本発明は、H C V 遺伝子型 2 または 3 感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、8 週間以下（例えば、期間は 8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間である。）のような、1 2 週間以下（例えば、期間は、1 2 週間、1 1 週間、1 0 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後に S V R（例えば、少なくとも 7 5 % の S V R 8、または好ましくは少なくとも 8 0 % の S V R 8、または非常に好ましくは少なくとも 9 0 % の S V R 8、または最も好ましくは少なくとも 9 5 % の S V R 8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、1 1 週間以下、1 0 週間以下、9 週間以下であるが、好ましくは 8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下を含めた、1 2 週間以下とすることができ、例えば、この期間は、1 2 週間である、または期間は 1 1 週間である、または期間は 1 0 週間である、または期間は 9 週間である、または期間は 8 週間である、または期間は 7 週間である、または期間は 6 週間である、または期間は 5 週間である、または期間は 4 週間である。

20

30

【0141】

一部の実施形態において、本発明は、H C V 遺伝子型 2 感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも 2 種の D A A の組合せ物を、8 週間以下（例えば、期間は 8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間である。）のような、1 2 週間以下（例えば、期間は、1 2 週間、1 1 週間、1 0 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも 2 種の D A A は、化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後に S V R（例えば、少なくとも 7 5 % の S V R 8、または好ましくは少なくとも 8 0 % の S V R 8、または非常に好ましくは少なくとも 9 0 % の S V R 8、または最も好ましくは少なくとも 9 5 % の S V R 8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、1 1 週間以下、1 0 週間以下、9 週間以下であるが、好ましくは 8 週間以下、7 週間以下、

40

50

6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下を含めた、12 週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12 週間である、または期間は 11 週間である、または期間は 10 週間である、または期間は 9 週間である、または期間は 8 週間である、または期間は 7 週間である、または期間は 6 週間である、または期間は 5 週間である、または期間は 4 週間である。

【0142】

一部の実施形態において、本発明は、HCV 遺伝子型 3 感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも 2 種の DAA の組合せ物を、8 週間以下（例えば、期間は 8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間である。）のような、12 週間以下（例えば、期間は、12 週間、11 週間、10 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも 2 種の DAA は、化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後に SVR（例えば、少なくとも 75 % の SVR 8、または好ましくは少なくとも 80 % の SVR 8、または非常に好ましくは少なくとも 90 % の SVR 8、または最も好ましくは少なくとも 95 % の SVR 8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11 週間以下、10 週間以下、9 週間以下であるが、好ましくは 8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下を含めた、12 週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12 週間である、または期間は 11 週間である、または期間は 10 週間である、または期間は 9 週間である、または期間は 8 週間である、または期間は 7 週間である、または期間は 6 週間である、または期間は 5 週間である、または期間は 4 週間である。

10

20

【0143】

一部の実施形態において、本発明は、HCV 遺伝子型 4 感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも 2 種の DAA の組合せ物を、8 週間以下（例えば、期間は 8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間である。）のような、12 週間以下（例えば、期間は、12 週間、11 週間、10 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも 2 種の DAA は、化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物 2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後に SVR（例えば、少なくとも 75 % の SVR 8、または好ましくは少なくとも 80 % の SVR 8、または非常に好ましくは少なくとも 90 % の SVR 8、または最も好ましくは少なくとも 95 % の SVR 8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11 週間以下、10 週間以下、9 週間以下であるが、好ましくは 8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下を含めた、12 週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12 週間である、または期間は 11 週間である、または期間は 10 週間である、または期間は 9 週間である、または期間は 8 週間である、または期間は 7 週間である、または期間は 6 週間である、または期間は 5 週間である、または期間は 4 週間である。

30

40

【0144】

一部の実施形態において、本発明は、HCV 遺伝子型 5 感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも 2 種の DAA の組合せ物を、8 週間以下（例えば、期間は 8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間である。）のような、12 週間以下（例えば、期間は、12 週間、11 週間、10 週間、9 週間、8 週間、7 週間、6 週間、5 週間または 4 週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも

50

2種のDAAは、化合物2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

10

【0145】

一部の実施形態において、本発明は、HCV遺伝子型6感染を有する患者を処置する方法を特徴とする。本方法は、このような患者に少なくとも2種のDAAの組合せ物を、8週間以下（例えば、期間は8週間、7週間、6週間、5週間または4週間である。）のような、12週間以下（例えば、期間は、12週間、11週間、10週間、9週間、8週間、7週間、6週間、5週間または4週間）の間、投与するステップを含み、この場合、この処置は、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まず、前記少なくとも2種のDAAは、化合物2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルを含む。化合物2（医薬として許容されるその塩）およびソホスブビルは、処置の完了後にSVR（例えば、少なくとも75%のSVR8、または好ましくは少なくとも80%のSVR8、または非常に好ましくは少なくとも90%のSVR8、または最も好ましくは少なくとも95%のSVR8）をもたらす治療有効量において投与され得る。患者は、未処置患者または処置を経験した患者とすることができる。処置期間は、以下に限定されないが、11週間以下、10週間以下、9週間以下であるが、好ましくは8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下を含めた、12週間以下とすることができ、例えば、この期間は、12週間である、または期間は11週間である、または期間は10週間である、または期間は9週間である、または期間は8週間である、または期間は7週間である、または期間は6週間である、または期間は5週間である、または期間は4週間である。

20

30

【0146】

任意の特定の患者のための特定の用量レベルは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬物組合せ、および治療を受ける疾患の重症度を含めた、様々な因子に依存することが理解される。

【0147】

化合物1および化合物2が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、化合物1（または医薬として許容されるその塩）および化合物2（医薬として許容されるその塩）は、単一剤形中に共製剤化され得る。適切な剤形の非限定例は、液体剤形または固体剤形を含む。好ましくは、化合物1および化合物2は、DAAのうちの少なくとも1種が、アモルファス形態である、または非常に好ましくは、医薬として許容される水溶性ポリマーおよび医薬として許容される界面活性剤を含むマトリックス中に分子として分散される単一固体剤形中に製剤化される。他のDAAもまた、アモルファス形態にあることができる、またはマトリックス中に分子として分散され得る、または異なる形態（例えば、結晶性形態）中に製剤化され得る。より好ましくは、2種のDAAの各々は、アモルファス形態である、または非常に好ましくは、医薬として許容される水溶性ポリマーおよび医薬として許容される界面活性剤を含むマトリックス中に分子として分散される。

40

【0148】

化合物1、化合物2およびソホスブビルが使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、化合物1（または医薬として許容されるその塩）、化合物2（医薬とし

50

て許容されるその塩)およびソホスブビルは、単一剤形中に共製剤化され得る。好適な剤形の非限定例は、液体剤形または固体剤形を含む。好ましくは、化合物1、化合物2およびソホスブビルは、DAAのうちの少なくとも1種が、アモルファス形態である、または非常に好ましくは、医薬として許容される水溶性ポリマーおよび医薬として許容される界面活性剤を含むマトリックス中に分子として分散される単一固体剤形中に製剤化される。他のDAAもまた、アモルファス形態にあることができる、またはマトリックス中に分子として分散され得る、または異なる形態(例えば、結晶性形態)に製剤化され得る。

【0149】

化合物2およびソホスブビルが使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、化合物2(または医薬として許容されるその塩)およびソホスブビルは、単一剤形中に共製剤化され得る。適切な剤形の非限定例は、液体剤形または固体剤形を含む。好ましくは、化合物2およびソホスブビルは、DAAのうちの少なくとも1種が、アモルファス形態である、または非常に好ましくは、医薬として許容される水溶性ポリマーおよび医薬として許容される界面活性剤を含むマトリックス中に分子として分散される単一固体剤形中に製剤化される。他のDAAもまた、アモルファス形態にあることができる、またはマトリックス中に分子として分散され得る、または異なる形態(例えば、結晶性形態)に製剤化され得る。

10

【0150】

本明細書に記載されている任意の方法において、処置されている患者は、未処置患者とすることができる。

20

【0151】

本明細書に記載されている任意の方法において、処置されている患者は、インターフェロン非応答者とすることができる。

【0152】

本明細書に記載されている任意の方法において、処置されている患者は、インターフェロン無応答者とすることができる。

【0153】

本明細書に記載されている任意の方法において、処置されている患者は、肝硬変がないものとすることができる。

【0154】

本明細書に記載されている任意の方法において、処置されている患者は、肝硬変患者とすることができる。

30

【0155】

本明細書に記載されている任意の方法において、処置されている患者は、代償性肝硬変を有する患者とすることができる。

【0156】

化合物1および化合物2が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、この方法において使用されるDAAは、化合物1および化合物2からなることができる。化合物1および化合物2が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、この方法において使用されるDAAは、化合物1および化合物2からなることができる。化合物1および化合物2が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、この方法において使用されるDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)および化合物2(または医薬として許容されるその塩)からなることができる。化合物1および化合物2が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、この方法において使用されるDAAは、化合物1(または医薬として許容されるその塩)、化合物2(または医薬として許容されるその塩)、およびHCVヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤からなることができる。化合物1および化合物2が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、この方法において使用されるDAAは、化合物1、化合物2、およびHCVヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤からなることができる。化合物1および化合物2が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、この方法におい

40

50

て使用される D A A は、化合物 1 および化合物 2 からなることができる。化合物 1 および化合物 2 が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、化合物 1 および化合物 2 は食事と一緒に投与され得る。化合物 1 および化合物 2 が使用される、本明細書に記載されている任意の方法において、化合物 1 および化合物 2 は食事なしに投与され得る。

【 0 1 5 7 】

本明細書に記載されている任意の方法において、患者は血液透析を含む腎臓機能障害を有することができる。本明細書に記載されている任意の方法において、患者は、ステージ 3 b (e G F R が 3 0 から < 4 5 m L / 分 / 1 . 7 3 m ²)、ステージ 4 (e G F R が 1 5 から < 3 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m ²) またはステージ 5 (e G F R が < 1 5 m L / 分 / 1 . 7 3 m ² または透析依存性) の慢性腎臓疾患 (C K D) を有することができる。本明細書に記載されている任意の方法において、患者は、H I V 共感染を有することができる。

10

【 0 1 5 8 】

H C V を処置する方法であって、有効量の 2 種以上の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む前記方法も企図される。処置は 4 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない (すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。) 。 D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置される患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者 (例えば、無応答者)、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3 に感染していてもよい。この態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同時にまたは異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。D A A はそれぞれ、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。例えば、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ (例えば、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ) とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ (例えば、少なくとも 2 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 2 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ) とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V プロテアーゼ阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の N S 5 A 阻害剤の組合せ (例えば、少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポ

20

30

40

50

リメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ)とすることができる。一例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せである。化合物3は、(2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-N-(シクロプロピルスルホニル)-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)-5, 16-ジオキソ-2-(フェナントリジン-6-イルオキシ)-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアザシクロペンタデシン-14a-カルボキサミドであり、化合物4は、ジメチル(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'- (4, 4'- ((2S, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2, 5, ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル)ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバメートであり、これらのどちらも、2012年10月19日出願された、その全体を参照により本明細書に組み込む、「Methods for Treating HCV」と題する、米国特許出願公開第2013/0102526号に記載されている。化合物3は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化合物3は、リトナビルと共製剤化される。リバビリンおよびインターフェロンを使用しない、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せは、4週間の処置後にHCV遺伝子型1に対して少なくとも約80%のSVR率を実現することができると考えられる。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者はHCV遺伝子型1に感染している。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者はHCV遺伝子型1に感染している。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害

10

20

30

40

50

50

Aの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAA

の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 5 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4、および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 5 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4、および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。

【 0 1 5 9 】

H C V を処置する方法であって、有効量の 2 種以上の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、方法がさらに企図される。処置は 5 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3 に感染していてもよい。この態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。D A A はそれぞれ、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。例えば、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 2 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 2 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V プロテアーゼ阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の N S 5 A 阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。一例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せである。化合物 3 は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化

10

20

30

40

50

合物 3 は、リトナビルと共製剤化される。リバビリンおよびインターフェロンを使用しない、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せは、5 週間の処置後に H C V 遺伝子型 1 に対して少なくとも約 80 % の S V R 率を実現することができると考えられる。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V プロテアーゼ阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V プロテアーゼ阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、H C V プロテアーゼ阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロ

50

に別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。

【0160】

HCVを処置する方法であって、有効量の2種以上のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、方法がさらに企図される。処置は6週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染していてもよい

。この態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。D A A はそれぞれ、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。例えば、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 2 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 2 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V プロテアーゼ阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の N S 5 A 阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。一例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せである。化合物 3 は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化合物 3 は、リトナビルと共製剤化される。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子

10

20

30

40

50

50

び別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の

10

20

例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染

30

40

50

している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。

10

20

【0161】

HCVを処置する方法であって、有効量の2種以上のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、方法がさらに企図される。処置は7週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染していてもよい。この態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。DAAはそれぞれ、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害

30

40

50

剤の組合せ、または少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。)とすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組合せ(例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。)とすることができる。一例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せである。化合物3は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化合物3は、リトナビルと共製剤化される。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者はHCV遺伝子型1に感染している。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者はHCV遺伝子型1に感染している。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者はHCV遺伝子型1に感染している。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、HCV NS5A阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、

10

20

30

40

50

50

別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 およびH C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別のH C V ポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別のH C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はH C V 遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別のH C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別のH C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 およびH C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者はH C V 遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 およびH C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 およびH C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者はH C V 遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者はH C V 遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染しているイ

ンターフェロン非応答者である。

【0162】

HCVを処置する方法であって、有効量の2種以上のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、方法がさらに企図される。処置は8週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。)。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染していてもよい。この態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。DAAはそれぞれ、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せ(例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ。)とすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せ(例えば、少なくとも2種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。)とすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組合せ(例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。)とすることができる。一例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せである。化合物3は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化合物3は、リトナビルと共製剤化される。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者はHCV遺伝子型1に感染している。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブピル、HCV NS

10

20

30

40

50

50

[illegible]

組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 0 0 m g または 2 0 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4 および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブピルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 0 0 m g または 2 0 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4 および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブピルを投与するステップを含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 0 0 m g または 2 0 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4 および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 5 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4、および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 5 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4、および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 5 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4、および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。

【 0 1 6 3 】

H C V を処置する方法であって、有効量の 2 種以上の D A A の組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、方法がさらに企図される。処置は 9 週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。）。D A A は、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3 に感染していてもよい。この態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。D A A はそれぞれ、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。例えば、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレ

オチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ。)とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ(例えば、少なくとも 2 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 2 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。)とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V プロテアーゼ阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の N S 5 A 阻害剤の組合せ(例えば、少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。)とすることができる。一例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せである。化合物 3 は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化合物 3 は、リトナビルと共製剤化される。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V プロテアーゼ阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ

10

20

30

40

50

50

びHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の

10

例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステ

20

30

40

50

ップを含む。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者はH C V 遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。

10

20

30

40

50

【0164】

H C Vを処置する方法であって、有効量の2種以上のD A Aの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、方法がさらに企図される。処置は10週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。）。D A Aは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型1 aもしくはH C V 遺伝子型1 bのようなH C V 遺伝子型1、またはH C V 遺伝子型2もしくは3に感染していてもよい。この態様による処置はまた、他のH C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A Aは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。D A Aはそれぞれ、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤またはH C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも1種のH C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のH C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも1種のH C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のH C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のH C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも1種のH C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のH C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも1種のH C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のH C V ポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも1種のH C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも2種のH C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも2種のH C V プロテアーゼ阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも1種のH C V ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のN S 5 A 阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも1種のH C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のH C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくは

はヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも１種のＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤、少なくとも１種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも１種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。一例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、化合物３、化合物４およびソホスブピルの組合せである。化合物３は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化合物３は、リトナビルと共製剤化される。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、化合物３、化合物４およびソホスブピルの組合せであり、患者はＨＣＶ遺伝子型１に感染している。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、化合物３、化合物４およびソホスブピルの組合せであり、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染している未処置患者である。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、化合物３、化合物４およびソホスブピルの組合せであり、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者はＨＣＶ遺伝子型１に感染している。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染している未処置患者である。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤およびＨＣＶプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤およびＨＣＶプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はＨＣＶ遺伝子型１に感染している。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤およびＨＣＶプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染している未処置患者である。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤およびＨＣＶプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染している未処置患者である。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ソホスブピル、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ＩＤＸ２１４３７、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ＩＤＸ２１４３７、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者はＨＣＶ遺伝子型１に感染している。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ＩＤＸ２１４３７、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染している未処置患者である。別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ＩＤＸ２１４３７、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤および別のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、ＨＣＶ遺伝子型１に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ＩＤＸ２１４３７、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤およびＨＣＶプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ＩＤＸ２１４３７、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻害剤およびＨＣＶプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はＨＣＶ遺伝子型１に感染している。さらに別の例において、２種以上のＤＡＡの組合せは、ＩＤＸ２１４３７、ＨＣＶ ＮＳ５Ａ阻

害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、HCV NS5A阻害剤およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、HCVプロテアーゼ阻害剤および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5885およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCV

Vポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。

【0165】

HCVを処置する方法であって、有効量の2種以上のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、方法がさらに企図される。処置は11週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない(すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。)。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、

10

20

30

40

50

インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b のような H C V 遺伝子型 1、または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3 に感染していてもよい。この態様による処置はまた、他の H C V 遺伝子型に対して有効であり得る。D A A は、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。D A A はそれぞれ、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。例えば、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 2 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 2 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V プロテアーゼ阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 2 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2 種以上の D A A の組合せは、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の N S 5 A 阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。一例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せである。化合物 3 は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化合物 3 は、リトナビルと共製剤化される。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A 阻害剤および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V

50

5 8 8 5 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 8 5 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 8 5 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 8 5 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 8 5 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別

の例において、2 種以上の D A A の組合せは、ソホスブビル、G S - 5 8 1 6 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および別の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染している。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、I D X 2 1 4 3 7、M K - 8 7 4 2 および H C V プロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 0 0 m g または 2 0 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4 および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 0 0 m g または 2 0 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4 および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブビルを投与するステップを含み、患者は H C V 遺伝子型 1 に感染し

10

20

30

40

50

ている。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブピルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。

10

20

30

40

50

【0166】

HCVを処置する方法であって、有効量の2種以上のDAAの組合せ物を、これを必要としている患者に投与するステップを含む、方法がさらに企図される。処置は12週間続き、いかなるインターフェロンまたはリバビリンの投与も含まない（すなわち、インターフェロンおよびリバビリンを用いない。）。DAAは、同一または異なる投与頻度において投与され得る。処置されている患者は、未処置患者、以下に限定されないが、再発者、インターフェロンの部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）、またはインターフェロンを服用することができない患者を含めた、処置を経験した患者とすることができる。患者は、例えば非限定的に、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1bのようなHCV遺伝子型1、またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染していてもよい。この態様による処置はまた、他のHCV遺伝子型に対して有効であり得る。DAAは、ほぼ同一時間または異なる時間に投与され得、単一製剤に共製剤化され得る、または様々な組成物中に製剤化され得る。DAAはそれぞれ、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組合せとすることができる。さらに別の例の場合、2種以上のDAAの組合せは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤、および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組合

せとすることができる。別の例の場合、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも2種のH C Vポリメラーゼ阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の新ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも2種の新ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。別の例の場合、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも2種のH C V N S 5 A阻害剤の組合せとすることができる。別の例の場合、2種以上のD A Aの組合せは、少なくとも1種のH C Vポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のN S 5 A阻害剤の組合せ（例えば、少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤および少なくとも1種の新ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ、または少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の新ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組合せ。）とすることができる。一例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せである。化合物3は、好ましくは、リトナビルと共投与される。より好ましくは、化合物3は、リトナビルと共製剤化される。別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者はH C V遺伝子型1に感染している。別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブピルの組合せであり、患者は、H C V遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤の組合せである。別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者はH C V遺伝子型1に感染している。別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V遺伝子型1に感染している未処置患者である。別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤の組合せであり、患者は、H C V遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A阻害剤およびH C Vプロテアーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A阻害剤およびH C Vプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はH C V遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A阻害剤およびH C Vプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C V N S 5 A阻害剤およびH C Vプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、H C V遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C Vプロテアーゼ阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C Vプロテアーゼ阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はH C V遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C Vプロテアーゼ阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤を含む、患者は、H C V遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、ソホスブピル、H C Vプロテアーゼ阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤を含む、患者は、H C V遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。別の例において、2種以上のD A Aの組合せは、I D X 2 1 4 3 7、H C V N S 5 A阻害剤および別のH C Vポリメラーゼ阻害剤の

50

において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別

の例において、2種以上のDAAの組合せは、ソホスブビル、GS-5816およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742および別のHCVポリメラーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、IDX21437、MK-8742およびHCVプロテアーゼ阻害剤を含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に100mgまたは200mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、HCV遺伝子型1に感染しているインターフェロン非応答者である。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含む。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホスブビルを投与するステップを含み、患者はHCV遺伝子型1に感染している。さらに別の例において、2種以上のDAAの組合せは、化合物3、化合物4およびソホスブビルの組合せであり、本方法は、1日1回、100mgのリトナビルと一緒に150mgの化合物3、1日1回、25mgの化合物4、および1日1回、400mgのソホス

10

20

30

40

50

ブビルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染している未処置患者である。さらに別の例において、2 種以上の D A A の組合せは、化合物 3、化合物 4 およびソホスブビル組合せであり、本方法は、1 日 1 回、1 0 0 m g のリトナビルと一緒に 1 5 0 m g の化合物 3、1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4、および 1 日 1 回、4 0 0 m g のソホスブビルを投与するステップを含み、患者は、H C V 遺伝子型 1 に感染しているインターフェロン非応答者である。

【0167】

本明細書に記載されている任意の方法において、本明細書において引用されている H C V ポリメラーゼ阻害剤は、I D X 2 1 4 3 7 (ウリジンヌクレオチド類似体 H C V N S 5 B ポリメラーゼ阻害剤、I d e n i x) とすることができる。

10

【0168】

本明細書に記載されている任意の方法において、本明細書において引用されている H C V ポリメラーゼ阻害剤はまた、I D X 2 1 4 5 9 とすることができる。

【0169】

本明細書に記載されている任意の方法において、本明細書において引用されている H C V N S 5 A 阻害剤は G S - 5 8 1 6 とすることができる。

【0170】

本明細書に記載されている任意の方法において、本明細書において引用されている H C V N S 5 A 阻害剤はまた、M K - 8 7 4 2 とすることができる。

【0171】

本明細書に記載されている任意の方法において、処置されている患者は、好ましくは、H C V 遺伝子型 1 患者である。

20

【0172】

上記の実施形態および以下の実施例は、限定でなく例示として示されていると理解されるべきである。本発明の範囲内の様々な変更および修正は、本記載から当業者に明らかになる。

【実施例】

【0173】

[実施例 1] インターフェロンを用いない D A A 併用治療のための臨床モデル化

その全体を参照により本明細書に組み込む、2 0 1 2 年 1 0 月 1 9 日出願の、「M e t h o d s f o r T r e a t i n g H C V」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 0 2 5 2 6 号に記載されている臨床モデルを使用して、化合物 1 および化合物 2 の投与を含む処置レジメンを評価した。これらの処置レジメンは、化合物 1 および化合物 2 の投与を含んだが、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まなかった。同等の S V R 率が、インターフェロン非応答者について予測される。

30

【0174】

図 1 は、遺伝子型 1 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (4 0 0 m g を 1 日 1 回) および化合物 2 (1 2 0 m g を 1 日 1 回) の使用からなる、2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 9 0 % の S V R 信頼区間を示している。様々な処置期間を評価した。1 2 週間の処置の予測される S V R 率は、約 9 5 % であった。本出願の図のすべてにおいて使用されるように、各 S V R 百分率のカラムの上部の垂直のバーは、9 0 % の S V R 信頼区間を表しており、x 軸 (「時間 (週間) 」) は、各処置レジメンの期間を示す。

40

【0175】

図 2 は、遺伝子型 1 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (4 0 0 m g を 1 日 1 回) および化合物 2 (6 0 m g を 1 日 1 回) の使用からなる、2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 9 0 % の S V R 信頼区間を示している。様々な処置期間を評価した。1 2 週間の処置の予測される S V R 率は、約 8 5 - 9 0 % であった。

【0176】

50

図 3 は、遺伝子型 1 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (6 0 0 m g を 1 日 1 回) および化合物 2 (4 8 0 m g を 1 日 1 回) の使用からなる、2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 9 0 % の S V R 信頼区間を示している。様々な処置期間を評価した。1 2 週間の処置の予測される S V R 率は、約 1 0 0 % であった。
【 0 1 7 7 】

図 4 は、遺伝子型 3 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (4 0 0 m g を 1 日 1 回) および化合物 2 (1 2 0 m g を 1 日 1 回) の使用からなる、2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 9 0 % の S V R 信頼区間を図示している。様々な処置期間を評価した。1 2 週間の処置の予測される S V R 率は、約 9 5 % であった。
【 0 1 7 8 】

10

図 5 は、遺伝子型 3 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (4 0 0 m g を 1 日 1 回) および化合物 2 (6 0 m g を 1 日 1 回) の使用からなる、2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 9 0 % の S V R 信頼区間を示している。様々な処置期間を評価した。1 2 週間の処置の予測される S V R 率は、約 8 5 - 9 0 % であった。
【 0 1 7 9 】

図 6 は、遺伝子型 3 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (6 0 0 m g を 1 日 1 回) および化合物 2 (4 8 0 m g を 1 日 1 回) の使用からなる、2 - D A A レジメンに関する、予測されるメジアン S V R 百分率および 9 0 % の S V R 信頼区間を示している。様々な処置期間を評価した。1 2 週間の処置の予測される S V R 率は、約 1 0 0 % であった。
【 0 1 8 0 】

20

化合物 1、化合物 2 およびソホスブビル、または化合物 2 およびソホスブビルの投与を含む処置レジメンも、同じ臨床モデルを使用して評価した。図 7 は、遺伝子型 1 の未処置対象を処置するための、化合物 1 (4 0 0 m g を 1 日 1 回)、化合物 2 (1 2 0 m g を 1 日 1 回) およびソホスブビル (4 0 0 m g を 1 日 1 回) の使用からなる処置レジメンに関する、予測される S V R を示している。この処置レジメンは、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まなかった。様々な処置期間を評価した。2 週間、4 週間、6 週間、8 週間、1 0 週間および 1 2 週間の処置レジメンの予測される S V R 率は、それぞれ、約 4 0 %、8 5 %、1 0 0 %、1 0 0 %、1 0 0 % および 1 0 0 % であった。同等の S V R 率が、インターフェロン非応答者について予測される。
【 0 1 8 1 】

30

図 8 は、遺伝子型 1 の未処置対象を処置するための、化合物 2 (1 2 0 m g を 1 日 1 回) およびソホスブビル (4 0 0 m g を 1 日 1 回) の使用からなる処置レジメンに関する、予測される S V R を示している。この処置レジメンは、インターフェロンまたはリバビリンのどちらの投与も含まなかった。様々な処置期間を評価した。6 週間、8 週間、1 0 週間および 1 2 週間の処置レジメンの予測される S V R 率は、それぞれ、約 6 0 %、9 5 %、1 0 0 % および 1 0 0 % であった。同等の S V R 率が、インターフェロン非応答者について予測される。
【 0 1 8 2 】

[実施例 2] インビトロでの化合物 1 および化合物 2 の組合せ

40

図 9 は、化合物 1 および化合物 2 の組合せが、H C V G T 1 b C o n - 1 複製細胞において試験して、H C V 阻害に及ぼす有意な相乗効果を示すことを示している。P r i c h a r d および S h i p m a n モデル (P r i c h a r d ら、A n t i v i r a l R e s e a r c h 1 4 巻 : 1 8 1 - 2 0 5 頁 (1 9 9 0 年)) を使用して、結果を生じさせた。
【 0 1 8 3 】

化合物 1 は、G T 1 a、1 b、2 a、3 a、4 a または 6 a に由来する N S 3 遺伝子含有する H C V 安定なサブゲノムレプリコンの複製を阻害し、E C₅₀ 値は 0 . 8 5 n M から 2 . 8 n M の範囲であった。留意すべきことに、化合物 1 は、G T 3 a プロテアーゼ含有するレプリコンに対して強力であり、E C₅₀ 値は 1 . 6 n M であった。化合物

50

1 は、他の H C V プロテアーゼ阻害剤 (P i) に対する抵抗性が付与された N S 3 アミノ酸位 1 5 5 および 1 6 8 において、共通の G T 1 a および 1 b 変異体に対して、この活性を保持した。G T 1 a および 1 b サブゲノムレプリコン細胞における抵抗性コロニー選択試験により、G T 1 a における A 1 5 6 T、および G T 1 b における A 1 5 6 V が、それぞれ 1 4 0 0 倍および 1 8 0 0 倍の感受率低下を化合物 1 にもたらした最も頻度の高い変異体として特定された。しかし、これらの変異体は、インビトロ複製能を、これらの対応する野生型レプリコンのインビトロ複製能の 1 . 5 % および 9 . 2 % しか有していなかった。G T 3 a N S 3 プロテアーゼを含有するレプリコンにおいて、化合物 1 は、この E C 5 0 値より 1 0 0 倍以上高い濃度において、ほとんどないコロニーを選択した。選択を切り抜けたコロニーは、それぞれ 1 5 0 0 倍または 1 1 0 0 倍の感受率損失を化合物 1 にもたらした、A 1 5 6 G を単独、または Y 5 6 H と共選択された Q 1 6 8 R のどちらか一方を含有した。

【 0 1 8 4 】

【 表 1 】

表2 HCVサブゲノム安定レプリコン細胞培養アッセイにおける化合物1の抗ウイルス活性

HCVレプリコンサブタイプ	N ^b	0%のヒト血漿 ^a
		平均 EC ₅₀ , nM、±標準偏差
遺伝子型 1a	9	0.85 ± 0.15
遺伝子型 1b	8	0.94 ± 0.35
遺伝子型 2a	2	2.7 ± 1.1
遺伝子型 3a	2	1.6 ± 0.49
遺伝子型 4a	4	2.8 ± 0.41
遺伝子型 6a	4	0.86 ± 0.11

a. 0%ヒト血漿アッセイは、5%ウシ胎児血清を含有する。

b. 独立反復数

【 0 1 8 5 】

【 表 2 】

表3 HCVサブゲノム安定レプリコン細胞培養アッセイにおける化合物1の抗ウイルス活性

HCVレプリコンサブタイプ	N ^b	40%のヒト血漿 ^a
		平均 EC ₅₀ , nM、±標準偏差
遺伝子型 1a	10	5.3 ± 1.0
遺伝子型 1b	8	10 ± 5.0

a. 0%ヒト血漿アッセイは、5%ウシ胎児血清を含有する。

b. 独立反復数

【 0 1 8 6 】

G T 1 a (H 7 7) における V 3 6 M、R 1 5 5 K、D 1 6 8 A および D 1 6 8 V、または G T 1 b (C o n - 1) における T 5 4 A、R 1 5 5 K、D 1 6 8 V および V 1 7 0 A のような共通の H C V 遺伝子型 1 の N S 3 抵抗性関連変異体に対して試験した場合、化合物 1 は、野生型 H C V レプリコンに対するものとほとんどの同等の阻害活性を示した。化合物 1 は、インビトロにおける多数の N S 5 A 阻害剤および N S 5 B 阻害剤抵抗性関連変異体 (例えば、G T 1 a における M 2 8 T、M 2 8 V、Q 3 0 D、Q 3 0 R、Y 9 3 C、Y 9 3 H、Y 9 3 N、L 3 1 V + Y 9 3 H、C 3 1 6 Y、M 4 1 4 T、Y 4 4 8 C、Y 4 4 8 H、S 5 5 6 G および S 5 5 9 G、ならびに G T 1 b における L 2 8 T、

Y 9 3 H、S 2 8 2 T、C 3 1 6 Y、Y 4 4 8 HおよびS 5 5 6 G) に対する強力な活性を有することも示された。

【0187】

[実施例 3] 化合物 1 および化合物 2 の組合せにより処置された、H C V 遺伝子型 1 (G T 1) の非肝硬変の未処置患者またはペグ化インターフェロン/リバビリン無応答者における高いS V R

化合物 1 および化合物 2 は、鍵となる公知の抵抗性関連変異体および抵抗性選択への高いバリアに対する活性を含めた、主要なH C V 遺伝子型 (G T) に対する強力な汎遺伝子型インビトロ抗ウイルス活性を特徴としている。化合物 1 または化合物 2 による単剤療法により、代償性肝硬変を有するまたは有していないG T 1 感染対象において、H C V 血漿ウイルス負荷がベースラインから平均 $4.1 \log_{10}$ IU/mL、低下した。

10

【0188】

この第 2 相試験において、化合物 1 および化合物 2 による 12 週間の処置を、肝硬変を有していないH C V G T 1 感染対象において評価する。非肝硬変のG T 1 感染未処置 (T N) またはペグ化インターフェロン/リバビリン (ペグ I F N / R B V) 無応答対象に、1 日 1 回、化合物 1 200 mg + 化合物 2 120 mg または 40 mg を 12 週間投与し、続いて、24 週間追跡した。効力は、試験薬物の最終投与後に、持続性ウイルス陰性化 (S V R) によって測定した。安全性は、有害事象 (A E) のモニタリング、検査室試験および他の標準的判定によって評価した。

【0189】

20

79 名の対象 (男性、52 % ; メジアン [範囲] 年齢、54 . 0 [26 . 0 - 70 . 0] 歳 ; G T 1 a、81 % ; G T 1 b、19 % ; T N、63 % ; ペグ I F N / R B V 無応答者、37 % ; 線維症 > F 2、25 % ; メジアン [範囲] H C V R N A \log_{10} IU/mL、6 . 8 [4 . 4 - 7 . 5]) が登録され、40 名に、化合物 1 200 mg + 化合物 2 120 mg を投与し、39 名に化合物 1 200 mg および化合物 2 40 mg を投与した。29 名のペグ I F N / R B V 無応答者のうちの 29 名 (100 %)、および 50 名の T N 対象のうちの 49 名 (98 %) において、試験薬物の最終投与の 4 週間後に S V R (S V R 4) が達成された。処置に関連する深刻な A E、または臨床的に関連する検査室での知見はなかった。最も一般的な A E (対象の 5 % 超から報告された。) は、疲労、頭痛、吐き気、下痢および不安であった。

30

【0190】

化合物 1 および化合物 2 の組合せにより、非肝硬変の T N および / ペグ I F N / R B V 無応答者における G T 1 感染を 1 日 1 回、12 週間、処置すると、高い S V R 4 (98 % - 100 %) 率となった。1 つの処置に再発が観察された。

【0191】

化合物 1 および化合物 2 の組合せにより、12 週間、処置された非肝硬変の H C V G T 1 感染患者は、以前の処置経験またはベースライン変異の存在にかかわらず、高 S V R 12 率を実現した。

【0192】

化合物 1 および化合物 2 の組合せによる、12 週間の処置は、代償性肝硬変を有する G T 1 対象において、高 S V R を達成することがやはり予測される。同様に、化合物 1 および化合物 2 の組合せにより、1 日 1 回、8 週間しか処置しない場合でも、G T 1 患者において高い S V R が予測される。好適な投与は、以下に限定されないが、化合物 1 300 mg + 化合物 2 120 mg を 1 日 1 回、または化合物 1 200 mg + 化合物 2 80 mg を 1 日 1 回を含む。

40

【0193】

[実施例 4] H C V 遺伝子型 2 (G T 2) 感染を有する、非肝硬変の未処置患者および処置を経験した患者における、化合物 1 および化合物 2 により達成された高い S V R

実施例 3 に示されている通り、化合物 1 および化合物 2 は、G T 1 に対して強力な阻害剤である。化合物 1 および化合物 2 は、G T 2 に対して同等のインビトロ抗ウイルス効力

50

を有する。この実施例は、非肝硬変の G T 2 感染未処置 (T N) 対象およびペグ化インターフェロン / R B V (ペグ I F N / R B V) 処置を経験した (T E) 対象において、リバビリン (R B V) ありまたはなしで、化合物 1 および化合物 2 の効力および安全性を評価する。

【 0 1 9 4 】

対象に、化合物 1 3 0 0 m g + 化合物 2 1 2 0 m g (治療群 A)、化合物 1 2 0 0 m g + 化合物 2 1 2 0 m g (治療群 B) または化合物 1 2 0 0 m g + 化合物 2 1 2 0 m g + R B V (治療群 C) を 1 2 週間、投与した。D A A は、1 日 1 回投与した。重量を基準とする R B V (1 0 0 0 または 1 2 0 0 m g) を、1 日 2 回投与した。次に、対象を 2 4 週間、追跡した。効力は、試験薬物の最後の用量後に、持続性ウイルス陰性化 (S V R) によって測定した。安全性は、有害事象 (A E) のモニタリング、検査室試験およびバイタルサインによって評価した。

10

【 0 1 9 5 】

7 5 名の対象を、治療群 A - C (それぞれ、n = 2 5) において処置した。7 4 名が G T 2 を有しており、最初に治療群 B に無作為抽出した 1 名の対象は、G T 3 a 感染を有すると決定された。対象は 6 3 % が男性であった；メジアン (範囲) 年齢、5 7 . 0 (2 0 . 0 - 6 9 . 0) 歳；G T 2 b、8 1 %；T N、8 8 %；T E、1 2 %；F 0 - F 2、8 7 %；F 3、1 3 %；メジアン (範囲) ベースライン H C V R N A l o g ₁₀ I U / m L、7 . 1 (4 . 7 - 7 . 8)。ウイルス学的失敗を経験した対象はいなかった。治療群 A において 1 名の対象が、試験薬物を早期に中止し、追跡から脱落した。S V R 4 率 (I T T 分析) は、それぞれ、治療群 A、B および C において、9 6 % (2 4 / 2 5)、1 0 0 % (2 4 / 2 4) および 1 0 0 % (2 5 / 2 5) である。大部分の A E は軽度であり、最も一般的な D A A 関連 A E は、疲労、吐き気、頭痛および下痢であった。深刻な D A A 関連 A E はなかった。ヘモグロビンの典型的な低下が、R B V 含有治療群において観察された。

20

【 0 1 9 6 】

R B V ありまたはなしで、1 2 週間の化合物 1 + 化合物 2 は、かなり有効であり、十分に耐容されて、9 6 % - 1 0 0 % の S V R 4 率を実現した。

【 0 1 9 7 】

G T 2 感染を有する非肝硬変患者において、化合物 1 および化合物 2 の組合せの 1 日 1 回のレジメンは、以前の処置経験またはベースライン変異の存在にかかわらず、十分に耐容されて高い S V R 1 2 率を実証した。

30

【 0 1 9 8 】

化合物 1 および化合物 2 の組合せによる、1 2 週間の処置は、代償性肝硬変を有する G T 2 対象において、高い S V R を達成することがやはり予測される。同様に、化合物 1 および化合物 2 の組合せにより、1 日 1 回、8 週間しか処置しなかった場合でも、G T 2 患者において高い S V R が予測される。好適な投与は、以下に限定されないが、化合物 1 3 0 0 m g + 化合物 2 1 2 0 m g を 1 日 1 回、または化合物 1 2 0 0 m g + 化合物 2 8 0 m g を 1 日 1 回を含む。

【 0 1 9 9 】

40

[実施例 5] H C V 遺伝子型 3 (G T 3) 感染を有する、非肝硬変の未処置患者および処置を経験した患者における、化合物 1 および化合物 2 により達成された高い S V R

実施例 3 に示されている通り、化合物 1 および化合物 2 は、G T 1 に対して強力な阻害剤である。化合物 1 および化合物 2 は、G T 3 に対して同等のインビトロ抗ウイルス効力を有する。この実施例は、非肝硬変の G T 3 感染未処置 (T N) 対象およびペグ化インターフェロン / R B V (ペグ I F N / R B V) 処置を経験した (T E) 対象において、リバビリン (R B V) ありまたはなしで、化合物 1 および化合物 2 の効力および安全性を評価する。

【 0 2 0 0 】

対象に、化合物 1 3 0 0 m g + 化合物 2 1 2 0 m g (治療群 D)、化合物 1 2 0

50

0 mg + 化合物 2 120 mg (治療群 E)、化合物 1 200 mg + 化合物 2 120 mg + RBV (治療群 F) または化合物 1 200 mg + 化合物 2 40 mg (治療群 G) を 12 週間、投与した。DAA は、1 日 1 回投与した。重量を基準とする RBV (1000 または 1200 mg) を、1 日 2 回投与した。効力は、試験薬物の最終投与後に、持続性ウイルス陰性化 (SVR) によって測定した。安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、検査室試験およびバイタルサインによって評価した。

【0201】

120 名の GT3 に感染した対象は、治療群 D (n = 30)、E (n = 29)、F (n = 31) または G (n = 30) において処置された。対象は 56 % が男性であった；メジアン年齢、52.0 歳；GT3a、98 %；TN、92 %；TE、8 %；線維症 > F2、15 %；メジアンベースライン HCV RNA \log_{10} IU/mL、6.7。各処置の治療群 (n = 4) において、1 名のウイルス学的失敗があり、そのうちの 3 名は、ペグ IFN/RBV TE 対象におけるものであった。治療群 G における 1 名の対象は、2 週目の訪問時に追跡から脱落した。SVR4 率は、治療群 D、E、F および G において、それぞれ、96 % (27/28)、96 % (27/28)、97 % (29/30) および 93 % (27/29) であった。AE はほとんど軽度であり、最も一般的な DAA 関連 AE は、疲労、吐き気および頭痛であった。深刻な DAA 関連の AE はなかった。1 名の対象が、腹痛および熱感の DAA および RBV 関連 AE により中止した。ヘモグロビンの典型的な低下が、RBV 含有治療群において観察された (治療群 F)。

10

【0202】

非肝硬変の HCV GT3 感染している TN または TE 対象において、RBV ありまたはなしで、12 週間の化合物 1 + 化合物 2 の処置は、十分に耐容された。93 % - 96 % という有望な SVR4 率が、RBV を使用せずに実現された。さらなる試験は、治療群 D、E、F および G が、それぞれ、93 %、93 %、94 % および 83 % の SVR12 を達成したことを示した。

20

【0203】

化合物 1 および化合物 2 の組合せによる、12 週間の処置は、肝硬変を有する GT3 対象において、高い SVR を達成することがやはり予測される。同様に、化合物 1 および化合物 2 の組合せにより、1 日 1 回、8 週間しか処置しなかった場合でも、GT3 患者において高い SVR が予測される。好適な投与は、以下に限定されないが、化合物 1 300 mg + 化合物 2 120 mg を 1 日 1 回、または化合物 1 200 mg + 化合物 2 80 mg を 1 日 1 回を含む。

30

【0204】

[実施例 6] 健康な対象における、シクロスポリンまたはタクロリムスを有する化合物 1 および化合物 2 間の薬物 - 薬物相互作用

化合物 1 + 化合物 2 の組合せは、第 2 相試験において、高い持続性ウイルス陰性化率となることを実証した。2 つの第 1 相の、非盲検試験を行って、化合物 1 + 化合物 2 を免疫抑制剤であるシクロスポリンまたはタクロリムスと共投与した場合の、薬物動態、安全性および耐容性を評価した。

40

【0205】

健康な成人対象に、シクロスポリン 100 mg (n = 12) もしくはタクロリムス 1 mg (n = 12) を単独で、または化合物 1 300 mg (QD) (すなわち、1 日 1 回) + 化合物 2 120 mg (QD) を組み合わせ、単回用量で投与した。シクロスポリン、タクロリムス、化合物 1 および化合物 2 の濃度を決定するために集中的な血液サンプリングを行い、薬物動態パラメータ (観察された極大濃度 [C_{max}]、濃度 - 時間曲線下面積 [AUC_t または AUC_{inf}] およびトラフ濃度 [C_{24}]) を見積もった。安全性および耐容性は、この試験の全体にわたり評価した。

【0206】

血液中のシクロスポリンの C_{max} 、 AUC_t および AUC_{inf} は、定常状態において化合物 1 + 化合物 2 を共投与した場合、影響は最小限であった (14 % 以下の変化)。

50

シクロスポリンと共投与した場合、血漿中の定常状態の C_{max} 、 AUC_{24} および C_{24} は、化合物 1（それぞれ、30%、37%および34%）および化合物 2（それぞれ、11%、22%および26%）において、わずかに増加した。血液中のタクロリムスの C_{max} 、 AUC_t および AUC_{inf} は、定常状態において化合物 1 + 化合物 2 を共投与した場合、わずかに増加した（それぞれ、50%、53%および45%）。タクロリムスと共投与した場合、血漿中の定常状態の C_{max} 、 AUC_{24} および C_{24} は、化合物 1（11%以下の変化）および化合物 2（2%以下の変化）において、最小限の影響を受けた。

【0207】

深刻な有害事象は、どちらの試験においても観察されなかった。報告された有害事象にパターンはなく、新規な安全性問題は特定されなかった。

10

【0208】

化合物 1、化合物 2 およびシクロスポリンを共投与した場合、用量調節は必要ないはずである。タクロリムスと共投与した場合、化合物 1 および化合物 2 の用量調節は必要ないはずである。タクロリムスの投与を受けている対象は、DAA による処置を開始した場合、その現在の用量の使用を継続すべきであり、治療モニタリングに基づいて、必要な場合、タクロリムスの用量を減量すべきであると考えることができる。

【0209】

[実施例 7] オピオイド維持療法中の対象における化合物 1 / 化合物 2 とメタドンまたはブプレノルフィン / ナロキソンとの間の有意な薬物 - 薬物相互作用の非存在

20

第 1 相の非盲検試験を行って、化合物 1 + 化合物 2、およびメタドンまたはブプレノルフィン / ナロキシソンの薬物動態、安全性および耐容性を評価した。オピオイド依存用のメタドン ($n = 12$) またはブプレノルフィン / ナロキソン ($n = 12$) の個別化されたレジメン中の、それ以外は健常な成人対象に、7 日間、化合物 1 300 mg (QD) + 化合物 2 120 mg (QD) を投与した。メタドン、ブプレノルフィン、ノルブプレノルフィン、ナロキソン、化合物 1 および化合物 2 の濃度を決定するために、集中的な血液サンプリングを行い、薬物動態パラメータ（観察された極大濃度 [C_{max}]、濃度 - 時間曲線下面積 [AUC_{24} または AUC_t] およびトラフ濃度 [C_{24}]）を見積もった。安全性および耐容性は、この試験の全体にわたり評価した。潜在的なオピオイド離脱症状または過剰摂取症状（薬力学）は、短期オピエート離脱尺度（short opiate withdrawal scale）、薬物アンケートに対する要望、および試験の全体にわたる瞳孔測定を含めた、バリデーション済み機器を用いて評価した。

30

【0210】

メタドン維持療法中の対象の場合、R - および S - メタドンの用量により標準化した C_{max} 、 AUC_{24} および C_{24} は、定常状態において化合物 1 および化合物 2 と共投与することにより影響を受けなかった（5%以下の変化）。ブプレノルフィン / ナロキソン維持療法中の対象の場合、ブプレノルフィン（それぞれ、8%、17%および24%）およびノルブプレノルフィン（それぞれ、25%、30%および21%）の用量により標準化した C_{max} 、 AUC_{24} および C_{24} は、定常状態において化合物 1 および化合物 2 を共投与した場合、わずかに増加した。ナロキシソンの用量により標準化した C_{max} および AUC_t は、影響は最小限であった（12%以下の変化）。メタドンまたはブプレノルフィン / ナロキシソンのレジメンの薬力学は、どちらのレジメンの場合でも、化合物 1 または化合物 2 を共投与することにより、ほとんど影響を受けなかった。メタドンまたはブプレノルフィン / ナロキソンとの共投与後の、化合物 1 および化合物 2 の曝露は、以前の試験において観察された値に類似した。

40

【0211】

対象は、軽強度の有害事象を経験し、最も一般的なもの（5%超において報告）は、腹痛、便秘および頭痛であった。対象はすべて、試験を完了した。臨床的に関連する異常な検査所見の異常性、ECG またはバイタルサインの知見はなかった。

【0212】

50

化合物 1 および化合物 2 をメタドンまたはブプレノルフィン / ナロキソンと共投与した場合の用量調節は必要ないはずである。薬力学的相互作用は、予期されない。

【 0 2 1 3 】

[実施例 8] 肝硬変を有していない H C V 感染対象における、リバビリンありまたはなしでの、汎遺伝子型の直接作用型抗ウイルス剤、化合物 1 および化合物 2 の 1 2 週間の共投与の薬物動態

リバビリン (R B V) ありまたはなしで、化合物 1 および化合物 2 の薬物動態を評価した。2 つの非盲検の多施設試験を行い、G T 1、G T 2 または G T 3 感染対象において、R B V ありまたはなしで、化合物 1 (2 0 0 または 3 0 0 m g (Q D)) および化合物 2 (4 0 または 1 2 0 m g (Q D)) の共投与の効力、安全性および薬物動態を評価した。10
検証処置期間全体にわたり、薬物動態分析用の血液試料を採集した。単回用量 (1 日目) 後、および定常状態 (4 週目) における化合物 1 および化合物 2 の薬物動態を、非コンバートメント法により評価した。

【 0 2 1 4 】

合計 2 7 4 名の対象に、R B V ありまたはなしで、化合物 1 および化合物 2 を投与した。化合物 1 および化合物 2 のどちらも、迅速な吸収を示し、T m a x は、2 から 4 時間の範囲となった。3 0 0 m g の後の定常状態での化合物 1 の曝露 (0 から 4 時間の曲線下面積) は、2 5 7 0 n g ・ h / m L であり、2 0 0 m g の投与後の曝露の約 3 . 7 倍であった。4 0 m g または 1 2 0 m g のどちらか一方の化合物 2 と、それぞれ 2 0 0 m g の化合物 1 との共投与により、化合物 2 の曝露は、それぞれ、1 5 7 または 3 7 2 n g ・ h / m L となった。3 0 0 m g の化合物 1 により、1 2 0 m g の化合物 2 の曝露が、さらに 2 0 % から 3 0 % 増加した。化合物 1 または化合物 2 の曝露における最小累積が、1 日目と比べて、4 週目に観察された。化合物 2 は、化合物 1 の曝露に最小限の影響を及ぼしたが、2 0 0 m g および 3 0 0 m g の化合物 1 は、1 2 0 m g の化合物 2 の曝露を、単独で投与した場合 3 から 4 倍、高めた。H C V 遺伝子型および R B V の共投与は、化合物 1 または化合物 2 の曝露に影響を及ぼさなかった。20

【 0 2 1 5 】

化合物 1 は非線形薬物動態を示し、用量の増加に伴って、曝露において用量比例を超える増加となる一方、化合物 2 の曝露は、化合物 1 と共投与した場合、ほぼ用量に比例して増加した。化合物 2 は、化合物 1 に最小限の影響しか及ぼさなかった一方、化合物 1 は、化合物 2 の曝露を増加させ、化合物 2 の曝露の増加は、化合物 1 の用量に依存した。化合物 1 または化合物 2 は、H C V 感染対象において、多回投与後に最小限の曝露の蓄積を有した。30

【 0 2 1 6 】

[実施例 9] 化合物 1 / 化合物 2 とソホスブビルとの間の薬物 - 薬物相互作用

化合物 1 + 化合物 2 とソホスブビルとの共投与中の、いずれかの潜在的相互作用を評価するため、第 1 相試験を行った。これは、1 6 名の健常な対象における非盲検の無作為化した多回用量の非絶食での試験であり、これらの対象は、2 つのコホートの一方に 1 : 1 に割り当てられて、化合物 1 4 0 0 m g (Q D) + 化合物 2 1 2 0 m g (Q D)、またはソホスブビル 4 0 0 m g (Q D) のどちらかを 7 日間 (期間 1) 投与され、次いで、さらに 7 日間 (期間 2) 化合物 1 4 0 0 m g (Q D) + 化合物 2 1 2 0 m g (Q D) とソホスブビル 4 0 0 m g (Q D) との組合せを投与された。各期間における試験の 1 日目および 7 日目に、集中的な薬物動態評価を行った。化合物 1 + 化合物 2 とソホスブビルとの間の薬物動態相互作用は、S A S を使用する反復測定分析によって評価した。安全性は、有害事象、バイタルサイン、E C G および臨床的検査室試験の判定によって評価した。40

【 0 2 1 7 】

定常状態の化合物 1 および化合物 2 による共投与により、ソホスブビル C m a x および A U C _{2 4} が、それぞれ 6 6 % および 1 2 5 % 増加した。主要な循環ソホスブビル代謝産物である G S - 3 3 1 0 0 7 の C m a x および A U C _{2 4} は、最小限の影響を受け (2 1 50

%以下の差異)、 C_{24} は85%、増加した。化合物1および化合物2の曝露は、ソホスブビルにより最小限の影響を受けた(16%以下の差異)。報告された有害事象にパターンはなく、新規の安全性問題は特定されなかった。

【0218】

この試験により、化合物1および化合物2とソホスブビルとを共投与するための用量調節を必要としないことが示された。

【0219】

[実施例10] 健常な対象における単回および多回用量後の化合物2の薬物動態、耐容性および安全性

この試験の目的は、健常な成人において、単回漸増用量(SAD)および多回漸増用量(MAD)後の化合物2の薬物動態(PK)、安全性および耐容性、ならびに化合物2のPKに及ぼす食事の影響を決定することであった。これは、盲検で無作為化した、プラセボを対照とする第1相試験であった。SADの一部において、化合物2の1.5mgから600mgの範囲の7種の用量を評価した($n=53$ 、3:1の活性物対プラセボ比)。MADの一部において、30mgから600mg(QD)の用量の化合物2を10日間、評価した($n=39$ 、4:1の活性物対プラセボ比)。120mgの化合物2に及ぼす食事の影響を12名の健常な対象において、クロスオーバー方法で評価した。化合物2のPKパラメータは、非コンパートメント法を使用して推定した。安全性および耐容性は、この試験の全体にわたり評価した。

【0220】

化合物2の曝露は、1.5mgから120mgの用量範囲にわたり、用量比例を超えて増加した一方、PKは、120mgから600mgの用量範囲にわたり線形であった。化合物2の血漿中濃度は、3から5時間において T_{max} に達した。化合物2を10日間、投与した後(QD)、化合物2の定常状態での曝露は、第1の用量後の曝露に比べて53%高かった。化合物2の半減期は、20から22時間の範囲であった。化合物2の定常状態は、試験の5日目までに得られた。食事は、化合物2の生体利用率に対する効果は最小限であった(14%未満)。有害事象はすべて、軽度として評価された。臨床的に有意なバイタルサインまたは検査室の測定値は、この試験の過程中、観察されなかった。

【0221】

この試験により、化合物2のPKにより、QD投与、および食事と関わりのない投与が支持されることが示された。すべての用量レベルは十分に耐容されており、最大耐量は、本試験のSADおよびMAD部分において到達することはなかった。

【0222】

[実施例11] 8週間の化合物1と化合物2の組合せによる、HCV遺伝子型1の非肝硬変の未処置患者または処置を経験した患者における高いSVR

化合物1および化合物2の12週間の共投与は、高い持続性ウイルス陰性化(SVR)率となることを示し、HCV遺伝子型1(GT1)感染を有する非肝硬変患者において十分に耐容された。この実施例は、GT1感染を有する非肝硬変患者において、8週間、投与された化合物1および化合物2の組合せの効力および安全性データを示している。

【0223】

未処置またはペグ化インターフェロン処置を経験した患者に、1日1回、8週間、化合物1 300mg + 化合物2 120mgを投与した。処置後4週間時におけるSVR(SVR_4 ; HCV RNAは、COBAS TaqMan(登録商標)RT-PCR[検出の下限値は15IU/mLおよび定量の下限値は25IU/mL]を使用して測定した。)および安全性データを決定した。

【0224】

34名の患者が登録された: 男性56%、白人97%、GT1a 71%、非CC IL28B 68%、15%がベースラインにおいてF3段階の線維症を有しており、15%が処置を経験した。メジアン(範囲)HCV RNA \log_{10} IU/mLは、ベースラインにおいて6.5(2.9-7.5)であり、38%の患者は、HCV RNA

10

20

30

40

50

6,000,000 IU/mLを有した。8週間の処置後、34名(100%)の患者すべてがSVR₄を達成し、患者の97%がSVR₁₂を達成した。1名の患者が、試験薬物に関連しない進行性がんに起因する死亡のために、SVR₄の達成後、SVR₁₂を達成しなかった。さらなる深刻または重症なAEは報告されなかった。患者の10%超において観察された最も頻度の高いAEは、疲労(21%)および下痢(12%)であった。

【0225】

この試験により、ベースラインウイルス負荷、ベースラインウイルス負荷、以前の処置歴またはベースラインNS3および/もしくはNS5A変異の存在にかかわらず、8週間の処置を完了したGT1感染を有する未処置患者または処置を経験した患者すべてにおいて、化合物1と化合物2の組合せは、十分に耐容されて、高いSVR率を達成したことが示された。

10

【0226】

[実施例12] HCV遺伝子型2感染を有する非肝硬変患者における、8週間の化合物1+化合物2の組合せによる高いSVR率

HCV遺伝子型(GT)1または2の感染を有する非肝硬変患者において、12週間の化合物1+化合物2は十分に耐容されており、97-100%の間の持続性ウイルス陰性化(SVR)率を達成した。この実施例において、化合物1+化合物2を、8週間のより短期間、HCV GT2患者に共投与した。

【0227】

非肝硬変の未処置患者またはペグ化インターフェロン/リバビリン処置を経験した非応答者に、8週間、1日1回の化合物1 300mg+化合物2 120mgを投与した。処置の4週間後(SVR₄)におけるHCV RNA<25 IU/mLおよび安全性を評価した。

20

【0228】

GT2感染を有する54名の患者(GT2b 70%;非CC IL28B遺伝子型59%;処置経験者13%)をそれぞれ登録した。これらのGT2感染患者の平均ベースラインHCV RNA log₁₀ IU/mL±標準偏差は6.6±0.8であり、57%の患者が6M IU/mL以上のベースラインを有した。SVR₄は、GT2感染患者の98%(53/54)によって達成された。SVR₄にならなかったGT2感染患者は、6週目後、追跡から脱落し、この場合、HCV RNAが検出されなかった。AEによる他の中止はなかった。AEは、ほとんど軽度(1等級)であり、最も一般的なAEは疲労および頭痛であった。

30

【0229】

この試験により、HCV GT2感染を有する非肝硬変患者において、8週間、投与された化合物1および化合物2の組合せは、ベースラインウイルス負荷または以前の処置歴にかかわらず、十分に耐容されて高いSVRを達成したことが示された。

【0230】

[実施例13] HCV遺伝子型3感染を有する非肝硬変患者における、8週間、共投与された化合物1+化合物2による高いSVR率

肝硬変を有していない未処置HCV GT3感染患者に、1日1回、8週間、化合物1 300mg+化合物2 120mgを投与した。SVR₄(HCV RNAは、処置後4週間時において、定量の下限値[25 IU/mL]未満であった。)および安全性を評価した。

40

【0231】

29名の患者が登録された:男性52%、白人90%、GT3a 86%および非CC IL28B 62%。メジアン(範囲)HCV RNA log₁₀ IU/mLは、6.3(5.0-7.5)であり、24%の患者は、ベースラインにおいて、HCV RNA 6M IU/mLを有した。SVR₄は、患者の97%(28/29)によって達成された。患者は、現在まで、ウイルス学的失敗を経験していなかった。患者の1名は、血液採取に耐えられないので、処置後6週間時(この訪問時に、HCV RNA検出不能で

50

あった。)にこの試験を中止した。有害事象(AE)または深刻なAEを受けたことにより中止した患者はいなかった。AEの主要なものは、重症度が軽度であり、患者において報告された最も一般的なAE(患者の10%超)は、頭痛および疲労であった。

【0232】

この試験により、HCV GT3感染を有する未処置非肝硬変患者において、8週間、共投与された化合物1および化合物2の組合せは、十分に耐容され、高いSVR率を達成したことが示された。

【0233】

[実施例14] C型肝炎ウイルス遺伝子型3感染に対する、パリタプレビル/リトナビルおよびリバビリンを組み合わせた化合物2の抗ウイルス活性

HCV遺伝子型3感染を有する未処置非肝硬変患者における、パリタプレビル/リトナビルおよびリバビリンと共投与した化合物2の効力、薬物動態および安全性を、この多施設での第2相の非盲検試験において評価した。全員が遺伝子型3aである10名の患者に、1日1回、12週間、体重を基準とするリバビリンと共に、120mgの化合物2および150/100mgのパリタプレビル/リトナビルを投与した。患者の体重が<75kgの場合、1日の全用量1000mgのリバビリン、または体重が75kgの場合、1200mgのリバビリンを1日2回(BID)に分割した。

【0234】

9名(90%)の患者が、処置後の12週間および24週間時に持続性ウイルス陰性化を達成した。患者の1名は、処置の6週間時にウイルス学的失敗を経験した。この患者からの試料中のHCV変異体に関する配列分析により、ベースライン時およびブレイクスルー(breakthrough)後はNS3におけるA166S、ならびにベースライン時はA30Kおよびブレイクスルー後はNS5AにおいてリンクしているS24F+M28K+A30K変異体であると特定された。NS3 A166SもNS5A A30K変異体のどちらも、それぞれ、パリタプレビルまたは化合物2に対するいかなる抵抗をもたらさない。しかし、NS5A S24F+M28K+A30Kにリンクしている変異体は、野生型レプリコンのそれに比べて、化合物2のEC₅₀における>5000倍の増加をもたらした。この患者の化合物2の曝露は、コホートと同等である一方、パリタプレビルおよびリトナビルの曝露は、すべての患者のなかで、最低であった。深刻なまたは重症な有害事象、および初期の中止につながる有害事象は報告されなかった。

【0235】

この試験により、パリタプレビル/リトナビルおよびリバビリンを組み合わせた化合物2は、HCV遺伝子型3の感染に対して有効であることが確認された。

【0236】

[実施例15] 遺伝子型4、5または6感染を有する非肝硬変患者において、12週間、投与した化合物1+化合物2の100%SVR4および有利な安全性

この試験は、HCV遺伝子型4、5または6感染を有する非肝硬変患者において、12週間、共投与した化合物1および化合物2の効力および安全性を評価した。未処置患者またはpegインターフェロン/リバビリン処置を経験した患者に、12週間、1日1回の化合物1 300mg+化合物2 120mgを投与した。処置後4週間時における持続性ウイルス陰性化(SVR4; HCV RNAは、COBAS TaqMan(登録商標)RT-PCR[検出の下限値は15IU/mLおよび定量の下限値は25IU/mL])を使用して測定した。)および安全性データを評価した。

【0237】

遺伝子型4(n=22; 65%)、5(n=1; 3%)または6(n=11; 32%)感染を有する合計34名の患者が登録された: 男性53%、白人59%、62%は、非CC IL28Bを有しており、15%は処置を経験していた。メジアン(範囲)HCV RNA log₁₀ IU/mLは、ベースラインにおいて6.4(4.6-7.4)であり、35%の患者は、HCV RNA 6,000,000 IU/mLを有した。遺伝子型4、5または6感染を有する34名(100%)の患者すべてにより、SVR4が達成

10

20

30

40

50

された。報告された有害事象 (AE) は、ほとんど重症度は 1 等級 (軽度) と見なされ、すべての患者の 5 % 超において一般的な AE は、頭痛 (24 %)、下痢 (15 %)、疲労 (12 %)、吐き気 (9 %)、関節痛 (6 %)、めまい (6 %)、ドライマウス (6 %) および鼓腸 (6 %) であった。重症な AE、深刻な AE、AE による早期中止は報告されなかった。治療を受けている間、肝機能または他の検査異常は観測されなかった。

【0238】

この試験により、化合物 1 および化合物 2 の組合せは十分に耐容されることが示され、遺伝子型 4、5 または 6 感染を有する非肝硬変患者において 100 % の SVR 4 となることが実証された。GT 1、2 および 3 感染における、以前に報告された有望な効力を伴うこれらの結果により、この RBV を含まない、1 日 1 回の化合物 1 + 化合物 2 のレジメンの強力な臨床的汎遺伝子型活性が確立される。

10

【0239】

[実施例 16] 肝硬変を有する HCV 遺伝子型 1 感染患者における、12 週間、共投与された化合物 1 および化合物 2 の高い効力および有利な安全性

この試験は、代償性肝硬変を有する HCV GT 1 感染患者において、12 週間、投与された化合物 1 および化合物 2 の安全性および効力を評価した。未処置患者またはペグ化インターフェロン / リバビリン処置を経験した患者に、12 週間、1 日 1 回、化合物 1 200 mg + 化合物 2 120 mg を投与した。肝硬変は、肝生検 (メタビル F4)、フィブロスキャン (肝硬度 > 14.6 KPa) または血清マーカー (フィブロテストスコア 0.75 および APRI > 2) のどちらかにより決定した。処置後 12 週間時における SVR (SVR 12; HCV RNA レベルは、Roche COBAS TaqMan (登録商標) RT-PCR アッセイ [検出の下限値は 15 IU/mL および定量の下限値は 25 IU/mL] を使用して測定した。) および安全性を評価した。

20

【0240】

合計 27 名の患者が登録され、この集団は男性 74 %、白人 89 %、GT 1a 74 %、非 CC IL28B 85 %、HCV 処置経験者 26 % であり、全員が、ベースラインにおいて F4 の線維症スコアであることが報告された (1 名が不明)。メジアン (範囲) HCV RNA \log_{10} IU/mL は、6.7 (5.6 - 7.3) であり、93 % は、ベースラインにおいて、HCV RNA 6,000,000 IU/mL を有した。効力データは、患者 27 名のうち 26 名 (96 %) が SVR 12 を達成したことを示し、1 名の患者が、処置後 4 週間時において再発を経験した。大部分の有害事象 (AE) は、重症度が 1 等級 (軽度) または 2 等級 (中程度) と見なされ、試験薬物に関連していると思なされる、重症または深刻な AE を報告した患者はいなかった。AE により処置を早期に中止した患者はなく、患者の 10 % 超において報告された、最も頻度の高い AE は、疲労 (11 %) および頭痛 (11 %) であった。処置の間、臨床的に意味のある異常な肝機能または他の検査結果は観測されなかった。

30

【0241】

この試験により、代償性肝硬変を有する GT 1 感染患者において、化合物 1 と化合物 2 との IFN 不含およびリバビリン不含組合せによる処置は、ベースラインウイルス負荷または以前の処置歴にかかわらず、十分に耐容されて、12 週間の処置レジメン後に、96 % という高い SVR 12 率を達成することが示された。

40

【0242】

本発明の前述の説明は、例示および説明を提示するものであるが、包括的であること、または開示されているまさにそのものに本発明を限定することを意図するものではない。修正および変形は、上記の教示に照らして可能である、または本発明の実施から得ることができる。したがって、本発明の範囲は、特許請求の範囲およびこれらの均等物により定義されることが留意される。

【図 1】

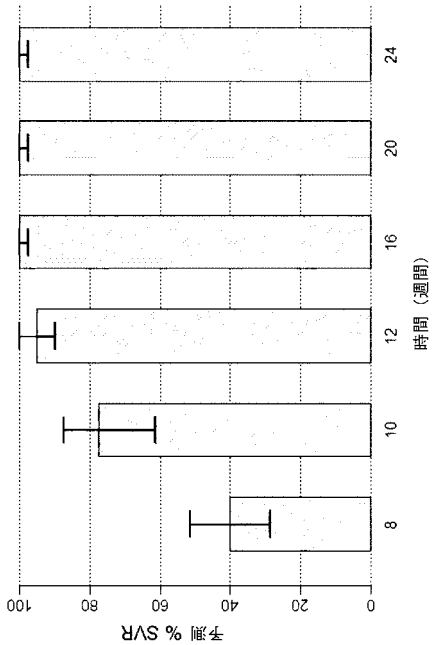


Figure 1

【図 2】

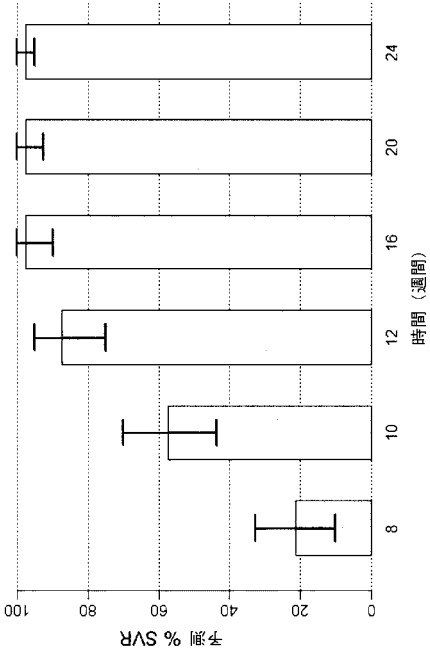


Figure 2

【図 3】

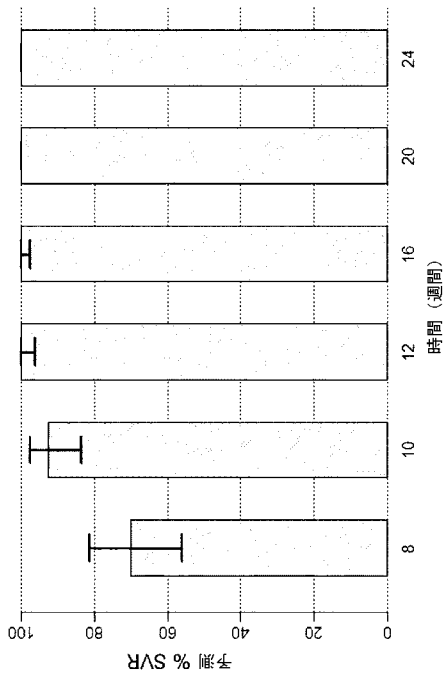


Figure 3

【図 4】

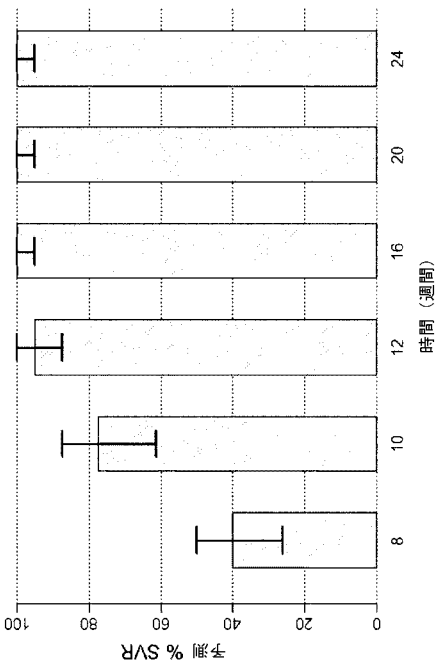
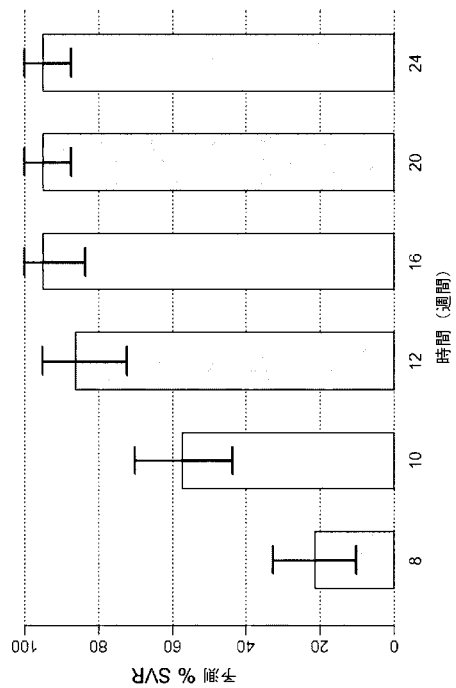


Figure 4

【図 5】



【図 6】

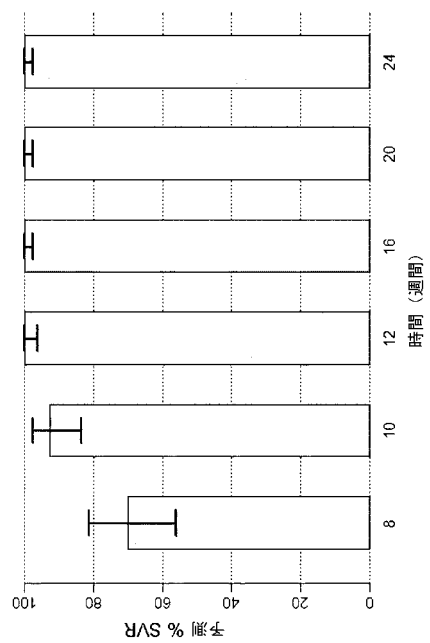
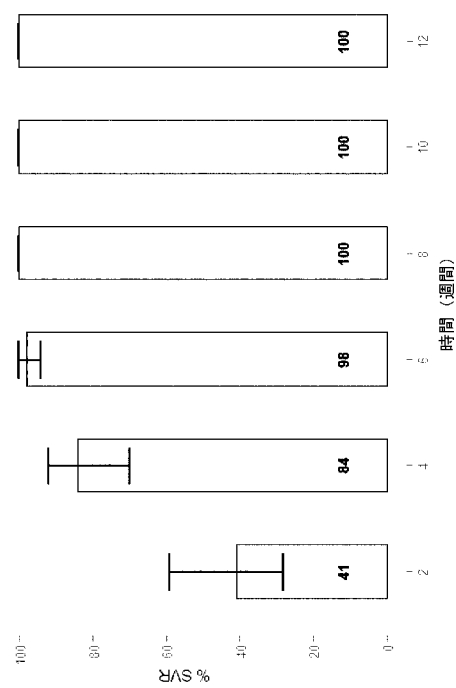


Figure 5

Figure 6

【図 7】



【図 8】

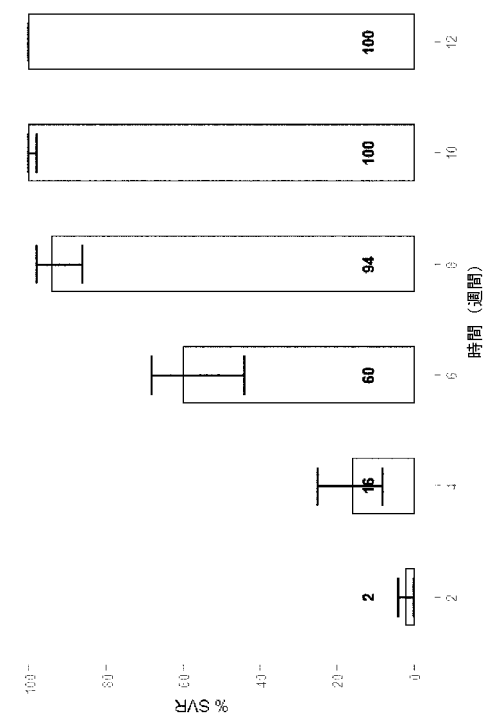


Figure 7

Figure 8

【 図 9 】

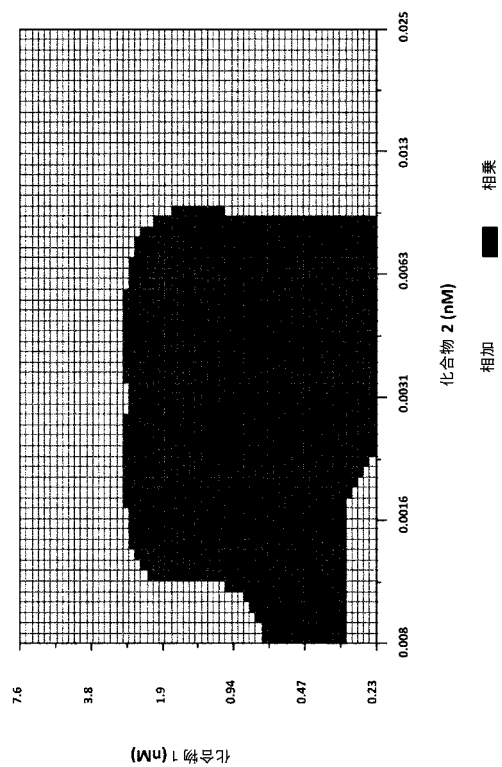


Figure 9

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01) C 0 7 D 401/14

(72)発明者 アンドリュー・エル・キャンベル
 アメリカ合衆国、イリノイ・６００４５、レイク・フォレスト、ステーブルウッド・レイン・５２
 ０

(72)発明者 サンディーブ・ダッタ
 アメリカ合衆国、イリノイ・６００６９、リンカーンシャー、チャールスタウン・コート・１

(72)発明者 チー・ウェイ・リン
 アメリカ合衆国、イリノイ・６００６１、バーノン・ヒルズ、アスペン・ポイント・ロード・３２
 ３

(72)発明者 ウェイ・リウ
 アメリカ合衆国、イリノイ・６００６０、マンデレイン、ダービー・レイン・１２８７

(72)発明者 ラジーブ・エム・メノン
 アメリカ合衆国、イリノイ・６００８９、バッファロー・グローブ、ピニオン・パイン・コート・
 ８１

(72)発明者 スフェン・メンシング
 ドイツ国、６８１６７・マンハイム、ランガー・シュラゲ・９５・アー

(72)発明者 トーマス・ジェイ・ボトサデツキ
 アメリカ合衆国、イリノイ・６０６５４、シカゴ、ノース・オーリンズ・ストリート・７２０・ビ
 ー

(72)発明者 ティアンリ・ワン
 アメリカ合衆国、イリノイ・６００４４、レイク・ブラフ、ノース・ワウキガン・ロード・２９５
 ３７、アパートメント・３０２

Fターム(参考) 4C063 AA05 BB01 CC26 DD03 EE01
 4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA15 BA25 BA31 BA32 DC32 MA02
 NA05 ZA75 ZB33 ZC75
 4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA12 MA02 MA04 MA07 NA05 ZA75
 ZB33 ZC75

【外国語明細書】
2018131439000001.pdf