

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-518124

(P2013-518124A)

(43) 公表日 平成25年5月20日 (2013.5.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 37/66	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	4 H 0 4 5
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-551302 (P2012-551302)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成23年1月28日 (2011.1.28)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成24年9月19日 (2012.9.19)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/022854		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(87) 国際公開番号	W02011/094489		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(87) 国際公開日	平成23年8月4日 (2011.8.4)		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(31) 優先権主張番号	61/299,643		ェーバリー ストリート 130
(32) 優先日	平成22年1月29日 (2010.1.29)		130 Waverly Street,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Cambridge, Massachu
(31) 優先権主張番号	61/308,506		setts 02139-4242, U
(32) 優先日	平成22年2月26日 (2010.2.26)		. S. A.
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062144
(31) 優先権主張番号	61/309,117		弁理士 青山 稔
(32) 優先日	平成22年3月1日 (2010.3.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス感染の処置のための治療法

(57) 【要約】

H C V に感染した患者における V X - 2 2 2 の薬物動態を改善する方法であって、該患者に V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を併用投与することを含む方法。H C V に感染した患者の処置方法であって、該患者に V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を投与することを含み、ここで、V X - 2 2 2 は、約 2 0 m g ないし約 4 0 0 m g 用量であり、V X - 9 5 0 は、約 1 0 0 m g ないし約 1 , 5 0 0 m g 用量である、方法。H C V に感染した患者の処置方法であって、治療的有効量の V X - 2 2 2 を投与することを含み、ここで、V X - 2 2 2 が、約 2 0 m g ないし約 2 , 0 0 0 m g 用量で 1 日 1 回投与される、方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

H C V に感染した患者において V X - 2 2 2 の薬物動態を改善する方法であって、該患者に V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を共投与することを含む、方法。

【請求項 2】

患者の血漿、血液または肝臓における V X - 2 2 2 への暴露が改善される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

H C V に感染した患者の血漿中における V X - 2 2 2 への暴露を増大する方法であって、該患者に V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を投与することを含む、方法。

10

【請求項 4】

患者の血漿中、V X - 2 2 2 への暴露が、V X - 9 5 0 を投与しないときの V X - 2 2 2 への血漿暴露と比較して 2 - 6 倍増大する、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

患者の血漿中、V X - 2 2 2 への暴露が、V X - 9 5 0 を投与しないときの V X - 2 2 2 への血漿暴露と比較して 2 - 4 倍増大する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

V X - 2 2 2 の $C_{(trough)}$ レベルが増大する、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 7】

V X - 2 2 2 の $C_{(max)}$ 値が増大する、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

V X - 2 2 2 の A U C 値が増大する、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 2 0 m g ないし約 2 , 0 0 0 m g 投与される、請求項 1 - 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 5 0 m g ないし約 2 , 0 0 0 m g 投与される、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 1 0 0 m g ないし約 1 , 5 0 0 m g 投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 1 0 0 m g 投与される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 4 0 0 m g 投与される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 2 5 0 m g 投与される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 5 0 0 m g 投与される、請求項 11 に記載の方法。

40

【請求項 16】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 7 5 0 m g 投与される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 17】

V X - 2 2 2 が 1 日 1 回投与される、請求項 1 - 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

V X - 2 2 2 が 1 日 2 回投与される、請求項 1 - 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 1 , 5 0 0 m g 投与される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 20】

50

VX - 222 が 1 日 1 回投与される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

VX - 950 が、各投与にて約 100 mg ないし約 1,500 mg 投与される、請求項 1 - 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

VX - 950 が、各投与にて約 500 mg ないし約 1,500 mg 投与される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

VX - 950 が、各投与にて約 750 mg 投与される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

VX - 950 が、約 750 mg を 1 日 3 回投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

VX - 950 が、各投与にて約 1,125 mg 投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 26】

VX - 950 が、約 1,125 mg を 1 日 2 回投与される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

VX - 950 および VX - 222 以外の 1 種以上のさらなる HCV 薬を患者に投与することをさらに含む、請求項 1 - 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

インターフェロンを共投与する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

インターフェロンがペグ化インターフェロンである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

インターフェロンがペグ化インターフェロンである、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

ペグ化インターフェロン が、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

リバビリンを共投与する、請求項 27 または 28 に記載の方法。

【請求項 33】

約 8 週間ないし約 24 週間の期間に、VX - 950 および VX - 222 を共投与する、請求項 1 - 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

VX - 950 および VX - 222 を約 12 週間共投与する、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

ペグ化インターフェロン およびリバビリンを投与する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 36】

ペグ化インターフェロン が、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

VX - 950 および VX - 222 を約 12 週間共投与する、請求項 35 または 36 に記載の方法。

【請求項 38】

ペグ化インターフェロンおよびリバビリンを約 12 週間共投与する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

ペグ化インターフェロンおよびリバビリンを約 24 週間共投与する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

HCV に感染した患者の処置方法であって、該患者に VX - 222 および VX - 950

10

20

30

40

50

を投与することを含み、ここで、V X - 2 2 2 は、各投与にて約 2 0 m g ないし約 4 0 0 m g 投与され、V X - 9 5 0 は、各投与にて約 1 0 0 m g ないし約 1 5 0 0 m g 投与される、方法。

【請求項 4 1】

V X - 2 2 2 が、各投与にて 2 0 m g または 2 0 m g より多く、かつ 4 0 0 m g 未満の量で投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 2 0 m g ないし約 3 0 0 m g 投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 3】

V X - 9 5 0 が、各投与にて約 3 0 0 m g ないし約 1 5 0 0 m g 投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 4】

V X - 9 5 0 が、約 7 5 0 m g を 1 日 3 回投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 5】

V X - 9 5 0 が、約 1 1 2 5 m g を 1 日 2 回投与される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 6】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 1 0 0 m g 投与される、請求項 4 0 - 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

V X - 2 2 2 が、各投与にて約 4 0 0 m g 投与される、請求項 4 0 - 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

V X - 2 2 2 が 1 日 1 回投与される、請求項 4 0 - 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

V X - 2 2 2 が 1 日 2 回投与される、請求項 4 0 - 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

患者に V X - 9 5 0 および V X - 2 2 2 以外の 1 種以上のさらなる H C V 薬を投与することをさらに含む、請求項 4 0 - 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

インターフェロンを共投与する、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

インターフェロンがペグ化インターフェロンである、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

インターフェロンがペグ化インターフェロンである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

ペグ化インターフェロン が、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 5】

リバビリンを共投与する、請求項 5 0 または 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 6】

約 8 週ないし約 2 4 週間の期間に、V X - 9 5 0 および V X - 2 2 2 を共投与する、請求項 4 0 - 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

V X - 9 5 0 および V X - 2 2 2 を、約 1 2 週間共投与する、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

ペグ化インターフェロン およびリバビリンを共投与する、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 9】

ペグ化インターフェロン が、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インタ

10

20

30

40

50

ーフェロン - 2 bである、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

V X - 9 5 0 および V X - 2 2 2 を約 1 2 週間共投与する、請求項 5 8 または 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

ペグ化インターフェロンおよびリバビリンを約 1 2 週間共投与する、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

ペグ化インターフェロンおよびリバビリンを 2 4 週間共投与する、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

H C V に感染した患者の処置方法であって、治療的有效量の V X - 2 2 2 を投与することを含み、ここで、V X - 2 2 2 は、約 2 0 m g ないし約 2 , 0 0 0 m g の量で 1 日 1 回投与される、方法。

【請求項 6 4】

V X - 2 2 2 が、約 1 0 0 m g ないし約 1 , 5 0 0 m g の量で 1 日 1 回投与される、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

V X - 2 2 2 が、約 1 , 5 0 0 m g の量で 1 日 1 回投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

V X - 2 2 2 が、約 7 5 0 m g の量で 1 日 1 回投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

V X - 2 2 2 が、約 5 0 0 m g の量で 1 日 1 回投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 8】

V X - 2 2 2 が、約 4 0 0 m g の量で 1 日 1 回投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 9】

V X - 2 2 2 が、約 2 5 0 m g の量で 1 日 1 回投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 0】

V X - 2 2 2 が、約 1 0 0 m g の量で 1 日 1 回投与される、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 1】

患者に V X - 2 2 2 以外の 1 種以上のさらなる H C V 薬を投与することをさらに含む、請求項 6 3 - 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

V X - 9 5 0 を共投与する、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

V X - 9 5 0 が、各投与にて約 5 0 0 m g ないし約 1 , 5 0 0 m g 投与される、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

V X - 9 5 0 が、7 5 0 m g を 1 日 3 回投与される、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 5】

V X - 9 5 0 が、1 1 2 5 m g を 1 日 2 回投与される、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 6】

V X - 9 5 0 および V X - 2 2 2 が、約 8 週間ないし約 2 4 週間の期間投与される、請求項 7 2 - 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

インターフェロンが共投与される、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

インターフェロンがペグ化インターフェロンである、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

10

20

30

40

50

インターフェロンがペグ化インターフェロン である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

ペグ化インターフェロン が、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b である、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

リバビリンが共投与される、請求項 7 1 - 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

ペグ化インターフェロン およびリバビリンが共投与される、請求項 7 1 - 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

ペグ化インターフェロン が、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

V X - 9 5 0 ; ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b ; および、リバビリンが共投与される、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 5】

V X - 9 5 0 および V X - 2 2 2 を約 1 2 週間共投与する、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

ペグ化インターフェロンおよびリバビリンを約 1 2 週間共投与する、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 7】

ペグ化インターフェロンおよびリバビリンを約 2 4 週間共投与する、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 8】

a) 約 2 0 m g ないし約 4 0 0 m g 量の V X - 2 2 2 ; および

b) 約 1 0 0 m g ないし約 1 , 5 0 0 m g 量の V X - 9 5 0

を含む、薬学的に許容される組成物。

【請求項 8 9】

V X - 2 2 2 が、5 0 m g または 5 0 m g より多く、かつ 4 0 0 m g 未満の量である、請求項 8 8 に記載の組成物。

【請求項 9 0】

V X - 2 2 2 が約 1 0 0 m g ないし約 4 0 0 m g の量であり、V X - 9 5 0 が約 3 0 0 m g ないし約 7 5 0 m g の量である、請求項 8 8 に記載の組成物。

【請求項 9 1】

V X - 9 5 0 が約 3 7 5 m g の量である、請求項 8 8 - 9 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9 2】

V X - 2 2 2 が約 5 0 m g の量である、請求項 8 8 - 9 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9 3】

V X - 2 2 2 が約 2 0 0 m g の量である、請求項 8 8 - 9 0 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2 0 1 0 年 1 月 2 9 日出願の米国仮特許出願番号第 6 1 / 2 9 9 , 6 4 3 号、2 0 1 0 年 2 月 2 6 日出願の同第 6 1 / 3 0 8 , 5 0 6 号、2 0 1 0 年 3 月 1 日出願の同第 6 1 / 3 0 9 , 1 1 7 号、および 2 0 1 0 年 4 月 1 5 日出願の同第 6 1 / 3 2 4 , 3 9 5 号に優先権の利益を主張する。これらの出願の開示内容全体は、参照により本明細書

10

20

30

40

50

に包含される。

【 0 0 0 2 】

発明の技術分野

本発明は、C型肝炎ウイルス感染の処置法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

発明の背景

C型肝炎ウイルス(“HCV”)による感染は、注目せざるを得ないヒトの医療問題である。HCVは、非A非B型肝炎のほとんどの症例の原因因子として認識されており、全世界で、概算で3%のヒト血清陽性率である(例えば、A. Alberti et al., “Natural History of Hepatitis C,” J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 17 - 24 (1999)を参照)。米国だけでも400万名近くが感染している可能性がある(例えば、M.J. Alter et al., “The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States,” Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437 - 455 (1994); M. J. Alter “Hepatitis C Virus Infection in the United States,” J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 88 - 91 (1999)を参照)。

10

【 0 0 0 4 】

HCV感染者のうち、20 - 25%は、急性感染後にウイルスを除去することができるが、75 - 80%は、慢性感染症を発症する(例えば、preface, Frontiers in viral Hepatitis, Ed. RF Schinazi, J - P Sommadossi, and CM Rice, p. xi., Elsevier (2003)を参照のこと)。通常、これが肝炎の再発性および進行性の悪化を起こし、多くの場合、さらに重篤な病状、例えば、肝硬変および肝細胞癌を引き起こす(例えば、M.C. Kew, “Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma”, FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211 - 220 (1994); I. Saito et. al., “Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma,” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547 - 6549 (1990)を参照)。残念なことに、慢性HCV感染症の進行を遅らせるのに広く有効な処置は存在しない。

20

【 0 0 0 5 】

HCVゲノムは3010 ~ 3033個のアミノ酸のポリタンパク質をコードする(例えば、Q.L. Choo, et. al., “Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus.” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, pp. 2451 - 2455 (1991); N. Kato et al., “Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non - A, Non - B Hepatitis,” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 9524 - 9528 (1990); A. Takamizawa et. al., “Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers,” J. Virol., 65, pp. 1105 - 1113 (1991)を参照)。HCVの非構造(NS)タンパク質は、ウイルス複製に必須の触媒機構を提供すると考えられている。NSタンパク質は、ポリタンパク質のタンパク質分解的切断に由来する(例えば、R. Bartenschlager et. al., “Nonstructural Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine - Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3 /4 and NS4/5 Junctions,” J. Virol., 67, pp. 3835 - 3844 (1993); A. Grakoui et. al., “Characterization of the Hepatitis C Virus - Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase - Dependent Polyprotein Cleavage Sites,” J. Virol., 67, pp. 2832 - 2843 (1993); A. Grakoui et. al., “Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products,” J. Virol., 67, pp. 1385 - 1395 (1993); L. Tomei et. al., “NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein”, J. Virol., 67, pp. 4017 - 4026 (1993)を参照)。

30

40

【 0 0 0 6 】

HCVのNSタンパク質3(NS3)には、大部分のウイルス酵素の合成を補助するセリンプロテアーゼ活性が含まれ、それ故に、後者はウイルス複製および感染力に必須であると見なされる。黄熱病ウイルスNS3プロテアーゼにおける変異は、ウイルス感染力を低

50

減することが知られている（例えば、Chambers, T.J. et. al., “Evidence that the N - terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site - Specific Cleavages in the Viral Polyprotein”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 8898 - 8902 (1990)を参照）。NS3の最初の181個のアミノ酸(ウイルスポリタンパク質の残基1027～1207)は、HCVポリタンパク質の4つ全ての下流部位を合成するNS3のセリンプロテアーゼドメインを含むことが示されている（例えば、C. Lin et al., “Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans - Cleavage Requirements and Processing Kinetics”, J. Virol., 68, pp. 8147 - 8157 (1994)を参照）。

【0007】

10

HCV NS3 セリンプロテアーゼおよびそれと関係する補因子NS4Aは、全てのウイルス酵素プロセッシングを補助し、故に、ウイルス複製に必須であると見なされる。このプロセッシングはまた、ウイルス酵素プロセッシングに関与する、ヒト免疫不全ウイルスアスパルチルプロテアーゼにより行われるものと同様のものである。ウイルスタンパク質プロセッシングを阻害するHIVプロテアーゼ阻害剤は、ヒトにおける強力な抗ウイルス剤であり、ウイルス生活環のこの段階を阻止することは、結果として治療的有効剤であることを示す。結果として、HCV NS3 セリンプロテアーゼはまた、創薬の魅力的な標的である。

【0008】

現在、満足いく抗HCV剤または処置剤は存在しない。最近まで、唯一の確立されたHCV疾患の治療法は、インターフェロンでの処置であった。HCV感染のために最初に承認された治療法は、標準的な（非ペグ化）インターフェロンでの処置であった。しかし、インターフェロンは重い副作用を有し（例えば、M. A. Walker et al., “Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress(C型肝炎ウイルス；最新の対処法と進歩の概説)”, DDT, 4, pp. 518 - 29 (1999); D. Moradpour et al., “Current and Evolving Therapies for Hepatitis C”, Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11, pp. 1199 - 1202 (1999); H. L. A. Janssen et al. “Suicide Associated with Alfa - Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis”, J. Hepatol., 21, pp. 241 - 243 (1994); P.F. Renault et al., “Side Effects of Alpha Interferon” seminars in Liver Disease, 9, pp. 273 - 277. (1989)を参照)、長期間の寛解を誘導するのは、疾患の僅かな割合(～25%)のみに限られる（例えば、O. Weiland, “Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection”, FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279 - 288 (1994)を参照）。処置レジメンへのリバビリンの追加は、わずかに治療応答率を増加させる。最近導入されたペグ化形態のインターフェロン(ペグ - イントロン(登録商標)およびペガシス(登録商標))とリバビリンとの併用もまた、寛解率の僅かながらの改善と副作用の部分的な軽減をもたらした。現在の標準的治療は、HCV遺伝子型のような予後因子、および治療への初期応答の発現に依拠しながら、24ないし48週継続する処置レジメンである。さらに、有効な抗HCVワクチンの見込みは、不明確なままである。

20

30

【0009】

従って、抗HCV療法および抗HCV化合物に適当な用量レジメンの必要性がある。

40

【0010】

HCVならびに他の疾患および障害は、肝臓損傷と関係がある。肝臓損傷を処置するための治療法および適当な用量レジメンの必要性がある。

【発明の概要】

【0011】

発明の概要

本発明は、一般的に、C型肝炎ウイルス(HCV)感染の処置法を提供する。本発明はまた、一般的に、C型肝炎ウイルス感染の臨床的続発症の予防法を提供する。

【0012】

一面において、本発明は、HCVに感染した患者におけるVX - 222の薬物動態を改

50

善する方法に関する。該方法は、患者に対して、V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を共投与することを含む。

【 0 0 1 3 】

他の面において、本発明は、H C V に感染した患者の血漿中における V X - 2 2 2 への暴露を増大する方法に関する。該方法は、患者に対して V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を投与することを含む。

【 0 0 1 4 】

他の面において、本発明は、H C V に感染した患者の処置法に関する。該方法は、患者に V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を投与することを含み、ここで、V X - 2 2 2 は、約 2 0 m g ないし約 4 0 0 m g の量であり、V X - 9 5 0 は、約 1 0 0 m g ないし約 1 5 0 0 m g の量である。

10

【 0 0 1 5 】

さらに他の面において、本発明は、治療的有効量の V X - 2 2 2 を投与することを含む H C V に感染した患者の処置法に関し、ここで、V X - 2 2 2 は、1 日 1 回、約 2 0 m g ないし約 2 0 0 0 m g が投与される。

【 0 0 1 6 】

さらに他の面において、本発明は、a) 約 2 0 m g ないし約 4 0 0 m g の V X - 2 2 2 ; および、b) 約 1 0 0 m g ないし約 1 5 0 0 m g の V X - 9 5 0 を含む、薬学的に許容される組成物に関する。

【 0 0 1 7 】

本発明はまた、H C V に感染した患者における V X - 2 2 2 のバイオアベイラビリティを増大するための医薬の製造における、V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 の使用を提供する。

20

【 0 0 1 8 】

本発明はまた、H C V に感染した患者の血漿中における V X - 2 2 2 のバイオアベイラビリティまたは V X - 2 2 2 への暴露を増大するための医薬の製造における、V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 の使用を提供する。

【 0 0 1 9 】

本発明はまた、H C V に感染した患者の処置のための医薬の製造における V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 の使用を提供し、ここで、V X - 2 2 2 は、約 2 0 m g ないし約 4 0 0 m g の量であり、V X - 9 5 0 は、約 1 0 0 m g ないし約 1 5 0 0 m g の量である。

30

【 0 0 2 0 】

本発明はまた、H C V に感染した患者の処置のための医薬の製造における V X - 2 2 2 の使用を提供し、ここで、V X - 2 2 2 は、約 2 0 m g ないし約 2 0 0 0 m g の量で、または約 5 0 m g ないし約 2 0 0 0 m g の量で 1 日 1 回投与される。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 1 】

【 図 1 】 図 1 は、本発明の任意の態様の実験デザインを示すチャートである。

【 図 2 】 図 2 は、本発明の任意の態様の実験デザインを示すチャートである。

【 図 3 】 図 3 は、本発明の一態様の実験結果を示すチャートである。

40

【 図 4 】 図 4 は、本発明の一態様の実験結果を示すチャートである。

【 図 5 】 図 5 は、本発明の一態様の実験結果を示すチャートである。

【 図 6 】 図 6 は、本発明の一態様の実験結果を示すチャートである。

【 図 7 】 図 7 は、本発明の一態様の実験結果を示すチャートである。

【 図 8 】 図 8 は、本発明の一態様の実験結果を示すチャートである。

【 図 9 】 図 9 は、化合物 1 のプロドラッグおよび該プロドラッグの投与後にそれが変換される活性代謝物の血漿レベルを示すグラフである。

【 発明を実施するための形態 】

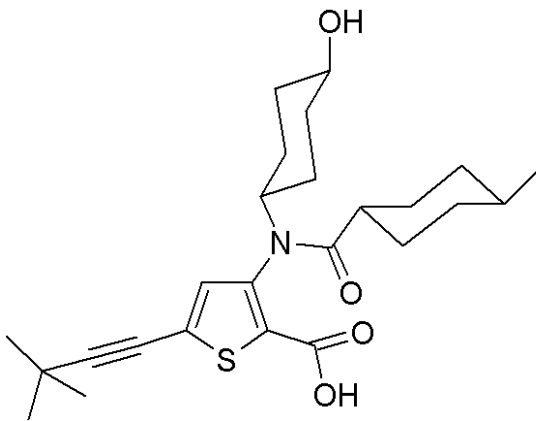
【 0 0 2 2 】

本発明の詳細な説明

50

本発明は、V X - 2 2 2を投与するための特定の用量および投与量レジメンに関する。本発明の目的に関して、V X - 2 2 2は、化合物 1 ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグ、また化合物 1 のプロドラッグの薬学的に許容される溶媒和物を含み、ここで、化合物 1 は、次の構造式：

【化 1】



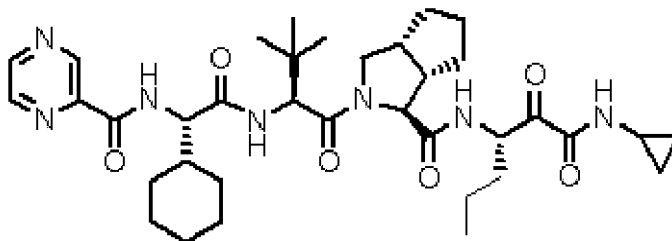
(1)

で示される。V X - 2 2 2は、N S 5 B ポリメラーゼ阻害剤であり、W O 2 0 0 8 / 0 5 8 3 9 3 に記載されている。

【 0 0 2 3 】

本発明はまた、V X - 9 5 0を投与するための特定の用量および投与量レジメンに関する。V X - 9 5 0は、7 nmの定常状態結合定数 (steady state binding constant) (k_i^*) を有する競合的な可逆性ペプチド模倣性 N S 3 / 4 A プロテアーゼ阻害剤である。例えば、W O 0 2 / 0 1 8 3 6 9を参照のこと。この目的に関して、V X - 9 5 0は、化合物 2 ならびに化合物 2 の薬学的に許容される塩およびプロドラッグを含み、ここで、化合物 2 は、次の構造式：

【化 2】



(2)

により示される。V X - 9 5 0は、P C T 公開番号 W O 0 2 / 0 1 8 3 6 9、W O 2 0 0 6 / 0 5 0 2 5 0 および W O 2 0 0 8 1 4 4 0 7 2 に記載されている。V X - 9 5 0 の他の記載は、P C T 公開番号 W O 0 7 / 0 9 8 2 7 0 および W O 0 8 / 1 0 6 1 5 1 に見出され得る。

【 0 0 2 4 】

本明細書で用いる用語“薬学的に許容される塩”は、H C V 感染の処置に対して安全かつ有効である塩を意味する。薬学的に許容される酸付加塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、および乳酸塩が含まれるが、これらに限定されない。種々のアミノ酸との薬学的に許容される塩もまた使用され得て、これらのアミノ酸塩の使用もまた、本発明の範囲内である。好適な塩基性塩には、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシ

10

20

30

40

50

ウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩およびジエタノールアミン塩が含まれるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩についての概要は、引用によりその内容全体を本明細書に包含させるberge et al., j. Pharm. Sci., 66, 1 - 19 (1977)を参照のこと。

【0025】

化合物1の薬学的に許容される塩の特定の例は、WO2008/058393に記載されており、例えば、アミノ酸（例えば、L-アルギニン、L-リシン）から誘導される塩類、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、リチウム、カリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム）、アンモニウム、 NR_4^+ （式中、rは、 C_{1-4} アルキル）塩類、コリン塩およびトロメタミン塩類を含む適当な塩基から誘導される塩類である。一態様において、薬学的に許容される塩類は、ナトリウム塩である。別の態様において、薬学的に許容される塩類は、リチウム塩である。さらに別の態様において、薬学的に許容される塩は、カリウム塩である。さらに別の態様において、薬学的に許容される塩は、トロメタミン塩である。さらに別の態様において、薬学的に許容される塩は、L-アルギニン塩である。

10

【0026】

本明細書で用いる用語、化合物1の“薬学的に許容されるプロドラッグ”は、生理的条件下で、または化合物1の加溶媒分解により、またはHCV感染の処置においてその薬理学的効果を発揮する前に、化合物1の薬学的に許容される塩へ変換され得る化合物を意味する。本明細書で用いる用語、化合物2の“薬学的に許容されるプロドラッグ”は、生理的条件下で、または化合物2の加溶媒分解により、またはHCV感染の処置においてその薬理学的効果を発揮する前に、化合物2の薬学的に許容される塩へ変換され得る化合物を意味する。典型的に、プロドラッグは、改善された化学的安定性、改善された患者の受容性、改善されたバイオアベイラビリティ、延長された作用時間、改善された組織感受性、改善された剤形（例えば、増大した水溶性）、または低減された副作用（例えば、毒性）等の目的をもって製剤される。

20

【0027】

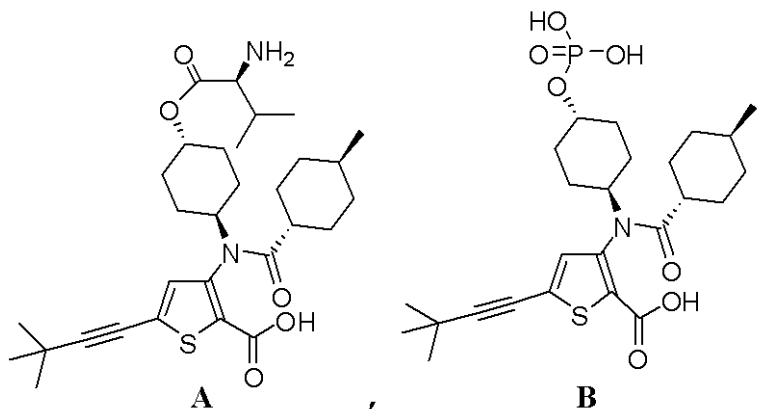
薬学的に許容されるプロドラッグは、当技術分野で公知の方法、例えば、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, Vol. 1, 172 - 178 and 949 - 982, John Wiley & Sons (1995)に記載のような方法を用いて容易に製造され得る。Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011 - 2016 (1997); Shan et al., J. Pharm. Sci., 86(7), 765 - 767 (1997); Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220 - 230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224 - 331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier Press (1985); および、Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard - larsen et al., eds.), Harwood Academic Publishers (1991)も参照のこと。

30

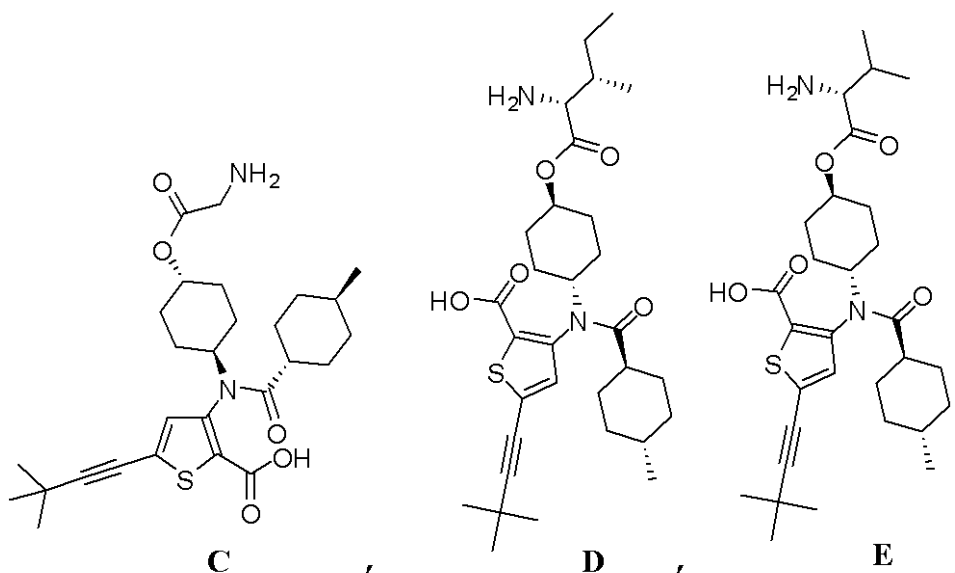
【0028】

化合物1のプロドラッグの特定の例には、2010年6月28日出願のU.S.S.N. 61/359,164に記載のものが含まれる：

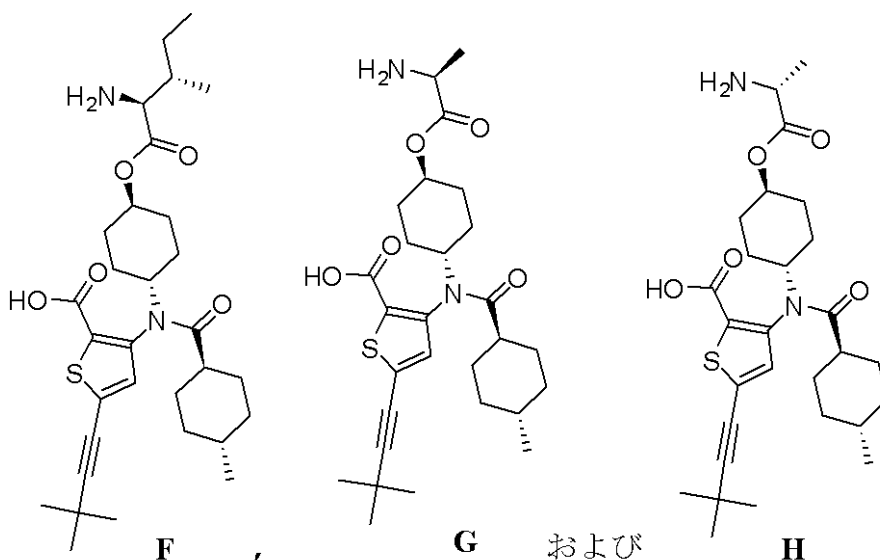
【化 3】



10



20



30

40

【 0 0 2 9 】

さらに、本明細書に記載の化合物が、異なる溶媒和物形態、例えば水和物形態で存在していてよく、さらに生物学的有効性を保持することは、当業者に理解され得る。かかる溶媒和物はまた、溶媒分子が、結晶化過程において化合物分子の結晶格子構造に挿入される時、形成され得る。本明細書で用いる用語、化合物 1 の“薬学的に許容される溶媒和物

50

”は、溶媒分子（複数可）を含み、化合物 1 の生物学的有効性を保持する化合物 1 の薬学的に許容される溶媒和物形態を意味する。本明細書で用いる用語、化合物 1 のプロドラッグの“薬学的に許容される溶媒和物”は、溶媒分子（複数可）を含み、化合物 1 の生物学的有効性を保持する化合物 1 のプロドラッグの薬学的に許容される溶媒和物形態を意味する。

【0030】

1 種以上の同位体に富む原子の存在でのみ化合物 1 および化合物 2 と異なる化合物は、本発明に包含される。例えば、水素を重水素またはトリチウムで置換したか、または炭素を ^{13}C - もしくは ^{14}C - に富む炭素により置換した以外は本発明化合物構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。同位体に富む化合物 2 の任意の例は、WO 2007 / 109080 および Maltais et al., J. of Medicinal Chemistry, “In Vitro and In Vivo isotope effects with Hepatitis c Protease Inhibitors: Enhanced Plasma Exposure of Deuterated Telaprevir versus Telaprevir in Rats” 2009;52(24):7993 - 8001に見出され得る。

10

【0031】

化合物 1 および化合物 2 は、それぞれ独立して、1 個以上の不斉炭素原子を含んでいてよく、故に、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る。これらの化合物の全てのかかる同位体形態は、明示的に本発明に包含される。各立体中心炭素は、R または S 配置であり得る。化合物 2 の n - プロピル側鎖での D - および L - 異性体は、明示的に、本発明の範囲内に包含される。

20

【0032】

本明細書に記載の化合物が異なる多形形態で存在し得ることは、当業者に当然理解され得る。当技術分野で公知の通り、多形性は、2 種以上の異なる結晶または“多形”体として結晶化する化合物の能力である。多形体は、固体状態の化合物分子が少なくとも 2 個の異なる配位または多形形態である化合物の固体結晶形である。何れかの化合物の多形形態は、同じ化学式または組成で示され、2 個の異なる化合物の結晶構造として異なる化学物質である

【0033】

一面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、VX - 222 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または化合物 1 のプロドラッグの溶媒和物であり；VX - 950 は、化合物 2、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

30

【0034】

別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、VX - 222 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または化合物 1 のプロドラッグの溶媒和物であり；VX - 950 は、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である。

【0035】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、VX - 222 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または化合物 1 のプロドラッグの溶媒和物であり；VX - 950 は化合物 2 である。

40

【0036】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、VX - 222 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグであり；VX - 950 は、化合物 2、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0037】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、VX - 222 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、もしくはプロド

50

ラッグであり；V X - 9 5 0 は、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である。

【0038】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、もしくはプロドラッグであり；V X - 9 5 0 は、化合物 2 である。

【0039】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり；V X - 9 5 0 は、化合物 2、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0040】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり；V X - 9 5 0 は、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である。

【0041】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は、化合物 1、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり；V X - 9 5 0 は化合物 2 である。

【0042】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩であり；V X - 9 5 0 は、化合物 2、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0043】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩であり；V X - 9 5 0 は、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である。

【0044】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩であり；V X - 9 5 0 は、化合物 2 である。

【0045】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は化合物 1 であり；V X - 9 5 0 は、化合物 2、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである。

【0046】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は化合物 1 であり；V X - 9 5 0 は、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩である。

【0047】

さらに別の面において、以下に記載の本発明の態様のいずれか 1 つに関して、V X - 2 2 2 は化合物 1 であり；V X - 9 5 0 は化合物 2 である。

【0048】

一態様において、本発明は、H C V に感染した患者における V X - 2 2 2 の薬物動態を改善する方法に関する。該方法は、患者に V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を共投与することを含む。V X - 2 2 2 の改善された薬物動態には、患者の血漿、血液または肝臓における V X - 2 2 2 への暴露の増加が含まれる。別の態様において、本発明は、H C V に感染した患者の血漿における V X - 2 2 2 への暴露を増大する方法に関する。例えば、血漿における V X - 2 2 2 への暴露を、V X - 2 2 2 の、トラフ濃度 (C_{t r o u g h})、平均血漿濃度 (C_{a v g})、最大血漿濃度 (C_{m a x})、または AUC (曲線下面積) 値により測定し得る。本明細書で用いる用語“トラフ濃度” (C_{t r o u g h}) は、次の投与の直前の血漿中の薬物濃度、または 2 投与間の最小薬物濃度を意味する。本明細書で用い

10

20

30

40

50

る用語“AUC”は、血漿（血清または血液）濃度 - 時間曲線の下部の面積を意味する。特定の態様において、VX - 222への暴露は、 AUC_{0-12} （0ないし12時間）の値で示される。別の特定の態様において、VX - 222への暴露は、 AUC_{0-24} （0ないし24時間）の値で示される。

【0049】

VX - 950の共投与によるVX - 222への暴露の増大は、VX - 950なしで投与されるVX - 222への暴露をVX - 950と共投与されるVX - 222への暴露と比較することにより決定され得る。1つの特定の態様において、VX - 222への暴露は、VX - 950なしで投与されるVX - 222への暴露と比較して、約2ないし6倍増加する。1つの特定の態様において、VX - 222への暴露は、VX - 950なしで投与されるVX - 222への暴露と比較して、約2ないし5倍増加する。1つの特定の態様において、VX - 222への暴露は、VX - 950なしで投与されるVX - 222への暴露と比較して、約2または3倍増加する。いくつかの特定の態様において、該増大は、血漿におけるVX - 222への暴露である。

10

【0050】

本発明において、各投与でのVX - 950の量は、約100mgないし約1,500mg、約300mgないし約1,500mg、約500mgないし約1,500mg、約300mgないし約1,250mg、約450mg、約750mg、または約1,250mgであり得る。いくつかの特定の態様において、VX - 950は、各投与にて約750mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 950は、各投与にて約1,125mg

20

【0051】

本発明において、各投与でのVX - 222の量は、約20mgないし約2,000mg、約50mgないし約2,000mg、約100mgないし約1,500mg、約100mgないし約1,250mg、約100mgないし約1,000mg、約100mg、約250mg、約400mg、または約750mgであり得る。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約100mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約250mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約400mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約750mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約1,000mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約1,500mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約500mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約1,125mgである。いくつかの特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約1,250mgである。

30

【0052】

さらに別の態様において、本発明は、HCVに感染した患者の処置方法であって、該患者にVX - 222およびVX - 950を投与することを含む方法に関する。特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約20mgないし約2,000mg、例えば約50mgないし約1,500mgであり、VX - 950は、各投与にて約100mgないし約1,500mg、例えば約300mgないし約1,500mgである。別の特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約20mgないし約400mgの用量、例えば約50mgないし約400mgであり、VX - 950は、各投与にて約100mgないし約1,500mgである。さらに別の特定の態様において、VX - 222は、各投与にて20mgと等しいか、または20mg以上ないし400mg未満の量である。さらに別の特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約20mgないし約300mgの量である。さらに別の特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約50mgないし約300mgの量である。さらに別の特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約100mgの量である。さらに別の特定の態様において、VX - 222は、各投与にて約400

40

50

mg の量である。さらに別の特定の態様において、VX - 950 は、各投与にて約 300 mg ないし約 1,500 mg の量である。さらに別の特定の態様において、VX - 950 は、各投与にて約 500 mg ないし約 1,500 mg の量である。さらに別の特定の態様において、VX - 950 は、各投与にて約 750 mg の量である。さらに別の特定の態様において、VX - 950 は、各投与にて約 1,125 mg の量である。

【0053】

さらに別の態様において、本発明は、HCV に感染した患者の処置方法であって、VX - 222 を投与すること（ここで、VX - 222 は、各投与にて、約 20 mg ないし約 2,000 mg の量で投与される）を含む方法に関する。具体的には、VX - 222 の量は、各投与にて、約 100 mg ないし約 1,500 mg、約 100 mg ないし約 1,250 mg、約 100 mg ないし約 1,000 mg、約 100 mg、約 250 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 750 mg、約 1000 mg、約 1125 mg、または約 1250 mg であり得る。いくつかの態様において、VX - 222 は、1 日 1 回投与される。特定の態様において、該方法は、1 日 1 回、約 50 mg ないし約 2,000 mg の量で VX - 222 を投与することを含む。いくつかの特定の態様において、VX - 222 の投与量は、約 100 mg を 1 日 1 回である。いくつかの特定の態様において、VX - 222 の投与量は、約 250 mg を 1 日 1 回である。いくつかの特定の態様において、VX - 222 の投与量は、約 400 mg を 1 日 1 回である。いくつかの特定の態様において、VX - 222 の投与量は、約 500 mg を 1 日 1 回である。いくつかの特定の態様において、VX - 222 の投与量は、約 750 mg を 1 日 1 回である。いくつかの特定の態様において、VX - 222 の投与量は、約 1,000 mg を 1 日 1 回である。いくつかの特定の態様において、VX - 222 の投与量は、約 1,250 mg を 1 日 1 回である。いくつかの特定の態様において、VX - 222 の投与量は、約 1,500 mg を 1 日 1 回である。

【0054】

特定の態様において、本発明は、約 20 mg ないし約 2,000 mg（または、約 50 mg ないし約 2,000 mg、または上記の何れかの特定の投与量レジメン）の VX - 222 を 1 日 1 回投与し、さらに VX - 222 以外の 1 種以上のさらなる HCV 薬を投与することによる、HCV に感染した患者の処置方法に関する。さらなる HCV 薬の好適な例は、以下に詳細に記載され、VX - 950、インターフェロンおよびリバビリンが含まれる。さらなる特定の態様において、VX - 950 が共投与される。VX - 950 の用量の典型例は、上記の通りである。別のさらなる特定の態様において、リバビリンの含有不含有に関わらず、インターフェロン（例えば、ペグ化インターフェロン - 2a またはペグ化インターフェロン - 2b のようなペグ化インターフェロン）を共投与する。別のさらなる特定の態様において、VX - 950；インターフェロン（例えば、ペグ化インターフェロン - 2a またはペグ化インターフェロン - 2b のようなペグ化インターフェロン）；および、リバビリンを共投与する。

【0055】

さらに別の態様において、本発明は、約 20 mg ないし約 2,000 mg の VX - 222；および約 100 mg ないし約 1,500 mg の VX - 950 を含む薬学的に許容される組成物を提供する。所望により、薬学的に許容される担体もまた包含されてもよい。特定の態様において、本発明は、約 20 mg ないし約 1,500 mg、または約 50 mg ないし約 1,500 mg の VX - 222 を含む薬学的に許容される組成物を提供する。別の特定の態様において、これらの医薬組成物における VX - 950 の量は、約 300 mg ないし約 1500 mg、約 300 mg ないし約 1250 mg、約 300 mg ないし約 1,000 mg、約 300 mg ないし約 750 mg、または約 375 mg である。別の特定の態様において、これらの医薬組成物における VX - 222 の量は、50 mg と等しいか、または 50 mg 以上ないし 400 mg 未満、約 50 mg ないし約 300 mg、約 50 mg、約 100 mg、または約 200 mg である。これらの医薬組成物はそれぞれ、例えば、1 日当たり、1 回、2 回または 3 回投与され得る。これらの組成物はそれぞれ、1 種以上の

投与形態（例えば、アンプル、カプセル、クリーム、乳剤、液剤、粒塊剤、ドロップ剤、注射剤、懸濁液、錠剤、粉剤）であり得る。これらの医薬組成物はそれぞれ、当業者により適当であると考えられる１種以上の経路（例えば、経口的、注入、注射、局所的または非経腸的）により投与され得て、投与形態によって変わる。

【００５６】

一般的に、上記の本発明の方法において、 $VX - 222$ および $VX - 950$ は、それぞれ独立して、１日１回（ QD ）、１日２回（例えば、 $BID; q12h$ ）、１日３回（例えば、 $TID; q8h$ ）、または１日４回投与され得る。 $VX - 222$ および $VX - 950$ は、それぞれ独立して、食事の有無とは関係なく、投与され得る。

【００５７】

いくつかの態様において、本発明の方法は、患者に $VX - 950$ を（ a ）各約 450 mg 、８時間毎に１日３回；（ b ）各約 750 mg 、８時間毎に１日３回；（ c ）各約 $1,125\text{ mg}$ 、１２時間毎に１日２回；または、（ d ）各約 1250 mg 、１２時間毎に１日２回投与することを含む。

【００５８】

いくつかの態様において、本発明の方法は、患者に $VX - 950$ を含む組成物の経口用量を投与することを含み、ここで、該用量は、患者に、投与後、 $VX - 950$ の少なくとも約 750 ng/ml の平均血漿濃度（ c_{avg} ）を提供する。いくつかの態様において、 $VX - 950$ の c_{avg} は、約 1000 ng/ml または約 1250 ng/ml である。いくつかの態様において、該用量は、本質的に約 750 mg の $VX - 950$ を含む。いくつかの態様において、 c_{avg} は、 $VX - 950$ の投与後、３時間以内（例えば、２時間または１時間）で得られるか、または達成される。いくつかの態様において、 $VX - 950$ の c_{avg} は、約２４時間以上（例えば、５週間または１２週間）維持される。

【００５９】

いくつかの態様において、本発明の方法は、患者に $VX - 950$ を投与することを含み、ここで、 $VX - 950$ のトラフ血漿濃度は、２４時間以上の間、最低でも約 750 、 800 、 900 または 1000 ng/ml で維持される。理論はともかく、約 1500 ng/ml 以上のトラフ濃度は、本発明には必要ないと考えられる。従って、約 750 、 800 、 900 、 1000 ng/ml ないし約 1500 ng/ml （特に、 1000 ないし約 1500 ）のトラフ濃度は、本発明の範囲内である。

【００６０】

理想的には、本発明の方法が、 HCV に感染した患者の処置を伴うとき、該方法は、比較的迅速に、 $VX - 950$ の治療的に有効な血漿濃度を達成し、次いで有効な治療応答が達成されるようなトラフ濃度を維持することを伴う。有効な治療応答は、好ましくは、 a ）持続的ウイルス応答を達成すること；および、 b ）少なくとも１２週間（１２週間以上）、血漿中において検出不可能な $HCV\text{ RNA}$ を達成すること、の一方または両方である。本明細書で用いる、 $HCV\text{ RNA}$ について“検出不可能”とは、 $HCV\text{ RNA}$ が、現在市販されているアッセイにより決定される通り、好ましくはRoche COBAS TaqMan（商標） HCV/HPS アッセイにより決定される通り、 10 IU/ml 未満で存在することを意味する。

【００６１】

血漿濃度の比較的迅速な低下は、患者にある投与量を投与することにより得られ得る。一態様において、該投与量は、 $VX - 950$ を約 1250 mg である。

【００６２】

いくつかの態様において、本発明の方法は、 $VX - 950$ を共投与することを含み、 $VX - 950$ は、約 750 mg の $VX - 950$ （例えば、約 375 mg の $VX - 950$ の２つの錠剤）を含む投与形態であって、該投与形態を１日３回、例えば８時間毎（すなわち、 $q8h$ ）に投与する。いくつかの態様において、本発明の方法は、 $VX - 950$ を投与することを含み、 $VX - 950$ は、約 1125 mg の $VX - 950$ （例えば、約 375 mg の $VX - 950$ の３つの錠剤）を含む投与形態であって、該投与形態を１日２回、例え

ば 12 時間毎 (すなわち、q 12 h) に投与する。

【0063】

本発明において、VX - 222 および何れかのさらなる HCV 薬 (例えば、リバビリンの含有不含有に関わらず、VX - 950 ; インターフェロン (例えば、ペグ化インターフェロン、例えばペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b) ; または、VX - 950、インターフェロン (例えば、ペグ化インターフェロン、例えばペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b)、およびリバビリン) を、処置期間全体を通して独立して投与することができる。これらの態様において、VX - 222 処置期間およびさらなる HCV 薬 (複数可) の処置期間は同じである。

10

【0064】

あるいは、いくつかの態様において、VX - 222 およびさらなる HCV 薬 (例えば、リバビリンの含有不含有に関わらず、VX - 950 ; インターフェロン (例えば、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b のようなペグ化インターフェロン) ; または、VX - 950、インターフェロン (例えば、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b のようなペグ化インターフェロン) およびリバビリン) を、第一段階および第二段階の 2 つの段階に独立して投与することができる。VX - 222 および何れかのさらなる HCV 薬はそれぞれ、第一段階もしくは第二段階のいずれか、または両方の段階で投与され得る。いくつかの態様において、VX - 222 を、第一段階でのみ投与し、インターフェロンを、第一段階および第二段階の両方で投与する。あるいは、いくつかの他の態様において、VX - 222 を第二段階でのみ投与し、インターフェロンを第一段階および第二段階の両方で投与する。いくつかの態様において、VX - 222 および VX - 950 を共投与し、VX - 222 および VX - 950 を第一段階のみで投与するか、または第二段階のみで投与する。いくつかの態様において、VX - 222、VX - 950、インターフェロン (例えば、ペグ化インターフェロン - 2 a またはペグ化インターフェロン - 2 b のようなペグ化インターフェロン) 、およびリバビリンを共投与し、VX - 222 および VX - 950 を第一段階のみで投与し、インターフェロンおよびリバビリンを第一段階および第二段階の両方で投与する。

20

【0065】

第一段階および第二段階の期間の、好適な特定の例は、WO 2008 / 144072 に見出され得る。例えば、第一段階は、少なくとも約 4 週間、または約 4 週ないし約 24 週間 (例えば、約 4 週間、約 6 週間、約 8 週間、約 10 週間、約 12 週間、約 16 週間、約 20 週間、約 24 週間など) の期間であってよく、第二段階は、少なくとも約 12 週間、例えば約 12 週ないし約 36 週間の期間であり得る。ある態様において、第二段階は、約 12 週間である。他の態様において、第二段階は約 24 週間である。さらに他の態様において、第二段階は約 36 週間である。ある態様において、第一段階および第二段階の和は、約 24 週ないし約 48 週間 (例えば、約 24 週間、約 36 週間、または約 48 週間) である。いくつかの態様において、第一段階および第二段階は、同一期間であり得る。

30

【0066】

いくつかの態様において、本発明の方法は、VX - 222 およびインターフェロンを独立して、約 4 週ないし約 12 週間 (例えば、約 4 週間、約 6 週間、約 8 週間、または約 12 週間) の期間、約 20 週ないし約 28 週間 (例えば、約 20 週間、約 24 週間、または約 28 週間) の期間、または約 8 週ないし約 24 週間 (例えば、約 8 週間、約 12 週間、約 16 週間、または約 24 週間) の期間、共投与することを含む。これらの各態様の一面において、VX - 222 およびインターフェロンを独立して (第一段階) 投与し、次いで約 4 週ないし約 36 週間 (例えば、約 8 週ないし約 36 週間、約 8 週ないし約 24 週間、約 4 週ないし約 24 週間) の期間、インターフェロン (VX - 222 なし) を投与する (第二段階)。特定の例示的レジメンには、約 24 週間の全処置レジメン期間中、約 16 週間のインターフェロン (VX - 222 なし) の投与後に約 8 週間の間、VX - 222 およびインターフェロンを独立して投与すること ; 約 24 週間の全処置レジメ

40

50

ン期間中、約 12 週間のインターフェロン (VX - 222 なし) の投与後に、約 12 週間の間、VX - 222 およびインターフェロンを独立して投与すること、が含まれる。かかるレジメンにおいて、所望により、全て (第一段階および第二段階の両方)、または各レジメンの一部 (例えば、第一段階または第二段階のみ) の期間、リバビリンを投与してもよい。

【0067】

いくつかの態様において、本発明の方法は、VX - 222 および VX - 950 を独立して、約 4 週間ないし約 12 週間 (例えば、約 4 週間、約 6 週間、約 8 週間または約 12 週間)、約 20 週間ないし約 28 週間 (例えば、約 20 週間、約 24 週間、または約 28 週間)、または約 8 週間ないし約 24 週間 (例えば、約 8 週間、約 12 週間、約 16 週間または約 24 週間) の期間、共投与することを含む。これらの各態様の一面において、VX - 222 および VX - 950 を独立して (第一段階) 投与し、次いで約 4 週間ないし約 36 週間 (例えば、約 8 週間ないし約 36 週間、約 8 週間ないし約 24 週間、約 4 週間ないし約 24 週間) の期間、インターフェロンおよびリバビリン (VX - 222 および VX - 950 なし) を投与する (第二段階)。特定の例示的レジメンには、VX - 222 および VX - 950 を独立して約 8 週間投与し、次いでインターフェロンおよびリバビリン (VX - 222 および VX - 950 なし) を全体で約 24 週間の処置レジメンについて約 16 週間投与し; VX - 222 および VX - 950 を独立して約 12 週間投与し、次いでインターフェロンおよびリバビリン (VX - 222 および VX - 950 なし) を全体で約 24 週間の処置レジメンについて約 12 週間投与することが含まれる。かかるレジメンにおいて、VX - 222 および VX - 950 の投与フェーズにインターフェロンおよびリバビリンの投与を供することも可能である。

10

20

【0068】

ある態様において、VX - 222 および所望により VX - 950 またはインターフェロンを、約 12 週間未満の期間、独立して投与する。

ある態様において、VX - 222 および所望により VX - 950 またはインターフェロンを、約 8 - 12 週間の期間、独立して投与する。

ある態様において、VX - 222 および所望により VX - 950 またはインターフェロンを、約 10 週間の期間、独立して投与する。

ある態様において、VX - 222 および所望により VX - 950 またはインターフェロンを、約 10 週間未満の期間、独立して投与する。

30

【0069】

ある態様において、VX - 222 および所望により VX - 950 またはインターフェロンを、約 2 週間の期間、独立して投与する。

ある態様において、VX - 222 および所望により VX - 950 またはインターフェロンを、約 8 週間未満 (または約 8 週間)、約 6 週間未満 (または約 6 週間)、または約 4 週間未満 (または約 4 週間) の期間、独立して投与する。

ある態様において、VX - 222 および VX - 950 を、約 12 週間 (第一段階) の期間共投与し、次いで、所望によりインターフェロンおよびリバビリンを独立して約 12 週間 (第二段階) 投与してよい。

40

【0070】

ある態様において、VX - 222、VX - 950 およびインターフェロンを約 12 週間共投与し、次いで、所望によりインターフェロンおよびリバビリンを独立して約 12 週間 (第二段階) 投与してよい。

ある態様において、VX - 222、VX - 950、インターフェロンおよびリバビリンを約 12 週間共投与し、次いで、所望によりインターフェロンおよびリバビリンを独立して約 12 週間 (第二段階) 投与してよい。

ある態様において、VX - 222、インターフェロンおよびリバビリンを約 12 週間 (第一段階) 共投与し、次いで、所望によりインターフェロンおよびリバビリンを独立して約 12 週間 (第二段階) 投与してよい。

50

【 0 0 7 1 】

ある態様において、V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 を約 1 2 週間（第一段階）共投与し、次いで、所望によりインターフェロンおよびリバビリンを約 1 2 週間（第二段階）投与してよい。

ある態様において、V X - 2 2 2、V X - 9 5 0、インターフェロンおよびリバビリンを約 1 2 週間（第一段階）共投与し、次いで、所望によりインターフェロンおよびリバビリンを約 1 2 週間（第二段階）投与してよい。

ある態様において、V X - 2 2 2、V X - 9 5 0、インターフェロンおよびリバビリンを約 1 2 週間（第一段階）共投与し、次いで、所望によりインターフェロンおよびリバビリンを約 3 6 週間（第二段階）投与してよい。

10

【 0 0 7 2 】

いくつかの態様において、上記の第一段階の何れかを、1 2 週間未満の期間行い、第二段階を約 1 2 週間行うことができる。あるいは、第一段階を約 1 2 週間行い、第二段階を約 2 4 週間行うことができる。さらに他の面において、第一段階を約 8 週間行い、第二段階を約 3 6 週間行うことができる。さらに他の面において、第一段階を約 4 週間行い、第二段階を約 3 6 週間行うことができる。

【 0 0 7 3 】

いくつかの態様において、上記の第一段階の何れかを、約 8 週間行い、第二段階を約 1 6 週間行うことができる。あるいは、第一段階を約 8 週間行い、第二段階を約 4 0 週間行うことができる。さらに他の面において、第一段階を約 8 週間行い、第二段階を約 4 0 週間行うことができる。

20

【 0 0 7 4 】

いくつかの態様において、上記の第一段階および第二段階の何れかを、互いに入れ替えることができ、例えば、インターフェロン（所望によりリバビリンと共に）を第一段階に投与し、V X - 2 2 2（所望により V X - 9 5 0 と共に、または V X - 9 5 0、インターフェロンおよびリバビリンと共に）を第二段階に投与する。

【 0 0 7 5 】

いくつかの態様において、上記の本発明の方法は、全処置の約 1 2 週間または約 2 4 週間の短期間の処置レジメンを評価する際に、治療応答ガイド基準（response - guided criteria）を用いる。これらの態様において、処置の第 2 週および第 8 週で検出不可能な H C V R N A（1 0 I C / m l 未満）を達成する患者は、全約 2 4 週間の処置中、1 2 週に全ての処置を停止するか、または p e g - I F N（ペグ化インターフェロン）および R B V（リバビリン）治療をさらに 1 2 週間受けるように無作為化され；処置の第 2 週および第 8 週で検出不可能な H C V R N A を達成しない患者は、全 2 4 週間の処置中、p e g - I F N および R B V（V X - 2 2 2 なし、または V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 なし）治療のさらに 1 2 週間を受ける。

30

【 0 0 7 6 】

いくつかの態様において、上記の本発明の方法は、全処置が約 1 2 週間、約 2 4 週間または約 3 6 週間の短期処置レジメンの評価において、応答反応に基づく基準（response - guided criteria）を用いる。これらの態様において、処置の第 2 週および第 8 週で検出不可能な H C V R N A（1 0 I C / m l 未満）を達成する患者は、第 1 2 週で彼らに割り当てられた処置を終了し得る。第 2 週および第 8 週で検出不可能な H C V R N A を達成しない患者は、全 2 4 週間の処置についてさらに 1 2 週間の p e g - I F N および R B V（V X - 2 2 2 なし、または V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 なし）治療を受けるか、または全 3 6 週間の処置についてさらに 2 4 週間の p e g - I F N および R B V（V X - 2 2 2 なし、または V X - 2 2 2 および V X - 9 5 0 なし）治療を受ける。いくつかの特定の態様において、該方法は、V X - 9 5 0 および V X - 2 2 2（p e g - I F N および R B V なし）を用い、例えば、1 1 2 5 m g の V X - 9 5 0 を 1 日 2 回および 1 0 0 m g または 4 0 0 m g の V X - 2 2 2 を 1 日 2 回等であり、処置の第 2 週および第 8 週で検出不可能な H C V R N A（1 0 I C / m l 未満）を達成する患者は、第 1 2 週で彼らの割

40

50

り当てられた処置を終了してよく；第2週および第8週で検出不可能なHCV RNAを達成しない患者は、全36週間の処置についてさらに24週間のpeg-IFNおよびRBV（VX-222なし、またはVX-222およびVX-950なし）治療を受ける。いくつかの特定の態様において、該方法は、VX-950、VX-222、peg-IFNおよびRBV（例えば、1125mgのVX-950を1日2回、および100mgまたは400mgのVX-222を1日2回、180mcgのpeg-IFNを1週間に1回、ならびに800mg-1200mgのRBVを1日2回（例えば、体重75kg未満の患者に1000mg、または体重75kg以上の患者に1200mg））を受け、処置の第2週および第8週で検出不可能なHCV RNA（10IC/ml未満）を達成する患者は、第12週で彼らの割り当てられた処置を終了してよく；第2週および第8週で検出不可能なHCV RNAを達成しない患者は、全24週間の処置についてさらに12週間のpeg-IFNおよびRBV（VX-222なし、またはVX-222およびVX-950なし）治療を受ける。

10

【0077】

当業者には、本発明の方法が患者を予防的に処置するために用いられ、患者がC型肝炎ウイルスに感染したとき、該処置は、感染を処置し得ることが容易に理解され得る。故に、本発明の1つの態様は、患者におけるC型肝炎感染の処置法または予防法を提供する。

【0078】

C型肝炎に感染した患者の処置に加えて、本発明の方法は、C型肝炎に感染する可能性のある患者を予防するために用いられ得る。従って、本発明の1つの態様は、providing患者におけるC型肝炎ウイルス感染の予防法であって、患者にVX-222と、要すれば何らかのさらなるHCV薬、例えば、上記の通り、VX-950；インターフェロン；インターフェロンおよびリバビリン；VX-950、インターフェロンおよびリバビリンを投与することを含む方法を提供する。

20

【0079】

本発明の方法はまた、免疫調節剤；抗ウイルス剤；HCVプロテアーゼの阻害剤（VX-222およびVX-950以外）；HCV生活環の別の標的の阻害剤（NS3/4Aプロテアーゼ以外）；内部リボソーム侵入の阻害剤、広域的ウイルス阻害剤；または、シトクロムP-450阻害剤；または、それらの組み合わせ、から選択されるさらなる薬剤を含む別の成分の投与を含み得る。さらなる薬剤はまた、ウイルスの細胞侵入の阻害剤からも選択される。

30

【0080】

従って、いくつかの態様において、さらなる薬剤は、別の抗ウイルス剤、好ましくは抗HCV剤（VX-222およびVX-950以外）である。そのような抗ウイルス剤には、-、-、および-インターフェロンまたはチモシン、ペグ化誘導体化インターフェロン-化合物、およびチモシンのような免疫調節剤；リバビリン、アマンタジン、およびテルビブジンのような他の抗ウイルス剤；C型肝炎プロテアーゼの他の阻害剤（NS2-NS3阻害剤およびNS3-NS4A阻害剤）；ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、およびメタロプロテアーゼ阻害剤を含む、HCV生活環における他の標的の阻害剤；内部リボソーム侵入の阻害剤；IMP DH阻害剤のような広域的ウイルス阻害剤（例えば、VX-497、VX-148、およびVX-944を含むが、それらに限定されない、米国特許第5,807,876号、同第6,498,178号、同第6,344,465号および同第6,054,472号ならびにPCT公報WO97/40028、WO98/40381およびWO00/56331に記載の化合物；ならびにミコフェノール酸およびその誘導体）；または、上記のいずれかの組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。

40

【0081】

本発明の化合物と併用され得る他の薬剤（例えば、非免疫調節または免疫調節化合物）には、引用により本明細書中に包含されるWO02/18369（例えば、273頁、9-22行目、および274頁、4行目から276頁、11行目、本開示は、引用により明確に本明細書中に包含される）に記載されるものが含まれるが、それらに限定されない。

50

【 0 0 8 2 】

種々の公開された米国特許出願に記載されるさらに他の薬剤が包含される。これらの刊行物は、本発明の方法、特に肝炎の処置方法において V X - 9 5 0 と併用され得る化合物および方法のさらなる教示を提供する。そのような方法および組成物は全て、本発明の方法および組成物と併用され得ると考えられる。簡単には、それらの刊行物の開示内容は、公開番号を引用することにより言及されるが、化合物の開示が、特に、引用により本明細書中に明確に包含されることが、特記されるべきである。そのような刊行物の例には、米国特許出願公開番号：US 2 0 0 4 0 0 5 8 9 8 2、US 2 0 0 5 0 1 9 2 2 1 2、US 2 0 0 5 0 0 8 0 0 0 5、US 2 0 0 5 0 0 6 2 5 2 2、US 2 0 0 5 0 0 2 0 5 0 3、US 2 0 0 4 0 2 2 9 8 1 8、US 2 0 0 4 0 2 2 9 8 1 7、US 2 0 0 4 0 2 2 4 9 0 0、US 2 0 0 4 0 1 8 6 1 2 5、US 2 0 0 4 0 1 7 1 6 2 6、US 2 0 0 4 0 1 1 0 7 4 7、US 2 0 0 4 0 0 7 2 7 8 8、US 2 0 0 4 0 0 6 7 9 0 1、US 2 0 0 3 0 1 9 1 0 6 7、US 2 0 0 3 0 1 8 7 0 1 8、US 2 0 0 3 0 1 8 6 8 9 5、US 2 0 0 3 0 1 8 1 3 6 3、US 2 0 0 2 0 1 4 7 1 6 0、US 2 0 0 4 0 0 8 2 5 7 4、US 2 0 0 5 0 1 9 2 2 1 2、US 2 0 0 5 0 1 8 7 1 9 2、US 2 0 0 5 0 1 8 7 1 6 5、US 2 0 0 5 0 0 4 9 2 2 0、および US 2 0 0 5 0 2 2 2 2 3 6 が含まれる。

【 0 0 8 3 】

さらなる他の薬剤には、Human Genome Sciencesから市販されるアルプフェロン（商標）（アルプミン - インターフェロン）；PEG - インترون（登録商標）（ペグ化インターフェロン - 2 b、Schering Corporation, Kenilworth, NJから市販される）；イントロン - A（登録商標）（VIRAFERON（登録商標）、インターフェロン - 2 b、Schering Corporation, Kenilworth, NJから市販される）；リバビリン（1 - D - リボフラノシル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド、ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CAから市販される）；the Merck Index, entry 8365, Twelfth Editionに記載される）；REBETROL（登録商標）（Schering Corporation, Kenilworth, NJ）；コーベガス（登録商標）（Hoffmann - La Roche, Nutley, NJ）；ペガシス（登録商標）（ペグ化インターフェロン - 2 a、Hoffmann - La Roche, Nutley, NJから市販される）；ロフェロン（登録商標）（組換えインターフェロン - 2 a、Hoffmann - La Roche, Nutley, NJから市販される）；BEREFOR（登録商標）（インターフェロン 2、Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CTから市販される）；スミフェロン（登録商標）（スミフェロンのような、精製物と天然のインターフェロンの混合物、住友製薬、日本から市販される）；ウェルフェロン（登録商標）（インターフェロン n 1、Glaxo Wellcome Ltd., Great Britainから市販される）；アルフェロン（登録商標）（Interferon Sciencesにより製造される天然インターフェロンの混合物、およびPurdue Frederick Co., CTから市販される）； - インターフェロン；天然インターフェロン 2 a；天然インターフェロン 2 b；ペグ化インターフェロン 2 aまたは2 b；コンセンサスインターフェロン（Amgen, Inc., Newbury Park, CA）；レベトロン（登録商標）（Schering Plough、インターフェロン - 2 B + リバビリン）；ペグ化インターフェロン（Reddy, K.R. et al. “Efficacy and Safety of Pegylated (40 - kd) Interferon alpha - 2a Compared with Interferon alpha - 2a in Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C” (Hepatology, 33, pp. 433 - 438 (2001)；コンセンサスインターフェロン（インファゲン（登録商標））（Kao, J.H., et al., “Efficacy of Consensus Interferon in the Treatment of Chronic Hepatitis” J. Gastroenterol. Hepatol. 15, pp. 1418 - 1423 (2000)；リンパ芽球様または“天然”インターフェロン；インターフェロン t a u（Clayette, P. et al., “IFN - tau, A New Interferon Type I with Antiretroviral activity” Pathol. Biol. (Paris) 47, pp. 553 - 559 (1999)；インターロイキン - 2（Davis, G.L. et al., “Future Options for the Management of Hepatitis C.” Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103 - 112 (1999)；インターロイキン - 6（Davis et al. “Future Options for the Management of Hepatitis C.” Seminars in Liver Disease 19, pp. 103 - 112 (1999)；インターロイキン - 1 2（

10

20

30

40

50

Davis, G.L. et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103 - 112 (1999); および、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物 (Davis et al., "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103 - 112 (1999))が含まれるが、それらに限定されない。また、二本鎖RNA単独、またはトブラマイシンおよびイミキモド (3M Pharmaceuticals; Sauder, D.N. "Immunomodulatory and Pharmacologic Properties of Imiquimod" J. Am. Acad. Dermatol., 43 pp. S6 - 11 (2000))との組み合わせを含むが、これらに限定されない、細胞におけるインターフェロンの合成を刺激する化合物 (Tazulakhova, E.B. et al., "Russian Experience in Screening, analysis, and Clinical Application of Novel Interferon Inducers" J. Interferon Cytokine Res., 21 pp. 65 - 73) も含まれる。また、WO 02 / 18369、とりわけ272頁、15行目から273頁、8行目を参照のこと (この開示内容は、引用により本明細書中に明確に包含される)。

10

【0084】

シトクロムP450モノオキシゲナーゼ ("CYP") 阻害剤の好適な例には、リトナビル (WO 94 / 14436)、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスポリン、クロメチアゾール、シメチジン、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、フルボキサミン、フルオキセチン、ネファゾドン、セルトラリン、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、サキナビル、ロピナビル、デラビルジン、エリスロマイシン、VX - 944およびVX - 497が含まれるが、これらに限定されない。好ましいCYP阻害剤には、リトナビル、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスポリンおよびクロメチアゾールが含まれる。

20

【0085】

本発明の一態様は、CYP3A4の阻害剤を共投与方法を提供する。

【0086】

本発明に用いられ得るインターフェロンの好適な例には、Human Genome Sciencesから市販されるアルブフェロン (商標) (アルブミン-インターフェロン); PEG-イントロン (登録商標) (ペグ化インターフェロン - 2b、Schering Corporation, Kenilworth, NJから市販される); インترون-A (登録商標) (VIRAFERON (登録商標)、インターフェロン - 2b、Schering Corporation, Kenilworth, NJから市販される); ペガシス (登録商標) (ペグ化インターフェロン - 2a、Hoffmann-La Roche, Nutley, NJから市販される); ロフェロン (登録商標) (組換えインターフェロン - 2a、Hoffmann-La Roche, Nutley, NJから市販される); BEREFOR (登録商標) (インターフェロン 2、Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CTから市販される); スミフェロン (登録商標) (スミフェロンのような、精製物と天然のインターフェロンの混合物、住友製薬、日本から市販される); ウェルフェロン (登録商標) (インターフェロン n1、Glaxo Wellcome Ltd., Great Britainから市販される); アルフェロン (登録商標) (Interferon Sciencesにより製造される天然 インターフェロンの混合物、およびPurdue Frederick Co., CTから市販される); - インターフェロン; 天然 インターフェロン 2a; 天然 インターフェロン 2b; ペグ化 インターフェロン 2aまたは2b; コンセンサス インターフェロン (Amgen, Inc., Newbury Park, CA); レベトロン (登録商標) (Schering Plough、インターフェロン - 2B + リバビリン); ペグ化インターフェロン (Reddy, K.R. et al. "Efficacy and Safety of Pegylated (40 - kd) Interferon alpha - 2a Compared with Interferon alpha - 2a in Noncirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C" (Hepatology, 33, pp. 433 - 438 (2001)); コンセンサスインターフェロン (インファゲン (登録商標)) (Kao, J.H., et al., "Efficacy of Consensus Interferon in the Treatment of Chronic Hepatitis" J. Gastroenterol. Hepatol. 15, pp. 1418 - 1423 (2000)); リンパ芽球様または "天然" インターフェロン; インターフェロン t a u (Clayette, P. et al., "IFN - tau,

30

40

50

A New Interferon Type I with Antiretroviral activity” Pathol. Biol. (Paris) 47, pp. 553 - 559 (1999); ならびに、インプラントブル・デュロス (登録商標) を介してオメガ・インターフェロンを提供するオメガ・デュロス (登録商標) (intarcia therapeutics, inc., mountain view, ca) が含まれる。

【0087】

いくつかの態様において、本発明の方法は、リバビリンの有無における、インターフェロンの共投与である。具体的には、インターフェロンは、ペグ化インターフェロン (peg-ifn) である。より具体的には、ペグ化インターフェロンは、ペグ化インターフェロン - 2a またはペグ化インターフェロン - 2b のようなペグ化インターフェロンである。

10

【0088】

一般的に、VX - 222 および何れかのさらなる HCV 剤 (VX - 950、インターフェロンおよびリバビリンのような) は、独立して個別に、または共に投与され得る。一般に、VX - 222 および VX - 950 は、独立して、経口、非経腸、舌下、吸入スプレーにより、局所、経直腸、経鼻、口腔、経膈、または埋め込みリザーバー (implanted reservoir) により投与され得る。インターフェロンは、通常、経口投与されないが、経口投与形態が開発されている。それにもかかわらず、本明細書中、本発明の方法または組み合わせを、何らかの特定の投与形態またはレジメンに限定すべきではない。当業者に認められる通り、インターフェロンの投与量は、一般的に、IU で特定される (例えば、約 400 万 IU ないし約 1200 万 IU)。インターフェロンはまた、マイクログラム単位で投与され得る。例えば、Peg - イントロン (登録商標) の標準的用量は、約 1.0 - 1.5 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{週}$ であり、ペガシス (登録商標) のそれは、180 $\mu\text{g} / \text{週}$ である。

20

【0089】

リバビリンは、通常、経口投与され、リバビリンの錠剤形態は、現在、市販されている。一般的基準では、リバビリン錠 (例えば、約 200 mg 錠剤) の 1 日投与量は、約 800 mg ないし約 1200 mg である。例えば、リバビリン錠は、体重 75 kg 未満の対象に約 1000 mg 投与されるか、または体重 75 kg 以上または 75 kg の対象に約 1200 mg 投与される。それにもかかわらず、本明細書中、本発明の方法または組み合わせを、何らかの特定の投与形態またはレジメンに限定すべきではない。典型的に、リバビリンは、その商品ラベルに記載の投与量レジメンに従って投与され得る。

30

【0090】

ある態様において、VX - 222 および VX - 950 (それを用いるとき) は、それぞれ独立して、経口的に、または静脈内に投与される。別のある態様において、VX - 222 および VX - 950 (それを用いるとき) は、それぞれ独立して、経口投与される。

【0091】

いくつかの態様において、さらなる治療剤は、シトクロム p - 450 阻害剤である。CYP 阻害剤について、1 日当たり、体重 1 kg 当たり、約 0.001 ないし約 200 mg の投与量が、一般的であり得る。より一般的には、1 日当たり、体重 1 kg 当たり、約 0.1 ないし約 50 mg または約 1.1 ないし約 25 mg の投与量であり得る。

【0092】

40

いくつかの態様において、さらなる治療剤はリトナビルである。リトナビルの具体的投与形態については、米国特許番号第 6,037,157 号およびそこに開示される文献：米国特許番号第 5,484,801 号、米国特許出願番号第 08/402,690 号、ならびに PCT 公開番号 WO 95/07696 および WO 95/09614 を参照のこと。

【0093】

一般に、本発明において、1 種以上の治療剤の“投与”または“共投与” (VX - 950、インターフェロンおよびリバビリン、ならびにそれらの何れかの組み合わせを含む) は、各治療的活性剤を同じ投与形態で、または異なる投与形態で投与することを含む。異なる投与形態で投与するとき、治療的活性剤は、異なる時間に、同時に、または他の投与形態の投与中のいずれかの時間内に投与され得る。分割投与形態は、何れかの順序で投与

50

され得る。すなわち、全ての投与形態は、他の投与形態の前に、共に、またはその後投与され得る。

【0094】

一般に、種々の投与形態、製剤タイプおよび投与頻度、ならびにそれらの組み合わせが、本発明において用いられ得る。何れかの好適な投与形態および製剤タイプが、本発明において用いられ得る。

【0095】

いくつかの態様において、本発明の方法は、約100mgのVX-222（例えば、50mgのVX-222のカプセル2個）を含む投与形態でVX-222を投与することを含み、該投与形態は、1日1回、1日2回、例えば12時間毎（すなわち、q12h）に、または1日3回、例えば8時間毎（すなわち、q8h）に、投与され得る。いくつかの態様において、本発明の方法は、約400mgのVX-222（例えば、200mgのVX-222のカプセル2個）を含む投与形態でVX-222を投与することを含み、該投与形態は、1日1回、1日2回、例えば12時間毎（すなわち、q12h）に、または1日3回、例えば8時間毎（すなわち、q8h）に、投与され得る。いくつかの態様において、本発明の方法は、約750mgのVX-222（例えば、200mgのVX-222のカプセル3個および50mgのVX-222のカプセル3個）を含む投与形態でVX-222を投与することを含み、該投与形態は、1日1回、1日2回、例えば12時間毎（すなわち、q12h）に、または1日3回、例えば8時間毎（すなわち、q8h）に、投与され得る。いくつかの態様において、本発明の方法は、約1,500mgのVX-222（例えば、200mgのVX-222のカプセル7個および50mgのVX-222カプセル2個）を含む投与形態でVX-222を投与することを含み、該投与形態は、1日1回投与され得る。

【0096】

本発明の上記の方法のうち何れか1つの一面において、VX-950を含む組成物の経口用量が、それを必要とする患者に投与され、該用量は、患者に対して、投与後に少なくとも約750ng/mlのVX-950の平均血漿濃度（ C_{avg} ）を供する。いくつかの特定の態様において、VX-950の C_{avg} は、約1000ng/mlまたは約1250ng/mlである。いくつかの特定の態様において、該用量は本質的に、750mgのVX-950を含む。いくつかの特定の態様において、 C_{avg} は、VX-950の投与後3時間以内（例えば、2時間または1時間以内）に得られるか、または達せられる。いくつかの特定の態様において、VX-950の C_{avg} は、約24時間（例えば、5週間または12週以上）維持される。他の面において、該経口用量は、患者に対して、24時間以上、約750ng/mlの最低トラフ濃度のVX-950血漿濃度を提供する。いくつかの特定の態様において、該投与形態は、24時間の間、血漿VX-950を、約800ng/ml（例えば、約900ng/mlまたは約1000ng/ml）の最低トラフ濃度に維持するために投与する。さらに別の面において、該経口用量で、治療的に有効な血漿濃度が得られ、あるトラフ濃度が維持され、ここで、VX-950の血漿トラフ濃度は、24時間の間、約750、800、900または1000ng/mlの最低レベルに維持される。ある具体的態様において、VX-950のトラフ濃度は、約750、800、900、1000ng/mlないし約1500ng/ml（例えば、1000ないし約1500）である。ある具体的態様において、VX-950のトラフ濃度は、約750、800、900、1000ng/mlないし約2500ng/ml（特に、1000ないし約2500）である。また、ヒトにVX-950を送達するため投与形態が提供され、ここで、該投与形態はVX-950を含み、該投与形態が24時間以内に少なくとも1回投与されるとき、VX-950の血漿トラフ濃度は、24時間の間、少なくとも約750ng/ml、800ng/ml、900ng/ml、または1000ng/mlないし約2500ng/ml（例えば、1000ng/mlないし約2500ng/ml、または1000ng/mlないし約1500ng/ml）に維持される。別の面において、該経口用量は、24時間の間、約30,000hr*ng/mlないし約120,000h

r^*ng/ml の範囲の $VX-950$ の平均 $AUC(0-24 \text{ 時間})$ を患者に提供する。ある特定の態様において、 $VX-950$ の $AUC(0-24 \text{ 時間})$ は、約 $50,000 hr^*ng/ml$ ないし約 $120,000 hr^*ng/ml$ の範囲である。ある特定の態様において、 $VX-950$ の $AUC(0-24 \text{ 時間})$ は、約 $60,000 hr^*ng/ml$ ないし約 $100,000 hr^*ng/ml$ の範囲である。ある具体的な態様において、 $VX-950$ の $AUC(0-24 \text{ 時間})$ は、約 $60,000 hr^*ng/ml$ ないし約 $90,000 hr^*ng/ml$ の範囲である。WO2008/144072 および WO2005/25517 に記載の他の具体的な $VX-950$ の投与量レジメンもまた、本発明において用いられ得る。

【0097】

本発明の上記の方法のうち何れか1つの一面において、 $VX-222$ を含む組成物の経口用量が、それを必要とする患者に投与され、該用量は、患者に対して、投与後に少なくとも約 $750 ng/ml$ の $VX-222$ の平均最大血漿濃度 (c_{max}) を与える。いくつかの特定の態様において、 $VX-222$ の c_{max} は、少なくとも約 $1,000 ng/ml$ である。いくつかの特定の態様において、 $VX-222$ の c_{max} は、約 $750 ng/ml$ ないし約 $15,000 ng/ml$ の範囲である。いくつかの特定の態様において、 $VX-222$ の c_{max} は、約 $1,000 ng/ml$ ないし約 $15,000 ng/ml$ の範囲である。いくつかの特定の態様において、 $VX-222$ の c_{max} は、約 $3,000 ng/ml$ ないし約 $15,000 ng/ml$ の範囲である。いくつかの特定の態様において、 $VX-222$ の c_{max} は、約 $3,000 ng/ml$ ないし約 $12,000 ng/ml$ の範囲である。他の面において、 $VX-222$ を含む組成物の経口用量は、それを必要とする患者に提供され、該用量は、患者に、24時間の間、約 $5,000 hr^*ng/ml$ ないし約 $150,000 hr^*ng/ml$ の範囲の $VX-222$ の平均 $AUC(0-24 \text{ 時間})$ を供する。いくつかの特定の態様において、 $VX-222$ の $AUC(0-24 \text{ 時間})$ は、約 $5,000 hr^*ng/ml$ ないし約 $125,000 hr^*ng/ml$ の範囲である。いくつかの特定の態様において、 $VX-222$ の $AUC(0-24 \text{ 時間})$ は、約 $20,000 hr^*ng/ml$ ないし約 $100,000 hr^*ng/ml$ の範囲である。いくつかの特定の態様において、 $VX-222$ の $AUC(0-24 \text{ 時間})$ は、約 $20,000 hr^*ng/ml$ ないし約 $80,000 hr^*ng/ml$ の範囲である。

【0098】

$VX-222$ および何れかのさらなる薬剤は、分割投与形態で製剤され得る。あるいは、患者に投与される投与形態の数を減らすために、 $VX-222$ および何れかのさらなる薬剤は、任意の組み合わせで共に製剤され得る。何れかの別個の投与形態は、同時に、または異なる時間に投与され得る。投与形態は、その生物学的効果が有利になるように時間内に投与されるべきであることが理解されるべきである。

【0099】

例えば、本発明の $VX-222$ および $VX-950$ の各量は、単一投与形態または2つ以上の投与形態で投与され得る。分割投与形態であるとき、各投与形態は、ほぼ同時に投与される。

【0100】

本発明において薬学的に許容される塩を治療的活性剤として用いるとき、それらの塩類は、典型的に、無機または有機酸およびそれらの塩基から誘導される。そのような酸性塩類には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩 (camphorate)、カンファースルホン酸塩 (camphor sulfonate)、シクロペンタン-プロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバ

10

20

30

40

50

リン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩が含まれる。塩基性塩類には、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N - メチル - D - グルカミンのような有機塩基との塩、ならびにアルギニン、リジンのようなアミノ酸との塩等が含まれる。

【0101】

また、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルのような低級ハロゲン化アルキル；硫化ジメチル、硫化ジエチル、硫化ジブチルおよび硫化ジアミルのような硫化ジアルキル；塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルのような長鎖ハロゲン化物；ベンジルおよびフェネチル臭化物のようなハロゲン化アルキルなどのような物質によって四級化され得る。それにより、水または油に可溶性または分散性の生成物が得られる。

【0102】

本発明において、要すれば、治療剤（複数可）の修飾が可能であり、例えば、選択的生物学的特性を高めるのに適当な機能性を付加することにより修飾され得る。そのような修飾は、当技術分野で公知であり、所定の生物系（例えば、血液系、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加し、経口アベイラビリティを増大し、注射による投与を可能にするための溶解性を増加し、代謝を変化させ、排泄速度を変化させることが含まれる。

【0103】

本発明のV X - 222およびV X - 950を含む1種以上の治療剤は、医薬組成物に含まれ、該治療剤（複数可）は、単独で投与され得る。“医薬組成物”とは、本明細書に記載の治療剤を含む組成物を意味し、少なくとも1個の成分が、投与方法および投与形態の性質によって、薬学的に許容される担体、希釈剤、コーティング、アジュバント、賦形剤、または保存料のようなビークル、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、乳化安定剤、懸濁化剤、等張剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、着色剤、抗菌剤、抗細菌剤、他の治療剤、滑沢剤、吸収遅延または促進剤、ならびに分散剤を含む群から選択される。組成物は、錠剤、丸剤、顆粒、粉末、水性溶液または懸濁液、注射可能溶液、エリキシルまたはシロップの形態で存在し得る。

【0104】

懸濁化剤の例には、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、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド（aluminum metahydroxide）、ベントナイト、寒天 - 寒天およびトラガカント、ならびにこれらの物質の混合物が含まれる。微生物作用の予防のための抗菌剤および抗細菌剤の例には、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等が含まれる。等張剤の例には、糖類、塩化ナトリウム等が含まれる。吸収時間を延長するための吸収遅延剤の例には、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンが含まれる。吸収を増強するための吸収促進剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連する類縁体が含まれる。担体、希釈剤、溶媒、ビークル、可溶化剤、乳化剤および乳化安定剤の例には、水、クロロホルム、スクロース、エタノール、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、テトラヒドロフルフリルアルコール、安息香酸ベンジル、ポリオール、プロピレングリコール、1,3 - ブチレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、トウイーン60、span & comma t ; 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセロールおよびラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンの脂肪酸エステル、植物油（綿実油、落花生油、コーン油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、およびオレイン酸エチルなどのような注射可能な有機エステル、またはこれらの物質の好適な混合物が含まれる。賦形剤の例には、ラクトース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムが含まれる。崩壊剤の例には、デンプン、アルギン酸およびある種のケイ酸塩複合体が含まれる。滑沢剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ならびに高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。

10

20

30

40

50

【0105】

治療剤以外の医薬組成物中の物質の選択は、一般的に、溶解性のような治療剤の化学的特性、特定の投与方法および医薬業界で守られるべきによって決定される。例えば、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムのような賦形剤、デンプン、アルギン酸およびある種のケイ酸塩複合体のような崩壊剤、ならびにステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような滑沢剤が、錠剤の製造に用いられ得る。

【0106】

医薬組成物は、錠剤、丸剤、顆粒、粉末、水性溶液または懸濁液、注射可能溶液、エリキシルまたはシロップのような種々の形態で存在し得る。

10

【0107】

“液体投与形態”は、患者に投与される治療剤の用量は、液体形態、例えば、薬学的許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを意味する。活性化化合物に加えて、液体投与形態は、溶媒、可溶化剤および乳化剤のような当技術分野で常用される不活性希釈剤を包含し得る。

【0108】

固体組成物はまた、ラクトースまたはミルク糖のような賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを用いて、軟および硬 - 充填ゼラチンカプセル中に充填剤として用いられ得る。

【0109】

水性懸濁液を用いるとき、それらは、懸濁を促進する乳化剤または薬剤を含み得る。

20

【0110】

エマルジョン医薬組成物の油相は、公知の方法に従い公知の成分から構成され得る。この相は単に乳化剤（別名エマルジェント(emulgent)として公知）を含み得るが、望ましくは、少なくとも1つの乳化剤と脂肪もしくは油との混合物、または脂肪および油の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤は安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。また、好ましくは、油および脂肪の両方を含む。安定剤の有無にかかわらず、ともに乳化剤はいわゆる乳化蠟を構成し、該蠟は油および脂肪とともにクリーム製剤の油性分散相を形成する乳化軟膏基剤を構成する。

【0111】

要すれば、クリーム基剤の水相には、例えば、少なくとも30重量%の多価アルコール、すなわちプロピレングリコール、ブタン 1, 3 - ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG 400を含む）のような2個以上のヒドロキシル基を有するアルコールならびにそれらの混合物が含まれ得る。局所用製剤は望ましくは、皮膚または他の塗布領域を介する有効成分の吸収または浸透を増強する化合物を含み得る。

30

【0112】

製剤用の好適な油または脂肪の選択は、所望の美的(cosmetic)特性を達成することに基づく。故に、該クリームは、好ましくはチューブまたは他の容器からの漏れを避けるのに好適な濃度の、脂っこくなく、非着色で、かつ洗浄可能な製品であるべきである。

40

【0113】

直鎖または分枝鎖—または二塩基性アルキルエステル、例えばミリスチン酸ジイソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2 - エチルヘキシルまたはCrodamol CAPとして公知の分枝鎖エステルの混合物が使用され得る。これらは、必要な特性に応じて、単独でまたは組み合わせて使用され得る。あるいは、高融点脂質、例えば、白色軟質パラフィンおよび/または液体パラフィンまたは他の鉱油が使用され得る。

【0114】

一般的に、本明細書に記載の治療剤/医薬組成物は、好適な製剤形で、経口、吸入、直腸、経鼻、口腔(buccal)、舌下、経膈、経結腸、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、

50

鞘内、および硬膜外を含む)、囊内および腹腔内を含む、局所または全身投与によりヒトおよび動物に投与され得る。好ましい経路は、例えばレシピエントの状態によって変わり得ることが認められ得る。

【0115】

“薬学的に許容される投与形態”は、本明細書に記載の治療剤の投与形態(VX-950を含む)を意味し、例えば、錠剤、粉末、エリキシル剤、シロップ、液体製剤(懸濁液、スプレー、吸入剤、錠剤、ロゼンジ、エマルジョン、溶液、顆粒、カプセルおよび坐薬を含む)、ならびにリボソーム製剤を含む注射用液体製剤が含まれる。一般に、製剤技術および製剤は、remington's pharmaceutical sciences, mack publishing co., easton, pa, latest editionに見出され得る。

10

【0116】

“経口投与に好適な製剤”は、所定量の有効成分をそれぞれ含むカプセル剤、カシェ剤または錠剤として;粉剤または顆粒として;水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として;または、油中水液体エマルジョンもしくは水中油液体エマルジョンのような分離した単位として提供され得る。有効成分はまた、ボーラス剤、舐剤またはペーストとして提供され得る。

【0117】

錠剤は、圧縮または成型により、必要に応じて1種以上の補助成分とともに、製造され得る。圧縮された錠剤は、好適な機械中で有効成分を自由流動形態(例えば、粉剤または顆粒)で、必要に応じてバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤または分散剤と混合し、圧縮することにより製造され得る。成型された錠剤は、好適な機械中で、不活性な液体希釈剤で湿らされた(moistened)粉末化された化合物の混合物を成型することにより製造され得る。錠剤は、必要に応じて、コーティングまたは割線を施され得、そして錠剤中の有効成分の遅いまたは制御された放出を提供するように処方され得る。

20

【0118】

直腸投与用の固体組成物は、公知の方法で製剤される坐薬および少なくとも1個の本発明の化合物を含む。

【0119】

要すれば、より有効な分散性に関して、本明細書に記載の治療剤は、マイクロカプセル化されるか、または生体適合性の、生分解可能なポリマーマトリクス(例えば、ポリ(d, l-ラクチドコ-グリコチド))、リボソームおよびミクロスフェアのような遅延放出または標的送達システムと結合され得て、いわゆる皮下または筋肉内デポー技術により皮下または筋肉内に注射されて、2週間またはそれ以上の間、化合物をゆっくり放出し続ける。治療剤は、例えば、細菌保持フィルターを介して濾過されるか、または使用直前に滅菌水、または他の滅菌注射可能媒体に溶解され得る、滅菌固体組成物形態に滅菌剤を挿入されて、滅菌され得る。

30

【0120】

“経鼻または吸入投与に適する製剤”は、患者に経鼻的に、または吸入により投与されるのに適する形態の製剤を意味する。該製剤は、例えば1ないし500ミクロンの範囲の粒子サイズ(30ミクロン、35ミクロンなどのような5ミクロン増加の20ないし500ミクロンの範囲の粒子サイズを含む)を有する粉末形態の担体を含み得る。担体が、例えば、経鼻スプレーまたは点鼻薬として投与するための液体である好適な製剤は、有効成分の水性または油性溶液を含む。エアロゾル投与に適する製剤は、常套法に従って製造され得て、他の治療剤と共に送達され得る。吸入治療剤は、定量吸入器により容易に投与される。

40

【0121】

“経口投与に好適な製剤”は、患者に経口的に投与されるのに好適な形態の製剤を意味する。該製剤は、一定量の有効成分をそれぞれ含むカプセル、カシェ剤または錠剤のような;粉末もしくは顆粒として;水性液体もしくは非水性液体中、溶液もしくは懸濁液のような;または、油中水液体エマルジョンもしくは水中油液体エマルジョンのような分離し

50

た単位として存在し得る。治療剤はまた、ボラス剤、舐剤またはペーストとしても存在し得る。

【0122】

“非経腸投与に好適な製剤”は、患者に非経腸的投与されるのに好適な形態の製剤を意味する。該製剤は、滅菌され、エマルジョン、懸濁液、水性および非水性注射溶液を含み、それらは、懸濁化剤および濃化剤および抗酸化剤、緩衝剤、バクテリオスタットならびに製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にし、pHを適切に調節する溶質を含む。

【0123】

“経直腸または経膈投与に好適な製剤”は、患者に経直腸または経膈投与するのに適する形態の製剤を意味する。該製剤は、好ましくは、本発明の化合物と好適な非刺激性の賦形剤または担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックス（ここでは、常温では固体であるが、体温では液体であり、故に直腸または膈腔で融解し、有効成分を放出する）を混合することにより製造され得る坐薬の形態である。

【0124】

“全身投与に好適な製剤”は、患者に全身的に投与されるのに適する形態の製剤を意味する。該製剤は、好ましくは筋層内、静脈内、腹腔内および皮下を含む注射により投与される。注射に関して、本発明の化合物は、液体溶液、好ましくは、ハंक溶液またはリンゲル溶液のような生理的に許容可能な緩衝液に製剤される。さらに、該化合物は、固体形態で製剤され得て、使用直前に再溶解されるか、または懸濁され得る。凍結乾燥形態もまた包含される、全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によっても可能であるか、または化合物は経口投与され得る。経粘膜または経皮投与に関して、透過されるバリアに適する浸透剤が製剤に用いられる。かかる浸透剤は一般的に、当技術分野で公知であり、例えば、経粘膜投与のための胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体を含む。さらに、洗浄剤が浸透を容易にするために用いられ得る。経粘膜投与には、経鼻スプレー、または例えば坐薬が使用され得る。経口投与に関して、該化合物は、カプセル、錠剤およびトニック剤のような常套の経口投与形態に製剤される。

【0125】

“局所投与に好適な製剤”は、患者に局所的に投与されるのに適する形態の製剤を意味する。該製剤は、局所用軟膏、軟膏（salve）、粉剤、スプレーおよび吸入剤、ゲル（水またはアルコール基剤）、クリームとして、当技術分野で通常知られている形態で存在し得るか、または経皮バリアを介して化合物の制御放出を可能にし得る、パッチにおける適用のためのマトリックススペース中に挿入され得る。軟膏形態に製剤されるとき、有効成分は、パラフィン性または水性の混合可能な軟膏基剤と共に使用され得る。あるいは、有効成分は、油中水クリーム基剤と共にクリームに製剤され得る。眼への局所投与に適する製剤には、有効成分が溶解されるか、または好適な担体、とりわけ有効成分用の水性溶媒中に懸濁される点眼剤が含まれる。口への局所投与に適する製剤には、風味基剤、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に有効成分を含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアのような不活性基剤中に有効成分を含むトローチ；ならびに、好適な液体担体中に有効成分を含むマウスウォッシュが含まれる。

【0126】

“固体投与形態”は、本明細書に記載の治療剤の投与形態が固体形態、例えばカプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、糖衣錠または顆粒であることを意味する。かかる固体投与形態において、本発明の化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような少なくとも1種の不活性な慣習的な賦形剤（または担体）、または（a）充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、（b）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート類（alignate）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア、（c）湿潤剤、例えば、グリセロール、（d）崩壊剤、例えば、寒天 - 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、任意のケイ酸塩および炭酸ナトリウムの混合物、（e）溶液抑制剤、例えばパラフィン、（f）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合

10

20

30

40

50

物、(g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、(h) 吸着剤、例えば、カオリンおよびベントナイト、(i) 潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、(j) 乳白剤、(k) 緩衝剤、および腸管のある部分で本発明の化合物を遅延放出する薬剤と混合される。

【0127】

担体および/または賦形剤と結合されて単一投与形態を製造し得る有効な治療剤の量は、処置される宿主および特定の投与方法によって変わり得る。典型的な製剤は、約5%ないし約95%の有効治療剤(w/w)を含み得る。好ましくは、かかる製剤は、治療剤を約20%ないし約80%含む。

10

【0128】

製剤は、薬剤学分野で周知の何れかの方法により単位投与形態で製造され得る。そのような方法には、有効成分を1個以上の補助成分を構成する担体と合わせる工程が含まれる。一般的に、該製剤は、有効成分を液体担体または微細に分割した固体担体またはその両方と合わせて、その後、必要であれば、製品を成形して、均一かつ密に結合して製造される。

【0129】

製剤は、単一用量または複数用量の容器、例えば弾性ストッパーを有する密閉アンプルおよびバイアル中に存在し得て、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを要する凍結乾燥状態で貯蔵され得る。即時調製の注射溶液および懸濁液は、上記の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から製造され得る。

20

【0130】

本明細書に記載の医薬組成物および用量製剤は、好ましくはインビボでの使用のためのものである。それにも関わらず、何れかの目的のための医薬組成物および用量製剤の使用に限定されることを意図しない。例えば、本明細書に記載の医薬組成物で予め処理された生物学的物質もまた、本発明に使用され得る。かかる生物学的物質には、血液およびその成分、例えば血漿、血小板、血液細胞の垂集団など；腎臓、肝臓、心臓、肺などのような臓器；精子および卵子；骨髄およびその成分、ならびに食塩水、デキストロースなどのような患者に注入される他の液体が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0131】

何れかの特定の患者に対する特定の投与量および処置レジメンが、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、混合薬、担当医の判断、および処置すべき特定の疾患の重症度、これまでの治療歴、共存疾患または併用薬、ベースラインのウイルス量、人種、疾患の期間、肝機能の状態および肝線維症/肝硬変の程度、ならびに治療目標(移植によるウイルス循環の排除またはウイルスの根絶)を含む、様々な因子によって変わり得ることも理解されるべきである。有効成分の量は、特定の記載した化合物、ならびに組成物中のさらなる抗ウイルス剤の存在または不存在、および性質によっても変わり得る。

【0132】

本発明の処置レジメンおよび用量形態に従い、VX-950およびインターフェロンの共投与は、サンプルまたは患者における、ウイルスの生活環に必要なNS3/4Aセリンプロテアーゼをコードする(または、本発明の実施に有効な量の)ウイルスを有効に減少させる。従って、本発明はまた、ウイルスの生活環に必要なNS3/4Aセリンプロテアーゼをコードするウイルスにより特徴付けられるウイルスに感染した患者の、上記のVX-950およびインターフェロン(および、所望により1種以上のさらなる治療剤)の投与による処置方法を提供する。

40

【0133】

本発明において、本発明に用いられる各活性治療剤は、独立して、食事の有無で患者に投与され得る。いくつかの態様において、VX-222および/または何れかのさらなるHCV薬は独立して、食事と共に投与される。本明細書で用いる用語“食事と組み合わせ

50

て”は、有効治療剤（複数可）が食事の食べ終わり約90分以内、例えば、食事後の約90分以内および食事前の約90分以内に投与されることを意味する。いくつかの態様において、有効治療剤（複数可）は、食事の食べ終わり前約30分まで、または食べ終わり後30分までに投与される。必要ではないが、全ての種類の食品（高脂肪および低脂肪食）が摂取され得て、高脂肪食は、より低脂肪食と比較して、改善された吸収を提供し得る。本明細書で用いる“高脂肪”は、約30%以上のカロリーが脂肪により提供される食事を意味する。任意の態様において、食事は、少なくとも約50カロリーを有する。他の任意の態様において、食事は、少なくとも約100カロリーである。さらに他の任意の態様において、食事は、少なくとも約50 - 100カロリーないし約3,000カロリーまで、約2,000カロリーまで、または約1,000カロリーまでである。さらに他の任意の態様において、食事には、脂肪からの、その総カロリーの少なくとも約30%が含まれる。

10

【0134】

一般に、本発明において、有効治療応答が達成されるように、処置はHCVウイルス感染を完全に根絶するか、またはその重症度を低減させ得る。有効治療応答は、例えば、a)継続的なウイルス応答を達成している；およびb)血漿中、検出不可能なHCV RNAを少なくとも約12週間（約12週間またはそれ以上）達成しているの、一方または両方であり得る。用語“検出不可能な”は、上記に定義の通りである。

【0135】

他の態様において、本発明の方法は、投与後の患者のHCV RNAレベルが、処置前よりも少なくとも約 $2 \log_{10}$ （例えば、少なくとも約 $4 \log_{10}$ ）低下するように、HCVに感染した患者を処置する。

20

【0136】

いくつかの態様において、ウイルス血漿濃度の比較的迅速な低下は、患者に負荷用量の投与を行うことにより得られ得る。一態様において、該負荷用量は、約1250mgのVX-950である。

【0137】

いくつかの態様において、本発明の方法は、4週目のRVRおよび12週目の検出不可能な状態を達成できる。

【0138】

一般に、本発明において、“患者”には、哺乳動物、特にヒトが含まれる。

30

【0139】

ある態様において、本発明の方法は、遺伝子型1型C型肝炎ウイルスに感染した患者の処置を提供する。遺伝子型1型HCV感染は、アメリカ合衆国において、処置の最も困難なHCV株であり、最も蔓延している株である。

【0140】

有利には、両HCV未処置の患者および以前に処置された患者は、本発明の方法に有益である。誤解を避けるために、本発明の方法で処置され得る患者には、HCV処置が、試されなかった患者か、または、非応答、リバウンド、再発および進行した患者を含む、処置に失敗した患者が含まれる。任意の態様において、本発明の方法は、HCV未処置の患者を処置する。本明細書で用いる“HCV未処置”患者は、アメリカ食品医薬品局（FDA）または他のアメリカの機関もしくはFDAと同等の国際的機関によって承認されたか、または承認申請中の薬剤で以前にHCV処置を行なわれていないことを意味する。

40

【0141】

本発明の方法は、長期または短期療法として用いられ得る。本発明の方法が、患者を予防的に処置するのに使用され、該患者がC型肝炎ウイルスに感染した患者となるとき、該方法は、その後、感染を処置し得ることは、当業者に容易に明らかであり得る。故に、本発明の一態様は、患者におけるC型肝炎感染の処置または予防のための方法を提供する。

【0142】

患者の血漿中のVX-222およびVX-950濃度を決定するためのアッセイは、当

50

技術分野で公知の方法により行った。例えば, Wasley, A. Et al., Semin. Liver Dis., 20: 1 - 16, 2000; Alter, H.J. et al., Semin. Liver dis., 20: 17 - 35, 2000; Brown, R.S. Jr. et al., Liver Transpl., 9: S10 - S13, 2003; DeFrancesco, R. et al., Nature, 436(7053): 953 - 960, 2005; Bowen, D.G. et al., J. Hepatol., 42: 408 - 417, 2005; Hoofnagle, J.H., Hepatology, 36: S21 - S29, 2002, Brown, R.S. Jr. et al., Nature, 436 (7053): 973 - 978, 2005; および、Chisari, F.V., Nature, 436(7053): 930 - 932, 2005を参照のこと。

【 0 1 4 3 】

本発明に係る投与を、長期または短期療法として用い得る。単一投与形態を製造するために担体物質と併用され得る有効成分の量は、処置される宿主および特定の投与方法によって変わり得る。典型的に製剤は、約 5 % ないし約 95 % の有効化合物 (w / w) を含み得る。好ましくは、かかる製剤は、約 20 % ないし約 80 % の有効化合物を含み得る。

10

【 0 1 4 4 】

患者の状態の改善後は、必要ならば、本発明の化合物、組成物または組み合わせの維持量が投与され得る。次いで、投与の量あるいは頻度、または両方を、その症状の関数として、症状が所望のレベルに軽減され、処置を終えるべきときに、改善された状態が維持されるレベルに減らし得る。しかしながら、患者は、何らかの疾患症状の再発により長期的に断続的な処置を必要とし得る。

【 0 1 4 5 】

何れかの特定の患者に対する特定の投与量および処置レジメンが、用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、混合薬、担当医の判断、および処置すべき特定の疾患の重症度、これまでの治療歴、共存疾患または併用薬、ベースラインのウイルス量、人種、疾患の期間、肝機能の状態および肝線維症 / 肝硬変の程度、ならびに治療目標 (移植によるウイルス循環の排除またはウイルスの根絶) を含む、様々な因子によって変わり得ることも理解されるべきである。有効成分の量は、特定の記載した化合物、ならびに組成物中のさらなる抗ウイルス剤の存在または不存在、および性質によっても変わり得る。

20

【 0 1 4 6 】

他の態様によれば、本発明は、本発明の薬学的に許容される組成物を該患者に投与することにより、ウイルスの生活環に必要な NS3 / 4A セリンプロテアーゼをコードするウイルスにより特徴付けられるウイルスに感染した患者の処置方法を提供する。好ましくは、本発明の方法は、HCV 感染を有する患者の処置に用いられる。かかる処置は、ウイルス感染を完全に根絶するか、またはその重症度を低減し得る。好ましくは、該患者は哺乳動物である。より好ましくは、該患者はヒトである。

30

【 0 1 4 7 】

本明細書に記載の投与量は、好ましくはインビボでの使用用である。それにもかかわらず、これは目的に応じてこれらの量の、例えば VX - 222 または VX - 950 の使用に限定することを意図していない。さらに別の態様において、本発明は、生物学的物質と、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物を合わせる段階を含む、患者に投与することを目的として該生物学的物質を前処理する方法を提供する。かかる生物学的物質には、血液および血漿、血小板、血液細胞の垂集団などのその成分；腎臓、肝臓、心臓、肺などの臓器；精子および卵子；骨髓およびその成分、ならびに食塩水、デキストロースなどのような患者に注入される他の液体が含まれるが、それらに限定されない。

40

【 0 1 4 8 】

本発明はまた、VX - 222、VX - 950、および薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを組み合わせる工程を含む、VX - 222、VX - 950、および薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を製造するための方法を提供する (ここで、組成物中の VX - 222 および VX - 950 の投与量は、本発明の何れかの態様に従う。)。本発明の別の態様は、該組成物が、本明細書に記載の 1

50

個以上のさらなる薬剤を含む方法を提供する。

【0149】

医薬組成物はまた、単一パッケージ、通常ブリスターパッケージに一連の処置全体を含む“患者パック(patient pack)”で患者に処方され得る。患者パックには、従来の処方薬には通常添付されていない添付文書が含まれていて患者がいつでも利用できる点で、薬剤師が、大量供給物(bulk supply)から患者への薬剤分配を行なう従来の処方よりも有利である。添付文書の包含は、患者に医者 of 指示の順守を改善させることが証明されている。

【0150】

患者が本発明の正しい使用をするように指示する添付文書を包含する単一の患者パック、または各薬剤の患者パックを用いる本発明の併用投与は、本発明の望ましいさらなる特徴であることが理解され得る。

10

【0151】

さらなる一面によれば、本発明は、VX-222(本発明の投与量)および本発明の併用使用の指示書を含む添付情報を含むパッケージである。全ての組成物、投与形態、治療レジメンまたは本発明の他の態様は、医薬パッケージ中に存在し得る。本発明の別の態様において、該医薬パッケージは、本明細書に記載の1個以上のさらなる薬剤をさらに含む。さらなる薬剤または複数の薬剤は、同一のパッケージまたは異なるパッケージで提供され得る。

【0152】

本発明の他の一面は、単一または複数の各医薬成分の薬剤;貯蔵中および投与前に薬剤(複数可)を保存する容器;ならびに、HCV感染の処置または予防のための有効な方法で薬剤投与を行うための指示書を含む、HCV感染の処置またはHCV感染の予防における使用のための(または、本発明の他の方法における使用のための)患者用のパッケージ化されたキットを含む。

20

【0153】

従って、本発明は、VX-222(および、所望によりさらなる薬剤)の用量の同時または連続投与のためのキットを提供する。典型的に、そのようなキットは、例えば、薬学的に許容される担体中(および、単一または複数の薬剤中)、各化合物の組成物および任意のさらなる薬剤(複数可)、ならびに同時または連続投与のための指示書を含み得る。

30

【0154】

別の態様において、パッケージキットは、自己投与のための1個以上の投与形態;貯蔵中および使用前に該投与形態を保存するための、好ましくは密閉された容器;および、薬剤投与を行うための患者への指示書を包含して提供される。該指示書は、一般的に、添付文書、ラベル、および/またはキットの他の成分の指示が記載され、投与形態または複数の投与形態が、本明細書中に記載されている。各投与形態は、一枚の金属箔-プラスチック薄板で形成される個々の空間(cell)または半球形(bubble)中に、他から分離されたそれぞれの投与形態を包含させるか、または投与形態は、プラスチック容器のような単一の容器中に包含され得る。本発明のキットはまた、典型的には、個々のキット成分をパッケージングするための手段、すなわち、投与形態、容器手段、および使用のための指示書を含み得る。そのようなパッケージング手段は、段ボール箱または紙箱、プラスチック容器または金属箔容器などの形態であり得る。

40

【0155】

本発明のキットは、何れかの組成物、投与形態、治療レジメンまたは医薬パッケージのような、本発明のいずれかの一面を具現化し得る。

【0156】

本発明のパッケージおよびキットは、所望により、複数の組成物または投与形態を含む。従って、1個の組成物または2個以上の組成物を含むパッケージおよびキットは、本発明の範囲内に包含され得る。

【0157】

50

ある例示的態様は、以下に説明され、記載されているが、本発明の化合物が、当業者に一般的に利用可能な適当な出発物質を用いて、一般に上記の方法に従い製造され得ることは、当然のことである。

【 0 1 5 8 】

V X - 2 2 2 は、一般的に、当業者に周知の方法で製造され得る（例えば、W O 2 0 0 2 / 1 0 0 8 5 1 および W O 2 0 0 8 / 0 5 8 3 9 3 を参照のこと）。当技術分野で周知の全ての好適な製剤が、本発明において使用され得る。例えば、W O 2 0 0 2 / 1 0 0 8 5 1 および W O 2 0 0 8 / 0 5 8 3 9 3 に記載の製剤が、本発明で使用され得る。本発明で使用され得る1つの特定の例には、V X - 2 2 2 の遊離酸形；Avicel PH 101；ラクトースー水和物；Poloxamer 188；ラウリル硫酸ナトリウム；プロピドン K 2 9 / 3 2 ；Avicel PH 102；ラクトースー水和物；クロスカルメロースナトリウム；ステアリン酸マグネシウムが含まれる。本発明で用いられ得る特定の製剤は、実施例 5 に例示される。

10

【 0 1 5 9 】

本発明の一態様は、V X - 2 2 2 の遊離酸形（構造式（I）で示される化合物）；Avicel PH 101；ラクトースー水和物；Poloxamer（例えば、Polxamer 188）；ラウリル硫酸ナトリウム；プロピドン K 2 9 / 3 2 ；Avicel PH 102；ラクトースー水和物；クロスカルメロースナトリウム；ならびに、ステアリン酸マグネシウムを含む V X - 2 2 2 の製剤である。特定の態様において、製剤は、約 4 5 - 6 0 重量%の V X - 2 2 2 の遊離酸形；約 5 - 2 0 重量%の Avicel PH 101；約 1 0 - 2 0 重量%のラクトースー水和物；約 1 - 1 0 重量%の Poloxamer（例えば、Polxamer 188）；約 1 - 5 重量%のラウリル硫酸ナトリウム；約 1 - 1 0 重量%の Provedone（例えば、プロピドン K 2 9 / 3 2 ）；約 1 - 1 0 重量%の Avicel PH 102；約 1 - 1 0 重量%のラクトースー水和物；約 1 - 1 0 重量%のクロスカルメロースナトリウム；ならびに、約 0 . 1 - 5 重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。実施例 5 に記載の製剤はまた、本発明に包含される。

20

【 0 1 6 0 】

V X - 9 5 0 は、一般的に、当業者に周知の方法で製造され得る（例えば、W O 0 2 / 1 8 3 6 9 を参照のこと）。当技術分野で周知の全ての好適な製剤が、本発明において使用され得る。例えば、W O 2 0 0 5 / 1 2 3 0 7 5、W O 2 0 0 7 / 1 0 9 6 0 4、W O 2 0 0 7 / 1 0 9 6 0 5 および W O 2 0 0 8 / 0 8 0 1 6 7 に記載の製剤が本発明で使用され得る。本発明で使用され得る特定の製剤は、実施例 4 に例示される。他の具体的な例は、以下を含む：

30

【 表 1 】

V X - 9 5 0	4 9 . 5 重量%
H P M C 4 0 c p	4 9 . 5 重量%
S L S	1 重量%

【 表 2 】

V X - 9 5 0	4 9 . 5 重量%
H P C	4 9 . 5 重量%
S L S	1 重量%

40

【表 3】

V X - 9 5 0	4 9 . 5 重量%
P V P K 3 0	4 9 . 5 重量%
S L S	1 重量%

【表 4】

V X - 9 5 0 固体分散体 % (w / w)	成分	
4 9 . 5	V X - 9 5 0	M e C l ₂ 溶液からスプレ ー乾燥
4 9 . 5	P V P K 2 9 / 3 2	
1	S L S	

10

ここで、H P M C (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 6 0 S H 5 0 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50) (Hypromellose Acetate Succinate, HG grade, Shin - Etsu Chemical Co.)、H P C (ヒドロキシプロピルセルロース)、P V P (ポリビニルピロリドン) および S L S (ラウリル硫酸ナトリウム) は、W O 2 0 0 5 / 1 2 3 0 7 5 に記載されている。任意の態様において、上記の固体分散体は、1 % H P M C、0 . 0 0 2 % シメチコン溶液 (1 重量%の H P M C、0 . 0 0 2 重量%のシメチコンおよび 9 9 重量%の水) に懸濁され得る。さらなる例には、1 : 1 V X 9 5 0 : P V P K 3 0、1 重量%の S L S (Refreshed Tox.) ; N i r o - 4 9 重量% H P M C A S / 1 重量% S L S / 1 重量% S D B S / 4 9 % V X - 9 5 0 ; 4 0 . 5 重量% P V P - V A / 1 0 重量% E T P G S / 4 9 . 5 重量% V X - 9 5 0 ; 4 0 . 5 重量% H P M C / 1 0 重量% E T P G S / 4 9 . 5 重量% V X - 9 5 0 ; 4 9 重量% V X 9 5 0、4 9 重量% H P M C A S、1 重量% S L S、1 重量% S D B S ; および、4 9 重量% V X 9 5 0、1 6 重量% H P P h、3 3 重量% H P C、1 重量% S L S、重量% S D B S (ここで、P V P K 3 0 (ポリビニルピロリドン K 3 0)、S D B S (ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム)、H P M C A S (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、ビタミン E T P G S、P V P (ポリビニルピロリドン) および S L S (ラウリル硫酸ナトリウム)、ならびにこれらの製剤の製造の詳細は、W O 2 0 0 5 / 1 2 3 0 7 5に見出され得る) を含む。さらなる例には、W O 2 0 0 7 / 1 0 9 6 0 4 に記載のものが含まれる :

20

30

【0 1 6 1】

5 5 重量% V X - 9 5 0、2 4 . 4 重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、1 9 . 6 重量% H P M C - 6 0 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 6 0 S H 5 0 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH 50)、および 1 重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体 ;

40

5 5 重量% V X - 9 5 0、1 4 . 7 重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、2 9 . 3 重量% H P M C - 6 0 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 6 0 S H 5 0 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH5 0)、および 1 重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体 ;

6 0 重量% V X - 9 5 0、2 4 . 4 重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、1 4 . 6 重量% H P M C - 6 0 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 6 0 S H 5 0 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH5

50

0)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

65重量% V X - 950、17重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、17重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60 S H 50 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

70重量% V X - 950、9.7重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、19.3重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60 S H 50 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

10

【0162】

60重量% V X - 950、39重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

49.5重量% V X - 950、24.5重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、24.5重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60 S H 50 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

20

83重量% V X - 950、8重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、8重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60 S H 50 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

49.5重量% V X - 950、24.5重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、24.5重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60 S H 50 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

30

70重量% V X - 950、14.5重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、14.5重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60 S H 50 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

【0163】

65重量% V X - 950、14.6重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、19.4重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60 S H 50 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

40

65重量% V X - 950、9.7重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、24.3重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60 S H 50 c P (Biddle SawyerまたはShin - Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) を含む固体分散体;

60重量% V X - 950、19.5重量% H P M C A S - H G (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、J P E (Biddle SawyerまたはShin - Etsu HPMCAS - HG グレード)、19.5重量% H P M C - 60 S H (ヒドロキシプロピルメチル

50

セルロース 60SH 50cP (Biddle SawyerまたはShin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

60重量% VX-950、14.6重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、24.4重量% HPMC-60SH (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60SH 50cP (Biddle SawyerまたはShin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

【0164】

70重量% VX-950、9.7重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、19.3重量% HPMC-60SH (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60SH 50cP (Biddle SawyerまたはShin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

10

49.5重量% VX-950、24.5重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、24.5重量% HPMC-60SH (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60SH 50cP (Biddle SawyerまたはShin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

83重量% VX-950、8重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、8重量% HPMC-60SH (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60SH 50cP (Biddle SawyerまたはShin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

20

49.5重量% VX-950、49.5重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

【0165】

83重量% VX-950、16重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

30

82.44重量% VX-950、15.89重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、および1.67重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

49.5重量% VX-950、24.75重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、24.75重量% HPMC-60SH (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60SH 50cP (Biddle SawyerまたはShin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

40

60重量% VX-950、24.6重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、14.4重量% HPMC-60SH (ヒドロキシプロピルメチルセルロース 60SH 50cP (Biddle SawyerまたはShin-Etsu Metolose, HPMC60SH50)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体;

【0166】

60重量% VX-950、39重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、および1重量%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体

50

; ならびに、

49.5重量% VX-950、49.5重量% HPMCAS-HG (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート)、JPE (Biddle SawyerまたはShin-Etsu HPMCAS-HG グレード)、および1重量% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) を含む固体分散体。

【0167】

これらの固体分散体の製造の詳細は、WO2007/109604に記載されている。さらなる具体例には、WO2007/109604に記載のVX-950のスプレー乾燥分散体を含む錠剤製剤が含まれる：

【表5】

成分	mg ／錠剤	%
ローラー圧縮混合物		
VX950スプレー乾燥分散体1	505.1	74.9
Pharmatose DCL 22 (ラクトース, USP/NF, PhEur,)	37.5	5.6
Ac-Di-Sol (クロスカルメロースナトリウム, NF, PhEur,)	24.0	3.6
顆粒外添加剤		0.0
Avicel pH 113	33.7	5.0
ビタミン ETPGS (NF)	24.0	3.6
Ac-Di-Sol (クロスカルメロースナトリウム, NF, PhEur,)	16.0	2.4
Cabosil M-5 (コロイド状二酸化ケイ素, NF, PhEur)	8.0	1.2
ステアリルフルマル酸ナトリウム (NF, PhEur, JP)	26.0	3.9
総剤形重量	674.3	100.0

【0168】

さらなる具体例には、WO2008/080167に記載の錠剤製剤が含まれる：

【表6】

VX950 SD 錠剤実験計画 (効力：250mg VX950)		
試験番号	Vit Eタイプ	Vit Eタイプ
A	Vit E-TPGS (24mg)	賦形剤と造粒したVit E
C	Vit E-酢酸塩 (48mg)	そのまま使用
E	Vit E-TPGS (24mg)	Vit E スプレー凝固
F	Vit E-TPGS (24mg)	VX950と造粒したVit E

【表 7】

試験番号 A 製剤			
アイテム	成分	重量/錠剤(mg)	重量%
	物理的混合物		
1	固体分散体 73.55% VX950 / 26.45% HPMCAS)	339.9	66.32
2	PHARMATOSE (登録商標) CL 22 (ラクトース)	37.5	7.32
3	AC-DI-SOL (登録商標) (クロスカルメロースナトリウム)	24.0	4.68
4	ステアリルフマル酸ナトリウム	1.6	0.32
5	SL S	3.4	0.66
6	AVICEL (登録商標) pH 11.3 (微結晶セルロース)	33.7	6.58
7	ビタミン E PGS (賦形剤と造粒)	24.0	4.68
8	AC-DI-SOL (登録商標) (クロスカルメロースナトリウム)	16.0	3.12
9	Cabosil M-5 (コロイド状二酸化ケイ素)	8.0	1.56
10	ステアリルフマル酸ナトリウム	24.4	4.76
	全量	512.5	100
メモ: VX-950 SD Lot 02 効力: 250mg VX950			

10

20

【0169】

【表 8】

試験番号 C 製剤			
アイテム	成分	重量/錠剤(mg)	重量%
	物理的混合物		
1	固体分散体 (73.55% VX950 / 26.45% HPMCAS)	339.9	63.36
2	PHARMATOSE (登録商標) DCL 22 (ラクトース)	37.5	6.99
3	AC-DI-SOL (登録商標) (クロスカルメロースナトリウム)	24.0	4.47
4	ステアリルフマル酸ナトリウム	1.6	0.30
5	SL S	3.4	0.63
6	AVICEL (登録商標) pH 11.3 (微結晶セルロース)	33.7	6.28
7	ビタミン E-酢酸塩	48.0	8.95
8	AC-DI-SOL (登録商標) (クロスカルメロースナトリウム)	16.0	2.98
9	Cabosil M-5 (コロイド状二酸化ケイ素)	8.0	1.49
10	ステアリルフマル酸ナトリウム	24.4	4.54
	全量	536.5	100

10

20

【表 9】

試験番号 E 製剤			
アイテム	成分	重量/錠剤(mg)	重量%
	物理的混合物		
1	固体分散体 (73.55% VX950 / 26.45% HPMCAS)	339.9	66.32
2	PHARMATOSE (登録商標) DCL 22 (ラクトース)	37.5	7.32
3	AC-DI-SOL (登録商標) (クロスカルメロースナトリウム)	24.0	4.68
4	ステアリルフマル酸ナトリウム	1.6	0.32
5	SL S	3.4	0.66
6	AVICEL (登録商標) pH 11.3 (微結晶セルロース)	33.7	6.58
7	スプレー凝固したビタミン E	24.0	4.68
8	AC-DI-SOL (登録商標) (クロスカルメロースナトリウム)	16.0	3.12
9	Cabosil M-5 (コロイド状二酸化ケイ素)	8.0	1.56
10	ステアリルフマル酸ナトリウム	24.4	4.76
	全量	512.5	100
メモ: VX-950 SD Lot 02 効力: 250mg VX950			

10

20

【表 10】

試験番号 F 製剤			
アイテム	成分	重量/錠剤(mg)	重量%
1	固体分散体 (73.55% VX950 / 26.45% HPMCAS)	339.9	66.32
2	分散剤上に造粒したビタミンE	24.0	4.68
3	PHARMATOSE (登録商標) DCL 22 (ラクトース)	37.5	7.32
4	AC-DI-SOL (登録商標) (クロスカルメロースナトリウム)	24.0	4.68
5	ステアリルフマル酸ナトリウム	1.6	0.32
6	SL S	3.4	0.66
7	AVICEL (登録商標) pH 113 (微結晶セルロース)	33.7	6.58
8	AC-DI-SOL (登録商標) (クロスカルメロースナトリウム)	16.0	3.12
9	Cabosil M-5 (コロイド状二酸化ケイ素)	8.0	1.56
10	ステアリルフマル酸ナトリウム	24.4	4.76
	全量	512.5	100
メモ: VX-950 SD Lot 02 効力: 250mg VX950			

10

20

【0170】

全ての引用文献は、引用により本明細書中に包含される。

【0171】

本発明をより十分に理解するために、以下の製造例および実験例を記載する。これらの実施例は、説明のみを目的とし、いかなる点でも本発明の範囲を限定するものと解釈してはならない。

30

【実施例】

【0172】

実施例

以下の実施例において、VX-222は化合物1を、VX-950は化合物2を意味する。

実施例1: HCV レプリコン細胞アッセイプロトコール

C型肝炎ウイルス(HCV)レプリコンを含む細胞を、10%ウシ胎仔血清(FBS)、0.25mg/mLのG418、適当な添加剤を含むDMEM(媒体A)中で維持した。

【0173】

1日目に、レプリコン細胞単層を、トリプシン:EDTA混合物で処理し、除去し、その後、媒体Aを最終濃度100,000細胞/mLまで希釈した。10,000細胞/100μLを、96ウェル組織培養プレートの各ウェル中に播種し、37℃にて、組織培養インキュベーター中で一晚培養した。

40

【0174】

2日目、化合物(100%DMSO中)を、2%FBS、0.5%DMSO、適当な添加剤を含むDMEM(媒体B)中に連続的に希釈した。DMSOの最終濃度を、一連の希釈を通して0.5%に維持した。

【0175】

レプリコン細胞単層上の媒体Aを除去し、その後、種々の濃度の化合物を含む媒体Bを

50

添加した。化合物を含まない媒体 B を、対照として他のウェルに添加した。

【 0 1 7 6 】

細胞を、37 の組織培養インキュベーター中、媒体 B 中化合物または 0.5% DMSO を、48 時間インキュベートした。48 時間のインキュベーションの最後に、媒体 B を除去し、レプリコン細胞単層を PBS で一度洗浄し、RNA 抽出前に -80 で貯蔵した。

【 0 1 7 7 】

処理したレプリコン細胞単層を含む培養プレート解冻し、一定量のウシウイルス性下痢ウイルス (BVDV) のような別の RNA ウイルスを、各ウェルにて細胞に添加した。RNA 抽出試薬 (RNeasy キットの試薬のような) を、RNA 分解を避けるために細胞に直ちに添加した。全 RNA を、抽出効率および一貫性を改善するための改良を伴う、製造業者の指示書に従って抽出した。最後に、HCV レプリコン RNA を含む全細胞 RNA を溶出させ、さらなる処理まで -80 で貯蔵した。

【 0 1 7 8 】

Taqman リアルタイム RT-PCR 定量アッセイを、特定のプライマーおよびプローブの 2 個のセットを用いて行った。1 つは、HCV について、もう 1 つは、BVDV について行った。処理した HCV レプリコン細胞由来の全 RNA 抽出物を、同じ PCR ウェル中に、HCV および BVDV RNA の両方の定量的ために、PCR 反応に追加した。実験的失敗に印をつけ、各ウェル中の BVDV RNA レベルを基に却下した。各ウェル中の HCV RNA レベルを、同じ PCR プレートで実行する標準曲線に従い計算した。VX-950 処理による HCV RNA レベルの阻害または減少の割合を、DMSO を用いて計算し、VX-950 不含有対照を 0% 阻害とした。IC₅₀ (HCV RNA レベルの 50% 阻害が見られる濃度) を、いずれかの VX-950 濃度の滴定曲線から計算した。

【 0 1 7 9 】

VX-950 は、レプリコンアッセイにおいて顕著な活性を有することが示された。VX-950 は、240 ng/mL の IC₅₀ および 476 ng/mL の IC₉₀ を有した。

【 0 1 8 0 】

実施例 2 : HCV Ki アッセイプロトコール

5AB 基質および生成物の単離のための HPLC マイクロボア法

基質 :

NH₂ - Glu - Asp - Val - Val - () Abu - Cys - Ser - Met - Ser - Tyr - COOH (配列番号 1)

【 0 1 8 1 】

20 mM 5AB (または、各自の選択濃度) の原液を、DMSO および 0.2 M DTT で作製した。これを -20 にてアリコートで貯蔵した。

緩衝液 : 50 mM HEPES、pH 7.8 ; 20% グリセロール ; 100 mM NaCl

【 0 1 8 2 】

総アッセイ容量は、100 μl であった :

【 表 1 1 】

	X1 (μL)	アッセイ中濃度
緩衝液	86.5	上記参照
5 mM K ₂ CrO ₄	0.5	25 μM
1 M DTT	0.5	5 mM
DMSO または阻害剤	2.5	2.5% v/v
50 μM tNS3	0.05	25 nM
250 μM 5AB (反応開始剤)	2.0	25 μM

【 0 1 8 3 】

緩衝液、K K 4 A、D T T、および t N S 3 を合わせ；9 6 ウェルプレートの各ウェルに各 7 8 μ L ずつ分配した。これを、3 0 で約 5 分ないし 1 0 分間インキュベートした。2 . 5 μ L の適当な濃度の試験化合物を、D M S O 中に溶解し（D M S O のみを対照とする）、各ウェルに添加した。これを、室温で 1 5 分間インキュベートした。2 0 μ L の 2 5 0 μ M 5 A B 基質の添加により反応を開始させた（2 5 μ M 濃度は、5 A B の K m 値と等しいか、わずかに低い）。得られた混合物を 3 0 で 2 0 分間インキュベートし、その後、2 5 μ L の 1 0 % T F A を添加して反応を終了させ、そして分析のために混合物を H P L C バイアルに移した（1 2 0 μ L アリコート）。S M S Y 産物を、以下の方法により、基質および K K 4 A から単離した：

【 0 1 8 4 】

マイクロボア単離法

装置：A g i l e n t 1 1 0 0

D e g a s s e r G 1 3 2 2 A

B i n a r y p u m p G 1 3 1 2 A

A u t o s a m p l e r G 1 3 1 3 A

C o l u m n t h e r m o s t a t e d c h a m b e r G 1 3 1 6 A

D i o d e a r r a y d e t e c t o r G 1 3 1 5 A

カラム：

P h e n o m e n e x J u p i t e r ; 5 マイクロン C 1 8 ; 3 0 0 オングストローム ; 1 5 0 x 2 m m ; P / O 0 0 F - 4 0 5 3 - B 0

カラムサーモスタット：4 0

注入量：1 0 0 μ L

溶媒 A = H P L C 等級純水 + 0 . 1 % T F A

溶媒 B = H P L C 等級アセトニトリル + 0 . 1 % T F A

【 0 1 8 5 】

【表 1 2 】

時間（分）	% B	流速（m l / 分）	最大圧力
0	5	0 . 2	4 0 0
1 2	6 0	0 . 2	4 0 0
1 3	1 0 0	0 . 2	4 0 0
1 6	1 0 0	0 . 2	4 0 0
1 7	5	0 . 2	4 0 0

停止時間：1 7 分；実行後：1 0 分

【 0 1 8 6 】

実施例 3

V X - 9 5 0 を、無作為化、二重盲検、プラセボ - 対照の単回用量漸増試験において試験した。2 5 名の健康な男性ボランティアが登録された。各対象は、V X - 9 5 0 の複数の単回用量を少なくとも 7 日間、3 種の用量の V X - 9 5 0 を増加用量レベルで投与され、ならびに 1 用量のプラセボを投与された。

【 0 1 8 7 】

2 5 mg ないし 1 2 5 0 mg の用量を評価した。2 倍ずつ増量しながら、より低用量範囲で攻撃的であり、より高用量範囲で保守的になるようにフィボナッチ数を改変した、用量漸増スキームを用いた。

【 0 1 8 8 】

V X - 9 5 0 は、全ての用量レベルで良好な耐容性であるという結果を示した。重大な有害事象は試験中には報告されなかった。そして、用量レベルの増加により有害事象が増大することはなかった。

【 0 1 8 9 】

10

20

30

40

50

薬物動態分析を、統計学的モーメント手法を用いて行った。薬物動態分析は、V X - 9 5 0 が、3 時間の平均 t_{max} で吸収されたことを示した。2 % 未満の V X - 9 5 0 は尿中で変化なく除かれ、薬剤が、主に代謝経路から排泄されることを示した。

【 0 1 9 0 】

実施例 4

経口投与製剤を下記の通りに製造した。V X - 9 5 0 およびpovidone K 2 9 / 3 2 を塩化メチレン中に溶解し、次いでラウリル硫酸ナトリウムを添加し、溶液中に分散させて、均一な懸濁液を形成した。この懸濁液を、9 0 の入口温度および5 6 の出口温度を用いてスプレー乾燥させて、生成物をサイクロンから集めた。スプレー乾燥分散体を、7 5 にて8 時間、流動床乾燥させた。得られた粉末を、ガラスバイアル中で予め測定し、投与直前に、対象への投与のために水 (3 0 m L) に懸濁した。投与に関して、各バイアルを、全量が9 0 m L である水の3 分割量で洗浄した。

10

【 表 1 3 】

V X - 9 5 0 固体分散体		
% (w / w)	成分	
4 9 . 5	V X - 9 5 0	C H ₂ C l ₂ からスプレー乾燥した
4 9 . 5	P V P K 2 9 / 3 2	
1	S L S	

20

【 0 1 9 1 】

実施例 5

V X - 2 2 2 (本明細書中、化合物 1) の2 つの異なる経口投与形態を以下の通りに製造した。

【 表 1 4 】

2 0 0 m g V X - 2 2 2 カプセル製剤			
成分	量(mg)	%	10(kg)
V X - 2 2 2 (遊離形、フォーム A)	200.00	52.00	5.20
Avicel P H 1 0 1	42.3	11.00	1.10
ラクトース水和物	53.8	14.00	1.40
Poloxamer 1 8 8	13.5	3.50	0.35
ラウリル硫酸ナトリウム	7.7	2.00	0.20
Povidone K 2 9 / 3 2	19.2	5.00	0.50
Avicel P H 1 0 2	11.5	3.00	0.30
ラクトース水和物	11.5	3.00	0.30
クロスカルメロースナトリウム	21.2	5.50	0.55
ステアリン酸マグネシウム	3.8	1.00	0.10
総製剤重量 (m g)	384.62	100.00	10.00
最終重量			
硬ゼラチンカプセル、乳白色、サイズ 0	100		2.60
総重量	484.62		12.60

30

40

【表 15】

50mg VX-222 カプセル製剤			
成分	量(mg)	%	10(kg)
VX-222 (遊離形：フォームA)	50.00	11.00	1.10
Avicel PH 101	63.64	14.00	1.40
ラクトース水和物	172.73	38.00	3.80
Poloxamer 188	15.91	3.50	0.35
ラウリル硫酸ナトリウム	9.09	2.00	0.20
Povidone K29/32	22.73	5.00	0.50
Avicel PH 102	36.36	8.00	0.80
ラクトース水和物	54.55	12.00	1.20
クロスカルメロースナトリウム	25.00	5.50	0.55
ステアリン酸マグネシウム	4.55	1.00	0.10
総製剤重量 (mg)	454.55	100.00	10.00
最終重量			
硬ゼラチンカプセル、乳白色、サイズ0	100		2.20
総重量	554.55		12.20

10

20

【0192】

VX-222 (本明細書中、化合物1) のフォームAの任意の特性は以下の通りである：

【表 16】

フォームA	
DSC吸熱温度 (°C)	
188°C	
<u>XRPDピーク</u>	
<u>角度 (2-θ ± 0.2)</u>	<u>強度%</u>
6.9	100.0
16.6	53.3
21.7	31.6
8.6	31.3
11.6	26.2
19.4	23.8

30

【0193】

XRPDパターンを、密封チューブ源およびHi-Star 領域検出器を備えるBruker D8 Discover 回折計 (Asset Tag V012842) (Bruker AXS, Madison, WI) を、室温にて、反射モードで用いることにより得ることができる。X線発生器を、40kVおよび35mAの電圧で操作した。該粉末サンプルを、アルミニウムホルダー上に置いた。2個のフレームを、フレーム当たり120秒の露光時間で記録した。データを0.02° 2θの刻み幅の4° - 40° 2θの範囲で統合し、1つの連続したパターンにまとめた。

40

【0194】

VX-222のフォームAを、以下に記載の工程に従い製造し得る：

- 10gのVX-222 (WO2008/058393に記載の通りに製造した化合物1) を反応器に入れる。
- 20gのメタノールを加え、60℃まで加熱して溶解させる。

50

- 10 まで冷却し、固体が形成するまで待つ。
- 固体を濾過する。
- 20 gのアセトンを25 で添加する。
- 1時間攪拌する。
- 固体を濾過する。
- 75 で12時間乾燥させる。

【0195】

実施例6：実験VX-222-002からの薬物動態データ：VX-222およびVX-950の併用処置

VX-222について実施例5に記載の製剤を用いた。実験において、20名の健康な対象をコホート1またはコホート2（1コホート当たり10名の対象）に登録した。コホート1およびコホート2の対象は、実験の3つの期間の全て、処置期間1、処置期間2および処置期間3を完了した。処置期間1において、対象は、VX-222またはVX-222プラセボを食事と共に10日間投与された。処置期間2において、対象は、VX-950またはVX-950プラセボを食事と共に10日間投与された。処置期間3において、対象は、同時に、VX-222およびVX-950の両方またはVX-222プラセボおよびVX-950プラセボの両方を食事と共に10日間投与された。VX-222を処置期間1に投与し、VX-950を処置期間2に投与するために、処置期間1および処置期間2を7日間のウォッシュアウト期間で分けた。コホート1の対象に、処置期間1および3中、400 mgのVX-222またはVX-222プラセボを12時間毎（q12h）に投与した。コホート2の対象に、処置期間1および3中、1,000 mgのVX-222またはVX-222プラセボをq12hに投与した。コホート1およびコホート2の対象に、処置期間2および3中、1125 mgのVX-950またはVX-950プラセボをq12hに投与した。この実験の実験デザインを図1に示す：

【表17】

二重盲検、プラセボ対照、並行群、逐次群、漸増用量

・N=20（1コホート当たり10名（8：2））

・デザイン：

- －10日間のVCH-222（ウォッシュアウト期間後）
- －10日間のVX-950
- －10日間のVCH-222およびVX-950
- －7+／－3日間の後処理

・用量：

- －VX-950：
 - ・1125 mg BIDの固定用量
- －VCH-222：
 - ・400 mg BID（コホート1）
 - ・1000 mg BID（コホート2）

・VX-950およびVCH-222を食事と同時に投与した。

【0196】

予備安全解析報告は、処置期間3において、重症化または重篤な有害事象(SAE)は報告されなかったことを示した。主な報告された有害事象は、軽度のものであり、予期しない有害事象の出現または傾向はなかった。下痢、食欲減退、掻痒、鼻血および鼻づまりを含むいくつかの有害事象は、処置期間1および処置期間3と比較して、処置期間3においてより多く見られた。

【0197】

薬物動態学的評価を以下の通りに行った：

VCH-222血漿：

- 期間 1

1 日目：0（投与前）、投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8 および 12 時間

3 日目、5 日目、7 日目、8 日目および 9 日目：0（投与前）

10 日目：0（投与前）、投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、24、48 および 72 時間

- 期間 3

31 日目および 33 日目：0（投与前）

37 日目：0（投与前）、投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8、12 および 24 時間

VX-950（および代謝物）血漿：

- 期間 2

22 日目、24 日目および 26 日目：0（投与前）

27 日目：0（投与前）、投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8 および 12 時間

- 期間 3

31 日目および 33 日目：0（投与前）

37 日目：0（投与前）、投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8 および 12 時間

VCH-222 尿中：

- 10 日目および 37 日目：投与後 0 ないし 4、4 ないし 8、8 ないし 12 および 12 ないし 24（10 日目のみ）時間。

【0198】

以下の表 1 は、この実験の予備的薬物動態学的（pk）結果を提供する。表に示す通り、VX-222 血漿暴露は、増加した。

【表 18】

表 1：VX-222（DDI）の PK データ						
用量		^a C _{max} (ng/mL)	^a AUC ₀₋₁₂ (ng *時間/mL)	^a C ₁₂ (ng/mL)	^b T _{max} (時間)	^c T _{1/2} (時間)
400mg BID (N=7/8)	10 日目	1773(39%)	8559(47%)	212 (71%)	4 [0;4]	2,7 (11%)
	37 日目	3954(43%)	29534(46%)	830 (54%)	4 [4,6]	5.4 (39%)
1000mg BI D	10 日目	4116(33%)	25842(22%)	589 (37%)	4 [2;6]	4 (29%)
	37 日目	8151(51%)	59892(47%)	1580(79%)	4 [2; 6]	3.5 (15%)
^a 幾何平均（CV%）； ^b 数値平均（CV%）； ^c 平均 [最小；最大]						

【0199】

実施例 7 . パート A における実験 VX-222-102 からの薬物動態データ：VX-222 処置

VX-222 について実施例 5 に記載の製剤を用いた。実験 102 のパート A において、対象を VX-222 またはプラセボ 6：2（VX-222：プラセボ）の割当比で無作為化し、コホート 1、コホート 2、コホート 3 またはコホート 4 とした。コホート 1、コホート 2 およびコホート 3 に登録された対象は、250mg、500mg または 750mg の VX-222 またはプラセボを 1 日 2 回（BID）、それぞれ 3 日間投与された。コホート 4 に登録された対象は、1,500mg の VX-222 またはプラセボを 1 日 1 回（QD）、3 日間投与された。標準的ケア処置について、医師により適当と判断されたとき、peg-ifn-アルファ-2a および RBV が 48 週間までの一部にて投与の最後に対象に供された。

【0200】

A. 予備的結果

予備的安全性解析報告：遺伝子型 1 型慢性 C 型肝炎に感染した対象は、V X - 2 2 2 またはプラセボを 2 5 0 m g（コホート 1）、5 0 0 m g（コホート 2）、または 7 5 0 m g（コホート 3）（B I D）で 3 日間、多数回投与された。予備的安全性解析報告は、重症化または重篤な有害事象は報告されなかったことを示した。主な報告された有害事象は、軽度のものであり、予期しない有害事象の出現または傾向はなかった。

【 0 2 0 1 】

予備的薬物動態学的（P K）分析：コホート 1、コホート 2 およびコホート 3 からの予備的 p k パラメーターのまとめを、表 2 に示す。

【表 1 9】

表 2：V X - 2 2 2 / プラセボ投与を 3 日間投与した H C V 感染対象におけるの P K データ										
用量	t _{max} (時間) 平均範囲		C _{max} (n g / m L) 幾何平均 (C V %)		AUC _{0-12時間} (Hr) * n g / m L 幾何平均 (C V %)		C ₁₂ (n g / m L) 幾何平均 (C V %)		° T _{1/2} (時間) 算術平均 (C V %)	
	1 日 目	3 日 目	1 日 目	3 日 目	1 日 目	3 日 目	1 日 目	3 日 目	1 日 目	3 日 目
250m g N=6	6 [4-8]	4 [2-8]	1812 (66)	2959 (29)	11690 (60)	19490 (41)	858 (78)	728 (65)	ND	4.1 (22)
500m g N=6	3 [1.5 -6]	2.5 [1-6]	4363 (52)	5044 (36)	22875 (54)	29848 (54)	767 (95)	858 (120)	ND	4 (32)
750m g N=6	3 [3, 4]	2 [1-6]	6522 (91)	10288 (112)	43552 (87)	62952 (112)	1691 (103)	1677 (153)	ND	3.5 (26)
° 幾何平均 (C V %) ; ° 算術平均 (C V %) ; ° 平均 [最小 ; 最大]										

【 0 2 0 2 】

予備的 H C V R N A 分析：コホート 1、コホート 2 およびコホート 3 からの予備的 H C V R N A 分析のまとめを表 3 に提供する。コホート 1、コホート 2 およびコホート 3 における遺伝子型 1 型 H C V に感染した対象についての 4 日目の平均 l o g H C V R N A 減少は、それぞれ 3 . 1、3 . 4 および 3 . 2 であった。1 , 5 0 0 m g の V X - 2 2 2 を 1 日 1 回投与された、コホート 4 における遺伝子型 1 型 H C V に感染した対象についての 4 日目の平均 l o g H C V R N A 減少は、3 . 6 であった。

【表 2 0】

表 3：4 日目での平均ウイルス量					
	250mg BID (N=6)	500mg BID (N=6)	750mg BID (N=6)	1,500mgQD (N=6)	プラセボ (N=8)
平均(範囲)	-3.1 (-4.2;-2.0)	-3.4 (-3.6;-3.2)	-3.2 (-3.8;-2.3)	-3.4 (-3.9;-3.1)	-0.1 (-0.5;0.3)

【 0 2 0 3 】

B . さ ら な る 結 果

実験 V X - 2 2 2 - 1 0 2 のさらなる結果を図 2 - 8 に示す：

2 5 0 m g の V X - 2 2 2 B I D、5 0 0 m g の V X - 2 2 2 B I D、7 5 0 m g の V X - 2 2 2 B I D、および 1 , 5 0 0 m g の V X - 2 2 2 Q D を投与された各用量群

における6名の患者を含む、32名の慢性遺伝子型1型HCVに感染した未処置患者をこの臨床試験に登録した。4種の用量群にて2名の患者がプラセボを投与され、全部で8名の患者がプラセボ投与された。試験のパートAを、アメリカ合衆国、カナダおよびアルゼンチンの10施設で行った。試験に登録された患者のうち、24名の患者が遺伝子型1a型HCV感染を有し、8名の患者が遺伝子型1b型HCV感染を有した。試験に登録された6名の患者は、アフリカ系アメリカ人であり、25名が白人であり、1名がインド人/アラスカ系であった。

【0204】

試験デザインaおよび人種

多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増用量試験

- HCV遺伝子型1型に感染した患者
 - ・肝硬変の発現なし
 - ・ALT値 $< 5 \times \text{ULM}$
 - ・スクリーニングで血漿HCV RNAレベル $5 \log_{10} \text{ IU/mL}$
- 4群の比較実験 (VX-222 : プラセボ 6 : 2 無作為化)
- この漸増用量試験に登録された順
 - ・250mg BID、3日間
 - ・500mg BID、3日間
 - ・750mg BID、3日間
 - ・1500mg QD、3日間。

10

20

【0205】

ベースライン特性を図3にまとめた。HCV RNA変化を図4-6に示す。図7は、VX-222薬物動態を示す。図7に示す通り、 T_{max} には投与後2-6時間で達し、VX-222暴露は、およそ用量比例的に増大した。図8は、3日目におけるVX-222薬物動態のまとめを示す。

【0206】

ウイルス動態結果

VX-222での処置は、4種のVX-222用量群で血漿HCV RNAの $3 \log_{10}$ 以上の平均減少という結果となった。さらに、漸増用量応答が、500mg、750mgおよび1,500mg用量群で非常に似た結果で4種の用量群で観察された。250mg BID、500mg BIDおよび750mg BIDのVX-222を投与した3日後に達成された平均HCV RNA減少は、それぞれ $3.1 \log_{10}$ (範囲: 2.0ないし4.2)、 $3.4 \log_{10}$ (範囲: 3.2ないし3.6)、および $3.2 \log_{10}$ (範囲: 2.3ないし3.8)であった。1,500mg QDのVX-222を投与した3日後に達成されたのは、 $3.4 \log_{10}$ (範囲: 3.1ないし3.9)であった。プラセボを受容する患者において、特記すべきHCV RNAの減少は観察されなかった。同様のウイルス減少が、遺伝子型1aおよび1b型に感染した患者で観察された。

30

【0207】

本試験のパートAのこれらの結果は、VX-222の750mg BIDで、予め3日間処置された5名の患者のウイルス薬物動態実験からの発見と一致する。

40

【0208】

安全性および耐容性結果

この試験のパートAで集められた安全性および耐容性の情報は伏せられたままであり、故に、本発明で供される安全性の情報には、プラセボまたはVX-222の投与後の患者についての収集データが含まれる。プラセボまたはVX-222は、4種の用量群の全てで良好な耐容性であって、重症化または重篤な有害事象は報告されず、処置の中止も生じなかった。プラセボまたはVX-222の投与後に報告された全ての有害事象は、軽度または中等症であった。用量群あたり少なくとも2名の患者に生じた最も多く報告された有害事象は、下痢、頭痛、悪心、無力症および発熱であった。

50

【 0 2 0 9 】

実施例 8 . パート C における実験 V X - 2 2 2 - 1 0 2 からの薬物動態データ : V X - 2 2 2 での処置

実験 1 0 1 のパート C において、V X - 2 2 2 を、未処置の慢性 C 型肝炎を有する対象に 7 5 0 m g b . i . d . の複数用量で 3 日間投与した。さらに、実験 1 0 2 のパート A において、V X - 2 2 2 を、未処置の慢性 C 型肝炎を有する対象に 2 5 0 m g ないし 7 5 0 m g B I D 複数用量および 1 5 0 0 m g を 1 日 1 回、3 日間投与した。

【 0 2 1 0 】

実験 1 0 1 (最終データ) および実験 1 0 2 (予備データ) にて評価された V X - 2 2 2 の P K パラメーターを以下に概説する :

- ・ A U C の蓄積指数は 1 . 9 0 倍であり、 $C_{m a x}$ のそれは、1 . 7 5 倍であった。
- ・ 反復測定分析は、安定状態が処置の 3 日以内に達成されたことを示唆した。
- ・ V X - 2 2 2 暴露は、平均 $C_{m a x}$ 、A U C および C_{trough} における増加により示される通り、用量増加に伴い増加した。V X - 2 2 2 暴露は、2 5 0 ないし 7 5 0 m g b . i . d の範囲の用量でおよそ用量に比例して増加した。
- ・ V X - 2 2 2 吸収はゆっくりであり、2 ないし 6 時間の範囲の安定状態での平均 $t_{m a x}$ であった。
- ・ 蓄積指数は、B I D レジメンに関して約 2 倍であった。Q D レジメンに関して、3 日目の 1 5 0 0 m g V X - 2 2 2 への暴露は、1 日目に観察されたものと同様であった。
- ・ 平均 $t_{1/2}$ は、全ての用量で変化しなかった。
- ・ V X - 2 2 2 $t_{1/2}$ は約 5 時間であった。
- ・ 投与間隔の最後での V X - 2 2 2 濃度は、全ての対象についてインビトロでの $I C_{50}$ (3 1 9 n g / m L) より高かった。
- ・ 一般に、対象における V X - 2 2 2 暴露は、健康な対象と比較して未処置 H C V 対象にて約 2 倍高かった。

【 0 2 1 1 】

パート C における V X - 2 2 2 臨床試験効果

実験 1 0 1 のパート C の主目的は、遺伝子型 1 型慢性 C 型肝炎感染を有する未処置対象における V X - 2 2 2 の薬理作用を評価することであった。7 5 0 m g b . i . d . で連続 3 日間投与した V X - 2 2 2 の最終的な薬力学的パラメーターを以下に概説する :

- ・ 平均未変換ベースライン (1 日目) H C V 血漿 R N A レベルは、4 9 6 2 6 0 0 I U / m L ($\log_{10} = 6 . 4 9 2 7$) であった。
- ・ 2 ないし 4 日目の \log_{10} 投与前 H C V 血漿 R N A を用いて測定したベースラインからの平均最大減少は、- 3 . 6 7 8 4 であった。投与前 R N A レベルと \log_{10} H C V R N A における減少のの振幅との相関は、比較的低かった。

これらの結果は健康な対象と一致し、V X - 2 2 2 と V X - 9 5 0 の共投与が V X - 2 2 2 単独投与よりも 2 倍高かった。

【 0 2 1 2 】

実施例 9 : 薬物併用アッセイ : V X - 9 5 0 および V X - 2 2 2

材料および方法

細胞

レプリコン細胞株 H u h - 7、H u h - 7 肝細胞癌細胞株由来の E T 細胞を、Ralf Bartenschlager 博士 (Bartenschlager, R. Innovation: Hepatitis C virus replicons: potential role for drug development. Nat. Rev. Drug Discov. 2002, 1, 911 - 916. Krieger, N.; Lohmann, V.; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture - adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614 - 4624. Lohmann, V.; Korner, F.; Koch, J. - O.; Herian, U.; Theilmann, L.; Bartenschlager, R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science. 1999, 285, 110 - 113.) (Replikon GmbH, Gau - Odernheim, Germany) から入手した。該 H u h - 7 E T 細胞株は、ネオマイシン遺伝子に加えて、ホタルルシ

フェラーゼ遺伝子に融合されたコピーを担持する、高度に細胞培養に適合したレプリコン $i_3gLuc-UBI-neo/NS3-3'/5.1$ コンストラクト (HCV NS3 および NS5 遺伝子内の 3 つの適応変異の存在によっても特徴付けられる) を含む (Vrolijk, J.M.; Kaul, A.; Hansen, B.E.; Lohmann, V., Haagmans, B.L.; Schalm, S.W.; Bartenschlager, R. A replicon-based bioassay for the measurement of interferons in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Virol. Methods.* 2003, 110, 201-209)。この細胞株は、ルシフェラーゼ活性を測定することにより、HCV RNA 複製および形質転換の測定が可能である。ルシフェラーゼ活性は、これらの細胞におけるレプリコン RNA レベルに密接に従うことが既報である (j. Virol. 2001, 75, 4614-4624, *journal of virol. Methods.* 2003, 110, 201-209)。DME M (wisent inc., st-bruno, qc, canada) からなる細胞培養に用いられる培地に、supplemented with 最終濃度、10% ウシ胎仔血清と 1% ペニシリン/ストレプトマイシン、1% グルタミン、1% ピルビン酸ナトリウム、1% 非必須アミノ酸および $180 \mu g/ml$ のジェネテシン (G418) (invitrogen, burlington, on, canada) を補った。細胞を、37、5% CO₂ 雰囲気下でインキュベートし、サブコンフルエンスで週 2 回継代した。

10

【0213】

レプリコン細胞株 Huh-7、Huh-7 肝細胞癌細胞株由来の 9-13 細胞を、Ralf bartenschlager 博士 (replikon gmbh, gau-odernheim, germany) から入手した。Huh-7、9-13 細胞株は、HCV サブゲノム レプリコン $pfk_i377/ns3-3'/wt$ を含み (Koutsoudakis, G.; Kaul, A.; Steinmann, E.; Kallis, S.; Lohmann, V.; Pietschmann, T.; Bartenschlager, R. Characterization of the Early Steps of Hepatitis C Virus Infection by Using Luciferase Reporter Viruses. *J Virol.* 2006, 80, 5308-5320)、リアルタイム PCR アッセイに用いられる。定量的リアルタイム PCR アッセイ (taqman) は、基本的に、レポーター色素およびクエンチャー色素がそれに結合される蛍光オリゴヌクレオチドプローブの使用と組み合わせた標準的 PCR である。PCR 中に、該プローブは、プライマー部位の上流と下流の間の標的にアニーリングする。各伸張反応中、プローブは、Taq DNA ポリメラーゼの 5' ヌクレアーゼ活性により切断される。これは、クエンチャー色素からレポーター色素を分離させ、レポーター色素の蛍光強度を増大させる。蛍光強度は、標的 DNA の存在量に比例する。

20

30

【0214】

薬物併用アッセイ

ルシフェラーゼアッセイ (MacSynergy 分析を用いる 4 日目の実験)。Huh-7、ET レプリコン細胞を、乳白色の 96 ウェル細胞培養マイクロタイタープレート中、 $100 \mu l$ 培地中にサブコンフルエント密度 (3×10^3 細胞/ウェル) で播種した。アッセイに用いる細胞培養培地は、G418 とフェノールレッドを含まないこと以外は、上記と同様である。チオフェンと種々の濃度の異なる抗 HCV 薬との組み合わせを含むストック溶液のマトリックスを深い 96 ウェルプレートに製造した。3-4 時間、37 でインキュベート後、該マトリックスストック溶液プレートからの化合物 ($100 \mu l$) を、最終容量 $200 \mu l$ を細胞に添加し、ここで、ある化合物は水平方向に増量させ、ある化合物は垂直方向に増量される。少なくとも 4 個の細胞プレートが各薬物-薬物相互作用試験に用いられ、各併用が少なくとも 2 回行われる。次いで、細胞はさらに、37、5% CO₂ 雰囲気下で 4 日間インキュベートされる。その後、培養培地を除去し、細胞を $95 \mu l$ のルシフェラーゼ緩衝液 (緩衝洗浄液中のルシフェリン基質) の添加により細胞溶解させた。細胞溶解物を少なくとも 10 分間室温でインキュベートし、直接照明から保護する。プレートを、照度計 (Wallac Microbeta Trilux, Perkin Elmer (商標), MA, USA) を用いてルシフェラーゼ数を読み出す。

40

【0215】

化合物の併用が相加的、相乗的または拮抗的であるかどうかを決定するために、チオフェンと他の各薬物との 4 日間の処置の薬物併用効果を、MacSynergy II (商標) program

50

(Prichard, M.N.; Prichard, L.E.; Shipman, C. Strategic design and three - dimensional analysis of antiviral drug combinations. Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37:540 - 545. Prichard, M.N. and Shipman, C. A three - dimensional model to analyze drug - drug interactions. Antiviral Res. 1990, 14:181 - 205) により計算する。この方法は、統計的確率に基づく Bliss の独立ヌル・モデルを用いて薬物の組合せを試験し、2つの薬物が複製を阻害するのに独立して作用すると仮定する。この方法を用いて、理論的相加相互作用が、単独で作用する個々の薬物の用量応答曲線から計算される。その後、予測された相加効果は、用量応答曲線における相違を明らかにするため、実験的に決定された効果から差し引かれる。相互作用が相加的であるとき、結果として得られる曲線は0%差の水平面で現される。平面よりも高いピークは全て、予想を上回る効果（相乗効果）を示す。反対に、平面より低いピークは、期待された効果未満（拮抗作用）を示す。実験的用量応答曲線周辺の信頼区間は、統計学的にデータを評価するのに用いられピークの面積は、もたらされる相乗効果または拮抗作用を定量するために計算される。

10

【0216】

単独で試験されるとき、全ての薬物の阻害作用の50%阻害濃度（ IC_{50} ）もまた、1化合物当たり7ないし9種の濃度を用いて用量応答曲線から決定される。曲線は、非線形回帰分析法を用いるデータ点に適合され、 IC_{50} は、GraphPad Prism software, version 2.0（GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA）を用いて得られる曲線から補間される：

25 μM ² % : 相乗作用ほとんどなし

20

25 μM ² % - 50 μM ² % : わずかな相乗作用

50 μM ² % - 100 μM ² % : 中程度の相乗作用

100 μM ² % : 強い相乗作用。

【0217】

リアルタイムPCRアッセイ（HCVレプリコンウイルスRNA排除およびリバウンド実験）。

レプリコン細胞株 Huh - 7、9 - 13 細胞を、12 ウェル培養ディッシュ中、1 ml 容量で、各ウェル当たり 3×10^4 細胞密度で播種する。該アッセイに用いる細胞培養培地は、10% ウシ胎仔血清、1% ペニシリン / ストレプトマイシン、1% グルタミン、1% ピルビン酸ナトリウムおよび1% 非必須アミノ酸を補った DMEM である。3 ないし 4 時間インキュベート後、化合物を、最終容量 2 ml で種々の濃度で添加する。その後、細胞を 37 °C、5% CO₂ 雰囲気下でさらに 14 日間インキュベートする。細胞を 3 ないし 4 日毎に剥がし、培地および阻害剤を補充し、細胞のサンプルをリアルタイムPCRにより RNA 定量のために集める。14 日間のインキュベート後、細胞を剥がし、抗ウイルス化合物を含まない新鮮な培地中に播く。18 日目に、細胞を剥がし、0.25 mg / ml の G418 抗生物質を含む新鮮な選択培地に播く。培養を G418 の存在下で 42 日目まで行い、細胞を 3 ないし 4 日毎に剥がし、該細胞サンプルを、リアルタイムPCRにより RNA 定量を行う。全 RNA（細胞およびウイルス起源）を、製造業者のプロトコールに従い Qiagen RNeasy reagent（Qiagen Inc., Mississauga, ON, Canada, kit: 74106）を用いて抽出し、MMLV RT 酵素を用いて cDNA 合成を行う。この工程は、PCR のリアルタイム検出のための ABI PRISM（登録商標）7700 Sequence Detection System（Applied Biosystems, Foster City, CA, USA）で適当なオリゴヌクレオチド、Taqman プローブおよび DNA Taq ポリメラーゼを用いて PCR 反応により行われる。18 S RNA レベルが、各ウェルにおける総 RNA 量の標準化に用いられる。

30

40

【0218】

単独で試験されるとき、全ての薬剤の阻害効果のための50%および90%阻害濃度（ IC_{50} および IC_{90} ）もまた、1化合物当たりデュプリケートで6種の濃度を用いる用量応答曲線から決定される。曲線は、非線形回帰分析法を用いるデータ点に適合され、 IC_{50} および IC_{90} は、GraphPad Prism software, version 2.0（GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA）を用いて得られる曲線から補間される。

50

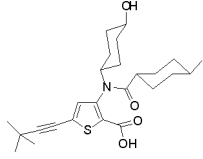
【 0 2 1 9 】

チオフェン化合物とウイルスプロテアーゼ阻害剤の併用実験

選択されたチオフェン化合物の併用実験では、上記の材料および方法を用いた。試験のために選択した H C V N S 3 プロテアーゼ阻害剤は V X - 9 5 0 である。M a c s y n e r g y (商 標) ソフトウェアを用いるこれらの化合物の相乗効果の結果を、表 4 に記載する。

【表 2 1】

表 4. MacSynergy (商 標) ソフトウェアを用いるチオフェン化合物と H C V N S 3 プロテアーゼ阻害剤との併用試験

化合物番号	チオフェン構造式	結果
		V X - 9 5 0 (V e r t e x)
1		中程度の相乗作用 (9 0 μ M ² %) (8 6 μ M ² %)

10

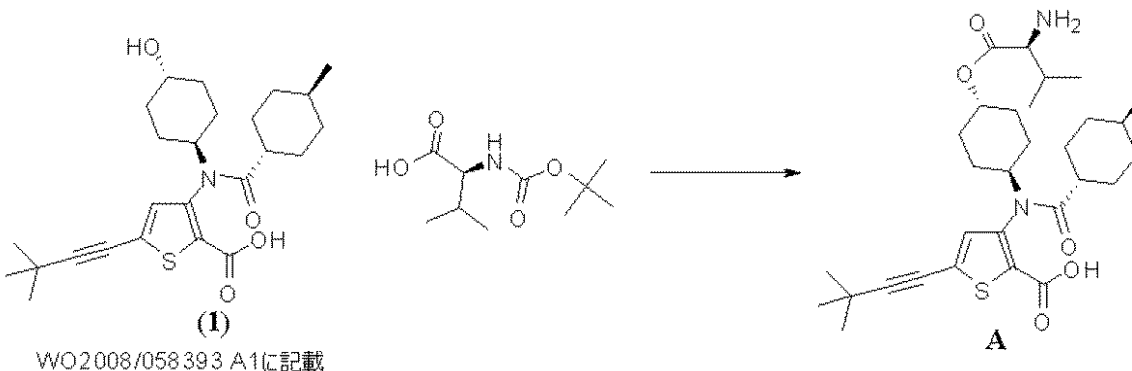
【 0 2 2 0 】

実施例 1 0 : 化合物 1 の任意のプロドラッグの合成

本明細書で用いる用語 “ R T (分) ” は、化合物と関連する L C M S 保持時間 (分) を意味する。ある特定の化合物の N M R および質量分析データを、表 5 にまとめる。

化合物 A の製造

【化 4】



30

5 - (3 , 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 3 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - (4 - トランス メチルシクロヘキサンカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 (1) 、 3 0 0 m g 、 0 . 6 7 m m o l) を、ジクロロメタン (D C M 、 1 5 m L) に溶解した。これに、(2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - ブタン酸 B o c - L - バリン (1 7 6 m g 、 0 . 8 1 m m o l) 、 N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (D M A P 、 8 . 2 2 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l) 、 トリエチルアミン (E t ₃ N 、 1 3 6 m g 、 1 8 7 μ L 、 1 . 3 5 m m o l) 、 および 3 - (エチルイミノメチレンアミノ) - N , N - ジメチル - プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (E D C 、 1 2 9 m g 、 0 . 6 7 m m o l) を添加した。反応物を一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、酢酸エチル (E t O A c) で希釈し、水で洗浄し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濃縮して黄色油状物を得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、得られた生成物を、ジオキサン中、4 N H C l (1 5 m L) で処理して、所望の化合物 A を H C l 塩として得た (1 0 0 m g 、 2 6 %) : M S : m / z (o b s .) : 5 4 5 . 4 [M + H] ⁺ ; 保持時間 : 3 . 4 5 分 ; 1 H N M R (3 0 0 M H z , M e O H) 7 . 0 4 (s , 1 H) , 4 . 7 5 - 4 . 5 8 (m , 1 H)

40

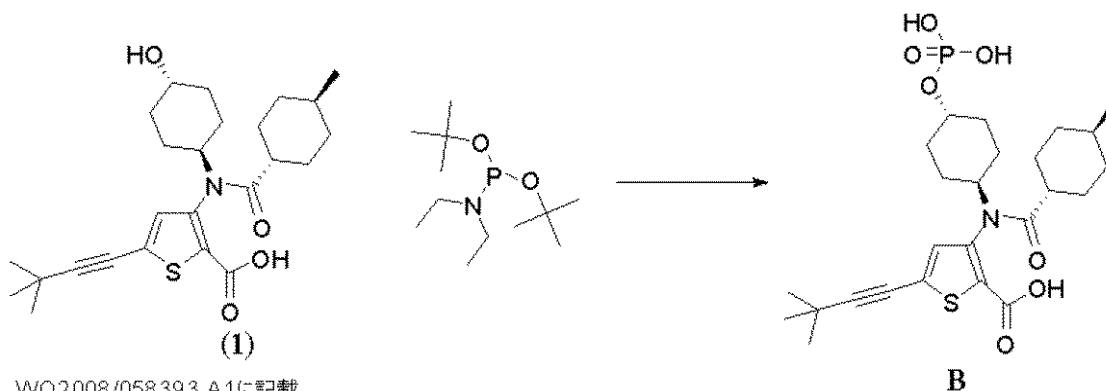
50

, 4.39 (dt, $J = 14.5, 9.4$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 2.24 (dt, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 6H), 1.60 (dd, $J = 28.5, 14.8$ Hz, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.18 - 0.99 (m, 3H), 0.81 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.66 (dd, $J = 25.3, 12.9$ Hz, 1H)。

【 0 2 2 1 】

化合物 B の製造

【 化 5 】



10

5 - (3 , 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 3 - [(トランス 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - (トランス 4 - メチルシクロヘキサンカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 (1) 、 1 0 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を、ジクロロメタン (D C M 、 1 0 . 0 m L) に溶解し、0 まで冷却した。テトラゾール (4 . 0 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) を添加し、次いで N - (ジ - t e r t - ブトキシホスファニル) - N - エチル - エタナミン (2 8 8 m g 、 3 2 2 μ L 、 1 . 1 6 m m o l) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで - 7 8 まで冷却した。3 - クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (3 - Chlorobenzenecarboperoxoic acid) (M C P B A) (9 9 . 7 m g 、 0 . 5 8 m m o l) を添加し、反応物を 2 時間攪拌し、次いで $N a_2 S O_3$ 水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水で洗浄した。有機相を集め、無色油状物を得て、それを I S C O シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、次工程に直接用いた。生成物に $C H_2 C l_2$ (5 m L) および 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (T F A) (5 m L) を添加した。反応物を 2 時間攪拌し、次いで濃縮し、生成物 B を H P L C により精製した : M S : m / z (o b s .) : 5 2 6 . 3 9 [M + H] ^ + ; 保持時間 : 6 . 5 1 分 ; $^1 H$ NMR (300 MHz, d6 - DMSO) 7.18 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.75 - 1.33 (m, 7H), 1.30 (s, 9H), 1.27 - 1.09 (m, 3H), 0.90 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 0.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 0.70 - 0.47 (m, 2H); $^{31} P$ NMR (121.5 MHz, d6 - DMSO) - 2.01 (s)。

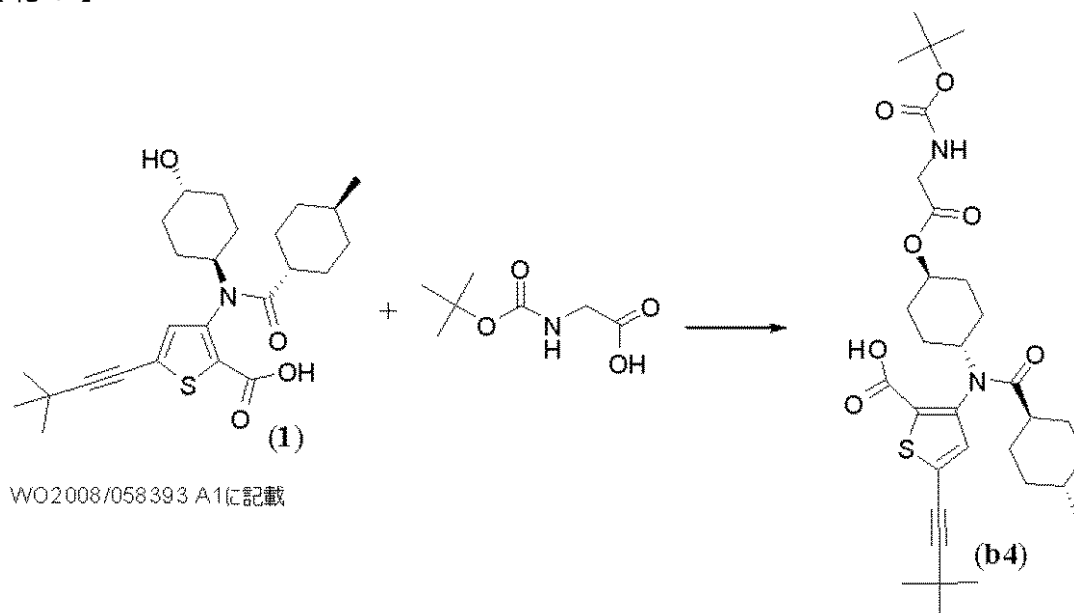
20

30

【 0 2 2 2 】

化合物 C の製造

【化 6】



10

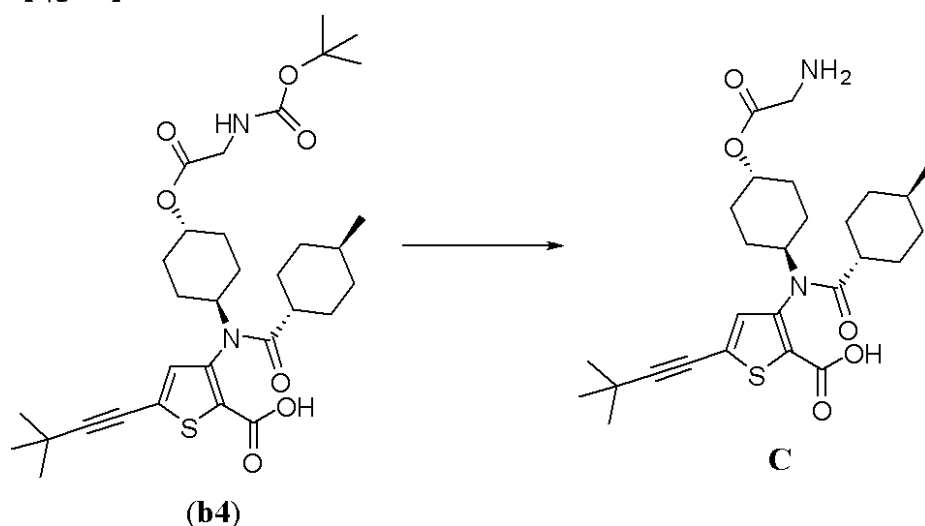
CH₂Cl₂ (15 mL) 中、5 - (3, 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 3 - [(4 - トランス - ヒドロキシシクロヘキシル) - (4 - トランス - メチルシクロヘキサンカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸 (化合物 (1)、75 mg、0.17 mmol) および N - Boc - グリシン (44.2 mg、0.25 mmol) の溶液に、3 - (エチルイミノメチレンアミノ) - N, N - ジメチル - プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (EDC) (32.2 mg、0.17 mmol)、N, N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (DMAPI) (10.3 mg、0.084 mmol) および Et₃N (34 mg、0.33 mmol) を添加した。反応混合物を環境温度で一晩撹拌し、次いで反応混合物を蒸発させ、ISCO シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物 (b4)、[O - (N - t - ブトキシカルボニル) - グリシル] - 5 - (3, 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 3 - [(4 - トランス - ヒドロキシシクロヘキシル) - (4 - トランス - メチルシクロヘキサンカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸を得た：MS : m/z (obs.) : 603.17 [M + H]⁺ ; 保持時間 : 2.31 分。

20

30

【0223】

【化 7】



40

[O - (N - t - ブトキシカルボニル) - グリシル] - 5 - (3, 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 3 - [(4 - トランス - ヒドロキシシクロヘキシル) - (4 - トランス -

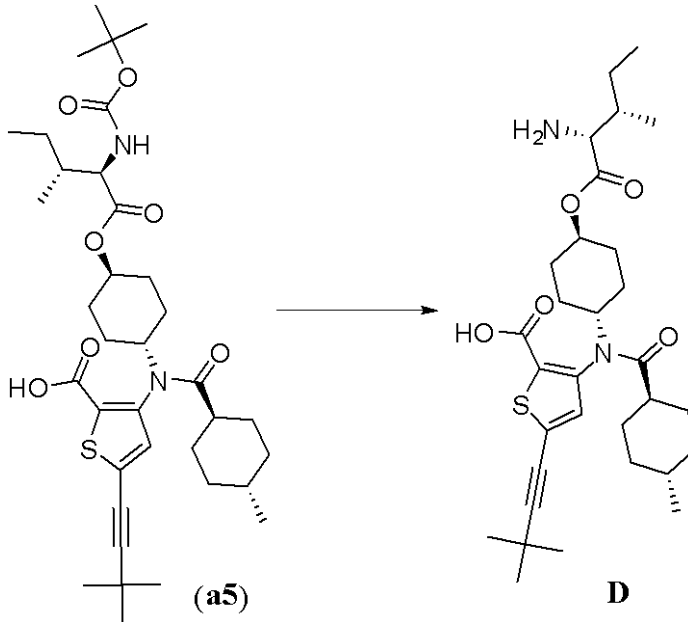
50

メチルシクロヘキサンカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸(化合物(b 4)、40 mg、0.066 mmol)を、ジオキサン中、4 N HCl (1 mL)で処理し、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、HPLCにより精製して、化合物Cを得た(11 mg) : MS : m/z (obs.) : 503.35 [M+H]⁺ ; 保持時間 : 2.24分。

【0224】

化合物Dの製造

【化8】

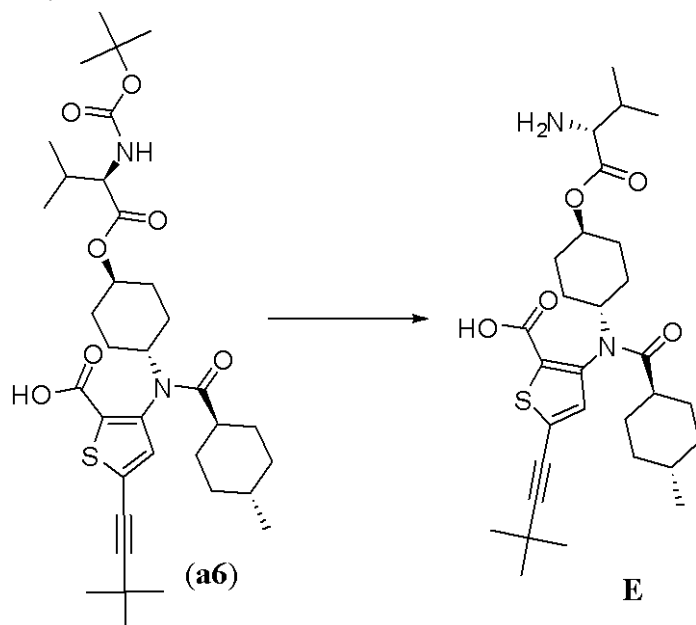


化合物(a 5)、[O-(N-t-ブトキシカルボニル)-D-イソロイシル]-5-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)-3-[(4-トランス-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-トランス-メチルシクロヘキサンカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸(Boc-D-イソロイシンから上記の化合物1および4に記載の通りに製造)を、ジオキサン中、4 N HCl (10 mL)で処理し、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、HPLCにより精製して化合物Dを得た : MS : m/z (obs.) : 559.4 [M+H]⁺ ; 保持時間 : 2.39分。

【0225】

化合物Eの製造

【化 9】



10

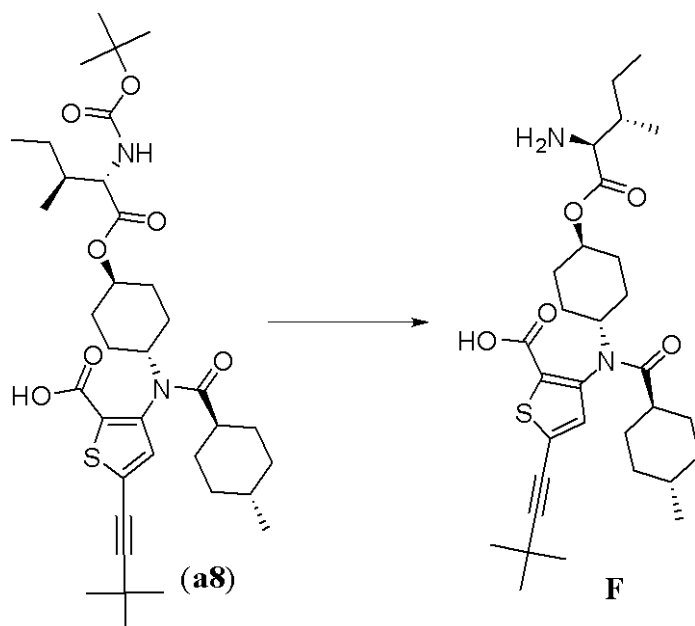
化合物 (a 6)、[O - (N - t - ブトキシカルボニル) - D - バリニル] - 5 - (3 , 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 3 - [(4 - トランス - ヒドロキシシクロヘキシル) - (4 - トランス - メチルシクロヘキサンカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸 (3 0 m g) (B o c - D - バリンから上記の化合物 1 および 4 に記載の通りに製造) を、ジオキサン中、4 N H C l (1 0 m L) で処理し、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、H P L C により精製して化合物 E を得た : M S : m / z (o b s .) : 5 4 5 . 3 9 [M + H] ⁺ ; 保持時間 : 2 . 3 5 分。

20

【 0 2 2 6 】

化合物 F の製造

【化 1 0】



30

40

化合物 (a 8)、(O - (N - t - ブトキシカルボニル) - L - イソロイシル) - 5 - (3 , 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 3 - [(4 - トランス - ヒドロキシシクロヘキシル) - (4 - トランス - メチルシクロヘキサンカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸 (B o c - L - イソロイシンから上記化合物 A および C に記載の通りに製造) (3 5 m g) を、ジオキサン中、4 N H C l (1 0 m L) で処理し、室温で一晩撹拌し

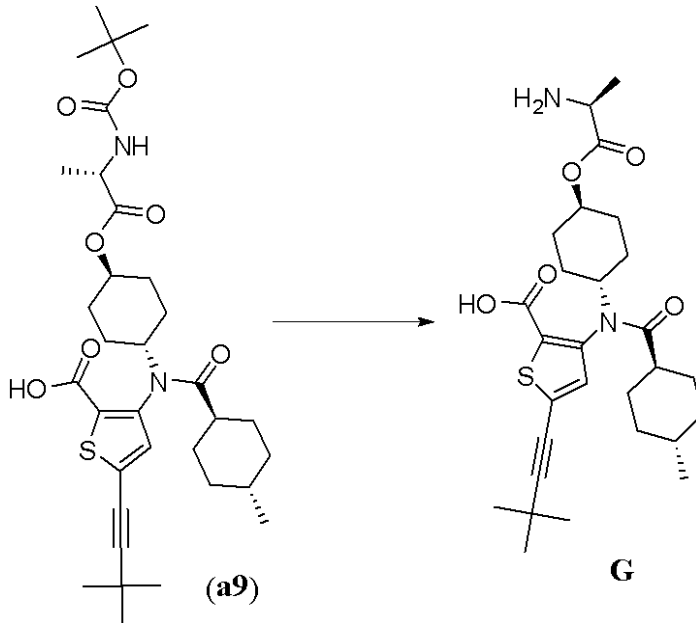
50

た。次いで、反応混合物を濃縮し、HPLCにより精製して、化合物 8 を得た：MS：m/z (obs.)：559.47 [M+H]⁺；保持時間：3.2 分。

【0227】

化合物 G の製造

【化 1 1】

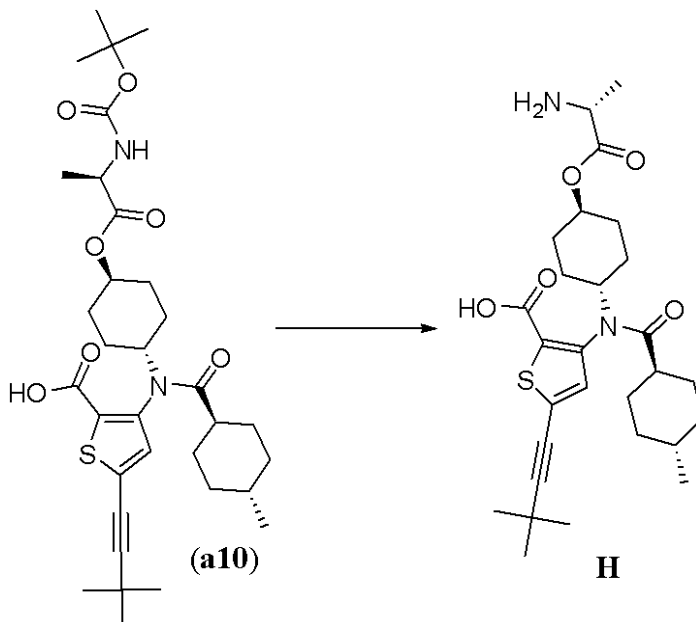


化合物 (a9)、(O-(N-t-ブトキシカルボニル)-L-アラニル)-5-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)-3-[(4-トランス-ヒドロキシシクロヘキシル)-(4-トランス-メチルシクロヘキサンカルボニル)アミノ]チオフェン-2-カルボン酸 (Boc-L-アラニンから上記化合物 A および C に記載の通りに製造) (25 mg) を、ジオキサン中、4N HCl で処理し、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、HPLC により精製して化合物 G を得た：MS：m/z (obs.)：517.43 [M+H]⁺；保持時間：2.99 分。

【0228】

化合物 H の製造

【化 1 2】



化合物 (a10)、(O-(N-t-ブトキシカルボニル)-D-アラニル)-5-(

50

3, 3 - ジメチルブト - 1 - イニル) - 3 - [(4 - トランス - ヒドロキシシクロヘキシル) - (4 - トランス - メチルシクロヘキサンカルボニル) アミノ] チオフェン - 2 - カルボン酸 (Boc - D - アラニンから上記化合物 1 および 4 に記載の通りに製造) (35 mg、0.058 mmol) を、ジオキサン中、4 N HCl (10 mL) で処理し、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、HPLC により精製して化合物 H を得た：MS : m/z (obs.) : 517.43 [M+H]⁺ ; 保持時間 : 3.0 分。

【0229】

【表 22】

表 5 : 化合物 A-H (化合物 1 のプロドラッグ) の LCMS および NMR データ			
化合物	LCMS[M+H] ⁺	LCMSRT	NMR
A	545.45	3.45	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ 7.04 (s, 1H), 4.75–4.58 (m, 1H), 4.39 (dt, J=14.5, 9.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.80–3.68 (m, 1H), 3.61–3.51 (m, 1H), 2.24 (dt, J=14.0, 6.9 Hz, 1H), 2.01 (dd, J=15.2, 7.3 Hz, 6H), 1.60 (dd, J=28.5, 14.8 Hz, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.18–0.99 (m, 3H), 0.81 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.66 (dd, J=25.3, 12.9 Hz, 1H).
B	526.39	6.51	¹ H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 7.18 (s, 1H), 4.29 (t, J=11.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.53 (d, J=8.2 Hz, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.75–1.33 (m, 7H), 1.30 (s, 9H), 1.27–1.09 (m, 3H), 0.90 (d, J=12.9 Hz, 2H), 0.76 (d, J=6.5 Hz, 2H), 0.70–0.47 (m, 2H); ³¹ P NMR (121.5 MHz, d6-DMSO) δ -2.01 (s).
C	503.35	2.24	
D	559.4	2.39	
E	545.39	2.35	
F	559.47	3.2	
G	517.43	2.99	
H	517.43	3	

【0230】

実施例 10 : 化合物 1 のプロドラッグの PK パラメーター

PK パラメーターが決定されるべきプロドラッグは、0.5% mc / 0.5% トゥイン 80 / 99% 水中の溶液として製剤され得て、3 mg / kg 用量でラットに強制経口される。実験の前日にラットを計測する。ラットの血漿を、Instech 自動血液サンプリング装置を用いて、投与前、および投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間および 24 時間にサンプル採取する。血液を K2 - EDTA を含むチューブに集め、110 μl の血漿を分析のために抽出する。ラットは自由に餌を摂り、標準的な IACUC および SOP プロトコルが適用される。血漿サンプルおよび用量サンプルは、プロドラッグ化合物および活性代謝産物の両方に関して LC / MS / MS を用いて分析される。各対象に関する両分析物の PK パラメーターを、プロドラッグの定量した用量を用いて計算する。

【0231】

化合物 H (図 9 にて“化合物 10”と称される、化合物 1 のプロドラッグ) の PK パラメーターを、上記の通りに測定し、図 9 に記載した。図 9 に示す通り、化合物 H の O - ア

ラニル基は、インピボで、OH 活性代謝産物に変換される。

【 図 1 】

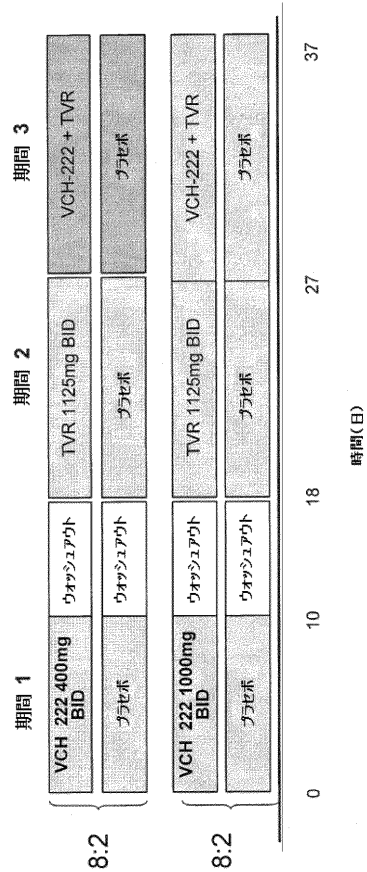


FIG. 1

【 図 2 】

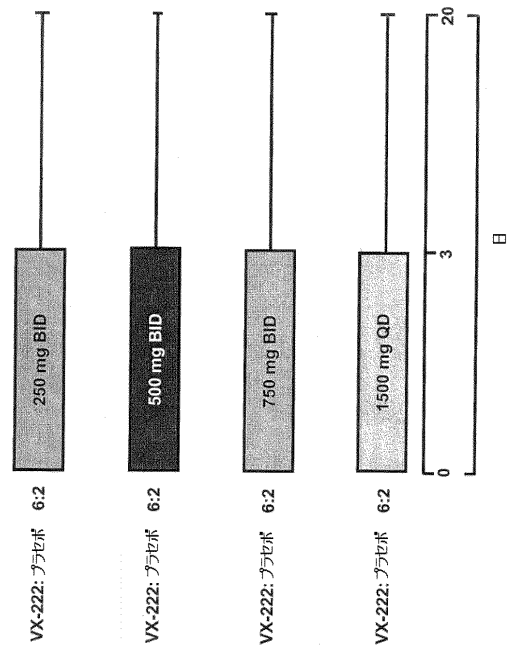


FIG. 2

【図 3】

ベースライン 特性

	250 mg BID (n=8, 6:2)	500 mg BID (n=8, 6:2)	750 mg BID (n=8, 6:2)	1500 mg QD (n=8, 6:2)
平均年齢 (範囲)	46 (26-61)	49 (38-59)	51 (40-57)	53 (39-61)
性別				
男性, n (%)	7 (88)	6 (75)	7 (88)	6 (75)
女性, n (%)	1 (13)	2 (25)	1 (13)	2 (25)
人種				
アジア系アメリカ人/アラブ人	0 (0)	1 (13)	0 (0)	0 (0)
黒人, n (%)	1 (13)	1 (13)	2 (25)	2 (25)
白人, n (%)	7 (88)	6 (75)	6 (75)	6 (75)
民族				
ヒスパニック系, n (%)	5 (63)	2 (25)	3 (38)	3 (38)
非ヒスパニック系, n (%)	3 (38)	6 (75)	5 (63)	5 (63)
平均体重, kg (範囲)	75 (52-98)	94 (69-109)	88 (60-92)	85 (53-121)
平均 BMI, kg/m ² (範囲)	26 (19-34)	30 (27-34)	27 (25-33)	29 (20-35)
血清 HCV RNA*,				
平均 log ₁₀ IU/mL (範囲)	6.1 (5.4-7.2)	6.5 (5.3-6.9)	6.4 (5.6-7.1)	5.9 (5.0-6.5)
HCV 遺伝子型, n (%)				
1a	7 (88)	6 (75)	6 (75)	5 (63)
1b	1 (13)	2 (25)	2 (25)	3 (38)

* COBAS ampliprep/COBAS AMPLICOR® (Roche Diagnostics) HCVテスト, Version 2, LOD <15 IU/ml により決定した

FIG. 3

【図 4】

HCV RNA 平均変化: 全てのコホート

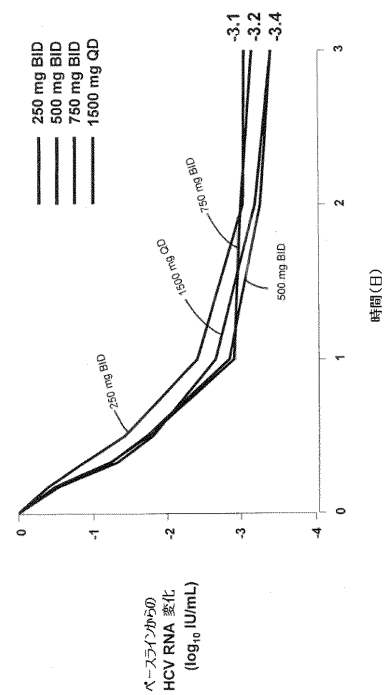


FIG. 4

【図 5】

HCV RNA 個々の変化:
250および500 mg BID

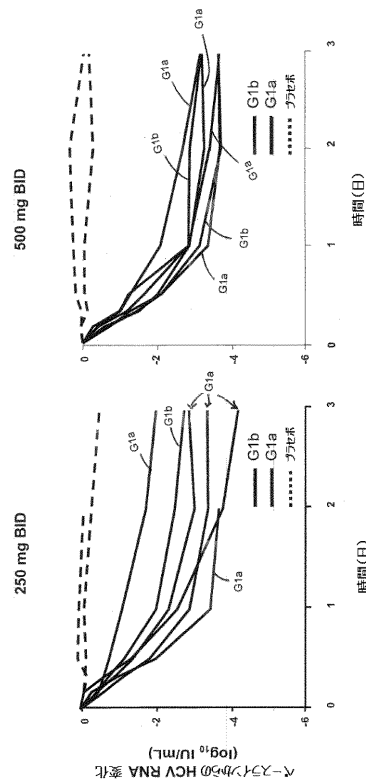


FIG. 5

【図 6】

HCV RNA 個々の変化:
750 mg BID および 1500 mg QD

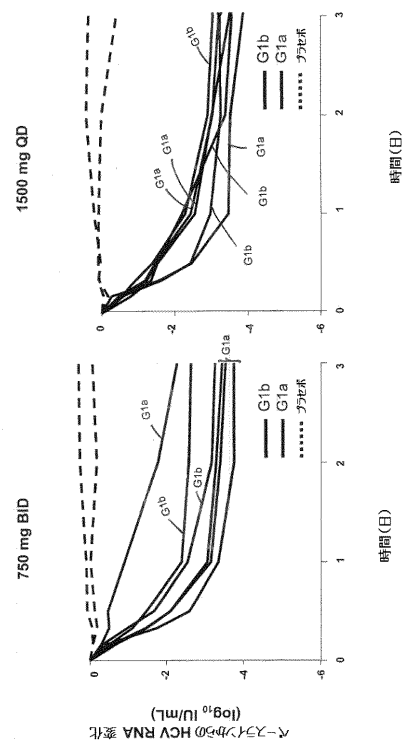


FIG. 6

【 図 7 】

VX-222 薬物動態

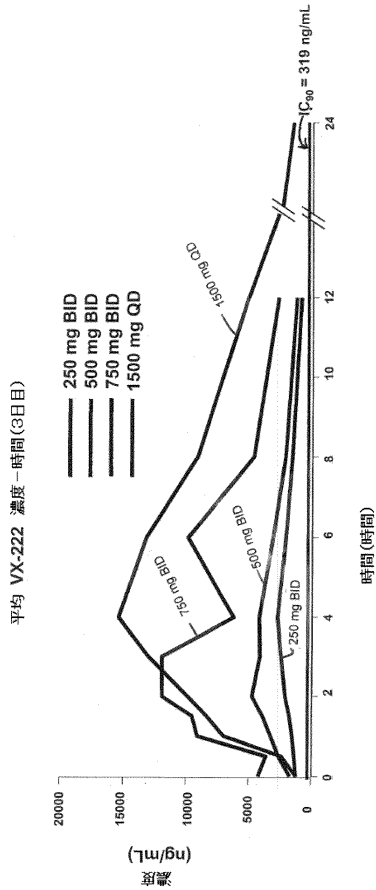


FIG. 7

【 図 8 】

3日目における VX-222 薬物動態

用量	250 mg BID	500 mg BID	750 mg BID	1500 mg QD
T_{max} , 平均, h [最小, 最大]	4.0 [2.8]	2.5 [1.6]	2.0 [1.5, 6]	4.0 [3.6]
C_{max} , 平均, ng/mL (CV%)	2959 (29)	5044 (36)	10,288 (85)	13,940 (47)
AUC_{0-tau} , 平均, ng·h/mL (CV%)	19,490 (41)	29,848 (54)	62,952 (88)	124,733 (70)
C_{tau} , 平均, ng/mL (CV%)	728 (65)	858 (120)	1677 (103)	809 (146)*
$T_{1/2}$, 幾何平均, h (CV%)	4.1 (22)	4.0 (32)	3.6 (23)	6.2 (22)

* 12時間での C_{tau} は、BID用量について、24時間でのそれはQD用量で報告する。

FIG. 8

【 図 9 】

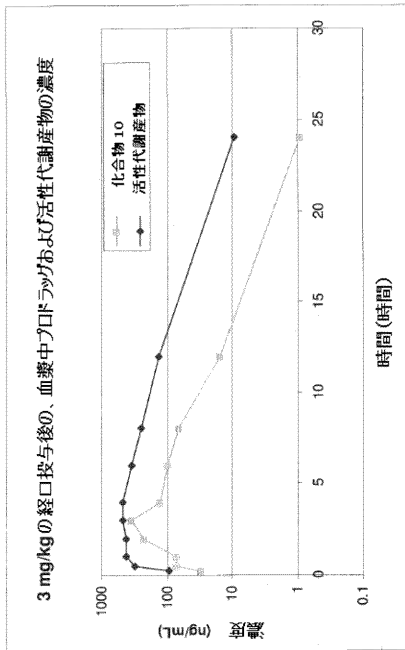


FIG. 9

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月25日(2012.10.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2013518124000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/022854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/454 A61K31/4535 A61P1/16
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/002998 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; CANALES EDA [US]; CHONG LEE S [US]; CLARKE M) 7 January 2010 (2010-01-07) claim 32 -----	1-93
A	WO 2009/005687 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; GRAUPE MICHAEL [US]; HALCOMB RANDALL L [US]) 8 January 2009 (2009-01-08) claim 35 -----	1-93
A	WO 2008/058393 A1 (VIROCHEM PHARMA INC [CA]; CHAN CHUN KONG LAVAL [CA]; KUMAR DAS SANJOY) 22 May 2008 (2008-05-22) example 1 ----- -/-	1-93

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2011

Date of mailing of the international search report

20/05/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/022854

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/050250 A2 (VERTEX PHARMA [US]; CHU HUI-MAY [US]; ETTE ENE [US]; MCNAIR LINDSAY [U] 11 May 2006 (2006-05-11) paragraph [0116]; claims 1, 15 -----	1-93
A	BROWN NATHANIEL A: "Progress towards improving antiviral therapy for hepatitis C with hepatitis C virus polymerase inhibitors. Part I: Nucleoside analogues", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 18, no. 6, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 709-725, XP002615304, ISSN: 1354-3784, DOI: DOI:10.1517/13543780902854194 table 1 -----	1-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/022854

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 201002998	A1	07-01-2010	NONE

WO 2009005687	A1	08-01-2009	AR 067182 A1 30-09-2009
		AU 2008271127 A1 08-01-2009	
		CA 2691444 A1 08-01-2009	
		CN 101784548 A 21-07-2010	
		CO 6251258 A2 21-02-2011	
		EA 200971081 A1 29-10-2010	
		EC SP109905 A 30-04-2010	
		EP 2170888 A1 07-04-2010	
		JP 2010532353 T 07-10-2010	
		KR 20100039368 A 15-04-2010	
		US 2009047249 A1 19-02-2009	

WO 2008058393	A1	22-05-2008	AU 2007321677 A1 22-05-2008
		CA 2670260 A1 22-05-2008	
		CN 101568538 A 28-10-2009	
		CO 6180430 A2 19-07-2010	
		EA 200970478 A1 30-12-2009	
		EC SP099319 A 31-07-2009	
		EP 2104674 A1 30-09-2009	
		JP 2010509376 T 25-03-2010	
		KR 20090086081 A 10-08-2009	
		US 2008299080 A1 04-12-2008	

WO 2006050250	A2	11-05-2006	AU 2005302361 A1 11-05-2006
		CA 2585647 A1 11-05-2006	
		EP 1819336 A2 22-08-2007	
		JP 2008518943 T 05-06-2008	
		KR 20070085547 A 27-08-2007	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/67 (2006.01)	A 6 1 K 31/67	
C 0 7 K 7/06 (2006.01)	C 0 7 K 7/06 Z N A	

(31)優先権主張番号 61/324,395

(32)優先日 平成22年4月15日(2010.4.15)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(74)代理人 100101454

弁理士 山田 卓二

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 マリア・ロザリオ

アメリカ合衆国 0 6 3 5 5 コネチカット州ミスティック、スクール・ストリート 6 番、アパートメント 1 9

(72)発明者 ナタリー・ショーレ

カナダ、エイチ 7 ブイ・4 エイ 7、ケベック、ラヴァル、アルマン - フラピエ 2 7 5 番

(72)発明者 シェリー・ジョージ

アメリカ合衆国 0 2 4 8 1 マサチューセッツ州ウェルズレイ、ウェアランド・ロード 5 2 番

(72)発明者 タラ・リン・キーファー

アメリカ合衆国 0 2 4 6 6 マサチューセッツ州ブルックライン、アボッツフォード・ロード 2 0 番

(72)発明者 マーガレット・ジェイムズ・コジエル

アメリカ合衆国 0 2 4 9 2 マサチューセッツ州ニードム、ワシントン・アベニュー 1 9 8 番

(72)発明者 オリヴィエ・ニコラ

カナダ、エイチ 7 ブイ・4 エイ 7、ケベック、ラヴァル、アルマン - フラピエ 2 7 5 番

(72)発明者 ルイズ・ブルー

カナダ、エイチ 7 ブイ・4 エイ 7、ケベック、ラヴァル、アルマン - フラピエ 2 7 5 番

F ターム(参考) 4C084 AA02 BA01 BA16 BA23 BA32 DA21 DA22 MA02 NA10 NA12

ZA751 ZB331 ZC751

4C086 AA01 AA02 BB02 EA16 MA02 MA03 MA04 MA10 NA12 ZA75

ZB33 ZC20 ZC75

4H045 BA09 BA15 EA50