

(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2017-19806

(P2017-19806A)

(43) 公開日 平成29年1月26日(2017.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/47 (2006.01)	A 6 1 K 36/47	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/765 (2006.01)	A 6 1 K 31/765	4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
審査請求 有 請求項の数 33 O L (全 48 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-151656 (P2016-151656)	(71) 出願人	512088671
(22) 出願日	平成28年8月2日 (2016.8.2)		ナボ ファーマシューティカルズ インコ
(62) 分割の表示	特願2013-536904 (P2013-536904)		ーポレイテッド
原出願日	平成23年10月31日 (2011.10.31)		アメリカ合衆国 9 4 1 0 5 カリフォル
(31) 優先権主張番号	61/434, 379		ニア州 サンフランシスコ ミッション
(32) 優先日	平成23年1月19日 (2011.1.19)	(74) 代理人	ストリート 2 0 1 スイート 2 3 7 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)		100102978
(31) 優先権主張番号	61/416, 249		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成22年11月22日 (2010.11.22)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 春名 雅夫
(31) 優先権主張番号	61/409, 335	(74) 代理人	100160923
(32) 優先日	平成22年11月2日 (2010.11.2)		弁理士 山口 裕孝
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		最終頁に続く	

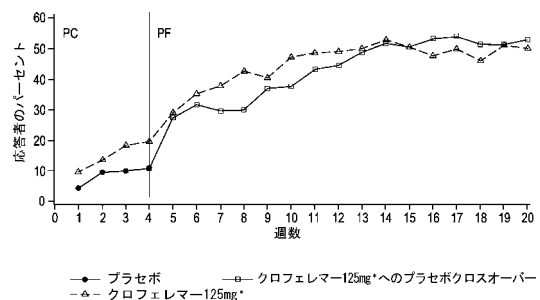
(54) 【発明の名称】 H I V 関連の下痢を治療するための方法および組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】薬物-薬物相互作用、薬物代謝への影響、または乱用の可能性が低い、HIV関連下痢の治療用薬物の提供。

【解決手段】HIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg〜約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

HIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

【請求項 2】

HIVが陽性である対象における便軟度を治療する方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

【請求項 3】

HIVが陽性である対象における便軟度を改善する方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

【請求項 4】

HIVが陽性である対象における水様下痢を軽減する方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

【請求項 5】

HIVが陽性である対象における1日あたりの便通の数を減らす方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

【請求項 6】

投与が約1ヶ月間～約6ヶ月間である、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

投与が約3日間～6ヶ月間である、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

症状の改善が3日目に始まる、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

症状の改善が3日目以後のより長い投与期間に伴って増加する、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

対象が白人またはヒスパニック系である、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

クロフェレマーを少なくとも8日間投与する、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

クロフェレマーを8日間～24週間投与する、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 13】

投与が約6ヶ月間である、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

投与が約6ヶ月またはそれ以上である、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

投与がHIV感染の期間中である、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項16】

クロフェレマーを4ヶ月間より長く投与した後で、治療に対する応答が増加する、請求項1～5、12および15のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

対象が、1日あたりの便通の数の減少、1日あたりの水様便通の数の減少、毎日の腹部の痛みまたは不快感のスコアの改善、毎日の便軟度のスコアの改善、便軟度の減少、対象が切迫感を経験した週あたりの日数の減少、対象が便失禁を経験した週あたりの日数の減少、または下痢の著しい悪化のための予定外の来院の減少のうち1つ以上を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、請求項1記載の方法。

10

【請求項18】

対象が毎日の便軟度のスコアの改善を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、請求項2記載の方法。

【請求項19】

対象が便軟度の減少を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、請求項3記載の方法。

【請求項20】

対象が1日あたりの水様便通の数の減少を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、請求項4記載の方法。

20

【請求項21】

対象が1日あたりの便通の数の減少を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、請求項5記載の方法。

【請求項22】

症状の増加または軽減がベースラインから測定される、請求項17～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項23】

対象がHIV関連下痢またはHAART関連下痢と関連した便失禁を経験する週あたりの日数を減少させる方法であって、HIVまたはHAARTと関連した便失禁を経験している対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

30

【請求項24】

HIVが陽性である男性の対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、それを必要とする男性の対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

【請求項25】

プロテアーゼ阻害剤を前もって使用しているHIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、プロテアーゼ阻害剤を前もって使用している男性の対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

40

【請求項26】

d-IBSと関連した異常な便軟度を治療する方法であって、125mgのクロフェレマーを1日2回、少なくとも1ヶ月間対象に投与することを含む、方法。

【請求項27】

50

クロフェレマーを1ヶ月間～2ヶ月間投与する、請求項26記載の方法。

【請求項28】

クロフェレマーを約1ヶ月間～約3ヶ月間またはそれ以上投与する、請求項26記載の方法。

【請求項29】

対象が女性である、請求項26のいずれか一項記載の方法。

【請求項30】

d-IBSと関連した腹痛を治療する方法であって、125mgのクロフェレマーを1日2回、少なくとも1ヶ月間対象に投与することを含む、方法。

【請求項31】

クロフェレマーを1ヶ月間～2ヶ月間投与する、請求項30記載の方法。

【請求項32】

クロフェレマーを約1ヶ月間～約3ヶ月間またはそれ以上投与する、請求項30記載の方法。

【請求項33】

対象が女性である、請求項30のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2010年10月31日出願の米国特許仮出願第61/408,622号；2010年11月2日出願の米国特許仮出願第61/409,335号；2010年11月22日出願の米国特許仮出願第61/416,249号；および2011年1月19日出願の米国特許仮出願第61/434,379号の恩典を主張するものである。これらの出願のそれぞれの全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

背景

下痢は、下痢止め薬の広範な使用にもかかわらず、生活の質にマイナスの影響を及ぼし、高活性抗レトロウイルス療法(HAART)時代のHIVに感染した対象にとっては依然として重要な問題である。原因は多々あり、HIV腸疾患、稀な微生物因子の異常増殖、一般的な腸内病原菌による悪性病変、およびHAART療法そのものの有害作用が挙げられる(Kartalija 1999)。

【0003】

定義および報告の方法はさまざまであるが、すべてのHIV-AIDSである対象の約半数は、自分の病気の期間中どの時点かで下痢を起こすと推定されている。下痢の発生率はHAARTの導入の間変わらなかったが、下痢の病因は、感染以外の原因の増加および日和見感染の原因の減少とともに大きく変化した。

【0004】

下痢を管理することは、抗ウイルス薬療法の全体的な有効性ならびに生活の質を改善し、かつHIVが陽性である対象における体重減少を抑制するのに役立つだろう。下痢は抗レトロウイルス薬の服薬順守の低下につながり、かつ/またはARVレジメンの切り替えを余儀なくさせることがある。下痢はまた、抗レトロウイルス薬濃度の低下に関連しており、このことは、適切な治療がARV薬の吸収を改善しうることを示唆している。集団全体で、薬物治療レジメンを順守し、かつ適切なARVレベルを維持することは、このウイルスの薬剤耐性株の発生を最小限に抑えるために重要である。したがって、HIVが陽性である対象における薬物関連の下痢は、より効果的な管理を必要とする、重要で満たされていない臨床ニーズを表している。現在処方される治療法は、部分的に有効であるにすぎないか、または便秘や薬物依存といった容認できない副作用に悩まされている。薬物-薬物相互作用、薬物代謝への影響、または乱用の可能性が低い、HIV関連下痢の治療用薬物の開発は、HIVに感染した対象にとって重要な利益をもたらすだろう。

【発明の概要】

【0005】

概要

本明細書には、下痢を予防する、改善するおよび/または治療する方法が開示される。一態様では、本明細書に記載の方法は、HIV関連下痢および高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を予防する、改善する、または治療する。

【0006】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法が提示され、この方法は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

10

【0007】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象における便軟度(stool consistency)を治療する方法が提示され、この方法は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

20

【0008】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象における便軟度を改善する方法が提示され、この方法は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

【0009】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象における水様下痢を軽減する方法が提示され、この方法は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

30

【0010】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象における1日あたりの便通(bowel movement)の数を減らす方法が提示され、この方法は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

【0011】

一態様では、投与は約1ヶ月間～約5ヶ月間である。一態様では、投与は約1ヶ月間～約6ヶ月間である。一態様では、投与は約6ヶ月間を包含する。別の態様では、投与は6ヶ月間またはそれ以上を包含する。

40

【0012】

一態様では、投与は約3日間～5ヶ月間である。一態様では、投与は約3日間～6ヶ月間である。

【0013】

一態様では、症状の改善は3日目に始まる。

【0014】

一態様では、症状の改善は3日目以後のより長い投与期間に伴って増加する。

【0015】

一態様では、対象は白人またはヒスパニック系である。

50

【0016】

一態様では、クロフェレマーは少なくとも8日間投与される。

【0017】

一態様では、クロフェレマーは8日間～24週間、または8日間～26週間投与される。

【0018】

一態様では、対象が、1日あたりの便通の数の減少、1日あたりの水様便通の数の減少、毎日の腹部の痛みまたは不快感のスコアの改善、毎日の便軟度のスコアの改善、便軟度スコア(水様から有形まで)の減少、対象が切迫感を経験した週あたりの日数の減少、対象が便失禁を経験した週あたりの日数の減少、または下痢の著しい悪化のための予定外の来院の減少のうち1つ以上示した場合、その対象は治療されたとみなされる。

10

【0019】

一態様では、対象が毎日の便軟度のスコアの改善を示した場合に、その対象は治療されたとみなされる。

【0020】

一態様では、対象が便軟度の減少を示した場合に、その対象は治療されたとみなされる。

【0021】

一態様では、対象が1日あたりの水様便通の数の減少を示した場合に、その対象は治療されたとみなされる。

【0022】

一態様では、対象が1日あたりの便通の数の減少を示した場合に、その対象は治療されたとみなされる。

20

【0023】

一態様では、症状の増加または減少はベースラインから測定される。

【0024】

一態様では、投与は約5ヶ月間である。別の態様では、投与は約6ヶ月間である。

【0025】

一態様では、投与は約5ヶ月またはそれ以上である。別の態様では、投与は約6ヶ月またはそれ以上である。

【0026】

一態様では、投与はHIV感染の期間中である。

30

【0027】

一態様では、クロフェレマーを4ヶ月より長く投与した後で、治療に対する応答が増加する。

【0028】

[本発明1001]

HIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

40

[本発明1002]

HIVが陽性である対象における便軟度を治療する方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

[本発明1003]

HIVが陽性である対象における便軟度を改善する方法であって、

50

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

[本発明1004]

HIVが陽性である対象における水様下痢を軽減する方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

10

[本発明1005]

HIVが陽性である対象における1日あたりの便通の数を減らす方法であって、

それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

[本発明1006]

投与が約1ヶ月間～約6ヶ月間である、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

投与が約3日間～6ヶ月間である、本発明1001～1005のいずれかの方法。

20

[本発明1008]

症状の改善が3日目に始まる、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1009]

症状の改善が3日目以後のより長い投与期間に伴って増加する、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1010]

対象が白人またはヒスパニック系である、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1011]

クロフェレマーを少なくとも8日間投与する、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1012]

クロフェレマーを8日間～24週間投与する、本発明1001～1005のいずれかの方法。

30

[本発明1013]

投与が約6ヶ月間である、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1014]

投与が約6ヶ月またはそれ以上である、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1015]

投与がHIV感染の期間中である、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1016]

クロフェレマーを4ヶ月間より長く投与した後で、治療に対する応答が増加する、本発明1001～1005、1012および1015のいずれかの方法。

40

[本発明1017]

対象が、1日あたりの便通の数の減少、1日あたりの水様便通の数の減少、毎日の腹部の痛みまたは不快感のスコアの改善、毎日の便軟度のスコアの改善、便軟度の減少、対象が切迫感を経験した週あたりの日数の減少、対象が便失禁を経験した週あたりの日数の減少、または下痢の著しい悪化のための予定外の来院の減少のうち1つ以上を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、本発明1001の方法。

[本発明1018]

対象が毎日の便軟度のスコアの改善を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、本発明1002の方法。

[本発明1019]

50

対象が便軟度の減少を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、本発明1003の方法。

[本発明1020]

対象が1日あたりの水様便通の数の減少を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、本発明1004の方法。

[本発明1021]

対象が1日あたりの便通の数の減少を示した場合、その対象は治療されたとみなされる、本発明1005の方法。

[本発明1022]

症状の増加または軽減がベースラインから測定される、本発明1017～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

対象がHIV関連下痢またはHAART関連下痢と関連した便失禁を経験する週あたりの日数を減少させる方法であって、HIVまたはHAARTと関連した便失禁を経験している対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

[本発明1024]

HIVが陽性である男性の対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、それを必要とする男性の対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

[本発明1025]

プロテアーゼ阻害剤を前もって使用しているHIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、プロテアーゼ阻害剤を前もって使用している男性の対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む、方法。

[本発明1026]

d-IBSと関連した異常な便軟度を治療する方法であって、125mgのクロフェレマーを1日2回、少なくとも1ヶ月間対象に投与することを含む、方法。

[本発明1027]

クロフェレマーを1ヶ月間～2ヶ月間投与する、本発明1026の方法。

[本発明1028]

クロフェレマーを約1ヶ月間～約3ヶ月間またはそれ以上投与する、本発明1026の方法。

[本発明1029]

対象が女性である、本発明1026のいずれかの方法。

[本発明1030]

d-IBSと関連した腹痛を治療する方法であって、125mgのクロフェレマーを1日2回、少なくとも1ヶ月間対象に投与することを含む、方法。

[本発明1031]

クロフェレマーを1ヶ月間～2ヶ月間投与する、本発明1030の方法。

[本発明1032]

クロフェレマーを約1ヶ月間～約3ヶ月間またはそれ以上投与する、本発明1030の方法。

[本発明1033]

対象が女性である、本発明1030のいずれかの方法。

他の態様は以下に開示される。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【0029】

【図1】図1は、安全性解析対象集団（safety population）のプラセボフリー期へのクロスオーバーにおいて臨床応答を有する被験者を示す。

【図2】図2は、安全性解析対象集団のプラセボフリー期へのクロスオーバーにおいて便軟度応答を有する被験者を示す。

【図3】図3は、応答者の割合の治療差(クロフェレマー125mg 1日2回 対プラセボ)を、関連する信頼区間およびp値とともに示すサブグループ解析を表す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

詳細な説明

本明細書に記載の方法は、有効量のプロアントシアニジンポリマー、例えばクロフェレマーを、例えばHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を有する対象に投与することを含む。

【0031】

プロアントシアニジンは濃縮タンニンの1群である。薬用植物、例えばピカンサス・アングレニス(*Pycanthus angolensis*)およびバフィア・ニチダ(*Baphia nitida*)からの粗抽出物は、動物実験で下痢止めの性質があることが示されている(Onwukaeme and Anuforo, 1993, *Discovery and Innovation*, 5:317; Onwukaeme and Lot, 1991, *Phytotherapy Res.*, 5:254)。タンニンが含まれている粗抽出物、特にイナゴマメの莢およびクリの木からの抽出物は、治療薬または予防薬として提案されている(米国特許第5,043,160号；ヨーロッパ特許第481,396号)。

【0032】

プロアントシアニジンは、同一のまたは異なるモノマー構造であってよい、少なくとも2つ以上のモノマー単位から構成される。モノマー単位(一般には「ロイコアントシアニジン」と呼ばれる)は、一般的にカテキン、エピカテキン、ガロカテキン、ガロエピカテキン、フラバノール、フラボノール、およびフラバン-3,4-ジオール、ロイコシアニジンおよびアントシアニジンを含む単量体フラボノイドである。したがって、そのポリマー鎖は異なる構造単位に基づき、それらは多様な重合体プロアントシアニジンおよび多数の可能な異性体をもたらす(Hemingway et al., 1982, *J. C. S. Perkin*, 1:1217)。フラボノイド3-オール単位の比較的大きいポリマーは、ほとんどの植物において優勢であり、6個以上の単位を含む、2,000ダルトン超の平均分子量をもつことが知られている(Newman et al., 1987, *Mag. Res. Chem.*, 25:118)。

【0033】

プロアントシアニジンポリマーは、多種多様な植物、特に木のような成長傾向を示す植物(例えば、クロトン属植物(*Croton* spp.)およびカロフィラム属植物(*Calophyllum* spp.))に見いだされる。南米で見つかったクロトン・サクタリス(*Croton sakutaris*)、クロトン・ゴシッピホリウス(*Croton gossypifolius*)、クロトン・パラノスチマ(*Croton palanostima*)、クロトン・レクレリ(*Croton lechleri*)、クロトン・エリスロキルス(*Croton erythrochilus*)およびクロトン・ドラコノイデス(*Croton draconoides*)を含む、いくつかの異なるクロトン属の樹種は、サングレ・デ・ドラゴ(Sangre de Drago)または「ドラゴンの血」(Dragon's Blood)と呼ばれる赤色の粘性ラテックス樹液を産生する。米国特許第5,211,944号は、クロトン属植物からの水溶性プロアントシアニジンポリマー組成物の単離と、該組成物の抗ウイルス薬としての使用を最初に記載した(Ubillas et al., 1994, *Phytomedicine*, 1:77も参照されたい)。プロアントシアニジンポリマー組成物は、呼吸器合胞体、インフルエンザ、パラインフルエンザおよびヘルペスウイルスなどの種々のウイルスに対する抗ウイルス活性をもつことが示された。米国特許第5,211,944号はさらに、カロフィラム・イノフィラム(*Calophyllum inophyllum*)からの水溶性プロアントシアニジンポリマー組成物の単離と、この組成物の抗ウイルス薬としての使用を開示している。

【0034】

本明細書に記載の方法において有用な、代表的なプロアントシアニジンポリマー組成物

10

20

30

40

50

は、好ましくは、当技術分野で公知の任意の方法によってクロトン属植物またはカロフィラム属植物から単離される。例えば、プロアントシアニジンポリマー組成物は、米国特許第5,211,944号またはUbillas et al., 1994, Phytomedicine 1:77-106に開示された方法によってクロトン属植物またはカロフィラム属植物から単離することができる。

【0035】

本明細書に記載の方法において有用なプロアントシアニジンポリマー組成物はまた、合成的技法を用いてインビトロで製造することも可能である。

【0036】

ある特定の態様において、本明細書に記載の方法において有用なプロアントシアニジンポリマー組成物はクロフェレマーである。

10

【0037】

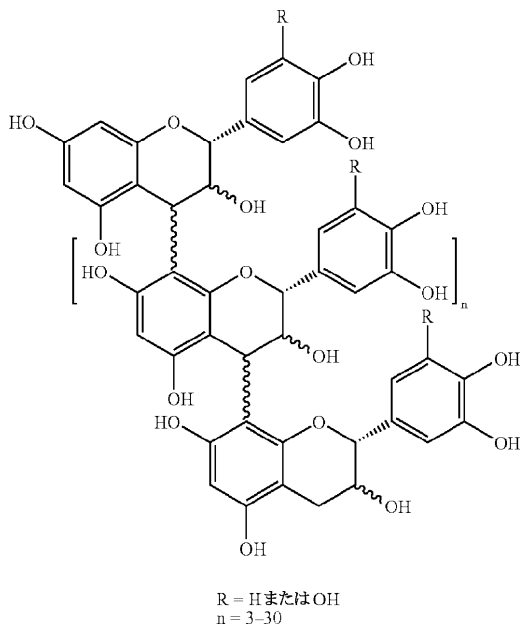
クロフェレマーは、トウダイグサ科(Euphorbiace)の植物クロトン・レクレリの赤色粘性ラテックスから抽出および精製されたオリゴマーのプロアントシアニジンである。この植物は熱帯中央アメリカと南アメリカ全体に広く分布しており、そして下痢の治療を含めて、その薬効(McRae 1988)について民族植物学者および地元治療師によって広く認識されている。クロフェレマーは、CFTR(嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子)塩化物(Cl^-)チャネルの管腔遮断を介して、その抗下痢効果を発揮すると考えられる。クロフェレマーは、コレラ毒素、フォルスコリン、大腸菌(E coli)LTおよびSTa毒素により媒介される Cl^- 分泌に対するインビトロ活性を示し、かつCFTRチャネルへのその効果を介してCT処理マウスでの電解質および体液貯留を正常化することが実証された(Gabriel 1999、Fischer 2004、Adam 2005)。クロフェレマーはまた、CFTRの活性化を介して分泌性下痢を引き起こすとも考えられている(Kunzelmann 2002)腸管毒素原性大腸菌によるヒトの分泌性下痢を、大幅に改善した(DiCesare 2002)。CFTRチャネルの遮断は、人間にマイナスの結果をもたらすと予想され得、さらに嚢胞性線維症によく似た症状も呈する。しかし、クロフェレマーはヒトでは全身バイオアベイラビリティを実質的に示さない。試験したとき、結果として、GI管からのクロフェレマーの吸収はほとんどあるいは全くなく、クロフェレマーは通常の男性の対象にとって十分耐えられることが示された。このように、クロフェレマーの作用部位は消化管において局所的である。

20

【0038】

クロフェレマー(CAS 148465-45-6)は、トウダイグサ科のクロトン・レクレリのドラゴンの血に由来する、さまざまな鎖長のオリゴマープロアントシアニジンである。クロフェレマーは約1500ダルトン～約2900ダルトンの平均分子量を有する。クロフェレマーを構成するモノマーには、カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、およびエピガロカテキンが含まれる。クロフェレマーの鎖長は約3～約30単位の範囲であり、平均鎖長は約8単位である。クロフェレマーの構造を以下に示す。

30



10

ここで、平均 $n=6$ である。

【0039】

クロフェレマーを単離するための別の方法は、米国特許出願公開第2005/0019389号に見いだすことができ、その内容は本明細書に明示的に組み入れられる。

20

【0040】

他の態様において、クロトン属植物またはカロフィルム属植物から得られた生のラテックス、あるいはクロトン属植物またはカロフィルム属植物から得られた抽出物は、本明細書に記載の方法に有用である。代表的な抽出物は、Persinos et al., 1979, J. Pharma. Sci. 68:124およびSethi, 1977, Canadian J. Pharm. Sci. 12:7に記載される。

【0041】

「改善する」、「改善」、「向上」または同様の用語は、例えば、一人の対象または少なくとも少数の対象において生じる、例えば、少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%の、またはこれらの値のいずれか2つの間の範囲の、検出可能な改善または改善に一致する検出可能な変化を指す。そうした改善または変化は、クロフェレマーで治療しなかった対象(未治療の対象は同じまたは同様の疾患、状態、症状などを有するか、発症しやすい)と比べて、治療した対象に観察され得る。疾患、状態、症状またはアッセイパラメータの改善は、主観的または客観的に、例えば、対象による自己評価、臨床医の評価により、または適切なアッセイもしくは測定を行うことにより、判定することができる。改善は一時的、長期的または永久的であり得る。あるいは、改善は、クロフェレマーを対象に投与しているか、本明細書や他の引用文献に記載されるアッセイもしくは他の方法で使用する間またはその後の関連する時間において、例えば、以下に記載の時間枠内で、またはクロフェレマーの投与もしくは使用後約1時間から、対象がそのような治療を受けた後約7日間、2週間、28日間、または1、3、6、9ヶ月もしくはそれ以上において、変動し得る。

30

40

【0042】

例えば症状、分子のレベルまたは生物活性などの「調節」とは、例えば、その症状または活性などが検出可能に増加または減少することを意味する。そうした増加または減少は、クロフェレマーで治療しなかった対象(未治療の対象は同じまたは同様の疾患、状態、症状などを有するか、発症しやすい)と比べて、治療した対象に観察され得る。そうした増加または減少は、少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、1000%もしくはそれ以上、またはこれらの値のいずれか2つの間の任意の範囲内であり得る。調節は主観的または客観的に確認することができる。調節は一時的、長期的または永久的であり得る。あるいは、調節は、クロフェレマーを対象に投与し

50

ているか、本明細書や他の引用文献に記載されるアッセイもしくは他の方法で使用している間、またはその後の関連する時間において、例えば、以下に記載の時間内で、またはクロフェレマーの投与もしくは使用の約1時間から、対象がクロフェレマーを受けた後約2週間、28日間、または3、6、9ヶ月もしくはそれ以上において、変動し得る。

【0043】

化合物の「予防的に有効な量」という用語は、対象への単回または複数回投与時に、下痢、例えばHIV関連下痢を予防または治療するのに有効である、クロフェレマーの量を指す。

【0044】

本明細書中で用いる「対象」には、HIV関連下痢もしくはHAART関連下痢を起こす可能性があるか、またはそうでなければ本明細書に記載するようにクロフェレマーの投与から恩恵を受ける可能性がある生物、例えばヒトおよび非ヒト動物が含まれる。用語「非ヒト動物」には、HIV関連下痢またはHAART関連下痢のリスクがある、すべての脊椎動物、例えば非ヒト霊長類などの哺乳動物、その他の哺乳動物、例えばげっ歯類、およびヒツジ、イヌ、ウシなどが含まれる。HIV関連下痢またはHAART関連下痢のリスクがある対象は、HIV感染症を発症するまたはHIV感染症にかかる危険性がある対象を含むものとする。

【0045】

化合物の「予防的に有効な量」という用語は、対象への単回または複数回投与時に、下痢を予防または治療するのに有効である、クロフェレマーの量を指す。

【0046】

「投与」または「投与する」という用語には、意図した機能を果たすために対象にクロフェレマーを導入する経路が含まれる。使用できる投与経路の例としては、注射、経口、吸入、膣、直腸および経皮が挙げられる。薬学的製剤は各投与経路に適した形態で与えられる。例えば、こうした製剤は、錠剤もしくはカプセル剤の形態で、または注射剤、吸入剤、軟膏剤もしくは坐剤により投与される。投与はまた、注射、点滴または吸入による投与；ローションまたは軟膏による局所投与；および坐剤による直腸投与とすることもできる。経口投与が好適である。投与経路に応じて、クロフェレマーは、その意図された機能を果たす能力に悪影響を及ぼす可能性がある自然条件からそれを保護するために、選択された材料でコーティングするか、その材料中に配置することができる。クロフェレマーは、単独で、あるいは上述したような1種以上の別の薬剤もしくは薬学的に許容される担体と、またはその両方と組み合わせて、投与することができる。クロフェレマーの代表的な腸溶性コーティング形態は、例えば、米国特許第7,556,831号に記載される。

【0047】

1種以上のさらなる治療薬との「組み合わせ」での投与には、同時(併用)投与および任意の順序での連続投与が含まれる。

【0048】

当業者には容易に明らかであるように、有用なインビボ投与量および特定の投与方法は、年齢、体重、治療される哺乳動物種、用いられる特定の化合物、および/またはこうした化合物が使用される特定の用途に応じて、変化しうる。有効な投与量レベル、すなわち所望の結果を達成するために必要な投与量レベルの決定は、一般的な薬理学的方法を用いて、本明細書に提示されるデータを踏まえて、当業者によって達成され得る。クロフェレマーに関しては、1週間にわたって水様便を少なくすることが望まれる場合、125mgクロフェレマーを1日2回投与して水様下痢を治療することが有利であり得る。また、便軟度の改善が望まれる場合は、500mgを1日2回用いて治療することが有利である。

【0049】

「クロフェレマーを得る」などの場合の「得る」という用語は、クロフェレマーを購入する、合成する、単離する、抽出する、または他の方法で取得することを含むものとする。

【0050】

化合物の「予防的に有効な量」という用語は、対象への単回または複数回投与時に、適

10

20

30

40

50

応症を予防または治療するのに有効である、クロフェレマーの量を指す。一態様では、適用症はHIV関連下痢である。

【0051】

治療の方法

本明細書には、HIV感染またはHIV感染のHAART療法によって引き起こされる下痢または症状を治療、予防または軽減する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のクロフェレマーを投与することを含む方法が提供される。本明細書に記載の方法を用いて治療または予防できる代表的な下痢として、HIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢が挙げられる。

【0052】

一態様において、HIV関連下痢の治療には、例えば、HIV関連下痢またはHAART関連下痢の以下の症状の改善が含まれる：1日あたりの便通の数(頻度)の減少、1日あたりの水様便通の数の減少、症状頻度(切迫感、便失禁)の減少、症状の重症度(腹部の痛みまたは不快感)の減少、毎日の便軟度スコア(水様から有形まで)の減少、または水様便から有形便に至る便軟度の減少など。

【0053】

ある特定の態様において、治療は週あたり2回以下の水様の便通として定義される。より具体的には、治療は、クロフェレマーによる治療の4週間のうち少なくとも2週間における1週あたり2回以下の水様便通として定義される。

【0054】

他の特定の態様において、治療はまた、例えば、1日あたりの便通の数の減少、1日あたりの水様便通の数の減少、毎日の腹部の痛みまたは不快感のスコアの改善、毎日の便軟度のスコアの改善、対象が切迫感を経験した週あたりの日数の減少、対象が便失禁を経験した週あたりの日数の減少、または下痢の著しい悪化のための予定外の来院の減少、のうち1つ以上を含むことができる。

【0055】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法が提供される。下痢の治療は、例えば、1日あたりの便通の数の減少、1日あたりの水様便通の数の減少、毎日の腹部の痛みまたは不快感のスコアの改善、毎日の便軟度のスコアの改善、便軟度の減少、対象が切迫感を経験した週あたりの日数の減少、対象が便失禁を経験した週あたりの日数の減少、または下痢の著しい悪化のための予定外の来院の減少、のうち1つ以上を含むことができる。

【0056】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象における便軟度を治療する方法が提供され、該方法では、その日または数日または数週間にわたって測定して、毎日の便軟度スコアの改善および/または便軟度スコアの減少が見られた場合に、対象は治療されたとみなされる。この減少はベースライン(基準値)から測定され得る。ベースラインは、クロフェレマーによる治療に先立つ数日以上1週間以内に決定され得る。治療は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

【0057】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象における便軟度を改善する方法が提供され、該方法では、その日または数日または数週間にわたって便軟度の改善および/または便軟度の減少が見られた場合に、対象は治療されたとみなされる。この改善はベースラインから測定され得る。ベースラインは、クロフェレマーによる治療に先立つ数日以上1週間以内に決定され得る。治療は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

【0058】

一局面において、本明細書には、HIVが陽性である対象における水様下痢を軽減する方法が提供され、該方法では、対象が、クロフェレマーを投与したその日および/または数日間、1週間もしくは数週間にわたって、水様便通の数の減少を経験した場合に、その対象は治療されたとみなされる。この減少はベースラインから測定され得る。ベースラインは、クロフェレマーによる治療に先立つ数日以上1週間以内に決定され得る。治療は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

【0059】

一局面において、本明細書には、1日あたりの便通の数を減らす方法が提示され、該方法では、ベースラインから測定して、1日あたりの便通の数の減少が見られた場合に、対象は治療されたとみなされる。ベースラインは、クロフェレマーによる治療に先立つ数日以上1週間以内に決定され得る。治療は、それを必要とする対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。

【0060】

クロフェレマーは、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、または1日4回、または必要に応じてさらに頻繁に投与することができる。クロフェレマーは、例えば約25mg 1日2回～約3000mg 1日3回の用量で投与され、好ましくはクロフェレマーは1日あたり約125mg～約1000mg投与される。別の態様では、クロフェレマーは症状に応じて125mg 1日2回～約500mg 1日2回投与される。別の態様では、クロフェレマーは125mg 1日2回として投与される。別の態様では、クロフェレマーは500mg 1日2回として投与される。クロフェレマーは、例えば錠剤形態、粉形態、液体形態またはカプセルの状態で、経口的に投与することができる。

【0061】

代表的な態様では、対象は250、500または1000mg/日のクロフェレマーを投与される。

【0062】

特定の態様では、対象は125、250または500mgを経口的に1日2回(p.o. b.i.d)投与される。前記方法のための他の適切な投与量は医療専門家または対象によって決定され得る。毎日投与されるクロフェレマーの量は、対象の体重、年齢、健康状態、性別または病状に基づいて増減することができる。当業者は、本開示および以下の実施例に提示されるデータに基づいて、対象のための適正量を決定することができるだろう。

【0063】

他の態様では、対象はクロフェレマーで2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24週間もしくはそれ以上または26週間もしくはそれ以上治療される。一態様では、対象は罹病期間中クロフェレマーを投与される。治療期間は疾患のタイプと長さに応じて変えることができ、適切な治療期間は本開示の恩恵にあずかる当業者によって容易に決定され得る。治療は、感染前、感染中、または疑わしい感染の後であって、下痢を軽減するまたは止めるために医療専門家によって提案された期間とすることができる。

【0064】

それを必要とする対象には、HIV関連下痢もしくはHAART関連下痢を有するかもしくは起こしやすい対象、またはHIV関連下痢もしくはHAART関連下痢を有するヒトが含まれる。

【0065】

本明細書中で用いる場合、治療に有効な量とは、ヒトまたは非ヒト対象に投与した際に、症状の改善などの治療効果を与えるのに有効な量、例えば、HIV関連下痢の症状を軽減するのに有効な量を意味する。

【0066】

特定の態様によれば、クロフェレマーは、例えば抗下痢薬または抗HIV薬(例えば、抗レトロウイルス薬など)を含む、他の化合物と組み合わせて投与することができる。

10

20

30

40

50

【0067】

一局面によれば、本明細書には、プロテアーゼ阻害剤を前もって使用しているHIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法が提供され、この方法は、それを必要とする男性の対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。本明細書中で用いる場合、「前もって使用する」には、例えば、クロフェレマー療法に先立ってプロテアーゼ阻害剤(PI)を使用している対象、またはクロフェレマー療法と重なるが、クロフェレマー療法の初回投与に先立ってPIの使用が始まった対象が含まれる。

10

【0068】

薬学的製剤

また、本明細書には、有効量の本明細書に記載のクロフェレマーおよび薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物が提供される。さらなる態様では、有効量はHIV関連下痢および/またはHAART関連下痢を治療するのに有効な量である。

【0069】

クロフェレマーの調製および使用の例は、米国特許第7,556,831号、米国特許出願公開第20070254050号および米国特許出願公開第20080031984号に記載されており、これらの全てはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0070】

一態様は、クロフェレマーおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を包含する。

20

【0071】

本明細書に記載の薬学的組成物は添加剤をさらに含むことができ、例えば、希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤または甘味剤の1種以上を含む。組成物は、所定のコーティングおよび非コーティング錠、硬質および軟質ゼラチンカプセル剤、糖衣錠、トロッチ剤、ウエハーシート剤、ペレット剤および密封パッケージ内の粉剤として製剤化することができる。例えば、組成物は、局所使用のために、例えば、軟膏、ポマード、クリーム、ゲルおよびローション用に製剤化することができる。

【0072】

特定の態様では、こうした薬学的組成物は対象への局所または経口投与に適している。他の態様では、以下で詳細に説明するように、薬学的組成物は特に、固体または液体形態での投与用に製剤化することができ、以下の投与に適するものを含む：(1)経口投与、例えば、飲薬(水性もしくは非水性の溶液剤または懸濁液剤)、錠剤、ボラス投与剤、粉剤、顆粒剤、ペースト剤；(2)非経口投与、例えば、皮下、筋肉内または静脈内注射による、例えば、無菌の溶液剤または懸濁液剤として；(3)局所適用、例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤またはスプレー剤として；(4)腔内または直腸内、例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとして；または(5)エアロゾル、例えば、水性エアロゾル、リポソーム製剤または該化合物を含む固体粒子として。

30

【0073】

「薬学的に許容される」という語句は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わず、合理的な利益/リスク比に見合って、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに、健全な医学的判断の範囲内で適している、本明細書に記載されるクロフェレマー、クロフェレマーを含む組成物、および/または剤形を指す。

40

【0074】

「薬学的に許容される担体」という語句は、ある器官または身体部分から別の器官または身体部分への対象となる化学物質の運搬または輸送に関与する、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの、薬学的に許容される物質、組成物またはビヒクルを包含する。各担体は、製剤の他の成分と適合しかつ患者に有害でないという意味で「許容される」必要がある。薬学的に許容される担体として役立ち得る物

50

質のいくつかの例を以下に挙げる：(1)糖類、例えば、乳糖、ブドウ糖およびショ糖；(2)デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；(3)セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；(4)トラガント末；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス；(9)油類、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油；(10)グリコール類、例えばプロピレングリコール；(11)ポリオール類、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；(12)エステル類、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；(13)寒天；(14)緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；(15)アルギン酸；(16)パイロジェンフリー水；(17)等張食塩水；(18)リンゲル液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩衝溶液；および(21)薬学的製剤中で用いられる他の無毒性適合性物質。

10

【0075】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤もまた、前記組成物中に存在することができる。

【0076】

薬学的に許容される抗酸化剤の例としては、以下が挙げられる：(1)水溶性の抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；(2)油溶性の抗酸化剤、例えばアスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなど；および(3)金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸など。

20

【0077】

クロフェレマーを含有する組成物には、経口、経鼻、局所(口腔および舌下を含む)、直腸、膣、エアロゾルおよび/または非経口投与に適するものが含まれる。前記組成物は、単位剤形で提供することが便利であり、薬学分野で知られた任意の方法によって調製することができる。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主、特定の投与方法により変化する。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、一般に、治療効果をもたらす化合物の量である。一般的に、100パーセントのうち、この量は、約0.01%～約99%の活性成分、例えば、約5%～約70%、または約10%～約30%の範囲である。

30

【0078】

クロフェレマーの経口または直腸投与用の液体剤形には、例えば、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に用いられる不活性希釈剤を含むことができ、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油類(特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物を含んでもよい。

40

【0079】

懸濁液剤は、クロフェレマーに加えて、懸濁化剤を含むことができ、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカント、およびこれらの混合物を含んでもよい。クロフェレマーの局所または経皮投与用の剤形としては、例えば、粉剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤および吸入剤が挙げられる。軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、クロフェレマーに加えて、賦形剤を含むことができ、例えば、

50

動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物を含んでもよい。粉剤およびスプレー剤は、クロフェレマーに加えて、賦形剤を含むことができ、例えば、乳糖、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含む。スプレー剤には、さらに、クロロフルオロ炭化水素および揮発性の非置換炭化水素、例えばブタンおよびプロパンなどの慣用の噴射剤を含めることができる。

【0080】

薬学的組成物中で使用することができる適切な水性および非水性担体の例としては、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)およびこれらの適切な混合物、植物性の油、例えばオリーブ油、ならびに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルなどが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【0081】

一態様では、クロフェレマーは、胃の酸性条件による分解から、および/または胃の中に存在するペプシンなどのタンパク質との相互作用から、それを保護するように腸溶性コーティングを施される(例えば、腸溶性保護製剤)。特定の態様では、クロフェレマーは錠剤の形態である。さらに別の態様では、該錠剤は腸溶性コーティング(例えば、Eudragit(登録商標))を施されている。一態様では、クロフェレマーは、腸溶性カプセルセル内の腸溶性コーティングされたビーズまたは顆粒として製剤化される。別の態様では、クロフェレマーは遅延放出組成物中に製剤化される。

【0082】

特定の態様において、前記組成物は、胃酸を中和する1種以上の化合物とともに処方される。あるいは、前記組成物を含む薬学的組成物は、胃酸を中和する薬学的組成物の投与と同時に、またはそれに続いて、またはその後投与される。胃酸を中和するのに有用な、制酸剤などの化合物としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：炭酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、次硝酸ビスマス、次サリチル酸ビスマス、炭酸カルシウム、ジヒドロキシアルミニウム炭酸ナトリウム、マгалドレート、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、およびこれらの混合物。胃酸の分泌を減らすことができ、かつ/または、胃液の酸度を低下させることができる化合物は、当技術分野において周知であり、限定するものではないが、以下が挙げられる：制酸剤(水酸化アルミニウム、炭酸アルミニウム、アルミニウムグリシネート、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウム)、胃酸ブロッカーおよびこれらの任意の組み合わせ。一般に、関連する政府機関によって販売が承認されており、かつ胃酸の生産を減らすことができ、かつ/または、胃液の酸度を低下させることができる薬物はどれも、本明細書に記載の方法に従って、クロフェレマーなどの阻害剤分子と組み合わせて、投与することができる。

【0083】

クロフェレマーが腸溶性コーティングされていない特定の態様では、クロフェレマーは、胃酸の分泌を減らすことができ、かつ/または、胃液の酸度を低下させることができる1種以上の化合物を用いて、製剤化される。例示的な態様では、クロフェレマーは、Merck GEM、Alza OROS、ワックスマトリックス(製剤が胃から腸に送られるまで放出が主に遅れる)などの、制御放出(遅延放出)組成物中に製剤化される。

【0084】

また、本明細書には、薬学的に許容されるビヒクルとともに、前記組成物をHIV関連下痢またはHAART関連下痢を治療するのに治療上有効な用量で含む、クロフェレマーの薬学的製剤が提供される。一態様では、ステアリン酸マグネシウムを含むがこれに限定されない滑沢剤を任意で用いて錠剤に圧縮された、直接圧縮可能なクロフェレマー(例えば、賦

形剤なしで、薬学的に許容される硬度および摩損度の錠剤に直接圧縮可能である)が腸溶性コーティングを施される。これらの製剤は当技術分野で知られた方法により調製することができ、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Alfonso R. Gennaro編集, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載される方法を参照されたい。

【0085】

特定の態様において、プロアントシアニジンポリマー組成物はクロフェレマー(CAS 148 465-45-6)を含む。

【0086】

さらに別の態様では、組成物は腸溶性コーティングを施される。腸溶性コーティングとは、胃の中ではもとの形を保つが、小腸に達すると溶解して、剤形の内容物を放出するコーティングのことである。多数の腸溶性コーティングは酸性基を有する成分を用いて調製され、その結果、胃の中の極めて低いpH(すなわち、pH1.5~2.5)では、その酸性基がイオン化されず、コーティングが解離されない不溶性形態のままである。腸の環境のように、より高いpHレベルでは、腸溶性コーティングはイオン化形態に変換され、それが溶解して阻害剤分子を放出することができる。他の腸溶性コーティングは小腸で酵素により分解されるまでもとのままの形を保持し、その他は一定の水分暴露後にバラバラになり、その結果、コーティングは小腸に入るまでもとの状態のままである。

【0087】

腸溶性コーティングの調製に有用なポリマーとしては、限定するものではないが、以下が挙げられる：シェラック、デンプンおよび酢酸フタル酸アミロース、スチレン-マレイン酸コポリマー、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(グレードHP-50およびHP-55)、エチルセルロース、脂肪、ステアリン酸ブチル、およびイオン化可能な酸基を有するメタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー。一態様では、薬学的組成物はポリマー性プロアントシアニジン組成物および腸溶性コーティングポリマーEudragit(登録商標)L 30D(平均分子量250,000ダルトンのメタクリル酸とアクリル酸メチルのアニオン性コポリマー)を含有する。別の態様では、腸溶性コーティングポリマーはEudragit(登録商標)L 30D-55である。クロフェレマー組成物への腸溶性コーティングの適用は、腸溶性コーティングを施すための当技術分野で公知の方法によって達成することができる。例えば、限定するものではないが、腸溶性ポリマーは、スプレー塗布では5~10%w/wのポリマーを、パンコーティングでは最大30%w/wのポリマーを含有する有機溶媒系の溶液を用いて適用され得る。一般的に使用されている溶媒としては、限定するものではないが、アセトン、アセトン/酢酸エチル混合物、塩化メチレン/メタノール混合物、およびこれらの溶媒を含む3成分混合物が挙げられる。メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマーなどの、いくつかの腸溶性ポリマーは、分散媒として水を用いて適用することができる。溶媒系の揮発度は、粘着性による固着を防ぐように、かつ溶媒が蒸発するときのポリマーの早期の噴霧乾燥または析出によるコーティングの高い空隙率を防ぐように、調整されねばならない。

【0088】

別の態様では、クロフェレマーを含む薬学的組成物は、硬質ゼラチンカプセルシェル内に供給された、または小児投与用の経口溶液中に懸濁された、腸溶性コーティング顆粒または粉末(直径300~500 μ mの微小球)として製剤化される。腸溶性コーティングを施された粉末または顆粒はまた、特に小児投与用の食品と混合されてもよい。

【0089】

顆粒および粉末は、当技術分野で公知の方法を用いて、例えば、限定するものではないが、結晶化、噴霧乾燥、または任意の粉碎方法(例えば、高速ミキサー/造粒機を使用)により、調製することができる。代表的な製剤は、例えば、次の米国特許および特許出願に見いだすことができる：米国特許第7,341,744号；USSN 11/510,152；およびUSSN 12/175,131。

【0090】

選択される投与経路にかかわらず、クロフェレマーは、当業者に公知の方法によって、薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【0091】

併用療法による治療では、本化合物と他の薬剤の両方が、当技術分野で公知の方法によって、哺乳動物(例えば、ヒト、男性または女性)に投与される。これらの薬剤は単一の剤形で投与されても、別々の剤形で投与されてもよい。他の治療薬の有効量は当業者によく知られている。しかし、他の治療薬の最適な有効量範囲を決定することは、当業者の技能の範囲内である。他の治療薬が動物に投与される一態様では、本化合物の有効量は、他の治療薬を投与しない場合のその有効量より少なくなる。別の態様では、治療薬の有効量は、本化合物を投与しない場合のその有効量より少なくなる。このようにして、いずれかの薬剤の高用量に伴う望ましくない副作用を最小限に抑えることができる。他の潜在的利点(投薬レジメンの改善および/または薬剤費の削減を含むがこれに限定されない)は、当業者には明らかであろう。

【0092】

さまざまな態様において、治療薬(例えば、予防薬または治療薬)は、5分未満あけて、30分未満あけて、1時間あけて、約1時間あけて、約1時間～約2時間あけて、約2時間～約3時間あけて、約3時間～約4時間あけて、約4時間～約5時間あけて、約5時間～約6時間あけて、約6時間～約7時間あけて、約7時間～約8時間あけて、約8時間～約9時間あけて、約9時間～約10時間あけて、約10時間～約11時間あけて、約11時間～約12時間あけて、約12時間～18時間あけて、18時間～24時間あけて、24時間～36時間あけて、36時間～48時間あけて、48時間～52時間あけて、52時間～60時間あけて、60時間～72時間あけて、72時間～84時間あけて、84時間～96時間あけて、または96時間～120時間あけて、投与される。一つまたはそれ以上の態様では、2つ以上の治療薬が同じ患者の来院中に投与される。

【0093】

キット

キット、例えば対象におけるHIV関連下痢などの下痢を治療するためのキットもまた、本明細書において提供される。キットには、例えば、クロフェレマーまたはクロフェレマーを含む薬学的組成物および使用説明書を含めることができる。使用説明書は処方情報、投薬情報、保存情報などを含んでよい。

【0094】

ラベルの説明書には、例えば、HIV関連またはHAART関連の下痢を治療するために少なくとも3日間クロフェレマーを服用する、という指示が含まれる。説明書はまた、例えば、HIV関連下痢の治療のために症状の解消までまたは24週間にわたり、125mg 1日2回～500mg 1日2回のクロフェレマーを服用する、と読み取ることができる。説明書はまた、例えば、HIV関連下痢の治療のために症状の解消までまたは24週間にわたり、125mg 1日2回のクロフェレマーを服用する、と記載され得る。説明書はまた、例えば、HIV関連下痢の治療のために症状の解消までまたは24週間にわたり、500mg 1日2回のクロフェレマーを服用する、と記載され得る。

【0095】

ラベルの説明書には、さらにまたは代わりに、例えば、HIV関連下痢の治療のために症状の解消までまたは26週間にわたり、125mg 1日2回～500mg 1日2回のクロフェレマーを服用する、という指示を含めることができる。説明書はまた、例えば、HIV関連下痢の治療のために症状の解消までまたは26週間にわたり、125mg 1日2回のクロフェレマーを服用する、と記載され得る。説明書はまた、例えば、HIV関連下痢の治療のために症状の解消までまたは26週間にわたり、250mg 1日2回のクロフェレマーを服用する、と記載され得る。説明書はまた、例えば、HIV関連下痢の治療のために症状の解消までまたは26週間にわたり、500mg 1日2回のクロフェレマーを服用する、と記載され得る。

【実施例】

【0096】

当然のことながら、本発明は、ここに記載される実施例に限定されると解釈されるべき

ではない；それどころか、本発明は、本明細書に提供されるありとあらゆる適用および全ての等価的変更を当業者の技能の範囲内で含むと解釈されるべきである。

【0097】

実施例1：ラットに経口投与されたクロフェレマーの肺に及ぼす影響

8匹の雄ラットの3つ治療群にクロフェレマーをそれぞれ60、200、および600mg/kgの用量レベルで投与した。8匹の雄ラットのさらなる1群には、対照動物として、精製水のビヒクルを投与した。クロフェレマーとビヒクルは10mL/kgの用量体積で投与した。8匹の雄ラットの追加の1群は、陽性対照物バクロフェン(baclofen)を100mg/kgの用量レベルおよび15mL/kgの用量体積で受けた。クロフェレマー、陽性対照物およびビヒクルはすべての群に強制経口投与を介して投与された。

10

【0098】

死亡、発病、傷害、および飼料と水の利用率についての観察は、全動物で1日少なくとも2回実施した。臨床観察は投薬前、投薬の約1時間後、および肺モニタリング期間の完了後(投薬の約4時間後)に行った。投薬前(1日目)に体重を測定して記録した。肺機能(呼吸数、1回換気量、および分時換気量)を投薬前に約1時間モニタリングしてベースラインを確立し、投薬後に約4時間モニタリングした。肺モニタリング期間の後、すべての動物を安楽死させ、それ以上評価することなく死体を廃棄処分した。

【0099】

雄ラットに60、200、および600mg/kgの用量で経口投与されたクロフェレマーは、試験期間中、死亡または定量的な呼吸評価項目のいずれにも影響を及ぼさなかった。この試験で評価された基本的な呼吸評価項目に関して、クロフェレマーの経口投与は、最大60mg/kgの用量でラットに悪影響を及ぼさなかった。

20

【0100】

実施例2：マウスに投与されたクロフェレマーの13週間の経口毒性試験

15匹の雄および15匹の雌マウスの3つの治療群にクロフェレマーをそれぞれ40、400、および1200mg/kg/日の用量レベルで投与した。1性別あたり動物15匹の追加の1群は、対照として、精製水のビヒクルを受けた。ビヒクルまたはクロフェレマーは、すべての群に10mL/kgの用量体積で投与した。さらに、1群の1性別あたり動物8または39匹の4つの群は、毒物動態学的(TK)動物としての役割を果たし、対照またはクロフェレマーをそれぞれ0、40、400、または1200mg/kg/日の用量レベルで、主試験群と同じ方法で受けた。死亡のため、1200mg/kg/日の主試験動物およびTK動物は、クロフェレマーをそれぞれ最大55日間または56日間投与された。

30

【0101】

発病、死亡、傷害、および飼料と水の利用率についての観察は、すべての動物で1日2回実施した。臨床兆候の詳細な臨床観察は、すべての主試験動物に対して毎週実施した。全動物の体重を毎週測定して記録した。飼料の消費をすべての主試験動物で毎週測定して、記録した。検眼鏡検査を試験前と剖検前にすべての主試験動物について実施した。臨床病理評価用の血液サンプルは臨終時と終了時に主試験動物から採取した。クロフェレマーの血漿濃度測定用の血液サンプルは、1日目、56日目および91日目の指定時点に指定TK動物から採取した。採血後、TK動物を安楽死させ、1200mg/kg/日の指定動物を除いて、死体を廃棄処分した。毒物動態パラメータは、試験動物種における濃度時間データからクロフェレマーについて決定された。試験終了時に剖検を行い、臓器の重量をすべての主試験動物と1200mg/kg/日の指定TK動物について記録した。組織は0、400および1200mg/kg/日の主試験動物について顕微鏡で調べた。7日目以降に、死の原因を突き止めるために、臨終時に安楽死させたまたは死体で発見されたTK動物に対して、限られた肉眼的剖検を行った。40mg/kg/日の主試験動物および1200mg/kg/日の指定TK動物から組織を採取して、可能性のある将来的な検査のために保存した。

40

【0102】

マウスにおいて0、40または400mg/kg/日のクロフェレマーを13週間、あるいは1200mg/kg/日のクロフェレマーを8週間、1日2回強制経口投与することは、40mg/kg/日で雌に忍容

50

されたにすぎなかった。クロフェレマー関連の死亡は、40mg/kg/日で1匹の雄に、400および1200mg/kg/日で雌雄両方に見られた。クロフェレマー関連の体重への影響は雌雄とも ≥ 400 mg/kg/日で明らかであり、飼料消費への影響は雌では40mg/kg/日で、そして雌雄とも ≥ 400 mg/kg/日で明らかであった。臨床病理、臓器重量、および肉眼的影響は、雌雄ともに1200mg/kg/日で観察された。40mg/kg/日で死亡したため、雄には最大無毒性量(NOEL)が存在しなかった；しかし、NOELは雌において40mg/kg/日であると確認された。

【0103】

実施例3：ラットに経口投与されたクロフェレマーの神経行動学的評価

6匹の雄ラットの3つの治療群にクロフェレマーをそれぞれ60、200、および600mg/kgの用量レベルで投与した。6匹の雄ラットの追加の1群は、対照として、精製水のビヒクルを受けた。6匹の雄ラットの別の追加の1群は、陽性対照物である塩酸クロルプロマジン¹⁰を20mg/kgの用量レベルで受けた。クロフェレマー、陽性対照物、またはビヒクルはすべての群に10mL/kgの用量体積で強制経口投与により1回投与された。

【0104】

発病、死亡、傷害、および飼料と水の利用率についての観察は、すべての動物で1日少なくとも2回実施した。臨床観察は各機能観察バッテリー(FOB)試験の後に行った。FOB評価は投与前と、投与後約1および24時間に実施した。1日目に投与するのに先立って体重を測定して記録した。試験の終了時に、すべての動物を安楽死させて、それ以上評価することなく死体を廃棄処分した。

【0105】

雄ラットに60、200および600mg/kgの用量で経口投与されたクロフェレマーは、死亡、臨床観察、体重、または試験した神経行動学的測定のいずれにも影響を及ぼさなかった。したがって、この試験で評価された基本的な神経行動学的評価項目に関して、クロフェレマーの経口投与は最大600mg/kgの用量でラットに何の影響も与えなかった。

【0106】

実施例4：経口投与されたクロフェレマーがラットの腸運動機能に及ぼす効果

8匹の雄ラットの3つの治療群にクロフェレマーをそれぞれ60、200および600mg/kgの用量レベルで投与した。8匹の雄ラットの追加の1群は、陽性対照物であるモルヒネを20mg/kgの用量レベルで受けた。8匹の雄ラットの別の追加の1群は、対照として、精製水のビヒクルを受けた。ビヒクル、陽性対照物、またはクロフェレマーは、すべての群に10mL/kgの用量体積で強制経口投与により試験の1日目に1回投与された。投与の約1時間後、試験食として10%アカシア/脱イオン水中の5%炭末懸濁液を、すべての動物に10mL/kgの用量体積で強制経口投与により投与した。

【0107】

発病、死亡、傷害、および飼料(絶食期間中を除く)と水の利用率についての観察は、すべての動物において1日少なくとも2回実施した。臨床観察は投与前と終了前に行った。1日目に投与するのに先立って体重を測定して記録した。試験食の投与後30分ほどして、すべての動物を安楽死させ、小腸を外科的に摘出し、全体の腸の長さ、炭末が移動した距離の両方を測定した。死体はそれ以上評価することなく廃棄処分した。

【0108】

雄ラットに60、200または600mg/kgの用量で経口投与されたクロフェレマーは、死亡または臨床的観察を生じさせなかった。クロフェレマーに関連した、消化管輸送能の用量依存的低下が、すべてのクロフェレマー治療群に認められた；しかし、統計的に有意な低下は、200および600mg/kgの投与後にのみ認められた。低い回収値のため、60および200mg/kg群の動物に実際に投与された用量レベルは、それぞれ51および169mg/kgであった。

【0109】

実施例5：ビーグル犬における経口投与クロフェレマーの心血管系への影響

同じ4匹の雄ビーグル犬に、対照物としてゼラチン12番Torpacロックリング(lock ring)ゼラチンカプセル中のプラセボ錠剤(0mg/kg)と、約60、200および600mg/kgの用量レベルのクロフェレマーを、各動物がすべての治療を受けるまで、各週1匹/性/治療の投薬と、

これに続く投薬と投薬の間の少なくとも7日の休薬期間を用いて、改良ラテン方格法(Latin square design)に従って投与した。対照物とクロフェレマーはゼラチンカプセルによってすべての動物に経口的に投与された。

【0110】

動物は、体温、血圧、心拍数、および心電図(ECG)を測定するための無線送信機を前もって外科的に装着された。体温、収縮期、拡張期、および平均動脈血圧、心拍数、およびECGパラメータ(QRS持続時間およびRR、PR、QT間隔)は、投薬前少なくとも2時間から投薬後少なくとも20時間まで継続的にモニタリングした。初回投与より9日前に、未処置動物を心血管評価項目について少なくとも22時間継続的にモニタリングした。これらのデータは、試験期間を通して補正QT間隔の計算に使用された。

10

【0111】

発病、死亡、傷害、および飼料と水の利用率についての観察は、すべての動物において1日少なくとも2回実施した。臨床的観察は投薬前と心血管モニタリング期間の完了後に行った。各投与の前日に体重を測定して記録した。試験終了時に、動物をストックコロニーに移した。

【0112】

雄イヌに60、200または600mg/kgの用量で経口投与されたクロフェレマーは、試験期間中、死亡またはECGへのいかなる影響も生じさせなかった。200および600mg/kgの投薬後に、試験物は、赤、黒、または茶色の糞；柔らかい、水っぽい、および/または粘液状の糞；および/またはケージの下に黒または茶色の物質(糞便物質)の臨床的観察をもたらした。したがって、この心血管試験の一部として評価されたすべての生理学的パラメータに関して、600mg/kgの最大無毒性量(NOEL)が確立された。

20

【0113】

実施例6：Hek-293細胞でのHerg K⁺電流に対するクロフェレマーの影響

hERGチャネルは、HEK-293細胞株のサブクローン(HEK-293/hERG)において安定して発現された。クロフェレマーの影響をテール電流の最大振幅に対して測定した。このパラメータは、全細胞構成でパッチクランプ技術を用いて、電位固定HEK-293/hERG細胞より得られた電流トレースから求めた。

【0114】

クロフェレマーは、第1セットの実験では5つの濃度：0.001 μ M、0.01 μ M、0.1 μ M、1.0 μ M、および10.0 μ Mで、第2セットの実験では6つの濃度：0.1 μ M、0.3 μ M、1 μ M、3 μ M、10 μ M、および30 μ Mで試験した。陽性対照物は10 μ Mで試験した。陰性対照物は脱イオン水とした。

30

【0115】

クロフェレマーは、hERGテール電流を用量依存的に抑制した。推定されたIC₅₀値は、第1セットの実験では1.79 μ Mで、第2セットの実験では1.75 μ Mであった。シサプリド(陽性対照、10 μ M)は、hERGテール電流を、第1および第2セットの実験でそれぞれ平均99.67%および100.47%抑制し、これはその既知の薬理作用と一致する。

【0116】

実施例7：クロフェレマー500mgのPKに対する食物の影響

40

合計28人の被験者がこの試験に参加することになった。被験者を1日目にグループ1(絶食その後摂食)またはグループ2(摂食その後絶食)に1:1の比でランダムに割り付けた。ランダム化は性別によって層別化された。各被験者は、高脂肪食とともに(摂食時クロフェレマー)および絶食後に(絶食時クロフェレマー)、クロフェレマー500mgの単回投与(2×250mg錠剤として経口投与)を受けた。絶食/摂食試験期間は7日間で区切られた。1日目と8日目の絶食/摂食時または摂食/絶食時投薬の順番は、1日目にランダム化によって決定した。

【0117】

クロフェレマーのPK解析用の血液サンプルは、投薬前と、絶食時および摂食時の両方の単回治療投与に続いて投薬後48時間まで採取した。

50

【0118】

食物の影響の試験期間中、被験者は高脂肪の朝食(摂食時クロフェレマー)をとる前に一晚絶食する(約9.5時間飲食なし)か、または試験薬の単回投与の前に一晚10時間絶食した(絶食時クロフェレマー)。

【0119】

クロフェレマーの相対的生物学的利用能に関する治療レジメンの評価は、各試験段階でのクロフェレマーの血漿濃度の比較に基づいた。全血サンプルを次の時間に抜き取った(実際の採血時間は原資料/eCRFに記録した): 1および8日目: 投薬前(投薬の約1時間前)、および投薬後0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、24、30、36、42、および48時間。

【0120】

薬物動態/薬力学的(PK/PD)解析は、クロフェレマーについてのECGと血漿濃度の対を有するすべての被験者を用いて行うことが意図された。PK/PD薬物動態-薬力学的解析は、十分な薬物動態PKデータのため実施されなかった。

【0121】

この解析はまた、クロフェレマー濃度とQTcFとの関係性を評価するために設計された。しかし、50ng/mLのLLOQを上回る濃度を有するサンプルはわずか3サンプルしかなかったため、QTcFに対するクロフェレマー濃度の関係性を評価することはできなかった。

【0122】

ベースライン補正された平均心拍数の変化は、4時間で、絶食時および摂食時クロフェレマーについてそれぞれ-1.1bpmおよび-1.0bpmの心拍数の減少を示した。ベースライン補正された平均心拍数の変化は、12時間で、絶食時および摂食時クロフェレマーについてそれぞれ3.5bpmおよび1.6bpmの心拍数の増加を示した。心拍数の変化は臨床的に有意でなかった。絶食時または摂食時クロフェレマーには頻脈または徐脈の異常値が見られなかった。

【0123】

実施例8: HIV関連下痢の治療のためのクロフェレマーの有効性および安全性

この試験は、クロフェレマー125mg、250mgおよび500mg経口(p.o.)1日2回による治療が、プラセボと比較して、HIV関連下痢を有する被験者の便通の頻度、軟度、および切迫性を改善するかどうかを調べるために実施された。HIV-1感染を有する18才以上の男性または女性被験者は、標準的な血清学的検査および/またはウイルス量および少なくとも1ヶ月間の下痢歴によって確認された。

【0124】

この試験は、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボを対照とした多施設共同試験であった。試験は2段階で行われた。両段階は、10+4日間の単盲検プラセボスクリーニング期; その後のランダム化および31日間の二重盲検プラセボ対照治療期から成り; 20週間のプラセボフリー延長期で終結した。段階I(用量選択段階)では、二重盲検期は次の4つのアームを有した: 3つの用量のクロフェレマー(125mgを1日2回、250mgを1日2回および500mgを1日2回)およびプラセボを1日2回。クロフェレマーまたはプラセボを受ける可能性は3:1(1:1:1:1の比)であった。延長期に移るクロフェレマー投与被験者は同じ用量のままであり、プラセボを投与されている場合は、上記の3つの用量のうちの1つに再ランダム化された。段階Iが完了した後、中間解析を実施し、他の用量より良好に作用し、より安全であり、かつ/またはより忍容性の高いクロフェレマーの用量を、段階IIで排他的に使用するために選択した。段階IIは、二重盲検プラセボ対照治療期において次の2つのみのアームを有する: 選択された用量のクロフェレマー(クロフェレマー125mg)およびプラセボ。クロフェレマーまたはプラセボを受ける可能性は1:1となる。段階IIで20週間のプラセボフリー延長期に移るすべての被験者は、クロフェレマーの先に選択された用量を割り当てられた。段階Iと段階IIの両方において、被験者は最初に、10+4日間持続する単盲検プラセボスクリーニング期に入り、その期間中に便通の頻度、軟度および切迫性が測定された。抗レトロウイルス療法および関連症状の治療法(ニューモシスチス・カリニ(Pneumocystis carinii: PCP)または感染のための予防用抗生物質を含む)は、スクリーニング前

10

20

30

40

50

の4週間からプラセボ対照治療期まで一定のレベルで推移している必要がある。この試験のいかなる時点の抗レトロウイルス療法の変更も当サイトに報告され、かつ被験者の症例報告書に文書化されねばならない。

【0125】

主な有効性解析は、プラセボ対照治療期の4週有効性評価期間からのデータに基づいた。主要評価項目の解析は、治療意図(Intent to Treat: ITT)集団に基づいており、プラセボ群の応答者の割合とクロフェレマー125mg群の応答者の割合とを比較するものである。有効性の主要評価項目は、ITT集団での4週有効性評価期間の4週間のうち少なくとも2週間における1週あたり2回以下の水様便通として定義される臨床応答であった。ITT集団での4週有効性評価期間中の副次的有効性変数は、次のとおりであった：

10

1日あたりの便通の数；

1日あたりの水様便通の数；

毎日の腹部の痛みまたは不快感のスコア；

毎日の便軟度のスコア；

被験者が切迫感を経験した、週あたりの日数；

被験者が便失禁を経験した、週あたりの日数；および

4週有効性評価期間中、下痢の著しい悪化または臨床的に有意な増悪のために予定外の来院を果たした被験者の割合。

【0126】

この試験は、用量選択段階、中間解析期間、および用量評価段階から成っていた。

20

【0127】

段階I：用量選択段階

被験者は以下の治療群あたり約50人で1:1:1:1にランダムに割り付けられた：

クロフェレマー125mgを経口的に1日2回；クロフェレマー250mgを経口的に1日2回；クロフェレマー500mgを経口的に1日2回；およびプラセボを経口的に1日2回。

【0128】

クロフェレマー125mg、250mgおよび500mg、または対応するプラセボは、錠剤の組合せとして、朝食および夕食の少なくとも30分前に液体と一緒に1日2回経口的に投与した。

【0129】

二重盲検プラセボ対照治療期は、初期の3日導入期間(-3日目から-1日目まで)と、これに続く4週有効性評価期間(1日目から28日目まで)から成っていた。この導入期間によって、4週有効性評価期間の開始前に試験薬物治療の効果が確立されたことが保証された。

30

【0130】

プラセボ対照治療期を完了した被験者は、20週間のプラセボフリー延長期に入った。クロフェレマー125mgを経口的に1日2回、クロフェレマー250mgを経口的に1日2回またはクロフェレマー500mgを経口的に1日2回群の被験者は、プラセボフリー治療期を通してこれらの治療を受け続けた；プラセボを受けた被験者は、クロフェレマー125mgを経口的に1日2回、クロフェレマー250mgを経口的に1日2回またはクロフェレマー500mgを経口的に1日2回のいずれかを受けるように再ランダム化された(1:1:1)。20週間の延長期中にプラセボのリスクは存在せず、被験者はADMの自由な(ad libitum (prn))使用を許された。

40

【0131】

段階Iは、約50人の被験者が4つの治療群のそれぞれにランダムに割り付けられた時点で終了した。中間解析と段階IIの決定が完了するまで、治療群あたり約50人の被験者で登録を締め切った。

【0132】

中間解析

約50人の被験者(以下の表中の実際の合計数)が4つの治療群のそれぞれにランダムに割り付けられて、プラセボ対照治療期間を完了したとき、またはこの試験を終了するとき、中間解析が実施された(いずれの場合にも、有害事象を評価するための投与後14日の電話による聞き取りを含めない)。有効性と安全性の評価に基づいて、プラセボとともにクロ

50

フェレマー用量のうちの1つを段階IIへと継続するように被験者を選択した。

【0133】

段階II：用量評価段階

中間解析が完了した時点で、登録を再開した。段階Iでの基準に基づいて、被験者をランダム化の資格についてスクリーニングした。段階IIで二重盲検プラセボ対照治療期に入る被験者は、以下の2つの治療群のうちの1つにランダムに割り付けられた：

クロフェレマー125mgを経口的に1日2回またはプラセボを経口的に1日2回。

【0134】

クロフェレマー125mg、250mg、および500mg、または対応するプラセボは、錠剤の組合せとして、朝食および夕食の少なくとも30分前に液体と一緒に1日2回経口的に投与した。

【0135】

用量評価段階の目的は、プラセボ対照治療期の間に、プラセボを経口的に1日2回と比較して、クロフェレマー125mgを経口的に1日2回による下痢の軽減を経験したHIVが陽性である対象の割合を決定することであった。他の目的は、プラセボに対してクロフェレマー125mgを経口的に1日2回が以下のi～vに及ぼす効果を評価することであった：

- i. 1日あたりの便通の数(頻度)；
- ii. 1日あたりの水様の便通の数；
- iii. 症状の頻度(切迫感、便失禁)；
- iv. 症状の重症度(腹部の痛みまたは不快感)；および
- v. 毎日の便軟度のスコア。

【0136】

クロフェレマー125mgを経口的に1日2回またはプラセボを経口的に1日2回へのランダム化の比は1：1であった。二重盲検治療期を完了した被験者は、20週間のプラセボフリー延長期に参加し、クロフェレマー125mgを経口的に1日2回受けた。段階Iに登録参加して、クロフェレマー125mgを経口的に1日2回、250mgを経口的に1日2回または500mgを経口的に1日2回のいずれかを受けた被験者は、彼らに先に割り当てられた用量のままであった。しかし、治験責任医師の意見により、彼らの現在の用量に対する応答または忍容性が不適切である場合には、被験者はクロフェレマー125mgを経口的に1日2回に再度割り当てられた。この治療期間中、被験者が最初に服用していたのと同じ用量に切り替えられる可能性を含めて、治療は盲検のままであった。

【0137】

段階Iで実施されるすべての試験手順は、その他の点では段階IIと同じであった。

【0138】

段階IおよびII中にランダム化された被験者は組み合わされて、サンプルサイズの計算および有効性と安全性の解析に含められた。

【0139】

クロフェレマーのHIV関連下痢に対する有効性を評価するデータを収集するために、以下の基準が用いられた。

【0140】

試験日誌(IVRS)の定義

下痢には、頻繁な、緩いまたは水様の便通が含まれる。便通は、便の排出を伴ってトイレに行くことと定義される；便通の数は、便の排出を伴うトイレに行く回数を意味する。

- －水様便通は、流れる便として定義される；
- －緩い便通は、形のない柔らかい小片便として定義される；
- －形のある便通は、柔らかいソーセージのような便として定義される；
- －硬い便通は、硬いまたは表面がゴツゴツしたソーセージのような便として定義される；および
- －非常に硬い便通は、排便困難な硬い塊または堅果として定義される。

【0141】

切迫感、便通のためトイレに突進しなければならないことと定義される。便失禁は、

望まれない時の便(小さじ2杯以上の便)の漏れまたは通過として定義される。

【0142】

腹部の痛みまたは不快感は、不快でありかつ/または通常の活動を妨げる痛み、けいれん、または膨満感として定義される。

【0143】

便サンプル

収集した各サンプルを次のように分析した：

来院0

- クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)毒素；
- 腸内病原菌、O&P検査；
- EIAによるジアルジア(*Giardia*)特異的抗原；
- クリプトスポリジウム(*Cryptosporidium*)、サイクロスポラ(*Cyclospora*)、およびイソスポラ(*Isospora*)の改良抗酸染色；
- ラクトフェリン(定性)、および
- 潜血。

10

来院3

- クロストリジウム・ディフィシル毒素；
- 腸内病原菌、O&P検査；
- EIAによるジアルジア特異的抗原；および
- クリプトスポリジウム、サイクロスポラ、およびイソスポラの改良抗酸染色。

20

来院4、5、6、7および8

- クロストリジウム・ディフィシル毒素；
- 腸内病原菌、O&P検査；
- EIAによるジアルジア特異的抗原；
- クリプトスポリジウム、サイクロスポラ、およびイソスポラの改良抗酸染色。

【0144】

主要有効性変数の解析

主要有効性評価項目は臨床応答である；被験者は、彼らがプラセボ対照治療期の4週間の有効性評価期間のうち少なくとも2週間にわたり1週あたり2回以下の水様の便通を報告した場合に、応答者と分類される。

30

【0145】

副次的有効性変数の解析

被験者ごとに、平均ベースライン、1週目から4週目までの平均、およびベースラインからの変化を以下の変数について計算する：

- ・1日あたりの便通の数；
- ・1日あたりの水様便通の数；
- ・毎日の腹部の痛みまたは不快感のスコア；
- ・毎日の便軟度スコア；
- ・被験者が切迫感を経験した週あたりの日数；および
- ・被験者が便失禁を経験した週あたりの日数。

40

副次的連続変数のそれぞれは、ベースラインからの変化パーセントとして解析される。

【0146】

毎日の腹部の痛みまたは不快感のスコアは次のようにスコアを割り当てられた：なし＝0、軽度＝1、中等度＝2、重度＝3。すなわち、スコアが高いほど、痛みまたは不快感がひどい。便軟度は次のようにスコアを割り当てられる：1回の便通ごとに、1＝非常に硬い、2＝硬い、3＝有形、4＝緩い、5＝水様。

便軟度スコアは、それぞれの日のこれらのスコアの平均から計算した。

【0147】

下記の表1は、下痢の診断原因、CD4細胞数およびCD4細胞カテゴリを含む、プラセボ対照治療期のためのベースライン特性を示す。この表は、各群の被験者が同様であったこと

50

を実証している。

【0148】

(表1) プラセボ対照治療期におけるベースライン特性

ベースライン 疾患特性	プラセボ (N = 138)	クロフェレマー 125 mg * (N = 138)	クロフェレマー 250 mg (N = 54)	クロフェレマー 500 mg (N = 47)	全 クロフェレマー (N = 239)
下痢の原因					
抗レトロウイルス療法	104 (75.4%)	104 (75.4%)	37 (68.5%)	30 (63.8%)	171 (71.5%)
腸のHIV感染	33 (23.9%)	32 (23.2%)	15 (27.8%)	15 (31.9%)	62 (25.9%)
その他	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (3.7%)	2 (4.3%)	6 (2.5%)
CD4細胞数					
n	138	137	54	46	237
平均	530.5	497.8	425.2	481.7	478.1
SD	244.79	230.88	226.13	275.18	239.81
中央値	518.5	479.0	374.0	421.5	429.0
最小値	76	111	100	149	100
最大値	1298	1183	1095	1734	1734
CD4細胞カテゴリ					
<404	39 (28.3%)	55 (39.9%)	29 (53.7%)	21 (44.7%)	105 (3.9%)
>=404	99 (71.7%)	32 (59.4%)	25 (46.3%)	25 (53.2%)	132 (55.2%)

[1]ベースラインは、ランダム化した試験薬の初回投与日前の7日間からの毎日のデータの平均であった。

[2]ベースラインは、ランダム化した試験薬の初回投与日前の7日間からの毎日の便軟度スコアの平均であった。毎日のスコア = (1*非常に硬い便の数 + 2*硬い便の数 + 3*有形便の数 + 4*軟便の数 + 5*水様便の数) / (全部の便の数)。

[3]ベースラインは、ランダム化した試験薬の初回投与日前の7日間からの毎日のスコアの平均であった。なし = 0、軽度 = 1、中等度 = 2、重度 = 3。

[4]ベースライン = 7*A/B、式中、A = ランダム化した試験薬の初回投与日前の7日間におけるイベントのあった日数、B = 評価欠落のない日数。

【0149】

下記の表2は、試験中の抗生物質の使用を含む、プラセボ対照治療期の追加のベースライン特性を示す。

【0150】

(表2) プラセボ対照治療期のベースライン特性

ベースライン 疾患特性	プラセボ (N = 138)	クロフェレマー 125 mg* (N = 138)	クロフェレマー 250 mg (N = 54)	クロフェレマー 500 mg (N = 47)	全 クロフェレマー (N = 239)
プラセボ対照治療期における新抗生物質レジメンの使用					
あり	14 (10.1%)	9 (6.5%)	2 (3.7%)	1 (2.1%)	12 (5.0%)
なし	124 (89.9%)	129 (92.5%)	52 (96.3%)	46 (97.9%)	227 (95.0%)

【0151】

下記の表3および3aはそれぞれ、プラセボ対照治療期に臨床応答(例えば、水様下痢の改善)を示した被験者の割合、および時間の関数としてのベースラインからの応答の変化を示す。表3から分かるように、段階Iからの3治療群はすべてが水様下痢の治療に対して統計的に有意であっただけでなく、両方の段階で125mgを投与された被験者の組合せ群でも同様であった。表3aは、治療群を問わず、主要評価項目(臨床応答)が、症状スコアの変化の試験で収集された他の毎日の評価と一貫して相互に関連することによって応答性を実証されたことを示すデータを表す。応答者、すなわち週あたり2回以下の水様便を有する被験者は、試験期間中に各週で、非応答者よりも毎日の症状重症度スコアの有意に大きな改善が見られた。

【0152】

10

20

30

40

50

(表 3) 主要有効性評価項目：プラセボ対照治療期に臨床応答を示した被験者の割合

	プラセボ (N = 138)	クロフェレマー 125 mg* (N = 136)	クロフェレマー 250 mg (N = 54)	クロフェレマー 500 mg (N = 46)	
段階I					
応答者 - n/Ni (%)	1/50 (2.0%)	9/44 (20.5%)	5/54 (9.3%)	9/46 (19.6%)	
治療差 (対 プラセボ)		18.5%	7.3%	17.6%	
片側 97.5% CI (1)		(6.0%, ⁰⁰)	(-1.7%, ⁰⁰)	(5.3%, ⁰⁰)	10
片側p値 (対 プラセボ) [1]		0.0019	0.0563	0.0024	
組合せ					
応答者 - n/Ni (%)	11/138 (8.0%)	24/136 (17.6%)			
治療差 (対 プラセボ)		9.6%			
片側 97.5% CI (1)		(1.2%, ⁰⁰)			
片側p値 (対 プラセボ) [1]		0.0096			20

【 0 1 5 3 】

(表 3 a) 主要評価項目 (臨床応答) の応答性

週 毎日の質問	臨床応答 ^a ： 毎週の 応答者	臨床応答 ^a ： 毎週の 非応答者	差	p値
	ベースライン からの平均変化 (±SD)	ベースライン からの平均変化 (±SD)	応答者- 非応答者	
1週目				
毎日の水様便	-1.75 (0.901)	-0.51 (1.296)	-1.24	< 0.0001
毎日の便軟度 ^b	-1.08 (0.589)	-0.19 (0.381)	-0.90	< 0.0001
毎日の腹痛 ^c	-0.41 (0.651)	-0.11 (0.493)	-0.30	0.0217
切迫感 ^d	-2.97 (2.299)	-0.75 (1.908)	-2.22	< 0.0001
便失禁 ^e	-1.48 (2.007)	-0.43 (1.867)	-1.06	0.0144
毎日の排便頻度	-1.13 (1.299)	-0.31 (1.810)	-0.83	< 0.0001
2週目				
毎日の水様便	-2.03 (1.184)	-0.53 (1.392)	-1.50	< 0.0001
毎日の便軟度 ^b	-1.14 (0.672)	-0.17 (0.379)	-0.97	< 0.0001
毎日の腹痛 ^c	-0.61 (0.701)	-0.12 (0.494)	-0.49	< 0.0001
切迫感 ^d	-2.79 (2.418)	-0.79 (2.014)	-2.00	< 0.0001
便失禁 ^e	-1.71 (2.071)	-0.44 (1.982)	-1.27	< 0.0001
毎日の排便頻度	-1.18 (1.331)	-0.34 (1.851)	-0.83	< 0.0001
3週目				
毎日の水様便	-2.00 (1.280)	-0.65 (1.408)	-1.35	< 0.0001
毎日の便軟度 ^b	-1.20 (0.734)	-0.22 (0.382)	-0.98	< 0.0001
毎日の腹痛 ^c	-0.51 (0.668)	-0.17 (0.517)	-0.34	0.0016
切迫感 ^d	-3.41 (2.215)	-0.98 (2.253)	-2.43	< 0.0001
便失禁 ^e	-1.65 (2.228)	-0.64 (2.121)	-1.01	0.0015
毎日の排便頻度	-1.20 (1.314)	-0.41 (1.992)	-0.79	< 0.0001
4週目				
毎日の水様便	-1.89 (1.058)	-0.68 (1.430)	-1.21	< 0.0001
毎日の便軟度 ^b	-1.07 (0.645)	-0.24 (0.410)	-0.83	< 0.0001
毎日の腹痛 ^c	-0.48 (0.658)	-0.19 (0.533)	-0.28	0.0058
切迫感 ^d	-3.11 (2.411)	-0.99 (2.166)	-2.12	< 0.0001
便失禁 ^e	-1.75 (2.140)	-0.57 (2.085)	-1.18	< 0.0001
毎日の排便頻度	-1.07 (1.086)	-0.43 (2.039)	-0.64	< 0.0001

^a 1週間の臨床応答は、所与の1週間における2回以下の水様便と定義された。

^b 便軟度の応答は、所与の1週間における<4の毎日の便軟度スコアと定義された。

^c 腹部の痛みおよび不快感スコア：0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、および3＝重度。

^d 切迫感があった週あたりの日数＝7*A/B、式中、A＝その週に切迫感があった日数、およびB＝その週に評価を行った日数。

^e 便失禁があった週あたりの日数＝7*A/B、式中、A＝その週に便失禁があった日数、およびB＝その週に評価を行った日数。

^f p値は、応答者群と非応答者群の比較のためのウィルコクソンの順位和検定から得られた。

【0154】

下記の表4は、この試験における被験者の臨床応答の週数を示す。以下に示したように、500mgを1日2回投与された被験者は、治療に応答した週数がより多かった。

【0155】

(表4) プラセボ対照治療期における臨床応答があった週数

10

20

30

40

	プラセボ (N = 138)	クロフェレマー 125 mg* (N = 136)	クロフェレマー 250 mg (N = 54)	クロフェレマー 500 mg (N = 46)
応答があった 週数				

段階I

被験者数

	N = 50	N = 44	N = 54	N = 46
0 週	43 (86.0%)	32 (72.7%)	41 (75.9%)	25 (60.9%)
1 週	6 (12.0%)	2 (4.5%)	8 (14.8%)	9 (19.6%)
2 週		2 (4.5%)	2 (3.7%)	4 (8.7%)
3 週		4 (9.1%)	2 (3.7%)	4 (8.7%)
4 週	1 (2.0%)	3 (6.8%)	1 (1.9%)	1 (2.2%)

10

クロフェレマー 対 プラセボ[1]

オッズ比	2.41	2.02	4.21
95% CI	(0.84, 6.87)	(0.74, 5.56)	(1.56, 11.33)
p値	0.1011	0.1727	0.0045

【0156】

下記の表5は、月ごとの臨床応答を有する被験者を示す。この表から分かるように、被験者がクロフェレマーを長く投与されるほど、応答する被験者および応答率は増加する。

【0157】

20

(表5) プラセボフリー延長期における月ごとの臨床応答を有する被験者

	クロフェレマー 125 mg* (N = 219) n (%)	クロフェレマー 250 mg (N = 68) n (%)	クロフェレマー 500 mg (N = 50) n (%)	全クロフェレマー (N = 337) n (%)
プラセボフリー 延長期での 応答者				

1ヶ月目 87/218 (39.9%) 19/68 (27.9%) 14/50 (28.0%) 120/336 (35.7%)

2ヶ月目 99/208 (47.6%) 31/60 (51.7%) 19/48 (39.6%) 149/316 (47.2%)

30

3ヶ月目 111/198 (56.1%) 30/58 (51.7%) 17/47 (36.2%) 158/303 (52.1%)

4ヶ月目 99/178 (55.6%) 27/54 (50.0%) 20/44 (45.5%) 146/276 (52.9%)

5ヶ月目 90/155 (58.1%) 30/53 (56.6%) 17/42 (40.5%) 137/250 (54.8%)

【0158】

下記の表6は、クロフェレマーに対する便軟度応答を示した被験者の割合を示す。表6から分かるように、500mgおよび250mgを1日2回投与された被験者は、125mgを1日2回または250mgを1日2回投与された者より良好に応答した。

【0159】

40

(表6) プラセボ対照治療期における便軟度応答を有する被験者の割合

	プラセボ (N = 138)	クロフェレマー 125 mg* (N = 136)	クロフェレマー 250 mg (N = 54)	クロフェレマー 500 mg (N = 46)
--	-------------------	---------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

段階I

応答者 - n/Ni (%)	11/50 (22.0%)	14/44 (31.8%)	20/54 (37.0%)	23/46 (50.0%)
治療差 対プラセボ		9.8%	15.0%	28.0%
片側 97.5% CI [1]		(-8.1%, ⁰⁰)	(-2.6%, ⁰⁰)	(-8.8%, ⁰⁰)
片側p値 (対プラセボ) [1]		0.1412	0.0470	0.0021

10

組合せ

応答者 - n/Ni (%)	49/186 (35.5%)	53/136 (39.0%)
治療差 対プラセボ	3.5%	
片側 97.5% CI [1]		[-5.0%, ⁰⁰)
片側p値 (対プラセボ) [1]		0.1428

20

【0160】

下記の表7は、この試験でクロフェレマーに対して被験者による臨床応答があった月数を示す。表7は、この場合もやはり、治療が長ければ長いほど、治療への応答がより良好であることを実証している。

【0161】

(表7) プラセボフリー延長期における臨床応答があった月数

	クロフェレマー 125 mg* (N = 219)	クロフェレマー 250 mg (N = 66)	クロフェレマー 500 mg (N = 50)
応答があった週数			
0ヶ月	69 (31.5%)	25 (36.8%)	25 (50.0%)
1ヶ月	31 (14.2%)	6 (8.8%)	4 (8.0%)
2ヶ月	19 (8.7%)	10 (14.7%)	4 (8.0%)
3ヶ月	29 (13.2%)	7 (10.3%)	3 (6.0%)
4ヶ月	25 (11.4%)	10 (14.7%)	4 (8.0%)
5ヶ月	46 (21.0%)	10 (14.7%)	10 (20.0%)

30

【0162】

下記の表8は、臨床応答を有する白人およびヒスパニック系被験者および他のすべての人種の割合を示す。この表は、クロフェレマーを受けた白人およびヒスパニック系集団が治療に対して良好に応答したことを実証している。

40

【0163】

(表8) プラセボ対照治療期における臨床応答を有する被験者の人種ごとの割合

	プラセボ	クロフェレマー 125 mg*	クロフェレマー 250 mg	クロフェレマー 500 mg
人種：白人/ヒスパニック系	(N = 83)	(N = 84)	(N = 44)	(N = 38)

段階I

応答者 - n/Ni (%)	0/36 (0.0%)	7/31 (22.6%)	3/44 (6.8%)	8/38 (21.1%)
治療差 対 プラセボ [95%CI]		22.6% [7.9%, 37.3%]	6.5% [-0.6%, 14.3%]	21.1% [8.14%, 34.0%]
p値 対 プラセボ [1]		0.0030	0.2481	0.0053

10

組合せ

応答者 - n/Ni (%)	6/83 (7.2%)	19/84 (22.6%)
治療差 対 プラセボ [95%CI]		15.4% [4.9%, 25.9%]
p値 (対 プラセボ) [1]		0.0083

20

	プラセボ	クロフェレマー 125 mg*	クロフェレマー 250 mg	クロフェレマー 500 mg
人種：その他	(N = 55)	(N = 52)	(N = 10)	(N = 8)

段階I

応答者 - n/Ni (%)	1/14 (7.1%)	2/13 (15.4%)	2/10 (20.0%)	1/8 (12.5%)
治療差 対 プラセボ [95%CI]		8.2% [-15.6%, 32.0%]	12.9% [-15.4%, 41.1%]	5.4% [-21.2%, 32.0%]
p値 対 プラセボ [1]		0.5956	0.5504	1.0000

30

組合せ

応答者 - n/Ni (%)	5/55 (9.1%)	5/52 (9.6%)
治療差 対 プラセボ [95%CI]		0.5% [-10.5%, 11.6%]
p値 (対 プラセボ) [1]		1.0000

注：臨床応答は、4週間の有効性評価のうち少なくとも2週間における ≤ 2 回/週の水様便と定義された。

40

注：割合は、その段階または組合せに入った被験者の数Niに基づく。

【0164】

別の試験では、HIV関連の慢性下痢を有する400人の被験者を、入院施設で、クロフェレマーまたはプラセボにより7日間治療した。クロフェレマーは、250mgおよび500mgの腸溶性コーティング錠剤または500mgの腸溶性コーティングビーズの用量で1日4回、対応するプラセボと比較して、投与した。治療に応答した被験者は、3週間の盲検通院期において続行された。クロフェレマーを受けた被験者とプラセボを受けた被験者との間の減少便重量の差は、主要有効性解析では統計的に有意ではなかった。

【0165】

50

しかしながら、これらのデータの再解析から、試験集団の約50%は試験エントリ時に水様下痢を有していなかったことが明らかになった。ベースライン時に水様下痢と切迫感を有していた集団の評価から、治療による排便回数と便重量の統計的に有意な改善($p<0.05$)が明らかにされた。異常便(水様便および軟便)の変化はさらに大きく、異常便の重量および頻度の有意な($p<0.015$)改善が7日目に観察された。クロフェレマーの抗下痢効果が安定化するのに約3日が必要であった。

【0166】

下記の表9は、クロフェレマー125mg、250mgおよび500mgがHIV関連下痢を治療するのに有効であることを示している追加の支持データを示す。

【0167】

(表9) 主要有効性評価項目

臨床応答を有する被験者の割合*

	プラセボ (N=138)	クロフェレマー 125 mg (N=136)	クロフェレマー 250 mg (N=54)	クロフェレマー 500 mg (N=46)
段階1				
応答者	1/50 (2.0%)	9/44 (20.5%)	5/54 (9.3%)	9/46 (19.6%)
治療差		18.50%	7.30%	17.60%
段階2				
応答者	10/88 (11.4%)	15/92 (16.3%)		
治療差		4.90%		
組合せ				
応答者	11/138 (8.0%)	24/136 (17.6%)		
治療差		9.60%		
片側 97.5% CI		[1.2%, ∞)		
片側p値(対 プラセボ)		0.0096		

* 4週間のプラセボ対照期間のうち2週間以上における、1週あたり2回以下の水様便通

【0168】

下記の表10は、クロフェレマーがHIV関連下痢を有する男性を治療するのに特に有効であることを示す。追加のサブグループ解析が図1に示される。主要評価項目は、治療効果の一貫性を評価するために、人口統計学的特性およびベースライン特性によって定義されたサブグループにおいて解析された。図1は、これらのサブグループ解析のそれぞれの概要を提供し、応答者のパーセントとしての治療差(クロフェレマー125mg 1日2回 対 プラセボ)を、関連する信頼区間およびp値とともに示している。この図に示すように、一貫した効果がサブグループを通して観察された；解析した全サブグループにおいて、クロフェレマー125mg 1日2回で治療された被験者のより高い割合が、プラセボと比較して、臨床応答を体験した。

【0169】

(表10) 人口統計学的特性&ベースライン特性からの効果 - 性別*

10

20

30

40

	プラセボ (N=138)	クロフェレマー 125 mg (N=136)	
性別：男性			
応答者 - n/Ni (%)	9/116 (7.8%)	22/115 (19.1%)	
治療差 対プラセボ		11.40%	
[95% CI]		[2.7%, 20.1%]	10
p値 対プラセボ		0.0124	
性別：女性			
応答者 - n/Ni (%)	2/22 (9.1%)	2/21 (9.5%)	
治療差 対プラセボ		0.40%	
[95% CI]		[-16.9%, 17.8%]	
p値 対プラセボ		1	20
* 臨床応答は、4週間の有効性評価のうち少なくとも2週間における、1週あたり2回以下の水様便と定義された。治療意図(Intent-to-Treat)集団。			
【0170】			
一局面によれば、本明細書には、男性のHIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法が提示され、この方法は、それを必要とする男性の対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。			
【0171】			30
下記の表11は、プロテアーゼ阻害剤を服用している対象がクロフェレマーによる治療に特によく応答したことを示す。			
【0172】			
(表11) 人口統計学的特性&ベースライン特性からの効果 - プロテアーゼ阻害剤の事前の使用 *			

プラセボ (N=138)

クロフェレマー125 mg
(N=136)

スクリーニング時のPIの使用-あり：

応答者 - n/Ni (%)	6/97 (6.2%)	15/86 (17.4%)
治療差 対 プラセボ		11.30%
[95% CI]		[1.9%, 20.6%]
p値 対 プラセボ		0.0204

10

スクリーニング時のPIの使用-なし：

応答者 - n/Ni (%)	5/41 (12.2%)	9/50 (18.0%)
治療差 対 プラセボ		5.80%
[95% CI]		[-8.8%, 20.4%]
p値 対 プラセボ		0.5638

* 臨床応答は、4週間の有効性評価のうち少なくとも2週間における、1週あたり2回以下の水様便と定義された。治療意図(Intent-to-Treat)集団。

20

【0173】

一局面によれば、本明細書には、プロテアーゼ阻害剤を前もって使用しているHIVが陽性である対象におけるHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法が提供され、この方法は、それを必要とする男性の対象に、クロフェレマーを、1日あたり約250mg～約1000mg投与する；1日あたり約250mgを投与する；1日あたり約500mgを投与する；1日あたり約1000mgを投与する；約125mgを1日2回投与する；約250mgを1日2回投与する；または約500mgを1日2回投与することを含む。本明細書中で用いる「前もって使用する」には、例えば、クロフェレマー療法に先立ってプロテアーゼ阻害剤(PI)を使用している対象、またはクロフェレマー療法と重なるが、PIの使用がクロフェレマー療法の初回投与に先立って始まった対象が含まれる。

30

【0174】

(表12) 副次的有効性評価項目

治療意図(Intent-to-Treat)集団

水様便通/日

- ・125mg 対 プラセボ間で治療差なし
- ・段階1：プラセボに対し、500mgで数値的により大きい
(-0.91/日 対 -0.62/日；p=0.0713)

便軟度スコア

- ・プラセボに対し、125mgで有意な改善
(-0.35 対 -0.25；p=0.0168)

毎日の腹部の
痛み/不快感

- ・125mg 対 プラセボ間で治療差なし
- ・段階1：125mg 対 プラセボ(-0.35 対 -0.13；p=0.0170)

40

切迫感があつた日数/週

- ・125mg 対 プラセボ間で治療差なし

便失禁があつた日数/週

- ・プラセボに対し、125mgで数値上の差
(-0.96 対 -0.55；p=0.0643)

便通/日

- ・125mg 対 プラセボ間で治療差なし

【0175】

図1および表13は、安全性解析対象集団のプラセボフリー期へのクロスオーバーにおいて臨床応答を有する被験者を示す。PC＝プラセボ対照期およびPF＝プラセボフリー期。このデータは、以前にプラセボを投与されていた被験者では、彼らが125mgクロフェレマーにクロスオーバーされたとき、効果が急激に増加したことを示している。このデータはま

50

た、クロフェレマーの効果が使用の長さとともに上昇し続けたことを示している。

【0176】

(表13) プラセボフリー期へのクロスオーバーにおいて臨床応答を有する被験者、安全性解析対象集団

月	統計値 ¹	プラセボ (N=126)	クロフェレマー 125 mg (N=99)	クロフェレマー 250 mg (N=15)	クロフェレマー 500 mg (N=12)	
1ヶ月目	応答者 - n/Ni (%)	11/126 (8.7%)	36/99 (36.4%)	3/15 (20.0%)	2/12 (16.7%)	10
	オッズ比 (95% CI)		0.17 (0.09,0.32)			
	p値(対 プラセボ, PC期)		<.0001			
2ヶ月目	応答者 - n/Ni (%)		42/95 (44.2%)	8/15 (53.3%)	2/12 (16.7%)	20
	オッズ比 (95% CI)		0.12 (0.06,0.24)			
	p値(対 プラセボ, PC期)		<.0001			
3ヶ月目	応答者 - n/Ni (%)		48/89 (53.9%)	5/14 (35.7%)	2/11 (18.2%)	
	オッズ比 (95% CI)		0.07 (0.03,0.15)			
	p値(対 プラセボ, PC期)		<.0001			
4ヶ月目	応答者 - n/Ni (%)		43/77 (55.8%)	5/13 (38.5%)	2/9 (22.2%)	30
	オッズ比 (95% CI)		0.07 (0.03,0.15)			
	p値(対 プラセボ, PC期)		<.0001			
5ヶ月目	応答者 - n/Ni (%)		37/67 (55.2%)	6/13 (46.2%)	1/8 (12.5%)	
	オッズ比 (95% CI)		0.07 (0.03,0.16)			
	p値(対 プラセボ, PC期)		<.0001			

¹ 応答者の割合およびp値は、治療および領域について効果を有するパラメータ推定値から得た。

【0177】

(表14) 便軟度応答を有する被験者 *
治療意図(Intent-to-Treat)集団

40

	プラセボ (N=138)	クロフェレマー 125 mg (N=136)	クロフェレマー 250 mg (N=54)	クロフェレマー 500 mg (N=46)
段階 1				
応答者	11/50 (22.0%)	13/44 (31.8%)	20/54 (37.0%)	23/46 (50.0%)
治療差		9.80%	15.00%	28.00%
段階 2				
応答者	38/88 (43.2%)	39/92 (42.4%)		
治療差		-0.80%		
組合せ				
応答者	49/138 (35.5%)	53/136 (39.0%)		
治療差		3.50%		

10

* 4週間の有効性評価のうち少なくとも2週間における、4未満の便軟度スコア。

【0178】

図2および表14は、安全性解析対象集団でのプラセボフリー期へのクロスオーバーにおいて便軟度応答を有する被験者を示す。PC＝プラセボ対照期およびPF＝プラセボフリー期。このデータは、以前にプラセボを投与されていた被験者では、彼らが125mgクロフェレマーにクロスオーバーされたとき、効果が急激に増加したことを示している。このデータはまた、クロフェレマーの効果が使用の長さとともに上昇し続けたことを示している。

20

【0179】

(表15) 異常なECG所見を有する被験者
安全性解析対象集団

特性, n (%)	プラセボ (N=137)	クロフェレマー 125 mg (N=130)	クロフェレマー 250 mg (N=54)	クロフェレマー 500 mg (N=42)	全 クロフェレマー (N=226)	
ベースライン後に異常	35 (25.5%)	34 (26.2%)	18 (33.3%)	13 (31.0%)	65 (28.8%)	
ECG所見 ¹						
QT間隔(msec)						
ベースライン≤450のとき>450	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	0	5 (2.2%)	
ベースライン≤480のとき>480	1 (0.7%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	
ベースライン≤500のとき>500	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	10
ベースラインからの変化30-60	9 (6.6%)	4 (3.1%)	6 (11.1%)	3 (7.1%)	13 (5.8%)	
ベースラインからの変化>60	4 (2.9%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)	
QT間隔の線形回帰補正(msec)						
ベースライン≤450のとき>450	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	0	5 (2.2%)	
ベースライン≤480のとき>480	1 (0.7%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	
ベースライン≤500のとき>500	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	
ベースラインからの変化30-60	7 (5.1%)	4 (3.1%)	6 (11.1%)	3 (7.1%)	13 (5.8%)	
ベースラインからの変化>60	4 (2.9%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)	
QT間隔のFridericia補正(msec)						
ベースライン≤450のとき>450	6 (4.4%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)	20
ベースライン≤480のとき>480	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	
ベースライン≤500のとき>500	1 (0.7%)	0	0	0	0	
ベースラインからの変化30-60	3 (2.2%)	5 (3.8%)	2 (3.7%)	1 (2.4%)	8 (3.5%)	
ベースラインからの変化>60	4 (2.9%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)	
QT間隔のBazett補正(msec)						
ベースライン≤450のとき>450	8 (5.8%)	4 (3.1%)	2 (3.7%)	0	6 (2.7%)	
ベースライン≤480のとき>480	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (1.9%)	0	3 (1.3%)	
ベースライン≤500のとき>500	2 (1.5%)	0	0	0	0	
ベースラインからの変化30-60	7 (5.1%)	8 (6.2%)	3 (5.6%)	1 (2.4%)	12 (5.3%)	30
ベースラインからの変化>60	3 (2.2%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	2 (0.9%)	

【0180】

表15は、クロフェレマーが被験者に与えても安全であること、そして使用に伴うQT間隔の問題は存在しないことを実証している。これは驚くべきことであり、下痢およびIBSの治療に用いられる他の分子(QT問題と関連することが知られている)と比べて有利である。

【0181】

上記のデータおよび図面から、臨床応答者の割合はプラセボと比較してクロフェレマー125mg群において有意に高かったことが実証される($p=0.0096$; 組合せデータ)。プラセボ対照期の終結時にプラセボからクロフェレマーに切り替わった被験者は、プラセボフリー期の5ヶ月間のそれぞれにつき36.4%~55.8%の臨床応答率を達成した($p<0.0001$; ロックの前に収集されたデータに対して)。便軟度スコアは、プラセボと比較して、125mgクロフェレマーを受けた被験者で有意に改善された($p=0.0168$; 組合せデータ)。被験者が便失禁を経験した週あたりの日数は、プラセボと比較して、125mgクロフェレマーを受けた被験者において減少した($p=0.0643$; 組合せデータ)。また、クロフェレマーは忍容性が良好でありかつプラセボと同等の安全性プロファイルを示し、そして臨床上重要な安全性評価の差は確認されなかったことが実証される。

【0182】

(表16) d-IBSの治療のための用量範囲探索試験(Dose-Ranging Study): すべてのランダム化被験者

設計： d-IBSの治療のための用量範囲探索試験P2, R, DB, PC
 治療： 125, 250, 500mgクロフェレマー1日2回またはプラセボを12週間
 N: 125 mg: 62, 250 mg: 60, 250 mg: 62, Pbo: 61
 主要評価項目 毎日の便軟度

結果： ROME財団の定義¹ 1ヶ月目=2.6%
 治療Δ, 125mg用量 2ヶ月目=9.0%
 3ヶ月目=10.7%
 全3ヶ月：オッズ比 1.51 (0.78, 2.92)
 FDAの定義² 1ヶ月目=0.6%
 治療Δ, 125mg用量 2ヶ月目=2.2%
 3ヶ月目=-4.4%
 全3ヶ月：オッズ比 1.09 (0.54, 2.20)

10

¹ ROME財団による便軟度の毎週の応答者：所与の1週間に軟便または水様便があった日数が25%未満である被験者。特別(Ad Hoc)の表1.1に基づく。

² FDAによる便軟度の毎週の応答者：4未満の週平均便軟度スコア(4=軟便)を有する被験者

【0183】

表16は、クロフェレマーがd-IBSのための有効な治療薬であることを示している。また、それは、クロフェレマーがd-IBSと関連する異常な便軟度を治療するための有効な治療薬であることを示している。

20

【0184】

一態様では、d-IBSと関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマーを少なくとも1ヶ月間投与する。

【0185】

一態様では、d-IBSと関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマーを1ヶ月間～2ヶ月間またはそれ以上投与する。一態様では、d-IBSと関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマーを約1ヶ月間～約3ヶ月間またはそれ以上投与する。

【0186】

一態様では、d-IBSと関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、少なくとも1ヶ月間投与する。一態様では、d-IBSと関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～2ヶ月間またはそれ以上投与する。一態様では、d-IBSと関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～3ヶ月間またはそれ以上投与する。

30

【0187】

(表17) d-IBSの治療のための用量範囲探索試験
 すべてのランダム化女性被験者

設計：	d-IBSの治療のための用量範囲探索試験P2, R, DB, PC		
治療：	125, 250, 500mgクロフェレマー1日2回またはプラセボを12週間		
N(125mg女性)：	125 mg: 46, Pbo: 46		
主要評価項目：	毎日の便軟度		
	ROME財団の定義 ¹	1ヶ月目 = 6.5%	
	治療Δ, 125mg用量	2ヶ月目 = 10.8%	
		3ヶ月目 = 10.8%	
	全3ヶ月：オッズ比	1.88 (0.87, 4.06)	10
	FDAの定義 ²	1ヶ月目 = -2.1%	
	治療Δ, 125mg用量	2ヶ月目 = 2.2%	
		3ヶ月目 = -4.4%	
	全3ヶ月：オッズ比	1.20 (0.52, 2.75)	

¹ ROME財団による便軟度の毎週の応答者：所与の1週間に軟便または水様便があった日数が25%未満である被験者。特別の表1.1に基づく。

² FDAによる便軟度の毎週の応答者：4未満の週平均便軟度スコア(4=軟便)を有する被験者

【0188】

表17は、クロフェレマーがd-IBSのための、特に女性におけるd-IBSを治療するための、有効な治療薬であることを示している。また、それは、クロフェレマーが、d-IBSに関連した異常な便軟度を治療するための、特に女性におけるd-IBSに関連した異常な便軟度を治療するための、有効な治療薬であることを示している。

【0189】

一態様では、女性におけるd-IBSに関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマー125mgを1日2回、少なくとも1ヶ月間投与する。一態様では、女性におけるd-IBSに関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～2ヶ月間投与する。一態様では、女性におけるd-IBSに関連した異常な便軟度を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～3ヶ月間またはそれ以上投与する。

【0190】

(表18) 女性におけるd-IBSの治療のための用量範囲探索試験

すべてのランダム化被験者

設計：	女性のd-IBSの治療のための用量範囲探索試験P2, R, DB, PC		
治療：	125mgクロフェレマー1日2回またはプラセボを12週間		
N:	125 mg: 120, Pbo: 120		
主要評価項目	毎日の腹部の痛み ¹		
結果：	プラセボ(N = 120)	125 mg (N = 120)	p値
1ヶ月目	66 (55.0%)	75 (62.5%)	0.2316
2ヶ月目	61 (50.8%)	82 (68.3%)	0.0059
3ヶ月目	65 (54.2%)	79 (65.8%)	0.0662
全3ヶ月	オッズ比: 1.67 (1.03, 2.70); p = 0.0357		

¹ 腹痛の毎週の応答者は、所与の1週間にベースライン腹痛スコアと比較して少なくとも30%の改善を示した被験者として定義される。

【0191】

10

20

30

40

50

表18は、クロフェレマーがd-IBSのための、特に女性におけるd-IBSを治療するための、有効な治療薬であることを示している。また、それは、クロフェレマーが、d-IBSと関連した腹痛を治療するための、特に女性におけるd-IBSと関連した腹痛を治療するための、有効な治療薬であることを示している。

【0192】

一態様では、d-IBSを治療するために、クロフェレマーを少なくとも1ヶ月間投与する。

【0193】

一態様では、d-IBSを治療するために、クロフェレマーを1ヶ月間～2ヶ月間またはそれ以上投与する。一態様では、d-IBSを治療するために、クロフェレマーを約1ヶ月間～約3ヶ月間またはそれ以上投与する。

【0194】

一態様では、d-IBSを治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、少なくとも1ヶ月間投与する。一態様では、d-IBSを治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～2ヶ月間またはそれ以上投与する。一態様では、d-IBSを治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～3ヶ月間またはそれ以上投与する。

【0195】

一態様では、女性におけるd-IBSを治療するために、クロフェレマー125mgを1日2回、少なくとも1ヶ月間投与する。一態様では、女性におけるd-IBSを治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～2ヶ月間投与する。一態様では、女性におけるd-IBSを治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～3ヶ月間またはそれ以上投与する。

【0196】

一態様では、d-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマーを少なくとも1ヶ月間投与する。

【0197】

一態様では、d-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマーを1ヶ月間～2ヶ月間またはそれ以上投与する。一態様では、d-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマーを約1ヶ月間～約3ヶ月間またはそれ以上投与する。

【0198】

一態様では、d-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、少なくとも1ヶ月間投与する。一態様では、d-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～2ヶ月間またはそれ以上投与する。一態様では、d-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～3ヶ月間またはそれ以上投与する。

【0199】

一態様では、女性におけるd-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマー125mgを1日2回、少なくとも1ヶ月間投与する。一態様では、女性におけるd-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～2ヶ月間投与する。一態様では、女性におけるd-IBSと関連した腹痛を治療するために、クロフェレマー約125mgを1日2回、1ヶ月間～3ヶ月間またはそれ以上投与する。

【0200】

実施例10：後天性免疫不全症候群(AIDS)患者における下痢の対症療法のための経口投与クロフェレマーの安全性と有効性を評価する二重盲検ランダム化プラセボ対照第II相試験

この試験は、HIV関連下痢を有する被験者においてクロフェレマー500mgビーズの有効性と安全性を評価するために設計された、ランダム化二重盲検多施設(2研究拠点)プラセボ対照並行群間試験であった。

【0201】

この試験の主な目的は、AIDS患者の下痢の対症療法のための96時間の経口投与クロフェレマーの安全性と有効性を評価することであった。副次的な目的は、(1)下痢を有するAIDS患者における便塩化物イオン濃度および毎日の便塩化物排出量を特徴づけること、(2)ク

10

20

30

40

50

ロフェレマーまたはプラセボで治療した、下痢を有するAIDS患者における便塩化物イオン濃度および毎日の便塩化物排出量を比較すること、および(3)クロフェレマーまたはプラセボで治療した、下痢を有するAIDS患者における便軟度を評価することであった。

【0202】

この試験には次の3つの評価期間が存在した：(1)被験者がすべての試験基準を満たすということを確実にするための24時間の入院スクリーニング期間。この期間中にベースライン便重量が評価された；(2)4日間の入院治療期間。この期間中にすべての被験者は自分に割り当てられた治療を1日4回(1日目～4日目)受けた；臨床的に安定している場合、被験者は96時間の治療後に退院した；および(3)退院してから7～9日後に追跡調査のための来院。試験の間、ADMの使用は許されなかった。

10

【0203】

有効性測定には、便の重量および頻度、異常便の頻度、DGIS、MORE、体重、下痢の再発までの時間、ならびに(4日間の治療の完了前の)早期脱落者の数の評価が含まれていた。

【0204】

この試験における有効性評価項目は次のとおりであった：

この試験の主要有効性評価項目は、治療期間中の毎日の合計便重量の変化であった。この試験の副次的有効性評価項目は、水様便または軟便として定義される異常便の頻度(毎日の異常便の頻度の変化)、排便頻度(毎日の排便頻度の変化)、DGIS(各日[1日目～4日目]のDGISのベースラインからの変化)、便塩化物濃度(mg塩化物/g便重量；毎日の便塩化物濃度の変化)および緩和スコアの測定であった；ここで、MOREは、(a)治療期間の開始から最初の異常便までの時間、(b)異常便と異常便の間の最大時間、または(c)最後の異常便と治療期間の終了までの間の時間の最大値であった。

20

【0205】

DGISは、1日4回記録された7つの症状(吐き気、嘔吐、腹痛および/またはけいれん、過度のガス、切迫感、しぶり腹(tenesmus)、および失禁)のそれぞれの平均症状スコアの毎日の合計であった。症状は0＝無症状から3＝重症までの4段階評価で評定された。

【0206】

合計85人の被験者が2箇所の研究拠点でこの試験に登録参加した。2治療群のそれぞれにおいて被験者のうち2人が入院治療期間の完了前に脱退した。

【0207】

すべてのランダム化被験者(n=85)は試験薬の少なくとも1回の投与を受けて、有効性の解析に加わった。

30

【0208】

(表19)人口統計学的特性：

特性 カテゴリまたは統計値	プラセボ (n = 42)	クロフェレマー 500mgビーズ (n = 43)
年齢, 歳		
平均(±SD)	38.9 (7.6)	41.0 (8.8)
中央値	36	40
Min, Max	27, 55	21, 60
性別, n (%)		
男性	41 (97.6))	42 (97.7)
女性	1 (2.4)	1 (2.3)
人種, n (%)		
白人	26 (61.9)	32 (74.4)
ヒスパニック系	7 (16.7)	6 (14.0)
アフリカ系アメリカ人	7 (16.7)	5 (11.6)
その他	2 (5.0)	0

40

略語：ITT＝治療意図(Intent-to-Treat)；Max＝最大；Min＝最小；SD＝標準偏差。

【0209】

50

ベースライン時(スクリーニング[0日目])とベースライン前の1週間の無形便(すなわち、軟便または水様便)の数/日、および疾患の重症度が表に示される。ベースライン時の平均(±SD)無形便数/日は、プラセボ群で5.5(3.3)、クロフェレマー群で4.6(2.6)であった。大部分の被験者は、ベースライン時に軽度(3~4回/日)または中等度(5~8回/日)の疾患重症度を有していた。クロフェレマー群の5人の被験者とプラセボ群の4人の被験者は重度の下痢(>9回/日)であった。

【0 2 1 0】

(表 2 0) ベースライン下痢評価：(ITT集団)

特性 カテゴリまたは統計値	プラセボ (n = 42)	クロフェレマー 500mg ビーズ (n = 43)
試験薬の初回投与(スクリーニング[0日目])前の24時間における無形便, 便の回数/日		
平均(±SD)	5.6 (2.9)	4.6 (2.5)
中央値	5	4
Min, Max	1, 6	0, 10
試験薬の初回投与(スクリーニング[0日目])前の1週間における無形便, 便の回数/日		
平均(±SD)	5.5 (2.9)	5.1 (2.3)
中央値	6	5
Min, Max	1, 15	2, 10
下痢の重症度, n (%)		
軽度(3~4回/日)	10 (40.0)	15 (57.1)
中等度(5~8回/日)	13 (52.0)	8 (30.8)
重度(>9回/日)	2 (8.0)	3 (11.5)

略語：ITT = 治療意図(Intent-to-Treat)；Max = 最大；Min = 最小；SD = 標準偏差。

【0 2 1 1】

併用の抗レトロウイルス薬治療を被験者の過半数(85人中71人)が受けた：プラセボ群で42人中36人(85.7%)およびクロフェレマー群で43人中35人(81.4%)。プロテアーゼ阻害剤は被験者の69.4%が服用した。プロテアーゼ阻害剤を含めて、抗レトロウイルス薬の併用は両群間でバランスが取れていた。

【0 2 1 2】

主要有効性解析は、4日間の入院治療期間中の毎日の合計便重量の変化であった。便重量の減少の主要評価項目は、HIV関連下痢症の患者が体験する下痢の高含水量のため、これらの患者における水様下痢の程度の適切な尺度である。

【0 2 1 3】

表21に示すように、ITT集団では、プラセボ群と比較して(一般化線形モデルにより $p=0.0335$)、クロフェレマー群において、ベースライン時から4日目(最後の治療日)までに、便重量に有意に大きな減少が見られた。4日間の治療期間にわたる時系列データの反復測定解析は、プラセボと比較して、クロフェレマー群で有意な改善を示さなかった；合計便重量の変化に対して、 $p=0.4108$ 。

【0 2 1 4】

(表 2 1) 便重量の変化

10

20

30

40

入院期間	プラセボ (n = 42)	クロフェレマー 500mgビーズ (n = 43)	p値 (対 プラセボ) ^a
ベースライン時の便重量(g)			
平均(±SD)	730.9 (720.14)	861.3 (604.67)	0.3832
中央値	547.0	707.7	
Min, Max	206, 4701	220, 3407	
ベースライン時の便重量のカテゴリ, n(%)			
少量(≤740g)	28 (66.7)	24 (55.8)	0.2725
多量(>740g)	14 (33.3)	19 (44.2)	
便重量の変化：ベースライン時から4日目まで(g)			
平均(±SD)	-192.4 (381.57)	-401.3 (531.65)	0.0335
中央値	-232.8	-267.5	
Min, Max	-1319, 683	-1815, 854	

略語：ITT＝治療意図(Intent-to-Treat)；Max＝最大；Min＝最小；SD＝標準偏差。

^a ベースライン平均比較のp値は、共変量として解析センターを用いる一般化線形モデルに由来する。ベースライン割合比較のp値は、共変量として解析センターを用いるCMH検定に由来する。推定値およびp値は、ベースライン結果からの変化についての一般化線形モデルに由来し、次の独立変数を用いる：治療、解析センター、ベースラインカテゴリ(値＝便重量において、740g以下に対して「少量」、および740g超に対して「多量」)、および治療とベースラインカテゴリとの間の相互作用(p値>0.15の場合は、相互作用項を含めなかった)。

【0215】

便重量の減量化におけるクロフェレマーの効果は、ベースライン便重量が≤740gであった被験者と比較して、ベースライン便重量が>740gであった被験者のサブグループにおいてより顕著であった(プラセボに対する差のp値は0.0202[>740gサブグループ]対0.6820[≤740gサブグループ]であった)。

【0216】

プラセボと比較して、クロフェレマー群には、3日目の便重量に、ベースラインからの有意に大きな減少が見られた(p=0.0128)。

【0217】

副次的有効性の結果

ベースライン時から4日目までの、異常便(すなわち、水様便または軟便)の頻度の有意に大きな減少が、ITT集団における、プラセボと比較したクロフェレマー群において観察された(一般化線形モデルによりp=0.0069)。治療期間にわたる時系列データの反復測定解析もまた、プラセボと比較して、クロフェレマー群において有意に大きな減少を示す；異常便の頻度の変化について、p=0.0330。さらに、クロフェレマー群の被験者は、プラセボ群の被験者と比較して、ベースライン時から2日目までに(p=0.0454)、およびベースライン時から3日目までに(p=0.0064)、異常便の頻度が有意に大きく減少していた。

【0218】

(表22) 異常便の頻度

10

20

30

40

入院期間	プラセボ (n = 42)	クロフェレマー 500mgビーズ (n = 43)	p値 (対 プラセボ) ^a
ベースライン時の異常便(軟便または水様便)の頻度；異常便数/日			
平均(±SD)	4.8 (2.12)	4.9 (2.58)	0.9933
中央値	4.0	4.0	
Min, Max	3, 12	2, 14	
ベースライン時の異常便頻度のカテゴリ, n (%)			
少ない(≤5回/日)	30 (71.4)	32 (74.4)	0.7847
多い(>5回/日)	12 (28.6)	11 (25.6)	
異常便頻度の変化：ベースライン時から4日目まで；異常便数/日			
平均(±SD)	-2.1 (1.94)	-2.8 (2.23)	0.0069
中央値	-2.0	-3.0	
Min, Max	-6, 4	-11, 2	

略語：ITT＝治療意図(Intent-to-Treat)；Max＝最大；Min＝最小；SD＝標準偏差。

^a ベースライン平均比較のp値は、共変量として解析センターを用いる一般化線形モデルに由来する。ベースライン割合比較のp値は、共変量として解析センターを用いるCMH検定に由来する。推定値およびp値は、ベースライン結果からの変化についての一般化線形モデルに由来し、次の独立変数を用いる：治療、解析センター、ベースラインカテゴリ(値＝異常便の頻度において、1日あたり5回以下に対して「少ない」、および1日あたり5回超に対して「多い」)、および治療とベースラインカテゴリとの間の相互作用(p値>0.15の場合は、相互作用項を含めなかった)。

【0219】

異常便の回数を減らすことにおけるクロフェレマーの効果は、ベースライン時に異常便数が少ない(≤5回/日)サブグループと比較して、ベースライン時に異常便数が多い(>5回/日)サブグループにおいてより顕著であった(プラセボに対する差のp値は0.0041[>5回/日サブグループ]対0.8184[≤5回/日サブグループ]であった)。

【0220】

ベースライン時から4日目までの、排便頻度(すなわち、有形便、水様便および軟便)の有意に大きな減少が、ITT集団における、プラセボと比較したクロフェレマー群において観察された(一般化線形モデルによりp=0.0046)(表23)。治療期間にわたる時系列データの反復測定解析もまた、プラセボと比較して、クロフェレマー群において、有意に大きな減少を示す；排便回数の変化について、p=0.0236。

【0221】

排便回数を減らすことにおけるクロフェレマーの効果は、ベースライン時に便数が少ない(≤5回/日)サブグループと比較して、ベースライン時に便数が多い(>5回/日)サブグループにおいてより顕著であった(プラセボに対する差のp値は0.0019[>5回/日サブグループ]対0.7912[≤5回/日サブグループ]であった)。

【0222】

(表23) 排便頻度

10

20

30

40

入院期間	プラセボ (n = 42)	クロフェレマー 500mgビーズ (n = 43)	p値 (対 プラセボ) ^a
ベースライン時の排便頻度；便数/日			
平均(±SD)	5.1 (2.22)	5.0 (2.46)	0.8442
中央値	4.0	4.0	
Min, Max	3, 12	2, 14	
ベースライン時の排便頻度のカテゴリ， n(%)			
少ない(≤5回/日)	27 (64.3)	32 (74.4)	0.2850
多い(>5回/日)	15 (35.7)	11 (25.6)	
排便頻度の変化：ベースライン時から4日目まで；便数/日			
平均(±SD)	-1.7 (1.92)	-2.5 (2.45)	0.0116
中央値	-2.0	-2.5	
Min, Max	-5, 5	-10, 2	

略語：ITT＝治療意図(Intent-to-Treat)；Max＝最大；Min＝最小；SD＝標準偏差。

^a ベースライン平均比較のp値は、共変量として解析センターを用いる一般化線形モデルに由来する。ベースライン割合比較のp値は、共変量として解析センターを用いるCMH検定に由来する。推定値およびp値は、ベースライン結果からの変化についての一般化線形モデルに由来し、次の独立変数を用いる：治療、解析センター、ベースラインカテゴリ(値＝排便頻度において、1日あたり5回以下に対して「少ない」、および1日あたり5回超に対して「多い」)、および治療とベースラインカテゴリとの間の相互作用(p値>0.15の場合は、相互作用項を含めなかった)。

【0223】

クロフェレマー群は、プラセボと比較して、ベースライン時から2日目までに(p=0.0223)、およびベースライン時から3日目までに(p=0.0140)、排便回数が有意に大きく減少していた。

【0224】

毎日の胃腸症状スコア

入院期間にわたる時系列データの反復測定解析(すなわち、1日目～4日目の各日でのベースラインから変化)では、DGISスコアの大きな改善を示す統計的傾向が、プラセボと比較して、クロフェレマー群において観察された(p=0.0559)。

【0225】

便塩化物濃度

クロフェレマーの抗分泌抗下痢効果は、おそらくGI内腔におけるCFTRチャネルおよびCA_{CC}の阻害によるものであるため、この試験では便の塩化物濃度が測定された；この阻害は、分泌性下痢において内腔Cl⁻分泌および付随して起こる大量の水分損失をブロックする(Fischer 2004; Tradtrantip 2010)；したがって、内腔Cl⁻分泌の減少は、より低い便塩化物濃度をもたらすはずである。便塩化物データを有する被験者間で(プラセボn=25、クロフェレマーn=26)、クロフェレマー群の被験者は、プラセボと比較した場合に、ベースライン時から4日目までに便塩化物濃度が有意に大きく減少していた(一般化線形モデルによりp=0.0024)。ベースライン時から4日目までの平均(±SD)変化は、プラセボ群で0.123(0.7138)mg/gおよびクロフェレマー群で-0.245(0.5556)mg/gであった。

【0226】

本明細書中で引用したすべての刊行物、特許および特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

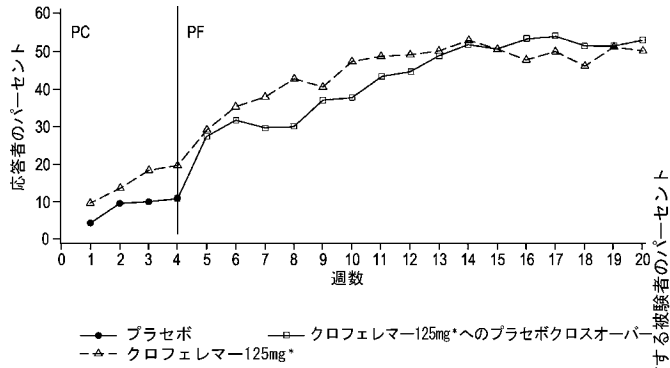
10

20

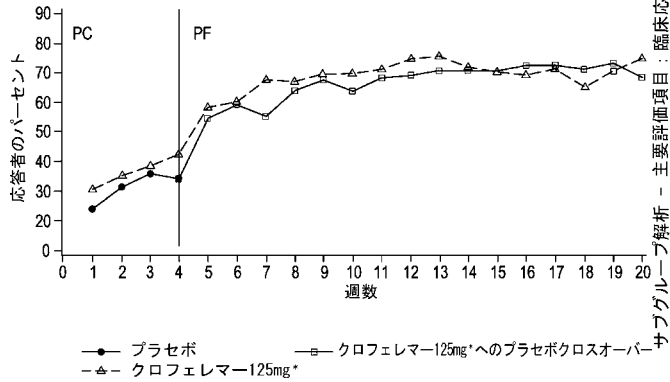
30

40

【図 1】



【図 2】



【図 3】

サブグループ	プラセボ		クロフェレマー125mg		p値
	男性	女性	プラセボ	クロフェレマー125mg	
性別	9/116	2/22	2/21	2/21	0.0124
年齢群					1.0000
	<=48	7/96	16/94	16/94	0.0466
	>48	4/42	8/42	8/42	0.3502
人種					0.0373
	白人	5/58	13/63	13/63	0.3070
	その他	6/80	11/83	11/83	0.3597
水様便通					0.0260
	<=2	9/55	15/61	15/61	0.2131
	>2	2/83	9/75	9/75	0.0498
便軟度					0.4268
	<=4	1/19	5/25	5/25	0.0249
	>4	10/119	19/111	19/111	0.0299
HIV診断からの期間					1.0000
	<=12年	6/68	10/70	10/70	0.1887
	>12年	5/70	14/66	14/66	0.0039
下痢の持続期間					0.0204
	<=2年	4/46	7/45	7/45	0.5638
	>2年	7/92	17/91	17/91	0.0096*
HIV-1ウイルス負荷量					
	<400	10/126	22/124	22/124	
	>=400	1/12	2/12	2/12	
CD4細胞数					
	<404	1/39	10/55	10/55	
	>=404	10/99	14/81	14/81	
ADWの使用					
	あり	0/53	7/47	7/47	
	なし	11/85	17/89	17/89	
PIの使用					
	あり	6/97	15/86	15/86	
	なし	5/41	9/50	9/50	
主要評価項目					
	全体	11/138	24/136	24/136	

* p値およびCIは有意水準0.025で片側検定であった。

20%-10% 0 10%20%30%40%
プラセボを
支持する
クロフェレマーを
支持する

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/04 (2006.01) A 6 1 P 25/04

(31)優先権主張番号 61/408,622

(32)優先日 平成22年10月31日(2010.10.31)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 フォーブス ウィリアム

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ローリー ヘイドン コート 1 0 0 8

(72)発明者 ボーティー エノク

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 チャペル ヒル オコイー フォールズ ドライブ 2 2
5

(72)発明者 キング スティーブン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 モス ビーチ アーバー レーン 1 9 1

(72)発明者 チャトゥルベディ プラビン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アンドーバー ジェンキンス ロード 2 7

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA08 FA02 GA17 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA66

ZC55

4C088 AB46 BA14 CA03 NA14 ZA08 ZA66 ZC55