(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-525164
(P2024-525164A)
(43)公表日　令和6年7月10日(2024.7.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7076(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7076		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/5365(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5365		

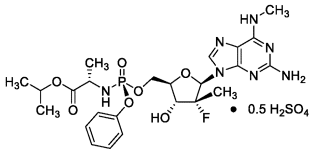
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全120頁）　最終頁に続く

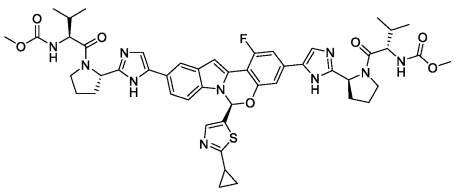
(21)出願番号　特願2023-577547(P2023-577547)
(86)(22)出願日　令和4年6月17日(2022.6.17)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月8日(2024.2.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/034083
(87)国際公開番号　WO2022/266497
(87)国際公開日　令和4年12月22日(2022.12.22)
(31)優先権主張番号　63/212,047
(32)優先日　令和3年6月17日(2021.6.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

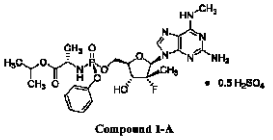
(71)出願人　517311231
アテア ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ０２１１０ マサチューセッツ ボストン フランクリン ストリート ２２５ スイート ２１００
(74)代理人　110000796
弁理士法人三枝国際特許事務所
(72)発明者　ソマドッシ ジャン－ピエール
アメリカ合衆国 ０２１１０ マサチューセッツ ボストン フランクリン ストリート ２２５ スイート ２１００ シー／オー アテア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
(72)発明者　ムーサ アデル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　有利な抗ＨＣＶ併用療法

(57)【要約】
化合物１又はその薬学的に許容可能な塩（例えば、化合物１－Ａ）と化合物２又はその薬学的に許容可能な塩との相乗的な薬学的組合せ、及びＣ型肝炎又はＣ型肝炎に関連する病状を治療するためのその使用、及び薬学的組合せ：１、１－Ａ、２を製造する方法：


化合物1-A


化合物2


Compound 1-A

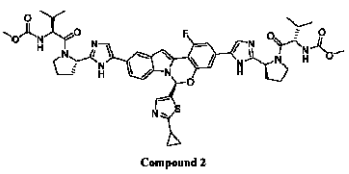
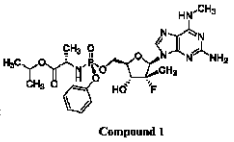
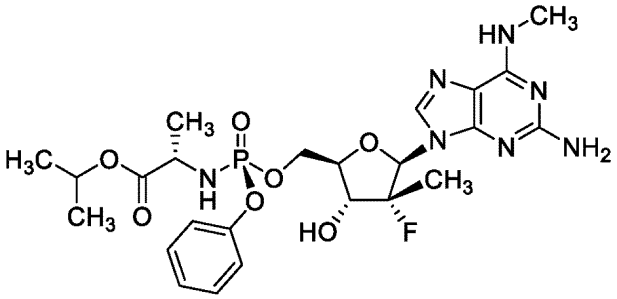

Compound 2

FIG. 33

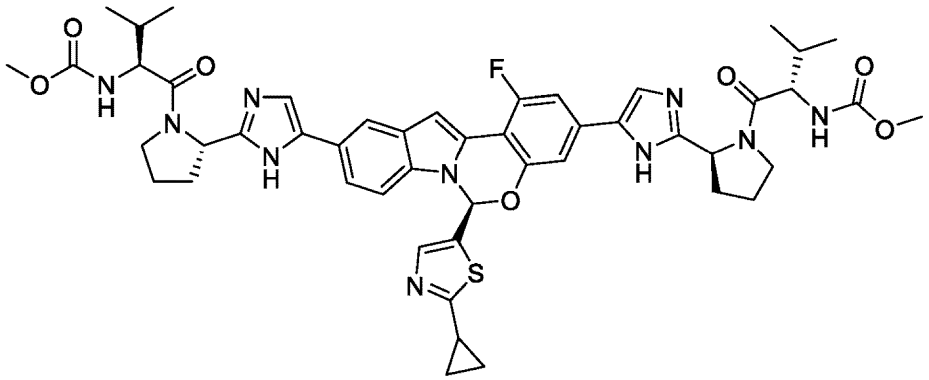

Compound 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療を必要とする宿主においてＨＣＶ又はＣ型肝炎感染症に起因する病状を治療する方法であって、有効量の化合物１又はその薬学的に許容可能な塩：
【化１】



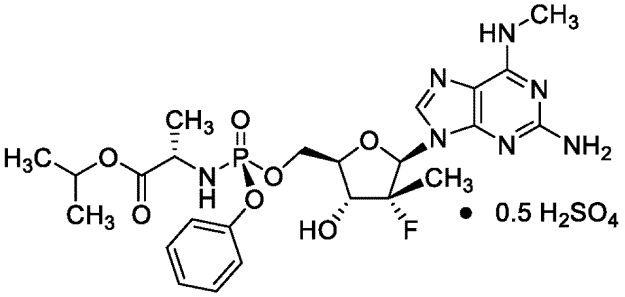
化合物1

を有効量の化合物２又はその薬学的に許容可能な塩：
【化２】



化合物2

と組み合わせて投与することを含む、方法。
【請求項２】
化合物１が化合物１－Ａ：
【化３】

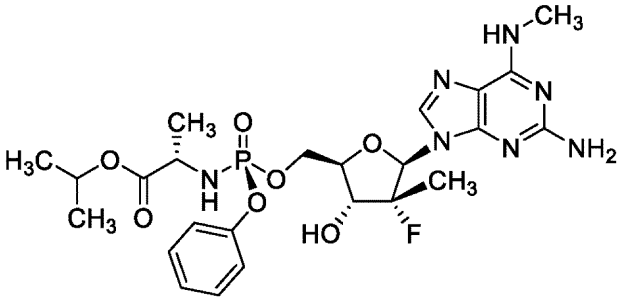


化合物1-A

である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
第３の抗ＨＣＶ有効作用物質が組み合わせて使用される、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
前記第３の抗ＨＣＶ有効作用物質がプロテアーゼ阻害剤、別のＮＳ５Ａ阻害剤、別のＮＳ５Ｂ阻害剤、ＮＳ５Ｂ非基質阻害剤、インターフェロンアルファ－２ａ、リバビリン及

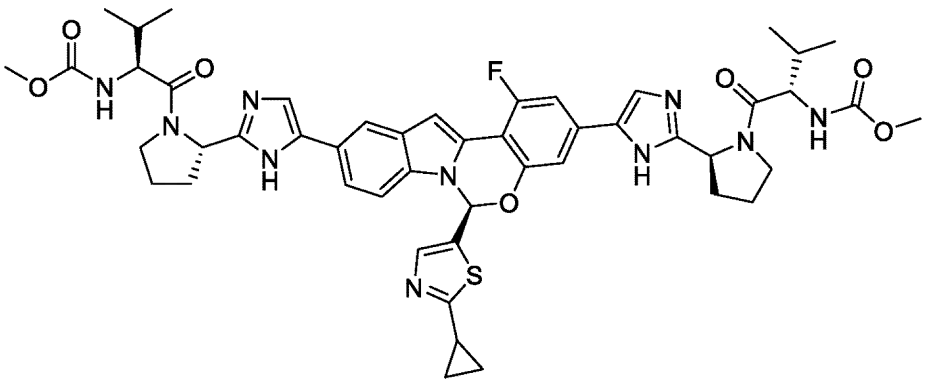
び非基質系阻害剤からなる群から選択される、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記プロテアーゼ阻害剤がＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記組合せを経口投与する、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記組合せを非経口投与する、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記組合せを静脈内投与する、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記Ｃ型肝炎感染症に起因する病状が、ウイルスによる慢性の肝臓炎症、進行性のＣ型肝炎に起因する肝臓癌（肝細胞癌（ＨＣＣ））、肝硬変、慢性又は急性Ｃ型肝炎、Ｃ型劇症肝炎、慢性持続性Ｃ型肝炎、及び抗ＨＣＶによる倦怠感からなる群から選択される、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
約１００ｍｇ～約８００ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
少なくとも約５５０ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
約９０ｍｇ～約３６０ｍｇの化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
少なくとも約１８０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
患者が肝硬変である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
患者が非肝硬変である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記組合せを１日１回投与する、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記組合せを１日２回投与する、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記組合せを最大１２週間にわたって投与する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記組合せを最大８週間にわたって投与する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記組合せを最大６週間にわたって投与する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記宿主がヒトである、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記ＨＣＶ感染症が遺伝子型１である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記ＨＣＶ感染症が遺伝子型２である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２４】
前記ＨＣＶ感染症が遺伝子型３である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記ＨＣＶ感染症が遺伝子型４である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記ＨＣＶ感染症が遺伝子型５である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記ＨＣＶ感染症が遺伝子型６である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記ＨＣＶが耐性関連突然変異体である、請求項２２～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
治療を必要とする宿主においてＨＣＶ又はＣ型肝炎感染症に起因する病状を治療するのに使用される、有効量の化合物１又はその薬学的に許容可能な塩：
【化４】



化合物1

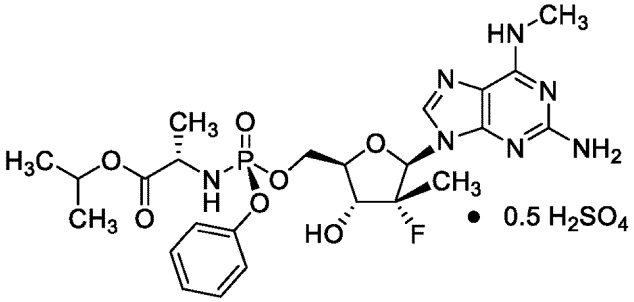
と有効量の化合物２又はその薬学的に許容可能な塩：
【化５】



化合物2

との組合せ。
【請求項３０】
化合物１が化合物１－Ａ：

【化６】



化合物1-A

である、請求項２９に記載の組合せ。

【請求項３１】

第３の抗ＨＣＶ有効作用物質を含む、請求項２９又は３０に記載の組合せ。

【請求項３２】

前記第３の抗ＨＣＶ有効作用物質がプロテアーゼ阻害剤、別のＮＳ５Ａ阻害剤、別のＮＳ５Ｂ阻害剤、ＮＳ５Ｂ非基質阻害剤、インターフェロンアルファ－２ａ、リバビリン及び非基質系阻害剤からなる群から選択される、請求項３１に記載の組合せ。

【請求項３３】

前記プロテアーゼ阻害剤がＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤である、請求項３２に記載の組合せ。

【請求項３４】

前記組合せを経口投与する、請求項２９～３３のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項３５】

前記組合せを非経口投与する、請求項２９～３３のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項３６】

前記組合せを静脈内投与する、請求項３５に記載の組合せ。

【請求項３７】

前記Ｃ型肝炎感染症に起因する病状が、ウイルスによる慢性の肝臓炎症、進行性のＣ型肝炎に起因する肝臓癌（肝細胞癌（ＨＣＣ））、肝硬変、慢性又は急性Ｃ型肝炎、Ｃ型劇症肝炎、慢性持続性Ｃ型肝炎、及び抗ＨＣＶによる倦怠感からなる群から選択される、請求項２９～３６のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項３８】

約１００ｍｇ～約８００ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項２９～３７のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項３９】

少なくとも約５５０ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項２９～３８のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項４０】

約９０ｍｇ～約３６０ｍｇの化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項２９～３９のいずれか一項に記載の組合せ。

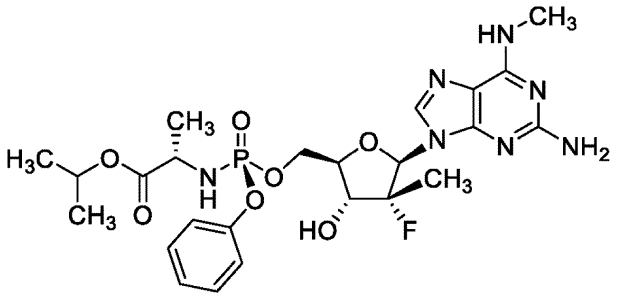
【請求項４１】

少なくとも約１８０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を含む、請求項２９～４０のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項４２】

ＨＣＶ又はＨＣＶ感染症に起因する病状を治療するための医薬の製造における化合物１又はその薬学的に許容可能な塩：

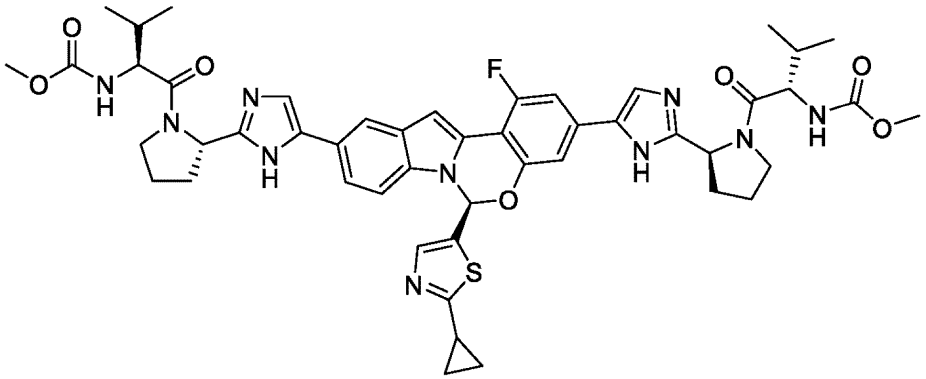
【化７】



化合物1

と化合物２又はその薬学的に許容可能な塩：

【化８】



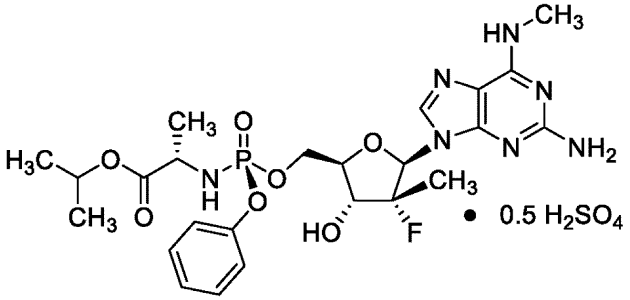
化合物2

との組合せの使用。

【請求項４３】

化合物１が化合物１－Ａ：

【化９】



化合物1-A

である、請求項４２に記載の使用。

【請求項４４】

第３の抗ＨＣＶ有効作用物質がプロテアーゼ阻害剤、別のＮＳ５Ａ阻害剤、別のＮＳ５Ｂ阻害剤、ＮＳ５Ｂ非基質阻害剤、インターフェロンアルファ－２ａ、リバビリン及び非基質系阻害剤からなる群から選択される、請求項４２又は４３に記載の使用。

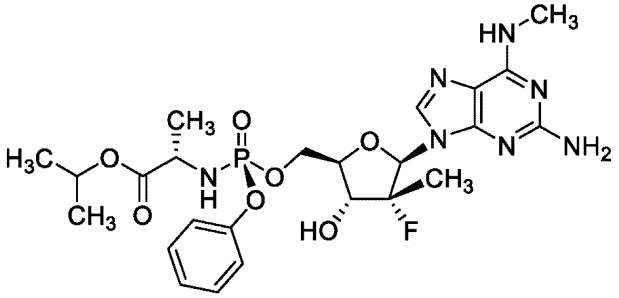
【請求項４５】

前記プロテアーゼ阻害剤がＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤である、請求項４４に記載の使用。

【請求項４６】

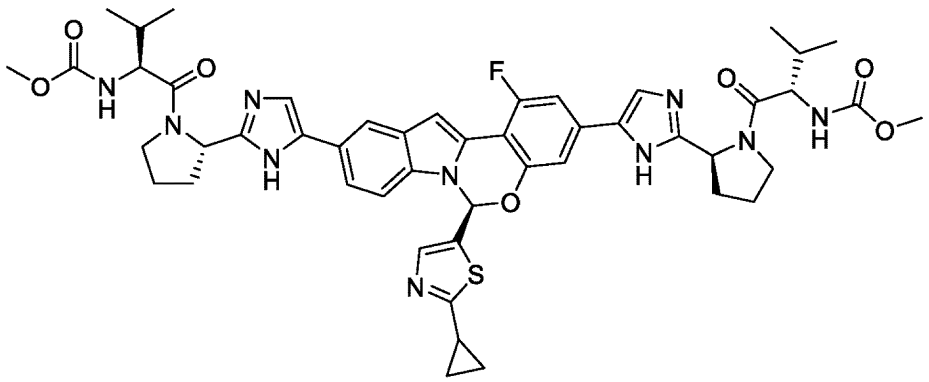
前記組合せを経口投与する、請求項４２～４５のいずれか一項に記載の使用。

【請求項４７】
前記組合せを非経口投与する、請求項４２～４５のいずれか一項に記載の使用。
【請求項４８】
前記組合せを静脈内投与する、請求項４７に記載の使用。
【請求項４９】
前記Ｃ型肝炎感染症に起因する病状が、ウイルスによる慢性の肝臓炎症、進行性のＣ型肝炎に起因する肝臓癌（肝細胞癌（ＨＣＣ））、肝硬変、慢性又は急性Ｃ型肝炎、Ｃ型劇症肝炎、慢性持続性Ｃ型肝炎、及び抗ＨＣＶによる倦怠感からなる群から選択される、請求項４２～４８のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５０】
約１００ｍｇ～約８００ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項４２～４９のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５１】
少なくとも約５５０ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項４２～５０のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５２】
約９０ｍｇ～約３６０ｍｇの化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項４２～５１のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５３】
少なくとも約１８０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項４２～５２のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５４】
化合物１又はその薬学的に許容可能な塩：
【化１０】



化合物1

と化合物２又はその薬学的に許容可能な塩：
【化１１】

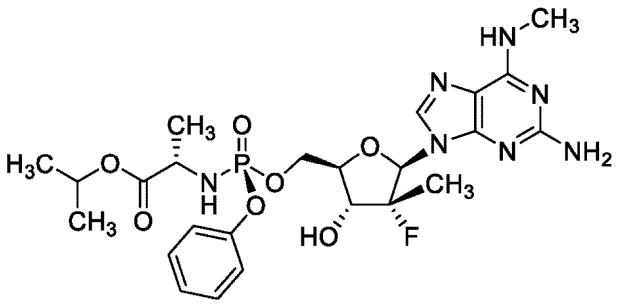


化合物2

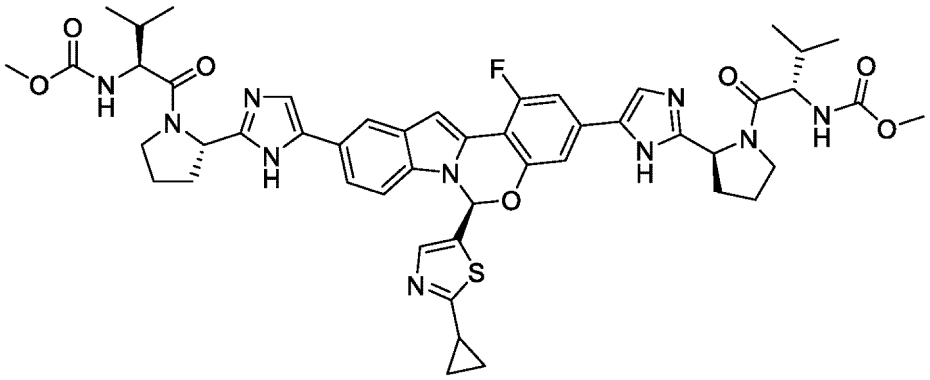
とを含む医薬組成物。
【請求項５５】

組合せが単一の剤形で投与される、請求項５４に記載の医薬組成物。
【請求項５６】
組合せが２つ以上の剤形で投与される、請求項５４に記載の医薬組成物。
【請求項５７】
前記組合せ中の１つの剤形が化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含み、前記組合せ中の第２の剤形が化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項５６に記載の医薬組成物。
【請求項５８】
両方の剤形が化合物１又はその薬学的に許容可能な塩と化合物２又はその薬学的に許容可能な塩とを含む、請求項５６に記載の医薬組成物。
【請求項５９】
約１００ｍｇ～約８００ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項５４～５８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６０】
少なくとも約５５０ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６１】
少なくとも約１５０ｍｇ～２００ｍｇの化合物２又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項５４～６０のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６２】
少なくとも約１８０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を含む、請求項５４～６１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６３】
経口送達に適した剤形である、請求項５４～６２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６４】
非経口送達に適した配合物である、請求項５４～６２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６５】
静脈内送達に適した配合物である、請求項６４に記載の医薬組成物。
【請求項６６】
薬学的に許容可能な担体を更に含む、請求項５４～６３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項６７】
前記担体が滑沢剤、造粒剤、結合剤、崩壊剤、糖担体又はデンプンである、請求項６６に記載の医薬組成物。
【請求項６８】
前記担体がマンニトール、微結晶性セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、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、及びケイ化微結晶性セルロースからなる群から選択される、請求項６７に記載の医薬組成物。
【請求項６９】
丸剤、錠剤、又はカプセル剤の形態である、請求項６３及び６６～６８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７０】
化合物１又はその薬学的に許容可能な塩の有効な剤形と化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の有効な剤形とを含む、治療を必要とする患者におけるＨＣＶの治療のためのキット：

【化１２】

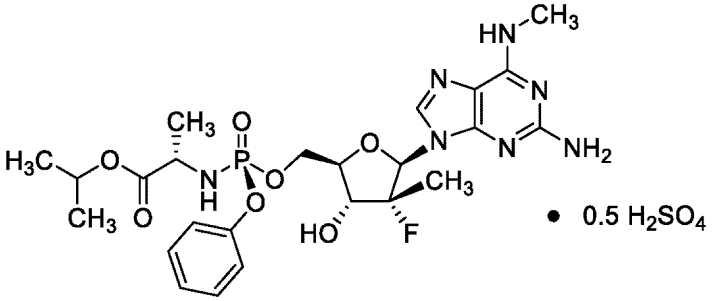


化合物1



化合物2

【請求項７１】
前記化合物１の薬学的に許容可能な塩が化合物１－Ａ：
【化１３】



化合物1-A

である、請求項７０に記載のキット。
【請求項７２】
約１００ｍｇ～約８００ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項７０又は７１に記載のキット。
【請求項７３】
少なくとも約５５０ｍｇの化合物１又は相当量のその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項７０又は７１に記載のキット。
【請求項７４】
約１５０ｍｇ～約２００ｍｇの化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項７０～７３のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７５】

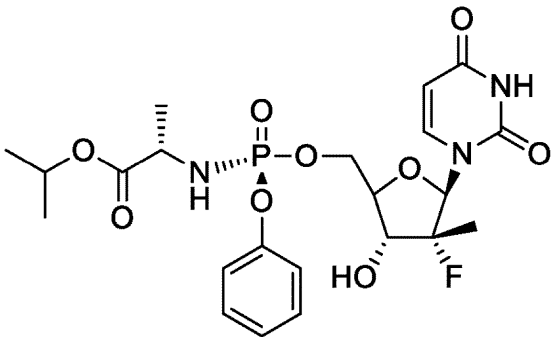
少なくとも約１８０ｍｇの化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項７０～７４のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７６】
組合せが２つの剤形で提供される、請求項７０～７５のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７７】
組合せが３つ以上の剤形で提供される、請求項７０～７５のいずれか一項に記載のキット。
【請求項７８】
少なくとも約９０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７９】
少なくとも約２７０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８０】
少なくとも約３６０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
少なくとも約９０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を含む、請求項２９～４０のいずれか一項に記載の組合せ。
【請求項８２】
少なくとも約２７０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を含む、請求項２９～４０のいずれか一項に記載の組合せ。
【請求項８３】
少なくとも約３６０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を含む、請求項２９～４０のいずれか一項に記載の組合せ。
【請求項８４】
少なくとも約９０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項４２～５２のいずれか一項に記載の使用。
【請求項８５】
少なくとも約２７０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項４２～５２のいずれか一項に記載の使用。
【請求項８６】
少なくとも約３６０ｍｇの化合物２又は薬学的に許容可能な塩を投与する、請求項４２～５２のいずれか一項に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
［関連出願の相互参照］
本出願は、２０２１年６月１７日付で出願された米国仮特許出願第６３／２１２，０４７号の利益を主張する。この出願の全体は、あらゆる目的で引用することにより本明細書の一部をなす。
【０００２】
本発明は、有利かつ相乗的なＨＣＶ療法のための特異的ＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤と特異的ＮＳ５Ａ阻害剤との薬学的組合せである。
【背景技術】
【０００３】
Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）は、ＲＮＡ一本鎖ウイルスであり、またヘパシウイルス属のメンバーである。肝疾患の全ての症例の過半数がＨＣＶによって引き起こされると推定されている。ＨＣＶ感染は、肝硬変及び肝臓癌に結びつく場合があり、そのまま進行すれば、肝移植を必要とすることもある肝不全をもたらす可能性がある。

【０００４】
ＲＮＡポリメラーゼは、ＲＮＡ一本鎖ウイルスに対する薬物の開発における主要なターゲットである。ＨＣＶの非構造タンパク質ＮＳ５Ｂ　ＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼは、ウイルスＲＮＡ合成の開始及び触媒を担う主要な酵素である。ＮＳ５Ｂ阻害剤には２つの主なサブクラス、すなわちヌクレオシドアナログと、非ヌクレオシド阻害剤（ＮＮＩ）とがある。ヌクレオシドアナログは、ポリメラーゼに対する代替基質として作用する活性なトリホスフェートへと同化される（anabolized）。非ヌクレオシド阻害剤（ＮＮＩ）は、タンパク質上のアロステリックな領域に結合する。ヌクレオシド又はヌクレオチドの阻害剤は天然ポリメラーゼ基質を模倣し、連鎖停止剤として作用する。それらは、ＲＮＡ転写の開始及び／又は新生ＲＮＡ鎖の伸長を阻害する。

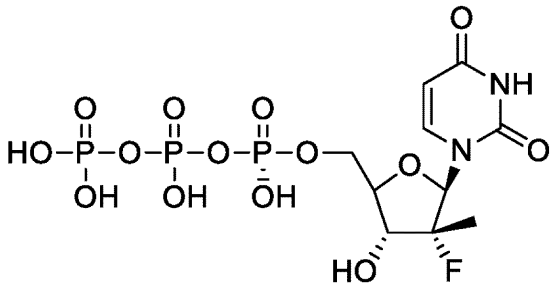
【０００５】
ＲＮＡポリメラーゼを標的とするのに加えて、他のＲＮＡウイルスタンパク質を治療の標的とすることもできる。治療アプローチの更なる標的であるＨＣＶタンパク質の例には、ＮＳ３／４Ａ（セリンプロテアーゼ）及びＮＳ５Ａ（ＨＣＶレプリカーゼの必須の構成要素であり、細胞経路に対して様々な影響を及ぼす非構造タンパク質）がある。

【０００６】
２０１３年１２月に最初のヌクレオシドＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビル（ソバルディ（商標）、Gilead Sciences）が承認された。ソバルディ（商標）は、肝細胞によって取り入れられるウリジンホスホロアミデートプロドラッグであり、細胞内活性化を経て活性代謝産物である２’－デオキシ－２’－α－フルオロ－β－Ｃ－メチルウリジン－５’－トリホスフェートを供給する。

【化１】



ソバルディ(商標)



2’-デオキシ-2’-α-フルオロ-β-C-メチルウリジン-5’-トリホスフェート

【０００７】
ソバルディ（商標）は、インターフェロンとの同時投与を必要とせずに特定の種類のＨＣＶ感染を治療する安全性及び効力が実証された最初の薬物である。ソバルディ（商標）は、ＦＤＡから画期的治療薬指定の承認を受けた第３の薬物である。

【０００８】
ＨＣＶの治療には、多くの固定用量（fixed-dose）配合剤が承認されている。２０１

４年、米国ＦＤＡは、慢性Ｃ型肝炎ウイルス遺伝子型１の感染を治療するためハーボニー（商標）（レジパスビル、ＮＳ５Ａ阻害剤及びソホスブビル）を承認した。ハーボニー（商標）は、慢性ＨＣＶ遺伝子型１の感染を治療するために承認された最初の合剤（combination pill）である。また、インターフェロン又はリバビリンを伴う投与を必要としない、最初の承認されたレジメンである。さらに、ＦＤＡは、遺伝子型１　ＨＣＶ感染を伴う成人に対して毎日１回、全て経口の、インターフェロン及びリバビリンを含まない治療法として、ソホスブビル（ソバルディ（商標））と組み合わせたシメプレビル（オリシオ（商標））を承認した。

【０００９】

また米国ＦＤＡは、２０１４年、ダサブビル（非ヌクレオシドＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤）と、オムビタスビル（ＮＳ５Ａ阻害剤）と、パリタプレビル（ＮＳ３／４Ａ阻害剤）と、リトナビルとを含む配合剤パックである、AbbVieのヴィキラパック（商標）を承認した。ヴィキラパック（商標）は、代償性肝硬変の患者を含む遺伝子型１　ＨＣＶ感染患者を治療するため、リバビリンと共に、又はリバビリンなしで使用可能である。ヴィキラパック（商標）はインターフェロンとの併用療法を必要としない。

【００１０】

２０１５年７月、米国ＦＤＡは、ＨＣＶ遺伝子型４及びＨＣＶ遺伝子型３の治療に対してテクニヴィ（商標）及びダクルインザ（商標）をそれぞれ承認した。テクニヴィ（商標）（オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル）は、瘢痕化及び肝硬変のない患者におけるＨＣＶ遺伝子型４の治療について、リバビリンとの併用に対して承認され、これはインターフェロンとの同時投与を必要としない、ＨＣＶ－４感染患者に対する第１選択である。ダクルインザ（商標）は、ＨＣＶ遺伝子型３感染を治療するため、ソバルディ（商標）との使用に対して承認された。ダクルインザ（商標）は、ＨＣＶ遺伝子型３の治療において安全性及び効力が実証された、インターフェロン又はリバビリンの同時投与を必要としない最初の薬物である。２０１５年１０月、米国ＦＤＡは、ＨＣＶ治療のヴィキラパック及びテクニヴィが、主として基礎となる進行した肝臓病を伴う患者において重篤な肝傷害を引き起こす場合があると警告し、安全性に関する追加情報をラベルに追加するよう要求した。

【００１１】

２０１７年８月、マヴィレット（商標）（グレカプレビル／ピブレンタスビル）が、米国ＦＤＡによりＨＣＶの全ての主要遺伝子型（遺伝子型１～６）の患者の治療のために承認された。この治療は、肝硬変を有しない又は軽度の肝硬変を有する患者、透析を受けている患者、及びＮＳ５Ａ又はＮＳ３／４Ａ阻害剤を含むレジメンによる前治療歴のある遺伝子型１感染症を有する患者にも承認された。マヴィレット（商標）は、前治療歴のない非肝硬変患者に８週間のコースで投与される。２０１９年、ＦＤＡは、代償性肝硬変を有し、前治療歴のない患者における８週間のコースを承認した。

【００１２】

マヴィレット（商標）に加えて、エプクルーサ（商標）がＨＣＶ治療のための別の治療薬である。エプクルーサは、Gileadによって開発され、ソホスブビル（ＮＳ５Ｂ阻害剤）及びベルパタスビル（ＮＳ５Ａ阻害剤）を含む固定用量配合剤療法である。エプクルーサ（商標）は、ＨＣＶの全ての主要遺伝子型（遺伝子型１～６）の慢性ＨＣＶ感染症を有する成人の治療のために２０１６年に承認され、肝硬変を有しない又は代償性肝硬変を有する患者に１２週間のコースで処方される。非代償性肝硬変を有する患者については、エプクルーサ（商標）はリバビリンとの併用が承認されている。

【００１３】

承認されている他のＨＣＶに対する治療法として、リバビリン（レベトール（商標））と共に投与される場合があるインターフェロンアルファ－２ｂ又はペグ化インターフェロンアルファ－２ｂ（ペグイントロン（商標））、ＮＳ３／４Ａテラプレビル（インシベック（商標）、Vertex及びJohnson & Johnson）、ボセプレビル（ビクトレリス（商標）、Merck）、シメプレビル（オリシオ（商標）、Johnson & Johnson）、パリタプ

レビル（AbbVie）、オムビタスビル（AbbVie）、及びＮＮＩダサブビル（ＡＢＴ－３３３）が挙げられる。

【００１４】

ＨＣＶを含むフラビウイルス科の治療のためのヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤が記載されている米国特許及びＷＯ出願としては、Idenix Pharmaceuticalsが出願したもの（米国特許第６，８１２，２１９号、同第６，９１４，０５４号、同第７，１０５，４９３号、同第７，１３８，３７６号、同第７，１４８，２０６号、同第７，１５７，４４１号、同第７，１６３，９２９号、同第７，１６９，７６６号、同第７，１９２，９３６号、同第７，３６５，０５７号、同第７，３８４，９２４号、同第７，４５６，１５５号、同第７，５４７，７０４号、同第７，５８２，６１８号、同第７，６０８，５９７号、同第７，６０８，６００号、同第７，６２５，８７５号、同第７，６３５，６８９号、同第７，６６２，７９８号、同第７，８２４，８５１号、同第７，９０２，２０２号、同第７，９３２，２４０号、同第７，９５１，７８９号、同第８，１９３，３７２号、同第８，２９９，０３８号、同第８，３４３，９３７号、同第８，３６２，０６８号、同第８，５０７，４６０号、同第８，６３７，４７５号、同第８，６７４，０８５号、同第８，６８０，０７１号、同第８，６９１，７８８号、同第８，７４２，１０１号、同第８，９５１，９８５号、同第９，１０９，００１号、同第９，２４３，０２５号、米国特許出願公開第２０１６／０００２２８１号、米国特許出願公開第２０１３／００６４７９４号、国際公開第２０１５／０９５３０５号、国際公開第２０１５／０８１１３３号、国際公開第２０１５／０６１６８３号、国際公開第２０１３／１７７２１９号、国際公開第２０１３／０３９９２０号、国際公開第２０１４／１３７９３０号、国際公開第２０１４／０５２６３８号、国際公開第２０１２／１５４３２１号）；Merckが出願したもの（米国特許第６，７７７，３９５号、同第７，１０５，４９９号、同第７，１２５，８５５号、同第７，２０２，２２４号、同第７，３２３，４４９号、同第７，３３９，０５４号、同第７，５３４，７６７号、同第７，６３２，８２１号、同第７，８７９，８１５号、同第８，０７１，５６８号、同第８，１４８，３４９号、同第８，４７０，８３４号、同第８，４８１，７１２号、同第８，５４１，４３４号、同第８，６９７，６９４号、同第８，７１５，６３８号、同第９，０６１，０４１号、同第９，１５６，８７２号、及び国際公開第２０１３／００９７３７号）；Emory Universityが出願したもの（米国特許第６，３４８，５８７号、同第６，９１１，４２４号、同第７，３０７，０６５号、同第７，４９５，００６号、同第７，６６２，９３８号、同第７，７７２，２０８号、同第８，１１４，９９４号、同第８，１６８，５８３号、同第８，６０９，６２７号、米国特許出願公開第２０１４／０２１２３８２号、及び国際公開第２０１４／１２４４４３０号）；Gilead Sciences/Pharmasset Inc.が出願したもの（米国特許第７，８４２，６７２号、同第７，９７３，０１３号、同第８，００８，２６４号、同第８，０１２，９４１号、同第８，０１２，９４２号、同第８，３１８，６８２号、同第８，３２４，１７９号、同第８，４１５，３０８号、同第８，４５５，４５１号、同第８，５６３，５３０号、同第８，８４１，２７５号、同第８，８５３，１７１号、同第８，８７１，７８５号、同第８，８７７，７３３号、同第８，８８９，１５９号、同第８，９０６，８８０号、同第８，９１２，３２１号、同第８，９５７，０４５号、同第８，９５７，０４６号、同第９，０４５，５２０号、同第９，０８５，５７３号、同第９，０９０，６４２号及び同第９，１３９，６０４号）並びに（米国特許第６，９０８，９２４号、同第６，９４９，５２２号、同第７，０９４，７７０号、同第７，２１１，５７０号、同第７，４２９，５７２号、同第７，６０１，８２０号、同第７，６３８，５０２号、同第７，７１８，７９０号、同第７，７７２，２０８号、同第ＲＥ４２，０１５号、同第７，９１９，２４７号、同第７，９６４，５８０号、同第８，０９３，３８０号、同第８，１１４，９９７号、同第８，１７３，６２１号、同第８，３３４，２７０号、同第８，４１５，３２２号、同第８，４８１，７１３号、同第８，４９２，５３９号、同第８，５５１，９７３号、同第８，５８０，７６５号、同第８，６１８，０７６号、同第８，６２９，２６３号、同第８，６３３，３０９号、同第８，６４２，７５６号、同第８，７１６，２６２号、同第８，７１６，２６３

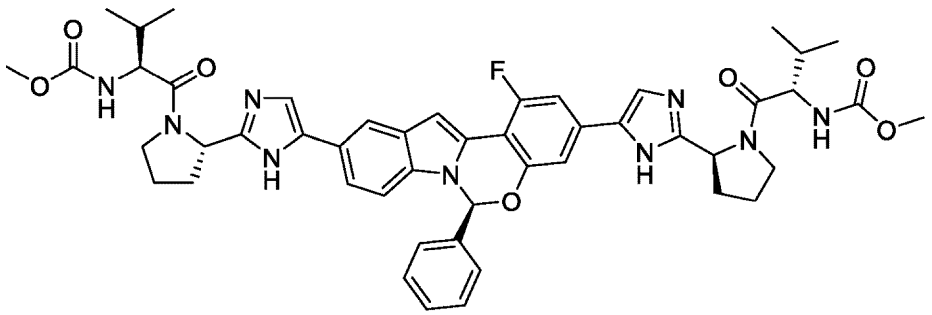
号、同第８，７３５，３４５号、同第８，７３５，３７２号、同第８，７３５，５６９号、同第８，７５９，５１０号及び同第８，７６５，７１０号）；Hoffman La-Rocheが出願したもの（米国特許第６，６６０，７２１号）；Rocheが出願したもの（米国特許第６，７８４，１６６号、同第７，６０８，５９９号、同第７，６０８，６０１号及び同第８，０７１，５６７号）；Alios BioPharma Inc.が出願したもの（米国特許第８，８９５，７２３号、同第８，８７７，７３１号、同第８，８７１，７３７号、同第８，８４６，８９６号、同第８，７７２，４７４号、同第８，９８０，８６５号、同第９，０１２，４２７号、米国特許出願公開第２０１５／０１０５３４１号、米国特許出願公開第２０１５／００１１４９７号、米国特許出願公開第２０１０／０２４９０６８号、米国特許出願公開第２０１２／００７０４１１号、国際公開第２０１５／０５４４６５号、国際公開第２０１４／２０９９７９号、国際公開第２０１４／１００５０５号、国際公開第２０１４／１００４９８号、国際公開第２０１３／１４２１５９号、国際公開第２０１３／１４２１５７号、国際公開第２０１３／０９６６８０号、国際公開第２０１３／０８８１５５号、国際公開第２０１０／１０８１３５号）；Enanta Pharmaceuticalsが出願したもの（米国特許第８，５７５，１１９号、同第８，８４６，６３８号、同第９，０８５，５９９号、国際公開第２０１３／０４４０３０号、国際公開第２０１２／１２５９００号）；Biotaが出願したもの（米国特許第７，２６８，１１９号、同第７，２８５，６５８号、同第７，７１３，９４１号、同第８，１１９，６０７号、同第８，４１５，３０９号、同第８，５０１，６９９号及び同第８，８０２，８４０号）；Biocryst Pharmaceuticalsが出願したもの（米国特許第７，３８８，００２号、同第７，４２９，５７１号、同第７，５１４，４１０号、同第７，５６０，４３４号、同第７，９９４，１３９号、同第８，１３３，８７０号、同第８，１６３，７０３号、同第８，２４２，０８５号及び同第８，４４０，８１３号）；Alla Chem, LLCが出願したもの（米国特許第８，８８９，７０１号及び国際公開第２０１５／０５３６６２号）；Inhibitexが出願したもの（米国特許第８，７５９，３１８号及び国際公開第２０１２／０９２４８４号）；Janssen Productsが出願したもの（米国特許第８，３９９，４２９号、同第８，４３１，５８８号、同第８，４８１，５１０号、同第８，５５２，０２１号、同第８，９３３，０５２号、同第９，００６，２９号及び同第９，０１２，４２８号）；the University of Georgia Foundationが出願したもの（米国特許第６，３４８，５８７号、同第７，３０７，０６５号、同第７，６６２，９３８号、同第８，１６８，５８３号、同第８，６７３，９２６号、同第８，８１６，０７４号、同第８，９２１，３８４号及び同第８，９４６，２４４号）；RFS Pharma, LLCが出願したもの（米国特許第８，８９５，５３１号、同第８，８５９，５９５号、同第８，８１５，８２９号、同第８，６０９，６２７号、同第７，５６０，５５０号、米国特許出願公開第２０１４／００６６３９５号、米国特許出願公開第２０１４／０２３５５６６号、米国特許出願公開第２０１０／０２７９９６９号、国際公開第２０１０／０９１３８６号及び国際公開第２０１２／１５８８１１号）；University College Cardiff Consultants Limitedが出願したもの（国際公開第２０１４／０７６４９０号、国際公開第２０１０／０８１０８２号、国際公開第２００８／０６２２０６号）；Achillion Pharmaceuticals, Inc.が出願したもの（国際公開第２０１４／１６９２７８号及び国際公開第２０１４／１６９２８０号）；Cocrystal Pharma, Inc.が出願したもの（米国特許第９，１７３，８９３号）；Katholieke Universiteit Leuvenが出願したもの（国際公開第２０１５／１５８９１３号）；Catabasisが出願したもの（国際公開第２０１３／０９０４２０号）；及びthe Regents of the University of Minnesotaが出願したもの（国際公開第２００６／００４６３７号）が挙げられる。

【００１５】

エルバスビルは、ＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤であるグラゾプレビルとの固定用量配合剤の構成成分として２０１６年にＦＤＡによって承認されたＨＣＶ　ＮＳ５Ａ阻害剤である。この配合剤（ゼパティア（商標））は、未治療の及び前治療歴のある患者の治療に承認されており、通常のコースは１２週間である。しかしながら、２８位、３０位、３

１位、及び／又は９３位に突然変異を有するＨＣＶ遺伝子型１ａの患者においては、ゼパティア（商標）をリバビリンとともに１６週間投与しなければ有効でない。リバビリンは、溶血性貧血及び催奇形性のリスクを含む幾つかのＦＤＡ枠囲み警告を有する。

【化２】

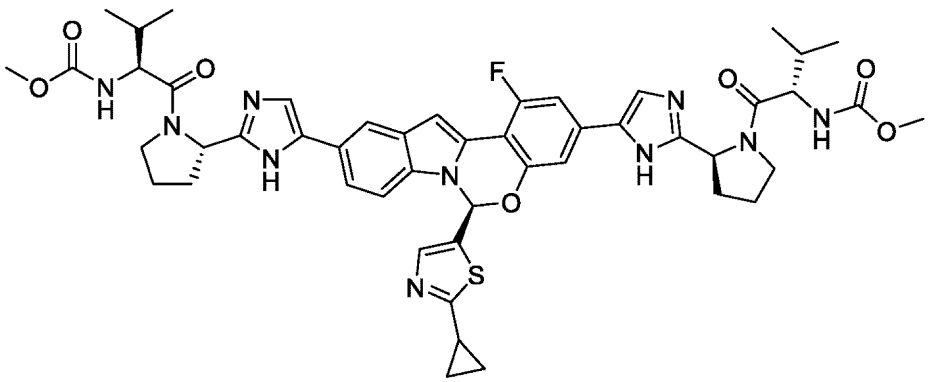


エルバスビル(MK-8742)

【００１６】

ルザスビル（ＭＫ－８４０８）は、慢性ＨＣＶ感染症の治療について臨床的に評価されている経口の汎遺伝子型ＮＳ５Ａ阻害剤である。ルザスビルは、Ｙ９３Ｈ、Ｑ３０Ｒ、Ｌ３１Ｖ、及びＹ９３Ｃ突然変異を有するＨＣＶ遺伝子型１を含む広範なＨＣＶ遺伝子型及び一般的な臨床突然変異体にわたって、ＨＣＶ　ＮＳ５Ａに対するサブピコモルないし低ピコモルの親和性を有する（Tong et al. "Discovery of Ruzasvir (MK-8408): A Potent, Pan-Genotype HCV NS5A Inhibitor with Optimized Activity against Common Resistance-Associated Polymorphisms" J. Med. Chem. 2017, 60, 290-306）。Merck and Companyに譲渡された国際公開第２０１４／１１０７０５号及び米国特許第９，５５５，０３８号は、ルザスビル、ルザスビルを含む医薬組成物及びそれらの使用方法を開示している。

【化３】



ルザスビル(MK-8408)

【００１７】

２０１５年、Merck, Sharp & Dohmeは、様々なＨＣＶ遺伝子型を有する患者に対するエルバスビル又はルザスビルと組み合わせたグラゾプレビル及びウプリホスブビルの有効性を決定する臨床試験に出資した。この３剤併用レジメンは、様々なＨＣＶ遺伝子型に感染した患者の８５％～１００％で１２週間後に持続的なウイルス学的応答を達成した（例えば、ＮＣＴ０２３３２７０７、ＮＣＴ０２３３２７２０、Lawitz, E. "Safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen of grazoprevir, ruzasvir and uprifosbuvir with or without ribavirin in participants with and without cirrhosis with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, or 3 infection (C-CREST-1 and C-CREST-2, part B): two randomized, phase 2, open

-label trials" 2017, Lancet Gastroenterol Hepatol, doi:10.1016/S2468-1253(17)30163-2を参照されたい）。３剤併用レジメンの１構成成分であるグラゾプレビルは、ＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤である。このクラスの治療薬は、薬物間相互作用及び肝トランスアミナーゼレベルの上昇を引き起こす可能性がある。

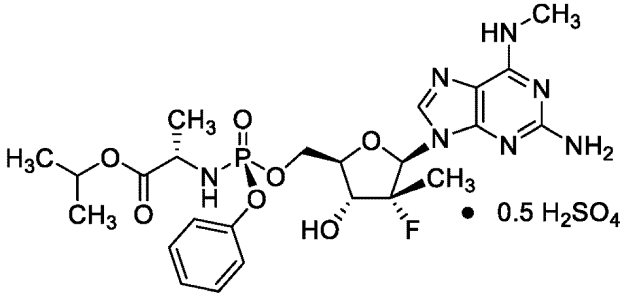
【００１８】

２０１６年、Merckは、ＮＳ３／４Ａ阻害剤を含まない２剤併用レジメンでのルザスビルとＮＳ５Ｂ阻害剤ウプリホスブビルとの第ＩＩ相非盲検臨床試験を開始した。１日当たり６０ｍｇのルザスビル及び４５０ｍｇのウプリホスブビルの研究用量では、この組合せは忍容性が良好であったが、最適以下の有効性が観察され、臨床試験は中止された（Ｃ－ＢＲＥＥＺＥ　１；ＮＣＴ０２７５９３１５）。同じ組合せであるが、より高用量では（１８０ｍｇのルザスビル、４５０ｍｇのウプリホスブビル）、ＨＣＶ　ＧＴ１、ＧＴ２、ＧＴ４、ＧＴ５、及びＧＴ６に感染した参加者で９０％超の持続的なウイルス学的応答が達成された。しかしながら、ＧＴ３に感染した参加者の応答は、わずか７３．８％であった。さらに、試験参加者の３０％超が薬剤関連の有害事象を経験した（Ｃ－ＢＲＥＥＺＥ　２；ＮＣＴ０２９５６６２９；Lawitz, E. "Efficacy and Safety of Two-Drug Direct-Acting Antiviral Agent Regimen Ruzasvir 180mg and Uprifosbuvir 450mg for 12 Weeks in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6" 2019, J. Viral Hepat. 26, 9, 1127-1138）。第２のより高用量の試験も中止された。

【００１９】

Atea Pharmaceuticals, Inc.は、ＨＣＶの治療のための構造β－Ｄ－２’－デオキシ－２’－α－フルオロ－２’－β－Ｃ－置換－２－修飾－6N－（モノ－及びジ－メチル）プリンヌクレオシドの有利なヌクレオチドホスホルアミデートを発見した（米国特許第９，８２８，４１０号、同第１０，０００，５２３号、同第１０，００５，８１１号、同第１０，２３９，９１１号、同第１０，５１９，１８６号、同第１０，８１５，２６６号、同第１０，８７０，６７２号、同第１０，８７０，６７３号、同第１０，８７５，８８５号、同第１０，８９４，８０４号、及び同第１０，９０６，９２８号、並びに米国特許出願公開第２０２１－００１５８４１号、米国特許出願公開第２０２０－０１７９４１５号）。特に、イソプロピル（（Ｓ）－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネートヘミスルフェート（ＡＴ－５２７、ベムニホスブビル）は、高いバイオアベイラビリティ、標的臓器選択性、及びＧＴ３を含むＨＣＶの全遺伝子型に対する高い効力等の驚くべき利点を有する（国際公開第２０１８／１４４６４０号）。

【化４】



ベムニホスブビル(AT-527)

【００２０】

第Ｉ相試験の複数回投与アームにおいては、ベムニホスブビルは、ウイルス負荷を非肝硬変参加者で４．５ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬ、肝硬変参加者で４．６ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬ減少させた。肝硬変患者群においては、治療が困難なＧＴ３を含む様々な遺伝子型に対して同等に有効であった（ＧＴ１ｂ：４．０、４．０、４．５；ＧＴ２：５．０；ＧＴ３：

４．８、５．２）（ＮＣＴ０３２１９９５７；Berliba, E. et al. "Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of AT-527, a Novel Purine Nucleotide Prodrug, in Hepatitis C Virus-Infected Subjects with or without Cirrhosis" 2019, Antimicrob Agents Chemother, 63 (12): e01201-19）。

【００２１】

ベムニホスブビルと第一世代ＨＣＶ　ＮＳ５Ａ阻害剤ダクラタスビルとの併用試験において、１０人の被験体全てが定量下限未満のＨＣＶ　ＲＮＡに達した。被験体の９０％が治療の１２週間後に持続的な検出限界以下のウイルス負荷を経験した（ＳＶＲ１２）。ＳＶＲ１２を経験しなかった１人の被験体は、一連の耐性関連変異体（ＮＳ５Ａ：Ｒ３０Ｑ、ＮＳ５Ｂ：Ｌ１５９Ｆ／Ａ２１８Ｓ／Ｃ３１６Ｎ）を有していた（ＮＣＴ０４０１９７１７；Mungur, O. et al. "A combination of AT-527, a potent pan-genotypic guanosine nucleotide prodrug and daclatasvir was well-tolerated and effective in HCV-infected subjects", 2020, poster THU438 at The International Liver Congress meeting）。しかしながら、この試験は中止された。

【００２２】

安全かつ有効で忍容性が良好な抗ＨＣＶ療法の開発が医学的に強く必要とされている。潜在的な薬物耐性によりその必要性は高まっている。ＨＣＶのＲＮＡポリメラーゼは、ゲノム全体を通した潜在的に耐性な単一点突然変異及び二重点突然変異の生成とウイルスの多種性の維持とに寄与する高速度の複製を示す。ほぼ全ての単剤療法での治療に際して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏの両方で耐性突然変異が確認されている。

【００２３】

したがって、ＨＣＶの感染を治療及び／又は予防するための化合物、医薬組成物、方法及び剤形を提供することは、本発明の目的である。

【発明の概要】

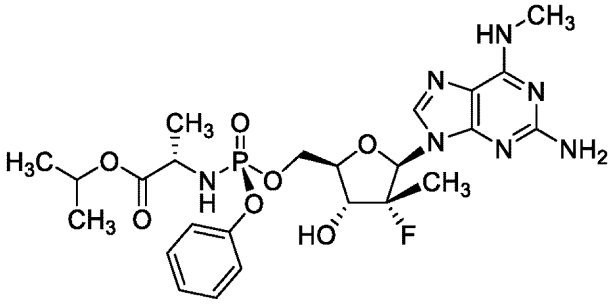
【００２４】

本発明は、宿主、典型的にはヒトにおけるＣ型肝炎感染症の治療のための強力な汎遺伝子型ＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤である化合物１又はその薬学的に許容可能な塩（例えば、ＡＴ－５２７、ベムニホスブビル）と、ＮＳ５Ａ阻害剤である化合物２又はその薬学的に許容可能な塩（ルザスビル、ＭＫ－８４０８）との高度に相乗的な組合せを提供する。

【００２５】

化合物１は、イソプロピル（（Ｓ）－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート：

【化５】



化合物1

である。

【００２６】

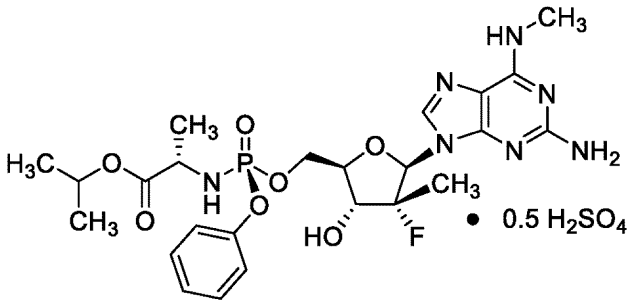
化合物１は以前に、Atea Pharmaceuticalsに譲渡された米国特許第９，８２８，４１０号、同第１０，０００，５２３号、同第１０，００５，８１１号及び同第１０，２３９，９１１号、同第１０，８１５，２６６号、同第１０，８０，６７２号、同第１０，８

７０，６７３号、同第１０，８７５，８８５号、並びに国際公開第２０１６／２１２７６号及び国際公開第２０１９／２０００００５号に記載された。

【００２７】

化合物１のヘミ硫酸塩は、以下で化合物１－Ａ：

【化６】



化合物1-A

として示される。

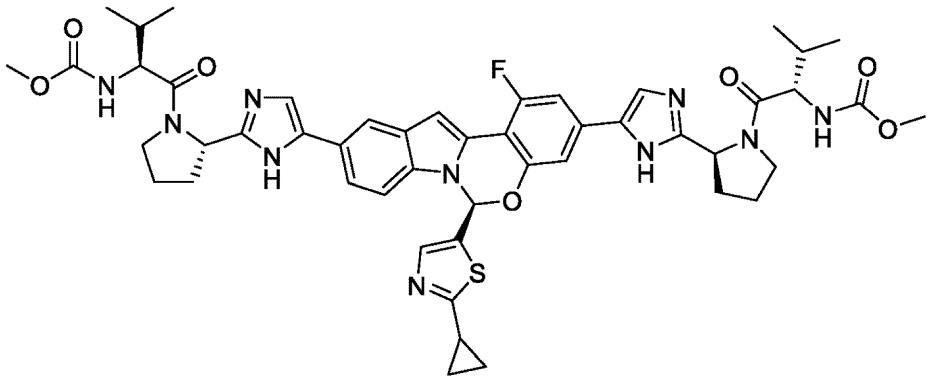
【００２８】

化合物１－Ａは、Atea Pharmaceuticalsに譲渡された米国特許第１０，５１９，１８６号、同第１０，９０６，９２８号、同第１０，８９４，８０４号、並びに国際公開第２０１８／１４４６４０号及び国際公開第２０１９／２０００００５号に開示されている。

【００２９】

化合物２は、ルザスビル（ジメチルＮ，Ｎ’－（［（６Ｓ）－６－（２－シクロプロピル－１，３－チアゾール－５－イル）－１－フルオロ－６Ｈ－インドロ［１，２－ｃ］［１，３］ベンゾオキサジン－３，１０－ジイル］ビス｛１Ｈ－イミダゾール－５，２－ジイル－（２Ｓ）－ピロリジン－２，１－ジイル［（２Ｓ）－３－メチル－１－オキソブタン－１，２－ジイル］｝）ジカルバメート）：

【化７】



化合物2

である。

【００３０】

一実施の形態において、化合物２は非晶質固体である。更に別の実施の形態において、化合物２は結晶性固体である。一実施の形態において、化合物２は、その薬学的に許容可能な塩として投与される。化合物２は、国際公開第２０１４／１１０７０５号及び米国特許第９，５５５，０３８号に開示されている。

【００３１】

ＮＳ５Ｂ阻害剤ウプリホスブビルと組み合わせたルザスビルの以前の臨床試験は、有効性の欠如により中止された。この背景から、化合物１（例えば、ＡＴ－５２７）とルザスビルとの組合せが、複数回投与で試験した場合に高度に相乗的であることが発見された（

実施例３０及び図３４を参照されたい）。各組合せ用量で、期待される相加的な抗ウイルス防御を実験的に観察された抗ウイルス活性から差し引くと、相乗作用では正の値、相加作用ではゼロの値、又は拮抗作用では負の値が得られた。－５０μＭ^2％～５０μＭ^2％の相乗作用量は相加的とみなされ、５０μＭ^2％～１００μＭ^2％はわずかな相乗作用を示し、１００μＭ^2％を超える量は高度に相乗的とみなされる。化合物１と化合物２との組合せを様々な用量で評価すると、高い相乗作用が示される。各化合物の用量に対する相乗作用のプロットを図３４に示す。４０ｎＭの化合物１及び０．００８ｎＭの化合物２では、相乗作用量は２５５μＭ^2％であり、相乗効果のカットオフの５倍超であり、高度に相乗的のカテゴリーに入る。

【００３２】

異なる機序でともに作用する２つの抗ＨＣＶ剤のこの相乗的な組合せは、２つ以上の別々の剤形又は組み合わせた剤形として全身的、例えば経口的に提供することができる。別々に投与する場合、薬剤は、例えば薬物動態、血漿及び／又はＡＵＣ曝露の重複を達成するように生物学的に協調して作用する両方の活性剤の利益を宿主が受けるように提供する必要がある。併用薬物療法は、ウイルスを効果的に治療することに加えて、薬物耐性の出現を制限する上で特に有利である。

【００３３】

非限定的な一実施の形態において、化合物１はヘミ硫酸塩として提供される。

【００３４】

一実施の形態において、この固定用量配合剤は、約１２週間以内、例えば約１０週間以内、８週間以内又は６週間以内で持続的なウイルス応答を達成することが意図される。ウイルスを効果的に治療することに加えて、併用薬物療法は、薬物耐性の発生を制限するのに有用である。

【００３５】

本明細書に記載される剤形中の活性化合物の重量は、特段の指示がない限り、化合物の遊離形又は塩形のいずれかに関するものである。例えば、６００ｍｇの化合物１－Ａは、化合物１だと５５０ｍｇ相当である。

【００３６】

典型的な実施の形態において、化合物１は、約３００ｍｇ～１０００ｍｇ（塩の重量を考慮して又は考慮せずに）、より典型的には４００ｍｇ若しくは５００ｍｇ～６００ｍｇ若しくは８００ｍｇ、又は５００ｍｇ～７５０ｍｇの投与量で投与される。或る特定の実施の形態において、化合物１は、約５００ｍｇ～約１５００ｍｇの投与量で投与される。一例では、５５０ｍｇの化合物１が約６００ｍｇの化合物１－Ａの投与量として投与される。代替的な実施の形態において、１１００ｍｇの化合物１が約１２００ｍｇの化合物１－Ａの投与量として投与される。

【００３７】

典型的な実施の形態において、化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、例えば、少なくとも６０ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１８０ｍｇ、２００ｍｇ、２２５ｍｇ、２５０ｍｇ、２７０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ又は４００ｍｇを含むが、これらに限定されない、約２０ｍｇ～５００ｍｇ、より典型的には４０ｍｇ～２５０ｍｇの投与量にて剤形で投与される。或る特定の実施の形態において、化合物２は、少なくとも約９０ｍｇ、１８０ｍｇ、２７０ｍｇ又は３６０ｍｇを含む剤形で投与される。

【００３８】

或る特定の実施の形態において、組合せは５５０ｍｇの化合物１－Ａと、少なくとも約９０ｍｇ、１８０ｍｇ、２７０ｍｇ又は３６０ｍｇの化合物２又はその薬学的に許容可能な塩（例えば１８０ｍｇ）とを含む。或る特定の実施の形態において、この組合せは１日に１回、２回又は３回提供される。

【００３９】

併用治療薬は、医療従事者によって推奨されるように１日に１回、２回又は３回以上投

与することができる。或る特定の実施の形態において、併用治療薬は１日１回提供される。他の実施の形態において、併用治療薬は１日２回提供される。更に別の実施の形態において、併用治療薬は１日３回提供される。

【００４０】

或る特定の実施の形態において、化合物１－Ａは１日当たり６００ｍｇの固体剤形で提供され、化合物２は１８０ｍｇ／日の併用又は別々の剤形で提供され、これらは一緒に１日１回、２回、又は３回与えることができる。

【００４１】

様々な態様において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、単一の剤形で一緒に製剤化されるか、又は幾つかの剤形（例えば、それぞれが両方の活性物質を有する又は１つの剤形が１つの活性剤を有し、他の剤形が他の活性剤を有する２つ以上の剤形）で提供される。代替的な実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、別個の剤形であるが、それらが宿主において協調的に、例えば相乗的に作用し得るように提供される。例えば、別個の剤形は、活性物質がウイルスに対して一緒に働いていることを示す重複するＡＵＣ又はその他の薬物動態パラメーターが存在するように投与され得る。

【００４２】

本発明の一態様において、化合物１及び化合物２は別個の丸剤で提供され、１日の間にほぼ同時に、すなわち並行して投与される。

【００４３】

化合物１（又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ）及び化合物２（又はその薬学的に許容可能な塩）の組合せを使用して、抗ＨＣＶ抗体陽性及び抗原陽性の状態、ウイルスによる慢性の肝臓炎症、進行性のＣ型肝炎に起因する肝臓癌（肝細胞癌（ＨＣＣ））、肝硬変、慢性又は急性Ｃ型肝炎、Ｃ型劇症肝炎、慢性持続性Ｃ型肝炎及び抗ＨＣＶによる倦怠感等の関連病状を治療することもできる。

【００４４】

或る特定の実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、最大２４週間、最大１２週間、最大１０週間、最大８週間、最大６週間、又は最大４週間にわたって投与される。代替的な実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも４週間、少なくとも６週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間、少なくとも１２週間、又は少なくとも２４週間にわたって投与される。或る特定の実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも１日１回又は１日置きに投与される。代替的な実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、１日２回投与される。代替的な実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、１日３回以上投与される。

【００４５】

或る特定の実施の形態において、患者は非肝硬変である。或る特定の実施の形態において、患者は肝硬変である。更なる実施の形態において、肝硬変宿主は代償性肝硬変を有する。代替的な実施の形態において、肝硬変宿主は非代償性肝硬変を有する。一実施の形態において、宿主はチャイルド・ピューＡ肝硬変を有する。代替的な実施の形態において、宿主はチャイルド・ピューＢ肝硬変又はチャイルド・ピューＣ肝硬変を有する。

【００４６】

上記の組合せを使用して、ＨＣＶ遺伝子型の範囲を治療することもできる。それぞれが複数のサブタイプを有するＨＣＶの少なくとも６種の異なる遺伝子型が世界的に確認されている。遺伝子型１～遺伝子型３は世界中に広まっており、遺伝子型４、遺伝子型５、及び遺伝子型６はより地理的に限定されている。遺伝子型４は中東及びアフリカに多い。遺伝子型５はほとんど南アフリカで見られる。遺伝子型６は主として東南アジアで認められ

る。米国で最も多い遺伝子型は遺伝子型１であるが、遺伝子型及びサブタイプを定義することは、治療の種類及び期間の決定の手助けとなり得る。例えば、異なる遺伝子型は、異なる薬物療法に異なる応答を示す。最適な治療時間は遺伝子型の感染に応じて変動する。遺伝子型の範囲内で、遺伝子型１ａ及び遺伝子型１ｂ等のサブタイプも同様に、治療に対して異なる応答を示す場合がある。１種類の遺伝子型による感染は、異なる遺伝子型による後の感染を妨げない。

【００４７】

一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の組合せを使用して、ＨＣＶ遺伝子型１、ＨＣＶ遺伝子型２、ＨＣＶ遺伝子型３、ＨＣＶ遺伝子型４、ＨＣＶ遺伝子型５、又はＨＣＶ遺伝子型６が治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型１ａが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型１ｂが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型２ａが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型２ｂが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型３ａが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型３ｂが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型４ａが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型４ｄが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型５ａが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型６ａが治療される。一実施の形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を使用して、ＨＣＶ遺伝子型６ｂ、６ｃ、６ｄ、６ｅ、６ｆ、６ｇ、６ｈ、６ｉ、６ｊ、６ｋ、６ｌ、６ｍ、６ｎ、６ｏ、６ｐ、６ｑ、６ｒ、６ｓ、６ｔ又は６ｕが治療される。

【００４８】

本発明には、化合物１－Ａが非晶質又は結晶性の塩の形であり得て、独立して、化合物２が結晶性又は非晶質であり得る、特定の組合せ及び剤形も含まれる。

【００４９】

したがって、本発明は、少なくとも以下の実施の形態を含む：

【００５０】

（ａ）化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の抗ＨＣＶの有効な組合せ、

【００５１】

（ｂ）化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の組合せの有効な固体剤形、

【００５２】

（ｃ）化合物１が化合物１－Ａである、実施の形態（ａ）又は（ｂ）、

【００５３】

（ｄ）第３の抗ＨＣＶ有効作用物質が組み合わせて使用される、実施の形態（ａ）～（ｃ）、

【００５４】

（ｅ）第３の抗ＨＣＶ有効作用物質が化合物１、化合物１－Ａ、又は化合物２とは異なる

機序によって作用する、実施の形態（ｄ）、
【００５５】
（ｆ）薬学的に許容可能な賦形剤中の実施の形態（ａ）～（ｅ）のいずれか１つの組合せを含む医薬組成物。
【００５６】
（ｇ）上記組合せが併用医薬組成物形の形で存在する、実施の形態（ｆ）、
【００５７】
（ｈ）上記組合せが、協調的な様式で使用されるそれぞれの活性剤について別個の医薬剤形の形で存在する、実施の形態（ｆ）、
【００５８】
（ｉ）経口送達に適している（ｆ）～（ｈ）の医薬剤形、
【００５９】
（ｊ）丸剤、錠剤、又はゲル剤の形で存在する（ｉ）の剤形、
【００６０】
（ｋ）非経口送達に適している（ｆ）～（ｈ）の医薬剤形、
【００６１】
（ｌ）静脈内送達に適している（ｆ）～（ｈ）の医薬剤形、
【００６２】
（ｍ）治療を必要とする患者におけるＣ型肝炎ウイルス感染症の治療のための医薬の製造における、実施の形態（ａ）～（ｌ）のいずれか１つの有効な組合せの使用、
【００６３】
（ｎ）治療を必要とする患者におけるＣ型肝炎ウイルス感染症を治療する治療的使用を目的とする医薬を製造する方法であって、上記製造において実施の形態（ａ）～（ｌ）のいずれか１つの有効な組合せを使用することを特徴とする、方法、
【００６４】
（ｏ）治療を必要とする患者に実施の形態（ａ）～（ｌ）のいずれか１つの有効な組合せを投与することを含む、Ｃ型肝炎ウイルス感染症の治療方法、
【００６５】
（ｐ）治癒を必要とする患者に実施の形態（ａ）～（ｌ）のいずれか１つの有効な組合せを投与することを含む、Ｃ型肝炎ウイルス感染症の治癒方法、
【００６６】
（ｑ）予防的処置を必要とする患者に実施の形態（ａ）～（ｌ）のいずれか１つの有効な組合せを投与することを含む、Ｃ型肝炎ウイルス感染症のリスクのある患者を予防的処置する方法、
【００６７】
（ｒ）治療を必要とする患者に実施の形態（ａ）～（ｌ）のいずれか１つの有効な組合せを投与することを含む、ウイルスによる慢性の肝臓炎症、進行性のＣ型肝炎に起因する肝臓癌（肝細胞癌（ＨＣＣ））、肝硬変、慢性又は急性Ｃ型肝炎、Ｃ型劇症肝炎、慢性持続性Ｃ型肝炎、及び抗ＨＣＶによる倦怠感から選択されるＣ型肝炎ウイルス感染症に関連する病状を治療する方法、
【００６８】
（ｓ）患者が肝硬変である、実施の形態（ｍ）～（ｒ）のいずれか。
【００６９】
（ｔ）患者が非肝硬変である、実施の形態（ｍ）～（ｒ）のいずれか。
【００７０】
（ｕ）ＨＣＶ感染症が遺伝子型１である、実施の形態（ｍ）～（ｔ）のいずれか。
【００７１】
（ｖ）ＨＣＶ感染症が遺伝子型２である、実施の形態（ｍ）～（ｔ）のいずれか。
【００７２】
（ｗ）ＨＣＶ感染症が遺伝子型３である、実施の形態（ｍ）～（ｔ）のいずれか。

【００７３】
（ｘ）ＨＣＶ感染症が遺伝子型４である、実施の形態（ｍ）～（ｔ）のいずれか。
【００７４】
（ｙ）ＨＣＶ感染症が遺伝子型５である、実施の形態（ｍ）～（ｔ）のいずれか。
【００７５】
（ｚ）ＨＣＶ感染症が遺伝子型６である、実施の形態（ｍ）～（ｔ）のいずれか。
【００７６】
（ａａ）ＨＣＶ又はＨＣＶに関連する病状を治療するのに使用される、（ａ）～（ｌ）の組合せ。
【００７７】
本発明において、化合物１－Ａを相乗的併用療法において結晶形態として提供することができ、又は代替的には、結晶形態を噴霧乾燥製造手順に使用することができる。図１～図１５は、ＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡによる化合物１－Ａの物理的形態の特性評価を示す。化合物１－Ａは、合成及び加工を容易にし得る結晶形態で単離することができる。
【００７８】
化合物１－Ａの薬物動態は、併用療法の成功に重要である。図１６は、化合物１－Ａの有利な生体内分布特性を示す。化合物は、心臓よりもＨＣＶ感染症の標的臓器である肝臓に集中する。肝臓濃度が高いため、肝臓併用療法に有利である。
【００７９】
同様に、図１７、図１８、及び図２１～図２３は、化合物１－Ａ及び主要代謝産物の薬物動態特性を示す。化合物１－Ａは８時間以内に代謝されるが、活性代謝産物は最大２４時間にわたって存在する。代謝産物が存在する２４時間の間に、ＨＣＶウイルスＲＮＡの抑制が観察される。３００ｍｇの用量では、化合物１－Ａの代謝産物の血漿濃度は、ＨＣＶ　ＧＴ１ｂのＥＣ$_{95}$よりも高い。これらの薬物動態及び薬力学は、併用療法の成功の助けとなる。
【００８０】
図１９及び図２０は、化合物１－Ａの汎遺伝子型効力を示す。この併用療法における汎遺伝子型活性は、耐性ＨＣＶ突然変異体の発生を防ぐことができる。
【００８１】
図２５～図３１は、化合物１を投与した肝硬変宿主における化合物１の代謝産物及びＨＣＶウイルスＲＮＡレベルを示す。図２７は、宿主において、化合物１が肝硬変患者でも非肝硬変患者と同等に効果的であることを強調する。化合物１又はその薬学的に許容可能な塩と化合物２又はその薬学的に許容可能な塩との組合せは、肝硬変患者及び非肝硬変患者の両方におけるＨＣＶの治療に使用することができる。化合物１又はその薬学的に許容可能な塩と化合物２又はその薬学的に許容可能な塩とを含む医薬組成物は、経口剤形として製剤化することができる。図３２は、経口投与のための錠剤が調製され得る例示的なプロセスを示す。化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を組み合わせ、篩掛け、混合及び錠剤化して、組合せを経口剤形として提供する。
【図面の簡単な説明】
【００８２】
【図１Ａ】実施例２及び実施例５に記載されるような、特性評価目的の安定性研究前の試料１－１（非晶質化合物１）、試料１－２（結晶性化合物１）、及び試料１－３（非晶質化合物１－Ａ）のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図１Ｂ】実施例２に記載されるような、純度を決定するための非晶質化合物１（試料１－１）のＨＰＬＣクロマトグラフである。試料の純度は、９８．７％であった。ｘ軸は、分で測定される時間であり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図２Ａ】実施例２に記載されるような、純度を決定するための結晶性化合物１（試料１－２）のＨＰＬＣクロマトグラフである。試料の純度は、９９．１１％であった。ｘ軸は

、分で測定される時間であり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図２Ｂ】実施例２に記載されるような、特性評価目的の任意の安定性研究前の結晶性化合物１（試料１－２）のＤＳＣ及びＴＧＡグラフである。ｘ軸は、℃で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。
【図３】実施例２に記載されるような、絶対立体化学を示す化合物１のＸ線結晶画像である。
【図４Ａ】実施例２及び実施例５に記載されるような、２５℃及び６０％相対湿度で１４日間保管した後の試料１－１（非晶質化合物１）、試料１－２（結晶性化合物１）、及び試料１－３（非晶質化合物１－Ａ）のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図４Ｂ】実施例４に記載されるような、２５℃及び６０％相対湿度で７日間保管した後の試料１－４、１－５、１－６、１－７、及び１－９のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図５Ａ】実施例４に記載されるような、２５℃及び６０％相対湿度で１４日間保管した後の試料１－４、１－６、１－７、及び１－９のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図５Ｂ】実施例５に記載されるような、非晶質化合物１－Ａ（試料１－３）のＸＲＰＤパターンである。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図６Ａ】実施例５に記載されるような、純度を決定するための非晶質化合物１－Ａ（試料１－３）のＨＰＬＣクロマトグラフである。試料の純度は、９９．６％であった。ｘ軸は、分で測定される時間であり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図６Ｂ】実施例５に記載されるような、特性評価目的の任意の安定性研究前の非晶質化合物１－Ａ（試料１－３）に関するＤＳＣ及びＴＧＡグラフである。ｘ軸は、℃で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。
【図７Ａ】化合物１－Ａの結晶化から同定される結晶性試料（試料２－２、２－６及び２－７）及び難結晶性試料（試料２－３、２－４、２－５、及び２－８）のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である（実施例６）。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図７Ｂ】化合物１－Ａの結晶化から同定される非晶質試料（試料２－９、２－１０及び２－１１）のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である（実施例６）。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図８Ａ】２５℃及び６０％相対湿度で６日間の保管後の試料（試料２－２、２－３、２－４、２－５、２－６、２－７及び２－８）のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である（実施例６）。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図８Ｂ】試料２－２に関するＤＳＣ及びＴＧＡグラフである（実施例６）。ｘ軸は、℃で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。ＤＳＣ及びＴＧＡ収集に関する実験手順は、実施例２に与えられている。
【図９Ａ】試料２－３に関するＤＳＣ及びＴＧＡグラフである（実施例６）。ｘ軸は、℃で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。ＤＳＣ及びＴＧＡ収集に関する実験手順は、実施例２に与えられている。
【図９Ｂ】試料２－４に関するＤＳＣ及びＴＧＡグラフである（実施例６）。ｘ軸は、℃

で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。ＤＳＣ及びＴＧＡ収集に関する実験手順は、実施例２に与えられている。

【図１０Ａ】試料２－５に関するＤＳＣ及びＴＧＡグラフである（実施例６）。ｘ軸は、℃で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。ＤＳＣ及びＴＧＡ収集に関する実験手順は、実施例２に与えられている。

【図１０Ｂ】試料２－６に関するＤＳＣ及びＴＧＡグラフである（実施例６）。ｘ軸は、℃で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。ＤＳＣ及びＴＧＡ収集に関する実験手順は、実施例２に与えられている。

【図１１Ａ】試料２－７に関するＤＳＣ及びＴＧＡグラフである（実施例６）。ｘ軸は、℃で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。ＤＳＣ及びＴＧＡ収集に関する実験手順は、実施例２に与えられている。

【図１１Ｂ】試料２－８に関するＤＳＣ及びＴＧＡグラフである（実施例６）。ｘ軸は、℃で測定される温度であり、左ｙ軸は、（Ｗ／ｇ）で測定される熱流量であり、右ｙ軸は、パーセントで測定される重量である。ＤＳＣ及びＴＧＡ収集に関する実験手順は、実施例２に与えられている。

【図１２Ａ】実施例７で論述するような、非晶質化合物１－Ｂ（試料３－１２）のＸＲＰＤパターンである。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。マロン酸塩の結晶化は、使用する溶媒に関わらず観察されなかった。

【図１２Ｂ】マロン酸塩を用いた化合物１の不成功の（attempted）結晶化から同定される非晶質試料（試料３－６、３－１０、３－１１、及び３－１２）のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である（実施例７）。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。

【図１３Ａ】実施例７に記載されるような、マロン酸塩を用いた化合物１の不成功の結晶化からの試料３－１２のＨＰＬＣクロマトグラムである。試料は、純度９９．２％であった。ｘ軸は、分で測定される時間であり、ｙ軸は、ｍＡｕで測定される強度である。

【図１３Ｂ】実施例８に記載されるような、ＬＡＧを使用した結晶化から得られた固体試料（試料４－１３、４－１２、４－９、４－３、及び４－１）の、化合物１（試料１－２）と比較したＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である。ＸＲＤＰは全て、更なるピークを伴わずに、結晶性酸対イオンのパターンに適合する。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。

【図１４Ａ】実施例１０に記載されるような、結晶化溶媒として酢酸エチルを利用することから得られる試料（試料６－１３、６－１２、６－１１、６－１０、６－８、６－７、６－６、６－５、６－４、及び６－２）の結晶性化合物１（試料１－２）と比較したＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である。ＸＲＰＤパターンは概して、わずかな差を示す試料６－２、６－４、及び６－５を除いて、化合物１のパターンに適合することが見出された。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。

【図１４Ｂ】実施例９に記載されるような、ＭＥＫ中での第２の溶解並びに貧溶媒シクロヘキサン及びパモ酸の添加後の試料５－１のＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である。パモ酸を用いて結晶化させた試料５－１は、成熟後に固体であったが、ＸＲＰＤパターンは、パモ酸のパターンに適合した。

【図１５Ａ】実施例１０に記載されるような、結晶化溶媒として酢酸エチルを利用することから得られる試料（試料６－５、６－４、及び６－２）の、結晶性化合物１（試料１－２）と比較したＸＲＰＤディフラクトグラムのオーバーレイを示す図である。ＸＲＰＤパターンは概して、わずかな差を示す試料６－２、６－４、及び６－５を除いて、化合物１のパターンに適合することが見出された。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸

は、カウントで測定される強度であり、結晶化で使用される酸を付す。
【図１５Ｂ】実施例１４に記載されるような、化合物１－Ａに関するＸＲＰＤパターンである。ｘ軸は、度で測定される２シータであり、ｙ軸は、カウントで測定される強度である。
【図１６Ａ】ラット、イヌ、及びサルの肝臓及び心臓における活性ＴＰ（代謝産物１－６）濃度レベルのグラフである（実施例１８）。ｘ軸は、各種に関してｍｇ／ｋｇで測定される投与量であり、ｙ軸は、ｎｇ／ｇで測定される活性ＴＰ濃度である。
【図１６Ｂ】単回経口用量の化合物１又は化合物１－Ａの４時間後に測定したイヌ（ｎ＝２）の肝臓及び心臓における活性ＴＰ（代謝産物１－６）濃度レベルのグラフである（実施例１９）。ｘ軸は、ｍｇ／ｋｇで測定される各化合物の投与量であり、ｙ軸は、ｎｇ／ｇで測定される活性ＴＰ濃度である。
【図１７】投与後７２時間まで測定した単回５００ｍｇ／ｋｇ経口用量の化合物１－Ａを付与したラットにおける化合物１及び代謝産物１－７の血漿プロファイルを示す図である（実施例２０）。ｘ軸は、時間で測定される時間であり、ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される血漿濃度である。
【図１８】投与後７２時間まで測定した３０ｍｇ、１００ｍｇ、又は３００ｍｇの単回経口用量の化合物１－Ａを付与したサルにおける化合物１及び代謝産物１－７の血漿プロファイルを示す図である（実施例２０）。ｘ軸は、時間で測定される時間であり、ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される血漿濃度である。
【図１９】ＨＣＶ臨床分離株に対するソホスブビル及び化合物１のｎＭで測定されるＥＣ$_{95}$値のグラフである。化合物１に関するＥＣ$_{95}$値は、ソホスブビルよりも７分の１～３３分の１である（実施例２２）。ｘ軸には、遺伝子型を付し、ｙ軸は、ｎＭで測定されるＥＣ$_{95}$である。
【図２０】ＨＣＶ遺伝子型１ａ、１ｂ、２ａ、３ａ、４ａ及び５ａの実験室株に対するソホスブビル及び化合物１のｎＭで測定されるＥＣ$_{50}$値のグラフである。化合物１は、遺伝子型１－５ではソホスブビルよりもおよそ６倍～１１倍強力である（実施例２２）。ｘ軸には、遺伝子型を付し、ｙ軸は、ｎＭで測定されるＥＣ$_{50}$である。
【図２１】実施例２４に記載されるような、研究のパートＢの全てのコホートにおける単回経口用量の化合物１－Ａの投与後の化合物１の平均血漿濃度－時間プロファイルのグラフである。化合物１は、パートＢの全てのコホートにおいて、急速に吸収されて、およそ８時間以内で迅速に代謝された。ｘ軸は、時間で測定される時間であり、ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される幾何平均血漿濃度である。
【図２２】実施例２４に記載されるような、研究のパートＢの全てのコホートにおける単回経口用量の化合物１－Ａの投与後の代謝産物１－７の平均血漿濃度－時間プロファイルのグラフである。代謝産物１－７は、パートＢの全てのコホートにおいて、持続的な血漿濃度を示した。ｘ軸は、時間で測定される時間であり、ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される幾何平均血漿濃度である。
【図２３Ａ】実施例２４に記載されるような、１ｂコホートに登録した被験体の個々の薬物動態／薬力学的分析を示す図である。グラフは、血漿代謝産物１－７曝露及びＨＣＶ　ＲＮＡ減少レベルを示す。破線は、ＧＴ１ｂに対するＥＣ$_{95}$値よりも大きなウイルス応答を持続するのに必要とされる代謝産物１－７の最小濃度を表す。ｘ軸は、時間で測定される時間である。左ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸は、ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるＨＣＶ　ＲＮＡ減少である。
【図２３Ｂ】実施例２４に記載されるような、１ｂコホートに登録した被験体の個々の薬物動態／薬力学的分析を示す図である。グラフは、血漿代謝産物１－７曝露及びＨＣＶ　ＲＮＡ減少レベルを示す。破線は、ＧＴ１ｂに対するＥＣ$_{95}$値よりも大きなウイルス応答を持続するのに必要とされる代謝産物１－７の最小濃度を表す。ｘ軸は、時間で測定される時間である。左ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸は、ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるＨＣＶ　ＲＮＡ減少である。
【図２３Ｃ】実施例２４に記載されるような、１ｂコホートに登録した被験体の個々の薬

物動態／薬力学的分析を示す図である。グラフは、血漿代謝産物１－７曝露及びＨＣＶＲＮＡ減少レベルを示す。破線は、ＧＴ１ｂに対するＥＣ$_{95}$値よりも大きなウイルス応答を持続するのに必要とされる代謝産物１－７の最小濃度を表す。ｘ軸は、時間で測定される時間である。左ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸は、ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるＨＣＶ　ＲＮＡ減少である。

【図２３Ｄ】実施例２４に記載されるような、３ｂコホートに登録した被験体の個々の薬物動態／薬力学的分析を示す図である。各グラフは、血漿代謝産物１－７曝露及びＨＣＶＲＮＡ減少レベルを示す。破線は、ＧＴ１ｂに対するＥＣ$_{95}$値よりも大きなウイルス応答を持続するのに必要とされる代謝産物１－７の最小濃度を表す。ｘ軸は、時間で測定される時間である。左ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸は、ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるＨＣＶ　ＲＮＡ減少である。

【図２３Ｅ】実施例２４に記載されるような、３ｂコホートに登録した被験体の個々の薬物動態／薬力学的分析を示す図である。各グラフは、血漿代謝産物１－７曝露及びＨＣＶＲＮＡ減少レベルを示す。破線は、ＧＴ１ｂに対するＥＣ$_{95}$値よりも大きなウイルス応答を持続するのに必要とされる代謝産物１－７の最小濃度を表す。ｘ軸は、時間で測定される時間である。左ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸は、ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるＨＣＶ　ＲＮＡ減少である。

【図２３Ｆ】実施例２４に記載されるような、３ｂコホートに登録した被験体の個々の薬物動態／薬力学的分析を示す図である。各グラフは、血漿代謝産物１－７曝露及びＨＣＶＲＮＡ減少レベルを示す。破線は、ＧＴ１ｂに対するＥＣ$_{95}$値よりも大きなウイルス応答を持続するのに必要とされる代謝産物１－７の最小濃度を表す。ｘ軸は、時間で測定される時間である。左ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸は、ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるＨＣＶ　ＲＮＡ減少である。

【図２４】ＧＴ１、ＧＴ２、ＧＴ３、及びＧＴ４　ＨＣＶ感染患者の臨床分離株に対する化合物１及びソホスブビルのＥＣ$_{95}$値のグラフである。破線の横線（－－－－－）は、４００ｍｇ　ＱＤの用量のソホスブビル後のソホスブビルヌクレオシドの定常状態トラフ濃度（Ｃ$_{24,ss}$）を表す。実線の横線（－）は、化合物１－Ａ　６００ｍｇ（化合物１　５５０ｍｇと同等）後の代謝産物１－７の定常状態トラフ濃度（Ｃ$_{24,ss}$）を表す。点線の横線（---------）は、化合物１－Ａ　４５０ｍｇ（化合物１　４００ｍｇと同等）後の代謝産物１－７の定常状態トラフ濃度（Ｃ$_{24,ss}$）を表す。実施例２５で論述するように、化合物１－Ａ　６００ｍｇ及び４５０ｍｇ後の代謝産物１－７の予測定常状態トラフ血漿レベル（Ｃ$_{24,ss}$）は、試験した全ての臨床分離株に対して、化合物１のｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＥＣ$_{95}$を超える。ソホスブビルの定常状態トラフ血漿レベル（Ｃ$_{24,ss}$）は、ＧＴ２臨床分離株でのみ、ＥＣ$_{95}$を超える。ｘ軸には、臨床分離株を付し、ｘ軸の下の表は、化合物１及びソホスブビルに関するＥＣ$_{95}$値を列挙する。ｙ軸は、ｎｇ／ｍＬで測定される臨床分離株に対するＥＣ$_{95}$である。ＥＣ$_{95}$は、ヌクレオシド当量として表される。ソホスブビル及び化合物１－Ａは、毎日投与した（ＱＤ）。

【図２５】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、９２ｍｇ、２７５ｍｇ、３６８ｍｇ、又は５５０ｍｇの化合物１相当量の化合物１－Ａの単回投与後の非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染症を有する被験体におけるベースラインからの平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化を示すグラフである。ｘ軸は投与後に測定された時間であり、ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるベースラインからの平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化である。

【図２６】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、化合物１－Ａの７日間のＱＤ投与後の非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染症を有する被験体におけるベースラインからの平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化を示すグラフである。ｘ軸は初回投与後に測定された日数であり、ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるベースラインからの平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化である。

【図２７】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、非肝硬変ＧＴ１　ＨＣＶ感染症を有する被験体、非肝硬変ＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する被験体、及び肝硬変ＧＴ１又

はＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する被験体における、６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）のＱＤ投与後のベースラインからの平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化を比較するグラフである。グラフに示されるように、肝硬変を有する被験体は、非肝硬変の被験体と同様の平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化を示した。ｘ軸は初回投与後に測定された日数であり、ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるベースラインからの平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化である。

【図２８Ａ】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）のＱＤ投与後の非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染症を有する被験体におけるベースラインからの個々のＨＣＶ　ＲＮＡ変化のグラフである。破線の横線（－－－－－）は、定量限界（ＬＯＱ＝１５ＩＵ／ｍＬ）であり、被験体の５０％がＬＯＱ未満のＨＣＶ　ＲＮＡに達した。ｘ軸は初回投与後に測定された日数であり、ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるベースラインからのＨＣＶ　ＲＮＡ変化である。

【図２８Ｂ】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）のＱＤ投与後の非肝硬変ＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する被験体におけるベースラインからの個々のＨＣＶ　ＲＮＡ変化のグラフである。破線の横線（－－－－－）は、定量限界（ＬＯＱ＝１５ＩＵ／ｍＬ）である。ｘ軸は初回投与後に測定された日数であり、ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるベースラインからのＨＣＶ　ＲＮＡ変化である。

【図２８Ｃ】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）のＱＤ投与後の肝硬変ＧＴ１又はＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する被験体におけるベースラインからの個々のＨＣＶ　ＲＮＡ変化のグラフである。破線の横線（－－－－－）は、定量限界（ＬＯＱ＝１５ＩＵ／ｍＬ）である。ｘ軸は初回投与後に測定された日数であり、ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定されるベースラインからのＨＣＶ　ＲＮＡ変化である。

【図２９】ＧＴ１／ＧＴ３　ＨＣＶ感染肝硬変及び非肝硬変被験体における代謝産物１－７の平均血漿濃度－時間プロファイルを示す図である。実施例２６及び実施例２７に記載されるように、ＧＴ１感染非肝硬変被験体には１３８ｍｇ／日、２７５ｍｇ／日、又は５５０ｍｇ／日のいずれかの化合物１相当量の化合物１－ＡをＱＤで与え、ＧＴ３感染非肝硬変被験体には６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇ／日の化合物１）をＱＤで与え、ＧＴ１／ＧＴ３感染肝硬変被験体には６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇ／日の化合物１）をＱＤで与えた。ｘ軸は時間で測定される時間であり、ｙ軸はｎｇ／ｍＬで測定される平均血漿濃度である。

【図３０Ａ】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染症を有する被験体についての時間に対する６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）のＱＤ後の平均代謝産物１－７血漿濃度（左ｙ軸）及び平均ＨＣＶ　ＲＮＡ減少（右ｙ軸）をプロットしたグラフである。ＧＴ１ｂにおける化合物１のＥＣ$_{95}$を破線の横線（－－－－－）として示す。ドットは、代謝産物１－７の定常状態血漿トラフレベル（C_{τ}）を表し、図に示されるように、（C_{τ}）は研究した全時点で一貫してＥＣ$_{95}$を超えている。左ｙ軸はｎｇ／ｍＬで測定される平均代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定される５５０ｍｇの化合物１のＱＤ後のＨＣＶ　ＲＮＡ減少であり、ｘ軸は時間で測定される時間である。

【図３０Ｂ】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、非肝硬変ＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する被験体についての時間に対する６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）のＱＤ後の平均代謝産物１－７血漿濃度（左ｙ軸）及び平均ＨＣＶ　ＲＮＡ減少（右ｙ軸）をプロットしたグラフである。ＧＴ３における化合物１のＥＣ$_{95}$を破線の横線（－－－－－）として示す。ドットは、代謝産物１－７の定常状態血漿トラフレベル（C_{τ}）を表し、図に示されるように、（C_{τ}）は研究した全時点で一貫してＥＣ$_{95}$を超えている。左ｙ軸はｎｇ／ｍＬで測定される平均代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定される５５０ｍｇの化合物１のＱＤ後のＨ

ＣＶ　ＲＮＡ減少であり、ｘ軸は時間で測定される時間である。
【図３０Ｃ】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染症を有する被験体についての時間に対する６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）のＱＤ後の平均代謝産物１－７血漿濃度（左ｙ軸）及び平均ＨＣＶ　ＲＮＡ減少（右ｙ軸）をプロットしたグラフである。ＧＴ１ｂにおける化合物１のＥＣ$_{95}$を破線の横線（－－－－－）として示す。ドットは、代謝産物１－７の定常状態血漿トラフレベル（Ｃ$_{\tau}$）を表し、図に示されるように、（Ｃ$_{\tau}$）は研究した全時点で一貫してＥＣ$_{95}$を超えている。左ｙ軸はｎｇ／ｍＬで測定される平均代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定される５５０ｍｇの化合物１のＱＤ後のＨＣＶ　ＲＮＡ減少であり、ｘ軸は時間で測定される時間である。
【図３０Ｄ】実施例２６及び実施例２７に記載されるような、肝硬変ＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する被験体についての時間に対する６００ｍｇ／日の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）のＱＤ後の平均代謝産物１－７血漿濃度（左ｙ軸）及び平均ＨＣＶ　ＲＮＡ減少（右ｙ軸）をプロットしたグラフである。ＧＴ１ｂにおける化合物１のＥＣ$_{95}$を破線の横線（－－－－－）として示す。ドットは、代謝産物１－７の定常状態血漿トラフレベル（Ｃ$_{\tau}$）を表し、図に示されるように、（Ｃ$_{\tau}$）は研究した全時点で一貫してＥＣ$_{95}$を超えている。左ｙ軸はｎｇ／ｍＬで測定される平均代謝産物１－７血漿濃度であり、右ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬで測定される５５０ｍｇの化合物１のＱＤ後のＨＣＶ　ＲＮＡ減少であり、ｘ軸は時間で測定される時間である。
【図３１】非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染症、非肝硬変ＧＴ３　ＨＣＶ感染症、肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ、及び肝硬変ＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する被験体について７日目に測定されたＨＣＶ　ＲＮＡ減少を、化合物１－ＡのＱＤ投与後の代謝産物１－７のＡＵＣに対してプロットしたＥｍａｘモデルを示す図である。実施例２６及び実施例２７に記載されるように、非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶを有する被験体に１３８ｍｇ／日、２７５ｍｇ／日、又は５５０ｍｇ／日の化合物１相当量の化合物１－Ａを７日間ＱＤで反復漸増投与した。非肝硬変ＧＴ３感染症を有する被験体及び肝硬変ＧＴ１／ＧＴ３感染症を有する被験体には、６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇ／日の化合物１に相当する）を７日間ＱＤで与えた。１３８ｍｇ／日、２７５ｍｇ／日、又は５５０ｍｇ／日を投与した非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶについての９５％ＣＩ区間範囲を示す。このモデルでは、２０００ｎｇ／ｍＬ×時間以上の代謝産物１－７曝露により、７日間の投与後に少なくとも４ｌｏｇの最大ウイルス負荷減少が得られると予測される。被験体が肝硬変を示すか又は非肝硬変であるかにかかわらず、全ての被験体が５５０ｍｇの化合物１の投与後に２０００ｎｇ／ｍＬ×時間を超える代謝産物１－７曝露を達成することができた。ｘ軸はｎｇ／ｍＬ×時間で測定される代謝産物１－７のＡＵＣであり、ｙ軸はｌｏｇ$_{10}$スケールで測定される７日目のＨＣＶ　ＲＮＡ減少である。
【図３２】実施例２８に記載されるような、化合物１－Ａの５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の製造プロセスを示す流れ図である。工程１では、微結晶性セルロース、化合物１－Ａ、ラクトース一水和物、及びクロスカルメロースナトリウムを、６００μＭのスクリーンに通して濾過する。工程２では、工程１からの内容物を、Ｖ－ブレンダーに入れて、２５ｒｐｍで５分間混合する。工程３では、ステアリン酸マグネシウムを、６００μＭのスクリーンに通して濾過する。工程４では、ステアリン酸マグネシウムを、工程２からの内容物（微結晶性セルロース、化合物１－Ａ、ラクトース一水和物、及びクロスカルメロースナトリウム）が入ったＶ－ブレンダーに入れて、２５ｒｐｍで２分間混合する。次に、共通ブレンドを、５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の生産用に分割する。５０ｍｇ錠を生産するために、工程４からのブレンドを、６ｍｍの丸型標準凹面ツーリングで圧縮する。１００ｍｇ錠を生産するために、工程４からのブレンドを、８ｍｍの丸型標準凹面ツーリングで圧縮する。続いて、錠剤を、ＰＰキャップでインダクションシーリングされたＨＤＰＥボトルに、乾燥剤とともに包装する。
【図３３】ＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤である化合物１－Ａ及びＮＳ５Ａ阻害剤である化合物２を示す図である。

【図３４】化合物１と化合物２との組合せがどの濃度で相乗的、相加的、又は拮抗的であるかを示す三次元組合せ表面プロットである。実施例３０に記載されるように、薬物の組合せの効果は、単独で試験した場合の２つの化合物の活性に基づいて算出される。予想される相加的抗ウイルス防御を、各組合せ濃度で実験的に決定された抗ウイルス活性から差し引くと、正の値（相乗作用、又は増強）、負の値（拮抗作用）、又はゼロ（相加作用）が得られる。組合せアッセイの結果は、各組合せ濃度で三次元的に示され、相加性の平面より上（相乗作用）又は下（拮抗作用）に延びる活性の表面が得られる。化合物１と化合物２との組合せは、化合物１及び化合物２の両方の広範な濃度にわたって相乗的である。約０．１５６ｎＭ～約１ｎＭ及び２．５ｎＭ～４０ｎＭ以上の化合物１では、相乗作用が観察される。約０．００１ｎＭ～約０．００８ｎＭの化合物２は、最も相乗作用が観察される化合物２の範囲である。

【発明を実施するための形態】

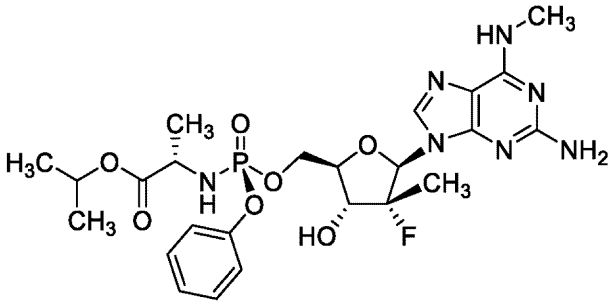
【００８３】

本発明は、宿主、典型的にはヒトにおけるＣ型肝炎感染症の有利な治療のための、特定のＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤及び特定のＮＳ５Ａ阻害剤の高活性で相乗的な組合せを提供する。

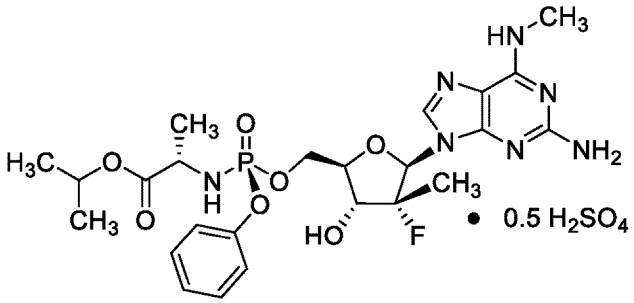
【００８４】

この併用療法で使用される抗ＨＣＶ化合物は、１）ＮＳ５Ｂ阻害剤であるイソプロピル（（Ｓ）－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート（化合物１）又はその薬学的に許容可能な塩、及び２）ＮＳ５Ａ阻害剤であるルザスビル（ジメチルＮ，Ｎ’－（［（６Ｓ）－６－（２－シクロプロピル－１，３－チアゾール－５－イル）－１－フルオロ－６Ｈ－インドロ［１，２－ｃ］［１，３］ベンゾオキサジン－３，１０－ジイル］ビス｛１Ｈ－イミダゾール－５，２－ジイル－（２Ｓ）－ピロリジン－２，１－ジイル［（２Ｓ）－３－メチル－１－オキソブタン－１，２－ジイル］｝）ジカルバメート）（化合物２）又はその薬学的に許容可能な塩である。典型的な実施形態において、化合物１は、ヘミ硫酸塩誘導体（化合物１－Ａ）として投与される。

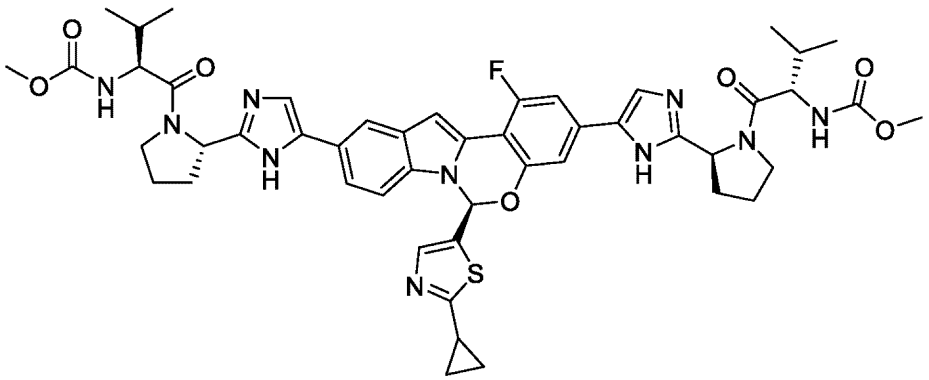
【化８】



化合物1



化合物1-A



化合物2

【００８５】

一実施形態において、薬物の組合せは、固定用量剤形、例えば丸剤又は錠剤で投与される。代替的な実施形態において、２つの化合物は、必要とする宿主が、標準的な薬物動態によって測定されて協調的な様式で両方の化合物の利益を受けるように投与される。

【００８６】

化合物１及び化合物１－Ａ

化合物１（イソプロピル（（Ｓ）－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネート）は以前に、Atea Pharmaceuticalsに譲渡された米国特許第９，８２８，４１０号、同第１０，０００，５２３号、同第１０，００５，８１１号及び同第１０，２３９，９１１号、並びに国際公開第２０１６／２１２７６号及び国際公開第２０１９／２００００５号に記載された。化合物１の合成は、以下の実施例１に記載されている。

【００８７】

化合物１－Ａは以前に、Atea Pharmaceuticalsに譲渡された米国特許出願公開第２０１８－０２１５７７６号並びに国際公開第２０１８／１４４６４０号及び国際公開第２０１９／２００００５号に開示された。化合物１－Ａ（イソプロピル（（Ｓ）－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネートのヘミ硫酸塩）の合成は、以下の実施例４に記載されている。一実施形態において、化合物１－Ａは、薬学的に許容可能な組成物又はその固体剤形で提供される。別の実施形態において、化合物１－Ａは非晶質固体である。一実施形態において、化合物１－Ａは結晶性固体である。
図１～図１５はＸＲＰＤ、ＤＳＣ、及びＴＧＡによる化合物１－Ａの物理的形態の特性評価を示す。

【００８８】

上記のように、化合物１－Ａは、ＨＣＶに感染した患者のフェーズ１ｂ／２ａ臨床試験を終了している。複数パート試験により、健康な被験体、非肝硬変ＨＣＶ感染患者、及び肝硬変ＨＣＶ感染患者における化合物１－Ａの単回投与及び多回投与の効果が評価された。化合物１－Ａは、試験された全てのＨＣＶ感染コホートに投与した場合に有意な抗ウイルス減少を誘導した。化合物１－Ａを７日間にわたって１日１回（ＱＤ）投与したところ、強力な抗ウイルス活性が観察された。６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当）をＱＤで投与した非肝硬変ＨＣＶ感染患者では、平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は、ＨＣＶ　ＧＴ１感染患者で４．４log_{10}ＩＵ／ｍＬであり、ＨＣＶ　ＧＴ３感染患者で４．６log_{10}ＩＵ／ｍＬであった。抗ウイルス減少に対する化合物１－Ａの効果は、治療困難な肝硬変患者にも及んだ。ＨＣＶ　ＧＴ１又はＨＣＶ　ＧＴ３に感染したＣＰＡ肝硬変を伴う患者のコホートでは、ＱＤで７日間投与した場合に平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は４．４log_{10}ＩＵ／ｍＬであった（２０１８年国際肝臓学会議（２０１８年４月１３日、フランス、パリ）で発表されたZhou, X.らの「汎遺伝子型プリンヌクレオチドプロドラッグであるＡＴ－５２７は、慢性Ｃ型肝炎を伴う被験体において強力な抗ウイルス活性を示す（AT-527, a pan-genotypic purine nucleotide prodrug, exhibits potent antiviral activity in subjects with chronic hepatitis C）」））。図２５～図３１は、化合物１を投与した肝硬変患者における化合物１の代謝産物及びＨＣＶウイルスＲＮＡレベルを示す。図２７は、化合物１が肝硬変患者において非肝硬変患者と同等に効果的であることを強調する。

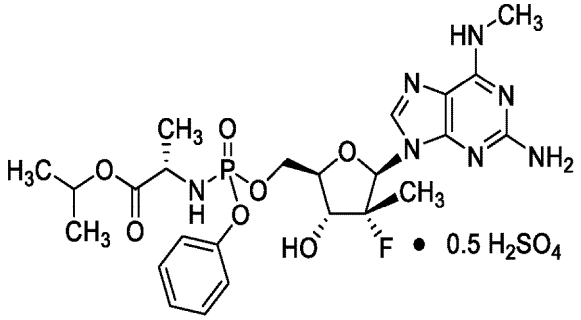
【００８９】

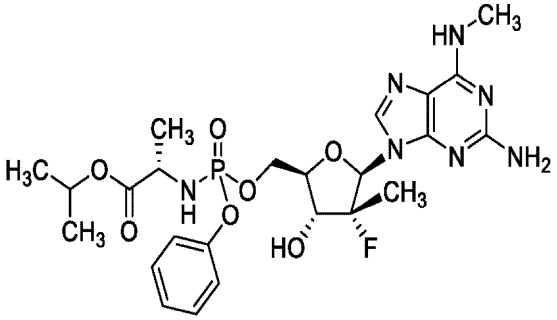
特段の指定がない限り、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａは、β－Ｄ立体配置で提供される。代替的な実施形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａは、β－Ｌ立体配置で提供され得る。化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａのホスホルアミデートは、Ｒ型若しくはＳ型のキラルリン誘導体、又はラセミ混合物若しくはジアステレオマー混合物を含むそれらの混合物として提供され得る。これらの立体配置の全ての組合せは、本明細書に記載される本発明の代替的な実施形態である。

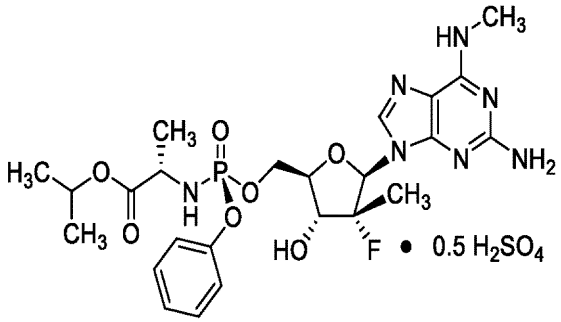
【００９０】

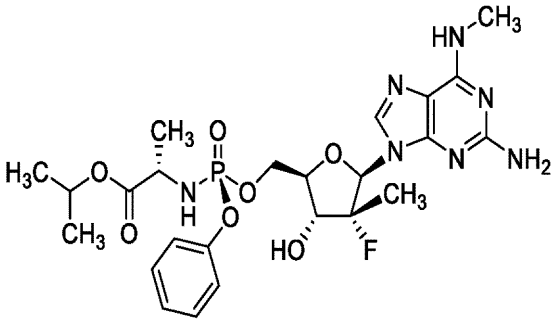
これらの代替的な立体配置には、限定されるものではないが、

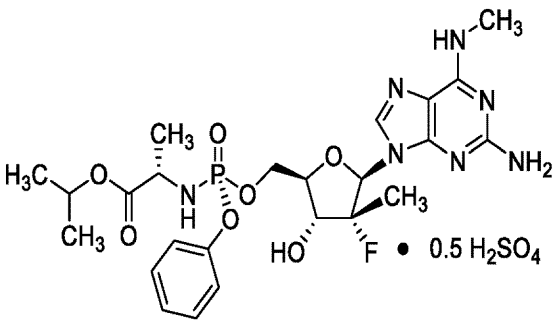
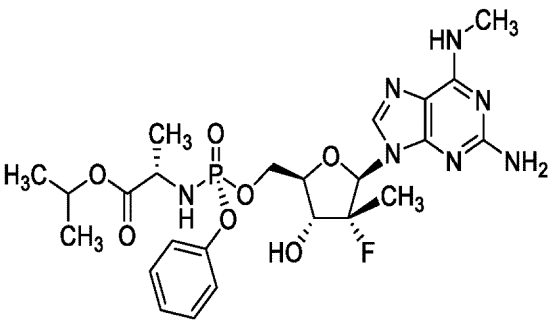
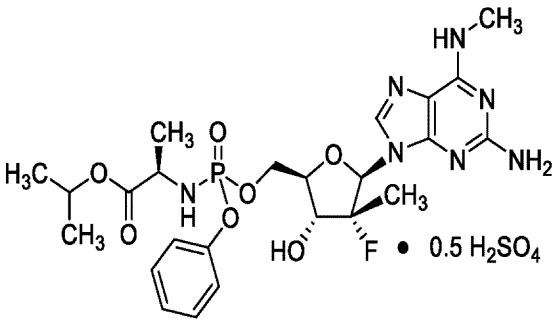
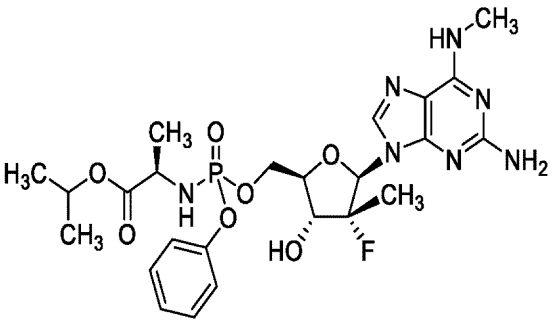
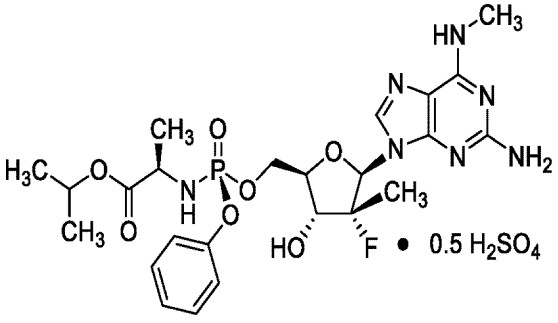
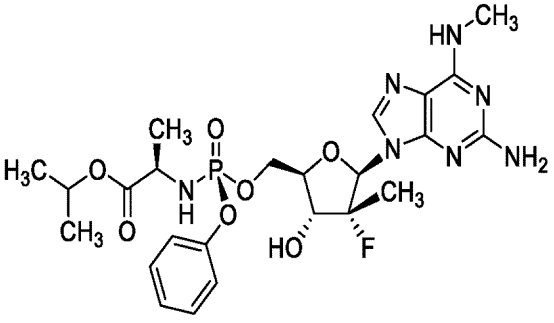
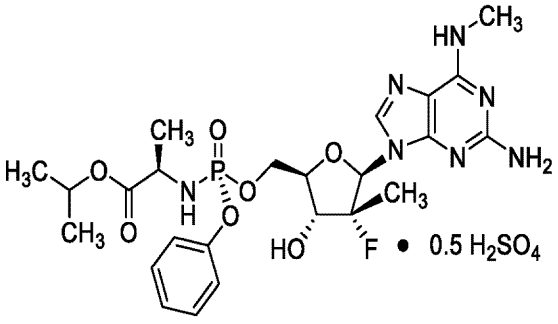
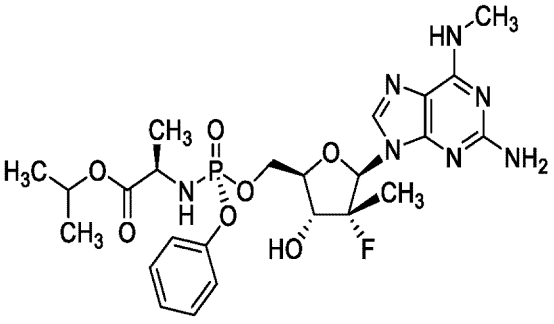
【化９】


HN
CH3
N
N
N
N
NH2
CH3
H3C
O
O
P
O
N
H
O
CH3
O
O
CH3
HO
F
• 0.5 H2SO4


HN
CH3
N
N
N
N
NH2
CH3
H3C
O
O
P
O
N
H
O
CH3
O
O
CH3
HO
F


HN
CH3
N
N
N
N
NH2
CH3
H3C
O
O
P
O
N
H
O
CH3
O
O
CH3
HO
F
• 0.5 H2SO4


HN
CH3
N
N
N
N
NH2
CH3
H3C
O
O
P
O
N
H
O
CH3
O
O
CH3
HO
F

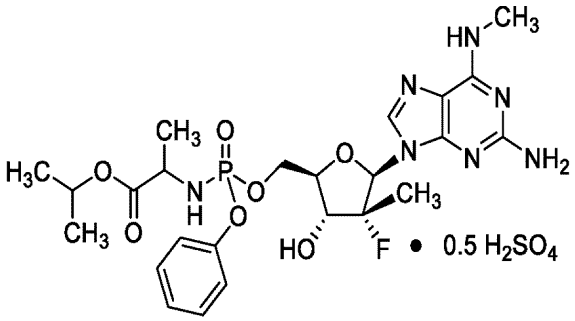









が含まれる。

【００９１】

追加の代替的な立体配置には、

【化１０】



が含まれる。

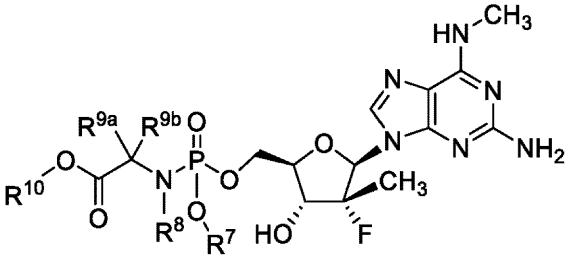
【００９２】

一実施形態において、上記の立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩のいずれかが、本明細書の本発明の任意の態様において化合物１又はその薬学的に許容可能な塩として使用される。別の実施形態において、上記の立体異性体又はその薬学的に許容可能な塩のいずれか１つが、本明細書の本発明の任意の態様において化合物１－Ａとして使用される。

【００９３】

代替的な実施形態において、化合物１－Ａは、化合物の図解に記載される特定のホスホルアミデート以外のホスホルアミデートのヘミ硫酸塩として提供される。別の代替的な実施形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩は、化合物の図解に記載される特定のホスホルアミデート以外のホスホルアミデートとして提供される。広範囲のホスホルアミデートが当業者に知られており、これらを望み通りに選択して、本明細書に記載される活性化合物を提供することができる。例えば、化合物１のホスホルアミデート又はその薬学的に許容可能な塩には、式Ａ：

【化１１】

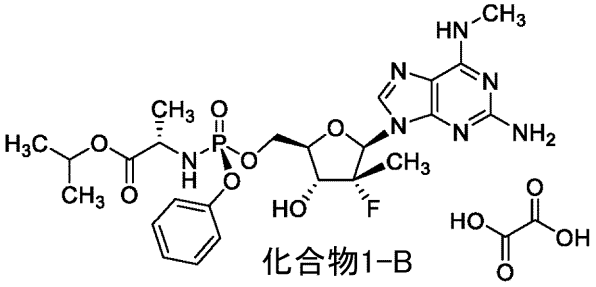


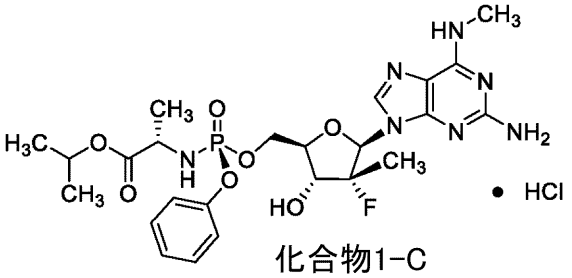
（式中、
R^7は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル（メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルを含む）、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、又はアリール（フェニル及びナフチルを含む）であり、
R^8は、水素又は$C_{1\sim6}$アルキル（メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルを含む）であり、
R^{9a}及びR^{9b}は、独立して、水素、$C_{1\sim6}$アルキル（メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルを含む）、又は$C_{3\sim7}$シクロアルキルから選択され、
R^{10}は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル（メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルを含む）、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、又は$C_{3\sim7}$シクロアルキルである）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

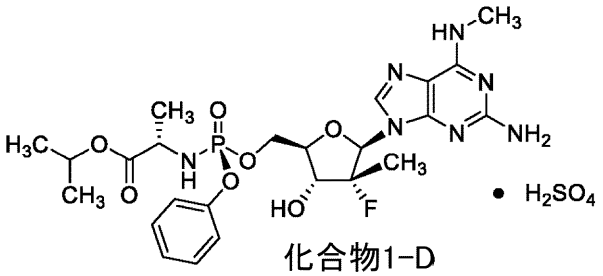
【００９４】

代替的な非限定的な実施形態において、本発明は、シュウ酸塩（化合物１－Ｂ）、ＨＣｌ塩（化合物１－Ｃ）、又は硫酸塩（化合物１－Ｄ）としての化合物１を含む。

【化１２】







【００９５】

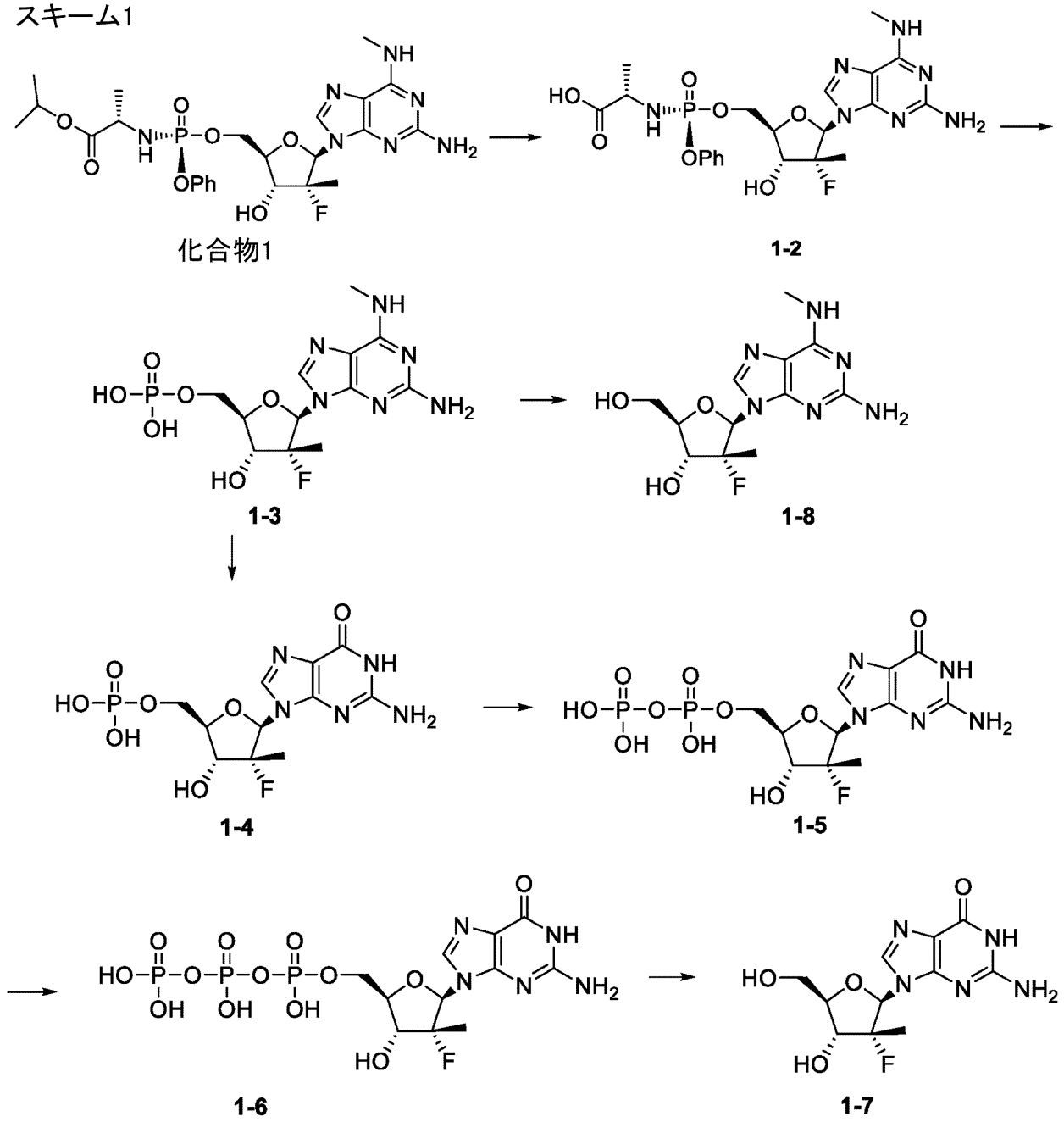
化合物１及び化合物１－Ａの代謝は、５’－モノホスフェートの生産、続くN6－メチル－２，６－ジアミノプリン塩基（１－３）の同化作用を含み、５’－モノホスフェートとして（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチルリン酸二水素（１－４）を生成する。次に、モノホスフェートは、活性なトリホスフェート種：５’－トリホスフェート（１－６）に更に同化される。５’－トリホスフェートは、更に代謝されて、２－アミノ－９－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）－３－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）－１，９－ジヒドロ－６Ｈ－プリン－６－オン（１－７）を生成することができる。図１７～図２４は、化合物１－Ａ及び主要代謝産物の薬物動態特性を示す。化合物１－Ａは８時間以内に代謝されるが、活性代謝産物は最大２４時間にわたって存在する。代謝産物が存在する２４時間の間に、ＨＣＶウイルスＲＮＡの抑制が観察される。３００ｍｇの用量では、化合物１－Ａの代謝産物の血漿濃度は、ＨＣＶ　ＧＴ１ｂのＥＣ$_{95}$よりも高い。図１６は、化合物１－Ａの有利な生体内分布特性を示す。化合物は、心臓よりもＨＣＶ感染症の標的臓器である肝臓に集中する。肝臓濃度が高いため、より低い用量が用いられる可能性がある。効果は種特異的ではなく、３つの異なる前臨床種で観察された。図２４は、様々なＨＣＶ遺伝子型に対する化合物１及びソホスブビルに対するＥＣ$_{95}$の比較を示す。ソホスブビルは、遺伝子型に基づいて様々なＥＣ$_{95}$を有し、化合物１のＥＣ$_{95}$は、遺伝子型に基づいて殆ど変動しない。

【００９６】

代替的に、５’－モノホスフェート１－２は、代謝されて、プリン塩基１－８を生成することができる。イソプロピル（（Ｓ）－（（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネートに関する代謝経路をスキーム１に示す。

【化１３】

スキーム1



【００９７】

Ａｔｅａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ.は、米国特許第９，８２８，４１０号、同第１０，０００，５２３号、同第１０，００５，８１１号、同第１０，２３９，９１１号、同第１０，８１５，２６６号、同第１０，８７０，６７２号、同第１０，８７０，６７３号、同第１０，８７０，８８５号、同第１０，５１９，１８６号、同第１０，９０６，９２８号、同第１０，８９４，８０４号、並びに国際公開第２０１６／１４４９１８号、国際公開第２０１８／０４８９３７号、国際公開第２０１８／０１３９３７号及び国際公開第２０１８／１４４６４０号において、ＨＣＶの治療用のβ－Ｄ－２’－デオキシ－２’－α－フルオロ－２’－β－Ｃ－置換－２－修飾－Ｎ^{6}－（モノメチル及びジメチル）プリンヌクレオチドを開示している。Ａｔｅａはまた、米国特許第１０，２０２，４１２号及び国際公開第２０１８／００９６２３号において、パラミクソウイルス感染症及びオルトミクソウイルス感染症の治療用のβ－Ｄ－２’－デオキシ－２’－置換－４’－置換－２^{6}Ｎ置換－６－アミノプリンヌクレオチドを開示している。

【００９８】
化合物２
化合物２は、Ｍｅｒｃｋ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙに譲渡された国際公開第２０１４／１１０７０５号及び米国特許第９，５５５，０３８号に開示されている。一実施形態において、化合物２は、その薬学的に許容可能な塩として投与される。一実施形態において、化合物２の固体形が使用される。一実施形態において、化合物２の固体形は結晶性固体である。
【００９９】
ルザスビル（ジメチルＮ，Ｎ’－（［（６Ｓ）－６－（２－シクロプロピル－１，３－チアゾール－５－イル）－１－フルオロ－６Ｈ－インドロ［１，２－ｃ］［１，３］ベンゾオキサジン－３，１０－ジイル］ビス｛１Ｈ－イミダゾール－５，２－ジイル－（２Ｓ）－ピロリジン－２，１－ジイル［（２Ｓ）－３－メチル－１－オキソブタン－１，２－ジイル］｝）ジカルバメート、化合物２）の合成は、当該技術分野で知られている。化合物２を合成するのに使用され得る合成法の非限定的な例には、実施例２９に示され、Ｍｅｒｃｋに譲渡された国際公開第２０１６／１９６９３２号に報告される方法が含まれる。
【０１００】
定義
本発明の文脈で使用される「Ｄ立体配置」という用語は、非天然起源ヌクレオシドすなわち「Ｌ」立体配置の逆である、糖部分の天然配置を模倣する原理配置を指す。「β」又は「βアノマー」という用語は、ヌクレオシドアナログ中のフラノース部分の平面の上にヌクレオシド塩基が形成される（配置される）ヌクレオシドアナログに関して使用される。
【０１０１】
「併用投与する」及び「併用投与」又は併用療法という用語は、本発明による化合物１又はその薬学的に許容可能な塩と化合物２又はその薬学的に許容可能な塩とを組み合わせて投与することを記載するのに使用される。或る特定の実施形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも１つの他の活性剤、例えば、適宜少なくとも１つの追加の抗ＨＣＶ剤とともに投与される。併用投与のタイミングは、患者を治療する専門医によって最良に決定される。作用物質を同時に投与するか、又は少なくとも治療を受ける患者において２つの薬物の重複する薬理学的効果が可能となるように投与することが好ましいこともある。代替的には、併用療法に対して選択された薬物は、異なる時に患者に投与されてもよい。当然ながら、２以上のウイルス若しくは他の感染、又は他の病状が存在する場合、本発明の化合物を必要に応じて他の感染又は病状を治療するために他の作用物質と組み合わせてもよい。
【０１０２】
本明細書で使用される「宿主」という用語は、そこでＨＣＶウイルスを複製することができる、細胞株及び動物、典型的にヒトを含む、単細胞又は多細胞の生物を指す。宿主という用語は、具体的には、本明細書に記載される組合せで治療することができる、感染細胞、ＨＣＶゲノムの全て又は一部でトランスフェクションされた細胞、並びにＨＣＶゲノム又はその一部を有する動物、特に霊長類（チンパンジーを含む）及びヒトを指す。本発明のほとんどの動物用途では、宿主はヒト患者であり、それには、限定されるものではないが、重複する薬物動態を伴う投薬レジメンが含まれる。しかしながら、獣医学的用途は、或る特定の適応症では、本発明によって明確に予想される（チンパンジー等）。宿主は、例えば、ウシ、ウマ、トリ、イヌ、ネコ等の上記ウイルスを保有できるものであってもよい。
【０１０３】
「薬学的に許容可能な塩」は、開示された化合物の誘導体であって、親化合物が過度の毒性を有しないその無機及び有機の酸付加塩又は塩基付加塩に変性されている、誘導体である。本発明の化合物の塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分又は酸性部分を有する親化合物から合成され得る。一般にそのような塩は、これらの化合物の遊離酸形を化

学量論量の適切な塩基（例えば、Ｎａ、Ｃａ、Ｍｇ又はＫの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等）と反応させることによって又はこれらの化合物の遊離塩基形を化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製され得る。そのような反応は、典型的には、水中又は有機溶媒中、又はそれら２つの混合物中で行われる。一般に、実施可能であれば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒体が典型的である。本発明の化合物の塩は、任意に溶媒和物の形で提供され得る。

【０１０４】

薬学的に許容可能な塩の例として、限定されるものではないが、アミン等の塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられる。薬学的に許容可能な塩には、例えば過度に毒性でない無機酸又は有機酸から形成される親化合物の慣用の塩及び第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、慣用の酸塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等の無機酸から誘導される塩、並びに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、ＨＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯＯＨ（ここで、ｎは０～４である）等の有機酸から又は同じ対イオンを生成する異なる酸を使用して調製された塩が含まれる。追加の適切な塩のリストは、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)に見出すことができる。

【０１０５】

化合物は、望ましい結果を与える任意のモル比で送達され得る。例えば、化合物は、モル当量より少ない対イオンと一緒に、例えばヘミ硫酸塩の形で提供され得る。代替的には、化合物は、モル当量より多くの対イオンと一緒に、例えば二硫酸塩の形で提供され得る。化合物と対イオンとのモル比の非限定的な例として、１：０．２５、１：０．５、１：１、及び１：２が挙げられる。

【０１０６】

同位体置換

本発明は、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の組合せであって、これらの化合物の一方又は両方が天然存在度を上回る、すなわち濃縮された同位体の量で原子の所望の同位体の置換を伴う、組合せを含む。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する、すなわち同数の陽子であるが中性子の数が異なる原子である。一般的な例として、またこれに限定されず、例えば、水素の同位体である重水素（^{2}Ｈ）及びトリチウム（^{3}Ｈ）を、記載される構造の任意の場所に使用してもよい。代替的には、又は追加的には、炭素の同位体、例えば^{13}Ｃ及び^{14}Ｃを使用してもよい。好ましい同位体の置換は、薬物の性能を改善するため、分子上の１以上の位置における水素の重水素への置換である。重水素は、代謝中の結合切断の位置で（α－重水素速度同位体効果）、又は結合切断部位に隣接して若しくはその部位近くに（β－重水素速度同位体効果）結合され得る。Achillion Pharmaceuticals, Inc.（国際公開第２０１４／１６９２７８号、及び国際公開第２０１４／１６９２８０号）は、分子の５位を含む、それらの薬物動態又は薬効を改善するためのヌクレオチドの重水素化を記載している。

【０１０７】

重水素等の同位体による置換は、例えばｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の増加、又は必要な投与量の減少等のより大きな代謝安定性に起因する或る特定の治療上の利点を与えることができる。代謝性分解の部位における水素の重水素への置換は、その結合における代謝の速度を減少させるか、又はその結合における代謝を排除することができる。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、プロチウム（^{1}Ｈ）、重水素（^{2}Ｈ）及びトリチウム（^{3}Ｈ）を含む水素の任意の同位体であってもよい。したがって、文脈に明

確な別段の指示がない限り、本明細書における化合物に対する参照は、全ての可能性のある同位体の形態を包含する。

【０１０８】

「同位体標識化」アナログという用語は、「重水素化アナログ」、「^{13}Ｃ標識化アナログ」又は「重水素化／^{13}Ｃ標識化アナログ」であるアナログを指す。「重水素化アナログ」という用語は、Ｈ－同位体、すなわち水素／プロチウム（^{1}Ｈ）が、Ｈ－同位体、すなわち重水素（^{2}Ｈ）によって置換された本明細書に記載される化合物を意味する。重水素置換は、部分的であってもよく、完全であってもよい。部分的な重水素置換は、少なくとも１つの水素が少なくとも１つの重水素によって置換されることを意味する。或る特定の実施形態において、同位体は任意の目的の位置の同位体中に９０％、９５％又は９９％以上に濃縮される。幾つかの実施形態において、所望の位置で９０％、９５％又は９９％に濃縮されるのは重水素である。これに反する指定がなければ、重水素化は選択された位置において少なくとも８０％である。ヌクレオシドの重水素化が、所望の結果をもたらす任意の置換可能な水素において起こる場合がある。

【０１０９】

治療の方法

本明細書で使用される治療は、本発明の組合せを有効量で、ＨＣＶウイルスに感染している又は感染する可能性のある宿主、例えばヒトに投与することを指す。一実施形態において、治療の方法は、有効量の化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を、ＨＣＶウイルスに感染している又は感染する可能性のある宿主、例えばヒトに投与することを含む。別の実施形態において、治療の方法は、化合物１－Ａ及び化合物２を、ＨＣＶウイルスに感染している又は感染する可能性のある宿主、例えばヒトに投与することを含む。

【０１１０】

「予防の（prophylactic）」又は阻止（preventative）という用語は、使用された場合、ウイルス性の障害の発生可能性を予防するか、又は減少させるための本発明の組合せの投与を指す。本発明は代替的な実施形態において、治療法及び予防療法（prophylactic）又は阻止療法（preventative）を含む。一実施形態において、上記の組合せは、Ｃ型肝炎ウイルスに曝露されたため、それによる感染症のリスクにある宿主に投与される。

【０１１１】

本発明は、化合物１（例えば化合物１－Ａ）及び化合物２の相乗的な組合せを有効量で投与することによる、ＨＣＶの薬物耐性及び多剤耐性の形態を含むＣ型肝炎ウイルス、並びに肝硬変及び関連する肝毒性を含む、ＨＣＶ感染の関連する疾患の状態、病状又は合併症、また同様に、特に、虚弱、食欲不振、体重減少、乳房腫大（特に男性において）、発疹（特に手のひらの）、血液凝固困難、皮膚のクモ状血管、錯乱、昏睡（脳症）、腹腔の体液貯留（腹水）、食道静脈瘤、門脈圧亢進、腎不全、脾腫、血球の減少、貧血、血小板減少症、黄疸、及び肝細胞癌等のＨＣＶ感染の二次的な他の病状の治療の方法を含む。上記方法は、有効量の本明細書に記載される組合せを、任意に少なくとも１つの追加の生理活性剤、例えば追加の抗ＨＣＶ剤と組み合わせて、また任意に薬学的に許容可能な担体、添加剤及び／又は賦形剤と更に組み合わせて、それを必要とする宿主、典型的にはヒトに投与することを含む。別の実施形態において、上記方法は、有効量の本発明の組合せをＨＣＶ感染の可能性のある患者に投与することを含む。別の実施形態において、上記の組合せは、薬学的に許容可能な担体、添加剤、又は賦形剤と一緒に、任意に第３の抗ＨＣＶ剤と組み合わせて使用される。別の実施形態において、肝炎関連の肝臓移植後に新しい臓器を保護するために、本発明の組合せを患者に投与することができる。

【０１１２】

併用療法及び剤形を使用して、ＨＣＶウイルス曝露に関連する又はその結果として起こる病状を治療することもできる。例えば、活性化合物を使用して、ＨＣＶ抗体陽性及びＨＣＶ抗原陽性の状態、ウイルスによる慢性の肝臓炎症、進行性のＣ型肝炎に起因する肝臓

癌（例えば、肝細胞癌）、肝硬変、急性Ｃ型肝炎、Ｃ型劇症肝炎、慢性持続性Ｃ型肝炎、並びに抗ＨＣＶによる倦怠感を治療することができる。上記組合せを予防的に使用して、抗ＨＣＶ抗体陽性若しくは抗原陽性である又はＣ型肝炎に曝露された個体において臨床的疾病の進行を阻止又は制限することもできる。

【０１１３】

医薬組成物及び剤形

化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の投与は、数ある他の投与経路の中でも、限定されるものではないが、経口投与、局所投与、非経口投与、筋肉内投与、静脈内投与、皮下投与、経皮投与（浸透促進剤を含み得る）、バッカル投与、及び坐剤投与を含む任意の所望な形を使用して実施され得る。一実施形態において、活性化合物又は化合物の組合せは、当該技術分野でよく知られており、以下で更に記載される固体剤形で提供される。腸溶コーティングされた経口錠剤を使用して、経口投与経路のための化合物の生物学的利用能を高めることもできる。最も有効な剤形は、選択された特定の作用物質の生物学的利用能／薬物動態だけでなく、患者における疾患の重症度にも依存することとなる。投与し易くて、有利な患者のコンプライアンスが見込まれるため、経口剤形が特に好ましい。

【０１１４】

或る特定の実施形態において、本発明による医薬組成物は、本明細書に記載される化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩のそれぞれ別個の形又は組み合わされた形を抗ＨＣＶウイルス有効量で、任意に薬学的に許容可能な担体、添加剤、又は賦形剤と組み合わせて、更に任意に少なくとも１つの他の活性化合物と組み合わせて又はそれと交互に含む。

【０１１５】

一実施形態において、上記組合せには、薬学的に許容可能な担体中での、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の固体剤形が含まれる。この医薬組成物は、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の両方を含有することができ、又は代替的にこれらの化合物は、宿主が標準的な薬物動態によって測定されて協調的な様式で両方の化合物の利益を受けるように投与される別個の剤形で存在し得る。

【０１１６】

当業者は、治療的有効量が、治療される感染又は病状、その重症度、採用される治療レジメン、使用される作用物質の薬物動態、また同じく、治療される患者又は被験体（動物又はヒト）に応じて変化し、またかかる治療量が主治医又は専門家によって決定可能であることを認識する。

【０１１７】

化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩は、１つ以上の薬学的に許容可能な担体との１つ以上の混合物として製剤化され得る。一般に、１つ以上の経口投与用形態の医薬組成物を、特に丸剤又は錠剤等の１つ以上の固体剤形で投与することが望ましい。或る特定の製剤は、非経口、静脈内、筋肉内、局所、経皮、バッカル、皮下、坐剤、又は鼻腔スプレーを含む他の経路により投与されてもよい。静脈内及び筋肉内の製剤は、しばしば、無菌の生理食塩水中で投与される。当業者は、製剤を水又は別のビヒクルにより可溶性にするため製剤を変更してもよく、例えば、これは、十分に当該技術分野の通常の知識である、わずかな変更（塩製剤、エステル化等）によって、容易に遂行され得る。また、患者における最大の有益な効果に向けて本発明の化合物の薬物動態を管理するために、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の投与経路及び投薬レジメンを変更することも十分に当業者の能力の範囲内である。

【０１１８】

或る特定の医薬剤形においては、アシル化（アセチル化又はその他）、及びエーテル（アルキル及び関連する）誘導体、リン酸エステル、チオホスホルアミデート、ホスホルア

ミデート、及び本発明の化合物の様々な塩の形態を含む、上記化合物のプロドラッグ形態が、所望の効果を達成するために使用され得る。当業者は、宿主生物又は患者の標的部位への活性化合物の送達を容易にするため、如何にして本発明の化合物をプロドラッグ形態へと容易に変更するかを認識する。当業者はまた、本発明の化合物の意図される効果を最大化するための宿主生物又は患者の標的部位への上記化合物の送達において、適用可能である場合は、プロドラッグ形態の有利な薬物動態パラメーターを利用する。

【０１１９】

本開示で挙げられる量は、典型的には、遊離形（すなわち、非塩形、水和物形、又は溶媒和物形）を指す。本明細書に記載される典型的な値は、遊離形の同等物、すなわち、遊離形が投与される場合と同様の量を表す。塩が投与される場合に、塩と遊離形との間の分子量比に対して量を計算する必要がある。

【０１２０】

本発明による治療上活性な製剤内に含まれる化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩の量は、本発明による所望の転帰を達成するのに、例えば、ＨＣＶ感染を治療するために、ＨＣＶ感染の可能性を減少するために、又はＨＣＶ、若しくはＨＣＶに続発して起きる疾患状態、病状、及び／又は合併症を含むその二次的影響の阻害、減少及び／又は消失のために有効な量である。概して、医薬剤形中の本発明の化合物の治療的有効量は、例えば、１日当たり約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ以上の範囲であり得る。化合物１又は化合物１－Ａは、例えば、患者における作用物質の薬物動態に応じて、患者の１日当たり約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇの範囲の量で投与され得る。

【０１２１】

或る特定の実施形態において、５５０ｍｇの化合物１である６００ｍｇの化合物１－Ａが剤形で提供される。

【０１２２】

或る特定の実施形態において、医薬組成物は、単位剤形中に、約１ｍｇ～約２０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約８００ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩に加えて、約１ｍｇ～約２０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約８００ｍｇ、約２００ｍｇ～約６００ｍｇ、約３００ｍｇ～約５００ｍｇ、又は約４００ｍｇ～約４５０ｍｇの化合物１又は相当量の化合物１－Ａを含有する剤形で存在する。

【０１２３】

代替的な実施形態において、医薬組成物は、単位剤形中に、約１００ｍｇ～約８００ｍｇ、約１５０ｍｇ～約２００ｍｇ、約２５０ｍｇ～約３００ｍｇ、又は約３５０ｍｇ～約４００ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩に加えて、約５００ｍｇ～約６００ｍｇ、約５５０ｍｇ～約７５０ｍｇ、約６００ｍｇ～約８００ｍｇ、又は約１０００ｍｇ～約１３００ｍｇの化合物１又は相当量の化合物１－Ａを含有する剤形で存在する。

【０１２４】

或る特定の実施形態において、医薬組成物は、単位剤形中に、最大約１０ｍｇ、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約３００ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３７５ｍｇ、約４００ｍｇ、約４２５ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４７５ｍｇ、約５００ｍｇ、約５２５ｍｇ、約５５０ｍｇ、約５７５ｍｇ、約６００ｍｇ、約６２５ｍｇ、約６５０ｍｇ、約６７５ｍｇ、約７００ｍｇ、約７２５ｍｇ、約７５０ｍｇ、約７７５ｍｇ、約８００ｍｇ、約８２５ｍｇ、約８５０ｍｇ、約８７５ｍｇ、約９００ｍｇ、約９２５ｍｇ、約９５０ｍｇ、約９７５ｍｇ、又は約１０００ｍｇ又はそれ以上の化合物１又は相当量の化合物１－Ａを含有する剤形で、例えば固体剤形で存在する。

【０１２５】

或る特定の実施形態において、医薬組成物は、最大約１０ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍ

ｇ、約１００ｍｇ、約１２５ｍｇ、約１５０ｍｇ、約１７５ｍｇ、約２００ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約３００ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３７５ｍｇ、約４００ｍｇ、約４２５ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４７５ｍｇ、約５００ｍｇ、約５２５ｍｇ、約５５０ｍｇ、約５７５ｍｇ、約６００ｍｇ、約６２５ｍｇ、約６５０ｍｇ、約６７５ｍｇ、約７００ｍｇ、約７２５ｍｇ、約７５０ｍｇ、約７７５ｍｇ、約８００ｍｇ、約８２５ｍｇ、約８５０ｍｇ、約８７５ｍｇ、約９００ｍｇ、約９２５ｍｇ、約９５０ｍｇ、約９７５ｍｇ、又は約１０００ｍｇ又はそれ以上の化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する剤形で、例えば固体剤形で存在する。

【０１２６】

代替的な実施形態において、医薬組成物は、最大約９０ｍｇ、約１８０ｍｇ、約２７０ｍｇ、又は約３６０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する剤形で、例えば固体剤形で存在する。

【０１２７】

一実施形態において、最大約８００ｍｇ、最大約７００ｍｇ、最大約６００ｍｇ、最大約５５０ｍｇ、最大約５００ｍｇ、最大約４００ｍｇ、最大約３００ｍｇ、最大約２００ｍｇ、又は最大約１００ｍｇの化合物１又は相当量の化合物１－Ａ及び最大約３６０ｍｇ、最大約２７０ｍｇ、最大約１８０ｍｇ、最大約１４５ｍｇ、最大約１３０ｍｇ、最大約１２５ｍｇ、最大約１１０ｍｇ、最大約１００ｍｇ、最大約９０ｍｇ、最大約７５ｍｇ、最大約７０ｍｇ、最大約６５ｍｇ、最大約６０ｍｇ、最大約５５ｍｇ、最大約５０ｍｇ、最大約４５ｍｇ、最大約４０ｍｇ、最大約３５ｍｇ、最大約３０ｍｇ、最大約２５ｍｇ、最大約２０ｍｇ、最大約１５ｍｇ、最大約１０ｍｇ、又は最大約５ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する固体剤形は、ＨＣＶの治療のためにそれを必要とする宿主に１日１回で投与される。

【０１２８】

一実施形態において、少なくとも約１００ｍｇ、少なくとも約２００ｍｇ、少なくとも約３００ｍｇ、少なくとも約４００ｍｇ、少なくとも約５００ｍｇ、少なくとも約５５０ｍｇ、少なくとも約６００ｍｇ、少なくとも約７００ｍｇ、少なくとも約７５０ｍｇ、又は少なくとも約１１００ｍｇの化合物１又は相当量の化合物１－Ａ及び少なくとも約５ｍｇ、少なくとも約１０ｍｇ、少なくとも約１５ｍｇ、少なくとも約２０ｍｇ、少なくとも約２５ｍｇ、少なくとも約３０ｍｇ、少なくとも約３５ｍｇ、少なくとも約４０ｍｇ、少なくとも約４５ｍｇ、少なくとも約５０ｍｇ、少なくとも約５５ｍｇ、少なくとも約６０ｍｇ、少なくとも約６５ｍｇ、少なくとも約７０ｍｇ、少なくとも約７５ｍｇ、少なくとも約９０ｍｇ、少なくとも約１００ｍｇ、少なくとも約１１０ｍｇ、少なくとも約１２５ｍｇ、少なくとも約１３０ｍｇ、少なくとも約１４５ｍｇ、少なくとも約１８０ｍｇ、少なくとも約２７０ｍｇ、少なくとも約３６０ｍｇ、少なくとも約４００ｍｇ、又は少なくとも約５００ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する固体剤形は、ＨＣＶの治療のためにそれを必要とする宿主に１日１回で投与される。

【０１２９】

代替的な実施形態において、最大約１１００ｍｇ、最大約７５０ｍｇ、又は最大約５５０ｍｇの化合物１又は相当量の化合物１－Ａ及び最大約３６０ｍｇ、最大約２７０ｍｇ、最大約１８０ｍｇ、最大約９０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する固体剤形は、ＨＣＶの治療のためにそれを必要とする宿主に１日１回で投与される。

【０１３０】

代替的な実施形態において、少なくとも約５００ｍｇ、少なくとも約５５０ｍｇ、少なくとも約７５０ｍｇ、又は少なくとも約１１００ｍｇの化合物１又は相当量の化合物１－Ａ及び少なくとも約９０ｍｇ、少なくとも約１８０ｍｇ、少なくとも約２７０ｍｇ、少なくとも約３６０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する固体剤形は、ＨＣＶの治療のためにそれを必要とする宿主に１日２回で投与される。

【０１３１】

一実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約６００ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約９０ｍｇ、１８０ｍｇ、２７０ｍｇ若しくは３６０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１３２】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約６００ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約１８０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１３３】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約６００ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約２７０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１３４】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約６００ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約３６０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１３５】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約７５０ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約１８０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１３６】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約７５０ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約２７０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１３７】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約７５０ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約３６０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１３８】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約１２００ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約１８０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１３９】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約１２００ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約２７０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１４０】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、最大約１２００ｍｇの化合物１－Ａ及び最大約３６０ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する単一の錠剤として投与される。

【０１４１】

代替的には、化合物１－Ａ又は相当量の化合物１の固形剤形を、化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する別個の固体剤形と組み合わせて投与することができる。この組合せは、医療供給者の指示に従って、１日１回、１日２回、１日３回、又は最大１日４回で投与され得る。一実施形態において、化合物１－Ａ又は化合物１は、化合物２とは別個のスケジュールで投与される。例えば、化合物１又は相当量の化合物１－Ａは１日２回で投与され得るのに対して、化合物２は１日１回だけ投与されるか、又はその逆も同様である。化合物２は１日に複数回で投与され得るのに対して、化合物１又は相当量の化合物１－Ａは１日１回だけ投与される。

【０１４２】

一実施形態において、ＨＣＶの治療のためにそれを必要とする宿主に、最大約８００ｍ

ｇ、最大約７００ｍｇ、最大約６００ｍｇ、最大約５００ｍｇ、最大約４００ｍｇ、最大約３００ｍｇ、最大約２００ｍｇ、又は最大約１００ｍｇの化合物１又は相当量の化合物１－Ａを含有する固体剤形が１日１回で投与され、そして最大約１４５ｍｇ、最大約１３０ｍｇ、最大約１２５ｍｇ、最大約１１０ｍｇ、最大約１００ｍｇ、最大約９０ｍｇ、最大約７５ｍｇ、最大約７０ｍｇ、最大約６５ｍｇ、最大約６０ｍｇ、最大約５５ｍｇ、最大約５０ｍｇ、最大約４５ｍｇ、最大約４０ｍｇ、最大約３５ｍｇ、最大約３０ｍｇ、最大約２５ｍｇ、最大約２０ｍｇ、最大約１５ｍｇ、最大約１０ｍｇ、又は最大約５ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する別個の固体剤形が１日１回で投与される。

【０１４３】

一実施形態において、ＨＣＶの治療のためにそれを必要とする宿主に、少なくとも約１００ｍｇ、少なくとも約２００ｍｇ、少なくとも約３００ｍｇ、少なくとも約４００ｍｇ、少なくとも約５００ｍｇ、少なくとも約６００ｍｇ、少なくとも約７００ｍｇ、又は少なくとも約８００ｍｇの化合物１又は相当量の化合物１－Ａを含有する固体剤形が１日１回で投与され、そして少なくとも約５ｍｇ、少なくとも約１０ｍｇ、少なくとも約１５ｍｇ、少なくとも約２０ｍｇ、少なくとも約２５ｍｇ、少なくとも約３０ｍｇ、少なくとも約３５ｍｇ、少なくとも約４０ｍｇ、少なくとも約４５ｍｇ、少なくとも約５０ｍｇ、少なくとも約５５ｍｇ、少なくとも約６０ｍｇ、少なくとも約６５ｍｇ、少なくとも約７０ｍｇ、少なくとも約７５ｍｇ、少なくとも約８０ｍｇ、少なくとも約９０ｍｇ、少なくとも約１００ｍｇ、少なくとも約１１０ｍｇ、少なくとも約１２５ｍｇ、少なくとも約１３０ｍｇ、又は少なくとも約１４５ｍｇの化合物２又は相当量の化合物２の薬学的に許容可能な塩を含有する別個の固体剤形が１日１回で投与される。

【０１４４】

或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物の組合せは、

（１）単一の剤形、

（２）２つの剤形、

（３）３つ以上の剤形、

（４）２つの剤形を含むキット、

（５）３つ以上の剤形を含むキット、

として（２つの活性剤の別々の投与量又は２つの活性化合物の併用投与量のいずれかとして）それを必要とする宿主に投与され、ここで、実施形態（１）～（５）の各々における剤形は、

（ａ）約５００ｍｇ又は５５０ｍｇ～約１１００ｍｇの化合物１－Ａ及び有効量の化合物２、

（ｂ）約１００ｍｇ～約８００ｍｇの化合物１－Ａ及び有効量の化合物２、

（ｃ）約５５０ｍｇ～約６５０ｍｇの化合物１－Ａ及び有効量の化合物２、

（ｄ）約５００ｍｇ～約７５０ｍｇの化合物１－Ａ及び有効量の化合物２、

（ｅ）約１０００ｍｇ～約１３００ｍｇの化合物１－Ａ及び有効量の化合物２、

（ｆ）少なくとも約６００ｍｇの化合物１－Ａ及び有効量の化合物２、

（ｇ）少なくとも約７５０ｍｇの化合物１－Ａ及び有効量の化合物２、

（ｈ）少なくとも約１１００ｍｇの化合物１－Ａ及び有効量の化合物２、

（ｉ）約６０ｍｇ～約５００ｍｇの化合物２が存在する、実施形態（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、

（ｊ）約９０ｍｇ～約３６０ｍｇの化合物２が存在する、実施形態（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、

（ｋ）約２５０ｍｇ～約３００ｍｇの化合物２が存在する、実施形態（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、

（ｌ）約３５０ｍｇ～約４００ｍｇの化合物２が存在する、実施形態（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、

（ｍ）少なくとも約９０ｍｇの化合物２が存在する、実施形態（ａ）～（ｈ）のいずれか

１つ、
（ｎ）少なくとも約１８０ｍｇの化合物２が存在する、実施形態（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、
（ｏ）少なくとも約２７０ｍｇの化合物２が存在する、実施形態（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、
（ｐ）少なくとも約３６０ｍｇの化合物２が存在する、実施形態（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、
（ｑ）剤形が１日１回投与される、実施形態（１）～（５）及び（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、
（ｒ）剤形が１日２回投与される、実施形態（１）～（５）及び（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、
（ｓ）剤形が１日３回以上投与される、実施形態（１）～（５）及び（ａ）～（ｈ）のいずれか１つ、
（ｔ）剤形が経口投与される、実施形態（１）～（５）及び（ａ）～（ｓ）のいずれか１つ、
（ｕ）宿主がヒトである、実施形態（１）～（５）及び（ａ）～（ｔ）のいずれか１つ、を含む。

【０１４５】

代替的な実施形態において、約０．１５ｎＭ～約１ｎＭの化合物１の血漿濃度をもたらす量の化合物１がそれを必要とする宿主に提供され得る。一実施形態において、約０．２５ｎＭ～約４０ｎＭの化合物１の血漿濃度をもたらす量の化合物１がそれを必要とする宿主に提供され得る。一実施形態において、約４０ｎＭ～約２００ｎＭの化合物１の血漿濃度をもたらす量の化合物１がそれを必要とする宿主に提供され得る。一実施形態において、約０．００１ｎＭ～約０．００８ｎＭの化合物２の血漿濃度をもたらす量の化合物１がそれを必要とする宿主に提供され得る。

【０１４６】

本発明の組合せの化合物は、しばしば経口投与されるが、非経口的に、局所的に、若しくは坐剤の形で、及び鼻内で、鼻腔スプレーとして、又は本明細書に記載される他の様式で投与され得る。より一般的には、これらの化合物は、１つ以上の錠剤、カプセル剤、注射剤、静脈内製剤、懸濁剤、液剤、エマルジョン剤、インプラント、粒子、スフェア、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、吸入形、経皮形、バッカル形、舌下形、局所形、ゲル形、粘液形（ｍｕｃｏｓａｌ）等で投与され得る。

【０１４７】

或る特定の実施形態において、上記組合せは、最大２４週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、最大１２週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、最大１０週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、最大８週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、最大６週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、最大４週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、少なくとも４週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、少なくとも６週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、少なくとも８週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、少なくとも１０週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、少なくとも１２週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、少なくとも２４週間にわたって少なくとも１日１回で投与される。或る特定の実施形態において、上記組合せは、最大２４週間、最大１２週間、最大１０週間、最大８週間、最大６週間、又は最大４週間にわたって少なくとも１日置きに投与される。或る特定の実施形態

において、上記組合せは、少なくとも４週間、少なくとも６週間、少なくとも８週間、少なくとも１０週間、少なくとも１２週間、又は少なくとも２４週間にわたって少なくとも１日置きに投与される。

【０１４８】

本発明の目的について、本発明による組成物の予防的又は阻止的な有効量は、治療的有効量について上に述べられたものと同じ濃度範囲に含まれ、通常、治療的有効量と同じである。

【０１４９】

本発明による医薬組成物を調製するため、治療的有効量の化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を、従来の薬学的配合技術に従って薬学的に許容可能な担体と本質的に混合して服用量を生じることができる。担体は、例えば、経口又は非経口の投与に望ましい調剤形態に応じて多様な形態をとってもよい。経口剤形への医薬組成物の調製において、通常の薬学的媒質のいずれを使用してもよい。したがって、懸濁液、エリキシル剤及び溶液等の液体経口調剤に対し、水、グリコール、油、アルコール、香料、防腐剤、着色剤等を含む好適な担体及び添加物を使用してもよい。散剤、錠剤、カプセル剤等の固体経口調剤、及び坐剤等の固形調剤に対し、デンプン、デキストロース等の糖担体、マニホールド、ラクトース、及び関連する担体、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を含む、好適な担体及び添加剤を使用してもよい。所望に応じて、錠剤又はカプセル剤は、標準的な技術によって腸溶性であってもよく、徐放性であってもよい。これらの剤形の使用は、患者における化合物の生物学的利用能を著しく増強し得る。

【０１５０】

非経口製剤について、担体は、通常、滅菌水又は塩化ナトリウム水溶液を含むが、分散液を補助するものを含む他の成分を含んでもよい。滅菌水が無菌として使用され維持されることになっている場合、当然に、組成物及び担体も滅菌されなければならない。また、注射用懸濁液を調製してもよく、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤等を利用してもよい。

【０１５１】

また、薬学的に許容可能な担体を産生するため、リポソーム懸濁液（ウイルス性抗原に標的化されたリポソームを含む）を従来の方法によって作製してもよい。これは、本発明によるヌクレオシド化合物の遊離ヌクレオシド、アシル／アルキルヌクレオシド又はリン酸エステルプロドラッグの形態の送達に適切な場合がある。

【０１５２】

本発明による典型的な実施形態において、医薬組成物は、ＨＣＶ感染、又はＨＣＶの二次的な疾患状態、病状又は合併症を治療、予防、又は遅延するために使用される。

【０１５３】

固体剤形

本発明の一態様は、任意に併用固定剤形（fixed dosage form）での、活性化合物又はその薬学的に許容可能な塩の固定剤形（別々又は併用）である。

【０１５４】

いずれか又は両方の化合物を結晶形又は非結晶形で提供することができる。或る特定の実施形態において、これらは別個の又は同じ経口剤形、例えばジェルキャップ、固体形、噴霧乾燥分散体、錠剤、カプセル剤又は他の形態の丸剤で提供される。

【０１５５】

一実施形態において、固定用量配合剤は、化合物の少なくとも１つ若しくは両方の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の噴霧乾燥固体分散体を含み、該組成物は経口送達に適している。この実施形態の一態様において、固定用量配合剤は、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を含み、ここで、少なくとも１つの化合物は噴霧乾燥固体分散体である。

【０１５６】

別の実施形態において、固定用量配合剤は、化合物又はその薬学的に許容可能な塩の少なくとも１つの顆粒積層（granulo layered）固体分散体であり、該組成物は経口送達に適している。経口送達用の固体剤形を調製する例示的なプロセスは、図３２に見ることができる。この実施形態の一態様において、固定用量配合剤は、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩を含む、顆粒積層固体分散体である。或る特定の実施形態において、噴霧乾燥分散体又は顆粒積層固体分散体の成分は、結晶性の化合物１－Ａを使用して調製される。代替的な実施形態において、化合物１、又はその薬学的に許容可能な塩、例えば化合物１－Ａ若しくは化合物２、又はその薬学的に許容可能な塩は、非晶質化合物として送達され得る。

【０１５７】

また、他の実施形態において、固体分散体は、コポビドン、ポロキサマー、及びＨＰＭＣ－ＡＳから選択される少なくとも１つの賦形剤も含む。一実施形態において、ポロキサマーはポロキサマー４０７であるか、又はポロキサマー４０７を含み得るポロキサマーの混合物である。一実施形態において、ＨＰＭＣ－ＡＳはＨＰＭＣ－ＡＳ－Ｌである。

【０１５８】

また、他の実施形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩から作製された固定用量組成物は、以下の１以上の賦形剤を含む：ホスホグリセリド；ホスファチジルコリン；ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）；ジオレイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）；ジオレイルオキシプロピルトリエチルアンモニウム（ＤＯＴＭＡ）；ジオレオイルホスファチジルコリン；コレステロール；コレステロールエステル；ジアシルグリセロール；ジアシルグリセロールスクシネート；ジホスファチジルグリセロール（ＤＰＰＧ）；ヘキサンデカノール；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）等の脂肪アルコール；ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル；パルミチン酸又はオレイン酸等の界面活性脂肪酸；脂肪酸；脂肪酸モノグリセリド；脂肪酸ジグリセリド；脂肪酸アミド；ソルビタントリオレエート（Ｓｐａｎ（商標）８５）グリココレート；ソルビタンモノラウレート（Ｓｐａｎ（商標）２０）；ポリソルベート２０（Ｔｗｅｅｎ（商標）２０）；ポリソルベート６０（Ｔｗｅｅｎ（商標）６０）；ポリソルベート６５（Ｔｗｅｅｎ（商標）６５）；ポリソルベート８０（Ｔｗｅｅｎ（商標）８０）；ポリソルベート８５（Ｔｗｅｅｎ（商標）８５）；ポリオキシエチレンモノステアレート；サーファクチン；ポロキサマー；ソルビタントリオレエート等のソルビタン脂肪酸エステル；レシチン；リゾレシチン；ホスファチジルセリン；ホスファチジルイノシトール；スフィンゴミエリン；ホスファチジルエタノールアミン（セファリン）；カルディオリピン；ホスファチジン酸；セレブロシド；ジセチルホスフェート；ジパルミトイルホスファチジルグリセロール；ステアリルアミン；ドデシルアミン；ヘキサデシル－アミン；アセチルパルミテート；グリセロールリシノレエート；ヘキサデシルステアレート；イソプロピルミリステート；チロキサポール；ポリ（エチレングリコール）５０００－ホスファチジルエタノールアミン；ポリ（エチレングリコール）４００－モノステアレート；リン脂質；高い界面活性剤特性を有する合成及び／又は天然の洗浄剤；デオキシコレート；シクロデキストリン；カオトロピック塩（chaotropic salt）；イオンペアリング剤；グルコース、フルクトース、ガラクトース、リボース、ラクトース、スクロース、マルトース、トレハロース、セロビオース、マンノース、キシロース、アラビノース、グルクロン酸、ガラクツロン酸、マンヌロン酸、グルコサミン、ガラクトサミン、及びノイラミン酸；プルラン、セルロース、微結晶性セルロース、ケイ酸化微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシセルロース（ＨＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、デキストラン、シクロデキストラン、グリコーゲン、ヒドロキシエチルデンプン、カラギーナン、グリコン、アミロース、キトサン、Ｎ，Ｏ－カルボキシメチルキトサン、アルギン及びアルギン酸、デンプン、キチン、イヌリン、コンニャク、グルコマンナン、パスツラン（pustulan）、ヘパリン、ヒアルロン酸、カードラン、及びキサンタン、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリトリトール、マルチトール、及びラクチトール、プルロニックポリマー、ポリエチレン、ポリ

カーボネート（例えばポリ（１，３－ジオキサン－２オン））、ポリ無水物（例えばポリ（セバシン酸無水物））、フマル酸ポリプロピル、ポリアミド（例えばポリカプロラクタム）、ポリアセタール、ポリエーテル、ポリエステル（例えばポリラクチド、ポリグリコリド、ポリラクチド－ｃｏ－グリコリド）、ポリカプロラクトン、ポリヒドロキシ酸（例えばポリ（（β－ヒドロキシアルカノエート））、ポリ（オルトエステル）、ポリシアノアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリウレタン、ポリホスファゼン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリウレア、ポリスチレン、及びポリアミン、ポリリジン、ポリリジン－ＰＥＧ共重合体、及びポリ（エチレンイミン）、ポリ（エチレンイミン）－ＰＥＧ共重合体、グリセロールモノカプリロカプレート、プロピレングリコール、ビタミンＥ　ＴＰＧＳ（ｄ－α－トコフェリルポリエチレングリコール１０００スクシネートとしても知られる）、ゼラチン、二酸化チタン、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロック共重合体（ＰＥＯ／ＰＰＯ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（ＮａＣＭＣ）、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）。

【０１５９】

また、他の実施形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩から作製された固定用量組成物は、次の１以上の界面活性剤を含む：ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシプロピレングリコール、デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシド、ポリオキシエチレングリコールオクチルフェノール、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、グリセロールアルキルエステル、グリセリルラウレート、コカミドＭＥＡ、コカミドＤＥＡ、ドデシルジメチルアミンオキシド、及びポロキサマー。ポロキサマーの例として、ポロキサマーの１８８、２３７、３３８及び４０７が挙げられる。これらのポロキサマーは、商品名Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）（ニュージャージー州マウントオリーブのBASFから入手可能）で入手可能であり、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ－６８、Ｆ－８７、Ｆ－１０８及びＦ－１２７にそれぞれ対応する。ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ－６８に対応する）は、約７０００Ｄａ～約１００００Ｄａ、又は約８０００Ｄａ～約９０００Ｄａ、又は約８４００Ｄａの平均分子量を有するブロック共重合体である。ポロキサマー２３７（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ－８７に対応する）は、約６０００Ｄａ～約９０００Ｄａ、又は約６５００Ｄａ～約８０００Ｄａ、又は約７７００Ｄａの平均分子量を有するブロック共重合体である。ポロキサマー３３８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ－１０８に対応する）は、約１２０００Ｄａ～約１８０００Ｄａ、又は約１３０００Ｄａ～約１５０００Ｄａ、又は約１４６００Ｄａの平均分子量を有するブロック共重合体である。ポロキサマー４０７（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（商標）Ｆ－１２７に対応する）は、約Ｅ１０１　Ｐ５６　Ｅ１０１～約Ｅ１０６　Ｐ７０　Ｅ１０６、又は約Ｅ１０１　Ｐ５６Ｅ１０１、又は約Ｅ１０６　Ｐ７０　Ｅ１０６の比率を有し、約１００００Ｄａ～約１５０００Ｄａ、又は約１２０００Ｄａ～約１４０００Ｄａ、又は約１２０００Ｄａ～約１３０００Ｄａ、又は約１２６００Ｄａの平均分子量を有する、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレントリブロック共重合体である。

【０１６０】

また、更に他の実施形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩から作製される固定用量組成物は、以下の１以上の界面活性剤を含む：ポリ酢酸ビニル、コール酸ナトリウム塩、ジオクチルスルホスクシネートナトリウム、ヘキサデシルトリメチル臭化アンモニウム、サポニン、糖エステル、Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘシリーズ、ソルビタントリオレエート、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノオレエート、オレイルポリオキシエチレン（２）エーテル、ステアリルポリオキシエチレン（２）エーテル、ラウリルポリオキシエチレン（４）エーテル、オキシエチレンとオキシプロピレンのブロック共重合体、ジエチレングリコールジオレエート、テトラヒド

ロフルフリルオレエート、エチルオレエート、イソプロピルミリステート、グリセリルモノオレエート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノリシノレート、セチルアルコール、ステアリルアルコール、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、オリーブオイル、グリセリルモノラウレート、トウモロコシ油、綿実油及びヒマワリ種子油。

【０１６１】

代替的な実施形態において、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩及び化合物２又はその薬学的に許容可能な塩から作製される固定用量組成物は、溶媒又は乾式造粒法を含み、その後、任意に、圧縮又は圧密、噴霧乾燥、ナノ懸濁液処理、ホットメルト押し出し、押し出し／球形化（spheronization）、成形、球形化、積層（例えば噴霧積層懸濁液又は溶液）等が続くプロセスによって作製される。かかる技術の例として、適切なパンチ及び金型を使用する直接圧縮（例えば、ここで、パンチ及び金型は好適な打錠機に適合される）；顆粒へと乾燥される湿った粒子を形成する、高剪断造粒機等の好適な造粒設備を使用する湿式造粒法；造粒に続いて適切なパンチ及び金型を使用する圧縮（ここでパンチ及び金型は好適な打錠機に適合される）；所望の長さに切断される、又は重力及び摩滅の下で長さに分断される、円筒状の押出物を形成する湿った塊の押し出し；押出／球形化（ここでは押出物が球状粒子へと丸められ、球形化によって密度が高められる）；コンベンションパン（convention pan）又はウースター（Wurster）カラム等の技術を使用する、不活性コアに対する懸濁液又は溶液の噴霧積層；圧縮単位に適合された好適な型を使用する射出成形又は圧縮成形等が挙げられる。

【０１６２】

例示的な崩壊剤として、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（ナトリウムクロスカルメロース）、粉末セルロース、キトサン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、グアーガム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、微結晶性セルロース、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（sodium starch glycolate）、部分アルファ化デンプン、アルファ化デンプン、デンプン、カルボキシメチルデンプンナトリウム（sodium carboxymethyl starch）等、又はそれらの組合せが挙げられる。

【０１６３】

例示的な滑沢剤として、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、硬化ヒマシ油、軽油、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、ステアリン酸亜鉛、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、シリカで処理したジメチルジクロロシラン、タルク、又はそれらの組合せが挙げられる。

【０１６４】

本明細書に記載される剤形コアは、被覆されて被覆錠剤をもたらしてもよい。剤形コアは、機能性若しくは非機能性のコーティング、又は機能性コーティングと非機能性コーティングとの組合せで被覆されてもよい。「機能性コーティング」として、全組成物の放出特性を変更する錠剤コーティング、例えば徐放性又は遅延放出性のコーティングが挙げられる。「非機能性コーティング」として、機能性コーティングでないコーティング、例えば化粧用コーティングが挙げられる。非機能性コーティングは、初期溶解、水和、コーティングの穿孔等により、活性剤の放出に対して幾らか影響を及ぼす可能性があるが、非被覆組成物からの大きなずれとは見なされない。また、非機能性コーティングは、薬学的有効成分を含む被覆されていない組成物の味をマスキングすることができる。コーティングは、遮光物質、光吸収物質、又は遮光物質と光吸収物質とを含んでもよい。

【０１６５】

例示的なポリメタクリレートとして、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルの共重合体、例えば、ａ．ポリ（ブチルメタクリレート、（２－ジメチルアミノエチル）メタクリレート、メチルメタクリレート）１：２：１（例えばＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｅ　１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　ＥＰＯ及びＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｅ　１２．５；ＣＡＳ番号２４９３

８－１６－７）等のアミノメタクリレート共重合体ＵＳＰ／ＮＦ；ｂ．ポリ（メタクリル酸、エチルアクリレート）１：１（例えばＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ３０　Ｄ－５５、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ１００－５５、ＥＡＳＴＡＣＲＹＬ　３０Ｄ、ＫＯＬＬＩＣＯＡＴ　ＭＡＥ　３０Ｄ及び３０ＤＰ；ＣＡＳ番号２５２１２－８８－８）；ｃ．ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）１：１（例えばＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ　１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｌ　１２．５及び１２．５Ｐ；メタクリル酸共重合体としても知られる、タイプＡＮＦ；ＣＡＳ番号２５８０６－１５－１）；ｄ．ポリ（メタクリル酸、メチルメタクリレート）１：２（例えばＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｓ　１００、ＥＵＤＲＡＧＩＴ　Ｓ　１２．５及び１２．５Ｐ；ＣＡＳ番号２５０８６－１５－１）；ｅ．ポリ（メチルアクリレート、メチルメタクリレート、メタクリル酸）７：３：１（例えばＥｕｄｒａｇｉｔ　ＦＳ　３０　Ｄ；ＣＡＳ番号２６９３６－２４－３）；ｆ．ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート、トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド）１：２：０．２又は１：２：０．１（例えばＥＵＤＲＡＧＩＴＳ　ＲＬ　１００、ＲＬ　ＰＯ、ＲＬ　３０Ｄ、ＲＬ　１２．５、ＲＳ　１００、ＲＳ　ＰＯ、ＲＳ　３０　Ｄ又はＲＳ　１２．５；ＣＡＳ番号３３４３４－２４－１）；ｇ．ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）２：１（例えばＥＵＤＲＡＧＩＴ　ＮＥ　３０　Ｄ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＮＥ　４０Ｄ、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　ＮＭ　３０Ｄ；ＣＡＳ番号９０１０－８８－２）等、又はそれらの組合せが挙げられる。

【０１６６】

好適なアルキルセルロースとして、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース等、又はそれらの組合せが挙げられる。例示的な水系エチルセルロースコーティング剤として、ペンシルベニア州フィラデルフィアのFMCから入手可能な、ラウリル硫酸ナトリウム及びセチルアルコールを更に含む３０％分散体であるＡＱＵＡＣＯＡＴ；ペンシルベニア州ウェストポイントのColorconから入手可能な、安定化剤又は他の被覆成分（例えばオレイン酸アンモニウム、セバシン酸ジブチル、コロイド状無水シリカ、中鎖トリグリセリド等）を更に含む２５％分散体であるＳＵＲＥＬＥＡＳＥ；ミシガン州ミッドランドのAqualon又はDow Chemical Coから入手可能なエチルセルロース（Ｅｔｈｏｃｅｌ）が挙げられる。当業者は、他のアルキルセルロースポリマーを含む他のセルロースポリマーが、エチルセルロースの一部又は全てを代替し得ることを十分に理解する。

【０１６７】

機能性コーティングを作製するのに使用され得る他の好適な材料として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）；酢酸フタル酸セルロース（ＣＡＰ）；ポリ酢酸ビニルフタレート；中性又は合成のワックス、脂肪アルコール（ラウリル、ミリスチル、ステアリル、セチル等、又は具体的にはセトステアリルアルコール）、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド（モノ－、ジ－、及びトリ－グリセリド）を含む脂肪酸、硬化油脂、炭化水素、通常のワックス、ステアリン酸、ステアリルアルコール、炭化水素骨格を有する疎水性及び親水性の材料、又はそれらの組合せが挙げられる。好適なワックスとして、ミツロウ、グリコワックス（glycowax）、キャスターワックス（castor wax）、カルナウバロウ、マイクロクリスタリンワックス、キャンデリア、及びワックス様物質、例えば、室温で通常固体であり約３０℃～約１００℃の融点を有する材料、又はそれらの組合せが挙げられる。

【０１６８】

他の実施形態において、機能性コーティングは、消化可能な長鎖（例えばＣ$_{8}$～Ｃ$_{50}$、具体的にはＣ$_{12}$～Ｃ$_{40}$）の置換又は非置換の炭化水素、例えば脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱物油及び植物油、ワックス、又はそれらの組合せを含んでもよい。約２５℃～約９０℃の融点を有する炭化水素を使用してもよい。具体的には、長鎖炭化水素材料である脂肪（脂肪族）アルコールを使用することができる。

【０１６９】

コーティングは、任意に、可塑剤、安定化剤、水溶性成分（例えば孔形成剤）、抗タッキング剤（例えばタルク）、界面活性剤等、又はそれらの組合せ等の追加の薬学的に許容

可能な賦形剤を含んでもよい。

【０１７０】

機能性コーティングは、機能性コーティングの放出特性に影響する放出改変剤を含む場合がある。放出改変剤は、例えば、孔形成剤又はマトリクス崩壊剤として機能し得る。放出改変剤は、有機又は無機であってもよく、使用される環境においてコーティングから溶解、抽出、又は浸出され得る材料を含む。放出改変剤は、セルロースエーテル、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートフタレート等の他のセルロース化合物；ポビドン；ポリビニルアルコール；胃溶性のＥｕｄｒａｇｉｔ　ＦＳ　３０Ｄ、ｐＨ感受性のＥｕｄｒａｇｉｔ　Ｌ３０Ｄ　５５、Ｌ　１００、Ｓ　１００、若しくはＬ　１００－５５等のアクリルポリマー；又はそれらの組合せを含む、１以上の親水性ポリマーを含んでもよい。他の例示的な放出改変剤として、ポビドン；サッカリド（例えばラクトース等）；ステアリン酸金属；無機塩（例えば第二リン酸カルシウム、塩化ナトリウム等）；ポリエチレングリコール（例えばポリエチレングリコール（ＰＥＧ）１４５０等）；糖アルコール（例えばソルビトール、マンニトール等）；アルカリアルキル硫酸塩（例えばラウリル硫酸ナトリウム）；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えばポリソルベート）；又はそれらの組合せが挙げられる。例示的なマトリクス崩壊剤として、不水溶性の有機材料又は無機材料が挙げられる。セルロース、エチルセルロース等のセルロースエーテル、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース及び酢酸プロピオン酸セルロース等のセルロースエステル、並びにデンプンを含むがこれらに限定されない有機ポリマーは、マトリクス崩壊剤として機能し得る。無機崩壊剤の例として、リン酸一カルシウム、リン酸二カルシウム、及びリン酸三カルシウム等の多くのカルシウム塩、シリカ、及びタルクが挙げられる。

【０１７１】

上記コーティング剤は、コーティングの物理的性質を改善するため、任意に可塑剤を含んでもよい。例えば、エチルセルロースは比較的高いガラス転移温度を有し、通常の被覆条件下で可撓性フィルムを形成しないことから、コーティング材料として使用する前にエチルセルロースに可塑剤を添加することが有利な場合がある。一般に、コーティング溶液に含まれる可塑剤の量はポリマーの濃度に基づき、例えば、ポリマーに応じて約１％～約２００％であってもよいが、多くの場合、ポリマーの約１重量％～約１００重量％である。しかしながら、可塑剤の濃度を日常的な実験によって決定することができる。

【０１７２】

エチルセルロース及び他のセルロースに対する可塑剤の例として、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、トリアセチン等の可塑剤、又はそれらの組合せが挙げられるが、他の不水溶性可塑剤（アセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、ヒマシ油等）を使用することができる。

【０１７３】

アクリルポリマーに対する可塑剤の例として、クエン酸トリエチルＮＦ、クエン酸トリブチル等のクエン酸エステル、フタル酸ジブチル、１，２－プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、フタル酸ジエチル、ヒマシ油、トリアセチン、又はそれらの組合せが挙げられるが、他の可塑剤（アセチル化モノグリセリド、フタル酸エステル、ヒマシ油等）を使用することができる。

【０１７４】

好適な方法を使用して、剤形コアの表面にコーティング材料を塗布することができる。単純コアセルベーション若しくは複合コアセルベーション、界面重合法、液中乾燥法、熱ゲル化法及びイオンゲル化法、噴霧乾燥、噴霧冷却（spray chilling：スプレーチリング）、流動床式コーティング、パンコーティング、又は静電成膜等のプロセスを使用してもよい。

【０１７５】

或る特定の実施形態において、任意の中間コーティングを剤形コアと外部コーティング

との間に使用する。かかる中間コーティングを使用して、外部コーティングに使用される材料から活性剤若しくはコアサブユニットの他の成分を保護するか、又は他の特性を提供することができる。例示的な中間コーティングとして、典型的には水溶性成膜ポリマーが挙げられる。かかる中間コーティングは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド等、又はそれらの組合せ等の成膜ポリマーと、可塑剤とを含んでもよい。可塑剤を使用して脆性を減少させ、引張強さ及び弾性を高めることができる。例示的な可塑剤として、ポリエチレングリコールプロピレングリコール及びグリセリンが挙げられる。

【０１７６】

併用療法及び交互療法（Ａｌｔｅｒｎａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ）

薬物耐性は、ウイルス複製で使用される酵素をコードする遺伝子の突然変異によって生じることがある。ＨＣＶ感染に対する併用療法の効力は、併用療法に追加の化合物を追加することにより、延長、増大、又は回復され得る。この更なる併用療法は、異なる突然変異を誘導するか、又は原則の組合せとは異なる経路を通って作用する、別の（おそらくは更に２種又は３種の他の）抗ウイルス化合物と組み合わせて、又は該抗ウイルス剤と交互に施され得る。代替的には、上記組合せの薬物動態、生体内分布、半減期、又は他のパラメーターは、そのような併用療法（協調的とみなされる場合は、交互療法を含み得る）によって変更され得る。

【０１７７】

本発明は既に、選択されたＮＳ５Ｂ阻害剤をＮＳ５Ａ阻害剤とともに投与することによる、ＨＣＶ又はＨＣＶ感染症に関連する障害の治療のための有利な併用療法を提供している。第３の活性剤、第４の活性剤、又は更に第５の活性剤を共製剤化又は別個の供給のいずれかで追加することによって、追加の治療効果が達成され得る。

【０１７８】

化合物１及び化合物１－ＡはＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤であり、かつ化合物２はＮＳ５Ａ阻害剤であるため、化合物１及び化合物２を、例えば、

（１）プロテアーゼ阻害剤（ＮＳ３／４Ａプロテアーゼ阻害剤等）、

（２）別のＮＳ５Ａ阻害剤、

（３）別のＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤、

（４）ＮＳ５Ｂ非基質阻害剤、

（５）ペグ化されてもよく、別の方法で修飾されてもよい、インターフェロンアルファ－２ａ、及び／又はリバビリン、

（６）非基質系阻害剤、

（７）ヘリカーゼ阻害剤、

（８）アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド（Ｓ－ＯＤＮ）、

（９）アプタマー、

（１０）ヌクレアーゼ耐性リボザイム、

（１１）ｍｉｃｒｏＲＮＡ及びＳｉＲＮＡを含むｉＲＮＡ、

（１２）ウイルスに対する抗体、部分抗体、若しくはドメイン抗体、又は、

（１３）宿主抗体応答を誘導するウイルス性抗原若しくは部分抗原、

と組み合わせて宿主に投与することが有用であり得る。

【０１７９】

本発明の組合せと更に組み合わせて又はそれと交互に投与され得る追加の抗ＨＣＶ剤の非限定的な例として、

（ｉ）テラプレビル（インシベック（商標））、ボセプレビル（ビクトレリス（商標））、シメプレビル（オリシオ（商標））、パリタプレビル（ＡＢＴ－４５０）、グレカプレビル（ＡＢＴ－４９３）、リトナビル（ノービア）、ＡＣＨ－２６８４、ＡＺＤ－７２９５、ＢＭＳ－７９１３２５、ダノプレビル、フィリブビル、ＧＳ－９２５６、ＧＳ－９４５１、ＭＫ－５１７２、セトロブビル、ソバプレビル、テゴブビル、ＶＸ－１３５、ＶＸ

－２２２、ＡＬＳ－２２０及びボクシラプレビル等のプロテアーゼ阻害剤、
（ｉｉ）ＡＣＨ－２９２８、ＡＣＨ－３１０２、ＩＤＸ－７１９、ダクラタスビル、レジスパスビル、ベルパタスビル（エプクルーサ）、エルバスビル（ＭＫ－８７４２）、グラゾプレビル（ＭＫ－５１７２）、及びオムビタスビル（ＡＢＴ－２６７）等のＮＳ５Ａ阻害剤、
（ｉｉｉ）ＡＺＤ－７２９５、クレミゾール、ダサブビル（Ｅｘｖｉｅｒａ）、ＩＴＸ－５０６１、ＰＰＩ－４６１、ＰＰＩ－６８８、ソホスブビル（ソバルディ（商標））、ＭＫ－３６８２、及びメリシタビン等のＮＳ５Ｂ阻害剤、
（ｉｖ）ＡＢＴ－３３３、及びＭＢＸ－７００等のＮＳ５Ｂ阻害剤、
（ｖ）ＧＳ－６６２４等の抗体、
（ｖｉ）ハーボニー（レジパスビル／ソホスブビル）、ヴィキラパック（オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル／ダサブビル）、ヴィキラックス（オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル）、Ｇ／Ｐ（パリタプレビル及びグレカプレビル）、テクニヴィ（商標）（オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル）、エプクルーサ（ソホスブビル／ベルパタスビル）、ゼパティア（エルバスビル及びグラゾプレビル）、マヴィレット（グレカプレビル及びピブレンタスビル）、及びヴォセヴィ（ソホスブビル、ベルパタスビル及びボクシラプレビル）等の併用薬物、
が挙げられる。

【０１８０】

上記組合せが、肝臓癌又は肝硬変に結びつく進行性のＣ型肝炎ウイルスを治療するため投与される場合、一実施形態において、例えば、"New Agents on the Horizon in Hepatocellular Carcinoma" Therapeutic Advances in Medical Oncology, V5(1), (January 2013), 41-50にてAndrew Zhuによって説明されるように、肝細胞癌（ＨＣＣ）を治療するために典型的に使用される別の薬物と、上記化合物を組み合わせて、又は該化合物と交互に投与することができる。宿主がＨＣＣを有するか、又はそのリスクにある場合の併用療法に適した化合物の例として、抗血管形成剤、スニチニブ、ブリバニブ、リニファニブ、ラムシルマブ、ベバシズマブ、セジラニブ、パゾパニブ、ＴＳＵ－６８、レンバチニブ、ＥＧＦＲに対する抗体、ｍＴｏｒ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、及びヒストンデアセチラーゼ阻害剤、カペシタビン、シスプラチン、カルボプラチン、ドキソルビシン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、イリノテカン、オキサリプラチン、トポテカン、並びにその他のトポイソメラーゼが挙げられる。

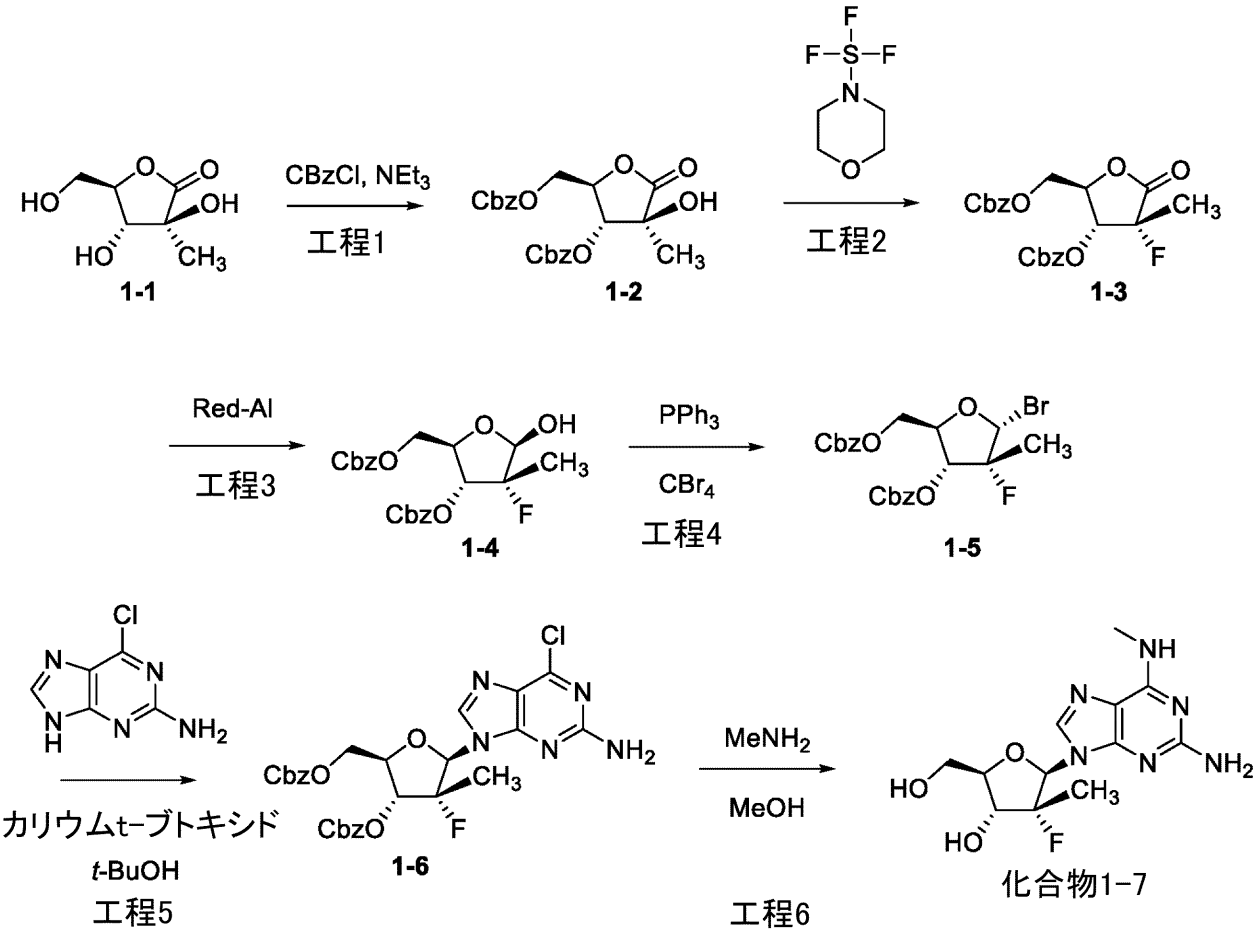
【０１８１】

一般的な方法
^{1}Ｈ、^{19}Ｆ及び^{31}Ｐ　ＮＭＲスペクトルを、４００ＭＨｚ　フーリエ変換ブルカー分光計で記録した。別段の規定がない限り、スペクトルは、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$で得られた。スピン多重度は、記号ｓ（シングレット）、ｄ（ダブレット）、ｔ（トリプレット）、ｍ（マルチプレット）及びｂｒ（ブロード）で表示される。カップリング定数（Ｊ）は、Ｈｚで報告する。反応は概して、Sigma-Aldrich社の無水溶媒を使用して、乾燥窒素雰囲気下で実施した。一般的な化学物質は全て、商業的供給源から購入した。

【０１８２】

以下の略語を実施例で使用する。
ＢＩＤ：１日２回
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル
ＥｔＯＨ：エタノール
ＧＴ：遺伝子型
ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー
ＬＤ：負荷用量
ＮａＯＨ：水酸化ナトリウム
Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$：硫酸ナトリウム（無水）

ＭｅＯＨ：メタノール
Na_2SO_4：硫酸ナトリウム
NH_4Cl：塩化アンモニウム
ＰＥ：石油エーテル
シリカゲル（２３０～４００メッシュ、Ｓｏｒｂｅｎｔ）
ｔ－ＢｕＭｇＣｌ：ｔ－ブチルマグネシウムクロリド
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、無水
ＴＰ：トリホスフェート
【０１８３】
実施例１．化合物１及び化合物１－Ａの合成
パートＡ：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－５－（２－アミノ－６－（メチルアミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－４－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール（１－７）の合成
【化１４】



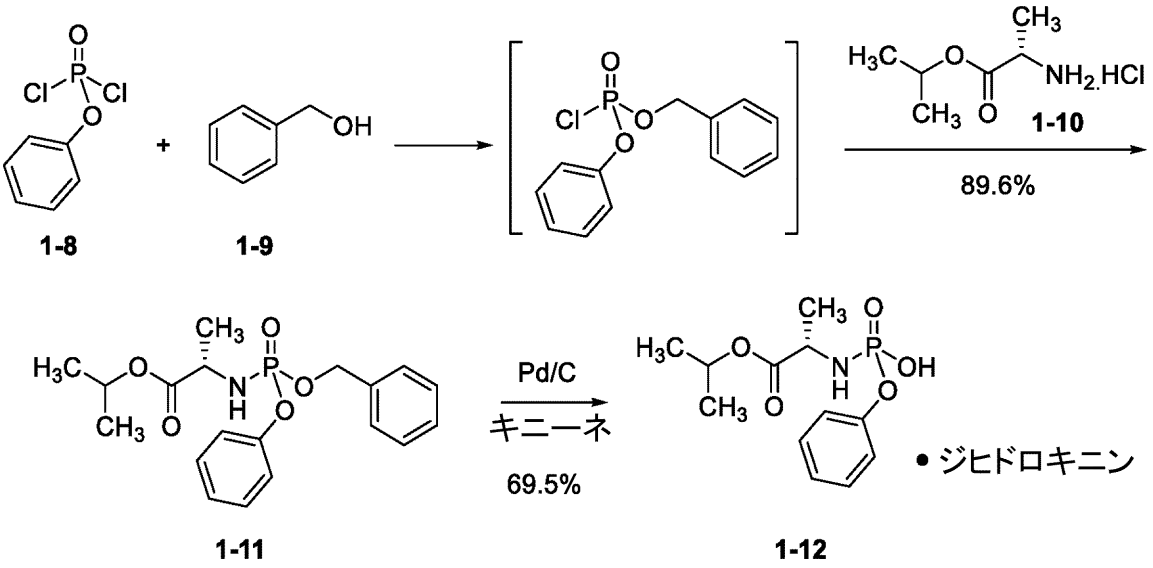
工程１において、化合物１－１をＤＣＭに溶解し、反応物を１０℃に冷却してからクロロギ酸ベンジル、続いてNEt_3を添加する。反応物を室温まで温め、１２時間～１４時間撹拌する。適切な後処理及び精製の条件に従い、化合物１－２を単離する。工程２において、化合物１－２をアセトニトリルに溶解し、－１５℃～５℃に冷却してからＭｏｒｐｈｏ　ＤＡＳＴを添加する。反応物を６時間撹拌する。適切な後処理及び精製の条件に従い、化合物１－３を単離する。工程３において、化合物１－３をトルエンに溶解し、反応物を０℃～１０℃に冷却してからＲｅｄ　Ａｌを添加する。適切な後処理及び精製の条件に従い、ヒドロキシル位に（Ｒ）－立体化学を有するジアステレオマーとして化合物１－４を単離する。工程４において、化合物１－４をアセトニトリルに溶解し、－１５℃～５℃に冷却してからCBr_4及びPPh_3を添加する。適切な後処理及び精製の条件に従い

、化合物１－５を単離する。工程５において、化合物１－５をアセトニトリルに溶解し、ｔ－ＢｕＯＨ、ｔ－ＢｕＯＫ、及び６－クロロ－９Ｈ－プリン－２－アミンを添加する。反応物を４０℃～５０℃に加熱する。適切な後処理及び精製の条件に従い、化合物１－６を単離する。工程６において、化合物１－６をＭｅＯＨに溶解し、$MeNH_2$を添加する。反応物を２０℃～３０℃に加熱する。適切な後処理及び精製の条件に従い、化合物１－７を単離する。

【０１８４】

パートＢ：イソプロピル（ヒドロキシ（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネートのジヒドロキニン塩（１－１２）の合成

【化１５】



ジクロロリン酸フェニル（１－８、１５０ｇ、１．０当量）を１３００ｍＬの酢酸イソプロピルに添加した。溶液を－１０℃±５℃に冷却した後、ベンジルアルコール（１－９、８０．６ｇ、１．０５当量）及びEt_3N（８６．３ｇ、１．２当量）の溶液を添加した。混合物を－１０±５℃で３時間撹拌した。反応の終点をＴＬＣによってモニタリングした。

【０１８５】

Ｌ－アラニンイソプロピルエステル塩酸塩（１－１０、１２５ｇ、１．０５当量）及びEt_3N（１５２ｇ、２．１当量）を－１０℃±５℃で添加した。反応混合物を－１０±５℃で２時間撹拌した。反応の終点をＴＬＣによってモニタリングした。

【０１８６】

反応混合物を濾過し、フィルターケークを２０ｍＬの酢酸イソプロピルで洗浄した。濾液を１Ｎ　ＨＣｌ、水、及び重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。分離した有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた後、真空下にて４０℃～５０℃で濃縮乾固して、２４０ｇの粗生成物１－１１をジアステレオマー混合物（およそ１：１）として得た。（淡黄色の油；収率：８９．６％（ｍｏｌ／ｍｏｌ）；ＨＰＬＣ純度：８３．４面積％；ＨＰＬＣアッセイ：８６．２％ｗ／ｗ）。生成物は、６％～７％前後の残留ベンジルアルコールを含有していた。粗１－４を次の工程に直接使用した。

【０１８７】

化合物１－１１（１３５ｇ、１．０当量、アッセイ８６．２％）及びキニーネ（１００ｇ、１．０当量）を６５０ｍＬのｉ－ＰｒＯＨに添加した。５％Ｐｄ／Ｃ（１９．２ｇ、ＫＦによる６０％の水）を添加し、閉鎖系において水素バッグを用いて２０℃～２５℃で８時間水素化を行った。反応の終了後に、混合物をブフナー漏斗に通して濾過した。濾液を真空下で濃縮して溶媒を除去した。

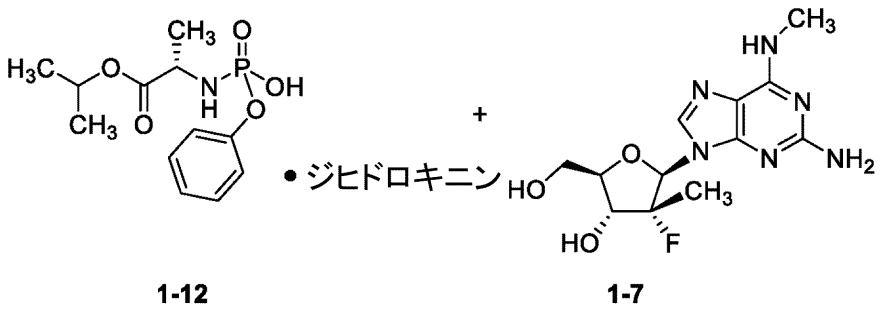
【０１８８】

上記の残渣に、３００ｍＬのＴＢＭＥを添加した。混合物を真空下にて４０℃～４５℃で濃縮して溶媒を除去した後、この工程を更に３００ｍＬのＭＴＢＥを用いて繰り返した。上記に６００ｍＬのＭＴＢＥを添加し、混合物を４０℃～４５℃で１時間撹拌した後、０℃～５℃で更に１時間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケークを１００ｍＬのＭＴＢＥで洗浄した。ケークを真空にせずに４５℃で１６時間乾燥させて、１５２ｇのイソプロピル（ヒドロキシ（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネートのジヒドロキニン塩（１－１２、白色の固体；収率：６９．５％（ｍｏｌ／ｍｏｌ）；ＨＰＬＣ純度：９７．９１％）を得た。

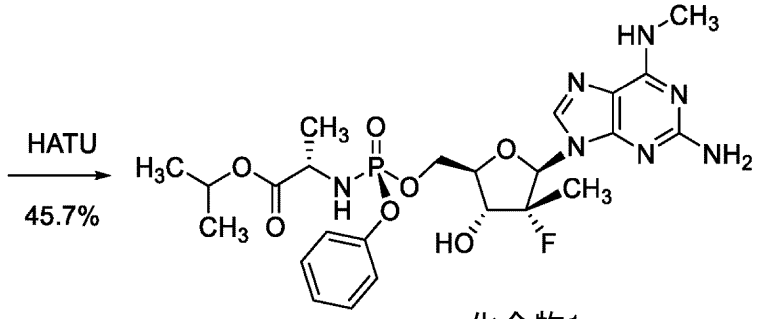
【０１８９】

パートＣ：化合物１の合成

【化１６】



1-12　　1-7



化合物1

イソプロピル（ヒドロキシ（フェノキシ）ホスホリル）－Ｌ－アラニネートのジヒドロキニン塩（１－１２、５．９ｇ、１．５当量）、化合物１－７（２．０ｇ、１．０当量）、ＤＩＰＥＡ（０．８３ｇ、１．０当量）、及びＨＡＴＵ（３．６５ｇ、１．５当量）を１００ｍＬのジクロロメタンに添加した。混合物を４０℃に加熱し、１８時間撹拌した。反応をＴＬＣ及びＨＰＬＣによってモニタリングした。

【０１９０】

反応が終了した後、反応混合物を室温に冷却し、１Ｎ塩酸（１００ｍＬ×２）、水（１００ｍＬ×２）、及び５％重炭酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ×１）で洗浄した。分離した有機相を２ｇの無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下にて４０℃～４５℃で濃縮して黄色の油を得た。

【０１９１】

酢酸イソプロピル（１０ｍＬ）を添加した。撹拌後に混合物を真空下で濃縮した。次に、２５ｍＬの酢酸イソプロピルを添加した。混合物を４５℃に加熱して、透明な溶液を得た。室温で２時間撹拌した後、固体沈殿物を濾過し、真空にせずに４５℃で１５時間乾燥させて、２．０ｇの粗化合物１（収率：５３．８％（ｍｏｌ／ｍｏｌ）；ＨＰＬＣ純度：９３．１面積％（逆のR_p立体配置を有する化合物を３．７％含有する）を得た。

【０１９２】

粗化合物１（２．０ｇ）と１５ｍＬの酢酸イソプロピルとの混合物を８０℃～８５℃に加熱し、溶液を得た。溶液を２０℃～２５℃に冷却し、１時間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、酢酸イソプロピル（１ｍＬ）で洗浄し、真空にせずに５０℃で１６時間乾燥させ

て、１．７ｇの化合物１（収率：４５．７％（ｍｏｌ／ｍｏｌ）；ＨＰＬＣ純度：９８．９９％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトル、^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトル、及び^{31}Ｐ　ＮＭＲスペクトルにより、化合物１の構造を確認した。

【０１９３】

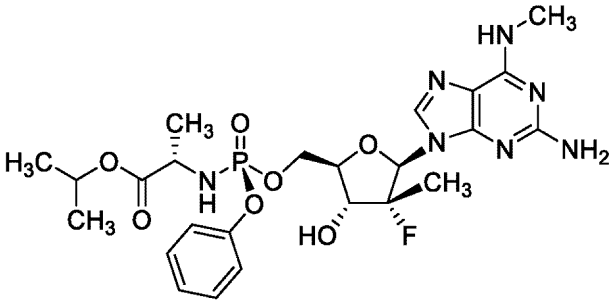
実施例２．非晶質化合物１及び結晶性化合物１の特性評価

非晶質化合物１及び結晶性化合物１をまず、ＸＲＰＤ、^{1}ＨＮＭＲ、及びＨＰＬＣで分析した。両方の化合物に関するＸＲＰＤパターンを図１Ａに示し、純度を決定するＨＰＬＣトレースを、それぞれ図１Ｂ及び図２Ａに示す。表１は、結晶性化合物１のＸＲＰＤからのピークのリストであり、表２は、ＨＰＬＣトレースからの相対保持時間（ＲＴＴ）のリストである。非晶質化合物１は、純度９８．６１％であり、結晶性化合物１は、純度９９．１１％であった。化合物はともに、白色固体であった。図２Ｂは、結晶性化合物１のＴＧＡ及びＤＳＣグラフである。結晶性化合物１に関して、８８．６℃で吸熱が観察され、８０℃～１１０℃で７．８％の質量損失が見られた。

【０１９４】

化合物１の試料をＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶させて、ＯＲＴＥＰを用いて描画した。化合物１の絶対構造は、単一結晶の再結晶化によって確認した。図３は、化合物１のＯＲＴＥＰ図である。結晶データ及び測定データを表３に示す。Ｘ線結晶解析に基づく化合物１の絶対立体化学を以下に示す：

【化１７】



【０１９５】

ＤＳＣデータは、５０ポジションのオートサンプラーを装備したＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ２０００で収集した。熱容量に関する較正は、サファイアを使用して実行し、エネルギー及び温度に関する較正は、認定インジウムを使用して実行した。通常、各試料およそ３ｍｇを、ピンホール型アルミニウム皿中で、１０℃／分で２５℃から２００℃まで加熱した。５０ｍｌ／分での乾燥窒素のパージを、試料上で維持した。機器制御ソフトウェアは、Ａｄｖａｎｔａｇｅ　ｆｏｒ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ　ｖ２．８．０．３９４及びＴｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　ｖ５．５．３であり、データは、Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｖ４．５Ａを使用して分析した。

【０１９６】

ＴＧＡデータは、１６ポジションのオートサンプラーを装備したＴＡ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｑ５００　ＴＧＡで収集した。機器は、認定アルメル及びニッケルを使用して温度較正した。通常、各試料５ｍｇ～１０ｍｇを、予め風袋の重量を計ったアルミニウムＤＳＣ皿上に入れて、１０℃／分で、外気温から３５０℃まで加熱した。６０ｍｌ／分での窒素パージを、試料上で維持した。機器制御ソフトウェアは、Ａｄｖａｎｔａｇｅ　ｆｏｒ　Ｑ　Ｓｅｒｉｅｓ　ｖ２．５．０．２５６及びＴｈｅｒｍａｌ　Ａｄｖａｎｔａｇｅ　ｖ５．５．３であり、データは、Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　ｖ４．５を使用して分析した。

【０１９７】

非晶質化合物１（１－１）：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 - 1.15 (m, 9 H), 1.21 (d, J=7.20 Hz, 3 H), 2.75 - 3.08 (m, 3 H), 3.71 - 3.87 (m, 1 H), 4.02 - 4.13 (m,

1 H), 4.22 - 4.53 (m, 3 H), 4.81 (s, 1 H), 5.69 - 5.86 (m, 1 H), 6.04 (br d, J=19.33 Hz, 4 H), 7.12 - 7.27 (m, 3 H), 7.27 - 7.44 (m, 3 H), 7.81 (s, 1 H)

【０１９８】

結晶性化合物１（１－２）：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 - 1.16 (m, 16 H), 1.21 (d, J=7.07 Hz, 3 H), 2.87 (br s, 3 H), 3.08 (s, 2 H), 3.79 (br d, J=7.07 Hz, 1 H), 4.08 (br d, J=7.58 Hz, 1 H), 4.17 - 4.55 (m, 3 H), 4.81 (quin, J=6.25 Hz, 1 H), 5.78 (br s, 1 H), 5.91 - 6.15 (m, 4 H), 7.10 - 7.26 (m, 3 H), 7.26 - 7.44 (m, 3 H), 7.81 (s, 1 H)

【０１９９】

表１．結晶性化合物１に関するピークリスト

角度／° ２θ	d間隔／Å	強度／カウント	強度／%
6.03	14.64	1005	39.0
7.36	12.00	315	12.2
7.94	11.13	1724	66.9
9.34	9.47	2500	97.0
9.51	9.29	860	33.4
9.77	9.05	1591	61.8
11.08	7.98	2576	100.0
12.02	7.36	171	6.6
12.95	6.83	319	12.4
13.98	6.33	241	9.4
14.30	6.19	550	21.4
14.69	6.03	328	12.7
15.20	5.82	2176	84.5
15.94	5.56	1446	56.1
16.75	5.29	1009	39.2
17.29	5.13	700	27.2
17.72	5.00	1213	47.1
18.11	4.89	1565	60.8
18.46	4.80	302	11.7
18.89	4.69	385	14.9
19.63	4.52	636	24.7
20.37	4.36	1214	47.1
20.74	4.28	1198	46.5
21.24	4.18	640	24.8
22.31	3.98	961	37.3
22.88	3.88	806	31.3
23.43	3.79	355	13.8
24.08	3.69	573	22.2
24.49	3.63	159	6.2
25.00	3.56	351	13.6
25.36	3.51	293	11.4
26.09	3.41	235	9.1
26.26	3.39	301	11.7
26.83	3.32	696	27.0
27.35	3.26	436	16.9
27.46	3.25	363	14.1
28.07	3.18	200	7.8
28.30	3.15	195	7.6
28.82	3.10	599	23.3
29.85	2.99	217	8.4
30.26	2.95	186	7.2
30.75	2.91	333	12.9
31.12	2.87	149	5.8
31.85	2.81	238	9.2
33.28	2.69	261	10.1
34.77	2.58	171	6.6
35.18	2.55	175	6.8
36.83	2.44	327	12.7
37.41	2.40	172	6.7

【０２００】

表２．非晶質化合物１及び結晶性化合物１のＨＰＬＣクロマトグラフからの相対保持時間

非晶質化合物１		結晶性化合物１	
RRT	面積％	RRT	面積％
0.48	0.15	0.48	0.17
0.51	0.04	0.48	0.17
0.48	0.15	0.94	0.12
0.51	0.04	1.00	99.11
0.94	0.13	1.04	0.22
0.98	0.21	1.37	0.07
1.00	98.61		
1.04	0.29		
1.37	0.31		

【０２０１】

表３．化合物１の結晶及びデータ測定

結合の精度	Ｃ－Ｃ＝０．００２９７Ａ、波長＝１．５４１８４	
セル	a=10.1884(3) b=28.6482(9) c=12.9497(5) アルファ=90 ベータ=113.184(4) ガンマ=90	
温度	150K	
	計算値	実測値
体積	3474.5(2)	3474.5(2)
空間群	P21	P 1 21 1
ホール群	P 2yb	P 2yb
部分式	C24 H34 F N7 O7 P	2(C24 H34 F N7 O7 P)
全体式	C24 H34 F N7 O7 P	C48 H68 F2 N14 O14 P2
Mr	582.55	1165.10
Dx, g cm^{-1}	1.114	1.114
Z	4	2
Mu (mm^{-1})	1.139	1.139
F000	1228.0	1228.0
F000’	1233.21	
h, k, l_{max}	12,34,15	12,34,15
N_{ref}	12742 [6510]	8259
T_{min}, T_{max}	0.790, 0.815	0.808, 1.000
$T_{min'}$	0.716	
補正法	＃実測Ｔ限界：T_{min}＝０．８０８　T_{max}＝１．００	
AbsCorr	MULTI-SCAN	
データの完全性	1.27/0.65	
シータ（最大）	68.244	
Ｒ（反射）	0.2091 (7995)	
ｗＲ２（反射）	0.5338 (8259)	
S	2.875	
Npar	716	

【０２０２】

この初期特性評価に続いて、２５℃／６０％相対湿度（ＲＨ）で１４日間保管して、７日後及び１４日後に、ＨＰＬＣ及びＸＲＰＤで分析した。図４Ａは、２５℃／６０％（ＲＨ）で１４日後のＸＲＰＤである。非晶質化合物１（試料１－１）は、依然として難結晶性であったのに対して、結晶性化合物１（試料１－２）は、その結晶化度を保持したが、これらの化合物はともに、２５℃／６０％（ＲＨ）で１４日後に安定であった。

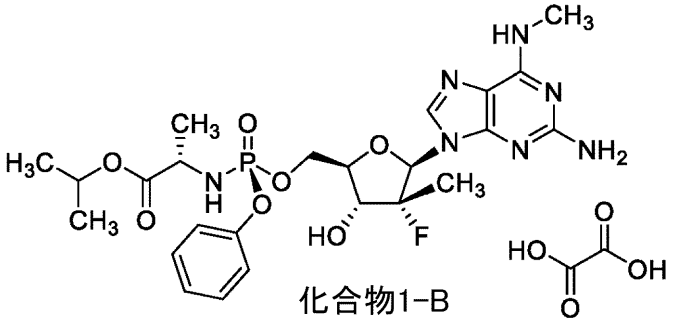
【０２０３】

実施例３．シュウ酸塩化合物１－Ｂの形成

まず、シュウ酸塩を溶媒（５倍容量、１００μＬ）と混合して、全ての溶液を室温で蒸

発させることによって、化合物１のシュウ酸塩である化合物１－Ｂが形成された。任意の懸濁液を３時間成熟させて（室温～５０℃）、結晶化度を評価した。

【化１８】



化合物1-B

【０２０４】

表４は、化合物１－Ｂの生成に使用する種々の溶媒を示す。２つ（シクロヘキサン及びｎ－ヘプタン）を除く全ての溶媒が、結晶性生成物を生じた。化合物１－Ｂの高い結晶化度及び溶解度にもかかわらず、腎臓結石の形成の可能性に起因して、シュウ酸塩は、臨床開発には許容されず、化合物１の他の塩を研究した。

【０２０５】

表４．シュウ酸塩化合物１－Ｂの形成

溶媒	室温で酸添加後の観察	成熟／蒸発後の観察
EtOH	溶液	ＯＸＡ－１型
IPA	溶液	ＯＸＡ－１型
アセトン	溶液	ＯＸＡ－１型
MEK	溶液	ＯＸＡ－１型
EtOAc	懸濁液	ＯＸＡ－１型
iPrOAc	懸濁液	ＯＸＡ－１型
THF	溶液	ＯＸＡ－１型
トルエン	溶液	ＯＸＡ－１型
MeCN	溶液	ＯＸＡ－１型
IPA:10%水	溶液	ＯＸＡ－１型
TBME	懸濁液	ＯＸＡ－１型
シクロヘキサン	懸濁液	非晶質
ｎ－ヘプタン	懸濁液	非晶質

【０２０６】

実施例４．非晶質化合物１の塩化合物

シュウ酸塩化合物１－Ｂ（実施例３）が、腎臓結石を形成する可能性のため、臨床試験で前進することができなかったため、表５に列挙する対イオンを用いて、化合物１の非晶質塩を形成した。化合物１をｔ－ブタノール（２０倍容量、６ｍｌ）中に溶解して、溶液を酸対イオンで処理した（各試料に関して１当量、但し、試料１－９は、０．５当量の硫酸塩を有していた）。次に、試料を凍結させて、溶媒を凍結乾燥によって除去した。まず、試料１－４、１－５、１－６、１－７、１－８、及び１－９中の残留固体を、ＸＲＰＤ及びＨＰＬＣによって分析した。

【０２０７】

表５．非晶質塩形成の詳細

試料ＩＤ	試料の詳細	ストック溶液の詳細	観察	NMR
1-4	HCl（1:1）	THF 1M	白色固体	３つの少数プロトンｔ－ＢｕＯＨ　およそ０．３当量
1-5	硫酸（１：１）	THF 1M	白色固体	３つの少数プロトンｔ－ＢｕＯＨ　およそ０．３当量
1-6	フマル酸（１：１）	MeOH:THF（1:1）0.5M	ガラス状固体	フマル酸　１．０５当量ｔ－ＢｕＯＨ　０．８４当量
1-7	安息香酸（１：１）	THF 1M	白色固体	安息香酸　１．０当量ｔ－ＢｕＯＨ　０．３４当量
1-8	コハク酸（１：１）	MeOH 1 M	粘着性白色固体	コハク酸　およそ１．１当量ｔ－ＢｕＯＨ　０．３７当量
1-9	硫酸（０．５：１　酸：API）	THF 1M	白色固体	３つの少数プロトンｔ－ＢｕＯＨ　およそ０．３当量

【０２０８】

^{1}ＨＮＭＲスペクトルは、試料全てに関して収集した。

【０２０９】

試料１－４、ＨＣｌ（１：１）塩：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 - 1.39 (m, 16 H), 2.97 (br s, 2 H), 3.70 - 3.88 (m, 1 H), 4.10 (br s, 1 H), 4.18 - 4.49 (m, 3 H), 4.70 - 4.88 (m, 1 H), 5.71 - 5.94 (m, 1 H), 6.07 (br d, J=19.07 Hz, 2 H), 7.14 - 7.27 (m, 3 H), 7.29 - 7.44 (m, 2 H), 7.83 - 8.19 (m, 1 H)

【０２１０】

試料１－５、硫酸（１：１）塩：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 - 1.38 (m, 15 H), 2.96 (br s, 2 H), 4.06 - 4.18 (m, 1 H), 4.19 - 4.49 (m, 3 H), 4.66 - 4.91 (m, 1 H), 5.70 - 5.95 (m, 1 H), 5.96 - 6.16 (m, 2 H), 7.10 - 7.27 (m, 3 H), 7.30 - 7.43 (m, 2 H), 7.88 - 8.19 (m, 1 H)

【０２１１】

試料１－６、フマル酸（１：１）塩：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 - 1.31 (m, 21 H), 2.87 (br s, 3 H), 3.79 (br d, J=7.20 Hz, 1 H), 4.01 - 4.13 (m, 1 H), 4.16 - 4.23 (m, 1 H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 4.18 - 4.23 (m, 1 H), 4.24 - 4.52 (m, 1 H), 4.24 - 4.52 (m, 1 H), 4.24 - 4.49 (m, 1 H), 4.72 - 4.88 (m, 1 H), 5.68 - 5.86 (m, 1 H), 6.04 (br d, J=19.33 Hz, 4 H), 6.63 (s, 1 H), 6.61 - 6.66 (m, 1 H), 7.12 - 7.27 (m, 3 H), 7.27 - 7.45 (m, 3 H), 7.81 (s, 1 H), 13.16 (br s, 2 H)

【０２１２】

試料１－７、安息香酸（１：１）塩：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 - 1.30 (m, 15 H), 2.87 (br s, 3 H), 3.79 (br d, J=7.07 Hz, 1 H), 4.07 (br s, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 4.25 - 4.52 (m, 3 H), 4.81 (s, 1 H), 5.71 - 5.85 (m, 1 H), 6.04 (br d, J=19.33 Hz, 4 H), 7.08 - 7.27 (m, 3 H), 7.27 - 7.43 (m, 3 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.95 (dd, J=8.27, 1.33 Hz, 2 H), 12.98 (br s, 1 H)

【０２１３】

試料１－８、コハク酸（１：１）塩：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 - 1.28 (m, 15 H), 2.42 (s, 5 H), 2.87 (br s, 3 H), 3.57 - 3.62 (m, 1 H), 3.70 - 3.86 (m, 1 H), 4.02 - 4.14 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 4.24 - 4.51 (m, 3 H), 4.70 - 4.88 (m, 1 H), 5.69 - 5.86 (m, 1 H), 6.04 (br d, J=19.33 Hz, 4 H), 7.12 - 7.27 (m, 3 H), 7.27 - 7.44 (m, 3 H), 7.81 (s, 1 H), 11.95 - 12.58 (m, 2 H)

【０２１４】

試料１－９、硫酸（０．５：１）塩：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 - 1.31 (m, 15 H), 2.94 (br s, 3 H), 3.79 (br d, J=7.20 Hz, 2 H), 4.09 (br s, 1 H), 4.22 - 4.48 (m, 3 H), 4.72 - 4.90 (m, 1 H), 5.71 - 5.92 (m, 1 H), 6.07 (br d, J=19.07 Hz, 2 H), 7.12 - 7.28 (m, 3 H), 7.31 - 7.44 (m, 2 H), 7.75 - 8.19 (m, 1 H)。

【０２１５】

次に、試料を２５℃／６０％相対湿度（ＲＨ）で１４日間保管して、７日後（図４Ｂ）及び１４日後（図５Ａ）にＨＰＬＣ及びＸＲＰＤによって分析した。調製した塩は全て、非晶質のままであり、その観察結果を表６に示す。一硫酸塩（試料１－５）及びコハク酸塩（試料１－８）は、物理的に不安定及び潮解性である、又は研究の過程でガムになることがわかった。フマル酸塩（試料１－６）及び安息香酸塩（試料１－７）は、ガラス状固体であることがわかった。ＨＣｌ塩（試料１－４）は、その物理的外観を保持することがわかった。驚くべきことに、粘着性ガムである一硫酸塩化合物（試料１－５）とは対照的に、ヘミ硫酸塩（試料１－９）もまた、白色固体としてその物理的外観を保持した。結果を表６に示す。一ＨＣｌ塩（試料１－４）及びヘミ硫酸塩（試料１－９）は、２５℃／６０％相対湿度（ＲＨ）で２週の保管後に、物理的にかつ化学的に安定であることがわかった。これらの塩はともに、２週にわたって安定であったが、ＨＣｌ塩が吸湿性であるため、ヘミ硫酸塩と比較して、長期保管又は使用にはあまり有用でないことから、ヘミ硫酸塩は、ＨＣｌ塩よりも優れていた。

【０２１６】

表６．２５℃／６０％ＲＨで７日後及び１４日後の試料の安定性

試料ＩＤ	２５℃／６０％ＲＨに曝露した時間（日）					
	0		7		14	
	HPLC	観察	HPLC	観察	HPLC	観察
1-1	98.6	白色固体	98.7	白色固体	98.5	白色固体
1-2	99.1	白色固体	99.2	白色固体	99.0	白色固体
1-3	99.7	白色固体	99.6	白色固体	99.4	白色固体
1-4	98.7	白色固体	98.8	白色固体	98.6	白色固体
1-5	98.4	白色固体	55.7	粘着性白色固体	-	粘着性ガム
1-6	98.7	ガラス状固体	98.6	透明なガラス状固体	98.4	白色ガラス状固体
1-7	98.8	白色固体	98.8	透明なガラス状固体	98.7	透明なガラス状固体
1-8	98.7	粘着性白色固体	-	潮解性／粘着性油	-	潮解性
1-9	98.7	白色固体	98.1	白色固体	96.4	白色固体

【０２１７】

実施例５．非晶質化合物１－Ａの特性評価

非晶質化合物１－Ａをまず、ＸＲＰＤ、^{1}ＨＮＭＲ、ＤＳＣ、ＴＧＡ、及びＨＰＬＣで分析した。非晶質化合物１及び結晶性化合物１と重ね合わせた非晶質化合物１－Ａに関するＸＲＰＤパターンを図１Ａに示し、非晶質化合物１－Ａ単独のＸＲＰＤパターンを図５Ｂに示す。表７は、図５Ｂに示されるＸＲＰＤパターンからのピークリストである。純度を決定するＨＰＬＣトレースを図６Ａに示す。表８は、図６Ａに示されるＨＰＬＣトレースからの相対保持時間（ＲＴＴ）のリストである。非晶質化合物１－Ａは、純度９９．６８％であった。図６Ｂは、非晶質化合物１－ＡのＴＧＡ及びＤＳＣグラフである。ＴＧＡ及びＤＳＣ実験に関する詳細は、実施例２で付与する。

【０２１８】

表７．非晶質化合物１－Ａに関するピークリスト

角度／° ２θ	d間隔／Å	強度／カウント	強度／%
4.20	21.03	486	81.8
4.67	18.91	482	81.0
5.16	17.10	595	100.0
9.13	9.68	547	92.0

【０２１９】

表８．非晶質化合物１－ＡのＨＰＬＣクロマトグラム

非晶質化合物１－Ａ	
RRT	面積%
0.48	0.02
0.48	0.02
0.67	0.01
0.94	0.13
1.00	99.68
1.04	0.06

【０２２０】

非晶質化合物１－Ａ：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 - 1.29 (m, 13 H), 2.94 (br s, 3 H), 3.79 (td, J=10.04, 7.07 Hz, 2 H), 4.05 - 4.19 (m, 1 H), 4.19 - 4.50 (m, 3 H), 4.81 (quin, J=6.25 Hz, 1 H), 5.71 - 5.94 (m, 1 H), 5.97 - 6.16 (m, 2 H), 7.14 - 7.28 (m, 3 H), 7.31 - 7.44 (m, 2 H), 7.82 - 8.09 (m, 1 H)

【０２２１】

実施例６．非晶質化合物１－Ａの結晶化

ヘミ硫酸塩は、表６に示されるように１４日安定性研究後に、固体として留まることがわかったため、１１個の異なる溶媒を使用して結晶化条件を研究する予備試験を行った。非晶質化合物１－Ａを、２５℃で５倍容量の溶媒中に懸濁させた（試料２－１、２－２、２－３、２－４、２－５、２－６、２－７、２－８、２－９、２－１０、及び２－１１）。流動性のない試料（２－１、２－２、２－３、２－４、２－５、２－６、２－７、２－８、及び２－１０）に、更に５倍容量の溶媒を添加した。次に、１日後に透明な溶液であることが観察された試料２－１を除いて、試料を２５℃から５０℃で（温度間では１℃／分、及び各温度で４時間）６日間成熟させて、外気条件下で蒸発させた。結果を表９に示す。結晶性パターンは、イソブタノール（試料２－１）、アセトン（試料２－２）、ＥｔＯＡｃ（試料２－６）及びｉＰｒＯＡｃ（試料２－７）を用いた結晶化から生じた。２つの難結晶性試料もまた、ＭＥＫ（試料２－４）及びＭＩＢＫ（試料２－５）を用いた結晶化から同定された。ＸＲＰＤパターンを図７Ａに示す。

【０２２２】

表９．化合物１－Ａの結晶化条件

試料ＩＤ	溶媒	５倍容量後の観察	１０倍容量後の観察	成熟１日後の観察	XRPD
2-1	IPA	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	溶液、ＲＴで蒸発させて、ガムを生じる	ガム
2-2	イソブタノール	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	懸濁液	結晶性パターン２
2-3	アセトン	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	懸濁液	結晶性パターン３
2-4	MEK	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	懸濁液	難結晶性パターン４
2-5	MIBK	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	懸濁液	難結晶性パターン４
2-6	EtOAc	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	懸濁液	結晶性パターン１
2-7	iPrOAc	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	懸濁液	結晶性パターン１
2-8	THF	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	懸濁液	難結晶性
2-9	TBME	自由流動性のある懸濁液	-	懸濁液	非晶質
2-10	トルエン	自由流動性のない固体	自由流動性のある懸濁液	懸濁液	非晶質
2-11	ヘプタン	自由流動性のある懸濁液	-	懸濁液	非晶質

【０２２３】

７つの試料（試料２－２、２－３、２－４、２－５、２－６、２－７及び２－８）を、２５℃／６０％相対湿度（ＲＨ）での６日間の保管後に、ＤＳＣ、ＴＧＡ、^{1}Ｈ－ＮＭＲ及びＩＣによって（表１０、図８Ａ、図８Ｂ、図９Ａ、図９Ｂ、図１０Ａ、図１０Ｂ、図１１Ａ、及び図１１Ｂ）、並びにＸＲＰＤによって分析した（試料は全て、安定性後に結晶性／難結晶性のままであった）。試料は全て、硫酸塩のほぼ半分の当量を保持したが、比較的大量の残留溶媒を含有した。非晶質試料２－９、２－１０、及び２－１１のＸ線ディフラクトグラムのオーバーレイを図７Ｂに示す。

【０２２４】

表１０．結晶性化合物１－Ａの試料の特性評価

試料ＩＤ	溶媒	DSC	TGA	^{1}HNMR	ＩＣ（ＴＧＡに関して補正）
2-2	イソブタノール	吸熱１１３．８℃	８．３％ 外気～１４０℃	イソブタノール１．１当量	０．４５当量
2-3	アセトン	吸熱３０℃～９５℃ 吸熱１００℃～１４５℃	７．６％ 外気～１４０℃	アセトン０．５当量	０．４６当量
2-4	MEK	広く複雑な吸熱３０℃～１１５℃ 吸熱１１５℃～１４５℃	８．５％ 外気～１４０℃	ＭＥＫ０．８当量	０．４５当量
2-5	MIBK	広い吸熱３０℃～１０５℃ 吸熱１１４．７℃	５．２％ 外気～１１０℃	ＭＩＢＫ０．２当量	０．４６当量
2-6	EtOAc	鋭い、吸熱１１３．６℃	２．０％ 外気～１００℃	ＥｔＯＡｃ０．９当量	０．４６当量
2-7	iPrOAc	吸熱３０℃～９０℃	１．６％ 外気～９０℃	ｉＰｒＯＡｃ０．８当量	０．４５当量
2-8	THF	吸熱３０℃～１００℃ より鋭い、吸熱１１５．６℃	４．２％ 外気～１３０℃	ＴＨＦ０．７当量	０．４５当量

【０２２５】

^{1}ＨＮＭＲスペクトルは、全ての試料に関して収集して、以下に列挙した。

【０２２６】

試料２－２：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 (d, J=6.69 Hz, 7 H), 0.99 - 1.26 (m, 14 H), 1.61 (dt, J=13.26, 6.63 Hz, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 2 H), 4.03 - 4.18 (m, 1 H), 4.18 - 4.51 (m, 4 H), 4.66 - 4.92 (m, 1 H), 4.70 - 4.90 (m, 1 H), 4.72 - 4.88 (m, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 5.93 - 6.11 (m, 2 H), 7.10 - 7.26 (m, 3 H), 7.14 - 7.26 (m, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 7.94 (br s, 1 H)

【０２２７】

試料２－３：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00 - 1.26 (m, 13 H), 2.09 (s, 3 H), 3.74 - 3.87 (m, 2 H), 4.10 (br d, J=7.70 Hz, 1 H), 4.22 - 4.50 (m, 3 H), 4.81 (quin, J=6.28 Hz, 1 H), 5.71 - 5.90 (m, 1 H), 5.96 - 6.15 (m, 2 H), 7.12 - 7.26 (m, 3 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.79 - 8.07 (m, 1 H)

【０２２８】

試料２－４：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.01 - 1.

28 (m, 13 H), 2.08 (s, 2 H), 3.72 - 3.89 (m, 2 H), 4.10 (br d, J=8.08 Hz, 1 H), 4.23 - 4.47 (m, 3 H), 4.81 (quin, J=6.25 Hz, 1 H), 5.69 - 5.89 (m, 1 H), 5.94 - 6.13 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 3 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.79 - 8.11 (m, 1 H)

【０２２９】

試料２－５：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86 (d, J=6.69 Hz, 1 H), 0.98 - 1.33 (m, 13 H), 2.02 - 2.09 (m, 1 H), 4.03 - 4.17 (m, 1 H), 4.22 - 4.50 (m, 3 H), 4.81 (quin, J=6.25 Hz, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 5.93 - 6.15 (m, 2 H), 7.11 - 7.27 (m, 3 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.77 - 8.21 (m, 1 H)

【０２３０】

試料２－６：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 - 1.28 (m, 15 H), 2.00 (s, 3 H), 3.99 - 4.14 (m, 3 H), 4.21 - 4.49 (m, 3 H), 4.81 (quin, J=6.22 Hz, 1 H), 5.82 (br s, 1 H), 5.93 - 6.14 (m, 2 H), 7.11 - 7.26 (m, 3 H), 7.29 - 7.42 (m, 2 H), 7.79 - 8.17 (m, 1 H)

【０２３１】

試料２－７：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92 - 1.28 (m, 17 H), 1.97 (s, 2 H), 4.04 - 4.16 (m, 1 H), 4.20 - 4.51 (m, 3 H), 4.71 - 4.93 (m, 2 H), 5.82 (br s, 1 H), 5.95 - 6.14 (m, 2 H), 7.11 - 7.28 (m, 3 H), 7.31 - 7.43 (m, 2 H), 7.75 - 8.21 (m, 1 H)

【０２３２】

試料２－８：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81 - 1.11 (m, 13 H), 1.19 (s, 1 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 1 H), 4.06 - 4.32 (m, 3 H), 4.64 (quin, J=6.25 Hz, 1 H), 5.55 - 5.75 (m, 1 H), 5.77 - 5.97 (m, 2 H), 6.94 - 7.10 (m, 3 H), 7.13 - 7.26 (m, 2 H), 7.66 - 7.96 (m, 1 H)

【０２３３】

実施例７．非晶質マロン酸塩（化合物１－Ｂ）を結晶化することができないこと

実施例３に示されるように、結晶性シュウ酸塩は、化合物１に適した塩を決定する際に同定されたが、シュウ酸塩化合物１－Ｂは、腎臓結石を引き起こす可能性に起因して、臨床試験において前進させることはできなかった。したがって、ヘミ硫酸塩用の溶媒と同じ１１個の溶媒を使用して、化学的に関連するマロン酸塩（化合物１－Ｅ）の結晶化を試みた。化合物１（１２×５０ｍｇ、試料３－１、３－２、３－３、３－４、３－５、３－６、３－７、３－８、３－９、３－１０、３－１１、及び３－１２）をｔ－ブタノール（２０倍容量）中に溶解して、続いて、溶液を１当量のマロン酸ストック溶液（ＴＨＦ中に１Ｍ）で処理した。次に、試料を凍結させて、溶媒を凍結乾燥によって除去した。試料３－１、３－２、３－３、３－４、３－５、３－６、３－７、３－８、３－９、３－１０、及び３－１１に、関連溶媒（５倍容量）を室温で添加した。ガム又は固体を２５℃から５０℃で（温度間では１℃／分、及び各温度で４時間）５日間成熟させながら、得られた全ての溶液を外気条件下で蒸発させた。固体をＸＲＰＤによって分析した（図１２Ｂ）が、試料は全て、ガムを形成することがわかったか、又は非晶質であった（図１２Ｂ）。結果を表１１に示す。固体（非晶質）試料の１つ（３－１２）を^{1}Ｈ－ＮＭＲ及びＨＰＬＣによって分析し、およそ１当量のマロン酸（ピークの重なり）及び０．６当量のｔ－ＢｕＯＨを含有することがわかった。化合物は、純度９９．２％であった（図１３Ａ）。図１２Ａは、試料３－１２のＸＲＤＰであり、図１３Ａは、試料３－１２のＨＰＬＣクロマトグラフである。

【０２３４】

試料３－１２：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81 - 1.11 (m, 13 H), 1.19 (s, 1 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 1 H), 4.06 - 4.32 (m, 3 H), 4.64 (quin, J=6.25 Hz, 1 H), 5.55 - 5.75 (m, 1 H), 5.77 - 5.97 (m, 2 H), 6.94 - 7.10 (m, 3 H), 7.13 - 7.26 (m, 2 H), 7.66 - 7.96 (m, 1 H)

【０２３５】

表１１．非晶質マロン酸塩化合物１－Ｅの結晶化条件

試料ＩＤ	溶媒	５倍容量後の観察	５日の成熟／蒸発後の観察	XRPD
3-1	IPA	透明な溶液*	透明なガム	-
3-2	イソブタノール	透明な溶液*	透明なガム	-
3-3	アセトン	透明な溶液*	透明なガム	-
3-4	MEK	透明な溶液*	透明なガム	-
3-5	MIBK	溶液＆幾らかのガム	透明なガム	-
3-6	EtOAc	透明な溶液*	透明なガム＆結晶様の外観	非晶質
3-7	iPrOAc	ガム	透明なガム	-
3-8	THF	透明な溶液*	透明なガム	-
3-9	TBME	濃厚な懸濁液	透明なガム	-
3-10	トルエン	白色ガム／固体	白色ガム	非晶質
3-11	ヘプタン	白色固体（変化なし）	白色ガム	非晶質
3-12	-	（白色固体－溶媒なし）	（粘着性白色固体－外気条件）	非晶質

*室温で蒸発させた

【０２３６】

実施例８．液体補助粉砕（ＬＡＧ）を使用した適正な塩形成ができないこと

液体補助粉砕（ＬＡＧ）研究を、表１２の１４個の酸性対イオンを使用して実施し、ヘミ硫酸塩以外の適切な塩を決定した。

【０２３７】

表１２．ＬＡＧ結晶化で使用される対イオンストック溶液

対イオン	溶媒（１Ｍ）
パモ酸	DMSO
マロン酸	THF
Ｄ－グルクロン酸	水
ＤＬ－マンデル酸	THF
Ｄ－グルコン酸	THF
グリコール酸	THF
Ｌ－乳酸	THF
オレイン酸	THF
Ｌ－アスコルビン酸	水
アジピン酸	ＴＨＦ（熱）
カプロン酸	THF
ステアリン酸	THF
パルミチン酸	THF
メタンスルホン酸	THF

【０２３８】

化合物１（３０ｍｇ）を、２つの３ｍｍのボールベアリングを備えたＨＰＬＣバイアルに入れた。材料を溶媒で湿らせて（エタノール１５μｌ、試料４－１、４－２、４－３、４－４、４－５、４－６、４－７、４－８、４－９、４－１０、４－１１、４－１２、４－１３、及び４－１４）、１当量の酸対イオンを添加した。次に、Ａｕｔｏｍａｘｉｏｎアダプターを備えたＦｒｉｔｓｃｈミリングシステムを使用して、試料を６５０ｒｐｍで２時間粉砕した。粉砕後の試料のほとんどが、透明なガムであることがわかり、更に分析

しなかった（表１３）。固体を含有することが観察されたものは、ＸＲＰＤによって分析し、全ての事例において、得られたパターンは、更なるピークを伴わずに、結晶性酸対イオンのパターンに一致することがわかった（図１３Ｂ）。

【０２３９】

表１３．化合物１のＬＡＧからの観察及びＸＲＰＤの結果

試料ＩＤ	酸	粉砕後の観察	XRPD
4-1	パモ酸	黄色ガム／固体	パモ酸＆非晶質ハロー
4-2	マロン酸	透明なガム	-
4-3	Ｄ－グルクロン酸	白色ガム／固体	Ｄ－グルクロン酸＆非晶質ハロー
4-4	ＤＬ－マンデル酸	透明なガム	-
4-5	Ｄ－グルコン酸	透明なガム	-
4-6	グリコール酸	透明なガム	
4-7	Ｌ－乳酸	透明なガム	-
4-8	オレイン酸	透明なガム	-
4-9	Ｌ－アスコルビン酸	白色ガム／固体	Ｌ－アスコルビン酸＆非晶質ハロー
4-10	アジピン酸	透明なガム	-
4-11	カプロン酸	透明なガム	-
4-12	ステアリン酸	白色ガム／固体	ステアリン酸＆非晶質ハロー
4-13	パルミチン酸	白色ガム／固体	パルミチン酸＆非晶質ハロー
4-4	メタンスルホン酸	透明なガム	-

【０２４０】

実施例９．メチルエチルケトン（ＭＥＫ）を使用して適正な塩形成を得ることができないこと

次に、メチルエチルケトン（ＭＥＫ）を溶媒として利用して、ヘミ硫酸塩以外の適切な塩を研究した。表１２の１４個の酸性対イオンを使用して、化合物１（５０ｍｇ）をＭＥＫ（２０倍容量）中に室温で溶解することによって、研究を実施した。溶液を、選択した対イオン（表１２）１当量で処理した。続いて、試料を０．１℃／分で５℃まで冷却して、この温度で一晩撹拌した。試料は全て、外気条件下で蒸発させて、観察された任意の固体をＸＲＰＤによって分析した。この蒸発により主に、ガムが生じたが、ガラス状溶媒を生じたステアリン酸（試料４－１２）及びパルミチン酸（試料５－１３）を用いた試料は除く。これらの固体は、ＸＲＰＤによると非晶質であり、塩の結晶性形態は得られなかった。結果を表１４に示す。

【０２４１】

表１４．ＭＥＫ（２０倍容量）中への化合物１の溶解の結果

試料ＩＤ	酸	１Ｍの酸用の溶媒	酸添加時の観察	冷却時の観察	蒸発時の観察
5-1	パモ酸	DMSO	黄色溶液	黄色溶液	黄色ガム
5-2	マロン酸	THF	溶液	溶液	透明なガム
5-3	Ｄ－グルクロン酸	水	溶液	溶液	透明なガム
5-4	ＤＬ－マンデル酸	THF	溶液	溶液	透明なガム
5-5	Ｄ－グルコン酸	THF	白色沈殿物	濁った溶液	透明なガム
5-6	グリコール酸	THF	溶液	溶液	透明なガム
5-7	Ｌ－乳酸	THF	溶液	溶液	透明なガム
5-8	オレイン酸	THF	溶液	溶液	透明なガム
5-9	Ｌ－アスコルビン酸	水	溶液	溶液	黄色ガム
5-10	アジピン酸	ＴＨＦ（熱）	溶液	溶液	透明なガム
5-11	カプロン酸	THF	溶液	溶液	透明なガム
5-12	ステアリン酸	THF	溶液	濁った溶液	透明なガラス状固体*
5-13	パルミチン酸	THF	溶液	溶液	透明なガラス状固体*
5-14	メタンスルホン酸	THF	溶液	溶液	透明なガム

ストック溶液は、酸添加前に調製した
*試料は、ＸＲＰＤによって分析し、非晶質パターン＋酸対イオン由来のピークが得られた

【０２４２】

試料が全て、非晶質であったため、試料は全て、ＭＥＫ（５倍容量）に再溶解して、シクロヘキサンを室温で添加した（貧溶媒２０倍容量）後、２５℃で１時間撹拌した。次に、試料を５０℃から５℃で（温度間では１℃／分、各温度で４時間）２日間成熟させた後、サイクルを、更に４日間、５０℃から２５℃に変更した。成熟後に、試料を目視で観察した。結果を表１５に示す。成熟後、５－１（パモ酸を用いた場合）を除く全ての試料が、ガムであることがわかった。黄色固体の試料５－１をＸＲＰＤによって分析し、パターンが、パモ酸の既知の形態に一致することがわかり（図１４Ｂ）、したがって、塩の結晶性形態は得られなかった。

【０２４３】

表１５．ＭＥＫ（５倍容量）及び貧溶媒中への化合物１の再溶解の結果

試料ＩＤ	即時の観察	１０分後の観察	６０分後の観察	成熟後の観察
5-1	沈殿物	ガム	ガム	黄色懸濁液**
5-2	沈殿物	ガム	ガム	ガム
5-3	沈殿物／ガム	ガム	ガム	ガム
5-4	沈殿物	ガム	ガム	ガム
5-5	沈殿物／ガム	ガム	ガム	ガム
5-6	沈殿物	ガム	ガム	ガム
5-7	沈殿物	ガム	ガム	ガム
5-8	沈殿物	薄い懸濁液	ガム	ガム
5-9	沈殿物	ガム	ガム	ガム
5-10	沈殿物	ガム	ガム	ガム
5-11	沈殿物	薄い懸濁液	ガム	ガム
5-12	沈殿物	薄い懸濁液	ガム	ガム
5-13	沈殿物	薄い懸濁液	ガム	ガム
5-14	沈殿物	ガム	ガム	ガム

**試料をＸＲＰＤによって分析し、パターンが、パモ酸の既知の形態に適合した（更なるピークなし）

【０２４４】

実施例１０．酢酸エチルを使用して適正な塩形成を得ることができないこと

次に、酢酸エチルを使用して、ヘミ硫酸塩以外の適切な塩を研究した。表１２の１４個の酸性対イオンを利用して、化合物１（５０ｍｇ）を５０℃で酢酸エチル（２０倍容量）中に溶解することによって、研究を実施した。溶液を、選択した対イオン（表１２）１当量で処理した。続いて、試料を０．１℃／分で５℃まで冷却して、この温度で４日間撹拌した。溶液を外気条件下で蒸発させ、任意の固体をＸＲＰＤによって分析した。酢酸エチルを使用した結晶化の結果を表１６に示す。ＭＥＫが溶媒である実施例８とは対照的に、試料の大部分が、酸：化合物の混合物の冷却後に懸濁液であると観察された（溶液であったものは、外気条件下で蒸発させた）。しかしながら、ＸＲＰＤディフラクトグラムは概して、結晶性化合物１に一致することがわかった。試料６－２、６－４、及び６－５は、幾らかわずかに異なっている（図１４Ａ及び図１５Ａ）。塩の結晶性形態は得られなかった。

【０２４５】

表１６．ＥｔＯＡｃ（２０倍容量）中への化合物１の溶解の結果

試料ＩＤ	酸	１Ｍの酸用の溶媒	酸添加時の観察	冷却時の観察	XRPD	蒸発時の観察
6-1	パモ酸	DMSO	黄色溶液	黄色溶液*	-	ガム
6-2	マロン酸	THF	溶液	白色懸濁液	遊離塩基とわずかに相違	-
6-3	Ｄ－グルクロン酸	水	溶液	溶液*	-	ガム
6-4	ＤＬ－マンデル酸	THF	溶液	白色懸濁液	遊離塩基とわずかに相違	-
6-5	Ｄ－グルコン酸	THF	白色沈殿物	白色ガムの可能性	遊離塩基とわずかに相違	-
6-6	グリコール酸	THF	溶液	白色懸濁液	遊離塩基	-
6-7	Ｌ－乳酸	THF	溶液	白色懸濁液	遊離塩基	-
6-8	オレイン酸	THF	溶液	白色懸濁液	遊離塩基	-
6-9	Ｌ－アスコルビン酸	水	溶液	溶液*	-	側面が白色固体／黄色ガム～非晶質
6-10	アジピン酸	ＴＨＦ（熱）	溶液	白色懸濁液	遊離塩基	-
6-11	カプロン酸	THF	溶液	白色懸濁液	遊離塩基	-
6-12	ステアリン酸	THF	溶液	白色懸濁液	遊離塩基	-
6-13	パルミチン酸	THF	溶液	白色懸濁液	遊離塩基	-
6-14	メタンスルホン酸	THF	白色沈殿物	溶液/透明なガム*	-	透明なガム

【０２４６】

実施例１１．ＨＰＬＣによる化学的純度の決定

ダイオードアレイ検出器を装備したＡｇｉｌｅｎｔ　ＨＰ１１００シリーズのシステムで、ＣｈｅｍＳｔａｔｉｏｎソフトウェアｖＢ．０４．０３を使用し、表１７に示す方法を使用して、実施例２及び実施例４における純度分析を実施した。

【０２４７】

表１７．化学的純度の決定に関するＨＰＬＣ法

パラメーター	値		
方法のタイプ	勾配溶出を用いた逆相		
試料調製	アセトニトリル：水１：１中に０．５ｍｇ／ｍｌ		
カラム	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4.6 mm, 2.7 μ		
カラム温度（℃）	25		
注入（　１）	5		
波長、バンド幅（ｎｍ）	255, 90		
流量（ｍｌ／分）	2		
Ａ相	水中に０．１％ＴＦＡ		
Ｂ相	アセトニトリル中に０．０８５％ＴＦＡ		
タイムテーブル	時間（分）	Ａ相％	Ｂ相％
	0	95	5
	6	5	95
	6.2	95	5
	8	95	5

【０２４８】

実施例１２．Ｘ線粉末回折（ＸＲＰＤ）技法

実施例２、実施例３、実施例４、実施例５、実施例６、実施例７、実施例８、及び実施例９におけるＸＲＰＤパターンを、ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｅｍｐｙｒｅａｎ回折計で、透過型配置でＣｕ　Ｋα照射（４５ｋＶ、４０ｍＡ）を使用して収集した。集光ミラーを有する０．５°のスリット、４ｍｍのマスク、及び０．４ｒａｄのソーラースリットを入射ビームで使用した。回折ビーム上に配置したＰＩＸｃｅｌ^{3D}検出器に、受信スリット及び０．０４ｒａｄのソーラースリットを取り付けた。ケイ素粉末を使用して、毎週、機器の性能検査を行う。データ収集に使用したソフトウェアは、Ｘ’Ｐｅｒｔ　Ｄａｔａ　Ｃｏｌｌｅｃｔｏｒ　ｖ．５．３であり、データは、Ｄｉｆｆｒａｃ　Ｐｌｕｓ　ＥＶＡ　ｖ．１５．０．０．０又はＨｉｇｈｓｃｏｒｅ　Ｐｌｕｓ　ｖ．４．５を使用して、分析及び表示した。試料を調製して、金属又はＭｉｌｌｉｐｏｒｅ　９６ウェルプレートのいずれかにおいて、透過型モードで分析した。金属ウェル－プレート上の金属シートの間にＸ線透明フィルムを使用し、粉末（およそ１ｍｇ～２ｍｇ）はそのままの状態で使用した。Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅプレートを使用して、少量の懸濁液を直接プレートに添加した後、わずかな真空下で濾過することによって、固体を懸濁液から単離及び分析した。

【０２４９】

金属プレートに関するスキャンモードは、ゴニオスキャン軸を使用した一方で、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅプレートに関しては、２θスキャンを利用した。性能検査は、ケイ素粉末を使用して実行した（金属ウェル－プレート）。データ収集の詳細は、角度範囲２．５°２θ～３２．０°２θ、ステップ幅０．０１３０°２θ、及び総収集時間２．０７分であった。

【０２５０】

試料はまた、Ｂｒｕｋｅｒ　Ｄ８回折計で、Ｃｕ　Ｋα照射（４０ｋＶ、４０ｍＡ）、θ～２θのゴニオメーター、及び発散Ｖ４及び受信スリット、Ｇｅモノクロメーター及びＬｙｎｘｅｙｅ検出器を使用して収集した。認定コランダム標準物質（ＮＩＳＴ　１９７６）を使用して、機器の性能検査を行う。データ収集に使用したソフトウェアは、ＤｉｆｆｒａｃＰｌｕｓ　ＸＲＤ　Ｃｏｍｍａｎｄｅｒ　ｖ２．６．１であり、データは、Ｄｉｆｆｒａｃ　Ｐｌｕｓ　ＥＶＡ　ｖ１５．０．０．０を使用して分析及び表示した。

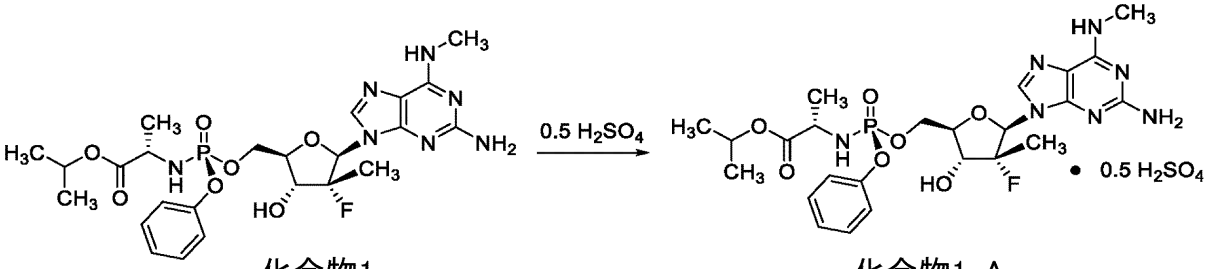
【０２５１】

そのままの状態の粉末を使用して、試料を平坦なプレート検体として外気条件下で処理した。試料を、研磨加工したバックグラウンドゼロ（５１０）のシリコンウェハーにカットした空洞に、そっと充填した。試料を、分析中にそれ自体の平面で回転させた。データ収集の詳細は、角度範囲２°２θ～４２°２θ、ステップ幅０．０５°２θ、及び収集時間０．５秒／ステップであった。

【０２５２】

実施例１３．非晶質化合物１－Ａの合成

【化１９】



化合物1　　化合物1-A

２５０ｍＬのフラスコに、ＭｅＯＨ（１５１ｍＬ）を入れて、溶液を０℃～５℃に冷却した。濃H_2SO_4溶液を、１０分かけて滴加した。別のフラスコに化合物１（１５１ｇ）及びアセトン（９１０ｍＬ）を入れて、H_2SO_4／ＭｅＯＨ溶液を、２５℃～３０℃で２．５時間かけて滴加した。大量の固体が沈殿した。溶液を２５℃～３０℃で１２時間～１５時間撹拌した後、混合物を濾過して、ＭｅＯＨ／アセトン（２５ｍＬ／１５０ｍＬ）で洗浄して、５５℃～６０℃で、真空中で乾燥させて、化合物１－Ａ（１２１ｇ、７４％）を得た。^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 5.81(br, 1H), 4.84-4.73 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 3H), 4.10 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.21 (s, J = 4.0 Hz, 3H), 1.15-1.10 (m, 9H)。

【０２５３】

化合物１－Ａに関する分析方法：化合物１－Ａの純度は、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＴｅｒｒａ　Ｐｈｅｎｙｌ　５μｍ　４．６＊２５０ｍｍカラムを備えたＡｇｉｌｅｎｔ　１１００　ＨＰＬＣシステムを使用して、下記条件：流量１ｍＬ／分、２５４ｎｍで読み取り、カラム温度３０℃、注入容量１０μＬ、実行時間３０分で得られた。試料は、ＡＣＮ：水（９０：１０、ｖ／ｖ）中に溶解した。分離のための勾配方法を以下に示す。化合物１－ＡのＲｔ（分）は、およそ１２．０分であった。

【０２５４】

時間（分）	水中の０．１％H_3PO_4（Ａ）％	アセトニトリル（Ｂ）％
0	90	10
20	20	80
20.1	90	10
30	90	10

【０２５５】

実施例１４．化合物１－Ａの特性評価

化合物１－Ａを、目視、^{1}ＨＮＭＲ、^{13}ＣＮＭＲ、^{19}ＦＮＭＲ、ＭＳ、ＨＰＬＣ及びＸＲＰＤで更に特性評価した（図１５Ｂ）。残留溶媒をＧＣによって測定した。含水量は、Ｋａｒｌ　Ｆｉｓｃｈｅｒ滴定によって測定し、含水量は、ほんの０．７０％であった。データを表１８にまとめる。

【０２５６】

表１８．化合物１－Ａの更なる特定評価データの概要

試験	結果
外観	白色固体
NMR	^{1}ＨＮＭＲピークは、実施例４に列挙する
MS	ＭＳ（ＥＳＩ＋ｖｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８２．３－構造に一致
HPLC	２５４ｎｍでＡＵＣにより９９．８％（２つの調剤の平均値）
ＧＣによる残留溶媒	メタノール－５７ｐｐｍ アセトン－７５２ｐｐｍ ジクロロメタン－５０ｐｐｍ 酢酸エチル－１７６ｐｐｍ
含水量	0.70%

【０２５７】

実施例１５．化合物１及び化合物１－Ａの溶解度

化合物１及び化合物１－Ａはともに、疑似胃液（ＳＧＦ）、絶食状態疑似胃液（ＦａＳＳＩＦ）、及び摂食状態胃液（ＦｅＳＳＩＦ）を含む生体関連試験媒質中での溶解度に関して試験した。化合物１に関する結果を表１９に示し、化合物１－Ａに関する結果を表２０に示す。試料は、室温（２０℃～２５℃）で撹拌した。化合物１－Ａは、水中で２時間では、化合物１よりも４０倍を超えて溶解性が高く、２４時間では、２５倍を超えて溶解性が高かった。ＳＧＦ条件では、２４時間での化合物１が溶解度１５．６ｍｇ／ｍＬであるのに対し、同じ時点での化合物１－Ａは、溶解度８４．２ｍｇ／ｍＬを有した。化合物１－Ａはまた、ＳＧＦ条件において２時間では、化合物１よりも高い溶解性であり、４８時間後でさえ、実験が可能なほど十分に溶解性であったのに対して、化合物１を用いた場合は、４８時間での実験は行わなかった。

【０２５８】

表１９．化合物１の溶解度実験の結果

試験媒質	溶解度（ｍｇ／ｍＬで）		外観	説明
	２時間	２４時間		
水	1.5	2.5	透明な溶液*	溶けにくい
SGF	13.8	15.6	底にガムを伴う透明な溶液	やや溶けにくい
FaSSIF	1.7	1.7	濁っている	溶けにくい
FeSSIF	2.8	2.9	濁っている	溶けにくい

*試料は、透明のようであったが、ほんの１．５ｍｇ／ｍＬの溶解度が達成されたに過ぎなかった。更なる研究で、撹拌棒上に、ガム状フィルムの形成が認められた。化合物１活性医薬成分は、標準物質調製中に希釈液（水９０％／アセトニトリル１０％）中にガム状ボールを形成し、それを完全に溶解するには、長い超音波時間を要した。

【０２５９】

表２０．化合物１－Ａの溶解度実験の結果

試験媒質	溶解度（ｍｇ／ｍＬ塩基準で）			外観	説明
	２時間	２４時間	４８時間		
水	65.3	68.0	N/A	濁っている	やや溶けやすい
SGF	89.0	84.2	81.3	濁っている	やや溶けやすい
FaSSIF	1.9	2.0	N/A	濁っている	溶けにくい
FeSSIF	3.3	3.4	N/A	濁っている	溶けにくい

【０２６０】

実施例１６．化合物１－Ａの化学的安定性

有機物純度、含水量、^{1}ＨＮＭＲ、ＤＳＣ、及びラマンＩＲをモニタリングすることによって、化合物１－Ａを６ヵ月間かけて、２５℃及び４０℃で化学的安定性に関して試験した。研究用の容器密封系は、パウチ上に医薬ラミネートフィルムを、また２つの層間に乾燥剤シリカゲルを有する複合医療用バルブバッグであった。化合物１－Ａ（１ｇ）を各容器に計量した。続いて、バッグを２５℃／６０％ＲＨ（相対湿度）及び４０℃／７５％ＲＨ（相対湿度）で保管した。有機物純度、含水量、^{1}ＨＮＭＲ、ＤＳＣ及びラマンを、時間０、１ヵ月、２ヵ月、３ヵ月及び６ヵ月で測定した。

【０２６１】

化合物１－Ａの純度は、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＴｅｒｒａ　Ｐｈｅｎｙｌ、５μｍ、４．６×２５０ｍｍカラムを備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－２０ＡＤシステムを使用して、下記条件：流量１ｍＬ／分、２５４ｎｍで読み取り、カラム温度３５℃、及び注入容量１０μＬで得られた。試料をアセトニトリル－水（９０：１０）（ｖ／ｖ）中に溶解した。勾配方法を以下に示す。

【０２６２】

時間（分）	Ａ％（ＡＣＮ）	Ｂ％（水）
0	90	10
20	20	80
20.1	90	10
30	90	10

【０２６３】

化合物１－Ａ（２５０ｍｇ）の含水量は、Ｋａｒｌ　Ｆｉｓｃｈｅｒ滴定方法を使用する水滴定装置によって決定した。

【０２６４】

結果を表２１及び表２２に示す。化合物１－Ａを２５℃及び４０℃で６ヵ月間保管した場合に、分解速度は最小であった。３ヵ月では、化合物１－Ａは、２５℃条件で純度９９．７５％であり、４０℃条件では純度９９．５８％であった。６ヵ月では、化合物１－Ａは、２５℃条件では、依然として純度９９．７４％であり、４０℃条件では純度９９．３０％であった。２５℃では、分解生成物のパーセントは、０日目の０．０３％から６ヵ月後の０．０８％まで増加した。４０℃では、分解生成物のパーセントは、０．０３％から０．３９％まで増加した。６ヵ月にわたって、水のパーセントは、２５℃でおよそ０．６％増加し、４０℃でおよそ０．７％増加した。

【０２６５】

１ヵ月目、２ヵ月目、３ヵ月目、及び６ヵ月目の化合物１－Ａの^{1}ＨＮＭＲ、ラマン、及びＤＳＣによる特性評価は、両方の温度条件で０日目の化合物１－Ａの特性評価と同じであり（表２２）、化合物１－Ａの長期安定性を強調した。

【０２６６】

表２１．２５℃及び４０℃で６ヵ月にわたる化合物１－Ａの分解速度

	試験時間	水のパーセント	純度パーセント	分解生成物のパーセント	最大不純物のパーセント
２５℃	０日目	1.2	99.82	0.03	0.12
	１ヵ月	1.9	99.77	0.04	0.12
	２ヵ月	1.8	99.75	0.06	0.12
	３ヵ月	1.8	99.75	0.06	0.12
	６ヵ月	1.8	99.74	0.08	0.13
４０℃	０日目	1.2	99.82	0.03	0.12
	１ヵ月	2.0	99.71	0.09	0.12
	２ヵ月	1.9	99.63	0.15	0.12
	３ヵ月	1.9	99.58	0.20	0.12
	６ヵ月	1.9	99.30	0.39	0.14

【０２６７】

表２２．分解研究中の化合物１－Ａの特性評価

	試験時間	^{1}HNMR	ラマン	DSC
２５℃	０日目	最初の試験	最初の試験	最初の試験
	１ヵ月	０日目と同じ	０日目と同じ	０日目と同じ
	２ヵ月	０日目と同じ	０日目と同じ	０日目と同じ
	３ヵ月	０日目と同じ	０日目と同じ	０日目と同じ
	６ヵ月	０日目と同じ	０日目と同じ	０日目と同じ
４０℃	０日目	最初の試験	最初の試験	最初の試験
	１ヵ月	０日目と同じ	０日目と同じ	０日目と同じ
	２ヵ月	０日目と同じ	０日目と同じ	０日目と同じ
	３ヵ月	０日目と同じ	０日目と同じ	０日目と同じ
	６ヵ月	０日目と同じ	０日目と同じ	０日目と同じ

【０２６８】

化合物１－Ａの更なる化学的安定性研究を行い（ｍｅａｓｕｒｅｄ）、不純物及び水のレベルを決定した。３つの条件を試験した：６ヵ月間にわたる加速安定性（４０℃±２℃／７５％±５％ＲＨ）、９ヵ月間にわたる外気安定性（２５℃±２℃／６０％±５％ＲＨ）、及び９ヵ月間にわたる冷蔵条件（５℃±３℃）下での安定性。加速安定性、外気安定性、及び冷蔵条件に関する結果を、それぞれ表２３、表２４、及び表２５に示す。これらの研究の結果に基づくと、化合物１－Ａは、非常に化学的に安定である。

【０２６９】

加速安定性研究（表２３）において、化合物１－Ａを測定した各時点（１ヵ月目、３ヵ月目、及び６ヵ月目）で、化合物１－Ａの外観は常に白色固体であり、ＩＲは、参照標準物質に一致した。６ヵ月後、関連物質１の不純物は全体で、ほんの０．０８％であり、関連物質２及び異性体は検出されなかった。

【０２７０】

表２３．化合物１－Ａの加速安定性（４０℃±２℃／７５％±５％ＲＨ）

項目		緒元	実験時点			
			０ヵ月	１ヵ月目	３ヵ月目	６ヵ月目
外観		白色又はオフホワイト色固体	白色固体	白色固体	白色固体	白色固体
IR		参照標準物質に相当する	参照標準物質に相当する	／	参照標準物質に相当する	参照標準物質に相当する
水		≦2.0%	0.45%	0.21%	0.36%	0.41%
関連物質１	不純物Ａ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｂ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｆ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	0.01%
	不純物Ｈ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	任意の他の単一不純物	≦0.10%	0.01%	0.02%	0.01%	0.05%
	総不純物	≦0.2%	0.01%	0.02%	0.02%	0.08%
関連物質２	不純物Ｇ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
異性体	不純物Ｃ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.
	不純物Ｄ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.
	不純物Ｅ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.
アッセイ		98.0%～102.0%	98.8%	101.5%	99.6%	99.5%
微生物実験	TAMC	≦1000cfu/g	＜1cfu/g	/	/	/
	カビ及び酵母	≦100cfu/g	＜1cfu/g	/	/	/
	E.コリ	未検出	N.D.	/	/	/

Ｎ．Ｄ．：未検出

【０２７１】

外観、ＩＲ、水及び不純物のレベルを９ヵ月間測定した外気安定性研究では、化合物１－Ａの外観は、常に白色固体であり、ＩＲは常に、参照試料に符合した。結果（表２４）は、化合物１－Ａがどれほど化学的に安定であるかを強調している。９ヵ月後、試料中の水のパーセントは、ほんの０．２０％であり、関連物質１の不純物は全体で、ほんの０．０２％であった。加速安定性研究と同様に、関連物質２及び化合物１－Ａの如何なる異性体も検出されなかった。

【０２７２】

表２４．化合物１－Ａの外気安定性（２５℃±２℃／６０％±５％ＲＨ）

項目		緒元	実験時点				
			０ヵ月	１ヵ月目	３ヵ月目	６ヵ月目	９ヵ月目
外観		白色又はオフホワイト色固体	白色固体	白色固体	白色固体	白色固体	オフホワイト色固体
IR		参照標準物質に相当する	参照標準物質に相当する	/	参照標準物質に相当する	参照標準物質に相当する	参照標準物質に相当する
水		≦2.0%	0.45%	0.19%	0.29%	0.46%	0.20%
関連物質１	不純物Ａ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｂ	≦0.15%	N.D.	N.D.	0.03%	N.D.	N.D.
	不純物Ｆ	≦0.15%	N.D.	N.D.	0.02%	0.01%	N.D.
	不純物Ｈ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	任意の他の単一不純物	≦0.10%	0.01%	0.01%	0.03%	0.02%	0.02%
	総不純物	≦0.2%	0.01%	0.02%	0.11%	0.05%	0.02%
関連物質２	不純物Ｇ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
異性体	不純物Ｃ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｄ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｅ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.	N.D.
アッセイ		98.0%～102.0%	98.8%	101.1%	99.6%	99.7%	100.9%
微生物実験	TAMC	≦1000cfu/g	＜1cfu/g	/	/	/	/
	カビ及び酵母	≦100cfu/g	＜1cfu/g	/	/	/	/
	E.コリ	未検出	N.D.	/	/	/	/

N.D.：未検出

【０２７３】

冷蔵条件下での安定性を測定した結果を表２５に示す。９ヵ月後でさえ検出された不純物は、関連物質１由来のもの及び水だけであった。９ヵ月後の含水量は０．３２％であり、関連物質１の不純物は全体で、試料のほんの０．０１％であった。化合物１－Ａは、冷蔵条件下で非常に化学的に安定である。

【０２７４】

表２５．化合物１－Ａの冷蔵条件（５℃±３℃）下での安定性

項目		緒元	実験時点				
			０ヵ月	１ヵ月目	３ヵ月目	６ヵ月目	９ヵ月目
外観		白色又はオフホワイト色固体	白色固体	白色固体	白色固体	白色固体	オフホワイト色固体
IR		参照標準物質に相当する	参照標準物質に相当する	/	参照標準物質に相当する	参照標準物質に相当する	参照標準物質に相当する
水		≦2.0%	0.45%	0.19%	0.32%	0.42%	0.32%
関連物質１	不純物Ａ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｂ	≦0.15%	N.D.	N.D.	0.01%	N.D.	N.D.
	不純物Ｆ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｈ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	任意の他の単一不純物	≦0.10%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	総不純物	≦0.2%	0.01%	0.01%	0.03%	0.03%	0.01%
関連物質２	不純物Ｇ	≦0.15%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
異性体	不純物Ｃ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｄ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.	N.D.
	不純物Ｅ	≦0.15%	N.D.	/	N.D.	N.D.	N.D.
アッセイ		98.0%～102.0%	98.8%	101.1%	100.2%	98.6%	101.4%
微生物実験	TAMC	≦1000cfu/g	＜1cfu/g	/	/	/	/
	カビ及び酵母	≦100cfu/g	＜1cfu/g	/	/	/	/
	E.コリ	未検出	N.D.	/	/	/	/

N.D.：未検出

【０２７５】

実施例１７．単回経口用量の化合物１－Ａ後の代謝産物の血漿レベル

単回経口用量の化合物１－Ａを、ラット、イヌ、及びサルに投与して、スキーム１に示される或る特定の代謝産物の血漿レベルを測定した。

【０２７６】

化合物１－Ａから化合物１及び代謝産物１－７への変換を表２６に示し、代謝産物１－８及び代謝産物１－２に関する結果を表２７に示す。ラットにおいて、低レベルの化合物１曝露が観察されたが、高レベルの、活性トリホスフェート（代謝産物１－６）のヌクレオシド代謝産物である代謝産物１－７が観察された。サルにおいて、化合物１のほぼ用量に比例した曝露が測定された。イヌにおいて、肝臓における初回通過代謝クリアランスを

示す比例を超える化合物１曝露が測定された。研究全体にわたって、サル（高用量群の１／５）よりもイヌ（高用量群の５／５）において、より著しい嘔吐が観察された。

【０２７７】

表２６．単回経口用量の化合物１－Ａ後の化合物１及び代謝産物１－７の血漿レベル

種	用量*（ｍｇ／ｋｇ）	化合物１			代謝産物１－７	
		C_{max}（ng/mL）	T_{max}（時）	$AUC_{0\sim最終}$（時間*ｎｇ／ｍＬ）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\sim最終}$（時間*ｎｇ／ｍＬ）
ラット[a]	500	70.5	0.25	60.9	748	12000
イヌ[b]	30	1530	0.25-1	1300	783	9270
	100	8120	0.5-1	10200	2030	24200
	300	21300	204	44300	4260	60800
サル[b]	30	63.5	0.5-2	176	42.5	1620
	100	783	1-2	1100	131	3030
	300	501	204	1600	93.6	3660

種毎に用量１つにつき雄３匹；*用量配合：[a]水中に０．５％ＣＭＣ、０．５％Ｔｗｅｅｎ８０；[b]カプセル剤中の粉末

【０２７８】

表２７．単回経口用量の化合物１－Ａ後の代謝産物１－８及び１－２の血漿レベル

種	用量*（ｍｇ／ｋｇ）	代謝産物１－８		代謝産物１－２	
		C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\sim最終}$（時間*ｎｇ／ｍＬ）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\sim最終}$（時間*ｎｇ／ｍＬ）
ラット[a]	500	5060	35100	9650	20300
イヌ[b]	30	291	905	196	610
	100	1230	4370	886	2830
	300	5380	35300	2380	8710
サル[b]	30	209	5690	300	1730
	100	406	12300	1350	8160
	300	518	16800	1420	11400

種毎に用量１つにつき雄３匹；*用量配合：[a]水中に０．５％ＣＭＣ、０．５％Ｔｗｅｅｎ８０；[b]カプセル剤中の粉末

【０２７９】

実施例１８．経口用量の化合物１－Ａ後の活性トリホスフェートの組織曝露

化合物１－Ａの活性トリホスフェート（ＴＰ）（代謝産物１－６）の心臓及び肝臓組織レベルを、経口用量の化合物１－Ａの４時間後に測定した。肝臓及び心臓の試料を、単回用量の化合物１－Ａの４時間後に採取して、急速冷凍して、均質化して、活性ＴＰの細胞内レベルに関して、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって分析した。図１６Ａに示されるように、組織レベルを、ラット、イヌ、及びサルにおいて測定した。高レベルの活性ＴＰが、試験した全ての種の肝臓で測定された。初回肝代謝の飽和に起因してイヌの心臓において、比較的低レベルの活性ＴＰが測定され、ラット及びサルの心臓では、数量化不能なレベルのＴＰが測定され、活性ＴＰの肝臓特異的な形成を示した。図示していないが、化合物１の投与と比較して、化合物１－Ａの投与は、ＴＰ分布を改善した。

【０２８０】

実施例１９．イヌにおける化合物１及び化合物１－Ａの薬理学的比較

化合物１及び化合物１－Ａを投与したイヌの直接の比較を行った。研究により、化合物１（２５ｍｇ／ｋｇ）及び化合物１－Ａ（３０ｍｇ／ｋｇ）を投与した４時間後に、化合物１及び代謝産物１－７（スキーム１から）の血漿レベルが測定され（表２８）、代謝産物１－７のＡＵＣ（０時間～４時間）は、化合物１と比較して、化合物１－Ａを用いた場合

には２倍程度大きかった。化合物１及び代謝産物１－７に対する用量で正規化した曝露を表２８に示す。化合物１、代謝産物１－７、及び化合物１＋代謝産物１－７の合計に関するＡＵＣ（０時間～４時間）に関する値は、化合物１－Ａを投与した後でより高かった。

【０２８１】

表２８．化合物１及び化合物１－Ａを投与した後の血漿レベルの比較

投与した化合物	以下に関する平均的な用量で正規化したＡＵＣ（０時間～４時間）[a]（μＭ*時間）：		
	化合物１	代謝産物１－７	化合物１＋代謝産物１－７
化合物１（２５ｍｇ／ｋｇ）	0.2	1.9	2.1
化合物１－Ａ（３０ｍｇ／ｋｇ）	1.0	4.1	5.1

[a]ＡＵＣ（０時間～４時間）値は、２５ｍｇ／ｋｇの用量に対して正規化した

【０２８２】

表２９に示されるように、トリホスフェート濃度の肝臓／心臓比により、化合物１－Ａによる投与は、化合物１と比較した場合に、トリホスフェートの肝臓への選択的送達を増加させることが示される。心臓で測定された化合物１の投与後の活性グアニン代謝産物（１－６）のＡＵＣ（０時間～４時間）は、１７４μＭ*時間であったのに対して、心臓で測定された化合物１－Ａの投与後の活性グアニン代謝産物（１－６）のＡＵＣ（０時間～４時間）は、２８μＭ*時間であった。化合物１に関する肝臓／心臓比が３．１であるのに対し、化合物１－Ａに関する肝臓／心臓比は２０であった。

【０２８３】

表２９．化合物１及び化合物１－Ａを投与した後の肝臓及び心臓曝露の比較

投与した化合物	以下に関する平均的な用量で正規化したＡＵＣ（０時間～４時間）[a]（μＭ*時間）：		
	肝臓	心臓	肝臓／心臓
化合物１－Ａ	565	28b	20
化合物１	537	174	3.1

[a]活性ＴＰ濃度（１－６；スキーム１）は、２５ｍｇ／ｋｇの用量に対して正規化した

[b]較正曲線の定量化の下限未満では外挿した

【０２８４】

化合物１と比較し化合物１－Ａを投与した場合に心臓を上回る肝臓に対する選択性の増加の効果もまた、図１６Ｂに示す。化合物１－Ａ（３０ｍｇ／ｋｇ）の投与後の活性トリホスフェートの心臓及び肝臓組織レベルを、化合物１（２５ｍｇ／ｋｇ）の投与後の活性トリホスフェートの組織レベルと比較した。活性ＴＰの濃度は、化合物１及び化合物１－Ａの両方に関して、心臓よりも肝臓において高かったが、活性ＴＰは、化合物１と比較して、化合物１－Ａを投与した場合に、心臓よりも肝臓に対してより選択的であった。

【０２８５】

実施例２０．ラット及びサルにおける化合物１－Ａの代謝産物の血漿プロファイル

雄スプラーグドーリーラット及びカニクイザル（用量１つにつき動物３匹）に、単回経口用量の化合物１－Ａを付与した。ジクロルボスで処理した血液試料から調製した血漿の分取量を、化合物１及び代謝産物１－７（スキーム１に示される化合物１－Ａの活性トリホスフェートのヌクレオシド代謝産物）の濃度に関して、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって分析し、薬物動態パラメーターを、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎを使用して決定した。ラットにおける単回５００ｍｇ／ｋｇ用量に関する結果を図１７に示し、サルにおける単回３０ｍｇ／ｋｇ、１００ｍｇ／ｋｇ、又は３００ｍｇ／ｋｇ用量に関する結果を図１８に示す。また、結果を表３０に概要する。

【０２８６】
化合物１－Ａの活性トリホスフェート（ＴＰ）のヌクレオシド代謝産物である代謝産物１－７の高い血漿レベルは、ラット血液中での化合物１の短い半減期（２分未満）に起因して、非常に低い血漿レベルの親ヌクレオチドプロドラッグが観察されるラットにおいてさえ、高レベルのＴＰの形成を示している。代謝産物１－７の持続的な血漿レベルは、ＴＰの長い半減期を反映している。
【０２８７】
サルにおいては、化合物１の血漿曝露（ＡＵＣ）は、ほぼ用量に比例していたのに対して、代謝産物１－７曝露は、用量に比例しているとは言えなかったが、親薬物及び活性ＴＰのヌクレオシド代謝産物の両方に関するＡＵＣ値は、試験した最も高い用量（３００ｍｇ／ｋｇ）にまで増加し続ける。
【０２８８】
ラット及びサルにおける化合物１－Ａの経口投与は、代謝産物１－７（化合物１－Ａの細胞内活性トリホスフェートのヌクレオシド代謝産物）に対する高くて用量依存的な血漿曝露をもたらし、代謝産物１－７曝露は、試験した最も高い用量にまで増加し続け、これらの種において活性ＴＰの実質的な形成を反映していた。
【０２８９】
表３０．単回経口用量の化合物１－Ａ後の化合物１及び代謝産物１－７の血漿レベル

	種	ラット[a]	サル[b]		
	用量（ｍｇ／ｋｇ）	500	30	100	300
化合物１	C_{max}（ng/mL）	60.8	63.5	783	501
	T_{max}（時）	0.25	0.5-2	1-2	204
	$AUC_{0\sim最終}$（時間*ｎｇ／ｍＬ）	78.2	176	1100	1600
代謝産物１－７	C_{max}（ng/mL）	541	42.5	131	93.6
	$AUC_{0\sim最終}$（時間*ｎｇ／ｍＬ）	9640	1620	3030	3660
	T_{max}（時）	6-8	12-24	4	4-24
	$T_{1/2}$（時）	15.3	11.5	15.0	18.8

用量配合：[a]水中に０．５％ＣＭＣ、０．５％Ｔｗｅｅｎ８０；[b]カプセル剤中の粉末

【０２９０】
実施例２１．ミトコンドリア完全性に対する化合物１及び化合物１－Ａの活性トリホスフェートの効果
ヒトミトコンドリアＲＮＡポリメラーゼによる化合物１及び化合物１－Ａ、代謝産物１－６（スキーム１）の活性トリホスフェート（ＴＰ）の取込みの相対的効率を、ソホスブビルの活性ＴＰ及びＩＮＸ－１８９の活性ＴＰの相対的効率と比較した。化合物１及び化合物１－Ａは、それらの活性トリホスフェートが、ソホスブビルのトリホスフェートの効率と類似した効率で、ヒトミトコンドリアＲＮＡポリメラーゼによってあまり取り込まれないため、ミトコンドリア完全性に影響を及ぼす可能性は低く、ＩＮＸ－１８９のトリホスフェートの取込みの相対的効率は、最大５５倍高かった。結果を表３１に示す。ヒトミトコンドリアＲＮＡ依存性ポリメラーゼ（ＰＯＬＲＭＴ）によるこれらのアナログの取込みは、Arnoldら（Sensitivity of Mitochondrial Transcription and Resistance of RNA Polymerase II Dependent Nuclear Transcription to Antiviral Ribonucleotides. PLoS Pathog., 2012, 8, e1003030）に従って決定した。
【０２９１】

表３１．ヒトミトコンドリアＲＮＡポリメラーゼを用いて評価したヌクレオチドアナログに関する動態パラメーター

ヌクレオチドアナログ	K_{pol} (s^{-1})	$K_{d,app}$ (μM)	$K_{pol/Kd,app}$ ($\mu M^{-1}s^{-1}$)	相対的効率*
２’－デオキシ－２’－Ｆ－２’－Ｃ－メチルＵＴＰ（ソホスブビルの活性ＴＰ）	0.00034 ± 0.00005	590 ± 250	$5.8 \times 10^{-7} \pm 2.6 \times 10^{-7}$	1.0×10^{-6}
２’－Ｃ－メチルＧＴＰ（ＩＮＸ－１８９の活性ＴＰ）	0.051 ± 0.002	240 ± 26	$2.1 \times 10^{-4} \pm 0.2 \times 10^{-4}$	5.5×10^{-5}
化合物１及び化合物１－Ａ（代謝産物１－６）の活性ＴＰ	0.0017 ± 0.0002	204 ± 94	$8.3 \times 10^{-6} \pm 4.0 \times 10^{-6}$	2.2×10^{-6}

*相対的効率＝（$K_{pol}/K_{d,app}$）アナログヌクレオチド／（$K_{pol}/K_{d,app}$）天然ヌクレオチド

【０２９２】

実施例２２．ＮＳ５Ｂ配列を含有するレプリコンに対する化合物１の活性

６つの実験室参照株（ＧＴ１ａ、１ｂ、２ａ、３ａ、４ａ及び５ａ）（図１９）から、及び８つのＨＣＶ患者血漿試料（ＧＴ１ａ、１ｂ、２ａ、２ｂ、３ａ－１、３ａ－２、４ａ及び４ｄ）（図２０）から得られる各種ＨＣＶ遺伝子型由来のＮＳ５Ｂ配列を含有するレプリコンのパネルを使用して、化合物１及びソホスブビルの効力を決定した。

【０２９３】

化合物１は、ＨＣＶの臨床株及び実験室株に対して、ソホスブビルよりも強力であった。化合物１は、８０ｎＭ未満のEC_{95}で、野生型臨床分離株に対して、ｉｎ ｖｉｔｒｏで強力な汎遺伝子型抗ウイルス活性を示し、それは、ソホスブビルよりも４倍～１４倍強力である。図２０に示されるように、化合物１に関するEC_{95}値は、試験した全てのＨＣＶ遺伝子型の臨床分離株に対して、ソホスブビルの７分の１～３３分の１であった。化合物１に関するEC_{50}値は、ＨＣＶ遺伝子型１～５の実験室株に対して、ソホスブビルの６分の１～１１分の１であった（図１９）。

【０２９４】

実施例２３．健常なボランティア（パートＡ）及びＧＴ１－ＨＣＶ感染患者（パートＢ）における化合物１－Ａの単回用量漸増（ＳＡＤ）研究

化合物１－Ａを、単回用量漸増（ＳＡＤ）研究において試験して、健常な被験体（パートＡ）におけるその安全性、忍容性、及び薬物動態を測定した。パートＡは、無作為化の二重盲検のプラセボ対照ＳＡＤ研究であった。パートＡにおける健常な被験体に、絶食状態で単回用量の化合物１－Ａ又はプラセボを付与した。被験体は、－１日目から６日目まで診療所からの外出を禁じた（confined）。

【０２９５】

各コホートにおける投与は、２人の被験体（活性１：プラセボ１）を投与の４８時間後に評価した後、コホートの残りに投与するように調整した。各コホートに、昇順で化合物１－Ａを付与した。続くコホートの投与は、先のコホートの利用可能な安全性データ（５日目まで）及び血漿薬物動態データ（２４時間まで）を検討した上で行われた。

【０２９６】

用量増加は、これらのデータを十分検討した後に開始した。先のコホートの薬物動態データ及び安全性データが出たら、コホート３ａ～４ａで評価される用量を、１００ｍｇ以下の増分で調節した。パートＡで評価される総最大用量は、８００ｍｇを超えなかった。パートＡに関する投与レジメンを表３２に示す。

【０２９７】

表３２．研究の化合物１－Ａの投与パートＡに関する投与レジメン

コホート	集団	Ｎ（活性：プラセボ）	化合物１－Ａ（化合物１）*
1a	健常	6:2	５０（４５）ｍｇ×１日
2a	健常	6:2	１００（９０）ｍｇ×１日
3a	健常	6:2	２００（１８０）ｍｇ×１日
4a	健常	6:2	４００（３６０）ｍｇ×１日

*臨床用量は化合物１－Ａに関して表しており、概算の化合物１は、括弧内の同等なベースである

【０２９８】

研究のパートＡ部分における健常なボランティアは、１８歳～６５歳の男性及び女性被験体であった。活性レシピエント及びプラセボレシピエントは、各パートＡコホート内でプールされて、研究盲検を保った。

【０２９９】

また、化合物１－Ａを、単回用量漸増（ＳＡＤ）研究において試験して、ＧＴ１－ＨＣＶ感染患者（パートＢ）におけるその安全性、忍容性、薬物動態、及び抗ウイルス活性を測定した。パートＢにおける被験体に、絶食状態で単回用量の化合物１－Ａを付与した。患者は、－１日目から６日目まで診療所からの外出を禁じた。

【０３００】

パートＢは、パートＡにおけるコホート３ａからの安全性データ（５日目まで）及び血漿薬物動態データ（２４時間まで）を検討した後に開始した。利用可能な安全性データ（５日目まで）及び血漿薬物動態データ（２４時間まで）を、パートＢにおける第１のコホート（コホート１ｂ）に関して検討した後、続くパートＢコホートを登録した。続くパートＢコホートは、パートＡにおける各々の用量からの利用可能な安全性データ及び薬物動態データ並びに先のパートＢコホートからの利用可能な安全性データ（５日目まで）を検討した後にのみ投与された。

【０３０１】

ＨＣＶ感染患者における最大６００ｍｇの用量増加は、これらのデータを十分検討した後に開始した。パートＢに関する投与レジメンを表３３に示す。

【０３０２】

表３３．研究のパートＢにおける化合物１－Ａに関する投与レジメン

コホート	集団	Ｎ（活性）	化合物１－Ａ（化合物１）*
1b	ＧＴ１　ＨＣＶ感染	3	１００（９０）ｍｇ×１日
2b	ＧＴ１　ＨＣＶ感染	3	３００（２７０）ｍｇ×１日
3b	ＧＴ１　ＨＣＶ感染	3	４００（３６０）ｍｇ×１日
4b	ＧＴ１　ＨＣＶ感染	3	６００（５４０）ｍｇ×１日

*臨床用量は化合物１－Ａに関して表しており、概算の化合物１は、括弧内の同等なベースである

【０３０３】

ＨＣＶに感染した患者は、５ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬ以上のウイルス負荷を伴う治療未経験の非肝硬変ＧＴ１感染被験体であった。

【０３０４】

重度の有害事象は記録されず、パートＡもパートＢも、早期中断は必要とされなかった。有害事象は全て、強度が軽度から中程度であり、実験室パラメーター、バイタルサイン、及びＥＣＧを含む用量関連パターンは、明らかではなかった。

【０３０５】

実施例２４．化合物１－Ａの単回用量漸増（ＳＡＤ）研究の結果

化合物１及びヌクレオシド代謝産物１－７の薬物動態を、単回用量の化合物１－Ａ後に

測定した。６００ｍｇ用量の化合物１－Ａ後のＨＣＶ感染患者における代謝産物１－７のＣ$_{24}$トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24時間}$）は、２５．８ｎｇ／ｍＬであり、それは、３００ｍｇ用量の化合物１－Ａ後の血漿濃度用量の２倍を上回る。代謝産物１－７（スキーム１に示される）は、細胞内ホスフェート代謝産物１－４、代謝産物１－５、及び活性種である代謝産物１－６の脱リン酸化によってのみ生成することができる。したがって、代謝産物１－７は、活性種の代替物とみなすことができる。全てのコホートに関する薬物動態データを表３４及び表３５に示す。値は、平均値±ＳＤとして報告し、但し、メジアン（範囲）を報告しているＴ$_{max}$は除く。薬物動態パラメーターは、健常及びＨＣＶ感染患者において同等であった。

【０３０６】

表３４．健常なボランティアにおける単回用量の化合物１－Ａの投与後の化合物１及び代謝産物１－７のヒト薬物動態

	用量（ｍｇ）	C_{max} (ng/mL)	Ｔ$_{max}$（時）	AUC_{tot} (ng*時間/mL)	Ｔ$_{1/2}$（時）	$C_{24時間}$ (ng/mL)
パートＡ、健常な被験体						
化合物１	50	46.4 ±17.6	0.5 (0.5-0.5)	36.4 ± 12.3	0.32 ± 0.02	--
	100	156 ± 96.3	0.5 (0.5-1.0)	167 ± 110	0.53 ± 0.24	--
	200	818 ± 443	0.5 (0.5-3.0)	656 ± 255	0.71 ± 0.16	--
	400	1194 ± 401	0.5 (0.5-1.0)	1108 ± 326	0.86 ± 0.15	--
代謝産物１－７	50	27.9 ± 5.62	3.5 (3.0-4.0)	285 ± 69.4	7.07 ± 4.59	2.28 ± 0.95
	100	56.6 ± 14.0	4.0 (3.0-6.0)	663 ± 242	17.7 ± 14.7	4.45 ± 1.87
	200	111 ± 38.8	5.0 (3.0-6.0)	1524 ± 497	15.9 ± 7.95	13.7 ± 5.09
	400	153 ± 49.4	6.0 (4.0-8.0)	2342 ± 598	15.6 ± 6.37	23.5 ± 6.31

＊２４時間のプロファイルに基づく

【０３０７】

表３５．ＧＴ１－ＨＣＶ感染患者における化合物１－Ａの投与後の化合物１及び代謝産物１－７のヒト薬物動態

	用量（ｍｇ）	C_{max} (ng/mL)	T_{max}（時）	AUC_{tot} (ng*時間/mL)	$T_{1/2}$（時）	$C_{24時間}$ (ng/mL)
化合物１	100	212 ± 32.0	0.5 (0.5-1.0)	179 ± 54.4	0.54 ± 0.12	--
	300	871 ± 590	0.5 (0.5-1.0)	818 ± 475	0.64 ± 0.20	--
	300	2277 ± 893	0.5 (0.5-1.0)	1856 ± 1025	0.84 ± 0.18	--
	400	2675 ± 2114	1.0 (1.0-2.0)	2408 ± 1013	0.86 ± 0.18	--
	600	3543 ± 1649	1.0 (0.5-1.0)	4132 ± 1127	0.70 ± 0.13	--
代謝産物１－７	100	50.2 ± 15.4	6.0 (4.0-6.0)	538 ± 103*	8.4 ± 4.3*	3.60 ± 0.40
	300	96.9 ± 38.9	6.0 (3.0-6.0)	1131 ± 273*	8.1 ± 2.4*	10.9 ± 3.51
	300	123 ± 16.6	4.0 (3.0-6.0)	1420 ± 221	--	18.0 ± 8.83
	400	160 ± 36.7	4.0 (4.0-4.0)	2132 ± 120	11.6 ± 1.21	22.5 ± 3.29
	600	198 ± 19.3	4.0 (4.0-6.0)	2176 ± 116	--	25.8 ± 4.08

＊２４時間のプロファイルに基づく

【０３０８】

化合物１及び代謝産物１－７の平均血漿濃度－時間プロファイルもまた、研究のパートＡ及びパートＢの全てのコホートに関して算出した。図２１は、単回用量の化合物１－Ａ後の化合物１の平均血漿濃度であり、図２２は、単回用量の化合物１－Ａ後の代謝産物１－７の平均血漿濃度である。図２１に示されるように、化合物１は、パートＢからの全てのコホートにおいて、速やかに吸収されて、迅速に／広く代謝された。図２２に示されるように、代謝産物１－７は、主な代謝産物であり、持続した血漿濃度を示した。化合物１の血漿曝露は、用量に関連していたのに対して、代謝産物１－７の曝露は、用量に比例していた。

【０３０９】

パートＢのＨＣＶ感染被験体に関して、ＨＣＶ　ＲＮＡ定量化の測定を、化合物１－Ａの投与前、投与中、及び投与後に実施した。血漿ＨＣＶ　ＲＮＡの決定は、確証された市販のアッセイを用いて実施した。ベースラインは、－１日目及び１日目の平均値（プレ用量）として定義した。単回３００ｍｇ用量の化合物１－Ａ（化合物１　２７０ｍｇと同等）は、ＧＴ１ｂ－ＨＣＶ感染被験体において著しい抗ウイルス活性をもたらした。単回３００ｍｇ用量後の投与の２４時間後の平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は、１．７log_{10}ＩＵ／ｍＬであり、これを、ＧＴ１ａ　ＨＣＶ感染被験体における４００ｍｇのソホスブビル単剤療法の１日後の－２log_{10}ＩＵ／ｍＬ減少と比較する。単回１００ｍｇ用量後の投与の２４時間後の平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は、０．８log_{10}ＩＵ／ｍＬであった。単回４００ｍｇ用量後の平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は、２．２log_{10}ＩＵ／ｍＬであった。研究のパートＢ由来の個々の被験体に関する個々の薬物動態／薬力学分析を図２３Ａ～図２３Ｆに示す。代謝産物１－７濃度を、ＨＣＶ　ＲＮＡ減少濃度に対してプロットし、図２３Ａ～図２３Ｆに示されるように、血漿ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は、血漿代謝産物１－７曝露と相関する。ウイルス応答は、ＧＴ１ｂに対してEC_{95}値よりも大

きい代謝産物１－７血漿濃度で持続される。血漿濃度とＨＣＶ　ＲＮＡ減少レベルとの間の相関関係から、より高い用量の化合物１－Ａを用いた場合に、より高い応答が達成可能であることが示される。

【０３１０】

実施例２５．代謝産物１－７の予測定常状態トラフレベルは、ＨＣＶ　ＧＴ１～４の臨床分離株に対する化合物１のＥＣ$_{95}$値を超える

図２４に示されるように、ヒトにおける化合物１－Ａの投与（６００ｍｇ　ＱＤ（遊離塩基５５０ｍｇと同等）及び４５０ｍｇ　ＱＤ（遊離塩基４００ｍｇと同等））後の代謝産物１－７の定常状態トラフ血漿レベル（Ｃ$_{24,ss}$）を予測して、試験した全ての臨床分離株に対してｉｎ　ｖｉｔｒｏで化合物１のＥＣ$_{95}$と比較して、定常状態血漿濃度がＥＣ$_{95}$よりも一貫して高く、ｉｎ　ｖｉｖｏで試験した任意又は全ての臨床分離株に対して高い有効性をもたらすかどうかを決定した。化合物１に関するＥＣ$_{95}$は、化合物１－ＡのＥＣ$_{95}$と同じである。化合物１－Ａが有効であるためには、代謝産物１－７の定常状態トラフ血漿レベルが、ＥＣ$_{95}$を超えるべきである。

【０３１１】

図２４に示されるように、試験した全ての臨床分離株に対する化合物１－ＡのＥＣ$_{95}$は、およそ１８ｎＭ～２４ｎＭの範囲であった。

【０３１２】

図２４に示されるように、ヒトにおける４５０ｍｇ　ＱＤ（遊離塩基４００ｍｇと同等）の用量の化合物１－Ａは、定常状態トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24,ss}$）およそ４０ｎｇ／ｍＬをもたらす。ヒトにおける６００ｍｇ　ＱＤ（遊離塩基５５０ｍｇと同等）の用量の化合物１－Ａは、定常状態トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24,ss}$）およそ５０ｎｇ／ｍＬをもたらす。

【０３１３】

したがって、代替物である代謝産物１－７の定常状態血漿濃度は、試験した全ての臨床分離株（治療するのが困難であるＧＴ３ａでさえ）に対してほぼ２倍のＥＣ$_{95}$であり、優れた性能を示している。

【０３１４】

対比して、治療ヌクレオチドソホスブビルの標準物質のＥＣ$_{95}$は、試験した全てのＨＣＶ臨床分離株に対して５０ｎＭ～２６５ｎＭであり、ＥＣ$_{95}$は、２つの分離株ＧＴ２ａ及びＧＴ２ｂのみに関して、市販投与量４００ｍｇでの予測定常状態濃度未満である。ソホスブビルの市販投与量４００ｍｇに関するＥＣ$_{95}$は、他の臨床分離株ＧＴ１ａ、ＧＴ１ｂ、ＧＴ３ａ、ＧＴ４ａ、及びＧＴ４ｄに関する予測定常状態濃度よりも高い。

【０３１５】

化合物１－Ａ　４５０ｍｇの定常状態トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24,ss}$）を、３００ｍｇの定常状態トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24,ss}$）を使用して予測した。３００ｍｇでの平均定常状態トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24,ss}$）は、２６．４ｎｇ／ｍＬであり、したがって、計算値は、２６．４＊４５０／３００＝３９．６ｎｇ／ｍＬであった。

【０３１６】

６００ｍｇ定常状態トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24,ss}$）を、３つのアプローチを使用して予測した：１）６００ｍｇ１日目のＣ$_{24}$平均値は、２５．８ｎｇ／ｍＬであり、定常状態に到達するには６０％増加が想定された。したがって、計算値は、２５．８＊１．６＝４１．３ｎｇ／ｍＬであった；２）４００ｍｇ１日目のＣ$_{24}$平均値は、２２．５ｎｇ／ｍＬであり、定常状態に到達するには６０％増加が想定された。用量に比例したＰＫを考慮すると、計算値は、２２．５＊１．６＊６００／４００＝５４ｎｇ／ｍＬであった；及び３）３００ｍｇの定常状態トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24,ss}$）は、２６．４ｎｇ／ｍＬであり、比例したＰＫが想定された。したがって、計算値は、２６．４＊２＝５２．８ｎｇ／ｍＬであった。６００ｍｇの定常状態トラフ血漿濃度（Ｃ$_{24,ss}$）は、３つのデータ点の平均値である（（４１．３＋５４＋５２．８）／３＝４９．３ｎｇ／ｍＬ）。単回用量後のＣ$_{24}$と比較して、一般的に、定常状態でのＣ$_{24}$において約６０％増加がみら

れる。

【０３１７】

図２４における有効性及び薬物動態定常状態パラメーターを比較するデータは、Ｃ型肝炎の治療用の化合物１－Ａの予想外の治療的重要性を実証している。実際に、化合物１－Ａの投与後の予測定常状態血漿レベルは、試験した全ての遺伝子型に関してEC_{95}よりも少なくとも２倍高いと予測され、ＧＴ２に対しては３倍～５倍強力である。このデータにより、化合物１－Ａが、ヒトにおいて強力な汎遺伝子型抗ウイルス活性を有することが示される。図２４に示されるように、ＧＴ１、ＧＴ３、及びＧＴ４でのソホスブビルのEC_{95}は、１００ｎｇ／ｍＬよりも高い。したがって、驚くべきことに、化合物１－Ａは、類似した剤形のソホスブビルによって達成される定常状態トラフ濃度（およそ１００ｎｇ／ｍＬ）よりも低い定常状態トラフ濃度（４０ｎｇ／ｍＬ～５０ｎｇ／ｍＬ）を送達する剤形で、ＨＣＶに対して活性である。

【０３１８】

実施例２６．化合物１－Ａの安全性／忍容性、薬物動態（ＰＫ）、及び抗ウイルス活性を評価する３部研究

安全性／忍容性、薬物動態（ＰＫ）、及び抗ウイルス活性を評価するために化合物１－Ａを用いた３部研究を行った。３つのパートには、１）ＮＣ（非肝硬変） ＧＴ１ ＨＣＶ感染患者における最大６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）の７日間にわたる１日１回（ＱＤ）での複数回投与（パートＣ）；２）ＮＣ ＧＴ３ ＨＣＶ感染患者における６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）の７日間にわたるＱＤでの投与（パートＤ）；及び３）ＧＴ１、ＧＴ２、又はＧＴ３のいずれかのＨＣＶ感染症を有するチャイルド・ピューＡ（ＣＰＡ）肝硬変患者のコホートにおける６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）の７日間にわたるＱＤでの投与（パートＥ）が含まれていた。用量は化合物１－Ａ塩ベースとして投与した。遊離塩基の化合物１の相当量をしばしば括弧内に示す。

【０３１９】

パートＣは、３つのコホートに分けた無作為化の二重盲検のプラセボ対照ＭＡＤ研究であった。被験体に１５０ｍｇ、３００ｍｇ、又は６００ｍｇの化合物１－Ａ又はプラセボを７日間にわたって絶食状態で与えた。用量増加は、データを十分検討した後にのみ開始した。パートＤ及びパートＥは、患者に６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）を７日間にわたって絶食状態で投与する非盲検研究であった。

【０３２０】

ＨＣＶ感染患者は、ＨＣＶ ＲＮＡ≧５log_{10}ＩＵ／ｍＬの治療未経験患者であった。ＨＣＶ ＲＮＡは、ＣＯＢＡＳ（商標） ＡｍｐｌｉＰｒｅｐ ＴａｑＭＡＮ（商標） ｖ２．０を用い、ＬＬＱを１５ＩＵ／ｍＬとして定量化した。血漿薬物レベルは、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを用いて測定した。ベースラインＨＣＶ ＲＮＡは、５００ｍｇの化合物１－Ａを投与した患者の全コホートにおいて平均６ｌｏｇ超であった。肝硬変は、事前の肝生検又は１２．５ｋＰａを超えるフィブロスキャンによって確認した。平均ベースラインフィブロスキャンは、パートＣ、パートＤ、及びパートＥで６００ｍｇ相当量の化合物１－Ａを投与した患者において、それぞれ６．３ｋＰａ、６．８ｋＰａ、及び１７．６ｋＰａであった。登録された被験体の平均年齢は、非肝硬変ＧＴ１ｂ ６００ｍｇ投与コホート、非肝硬変ＧＴ３コホート、及び肝硬変コホートにおいて、それぞれ４４歳、３９歳、及び５６歳であった。

【０３２１】

パートＡ及びパートＢは、以前に実施され、国際公開第２０１８／１４４６４０号に記載されている。パートＡ及びパートＢは、単回用量漸増（ＳＡＤ）研究であった。パートＡにおいては、健常な被験体に最大４００ｍｇの化合物１－Ａ（３６７ｍｇの化合物１に相当する）を与え、パートＢにおいては、ＧＴ１ ＮＣ ＨＣＶ感染被験体に最大６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）を単回投与した。

【０３２２】

実施例２７．化合物１－Ａの研究の結果

重度の有害事象（ＡＥ）、用量制限毒性、又は早期中断は報告されなかった。化合物１－Ａは、試験した最高用量（６００ｍｇ塩形態）まで７日間にわたって忍容性が良好であった。観察された唯一のパターンは、プラセボと比較して、化合物１－Ａが投与された被験体において、主に低グレードの脂質異常（コレステロール及びトリグリセリドの増加）の発生率がより高かったことである。しかしながら、この観察結果は、ＨＣＶ感染被験体においてＤＡＡ療法を開始すると、ＨＣＶクリアランスに伴い脂質が急速に増加することを示す以前に発表されたデータと一致している。加えて、肝損傷を示唆する所見は認められなかった。ＡＬＴ／ＡＳＴ値は、化合物１－Ａが投与された被験体において治療期間中に経時的に減少した。最後に、ＡＥ、実験室パラメーター、ＥＣＧ及びバイタルサインの分析の際に他の臨床的に関連する用量関連パターンは認められなかった。

【０３２３】

パートＢにおいて、ＨＣＶ　ＲＮＡの平均最大減少を決定するために９２ｍｇ、２７５ｍｇ、３６８ｍｇ、又は５５０ｍｇの化合物１相当量の化合物１－Ａの単回投与を、投与コホート（各コホートについてｎ＝３）に分けられた非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染被験体に行い、その結果を図２５及び表３６に示す。６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）の単回投与を非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染被験体（ｎ＝３）に行うと、平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は２．３ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬとなり、このコホートにおける個々の最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は、２．１ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬ、２．３ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬ、及び２．６ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬとなった。

【０３２４】

表３６．化合物１－Ａの単回投与後のＧＴ１ｂ　ＨＣＶ患者におけるベースラインからのＨＣＶ　ＲＮＡの変化

投与コホート （化合物１相当量の化合物１－Ａ）	平均（個々）最大減少 （ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍｌ）
92 mg	0.8 (0.6, 0.8, 0.9)
275 mg	1.7 (1.1, 1.8, 2.2)
368 mg	2.2 (1.8, 2.2, 2.6)
550 mg	2.3 (2.1, 2.3, 2.6)

【０３２５】

パートＣにおいて、非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染被験体（ｎ＝６）における用量関連抗ウイルス活性が投与の７日後に観察され、平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は最大４．４ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬであった。５０％の被験体がＬＯＱ未満のＨＣＶ　ＲＮＡに達した。図２６は、プラセボ、１５０ｍｇ、３００ｍｇ、又は６００ｍｇの化合物２を１日１回（ＱＤ）与えた被験体におけるベースラインからの平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化のグラフである。平均最大減少が、１５０ｍｇ、３００ｍｇ、又は６００ｍｇの化合物１－Ａを１日１回（ＱＤ）与えた３つのコホートにおいて投与の７日後に観察された。

【０３２６】

パートＤにおいて、非肝硬変ＧＴ３　ＨＣＶ感染被験体（ｎ＝６）における強力な抗ウイルス活性が観察され、平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は４．５ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬであった。６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）の初回投与後の平均ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は２．４ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬであり、１人の被験体が初回投与後４日以内にＬＯＱ未満のＨＣＶ　ＲＮＡに達した。

【０３２７】

パートＥのＣＰＡ肝硬変ＨＣＶ感染被験体における抗ウイルス活性は、非肝硬変ＧＴ１ｂ及びＧＴ３コホートと同様であった。パートＥにおいて、肝硬変ＨＣＶ感染患者の平均

最大ＨＣＶ　ＲＮＡ減少は、４．６ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬであった。これらの集団におけるベースラインからの平均ＨＣＶ　ＲＮＡ変化を図２７に示す。比較のために、漸増用量コホート（パートＣ、非肝硬変ＧＴ１ｂ　ＨＣＶ感染患者）の曲線を図２６に示し、全ての６００ｍｇ　ＱＤコホート（パートＣ／Ｄ／Ｅ）の曲線を図２７に含める。各コホートにおいて観察された代謝産物１－７の抗ウイルス活性を表３９Ａ、表３９Ｂ、及び表３９Ｃにまとめる。

【０３２８】

パートＣ、パートＤ、及びパートＥの平均最大ＨＣＶ　ＲＮＡ変化を表３７に示す。図２８Ａ～図２８Ｃは、パートＣからのＧＴ１　ＨＣＶ感染症を有する非肝硬変被験体、パートＤからのＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する非肝硬変被験体、及びパートＥからのＧＴ１／ＧＴ２／ＧＴ３　ＨＣＶを有する肝硬変被験体の平均最大減少を比較するグラフである。投与の７日後の平均最大減少は、被験体がＧＴ１　ＨＣＶに感染しているか又はＧＴ３　ＨＣＶに感染しているか、及び被験体が肝硬変であるか又は非肝硬変であるかにかかわらず、被験体について同様であった。これら全てのコホートにおける抗ウイルス活性の要約を表３７及び表３８に示す。肝硬変被験体において重度の早期ウイルス応答が観察され、ＧＴ１　ＨＣＶ被験体及びＧＴ３　ＨＣＶ被験体について、最初の２４時間以内にそれぞれ２．４ｌｏｇ$_{10}$及び２．２ｌｏｇ$_{10}$のＨＣＶ　ＲＮＡ減少がもたらされた。代謝産物１－７の６００ｍｇ　ＱＤ投与を受けた５人の被験体（パートＣにおける３人の被験体（５０％）並びにパートＤ及びパートＥの各々で１人の被験体（１７％））が、研究における定量下限を下回るＨＣＶ　ＲＮＡレベルに達した。

【０３２９】

表３７．パートＢ、パートＣ、パートＤ、及びパートＥにおける最大ＨＣＶ　ＲＮＡ変化

	パートＣ				パートＤ	パートＥ
エンドポイント、ｌｏｇ$_{10}$ＩＵ／ｍＬ	プラセボ Ｎ＝６	１５０ｍｇ／日の化合物２ Ｎ＝６	３００ｍｇ／日の化合物２ Ｎ＝６	６００ｍｇ／日の化合物２ Ｎ＝６	６００ｍｇ／日の化合物２ Ｎ＝６	６００ｍｇ／日の化合物２ Ｎ＝６
ベースラインから２４時間までの平均±ＳＤ　ＨＣＶ　ＲＮＡ変化	0.0 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.9 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.3 ± 0.3	2.4 ± 0.2
ベースラインからの平均±ＳＤ　ＨＣＶ　ＲＮＡ最大変化	0.4 ± 0.1 (0.2-0.5)＊	2.6 ± 1.1 (1.5-3.7)＊	4.0 ± 0.4 (3.5-4.4)＊	4.4 ± 0.7 (3.7-5.1)＊	4.5 ± 0.3 (4.1-5.0)＊	4.6 ± 0.5
ベースラインからの個々のＨＣＶ　ＲＮＡの最大変化	0.3, 0.3, 0.4, 0.4, 0.5, 0.6	1.7, 1.8, 1.8, 2.7, 3.0, 4.5	3.4, 3.7, 3.9, 4.2, 4.2, 4.5	3.5, 4.0, 4.1, 4.3, 5.2, 5.3	4.2, 4.4, 4.4, 4.5, 4.5, 5.0	GT1b：4.0, 4.0, 4.5 GT2：4.8 GT3：5.0, 5.2

＊９５％　Ｃ．Ｉ．

【０３３０】

表３８．６００ｍｇの化合物１－Ａについてのパート Ｃ、パート Ｄ、及びパート Ｅにおける化合物１－Ａの抗ウイルス活性の要約

投与コホート	２４時間後の平均減少（log_{10}ＩＵ／ｍＬ）	平均（個々）最大減少（log_{10}ＩＵ／ｍＬ）	HCV RNA ＜ LOQ (15 IU/mL)
ＧＴ１、非肝硬変 (n=6)	2.1	4.4 (3.5, 4.0. 4.1, 4.3, 5.2, 5.3)	3/6
ＧＴ３、非肝硬変 (n=6)	2.4	4.5 (4.2, 4.4, 4.5, 4.5, 5.0)	1/6
ＧＴ１、チャイルド・ピューＡ (n=3)	2.4	4.2 (4.0, 4.1, 4.5)	1/3
ＧＴ３、チャイルド・ピューＡ (n=1)	2.2	4.8 (n=1)	0/1

【０３３１】
化合物１－Ａの遊離塩基である化合物１は、急速かつ良好に吸収され、尿回収率に基づく推定吸収率は約５０％であった。絶食状態における７日間の反復ＱＤ投与後に、化合物１は迅速に吸収され、続いて急速な代謝活性化が見られた。

【０３３２】
パートＣにおける７日間の毎日の投与後に、化合物１は短い半減期を示し、経時的に蓄積しなかった。化合物１の血漿曝露は、１５０ｍｇから３００ｍｇまでは用量比例をわずかに上回り、その後はほぼ用量比例であった。代謝産物１－７の血漿ピーク及び総曝露は、１５０ｍｇから３００ｍｇまでは用量比例であり、３００ｍｇから６００ｍｇまでは用量比例を下回ったが、代謝産物１－７のトラフレベルは、研究した用量範囲においてほぼ用量比例であった。代謝産物１－７トラフレベルに基づくと、３回又は４回目の投与後に定常状態ＰＫに本質的に達した。代謝産物１－７の形成は、投与のおよそ６時間後にピークに達し、代謝産物１－７は、長い半減期（約１３時間～３０時間）を示し、１日１回（ＱＤ）の投与が支持された。長い半減期により、定常状態に達する際の所望のより高い代謝産物１－７のトラフ（５０％～６０％）が得られた（活性トリホスフェート１－６は、細胞から遊離しないため血漿中で測定可能ではなく、したがって血漿中で測定可能な１－７は、トリホスフェート１－６の代替物として作用し、細胞内の活性トリホスフェートを反映する）。

【０３３３】
代謝産物１－７濃度の定常状態には、ＮＣ被験体においては３日目又は４日目、肝硬変を有する被験体においては５日目までに達した。全体として、軽度の肝障害は、血漿曝露に基づく化合物１－ＡのＰＫに顕著な影響を与えなかった。代謝産物１－７の総曝露及びトラフ曝露に対する食物の影響は観察されなかった。

【０３３４】
図２９は、１３８ｍｇ／日のＱＤの化合物１相当量の化合物１－Ａを与えたＧＴ１　ＨＣＶ感染症を有する非肝硬変被験体、２７５ｍｇ／日のＱＤの化合物１相当量の化合物１－Ａを与えたＧＴ１　ＨＣＶ感染症を有する非肝硬変被験体、６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）を与えたＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する非肝硬変被験体、及び６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）を与えたＧＴ１又はＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する肝硬変被験体を比較する、定常状態での代謝産物１

－７の平均血漿濃度－時間プロファイルのグラフである。代謝産物１－７の血漿レベルは、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを用いて測定した。

【０３３５】

表３９Ａ、表３９Ｂ、及び表３９Ｃは、研究に登録された被験体の平均ＰＫ結果を示す。表３９Ａ～表３９Ｃ及び図２９に示されるように、代謝産物１－７のＰＫは、非肝硬変被験体及び肝硬変被験体において同様である。

【０３３６】

表３９Ａ．１日目及び定常状態（ＳＳ）での化合物１及び代謝産物１－７のC_{max}及びT_{max}

分析物	パート	用量（ｎ）（ｍｇ／日）	C_{max}（ng/mL）		T_{max}（時）	
			１日目	SS	１日目	SS
化合物１	C	150（6）	573 ± 280	462 ± 409	0.5（0.5-1.0）	1.0（0.5-1.0）
		300（6）	2277 ± 893	1834 ± 1313	0.5（0.5-0.9）	0.5（0.4-1.0）
		600（6）	4211 ± 2302	3604 ± 1742	0.5（0.5-0.5）	0.5（0.5-1.0）
	D	600（6）	3971 ± 1943	4144 ± 2280	0.5（0.5-0.5）	0.5（0.5-1.0）
	E	600（6）	3412 ± 2175	3192 ± 2085	0.5（0.5-1.0）	0.5（0.5-1.0）
代謝産物１－７	C	150（6）	75.6 ± 15.4	81.1 ± 33.9	4.0（4.0-6.0）	4.0（4.0-8.0）
		300（6）	123 ± 16.6	220 ± 203	4.0（2.9-6.0）	4.0（2.0-5.9）
		600（6）	197 ± 57.1	233 ± 42.9	5.0（4.0-6.0）	4.0（4.0-6.0）
	D	600（6）	195 ± 42.9	263 ± 104	5.0（3.0-6.0）	4.0（4.0-6.0）
	E	600（6）	201 ± 68.1	255 ± 95.4	5.0（3.0-6.0）	6.0（4.0-6.0）

【０３３７】

表３９Ｂ．１日目及び定常状態（ＳＳ）での化合物１及び代謝産物１－７についてのＡＵＣ及び$T_{1/2}$

分析物	パート	用量（ｎ）（ｍｇ／日）	ＡＵＣ#（ｎｇ／ｍＬ×時）		$T_{1/2}$（時）	
			１日目	SS	１日目	SS
化合物１	C	150 (6)	492 ± 141	475 ± 301	0.62 ± 0.11	0.64 ± 0.20
		300 (6)	1947 ± 1120	1510 ± 976	0.80 ± 0.18	0.73 ± 0.15
		600 (6)	3335 ± 1502	4036 ± 2093	0.86 ± 0.11	0.85 ± 0.12
	D	600 (6)	3333 ± 1241	3754 ± 2275	0.73 ± 0.12	0.83 ± 0.06
	E	600 (6)	3323 ± 1467	3527 ± 1605	0.86 ± 0.18	0.81 ± 0.12
代謝産物１－７	C	150 (6)	800 ± 213	962 ± 409		12.5 ± 6.33
		300 (6)	1414 ± 220	1828 ± 453		24.5 ± 15.3
		600 (6)	2204 ± 486	2839 ± 572		28.9 ± 14.4
	D	600 (6)	2253 ± 595	3117 ± 1048		27.9 ± 18.3
	E	600 (6)	2625 ± 873	3569 ± 1214		24.4 ± 9.81

#化合物１のAUC_{inf}及び代謝産物１－７のAUC_{τ}

【０３３８】

表３９Ｃ．１日目及び定常状態（ＳＳ）での化合物１及び代謝産物１－７についての$C_{24時間}$

分析物	パート	用量（ｎ）（ｍｇ／日）	$C_{24時間}$*（ng/mL）	
			１日目	SS*
化合物１	C	150 (6)		
		300 (6)		
		600 (6)		
	D	600 (6)		
	E	600 (6)		
代謝産物１－７	C	150 (6)	8.08 ± 3.48	12.8 ± 4.45
		300 (6)	18.0 ± 8.83	26.1 ± 7.56
		600 (6)	27.5 ± 5.21	46.9 ± 15.5
	D	600 (6)	30.1 ± 10.9	37.8 ± 11.4
	E	600 (6)	41.6 ± 12.9	69.9 ± 18.5

*代謝産物１－７についてのC_{24}のみを報告した；定常状態でのC_{24}は７２時間、９６時間、１２０時間、１４４時間及び１６８時間でのC_{24}の平均であった。

【０３３９】

図３０Ａ～図３０Ｄは、ＧＴ１　ＨＣＶ感染症を有する非肝硬変被験体（図３０Ａ）、ＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する非肝硬変被験体（図３０Ｂ）、ＧＴ１　ＨＣＶ感染症を有する肝硬変被験体（図３０Ｃ）、及びＧＴ３　ＨＣＶ感染症を有する肝硬変被験体（図３０Ｄ）のＰＫ／ＰＤ分析である。左ｙ軸は平均代謝産物１－７濃度であり、右ｙ軸は平均

ＨＣＶ　ＲＮＡ減少である。破線の横線（－－－－－）は、化合物１のＥＣ$_{95}$値を表し、ドットはC_{τ}、すなわち６００ｍｇの化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）の後の代謝産物１－７の定常状態血漿トラフレベルを表す。図３０Ａ～図３０Ｄに示されるように、代謝産物１－７の定常状態血漿トラフレベルは、非肝硬変被験体及び肝硬変被験体においてＨＣＶ　ＧＴ１及びＧＴ３を阻害する化合物１のＥＣ$_{95}$を一貫して超えている。肝硬変患者における代謝産物１－７の定常状態血漿トラフレベルは４５．７ｎｇ／ｍＬであり、ＨＣＶ　ＧＴ１、ＧＴ２、及びＧＴ３における化合物１のＥＣ$_{95}$は、それぞれおよそ２１．７ｎｇ／ｍＬ、１１．６ｎｇ／ｍＬ、及び１７．５ｎｇ／ｍＬ相当量の代謝産物１－７である。図３０Ａ～図３０Ｄはまた、抗ウイルス活性が血漿曝露と相関することを示す。

【０３４０】

代謝産物１－７のＡＵＣをＨＣＶ　ＲＮＡ減少に対してプロットすることによって生成したＥ$_{max}$モデルを用いて、２０００ｎｇ／ｍＬ×時間以上の代謝産物１－７曝露が、化合物１－ＡのＱＤ投与の７日後に少なくとも４ｌｏｇ単位の最大ウイルス負荷減少をもたらすと予測した（図３１）。６００ｍｇ用量の化合物１－Ａ（５５０ｍｇの化合物１に相当する）は、非肝硬変被験体及び肝硬変被験体において一貫してこの閾値に達し、５５０ｍｇＱＤの化合物１（６００ｍｇの化合物１－Ａに相当する）が最大ウイルス負荷減少をもたらすことが示される。

【０３４１】

実施例２８．化合物１－Ａの配合の説明及び製造

化合物１－Ａの錠剤（５０ｍｇ及び１００ｍｇ）に関する代表的な非限定的バッチ配合を表４０に提示する。錠剤は、図３２に示されるように、直接的な圧縮プロセスを使用して、共通ブレンドから生産された。

【０３４２】

表４０．５０ｍｇ及び１００ｍｇの化合物１－Ａ錠剤の配合

原材料	% w/w	ｇ／バッチ	Ｍｇ／単位	
			５０ｍｇ錠	１００ｍｇ錠
化合物１－Ａ	50.0	180.0	50.0	100.0
微結晶性セルロース、ＵＳＰ／ＮＦ、ＥＰ	20.0	72.0	20.0	40.0
ラクトース一水和物、ＵＳＰ／ＮＦ、ＢＰ、ＥＰ、ＪＰ	24.0	86.4	24.0	48.0
クロスカルメロースナトリウム、ＵＳＰ／ＮＦ、ＥＰ	5.0	18.0	5.0	10.0
ステアリン酸マグネシウム、ＵＳＰ／ＮＦ、ＢＰ、ＥＰ、ＪＰ	1.0	3.6	1.0	2.0
総計			100.0	200.0

【０３４３】

化合物１－Ａは、現状のままのアッセイに基づいて調節され、調節は、微結晶性セルロースのパーセントで行われた。化合物１－Ａ及び賦形剤（微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、及びクロスカルメロースナトリウム）を篩にかけて、Ｖ－ブレンダー（PK Blendmaster、０．５Ｌ容のボウル）に入れて、２５ｒｐｍで５分間混合した。次に、ステアリン酸マグネシウムを篩にかけて、添加して、ブレンドを更に２分間混合した。共

通ブレンドは、５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠を生産する際に使用するために分割した。続いて、滑沢ブレンドを、シングルパンチリサーチ錠剤プレス（Ｋｏｒｓｃｈ ＸＰ１）及び重力粉末供給機を使用して、１０錠／分の速度で圧縮した。丸型標準凹面６ｍｍツーリング及び３．５ｋＮの力を使用して、５０ｍｇ錠を生産した。８ｍｍ丸型標準凹面ツーリング及び３．９ｋＮ～４．２ｋＮの力を使用して、１００ｍｇ錠を生産した。５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の緒元を表４１に示す。

【０３４４】

表４１．化合物１－Ａの５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の緒元

	５０ｍｇ錠	１００ｍｇ錠
平均重量（ｎ＝１０）	100±5 mg	200±10 mg
個々の重量	100±10 mg	200±20 mg
硬度	5.3 kp	8.3 kp
崩壊	１５分未満	１５分未満
摩損度	NMT 0.5%	NMT 0.5%

【０３４５】

上述するように生産した５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠を、３つの条件：５℃（冷蔵）、２５℃／６０％ＲＨ（外気）、及び４０℃／７５％（加速）下で６ヵ月の安定性研究に付した。５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠はともに、試験した３つ全ての条件下で、化学的に安定であった。

【０３４６】

冷蔵条件（５℃）下で、５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠はともに、Ｔ＝０からＴ＝６ヵ月まで外観が変化しない白色固体のままであった。６ヵ月の研究全体にわたって、５０ｍｇ錠又は１００ｍｇ錠の何れにも０．０５％を超える不純物は報告されなかった。６ヵ月後の含水量もまた、両方の錠剤に関して３．０％ｗ／ｗ未満であった。錠剤を外気条件（２５℃／６０％ＲＨ）に付した場合にも、同様の結果が報告され、６ヵ月全体にわたって、両方の錠剤に関して０．０５％を超える不純物は報告されず、含水量は、６ヵ月時点で３．０％ｗ／ｗを超えなかった。錠剤を加速条件（４０℃／７５％ＲＨ）に付した場合、５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の外観は、白色の丸型錠剤から変化しなかった。３ヵ月後に１つの不純物が報告されたが、不純物は、ほんの０．０９％であった。第２の不純物が６ヵ月後に報告されたが、不純物パーセントは全体で、５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の両方に関して、ほんの０．２１％であった。含水量は、６ヵ月で、５０ｍｇ錠に関しては３．４％ｗ／ｗ、また１００ｍｇ錠に関しては３．２％ｗ／ｗであった。

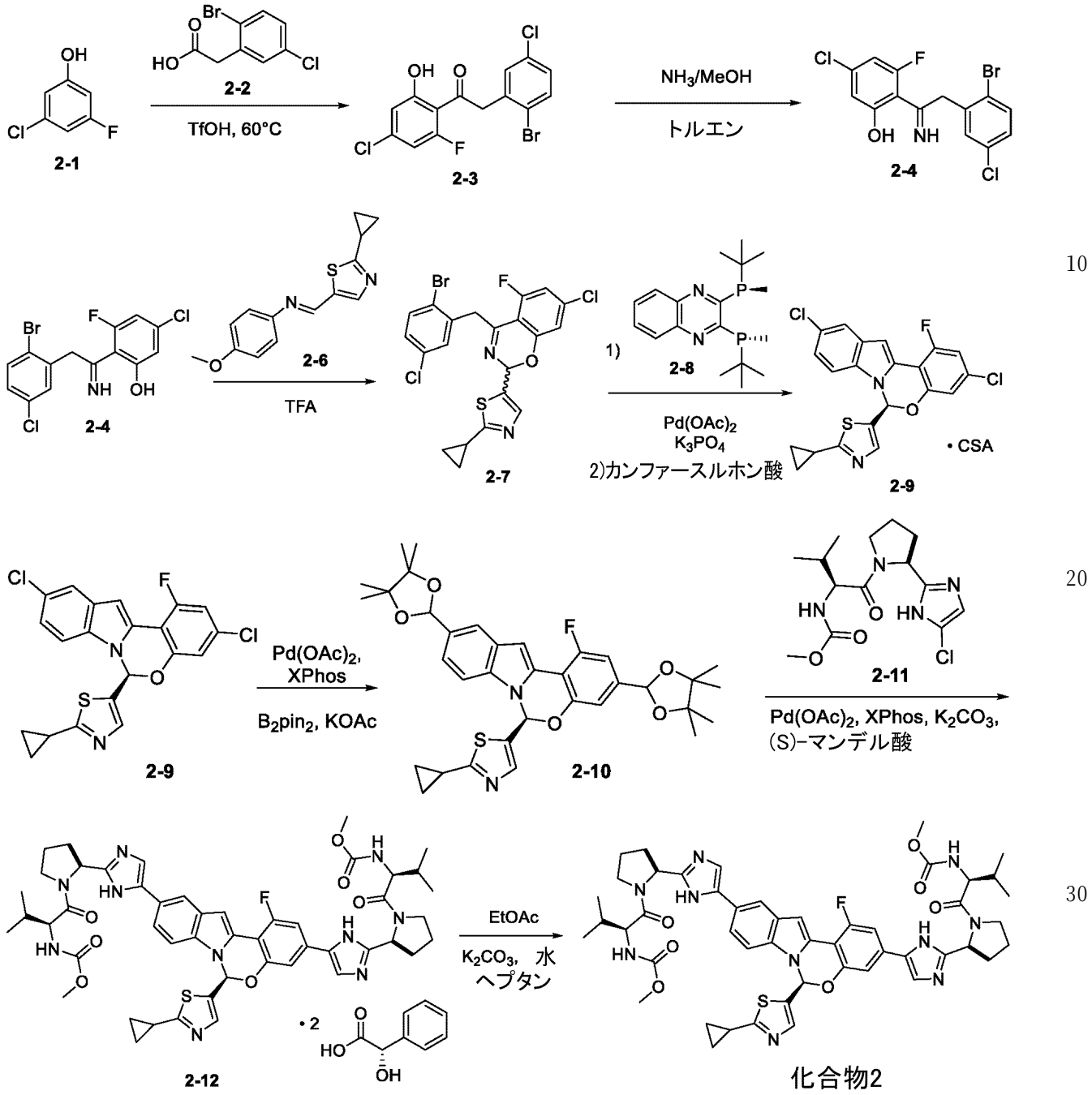
【０３４７】

別個の研究において、外気条件（２５℃／６０％ＲＨ）での化合物１－Ａの５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の安定性を、９ヵ月にわたって測定した。５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の外観は、９ヵ月にわたって白色丸型錠剤から変化しなかった。５０ｍｇ錠中の不純物は、９ヵ月後に０．１０％未満であり、１００ｍｇ錠中の不純物は、０．０５％未満であった。９ヵ月後の５０ｍｇ錠及び１００ｍｇ錠の含水量は、それぞれ、ほんの２．７％ｗ／ｗ及び２．６％ｗ／ｗであった。

【０３４８】

実施例２９：化合物２の合成

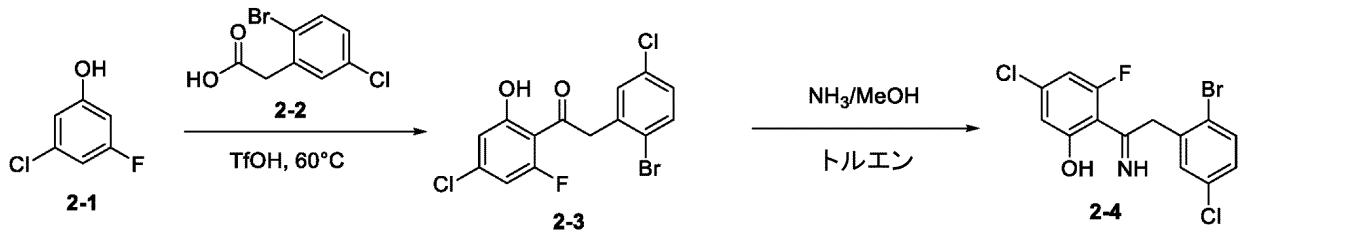
【化２０】



【０３４９】

化合物２－９の合成

【化２１】



２５０ｍＬ丸底フラスコに３－クロロ－５－フルオロフェノール（化合物２－１）及び２－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）酢酸（化合物２－２　２０．０２ｇ、８０．０ｍｍｏｌ）を添加し、ＴｆＯＨ（９１ｍＬ）と混合し、窒素雰囲気下にて６０℃に加熱し

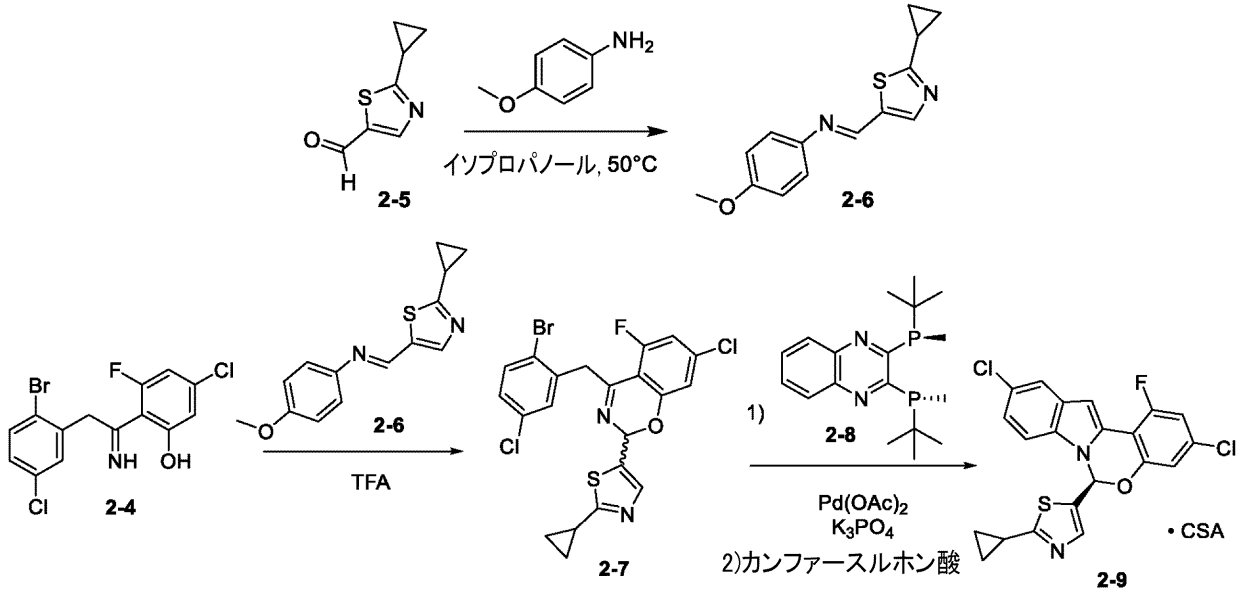
た。この温度で１６時間撹拌した後、混合物を室温に冷却し、氷／水浴内で冷却したイソプロパノール（５００ｍＬ）に２０分かけて注いだ。得られたスラリーを、１０分かけて添加した水（１２５ｍＬ）で希釈した。氷／水浴内で３０分間エージングした後、混合物を濾過し、回収した固体を４：１のイソプロパノール／水（５０ｍＬ）で洗浄した。固体を真空中で乾燥させ、化合物２－３（２０．１４ｇ、５３．３ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。

【０３５０】

化合物２－３（２．０３ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を２－メチルテトラヒドロフラン（２０．３ｍＬ、１０倍容量）に取り込み、この溶液にメタノール中のアンモニア（７Ｎの１１．５１ｍＬ、８１ｍｍｏｌ、１５当量）を添加した。得られた溶液を室温で１６時間エージングした後、２５ｍＬの溶媒を除去して濃縮し、スラリーをトルエン（７０ｍＬ）で処理した。次に、得られた溶液を再蒸留して更に３５ｍＬの溶媒を除去し、２０倍容量のトルエン中の化合物２－５の最終溶液を得た。この溶液を更に精製することなく使用した。

【０３５１】

【化２２】



空気冷却器を備える１Ｌ丸底フラスコに化合物２－５（２５ｇ、１６３ｍｍｏｌ）、４－メトキシアニリン（２２．１ｇ、１８０ｍｍｏｌ）、及びイソプロパノール（２５０ｍＬ）を入れた。得られたスラリーを５０℃に温め、３．５時間撹拌し、その間に沈殿物が形成された。得られたスラリーを０℃に冷却し、１時間エージングし、濾過した。フラスコ及びパッドを０℃のイソプロパノール（８４ｍＬ）で２回すすぎ、固体を５０℃の真空オーブン内で一定重量まで乾燥させ、化合物２－６（３９．０ｇ、収率９３％）を得た。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.19 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)－イミン配置は決定されず、便宜上、（Ｅ）とした。

【０３５２】

磁気撹拌子、温度プローブ、及び窒素入口を備える３つ口丸底フラスコに化合物２－６（７．５４ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）を入れ、トルエン中の化合物２－４の溶液（５．７２重量％、１７４．８ｇ、２６．５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁液を固体が溶解するまで室温で撹拌し、得られた溶液を、氷／水浴を用いて冷却した。内部温度を５℃未満に維持しながらＴＦＡ（２．４５ｍＬ、３１．８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温まで温めながら氷／水浴内で１６時間撹拌した。得られたスラリーを濾過し、フラスコ及びパッドをトルエン（２７ｍＬ）で洗浄し、有機溶液を$NaHCO_3$水溶液（４重量

％、５４ｍＬ）及び水（５４ｍＬ）で洗浄した。有機層を真空中で約２５ｍＬまで濃縮し、イソプロパノール（１１０ｍＬ）で希釈し、真空中で約５０ｍＬの総容量まで濃縮した。得られたスラリーを４０℃に温め、水（１０ｍＬ、３０分かけて添加）で希釈し、０℃で１時間エージングし、濾過した。フラスコ及びパッドを４：１のイソプロパノール／水（２５ｍＬ）で洗浄し、固体を５０℃の真空オーブン内で一定重量まで乾燥させ、化合物２－７（１０．１ｇ、収率７４％）を得た。

【０３５３】

１００ｍＬ丸底フラスコ内の$Pd(OAc)_2$（２１９ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－ＱｕｉｎｏｘＰ*（化合物２－８）（３４３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の溶液に脱気トルエン（４５ｍＬ）を添加した。溶液を３サイクルの真空排気及び窒素バックフィルに供した後、表面上の窒素で５分間パージした。次に、触媒溶液を２０℃で２時間エージングした。次に、オーバーヘッドスターラーを取り付けた１Ｌの３つ口丸底フラスコに、化合物２－７（２５ｇ、４８．８ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（４１．４ｇ、１９５ｍｍｏｌ）及びトルエン（７００ｍＬ）を入れた。混合物を３サイクルの真空排気及び窒素バックフィルに供した後、表面上の窒素で５分間パージした。次に、脱気水（０．８８ｍＬ、４８．８ｍｍｏｌ）を滴加した後、既製の触媒溶液を添加し、得られた反応物を５０℃～５５℃に加熱し、この温度で１１時間撹拌した。反応時間の最初の６時間の間に、追加の水（５．２８ｍＬ、２９３ｍｍｏｌ）を１時間毎に６等分して添加した。５０℃～５５℃で合計１１時間後に、反応混合物を２０℃に冷却し、７５ｍＬの水及び５ｍＬの５０％（ｗ／ｖ）ＫＯＨ（約９Ｎ）を入れた。水層を取り除き、有機層を１００ｍＬの水で洗浄した。次に、有機層を濾過し、真空中で濃縮し、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、化合物２－９を得た。

【０３５４】

ＳＦＣを用いて以下の条件下でｅｅを決定した：

カラム：ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＪ－３；４．６ｍｍ×１５０ｍｍ；粒径３μｍ

温度：４０℃

圧力：２００バール

修飾剤：２５ｍＭイソブチルアミンを添加したＩＰＡ

流量：３．０ｍＬ／分

条件：１％修飾剤／９９％CO_2から５分かけて４０％修飾剤／６０％CO_2、４０％修飾剤で１分間保持

精製化合物２－９：（２３ｍｇ、収率９０％、９１％ｅｅ）。^{1}H NMR (CDCl$_3$, 500 MHz): δ 7.663 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.407 (d, J=0.4 Hz, 1H), 7.200 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.092 (d, J=0.4 8.4 Hz, 1H), 7.048-7.039 (m, 2H), 6.958-6.910 (m, 2H), 2.194-2.153 (m, 1H), 1.275-1.075 (m, 2H), 1.018-0.991 (m, 2H)。

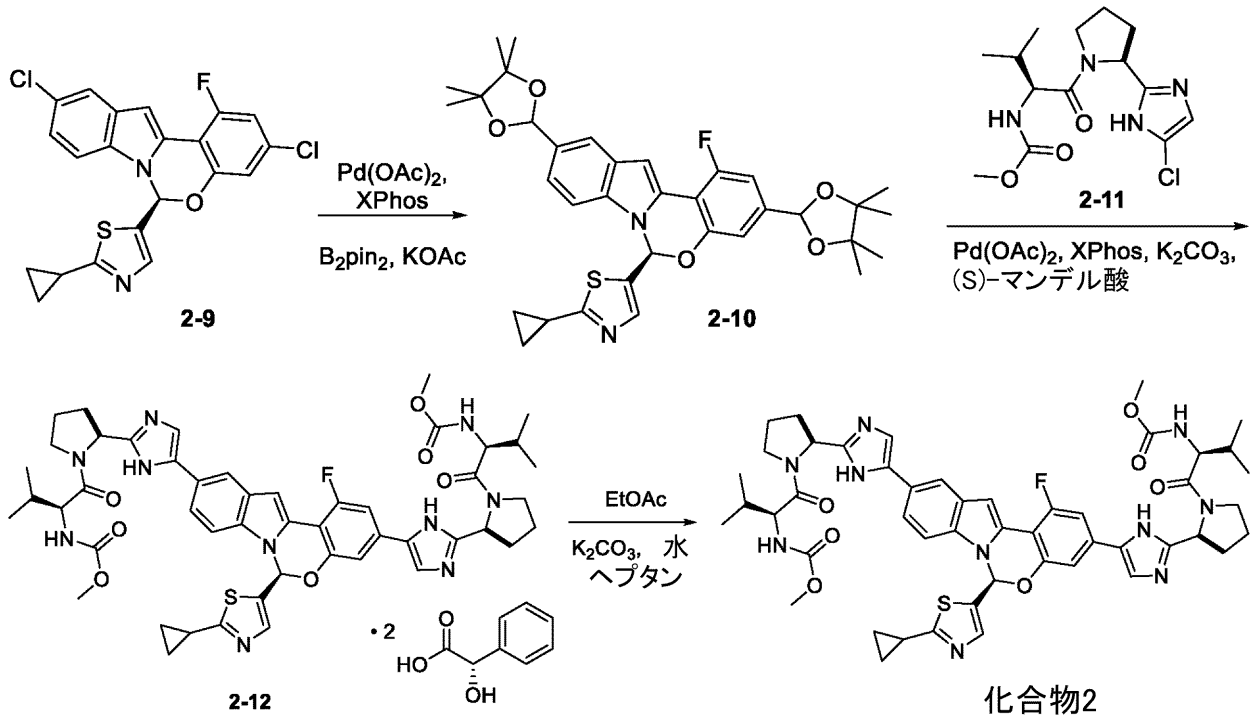
【０３５５】

粗生成物化合物２－９を約５０ｍＬのトルエン及び１２８ｍＬのｉＰＡＣに４５℃で溶解した。（Ｓ）－カンファースルホン酸（１０．８ｇ、４６．４ｍｍｏｌ）を４５℃で３回に分けて２．５時間かけて添加した。これを室温に冷却し、追加の（Ｓ）－カンファースルホン酸（０．５７ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間エージングした後、濾過した。固体を５０ｍｌの１／２．５トルエン／酢酸イソプロピル、続いて５０ｍｌの酢酸イソプロピルで洗浄し、真空乾燥して、２７．１ｇの化合物２－９をカンファースルホン酸塩として９６％ｅｅ～９９％ｅｅ超で得た。

【０３５６】

化合物２の合成

【化２３】



オーバーヘッドスターラーを取り付けた５００ｍＬの３つ口丸底フラスコに化合物２－９（（Ｓ）－ＣＳＡ塩、１０．０ｇ、又は相当量の遊離塩基）、ビス（ピナコラト）ジボロン（８．５０ｇ）、酢酸カリウム（８．７８ｇ）、及び５－クロロインドール（０．４６ｇ）を窒素下で入れた。脱気２－Ｍｅ－ＴＨＦ（１３０ｍＬ）及び水（０．５４ｍＬ）を添加した。別の容器に酢酸パラジウム（０．０６７ｇ）及びＸｐｈｏｓ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル）（０．２９３ｇ）及び脱気２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２０ｍＬ）を窒素下で入れ、混合物を３０分間撹拌した後、フラスコに化合物２－９を添加した。次に、混合物を７５℃に加熱し、この温度で１時間又は完全に変換されるまでエージングした後、室温に冷却した。水（３０ｍＬ）を混合物に添加し、層を分離した。有機層を１０％ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した後、Ｃｕｎｏ－３－ｃａｒｂｏｎ（１．０ｇ）で約１５時間処理した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、炭素を除去した。溶液を真空中で濃縮し、およそ３５ｍＬの混合物とした。結晶化を開始するために種結晶を添加した。混合物を室温で１０分間エージングした後、アセトニトリル（１０５ｍＬ）をゆっくりと添加した。得られたスラリーを濾過し、回収した固体をアセトニトリル／２－Ｍｅ－ＴＨＦの混合物（３：７、３０ｍＬ）で洗浄した後、窒素流中で乾燥させて、化合物２－１０を得た。^{1}H NMR (CDCl$_3$, 500 MHz), 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.06-1.02 (m, 4H), 1.01-0.95 (m, 4H)。

【０３５７】

高圧容器に化合物２－１０（１０．０ｇ、１６．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）、化合物２－１１（１１．５ｇ、２．１５当量）、２－Ｍｅ－ＴＨＦ（９０ｍＬ）及びK_2CO_3（９８ｍＬ、１Ｍ、６当量）を入れた。容器を脱気した。第２の反応容器に$Pd(OAc)_2$（０．１１ｇ、３％）及びＸｐｈｏｓ（０．５８ｇ、７．５％）を入れた後、脱気し、続いて脱気２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２０ｍＬ）を添加した。得られた触媒／リガンドスラリーを窒素雰囲気下にて室温で２時間エージングした。次に、これを化合物２－１１の入った反応容器に移し、脱気２－Ｍｅ－ＴＨＦ（１０ｍＬ）ですすいだ。得られた反応混合物を再び脱気し、反応容器を密閉し、９９．５％超の変換に達するまで約８時間８５℃～９

０℃に加熱した。反応物を室温に冷却し、有機層を１０％ＮａＣｌ溶液（１８ｍＬ）及び３％ＮａＣｌ溶液（１８ｍＬ）で順次洗浄した。次に、有機層を真空中で濃縮し、蒸留により共沸乾燥し、粗生成物（１４．６６ｇ）を得た。

【０３５８】

２－Ｍｅ－ＴＨＦ（１３５ｍＬ）中の粗生成物（１４．６６ｇ）をＭｅＯＨ（１９．４ｍＬ）中のトリ－ｎ－ブチルホスフィン（２．３２ｍＬ）の溶液に添加した。混合物を７０℃に加熱し、続いて２－Ｍｅ－ＴＨＦ（３．８７ｍＬ）に溶解した（Ｓ）－マンデル酸（０．９４ｇ）の溶液を添加した。７０℃で数時間エージングした後、反応混合物を６０℃に冷却し、２－Ｍｅ－ＴＨＦ（１２．５８ｍＬ）中の（Ｓ）－マンデル酸（３．０６ｇ）をもう一部添加した。バッチにマンデル酸塩化合物２－１２を播種した。２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２２．２５ｍＬ）中のＳ－マンデル酸（３５．４１ｇ）の最終部分を６０℃で４時間かけて投入した。反応混合物を８時間かけて徐々に２０℃に冷却し、２０℃で１時間エージングした。スラリーを濾過し、２－Ｍｅ－ＴＨＦ（２重量％（Ｓ）－マンデル酸を含有する）ですすいだ。回収した固体を６０℃で乾燥させ、ビス－マンデル酸塩化合物２－１２を固体（１８．７４ｇ）として得た。

【０３５９】

ビス－マンデル酸塩化合物２－１２（６ｇ）を酢酸エチル（４８ｍＬ）及び水（２５．７ｍＬ）と混合した。二相混合物に２Ｍ炭酸カリウム溶液（６ｍＬ、２．５当量）を１０分かけて添加し、その間に二相溶液が得られた。下層の水層を除去し、有機層を８％ブライン溶液（３０ｍＬ）及び水（２×３０ｍＬ）で順次洗浄した。有機層を蒸留により共沸乾燥した（最終溶液量＝３０ｍＬ）。ヘプタン（６６ｍＬ）を不活化したフラスコに投入した。生成物を含有する酢酸エチル流を２時間かけてヘプタンに添加した。更に２時間エージングした後、生成物スラリーを濾過し、湿ったフィルターケークをヘプタン（１０．８ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）との混合物で洗浄した。固体を６０℃で約１５時間、真空中で乾燥させて、化合物２を遊離塩基として得た（４．４０ｇ、ＭＳ：Ｍ＋Ｈ　９４７．４０４７）。^{1}H NMR (d_6-DMSO, 500 MHz) δ (ppm) 8.30 (s, 1 H), 8.22 (br s, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.67-7.65 (m, 2 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.31-7.28 (m, 2 H), 7.19 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 5.16 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 5.14 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 4.15-4.11 (m, 2 H), 3.91-3.81 (m, 4 H), 3.55 (s, 6 H), 2.45-2.36 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 2.20-2.13 (m, 2 H), 2.13-2.06 (m, 2 H), 2.06-2.00 (m, 4 H), 0.99 (m, 2 H), 0.85-0.77 (m, 14 H). 13C NMR (d_6-DMSO, 126 MHz) δ (ppm) 175.20, 171.21, 171.15, 158.61 (d, J=251.0 Hz), 156.95, 156.94, 150.05, 149.54 (d, J=7.3 Hz), 148.88, 141.37, 133.88, 133.00, 131.11, 130.68, 129.14, 128.78, 125.35, 121.40, 120.38, 118.15, 117.01, 114.18, 111.04, 110.75, 107.30 (d, J=23.4 Hz), 106.67 (d, J=18.2 Hz), 102.94 (d, J=8.6 Hz), 78.46, 57.95, 57.93, 53.06, 52.91, 51.51, 47.16, 47.11, 31.02, 30.95, 29.08, 24.80, 24.75, 19.35, 19.32, 17.74, 13.88, 11.17, 11.05。

【０３６０】

実施例３０：化合物１及び化合物２の相乗的抗ＨＣＶ活性

細胞培養　－　レポーター細胞株Ｈｕｈ－ｌｕｃ／ｎｅｏ－ＥＴは、ホタルルシフェラーゼ遺伝子－ユビキチン－ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ融合タンパク質、及びＥＴ組織培養適応的突然変異（Ｅ１２０２Ｇ、Ｔ１２０８Ｉ、及びＫ１８４６Ｔ）を有するＥＭＣＶ　ＩＲＥＳ駆動ＮＳ３－５Ｂ　ＨＣＶコード配列を含む、持続的に複製する１３ｓｇｌｕｃ－ｕｂｉ－ｎｅｏ／ＮＳ３－３’／ＥＴレプリコンを有する。Ｈｕｈ－ｌｕｃ／ｎｅｏ－ＥＴの保存培養株を１０％ＦＣＳ、２ｍＭグルタミン、ペニシリン（１００ＩＵ／ｍｌ）／ストレプトマイシン（１００μｇ／ｍｌ）及び１倍非必須アミノ酸＋１ｍｇ／ｍｌ　Ｇ４１８を添加したＤＭＥＭ中で培養して増殖させた。細胞を１：４に分割し、２５０μｇ／ｍｌ　Ｇ４１８を加えた同じ培地中で２継代培養した。細胞をトリプシン

で処理し、トリパンブルーで染色して計数し、９６ウェル組織培養プレートに７．５×１０^{3}細胞／ウェルの細胞培養密度で播種し、３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベートした。

【０３６１】

化合物の添加 － ２４時間のインキュベーション後に、培地を除去し、Ｇ４１８を除き、希釈した試験化合物を三連で加えた同じ培地に交換した。各プレートの６つのウェルには、非処理対照として培地のみを入れた。細胞を３７℃、５％CO_2で更に７２時間インキュベートした後、抗ＨＣＶ活性をルシフェラーゼエンドポイントによって測定した。二連のプレートを並行して処理し、インキュベートして、ＸＴＴ染色により細胞毒性を評定した。

【０３６２】

細胞生存性 － 処理細胞からの細胞培養単層を、７２時間のインキュベーション後にテトラゾリウム色素ＸＴＴ（２，３－ビス（２－メトキシ－４－ニトロ－５－スルホフェニル）－５－［（フェニルアミノ）カルボニル］－２Ｈ－テトラゾリウムヒドロキシド）で染色し、化合物の存在下でのＨｕｈ－ｌｕｃ／ｎｅｏ－ＥＴレポーター細胞株の細胞生存性を評価した。細胞をテトラゾリウム色素ＸＴＴで染色した。ＸＴＴ－テトラゾリウムは、代謝的に活性な細胞のミトコンドリア内酵素によって可溶性ホルマザン生成物に代謝され、抗ウイルス試験物質によるウイルス誘導細胞死の阻害の迅速な定量分析が可能となった。ＸＴＴ溶液は、ＲＰＭＩ１６４０中１ｍｇ／ｍｌのストックとして毎日調製した。フェナジンメトスルフェート（ＰＭＳ）溶液は、ＰＢＳ中０．１５ｍｇ／ｍｌで調製し、暗所にて－２０℃で保管した。ＸＴＴ／ＰＭＳストックは、使用直前にＸＴＴ溶液１ｍｌ当たり４０μｌのＰＭＳを添加して調製した。５０μｌのＸＴＴ／ＰＭＳをプレートの各ウェルに添加し、プレートを３７℃で４時間再インキュベートした。プレートを接着プレートシーラーで密閉し、穏やかに振盪するか、又は数回反転させて可溶性ホルマザン生成物を混合し、Molecular DevicesのＶｍａｘプレートリーダーＸを用いて４５０／６５０ｎｍでプレートを分光測定で読み取った。

【０３６３】

ウイルス複製の測定 － レプリコンアッセイ系からのＨＣＶ複製は、ｂｒｉｔｅｌｉｔｅ ｐｌｕｓ発光レポーター遺伝子キットを用い、製造業者の使用説明書（Perkin Elmer, Shelton, CT）に従って、７２時間のインキュベーション後にルシフェラーゼ活性により測定した。簡潔に述べると、ｂｒｉｔｅｌｉｔｅ ｐｌｕｓ凍結乾燥基質の１本のバイアルを１０ｍｌのｂｒｉｔｅｌｉｔｅ再構成バッファーに溶解し、穏やかに反転混合した。室温で５分間のインキュベーション後に、ｂｒｉｔｅｌｉｔｅ ｐｌｕｓ試薬を９６ウェルプレートに１ウェル当たり１００μＬで添加した。プレートを接着フィルムで密閉し、室温でおよそ１０分間インキュベートして、細胞を溶解させた。ウェルの内容物を白色９６ウェルプレートに移し、Ｗａｌｌａｃ １４５０ Ｍｉｃｒｏｂｅｔａ Ｔｒｉｌｕｘ液体シンチレーションカウンターを用いて１５分以内に発光を測定した。データを専用のＭｉｃｒｏｓｏｆｔ Ｅｘｃｅｌ ２０１０のスプレッドシートにインポートし、単回濃度評価のための５０％ウイルス阻害濃度（EC_{50}）を決定した。

【０３６４】

併用療法アッセイ

化合物２は、０．００８ｎＭの高試験濃度及び４回の連続２倍希釈を用い、上記の抗ＨＣＶアッセイにおいて９つの濃度の化合物１と組み合わせて評価した。所望の濃度の４倍（４×）の各化合物５０μｌを、抗ウイルスアッセイの細胞を含む９６ウェルマイクロタイタープレートに添加した。５０μｌのアッセイ培地を、試験化合物の抗ウイルス活性を単一化合物として評価しているウェルに添加した。

【０３６５】

データ分析 － 生データをＳｏｆｔｍａｘ Ｐｒｏから収集し、Prichard及びShipmanのＭａｃＳｙｎｅｒｇｙ ＩＩソフトウェアテンプレートにインポートした（Prichard et al. 1993. Antiviral Research 14: 181-206）。薬物の組合せの効果は、

単独で試験した場合の２つの化合物の活性に基づいて算出される。予想される相加的抗ウイルス防御を、各組合せ濃度で実験的に決定された抗ウイルス活性から差し引くと、正の値（相乗作用、又は増強）、負の値（拮抗作用）、又はゼロ（相加作用）が得られた。組合せアッセイの結果は、各組合せ濃度で三次元的に示され、相加性の平面より上（相乗作用）又は下（拮抗作用）に延びる活性の表面が得られる。表面の体積を算出し、９５％信頼区間で算出した相乗作用量（μＭ^2％）として表した。

【０３６６】

これらの研究については、相乗作用は、９５％信頼区間で５０μＭ^2％を超える相乗作用量をもたらす薬物の組合せとして定義した。わずかに相乗的な活性及び高度に相乗的な活性は、それぞれ５０μＭ^2％～１００μＭ^2％及び１００μＭ^2％超の相乗作用量をもたらすものとして定義した。－５０μＭ^2％～５０μＭ^2％の相乗作用量は相加的とみなし、－５０μＭ^2％未満の相乗作用量は拮抗的とみなす。

【０３６７】

抗ＨＣＶ併用療法の評価：化合物２を、Ｈｕｈ－ｌｕｃ／ｎｅｏ－ＥＴレプリコン細胞におけるＨＣＶ複製の阻害について化合物１と組み合わせて評価した。各２剤の組合せについて各濃度で予想を上回るウイルス複製阻害率を９５％、９９％及び９９．９％の信頼区間で算出した。９５％信頼値で得られたデータを三次元的にプロットし、相乗作用量を算出した。９５％信頼度での組合せについての相乗作用量を下記表４２にまとめる。

【０３６８】

表４２：組合せの抗ＨＣＶ活性の評価

化合物	ＨＣＶ　１ｂレプリコン	
	相乗作用／拮抗作用量（μＭ^2／％）	相互作用の定義
２０ｎＭ化合物１ ０．００４ｎＭ化合物２	103/-6.01	高度に相乗的
４０ｎＭ化合物１ ０．００８ｎＭ化合物２	255/-25.1	高度に相乗的

【０３６９】

ＨＣＶレプリコンアッセイの結果により、組合せ抗ウイルスアッセイに用いた濃度範囲内で、２０ｎＭ及び４０ｎＭの化合物１が０．００４ｎＭ及び０．００８ｎＭの濃度の化合物２と相乗的な相互作用をもたらしたことが示される。拮抗的又は相乗的な毒性相互作用は、評価した濃度では観察されなかった。

【０３７０】

本明細書は本発明の実施形態を参照して記載されている。しかしながら、添付の特許請求の範囲に記載されるような本発明の範囲を逸脱することなく、様々な修正及び変更を行うことができることが当業者には理解される。したがって、本明細書は限定的意味ではなく例示的意味で考えられ、全てのかかる修正が本発明の範囲に含まれることが意図される。

【図面】

【図１Ａ】

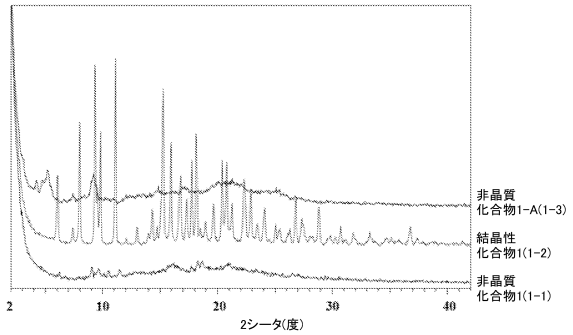


FIG. 1A

【図１Ｂ】

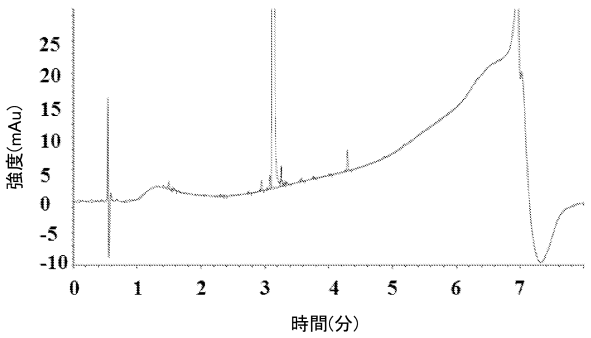


FIG. 1B

【図２Ａ】

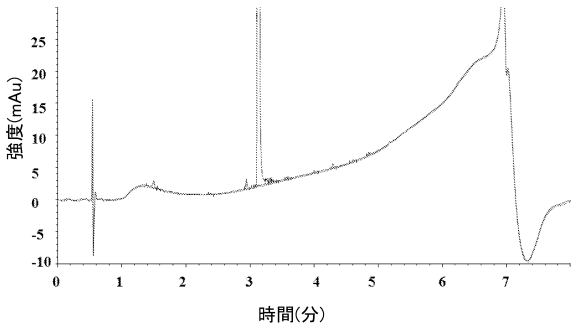


FIG. 2A

【図２Ｂ】

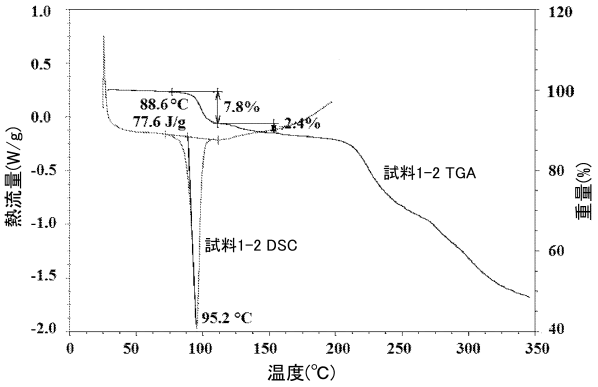


FIG. 2B

【図３】

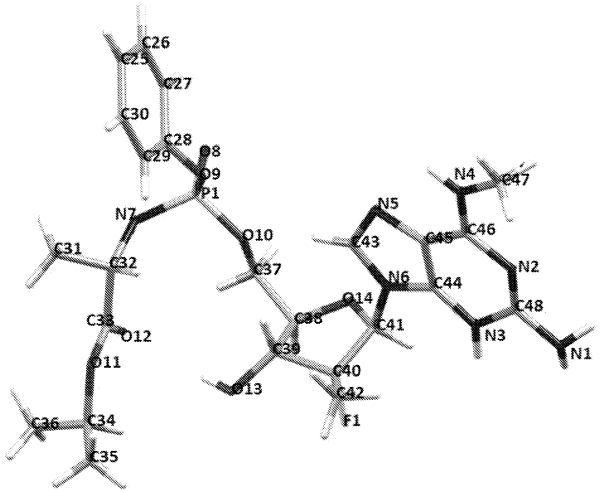


FIG. 3

【図４Ａ】

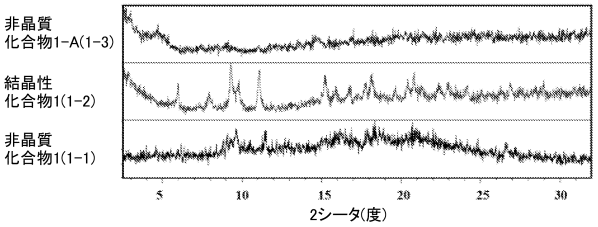


FIG. 4A

【図４Ｂ】

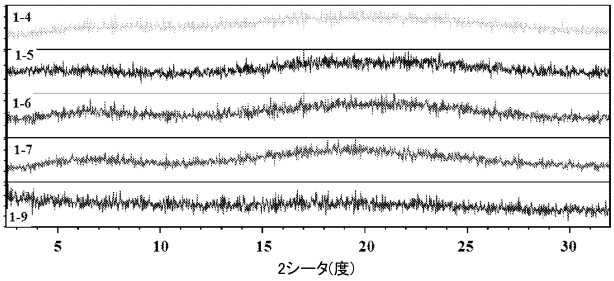


FIG. 4B

【図５Ａ】

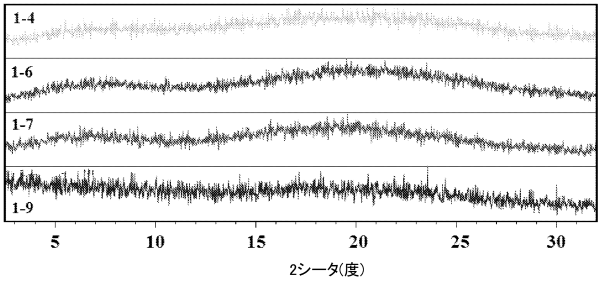


FIG. 5A

【図５Ｂ】

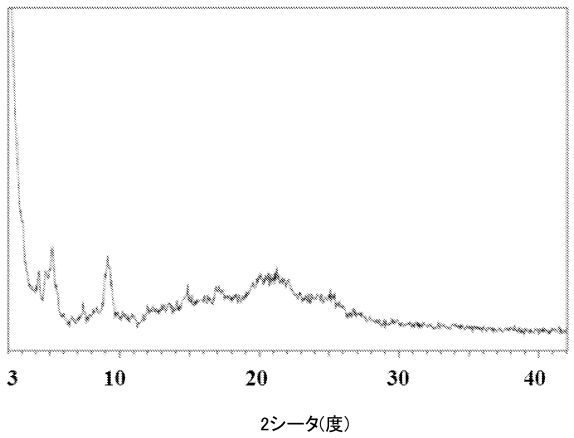


FIG. 5B

【図６Ａ】

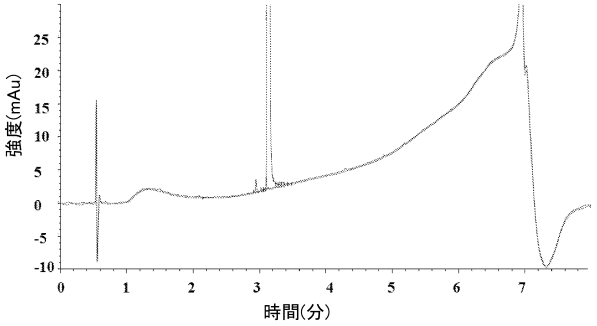


FIG. 6A

【図６Ｂ】

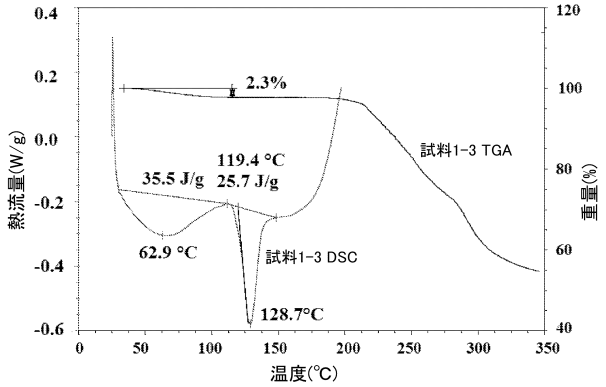


FIG. 6B

【図７Ａ】

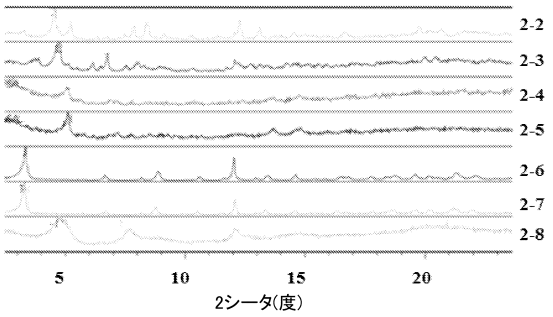


FIG. 7A

【図７Ｂ】

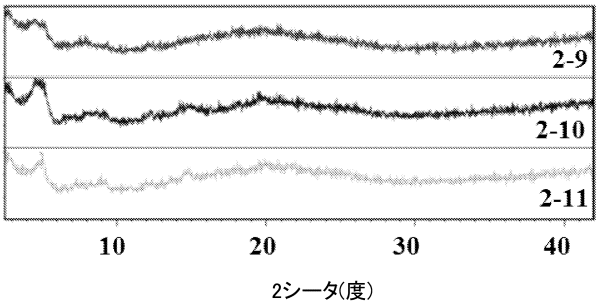


FIG. 7B

【図８Ａ】

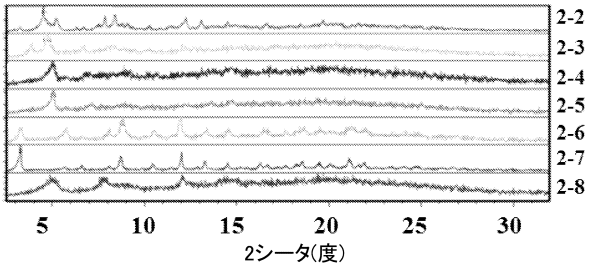


FIG. 8A

【図８Ｂ】

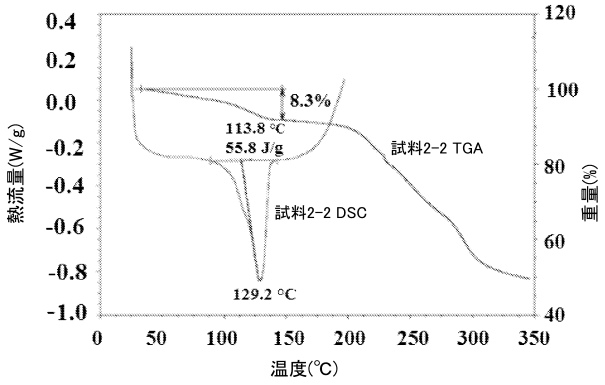


FIG. 8B

【図９Ａ】

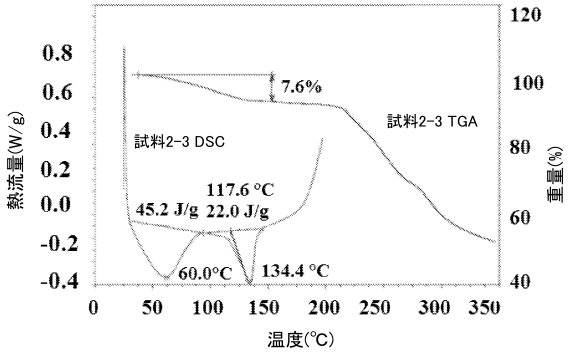


FIG. 9A

【図９Ｂ】

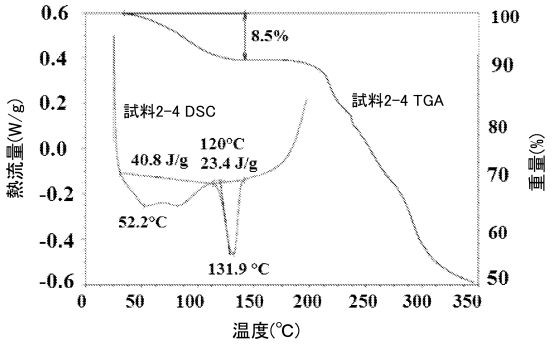


FIG. 9B

【図１０Ａ】

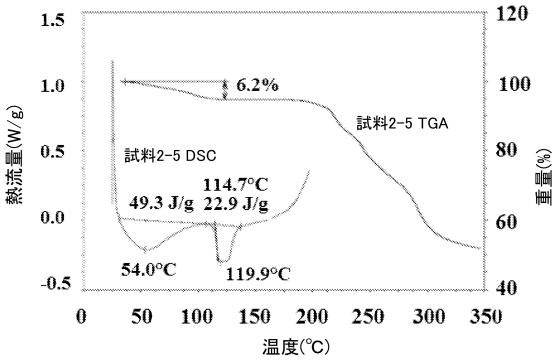


FIG. 10A

【図１０Ｂ】

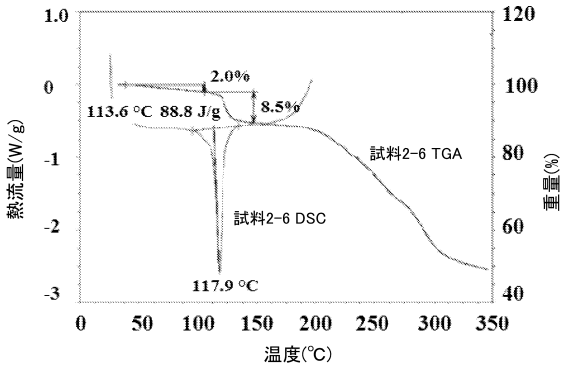


FIG. 10B

【図１１Ａ】

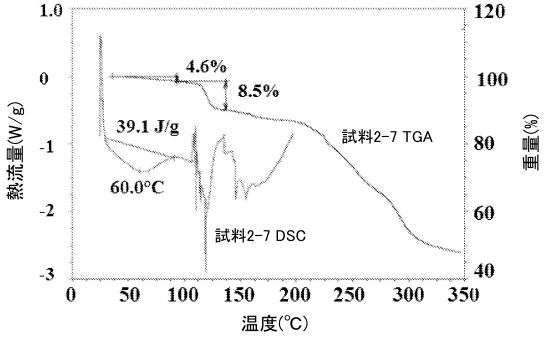


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

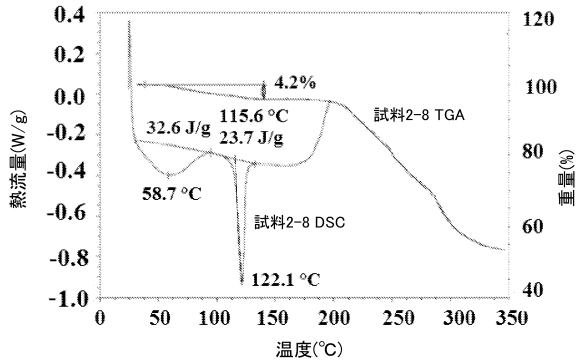


FIG. 11B

【図１２Ａ】

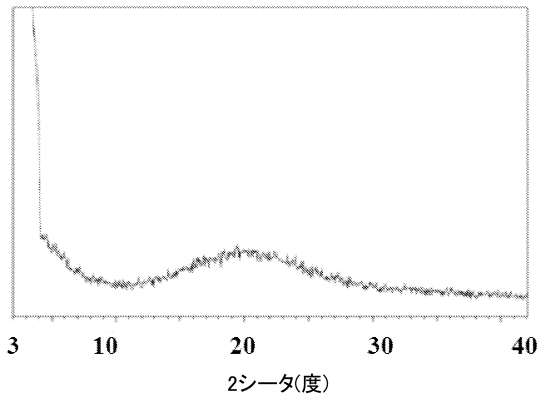


FIG. 12A

【図１２Ｂ】

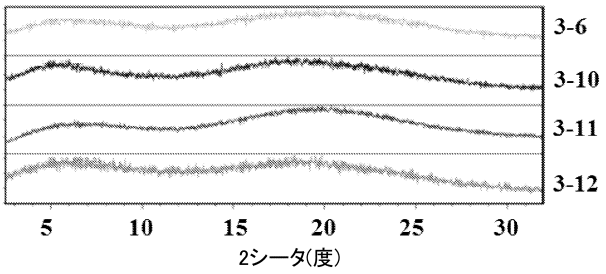


FIG. 12B

【図１３Ａ】

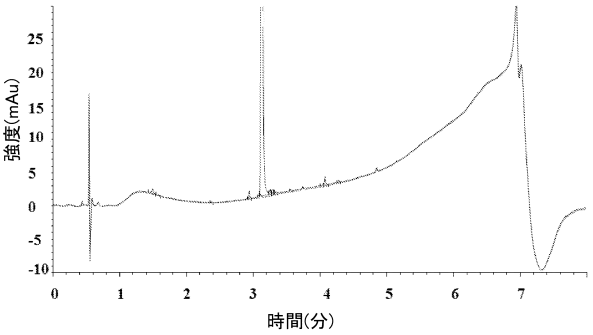


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

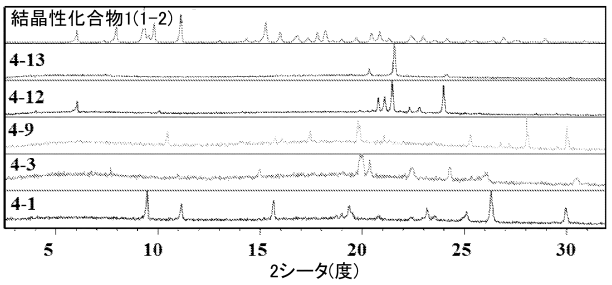


FIG. 13B

【図１４Ａ】

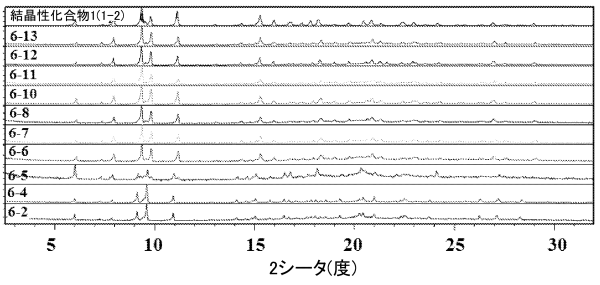


FIG. 14A

【図１４Ｂ】

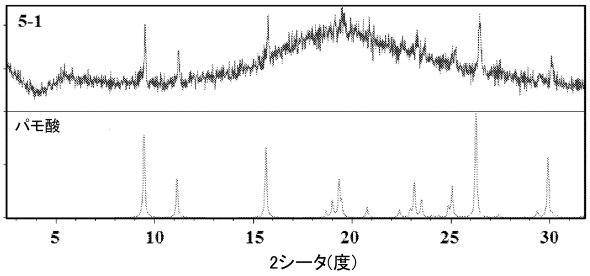


FIG. 14B

【図１５Ａ】

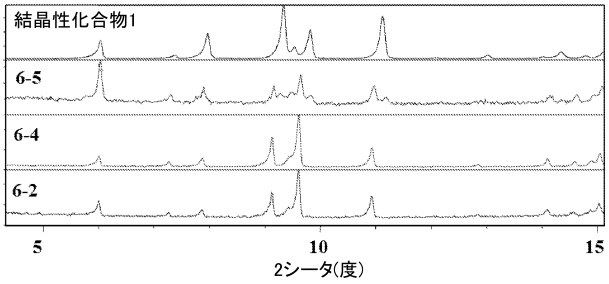


FIG. 15A

【図１５Ｂ】

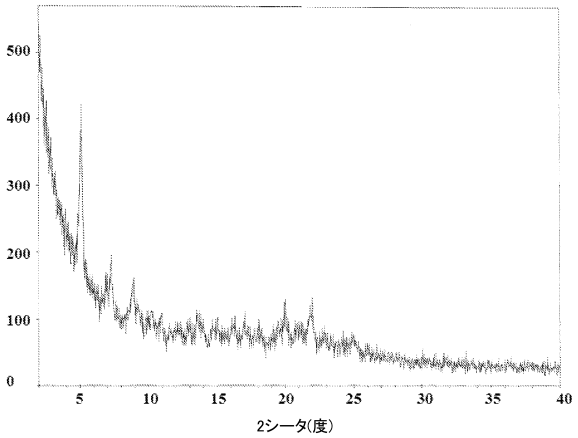


FIG. 15B

【図１６Ａ】

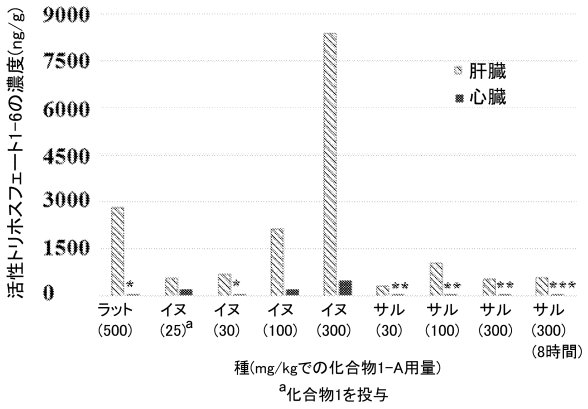


FIG. 16A

【図１６Ｂ】

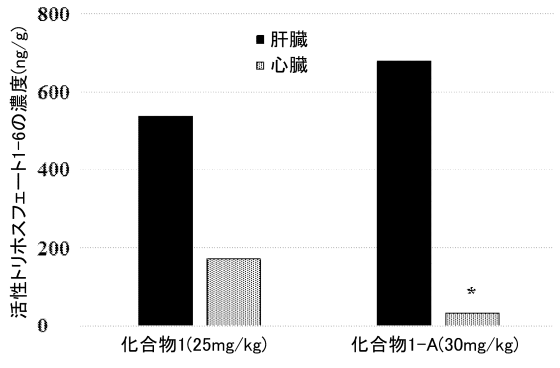


FIG. 16B

【図１７】

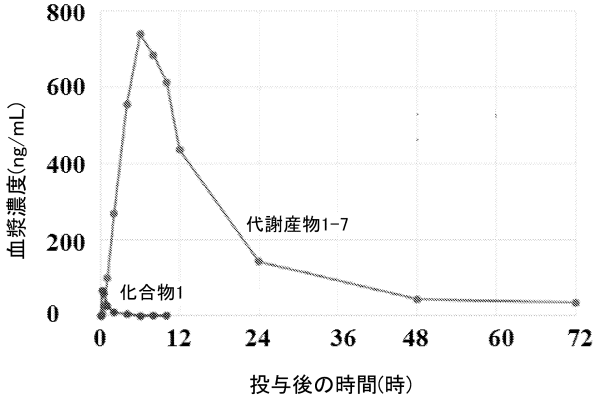


FIG. 17

【図１８】

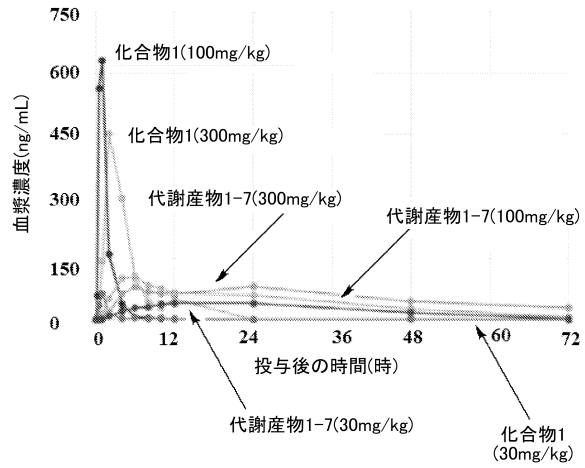


FIG. 18

【図１９】

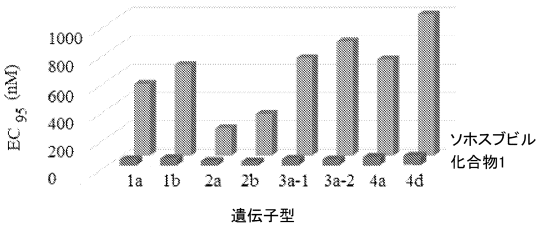


FIG. 19

【図２０】

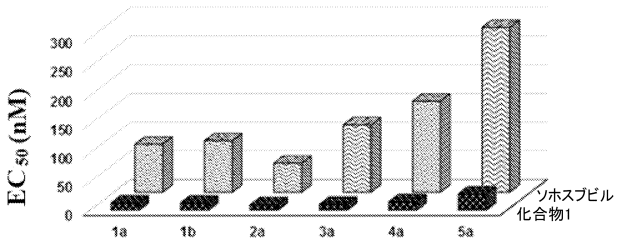


FIG. 20

【図２１】

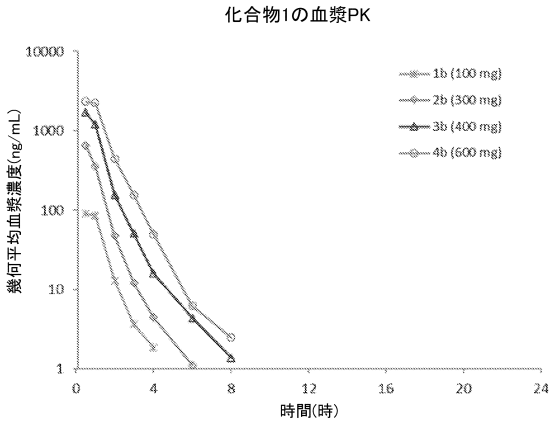


FIG. 21

【図２２】

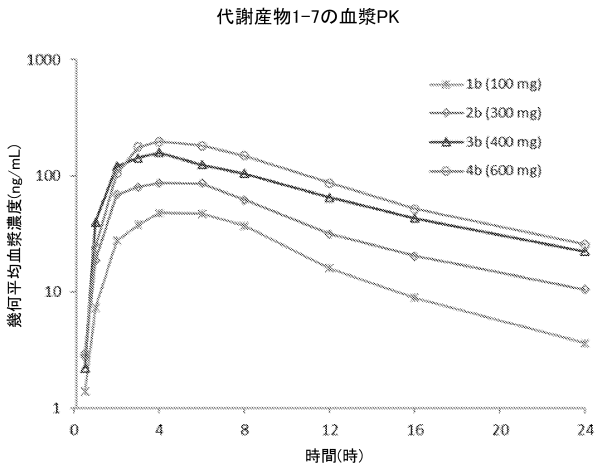


FIG. 22

【図２３Ａ】

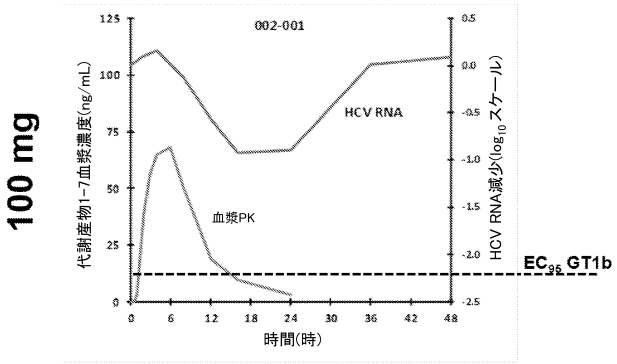


FIG. 23A

【図２３Ｂ】

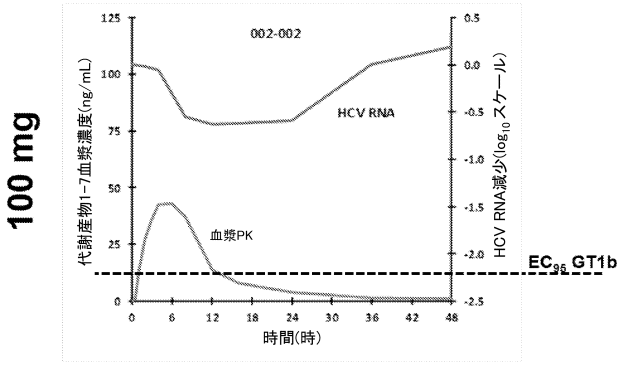


FIG. 23B

【図２３Ｃ】

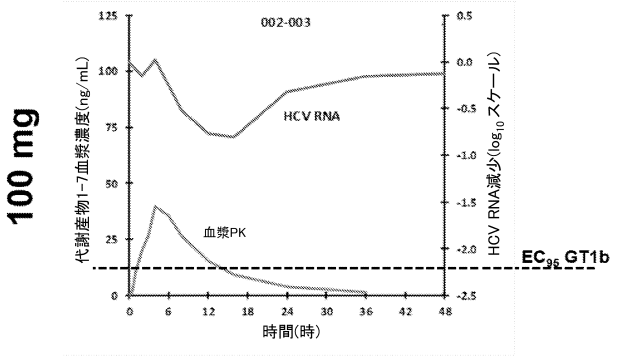


FIG. 23C

【図２３Ｄ】

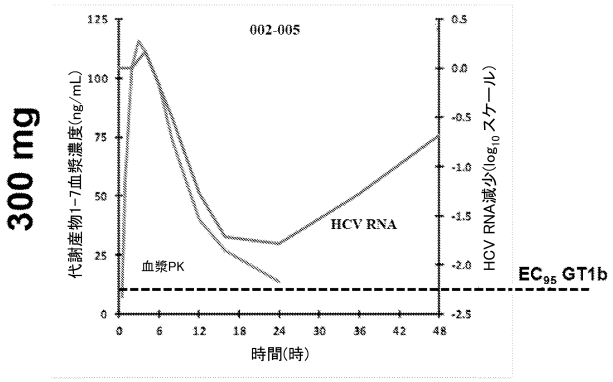


FIG. 23D

【図２３Ｅ】

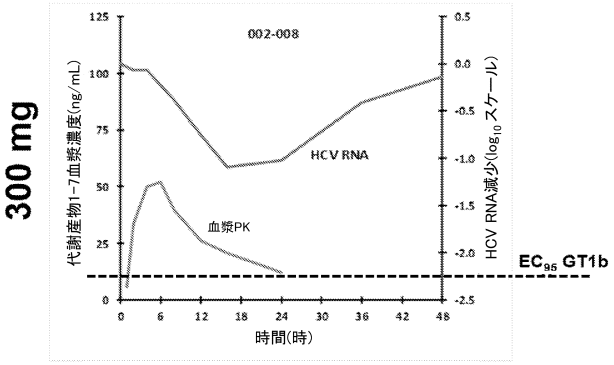


FIG. 23E

【図２３Ｆ】

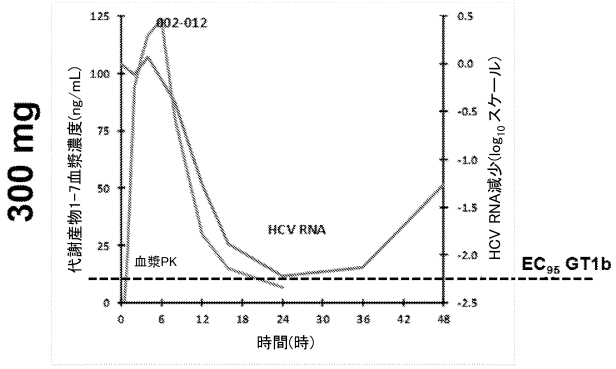


FIG. 23F

【図２４】

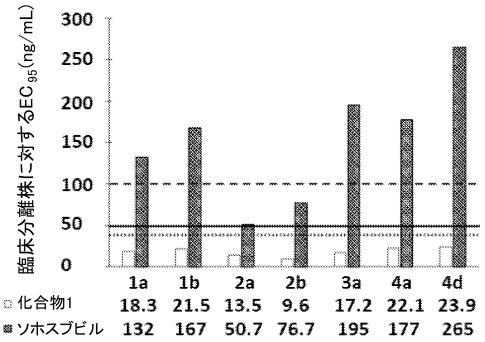


FIG. 24

【図２５】

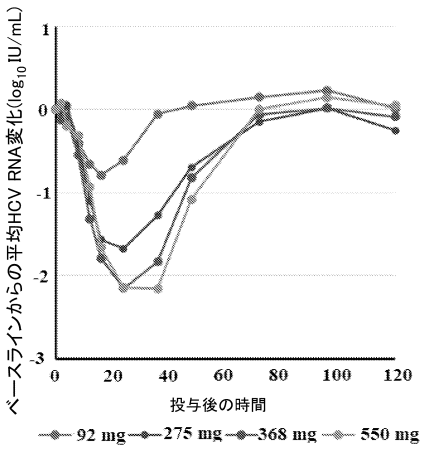


FIG. 25

【図２６】

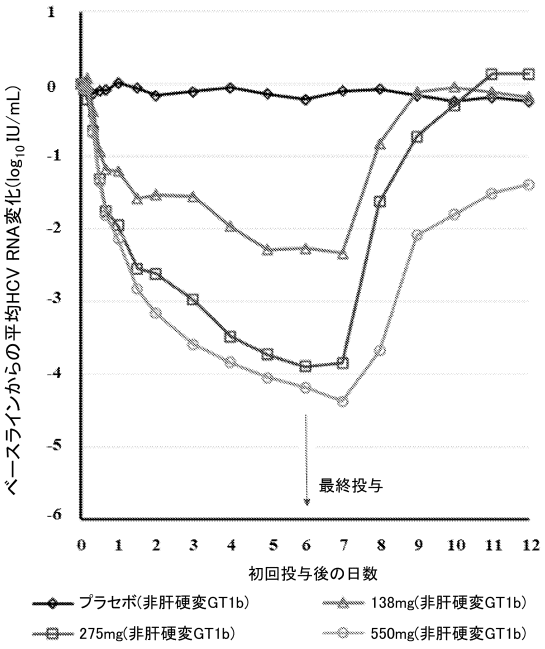


FIG. 26

【図２７】

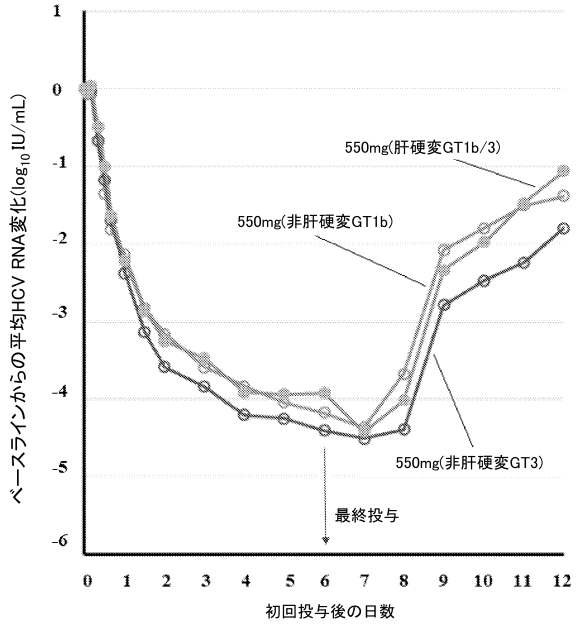


FIG. 27

【図２８Ａ】

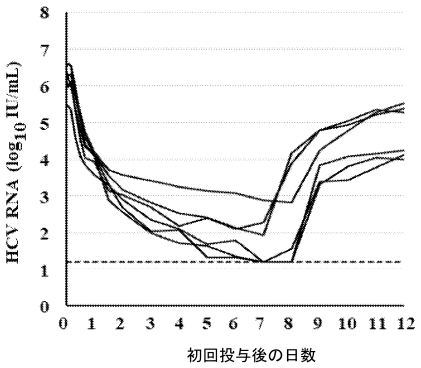


FIG. 28A

【図２８Ｂ】

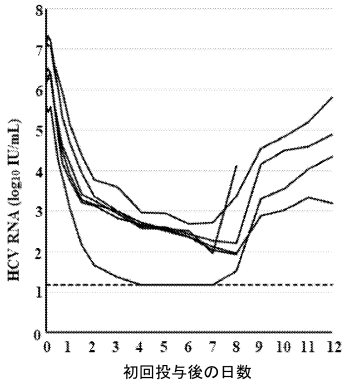


FIG. 28B

【図２８Ｃ】

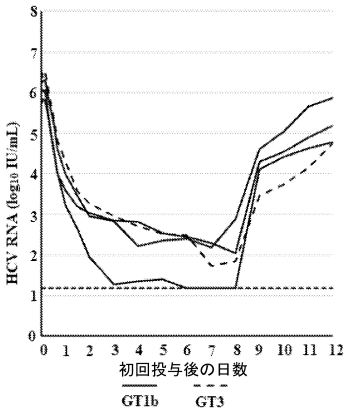


FIG. 28C

【図２９】

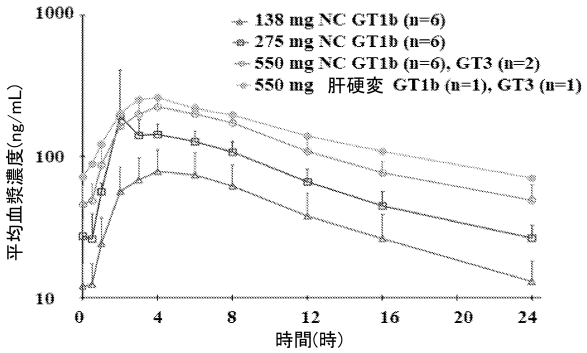


FIG. 29

【図３０Ａ】

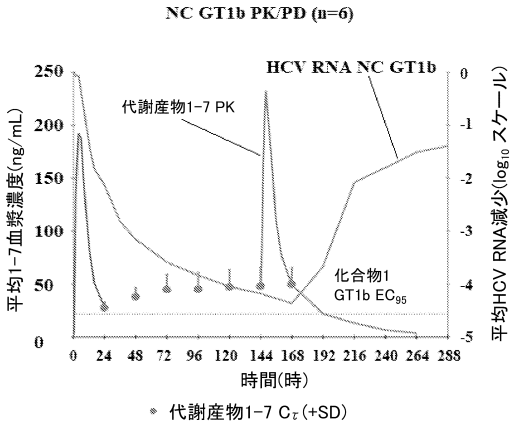


FIG. 30A

【図３０Ｂ】

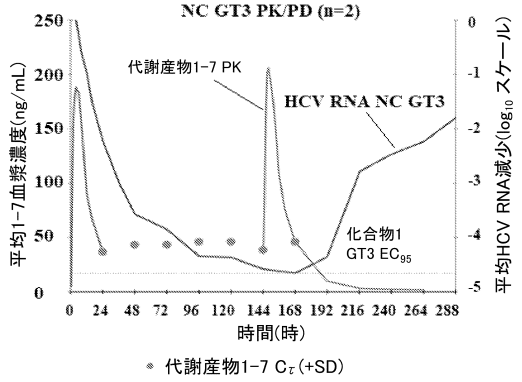


FIG. 30B

【図３０Ｃ】

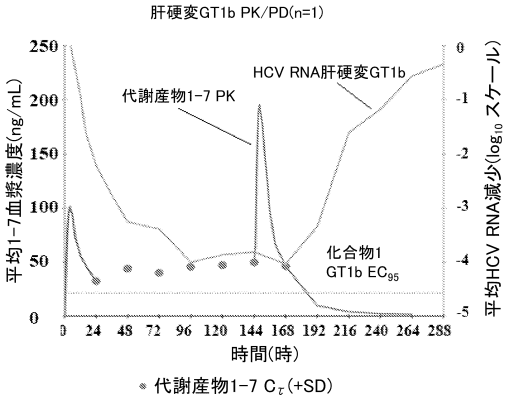


FIG. 30C

【図３０Ｄ】

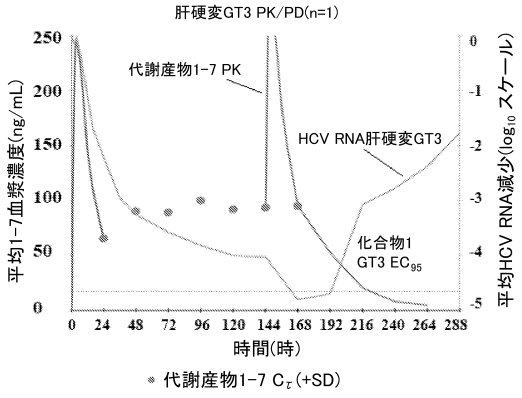


FIG. 30D

【図３１】

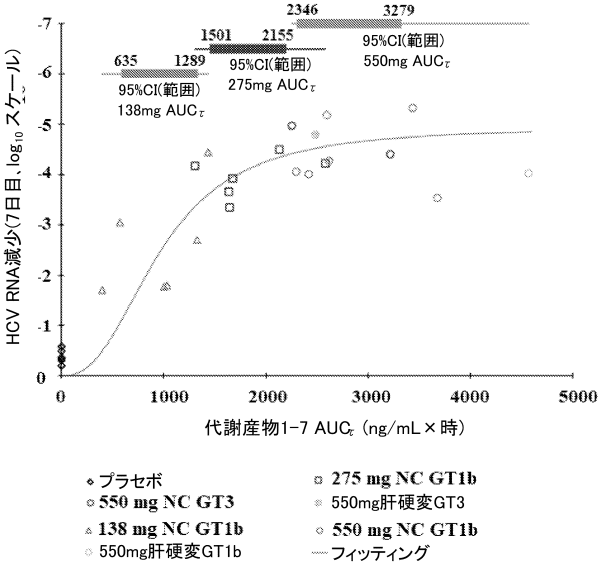


FIG. 31

【図３２】

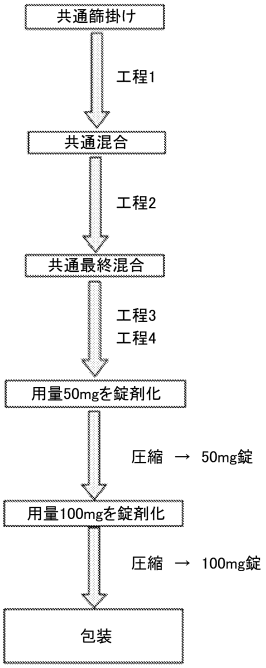


FIG. 32

【図３３】

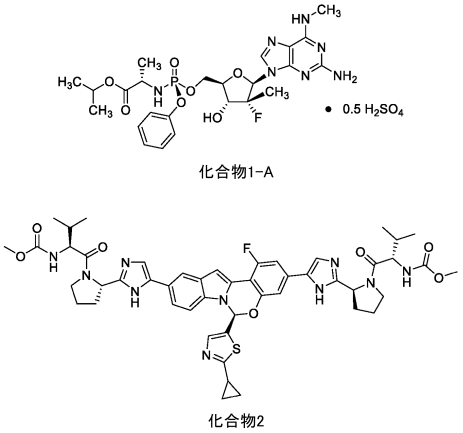


FIG. 33

【図３４】

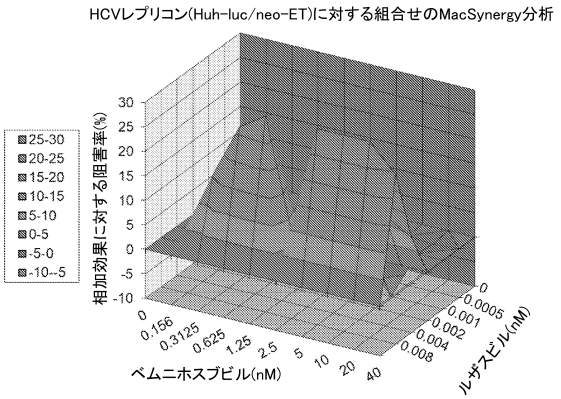


FIG. 34

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/34083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/395, A61K 31/4184, A61K 31/454; ADD. A61P 31/12 (2022.01)
CPC - INV. A61K 31/427, A61K 31/519, A61K 2300/00; ADD. A61K 31/4188, A61P 31/12

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)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2018/0228826 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 16 August 2018 (16.08.2018); abstract, para [0002], [0005], [0013], [0017], [0116], [0173], [0181]	1-2, 29-30, 42-43, 54-58, 70-71
Y	US 2018/0215776 A1 (Atea Pharmaceuticals, Inc.) 02 August 2018 (02.08.2018); abstract, [0163]	1-2, 29-30, 42-43, 54-58, 70-71
A	Lawitz et al. "Efficacy and safety of a two-drug direct-acting antiviral agent regimen ruzasvir 180 mg and uprifosbuvir 450 mg for 12 weeks in adults with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 3, 4, 5 or 6" Journal of Viral Hepatitis. 20 May 2019 (20.05.2019) vol 26, pg. 1127-1138; entire document	1-2, 29-30, 42-43, 54-58, 70-71
A	WO 2020/117966 A1 (ATEA PHARMACEUTICALS, INC.) 11 June 2020 (11.06.2020); entire document	1-2, 29-30, 42-43, 54-58, 70-71
A	US 2017/0042961 A1 (Gilead Sciences, Inc.) 16 February 2017 (16.02.2017); entire document	1-2, 29-30, 42-43, 54-58, 70-71
A	US 2015/0335648 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 26 November 2015 (26.11.2015); entire document	1-2, 29-30, 42-43, 54-58, 70-71

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent 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	Date of mailing of the international search report
29 August 2022	SEP 21 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/34083

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 3-28, 31-41, 44-53, 59-69, 72-86
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38		
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04		
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		
Ａ６１Ｋ	*9/48*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20		
Ａ６１Ｋ	*38/21*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48		
			Ａ６１Ｋ	38/21		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．プルロニック

２．ＴＲＩＴＯＮ

アメリカ合衆国 ０２１１０ マサチューセッツ ボストン フランクリン ストリート ２２５ スイート ２１００ シー／オー アテア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 ピエトロパオロ キース エム.

アメリカ合衆国 ０２１１０ マサチューセッツ ボストン フランクリン ストリート ２２５ スイート ２１００ シー／オー アテア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

(72)発明者 ジョウ シャオ－ジエン

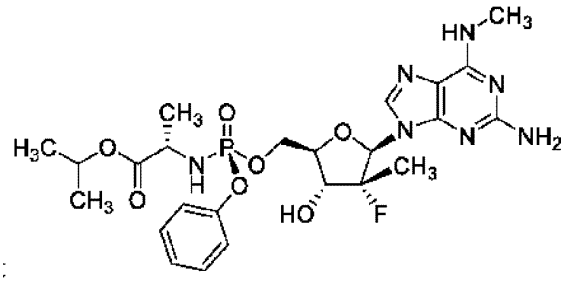
アメリカ合衆国 ０２１１０ マサチューセッツ ボストン フランクリン ストリート ２２５ スイート ２１００ シー／オー アテア ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C076 AA11 AA36 AA53 BB01 BB13 DD29 DD38 DD41 EE31 EE32 EE38 FF70

4C084 AA02 AA22 DA22 MA02 MA17 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA05 ZA75 ZB33 ZC20 ZC75

4C086 AA01 AA02 CB22 EA16 MA02 MA04 MA17 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA05 ZA75 ZB33 ZC75

【要約の続き】



化合物1