

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5899327号
(P5899327)

(45) 発行日 平成28年4月6日(2016.4.6)

(24) 登録日 平成28年3月11日(2016.3.11)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/664	(2006.01) A 61 K 31/664
A 61 K 47/02	(2006.01) A 61 K 47/02
A 61 K 47/38	(2006.01) A 61 K 47/38
A 61 K 47/26	(2006.01) A 61 K 47/26
A 61 K 47/12	(2006.01) A 61 K 47/12

請求項の数 11 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-543607 (P2014-543607)
(86) (22) 出願日	平成24年11月27日(2012.11.27)
(65) 公表番号	特表2014-533733 (P2014-533733A)
(43) 公表日	平成26年12月15日(2014.12.15)
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/066605
(87) 國際公開番号	W02013/082003
(87) 國際公開日	平成25年6月6日(2013.6.6)
審査請求日	平成27年3月12日(2015.3.12)
(31) 優先権主張番号	13/661,509
(32) 優先日	平成24年10月26日(2012.10.26)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/707,459
(32) 優先日	平成24年9月28日(2012.9.28)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	505442842 ギリアド ファーマセット エルエルシー アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスター・シティ レイクサイド ドライブ 333, ギリアド サイエン シズ, インク. 内
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

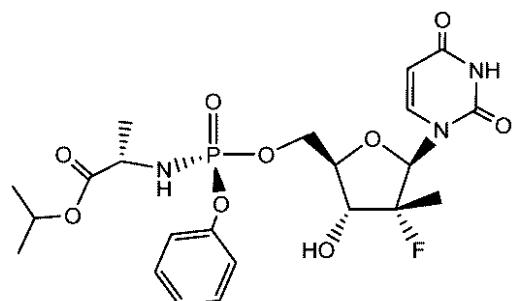
(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルスを処置するための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造

【化 1】



10

を有する 2.5% w / w ~ 3.5% w / w の結晶性化合物、
 3.0% w / w のマンニトール、
 3.0% w / w の微結晶性セルロース、
 2.5% w / w ~ 7.5% w / w のクロスカルメロースナトリウム、
 0.25% w / w ~ 0.75% w / w のコロイド状二酸化ケイ素、および
 1.25% w / w ~ 1.75% w / w のステアリン酸マグネシウム、
 を含み、前記結晶性化合物が、6.1 および 12.7 の X R P D 2 反射角度 (± 0.2
 °) を有する、C型肝炎ウイルス感染を処置するための医薬組成物。

20

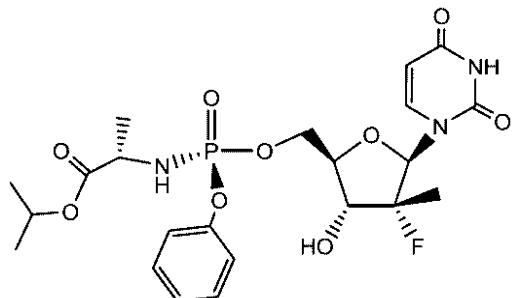
【請求項 2】

33% w / w の前記結晶性化合物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

以下の構造

【化 1 A】



10

を有する 33% w / w の結晶性化合物、

30% w / w のマンニトール、

30% w / w の微結晶性セルロース、

5% w / w のクロスカルメロースナトリウム、

0.5% w / w のコロイド状二酸化ケイ素、および

1.5% w / w のステアリン酸マグネシウム

を含み、前記結晶性化合物が、6.1 および 12.7 の X R P D 2 反射角度 (± 0.2 °) を有する、C 型肝炎ウイルス感染を処置するための医薬組成物。

【請求項 4】

33% w / w の前記結晶性化合物、

30% w / w のマンニトール、

25% w / w の微結晶性セルロース、

2.5% w / w のクロスカルメロースナトリウム、

0.45% w / w のコロイド状二酸化ケイ素、および

0.75% w / w のステアリン酸マグネシウム

を含む粒内部分を含む、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

30

5% w / w の微結晶性セルロース、

2.5% w / w のクロスカルメロースナトリウム、

0.05% w / w のコロイド状二酸化ケイ素、および

0.75% w / w のステアリン酸マグネシウム

を含む粒外部分をさらに含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

錠剤として製剤化される、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

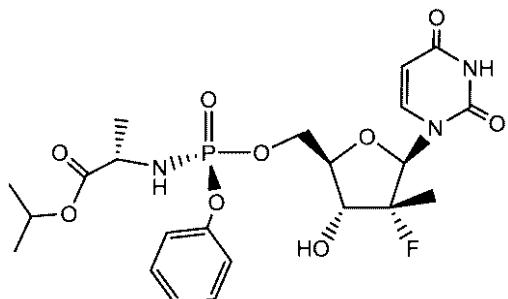
ヒトにおける C 型肝炎ウイルス感染の処置に使用される場合、リバビリンと組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 3 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 8】

以下の構造

【化2】



を有する 400 mg の結晶性化合物、

10

360 mg のマンニトール、

356 mg の微結晶性セルロース、

60 mg のクロスカルメロースナトリウム、

6 mg のコロイド状二酸化ケイ素、および

18 mg のステアリン酸マグネシウム、

を含み、前記結晶性化合物が、6.1 および 12.7 の X R P D 2 反射角度 (± 0.2 °) を有する、C型肝炎ウイルス感染を処置するための単位剤形。

【請求項9】

錠剤として製剤化される、請求項8に記載の単位剤形。

【請求項10】

20

ヒトにおけるC型肝炎ウイルス感染の処置に使用される場合、リバビリンと組み合わせて前記ヒトに投与されることを特徴とする、請求項8に記載の単位剤形。

【請求項11】

前記単位剤形が、インターフェロンを用いない処置レジメンの一部としてリバビリンと組み合わせて前記ヒトに投与されることを特徴とする、請求項10に記載の単位剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本明細書では、C型肝炎ウイルス (HCV) 感染症を処置するための、GS-7977 および少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む組成物および単位剤形、ならびに上記組成物および単位剤形を生成する方法が開示される。また本明細書では、有効量の GS-7977 および有効量のリバビリンを、C型肝炎ウイルスに感染している被験体に一定期間投与する工程を含む、該被験体、好ましくはヒトを処置する方法を開示する。一態様では、該方法は、有効量の GS-7977 および有効量のリバビリンを含むがインターフェロンを用いない処置レジメンを被験体に投与する工程を含む。特定の一態様では、該方法は、一定期間が終了した後少なくとも12週間、被験体の HCV RNA の量を検出不可能にするのに十分な方法である。

30

【背景技術】

【0002】

40

背景

C型肝炎ウイルス (「HCV」) 感染症は、相当数の感染個体において肝硬変および肝細胞癌などの慢性肝疾患をもたらしている主要な健康問題であり、世界保健機関によれば、感染個体は世界人口の約3%に上ると推定されている (世界保健機関、Hepatitis C (2002年))。米国疾病管理予防センターによれば、HCVは、米国で最も一般的な血液媒介性の感染であり、米国だけで推定320万 (1.8%) の人が慢性的に感染している (米国疾病管理予防センター、Viral Hepatitis Surveillance - United States, 2010年; 米国疾病管理予防センター、Morbidity and Mortality Weekly Report 70巻(17号): 537~539頁 (2011年5月6日))。世界的には推定1億5

50

千万人～1億8千万人の個体がHCVに慢性的に感染しており、毎年300万人～400万人が感染している（世界保健機関、Hepatitis C, Fact Sheet、第164巻（2012年7月）；Ghanyら、Hepatology（2009年）49巻（4号）：1335～1374頁）。一度感染すると、約20%の人はウイルス除去されるが、残りの人は余生ずっとHCVを保有し得る。慢性的に感染した個体の10～20パーセントは、最終的に、肝臓を破壊する肝硬変またはがんを発症する（Naggsieら、J. Antimicrob. Chemother.（2010年）65巻：2063～2069頁）。ウイルス性疾患は、汚染血液および血液製剤によって、汚染針によって、または性感染によって、および感染した母親もしくはキャリアの母親から出生児への垂直感染によって、非経口により伝播する。

10

【0003】

HCVビリオンは、エンベロープを有するプラス鎖RNAウイルスであり、約3,010アミノ酸のポリタンパク質をコードする約9600塩基の單一オリゴリボヌクレオチドゲノム配列を有する。HCV遺伝子のタンパク質産物は、構造タンパク質C、E1およびE2、ならびに非構造タンパク質NS2、NS3、NS4AおよびNS4B、ならびにNS5AおよびNS5Bからなる。非構造（「NS」）タンパク質は、ウイルス複製のための触媒機構を提供すると考えられる。NS3プロテアーゼは、ポリタンパク質鎖からRNA依存性RNAポリメラーゼであるNS5Bを放出する。HCV NS5Bポリメラーゼは、HCVの複製周期における錫型として働く一本鎖ウイルスRNAから二本鎖RNAを合成するために必要である。したがって、NS5Bポリメラーゼは、HCV複製複合体における必須成分とみなされる（K. Ishiiら、Hepatology（1999年）29巻：1227～1235頁；V. Lohmannら、Virology（1998年）249巻：108～118頁）。HCV NS5Bポリメラーゼの阻害は、二本鎖HCV RNAの形成を防止し、したがってHCVに特異的な抗ウイルス療法の開発に魅力的な手法となる。

20

【0004】

現在、抗HCV療法剤として直接作用する抗ウイルス剤の薬物開発に潜在的に可能な、限定されるものではないが、NS2-NS3自己プロテアーゼ、N3プロテアーゼ、N3ヘリカーゼおよびNS5Bポリメラーゼを含む、いくつかの分子標的が同定されている。RNA依存性RNAポリメラーゼは、一本鎖プラスセンスRNAゲノムの複製に必須であり、この酵素は、医薬品化学者にとって大きな関心的になっている。HCVの別の補助タンパク質は、NS5Aと呼ばれる。NS5A非構造タンパク質は、明らかな酵素活性をもたないリンタンパク質であるが、宿主細胞増殖、免疫および先天性免疫、ならびにウイルス複製を含む細胞経路の多機能制御因子として作用する（Appelら、J. Virol.（2005年）79巻：3187～3194頁；Evansら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA（2004年）101巻：13038～13043頁；Galeら、Nature（2005年）436巻：939～945頁；Galeら、Virology（1997年）230巻：217～227頁；Ghoshら、J. Gen. Virol.（1999年）80巻（Pt 5）：1179～1183頁；Neddermannら、J. Virol.（1999年）73巻：9984～9991頁；Polyakら、Hepatology（1999年）29巻：1262～1271頁；Shimakamiら、J. Virol.（2004年）78巻：2738～2748頁；Shirotaら、J. Biol. Chem.（2002年）277巻：11149～11155頁；およびTanら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.（1999年）96巻：5533～5538頁）。NS5Aは、そのN末端の両親媒性ヘリックスによって宿主細胞膜と会合して、複製複合体の一部になる（Elazarら、J. Virol.（2004年）78巻：11393～11400頁およびPeninら、J. Biol. Chem.（2004年）279巻：40835～40843頁）。近年の研究では、NS5Aが3つのドメインで構成されていることが示唆されている。N末端ドメインの最初の213アミノ酸は、ドメインIを構成し、亞

30

40

50

鉛結合モチーフを含有しており、このことは、このタンパク質が亜鉛金属タンパク質であることを示唆しており、ドメインIIおよびIIIは、このタンパク質のC末端領域にある (Teelinghuisenら、J. Biol. Chem. (2004年) 279巻: 48576~48587頁およびTeelinghuisenら、Nature (2005年) 435巻: 374~379頁)。NS5Aは、56kDの基本形態と58kDの高リン酸化形態の2種類のリン酸化形態で存在する。このタンパク質は、主にドメインIIおよびIII内のセリン残基上の特定の部位で、宿主細胞キナーゼによってリン酸化されている (Ideら、Gene (1997年) 201巻: 151~158頁; Kanekoら、Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994年) 205巻: 320~326頁; Katzeら、Virology (2000年) 278巻: 501~513頁; Reedら、J. Biol. Chem. (1999) 274巻: 28011~28018頁; Reedら、J. Virol. (1997年) 71巻: 7187~7197頁; およびTanjilら、J. Virol. (1995年) 69巻: 3980~3986頁)。

【0005】

慢性HCV感染症の処置に最初に承認された標準ケア (「SOC」) は、ペグ化インターフェロンアルファ-2aまたはペグ化インターフェロンアルファ-2b (まとめて「ペグインターフェロン」または「PEG」) の単独使用、またはリバビリン (「RBV」) と組み合わせた併用療法である。慢性C型肝炎の処置の主要目的は、持続性ウイルス学的奏功 (「SVR」) であり、これは、処置後に一定期間、血清HCV RNAレベルが検出不可能になることを指す。年齢、体重、人種および進行性線維症を含む宿主因子は、処置転帰に影響を及ぼすが (Dienstag and McHutchison Gastroenterology (2006年) 130巻: 231~264頁、およびMisisihaら、Gastroenterology (2008年) 134巻: 1699~1714頁)、応答の予測因子としては弱い。それとは対照的に、遺伝子型および処置中のウイルス応答パターンなどのウイルス因子は、処置が成功する尤度を決定し、処置期間を個々に導き出すのに使用することができ、臨床業務において非常に有用であることが証明されている (Geら、Nature (2009年) 461巻: 399~401頁)。

【0006】

ある患者ではSOC処置に対して期待できる応答が得られているが、C型肝炎ウイルスに感染した患者の、ペグインターフェロン/リバビリン併用療法に対する全体的な応答は、わずか約50%である。遺伝子型1のHCVに感染した患者では、長期 (48~72週間) のペグインターフェロン/リバビリン療法で処置しても、SVR率は<50%である (Naggiieら、J. Antimicrob. Chemother. (2010年) 65巻: 2063~2069頁)。したがって、ペグインターフェロン単独またはペグインターフェロンとリバビリンとの組合せによる処置転帰と比較してSVRを改善する療法を提供する必要がある。また、処置開始後に、患者が完全なウイルス抑制 (陰性HCV状態) の証拠を示すまでの期間を短縮する療法を提供する必要がある。

【0007】

商標PEGASYS (登録商標) で市販されているペグインターフェロンアルファ-2a (「PEG-IFN- - 2a」または「ペグインターフェロン - 2a」) は、単独でまたはリバビリンと組み合わせて皮下注射によって投与される、とりわけ慢性C型肝炎 (「CHC」) の処置に適応がある抗ウイルス剤である。PEGASYS (登録商標) は、まだインターフェロンアルファによる処置を受けていない代償性肝疾患の患者、肝硬変および代償性肝疾患の組織学的証拠がある患者、ならびにCHC/HIVに共感染した成人のCHC処置に適応がある。PEG-IFN- - 2aとリバビリンを使用する併用療法は、患者がリバビリンに対して禁忌であるか、またはリバビリンに対して著しく不耐性でない限り、推奨される。

【0008】

商標PEGINTRON (登録商標) で市販されているペグインターフェロンアルファ

- 2 b (「PEG - IFN - - 2 b」または「ペグインターフェロン - 2 b」)は、やはり皮下注射によって投与され、代償性肝疾患患者のHCVの処置に対する、単独使用またはリバビリンとの併用に適応がある。PEG - IFN - - 2 bは、PEG - IFN - - 2 aと同様に望ましくない副作用がある。

【0009】

商標COPEGUS(登録商標)で市販されているリバビリン(「RBV」)は、まだペグインターフェロンによる処置を受けていない5歳以上の代償性肝疾患患者、およびHIVに共感染しているHCVの成人患者において、ペグインターフェロンを組み合わせたHCVウイルス感染症処置に適応があるヌクレオシド類似体である。リバビリンは、単独ではHCV処置には承認されていない(COPEGUS(登録商標)FDA承認ラベル、2011年8月改訂)。臨床試験では、リバビリン単独によって、一部のHCV感染症患者の処置過程中に、アラニンアミノトランスフェラーゼ(「ALT」)レベルが一過性に正常化され得ることが示されている。しかし、これらの研究によれば、リバビリン単独では、治療中または治療後のHCV RNAレベルは低下せず、持続性ウイルス学的奏功も得られなかつたことが報告されている(Di Bisceglieら、Ann. Intern. Med. (1995年)123巻(12号):897~903頁; Dusheikoら、J. Hepatology (1996年)25巻:591~598頁; Bodenheimer, Jr.ら、Hepatology (1997年)26巻(2号):473~477頁)。ある臨床研究では、リバビリン単剤療法(毎日1.0~1.2g、24週間)による処置でHCV RNA低下の観察が報告されたが、観察されたHCV RNAの低下は、一時的なものであり、リバビリン単剤療法を受けた患者は、HCV RNAが除去されなかつた(Pawlotskyら、Gastroenterology (2004年)126巻:703~714頁)。

【0010】

ペグインターフェロン単独またはペグインターフェロンとリバビリンとの組合せを使用するHCV処置には、いくつかの不利益がある。何よりもまず、この療法は、多くの患者にとって有効ではない。例えば、ペグインターフェロンとリバビリンを併用する特定の第3相臨床試験では、54~63%のSVR率が報告されているが、追加研究では、特定の集団においてSVR率がはるかに低い場合があることが示されている(Feurstedtら、Hepatology (2010年)51巻(4号):1137~1143頁)。第2に、ペグインターフェロンとリバビリンの使用は、特定の有害事象に関連する。例えば、PEGASYS(登録商標)ラベルの警告欄には、ペグインターフェロンを使用すると、致命的なまたは生命を危うくする精神神経性、自己免疫性、虚血性および感染性の障害が引き起こされるまたは憎悪する場合があると記載されている(PEGASYS(登録商標)(ペグインターフェロンアルファ-2a)FDA承認ラベル、2011年9月改訂)。さらに、COPEGUS(登録商標)ラベルの警告欄には、リバビリンの有害作用に、溶血性貧血が含まれ得ること、および著しい「催奇形性および胚死滅作用(embryocidal effect)」が、リバビリンに曝露されたあらゆる動物種で実証されている」ことが記載されている(COPEGUS(登録商標)(リバビリン)FDA承認ラベル、2011年8月改訂)。最後に、ペグインターフェロン/リバビリン処置プロトコルは、非常に高価である。これらの不利益を前提として、新しい抗HCV薬物物質および処置レジメンを開発する必要性が認識されている。

【0011】

最近になってFDAは、遺伝子型1のHCVの処置に対して、共にHCV NS3/4プロテアーゼ阻害剤であるボセプレビルおよびテラプレビルの2種類の追加の医薬品を承認した。商標VICTRELIS(登録商標)で市販されているボセプレビルは、まだ処置を受けていないかまたは既にインターフェロンとリバビリンの療法を受けたが失敗している肝硬変を含む代償性肝疾患の成人患者(18歳)の、インターフェロンおよびリバビリンと組み合わせた遺伝子型1のHCV感染症処置に適応がある。商標INCIVEK(登録商標)で市販されているテラプレビルは、処置未経験であるかまたは既にインター

10

20

30

40

50

フェロンベースの処置を受けた先の無応答者 (prior null responder)、部分応答者 (partial responder) および再発者 (relaps er) を含む、肝硬変を含む代償性肝疾患の成人患者の遺伝子型 1 の C H C 処置に、インターフェロンおよびリバビリンと組み合わせての適応がある。ボセプレビルとテラプレビルの両方は、ペグインターフェロンおよびリバビリンとの併用投与だけに承認されており、単剤療法やリバビリン単独との併用投与にはいずれも承認されていない (INCIVE K (登録商標) (テラプレビル) F D A 承認ラベル、2012年6月改訂; VICTRE LIS (登録商標) (ボセプレビル) F D A 承認ラベル、2012年7月改訂)。

【0012】

ボセプレビルとテラプレビルの両方の導入により、H C V 感染患者に利用可能な治療選択肢が増えたが、両方の処置レジメンに、特定の不利益がある。主な不利益は、ボセプレビルとテラプレビルのレジメンでは、まだペグインターフェロンの使用が必要であるということである。さらなる不利益を以下にまとめる。

【0013】

ボセプレビル (ペグインターフェロン - 2 a およびリバビリンと併用される) は、投薬レジメンが複雑であり、例えば 8 0 0 m g (4 × 2 0 0 m g) を食事と共に毎日 3 回 (7 ~ 9 時間ごとに) 投与しなければならない。さらに、末期臨床研究では、ボセプレビルをペグインターフェロンおよびリバビリンと併用しても、S V R 率は 6 6 % であることが示されている (Mannsら、Liver Int' 1 (2012年) 27 ~ 31 頁)。さらに、ボセプレビルレジメンは、4 8 週間投与しなければならず、このことは処置費用が非常に高価になることを意味する。最後に、ボセプレビルとペグインターフェロンおよびリバビリンの併用は、現在、H C V 遺伝子型 1 に感染している被験体に限定されている。

【0014】

テラプレビルレジメン (ペグインターフェロンおよびリバビリンと併用される) は、7 5 0 m g (2 × 3 7 5 m g) を食事と共に毎日 3 回 (7 ~ 9 時間離して) の投薬レジメンが必要である。テラプレビルとペグインターフェロンおよびリバビリンとの組合せを 1 2 週間投与された患者では、7 9 % の S V R 率が報告された (Jacobsenら、New Engl. J. Med. (2011年) 364巻: 2405 ~ 2416 頁)。しかし報告によれば、処置を受けた患者の約半数が、皮膚発疹または搔痒を発症し、少数の患者が、生命を危うくする皮膚状態である重症のスティーブンス - ジョンソン症候群を発症したことが明らかになっており、この場合にはレジメンを終了しなければならない。最後に、テラプレビルとペグインターフェロンおよびリバビリンとの併用は、現在、H C V 遺伝子型 1 に感染している被験体に限定されている。処置期間は、ボセプレビルと比較してテラプレビルの方が短いが、2 つのレジメンにかかる処置費用は、ほぼ同じである。

【0015】

ボセプレビルおよびテラプレビルのレジメンによって追加の選択肢が得られたものの、これらの代替処置には、やはり不利益がある。さらに、ボセプレビルおよび / またはテラプレビルをペグインターフェロンおよびリバビリンと組み合わせた療法が失敗した遺伝子型 1 の患者は、望ましくない N S 3 プロテアーゼ阻害剤耐性を生じる場合がある (例えば、Pawlotsky、Hepatology (2011年) 53巻 (5号): 1742 ~ 1751 頁)。ウイルスブレークスルー率および / またはウイルス耐性率の低下に関連し、より有効で安全で耐容性があり、期間がより短い、改善された処置レジメンが必要である。特に、C H C 処置に有効であり、インターフェロンまたはペグインターフェロンが関与する処置レジメンと比較して副作用が少ない、インターフェロンを用いない処置レジメンが必要である。インターフェロン不適格またはインターフェロン不耐性の、C H C 感染症に罹患している患者には、やはりインターフェロンを用いない処置レジメンが必要である。

【0016】

G S - 7 9 7 7 (ソフォスブビルとも呼ばれ、以前は P S I - 7 9 7 7 と呼ばれていた

10

20

30

40

50

) は、現在、慢性 HCV 感染症処置のために第 2 相 / 第 3 相試験にあるヌクレオチド類似体プロドラッグである。

【 0 0 1 7 】

G T 1、G T 2 または G T 3 HCV の被験体に、400 mg の GS - 7977 を、リバビリンおよび必要に応じてペグインターフェロンと共にまたはそれなしに、8 週間または 12 週間投与して、その効率、安全性および耐容性を評価するために、いくつかの第 2 相臨床試験が実施されている。これらの試験結果と共に、インビトロ研究の場合の結果により、GS - 7977 をリバビリンと組み合わせて利用する HCV 処置レジメンの、潜在的であってこれまで未知であったいくつかの利点が明らかになった。これらの結果は、本明細書に開示し本願で特許請求する、HCV 感染症を処置するための方法および組成物の基礎を提供する。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【 0 0 1 8 】

【非特許文献 1】Mannsら、Liver Int'1 (2012年) 27~31 頁

【非特許文献 2】Jacobsonら、New Engl. J. Med. (2011 年) 364 卷 : 2405~2416 頁

【非特許文献 3】Pawlotsky、Hepatology (2011 年) 53 卷 (5 号) : 1742~1751 頁

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 9 】

要旨

本明細書では、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症を処置するための、GS - 7977 および少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む組成物および単位剤形、ならびに上記組成物および単位剤形を生成する方法が開示される。

【 0 0 2 0 】

また本明細書では、有効量の GS - 7977 および有効量のリバビリンを、C 型肝炎ウイルスに感染している被験体に一定期間投与する工程を含む、該被験体、好ましくはヒトを処置する方法を開示する。一態様では、該方法は、有効量の GS - 7977 および有効量のリバビリンを含むがインターフェロンを用いない処置レジメンを被験体に投与する工程を含む。特定の一態様では、該方法は、一定期間が終了した後少なくとも 12 週間、被験体の HCV RNA の量を検出不可能にするのに十分な方法である。

30

一実施形態において、たとえば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

a) 約 25% w / w ~ 約 35% w / w の GS - 7977、および
b) 少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤
を含む、医薬組成物。

(項目 2)

約 30% w / w ~ 約 35% w / w の GS - 7977 を含む、項目 1 に記載の組成物。

40

(項目 3)

約 30% w / w の GS - 7977 を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 4)

約 33% w / w の GS - 7977 を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 5)

結晶性 GS - 7977 を含む、項目 1 に記載の組成物。

(項目 6)

前記結晶性 GS - 7977 が、

(1) 約 5.2、約 7.5、約 9.6、約 16.7、約 18.3 および約 22.2、

(2) 約 5.0、約 7.3、約 9.4 および約 18.1、

50

(3) 約4.9、約6.9、約9.8、約19.8、約20.6、約24.7および約26.1、

(4) 約6.9、約9.8、約19.7、約20.6および約24.6、

(5) 約5.0、約6.8、約19.9、約20.6、約20.9および約24.9、

(6) 約5.2、約6.6、約7.1、約15.7、約19.1および約25.0、または

(7) 約6.1、約8.2、約10.4、約12.7、約17.2、約17.7、約18.0、約18.8、約19.4、約19.8、約20.1、約20.8、約21.8および約23.3

のXRPD2 反射角度(°)を有する、項目5に記載の組成物。

10

(項目7)

前記結晶性GS-7977が、

(1) 約5.0、約7.3、約9.4および約18.1、または

(2) 約6.1、約8.2、約10.4、約12.7、約17.2、約17.7、約18.0、約18.8、約19.4、約19.8、約20.1、約20.8、約21.8および約23.3

のXRPD2 反射角度(°)を有する、項目6に記載の組成物。

(項目8)

前記結晶性GS-7977が、

(1) 約5.0および約7.3、または

20

(2) 約6.1および約12.7

のXRPD2 反射角度(°)を有する、項目5に記載の組成物。

(項目9)

前記少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤の少なくとも1つを含む、項目1に記載の組成物。

(項目10)

前記少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、リン酸二カルシウム、セルロース、圧縮糖、無水第二リン酸カルシウム、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、第三リン酸カルシウムおよびその組合せからなる群から選択される希釈剤を含む、項目9に記載の組成物。

30

(項目11)

前記希釈剤が、マンニトール、微結晶性セルロースおよびその組合せからなる群から選択される、項目10に記載の組成物。

(項目12)

前記少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、加工トウモロコシデンプン、ポビドン、アルファ化デンプン、デンブングリコール酸ナトリウムおよびその組合せからなる群から選択される崩壊剤を含む、項目9に記載の組成物。

(項目13)

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムである、項目12に記載の組成物。

40

(項目14)

前記少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、デンプン、デンプン誘導体およびその組合せからなる群から選択される流動促進剤を含む、項目9に記載の組成物。

(項目15)

前記流動促進剤が、コロイド状二酸化ケイ素である、項目14に記載の組成物。

(項目16)

前記少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ステアリルフルマル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルクおよびその組合せからなる群から選択される滑沢剤を含む、項目9に記

50

載の組成物。

(項目 17)

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである、項目16に記載の組成物。

(項目 18)

コーティング剤をさらに含む、項目1に記載の組成物。

(項目 19)

前記少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、

a) 約5.5%w/w～約6.5%w/wの希釈剤、

b) 約2.5%w/w～約7.5%w/wの崩壊剤、

c) 約0.25%w/w～約0.75%w/wの流動促進剤、および

d) 約1.25%w/w～約1.75%w/wの滑沢剤

を含む、項目1に記載の組成物。

(項目 20)

前記少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、

a) 約3.0%w/wのマンニトールおよび約3.0%w/wの微結晶性セルロース、

b) 約5%w/wのクロスカルメロースナトリウム、

c) 約0.5%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、ならびに

d) 約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウム

を含む、項目1に記載の組成物。

(項目 21)

a) 約3.3%w/wの結晶性GS-7977、

b) 約3.0%w/wのマンニトールおよび約3.0%w/wの微結晶性セルロース、

c) 約5%w/wのクロスカルメロースナトリウム、

d) 約0.5%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、ならびに

e) 約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウム

を含む、項目1に記載の組成物。

(項目 22)

前記結晶性GS-7977が、

(1) 約5.0、約7.3、約9.4および約18.1、または

(2) 約6.1、約8.2、約10.4、約12.7、約17.2、約17.7、約18

.0、約18.8、約19.4、約19.8、約20.1、約20.8、約21.8およ

び約23.3

のXRPD2反射角度(°)を有する、項目21に記載の組成物。

(項目 23)

前記結晶性GS-7977が、

(1) 約5.0および約7.3、または

(2) 約6.1および約12.7

のXRPD2反射角度(°)を有する、項目21に記載の組成物。

(項目 24)

a) 約4.00mgのGS-7977、および

b) 少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤

を含む、単位剤形。

(項目 25)

結晶性GS-7977を含む、項目24に記載の単位剤形。

(項目 26)

前記結晶性GS-7977が、

(1) 約5.2、約7.5、約9.6、約16.7、約18.3および約22.2、

(2) 約5.0、約7.3、約9.4および約18.1、

(3) 約4.9、約6.9、約9.8、約19.8、約20.6、約24.7および約2

6.1、

10

20

30

40

50

(4) 約 6.9、約 9.8、約 19.7、約 20.6 および約 24.6、
 (5) 約 5.0、約 6.8、約 19.9、約 20.6、約 20.9 および約 24.9、
 (6) 約 5.2、約 6.6、約 7.1、約 15.7、約 19.1 および約 25.0、または

(7) 約 6.1、約 8.2、約 10.4、約 12.7、約 17.2、約 17.7、約 18.0、約 18.8、約 19.4、約 19.8、約 20.1、約 20.8、約 21.8 および約 23.3

の X R P D 2 反射角度 (°) を有する、項目 25 に記載の単位剤形。

(項目 27)

前記結晶性 GS-7977 が、

10

(1) 約 5.0、約 7.3、約 9.4 および約 18.1、または

(2) 約 6.1、約 8.2、約 10.4、約 12.7、約 17.2、約 17.7、約 18.0、約 18.8、約 19.4、約 19.8、約 20.1、約 20.8、約 21.8 および約 23.3

の X R P D 2 反射角度 (°) を有する、項目 25 に記載の単位剤形。

(項目 28)

前記結晶性 GS-7977 が、

(1) 約 5.0 および約 7.3、または

(2) 約 6.1 および約 12.7

の X R P D 2 反射角度 (°) を有する、項目 25 に記載の単位剤形。

20

(項目 29)

前記少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤が、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤の少なくとも 1 つを含む、項目 24 に記載の単位剤形。

(項目 30)

前記少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤が、リン酸二カルシウム、セルロース、圧縮糖、無水第二リン酸カルシウム、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、第三リン酸カルシウムおよびその組合せからなる群から選択される希釈剤を含む、項目 29 に記載の単位剤形。

(項目 31)

前記希釈剤が、マンニトール、微結晶性セルロースおよびその組合せからなる群から選択される、項目 30 に記載の単位剤形。

30

(項目 32)

前記少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤が、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、加工トウモロコシデンプン、ポビドン、アルファ化デンプン、デンブングリコール酸ナトリウムおよびその組合せからなる群から選択される崩壊剤を含む、項目 29 に記載の単位剤形。

(項目 33)

前記崩壊剤が、クロスカルメロースナトリウムである、項目 32 に記載の単位剤形。

(項目 34)

前記少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤が、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、デンプン、デンプン誘導体およびその組合せからなる群から選択される流動促進剤を含む、項目 29 に記載の単位剤形。

40

(項目 35)

前記流動促進剤が、コロイド状二酸化ケイ素である、項目 34 に記載の単位剤形。

(項目 36)

前記少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤が、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルクおよびその組合せからなる群から選択される滑沢剤を含む、項目 29 に記載の単位剤形。

(項目 37)

50

前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウムである、項目36に記載の単位剤形。

(項目38)

コーティング剤をさらに含む、項目24に記載の単位剤形。

(項目39)

前記少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤が、

- a) 約660mg～約780mgの希釈剤、
- b) 約30mg～約90mgの崩壊剤、
- c) 約3mg～約9mgの流動促進剤、および
- d) 約15mg～約21mgの滑沢剤

を含む、項目24に記載の単位剤形。

10

(項目40)

- a) 約400mgの結晶性GS-7977、
- b) 約360mgのマンニトールおよび約356mgの微結晶性セルロース、
- c) 約60mgのクロスカルメロースナトリウム、
- d) 約6mgのコロイド状二酸化ケイ素、ならびに
- e) 約18mgのステアリン酸マグネシウム

を含む、項目24に記載の単位剤形。

(項目41)

前記結晶性GS-7977が、

(1) 約5.0、約7.3、約9.4および約18.1、または

20

(2) 約6.1、約8.2、約10.4、約12.7、約17.2、約17.7、約18.0、約18.8、約19.4、約19.8、約20.1、約20.8、約21.8および約23.3

のXRPD2反射角度(°)を有する、項目40に記載の単位剤形。

(項目42)

前記結晶性GS-7977が、

(1) 約5.0および約7.3、または

(2) 約6.1および約12.7

のXRPD2反射角度(°)を有する、項目40に記載の単位剤形。

(項目43)

カプセル剤または錠剤を含む、項目24に記載の単位剤形。

(項目44)

粒内組成物と粒外組成物をブレンドして、ブレンドされた組成物を得る工程と、

該ブレンドされた組成物を圧縮して、錠剤組成物を得る工程と、

必要に応じて該錠剤組成物をコーティングする工程と、

を含む、約400mgのGS-7977を含む錠剤組成物を調製する方法であって、

該粒内組成物が、GS-7977、第1の粒内希釈剤、必要に応じて第2の粒内希釈剤、粒内崩壊剤、粒内流動促進剤および粒内滑沢剤を含み、

該粒外組成物が、第1の粒外希釈剤、必要に応じて第2の粒外希釈剤、粒外流動促進剤、粒外崩壊剤および粒外滑沢剤を含む、方法。

30

(項目45)

項目44に記載の方法に従って生成された、約400mgのGS-7977を含む錠剤組成物。

(項目46)

C型肝炎ウイルスに感染しているヒトに、項目1に記載の組成物を投与する工程を含む、該ヒトを処置する方法。

(項目47)

項目1に記載の組成物が、リバビリンと組み合わせて前記ヒトに投与される、項目46に記載の方法。

(項目48)

40

50

C型肝炎ウイルスに感染しているヒトに、項目24に記載の単位剤形を投与する工程を含む、該ヒトを処置する方法。

(項目49)

項目24に記載の単位剤形が、リバビリンと組み合わせて前記ヒトに投与される、請求項48に記載の方法。

(項目50)

項目24に記載の単位剤形が、インターフェロンを用いない処置レジメンの一部としてリバビリンと組み合わせて前記ヒトに投与される、項目49に記載の方法。

(項目51)

C型肝炎ウイルス感染症の処置を必要としているヒトを処置するための、項目1に記載の組成物の使用。

10

(項目52)

項目1に記載の組成物が、リバビリンと組み合わせて前記ヒトに投与される、項目51に記載の使用。

(項目53)

C型肝炎ウイルス感染症の処置を必要としているヒトを処置するための、項目24に記載の単位剤形の使用。

(項目54)

項目24に記載の単位剤形が、リバビリンと組み合わせて前記ヒトに投与される、請求項53に記載の使用。

20

(項目55)

項目24に記載の単位剤形が、インターフェロンを用いない処置レジメンの一部としてリバビリンと組み合わせて前記ヒトに投与される、項目54に記載の使用。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】GS-7977(400mg、QD)とRBV(体重に基づき1000/1200mg、BID)との組合せを12週間投与した、HCV GT2/GT3の処置未経験患者の、処置中および処置終了(「EOT」)から12週間までの平均HCV RNA(10³ IU/mL)対時間をプロットしたグラフ(ELECTRON群1)。

【図2】GS-7977またはリバビリンで処置した、S282T変異を有する1b、1a、2a、2b、3a、4aおよび5aのNS5Bを含有するHCVレブリコンの、EC₅₀の倍数変化(対応する野生型との比較)。

30

【図3】長期間の継代研究(15~30日)における、GS-7977、リバビリン、およびGS-7977とリバビリンとの組合せで処置する前および処置した後の、HCVレブリコンのS282位における野生型の百分率。

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な説明

定義

句「1つの(a)」または「1つの(an)」実体は、本明細書で使用される場合、その実体の1つまたは複数を指し、例えば1つの化合物(a compound)は、1つもしくは複数の化合物、または少なくとも1つの化合物を指す。したがって、用語「1つの(a)」(または「1つの(an)」)、「1つまたは複数の」および「少なくとも1つの」は、本明細書では交換可能に使用することができる。

40

【0023】

用語「約」(「約(~)」でも表される)は、GS-7977の量、リバビリンの量、またはHCV RNAの量に関する場合を除き、その単純な通常の「およそ」の意味を有する。GS-7977の量、リバビリンの量、またはHCV RNAの量に関する修飾語句「約」は、標準実験誤差を反映する。

【0024】

50

用語「任意選択の」または「必要に応じて」は、本明細書で使用される場合、その後に記載の事象または環境が生じる場合があるが、生じる必要がない場合もあり、この記載が、その事象または環境が生じる場合と生じない場合を含むことを意味する。

【0025】

用語「被験体」は、本明細書で使用される場合、哺乳動物を意味する。好ましくは、被験体はヒトである。

【0026】

用語「有効量」は、本明細書で使用される場合、被験体のHCV感染症の症状を低減するのに十分な量を意味する。

【0027】

用語「検出不可能な量」は、本明細書に記載のアッセイ方法によって決定されるHCV RNAの量を指し、これは約15IU/mLの検出限界（「LOD」）未満である。

10

【0028】

本明細書に記載の処置レジメンの1つに従って処置を受けた患者の持続性ウイルス学的奏功（SVR）は、HCV処置レジメンが完了し、本明細書に記載のアッセイ方法に従って測定して、処置後の一定期間にHCV RNAの量が検出不可能（すなわち、<約15IU/mL）である患者と定義される。SVR-Nは、本明細書に開示のHCV処置レジメンの1つが完了した後、N週間の持続性ウイルス学的奏功が得られることを示す略語である。例えば、SVR-4は、本明細書に開示のHCV処置レジメンの1つが完了した後、4週間の持続性ウイルス学的奏功が得られることを示す略語である。

20

【0029】

用語「調製物」または「剤形」は、活性化合物の固体および液体製剤の両方を含むことを企図し、当業者は、活性成分が、所望の用量および薬物動態パラメータに応じて様々な調製物で存在し得ることを理解されよう。

【0030】

用語「単位剤形」は、所定量の活性化合物を含有する物理的に別個の単位を指す。好ましい単位剤形は、1日用量もしくは1日下位単位用量、またはその適切な画分のGS-7977を含有する単位剤形である。

【0031】

用語「薬学的に許容される賦形剤」および「医薬賦形剤」は、本明細書で使用される場合、医薬組成物を調製するために使用され、一般に安全であり、非毒性の、生物学的にもその他の点でも望ましい化合物を指し、動物への使用ならびにヒト用医薬品への使用に許容される賦形剤を含む。

30

【0032】

RVRは、速やかなウイルス学的奏功を示す略語であり、処置4週目に、血中のHCV RNAレベルが検出不可能であることを指す。RVRの存在は、HCV GT-1患者におけるペグインターフェロン/リバビリンの組合せ処置による48週間の全処置過程で、最終SVRを予測するものとして報告されている（Poordadら、Clin. Infect. Dis. (2008年)46巻:78~84頁）。

40

【0033】

QDは、その用量が1日1回投与されることを意味する。

【0034】

BIDは、その用量が1日2回投与されることを意味する。

【0035】

TIDは、その用量が1日3回投与されることを意味する。

【0036】

QIDは、その用量が1日4回投与されることを意味する。

【0037】

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の最も高い活性は、肝細胞および横紋(骨格および心臓の)筋細胞に見出される。血清ALT活性の増大には、肝細胞の傷害また

50

は横紋筋の壊死が伴う場合がある。細胞が傷害を受けるかまたは死滅すると、ALTはサイトゾルから抜け出す。さらに、細胞壊死に続発して、または膜損傷を伴う細胞傷害の結果として、サイトゾルからALTの放出が生じ得る。ALT活性の定量は、肝損傷の相対的に高感度な指標になる。血清中のALT活性の増大機構には、損傷を受けた細胞からの酵素の放出、または薬物投与による酵素合成の増大などの酵素活性の誘導が挙げられる (Zeuzemら、Aliment Pharmacol Ther. 2006年10月15日; 24巻(8号) 1133~1149頁)。

【0038】

インターロイキン28B (IL28B) 遺伝子は、I型インターフェロンおよびIL-10ファミリーとの関係が密接でないサイトカインをコードする。IL28B遺伝子、インターロイキン28A (IL28A) およびインターロイキン29 (IL29) は、19q13にマッピングされている染色体領域上にサイトカイン遺伝子クラスターを形成する、密接な関係がある3つのサイトカイン遺伝子である。この3つの遺伝子によってコードされるサイトカインの発現は、ウイルス感染によって誘導され得る。すべての3つのサイトカインは、インターロイキン10受容体、ベータ (IL10RB) およびインターロイキン28受容体アルファ (IL28RA) からなるヘテロ二量体のクラスIIのサイトカイン受容体と相互作用することが示されている (国立生物工学情報センター、Entry for IL28B, Gene ID: 282617, 2010年10月23日更新)。

【0039】

肥満度指数 (「BMI」) は、ヒトの体重および身長に基づく測定値であり、ヒトの身長に基づく健康体重を推定して平均身体組成を想定するのに使用される。BMIの単位はkg/m²である。

【0040】

LODは、検出限界を示す略語である。LODは、HCV RNA測定に関して本明細書で使用される場合、一態様では約1IU/mL～約60IU/mL、より好ましくは約5IU/mL～約30IU/mL、さらにより好ましくは約10IU/mL～約20IU/mLである。特に好ましい一実施形態では、LODは約15IU/mLである。

【0041】

GTは、遺伝子型を示す略語である。

【0042】

IUは、国際単位を示す略語であり、生物活性または作用に基づく物質の量の尺度である。

【0043】

認識されているいくつかのHCV遺伝子型 (1、2、3、4、5、6、7、8、9、10および11) が存在し、これらはさらに異なるサブタイプ、1 (1a、1bおよび1c)、2 (2a、2b、2c)、3 (3aおよび3b)、4 (4a、4b、4c、4dおよび4e)、5 (5a)、6 (6a)、7 (7aおよび7b)、8 (8aおよび8b)、9 (9a)、10 (10a) および11 (11a) に分類することができる。遺伝子型1は、北米および南米、欧州、アジア、オーストラリア、ならびにニュージーランドで見出された優勢型である。また遺伝子型2および3は、北米、欧州、オーストラリア、東アジアおよびアフリカのある地域にわたって広く分布している。アフリカのある地域では、遺伝子型4が優勢であり、他の地域 (南アフリカなど) では、遺伝子型5が優勢である。本明細書に開示の方法は、HCV遺伝子型のそれぞれの、特に各遺伝子型サブタイプの処置に、独立に効果的であることが企図される。

【0044】

用語「インターフェロンを用いない」は、本明細書で使用される場合、インターフェロンまたはペグ化インターフェロンを被験体に投与することを含まない処置レジメンを指す。

【0045】

10

20

30

40

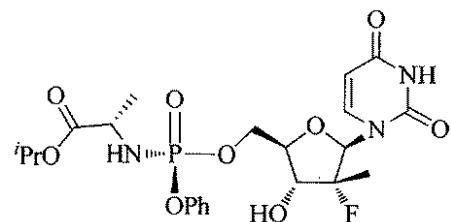
50

GS-7977、すなわち(S)-イソプロピル2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートは、Gilead Sciences, Inc.から利用可能であり、米国特許第7,964,580号に記載され、特許請求されている(米国特許出願公開第2010/0016251号、米国特許出願公開第2010/0298257号、米国特許出願公開第2011/0251152号および米国特許出願公開第2012/0107278号も参照)。GS-7977は、以下の構造を有する。

【0046】

10

【化1】



GS-7977は、結晶性または非晶質であってよい。結晶性形態および非晶質形態のGS-7977を調製する例は、参照によって共に組み込まれる米国特許出願公開第2010/0298257号(米国特許出願第12/783,680号)および米国特許出願公開第2011/0251152号(米国特許出願第13/076,552号)に開示されている。米国特許出願公開第2010/0298257号および/または米国特許出願公開第2011/0251152号に開示されているGS-7977の多形体1~6は、そこに開示のXRPD法に従って測定される以下の特徴的なX線粉末回折(XRPD)パターンの2θ値を有する。

20

(1) 約5.2、約7.5、約9.6、約16.7、約18.3および約22.2(多形体1)の2θ反射角度(°)、

(2) 約5.0、約7.3、約9.4および約18.1(多形体1)の2θ反射角度(°)、

(3) 約4.9、約6.9、約9.8、約19.8、約20.6、約24.7および約26.1(多形体2)の2θ反射角度(°)、

(4) 約6.9、約9.8、約19.7、約20.6および約24.6(多形体3)の2θ反射角度(°)、

(5) 約5.0、約6.8、約19.9、約20.6、約20.9および約24.9(多形体4)の2θ反射角度(°)、

(6) 約5.2、約6.6、約7.1、約15.7、約19.1および約25.0(多形体5)の2θ反射角度(°)、および

(7) 約6.1、約8.2、約10.4、約12.7、約17.2、約17.7、約18.0、約18.8、約19.4、約19.8、約20.1、約20.8、約21.8および約23.3(多形体6)の2θ反射角度(°)。

40

【0047】

あるいは多形体1および6は、米国特許出願公開第2010/0298257号(米国特許出願第12/783,680号)および米国特許出願公開第2011/0251152号(米国特許出願第13/076,552号)に開示の方法に従って測定される以下の特徴的なXRPDパターンの2θ値を特徴とする。

(1) 約5.0および約7.3(多形体1)の2θ反射角度(°)、および

(2) 約6.1および約12.7(多形体6)の2θ反射角度(°)。

【0048】

50

一態様では、開示される組成物は、GS-7977の多形体6を含む。多形体6は、およそ121で融解を開始し、室温および90%RHで水分吸着が0.2%未満であり、吸湿性ないことが見出された。多形体6は、40/75%RHの開条件下で30日間保存しても、化学的に安定である。

【0049】

一態様では、GS-7977は、その対応するリンベースのジアステレオマーの(S)-イソプロピル2-(((R)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリル)アミノ)プロパノエートを実質的に含まない。一実施形態では、GS-7977は、その対応するリンベースのジアステレオマーを少なくとも95%含まない。別の実施形態では、GS-7977は、その対応するリンベースのジアステレオマーを少なくとも97%含まない。別の実施形態では、GS-7977は、その対応するリンベースのジアステレオマーを少なくとも99%含まない。さらなる一実施形態では、GS-7977は、その対応するリンベースのジアステレオマーを少なくとも99.9%含まない。

【0050】

リバビリン、すなわち1--D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドは、the Merck Index(第12版)、モノグラフ番号8365に記載されている(米国特許第4,530,901号も参照)。

【0051】

本明細書で使用される場合、「処置」または「処置する」は、有益なまたは所望の臨床結果を得るための手法である。有益なまたは所望の臨床結果には、検出可能であろうと検出不可能であろうと、症状の軽減、疾患程度の低下、疾患状態の安定化(すなわち悪化させない)、疾患の進行の遅延または緩徐、病状の緩和または寛解、および緩解(部分的でも全体的でも)が含まれるが、それらに限定されない。また「処置」は、処置を受けていない場合に予測される生存期間と比較して、生存期間が延長することを意味する場合がある。「処置」は、障害の病理の発症を防止し、または障害の病理を変える意図で実施される介入である。HCV感染症の「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、HCV感染症に関連するか、もしくはHCV感染症によって媒介される疾患もしくは状態、またはその臨床症状の処置または予防も含む。

【0052】

組成物および単位剤形

第1の実施形態は、C型肝炎ウイルス(HCV)を処置するための、a) GS-7977、およびb) 薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を対象とする。

【0053】

第1の実施形態の第1の態様では、HCVを処置するための組成物は、約25%w/w~約35%w/wのGS-7977を含む。別の態様では、組成物は、約30%w/w~約35%w/wのGS-7977を含む。別の態様では、組成物は、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、約30%、約31%、約32%、約33%、約34%または約35%w/wのGS-7977を含む。一下位実施形態では、組成物は、約30%w/wのGS-7977を含む。別の下位実施形態では、組成物は、約33%w/wのGS-7977を含む。別の下位実施形態では、組成物は、約33.33%w/wのGS-7977を含む。

【0054】

第1の実施形態の第2の態様では、組成物は、結晶性GS-7977を含む。一下位実施形態では、組成物は、(1)約5.2、約7.5、約9.6、約16.7、約18.3および約22.2、(2)約5.0、約7.3、約9.4および約18.1、(3)約4.9、約6.9、約9.8、約19.8、約20.6、約24.7および約26.1、(4)約6.9、約9.8、約19.7、約20.6および約24.6、(5)約5.0、約6.8、約19.9、約20.6、約20.9および約24.9、(6)約5.2、約

10

20

30

40

50

6.6、約7.1、約15.7、約19.1および約25.0、または(7)約6.1、約8.2、約10.4、約12.7、約17.2、約17.7、約18.0、約18.8、約19.4、約19.8、約20.1、約20.8、約21.8および約23.3のX R P D 2 反射角度(°)を有する結晶性G S - 7 9 7 7を含む。別の下位実施形態では、組成物は、(1)約5.0および約7.3、または(2)約6.1および約12.7のX R P D 2 反射角度(°)を有する結晶性G S - 7 9 7 7を含む。好ましい一下位実施形態では、組成物は、(1)約5.2、約7.5、約9.6、約16.7、約18.3および約22.2のX R P D 2 反射角度(°)、または(2)約5.0、約7.3、約9.4および約18.1のX R P D 2 反射角度(°)を有する結晶性G S - 7 9 7 7を含む。別の好ましい下位実施形態では、組成物は、約6.1、8.2、10.4、12.7、17.2、17.7、18.0、18.8、19.4、19.8、20.1、20.8、21.8および23.3のX R P D 2 反射角度(°)を有する結晶性G S - 7 9 7 7を含む。別の好ましい下位実施形態では、組成物は、約5.0および約7.3のX R P D 2 反射角度(°)を有する結晶性G S - 7 9 7 7を含む。さらに好ましい一下位実施形態では、組成物は、約6.1および12.7のX R P D 2 反射角度(°)を有する結晶性G S - 7 9 7 7を含む。
10

【0055】

第1の実施形態の第3の態様では、薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤の少なくとも1つを含む。

【0056】

一下位実施形態では、希釈剤は、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、乾燥デンプン、硫酸カルシウム、セルロース、圧縮糖、菓子用砂糖、デキストレート、デキストリン、ブドウ糖、第二リン酸カルシウム二水和物、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化植物油(タイプI)、イノシトール、カオリン、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリメタクリレート、塩化カリウム、粉末化セルロース、粉糖、アルファ化デンプン、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、球状糖(sugar sphere)、タルク、第三リン酸カルシウムおよびその組合せからなる群から選択される。好ましい一下位実施形態では、希釈剤は、リン酸二カルシウム、セルロース、圧縮糖、無水第二リン酸カルシウム、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、第三リン酸カルシウムおよびその組合せからなる群から選択される。別の好ましい下位実施形態では、希釈剤は、マンニトール、微結晶性セルロースおよびその組合せからなる群から選択される。
30

【0057】

別の下位実施形態では、崩壊剤は、寒天、アルギン酸、ベントナイト、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、セルロース、カチオン交換樹脂、セルロース、ガム、柑橘類の果肉、コロイド状二酸化ケイ素、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム(例えば、A c - D i - S o l (登録商標))、クロスポビドン、グアーガム、含水ケイ酸アルミニウム、イオン交換樹脂(例えば、ポラクリリン(polyacrin)カリウム)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、変性セルロースガム、加工トウモロコシデンプン、モンモリロナイトクレー、天然スponジ、ポラクリリン(polyacrilin)カリウム、バレイショデンプン、粉末化セルロース、ポビドン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、酒石酸またはクエン酸などの酸味料と混ぜ合わされた重炭酸ナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、デンプン、ケイ酸塩(例えば、V e e g u m (登録商標) H V)およびその組合せからなる群から選択される。好ましい一下位実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム(例えば、A c - D i - S o l (登録商標))、クロスポビドン、微結晶性セルロース、加工トウモロコシデンプン、ポビドン、アルファ化デンプン、デンブングリコール酸ナトリウムおよびその組合せからなる群から選択される。別の好ましい下位実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム(例えば、A c - D i - S o l (登録商標))である。
40
50

【0058】

別の下位実施形態では、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、デンプン、デンプン誘導体およびその組合せからなる群から選択される。好ましい一下位実施形態では、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素を含む。

【0059】

別の下位実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化ヒマシ油、硬化植物油、軽鉱物油、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛およびその組合せからなる群から選択される。好ましい一下位実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルクおよびその組合せからなる群から選択される。別の好ましい下位実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

10

【0060】

別の下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) 約5.5%w/w～約6.5%w/wの希釈剤、b) 約2.5%w/w～約7.5%w/wの崩壊剤、c) 約0.25%w/w～約0.75%w/wの流動促進剤、およびd) 約1.25%w/w～約1.75%w/wの滑沢剤を含む。好ましい一下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) 約6.0%w/wの希釈剤、b) 約5%w/wの崩壊剤、c) 約0.5%w/wの流動促進剤、およびd) 約1.5%w/wの滑沢剤を含む。別の好ましい下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) マンニトールおよび/または微結晶性セルロースを含む約6.0%w/wの希釈剤、b) 約5%w/wのクロスカルメロースナトリウム、c) 約0.5%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、ならびにd) 約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウムを含む。別の好ましい下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) 約3.0%w/wのマンニトールおよび約3.0%w/wの微結晶性セルロース、b) 約5%w/wのクロスカルメロースナトリウム、c) 約0.5%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、ならびにd) 約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウムを含む。

20

【0061】

第1の実施形態の第4の態様では、組成物は、コーティング剤をさらに含む。一下位実施形態では、コーティング剤は、水性フィルムコート組成物から形成され、この水性フィルムコート組成物は、フィルム形成ポリマー、ビヒクルとして水および/またはアルコールを含み、必要に応じてフィルムコーティング分野で公知のものなどの1つまたは複数のアジュバントを含む。別の下位実施形態では、コーティング剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン (polyvinylpyrrolidone)、ゼインおよびアクリルポリマー (例えば、メタクリル酸/メタクリル酸エステルコポリマー、例えばメタクリル酸/メチルメタクリレートコポリマー等)、ならびにポリビニルアルコールからなる群から選択される。別の下位実施形態では、コーティング剤は、ポリビニルアルコールを含む。

30

【0062】

第1の実施形態の第5の態様では、組成物は、約2.5%w/w～約3.5%w/wの結晶性GS-7977、約3.0%w/wのマンニトールおよび約3.0%w/wの微結晶性セルロース、約5%w/wのクロスカルメロースナトリウム、約0.5%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウムを含む。一下位実施形態では、組成物は、約3.0%w/w～約3.5%w/wの結晶性GS-7977、約3.0%w/wのマンニトールおよび約3.0%w/wの微結晶性セルロース、約5%w/wのクロスカルメロースナトリウム、約0.5%w/wのコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約1.5%w/wのステアリン酸マグネシウムを含む。別の下位実施形態では、組成物は、約3.0%w/wの結晶性GS-7977、約3.0%w/wのマンニトールおよび約3.0

40

50

% w / w の微結晶性セルロース、約 5 % w / w のクロスカルメロースナトリウム、約 0 . 5 % w / w のコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約 1 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウムを含む。一下位実施形態では、組成物は、約 6 . 1 、 8 . 2 、 1 0 . 4 、 1 2 . 7 、 1 7 . 2 、 1 7 . 7 、 1 8 . 0 、 1 8 . 8 、 1 9 . 4 、 1 9 . 8 、 2 0 . 1 、 2 0 . 8 、 2 1 . 8 および 2 3 . 3 の X R P D 2 反射角度 (°) を有する約 3 0 % w / w の結晶性 GS - 7 9 7 7 、約 3 0 % w / w のマンニトールおよび約 3 0 % w / w の微結晶性セルロース、約 5 % w / w のクロスカルメロースナトリウム、約 0 . 5 % w / w のコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約 1 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウムを含む。別の下位実施形態では、組成物は、約 6 . 1 および 1 2 . 7 の X R P D 2 反射角度 (°) を有する約 3 0 % w / w の結晶性 GS - 7 9 7 7 、約 3 0 % w / w のマンニトールおよび約 3 0 % w / w の微結晶性セルロース、約 5 % w / w のクロスカルメロースナトリウム、約 0 . 5 % w / w のコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約 1 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウムを含む。別の下位実施形態では、組成物は、約 3 3 % w / w の結晶性 GS - 7 9 7 7 、約 3 0 % w / w のマンニトールおよび約 3 0 % w / w の微結晶性セルロース、約 5 % w / w のクロスカルメロースナトリウム、約 0 . 5 % w / w のコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約 1 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウムを含む。別の下位実施形態では、組成物は、約 6 . 1 、 8 . 2 、 1 0 . 4 、 1 2 . 7 、 1 7 . 2 、 1 7 . 7 、 1 8 . 0 、 1 8 . 8 、 1 9 . 4 、 1 9 . 8 、 2 0 . 1 、 2 0 . 8 、 2 1 . 8 および 2 3 . 3 の X R P D 2 反射角度 (°) を有する約 3 3 % w / w の結晶性 GS - 7 9 7 7 、約 3 0 % w / w のマンニトールおよび約 3 0 % w / w の微結晶性セルロース、約 5 % w / w のクロスカルメロースナトリウム、約 0 . 5 % w / w のコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約 1 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウムを含む。別の下位実施形態では、組成物は、約 6 . 1 および 1 2 . 7 の X R P D 2 反射角度 (°) を有する約 3 3 % w / w の結晶性 GS - 7 9 7 7 、約 3 0 % w / w のマンニトールおよび約 3 0 % w / w の微結晶性セルロース、約 5 % w / w のクロスカルメロースナトリウム、約 0 . 5 % w / w のコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約 1 . 5 % w / w のステアリン酸マグネシウムを含む。別の下位実施形態では、組成物は、コーティング剤をさらに含む。

【 0 0 6 3 】

第 2 の実施形態は、C 型肝炎ウイルス (H C V) を処置するための単位剤形を対象とし、上記組成物は、a) 約 4 0 0 m g の GS - 7 9 7 7 、および b) 薬学的に許容される賦形剤を含む。

【 0 0 6 4 】

第 2 の実施形態の第 1 の態様では、単位剤形は、結晶性 GS - 7 9 7 7 を含む。一下位実施形態では、組成物は、(1) 約 5 . 2 、約 7 . 5 、約 9 . 6 、約 1 6 . 7 、約 1 8 . 3 および約 2 2 . 2 、(2) 約 5 . 0 、約 7 . 3 、約 9 . 4 および約 1 8 . 1 、(3) 約 4 . 9 、約 6 . 9 、約 9 . 8 、約 1 9 . 8 、約 2 0 . 6 、約 2 4 . 7 および約 2 6 . 1 、(4) 約 6 . 9 、約 9 . 8 、約 1 9 . 7 、約 2 0 . 6 および約 2 4 . 6 、(5) 約 5 . 0 、約 6 . 8 、約 1 9 . 9 、約 2 0 . 6 、約 2 0 . 9 および約 2 4 . 9 、(6) 約 5 . 2 、約 6 . 6 、約 7 . 1 、約 1 5 . 7 、約 1 9 . 1 および約 2 5 . 0 、または(7) 約 6 . 1 、約 8 . 2 、約 1 0 . 4 、約 1 2 . 7 、約 1 7 . 2 、約 1 7 . 7 、約 1 8 . 0 、約 1 8 . 8 、約 1 9 . 4 、約 1 9 . 8 、約 2 0 . 1 、約 2 0 . 8 、約 2 1 . 8 および約 2 3 . 3 の X R P D 2 反射角度 (°) を有する結晶性 GS - 7 9 7 7 を含む。別の下位実施形態では、組成物は、(1) 約 5 . 0 および約 7 . 3 、または(2) 約 6 . 1 および約 1 2 . 7 の X R P D 2 反射角度 (°) を有する結晶性 GS - 7 9 7 7 を含む。好ましい一下位実施形態では、単位剤形は、(1) 約 5 . 2 、約 7 . 5 、約 9 . 6 、約 1 6 . 7 、約 1 8 . 3 および約 2 2 . 2 の X R P D 2 反射角度 (°) 、または(2) 約 5 . 0 、約 7 . 3 、約 9 . 4 および約 1 8 . 1 の X R P D 2 反射角度 (°) を有する結晶性 GS - 7 9 7 7 を含む。別の好ましい下位実施形態では、単位剤形は、約 6 . 1 、 8 . 2 、 1 0 . 4 、 1 2 . 7 、 1 7 . 2 、 1 7 . 7 、 1 8 . 0 、 1 8 . 8 、 1 9 . 4 、 1 9 . 8 、 2 0 . 1 、 2 0 . 8 、 2 1 . 8 および 2 3 . 3 の X R P D 2 反射角度 (°) を有する結晶性 GS - 7

977を含む。別の好ましい下位実施形態では、組成物は、約5.0および約7.3のX R P D 2 反射角度(°)を有する結晶性G S - 7977を含む。さらに好ましい一下位実施形態では、組成物は、約6.1および12.7のX R P D 2 反射角度(°)を有する結晶性G S - 7977を含む。

【0065】

第2の実施形態の第2の態様では、薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤の少なくとも1つを含む。

【0066】

一下位実施形態では、希釈剤は、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、乾燥デンプン、硫酸カルシウム、セルロース、圧縮糖、菓子用砂糖、デキストレート、デキストリン、ブドウ糖、第二リン酸カルシウム二水和物、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化植物油(タイプI)、イノシトール、カオリン、ラクトース、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリメタクリレート、塩化カリウム、粉末化セルロース、粉糖、アルファ化デンプン、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、スクロース、球状糖、タルク、第三リン酸カルシウムおよびその組合せからなる群から選択される。好ましい一下位実施形態では、希釈剤は、リン酸二カルシウム、セルロース、圧縮糖、無水第二リン酸カルシウム、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、第三リン酸カルシウムおよびその組合せからなる群から選択される。別の好ましい下位実施形態では、希釈剤は、マンニトール、微結晶性セルロースおよびその組合せからなる群から選択される。

10

20

【0067】

別の下位実施形態では、崩壊剤は、寒天、アルギン酸、ベントナイト、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース、セルロース、カチオン交換樹脂、セルロース、ガム、柑橘類の果肉、コロイド状二酸化ケイ素、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム(例えば、A c - D i - S o l(登録商標))、クロスポビドン、グーガム、含水ケイ酸アルミニウム、イオン交換樹脂(例えば、ポラクリリンカリウム)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、変性セルロースガム、加工トウモロコシデンプン、モンモリロナイトクレー、天然スponジ、ポラクリリンカリウム、バレイショデンプン、粉末化セルロース、ポビドン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、酒石酸またはクエン酸などの酸味料と混ぜ合わされた重炭酸ナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、デンプン、ケイ酸塩(例えば、V e e g u m(登録商標) H V)およびその組合せからなる群から選択される。好ましい一下位実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム(例えば、A c - D i - S o l)、クロスポビドン、微結晶性セルロース、加工トウモロコシデンプン、ポビドン、アルファ化デンプン、デンブングリコール酸ナトリウムおよびその組合せからなる群から選択される。別の好ましい下位実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム(例えば、A c - D i - S o l)である。

30

【0068】

別の下位実施形態では、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、デンプン、デンプン誘導体およびその組合せからなる群から選択される。好ましい一下位実施形態では、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素を含む。

40

【0069】

別の下位実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化ヒマシ油、硬化植物油、軽鉱物油、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸亜鉛およびその組合せからなる群から選択される。好ましい一下位実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルクおよびその組合せからなる群から選択

50

される。別の好ましい下位実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0070】

別の下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) 約660mg～約780mgの希釈剤、b) 約30mg～約90mgの崩壊剤、c) 約3mg～約9mgの流動促進剤、およびd) 約15mg～約21mgの滑沢剤を含む。好ましい一下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) 約710mg～約720mgの希釈剤、b) 約60mgの崩壊剤、c) 約6mgの流動促進剤、およびd) 約18mgの滑沢剤を含む。別の好ましい下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) 約716mgの希釈剤、b) 約60mgの崩壊剤、c) 約6mgの流動促進剤、およびd) 約18mgの滑沢剤を含む。別の好ましい下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) マンニトールおよび/または微結晶性セルロースを含む約710mg～約720mgの希釈剤、b) 約60mgのクロスカルメロースナトリウム、c) 約6mgのコロイド状二酸化ケイ素、ならびにd) 約18mgのステアリン酸マグネシウムを含む。別の好ましい下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) マンニトールおよび/または微結晶性セルロースを含む約716mgの希釈剤、b) 約60mgのクロスカルメロースナトリウム、c) 約6mgのコロイド状二酸化ケイ素、ならびにd) 約18mgのステアリン酸マグネシウムを含む。別の好ましい下位実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、a) 約360mgのマンニトールおよび約356mgの微結晶性セルロース、b) 約60mgのクロスカルメロースナトリウム、c) 約6mgのコロイド状二酸化ケイ素、ならびにd) 約18mgのステアリン酸マグネシウムを含む。

10

20

【0071】

第2の実施形態の第3の態様では、単位剤形は、コーティング剤をさらに含む。一下位実施形態では、コーティング剤は、矯味剤をさらに含む。一下位実施形態では、コーティング剤は、水性フィルムコート組成物から形成され、この水性フィルムコート組成物は、フィルム形成ポリマー、ビヒクルとして水および/またはアルコールを含み、必要に応じてフィルムコーティング分野で公知のものなどの1つまたは複数のアジュバントを含む。別の下位実施形態では、コーティング剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース硫酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼインおよびアクリルポリマー（例えば、メタクリル酸/メタクリル酸エステルコポリマー、例えばメタクリル酸/メチルメタクリレートコポリマー等）、ならびにポリビニルアルコールから選択される。別の下位実施形態では、コーティング剤は、ポリビニルアルコールを含む。別の下位実施形態では、単位剤形（unit dosage）は、約24mg～約60mgのコーティング剤を含む。別の下位実施形態では、単位剤形は、約36mg～約48mgのコーティング剤を含む。別の下位実施形態では、単位剤形は、約36mgのコーティング剤を含む。別の下位実施形態では、単位剤形は、約36mgのコーティング剤を含み、矯味剤をさらに含む。

30

【0072】

第2の実施形態の第4の態様では、単位剤形は、約400mgの結晶性GS-7977、約360mgのマンニトールおよび約356mgの微結晶性セルロース、約60mgのクロスカルメロースナトリウム、約6mgのコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約18mgのステアリン酸マグネシウムを含む。一下位実施形態では、単位剤形は、約6.1、8.2、10.4、12.7、17.2、17.7、18.0、18.8、19.4、19.8、20.1、20.8、21.8および23.3のXRPD2反射角度（°）を有する約400mgの結晶性GS-7977、約360mgのマンニトールおよび約356mgの微結晶性セルロース、約60mgのクロスカルメロースナトリウム、約6mgのコロイド状二酸化ケイ素、ならびに約18mgのステアリン酸マグネシウムを含む。別の下位実施形態では、単位剤形は、約6.1および12.7のXRPD2反射角度（°）を有する約400mgの結晶性GS-7977、約360mgのマンニトールおよび約356mgの微結晶性セルロース、約60mgのクロスカルメロースナトリウム、約6mgの

40

50

コロイド状二酸化ケイ素、ならびに約 18 mg のステアリン酸マグネシウムを含む。

【0073】

第 2 の実施形態の第 5 の態様では、単位剤形は、カプセル剤または錠剤を含む。一下位実施形態では、単位剤形は、錠剤を含む。別の下位実施形態では、単位剤形は、錠剤を含み、コーティング剤をさらに含む。

【0074】

コーティング剤に関して、フィルム形成ポリマーは、典型的に、水性溶媒または有機溶媒ベースの溶液または水性分散液のいずれかで提供される。しかしポリマーは、乾燥形態で単独で、または他の成分（例えば、可塑剤および／または着色剤）との粉末混合物で提供することができ、これは、使用者によって水性ビヒクルと混合することによって溶液または分散液にされる。

10

【0075】

水性フィルムコート組成物は、単位剤形の表面への他の成分の送達を容易にするために、他の成分のためのビヒクルとして水をさらに含むことを理解されよう。ビヒクルは、必要に応じて、1つまたは複数の水溶性溶媒、例えば、アルコールおよび／またはケトンをさらに含むことができる。アルコールの例には、メタノール、イソプロパノール、プロパノール等が含まれるが、それらに限定されない。ケトンの非限定的な例は、アセトンである。当業者は、フィルム形成ポリマーとビヒクルの間の良好な相互作用を提供して良好なフィルム特性を確保するのに適したビヒクル成分を選択することができる。一般に、粘着強度が最も高く、したがって機械特性が最も良好なフィルムを生成するために、ポリマーとビヒクルの相互作用は、ポリマー鎖の伸展性を最大限にするように設計される。また成分は、密着性および接着性フィルムが達成されるように、単位剤形の表面上にフィルム形成ポリマーが良好に沈着するように選択される。

20

【0076】

適切な水性フィルムコーティング組成物には、West Point, Pa. の Colorcon, Inc. から商標OPADRY およびOPADRY II（非限定的な例には、Opadry II Purple およびOpadry II Yellowが含まれる）で市販されている組成物が含まれる。

【0077】

第 3 の実施形態は、C 型肝炎ウイルスに感染している被験体に、a) 約 25 ~ 35 % w / w の GS - 7977、および b) 薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を投与する工程を含む、被験体を処置する方法を対象とする。

30

【0078】

第 3 の実施形態の第 1 の態様では、a) 約 25 ~ 35 % w / w の GS - 7977、および b) 薬学的に許容される賦形剤を含む組成物は、リバビリンと組み合わせて被験体に投与される。

【0079】

第 3 の実施形態の第 2 の態様では、被験体はヒトである。

【0080】

第 4 の実施形態は、C 型肝炎ウイルスに感染している被験体に、a) 約 400 mg の GS - 7977、および b) 薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形を投与する工程を含む、被験体を処置する方法を対象とする。

40

【0081】

第 4 の実施形態の第 1 の態様では、a) 約 400 mg の GS - 7977、および b) 薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形は、リバビリンと組み合わせて被験体に投与される。

【0082】

第 4 の実施形態の第 2 の態様では、被験体はヒトである。

【0083】

錠剤の調製

50

賦形剤の特定のタイプおよび量、ならびに用いる打錠技術の選択は、GS-7977および賦形剤のさらなる特性、例えば圧縮性、流動性、粒径、適合性および密度に応じて決まる。これについては、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2006年、第21版、Lippincott Williams & Wilkins、さらにHandbook of Pharmaceutical Excipients 1994年、A. WadeおよびP. J. Weller編集、The Pharmaceutical Press、第2版、Londonを参照されたい。調剤技術者は、GS-7977を含有する組成物を不安定にすることなく、またはそれらの処置活性を損なうことなく、本明細書の教示の範囲内で製剤を改変して、数々の製剤を特定の投与経路に合わせて提供することができる。

10

【0084】

錠剤は、乾燥造粒（例えば、ローラー圧縮）、湿潤造粒（例えば、流動床造粒および高せん断造粒）および直接圧縮を含む当技術分野で公知の方法に従って調製することができ、したがって、使用される賦形剤のタイプは変わることになる。乾燥造粒は、結晶性GS-7977を相対的に高濃度（例えば約33%）で含み、強度が高く破壊されにくい錠剤を、商業生産に適した規模で提供するのに特に適していることが見出されている。適切な乾燥造粒錠剤は、GS-7977、ならびに希釈剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤の1つまたは複数を含む顆粒を含み、ここで顆粒を、希釈剤、崩壊剤、流動促進剤および滑沢剤の1つまたは複数と混合すると、造粒混合物が形成され、それを圧縮すると錠剤が形成される。

20

【0085】

第5の実施形態は、約400mgのGS-7977を含む錠剤組成物を調製する方法を対象とし、上記方法は、粒内組成物と粒外組成物をブレンドして、ブレンドされた組成物を得る工程と、ブレンドされた組成物を圧縮して、錠剤組成物を得る工程と、必要に応じて錠剤組成物をコーティングする工程とを含む。

【0086】

第5の実施形態の第1の態様では、粒内組成物は、GS-7977、第1の粒内希釈剤、必要に応じて第2の粒内希釈剤、粒内崩壊剤、粒内流動促進剤および粒内滑沢剤を含み、粒外組成物は、第1の粒外希釈剤、必要に応じて第2の粒外希釈剤、粒外崩壊剤、粒外流動促進剤および粒外滑沢剤を含み、ここで第1の粒内希釈剤、第2の粒内希釈剤、第1の粒外希釈剤および第2の粒外希釈剤は、同じかまたは異なっており、粒内崩壊剤および粒外崩壊剤は、同じかまたは異なっており、粒内流動促進剤および粒外流動促進剤は、同じかまたは異なっており、粒内滑沢剤および粒外滑沢剤は、同じかまたは異なっている。

30

【0087】

第5の実施形態の第2の態様では、粒内組成物は、GS-7977、第1の粒内希釈剤、粒内崩壊剤、粒内流動促進剤および粒内滑沢剤を含み、粒外組成物は、第1の粒外希釈剤、第2の粒外希釈剤、粒外崩壊剤、粒外流動促進剤および粒外滑沢剤を含み、ここで第1の粒内希釈剤、第1の粒外希釈剤および第2の粒外希釈剤は、同じかまたは異なっており、粒内崩壊剤および粒外崩壊剤は、同じかまたは異なっており、粒内流動促進剤および粒外流動促進剤は、同じかまたは異なっており、粒内滑沢剤および粒外滑沢剤は、同じかまたは異なっている。

40

【0088】

第5の実施形態の第3の態様では、粒内組成物は、GS-7977、第1の粒内希釈剤、第2の粒内希釈剤、粒内崩壊剤、粒内流動促進剤および粒内滑沢剤を含み、粒外組成物は、第1の粒外希釈剤、粒外崩壊剤、粒外流動促進剤および粒外滑沢剤を含み、ここで第1の粒内希釈剤、第2の粒内希釈剤および第1の粒外希釈剤は、同じかまたは異なっており、粒内崩壊剤および粒外崩壊剤は、同じかまたは異なっており、粒内流動促進剤および粒外流動促進剤は、同じかまたは異なっており、粒内滑沢剤および粒外滑沢剤は、同じかまたは異なっている。

【0089】

50

第5の実施形態の第4の態様は、以下の工程の少なくとも1つを含む。

【0090】

(1) ふるい分け / ブレンディング : GS-7977および薬学的に許容される賦形剤を、製剤化過程の最中にふるい分けし、かつ / またはブレンドする。非限定的な一例では、最初に GS-7977 および粒内賦形剤 (第1の希釈剤、任意選択の第2の希釈剤、流動促進剤、崩壊剤 ; 粒内滑沢剤以外) を、20メッシュ篩に通してふるい分けし、ブレンダーに添加し、第1のブレンディング時間にわたってブレンドして、初期ブレンドを生成する。一態様では、第1のブレンディング時間は、約5 ~ 約30分の範囲である。別個に、粒内滑沢剤を20メッシュ篩に通過させ、初期ブレンドの一部と混合し、ブレンダーに添加し、第2のブレンディング時間にわたってブレンドする。一態様では、第2のブレンディング時間は、約1分 ~ 約10分である。別の態様では、第2のブレンディング時間は、約1分 ~ 約5分である。別の態様では、第2のブレンディング時間は、約5分 ~ 約10分である。次に、粒外賦形剤 (第1の希釈剤、任意選択の第2の希釈剤、流動促進剤、崩壊剤) (粒外滑沢剤以外) を、20メッシュ篩に通してふるい分けし、最終的なブレンディングで使用する。ブレンディング時間は、製剤化過程の規模が増大するにつれて延長し得ることが企図される。10

(2) 乾燥造粒 :

(A) ローラー圧縮 : GS-7977および薬学的に許容される賦形剤を、ローラー圧縮器に通過させて、圧縮物を生成する。次に、圧縮物を粉碎して (以下の通り) 、顆粒を得る。非限定的な一例では、GS-7977、粒内賦形剤および滑沢剤を含むブレンドを、造粒が達成されるまでローラー圧縮器に通過させる。非限定的な例は、以下のパラメータを有する。造粒機の速度は約50 ~ 約90 rpmの範囲、より具体的には約70 rpmであり、圧縮器の速度は、約4 ~ 約6 rpmの範囲、より具体的には約5 rpmであり、圧力は、約65 ~ 約100 バール、より具体的には約75 ~ 約100 バールの範囲である。20

(B) 粉碎 (粉碎 / ふるい分けした顆粒の調製) : GS-7977および薬学的に許容される賦形剤を粉碎し、かつ / またはふるい分けする。非限定的な一例では、GS-7977 および粒内賦形剤をローラー圧縮器に通過させた後、材料をComil 11またはFitz Mil 11を使用して20メッシュ篩に通過させ / 20メッシュ篩を介して押し出し、次に60メッシュ篩でふるい分けする。この非限定的な例では、60メッシュ篩上に残った材料は、許容される顆粒であるとみなされるが、60メッシュ篩を通過した材料は、微細物であるとみなされ、再びローラー圧縮器に循環させられる。この過程は、微細物の百分率が20 %未満になるまで反復される。非限定的な一例では、粉碎速度は、約50 ~ 約90 rpmの範囲、より具体的には約70 rpmである。30

(3) 最終的なブレンディング : GS-7977および粒内賦形剤を含み粉碎 / ふるい分けされた顆粒を、最終的なブレンディングで粒外賦形剤とブレンドする。非限定的な一例では、GS-7977 および粒内賦形剤 (excipients) を含む粉碎 / ふるい分けされた顆粒を、粒外賦形剤 (第1の希釈剤および / または第2の希釈剤、流動促進剤および崩壊剤) と共にブレンダー (例えば、ダブルコーンブレンダー、ピンブレンダーまたはVシェルブレンダー) に添加し、約10 ~ 約30分間ブレンドする。粒外滑沢剤を20メッシュ篩に通過させ、ブレンドに添加する。ブレンド / 混合物を約5分間ブレンドする。ブレンディング時間は、製剤化過程の規模が増大するにつれて延長し得ることが企図される。40

(4) 圧縮処理 : 最終ブレンドを、錠剤プレス機 (例えば、Globe Pharma Mini Press) を使用して圧縮して、錠剤にする。

(5) 必要に応じて、錠剤を、フィルムコーティング剤でフィルムコーティングする。

【0091】

第5の実施形態の第5の態様では、GS-7977を、微結晶性セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素を含む粒内賦形剤と、ブレンダー内でブレンドする。混合物を粉碎し、ステアリン酸マグネシウムの一部とブ50

レンドし、次にローラー圧縮器およびミルを使用して乾燥造粒する。次に、得られた顆粒を、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素を含む粒外賦形剤とブレンドする。追加のステアリン酸マグネシウムの一部を添加し、得られた組成物を混合して、33.33% w/w の GS-7977 を含む粉末ブレンドを得る。粉末ブレンドを圧縮して錠剤コアにして、約 400 mg の GS-7977 を含む錠剤を得る。錠剤コアをフィルムコーティングし、次に得られたフィルムコーティングされた錠剤をパッケージする。

【0092】

本明細書に記載の実施形態は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995 年、E. W. Martin 編集、Mack Publishing Company、第 19 版、Easton、Pennsylvania に記載の材料および方法を使用して、表明された意図から逸脱することなく当業者によって改変され得る。Handbook of Pharmaceutical Excipients 1994 年、A. Wade および P. J. Weller 編集、The Pharmaceutical Press、第 2 版、London も参照されたい。当業者は、GS-7977 を含有する組成物を不安定にすることなく、またはその処置活性を損なうことなく、本明細書の教示の範囲内で製剤を改変して、数々の製剤を提供することができる。以下の非限定的な例により、開示の方法および組成物の追加の態様に関するさらなる指針を提供する。

【0093】

処置方法

第 6 の実施形態は、有効量の GS-7977 および有効量のリバビリンを、C 型肝炎ウイルスに感染している被験体に一定期間投与する工程を含む、該被験体を処置する方法を対象とする。

【0094】

第 6 の実施形態の第 1 の態様では、一定期間は、約 2 週間～約 12 週間、約 3 週間～約 12 週間、約 4 週間～約 12 週間、約 5 週間～約 12 週間、約 6 週間～約 12 週間、約 7 週間～約 12 週間、約 8 週間～約 12 週間、約 9 週間～約 12 週間、約 10 週間～約 12 週間、約 11 週間～約 12 週間、および約 12 週間から選択される。一下位実施形態では、一定期間は 12 週間である。別の下位実施形態では、一定期間は 8 週間である。

【0095】

第 6 の実施形態の第 2 の態様では、GS-7977 の有効量は、約 100 mg～約 800 mg、約 200 mg～約 800 mg、約 400 mg～約 800 mg、約 600 mg～約 800 mg、約 100 mg～約 600 mg、約 100 mg～約 400 mg、約 100 mg～約 200 mg、約 200 mg～約 600 mg、約 200 mg～約 400 mg、約 400 mg～約 600 mg、および約 400 mg から選択される 1 日用量である。一下位実施形態では、1 日用量の GS-7977 は、被験体に QID、BID、TID または QID で投与される。別の下位実施形態では、1 日用量で約 400 mg の GS-7977 は、被験体に QD、BID、TID または QID で投与される。別の下位実施形態では、1 日用量で約 400 mg の GS-7977 は、被験体に QD で投与される。

【0096】

第 6 の実施形態の第 3 の態様では、有効量の GS-7977 は、有効量のリバビリンと組み合わせて被験体に投与され、この場合、投与は同時または交互に行われる。

【0097】

第 6 の実施形態の第 4 の態様では、リバビリンの有効量は、約 600 mg～約 1400 mg および約 800 mg～約 1200 mg から選択される 1 日用量である。一下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1 日用量で約 1000 mg～約 1200 mg である。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、被験体の体重に基づいて 1 日用量で約 1000 mg～約 1200 mg である。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1 日用量で約 800 mg である。別の下位実施形態では、リバビリンの 1 日用量は、被験体に

10

20

30

40

50

Q D、B I D、T I DまたはQ I Dで投与される。さらなる一下位実施形態では、リバビリンの1日用量は、被験体にB I Dで投与される。

【0098】

第6の実施形態の第5の態様では、1日用量で約400mgのG S - 7977は、1日用量で約800mg～約1200mgのリバビリンと組み合わせて被験体に投与される。一下位実施形態では、1日用量で約400mgのG S - 7977は、1日用量で約800mgのリバビリンと組み合わせて被験体に投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのG S - 7977は、1日用量で約1000mg～約1200mgのリバビリンと組み合わせて被験体に投与される。

【0099】

第6の実施形態の第6の態様では、被験体は、H C V 遺伝子型1、2、3、4、5もしくは6、またはその任意の組合せに感染している。一下位実施形態では、被験体は、H C V 遺伝子型1、2もしくは3、またはその任意の組合せに感染している。

【0100】

第6の実施形態の第7の態様では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも12週間、H C V R N Aの量が検出不可能である。一下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも24週間、H C V R N Aの量が検出不可能である。別の下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも36週間、H C V R N Aの量が検出不可能である。さらなる一下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも48週間、H C V R N Aの量が検出不可能である。

10

【0101】

第6の実施形態の第8の態様では、被験体はヒトである。

【0102】

第6の実施形態の第9の態様では、有効量のG S - 7977および有効量のリバビリンは、インターフェロンを用いない処置レジメンに従って被験体に投与される。一下位実施形態では、インターフェロンを用いない処置レジメンは、有効量のG S - 7977および有効量のリバビリンを被験体に一定期間投与することからなる。

【0103】

第6の実施形態の第10の態様では、有効量のG S - 7977は、G S - 7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

30

【0104】

第6の実施形態の第11の態様では、有効量のG S - 7977は、G S - 7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形を含む。

【0105】

第7の実施形態は、一定期間が終了した後少なくとも12週間、被験体のH C V R N Aの量を検出不可能にするのに十分な有効量のG S - 7977および有効量のリバビリンを、C型肝炎ウイルスに感染している被験体に該一定期間投与する工程を含む、該被験体を処置する方法を対象とする。

【0106】

第7の実施形態の第1の態様では、一定期間は、約2週間～約12週間、約3週間～約12週間、約4週間～約12週間、約5週間～約12週間、約6週間～約12週間、約7週間～約12週間、約8週間～約12週間、約9週間～約12週間、約10週間～約12週間、約11週間～約12週間、および約12週間から選択される。一下位実施形態では、一定期間は12週間である。別の下位実施形態では、一定期間は8週間である。

40

【0107】

第7の実施形態の第2の態様では、G S - 7977の有効量は、約100mg～約800mg、約200mg～約800mg、約400mg～約800mg、約600mg～約800mg、約100mg～約600mg、約100mg～約600mg、約100mg～約400mg、約100mg～約200mg、約200mg～約600mg、約200mg～約400mg、約400mg～約600mg、および約400mgから選択される1日用量である。一下位実施形

50

態では、1日用量のGS-7977は、被験体にQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、被験体にQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、被験体にQDで投与される。

【0108】

第7の実施形態の第3の態様では、有効量のGS-7977は、有効量のリバビリンと組み合わせて被験体に投与され、この場合、投与は同時または交互に行われる。

【0109】

第7の実施形態の第4の態様では、リバビリンの有効量は、約600mg～約1400mgおよび約800mg～約1200mgから選択される1日用量である。一下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1日用量で約1000mg～約1200mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、被験体の体重に基づいて1日用量で約1000mg～約1200mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1日用量で約800mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの1日用量は、被験体にQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。さらなる一下位実施形態では、リバビリンの1日用量は、被験体にBIDで投与される。

10

【0110】

第7の実施形態の第5の態様では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約800mg～約1200mgのリバビリンと組み合わせて被験体に投与される。一下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約800mgのリバビリンと組み合わせて被験体に投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約1000mg～約1200mgのリバビリンと組み合わせて被験体に投与される。

20

【0111】

第7の実施形態の第6の態様では、被験体は、HCV遺伝子型1、2、3、4、5もしくは6、またはその任意の組合せに感染している。一下位実施形態では、被験体は、HCV遺伝子型1、2もしくは3、またはその任意の組合せに感染している。

【0112】

第7の実施形態の第7の態様では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも24週間、HCV RNAの量が検出不可能である。一下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも36週間、HCV RNAの量が検出不可能である。別の下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも48週間、HCV RNAの量が検出不可能である。

30

【0113】

第7の実施形態の第8の態様では、被験体はヒトである。

【0114】

第7の実施形態の第9の態様では、有効量のGS-7977および有効量のリバビリンは、インターフェロンを用いない処置レジメンに従って被験体に投与される。一下位実施形態では、インターフェロンを用いない処置レジメンは、有効量のGS-7977および有効量のリバビリンを被験体に一定期間投与することからなる。

40

【0115】

第7の実施形態の第10の態様では、有効量のGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

【0116】

第7の実施形態の第11の態様では、有効量のGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形を含む。

【0117】

第8の実施形態は、一定期間が終了した後少なくとも12週間、ヒトのHCV RNAの量を検出不可能にするのに十分な有効量のGS-7977および有効量のリバビリンを、C型肝炎ウイルスに感染しているヒトに該一定期間投与する工程を含む、該ヒトを処置

50

する方法を対象とする。

【0118】

第8の実施形態の第1の態様では、一定期間は、約2週間～約12週間、約3週間～約12週間、約4週間～約12週間、約5週間～約12週間、約6週間～約12週間、約7週間～約12週間、約8週間～約12週間、約9週間～約12週間、約10週間～約12週間、約11週間～約12週間、および約12週間から選択される。一下位実施形態では、一定期間は12週間である。別の下位実施形態では、一定期間は8週間である。

【0119】

第8の実施形態の第2の態様では、GS-7977の有効量は、約100mg～約800mg、約200mg～約800mg、約400mg～約800mg、約600mg～約800mg、約1000mg～約600mg、約1000mg～約600mg、約1000mg～約400mg、約1000mg～約200mg、約200mg～約600mg、約200mg～約400mg、約400mg～約600mg、および約400mgから選択される1日用量である。一下位実施形態では、1日用量のGS-7977は、ヒトにQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、ヒトにQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、ヒトにQDで投与される。

【0120】

第8の実施形態の第3の態様では、有効量のGS-7977は、有効量のリバビリンと組み合わせて被験体に投与され、この場合、投与は同時または交互に行われる。

【0121】

第8の実施形態の第4の態様では、リバビリンの有効量は、約600mg～約1400mgおよび約800mg～約1200mgから選択される1日用量である。一下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1日用量で約1000mg～約1200mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、ヒトの体重に基づいて1日用量で約1000mg～約1200mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1日用量で約800mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの1日用量は、ヒトにQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。さらなる一下位実施形態では、リバビリンの1日用量は、ヒトにBIDで投与される。

【0122】

第8の実施形態の第5の態様では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約800mg～約1200mgのリバビリンと組み合わせてヒトに投与される。一下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約800mgのリバビリンと組み合わせてヒトに投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約1000mg～約1200mgのリバビリンと組み合わせてヒトに投与される。

【0123】

第8の実施形態の第6の態様では、ヒトは、HCV遺伝子型1、2、3、4、5もしくは6、またはその任意の組合せに感染している。一下位実施形態では、被験体は、HCV遺伝子型1、2もしくは3、またはその任意の組合せに感染している。

【0124】

第8の実施形態の第7の態様では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも24週間、HCV RNAの量が検出不可能である。一下位実施形態では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも36週間、HCV RNAの量が検出不可能である。別の下位実施形態では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも48週間、HCV RNAの量が検出不可能である。

【0125】

第8の実施形態の第8の態様では、有効量のGS-7977および有効量のリバビリンは、インターフェロンを用いない処置レジメンに従ってヒトに投与される。一下位実施形態では、インターフェロンを用いない処置レジメンは、有効量のGS-7977および有

10

20

30

40

50

効量のリバビリンを被験体に一定期間投与することからなる。

【0126】

第8の実施形態の第9の態様では、有効量のGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

【0127】

第8の実施形態の第10の態様では、有効量のGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形を含む。

【0128】

第9の実施形態は、一定期間が終了した後少なくとも12週間、C型肝炎ウイルスに感染しているヒトのHCV RNAの量を約15IU/mL未満にするのに十分な有効量のGS-7977および有効量のリバビリンを、該ヒトに該一定期間投与する工程を含む、該ヒトを処置する方法を対象とする。

【0129】

第9の実施形態の第1の態様では、一定期間は、約2週間～約12週間、約3週間～約12週間、約4週間～約12週間、約5週間～約12週間、約6週間～約12週間、約7週間～約12週間、約8週間～約12週間、約9週間～約12週間、約10週間～約12週間、約11週間～約12週間、および約12週間から選択される。一下位実施形態では、一定期間は約12週間である。別の下位実施形態では、一定期間は約8週間である。

【0130】

第9の実施形態の第2の態様では、GS-7977の有効量は、約100mg～約800mg、約200mg～約800mg、約400mg～約800mg、約600mg～約800mg、約100mg～約600mg、約100mg～約400mg、約100mg～約200mg、約200mg～約600mg、約200mg～約400mg、約400mg～約600mg、および約400mgから選択される1日用量である。一下位実施形態では、1日用量のGS-7977は、ヒトにQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、ヒトにQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、ヒトにQDで投与される。

【0131】

第9の実施形態の第3の態様では、有効量のGS-7977は、有効量のリバビリンと組み合わせてヒトに投与され、この場合、投与は同時または交互に行われる。

【0132】

第9の実施形態の第4の態様では、リバビリンの有効量は、約600mg～約1400mgおよび約800mg～約1200mgから選択される1日用量である。一下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1日用量で約1000mg～約1200mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、ヒトの体重に基づいて1日用量で約1000mg～約1200mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1日用量で約800mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの1日用量は、ヒトにQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。さらなる一下位実施形態では、リバビリンの1日用量は、ヒトにBIDで投与される。

【0133】

第9の実施形態の第5の態様では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約800mg～約1200mgのリバビリンと組み合わせてヒトに投与される。一下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約800mgのリバビリンと組み合わせてヒトに投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、1日用量で約1000mg～約1200mgのリバビリンと組み合わせてヒトに投与される。

【0134】

第9の実施形態の第6の態様では、ヒトは、HCV遺伝子型1、2、3、4、5もしくは6、またはその任意の組合せに感染している。一下位実施形態では、ヒトは、HCV遺

10

20

30

40

50

伝子型 1、2 もしくは 3、またはその任意の組合せに感染している。

【0135】

第 9 の実施形態の第 7 の態様では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも 24 週間、HCV RNA の量が約 15 IU / mL 未満である。一下位実施形態では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも 36 週間、HCV RNA の量が約 15 IU / mL 未満である。別の下位実施形態では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも 48 週間、HCV RNA の量が約 15 IU / mL 未満である。

【0136】

第 9 の実施形態の第 8 の態様では、有効量の GS - 7977 および有効量のリバビリンは、インターフェロンを用いない処置レジメンに従ってヒトに投与される。一下位実施形態では、インターフェロンを用いない処置レジメンは、有効量の GS - 7977 および有効量のリバビリンを被験体に一定期間投与することからなる。

10

【0137】

第 9 の実施形態の第 9 の態様では、有効量の GS - 7977 は、GS - 7977 および本明細書に開示の少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

【0138】

第 9 の実施形態の第 10 の態様では、有効量の GS - 7977 は、GS - 7977 および本明細書に開示の少なくとも 1 つの薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形を含む。

【0139】

第 10 の実施形態は、約 400 mg の GS - 7977 および約 800 mg ~ 約 1200 mg のリバビリンを、C 型肝炎ウイルスに感染しているヒトに一定期間投与することからなる、該ヒトを処置する方法を対象とする。

20

【0140】

第 10 の実施形態の第 1 の態様では、一定期間は、約 2 週間 ~ 約 12 週間、約 3 週間 ~ 約 12 週間、約 4 週間 ~ 約 12 週間、約 5 週間 ~ 約 12 週間、約 6 週間 ~ 約 12 週間、約 7 週間 ~ 約 12 週間、約 8 週間 ~ 約 12 週間、約 9 週間 ~ 約 12 週間、約 10 週間 ~ 約 12 週間、約 11 週間 ~ 約 12 週間、および約 12 週間から選択される。一下位実施形態では、一定期間は 12 週間である。別の下位実施形態では、一定期間は 8 週間である。

【0141】

第 10 の実施形態の第 2 の態様では、約 400 mg の GS - 7977 は、ヒトに毎日投与される。一下位実施形態では、1 日用量で約 400 mg の GS - 7977 は、ヒトに QD、BID、TID または QID で投与される。別の下位実施形態では、1 日用量で約 400 mg の GS - 7977 は、ヒトに QD で投与される。

30

【0142】

第 10 の実施形態の第 3 の態様では、約 400 mg の GS - 7977 は、約 800 mg ~ 約 1200 mg のリバビリンと組み合わせてヒトに投与され、この場合、投与は同時または交互に行われる。

【0143】

第 10 の実施形態の第 4 の態様では、約 1000 mg ~ 約 1200 mg のリバビリンは、ヒトに毎日投与される。一下位実施形態では、1 日用量で約 1000 mg ~ 約 1200 mg のリバビリンは、ヒトに QD、BID、TID または QID で投与される。別の下位実施形態では、1 日用量で約 1000 mg ~ 約 1200 mg のリバビリンは、ヒトに BID で投与される。さらなる一下位実施形態では、1 日用量で 1000 mg または 1200 mg のリバビリンは、体重に基づいて被験体に投与される。

40

【0144】

第 10 の実施形態の第 5 の態様では、約 800 mg のリバビリンは、ヒトに毎日投与される。一下位実施形態では、1 日用量で約 800 mg のリバビリンは、ヒトに QD、BID、TID または QID で投与される。別の下位実施形態では、1 日用量で約 800 mg のリバビリンは、ヒトに BID で投与される。

【0145】

50

第10の実施形態の第6の態様では、ヒトは、HCV遺伝子型1、2、3、4、5もしくは6、またはその任意の組合せに感染している。一下位実施形態では、ヒトは、HCV遺伝子型1、2もしくは3、またはその任意の組合せに感染している。

【0146】

第10の実施形態の第7の態様では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも12週間、HCV RNAの量が検出不可能である。一下位実施形態では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも24週間、HCV RNAの量が検出不可能である。別の下位実施形態では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも36週間、HCV RNAの量が検出不可能である。さらなる一下位実施形態では、ヒトは、一定期間が終了した後少なくとも48週間、HCV RNAの量が検出不可能である。

10

【0147】

第10の実施形態の第8の態様では、約400mgのGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

【0148】

第10の実施形態の第9の態様では、約400mgのGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形を含む。

【0149】

第11の実施形態は、有効量のGS-7977および有効量のリバビリンを含む、被験体のC型肝炎ウイルス感染症を処置するのに有用な組成物を対象とする。

20

【0150】

第11の実施形態の第1の態様では、組成物は、ペグインターフェロンを含まない。

【0151】

第11の実施形態の第2の態様では、GS-7977の有効量は、約100mg～約800mg、約200mg～約800mg、約400mg～約800mg、約600mg～約800mg、約100mg～約600mg、約100mg～約400mg、約100mg～約200mg、約200mg～約600mg、約200mg～約400mg、約400mg～約600mg、および約400mgのGS-7977で構成され、被験体に毎日投与される。一下位実施形態では、組成物は、約400mgのGS-7977を含み、被験体にQDで投与される。

30

【0152】

第11の実施形態の第3の態様では、リバビリンの有効量は、約600mg～約1400mgまたは約800mg～約1200mgで構成され、被験体に毎日投与される。一下位実施形態では、リバビリンの有効量は、約1000mg～約1200mgで構成され、被験体に毎日投与される。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、約1000mg～約1200mgであり、被験体の体重に基づいて被験体に毎日投与される。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、約800mgであり、被験体に毎日投与される。別の下位実施形態では、組成物は、有効量のリバビリンを含み、被験体にQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。さらなる一下位実施形態では、組成物は、有効量のリバビリンを含み、被験体にBIDで投与される。

40

【0153】

第11の実施形態の第4の態様では、組成物は、被験体にQDで投与される約400mgのGS-7977および被験体にBIDで投与される約800mg～約1200mgのリバビリンを含む。一下位実施形態では、組成物は、被験体にQDで投与される約400mgのGS-7977および被験体にBIDで投与される約800mgのリバビリンを含む。別の下位実施形態では、組成物は、被験体にQDで投与される約400mgのGS-7977および被験体にBIDで投与される約100mg～約1200mgのリバビリンを含む。

【0154】

50

第11の実施形態の第5の態様では、組成物は、C型肝炎ウイルスに感染している被験体を一定期間処置した後、その一定期間が終了した後少なくとも12週間、HCV RNAの量を検出不可能にすることができる。一下位実施形態では、組成物は、C型肝炎ウイルスに感染している被験体を一定期間処置した後、その一定期間が終了した後少なくとも24週間、HCV RNAの量を検出不可能にすることができる。別の下位実施形態では、組成物は、C型肝炎ウイルスに感染している被験体を一定期間処置した後、その一定期間が終了した後少なくとも36週間、HCV RNAの量を検出不可能にすることができる。さらなる一下位実施形態では、組成物は、C型肝炎ウイルスに感染している被験体を一定期間処置した後、その一定期間が終了した後少なくとも48週間、HCV RNAの量を検出不可能にすることができる。

10

【0155】

第11の実施形態の第6の態様では、組成物は、C型肝炎ウイルスに感染している被験体を一定期間処置した後、その一定期間が終了した後少なくとも12週間、HCV RNAを約15IU/mL未満にすることができる。一下位実施形態では、組成物は、C型肝炎ウイルスに感染している被験体を一定期間処置した後、その一定期間が終了した後少なくとも24週間、HCV RNAを約15IU/mL未満にすることができる。別の下位実施形態では、組成物は、C型肝炎ウイルスに感染している被験体を一定期間処置した後、その一定期間が終了した後少なくとも36週間、HCV RNAを約15IU/mL未満にすることができる。さらなる一下位実施形態では、組成物は、C型肝炎ウイルスに感染している被験体を一定期間処置した後、その一定期間が終了した後少なくとも48週間、HCV RNAを約15IU/mL未満にすることができる。

20

【0156】

第11の実施形態の第7の態様では、有効量のGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形を含み、被験体に投与される。一下位実施形態では、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形は、被験体にQDで投与される。

【0157】

第12の実施形態は、C型肝炎ウイルス感染症の処置を必要としている被験体を処置するための、有効量のGS-7977および有効量のリバビリンの使用を対象とする。

【0158】

30

第12の実施形態の第1の態様では、使用は、有効量のGS-7977および有効量のリバビリンを被験体に約2週間～約12週間、約3週間～約12週間、約4週間～約12週間、約5週間～約12週間、約6週間～約12週間、約7週間～約12週間、約8週間～約12週間、約9週間～約12週間、約10週間～約12週間、約11週間～約12週間、および約12週間から選択される一定期間投与することを含む。一下位実施形態では、一定期間は12週間である。別の下位実施形態では、一定期間は8週間である。

【0159】

第12の実施形態の第2の態様では、GS-7977の有効量は、約100mg～約800mg、約200mg～約800mg、約400mg～約800mg、約600mg～約800mg、約100mg～約600mg、約100mg～約400mg、約100mg～約200mg、約200mg～約600mg、約200mg～約400mg、約400mg～約600mg、および約400mgから選択される1日用量である。一下位実施形態では、1日用量のGS-7977は、被験体にQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、被験体にQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。別の下位実施形態では、1日用量で約400mgのGS-7977は、被験体にQDで投与される。

40

【0160】

第12の実施形態の第3の態様では、有効量のGS-7977は、有効量のリバビリンと併用され、この場合、GS-7977およびリバビリンの投与は同時または交互に行われる。

50

【0161】

第12の実施形態の第4の態様では、リバビリンの有効量は、約600mg～約1400mgおよび約800mg～約1200mgから選択される1日用量である。一下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1日用量で約1000mg～約1200mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、被験体の体重に基づいて、1日用量で約1000mg～約1200mgである。別の下位実施形態では、リバビリンの有効量は、1日用量で約800mgである。別の下位実施形態では、リバビリン1日用量は、被験体にQD、BID、TIDまたはQIDで投与される。さらなる一下位実施形態では、リバビリン1日用量は、被験体にBIDで投与される。

【0162】

10

第12の実施形態の第5の態様では、GS-7977の有効量は、QDで約400mgであり、リバビリンの有効量は、BIDで約800mg～約1200mgである。一下位実施形態では、GS-7977の有効量は、QDで約400mgであり、リバビリンの有効量は、BIDで約800mgである。別の下位実施形態では、GS-7977の有効量は、QDで約400mgであり、リバビリンの有効量は、BIDで約1000mg～約1200mgである。

【0163】

第12の実施形態の第6の態様では、被験体は、HCV遺伝子型1、2、3、4、5もしくは6、またはその任意の組合せに感染している。一下位実施形態では、被験体は、HCV遺伝子型1、2もしくは3、またはその任意の組合せに感染している。

20

【0164】

第12の実施形態の第7の態様では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも12週間、HCV RNAの量が検出不可能である。一下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも24週間、HCV RNAの量が検出不可能である。別の下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも36週間、HCV RNAの量が検出不可能である。さらなる一下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも48週間、HCV RNAの量が検出不可能である。

【0165】

第12の実施形態の第8の態様では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも12週間、HCV RNAの量が約15IU/mL未満である。一下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも24週間、HCV RNAの量が約15IU/mL未満である。一下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも36週間、HCV RNAの量が約15IU/mL未満である。別の下位実施形態では、被験体は、一定期間が終了した後少なくとも48週間、HCV RNAの量が約15IU/mL未満である。

30

【0166】

第12の実施形態の第9の態様では、被験体はヒトである。

【0167】

第12の実施形態の第10の態様では、有効量のGS-7977および有効量のリバビリンは、インターフェロンを用いない処置レジメンに従って使用される。一下位実施形態では、インターフェロンを用いない処置レジメンは、有効量のGS-7977および有効量のリバビリンを被験体に一定期間投与することからなる。

40

【0168】

第12の実施形態の第11の態様では、有効量のGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む組成物を含む。

【0169】

第12の実施形態の第12の態様では、有効量のGS-7977は、GS-7977および本明細書に開示の少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む単位剤形を含む。

【0170】

50

参照によって本明細書に組み込まれる2011年8月22日付けのFDA承認ラベルに従うと、COPEGUS（登録商標）（リバビリン）錠剤の推奨用量は、ペグインターフェロンと併用される場合、以下の表に示す通り、体重および処置を受けるHCV遺伝子型に応じて決まる。

【0171】

【化2】

HCV遺伝子型	PEGASYS® 用量*	COPEGUS® 用量	期間
遺伝子型 1, 4	180 µg	<75 kg = 1000 mg	48 週間
		≥75 kg = 1200 mg	48 週間
遺伝子型 2, 3	180 µg	800 mg	24 週間

遺伝子型2および3は、24週間を超えて処置への応答が増大しなかった

*PEGASYS® の投薬および投与のさらなる詳細については、PEGASYS® の添付文書を参照されたい。

2011年9月29日付けのPEGASYS（登録商標）のFDA承認ラベルは、参照によって組み込まれる。

ペグインターフェロンとの併用に適応があるCOPEGUS（登録商標）の1日用量は、800 mg ~ 1200 mgであり、2回分割用量（BID）で経口投与される。用量は、ベースラインの疾患特徴（例えば、遺伝子型）、治療への応答、およびレジメンの耐容性に応じて被験体に合わせて個別化されるべきである。上記ならびに下記の実施例に基づくと、リバビリンの有効量は、有効量のGS-7977と併用される場合、体重に応じて1日用量で1000 mgまたは1200 mgを含めて、800 mgおよび1000 mg ~ 1200 mgを含むことを企図される。

【0172】

本明細書で報告したデータに基づくと、GS-7977の有効量は、QDで400 mgであり、これはBID、TIDまたはQIDで投与することもできる。GS-7977の有効量が、100 mg ~ 400 mgおよびこの範囲内のあらゆる整数値を含み得ることも企図される。

【0173】

GS-7977は、併用投与される場合、リバビリンと共に被験体に投与される。すなわち、GS-7977の用量は、被験体がリバビリン用量を投与されるのと同じ期間に投与される。同時または交互投与が考慮されるが、このことは、GS-7977とリバビリンが同じ期間に投与され、毎日の特定の投与順は、GS-7977が先でリバビリンが後であってよく、GS-7977とリバビリンを一緒に投与することもでき、またはリバビリンが先でGS-7977が後であってもよい。GS-7977は、カプセル剤もしくは錠剤形態、または任意の他の適切な単位剤形で経口投与することができ、それと共にリバビリンを経口（カプセル剤または錠剤形態）投与することができる。当然のことながら、利用可能な場合には両方の医薬品の他種の投与も企図され、例えば、鼻腔用スプレーによる、口腔内または舌下投与剤形で、経皮で、坐剤で、徐放剤形による等が企図される。活性成分を破壊することなく、かつ/または被験体に有効量のGS-7977および/もしくは有効量のリバビリンが送達されるのを妨害することなく適切な投薬量が送達される限り、任意の投与形態が有効である。

【実施例】

【0174】

ローラー圧縮過程を使用するGS-7977製剤組成物

GS-7977の多形体1と、様々な定量的組成の賦形剤を含有する一連の製剤を調製し、ローラー圧縮過程を使用してスクリーニングして、粒状粉末特性、ならびに錠剤の崩壊時間および溶解時間に対する様々な希釈剤および圧縮助剤の影響を評価する。GS-7977の多形体1の感湿性に起因して、錠剤の水分吸着特性についても考察した。

10

20

30

40

50

【0175】

すべての製剤を、高硬度および低硬度レベルの両方で、錠剤に圧縮した。製剤および錠剤の性能を、錠剤崩壊時間、含量均一性および溶解率によって決定し、表1Aに提示した。

【0176】

表1A. ローラー圧縮過程を使用するGS-7977の多形体1の錠剤の製剤組成物

【0177】

【表1A】

成分	製剤組成物(%w/w)						
	A	B1	B2	C	G1	G2	H
粒内							
GS-7977	25.0	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3
微結晶性セルロース	25.0	33.3	33.3	-	-	-	-
マンニトール	-	-	-	33.3	30.6	33.3	30.6
クロスカルメロースナトリウム	-	-	-	-	2.00	3.0	2.00
コロイド状二酸化ケイ素	0.5	0.25	0.3	0.25	0.25	0.3	0.25
ステアリン酸マグネシウム	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
粒外							
微結晶性セルロース	49.0	31.9	31.8	-	15.3	21.0	-
マンニトール	-	-	-	31.9	15.3	5.8	-
クロスカルメロースナトリウム	-	-	-	-	2.0	2.0	2.00
リン酸二カルシウム	-	-	-	-	-	-	30.6
コロイド状二酸化ケイ素	-	0.25	0.25	0.25	0.25	0.3	0.25
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
錠剤の総重量(mg)	400	300	300	300	300	300	300
硬度(kp) 低/高	8.1	16.3	7.4	17.2	10.2	5.8	NA
崩壊時間(分:秒)	0:17	0:33	0:13	3:16	0:48	45:00	
45分における溶解率(%LS)	98	102	94	91	82	87	NA

10

20

30

40

表1Aの結果は、唯一の希釈剤として微結晶性セルロースを使用することによって(製剤A、B1、B2)、崩壊剤を組み込まなくても許容される硬度、崩壊性および溶解度を有する錠剤が生成されたことを示している。それとは対照的に、崩壊剤を用いずに、唯一の希釈剤としてマンニトールを組み込むことによって(製剤C)、圧縮性がより低下し、崩壊時間がより長くなり、その結果、溶解速度がより緩慢になった。微結晶性セルロースと併用すると、マンニトールレベルの充填剤総量が75%に上る場合には(製剤G)、崩壊剤が製剤に添加される限り、許容される錠剤が生成された。しかし、マンニトールレベルを下げるとき、より硬く、より強固な錠剤が生成された。リン酸二カルシウムをマンニトールと併用すると(製剤H)、溶解度および硬度に関して許容される錠剤は生成されなか

50

った。表1 Aのデータによって、微結晶性セルロースおよびマンニトール／微結晶性セルロースを、特に希釈剤として含有する製剤を使用することが支持される。

【0178】

ローラー圧縮／造粒過程を用いて調製した、表1 Aの製剤B 2およびG 2を、さらに評価した。プロトタイプの錠剤バッチを、1瓶当たり錠剤30個でパッケージし、各瓶に分子ふるい(Trisorb(登録商標))型の除湿剤を入れて、40/75%RHの条件下で安定な状態に置いた。表1 Bに示したデータは、マンニトールの量が増大するにつれて(微結晶性セルロースの低減に伴い)、水分レベルが低下することを示している。

【0179】

表1 B. ローラー圧縮過程を使用するGS-7977の多形体1の錠剤の安定性に関するデータ

【0180】

【表1 B】

製剤	安定状態	時間(月)	HPLCアッセイ		溶解(溶解済み%) ^a				含水量(%)
			% LS	RRT0.67における未知の不純物%／度(deg)	15分	30分	45分	60分	
B2	25°C/60% RH	0	98.5	-	76 (4)	80 (3)	82 (3)	85 (3)	4.3
		3	98.4	-	73 (2)	77 (3)	79 (3)	81 (3)	3.2
		6	96.2	<0.04	76 (2)	80 (2)	82 (2)	85 (2)	3.2
	40°C/75% RH	3	97.0	-	71 (5)	74 (5)	77 (4)	79 (4)	3.3
		6	96.8	0.04	79 (8)	84 (8)	87 (8)	89 (7)	3.5
G2	25°C/60% RH	0	99.9	-	84 (6)	93 (3)	96 (3)	98 (3)	1.7
		3	98.3	<0.04	72 (8)	92 (2)	96 (2)	97 (3)	1.4
		6	97.9	<0.04	82 (4)	93 (2)	95 (3)	97 (2)	1.3
	40°C/75% RH	3	98.0	<0.04	77 (4)	84 (4)	88 (3)	89 (3)	1.5
		6	99.0	<0.04	80 (5)	90 (5)	93 (4)	94 (4)	1.2
	40°C/75% RH (除湿剤なし)	3	97.9	0.08	79 (4)	91 (3)	96 (2)	97 (2)	1.9
		6	97.8	0.18	72 (8)	85 (2)	91 (2)	93 (3)	1.9

^a溶解方法:USP装置II(パドル)、900mL、pH6.8(50mMリン酸ナトリウム)、0.5%SLS、75rpm、37°Cを用いる

GS-7977 400mgの錠剤

GS-7977の多形体1を含む製剤(錠剤AおよびB)を、乾燥造粒によって調製した。製剤は、表2に記載の通り、GS-7977(多形体1)(33.33%)、マンニトール(30.00%)、微結晶性セルロース(29.67%)、クロスカルメロースナトリウム(5.00%)、コロイド状二酸化ケイ素(0.50%)およびステアリン酸マグネシウム(1.50%)を含有していた。

【0181】

10

20

30

40

50

表2. GS-7977多形体1 400mgの錠剤組成物
【0182】
【表2】

	400mg錠剤の%w/w	
	錠剤A	錠剤B
粒内成分		
GS-7977 (多形体1)	33.33	33.33
マンニトール	30.0	30.0
クロスカルメロースナトリウム	3.0	3.0
FD & C赤色40アルミニウムレーキ	--	0.27
FD & C青色2アルミニウムレーキ	--	0.10
コロイド状二酸化ケイ素	0.25	0.25
ステアリン酸マグネシウム	0.50	0.5
粒外成分		
微結晶性セルロース	29.67	29.12
クロスカルメロースナトリウム	2.00	2.00
FD & C赤色40アルミニウムレーキ	--	0.13
FD & C青色2アルミニウムレーキ	--	0.05
コロイド状二酸化ケイ素	0.25	0.25
ステアリン酸マグネシウム	1.00	1.00
合計	100.00	100.00
コーティング剤	3.00	--

錠剤1個当たりGS-7977(多形体1)約400mgを含有する錠剤および〇p a d r y I I P u r p l eフィルムコーティング(表2の錠剤A)を、以下の通り調製した。

【0183】

(1) GS-7977(多形体1)および粒内賦形剤(マンニトール、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素)を含む組成物を、20メッシュ篩に通してふるい分けし、ブレンダー(Vシェルブレンダー)に添加し、約10~15分間ブレンドして、初期ブレンドを得た。別個に、粒内ステアリン酸マグネシウムを、20メッシュ篩に通過させ、初期ブレンドの一部と混合し、ブレンダーに添加し、約5分間ブレンドして、粒内ブレンドを得た。

【0184】

(2) 別個に、粒外賦形剤である微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素を、最終的なブレンディングで使用するために、20メッシュ篩に通してふるい分けした(以下の工程(4))。

【0185】

(3) GS-7977、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムを含む粒内ブレンドを、造粒が達成されるまで、造粒機に20メッシュ(0.84mm)粉碎篩、ならびに分離器に20および60メッシュ(0.25mm)篩の両方を備えたローラー圧縮器に通過させた。ローラー圧縮器のパラメータは、以下の通りであった。(i) 造粒機の速度は、約50~約90rpmの範囲、より具体的には約70rpmであり、圧縮器の速度は、約4~約6rpmの範囲、

10

20

30

40

50

より具体的には約 5 r p m であり、圧力は、約 6 5 ~ 約 1 0 0 バール、より具体的には約 7 5 ~ 約 1 0 0 バールの範囲である。平坦な直線の溝が付いたローラーを使用して、リボンを生成した。ローラー圧縮器を通過させると、材料は 2 0 メッシュ篩を通過し / 2 0 メッシュ篩を介して押し出され、次にそれを 6 0 メッシュ篩でふるい分けした。乾燥造粒機の分離器部分を使用して、顆粒を 3 つの分類（粗い顆粒、許容される顆粒、および微細な顆粒）に仕分けした。分離器の 2 0 メッシュ（0.84 mm）篩上に保持された「粗い」顆粒を、0.055 インチ（1.4 mm）の円形篩を備えた Comi 1 に通過させた。6 0 メッシュ篩上に保持された顆粒は、「許容される」顆粒とみなした。粉碎 / ふるい分けした顆粒材料を、最終的なブレンディング工程にかけた。6 0 メッシュ篩を通過させた材料は、「微細」であるとみなし、再びローラー圧縮器に循環させた。最小量（例えば、2 0 % 未満）の微細顆粒が残るまで、この過程を反復した。 10

【 0 1 8 6 】

（4）工程（3）の粉碎 / ふるい分けした顆粒、および工程（2）のふるい分けした粒外賦形剤（微結晶性セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウムおよび二酸化ケイ素）を、ブレンダー（V シェルブレンダー）に添加し、約 1 5 分間ブレンドした。別個に、ステアリン酸マグネシウムを、2 0 メッシュ篩に通過させた。ステアリン酸マグネシウムをブレンダーに添加し、約 5 分間ブレンドして、33.33% w / w の GS - 7977 を含む最終的な粉末ブレンドを得た。試料を均一にブレンドした後、ブレンダーからブレンドを取り出した。 20

【 0 1 8 7 】

（5）最終ブレンドを、錠剤プレス機（例えば、Globe Pharma Mini Press）を使用して錠剤に圧縮して、約 4 0 0 mg の GS - 7977 を含むコーティングされていない 1 2 0 0 mg の錠剤を得た。必要に応じて、ポリビニルアルコールを含むフィルムコーティング（Opadry II Purple）のための 1 5 % w / w 水性懸濁液を調製し、3 %（2 ~ 4 % の範囲）の標的重量増加が達成されるように適用した。コーティング用の懸濁液を、標的パン速度 5 r p m（4 ~ 8 r p m の範囲）および排気温度 46 ± 5 において 3 0 0 g / 分 / スプレーガン 4 つ（2 0 0 ~ 4 0 0 g / 分 / スプレーガン 4 つの範囲）でスプレーした。GS - 7977 錠剤を、1 瓶当たり錠剤 3 0 個および除湿剤 1 グラムを入れてパッケージした。 30

【 0 1 8 8 】

GS - 7977（多形体 1）4 0 0 mg を含むコーティングされていない錠剤を、ブレンドに青色および赤色レーキを使用して、同様にして調製した（表 2 の錠剤 B）。 30

【 0 1 8 9 】

表 3 に記載の通り、GS - 7977 の多形体 6（33.33%）、マンニトール（30.00%）、微結晶性セルロース（29.67%）、クロスカルメロースナトリウム（5.00%）、コロイド状二酸化ケイ素（0.50%）およびステアリン酸マグネシウム（1.50%）を含有する別の製剤（錠剤 C）を調製した。水分グレードが低い微結晶性セルロース（PH 112）を多形体 1 の製剤化に使用して、GS - 7977 の多形体 1 の安定性を改善したのに対して、多形体 6 の非吸湿性の性質に起因して、錠剤 C を製剤化する場合には、微結晶性セルロースのグレードを PH 102 に変更した。さらに、粒内組成物に高い割合の賦形剤を組み込むことによって、粉末が分離し、ブレンド状態が変動する潜在的な可能性を低減し、錠剤 C を製剤化するために錠剤含量の均一性を改善した。 40

【 0 1 9 0 】

表 3 . GS - 7977 の多形体 6 4 0 0 mg の錠剤組成物

【 0 1 9 1 】

【表3】

錠剤C		
	% w/w	mg/錠剤
粒内成分		
GS-7977 (多形体6)	33.33	400.0
マンニトール	30.00	360.0
微結晶性セルロース	24.67	296.0
クロスカルメロースナトリウム	2.50	30.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.45	5.4
ステアリン酸マグネシウム	0.75	9.0
粒外成分		
微結晶性セルロース	5.00	60.0
クロスカルメロースナトリウム	2.50	30.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.05	0.6
ステアリン酸マグネシウム	0.75	9.0
合計	100.00	1200
コーティング剤	3.0	36.0

錠剤Cの製剤を、ステアリン酸マグネシウム以外の表3に列挙した粒内成分（すなわち、GS-7977、微結晶性セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウムおよびコロイド状二酸化ケイ素）を、ブレンダー内でブレンドすることによって調製した。混合物を粉碎し、粒内ステアリン酸マグネシウムとブレンドし、ローラー圧縮過程のトレインおよびミルを使用して乾燥造粒した。得られたリボンを、粉碎用篩に通して粉碎し、次に粒外賦形剤（微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化（dioxiade）ケイ素、ステアリン酸マグネシウム）とブレンドして、33.33% w/w のGS-7977を含む粉末ブレンドを得た。粉末ブレンドを、各錠剤が約400mgのGS-7977を含み、標的の錠剤重量が1200mgになるまで圧縮した。フィルムコーティング過程のための水性懸濁液を調製し、3%の標的重量増加が達成されるように適用した。

【0192】

含水量を、錠剤A～Cについて試験し、錠剤の安定性（60ccのHDPF瓶1つ当たり、30個の錠剤と1グラムのTri-sorbt（登録商標）除湿剤）を、錠剤BおよびCについて試験した。その結果を表4に提示する。

【0193】

表4 GS-7977 400mgの錠剤に関する水分および安定性のデータ

【0194】

10

20

30

40

【表4】

	錠剤A			錠剤B			錠剤C
	水分 (% w/w)	HPLC アッセイ		水分 (% w/w)	HPLC アッセイ		HPLC アッセイ
		% GS-7977	% 不純物		% GS-7977	% 不純物	% GS-7977
初期	1.8	100	0.05	1.5	99.5	0.05	101.7
40°C/75% RH							
1ヶ月	1.4	102.4	0.04	1.5	101.7	0.05	101.1
2ヶ月	1.5	101.5	0.04	1.7	101.1	0.04	100.9

表4の結果は、本明細書に記載の例示的な錠剤組成物が、水分および分解の両方に対し安定性を呈することを示している。

【0195】

錠剤Bの製剤を有する錠剤の溶解プロファイル(75 RPM、装置II(パドル)、リン酸緩衝液、pH 6.8、900mL)を、初期と、40および相対湿度75%で保存した後に試験した。その結果を表5に提示する。

【0196】

表5. GS-7977(多形体1)400mgの錠剤Bの組成物に関する溶解データ

【0197】

【表5】

	平均溶解度(± RSD ^a)			
	15分	30分	45分	60分
初期	97±1	102±2	103±1	102±1
40°C/75% RH				
1ヶ月	87±3	99±2	101±2	100±3
2ヶ月	96±1	102±1	102±1	102±1

^aRSD = 相対的標準偏差

GS-977とリバビリンとの組合せのインビトロ抗ウイルス相乗作用

GS-7977とリバビリンとの組合せによる抗ウイルス作用を、HCV遺伝子型1aレブリコンを使用して評価した(Robinsonら、Antimicrob. Agents Chemother. (2010年)54巻(8号):3099~3106頁)。細胞を、10%HyClone FBS、100単位/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシンおよび0.1mM非必須アミノ酸を補充した、Gibco(登録商標)G lutamaxを含むダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)を含有する細胞培養培地で増殖させた。レブリコン細胞を、0.5mg/mLのGeneticin(登録商標)中で維持した。細胞を、集密度に達する前の3~4日ごとに継代させた。すべての化合物を、100%DMSOに供給し、化合物の連続希釈を100%DMSOで実施した。384ウェルプレートの各ウェルに、2000個の懸濁HCVレブリコン細胞および化合物溶液0.4μLを含有する細胞培養培地(Geneticin(登録商標)なし)90μLを添加した。最終アッセイウェルのDMSO濃度は、0.44%であった。プレートを、37において5%CO₂および湿度85%で3日間インキュベートした。

【0198】

CC₅₀アッセイのために、384ウェルプレート中の培地を吸引し、ウェルをそれぞ

10

20

30

40

50

れ $1 \times PBS$ 100 μL で 4 回洗浄した。 $1 \times PBS$ 中 400 nM カルセイン AM を含有する体積 50 μL の溶液を、各ウェルに添加し、プレートを室温で 30 分間インキュベートした後、蛍光シグナル（励起 490 nm、発光 520 nm）を測定した。

【0199】

EC₅₀ アッセイを、CC₅₀ アッセイと同じウェルで実施した。カルセイン - PBS 溶液を吸引し、体積 20 μL の Dual - G10（登録商標）ルシフェラーゼバッファーを各ウェルに添加した。プレートを室温で 10 分間インキュベートし、Dual - G10（登録商標）Stop & Go（登録商標）基質および Dual - G10（登録商標）Stop & Go（登録商標）バッファーの 1 : 100 混合物を含有する体積 20 μL の溶液を、各ウェルに添加した。プレートを室温で 10 分間インキュベートした後、発光シグナルを測定した。 10

【0200】

組合せの研究実験データを、Prichard および Shipman によって開発された MacSynergy II プログラムを使用して、2 つの化合物の相乗作用について分析した（Prichard ら、MacSynergy（商標）II、Version 1.0、ミシガン大学アナーバー校（1993 年））。2 つの化合物の相乗作用の定義を、表 6 に提示する。

【0201】

表 6. 2 つの化合物の相乗作用の定義

【0202】

【表 6】

相乗作用／拮抗作用のボリューム (nM ² %)	相互作用
>100	強い相乗作用
>50 および ≤ 100	中程度の相乗作用
> 25 および ≤ 50	弱い相乗作用
≤ 25 および > -25	相加的
≤ -25 および > -50	弱い拮抗作用
≤ -50 および > -100	中程度の拮抗作用
≤ -100	強い拮抗作用

GS - 7977 とリバビリンとの組合せは、35.3 ± 3.2 nM²% のボリュームの相乗作用を示したが、これは相乗的相互作用を示す。GS - 7977 とリバビリンとの組合せの作用を分析する細胞傷害性の研究によって、最高濃度の組合せ薬物で 85 % を超える細胞生存率を示した（320 nM の GS - 7977、1600 nM のリバビリン、細胞増殖に対して 14.0 ± 4.4 % 阻害）（Hebner ら、63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases、Poster 1875、2012 年 11 月 12 日も参照されたい）。これらの知見は、GS - 7977 をリバビリンと併用投与すると、GS - 7977 またはリバビリンの単剤療法と比較して、ウイルス抑制を増強する潜在的な可能性があることを支持している。 40

【0203】

GS - 7977、リバビリンおよび GS - 7977 とリバビリンとの組合せに対する S282T 変異のインピトロ感受性

インピトロ研究により、S282T が、HCV 遺伝子型 1a、1b および 2a レプリコン細胞において GS - 7977 によって選択される一次変異であることが示された（Lam ら、J. Virology（2011 年）85 卷（23 号）：12334 ~ 12340 50

2 頁 ; Lamら、Antimicrob. Agents Chemother. (2012年) 56巻(6号) : 3359~3368頁)。NS5BにおけるS282T変異を、1a-H77、1bのcon-1および2aのJFH1サブゲノムレプリコンにおける部位特異的変異誘発によって創製した。2b、3a、4a、5aまたは6aのNS5Bを含有する1bのcon-1ベースのキメラレプリコンも、S282T変異を有するように操作した(Wongら、Virology (2012年) 429巻: 57~62頁参照)。GS-7977およびリバビリンに対するS282Tの複製能および薬物感受性を、一過性レプリコンアッセイで決定した。GS-7977およびリバビリンが個々に存在する状態、およびそれらが組み合わされて存在する状態で、GT2a中50%S282Tおよび50%WTの混合物を継代させることによって、GS-7977およびリバビリンに対するS282Tおよび野生型(WT)NS5Bの感受性をさらに研究した。変異体とWTの相対的百分率を、ディープシークエンシングによって評価した。

【0204】

NS5BのS282T変異を1b、1a、2a、2b、3a、4aおよび5aのHCVレプリコンに導入することによって、すべての7種類の遺伝子型についてGS-7977に対する感受性が低下し、EC₅₀値は、対応する遺伝子型の野生型と比較して2~16倍増大した。驚くべきことに、S282Tレプリコンは、これらの7種類の遺伝子型について、それらの対応する野生型よりもリバビリンを用いる処置に対して3~10倍感受性が高かった。EC₅₀値は、遺伝子型6aのS282T変異体ではシグナル対ノイズ比が低いことに起因して、算出されなかった。遺伝子型6aの変異体は、薬物感受性データを得るのに十分には複製されなかった。これらの研究の結果を、以下の表7および図2に提示する。

【0205】

表7. 遺伝子型1~6のレプリコンにおけるS282T変異体に対するGS-7977およびリバビリンの抗ウイルス活性

【0206】

【表7】

遺伝子型	GS-7977			リバビリン		
	EC ₅₀ nM ^a		倍数変化 ^b	EC ₅₀ nM ^a		倍数変化 ^b
	WT	S282T		WT	S282T	
1b	21.5	189.2	8.8	6.6	1.6	0.2
1a	25.1	253.1	10.1	21.0	5.0	0.2
2a	146.8	346.1	2.4	8.3	0.6	0.1
2b ^c	13.3	215.6	16.2	2.6	0.6	0.2
3a ^c	33.9	117.1	3.5	6.7	1.0	0.2
4a ^c	35.8	217.5	6.1	6.2	0.6	0.1
5a ^c	9.91	142.2	14.35	1.9	0.6	0.3
6a ^c	39.8	n/a ^d	-	5.3	n/a ^d	-

^a EC₅₀は、2つ以上の独立の実験の平均を示す。

^b 対応する野生型からの倍数変化

^c これらのキメラレプリコンは、遺伝子型2b、3a、4aに由来するNS5Bを担持しているが、これらのキメラレプリコンのすべてにおけるNS5A配列は、遺伝子型1bに由来する。

^d EC₅₀は、シグナル対ノイズ比が低いことに起因して決定されなかった。

よりもWTを阻害し、その結果、15日間で92%の変異体S282T集団が生じることが明らかになった。リバビリン単独では、WTよりもS282Tを抑制し、その結果、15日後に96%のWT集団が生じた。GS-7977とリバビリンとの組合せも、WTよりもS282Tを優先的に阻害し、その結果、30日間の処置後に91%のWT集団が生じた。継代研究の結果を、図3に提示する(Hanら、63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases、Poster 1078、2012年11月11日も参照されたい)。

【0207】

したがって、S282Tレプリコンは、インビトロでGS-7977に対して低い感受性を付与することが示されたが、変異体レプリコンは、野生型よりもリバビリンに対する感受性を増大することが実証された。このことは、GS-7977とリバビリンとの組合せによるCHC処置が、GS-7977単独による単剤療法と比較して、ウイルスのブレーカスルーより耐性の発生を低下し得ることを示唆している。リバビリンに対するS282T変異体の過感受性は、S282T変異体の出現(emergency)の防止または遅延に関して、GS-7977およびリバビリンを含む組合せ処置に、追加の利点をもたらすことができる。

【0208】

ヒト臨床研究におけるHCV RNAの定量化

臨床試験のための定量的HCV RNA検査を、Roche COBAS(登録商標) AmpliPrep/COBAS(登録商標) HCV TaqMan(登録商標) アッセイを使用し、標準化自動RNA抽出システム、ならびに標準化対照および検定物質を使用して実施した。アッセイの確立されたLODは、15IU/mLであった(WHO標準品との95%ヒット率によって定義される)。血清試料を使用してHCV RNAレベルを測定した。

【0209】

また、参考によって組み込まれる米国特許出願公開第2010/0226885号(米国特許出願第12/376,180号)は、患者がHCV陰性状態を達成したかどうかを、HCV RNAレベルを測定するRT-PCRを使用して測定する方法を開示している。

【0210】

処置レジメン - P7977-0221およびPROTON臨床研究

第2a相の3つのコホートによるプラセボ対照研究(P7977-0221)により、処置未経験のGT1のHCV被験体で、GS-7977(100mg、200mgまたは400mg、QD)をペグインターフェロンおよびリバビリンと組み合わせて4週間処置し、その後SOCペグインターフェロンおよびリバビリンによってさらに44週間まで処置して評価した。すべての3つのGS-7977処置群で高いRVR(88~94%)が観察された。GS-7977を中断した後、抗ウイルス応答の持続性(SVR-12およびSVR-24)は、400mgの処置群で最も高かった(それぞれ86.7%および80.0%)。SVR-12およびSVR-24率は、200mgのGS-7977処置レジメンを受けた患者では、それぞれ72.2%および83.3%であり、GS-7977処置を受けたがSVRを達成できなかった患者の大部分については、QD用量100mgのGS-7977を投与していた。

【0211】

第2b相のPROTON研究により、GS-7977、ペグインターフェロンおよびリバビリンの組合せを用いて、GS-7977の毎日の投薬レベルを200mgおよび400mgで12週間処置し、その後SOCペグインターフェロンおよびリバビリンを用いてさらに36週間まで処置して評価した。投薬レベル400mgのGS-7977を休止したがペグインターフェロン/リバビリン処置を投与し続けた後は、ウイルスブレーカスルーはなかったのに対して、投薬レベル200mgのGS-7977を休止したがペグイン

10

20

30

40

50

ターフェロン／リバビリン処置を投与し続けた後、かなり多数の被験体がウイルスブレークスルーを経験した。

【0212】

上記の研究により、1日用量レベル200mgのGS-7977と比較して、1日用量レベル400mgのGS-7977で効率の増強が示される。

【0213】

処置レジメン - ELECTRON臨床研究

進行中の第2a相ELECTRON臨床研究によって、GT1、GT2またはGT3のHCV感染症の被験体において、QDで400mgのGS-7977を、リバビリンおよび／またはペグインターフェロンと組み合わせて、または組み合わせずに8週間または12週間投与して評価した。予備試験データは、ペグインターフェロンの存在に関わらず、処置未経験のGT2またはGT3HCV患者をGS-7977とリバビリンとの組合せで処置した場合には、SVR-12が100%であり、処置未経験のGT1のHCV患者がGS-7977およびリバビリンによる組合せ処置を受けた場合には、SVR-12が84%であったことを実証している。比較として、処置未経験のGT2/GT3のHCV患者がGS-7977単剤療法を受けた場合には、60%しかSVR-12を達成しなかった。

10

【0214】

ELECTRON試験のパート1では、QDで400mgのGS-7977をリバビリン(RBV)だけ(体重により1000/12000mg、BID)と組み合わせた12週間のレジメン、および別個のアームで、処置未経験のHCV GT2またはGT3患者において4週、8週または12週間の短縮期間のペグインターフェロンと組み合わせて評価した。

20

群1：GS-7977(400mg、QD)とRBV(1000/12000mg、BID)で12週間(ペグインターフェロンなし)(GT2/GT3の処置未経験者)、ならびに

群2、3、4：GS-7977(400mg、QD)とRBV(1000/12000mg、BID)で12週間、およびPEG(毎週180μg)を1～4週間だけ/PEG(毎週180μg)を1～8週間だけ/PEG(毎週180μg)を1～12週間(GT2/GT3の処置未経験者)。

30

【0215】

ELECTRON試験のパート2では、追加の30人の患者が、GS-7977単剤療法、ならびにGS-7977、RBVおよびPEGの組合せを用いる短縮期間による全療法の探究的レジメンに登録した。

群5：GS-7977(400mg、QD)単剤療法で12週間(GT2/GT3の処置未経験者)、

群6：GS-7977(400mg、QD)とPEG(毎週180μg)およびRBV(1000/12000mg、BID)で8週間(GT2/GT3の処置未経験者)、ならびに

群7：GS-7977(400mg、QD)とRBV(1000/12000mg、BID)で12週間(GT1の無応答者)。

40

【0216】

ELECTRON試験のパート3では、2つの追加のペグインターフェロンを用いないレジメンを、処置未経験のHCV GT1患者、および処置の経験があるHCV GT2またはHCV GT3患者で探求した。

群8：GS-7977(400mg、QD)とRBV(1000/12000mg、BID)で12週間(GT1の処置未経験者)、および

群9：GS-7977(400mg、QD)とRBV(1000/12000mg、BID)で12週間(GT2/GT3の処置経験者)。

【0217】

50

ELECTRON試験のパート4では、ペグインターフェロンを用いない2つのさらなるレジメンを追加した。

群10: GS-7977 (400mg、QD) と RBV (1000/1200mg、BID) で8週間 (GT2/GT3の処置未経験者)、および

群11: GS-7977 (400mg、QD) と RBV (800mg、BID) で12週間 (GT2/GT3の処置未経験者)。

【0218】

無応答者は、ペグインターフェロンおよびリバビリンによる処置を少なくとも12週間受けた後、ベースラインHCV RNAから $< 210 \text{ g}_{10} \text{ IU/mL}$ 低下した患者として定義した。

10

【0219】

処置経験患者は、ペグインターフェロンおよびリバビリンによる処置を少なくとも12週間受けた後、以下の応答のいずれかを有していた患者と定義した。(1)ベースラインHCV RNAから $< 210 \text{ g}_{10} \text{ IU/mL}$ 低下、(2)HCV RNAの $\log_{10} \text{ IU/mL}$ 低下、しかし処置終了時にHCV RNA $>$ 定量限界(「LOQ」)、および(3)処置終了時にHCV RNA $<$ LOQ、しかしその後HCV RNA $>$ LOQ(再発者)。

【0220】

ELECTRON試験の予備試験結果を以下に提示する。

【0221】

ELECTRON群1~9の患者集団および人口統計を、以下の表8Aおよび8Bにまとめる。

20

【0222】

表8A. ELECTRON患者人口統計(群1~5)

【0223】

【表8A】

	GS-7977 RBV PEGなし	GS-7977 RBV 4週間の PEG	GS-7977 RBV 8週間の PEG	GS-7977 RBV 12週間の PEG	GS-7977 RBVなし PEGなし
GT2/GT3 処置未経験者					
(群1)	(群2、3、4)		(群5)		
数 (N)	10	9	10	11	10
男性 (n, %)	8 (80)	5 (56)	5 (50)	9 (82)	4 (40)
人種 (白色人種, %)	7 (70)	4 (44)	8 (80)	8 (73)	7 (70)
年齢 (平均値、範囲)	47 (35-53)	47 (29-66)	49 (29-66)	46 (22-57)	43 (22-57)
BMI (平均値、範囲) (kg/m ²)	28 (23.7-35.7)	26 (21.3-32.2)	25 (18.1-32.5)	24 (20.8-28.4)	26 (18.2-39.4)
HCV RNA(平均値、SD) (log ₁₀ IU/mL)	6.7 (0.42)	6.6 (0.52)	6.4 (0.57)	6.3 (0.76)	5.7 (0.89)
HCV RNA(中央値、範囲)	6.7 (6.6-7.3)	6.6 (5.8-7.3)	6.4 (5.1-7.0)	6.4 (5.2-7.1)	5.7 (4.6-7.3)
HCV GT-2:GT-3	4:6	3:6	4:6	4:7	3:7
IL28B CC/CT/TT	5/4/1	4/4/1	4/4/2	4/5/2	2/6/2
IL28B CC (n, %)	5 (50)	4 (44)	4 (40)	4 (36)	2 (20)

30

40

50

表 8 B . E L E C T R O N 患者人口統計 (群 6 ~ 9)

【0224】

【表 8 B】

PEGなし	GS-7977 RBV PEG 8週間	GS-7977 RBV PEGなし 12週間	GS-7977 RBV PEGなし 12週間	GS-7977 RBV PEGなし 12週間
	GT2/GT3 処置未経験者	GT1 無応答者	GT1 処置未経験者	GT2/GT3 処置経験者
	(群 6)	(群 7)	(群 8)	(群 9)
数 (N)	10	10	25	25
男性 (n, %)	50	70	60	76
人種 (白色人種、%)	70	90	80	68
BMI (平均値、範囲)	24.8 (21-34.9)	28.1 (19.5-35.7)	25.6 (19.3-37.6)	26.8 (19.2-40.0)
HCV RNA (平均値、SD) (\log_{10} IU/mL)	6.1 (4.3-7.3)	6.8 (5.6-7.5)	6.1 (4.4-7.2)	6.5 (4.8-7.7)
GT 1a (%)	n/a	90	88	n/a
GT 3 (%)	100	n/a	n/a	76
IL28B CC/CT/TT	3/6/1	2/5/3	11/12/2	11/12/2
IL28B CC (n, %)	3 (30)	2 (20)	11 (44)	11 (44)

処置未経験の H C V G T 2 / G T 3 群 1 ~ 5 の患者の結果の概要を、検出限界 (L O D) 未満の量の H C V R N A を有する患者の百分率に関するものとして、表 9 にまとめる。

【0225】

表 9 . E L E C T R O N 群 1 ~ 5 の患者の結果

【0226】

10

20

30

【表9】

時間 (週)	GS-7977 RBV PEGなし		GS-7977 RBV 4週間のPEG		GS-7977 RBV 8週間のPEG ^a		GS-7977 RBV 12週間のPEG ^a		GS-7977 RBVなし PEGなし	
	(群1)		(群2、3、4)						(群5)	
	n/N	%<LOD	n/N	%<LOD	n/N	%<LOD	n/N	%<LOD	n/N	%<LOD
0	0/10	0	0/9	0	0/10	0	0/11	0	10/0	0
4	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
8	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
12	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	10/10	100
SVR-4	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
SVR-8	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
SVR-12	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60
SVR-24	10/10	100	9/9	100	10/10	100	11/11	100	6/10	60

表9から、GS-7977およびRBVで12週間処置したすべての処置未経験のHCV GT2およびGT3患者(群1~4)では、全処置期間中(PEGありまたはなし)、HCV RNAの量が検出不可能であったことがわかる。GS-7977およびRBVの組合せで処置したこのようなすべての患者(PEGありまたはなし)では、処置終了後12週目にも24週目にも、HCV RNAの量が検出不可能であった。

【0227】

また表9により、GS-7977(400mg、QD)単剤療法を12週間受けた、すべてのHCV GT2/GT3の処置未経験患者(群5)で、全処置期間中、HCV RNAの量が検出不可能であったことが明らかである。しかし、GS-7977単剤療法を受けた患者の60%しか、SVR-12およびSVR-24を達成できなかった。

【0228】

リバビリン単独は、HCV RNAレベルに対してほとんど全く作用しないことが報告されているので、群1(GS-7977+RBV)を群5(GS-7977単剤療法)と比較すると、GS-7977とリバビリンとの組合せは、SVR-4、SVR-8、SVR-12およびSVR-24率を相乗的に増大するようである。

【0229】

表10は、処置未経験のHCV GT2/GT3患者(N=10)について、QDで400mgのGS-7977と、BIDで1000/1200mg(体重に基づく)のRBVとの組合せを投与した患者(群1)に関する、処置期間(12週間)と処置後12週間(W24)までの平均HCV RNA値(log₁₀IU/mL)を提示している。表10はまた、処置未経験のHCV GT2/GT3患者(N=10)について、QDで400mgのGS-7977だけによる12週間のレジメンを受けた患者(群5)に関する、処置期間(12週間)の平均HCV RNA値(log₁₀IU/mL)を提示している。用語「D1(6時間)」および「D1(12時間)」は、それぞれ1日目の投薬後の1日目の6時間目および12時間目に行って記録した測定値を指す。表10に提示のデータは、図1にも図示されている。

【0230】

表10. ELECTRON群1および群5のHCV RNA値(log₁₀IU/mL)

【0231】

【表10】

時間	HCV RNA (\log_{10} IU/mL)	
	GS-7977 RBV (群1)	GS-7977 RBVなし (群5)
T=0 ^a	6.79	6.08
D1	6.67	5.74
D1(6時間) ^b	6.65	5.63
D1(12時間) ^c	5.86	4.98
D2	4.50	3.75
D3	3.41	2.62
W1	2.16	1.56
W2	1.36	1.22
W3	1.18	1.15
W4	1.15	1.15
W5	1.15	1.15
W6	1.15	1.15
W7	1.15	1.15
W8	1.15	1.15
W9	1.15	1.15
W10	1.15	1.15
W11	1.15	1.15
W12	1.15	1.15
W14	1.15	1.66
W16	1.15	2.95
W20	1.15	3.12
W24	1.15	3.17

^a患者の初期スクリーニング値
^b投薬1日目の6時間目の結果
^c投薬1日目の12時間目の結果

表10および図1のデータは、HCV GT2/GT3の処置未経験患者を、GS-7977とRBVとの組合せ（上記の量）で処置すると、4～12週間の処置期間中に検出限界未満の平均HCV RNAレベル、ならびにSVR-12が得られることを明示している。このデータによれば、GS-7977単剤療法を受けた患者でも、平均HCV RNA値が3～12週間の処置期間中に検出限界未満であることが示される。しかし、また表10および図1は、GS-7977とリバビリンとの組合せを12週間投与した患者（群1）では、GS-7977による単剤療法を投与した患者（群5）と比較して、処置休止後12週間にわたって低い平均HCV RNAレベルが維持されたことを示している。

【0232】

これらの結果によって、GS-7977とリバビリンとの組合せは、患者に、ペゲインターフェロン処置を用いずにHCV処置を施すことができ、高いSVR-12率を達成できるという点で有利であることが実証される。

【0233】

10

20

30

40

50

すべての 9 つの完全に報告された E L E C T R O N 試験コホートについて予備試験患者の結果の概要を、検出限界 (L O D) 未満の量の H C V R N A を有していた患者の百分率に関するものとして、表 1 1 にまとめる。

【 0 2 3 4 】

表 1 1 . E L E C T R O N 群 1 ~ 9 の患者の結果

【 0 2 3 5 】

【 表 1 1 】

時間 (週)	遺伝子型 2 / 3 の処置未経験者				遺伝子型 1 の無応答者	遺伝子型 1	遺伝子型 2 / 3 の 処置経験者
	GS-7977 RBV P E G なし 1 2 週間 (群 1) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV P E G 1 2 週間 (群 2、 3、 4) (N = 30) n (%)	GS-7977 RBV P E G なし 1 2 週間 (群 5) (N = 10) n (%)	GS-7977 RBV P E G 8 週間 (群 6) (N = 10) n (%)			
0	0	0	0	0	0	0	0
1	2 (20)	8 (27)	5 (50)	6 (60)	1 (10)	8 (32)	8 (32)
2	8 (80)	23 (77)	8 (80)	10 (100)	7 (70)	17 (68)	21 (84)
3	9 (90)	25 (83)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	22 (88)	25 (100)
4	10 (100)	30 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	25 (100)	25 (100)
8	10 (100)	30 (100)	10 (100)	N/A	10 (100)	25 (100)	25 (100)
12	10 (100)	30 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	25 (100)	25 (100)
SVR-4	10 (100)	30 (100)	6 (60)	10 (100)	1 (10)	22 (88)	19 (76)
SVR-12	10 (100)	30 (100)	6 (60)	10 (100)	1 (10)	21 (84)	17 (68)

表 1 1 のデータは、 G S - 7 9 7 7 (4 0 0 m g 、 Q D) と R B V との組合せによって処置すると、ペグインターフェロンの存在に関わらず、処置未経験の H C V G T 2 / G T 3 患者 (群 1 ~ 4 、 6) では S V R - 1 2 率が 1 0 0 % であったことを実証している。また表 1 1 のデータは、ペグインターフェロンなしに G S - 7 9 7 7 と R B V との組合せで処置した H C V G T 1 の患者 (群 8) では S V R - 1 2 率が 8 4 % であったことを実証している。それとは対照的に、 G T 2 / G T 3 の処置未経験患者に対する G S - 7 9 7 7 による単剤療法 (群 5) では、 S V R - 1 2 率が 6 0 % であった。

【 0 2 3 6 】

群 1 0 に登録したすべての患者 (処置未経験の G T 2 / G T 3 の H C V 被験体における 8 週間の G S - 7 9 7 7 + リバビリンの併用療法) で、速やかなウイルス学的奏功が達成され、処置中断や処置中のブレークスルーはなかった。

【 0 2 3 7 】

H C V に感染した被験体を、有効量の G S - 7 9 7 7 単独を投与するか、または有効量の R B V と併用投与して処置することは、普通ならばペグインターフェロンに関連して生じる副作用を回避できることを意味する。表 1 2 は、 E L E C T R O N 群 1 ~ 9 の任意の処置群において、被験体の少なくとも 1 5 % で報告された有害事象を提示している。

【 0 2 3 8 】

表 1 2 . E L E C T R O N 群 1 ~ 9 の任意の処置群において被験体の少なくとも 1 5 % で報告された有害事象

【 0 2 3 9 】

10

20

30

40

【表 1 2 - 1】

有害事象	GS-7977 RBV PEGなし 12週間 N=70 (群1、7、8、9)	GS-7977 RBV PEGなし 12週間 N=30 (群2、3、4)	GS-7977 RBVなし PEGなし 12週間 N=10 (群5)	GS-7977 RBV PEG 8週間 N=10 (群6)
≥1 AE: n (%)	69 (99)	30 (100)	10 (100)	10 (100)
血液およびリンパ系障害	10 (14)	10 (33)	0	3 (30)
貧血	3 (4)	5 (17)	0	3 (30)
胃腸障害	32 (46)	17 (57)	8 (80)	7 (70)
嘔気	18 (26)	9 (30)	3 (30)	2 (20)
下痢	10 (14)	4 (13)	0	3 (30)
腹痛	1 (1)	1 (3)	0	2 (20)
鼓腸	1 (1)	0	0	2 (20)
全身障害および投与部位状態	43 (61)	22 (73)	8 (80)	10 (100)
疲労	27 (39)	11 (37)	3 (30)	7 (70)
易刺激性	8 (11)	5 (17)	1 (10)	2 (20)
発熱	1 (1)	4 (13)	0	5 (50)
疼痛	1 (1)	2 (7)	0	2 (20)
悪寒	0	2 (7)	0	2 (20)
注射部位紅斑	0	1 (3)	0	2 (20)
腋窩疼痛	0	0	2 (20)	0
感染および外寄生	33 (47)	12 (40)	5 (50)	6 (60)
上気道感染	11 (16)	3 (10)	2 (20)	1 (10)
代謝および栄養障害	5 (7)	11 (37)	0	50 (50)
食欲低下	4 (6)	5 (17)	0	50 (50)
筋骨格および結合組織の障害	23 (33)	19 (63)	2 (20)	7 (70)

【 0 2 4 0 】

【表 1 2 - 2】

筋肉痛	10 (14)	9 (30)	1 (10)	4 (40)
背痛	3 (4)	4 (13)	1 (10)	2 (20)
関節痛	4 (6)	5 (17)	0	1 (10)
神経系障害	40 (57)	26 (87)	9 (90)	7 (70)
頭痛	28 (40)	24 (80)	8 (80)	6 (60)
めまい感	7 (10)	9 (30)	2 (20)	1 (10)
体位性めまい	0	0	0	2 (20)
精神障害	26 (37)	23 (77)	6 (60)	5 (50)
不眠症	15 (21)	16 (53)	6 (60)	1 (10)
呼吸器、胸部および縦隔の障害	18 (26)	15 (50)	3 (30)	5 (50)
口腔咽頭痛	5 (7)	3 (10)	2 (20)	1 (10)
呼吸困難	2 (3)	5 (17)	0	1 (10)
皮膚および皮下組織の障害	31 (44)	25 (83)	3 (30)	8 (80)
発疹	16 (23)	9 (30)	1 (10)	5 (50)
そう痒	4 (6)	8 (27)	0	2 (20)
皮膚乾燥	7 (10)	5 (17)	0	2 (20)
脱毛	0	5 (17)	0	1 (10)

表 1 2 のデータによれば、G S - 7 9 7 7 とリバビリンとの組合せを用いる処置レジメン（群 1、7、8、9）では、ペグインターフェロンも用いる処置レジメン（群 2、3、4）と比較して、いくつかのタイプの有害事象の発生率（%）が低いと報告されたことが明らかである。G S - 7 9 7 7 とリバビリンを組み合わせ、インターフェロンを用いない処置レジメンでは、例えば、以下の有害事象の発生率の低下が報告された。血液およびリンパ系障害（貧血を含む）、疼痛および悪寒、代謝および栄養障害（食欲低下を含む）、筋骨格および結合組織の障害（筋肉痛、背痛および関節痛を含む）、神経系障害（頭痛およびめまい感を含む）、精神障害（不眠症を含む）、呼吸器、胸部および縦隔の障害（呼吸困難を含む）、ならびに皮膚および皮下組織の障害（そう痒、皮膚乾燥および脱毛を含む）。

【0241】

以下の表 1 3 のデータによれば、インターフェロンを用いない群 1、5、7、8 および 9 では、ペグインターフェロンを含む処置レジメンを受けた群 2、3、4 および 6 と比較して、グレード 3 およびグレード 4 の血液学的異常の頻度が少なかったことが明らかである。

【0242】

表 1 3 . E L E C T R O N 群 1 ~ 9 で報告されたグレード 3 / 4 の血液学的異常

【0243】

10

20

30

40

【表13】

検査所見 による異常	GS-7977	GS-7977	GS-7977	GS-7977	GS-7977	GS-7977	GS-7977
	RBV	RBV	RBVなし	RBV	RBV	RBV	RBV
	PEGなし	PEG	PEGなし	PEG	PEGなし	PEGなし	PEGなし
	12週間	12週間	12週間	8週間	12週間	12週間	12週間
	(群1)	(群2,3,4)	(群5)	(群6)	(群7)	(群8)	(群9)
	(N=10)	(N=30)	(N=10)	(N=10)	(N=10)	(N=25)	(N=25)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	グレード3	0	1(3)	0	0	1(4)	0
	ヘモグロビン						
	グレード3	0	1(3)	0	1(10)	1(10)	0
	リンパ球						
	グレード3	0	3(10)	0	0	0	0
好中球減少	グレード4	0	0	1(10)	0	1(4)	0
	グレード3	0	5(17)	0	2(20)	0	0
	グレード4	0	5(17)	0	0	0	0
	白血球						
	グレード3	0	6(20)	0	0	0	0
	INR						
グレード3	グレード3	1(10)	0	0	0	1(10)	0

ここでは示していないが追加の結果により、処置期間（12週）中、およびデータが利用可能な範囲で処置期間終了後の期間中、ELECTRON群1～5のすべての患者においてALTレベルの速やかな正常化が示されている。

【0244】

ヒト臨床研究におけるGS-7977耐性

今まで、GS-7977による処置中にウイルス学的ブレークスルーは観察されなかつたが、このことは、耐性に対する障壁が強いことを示唆している。GS-7977単独を用いるか、またはリバビリンおよび/もしくはペグインターフェロンと組み合わせて用いる処置レジメンの、P7977-0221、PROTON、ELECTRON（群1～9）およびATOMIC第2相ヒト臨床研究では、621人中53人の患者が、GS-7977を含有する処置の休止後にウイルス再発を経験した。ウイルス再発試料の集団シーケンシングは、S282Tが、53人の患者のわずか1人に検出されたことを示しており、この患者は、GT2bであり、12週間のGS-7977単剤療法が完了してから4週間で再発した。ディープシークエンシングによって、再発時にこのGT2b患者で99%のS282Tが明らかになった。集団およびクローン表現型分析では、GT2b S282Tを含有する試料は、対応するベースラインウイルスと比較して、GS-7977の影響を8～13倍受けにくいことが実証された。再発を経験した他の52人の患者については、ベースラインおよび再発時のディープシークエンシングではS282Tが示されず、他の残りの患者については、集団またはディープシークエンシングではGS-7977耐性に関連するとされる特定のNS5B変異は同定されなかった（Svarovskai aら、63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases、Poster 753、2012年11月11日も参照されたい）。

【0245】

上記のことにより、GS-7977は耐性障壁が強いことが示される。特に、S282

10

20

30

40

50

T変異は、GS-7977とリバビリンを組み合わせた処置レジメンを受けた患者では観察されなかった。

【0246】

GS-7977とリバビリンおよび必要に応じてペグインターフェロンを組み合わせた処置レジメンに関するSVR-4とSVR-12およびSVR-24の一一致

Florianらは、ペグインターフェロン/リバビリンの組合せ処置、ならびにペグインターフェロン、リバビリンおよびテラブレビルまたはボセブレビルを組み合わせた処置レジメンを用いる試験を含む、HCV臨床試験の大集団データベースで、SVR-12およびSVR-24が一致し、SVR-12はSVR-24に対して98%の陽性予測値を有すると報告している (Florianら、AASLD 2011、Abstract 10

LB-28; Martinot-Peignouxら、Hepatology (2010年) 51巻(4号): 1122~1126頁も参照されたい)。

【0247】

GS-7977を単独で、またはリバビリンおよび必要に応じてペグインターフェロンと組み合わせた処置を少なくとも12週間受けた、処置未経験のGT1、GT2およびGT3患者のPROTON、ELECTRONおよびATOMIC第2相研究のHCVデータを評価した。400mgのGS-7977で少なくとも12週間処置を受けて、SVR-4およびSVR-12のデータ、またはSVR-4およびSVR-24のデータを有していた患者だけを分析の対象とした(患者596人中259人)。この分析によって、SVR-4を達成し、処置後12週間のデータが利用可能であった患者では、すべてのレジメンで、SVR-4とSVR-12およびSVR-24の両方とが99~100%一致したことが見出された。これらの結果は、400mgのGS-7977およびリバビリンならびに必要に応じてペグインターフェロンによる処置を受けたGT1、GT3およびGT3のHCV患者では、SVR-4がSVR-12およびSVR-24と高度に一致することを示している (Lawitzら、GS-7977 Phase 2 Trials: Concordance of SVR4 with SVR12 and SVR24 in HCV Genotypes 1-3、EASL (2012年4月18~22日))。

【0248】

上記のことは、本明細書に提示のSVRデータが、SVR-24、SVR-36およびSVR-48を含む長期SVR率の予測値となり得ることを示唆している。

【0249】

本明細書に開示のGS-7977を含む組成物および単位剤形は、水分および分解に対して良好な安定性を示し、望ましい溶解および崩壊プロファイルをもたらす。これらの組成物および単位剤形は、HCV感染症を処置するために、必要に応じてリバビリン、ペグインターフェロンまたは任意の他の抗ウイルス剤と併用することができる。

【0250】

さらに、上記のデータは、GS-7977をリバビリンと併用投与すると(ペグインターフェロンありまたはなし)、HCV GT1、GT2およびGT3の患者においてHCV RNAおよび処置終了時応答(EOTR)の速やかな低減が引き出されたことを示している。GS-7977をリバビリンおよび必要に応じてペグインターフェロンと組み合わせて投与した場合を含み、GS-7977による処置過程中にウイルスブレークスルーは観察されなかった。SVR-12は、GS-7977とリバビリンとの組合せを12週間投与したHCV GT2およびGT3の処置未経験患者では100%であり、GS-7977とリバビリンとの組合せを12週間投与したHCV GT1の処置未経験患者では84%であったが、これに対してGS-7977だけを投与したHCV GT2およびGT3の処置未経験患者では、SVR-12は60%であった。リバビリン単独は、ヒト臨床試験においてHCV RNAレベルにほとんどか全く作用しなかったことを考慮すると、上記の臨床データおよびインビトロデータは、GS-7977とリバビリンとの組合せが、HCV RNAレベルを相乗的に低減することを実証している。

10

20

30

40

50

【0251】

さらに、GS-7977をリバビリンと組み合わせて投与したELECTRON試験の処置アームでは、ペグインターフェロンも投与した処置アームと比較して、副作用の発生が少なかったことが報告された。このことは、GS-7977とリバビリンとの組合せを用いるがインターフェロンを用いない処置が、ペグインターフェロンを用いる処置レジメンよりも利点を付与し得ることを示唆している。

【0252】

またさらに、GS-7977に対して感受性が低いS282T変異を有するHCVレブリコンが、リバビリンに対して高い感受性を呈することを示すインピトロ結果によって、GS-7977とリバビリンとの組合せが、GS-7977による単剤療法と比較して耐性率の低下をもたらす処置レジメンを提供できることが示唆される。これまでに、GS-7977の単剤療法を受けた1人の患者で変異が観察されたことと比較して、GS-7977とリバビリンの併用療法を受けた患者では、S282T変異が観察されなかった。

10

【0253】

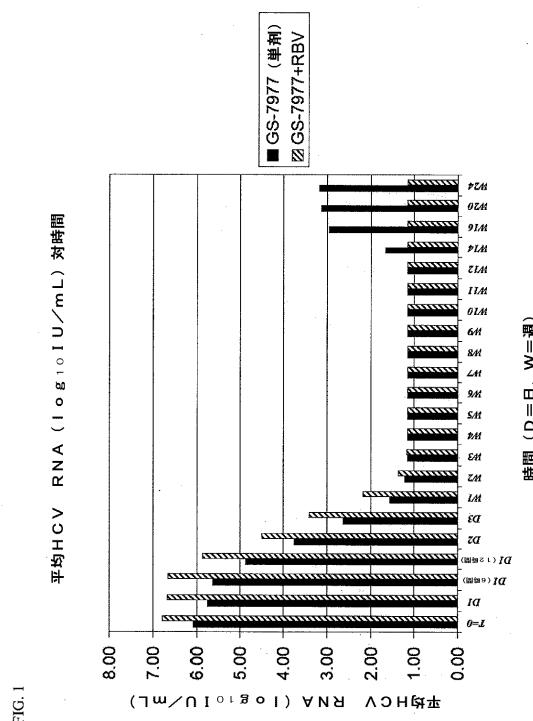
本明細書に記載の方法に従って、ペグインターフェロンを用いずに有効な療法を提供する能力には、HCV感染症に罹患している個体への治療選択肢を有意に改善する潜在可能性がある。

【0254】

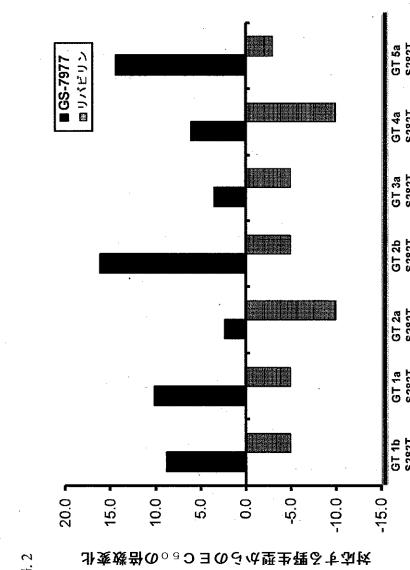
本発明の上記の説明は、例示し説明するものであるが、本発明を網羅するものではなく、または開示事項に本発明を厳密に限定するものではない。上記の教示に照らして修正および改変を加えることも可能であり、または本発明を実施することによって修正および改変を加えることができる。

20

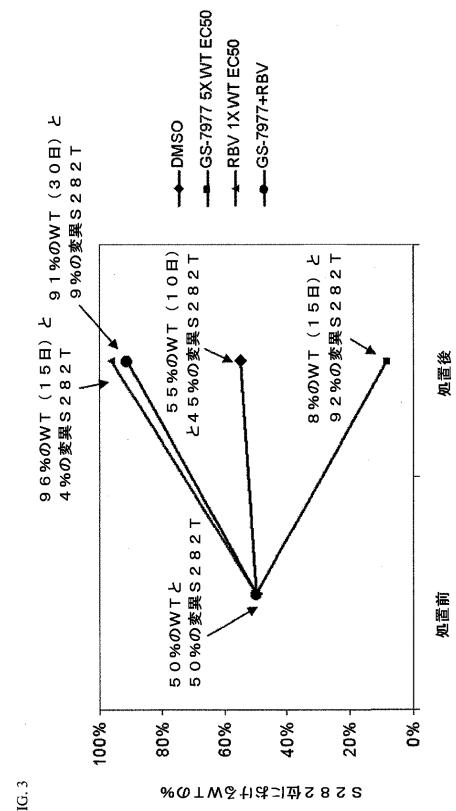
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)	A 6 1 K	31/7056
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
				1 2 1

- (31)優先権主張番号 PCT/US2012/055621
 (32)優先日 平成24年9月14日(2012.9.14)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/564,500
 (32)優先日 平成23年11月29日(2011.11.29)
 (33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

- (74)代理人 230113332
 弁護士 山本 健策
 (72)発明者 クリアリー, ダリル ジー.
 アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27517, チャペル ヒル, ファルコンブリッジ
 ロード 6410
 (72)発明者 レイノルズ, チャールズ ジェイ.
 アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27858, グリーンビル, パインズ クロッシング
 ウェイ 2301
 (72)発明者 ベリー, ミリアム ミシェル
 アメリカ合衆国 ノース カロライナ 27707, ダーハム, チッパンハム ロード 39
 15
 (72)発明者 ヒンデス, ロバート ジー.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08558, スキルマン, ダーハム ロード 53
 (72)発明者 シモンズ, ウィリアム ティー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94105, サンフランシスコ, ミッション ストリート
 301, ユニット 45エフ
 (72)発明者 レイ, エイドリアン エス.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94065, レッドウッド シティ, パイロット サーク
 ル 19
 (72)発明者 モ, ホンメイ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94303, パロ アルト, クララ ドライブ 972
 (72)発明者 ヘブナー, クリストイ エム.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94402, ベルモント, シャーリー ロード 2103
 (72)発明者 オリヤイ, レザ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリンゲーム, アルトウラス ドライブ
 1504
 (72)発明者 ジア, バヒッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サン カルロス, メープル ウェイ 53
 (72)発明者 ステファニディス, ディミトリオス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94040, マウンテン ビュー, モンロー ドライブ
 278, アパートメント 14

- (72)発明者 パクダマン, ロウチャナック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サンカルロス, ワイルドウッド アベニュー
- 16
- (72)発明者 キャスティール, メリッサ ジーン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, パーリンゲーム, レキシントン ウェイ 7
49

審査官 上條 のぶよ

- (56)参考文献 国際公開第2011/123645 (WO, A1)
国際公開第2010/059937 (WO, A1)
特表2010-519339 (JP, A)
特表2006-516610 (JP, A)
特表2010-523666 (JP, A)
国際公開第2010/135569 (WO, A1)
特表2010-539165 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31/00 - 33/44
A 61 K 9/00 - 72
A 61 K 47/00 - 48
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)