

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-510171

(P2010-510171A)

(43) 公表日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C084
A61P 31/12 (2006.01)	A 61 P 31/12	4 C086
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	121
A61P 31/14 (2006.01)	A 61 P 31/14	
A61K 38/21 (2006.01)	A 61 K 37/66	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-525739 (P2009-525739)	(71) 出願人	502278769 ユナイテッド セラピューティクス コーポレーション アメリカ合衆国、メリーランド州 20910、シルバー スプリング、スプリングストリート 1110番
(86) (22) 出願日	平成19年8月21日 (2007.8.21)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月17日 (2009.4.17)	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/076435	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 國際公開番号	W02008/063727	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(87) 國際公開日	平成20年5月29日 (2008.5.29)		
(31) 優先権主張番号	60/838,872		
(32) 優先日	平成18年8月21日 (2006.8.21)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/874,498		
(32) 優先日	平成18年12月13日 (2006.12.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/894,307		
(32) 優先日	平成19年3月12日 (2007.3.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

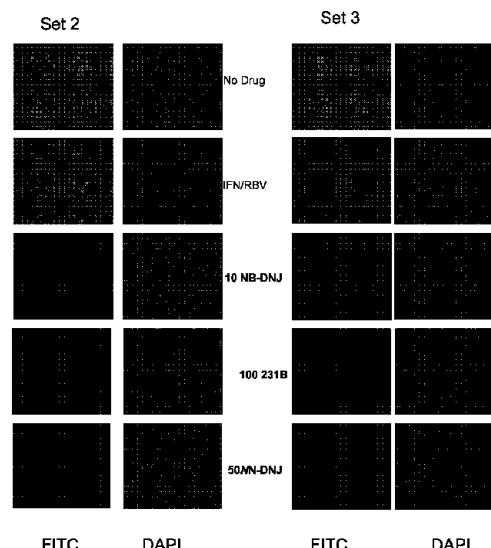
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ウイルス感染症の治療のための併用療法

(57) 【要約】

最初に第1の期間に少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物を投与し、次に、第1の期間の終了後、第2の期間に少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物および少なくとも1つの第2の抗ウイルス性化合物を同時にまたは経時的に投与することにより、ウイルス感染症を治療することができる。場合によっては、第2の期間の終了後に、第2の期間に投与された同じ少なくとも1つの第2の抗ウイルス性化合物を、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物の同時投与または経時的投与なしで、第3の期間に投与することができる。

Figure 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ウイルス感染症を治療する方法であって、

(A) それを必要とする対象に第1の期間少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤を投与するステップであって、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は宿主の-グルコシダーゼを阻害しないステップと、

(B) 第1の期間の後、第2の期間に前記対象に前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を逐次的または同時に投与するステップであって、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤は宿主の-グルコシダーゼを阻害するステップとを含む方法。

【請求項 2】

第1の期間の後、前記投与に対する対象のウイルス応答を評価することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

第2の期間の間の前記逐次的または同時投与が、前記評価に基づき、第1の期間後陰性のウイルス負荷を示す対象だけで行われる、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

第2の期間の後、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与を中止することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

第2の期間の後、第3の期間に前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を投与することをさらに含む、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤が、-グルコシダーゼ阻害剤から本質的になる、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記ウイルス感染症がアルファウイルス感染症である、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

前記ウイルス感染症がフラビウイルス科に属するウイルスに起因するかそれに関連するウイルス感染症である、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

前記ウイルス感染症が肝炎感染症である、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記ウイルス感染症がC型肝炎感染症である、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤が、免疫賦活剤、免疫調節剤、ヌクレオシド抗ウイルス剤、ヌクレオチド抗ウイルス剤、抗線維症剤、カスパーゼ阻害剤、イノシン5'-リシン酸デヒドロゲナーゼ(IMP DH)阻害剤およびウイルス酵素阻害剤からなる群から選択される少なくとも1つの剤を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 12】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤がインターフェロン受容体アゴニストを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 13】

前記インターフェロン受容体アゴニストがインターフェロンである、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

前記インターフェロンが、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、PEG化インターフェロン、PEG化インターフェロン、PEG化インターフェロン、およびそれらの任意の2つ以上の混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤が少なくとも1つのヌクレオシドまたはヌクレオチドの抗ウイルス剤をさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項 16】

前記少なくとも1つのヌクレオシドまたはヌクレオチドの抗ウイルス剤がリバビリンまたはその誘導体である、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記ウイルス感染症がC型肝炎感染症であり、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤が少なくとも1つのHCV酵素阻害剤を含む、請求項1に記載の方法。

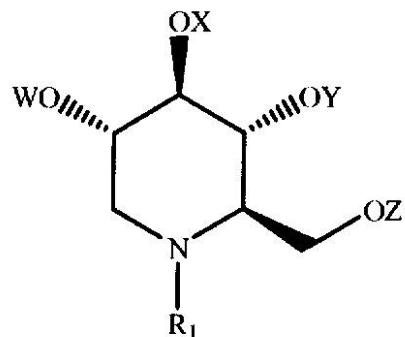
【請求項 18】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤が、HCV NS3プロテアーゼ阻害剤、またはHCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤の少なくとも1つを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤が、式II

【化23】



II

の化合物またはその薬学上許容される塩を含み、上式で、R₁は、置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のアリール基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択され、W、X、YおよびZは、水素、アルカノイル基、アロイル基およびハロアルカノイル基からそれぞれ独立して選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 20】

R₁が、1～16個の炭素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基であり、W、X、YおよびZがそれぞれ水素である、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

R₁が2～6個の炭素原子を有する、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

R₁がブチルである、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

R₁が7～12個の炭素原子を有する、請求項20に記載の方法。

【請求項 24】

R₁がノニルである、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤がカスタノスペルミンまたはその誘導体を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 26】

前記ウイルス感染症がC型肝炎感染症であり、A)での投与がインターフェロンおよびリバビリンの投与を含み、B)での投与がインターフェロン、リバビリンおよびN-ブチ

10

20

30

40

50

ルデオキシノジリマイシンの投与を含み、第2の期間の後、N-ブチルデオキシノジリマイシンまたはその薬学上許容される塩を投与することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項27】

対象がヒトである、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

ウイルス感染症を治療する方法であって、

(A)それを必要とする対象に第1の期間少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤を投与するステップであって、前記少なくとも第1の抗ウイルス剤はイミノ糖を含まないステップと、

(B)第1の期間の後、第2の期間に前記対象に前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を逐次的または同時に投与するステップであって、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤はイミノ糖を含むステップとを含む方法。

【請求項29】

第1の期間の後、前記投与に対する前記対象のウイルス応答を評価することをさらに含む、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

第2の期間の前記逐次的または同時投与が、前記評価に基づき、第1の期間後陰性のウイルス負荷を示す対象だけで行われる、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

第2の期間の終了後、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与を中止することをさらに含む、請求項28に記載の方法。

【請求項32】

第2の期間の終了後、第3の期間に前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を投与することをさらに含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤が、イミノ糖から本質的になる、請求項28に記載の方法。

【請求項34】

前記ウイルス感染症がラビウイルス科に属するウイルスに起因するかそれに関連するウイルス感染症である、請求項28に記載の方法。

【請求項35】

前記ウイルス感染症が肝炎感染症である、請求項28に記載の方法。

【請求項36】

前記ウイルス感染症がC型肝炎感染症である、請求項28に記載の方法。

【請求項37】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤が、免疫賦活剤、免疫調節剤、ヌクレオシド抗ウイルス剤、ヌクレオチド抗ウイルス剤、抗線維症剤、カスパーゼ阻害剤、イノシン5'-リン酸デヒドロゲナーゼ(IMP DH)阻害剤およびウイルス酵素阻害剤からなる群から選択される少なくとも1つの剤を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項38】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤が、少なくとも1つの免疫賦活剤または免疫調節剤、および少なくとも1つのヌクレオシド抗ウイルス剤またはヌクレオチド抗ウイルス剤を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項39】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤がインターフェロン受容体アゴニストを含む、請求項28に記載の方法。

【請求項40】

前記インターフェロン受容体アゴニストがインターフェロンである、請求項39に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 4 1】

前記インターフェロンが、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、PEG化インターフェロン、PEG化インターフェロン、PEG化インターフェロン、およびそれらの任意の2つ以上の混合物からなる群から選択される、請求項40に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤がリバビリンまたはその誘導体をさらに含む、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記ウイルス感染症がC型肝炎感染症であり、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤が少なくとも1つのHCV酵素阻害剤を含む、請求項28に記載の方法。

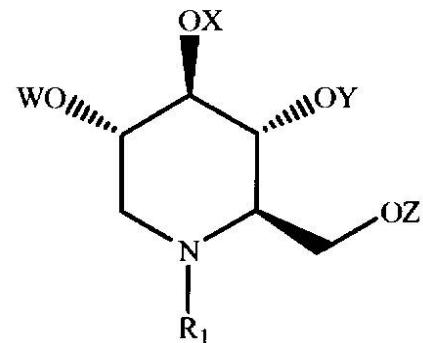
【請求項 4 4】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤が、HCV NS3プロテアーゼ阻害剤、またはHCV NS5Bポリメラーゼ阻害剤の少なくとも1つを含む、請求項43に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記イミノ糖が、式II

【化24】



II

の化合物またはその薬学上許容される塩であり、上式で、R₁は置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のアリール基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択され、W、X、YおよびZは、水素、アルカノイル基、アロイル基およびハロアルカノイル基からそれぞれ独立して選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項 4 6】

R₁がアルキルであり、W、X、YおよびZがそれぞれ水素である、請求項45に記載の方法。

【請求項 4 7】

R₁がブチルである、請求項46に記載の方法。

【請求項 4 8】

R₁がノニルである、請求項46に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記イミノ糖が、式I

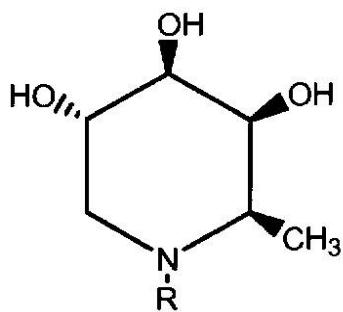
10

20

30

40

【化25】



I ,

の化合物またはその薬学上許容される塩であり、上式で、Rは置換されたもしくは非置換のアルキル基、および置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項50】

Rが- $(\text{CH}_2)_6\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤がカスタノスペルミンまたはその誘導体を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項52】

対象がヒトである、請求項28に記載の方法。

【請求項53】

ウイルス感染症を治療する方法であって、

(A)それを必要とする対象に第1の期間少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤を投与するステップであって、前記少なくとも第1の抗ウイルス剤はイオンチャネル活性を阻害しないステップと、

(B)第1の期間の後、第2の期間に前記対象に前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を逐次的または同時に投与するステップであって、前記第2の抗ウイルス剤はイオンチャネル活性を阻害するステップとを含む方法。

【請求項54】

第1の期間の後、前記投与に対する対象のウイルス応答を評価することをさらに含む、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

第2の期間の間の前記逐次的または同時投与が、前記評価に基づき、第1の期間後陰性のウイルス負荷を示す対象だけで行われる、請求項53に記載の方法。

【請求項56】

第2の期間の終了後、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与を中止することをさらに含む、請求項53に記載の方法。

【請求項57】

第2の期間の終了後、第3の期間に前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を投与することをさらに含む、請求項56に記載の方法。

【請求項58】

前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤が、イオンチャネル阻害剤から本質的になる、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

前記ウイルス感染症がフラビウイルス科に属するウイルスに起因するかそれに関連するウイルス感染症である、請求項53に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記ウイルス感染症が肝炎感染症である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記ウイルス感染症が C 型肝炎感染症である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤が、免疫賦活剤、免疫調節剤、ヌクレオシド抗ウイルス剤、ヌクレオチド抗ウイルス剤、抗線維症剤、カスパーゼ阻害剤、イノシン 5 ' - リン酸デヒドロゲナーゼ (IMPDH) 阻害剤およびウイルス酵素阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの剤を含む、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤が、少なくとも 1 つの免疫賦活剤または免疫調節剤、および少なくとも 1 つのヌクレオシド抗ウイルス剤またはヌクレオチド抗ウイルス剤を含む、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤がインターフェロン受容体アゴニストを含む、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記インターフェロン受容体アゴニストがインターフェロンである、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記インターフェロンが、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、PEG 化インターフェロン、PEG 化インターフェロン、PEG 化インターフェロン、およびそれらの任意の 2 つ以上の混合物からなる群から選択される、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤がリバビリンまたはその誘導体をさらに含む、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記ウイルス感染症が肝炎ウイルス感染症であり、前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤が少なくとも 1 つの HCV 酵素阻害剤を含む、請求項 5 3 に記載の方法。

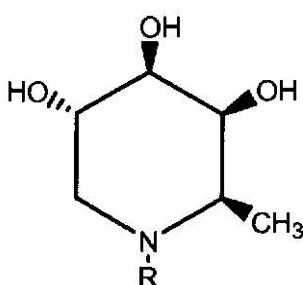
【請求項 6 9】

前記少なくとも 1 つの HCV 酵素阻害剤が、HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤、または HCV NS5B ポリメラーゼ阻害剤の少なくとも 1 つを含む、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤が、式 I

【化 2 6】



の化合物またはその薬学上許容される塩を含み、上式で、R は、置換されたまたは非置換のアルキル基、および置換されたまたは非置換のオキサアルキル基から選択される、請求

10

20

30

40

50

項 5 3 に記載の方法。

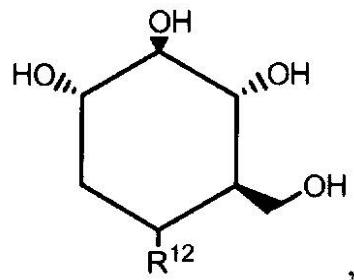
【請求項 7 1】

R が $-\left(\text{CH}_2\right)_6\text{OCH}_2\text{CH}_3$ である、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤が、式

【化 2 7】



10

を有する化合物を含み、上式で、R^{1 2} は C₅ ~ C₁₈ アルキル基またはそのオキサアルキル誘導体である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 7 3】

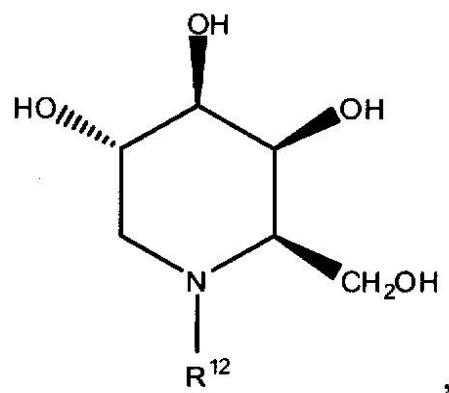
R^{1 2} がノニルである、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤が、式

20

【化 2 8】



30

を有する化合物を含み、上式で、R^{1 2} は C₅ ~ C₁₈ アルキル基またはそのオキサアルキル誘導体である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

対象がヒトである、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 7 6】

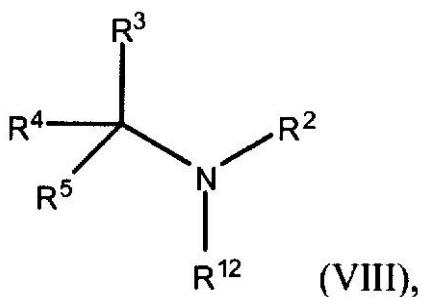
ウイルス感染症を治療する方法であって、

(A) それを必要とする対象に第 1 の期間少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤を投与するステップであって、前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤は式 V I I I の窒素含有化合物を含まないステップと、

40

(B) 第 1 の期間の後、第 2 の期間に前記対象に前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤および少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤を逐次的または同時に投与するステップであって、前記少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤は式 V I I I

【化 2 9】

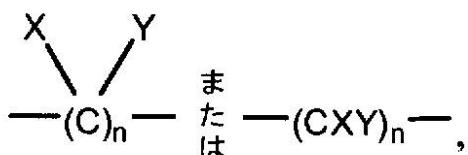


10

の窒素含有化合物またはその薬学上許容される塩を含むステップとを含み、上式で、R¹
²はアルキルまたはそのオキサ置換誘導体であり、

R²は水素であり、R³はカルボキシまたはC₁～C₄アルコキシカルボニルであり、
あるいは、R²およびR³は一緒になって

【化 3 0】



20

であり、nは3または4であり、各Xは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、C₁～C₄アルキルカルボキシ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アシルオキシまたはアロイルオキシであり、各Yは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、C₁～C₄アルキルカルボキシ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アシルオキシ、アロイルオキシであるか削除され、

R⁴は水素であるか削除され、

R⁵は、水素、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキル、アリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシまたはアロイルオキシであり、あるいは、R³およびR⁵は一緒になってフェニルを形成し、R⁴は削除される方法。

30

【請求項 7 7】

第1の期間の後、前記投与に対する対象のウイルス応答を評価することをさらに含む、請求項7 6に記載の方法。

【請求項 7 8】

第2の期間の間の前記逐次的または同時投与が、前記評価に基づき、第1の期間の後陰性のウイルス負荷を示す対象だけで行われる、請求項7 6に記載の方法。

【請求項 7 9】

第2の期間の後、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与を中止することをさらに含む、請求項7 8に記載の方法。

40

【請求項 8 0】

第2の期間の後、第3の期間に前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を投与することをさらに含む、請求項7 9に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤が、式VIIIの化合物から本質的になる、請求項8 0に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記ウイルス感染症がフラビウイルス科に属するウイルスに起因するかそれに関連するウイルス感染症である、請求項7 6に記載の方法。

【請求項 8 3】

50

前記ウイルス感染症が肝炎感染症である、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記ウイルス感染症が C 型肝炎感染症である、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤が、免疫賦活剤、免疫調節剤、ヌクレオシド抗ウイルス剤、ヌクレオチド抗ウイルス剤、抗線維症剤、カスパーゼ阻害剤、イノシン 5' - リン酸デヒドロゲナーゼ (I M P D H) 阻害剤およびウイルス酵素阻害剤からなる群から選択される少なくとも 1 つの剤を含む、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤が、少なくとも 1 つの免疫賦活剤または免疫調節剤、および少なくとも 1 つのヌクレオシド抗ウイルス剤またはヌクレオチド抗ウイルス剤を含む、請求項 7 6 に記載の方法。 10

【請求項 8 7】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤がインターフェロン受容体アゴニストを含む、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記インターフェロン受容体アゴニストがインターフェロンである、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記インターフェロンが、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、PEG 化インターフェロン、PEG 化インターフェロン、PEG 化インターフェロン、およびそれらの任意の 2 つ以上の混合物からなる群から選択される、請求項 8 8 に記載の方法。 20

【請求項 9 0】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤がリバビリンまたはその誘導体をさらに含む、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記ウイルス感染症が C 型肝炎感染症であり、前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤が少なくとも 1 つの H C V 酵素阻害剤を含む、請求項 7 6 に記載の方法。

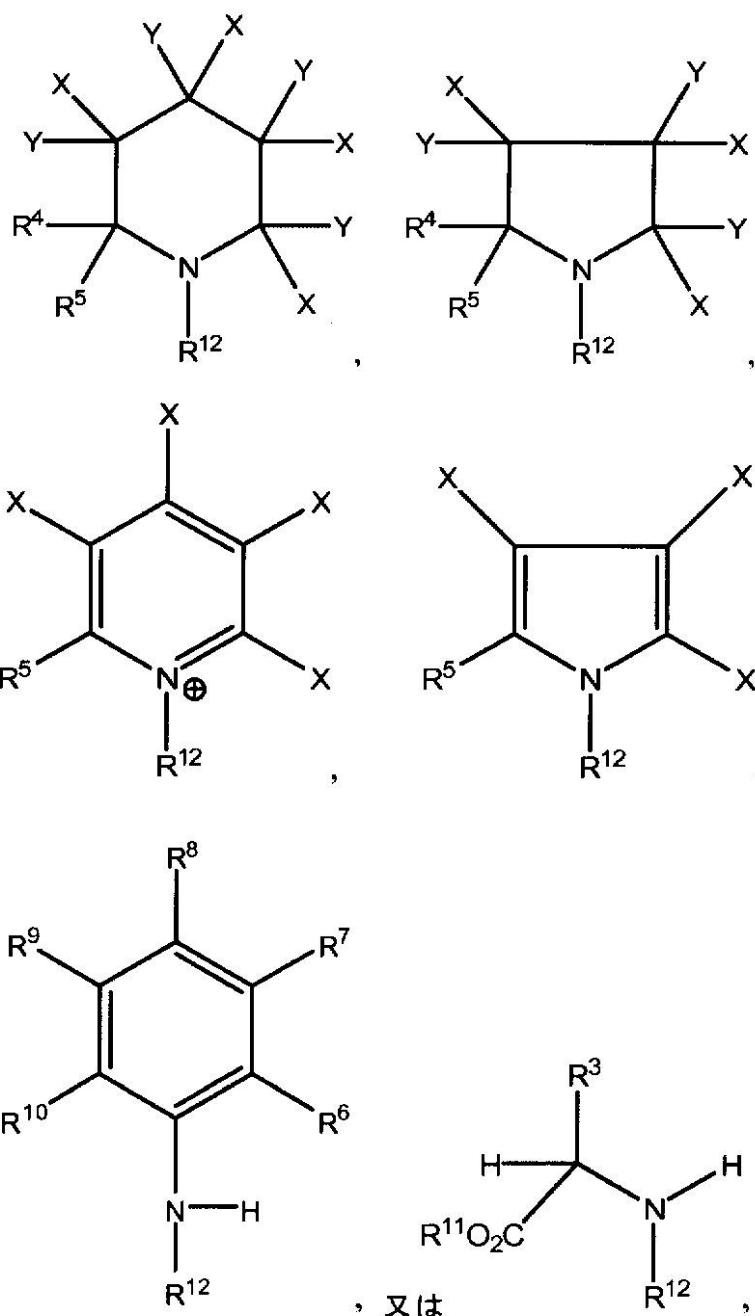
【請求項 9 2】

前記少なくとも 1 つの第 1 の抗ウイルス剤が、H C V N S 3 プロテアーゼ阻害剤、または H C V N S 5 B ポリメラーゼ阻害剤の少なくとも 1 つを含む、請求項 9 1 に記載の方法。 30

【請求項 9 3】

前記窒素含有化合物が式

【化 3 1】

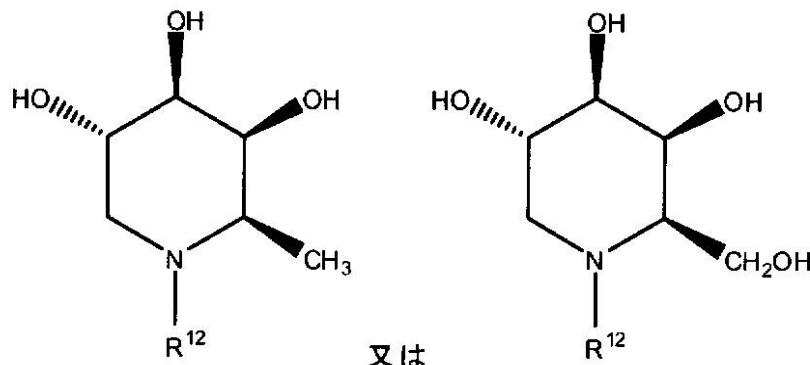


を有し、上式で、 $R^6 \sim R^{10}$ のそれぞれは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アシリルオキシおよびアロイルオキシからなる群から選択され、 R^{11} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記窒素含有化合物が式

【化32】



10

を有する、請求項93に記載の方法。

【請求項95】

対象がヒトである、請求項76に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2006年8月21日に出願のDweskらへの米国特許仮出願第60/838,872号、2006年12月13日に出願のDweskらへの第60/874,498号および2007年3月12日に出願のJefffsらへの第60/894,307号への優先権を主張し、それらはすべて参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

一般に本発明は、ヒトを含む哺乳動物のウイルス感染症の治療に関する。より詳細には、本発明は、肝炎ウイルス感染症の治療のための併用療法に関する方法、キットおよび組成物を提供することができる。

【背景技術】

【0003】

C型肝炎ウイルス(HCV)は、フラビウイルス科(Flaviviridae)に属するRNAウイルスである。個々の分離株は、ウイルスゲノムの緊密に関係するが異種起源の集団を含む。この遺伝的多様性は、ウイルスが宿主の免疫系を逃れて、高率の慢性感染症へ導くことを可能にすることができます。フラビウイルスに起因するヒト疾患には、様々な出血熱、肝炎および脳炎が含まれる。ヒトでこれらの疾患を引き起こすことが知られているウイルスが同定されており、例えば、黄熱ウイルス、デング熱ウイルス1~4、日本脳炎ウイルス、マレー渓谷脳炎ウイルス、ロチオウイルス、西ナイル熱ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、跳躍病ウイルス、ポワッサンウイルス、オムスク出血熱ウイルスおよびキャサヌール森林病ウイルスが挙げられる。治療的介入は、HCV感染症の治療に効果的であり得るが、数および有効性が限定される。HCV感染症の標準療法には、インターフェロン および/またはリバビリンの投与が含まれる。しかし、インターフェロン および/またはリバビリンの合併症および限界により、この治療法の適用可能性は深刻に制限される。

30

【0004】

ヘパドナウイルスであるB型肝炎ウイルスは、肝臓線維形成、肝硬変、炎症性肝疾患および肝臓癌を含む、急性および慢性の肝疾患の他の病原体である。有効なワクチンが利用可能であるが、そのようなワクチンは、ウイルスにすでに感染している人々に対する治療的価値を有しない。

【0005】

HCVに感染する多くの個体は、B型肝炎ウイルス(HBV)にも感染する。HBVおよびHCVウイルスは治療的にかなりお互いに異なるので、HBV/HCVの混合感染の

40

50

療法は特に困難である。H B V は D N A を含有するウイルスであり、そのゲノムは、D N A 依存性 R N A ポリメラーゼと R N A 依存性 D N A ポリメラーゼ（すなわち、逆転写酵素）の組合せを用いて、感染細胞内で複製される。H C V は R N A を含有するウイルスであり、そのゲノムは、1種類または数種類の R N A 依存性 R N A ポリメラーゼを用いて、感染細胞の細胞質内で複製される。H B V 感染およびH C V 感染の頻繁な同時発生にかかわらず、H B V 感染症を治療するために有効であることが知られているいくつかの化合物は、H C V に対して有効ではない。例えば、ラミブジン（ヌクレオシド類似体 3 T C ）は H B V 感染症の治療に有益であるが、H C V 感染症の治療には有益ではない。抗ウイルス剤への H B V および H C V の感受性の差は、それらの遺伝に基づく複製の差に關係するのであろう。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

〔 0 0 0 6 〕

ヒト疾患の重要な因子である他の肝炎ウイルスには、A型肝炎、デルタ型肝炎、E型肝炎、F型肝炎およびG型肝炎が含まれる。さらに、種特異的である動物肝炎ウイルスがある。これらには、例えば、カモ、ウッドチャックおよびマウスに感染するものが含まれる。動物モデルの利用可能性は、各クラスのウイルスについて、抗ウイルス性化合物の前臨床試験を可能にする。そのような動物ウイルスには、ヘパドナウイルス、ペストウイルスおよびフラビウイルス、例えばウシ下痢症ウイルス(BVDV)、古典的ブタコレラウイルス、ボーダー病ウイルスおよびブタコレラウイルスが含まれる。しかし、同じように頑健な動物モデルは、HCVで利用可能ではない。長年の研究にもかかわらず、肝炎ウイルス感染症を治療するための、および/または今日利用可能な療法を補うための改善された療法の必要性が残されている。

20

【課題を解決するための手段】

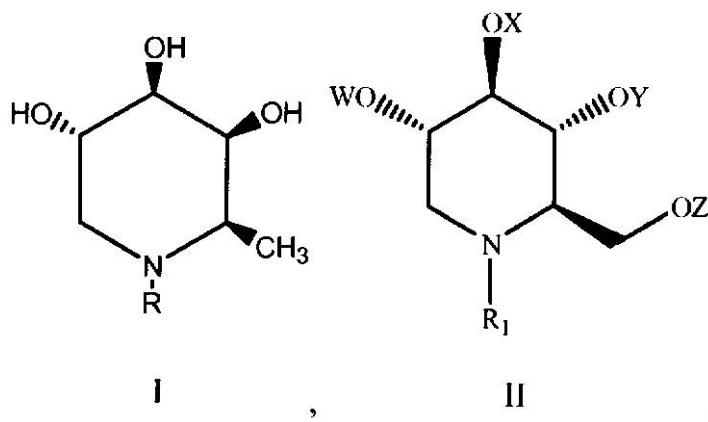
【 0 0 0 7 】

一様では、ウイルスに感染した哺乳動物の細胞を第1の化合物、ならびに、第2の化合物および第3の化合物から選択される少なくとも1つの化合物と接触させることを含む方法が提供され、第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、ウイルスを阻止するために有効な量で接触させる。一部の実施形態では、第1の化合物は、式Iまたは式IIの化合物、またはその薬学上許容される塩、またはその任意の2つ以上の混合物であり

30

[0 0 0 8]

【化 1】



40

上式で、Rは置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のヘテロシクリル基または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択され、R₁は、それらに限定されないが、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、分枝鎖もしくは直鎖のアルキル基およびオキサアルキル基から選択される、置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のアリール基、または置換されたもしくは非置換のヘテロシクリル基から選択される。

50

くは非置換のオキサアルキル基から選択され、W、X、YおよびZは、水素、アルカノイル基、アロイル基およびハロアルカノイル基からそれぞれ独立して選択される。そのような一部の実施形態では、第2の化合物は、ヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ヌクレオシド抗ウイルス性化合物、またはその任意の2つ以上の混合物から選択され、第3の化合物は、免疫賦活性化合物、免疫調節性化合物またはその任意の2つ以上の混合物から選択される。

【0009】

一部の実施形態では、第1の化合物が式Iの化合物である場合、置換されたもしくは非置換のアルキル基および/または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基は、1~16個の炭素原子、4~12個の炭素原子または8~10個の炭素原子を含む。例えば、Rは、それらに限定されないが、 $-(CH_2)_6OCH_3$ 、 $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$ 、 $- (CH_2)_6O(CH_2)_2CH_3$ 、 $- (CH_2)_6O(CH_2)_3CH_3$ 、 $- (CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$ 、 $- (CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$ および $- (CH_2)_2O(CH_2)_7CH_3$ から選択することができる。

10

【0010】

一部の実施形態では、第2の化合物は、それらに限定されないが、プリンヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ピリミジンヌクレオチド抗ウイルス性化合物、プリンヌクレオシド抗ウイルス性化合物、ピリミジンヌクレオシド抗ウイルス性化合物、およびその任意の2つ以上の混合物から選択される。一部の実施形態では、第3の化合物は、インターフェロン、PEG化インターフェロン、またはその任意の2つ以上の混合物から選択される。

20

【0011】

提供される方法の一部の実施形態では、その方法の哺乳動物細胞を接触させるステップは、哺乳動物に第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物を投与することを含む。他の実施形態では、方法は、第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物を、別々に、逐次的にまたは同時に哺乳動物に投与することを提供する。

【0012】

一部の具現化された方法では、ウイルスは、ラビウイルス科またはヘパドナウイルス科のウイルスに属す。ウイルスは、それらに限定されないが、肝炎ウイルス、例えばB型肝炎ウイルスもしくはC型肝炎ウイルス、またはウシ下痢症ウイルスから選択することができる。そのような実施形態では、ウイルスを阻止するために有効な量は、肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスまたはウシ下痢症ウイルスを阻止するために有効な量である。他の態様では、第1の化合物であって、式Iもしくは式IIの化合物、薬学上許容されるその塩、またはその任意の2つ以上の混合物である第1の化合物と、上記の第2の化合物および上記の第3の化合物から選択される少なくとも1つの化合物とを含むキットが提供され、キットの第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物に感染するウイルスを阻止するために有効な量で存在する。一部のそのような実施形態では、キットの第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物への同時投与のための医薬組成物を形成する。他のそのような実施形態では、キットの第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物への別々のまたは逐次的な投与のためのものである。さらに他の実施形態では、キットの第2の化合物および第3の化合物は、单一の組成物を含む。一部のそのような他の実施形態では、キットの第1の化合物および第2の化合物は、单一の組成物を含む。

30

【0013】

他の態様では、第1の化合物であって、式Iもしくは式IIの化合物、薬学上許容されるその塩、またはその任意の2つ以上の混合物である第1の化合物と、上記の第2の化合物と、上記の第3の化合物とを含む組成物が提供され、第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、ウイルスを阻止するために有効な量で存在する。一部の実施形態では、組成物は薬学上許容される担体をさらに含む。そのような実施形態では、組成物は、所望により従来の無毒性の薬学上許容される担体、アジュバントおよび溶媒を含む投薬単位製剤で、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、経直腸的に、皮膚内に、経皮的に

40

50

、または局所的に投与される。局所投与は、経皮パッチまたはイオン導入装置のような経皮投与の使用も含むことができる。本明細書で用いる用語非経口的とは、皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内の注射もしくは注入技術を含む。投薬量および剤形も提供される。

【0014】

他の態様では、ウイルス感染症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、a)免疫賦活性または免疫調節性の剤およびb)ヌクレオチドまたはヌクレオシドの抗ウイルス剤を含む組合せを投与するステップであって、ただし、前記組合せは宿主酵素を阻害しないかまたはイオンチャネル活性を阻害しないステップと、その後、前記組合せが第2の投与ステップの活性を高めることを可能にするのに十分な時間の後、対象に前記組合せおよび、宿主酵素阻害剤またはイオンチャネル阻害剤の少なくとも1つである化合物を投与するステップとを含む方法が提供される。さらに他の態様では、ウイルス感染症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象にまず宿主酵素を阻害しないかまたはイオンチャネル活性を阻害しない医薬組成物を投与し、その後、前記対象に前記組成物および、宿主酵素阻害剤またはイオンチャネル阻害剤の少なくとも1つである化合物を投与することにより、前記対象におけるウイルス感染レベルを低下させるステップを含む方法が提供される。

10

【0015】

さらに他の態様では、ウイルス感染症を治療する方法であって、(A)それを必要とする対象に第1の期間に少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤を投与するステップであって、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は宿主の-グルコシダーゼを阻害しないステップと、(B)第1の期間の後、第2の期間に前記対象に前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を逐次的または同時に投与するステップであって、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤は宿主の-グルコシダーゼを阻害するステップとを含む方法が提供される。

20

【0016】

さらに他の態様では、ウイルス感染症を治療する方法であって、(A)それを必要とする対象に第1の期間に少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤を投与するステップであって、前記少なくとも第1の抗ウイルス剤はイミノ糖を含まないステップと、(B)第1の期間の後、第2の期間に前記対象に前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を逐次的または同時に投与するステップであって、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤はイミノ糖を含むステップとを含む方法が提供される。

30

【0017】

さらに他の態様では、ウイルス感染症を治療する方法であって、(A)それを必要とする対象に第1の期間に少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤を投与するステップであって、前記少なくとも第1の抗ウイルス剤はイオンチャネル活性を阻害しないステップと、(B)第1の期間の後、第2の期間に前記対象に前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を逐次的または同時に投与するステップであって、前記第2の抗ウイルス剤はイオンチャネル活性を阻害するステップとを含む方法が提供される。

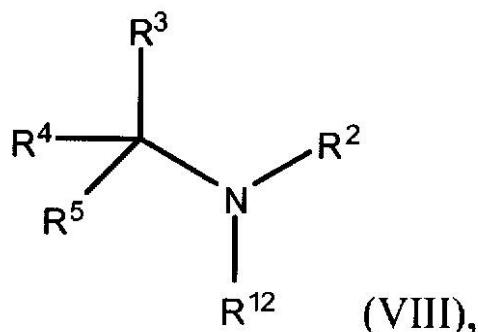
40

【0018】

さらに他の態様では、ウイルス感染症を治療する方法であって、(A)それを必要とする対象に第1の期間に少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤を投与するステップであって、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は式V₁I₁Iの窒素含有化合物を含まないステップと、(B)第1の期間の後、第2の期間に前記対象に前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤を逐次的または同時に投与するステップであって、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤は式V₁I₁Iの窒素含有化合物またはその薬学上許容される塩を含むステップとを含む方法が提供され、

【0019】

【化2】



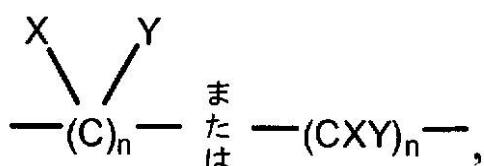
10

上式で、R^{1~2}はアルキルまたはそのオキサ置換誘導体であり、

R²は水素であり、R³はカルボキシもしくはC₁~C₄アルコキシカルボニルであり、またはR²およびR³は一緒になって

【0020】

【化3】



20

であり、式中、nは3または4であり、各Xは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、C₁~C₄アルキルカルボキシ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アシルオキシまたはアロイルオキシであり、各Yは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、C₁~C₄アルキルカルボキシ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄ヒドロキシアルキル、C₁~C₆アシルオキシ、アロイルオキシであるか削除され、

R⁴は水素であるか削除され、

R⁵は、水素、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキル、アリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシまたはアロイルオキシであり、あるいは、R³およびR⁵は一緒になってフェニルを形成し、R⁴は削除される。

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】持続感染しているMDCK細胞におけるIFによるncp BVDVの検出を示す図である。最終継代培養(P22)の後、持続感染しているMDCK細胞を、ncp BVDVの連続的存在について免疫蛍光検査によって探索した。3~12次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、IFN/RBVだけの存在下(I/R)、または、IFN/RBV/10μM NB-DNJ(10NB)、IFN/RBV/100μM 231B(100 231B)、IFN/RBV/50μM NN-DNJ(50NN)の3種組合せで処理された細胞についてデータを示す。セット2(12~22次継代培養の間すべての薬剤を除去した)およびセット3(12~22次継代培養の間IFN/RBVだけを除去した)の両方の細胞では、BVDV NS2-3結合と関連するFITC染色(緑色)は、薬剤処理なし(無薬剤)の細胞および12次継代培養までIFN/RBVで処理した細胞で検出されるだけである。核を、DAPI(青色)で染色した。

40

【図2】NB-DNJ処理を維持しつつインターフェロンおよびリバビリンを除去してから5回の継代培養後の、持続感染しているMDCK細胞におけるIFによるncp BVDVの検出を示す図である。3~12次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、IFN/RBVだけの存在下(I/R)、または、IFN/RBV/0.1μM NB-DNJ

50

J、IFN/RBV/1 μM NB-DNJ、IFN/RBV/10 μM NB-DNJの3種組合せで処理された細胞についてデータを示す。

【図3】NB-DNJ処理を維持しつつインターフェロンおよびリバビリンだけを除去してから12回の継代培養後の、持続感染しているMDBK細胞におけるIFによるn cp BVDVの検出を示す図である。3~12次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、または、IFN/RBV/0.1 μM NB-DNJ、IFN/RBV/1 μM NB-DNJの3種組合せで処理された細胞についてデータを示す。

【図4】実施例3で用いたイミノ糖誘導体の化学構造物を示す図である(図4(A))。NB-DNJ=N-ブチルデオキシノジリマイシン、NN-DNJ=N-ノニルデオキシノジリマイシン、N7-DGJ=N7-6-デオキシ-メチル-ガラクトノジリマイシン。実施例3の試験の実験概要を図示する(図4(B))。安定した感染が確立された後、細胞を1000IU IFN/1 μM RBVの存在下で3回の継代培養(9日)の間培養する。3次継代培養(P3)において、ウイルスRNAレベルが検出限界未満に低下した後、培地にイミノ糖(IS)の1つを補う。P8の終わりに、試料を次の3セットに分ける。セット1(黒線)、すべての薬剤体系は同じままである;セット2(網状線)、すべての薬剤は除去される;セット3(灰色の線)、ISだけを継続する。P12の後、IFN/RBVおよびISの存在下で9回の継代培養の間培養されたセット1からの試料を、先に述べたのと同様に処理するように、試料セット1、2aおよび3aに分ける。

【図5】薬物処理されていないBVDV感染対照の割合として示す、リアルタイムRT-PCRで測定されたP9(左欄)およびP10(右欄)時に収集された上清からのウイルスRNA複製を示す図である。セット1の場合、すべての薬剤がまだ存在する。セット2および3(EおよびF)については、P9/P10は、全3薬剤またはIFN/RBVだけの除去の後のそれぞれ1回/2回の継代培養を表す。

【図6】薬物処理されていないBVDV感染対照の割合としての、22回の継代培養の後に収集された上清からのウイルスRNA複製を示す図である。様々な薬剤処理の最初の12回の継代培養の後、すべての薬剤を継続(図6A)もしくは除去(図6B)したか、または、さらなる10回の継代培養の間(30日間)ISだけの存在下で細胞を続けて培養した(図6C)。P22時のウイルスRNA複製を、リアルタイムRT-PCRを用いて測定したが、それを、薬物処理されていないBVDV感染対照の割合として示す。

【図7】10次継代培養(P10、図7A)および22次継代培養(P22、図7B)の処理されたBVDV感染細胞(セット2)からの上清とインキュベートした未処置のMDBK細胞、およびP22(図7C)の長期処理BVDV感染MDBK細胞(セット2)の免疫蛍光分析を示す図である。細胞を固定し、BVDV NS2/3タンパク質に対するモノクローナル抗体で探索し、次に、抗マウスFITCコンジュゲート二次抗体(緑色)とインキュベートした。図7Dでは、細胞核をDAPI(青色)で染色した。

【図8】32次継代培養(P32)における、処理されたBVDV感染MDBK細胞の免疫蛍光分析を示す図である。全薬剤の除去(図8A)またはIFN/RBVの除去(イミノ糖だけを維持)(図8B)から20回の継代培養(60日)後、細胞を固定し、BVDV NS2/3タンパク質に対するモノクローナル抗体で探索し、次に、抗マウスFITCコンジュゲート二次抗体(緑色)とインキュベートした。細胞核を、DAPI(青色)で染色した。

【発明を実施するための形態】

【0022】

特に明記されていなければ、「a」または「a n」は1つまたは複数を意味する。

以下の定義は、全体を通して用いられる。

「231B」または「N7-DGJ」は、N-(7-オキサ-ノニル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-ガラクトール、別名1-(6-エトキシ-ヘキシリ)-2-メチル-ピペリジン-3,4,5-トリオールを指す。

「BVDV」は、ウシ下痢症ウイルスを指す。

「HBV」は、B型肝炎ウイルスを指す。

10

20

30

40

50

「HCV」は、C型肝炎ウイルスを指す。

「HPMPC」は、S-1-3-ヒドロキシ-2-ホスホニルメトキシプロピルシトシンを指す。

「IFN」は、インターフェロンを指す。

「IF」は、免疫蛍光を指す。

「IU」は、国際単位を指す。

「MDBK」は、マディン-ダービーウシ腎臓細胞を指す。

「MOI」は、感染多度を指す。

「Ncp」は、非細胞変性を指す。

「NB-DNJ」は、N-ブチルデオキシノジリマイシン、別名ZAVESCA (登録商標) またはミグルスタッフを指す。

「NN-DNJ」は、N-ノニルデオキシノジリマイシンを指す。

「Pfu」は、ブラーク形成単位を指す。

「RBV」は、リバビリンを指す。

「RT」は、逆転写を指す。

「Rt-PCR」は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応を指す。

「DAPI」は、4',6'-ジアミジノ-2-フェニルインドールを指す。

【0023】

一般に「置換された」は、その中に含まれる水素原子との1つまたは複数の結合が、非水素または非炭素の原子との結合によって置換される、下で定義される官能基を指す。置換された基には、炭素または水素原子との1つまたは複数の結合が、二重結合または三重結合を含む、ヘテロ原子との1つまたは複数の結合によって置換される基も含まれる。一部の実施形態では、置換された基は、1、2、3、4、5または6個の置換基を有する。置換基の例には、それらに限定されないが、ハロゲン(すなわち、F、Cl、BrおよびI)；ヒドロキシル；アルコキシ、アルケノキシ、アルキノキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシおよびヘテロシクリルアルコキシ基；カルボニル(オキソ)；カルボキシル；エステル；エーテル；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；チオール；アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリルアルキルスルフィド基；スルホキシド；スルホン；スルホニル；スルホンアミド；アミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；アミド；尿素；アミジン；グアニジン；エナミン；イミド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；イミン；およびニトリルが含まれる。

【0024】

置換された環の基、例えば置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基には、水素原子との結合が炭素原子との結合で置換される環および縮合環系も含まれる。したがって、置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は、下で定義されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基で置換されていてもよい。

【0025】

アルキル基には、直鎖および分枝状のアルキル基およびシクロアルキル基を含めることができる。したがって、アルキル基は、一部の実施形態では1～約20個の炭素原子を、他の実施形態では1～12個または1～8個の炭素原子を、およびさらに他の実施形態では4～10個の炭素原子を有することができる。直鎖アルキル基の例には、それらに限定されないが、1～8個の炭素原子を有するもの、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチルおよびn-オクチル基が含まれる。分枝状アルキル基の例には、それらに限定されないが、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチルおよび2,2-ジメチルプロピル基が含まれる。アルキル基は、置換されても置換されなくてもよい。代表的な置換されたアルキル基は、上に記載されている基のいずれか、例えば、アミノ、オキソ、ヒドロキシ、シ

10

20

30

40

50

アン、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシ、およびF、C1、Br、Iの基で、1回または複数回置換されていてもよい。

【0026】

シクロアルキル基には、環状アルキル基、例えば、それらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルおよびシクロオクチル基が含まれる。一部の実施形態では、シクロアルキル基は3～8員環を有するが、他の実施形態では、環炭素原子の数は3から5、6または7の範囲内である。シクロアルキル基には、さらに単環式、二環式および多環式の環系、例えば、下記の架橋シクロアルキル基、および縮合環、例えばデカリニルなどが含まれる。シクロアルキル基は、置換されても置換されなくてもよい。置換されたシクロアルキル基は、上で定義される非水素および非炭素の基で、1回または複数回置換されていてもよい。しかし、置換されたシクロアルキル基には、上で定義される直鎖または分岐鎖のアルキル基で置換されている環も含まれる。代表的な置換されたシクロアルキル基は、一置換されたもの、または、1回を超えて置換されたもの、例えば、それらに限定されないが、2, 2-、2, 3-、2, 4- 2, 5-または2, 6-二置換シクロヘキシリ基でよく、それは、上に記載の基のいずれかで、例えば、メチル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、チオ、アルコキシおよびF、C1、Br、I基で置換されてもよい。

10

【0027】

アルケニル基は、上で定義される直鎖および分枝鎖のアルキルおよびシクロアルキル基を含むことができるが、少なくとも1つの二重結合が2つの炭素原子の間に存在するものとする。したがって、アルケニル基は、2～約20個の炭素原子、一般的には2～12個の炭素、または、一部の実施形態では2～10個の炭素原子を有する。例には、それらに限定されないが、とりわけ、ビニル、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニルおよびヘキサジエニルが含まれる。アルケニル基は、置換されても置換されなくてもよい。

20

【0028】

アルキニル基は、直鎖および分枝鎖のアルキル基を含むことができるが、少なくとも1つの三重結合が2つの炭素原子の間に存在するものとする。したがって、アルキニル基は、2～約20個の炭素原子、一般的には2～12個の炭素、または、一部の実施形態では2～10個の炭素原子を有する。例には、それらに限定されないが、とりわけ-C≡CH、-C≡C(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CCH、-CH₂C≡C(C₂H₅)および-CH₂C≡C(CH₂CH₃)が含まれる。アルキニル基は、置換されても置換されなくてもよい。

30

【0029】

アリール基は、ヘテロ原子を含まない環状芳香族炭化水素である。アリール基は、単環式、二環式および多環式環系を含むことができる。一部の実施形態では、アリール基には、それらに限定されないが、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニレニル、インダセニル、フルオレニル、フェナントレニル、トリフェニレニル、ピレニル、ナフタセニル、クリセニル、ビフェニル、アントラセニル、インデニル、インダニル、ペンタレニルおよびナフチル基が含まれる。一部の実施形態では、アリール基は、基の環部分に6～14個の炭素を、他の実施形態では6～12個、さらには6～10個の炭素原子を含む。連語「アリール基」には縮合環を含む基、例えば縮合芳香族-脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）が含まれるが、それには、環構成要素の1つに結合している他の基、例えばアルキルまたはハロ基を有するアリール基は含まれない。むしろ、トリルなどの基が、置換されたアリール基と呼ばれる。アリール基は、置換されても置換されなくてもよい。代表的な置換されたアリール基は、一置換であっても、1回を超えて置換されていてもよい。例えば、一置換のアリール基には、それらに限定されないが、2、3、4、5または6位が置換されたフェニルまたはナフチル基が含まれ、それらは、

40

50

上に記載のものなどの基で置換されていてもよい。

【0030】

ヘテロシクリル基には、その1つまたは複数が、それらに限定されないがN、OおよびSなどのヘテロ原子である、3員環以上の芳香族（ヘテロアリールとも呼ばれる）および非芳香族の環化合物が含まれる。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、1、2、3または4個のヘテロ原子を含む。一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～20個の環構成要素を含むが、他のそのような基は、3から6、10、12または15個の環構成要素を有する。ヘテロシクリル基は、不飽和、部分飽和および飽和の環系、例えばイミダゾリル、イミダゾリニルおよびイミダゾリジニル基を包含する。連語「ヘテロシクリル基」には、縮合芳香族および非芳香族の基を含むものを含む縮合環種、例えばベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]-ジオキシニルおよびベンゾ[1,3]ジオキソリルが含まれる。この連語には、ヘテロ原子を含む架橋多環式環系、例えばキヌクリジルも含まれる。しかし、この連語には、環構成要素の1つに結合しているアルキル、オキソまたはハロ基などの他の基を有するヘテロシクリル基は含まれない。むしろ、これらは「置換されたヘテロシクリル基」と呼ばれる。ヘテロシクリル基は、置換されても置換されなくてもよい。ヘテロシクリル基には、それらに限定されないが、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、ピラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリル、ジヒドロインドリル、アザインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニル、チアナフタレン、ブリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニルおよびベンゾ[1,3]ジオキソリル基が含まれる。代表的な置換されたヘテロシクリル基は、一置換であってもまたは1回を超えて置換されていてもよく、例としては、それらに限定されないが、ピリジニルまたはモルホリニル基があり、それらは、2-、3-、4-、5-もしくは6-置換されているか、または、それらに限定されないがアルキル、オキソ、カルボニル、アミノ、アルコキシ、シアノおよび/またはハロを含む上で定義される様々な基で二置換されている。

【0031】

他の用語は、上の定義に包含される特定の基を指すことができる。以下の用語は限定するものではないが、基のある組合せを記載するために用いることができる。アルカノイルは、直鎖または分岐鎖のアルキルカルボニル基を指す。アロイルは、アリールカルボニル基を指す。ハロアルキルはハロゲン置換基を有するアルキルを指し、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素から選択される。ハロアルカノイルは、1つまたは複数のハロゲンで置換されたアルカノイル基を指す。チオールは、水素で置換された硫黄(-SH)を指す。アミノは、2つの水素原子を有する窒素を指す。一置換のアミノは、1つの水素原子およびアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基から選択される1つの基を有する窒素を指す。二置換のアミノは、アルキル、アリールまたはヘテロシクリル基から独立して選択される、2つの基を有する窒素を指す。ヒドロキシアルキルは、1つまたは複数のヒドロキシル(-OH)基で置換されたアルキル基を指す。ヒドロキシアルケニルは、1つまたは複数のヒドロキシル基で置換されたアルケニル基を指す。チオアルキルは、1つまたは複数のチオール基で置換されたアルキルを指す。アルコキシアルケニルは、1つまたは複数のアルキルエーテル基で置換されたアルケニル基を指す。アルコキシアルキルは、少なくとも1つのエーテル基を有するアルキルを指し、アルコキシアルコキシアルキルは、アルコキシ基で置換されたアルコキシアルキル基を指し、したがって2つ以上のエーテル基を有し、オキサアルキルは、一般にアルコキシアルキル、アルコキシアルコキシア

10

20

30

40

50

ルキル、アルコキシアルコキシアルコキシアルキルなどの基を指す。ヒドロキシアルキルアルコキシアルキルは、少なくとも1つのヒドロキシアルキル基で置換されたアルコキシアルキル基を指す。ヘテロシクリルアルキルは、1つまたは複数の水素原子が、置換されたもしくは非置換のヘテロシクリル基によって置換されているアルキル基を指す。シクロアルキルアルキルは、シクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。個々の基の他の組合せは、当業技術者にとって容易に明らかになる。

【0032】

互変異性体も含まれる。互変異性体のそれには限定されない例は、ケト／エノール互変異性体、イミノ／アミノ互変異性体、N置換イミノ／N置換アミノ互変異性体、チオール／チオカルボニル互変異性体、および環鎖互変異性体、例えば5員環および6員環の酸素、窒素、硫黄、または、ヘテロ原子に である置換基も含んでいる酸素含有および硫黄含有のヘテロ環である。鏡像異性体およびジアステレオマー、ならびに本明細書で論ずる化合物のラセミ体および異性体混合物も、特に含まれる。

10

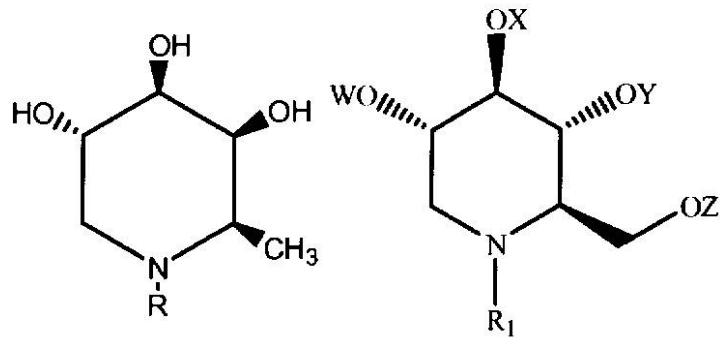
【0033】

一態様では、ウイルスに感染した哺乳動物の細胞（例えば、ヒト細胞）を第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物と接触させる方法が提供され、第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、ウイルスを阻止するために有効な量で接触させる。一部の実施形態では、第1の化合物はイミノ糖、例えば式Iまたは式IIの化合物、その薬学上許容される塩、またはその任意の2つ以上の混合物であってよく、

20

【0034】

【化4】



30



上式で、Rは置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のヘテロシクリル基または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択され、R₁は、それらに限定されないが、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、分枝鎖もしくは直鎖のアルキル基およびオキサアルキル基から選択される、置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のアリール基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択され、W、X、YおよびZは、水素、アルカノイル基、アロイル基およびハロアルカノイル基からそれぞれ独立して選択される。そのような一部の実施形態では、第2の化合物は、ヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ヌクレオシド抗ウイルス性化合物、またはその任意の2つ以上の混合物から選択される。さらに他のそのような実施形態では、第3の化合物は、免疫賦活性化合物、免疫調節性化合物またはその任意の2つ以上の混合物から選択される。

40

【0035】

一部の実施形態では、第1の化合物が式Iの化合物であり得る場合、置換されたもしくは非置換のアルキル基および/または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基は、1～16個の炭素原子、または4～12個の炭素原子または8～10個の炭素原子を含むことができる。一部の実施形態では、置換されたもしくは非置換のアルキル基および/ま

50

たは置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基は1～4個の酸素原子を、および他の実施形態では1～2個の酸素原子を含む。他の実施形態では、置換されたもしくは非置換のアルキル基および/または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基は、1～16個の炭素原子および1～4個の酸素原子を含む。したがって一部の実施形態では、Rは、それらに限定されないが、 $-(CH_2)_6OCH_3$ 、 $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_6O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_6O(CH_2)_3CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$ および $-(CH_2)_2O(CH_2)_7CH_3$ から選択される。他の適するイミノ糖および他の適するアルキルおよびオキサアルキル基には、国際出願公開第01/10429号に記載のものが含まれる。

10

【0036】

一部の実施形態では、第1の化合物は、式IIのN-置換-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール化合物、その薬学上許容される塩、またはその任意の2つ以上の混合物であってよく、R1は、それらに限定されないが、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、分枝鎖もしくは直鎖のアルキル基およびオキサアルキル基から選択される、置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のアリール基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択され、W、X、YおよびZは、水素、アルカノイル基、アロイル基およびハロアルカノイル基からそれぞれ独立して選択される。一部のそのような実施形態では、R1はエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、ヘキシル、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$ 、 $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$ および $-(CH_2)_2OCH_2CH_2CH_3$ から選択される。他のそのような実施形態では、R1はブチルであり、W、X、YおよびZはすべて水素である。

20

【0037】

一部の実施形態では、式IIの化合物は、それらに限定されないが、N-(n-ヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(n-ヘプチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(n-オクチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(n-オクチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール、テトラブチレート；N-(n-ノニル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール、テトラブチレート；N-(n-デシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール、テトラブチレート；N-(n-ウンデシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール、テトラブチレート；N-(n-ノニル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(n-デシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(n-ウンデシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(n-ドデシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(2-エチルヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(4-エチルヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(5-メチルヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(3-プロピルヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(1-ペンチルペンチルヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(1-ブチルブチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(7-メチルオクチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(8-メチルノニル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(9-メチルデシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(10-メチルウンデシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(6-シクロヘキシルヘキシル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；N-(4-シクロヘキシルブチル)-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-グルシトール；

30

40

50

N - (2 - シクロヘキシリエチル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール ; N - (1 - シクロヘキシリメチル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール ; N - (1 - フェニルメチル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール ; N - (3 - フェニルプロピル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール ; N - (3 - (4 - メチル) - フェニルプロピル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール ; N - (6 - フェニルヘキシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール ; N - (n - ノニル -) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (n - デシル -) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (n - ウンデシル -) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (n - ドデシル -) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (2 - エチルヘキシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (4 - エチルヘキシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (5 - メチルヘキシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (3 - プロピルヘキシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (1 - ペンチルペンチルヘキシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (1 - ブチルブチル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (7 - メチルオクチル -) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (8 - メチルノニル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (9 - メチルデシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (10 - メチルウンデシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (6 - シクロヘキシルヘキシル -) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (4 - シクロヘキシルブチル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (2 - シクロヘキシリエチル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (1 - シクロヘキシリメチル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (1 - フェニルメチル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (3 - フェニルプロピル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (3 - (4 - メチル) - フェニルプロピル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート ; N - (6 - フェニルヘキシル) - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - グルシトール、テトラブチレート、その薬学上許容される塩、およびその任意の 2 つ以上の混合物から選択される。

【 0 0 3 8 】

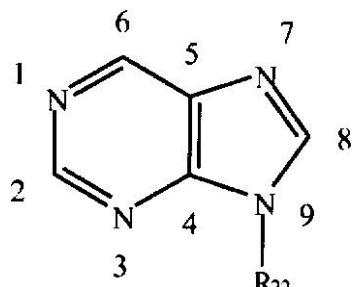
一部の実施形態では、第 2 の化合物は、それらに限定されないが、プリンヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ピリミジンヌクレオチド抗ウイルス性化合物、およびその任意の 2 つ以上の混合物から選択され得る。一部の実施形態では、第 2 の化合物は、それらに限定されないが、プリンヌクレオシド抗ウイルス性化合物、ピリミジンヌクレオシド抗ウイルス性化合物、およびその任意の 2 つ以上の混合物から選択される。

【 0 0 3 9 】

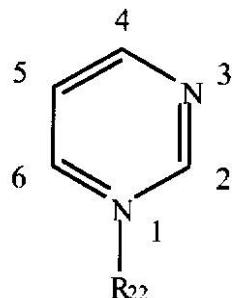
ヌクレオシドおよびヌクレオチド化合物は、プリン (I I I) もしくはピリミジン (I V) 化合物、またはその類似体、例えば化合物 V、VI または V I I をベースにすることができる、位置番号は式 I I I および I V に示す通りである。

【 0 0 4 0 】

【化5】

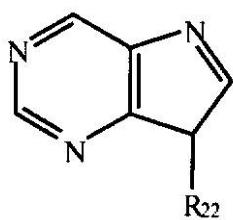


III

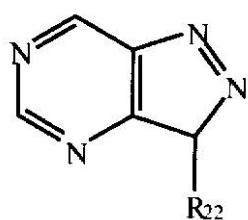


IV

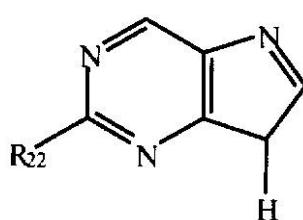
10



V



VI



VII

20

30

【0041】

式III～VIIでは、R₂₂は、それらに限定されないが、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、チオールアルキル、アルキルチオアルキル、アルコキシアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、オキサアルキルおよびシクロアルキルアルキル基を含め、置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、または置換されたもしくは非置換のヘテロシクリル基から選択することができる。プリン化合物は、プリンヘテロ環の1、2、3、6、7または8の位置でさらに置換されてもよく、ピリミジン化合物は、ピリミジンヘテロ環の2、3、4、5または6の位置で置換されてもよい。そのような置換基は、それらに限定されないが、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、チオール、アミノ、カルボキシル、一置換アミノ、二置換アミノおよびアルキルから選択することができる。

【0042】

ヌクレオシドおよびヌクレオチドの調製のための一般的な合成法は、Acta Biochim. Pol.、43、25～36頁（1996年）；Swed. Nucleosides Nucleotides 15、361～378頁（1996年）；Synthesis 12、1465～1479頁（1995年）；Carbohydr. Chem. 27、242～276頁（1995年）；Chem. Nucleosides Nucleotides 3、421～535頁（1994年）；Ann. Reports in Med. Chem.、Academic Press；およびExp. Opin. Invest. Drugs 4、95～115頁（1995年）に開示されている。これらの参考文献に記載の化学反応は、一般に、化合物の調製へのそれらの最も広い適用に関して開示されている。時折、これらの反応を、本明細書で開示されている化合物の範囲に含まれる各化合物に、記載されている通りに適用することができない。このことが起こる化合物は、当業技術者によって容易に認識される。すべてのそのような場合、当業技術者に公知である従来の改変によって、例えば、干渉基の適当な保護によって、代わりの従来の試薬に変更することによって、反応条件の通常の修正などによって反応を無事実施することができるか、または、本明細書で開示されるかさもなければ従来の他の反応を、本発明の対応する化合物の調製に適用できる。すべての調製方法において、すべての出発物質は既知であるか、または既知の出発物質から調製することができる。

40

50

【0043】

ヌクレオシド類似体は、一般にそのまま抗ウイルス剤として使用されるが、当技術分野で公知であるように、細胞膜を横断するそれらの輸送を促進するために、ヌクレオチド(リン酸ヌクレオシド)をヌクレオシドに変換することができる。細胞に入ることができる化学修飾されたヌクレオチドの例は、S-1-3-ヒドロキシ-2-ホスホニルメトキシプロピルシトシン(HPMPC、Gilead Sciences社製)である。

【0044】

ヌクレオシドおよびヌクレオチド化合物は酸であり、したがって、それらは塩を形成することもできる。例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、カルシウムもしくはマグネシウム、または有機塩基との塩、あるいは塩基性の第四級アンモニウム塩が含まれる。そのような塩のすべては、本明細書の範囲内であるものとする。

【0045】

ヌクレオシドおよびヌクレオチド化合物をこのように記載したが、例示的な二次化合物には、それらに限定されないが、(+)-cis-5-フルオロ-1-[2-(ヒドロキシ-メチル)-[1,3-オキサチオラン-5-イル]シトシン；(-)-cis-5-フルオロ-1-[2-(ヒドロキシ-メチル)-[1,3-オキサチオラン-5-イル]シトシン(FTC)；(-)-2'-デオキシ-3'-チオシチジン-5'-三リン酸(3TC(商標),ラミブジン)；(-)2',3',ジデオキシ-3'-チアシチジン[(-)-SddC]；1-(2'-デオキシ-2'-フルオロ- -D-アラビノフラノシル)-5-ヨードシトシン(FIAC)； -D-アラビノフラノシル)-5-ヨードシトシン三リン酸1-(2'-デオキシ-2'-フルオロ- -D-アラビノフラノシル)-5-メチルウラシル(FIACP)；1-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-(FMAU)；1- -D-リボフラノシル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(リバビリン)；3'-フルオロ-5-メチル-デオキシシチジン(FddMeCyt)；2',3'-ジデオキシ-3'-アミノ-5-メチル-シチジン；2',3'-ジデオキシ-3'-フルオロチミジン； -L-5-チアシチジン； -L-5-フルオロシチジン(-L-FddC)；2',3'-ジデオキシ-(FddThd)；2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデオキシ- -L-5-シチジン(-L-ddC)；9-(1,3ジヒドロキシ-2-プロポキシメチル)グアニン；2'-デオキシ-3'-チア-5-フルオロシトシン；3'-アミノ-5-メチル-デオキシシチジン(AddMeCyt)；2-アミノ-1,9-[(2-ヒドロキシメチル-1-(ヒドロキシメチル)エトキシ]メチル]-6H-プリン-6-オン(ガンシクロビル)；2-[2-(2-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル]-1,3-プロパンジルジアセテート(ファムシクロビル)；2-アミノ-1,9-ジヒドロ-9-[(2-ヒドロキシ-エトキシ)メチル]-6H-プリン-6-オン(アシクロビル)；9-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-ブト-1-イル)グアニン(ベンシクロビル)；3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT(商標),ジドブジン)；3'-クロロ-5-メチル-デオキシチジン(ClddMeCyt)；9-(2-ホスホニル-メトキシエチル)-2',6'-ジアミノプリン-2',3'-ジデオキシリボシド；9-(2-ホスホニルメトキシエチル)アデニン(PMEA)；アシクロビル三リン酸(ACVTP)；D-カルボサイクリック-2'-デオキシグアノシン(CdG)；ジデオキシ-シチジン；ジデオキシ-シトシン(ddC)；ジデオキシ-グアニン(ddG)；ジデオキシ-イノシン(ddI)；E-5-(2-プロモビニル)-2'-デオキシウリジン三リン酸；フルオロアラビノフラノシル-ヨードウラシル；1-(2'-デオキシ-2'-フルオロ-1- -D-アラビノフラノシル)-5-ヨード-ウラシル(FIAU)；スタブジン；9- -D-アラビノフラノシル-9H-プリン-6-アミノ-水和物(Ara-A)；9- -D-アラビノフラノシル-9H-プリン-6-アミン-5'- -リン酸-水和物(Ara-AMP)；2-デオキシ-3'-チア-5-フルオロシチジン；2',3'-ジデオキシ-グアニン；2',3'-ジデオキシ-グアノシン；またはその任意の2つ以上の混合物が

10

20

30

40

50

含まれる。

【0046】

好ましい化合物は、1 - - D - リボフラノシリ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド(リバビリン)であることができる。

【0047】

一部の実施形態では、第3の化合物は、免疫賦活性化合物、免疫調節性化合物またはその任意の2つ以上の混合物から選択することができる。一部のそのような実施形態では、第3の化合物はインターフェロンである。適するインターフェロンは、/インターフェロンのファミリー、PEG化されたインターフェロン - 2b (Peg-Intron (登録商標)) およびPEG化されたインターフェロン 2a (Pegasys (登録商標))などのPEG化されたインターフェロン、または任意の2つ以上のインターフェロンの混合物から選択することができる。第3の化合物用として適する化合物は、それらに限定されないが、AA-2G；アダマンチルアミド；ジペプチド；アデノシンデアミナーゼ、Enzon；アジュバント、Alliance；アジュバント、Ribix；アジュバント、Vaxcel；Adjuvax；アゲラスフィン(agelasphin)-11；エイズ療法、Chiron；藻類のグルカン、SRI；アルガムリン(al gammulin)、Anutech；Anginlyc；抗細胞因子、Yeda；Anticort；抗ガストリン-17免疫原、Ap；抗原送達系、Vac；抗原製剤、IDBC；抗GnRH免疫原、Aphton；Antiherpin；Arbidol；Aviron；アザロール；Bay-q-8939；Bay-r-1005；BCH-1393；Betafektin；Biostim；BL-001；BL-009；Broncostat；Cantastim；CDRI-84-246；セフォジジム；ケモカイン阻害剤、ICOS；CMVペプチド、City of Hope；CN-5888；サイトカイン放出剤、St；DHEAS、Paradigm；DISC TA-KSV；J07B；I01A；I01Z；ジチオカーブナトリウム；ECA-10-142；ELS-1；エンドトキシン、Novartis；FCE-20696；FCE-24089；FCE-24578；FLT-3リガンド、Immunex；FR-900483；FR-900494；FR-901235；FTS-Zn；Gタンパク質、Cadus；グルダプシン(gludapcin)；グルタウリン；グリコホスホペプチカル(glycophosphopeptical)；GM-2；GM-53；GM-DP；成長因子ワクチン、Entrem；H-BIG、NABI；H-CIG、NABI；HAB-439；ヘリコバクター・ピロリワクチン；ヘルペス特異免疫性因子；HIV療法、United Biomed；HyperGAM+CF；Immumax；Immuno；BCG；免疫療法、Connective；免疫調節剤、Evans；免疫調節剤、Novace11；imreg-1；imreg-2；Indomune；イノシンプロノベクス；インターフェロン-2、Dong-A；インターフェロン、Genentech；インターフェロン、Novartis；インターロイキン-12、Genetics；Ins；インターロイキン-15、Immunex；インターロイキン-16、Research Cor；ISCAR-1；J005X；L-644257；リコマラスミン(licomarasinic)酸；LipoTher；LK-409；LK-410；LP-2307；LT(R1926)；LW-50020；MAF、Shionogi；MDP誘導体、Merck；メトエンケファリン、TNI；メチルフリルブチロラクトン；MIMP；ミリモスチム(mirimostim)；混合細菌ワクチン、Tem；MM-1；モニリアスト(moniliastat)；MPLA、Ribix；MS-705；ムラブチド(murabutide)；ムラブチド(murabutide)、Vacsyn；ムラミルジペプチド誘導体；ムラミルペプチド誘導体；ミエロピド(myelopid)；N-563；NACOS-6；NH-765；NISV、Proteus；NPT-16416；NT-002；PA-485；PEFA-814；ペプチド、Scios；ペプチドグリカン、Pliva；Perthon、Advanced Plant；PGM誘導体、Pliva；Pharmaprojects No.1099；Pharmaprojects No.1426；Pharmaprojects No.1549；Pharmaprojects No.1585；P

10

20

30

40

50

harmaprojects No. 1607 ; Pharmaprojects No. 1710 ; Pharmaprojects No. 1779 ; Pharmaprojects No. 2002 ; Pharmaprojects No. 2060 ; Pharmaprojects No. 2795 ; Pharmaprojects No. 3088 ; Pharmaprojects No. 3111 ; Pharmaprojects No. 3345 ; Pharmaprojects No. 3467 ; Pharmaprojects No. 3668 ; Pharmaprojects No. 3998 ; Pharmaprojects No. 3999 ; Pharmaprojects No. 4089 ; Pharmaprojects No. 4188 ; Pharmaprojects No. 4451 ; Pharmaprojects No. 4500 ; Pharmaprojects No. 4689 ; Pharmaprojects No. 4833 ; Pharmaprojects No. 494 ; Pharmaprojects No. 5217 ; Pharmaprojects No. 530 ; ピドチモド (pidotimod) ; ピメラウチド (pimelautide) ; ピナファイド (pinafide) ; PMD - 589 ; ボドフィロトキシン、Conpharm ; POL - 509 ; ポリICLC ; ポリICLC、Yamasa Shoyu ; ポリA - ポリU ; ポリサッカライドA ; プロテインA、Berloxx Bioscience ; PS34WO ; シュードモナスMabs、Teijin ; Psomaglobin ; PTL - 78419 ; Pyrexol ; ピリフェロン (pyriferone) ; Retrogen ; Retropopep ; RG - 003 ; Rhinostat ; リファマキシル (rifamaxil) ; RM - 06 ; Rollin ; ロムルチド ; RU - 40555 ; RU - 41821 ; 風疹抗体、ResCo ; S - 27609 ; SB - 73 ; SDZ - 280 - 636 ; SDZ - MRL - 953 ; SK & F - 107647 ; SL04 ; SL05 ; SM - 4333 ; Solutein ; SRI - 62 - 834 ; SRL - 172 ; ST - 570 ; ST - 789 ; staphage 溶解物 ; Stimulation ; サプレシン (suppressin) ; T - 150R1 ; T - LCEF ; タビラウチド (tabilautide) ; テムルチド ; Theradigm - HBV ; Theradigm - HPV ; Theradigm - HSV ; THF、Pharm ; & ; Upjohn ; THF、Yeda ; サイマルファシン (thymalfasin) ; 胸腺ホルモン分画 ; サイモカルチン ; サイモリンホトロピン ; サイモペンチン ; サイモペンチン類似体 ; サイモペンチン、Peptech ; サイモシン分画5、Alpha ; サイモスチムリン ; サイモトリナン ; TMD - 232 ; TO - 115 ; 転移因子、Viragen ; タフトシン、Selavio ; ウベニメクス ; Ulstat ; ANGG - ; CD - 4+ ; Collag+ ; COLSF+ ; COM+ ; DA - A+ ; GAST - ; GF - TH+ ; GP - 120 - ; IF+ ; IF - A+ ; IF - A - 2+ ; IF - B+ ; IF - G+ ; IF - G - 1B+ ; JL - 2+ ; IL - 12+ ; IL - 15+ ; IM+ ; LHRH - ; LIPCOR+ ; LYM - B+ ; LYM - NK+ ; LYM - T+ ; OPI+ ; PEP+ ; PHG - MA+ ; RNA - SYN - ; SY - CW - ; TH - A - 1+ ; TH - 5+ ; TNF+ ; UN ; またはその任意の2つ以上の混合物から選択することができる。適する第3の化合物の1つまたは複数を提供するために、いくつかのソースが利用可能である。

【0048】

提供される方法の一部の実施形態では、その方法の哺乳動物細胞を接触させるステップは、哺乳動物に第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物を投与することを含むことができる。他の実施形態では、方法は、第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物を、別々に、逐次的にまたは同時に哺乳動物に投与することを提供する。一部のそのような実施形態では、接触させるステップは、ヒトに第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物を投与することを含む。哺乳動物の細胞がヒトのものであることに加えて、哺乳動物の細胞は、ラビウイルス、ヘパドナウイルスまたはペストチウイルスなどのウイルスの治療が必要なマウス、ラット、ネコ、イヌ、靈長類、ウッドチャック、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ラクダまたは他の哺乳動物の細胞であることができる。動物のそのようなウイルスの治療については、獣医用途が想定される。

10

20

30

40

50

【0049】

一部の具現化された方法では、ウイルスは、ラビウイルス科のウイルスに属す。ウイルスは、それらに限定されないが、肝炎ウイルス、例えばB型肝炎ウイルスもしくはC型肝炎ウイルス、またはウシ下痢症ウイルスから選択することができる。そのような実施形態では、ウイルスを阻止するために有効な量は、肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスまたはウシ下痢症ウイルスを阻止するために有効な量である。

【0050】

他の態様において、哺乳動物の細胞を第1の化合物および第2の化合物と接触させる方法が提供され、第1の化合物および第2の化合物はウイルスを阻止するために有効な量で接触させ、そのような実施形態では、第2の化合物は先に記載の通りである。他の実施形態では、この方法は哺乳動物の細胞を第3の化合物と接触させることをさらに含むことができ、第3の化合物は先に記載の通りである。他の実施形態では、哺乳動物細胞はヒトの細胞である。さらに他の実施形態では、ウイルスは、それらに限定されないが、B型肝炎ウイルスおよび/またはC型肝炎ウイルスを含む、肝炎ウイルスであってよい。

10

【0051】

ウイルス感染症の治療では、本明細書で開示されるウイルスの組合せ、または、無機または有機の酸から誘導される塩の形態の個々の化合物を用いることができる。これらの塩には、それらに限定されないが、以下のものが含まれる。酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シウ酸塩、パルモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバール酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トシラート、メシラート、ウンデカン酸塩およびそれらの任意の2つ以上の混合物。

20

【0052】

他の態様では、第1の化合物であって、式I、式IIの化合物、薬学上許容されるその塩、またはその任意の2つ以上の混合物である第1の化合物と、上記の第2の化合物と、上記の第3の化合物とを含むキットが提供され、キットの第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物に感染するウイルスを阻止するために有効な量で存在する。一部のそのような実施形態では、キットの第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物への同時投与のための医薬組成物を形成する。他のそのような実施形態では、キットの第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物への別々のまたは逐次的な投与のためのものである。さらに他の実施形態では、キットの第2の化合物および第3の化合物は、単一の組成物を含む。一部のそのような他の実施形態では、キットの第1の化合物および第2の化合物は、単一の組成物を含む。

30

【0053】

他の態様では、第1の化合物であって、式Iもしくは式IIの化合物、薬学上許容されるその塩、またはその任意の2つ以上の混合物である第1の化合物と、上記の第2の化合物と、上記の第3の化合物とを含む組成物が提供され、第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、ウイルスを阻止するために有効な量である。一部の実施形態では、組成物は薬学上許容される担体をさらに含む。そのような実施形態では、組成物は、所望により従来の無毒性の薬学上許容される担体、アジュバントおよび溶媒を含む投薬単位製剤で、経口的に、非経口的に、吸収スプレーにより、経直腸的に、皮膚内に、経皮的に、または局所的に投与される。局所投与は、経皮パッチまたはイオン導入装置のような経皮投与の使用も含むことができる。本明細書で用いる用語非経口的とは、皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内の注射もしくは注入技術を含む。

40

【0054】

50

一部の実施形態では、組成物の注射可能な調製物が提供される。例えば、注射可能な水性または油性の懸濁液を、適する分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いて、既知の技術によって調製することができる。一部のそのような実施形態では、注射可能な調製物は、薬学上許容される希釈剤、溶剤、溶媒または媒体、例えば、それらに限定されないが、1, 3-ブタンジオールなどのアルコール、水、リンガー液、等張性塩化ナトリウム溶液、不揮発性油、例えば、モノ-もしくはジグリセリド、オレイン酸などの脂肪酸、ジメチルアセトアミド、イオン性および非イオン性の界面活性剤を含む界面活性剤、およびポリエチレングリコール、またはそれらの任意の2つ以上の混合物中の、滅菌の注射可能な溶液または懸濁液である。

【0055】

10

本明細書で論ずる化合物の直腸投与用坐薬は、1つまたは複数の活性剤を、カカオ脂、合成モノ-、ジ-またはトリグリセリド、脂肪酸、またはポリエチレングリコールなどの、常温で固体であるが直腸温では液体であり、したがって直腸内で溶融して薬剤を放出する、適する賦形剤と混合することによって調製することができる。

【0056】

一部の実施形態では、経口投与のための剤形としては、カプセル、錠剤、丸薬、粉末および顆粒でよい。そのような剤形では、化合物を、指示投与経路に適当な1つまたは複数のアジュバントと組み合わせることができる。一部のそのような実施形態では、1つまたは複数の化合物を、ラクトース、ショ糖、デンプン粉、アルカノン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、またはそれらの任意の2つ以上の混合物と混合することができる。一部の実施形態では、剤形としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチセルロース中の活性化合物の分散体として提供することができる、制御放出性の製剤でよい。カプセル、錠剤および丸薬の場合、剤形は、クエン酸ナトリウム、または炭酸もしくは重炭酸マグネシウムもしくはカルシウムなどの緩衝剤を含むこともできる。錠剤および丸薬は、さらに腸溶コーティング剤で調製することができる。

20

【0057】

30

他の実施形態では、非経口投与のための製剤は、水性または非水性の等張性滅菌注射溶液または懸濁液の形であってよい。そのような実施形態では、溶液および懸濁液は、経口投与のための製剤での使用のために指摘した担体または希釈剤の1つまたは複数を有する、滅菌の粉末または顆粒から調製することができる。化合物は、水、ポリエチレングリコール(PEG)、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、胡麻油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、様々な緩衝液、またはそれらの任意の2つ以上の混合物で溶解することができる。他のアジュバントおよび投与様式は、医薬の分野で公知である。

【0058】

40

他の実施形態では、経口投与のための液体剤形が提供される。そのような液体剤形としては、それらに限定されないが、当技術分野で通常用いられる水などの不活性の希釈剤を含有する、薬学上許容されるエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルでよい。そのような組成物は、湿潤剤、乳化および懸濁剤、ならびに甘味料、着香料および芳香剤などのアジュバントを含むこともできる。

【0059】

式Iの第1の化合物またはその薬学上許容される塩、またはそれらの任意の2つ以上の混合物は、約0.01mg/kg/日～約1000mg/kg/日、または0.1～約100mg/kg/日、または約1mg/kg/日～約75mg/kg/日、または約5mg/kg/日～約50mg/kg/日の量で投与することができる。

【0060】

50

式IIの第1の化合物またはその薬学上許容される塩、またはそれらの任意の2つ以上

の混合物は、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 2500 mg / kg / 日、または 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 500 mg / kg / 日、または約 1 mg / kg / 日 ~ 約 100 mg / kg / 日、または約 5 mg / kg / 日 ~ 約 50 mg / kg / 日の量で投与することができる。

【0061】

第 2 の化合物は、ヒトに対して、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 1000 mg / kg / 日、または約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 200 mg / kg / 日、または約 1 mg / kg / 日 ~ 約 100 mg / kg / 日、または約 2 mg / kg / 日 ~ 約 50 mg / kg / 日、または約 5 mg / kg / 日 ~ 約 25 mg / kg / 日の量で投与することができる。

【0062】

免疫調節剤および免疫賦活剤は、当技術分野で従来用いられてきた量よりも低い量で投与することができる。例えば、サイモシン 1 およびサイモシン分画 5 は、B 型肝炎感染症の治療のために、一般的に約 900 μg / m² からの量で週 2 回投与される (Hepatology (1988年) 8:1270 頁 ; Hepatology (1989年) 10:575 頁 ; Hepatology (1991年) 14:409 頁 ; Gastroenterology (1995年) 108:A1127)。一部の実施形態では、サイモシン 1 およびサイモシン分画 5 の用量は、約 10 μg / m² ~ 約 750 μg / m²、または他の実施形態では約 100 μg / m² ~ 約 600 μg / m²、またはさらに他の実施形態では約 200 μg / m² ~ 約 400 μg / m² の量で週 2 回である。インターフェロン は、C 型肝炎感染症の治療のために、一般的に約 1 × 10⁶ 単位 / 人 ~ 約 10 × 10⁶ 単位 / 人の量で週 3 回投与される (Simonら、(1997年) Hepatology 25:445 ~ 448 頁)。したがって、一部の実施形態では、インターフェロン の用量は、約 0.1 × 10⁶ 単位 / 人 ~ 約 7.5 × 10⁶ 単位 / 人、または他の実施形態では約 0.5 × 10⁶ 単位 / 人 ~ 約 5 × 10⁶ 単位 / 人、またはさらに他の実施形態では約 1 × 10⁶ 単位 / 人 ~ 約 3 × 10⁶ 単位 / 人の範囲で週 3 回投与される。

【0063】

式 I、式 I I の化合物、その薬学上許容される塩またはその任意の 2 つ以上の混合物の存在下での、免疫調節剤および免疫活性化剤の増強された肝炎ウイルス抗ウイルス有効性のために、より広くより有効な抗ウイルス効果を提供するために、低減された量の他の免疫調節剤 / 免疫活性化剤を本明細書で開示される方法および組成物で使用することができる。そのような低減する量は、治療を受ける感染患者における肝炎ウイルスの通常のモニタリングによって判定することができる。これは、例えば、スロット - プロット、ドット - プロットまたは P C R 技術によって、または肝炎表面もしくは血清中の C 抗原などの他の抗原の測定によって、患者の血清中の肝炎ウイルス D N A または R N A をモニターすることによって実施することができる。したがって、方法は、Hoofnagleら、(1997年) New Engl. Jour. Med. 336(5):347 ~ 356 頁 および F. B. Hollinger、Fields Virology、Third Ed.、Vol. 2 (1996年)、Bernard N. Fields ら編、Chapter 86、「Hepatitis B Virus」、2738 ~ 2807 頁、Lippincott-Raven、Philadelphia、Pa. およびその中の引用文献で記載されている。

【0064】

それぞれの最低有効量を判定するために、式 I もしくは式 I I の化合物、その薬学上許容される塩、またはそれらの任意の 2 つ以上の混合物、ならびにヌクレオシドおよび / またはヌクレオチド抗ウイルス剤を使用する併用療法の間、患者を同様にモニターすることができる。

【0065】

上記の用量は、単一用量で、または比例した複数の分割用量で、患者に投与することができる。後者の場合、投薬量単位組成は、日用量を構成するような量のその約数を含むことができる。薬剤処方者がそれを望むならば、日当りの複数の用量が全日用量を超えることもあり得る。

【0066】

当分野の技術者は、記述されるすべての範囲がすべての目的のためにその中のすべての下位範囲を記載することができ、また必然的に記載すること、ならびに、すべてのそのよ

10

20

30

40

50

うな下位範囲が本発明の一部および一群を形成しもすることを容易に理解する。いずれの記載範囲もその範囲を十分に記載し、少なくとも同等の半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分割することを可能にしていることは、容易に認識され得る。それには限定されない例として、本明細書で記述される各範囲は、下の3分の1、中間の3分の1および上の3分の1などに、容易に分割することができる。

【0067】

本発明は、ウイルス感染症を治療および/または予防する方法も提供し、それは次の2つの投与ステップを含む。第1のステップは、宿主の酵素およびイオンチャネル活性を阻止しない医薬の組合せまたは組成物を、哺乳動物、好ましくはヒトなどの対象に投与することを含む。第2のステップは、前記組成物および組合せを、宿主酵素阻害剤またはイオンチャネル活性阻害剤の少なくとも1つである化合物と一緒にになって前記対象に投与することを含む。第1の投与ステップは、第2の投与ステップの活性を高めるのに十分な時間実施される。例えば、第1の投与ステップは、ウイルスの感染レベルを、好ましくは検出不可能なレベルに著しく低下させるために用いることができる。感染レベルは、対象の血清などの体液試料を採取し、試料中のウイルス力価を、例えばRT-PCRまたはウェスタンプロットを用いて測定することによって判定することができる。

10

【0068】

第1のステップは、ヌクレオチドまたはヌクレオシドの抗ウイルス剤および免疫賦活性または免疫調節性の剤の少なくとも1つを投与することを含むことができる。第1のステップで投与される特定の化合物は、治療する感染症によって決めることができる。例えば、C型肝炎感染のためには、第1のステップはインターフェロンおよび/またはリバビリンの投与を含むことができ、B型肝炎またはHIVについては、第1のステップは3TCの投与を含むことができる。

20

【0069】

本方法は、ウイルス感染のリバウンドを予防するために用いることができる。例えば、ウイルス感染症を治療するのに十分な期間第2の投与ステップを実施した後に、第1の投与ステップで用いられる組合せまたは組成物を投与することを中止することができる。中止の後、少なくとも3日間、または少なくとも10日間、または少なくとも30日間、対象でウイルス感染のリバウンドは起こらない。

30

【0070】

一部の実施形態では、第1の投与ステップで用いられる組合せまたは組成物の投与の中止には、組合せおよび組成物に加えて第2の投与ステップで用いられる化合物の投与の中止が付随してもよい。

【0071】

しかし、一部の実施形態では、第2の投与ステップで用いられる化合物、すなわち宿主酵素阻害剤またはイオンチャネル阻害剤の少なくとも1つである化合物を、第1の投与ステップで用いられる組合せまたは組成物の投与の中止の後、対象に投与し続けることができる。そのような場合、第1および第2の投与ステップなしで、化合物それ自体によるウイルス感染症の治療に有効な用量と比較して、より低い用量で化合物を投与することができる。

40

【0072】

一部の実施形態では、イオンチャネル活性阻害剤または宿主酵素阻害剤の少なくとも1つである化合物は、上述の式Iまたは式IIの化合物などのイミノ糖であってよい。化合物は、カスタノスペルミンまたはカスタノスペルミン誘導体、例えば、[1S-(1、6、7、8、8a)]-オクタヒドロ-1,6,7,8-インドール-1-イジネトロール6-ブタノエートとしても知られるセルゴシビルでもよい。カスタノスペルミンおよびその誘導体は、米国特許および特許出願公開第4,970,317号、5,017,563号、5,959,111号、2006/0194835号、および国際公開第0154692号に開示されている。

【0073】

50

宿主酵素阻害剤は、ウイルス感染を引き起こすウイルスを宿す細胞内の、1つまたは複数の酵素の生合成経路をブロックすることができる。宿主酵素阻害剤は、-グルコシダーゼ阻害剤または-マンノシダーゼ阻害剤でよい。宿主酵素阻害剤は、ウイルスエンベロープの糖タンパク質の折畳みを妨害することによって作用することができる。-グルコシダーゼ阻害剤の例には、それらに限定されないが、N置換デオキシノジリマイシン、例えばN-ブチルデオキシノジリマイシンおよびN-ノニル-デオキシノジリマイシン、ならびにカスタノスペルミンおよびその誘導体、例えばセルゴシビルが含まれる。-マンノシダーゼ阻害剤の例には、それらに限定されないが、1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-マンニトール、デオキシマンノジリマイシン、キフネンシン、マンノスタチンAおよびスワインソニンが含まれる。

10

【0074】

イオンチャネル活性阻害剤は、当分野の技術者に公知である。BVDVなどのペストウイルスおよびHCVなどのヘパシウイルスについては、イオンチャネル活性阻害剤は、p7タンパク質または同等の小さな膜貫通タンパク質の活性を阻害する化合物でよい。イオンチャネル活性を阻害する化合物およびそのような化合物を特定する方法は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、2004年6月10日に公開されたZitzmannおよびDwekへの米国特許出願公開第2004/0110795号に開示されている。

20

【0075】

追加の開示

本発明は、ウイルス感染症を治療する方法であって、時間的に重複しない少なくとも2つの投与ステップ/手順を含む方法も提供する。第1の手順の間、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は、第1の期間対象に投与され、第2の手順の間、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は、第2の期間、少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤と一緒にになって対象に投与される。第1の期間は、第2の期間に先行する。第1および第2の期間は重ならず、すなわち、第2の投与手順は第1の期間の終了後に開始する。

【0076】

前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス性化合物は、第2の期間、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤と逐次的にまたは並行して投与することができる。

30

【0077】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤および前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は、ウイルス感染症を引き起こすかそれと関連するウイルスに、異なる機構を通して作用する。例えば、一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は、ウイルス感染症を引き起こすかそれと関連するウイルスの宿主酵素を阻害しないが、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤はウイルスの宿主-グルコシダーゼを阻害する。

【0078】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は、ウイルス感染症を引き起こすかそれと関連するウイルスの宿主-グルコシダーゼを阻害しないが、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤はウイルスの宿主-グルコシダーゼを阻害する。

40

【0079】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤は、ウイルス感染症を引き起こすかそれと関連するウイルスのイオンチャネル活性を阻害しないが、前記少なくとも第2の抗ウイルス剤はウイルスのイオンチャネル活性を阻害する。

【0080】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤にはあるサブクラスの化合物に属する化合物が含まれないが、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤にはそのようなサブクラスに属する化合物が含まれる。例えば、一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤にはイミノ糖が含まれないが、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤にはイミノ糖が含まれる。

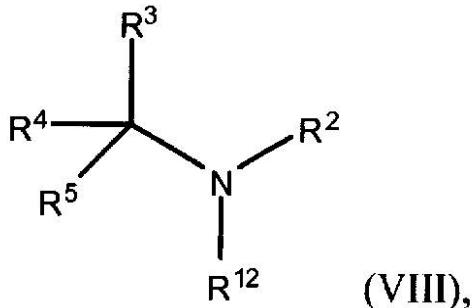
50

【0081】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には式VIIIを有する窒素含有化合物が含まれないが、前記少なくとも第2の抗ウイルス剤には、式VIIIを有する窒素含有化合物またはその薬学上許容される塩が含まれ：

【0082】

【化6】



10

20

30

40

50

上式で、R^{1~2}はC_{1~20}、またはC_{1~6}、またはC_{7~C₁₂}またはC_{8~C₁₆}などのアルキルであり、1~5個、または1~3個、または1~2個の酸素を含有することもでき、R^{1~2}はオキサ置換アルキル誘導体であってもよい。

【0083】

第1の抗ウイルス性化合物

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、免疫賦活剤および免疫調節剤、例えば上述のもの；ヌクレオチドまたはヌクレオシドの抗ウイルス剤、例えば上述のもの；抗線維化剤、例えばアンチセンスオリゴヌクレオチドISIIS-14803（商標）、抗腫瘍壞死因子Enbrel（登録商標）、経口用リン脂質抗線維化剤IP-501；カスパーーゼ阻害剤、例えば、ID-6556(3-[2-[2-tert-ブチル-フェニルアミノオキサリル]-アミノ]-プロピオニルアミノ)-4-オキソ-5-(2,3,5,6-テトラフルオロ-フェノキシ)-ペンタン酸)および米国特許第6,004,933号、6,632,962号、6,689,784号、6,800,619号および7,053,057号に開示されている化合物；メリメポジブ(VX-497)などのイノシン5'-リン酸デヒドロゲナーゼ(IMPDH)；ウイルス酵素阻害剤、例えばウイルスプロテアーゼ阻害剤およびウイルスポリメラーゼ阻害剤；リボザイムおよびアンチセンス抗ウイルス剤；副作用管理剤；および抗炎症剤から選択される、1つまたは複数の化合物を含めることができる。

【0084】

一部の実施形態では、前記少なくとも第1の抗ウイルス剤には、少なくとも1つの免疫調節剤または免疫賦活剤を含めることができる。免疫賦活剤または免疫調節剤は、上記の免疫賦活性または免疫調節性化合物であってよい。適する免疫調節剤には、サイモシン-1およびその合成バージョン、例えばZadaxin（商標）；ヒスタミンおよびその薬学上許容される塩、例えば、Maxim Pharmaceuticals社からCepeline（商標）として販売されている二塩化水素ヒスタミン；ウイルスのE1タンパク質；Intercell社によるIC41ワクチン；Chiron社によるHCV-MF59ワクチンも含まれる。

【0085】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、1つまたは複数のインターフェロン受容体アゴニスト、例えばI型インターフェロン受容体アゴニスト、II型インターフェロン受容体アゴニストまたはIII型インターフェロン受容体アゴニストを含めることができる。

【0086】

本明細書で用いるように、用語「I型インターフェロン受容体アゴニスト」は、ヒトI型インターフェロン受容体の任意の天然または非天然のリガンドを指し、それは、受容体

を通して結合してシグナル伝達を引き起こす。I型インターフェロン受容体アゴニストには、天然のインターフェロン、修飾インターフェロン、合成インターフェロン、PEG化インターフェロン、インターフェロンおよび異種起源のタンパク質を含む融合タンパク質、シャッフル化インターフェロンを含むインターフェロン；インターフェロン受容体に特異的な抗体；非ペプチド化学アゴニストなどが含まれる。

【0087】

本明細書で用いるように、用語「II型インターフェロン受容体アゴニスト」は、ヒトII型インターフェロン受容体の任意の天然または非天然のリガンドを指し、それは、受容体を通して結合してシグナル伝達を引き起こす。II型インターフェロン受容体アゴニストには、天然のインターフェロン、修飾インターフェロン、合成インターフェロン、PEG化インターフェロン、インターフェロンおよび異種起源のタンパク質を含む融合タンパク質、シャッフル化インターフェロンを含むインターフェロン；インターフェロン受容体に特異的な抗体；非ペプチド化学アゴニストなどが含まれる。

10

【0088】

本明細書で用いるように、用語「III型インターフェロン受容体アゴニスト」は、ヒトIII型インターフェロン受容体の任意の天然または非天然のリガンドを指し、それは、受容体を通して結合してシグナル伝達を引き起こす。III型インターフェロン受容体アゴニストには、天然のインターフェロン、修飾インターフェロン、合成インターフェロン、PEG化インターフェロン、インターフェロンおよび異種起源のタンパク質を含む融合タンパク質、シャッフル化インターフェロンを含むインターフェロン；インターフェロン受容体に特異的な抗体；非ペプチド化学アゴニストなどが含まれる。

20

【0089】

I型インターフェロン受容体アゴニストには、IFN- α ；IFN- β ；IFN- γ ；IFN- δ ；I型インターフェロン受容体に特異的な抗体アゴニスト；および、非ポリペプチドアゴニストを含むI型インターフェロン受容体の任意の他のアゴニストを含めることができる。

【0090】

任意の公知のIFN- α を用いることができる。本明細書で用いる用語「インターフェロン」は、ウイルスの複製および細胞内増殖を阻止し、免疫応答を調節する、関係のあるポリペプチドのファミリーを指す。用語「IFN- α 」には、天然のIFN- α ；合成IFN- α ；誘導体化IFN- α （例えば、PEG化IFN- α 、グリコシル化IFN- α など）；および天然または合成のIFN- α の類似体；天然のIFN- α について記載された抗ウイルス特性を有する、事実上あらゆるIFN- α が含まれる。

30

【0091】

適するインターフェロンには、それらに限定されないが、天然のIFN- α （それらに限定されないが天然のIFN- α 2a、IFN- α 2bを含む）；組換えインターフェロン-2b、例えばScherling社、Kenilworth、N.J.から入手可能なIntron-Aインターフェロン；組換えインターフェロン-2a、例えばHoffmann-La Roche社、Nutley、N.J.から入手可能なRoferonインターフェロン；組換えインターフェロン-2C、例えばBoehringer Ingelheim Pharmaceutical社、Ridgefield、Conn.から入手可能なBerofor alpha 2インターフェロン；天然のインターフェロンの精製混合物であるインターフェロン-n1、例えばSumitomo、Japanから入手可能なSumiferon、または、Glaxo-Wellcome社、London、Great Britainから入手可能なWellferonインターフェロン-n1(INS)；および、Interferon Sciences社によって製造されAlferonという商品名でPurdue Frederick社、Norwalk、Conn.から入手可能な、天然のインターフェロンの混合物であるインターフェロン-n3が含まれる。

40

【0092】

50

用語「IFN-」は、コンセンサスIFN-も包含する。コンセンサスIFN-（別名、「CIFN」および「IFN-con」および「コンセンサスインターフェロン」）は、それらに限定されないが、米国特許第4,695,623号および4,897,471号に開示されているIFN-con₁、IFN-con₂およびIFN-con₃と命名されたアミノ酸配列；および、天然のインターフェロンのコンセンサス配列の判定によって定義されるコンセンサスインターフェロン（例えば、Infergen（登録商標）、InterMune社製、Brisbane、Calif.）を包含する。IFN-con₁は、Infergen（登録商標）アルファコン-1製品中のコンセンサスインターフェロン剤である。Infergen（登録商標）コンセンサスインターフェロン製品は、本明細書ではその商品名（Infergen（登録商標））またはその一般名（インターフェロンアルファコン-1）で呼ぶ。IFN-conをコードするDNA配列は、前記の特許または他の標準の方法に記載されている通りに合成することができる。

【0093】

IFN-および異種起源のポリペプチドを含む融合ポリペプチドも、適し得る。適するIFN-融合ポリペプチドには、それに限定されないが、Albuferon-（商標）（ヒトアルブミンおよびIFN-の融合生成物；Human Genome Sciences社製；例えば、Osbornら（2002年）J. Pharmacol. Exp. Therap. 303:540～548頁を参照）が含まれる。IFN-の遺伝子シャッフル形も、本発明での使用に適する。例えば、Masciら（2003年）Curr. Oncol. Rep. 5:108～113頁を参照。

【0094】

用語「IFN-」は、血清半減期などのある特性を変化させるために誘導体化される（例えば、化学修飾される）IFN-の誘導体も包含する。このように、用語「IFN-」には、グリコシル化IFN-；ポリエチレンギリコールで誘導体化されたIFN-（「PEG化IFN-」）などが含まれる。PEG化IFN-およびそれを作製する方法は、例えば、米国特許第5,382,657号、5,981,709号および5,951,974号で論じられている。PEG化IFN-は、それに限定されないが、インターフェロン-2a（Roferon、Hoffmann La-Roche社製、Nutley、N.J.）、インターフェロン-2b（Intron、Scherering-Plough社製、Madison、N.J.）、インターフェロン-2c（Berofor Alpha、Boehringer Ingelheim社製、Ingelheim、Germany）にコンジュゲートしたPEGを含む、PEGと上記のIFN-分子のいずれかとのコンジュゲート体；および、天然のインターフェロン（Infergen（登録商標）、InterMune社製、Brisbane、Calif.）のコンセンサス配列の判定によって定義されるコンセンサスインターフェロンを包含する。

【0095】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物には、親タンパク質治療薬の既知のハイパーグリコシル化ポリペプチド変異体を含めることができる。一部の実施形態では、親タンパク質治療薬はインターフェロンであり、既知のハイパーグリコシル化ポリペプチド変異体は、（1）親インターフェロンでは見られない少なくとも1つの本来のものでないグリコシル化部位に共有結合している炭水化物部分、および/または（2）親インターフェロンで見られるがグリコシル化されていない少なくとも1つの天然のグリコシル化部位に共有結合している炭水化物部分を含む。

【0096】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、IFN-を含めることができる。用語インターフェロン（「IFN-」）には、天然のIFN-ポリペプチド；非天然のIFN-ポリペプチド；ならびに、親の天然もしくは非天然のIFN-の抗ウイルス活性を保持する、天然もしくは非天然のIFN-の類似体および変異体が含まれる。

【0097】

10

20

30

40

50

様々なインターフェロンのいずれかを、用いることができる。適するインターフェロンには、それらに限定されないが、天然のIFN-₁；IFN-_{1a}、例えば、Avonex(登録商標)(Biogen社製)およびRebif(登録商標)(Serono社製、SA)；IFN-_{1b}(Betaseron(登録商標)；Berlex社製)などが含まれる。IFN-₁は、グリコシル化、化学修飾などの1つまたは修飾アミノ酸残基を含むことができることを理解すべきである。

【0098】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、IFN-₁を含めることができる。用語「インターフェロン」(IFN-₁)には、天然のIFN-₁ポリペプチド；非天然のIFN-₁ポリペプチド；ならびに、親の天然もしくは非天然のIFN-₁の抗ウイルス活性を保持する、天然もしくは非天然のIFN-₁の類似体および変異体が含まれる。

10

【0099】

適するインターフェロンには、それらに限定されないが、天然のIFN-₁；Tauferon(登録商標)(Pepgen社製)などが含まれる。IFN-₁は、グリコシル化、化学修飾などの1つまたは修飾アミノ酸残基を含むことができることを理解すべきである。

【0100】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、IFN-₁を含めることができる。用語インターフェロン(「IFN-₁」)には、天然のIFN-₁ポリペプチド；非天然のIFN-₁ポリペプチド；ならびに、親の天然もしくは非天然のIFN-₁の抗ウイルス活性を保持する、天然もしくは非天然のIFN-₁の類似体および変異体が含まれる。

20

【0101】

任意の公知のオメガインターフェロンを、用いることができる。適するIFN-₁には、それらに限定されないが、天然のIFN-₁；組換えIFN-₁、例えば、Biomed 510(BioMedicines社製)などが含まれる。IFN-₁は、グリコシル化、化学修飾などの1つまたは修飾アミノ酸残基を含むことができることを理解すべきである。

【0102】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、III型インターフェロン受容体アゴニストを含めることができる。III型インターフェロンアゴニストには、IL-28bポリペプチド；およびIL-28aポリペプチド；およびIL-29ポリペプチドが含まれ；III型インターフェロン受容体の特異抗体、および、非ポリペプチドアゴニストIL-28A、IL-28BおよびIL-29(本明細書では「III型インターフェロン」または「III型IFN」と総称される)を含むIII型インターフェロン受容体の任意の他のアゴニストは、Sheppardら(2003年)Nature 4:63~68頁に記載されている。各ポリペプチドは、IL-10受容体鎖およびIL-28受容体からなるヘテロダイマー受容体に結合することができる。Sheppardら(2003年)、上記。IL-28A、IL-28BおよびIL-29のアミノ酸配列は、GenBankアクセスション番号NP-742150、NP-742151およびNP-742152でそれぞれ見出すことができる。

30

【0103】

III型インターフェロン受容体アゴニストは、グリコシル化、化学修飾などの1つまたは修飾アミノ酸残基を含むことができることを理解すべきである。一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物には、III型インターフェロン受容体アゴニストを含めることができる。本明細書で用いるように、用語「III型インターフェロン受容体アゴニスト」には、受容体を通して結合してシグナル伝達を引き起こす、ヒトIII型インターフェロン受容体の任意の天然もしくは非天然のリガンドが含まれる。III型インターフェロン受容体アゴニストには、天然のインターフェロン、修飾インターフェ

40

50

ロン、合成インターフェロン、PEG化インターフェロン、インターフェロンおよび異種起源のタンパク質を含む融合タンパク質、シャッフル化インターフェロンを含むインターフェロン；インターフェロン受容体に特異的な抗体；非ペプチド化学アゴニストなどが含まれる。

【0104】

I型インターフェロン受容体アゴニストの具体的な例は、IFN- α およびその変異体である。本発明はIFN- α ポリペプチドの使用を例示するが、任意のI型インターフェロン受容体アゴニストを本方法で用いることは、容易に明らかになる。IFN- α ポリペプチドをコードする核酸配列は、公開データベース、例えば、Genbank、雑誌刊行物などからアクセスすることができる。様々な哺乳動物のIFN- α ポリペプチドに关心があるが、ヒトの治療のためには、ヒトタンパク質が一般に用いられる。ヒトIFN- α コード配列は、Genbank、アクセッション番号X13274、V00543およびNM-000619で見ることができる。対応するゲノム配列は、Genbank、アクセッション番号J00219、M37265およびV00536で見ることができる。例えば、Grayら(1982年)Nature 295:501頁(Genbank X13274)およびRinderknechtら(1984年)J.B.C. 259:6790頁を参照。一部の実施形態では、IFN- α はグリコシル化されてもよい。

10

【0105】

それらがIFN- α 活性、特にヒトIFN- α 活性を有する限り、IFN- α は、天然のIFN- α 、組換えIFN- α およびそれらの誘導体のいずれかでよい。

20

【0106】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、ヌクレオチドまたはヌクレオシドの抗ウイルス剤、例えばリバビリンまたはその誘導体を含めることができる。ICN Pharmaceuticals社、Costa Mesa、Calif.から入手可能であるリバビリン、1- α -D-リボフラノシル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドは、Merck Index、化合物No. 8199、第11版に記載されている。リバビリンの製造および製剤は、米国特許第4,211,771号に記載されている。リバビリンの誘導体には、それらに限定されないが、米国特許第6,277,830号に記載のものが含まれる。一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物には、リバビリンのL-鏡像異性体であるレボビリンが含まれてもよい。レボビリンは、ICN Pharmaceuticals社によって製造される。

30

【0107】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物には、リバビリンの3-カルボキサミド誘導体であるビラミジンが含まれてもよい。

【0108】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、ヌクレオシドまたはヌクレオチドの抗ウイルス性化合物を含めることができる。用語「ヌクレオシド」は、ヘテロ環の特定の位置、またはプリン(9位)もしくはピリミジン(1位)の天然の位置、または類似体の同等の位置に結合している、任意のペントースまたは修飾ペントース部分を含む化合物を指す。用語「ヌクレオチド」は、ヌクレオシドの5'位置で置換されるリン酸エステルを指す。用語「ヘテロ環」は、環の中に少なくとも1つのヘテロ原子、例えばN、O、S、SeまたはPを有する、一価の飽和もしくは不飽和の炭素環式の基を指し、その利用可能な各位置は、独立して、例えばヒドロキシル、オキソ、アミノ、イミノ、低級アルキル、ブロモ、クロロおよび/またはシアノによって任意選択で置換されてもよい。用語「ヘテロ環」には、プリンおよびピリミジンが含まれる。用語「プリン」は、窒素含有二環式ヘテロ環を指す。用語「ピリミジン」は、窒素含有单環式ヘテロ環を指す。用語「L-ヌクレオシド」は、L-リボース糖部分を有するヌクレオシド化合物を指す。

40

【0109】

一部の実施形態では、ヌクレオシドまたはヌクレオチドの抗ウイルス性化合物は、例え

50

ば、上記の式ⅠⅠⅠ～ⅤⅠⅠのヌクレオシドまたはヌクレオチド化合物であつてよい。

【0110】

一部の実施形態では、適するヌクレオシド化合物には、それらに限定されないが、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、イサトリビン、米国特許第5,559,101号に開示され、米国特許第5,559,101号の式Ⅰに包含されるL-リボフラノシルヌクレオシド（例えば、1- - L-リボフラノシルウラシル、1- - L-リボフラノシル-5-フルオロウラシル、1- - L-リボフラノシルシトシン、9- - L-リボフラノシルアデニン、9- - L-リボフラノシルヒポキサンチン、9- - L-リボフラノシルグアニン、9- - L-リボフラノシル-6-チオグアニン、2-アミノ- - L-リボフランル[1',2':4,5]オキサゾリン、O²,O²-アンヒドロ-1- - L-リボフラノシルウラシル、1- - L-リボフラノシルウラシル、1-(2,3,5-トリ-O-ベンゾイル- - L-リボフラノシル)-4-チオウラシル、1- - L-リボフラノシルシトシン、1- - L-リボフラノシル-4-チオウラシル、1- - L-リボフラノシル-5-フルオロウラシル、2-アミノ- - L-アラビノフラノ[1',2':4,5]オキサゾリン、O²,O²-アンヒドロ- - L-アラビノフラノシルウラシル、2'- - デオキシ- - L-ウリジン、3',5'-ジ-O-ベンゾイル-2'-デオキシ-4-チオ- - L-ウリジン、2'- - デオキシ- - L-シチジン、2'- - デオキシ- - L-4-チオウリジン、2'- - デオキシ- - L-チミジン、2'- - デオキシ- - L-5-フルオロウリジン、2',3'-ジデオキシ- - L-ウリジン、2'- - デオキシ- - L-5-フルオロウリジンおよび2'- - デオキシ- - L-イノシン）；米国特許第6,423,695号に開示され、米国特許第6,423,695号の式1に包含される化合物；米国特許出願公開第2002/0058635号に開示され、米国特許出願公開第2002/0058635号の式1に包含される化合物；国際公開01/90121A2に開示されるヌクレオシド類似体（Idenix）；国際公開02/069903A2に開示されるヌクレオシド類似体（Biocryst Pharmaceuticals社）；国際公開02/057287A2または国際公開02/057425A2に開示されるヌクレオシド類似体（両方ともMerck/Isis社）などが含まれる。

【0111】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、ウイルスの酵素阻害剤を含めることができる。ウイルスの酵素阻害剤は、ウイルスによってコードされる酵素の酵素活性を阻害する剤でよい。ウイルスの酵素阻害剤は、C型肝炎ウイルス（HCV）酵素阻害剤であつてよい。用語「HCV酵素阻害剤」は、HCVによってコードされる酵素の酵素活性を阻害する任意の剤を指す。用語「HCV酵素阻害剤」には、それらに限定されないが、HCVプロテアーゼ阻害剤およびHCVポリメラーゼ阻害剤が含まれる。用語「HCV酵素阻害剤」には、それらに限定されないが、HCV NS3/4Aプロテアーゼ活性を阻害する剤、HCV NS3ヘリカーゼ活性を阻害する剤、およびHCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ活性を阻害する剤が含まれる。

【0112】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤を含めることができる。本明細書で用いるように、用語「HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤」、「HCV NS3プロテアーゼ阻害剤」および「NS3プロテアーゼ阻害剤」は、HCV NS3/NS4A複合体のプロテアーゼ活性を阻害する任意の剤を指す。他に特に明示されていなければ、用語「NS3阻害剤」は、用語「HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤」、「HCV NS3プロテアーゼ阻害剤」および「NS3プロテアーゼ阻害剤」と互換的に用いられる。

【0113】

適するHCV非構造的タンパク質3（NS3）には、それらに限定されないが、米国特許第6,642,204号、6,534,523号、6,420,380号、6,410,531号、6,329,417号、6,329,379号および6,323,180号に開示されているトリペプチド（Boehringer-Ingelheim社）；米国

特許第6,143,715号に開示されている化合物(Boehringer-Ingelheim社)；米国特許第6,608,027号に開示されている大環状化合物(Boehringer-Ingelheim社)；米国特許第6,617,309号、6,608,067号および6,265,380号に開示されているNS3阻害剤(Vertex Pharmaceuticals社)；米国特許第6,624,290号に開示されているアザペプチド化合物(Schering社)；米国特許第5,990,276号に開示されている化合物(Schering社)；Pauseら(2003年)J. Biol. Chem. 278:20374~20380頁に開示されている化合物；NS3阻害剤BILN-2061(Boehringer-Ingelheim；Lamarreら(2002年)Hepatology 36:301AおよびLamarreら(2003年10月26日)Nature doi:10.1038/nature02099)；NS3阻害剤VX-950(Vertex Pharmaceuticals社；Kwongら(2003年10月24~28日)5th Ann. Meeting AASLD)；NS3阻害剤SCH6(Abibら(2003年10月24~28日)Abstract 137. Program and Abstracts of the 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD)。2003年10月24~28日。Boston, Mass.)；国際公開99/07733、国際公開99/07734、国際公開00/09558、国際公開00/09543、国際公開00/59929または国際公開02/060926に開示されているNS3プロテアーゼ阻害剤のいずれか(例えば、国際公開02/060926の224~226頁の表に開示されている化合物2、3、5、6、8、10、11、18、19、29、30、31、32、33、37、38、55、59、71、91、103、104、105、112、113、114、115、116、120、122、123、124、125、126および127)；米国特許第6,732,401号、6,642,204号および7,091,184号のいずれか1つに開示されているNS3プロテアーゼ阻害剤などが含まれる。
10

【0114】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、HCV NS5B阻害剤を含めることができる。本明細書で用いるように、用語「HCV NS5B阻害剤」、「NS5B阻害剤」、「HCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤」、「HCV RDRP阻害剤」および「RDRP阻害剤」は、HCV NS5B RNA依存性RNAポリメラーゼ活性を阻害する任意の剤を指す。
20

【0115】

適するHCV非構造的タンパク質5(NS5；RNA依存性RNAポリメラーゼ)阻害剤には、それらに限定されないが、米国特許第6,479,508号に開示されている化合物(Boehringer-Ingelheim)；Boehringer Ingelheimによって2002年7月18日に出願された国際出願PCT/CA02/01127、PCT/CA02/01128およびPCT/CA02/01129のいずれかに開示されている化合物；米国特許第6,440,985号に開示されている化合物(Viropharma社)；国際公開01/47883に開示されている化合物、例えば、JTK-003(Japan Tobacco社)；Zhongら(2003年)Antimicrob. Agents Chemother. 47:2674~2681頁に開示されているジヌクレオチド類似体；Dhanakら(2002年)J. Biol. Chem. 277(41):38322~7頁に開示されているベンゾチアジアジン化合物；国際公開02/100846A1または国際公開02/100851A2に開示されているNS5B阻害剤(両方ともShire社)；国際公開01/85172A1または国際公開02/098424A1に開示されているNS5B阻害剤(両方ともGlyaxo SmithKline社)；国際公開00/06529または国際公開02/06246A1に開示されているNS5B阻害剤(両方ともMerck社)；国際公開03/000254に開示されているNS5B阻害剤(Japan Tobacco社)；欧州特許EP1256,628A2に開示されているNS5B阻害剤(Agouron社)；JTK-002(Japan Tobacco社)；JTK-109(Japan Tobacco社)などが含まれる。
40

【0116】

50

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、イノシン5' - リン酸デヒドロゲナーゼ (IMPDH) 阻害剤を含めることができる。適するIMPDH阻害剤には、それらに限定されないが、VX-497 ((S)-N-[3-(3-メトキシ-4-オキサゾル-5-イル-フェニル)-ウレイド]-ベンジル-カルバミド酸テトラヒドロフラン-3-イル-エステル); Vertex Pharmaceuticals社; 例えは、Marklandら(2000年)Antimicrob. Agents Chemother. 44:859~866頁を参照); リバビリン; レボビリン(Ribapharm社; 例えは、Watson(2002年)Curr Opin Investig Drugs 3(5):680~3頁を参照); ビラミジン(Ribapharm社)などが含まれる。

【0117】

10

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物には、ウイルスヌクレオチド配列に相補的であるリボザイムおよび/またはアンチセンスウイルスRNA阻害剤を含めることができる。適するリボザイムおよびアンチセンス抗ウイルス剤には、それらに限定されないが、ISIS 14803 (ISIS Pharmaceutical / Elan社; 例えは、Witherell(2001年)Curr Opin Investig Drugs. 2(11):1523~9頁を参照); Heptazyme(商標)などが含まれる。

【0118】

20

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および/または前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤には、緩和剤(例えは、治療剤に起因する患者の不快感を減少させる剤)、または、治療剤の副作用の回避、処置もしくは低減のための他の剤を含めることができる。そのような剤は、「副作用管理剤」とも呼ばれる。適する副作用管理剤には、膜結合グルコシダーゼの酵素活性を阻害する剤の副作用の回避、処置または低減のための剤; I型インターフェロン受容体アゴニストの副作用の回避、処置または低減のための剤; II型インターフェロン受容体アゴニストの副作用の回避、処置または低減のための剤などが含まれる。

【0119】

30

適する副作用管理剤には、疼痛管理に有効である剤; 胃腸不快を改善する剤; 鎮痛薬、抗炎症剤、抗精神病薬、抗神経症薬、抗不安薬および造血剤を含めることができる。さらに、対象療法による治療の過程で疼痛または任意の他の副作用で苦しむ患者の緩和ケアのための任意の化合物の使用が、企図されてもよい。例示的な緩和剤には、アセトアミノフェン、イブプロフェンおよび他の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、H₂遮断薬および制酸剤が含まれる。

【0120】

40

疼痛を軽減するために用いることができる鎮痛薬には、非麻酔性鎮痛薬、例えは、NSAIDアセトアミノフェン、サリチル酸塩、アセチルサリチル酸(アスピリン、ジフルニサル)、イブプロフェン、Motrin、Naprosyn、NalidonおよびTriilisate、インドメタシン、グルカメタシン、アセメタシン、スリンダク、ナプロキセン、ピロキシカム、ジクロフェナク、ベノキサプロフェン、ケトプロフェン、オキサプロジン、エトドラク、ケトロラクトロメタミン、ケトロラク、ナブメトンなど、および上記の2つ以上の混合物を含めることができる。

【0121】

40

他の適する鎮痛薬には、フェンタニル、ブブレノルフィン、硫酸コデイン、塩酸モルヒネ、コデイン、ヒドロモルホン(Dilaudid)、レボルファノール(Levo-Dromoran)、メサドン(Dolophine)、モルヒネ、オキシコドン(Percodan)およびオキシモルホン(Nuromorphan)を含めることができる。それらに限定されないが、フルラゼパム(Dalmane)、ジアゼパム(Valium)およびVersedなどを含め、ベンゾジアゼピンも使用に適する。

【0122】

50

適する抗炎症剤には、それらに限定されないが、ステロイド性抗炎症剤および非ステロイド性抗炎症剤が含まれる。

【0123】

適するステロイド性抗炎症剤には、それらに限定されないが、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシルトリアムシノロン、-メチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デソキシメタゾン、酢酸デゾキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、酢酸フルブレドニデン（フルブレドニリデン）、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルブレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、コニゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロゾン、フルラドレノロンアセトニド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾンおよびそのエステルの平衡、クロロブレドニゾン、酢酸クロルブレドニゾン、クロコルテロン、クレシノロン、ジクロリゾン、ジフルブレドナート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルブレドニソロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンシクロペンチルプロピオネート、ヒドロコルタメート、メブレドニゾン、パラメタゾン、ブレドニソロン、ブレドニゾン、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンおよび上記の2つ以上の混合物が含まれる。

10

【0124】

適する非ステロイド性抗炎症剤には、それらに限定されないが、1) オキシカム、例えばピロキシカム、イソキシカム、テノキシカムおよびスドキシカム；2) サリチル酸塩、例えばアスピリン、ジサルシド、ベノリレート、トリリセート、サファプリン、ソルブリン、ジフルニサルおよびフェンドサル；3) 酢酸誘導体、例えばジクロフェナク、フェンクロフェナク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、イソキセパク、フロフェナク、チオピナク、ジドメタシン、アセマタシン、フェンチアザク、ゾメピラクト、クリダナク、オキセビナクおよびフェルビナク；4) フェナメート、例えばメフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸（niflumic）およびトルフェナム酸；5) プロピオノ酸誘導体、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェンおよびチアプロフェニク；ならびに6) ピラゾール、例えばフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェプラゾン、アザプロパゾンおよびトリメタゾンが含まれ、これらの非ステロイド性抗炎症剤の混合物、ならびにこれらの剤の薬学上許容される塩およびエステルを使用することもできる。

20

30

【0125】

適する抗炎症剤には、それらに限定されないが、アルクロフェナク；ニプロピオン酸アルクロメタゾン；アルゲストンアセトニド；アミラーゼ；アムシナファル；アムシナフィド；アンフェナクナトリウム；塩酸アミブリロース；アナキンラ；アニロラク；アニトラザフェン；アパゾン；バルサラジドニナトリウム；ベンダザック；ベノキサプロフェン；塩酸ベンジダミン；ブロメライン；B r o p c r a m o l c；ブデソニド；カルプロフェン；シクロプロフェン；シンタゾンク；クリプロフェン；プロピオノ酸クロベタゾール；酪酸クロベタゾン；クロビラク；プロピオノ酸クロチカゾン；酢酸コルメタゾン；コルトドキソン；デフラザコルト；デソニド；デソキシメタゾン；ニプロピオン酸デキサメタゾン；ジクロフェナクカリウム；ジクロフェナクナトリウム；二酢酸ジフロラゾン；ジフルミドンナトリウム；ジフルニサル；ジフルブレドナート；ジフタロン；ジメチルスルホキシド；ドロシノニド；エンドリソン；エンリモマブエノリカムナトリウム；エピリゾール；エトドラク；エトフェナメート；フェルビナク；フェナモール；フェンブフェン；フェンクロフェナック；フェンクロラク；フェンドサル；フェンピパロン；フェンチアザク；フラザロン；フルアザコルト；フルフェナム酸；フルミゾール；酢酸フルニソリド；フルニキシン；フルニキシンメグルミン；フルオコルチンブチル；酢酸フルオロメトロン；

40

50

フルカゾン；フルルビプロフェン；フルレトフェン；プロピオン酸フルチカゾン；フラプロフェン；フロブフェン；ハルシノニド；プロピオン酸ハロベタゾール；酢酸ハロブレドン；イブフェナック；イブプロフェン；イブプロフェンアルミニウム；イブプロフェンピコノール；イロニダブ；インドメタシン；インドメタシンナトリウム；インドプロフェン；インドキソール；イントラゾール；酢酸イソフルブレドン；イソキセパク；イソキシカム；ケトプロフェン；塩酸ロフェミゾール；ロルノキシカム；ロテブレドノールエタボネート；メクロフェナム酸ナトリウム；メクロフェナム酸；二酪酸メクロリゾン；メフェナム酸；メサラミン；メセクラゾン；メチルブレドニゾロンスレブタネート；モルニフルマート；ナブメトン；ナブロキセン；ナブロキセンナトリウム；ナブロキソール；ニマゾン；オルサラジンナトリウム；オルゴテイン；オルパンキシン；オキサプロジン；オキシフェンブタゾン；塩酸バラニリン；ペントサンポリサルフェートナトリウム；グリセリン酸ナトリウムフェンブタゾン；ピロキシカム；桂皮酸ピロキシカム；ピロキシカムオラミン；ビルプロフェン；ブレドナゼート；ブリフェロン；プロドール(Prodolic)酸；プロカゾン；プロキサゾール；クエン酸プロキサゾール；リメキソロン；ロマザリット；サルコレックス；サルナセジン；サルサレート；塩化サンギナリウム；セクラゾン；セルメタシン；スドキシカム；スリンダク；スプロフェン；タルメタシン；タルニフルメート；タロサレート；テブフェロン；テニダブ；テニダブナトリウム；テノキシカム；テシカム；テシミド；テトリダミン；チオピナク；ピバル酸チキソコルトール；トルメチン；トルメチンナトリウム；トリクロニド；トリフルミデート；ジドメタシン；ゾメピラックナトリウムが含まれる。

10

20

30

40

【0126】

前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および/前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤の投与の精神医学的な副作用を軽減するために用いることができる抗精神病薬および抗神経症薬には、任意のおよびすべての選択的セロトニン受容体阻害剤(SSRI)、および他の抗うつ薬、抗不安薬(例えばアルプラゾラム)などを含めることができる。抗うつ薬には、それらに限定されないが、Celexa(登録商標)、Desyrel(登録商標)、Effexor(登録商標)、Luvox(登録商標)、Paxil(登録商標)、Prozac(登録商標)、Zoloft(登録商標)およびSerzone(登録商標)などのセロトニン再取り込み阻害剤；Adapin(登録商標)、Anafranil(登録商標)、Elavil(登録商標)、Janimmine(登録商標)、Ludiomil(登録商標)、Pamelor(登録商標)、Tofranil(登録商標)、Vivactil(登録商標)、Sinequan(登録商標)およびSurmontil(登録商標)などの三環系抗うつ薬；Eldepryl(登録商標)、Marplan(登録商標)、Nardil(登録商標)およびParnate(登録商標)などのモノアミンオキシダーゼ阻害剤が含まれる。抗不安薬には、それらに限定されないが、Buspar(登録商標)などのアザスピロン；Ativan(登録商標)、Librium(登録商標)、Tranxene(登録商標)、Centrax(登録商標)、Klonopin(登録商標)、Paxipam(登録商標)、Serax(登録商標)、Valium(登録商標)およびXanax(登録商標)などのベンゾジアゼピン、ならびにInderal(登録商標)およびTenormin(登録商標)などの遮断薬が含まれる。

30

40

【0127】

胃腸不快、例えば吐き気、下痢、胃腸痙攣などを軽減させる剤は、対象の併用療法での使用に適する緩和剤である。適する剤には、それらに限定されないが、制吐剤、下痢止め薬、H2遮断薬、制酸剤などが含まれる。

40

【0128】

対象の療法で緩和剤として適するH2遮断薬(ヒスタミン2型受容体アンタゴニスト)には、それらに限定されないが、シメチジン(例えば、Tagamet、Peptol、Nu-cimet、apo-cimetidine、非シメチジン)；ラニチジン(例えば、Zantac、Nu-ranit、Novo-randineおよびapo-ran

50

itidine) ; およびファモチジン (Pepcid, Apo-Famotidine およびNovo-Famotidine) が含まれる。

【0129】

適する制酸剤には、それらに限定されないが、アルミニウムおよび水酸化マグネシウム (Maalox (登録商標) 、Mylanta (登録商標)) ; 炭酸アルミニウムゲル (Basaigel (登録商標)) ; 水酸化アルミニウム (Amphojel (登録商標) 、AlternaGEL (登録商標)) ; 炭酸カルシウム (Tums (登録商標) 、Titralac (登録商標)) ; 水酸化マグネシウム ; および重炭酸ナトリウムが含まれる。

【0130】

制吐剤には、それらに限定されないが、5-ヒドロキシトリプトファン-3 (5HT3) 阻害剤 ; デキサメタゾンおよびメチルプレドニゾロンなどのコルチコステロイド ; Marinol (登録商標) (ドロナビノール) ; プロクロルペラジン ; ベンゾジアゼピン ; プロメタジン ; およびメトクロラミドシサブリド ; 塩酸アロセトロン ; 塩酸バタノブリド ; ベメセトロン ; ベンズキナミド ; クロルプロマジン ; 塩酸クロルプロマジン ; クレボブリド ; 塩酸シクリジン ; ジメンヒドリナート ; ジフェニドール ; 塩酸ジフェニドール ; ジフェニドールパモエート ; ドラセトロンメシレート ; ドンペリドン ; ドロナビノール ; フルドレックス ; フルメリドン ; 塩酸ガルダンセトロン ; グラニセトロン ; 塩酸グラニセトロン ; ルロセトロンメシレート ; 塩酸メクリジン ; 塩酸メトクロラミド ; メトピマジン ; 塩酸オンダンセトロン ; パンコブリド ; プロクロルペラジン ; プロクロルペラジンエディシレート ; マレイン酸プロクロルペラジン ; 塩酸プロメタジン ; チエチルペラジン ; リンゴ酸チエチルペラジン ; マレイン酸チエチルペラジン ; 塩酸トリメトベンズアミド ; 塩酸ザコブリドが含まれる。

10

20

20

30

40

【0131】

下痢止め薬には、それには限定されないが、ロルガミジン、塩酸ジフェノキシラート (Lomotil) 、メトロニダゾール (Flagyl) 、メチルプレドニゾロン (Medrol) 、スルファサラジン (Azulfidine) などが含まれる。

【0132】

本発明の方法において血液細胞集団の抑制を予防または回復するために用いることができる好適造血剤には、エリスロポイエチン、例えばEPOGEN (商標) 、エポエチンアルファ、顆粒球コロニー-刺激因子 (G-CSF) 、例えばNEUPOGEN (商標) 、フィルグラスチム、顆粒球マクロファージコロニー-刺激因子 (GM-CSF) 、トロンボポエチンなどが含まれる。

30

【0133】

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、1つを超える第1の抗ウイルス剤を含めることができる。例えば、一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、I型インターフェロン受容体アゴニストなどのインターフェロン受容体アゴニスト、およびリバビリンなどのヌクレオシドまたはヌクレオチドの抗ウイルス剤を含めることができる。前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤に1つを超える第1の抗ウイルス剤が含まれる場合、そのような抗ウイルス剤は、並行して、または、第1の期間および第2の期間に逐次的に投与することができる。

40

【0134】

第2の抗ウイルス剤

一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤には、-グルコシダーゼ阻害剤が含まれてもよい。-グルコシダーゼ阻害剤は、その剤がない場合の-グルコシダーゼの酵素活性と比較して、宿主の-グルコシダーゼ酵素活性を少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%または少なくとも約90%、またはそれ以上阻害する剤であってよい。用語「-グルコシダーゼ阻害剤」は、宿主の-グルコシダーゼ活性を阻害する、天然および合成の剤を包含する。

50

[0 1 3 5]

適する - グルコシダーゼ阻害剤には、それらに限定されないが、デオキシノジリマイシンおよびN置換デオキシノジリマイシン、例えば式IIの化合物およびその薬学上許容される塩が含まれる。一部の実施形態では、Nアルキル化デオキシノジリマイシン、例えばN-ブチルデオキシノジリマイシンおよびN-ノニルデオキシノジリマイシンでよい。

【 0 1 3 6 】

適する - グルコシダーゼ阻害剤には、米国特許第4,639,436号に記載のN-ヒドロキシエチルDNJ (MiglitolまたはGlyset (登録商標))などの、N-オキサアルキル化デオキシノジリマイシンも含まれる。

【 0 1 3 7 】

適する - グルコシダーゼ阻害剤には、カスタノスペルミンおよびカスタノスペルミン誘導体、例えば、6-O-ブタノイルカスタノスペルミン(セルゴシビル)を含む米国特許出願公開第2006/0194835号に開示されている式(I)の化合物およびその薬学上許容される塩、国際公開第01054692号に開示されている式IIの化合物およびその薬学上許容される塩も含まれる。

〔 0 1 3 8 〕

一部の実施形態では、グルコシダーゼ阻害剤は、アカルボース(0-4,6-ジデオキシ-4-[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-トリヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-2-シクロヘキセン-1-イル]アミノ]-D-グルコピラノシリル-(1-4)-O---D-グルコピラノシリル-(1-4)-D-グルコース)またはPrecose(登録商標)であってよい。アカルボースは、米国特許第4,904,769号に開示されている。一部の実施形態では、グルコシダーゼ阻害剤は、アカルボースの高度に精製された形態であることができる(例えば米国特許第4,904,769号を参照)。

【 0 1 3 9 】

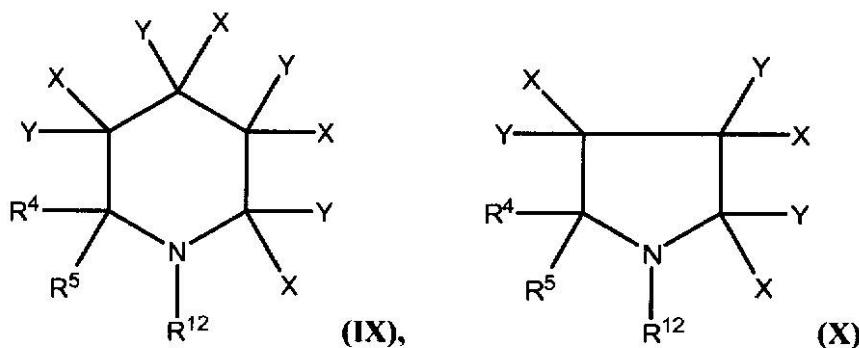
一部の実施形態では、前記少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤には、少なくとも1つのイオンチャネル阻害剤が含まれてもよい。一部の実施形態では、イオンチャネル阻害剤は、HCV p7タンパク質の活性を阻害する剤であってよい。イオンチャネル阻害剤およびそれらを特定する方法は、米国特許第7,256,005号に詳述されている。例えば、イオンチャネル阻害剤は、米国特許第7,256,005号の式Iまたは式IIの化合物であってよい。

【 0 1 4 0 】

一部の実施形態では、イオンチャネル阻害剤は、式IXもしくはXの化合物またはその薬学上許容される塩であることができ：

【 0 1 4 1 】

【化7】



上式で、各 X および各 Y は、 - - H ; - - OH ; - - F ; - - Cl ; - - Br ; - - I ; - - NH₂ ; アルキル - およびジアルキルアミノ ; 直鎖状または分枝状 C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニルおよびアルキニル ; アラルキル ; 直鎖状または分枝状 C₁ ~ 6 アルコキシ ; アリールオキシ ; アラルコキシ ; - (アルキレン)オキシ(アルキル) ; - - C

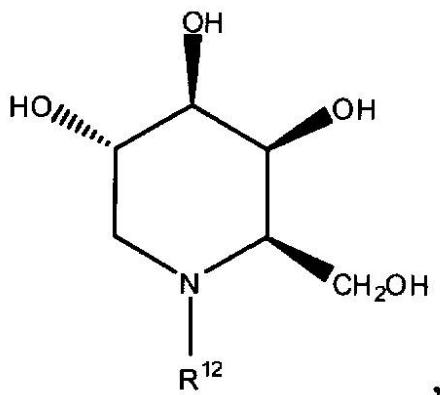
N ; - - N O₂ ; - - C O O H ; - - C O O (アルキル) ; - - C O O (アリール) ; - - C (O) N H (C₁ ~₆ アルキル) ; - - C (O) N H (アリール) ; スルホニル ; (C₁ ~₆ アルキル)スルホニル ; アリールスルホニル ; スルファモイル、(C₁ ~₆ アルキル)スルファモイル ; (C₁ ~₆ アルキル)チオ ; (C₁ ~₆ アルキル)スルホンアミド ; アリールスルホンアミド ; - - N H N H₂ ; - - N H O H ; アリール ; およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、各置換基は同じかまたは異なることができ、R⁴は水素であるか削除され(すなわち存在せず)；R⁵は、水素、ヒドロキシリル、アミノ、置換されたアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニム(alkoxycarbonyl)、アミノカルボニル、アルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アシルオキシまたはアロイルオキシであり、R^{1~2}は、C₅ ~₁₈ アルキル、またはC₇ ~₁₂ アルキル、またはC₈ ~₁₆ アルキルまたはオキサアルキル化アルキル誘導体、すなわち1~5個または1~3個または1~2個の酸素原子を含有するアルキルなどのアルキルである。
10

【0142】

一部の実施形態では、イオンチャネル阻害剤は、下記式、

【0143】

【化8】



20

を有するN - アルキル - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - アルキル - DGJ) またはN - オキサ - アルキル - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - オキサ - アルキル - DGJ) であることができ、R^{1~2}は、C₅ ~₁₈ アルキル、またはC₇ ~₁₂ アルキル、またはC₈ ~₁₆ アルキルまたはオキサアルキル化アルキル誘導体、すなわち1~5個または1~3個または1~2個の酸素原子を含有するアルキルなどのアルキルである。
30

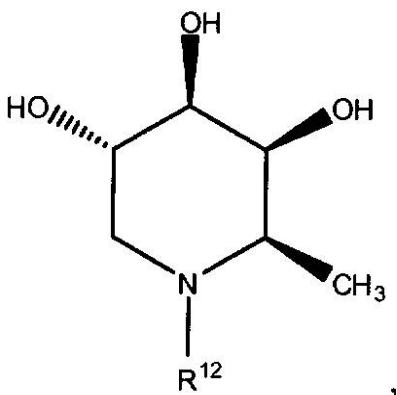
30

【0144】

一部の実施形態では、イオンチャネル阻害剤は、下記式、

【0145】

【化9】



40

を有するN - アルキル - 1 , 5 , 6 - トリデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - アルキル - MeDGJ) またはN - オキサ - アルキル - 1 , 5 , 6 - トリデオキ

50

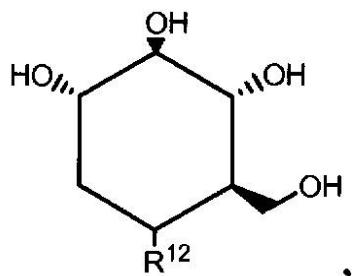
シ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - オキサ - アルキル - M e D G J) であることができ、 R ^{1 2} は、 C ₅ ~ ₁₈ アルキル、または C ₇ ~ ₁₂ アルキル、または C ₈ ~ ₁₆ アルキルまたはオキサアルキル化アルキル誘導体、すなわち 1 ~ 5 個または 1 ~ 3 個または 1 ~ 2 個の酸素原子を含有するアルキルなどのアルキルである。

【 0 1 4 6 】

一部の実施形態では、イオンチャネル阻害剤は、下記式、

【 0 1 4 7 】

【 化 1 0 】



10

を有する N - アルキル置換または N - オキサ - アルキル置換のデオキシノジリマイシンであることができ、 R ^{1 2} は、 C ₅ ~ ₁₈ アルキル、または C ₇ ~ ₁₂ アルキル、または C ₈ ~ ₁₆ アルキルまたはオキサアルキル化アルキル誘導体、すなわち 1 ~ 5 個または 1 ~ 3 個または 1 ~ 2 個の酸素原子を含有するアルキルなどのアルキルである。

20

【 0 1 4 8 】

適するイオンチャネル阻害剤には、それらに限定されないが、 N - (7 - オキサ - ノニル) - 1 , 5 , 6 - トリデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - 7 - オキサ - ノニル 6 - M e D G J または U T 2 3 1 B) 、 N - 1 0 - オキサウンデクル (oxaundecyl) - 6 - M e D G J 、 N - ノニルデオキシノジリマイシン、 N - ノニルデオキシノガラクトノジリマイシンおよび N - オキサノニルデオキシノガラクトノジリマイシンが含まれる。

【 0 1 4 9 】

一部の実施形態では、前記少なくとも 1 つの第 2 の抗ウイルス剤には、イミノ糖を含めることができる。適するイミノ糖には、天然のイミノ糖および合成イミノ糖が含まれる。

30

【 0 1 5 0 】

一部の実施形態では、イミノ糖は、デオキシノジリマイシンまたは N 置換デオキシノジリマイシン誘導体であってよい。適する N 置換デオキシノジリマイシン誘導体の例には、それらに限定されないが、本出願の式 I I の化合物、米国特許第 6 , 5 4 5 , 0 2 1 号の式 I の化合物および N - オキサアルキル化デオキシノジリマイシン、例えば米国特許第 4 , 6 3 9 , 4 3 6 号に記載の N - ヒドロキシエチル D N J (M i g l i t o l または G l y s e t (登録商標)) が含まれる。

【 0 1 5 1 】

一部の実施形態では、イミノ糖は、カスタノスペルミンまたはカスタノスペルミン誘導体であってよい。適するカスタノスペミン (castanospemine) 誘導体には、それらに限定されないが、米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 9 4 8 3 5 号に開示されている式 (I) の化合物およびその薬学上許容される塩、ならびに、国際公開第 0 1 0 5 4 6 9 2 号に開示されている式 I I の化合物およびその薬学上許容される塩が含まれる。

40

【 0 1 5 2 】

一部の実施形態では、イミノ糖は、デオキシノガラクトジリマイシン (deoxynogalacto jirimycin) またはその N 置換誘導体、例えば、国際公開第 9 9 / 2 4 4 0 1 号および 0 1 / 1 0 4 2 9 号に開示されているものでよい。適する N 置換デオキシノガラクトジリマイシン誘導体の例には、それらに限定されないが、 N アルキル化デオキシノガラクトジリマイシン (N - アルキル - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール) 、例えば N - ノニルデオキシノガラクトジリマイシン、および N - オキサ - アルキル化デ

50

オキシノガラクトジリマイシン (N-オキサ-アルキル-1,5-ジデオキシ-1,5-イミノ-D-ガラクチトール)、例えばN-7-オキサノニルデオキシノガラクトジリマイシンが含まれる。

【0153】

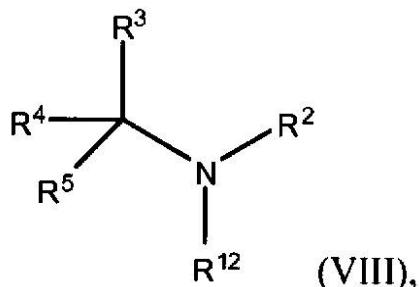
一部の実施形態では、イミノ糖は、それらに限定されないが式1の化合物を含む、N置換1,5,6-トリデオキシ-1,5-イミノ-D-ガラクチトール (N置換MeDGJ) であってよい。N置換MeDGJは、例えば、国際公開第01/10429号に開示されている。

【0154】

一部の実施形態では、前記少なくとも第2の抗ウイルス剤には、式VIIIを有する窒素含有化合物またはその薬学上許容される塩が含まれてもよく、

【0155】

【化11】

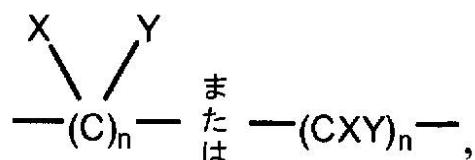


上式で、R^{1~2}はC_{1~20}、またはC_{1~6}、またはC_{7~12}またはC_{8~C16}などのアルキルであり、1~5個、または1~3個、または1~2個の酸素を含有することもでき、R^{1~2}はオキサ置換アルキル誘導体であってもよい。オキサ置換アルキル誘導体の例には、3-オキサノニル、3-オキサデシル、7-オキサノニルおよび7-オキサデシルが含まれる。

R²は水素であり、R³はカルボキシもしくはC_{1~4}アルコキカルボニルであるか、または、R²およびR³は一緒になって

【0156】

【化12】



であり、nは3または4であり、各Xは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、C_{1~4}アルキルカルボキシ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、C_{1~4}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}アシルオキシまたはアロイルオキシであり、各Yは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、C_{1~4}アルキルカルボキシ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、C_{1~4}ヒドロキシアルキル、C_{1~6}アシルオキシ、アロイルオキシであるか削除され(すなわち存在せず)、

R⁴は水素であるか削除され(すなわち存在せず)、

R⁵は、水素、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシ、アルコキカルボニル、アミノカルボニル、アルキル、アリール、アラルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシまたはアロイルオキシであり、あるいは、R³およびR⁵は一緒になってフェニルを形成し、R⁴は削除される(すなわち存在しない)。

【0157】

一部の実施形態では、窒素含有化合物は、式

【0158】

10

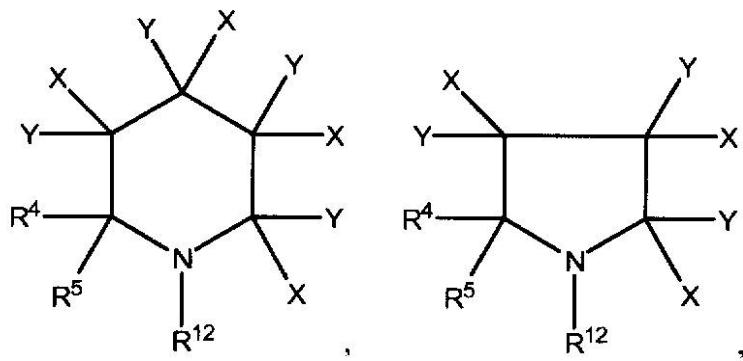
20

30

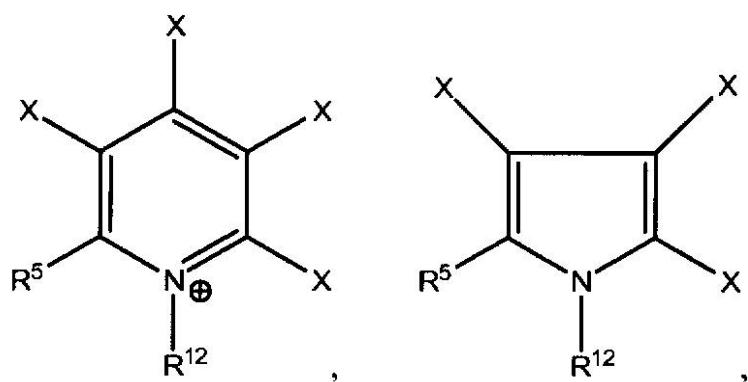
40

50

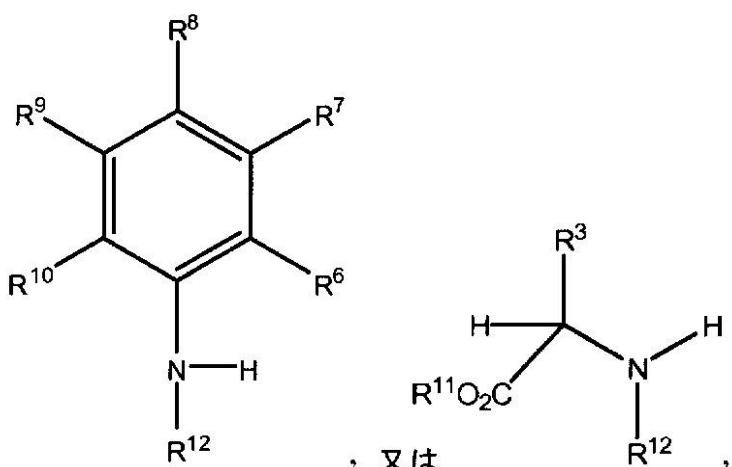
【化13】



10



20



30

を有し、上式で、R₆～R₁₀のそれぞれは、独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、C₁～C₄アルキルカルボキシ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ヒドロキシアルキル、C₁～C₄アシリルオキシおよびアロイルオキシからなる群から選択され、R¹¹は、水素またはC₁～C₆アルキルである。

40

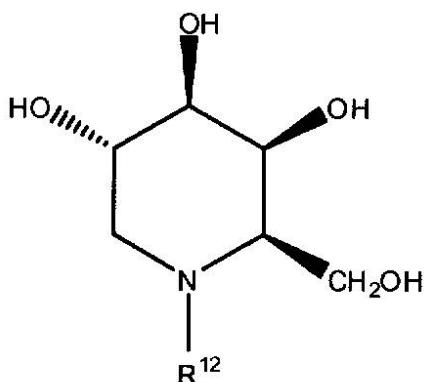
【0159】

窒素含有化合物は、Nアルキル化ピペリジン、N-オキサアルキル化ピペリジン、Nアルキル化ピロリジン、N-オキサアルキル化ピロリジン、Nアルキル化フェニルアミン、N-オキサアルキル化フェニルアミン、Nアルキル化ピリジン、N-オキサアルキル化ピリジン、Nアルキル化ピロール、N-オキサアルキル化ピロール、Nアルキル化アミノ酸またはN-オキサアルキル化アミノ酸であつてよい。ある実施形態では、Nアルキル化ピペリジン、N-オキサアルキル化ピペリジン、Nアルキル化ピロリジンまたはN-オキサアルキル化ピロリジン化合物は、イミノ糖であることができる。例えば、一部の実施形態では、窒素含有化合物は、下記式、

50

【0160】

【化14】

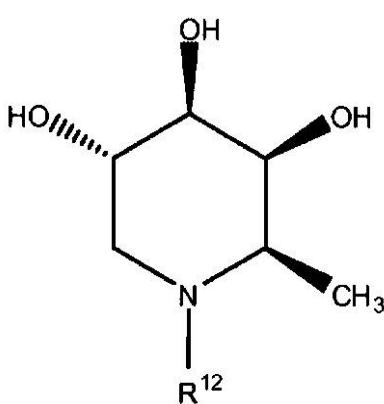


10

を有するN - アルキル - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - アルキル - D G J) またはN - オキサ - アルキル - 1 , 5 - ジデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - オキサ - アルキル - D G J) 、あるいは、下記式、

【0161】

【化15】



20

を有するN - アルキル - 1 , 5 , 6 - トリデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - アルキル - M e D G J) またはN - オキサ - アルキル - 1 , 5 , 6 - トリデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトール (N - オキサ - アルキル - M e D G J) であることができる。

30

【0162】

本明細書で用いるように、炭素原子数が他に指定されない限り、基は以下の特性を有する。アルキル基は1 ~ 20個の炭素原子を有することができ、直鎖状または分枝状であること、置換されるか非置換であることができる。アルコキシ基は1 ~ 16個の炭素原子を有することができ、直鎖状または分枝状であること、置換されるか非置換であることができる。アルコキシカルボニル基は、2 ~ 16個の炭素原子を有するエステル基であってよい。アルケニルオキシ基は、2 ~ 16個の炭素原子、1 ~ 6個の二重結合を有することができ、直鎖状または分枝状であること、置換されるか非置換であることができる。アルキニルオキシ基は、2 ~ 16個の炭素原子、1 ~ 3個の三重結合を有することができ、直鎖状または分枝状であること、置換されるか非置換であることができる。アリール基は6 ~ 14個の炭素原子を有することができ（例えば、フェニル基）、置換されるか非置換であることができる。アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）およびアロイルオキシ（例えば、ベンゾイルオキシ）基は、7 ~ 15個の炭素原子を有することができ、置換されるか非置換であることができる。アミノ基は、第一級、第二級、第三級または第四級アミノ基（すなわち、置換されたアミノ基）であってよい。アミノカルボニル基は、1 ~ 32個の炭素原子を有するアミド基（例えば、置換されたアミド基）であってよい。置換される基には、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₁₀アルキル、C₂ ~ C₁₀アルケニル、C₁ ~

40

50

₁₀ アシルまたはC₁~₁₀アルコキシからなる群から選択される置換基を含めることができる。

【0163】

Nアルキル化アミノ酸は、Nアルキル化天然アミノ酸、例えばNアルキル化a-アミノ酸であってよい。天然のアミノ酸は、20個の通常のアミノ酸(Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Ser、Thr、Asp、Asn、Lys、Glu、Gln、Arg、His、Phe、Cys、Trp、Tyr、MetおよびPro)、ならびに天然生成物である他のアミノ酸、例えばノルロイシン、エチルグリシン、オルニチン、メチルブチニル-メチルスレオニンおよびフェニルグリシンの1つである。アミノ酸側鎖(例えばR⁵)の例には、H(グリシン)、メチル(アラニン)、-CH₂C(O)NH₂(アスパラギン)、-CH₂-SH(システイン)および-CH(OH)CH₃(スレオニン)が含まれる。

10

【0164】

Nアルキル化化合物は、アミノ(またはイミノ)化合物の還元アルキル化によって調製することができる。例えば、アミンをNアルキル化するために、アミノまたはイミノ化合物をアルデヒドならびに還元剤(例えば、ナトリウムシアノボロハイドライド)に曝露させることができる。同様に、N-オキサアルキル化化合物は、アミノ(またはイミノ)化合物の還元アルキル化によって調製することができる。例えば、アミンをN-オキサアルキル化するために、アミノまたはイミノ化合物をオキサアルデヒドならびに還元剤(例えば、ナトリウムシアノボロハイドライド)に曝露させることができる。

20

【0165】

窒素含有化合物には、1つまたは複数の保護基が含まれてもよい。様々な保護基が公知である。一般に、保護基の種類は重要ではないが、それは、その化合物の他の位置上の任意の後続反応の条件に安定で、分子の残りの部分に悪影響を与えることなく、適当な時点で除去することができるものとする。さらに、実質的な合成的変換が完了した後、保護基を他のものと置換することができる。明らかに、開示される化合物の1つまたは複数の保護基が異なる保護基で置換されているという点だけで、ある化合物が本明細書で開示される化合物と異なる場合、その化合物は本発明の範囲内である。さらなる例および条件は、Greene、Protective Groups in Organic Chemistry、(第1版、1981年、Greene & Wuts、第2版、1991年)で見られる。

30

【0166】

窒素含有化合物は、例えば、結晶化またはクロマトグラフィー法によって精製することができる。化合物は、出発物質として立体特異的アミノまたはイミノ化合物を用いて、立体特異的に調製することができる。

【0167】

長鎖Nアルキル化化合物の調製において出発物質として用いられるアミノおよびイミノ化合物は、市販されている(Sigma、St. Louis、MO; Cambridge Research Biochemicals社、Norwich、Cheshire、United Kingdom; Toronto Research Chemicals社、Ontario、Canada)か、既知の合成法によって調製することができる。例えば、化合物はNアルキル化イミノ糖化合物、またはそのオキサ置換誘導体であることができる。イミノ糖は、例えば、デオキシガラクトノジリマイシン(DGJ)、1-メチルデオキシガラクトノジリマイシン(MeDGJ)、デオキシノジリマイシン(DNJ)、アルトロスタチン、2R,5R-ジヒドロキシメチル-3R,4R-ジヒドロキシピロリジン(DMDP)、またはその誘導体、鏡像異性体もしくは立体異性体であることができる。

40

【0168】

様々なイミノ糖化合物の合成が、記載されている。例えば、DNJ誘導体の合成方法は公知であり、例えば、米国特許第5,622,972号、5,401,645号、5,200,523号、5,043,273号、4,994,572号、4,246,345号

50

、4,266,025号、4,405,714号および4,806,650号に記載されている。他のイミノ糖誘導体の合成方法は公知であり、例えば、米国特許第4,861,892号、4,894,388号、4,910,310号、4,996,329号、5,011,929号、5,013,842号、5,017,704号、5,580,884号、5,286,877号および5,100,797号、ならびに国際公開第01/10429号に記載されている。2R,5R-ジヒドロキシメチル-3R,4R-ジヒドロキシピロリジン(DMDP)のエナンチオ特異的合成は、Fleet & Smith (Tetrahedron Lett. 26:1469~1472頁、1985年)によって記載されている。

【0169】

ウイルス感染症

本発明の方法は、様々なウイルス感染症の治療のために適用することができる。

10

【0170】

一部の実施形態では、ウイルス感染症はアルファウイルス、すなわちアルファウイルス科に属するウイルスによって引き起こされるかそれに関連するウイルス感染症でよく、それらには、インフルエンザウイルス、パラインフルエンザウイルス、ピコルナウイルス、ポリオウイルス、フラビウイルス、例えば黄熱ウイルス、デング熱ウイルスの4つの血清型、西ナイルウイルス、肝炎ウイルスおよび他の多くの疾患の病原ウイルスが含まれる。本明細書で用いるように、用語「アルファウイルス」およびその文法上の変異体は、(a) RNAゲノム、(i i)宿主細胞の細胞質でのウイルスの複製、および(i i i)ウイルスの複製周期でDNA相が起こらないことを特徴とするウイルスの群を指す。

20

【0171】

一部の実施形態では、ウイルスは、A型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、E型肝炎、G型肝炎ウイルスなどの肝炎ウイルス、またはウシ下痢症ウイルスであってよい。

【0172】

本発明は、特にC型肝炎ウイルス感染症の治療に適用することができる。

【0173】

第1の期間

第1の期間の持続時間は、対象に投与される特定の少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤と、対象におけるウイルス感染症のパラメータ、例えばウイルス感染症の型、ウイルス感染症を引き起こすかまたはそれに関連するウイルスの遺伝子型および亜遺伝子型、ならびに対象における初期の処置前のウイルス負荷とを含む様々なパラメータによって異なってもよい。

30

【0174】

一部の実施形態では、第1の期間の持続時間は、約1~約60週間、または約2~約60週間、または約4~約60週間、または約8週間~約60週間、または約12週間~約60週間、または約18週間~約60週間、または約24週間~約60週間、または約24週間~約48週間の範囲内でよい。一部の実施形態では、第1の期間は、約24週間または約48週間でよい。

【0175】

一部の実施形態では、第1の期間の持続時間は、対象において、前記少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与に対するウイルスの応答を測定することによって決定することができる。第1の期間の終了は、対象でのウイルスの応答がある所定のレベルに到達する時間によって導くことができる。ウイルスの応答の評価は、例えば、対象における感染症のウイルス負荷を測定することによって、または、ウイルス感染症と関連するパラメータを測定することによって実施することができる。例えば、HCV感染症については、そのようなパラメータには、以下のパラメータ、すなわち肝臓線維症、血清トランスアミナーゼレベルおよび肝臓内の壊死性炎症活性の上昇の1つまたは複数が含まれてもよい。

40

【0176】

一部の実施形態では、第1の期間の終了を引き起こすウイルス負荷のレベルは、検出不

50

能レベルのウイルス負荷でもよい。一部の実施形態では、第1の期間が終了して、対象である所定レベルのウイルス負荷に到達した直後、例えばその翌日、第2の期間を開始してもよい。しかし一部の実施形態では、第1の期間が終了し、ある所定レベルのウイルス負荷がある所定期間対象で持続した後、第2の期間を開始してもよい。そのようなある所定期間は、例えば、約1週間～約24週間、または約2週間～約12週間の範囲内でもよい。

【0177】

一部の実施形態では、第1の期間は、投与される特定の少なくとも1つの第1のウイルス剤、および／または対象でのウイルス感染症のパラメータに基づいて、予め設定または決定することができる。例えば、一部の実施形態では、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤がPEG化されたインターフェロンおよびリバビリンを含む場合、第1の期間は、HCVの遺伝子型IIまたはIIIを有する患者については約24週間に、HCVの遺伝子型Iを有する患者については48週間に設定することができる。

10

【0178】

ウイルス応答の評価

一部の実施形態では、本発明の方法は、対象における治療に対するウイルス応答の評価を含むことができる。ウイルス応答の評価のために、様々な技術が存在する。個々の技術は、治療する特定のウイルス感染症によって異なってもよい。

20

【0179】

ウイルス応答の評価は、任意の時間に実施することができる。一部の実施形態では、第1の期間の終了時のウイルス応答の評価が好ましいであろう。

20

【0180】

一部の実施形態では、評価は、第1の期間に複数回実施することができる。

【0181】

一部の実施形態では、評価は、第1の期間の終了前のある時間に開始することができる。例えば、ある実施形態では、第1の期間が約48週間継続する場合、評価を36週目または40週目に開始してもよく、毎週または隔週に定期的に実施することができる。

30

【0182】

一部の実施形態では、ウイルス応答は、ウイルス負荷、すなわち対象の血清または他の体液または体組織中のウイルスの力価またはレベルを測定することによって、評価することができる。血清または他の体液または体組織中のウイルスの力価またはレベルを測定する方法には、それらに限定されないが、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）および分枝DNA（bDNA）試験が含まれる。

30

【0183】

C型肝炎感染症の治療におけるウイルス応答を評価するために、HCV RNAのウイルス負荷（力価）を測定するために、定量アッセイを用いることができる。多くのそのようなアッセイは、定量的逆転写PCR（RT-PCR）（AmpliCor HCV Monitor（商標）、Roche Molecular Systems社、New Jersey）および分枝DNA（デオキシリボ核酸）シグナル増幅アッセイ（Quantiplex（商標）HCV RNAアッセイ（bDNA）、Chiron社、Emergency、Calif.）を含めて市販されている。例えば、Gretchら（1995年）Ann. Intern. Med. 123:321～329頁を参照。Gen-Probe社（San Diego）およびChiron社によって開発され、商品名Procleix（登録商標）でChiron社から販売されている核酸試験（NAT）も関心がもたれ、NATは、HIV-1およびHCVの存在を同時に試験する。例えば、Vargoら（2002年）Transfusion 42:876～885頁を参照。

40

【0184】

一部の実施形態では、C型肝炎ウイルスの感染症については、ウイルスの応答は、肝臓線維症などのHCV感染と関連するパラメータを測定することによって判定することができる。肝臓線維症は、肝臓関連の化学的性質、血小板数、プロトロンビン時間および線維症の特異血清マーカーなどのパラメータを測定する、非侵襲性検査を用いて評価すること

50

ができる。肝臓線維症の程度を判定する方法は、例えば、米国特許出願公開第2006/0269517号の段落0091～0110で論じられている。

【0185】

一部の実施形態では、C型肝炎ウイルスの感染症については、ウイルスの応答は、例えば、標準アッセイを用いて血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)のレベルを測定することによって判定することができる。一般に、1ミリリットルにつき約45国際単位(IU)未満のALTレベルが、正常であると考えられている。

【0186】

再発予防

一部の実施形態では、第2の投与、すなわち、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤の両方の投与は、第1の期間の後に好ましいウイルス応答を示す対象だけに実施することができる。一部の実施形態では、好ましいウイルス応答とは、対象のウイルス感染のレベルまたは力価が陰性転換したこと、言い換えると、対象のウイルス感染のレベルまたは力価が、対象の血清または他の体液中で検出不能レベルに低下したことを意味する。C型肝炎ウイルス感染については、検出不能レベルのウイルス負荷は、1mLの血清または他の体液当りのゲノムコピー数が約5000未満、約1000未満、約500未満、約200未満、または好ましくは約100未満である、HCV RNAウイルス負荷であってよい。一部の実施形態では、好ましいウイルス応答とは、ウイルス感染と関連するパラメータが、治療後に正常レベルに到達したことを意味する。例えば、C型肝炎ウイルス感染については、好ましいウイルス応答とは、対象のALTレベルが約45IU/mL未満に低下したことを意味することができる。

10

20

20

【0187】

第2の投与を、第1の期間の後陰性のウイルスの力価または負荷を示す対象だけに実施することができる実施形態では、本発明の方法は、そのような対象でウイルス感染の再発の予防のために、すなわち対象でウイルス感染の再出現の予防のために役立つことができる。

【0188】

本明細書で用いるように、用語「再発率」は、治療の終わりに陰性のウイルス負荷を有していたが、ある期間の後に陰性のウイルス負荷を保持していなかった数人の対象との間での、治療の終わりに陰性のウイルス負荷を有していた対象の総数を指す。

30

【0189】

再発予防は、C型肝炎感染の治療のために特に重要であり得る。例えば、ペグインターフェロン2a(180μg/週)およびリバビリン(1000または1200mg/d)治療を48週間投与された遺伝子型1のHCVに慢性感染した対象では、再発率は、治療の終了から24週間後に約25%であった。ペグインターフェロン2a(180μg/週)およびリバビリン(1000または1200mg/d)治療を48週間投与され、初期の高いHCVウイルス負荷(>2×10⁶コピー数/mL)を受けた遺伝子型1のHCVに慢性感染した対象では、再発率は、治療の終了から24週間後に約28%であった。ペグインターフェロン2a(180μg/週)およびより低い用量のリバビリン(800mg/d)治療を48週間投与された遺伝子型1のHCVに慢性感染した対象では、再発率は、治療の終了から24週間後に約32%であった。Hadziyannis S.J.、Sette H.、Morgan T.R.らPeginterferon-2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. Ann Intern Med. 2004年;140:346～355頁を参照。

40

【0190】

第1の投与に続く第2の投与、すなわち少なくとも1つの第1の抗ウイルス性化合物および少なくとも1つの第2の抗ウイルス性化合物の投与は、第1の投与だけを含み第2の投与を含まない、すなわち、同じ期間に少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与を含まない治療法と比較して、再発率を低下させることができる。

【0191】

50

第2の期間

第2の期間の持続時間は、対象におけるウイルス感染のパラメータ、ならびに特に、対象に投与される少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および少なくとも1つの第2のウイルス剤を含む因子によって異なることができる。一部の実施形態では、第2の期間の持続時間は、約1週間～約60週間、または約2週間～約48週間、または約2週間～約24週間、または約4～約12週間の範囲内である。

【0192】

第3の期間

一部の実施形態では、第2の期間の終了後、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与を中止することもできる。一部の実施形態では、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与の撤回には、少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤の投与の撤回も付随することができる。しかし、一部の実施形態では、少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤の投与は、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の投与の撤回の後の第3の期間、継続することができる。第3および第2の期間は重複せず、すなわち、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤の並行または逐次的投与を伴わない少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤の投与は、第2の期間の終了後に開始される。

10

【0193】

一部の実施形態では、第3期間に投与される少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤は、第2の期間に投与される少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤と同じである。

20

【0194】

第3の期間の持続時間は、異ならせることができる。一部の実施形態では、第3の期間の持続時間は、少なくとも約1週間、または少なくとも約2週間、または少なくとも約4週間、または少なくとも約12週間、または少なくとも約18週間、または少なくとも約24週間、または少なくとも約30週間、または少なくとも約36週間、または少なくとも約40週間、または少なくとも約48週間、または少なくとも約60週間である。一部の実施形態では、第3の期間は、60週間を超えて継続することができる。

30

【0195】

製剤および投与経路

活性剤（例えば、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤または少なくとも1つの第2の抗ウイルス剤に含まれる任意の抗ウイルス剤）は、薬学上許容される賦形剤と一緒に製剤で個体に投与される。用語「活性剤」および「治療剤」は、本明細書で互換的に用いられる。多種多様な薬学上許容される賦形剤が当技術分野で公知であり、本明細書で詳述する必要はない。薬学上許容される賦形剤は、例えば、A. Gennaro (2000年) 「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」第20版、Lippincott, Williams, & Wilkins ; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999年) H. C. Anselら編、第7版、Lippincott, Williams, & WilkinsおよびHandbook of Pharmaceutical Excipients (2000年) A. H. Kibbeら編、第3版、Amer. Pharmaceutical Assoc. を含む様々な刊行物で十二分に記載されている。

30

【0196】

薬学上許容される賦形剤、例えば媒体、アジュバント、担体または希釈剤は、一般市場で容易に入手できる。さらに、薬学上許容される補助物質、例えばpH調節および緩衝剤、等張化剤、安定剤、湿潤剤なども、一般市場で容易に入手できる。

40

【0197】

活性剤は、所望の治療効果をもたらすことができる任意の都合のよい手段を用いて、宿主に投与することができる。したがって、活性剤は、治療的投与のための様々な製剤に組み込むことができる。より詳細には、活性剤は、適当な薬学上許容される担体または希釈剤と組み合わせて医薬組成物に製剤化することができ、また、固体、半固体、液体または気体の剤形、例えば錠剤、カプセル剤、粉末、顆粒剤、軟膏、液剤、坐薬、注射剤、吸入薬およびエアゾールに製剤化することができる。

【0198】

50

このように、活性剤の投与は、経口、口内、直腸、非経口、腹腔内、皮内、皮下、筋肉内、経皮、気管内などによる投与を含む様々な方法で達成することができる。一部の実施形態では、2つ以上の異なる投与経路が用いられる。例えば、一部の実施形態では、-グルコシダーゼ阻害剤は経口投与することができ、IFN- またはIFN- は皮下に投与することができる。

【0199】

活性剤の皮下投与は、標準の方法および装置、例えば、針および注射器、皮下注射ポート送達系などを用いて達成することができる。例えば、米国特許第3,547,119号、4,755,173号、4,531,937号、4,311,137号および6,017,328号を参照。ポートを通しての患者への治療剤の投与のための皮下注射ポートおよび装置の組合せは、本明細書で「皮下注射ポート送達系」と称する。一部の実施形態では、皮下投与は、装置の組合せ、例えば、針および注射器によるボーラス送達と、続く、連続送達系を用いる送達によって達成される。

10

【0200】

一部の実施形態では、活性剤は、連続送達系によって送達することができる。用語「連続送達系」、「制御送達系」および「制御薬剤送達装置」は、制御された薬剤送達装置を指すために互換的に用いられ、カテーテル、注入装置などと組み合わせたポンプを包含し、多種多様なものが当技術分野で公知である。

【0201】

機械式または電気機械式注入ポンプも、本発明での使用に好適であり得る。そのような装置の例には、例えば、米国特許第4,692,147号、4,360,019号、4,487,603号、4,360,019号、4,725,852号、5,820,589号、5,643,207号、6,198,966号などに記載のものが含まれる。一般に、本薬剤送達法は、様々な補充可能なポンプシステムのいずれかを使用して達成することができる。ポンプは、長時間にわたって、一貫した制御放出を提供する。一般的に、剤は薬剤不透過性の貯蔵器内の液体製剤内であり、個体に連続的に送達される。

20

【0202】

一部の実施形態では、薬剤送達系は、少なくとも部分的に植込型の装置であってよい。植込型装置は、当技術分野で公知の方法および装置を用いて、任意の適する植込部位に植え込むことができる。植込部位は、薬剤送達装置が導入および設置される、対象の体の部位である。植込部位には、それらに必ずしも限定されないが、対象の体の真皮下、皮下、筋肉内または他の適する部位が含まれる。皮下植込部位は、一般に、薬剤送達装置の植込みおよび除去の便宜のために用いられる。

30

【0203】

本発明での使用に適する薬剤放出装置は、様々な作動モードのいずれかに基づくことができる。例えば、薬剤放出装置は、拡散系、対流系または浸食系（例えば、浸食に基づく系）に基づくことができる。例として、例えば、薬剤が重合体に組み込まれ、重合体が、薬剤含浸重合物質（例えば、生物分解性の薬剤含浸重合物質）の分解と同時に薬剤製剤の放出を提供する場合、薬剤放出装置は、電気化学的ポンプ、浸透ポンプ、電気浸透ポンプ、蒸気圧ポンプまたは浸透爆発マトリックスであることができる。他の実施形態では、薬剤放出装置は、電界拡散系、電解質ポンプ、起沸性ポンプ、圧電ポンプ、加水分解系などに基づいてよい。

40

【0204】

機械式または電気機械式注入ポンプに基づく薬剤放出装置も、適し得る。そのような装置の例には、例えば、米国特許第4,692,147号、4,360,019号、4,487,603号、4,360,019号、4,725,852号などに記載のものが含まれる。一般に、対象の治療方法は、様々な補充可能で、非交換性ポンプシステムのいずれかを用いて実施することができる。長時間にわたるそれらの一般的により一貫した、制御放出のために、ポンプおよび他の対流系が一般に好まれる。それらがより一貫した制御放出および比較的小さなサイズという利点を合わせもつことから、一部の実施形態では浸透

50

ポンプが用いられる（例えば、国際公開第97/27840号および米国特許第5,985,305号、5,728,396号を参照）。対象の治療法での使用に適する浸透圧運動装置の例には、必ずしもそれらに限定されないが、米国特許第3,760,984号、3,845,770号、3,916,899号、3,923,426号、3,987,790号、3,995,631号、3,916,899号、4,016,880号、4,036,228号、4,111,202号、4,111,203号、4,203,440号、4,203,442号、4,210,139号、4,327,725号、4,627,850号、4,865,845号、5,057,318号、5,059,423号、5,112,614号、5,137,727号、5,234,692号、5,234,693号、5,728,396号などに記載のものが含まれる。

10

【0205】

一部の実施形態では、薬剤送達装置は植込型装置である。薬剤送達装置は、当技術分野で公知の方法および装置を用いて、任意の適する植込部位に植え込むことができる。上述のように、植込部位は、薬剤送達装置が導入および設置される、対象の体の部位である。植込部位には、それらに必ずしも限定されないが、対象の体の真皮下、皮下、筋肉内または他の適する部位が含まれる。

【0206】

一部の実施形態では、活性剤は、植込型薬剤送達系、例えば、治療剤の投与を提供するためにプログラム可能な系を用いて送達される。例示的なプログラム可能な植込型系には、植込型注入ポンプが含まれる。例示的な植込型注入ポンプ、またはそのようなポンプに関連して有用な装置は、例えば、米国特許第4,350,155号、5,443,450号、5,814,019号、5,976,109号、6,017,328号、6,171,276号、6,241,704号、6,464,687号、6,475,180号および6,512,954号に記載されている。本発明のために応用することができるさらなる例示的装置は、Syncrhromed注入ポンプ(Medtronic社製)である。

20

【0207】

医薬用の剤形では、剤はそれらの薬学上許容される塩の形で投与することができ、または、それらは単独で、もしくは他の薬理活性化合物と適当に結合させて、ならびに併用して用いることができる。以下の方法および賦形剤は単に例示するだけであり、決して限定するものではない。

30

【0208】

剤は、それらを水性または非水性の溶媒、例えば植物油もしくは他の類似した油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステルまたはプロピレングリコールで溶解、懸濁または乳化することにより注射調製物に製剤化することができ、所望により、可溶化剤、等張剤、懸濁剤、乳化剤、安定剤および防腐剤などの従来の添加剤を加えることもできる。

【0209】

経口用調製物のためには、活性剤は、単独でまたは適当な添加剤と併用して、錠剤、粉末、顆粒剤またはカプセル剤を作製するために製剤化することができ、例えば、従来の添加剤、例えばラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプン；結合剤、例えば結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチン；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム；滑剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム；および、所望により希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、防腐剤および着香剤を加えることができる。

40

【0210】

さらに、活性剤は、乳化基材または水溶性基材などの様々な基材と混合することによって、坐薬を作製することができる。活性剤は、坐薬を通して直腸に投与することができる。坐薬は、カカオ脂、カルボワックスおよびポリエチレングリコールなどの溶媒を含むことができ、それらは、体温で溶融するが、室温で固化する。

【0211】

50

シロップ剤、エリキシルおよび懸濁液などの経口投与または直腸投与のための単位用量剤形を提供することができ、そこで、各投薬量単位、例えば、茶さじ1杯、スプーン1杯、錠剤または坐薬は、1つまたは複数の活性剤を含む組成物の所定量を含む。同様に、注射または静脈内の投与のための単位用量剤形は、滅菌水、通常の生理食塩水または他の薬学上許容される担体中の溶液として、組成物中の剤を含むことができる。

【0212】

投薬量

一部の実施形態では、第1の投与手順および第2の投与手順は、I型インターフェロン受容体アゴニストを投与することを含むことができる。第1の期間に投与されるI型インターフェロン受容体アゴニストの投薬量は、第2の期間に投与されるI型インターフェロンアゴニストの投薬量と同じであるか異なることができる。多くの実施形態では、I型インターフェロン受容体アゴニストは、IFN- であってよい。

10

【0213】

本明細書での使用に適するI型インターフェロン受容体アゴニストには、任意のインターフェロン (IFN-) が含まれる。ある実施形態では、インターフェロン はPEG化インターフェロン である。ある他の実施形態では、インターフェロン は、INF ERGEN (登録商標)インターフェロンアルファコン-1などの、コンセンサスインターフェロンである。さらに他の実施形態では、インターフェロン は、モノPEG化 (30kD、直鎖状)コンセンサスインターフェロンである。

20

【0214】

IFN- の有効投薬量は、約1μg～約3μg、約3μg～約27μg、約3MU～約10MU、約90μg～約180μgまたは約18μg～約90μgの範囲内である。Infergen (登録商標)コンセンサスIFN- の有効投薬量には、1用量につき約3μg、約6μg、約9μg、約12μg、約15μg、約18μg、約21μg、約24μg、約27μgまたは約30μgの薬剤が含まれる。IFN- 2a および IFN- 2b の有効投薬量は、1用量につき、3百万単位 (MU) ～ 10MU の範囲内である。PEGASYS (登録商標)PEG化IFN- 2a の有効投薬量は、1用量につき約90μg～270μg、または約180μgの量の薬剤を含む。PEG-INTRON (登録商標)PEG化IFN- (登録商標) 2b の有効投薬量は、1用量につき体重1kg当たり約0.5μg～3.0μgの量の薬剤を含む。PEG化コンセンサスインターフェロン (PEG-CIFN) の有効投薬量は、PEG-CIFNの1用量につき約18μg～約90μg、または約27μg～約60μg、または約45μgの量のCIFNアミノ酸重量を含むことができる。モノPEG化 (30kD、直鎖状)CIFNの有効投薬量は、1用量につき約45μg～約270μg、または約60μg～約180μg、または約90μg～約120μgの量の薬剤を含むことができる。IFN- は、毎日、隔日、1週間に1回、1週間に3回、隔週、1カ月に3回、1カ月に1回、実質的に連続的に、または連続的に投与することができる。

30

【0215】

I型インターフェロン受容体アゴニストを投与するための投薬レジメンは、tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、1カ月に3回または毎月の投与を含むことができる。一部の実施形態では、IFN- の所望の投薬量がqd、qod、tiw、biw、qw、qow、1カ月に3回もしくは毎月ボーラス送達によって患者に皮下投与されるか、または、実質的に連続的であるか連続的である送達によって1日に所望の治療時間患者に皮下投与される、上記の方法のいずれかを提供することができる。他の実施形態では、PEG化IFN- (PEG-IFN-) の所望の投薬量がqw、qow、1カ月に3回または毎月ボーラス送達によって所望の治療時間患者に皮下投与される、上記の方法のいずれかを提供することができる。

40

【0216】

一部の実施形態では、第1の投与手順および第2の投与手順は、II型インターフェロン受容体アゴニストを投与することを含むことができる。第1の期間に投与されるII型

50

インターフェロン受容体アゴニストの投薬量は、第2の期間に投与されるⅠⅠ型インターフェロンアゴニストの投薬量と同じであるか異なることができる。多くの実施形態では、ⅠⅠ型インターフェロンアゴニストは、IFN- であってよい。

【0217】

IFN- の有効投薬量は、患者のサイズにより約0.5 μg/m²～約500 μg/m²、通常、約1.5 μg/m²～200 μg/m²の範囲内でよい。この活性は、50 μg/m²のタンパク質につき10⁶の国際単位(U)に基づく。IFN- は、毎日、隔日、1週間に3回(tiw)、または実質的に連続的にもしくは連続的に投与することができる。具体的な実施形態では、IFN- は、約25 μg～約500 μg、約50 μg～約400 μg、または約100 μg～約300 μgの単位剤形で個体に投与することができる。関心のある特定の実施形態では、用量は約200 μg IFN- である。多くの実施形態では、IFN- 1bを投与することができる。一部の実施形態では、IFN- は、Actimmune(登録商標)ヒトIFN- 1bであってよい。

10

【0218】

投薬量が用量につき200 μg IFN- である場合、体重当りのIFN- の量(約45 kg～約135 kgの範囲の体重を仮定する)は、kg体重につき約4.4 μg IFN- からkg体重につき約1.48 μg IFN- の範囲でよい。

【0219】

治療される個体の体表面積は、一般に、約1.33 m²～約2.50 m²の範囲内である。したがって、多くの実施形態では、IFN- 投薬量は、約150 μg/m²～約200 μg/m²の範囲内でよい。例えば、IFN- 投薬量は、約20 μg/m²～約30 μg/m²、約30 μg/m²～約40 μg/m²、約40 μg/m²～約50 μg/m²、約50 μg/m²～約60 μg/m²、約60 μg/m²～約70 μg/m²、約70 μg/m²～約80 μg/m²、約80 μg/m²～約90 μg/m²、約90 μg/m²～約100 μg/m²、約100 μg/m²～約110 μg/m²、約110 μg/m²～約120 μg/m²、約120 μg/m²～約130 μg/m²、約130 μg/m²～約140 μg/m²、または約140 μg/m²～約150 μg/m²の範囲内である。一部の実施形態では、投薬量群は、約25 μg/m²～約100 μg/m²の範囲内である。他の実施形態では、投薬量群は、約25 μg/m²～約50 μg/m²の範囲内である。

20

【0220】

多くの実施形態では、複数用量のIFN- を投与することができる。例えば、IFN- は、月1回、月2回、月3回、隔週(qow)、週1回(qw)、週2回(biw)、週3回(tiw)、週4回、週5回、週6回、隔日(qod)、毎日(qd)、実質的に連続的に、または連続的に投与することができる。

30

【0221】

一部の実施形態では、第1の投与手順および第2の投与手順は、リバビリンの投与を含むことができる。第1の期間に投与されるリバビリンの投薬量は、第2の期間に投与されるリバビリンの投薬量と同じであるか異なることができる。リバビリンは、約20 mg/日～約1500 mg/日の範囲内の投薬量で、例えば約200 mg/日、約400 mg/日、約800 mg/日、約1000 mg/日または約1200 mg/日で投与することができる。一部の実施形態では、リバビリンは、約800 mg/日～約1200 mg/日の範囲内の投薬量で経口投与することができる。

40

【0222】

一部の実施形態では、第1の投与手順および第2の投与手順は、レボビリンの投与を含むことができる。第1の期間に投与されるレボビリンの投薬量は、第2の期間に投与されるレボビリンの投薬量と同じであるか異なることができる。レボビリンは、1日につき約30 mg～約60 mg、約60 mg～約125 mg、約125 mg～約200 mg、約200 mg～約300 mg、約300 mg～約400 mg、約400 mg～約1200 mg、約600 mg～約1000 mg、または約700～約900 mgの範囲内の量、または

50

1日につき約10mg/kg体重で投与することができる。一部の実施形態では、レボビリンは、約400mg、約800mg、約1000mgまたは約1200mg/日の投薬量で、経口投与することができる。

【0223】

一部の実施形態では、第1の投与手順および第2の投与手順は、ピラミジンの投与を含むことができる。第1の期間に投与されるピラミジンの投薬量は、第2の期間に投与されるピラミジンの投薬量と同じであるか異なることができる。ピラミジンは、1日につき約30mg～約60mg、約60mg～約125mg、約125mg～約200mg、約200mg～約300mg、約300mg～約400mg、約400mg～約1200mg、約600mg～約1000mg、または約700～約900mgの範囲内の量、または1日につき約10mg/kg体重で投与することができる。一部の実施形態では、ピラミジンは、約800mg/日または約1600mg/日の投薬量で経口投与することができる。

10

【0224】

一部の実施形態では、第1の投与手順および第2の投与手順は、サイモシン- の投与を含むことができる。第1の期間に投与されるサイモシン- の投薬量は、第2の期間に投与されるサイモシン- の投薬量と同じであるか異なることができる。サイモシン- (Zadaxin (商標))は、皮下注射によって投与することができる。サイモシン- は、t i d、b i d、q d、q o d、b i w、t i w、q w、q o w、月3回、月1回、実質的に連続的に、または連続的に投与することができる。多くの実施形態では、サイモシン- は、週2回投与することができる。

20

【0225】

サイモシン- の有効投薬量は、約0.5mg～約5mgの範囲、例えば、約0.5mg～約1.0mg、約1.0mg～約1.5mg、約1.5mg～約2.0mg、約2.0mg～約2.5mg、約2.5mg～約3.0mg、約3.0mg～約3.5mg、約3.5mg～約4.0mg、約4.0mg～約4.5mg、または約4.5mg～約5.0mgでよい。一部の実施形態では、サイモシン- は、1.0mgまたは1.6mgの量を含む投薬量で投与することができる。

【0226】

一部の実施形態では、第1の投与手順および第2の投与手順は、HCV酵素阻害剤の投与を含むことができる。第1の期間に投与されるHCV酵素阻害剤の投薬量は、第2の期間に投与されるHCV酵素阻害剤の投薬量と同じであるか異なることができる。一部の実施形態では、HCV酵素阻害剤はNS3阻害剤であってよいが、一部の実施形態では、HCV酵素阻害剤はNS5阻害剤であってよい。

30

【0227】

HCV酵素阻害剤の有効投薬量は、1用量につき約10mg～約200mgの範囲内によく、例えば、1用量につき約10mg～約15mg、1用量につき約15mg～約20mg、1用量につき約20mg～約25mg、1用量につき約25mg～約30mg、1用量につき約30mg～約35mg、1用量につき約35mg～約40mg、1用量につき約40mg～1用量につき約45mg、1用量につき約45mg～1用量につき約50mg、1用量につき約50mg～1用量につき約60mg、1用量につき約60mg～1用量につき約70mg、1用量につき約70mg～1用量につき約80mg、1用量につき約80mg～1用量につき約90mg、1用量につき約90mg～1用量につき約100mg、1用量につき約100mg～1用量につき約125mg、1用量につき約125mg～1用量につき約150mg、1用量につき約150mg～1用量につき約175mg、または1用量につき約175mg～1用量につき約200mgでよい。

40

【0228】

一部の実施形態では、HCV酵素阻害剤の有効投薬量は、mg/kg体重で表すことができる。これらの実施形態では、HCV酵素阻害剤の有効投薬量は、約0.01mg/kg体重～約100mg/kg体重、約0.1mg/kg体重～約50mg/kg体重、約

50

0.1 mg / kg 体重 ~ 約 1 mg / kg 体重、約 1 mg / kg 体重 ~ 約 10 mg / kg 体重、約 10 mg / kg 体重 ~ 約 100 mg / kg 体重、約 5 mg / kg 体重 ~ 約 400 mg / kg 体重、約 5 mg / kg 体重 ~ 約 50 mg / kg 体重、約 50 mg / kg 体重 ~ 約 100 mg / kg 体重、約 100 mg / kg 体重 ~ 約 200 mg / kg 体重、約 200 mg / kg 体重 ~ 約 300 mg / kg 体重、または約 300 mg / kg 体重 ~ 約 400 mg / kg 体重の範囲内でよい。

【0229】

HCV 酵素阻害剤は、tid、bid、qd、qod、biw、tiw、qw、qow、月3回、月1回、実質的に連続的に、または連続的に投与することができる。

【0230】

一部の実施形態では、HCVウイルス感染症を治療するために、第1の投与手順および第2の投与手順は、体重1kg当り 0.01 mg ~ 100 mg の量の薬剤を含む HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤を、毎日、任意選択で1日につき2つ以上の分割用量で、経口投与することを含むことができる。

【0231】

一部の実施形態では、HCVウイルス感染症を治療するために、第1の投与手順および第2の投与手順は、体重1kg当り 0.01 mg ~ 100 mg の量の薬剤を含む HCV NS5B RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤を、毎日、任意選択で1日につき2つ以上の分割用量で、経口投与することを含むことができる。

【0232】

一部の実施形態では、第2の投与手順、および任意選択で第3の投与手順、すなわち第2の期間の終了後の第3の期間に実施される投与手順は、- グルコシダーゼ阻害剤を投与することを含むことができる。第2の期間に投与される - グルコシダーゼ阻害剤の投薬量は、第3の期間に任意選択で投与される - グルコシダーゼ阻害剤の投薬量と同じであるか異なることができる。

【0233】

一部の実施形態では、- グルコシダーゼ阻害剤は、約 1 mg / 日 ~ 約 600 mg / 日 の投薬量の分割用量で、例えば、約 30 mg / 日 ~ 約 60 mg / 日、約 60 mg / 日 ~ 約 75 mg / 日、約 75 mg / 日 ~ 約 90 mg / 日、約 90 mg / 日 ~ 約 120 mg / 日、約 120 mg / 日 ~ 約 150 mg / 日、約 150 mg / 日 ~ 約 180 mg / 日、約 180 mg / 日 ~ 約 210 mg / 日、約 210 mg / 日 ~ 約 240 mg / 日、約 240 mg / 日 ~ 約 270 mg / 日、約 270 mg / 日 ~ 約 300 mg / 日、約 300 mg / 日 ~ 約 360 mg / 日、約 360 mg / 日 ~ 約 420 mg / 日、約 420 mg / 日 ~ 約 480 mg / 日、または約 480 mg ~ 約 600 mg / 日で患者に投与することができる。

【0234】

一部の実施形態では、- グルコシダーゼ阻害剤の投薬量は、mg / kg 体重で表すことができる。このように、- グルコシダーゼ阻害剤の投薬量は、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 2500 mg / kg / 日、または約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 200 mg / kg / 日、または約 1 mg / kg / 日 ~ 約 100 mg / kg / 日、または約 1 mg / kg / 日 ~ 約 5 mg / kg / 日、または約 5 mg / kg / 日 ~ 約 20 mg / kg / 日の範囲でよい。

【0235】

一部の実施形態では、第2の投与手順、および任意選択で第3の投与手順、すなわち第2の期間の終了後の第3の期間に実施される投与手順は、N - ブチルデオキシノジリマイシンを投与することを含むことができる。第2の期間に投与される - グルコシダーゼ阻害剤の投薬量は、第3の期間に任意選択で投与される N - ブチルデオキシノジリマイシンの投薬量と同じであるか異なることができる。

【0236】

一部の実施形態では、N - ブチルデオキシノジリマイシンは、約 1 mg / 日 ~ 約 600 mg / 日の投薬量の分割用量で、例えば、約 30 mg / 日 ~ 約 60 mg / 日、約 60 mg

10

20

30

40

50

/ 日 ~ 約 75 mg / 日、約 75 mg / 日 ~ 約 90 mg / 日、約 90 mg / 日 ~ 約 120 mg / 日、約 120 mg / 日 ~ 約 150 mg / 日、約 150 mg / 日 ~ 約 180 mg / 日、約 180 mg / 日 ~ 約 210 mg / 日、約 210 mg / 日 ~ 約 240 mg / 日、約 240 mg / 日 ~ 約 270 mg / 日、約 270 mg / 日 ~ 約 300 mg / 日、約 300 mg / 日 ~ 約 360 mg / 日、約 360 mg / 日 ~ 約 420 mg / 日、約 420 mg / 日 ~ 約 480 mg / 日、または約 480 mg ~ 約 600 mg / 日で患者に投与することができる。

【0237】

一部の実施形態では、N-ブチルデオキシノジリマイシンの投薬量は、mg / kg 体重で表すことができる。このように、N-ブチルデオキシノジリマイシン阻害剤の投薬量は、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 2500 mg / kg / 日、または約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 200 mg / kg / 日、または約 1 mg / kg / 日 ~ 約 100 mg / kg / 日、または約 1 mg / kg / 日 ~ 約 5 mg / kg / 日、または約 5 mg / kg / 日 ~ 約 20 mg / kg / 日の範囲でよい。

10

【0238】

一部の実施形態では、第2の投与手順、および任意選択で第3の投与手順、すなわち第2の期間の終了後の第3の期間に実施される投与手順は、イオンチャネル活性阻害剤を投与することを含むことができる。第2の期間に投与されるイオンチャネル活性阻害剤の投薬量は、第3の期間に任意選択で投与されるイオンチャネル活性阻害剤の投薬量と同じであるか異なることができる。

20

【0239】

一部の実施形態では、イオンチャネル活性阻害剤の投薬量は、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 1000 mg / kg / 日、または約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 100 mg / kg / 日、または約 1 mg / kg / 日 ~ 約 10 mg / kg / 日、または約 5 mg / kg / 日 ~ 約 50 mg / kg / 日の範囲でよい。

【0240】

一部の実施形態では、第2の投与手順、および任意選択で第3の投与手順、すなわち第2の期間の終了後の第3の期間に実施される投与手順は、式VIIIの化合物を投与することを含むことができる。第2の期間に投与される式VIIIの化合物の投薬量は、第3の期間に投与される式VIIIの化合物の投薬量と同じであるか異なることができる。

30

【0241】

一部の実施形態では、式VIIIの化合物の投薬量は、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 1000 mg / kg / 日、または約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 100 mg / kg / 日、または約 1 mg / kg / 日 ~ 約 10 mg / kg / 日、または約 5 mg / kg / 日 ~ 約 50 mg / kg / 日の範囲でよい。

【0242】

患者選定

ある実施形態では、対象に投与される特定の少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤および第1の期間の持続時間は、対象で示されるウイルス感染のパラメータによって決めてよい。例えば、HCVウイルス感染については、そのようなパラメータには、対象における初期のウイルス負荷、対象におけるHCV感染症の遺伝子型、肝臓組織学および/または対象における肝臓線維症の段階を含めることができる。

40

【0243】

一部の実施形態では、 2×10^6 個のHCVゲノムを超えるHCVウイルス負荷でHCV遺伝子型Iウイルスに感染するナイーブな患者については、少なくとも1つの第1の抗ウイルス剤には、ペグインターフェロン 2a、および、少なくとも約 1000 mg / 日、例えば 1000 mg / 日または 1200 mg / 日の用量のリバビリンが含まれてもよく、第1の期間は約 48 週間であってよい。

【0244】

対象方法は、アルファウイルス感染症、例えば、ラビウイルス感染症（例えば、HCV感染症など）を有するかそれに侵されやすい個体の治療に適する。多くの実施形態では

50

、個体はヒトである。

【0245】

アルファウイルスに感染したと臨床診断された個体は、本治療法方法に適する。一部の実施形態では、肝炎ウイルス（例えば、H A V、H B V、H C V、デルタなど）に感染したと臨床診断された個体に、特に関心がある。

【0246】

本方法によって治療される予定の個体には、H C Vに感染したと臨床診断された個体を含めることができる。H C Vに感染している個体は、血液中に検出可能なレベルのH C V RNAを有し、および／または血清中に抗H C V抗体を有すると特定することができる。

10

【0247】

H C Vに感染していると臨床診断される個体には、ナイーブな個体（例えば、過去にH C Vの治療を受けていない個体、特に、過去にI F N - および／またはリバビリンに基づく療法を投与されていない者）、および前にH C Vの治療に失敗した個体（「治療不全」患者）を含めることができる。治療不全患者には、不応答者（すなわち、H C V力価が、以前のH C V治療、例えば以前のI F N - 単独療法、以前のI F N - とリバビリンとの併用療法、または以前のP E G化I F N - とリバビリンとの併用療法によってあまり、または十分に減少しなかった個体）；および再発患者（すなわち、以前にH C Vの治療を受け、例えば、以前のI F N - 単独療法、以前のI F N - とリバビリンとの併用療法、または以前のP E G化I F N - とリバビリンとの併用療法を投与され、H C V力価が減少したがその後増加した個体）を含めることができる。

20

【0248】

一部の実施形態では、治療された個体は、血清1ミリリットルにつき少なくとも約10⁵、少なくとも約5×10⁵、または少なくとも約10⁶、または少なくとも約2×10⁶個のH C Vゲノムコピー数のH C V力価を有することができる。患者は、任意のH C V遺伝子型（1aおよび1b、2、3、4、6などを含む遺伝子型1、ならびにサブタイプ（例えば、2a、2b、3aなど）、特に、治療困難な遺伝子型、例えばH C V遺伝子型1、特にH C Vサブタイプおよび準種に感染していてもよい。

30

【0249】

一部の実施形態では、治療に適するH C V陽性個体は、重度の線維症または初期肝硬変（非代償性、C h i l d ' s - P u g hクラスA以下）、または慢性H C V感染のためにより進行した肝硬変（代償性、C h i l d ' s - P u g hクラスBまたはC）を示していくてもよい。特定の実施形態では、M E T A V I Rスコアリングシステムにより段階3または4の肝臓線維症を有するH C V陽性個体は、開示されている方法による治療に適する。他の実施形態では、開示されている方法による治療に適する個体は、肝移植の待機患者を含むかなり進行した肝硬変の患者を含む、臨床徵候を有する非代償性肝硬変患者である。さらに他の実施形態では、開示されている方法による治療に適する個体には、初期線維症（M E T A V I R、L u d w i gおよびS c h e u e rスコアリングシステムの段階1および2、またはI s h a kスコアリングシステムの段階1、2もしくは3）の患者を含む、より軽度の線維症の患者が含まれる。様々な線維症スコアリングシステムが当分野の技術者に公知であり、例えば、米国特許出願公開第2006/0269517号の段落0092～0097に詳述されている。

40

【0250】

本明細書で言及されているすべての刊行物、特許出願、発行特許および他の文書は、個々の刊行物、特許出願、発行特許または他の文書が、参照によりその全体が組み込まれることが具体的および個々に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれている。参照によって組み込まれている本文に含まれる定義は、それらが本開示中の定義に矛盾する限り除外される。

【0251】

このように一般的に記載されている本発明は、以下の、例示のために提供され、本発明

50

の限定を目的とするものではない実施例を参照して容易により理解される。

【実施例 1】

【0252】

M D B K 細胞を 0 . 1 の M O I で非細胞変性 (n c p) B V D V 株 P e 5 1 5 に感染させ、3日おきに新しい培地で継代培養した。6回の継代培養の後、安定した感染が達成された。次に、I F N (1 0 0 0 U) および R B V (2 μ M) を細胞に加えた。この継代培養を、1次継代培養 (P 1) と表した。さらに、モック感染の陰性対照を、I F N (1 0 0 0 U) および R B V (2 μ M) の存在下および非存在下で設定した。細胞を、3日ごとに 1 : 8 の希釈で新しい薬剤含有培地に継代培養した。3次継代培養 (P 3) 時に、培地にイミノ糖を加え、細胞を、異なる濃度の N B - D N J (1 0 、 5 0 および 1 0 0 μ M) 、 1 0 0 μ M 2 3 1 B および 5 0 μ M N N - D N J の存在下または非存在下で培養した。細胞は、新しい薬剤含有培地に3日ごとに継代培養した。さらに9回の継代培養後 (すなわち 1 2 次継代培養時) 、各試料を次の3セットに分けた。セット1では、すべての薬剤組合せはそのまで、細胞を、明示されている濃度の I F N / R B V およびイミノ糖の存在下で培養し、セット2では、すべての薬剤を除去し、セット3では、I F N / R B V だけを除去し、すなわち、細胞をイミノ糖の存在下で培養した。さらなる 1 0 回の継代培養 (すなわち P 1 2 ~ 2 2) の間、前記のように細胞を3日ごとに継代培養した。各継代培養時に、培養細胞の上清を収集し、R N A コピー数 (リアルタイム R T - P C R によって) およびナイーブな M D B K 細胞を感染させる能力 (免疫蛍光検査 I F によって) について分析した。最終継代培養 (P 2 2) の3日後、細胞を、細胞内の B V D V の存在について I F により探索した。

10

20

30

30

【0253】

免疫蛍光分析を用いる感染性アッセイ

様々な薬剤の組合せで処理したかまたは処理しなかった培養細胞の、ナイーブな M D B K 細胞を感染させる能力を、免疫蛍光顕微鏡検査を用いて判定した。ナイーブな M D B K 細胞を 7 0 % の集密度まで 6 ウェルプレートで増殖させ、上清を除去、廃棄した。細胞を、モック感染および B V D V 感染した細胞から収集された上清の 5 0 0 μ l で、37 で 1 時間感染させた。接種材料を取り出し、細胞をリン酸緩衝食塩水 (P B S) で 2 回洗浄し、1 0 % (v / v) F C S を含む R P M I 1 6 4 0 培地で一晩インキュベートした。上清を取り出し、2 % パラホルムアルデヒドを用いて細胞を 3 0 分間固定した。細胞を P B S で洗浄し、5 % (w / v) ミルク / P B S 溶液で 3 0 分間ブロックし、次に、1 % トリトン X - 1 0 0 を用いて 2 0 分間透過性化した。細胞を 1 % (v / v) T w e e n (登録商標) / P B S で洗浄し、抗 B V D V N S 2 / N S 3 タンパク質モノクローナル抗体と 1 時間インキュベートした。B V D V 感染細胞は、抗マウスフルオレセインイソチオシアネート (F I T C) コンジュゲート二次抗体で探索することによって検出した。

【0254】

ウイルス R N A 精製およびリアルタイム R T - P C R 分析

様々な薬剤の組合せで処理したかまたは処理しなかった細胞中のウイルス R N A コピー数を、リアルタイム R T - P C R によって判定した。モック感染細胞および B V D V 感染細胞から収集された上清からの R N A を濃縮、精製し、D N A ゼアゼで処理した。次にリアルタイム R T - P C R を実施して、培養細胞からの上清中に存在する B V D V ウイルス R N A コピー数を判定した。

40

【0255】

結果

n c p B V D V に持続感染している M D B K 細胞系の確立

抗ウイルス化合物混合物の B V D V 感染を除去する能力を研究するために、n c p B V D V に持続感染した M D B K 細胞系を確立した。免疫蛍光顕微鏡検査による分析法により、9 0 % の細胞が B V D V に感染していることが示された。

【0256】

イミノ糖と併用した I F N および R B V の、M D B K 細胞における持続的な B V D V 感

50

染に及ぼす抗ウイルス作用

安定した感染の達成後、IFN(1000U)およびRBV(2μM)を細胞に加えた(本明細書で以下、1次継代培養、すなわちP1と称す)。細胞は、薬剤を含むか含まない10%のBVDV非含有FCSを含む培地で維持し、1:8に希釈して3日ごとに継代培養した。連續継代培養の間の上清中に存在するウイルスRNAのレベルを、リアルタイムRT-PCRおよびIFによってモニターした。IFN/RBV処理は、3回の継代培養の後に検出不可能なレベルまでのウイルスRNAおよびBVDV感染性の低下を引き起こし、IFN/RBVの組合せの抗ウイルス特性が確認された。薬剤未処理の対照試料からの上清は、培地1ml当たり27000個のRNAコピーを含み、それぞれRT-PCRおよびIFによる測定で、13%の感染レベルを引き起こした。

10

【0257】

3次継代培養からは、感染MDBK細胞系を、異なる濃度のイミノ糖、10、50および100μMのNB-DNJ、100μM 231B、および50μM NN-DNJを補ったIFN/RBVの存在下で培養した。さらに9回の継代培養後(すなわち12次継代培養時)、この薬剤の圧力下で、各試料を次の3セットに分けた。セット1では、すべての薬剤組合せはそのままで、細胞をIFN/RBV/イミノ糖の3種混合の存在下で培養し、セット2では、すべての薬剤を除去し、セット3では、IFN/RBVを除去し、すなわち、細胞をイミノ糖だけの存在下で培養した。ウイルスRNAレベルをリアルタイムRT-PCRによってモニターし、異なる薬剤の組合せの影響をモニターするために各継代培養時に感染性アッセイを実施した。薬剤の除去後(または、除去なしの場合)、細胞をさらなる10回の継代培養(12~22次継代培養、30日間)の間モニターした。

20

【0258】

すべての薬剤をそのままにしたセット1では、ウイルスRNAは薬剤非処理の試料だけで検出された(表1)。実験の終了までに、細胞は22回の継代培養の間IFN/RBVで処理されたが、ウイルスのシグナルの突破は起こらず、耐性ウイルスは存在しなかったことを示す。

【0259】

【表1】

セット1	平均コピー数	対照に対する%
無薬剤	14518.1	100
I/R	0.5676125	0
モック	0	0
10 NB	0	0
50 NB	0	0
100 NB	0	0
50 NN	0	0
100 231B	0	0

30

【0260】

表1は、試料セット1の、BVDVに持続感染したMDBK細胞から収集された上清中で、22次継代培養時にリアルタイムRT-PCRによって検出されたウイルスRNAコピー数を示す。3~22次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、IFN/RBVだけの存在下(I/R)、または、IFN/RBV/10μM NB-DNJ(10 NB)、IFN/RBV/50μM NB-DNJ(50 NB)、IFN/RBV/100μM NB-DNJ(100 NB)、IFN/RBV/50μM NN-DNJ(50 NN)もしくはIFN/RBV/100μM 231B(100 231B)の3種組合せで細胞を処理した。モック感染細胞(モック)も、分析した。薬剤の非存在下で処理した細胞を除いて、ウイルスRNAは検出されなかった。

40

50

【0261】

セット2の試料は、9回の継代培養(P3～12)の間の様々な組合せのIFN/RBV/イミノ糖3種混合による処理の後、P12～22の間、すべての薬剤の非存在下で培養されたものであった。P12～22の間、これらの試料のいずれにもウイルスは検出されなかった(リアルタイムRT-PCRによる測定、表2)。しかし、P3～12の間だけ2種混合として(すなわちイミノ糖を加えずに)IFN/RBVで処理した試料については、ウイルスのリバウンドが観察された。分泌されたウイルスの感染性は、IFNによって分析した(表4)。これらのデータの裏づけとして、様々な組合せのIFN/RBV/イミノ糖3種混合で処理した試料では、感染性ウイルスは検出されなかった。しかし、IFN/RBVだけで処理した試料では、BVDV感染が検出された。これらの結果は、IFN/RBV/イミノ糖の組合せが、持続感染した細胞系からのウイルスの根絶に成功したことを示す。

10

【0262】

【表2】

セット2	平均コピー数	対照に対する%
無薬剤	18300.9735	100
I/R	15784	86.24678
モック	0	0
10 NB	0	0
50 NB	0	0
100 NB	0	0
50 NN	0	0
100 231B	0	0

20

【0263】

表2は、試料セット2の、BVDVに持続感染したMDBK細胞から収集された上清中で、22次継代培養時にリアルタイムRT-PCRによって検出されたウイルスRNAコピー数を示す。3～12次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、IFN/RBVだけの存在下(I/R)、または、IFN/RBV/10μM NB-DNJ(10 NB)、IFN/RBV/50μM NB-DNJ(50 NB)、IFN/RBV/100μM NB-DNJ(100 NB)、IFN/RBV/50μM NN-DNJ(50 NN)もしくはIFN/RBV/100μM 231B(100 231B)の3種組合せで細胞を処理した。モック感染細胞(モック)も、分析した。12次継代培養時に、すべての薬剤圧を除去し、細胞をさらなる10回の継代培養(P12～22)の間培養した。薬剤圧の除去後、IFN/RBV/イミノ糖の3種組合せで処理された試料中に、ウイルスRNAは検出されなかった。

30

【0264】

9回の継代培養の間の様々な組合せのIFN/RBV/イミノ糖3種混合による処理の後の、P12～22の間のイミノ糖だけが存在する中で培養された試料である試料セット3については、結果はセット2と同様であった。すなわち、IFN/RBV/イミノ糖3種混合の組合せで処理した試料では、ウイルスのリバウンドは見られなかった(表3および4)。セット2については、IFN/RBVの組合せだけで処理した試料では、BVDVウイルスが検出された。これらの結果は、IFN/RBV/イミノ糖の組合せが、持続感染した細胞系からのウイルスの根絶に成功したことを再び示す。

40

【0265】

【表3】

セット3	平均コピー数	対照に対する%
無薬剤	33445.55	100
I/R	46665.05	139.5254
モック	0	0
10 NB	0	0
50 NB	0	0
100 NB	0	0
50 NN	0	0
100 231B	0	0

10

【0266】

表3は、試料セット3の、BVDVに持続感染したMDBK細胞から収集された上清中で、22次継代培養時にリアルタイムRT-PCRによって検出されたウイルスRNAコピー数を示す。3~12次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、IFN/RBVだけの存在下(I/R)、または、IFN/RBV/10μM NB-DNJ(10 NB)、IFN/RBV/50μM NB-DNJ(50 NB)、IFN/RBV/100μM NB-DNJ(100 NB)、IFN/RBV/50μM NN-DNJ(50 NN)もしくはIFN/RBV/100μM 231B(100 231B)の3種組合せで細胞を処理した。モック感染細胞(モック)も、分析した。12次継代培養時に、IFN/RBVの薬剤圧を除去し、明記した濃度のイミノ糖の存在下でさらなる10回の継代培養(P12~22)の間、細胞を培養した(P12~22)。IFN/RBVの薬剤圧の除去後、IFN/RBV/イミノ糖の3種組合せで処理された試料中に、ウイルスRNAは検出されなかった。

20

【0267】

総合すると、これらのデータは、9回の継代培養の間のIFN/RBV/NB-DNJ、またはIFN/RBV/NN-DNJ、またはIFN/RBV/231Bの3種混合の組合せによる処理は、すべての薬剤圧の除去後でさえ、持続感染したMDBK細胞系からBVDV感染を消滅させることができることを示す。3~12次継代培養の間IFN/RBV/イミノ糖の3種混合で処理されたすべての試料では、全薬剤圧を除去した後(セット2)またはIFN/RBVの薬剤圧だけを除去した後(セット3)でさえ、22次継代培養時にはリアルタイムRT-PCRによってウイルスRNAは検出されず(表1~3)、また、IFによって感染細胞は検出されなかった(表4)。

30

【0268】

表4は、IFによって検出された、BVDVに持続感染したMDBK細胞から収集された上清との1時間のインキュベーションによって感染させたナイーブ細胞の割合を示す。示すデータは、試料セット1(S1)、2(S2)および3(S3)の22次継代培養(P22)だけのものである。3~12次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、IFN/RBVだけの存在下(I/R)、または、IFN/RBV/100μM 231B(100 231B)、IFN/RBV/10μM NB-DNJ(10 NB)、IFN/RBV/50μM NB-DNJ(50 NB)、IFN/RBV/100μM NB-DNJ(100 NB)の3種組合せで細胞を処理した。モック感染細胞およびIFN/RBVで処理したモック感染細胞も分析した。

40

【0269】

12次継代培養時、試料を次の3セットに分割した。S1では、すべての薬剤はそのままであり、S2では、すべての薬剤を除去し、S3では、IFN/RBVの薬剤圧を除去し、明記した濃度のイミノ糖の存在下でさらなる10回の継代培養の間、細胞を培養した。

50

【0270】

【表4】

	S1 P22	S2 P22	S3 P22
無薬剤	9.5	9.5	9.5
I/R	0	15	10
100 231B	0	0	0
10 NB	0	0	0
50 NB	0	0	0
100 NB	0	0	0
モック感染	0	0	0
モック感染 + I/R	0	0	0

【0271】

10

20

30

ウイルスの消滅を確認するために、最終継代培養（P22）の3日後、細胞を、細胞内のBVDVの存在についてIFにより探索した（図1）。すべての試料セットにおいて、薬剤非処理細胞でBVDVが検出された。さらに、セット2および3では、IFN/RBVだけで処理した試料で、BVDVが検出された。IFN/RBV/NB-DNJ、IFN/RBV/NN-DNJまたはIFN/RBV/100μM 231bの3種混合で処理したセット2および3の細胞では、BVDVは検出されなかった。これらの結果は、用いた実験条件の下で、3種混合は、持続感染したMDBK細胞系からBVDV感染を除去することができたことを示す。さらに、IFN/RBV圧の下では、22回の継代培養のいずれの間にもウイルスのリバウンドは観察されなかったので、いかなる潜在耐性のウイルスもこの実験の時間枠の間抑制されたことが示された。

【0272】

結論

9回の継代培養（P3～12）の間3種薬剤混合の存在下で感染細胞を培養することによって、薬剤を除去した後でさえ、BVDVウイルスRNAは検出不能であった。したがって、IFN/RBV/イミノ糖の組合せは、持続感染した細胞系からのウイルスの根絶に成功し、このことは、感染性アッセイの結果によって支持、確認されている。

【実施例2】

【0273】

40

実施例1のように、MDBK細胞を0.1のMOIで非細胞変性（n cp）BVDV株Pe515に感染させ、3日ごとに新しい培地で継代培養した。6回の継代培養の後、安定した感染が達成された。次に、IFN（1000U）およびRBV（2μM）を細胞に加えた。この継代培養を、1次継代培養（P1）と表した。さらに、モック感染の陰性対照を、IFN（1000U）およびRBV（2μM）の存在下および非存在下で設定した。細胞を、3日ごとに1:8の希釈で新しい薬剤含有培地に継代培養した。3次継代培養（P3）時に、培地にNB-DNJを加え、細胞を、異なる濃度のNB-DNJ（0.1、1および10μM）の存在下または非存在下で培養した。細胞は、新しい薬剤含有培地で3日ごとに継代培養した。さらに9回の継代培養後（すなわち12次継代培養時）、各試料を次の3セットに分けた。セット1では、すべての薬剤組合せはそのままで、細胞は、明示されている濃度のIFN/RBVおよびNB-DNJの存在下で培養し、セット2では、IFN/RBVおよびNB-DNJの両方を除去し、セット3では、IFN/RB

50

Vだけを除去し、すなわち、細胞をNB-DNJだけの存在下で培養した。さらなる10回の継代培養(すなわちP12~22)の間、前記のように細胞を3日ごとに継代培養した。各継代培養時に、培養細胞の上清を収集し、RNAコピー数(リアルタイムRT-PCRによって)およびナイーブなMDBK細胞を感染させる能力(免疫蛍光検査IFによって)について分析した。最終継代培養(P22)の3日後、細胞を、細胞内のBVDVの存在についてIFにより探索した。

【0274】

図2は、NB-DNJ処理を維持しつつインターフェロンおよびリバビリンだけを除去してから5回の継代培養後の、持続感染しているMDBK細胞におけるIFによるncpBVDVの検出結果を示す。3~12次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、IFN/RBVだけの存在下(I/R)、または、IFN/RBV/0.1μM NB-DNJ、IFN/RBV/1μM NB-DNJの3種組合せで処理された細胞についてデータを示す。図2のデータは、1μM NB-DNJまたは10μM NB-DNJで維持された細胞で、インターフェロンおよびリバビリンの除去から5回の継代培養後に、感染の再発が検出されないことを示す。

10

【0275】

図3は、NB-DNJ処理を維持しつつインターフェロンおよびリバビリンだけを除去してから12回の継代培養後の、持続感染しているMDBK細胞におけるIFによるncpBVDVの検出結果を示す。3~12次継代培養の間、薬剤の非存在下(無薬剤)、または、IFN/RBV/0.1μM NB-DNJもしくはIFN/RBV/1μM NB-DNJの3種組合せで処理された細胞についてデータを示す。図3のデータは、1μM NB-DNJで維持された細胞で、インターフェロンおよびリバビリンの除去から12回の継代培養後に、感染の再発が検出されないことを示す。

20

【実施例3】

【0276】

ウシ下痢症ウイルス(BVDV)は、ヒトC型肝炎ウイルス(HCV)のための代わりのモデルとして、しばしば用いられる。同じ科(フラビウイルス科)のメンバーとして、それらのゲノム構成、複製戦略および推定上のライフサイクルは多くの類似点を有する[1]。下の参考文献を参照のこと。細胞培養HCV(HCVcc)感染系の開発の前は、BVDVは、最も近縁のウイルスとして、細胞培養で感染サイクル全体を再現する能力に依存する研究のための好ましいモデル系であった。今ではHCV形態形成、ウイルス分泌および再感染のほとんどの態様をHCVcc系で研究することができるが、他の態様、特にHCV感染宿主細胞の長期培養ではまだ問題が残っている。後者は、臨床上の観察のミラーリングまたは改善の目的で、ウイルスの除去、ウイルスの逃避突然変異体の出現および、重要なことに、延長薬剤治療の停止後のウイルスのリバウンドの研究を可能にするために必要である。この関係において、BVDVは、現在もまだ唯一の利用可能なモデル系である。本研究では、インターフェロン/リバビリン治療単独と対照的に、イミノ糖を3種組合せに組み入れることは、持続感染したMDBK細胞から非細胞変性(ncp)BVDVを根絶し、治療停止後のウイルスのリバウンドを阻止することが示された。最適治療体系において、ヒト患者血清で達成可能なNB-DNJの薬剤濃度を用いて、結果として成功を達成することができるが示された。

30

【0277】

序論

ヒトの慢性肝炎は、C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染にしばしば起因する。この持続感染は、通常、肝硬変および肝細胞癌をもたらすことができる。リバビリン(RBV)と組み合わせたPEG化インターフェロン(IFN)は、現在HCVの最適な治療法であり得る[2]。しかし、治療予後はウイルス遺伝子型特異的であり、症例の最高50%で無効である(Feld、2005年、#89)。ウイルスの完全および恒久的な根絶のために、新療法が緊急に必要とされる。IFNおよびRBVは、2重療法として、および以下のイミノ糖、すなわち、N-ブチルデオキシノジリマイシン(NB-DNJ)、N-ノニル

40

50

- D N J (N N - D N J) および N 7 - オキサノニル - 6 - デオキシ - メチル - ガラクトノジリマイシン (N 7 - D G J) の 1 つとの 3 種併用療法の一部として評価された。 H C V の代わりのモデル [3] 、 [1] であるウシ下痢症ウイルス (B V D V) を持続感染した M D B K 細胞系から除去するこれらの化合物の能力は、ウイルスの感染性およびウイルス R N A の分泌をモニターすることによって判定した。 I F N 、 R B V およびイミノ糖の 3 種薬剤組合せは、時間依存的および用量依存的に B V D V 感染を根絶することができる事が証明された。

【 0 2 7 8 】

重要なことに、3種併用療法による延長治療の後、3薬剤すべてを除去した後に持続的なウイルス学的応答が観察された。対照的に、I F N および R B V だけで処理された細胞については、これらの化合物の除去の後にウイルスのリバウンドが観察された。そのような手法のほとんどは、異なる作用様式 [4] 、 [5] 、 [6] 、 [7] 、 [8] を有する 3 つのイミノ糖、 N B - D N J 、 N N - D N J および N 7 - D G J のそれぞれが、 I F N および R B V と組み合わせると、持続感染した M D B K 細胞から B V D V 感染を根絶することを示すことによって証明された。したがって、 I F N / R B V およびイミノ糖の 3 種混合は、 C 型肝炎感染に対して I F N / R B V 単独よりも大きな治療的価値を有することができる。

10

【 0 2 7 9 】

材料および方法

n c p 感染 M D B K 細胞の I F N 、 R B V およびイミノ糖誘導体による処理。
M a d i n - D a r b y ウシ腎臓細胞 (M D B K) M D B K 細胞を 1×10^6 細胞数 / 35 mm 培養皿で播種し、 0.1 の M O I で非細胞変性 (n c p) B V D V 株 P e 5 1 5 (N a t i o n a l A n i m a l D i s e a s e L a b o r a t o r y) に感染させ、 1 : 8 の希釈を用いて 10 % (v / v) ウシ胎仔血清を含有する新しい R P M I 1640 培地に 3 日ごとに継代培養した。安定した感染の達成後、 I F N (1 0 0 0 U) および R B V (1 μ M) (S i g m a - A l d r i c h) を細胞に加えた。この継代培養を、 0 次継代培養 (P 0) と表した。同時に、 I F N および R B V (それぞれ 1 0 0 0 I U および 1 μ M) の存在下および非存在下で培養された薬剤非処理陽性対照試料およびモック感染 (M . I .) 陰性対照を調製した。細胞は、 I F N および R B V を含有する新しい培地に 3 日ごとに継代培養し続けた。3次継代培養 (P 3) 時に、培地に様々なイミノ糖誘導体を加え、細胞を、 I F N 、 R B V および N B - D N J (S i g m a - A l d r i c h) または N 7 - D G J または N N - D N J (U n i t e d J a p a n T h e r a p e u t i c s 社 [S i l v e r S p r i n g 、 M D]) の存在下で培養した。細胞は、示された薬剤組合せを含有する新しい培地に 3 日ごとに継代培養した。3種組合せ薬剤圧の下での 5 回の継代培養後 (P 8) 、各試料を 3 つに分けた。セット 1 では、すべての薬剤組合せはそのままで、細胞を、 I F N / R B V およびイミノ糖の存在下で培養し続け (繼続 3 種組合せ) 、セット 2 では、すべての薬剤を除去し、セット 3 では、 I F N / R B V を除去し、すなわち、細胞をイミノ糖だけの存在下で培養し続けた (イミノ糖維持処理) 。細胞を、先に述べたように継代培養した。各継代培養時に、 2 反復のウェルからの細胞培養の上清の組合せを収集し (生物学的変異を明らかにするため) 、分泌されたウイルス R N A のレベルを測定し (テクニカルデュプリケートを用いるリアルタイム R T - P C R により) 、免疫蛍光検査 (I F) に基づく感染性アッセイを用いて上清の感染性を判定した。

20

【 0 2 8 0 】

感染細胞系中の B V D V の検出。実験開始時または処理後の最終継代培養後の安定した感染を検出するために、上清を収集し、細胞を B V D V の存在について探索した。持続感染した M D B K 細胞を、 2 % パラホルムアルデヒドで 30 分間固定した。細胞を P B S で洗浄し、 5 % (w / v) ミルク / P B S 溶液で 30 分間ブロックし、 1 % トリトン X - 1 0 0 を用いて 20 分間透過性化した。 1 % (v / v) ツイーン / P B S による洗浄の後、細胞を一次抗体 W B 1 0 3 / 1 0 5 (1 : 5 0 0 の希釈 ; V e t e r i n a r y L a b

30

40

50

oratory Agency、Weybridge、U.K.)と1時間インキュベートし、BVDV NS2/NS3タンパク質を認識し、その後の抗マウスフルオロセインイソチオシアネート(FITC)コンジュゲート二次抗体(Sigma)によるインキュベーションおよびPBSによる十分な洗浄後、核を4', 6-ジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI)(Vector Laboratories社、CA、US)で染色した。蛍光は、Nikon Eclipse TE2000-U倒立顕微鏡の下で観察した。

【0281】

免疫蛍光検査分析を用いる感染性アッセイ。MDBK細胞を70%の集密度まで6ウェルプレートで増殖させ、上清を除去、廃棄した。細胞を、BVDV感染細胞およびモック感染細胞から収集された上清の500μlを用いて、37で1時間感染させた。接種材料の除去後、細胞をPBSで2回洗浄し、新しい培地で一晩インキュベートした。感染性は、先に述べたようにIFで判定した。

【0282】

ウイルスRNA精製およびリアルタイムRT-PCR分析。各継代培養時に、培養細胞から収集した各上清の500μlの一定量を、限外ろ過(10kDa分子量カットオフ)Centrificonフィルタ、Millipore社、MA、USAにより140μlまで濃縮した。QIAampウイルスRNA精製キット(Qiagen社、Crawley、U.K.)を用い、製造業者の説明書に従って、濃縮された上清から放出されたウイルス粒子由来のRNAを精製した。簡潔には、RNAを50μlに溶出させ、試料をDNAアゼで処理した(37で90分、80で20分)。リアルタイムRT-PCRを、Qiagen Quantitect RT-PCRキットを用いて実施した。NS2コード配列の334bp領域に及ぶ部分を増幅するプライマーを用いた(順方向5' TAG GGC AAA CCA TCT GGA AG 3'、逆方向5' ACT TGG AGC TAC AGG CCT CA 3')。逆転写は、ホットスタートポリメラーゼを活性化するために、50で30分間、続いて95で15分間のインキュベーションによって達成した。生じたDNAを、PCRによって増幅した(1サイクル95で15秒、50で1分間および72で1分間を35サイクル、最終伸長は72で7分間)。

【0283】

MTS細胞増殖アッセイ。細胞毒性は、製造業者の説明書(Promega社、WI、USA)に従って細胞力価96水性非放射性細胞増殖アッセイキットを用いて測定した。MTS/フェナジンメトスルフェート(PMS)溶液(40μl)を各ウェルに加え、試料を加湿5%CO₂霧囲気中で37で3時間インキュベートした。吸光度は、UVmaxプレートリーダー(Molecular Devices社)を用いて、490nmで読み取った。各試料は、3反復で分析した。

【0284】

結果

ncp BVDVに持続感染したMDBK細胞系の生成。抗ウイルス化合物のBVDV感染を除去する能力を研究するために、ncp BVDVに持続感染したMDBK細胞系を調製した。MDBK細胞を、0.1のMOIでncp BVDVに感染させた。リアルタイムRT-PCRによるウイルスRNAのモニタリングから、安定した感染が6回の継代培養後に確立されたことがわかった。その時点で、免疫蛍光顕微鏡検査による測定で95%の細胞が感染していた。

【0285】

持続感染したMDBK細胞における、イミノ糖誘導体と組み合わせたIFNおよびRBVの抗ウイルス作用の評価。この研究で用いたイミノ糖誘導体の化学構造および実験概要を、図4に示す。この研究の狙いは、IFN/RBVの2種組合せによる処理の終了後に観察されたウイルスの再発を、3種組合せにイミノ糖誘導体を組み入れることによって遅延させることまたは阻止することが可能か否かを評価することであった。

【0286】

10

20

30

40

50

第1に、イミノ糖を最初からIFN/RBVの2種組合せに加えることは、上清中のウイルスRNAレベルをより速く、または相乗的に低下させることは立証された。したがって、測定可能なウイルス力価の最初の急降下を達成するために、IFN/RBVだけを用いた。3回の継代培養(P0~P3)の間IFN(1000IU)およびRBV(1μM)の存在下で持続感染したMDBK細胞を培養することにより、上清中に存在するウイルスRNAの、リアルタイムRT-PCRの検出限界未満への低下がもたらされ、この上清によるナイープなMDBK細胞の接種は、IFによる測定では感染を引き起さなかつた。対照的に、未処理の対照試料からとられた上清は、1ml当たり27000個のRNAコピーを含み、ナイープな細胞を再感染させることができた。

【0287】

3次継代培養時に、IFN/RBV処理試料でウイルス力価が検出限界未満に低下した後、IFN/RBVおよび、3つのイミノ糖誘導体NB-DNJ(10、50もしくは100μM)、またはN7-DGJ(100μM)、またはNN-DNJ(50μM)の1つの存在下で、細胞をさらなる5回(P3~P8)または9回の継代培養(P3~P12)の間培養した。これは、後日治療を停止したときのウイルスの再発を予防するために、3種組合せ処理へ組み入れるために必要とされる時間ならびにイミノ糖の濃度の両方の判定を可能にした。選択された2つの3種組合せ処理エンドポイント(それぞれ8次継代培養および12次継代培養)時に、様々なフォローアップ治療体系の評価を可能にするために、各試料を3セットに分割した。セット1の細胞は、IFN/RBV/イミノ糖の3種混合の存在下で培養し続け、セット2では、すべての薬剤を細胞から除去し、セット3では、IFN/RBVだけを除去し、すなわち、細胞をイミノ糖誘導体だけの存在下で培養し続けた(イミノ糖維持療法)。MTSに基づく細胞増殖アッセイにより、観察された抗ウイルス作用は細胞毒性によるものではないことが確認され、細胞毒性は試験した薬剤組合せのいずれについても有意ではなかつた。

10

20

30

40

【0288】

IFN/RBV2種組合せ、またはイミノ糖を含む3種組合せ(セット1)のいずれかが連続的に存在する下で増殖させた細胞の上清には、リアルタイムRT-PCRによる測定でいかなるウイルスRNAも含まれず(図5、P9および10)、また、分析した2つの以降の継代培養でのナイープなMDBK細胞を用いた感染性研究による測定では、いかなる感染性ウイルスも含まれていなかつた。

30

【0289】

対照的に、3つの薬剤すべて(セット2)またはIFN/RBVだけ(セット3)を8次継代培養(2つの3種組合せエンドポイントのより早期のもの)時に除去した場合、すべての試料でウイルスのリバウンドが観察された。セット2では、薬剤除去から1回の継代培養後、IFN/RBVだけで5回の継代培養の間処理された試料で、ウイルスのリバウンドは急速で最も顕著であった。ウイルスRNAは、50μM NN-DNJまたは100μM N7-DGJと組み合わせてIFN/RBVで処理された試料でも検出された(図5、セット2、P9)。NB-DNJと組み合わせてIFN/RBVで処理された試料では、ウイルスのリバウンドは、1継代培養分、すなわちP10まで遅延された(図5、セット2、P10)。ウイルス力価は3種混合で処理したものと比較してIFN/RBVだけで処理した試料でより高く、イミノ糖が、薬剤除去後のウイルスのリバウンドを制御することまたは遅らせることができることができることが示唆された(図5、セット2、P10)。この観察は、イミノ糖が連続して存在する下で、リバウンドは同じく遅延されるだけで完全に阻止されるわけではないが、IFN/RBVの除去から1回の継代培養後にウイルスRNAがほとんどまたはまったく検出されなかつた試料セット3で得られた結果によって裏づけられる(図5、セット3、P9およびP10)。さらに、分析した2つの以降の継代培養のセット2(図7)およびセット3の両方で、ナイープなMDBK細胞を用いた感染性研究によって判定されたように、感染性ウイルスが検出された。

40

【0290】

イミノ糖と併用したIFN/RBVによる処理は、持続感染したMDBK細胞系からB

50

V D V 感染を時間依存的に根絶する。5回の継代培養の間の I F N / R B V / イミノ糖を用いた併用療法が、処理停止後のウイルスの再発を阻止するのに十分でなかったので、3種組合せによる処理をさらなる4回の継代培養の間継続した。すなわち、これらの細胞を、合計で9回の継代培養(27日)の間 I F N / R B V または様々な3種組合せで処理した。12次継代培養時、試料を3セットに分割し、実験を前のように繰り返した。今回は、試料をさらなる10回の継代培養(P12~22、30日間)の間モニターした。

【0291】

3つすべての薬剤が連続して存在する下で(セット1)、試料のいずれでもウイルスRNAはRT-PCRによって検出されなかった。実験の終了までに、細胞は22回の継代培養の間 I F N / R B V で(または19回の継代培養の間3種混合で)処理されたが、ウイルスの突破は起こらなかった(図6A)。

10

【0292】

驚くべきことに、すべての薬剤(セット2a)またはI N F / R B V (セット3a)の除去の後でさえ、I F N / R B V / イミノ糖3種混合で処理された試料ではRT-PCRによる測定でウイルスのリバウンドは検出されなかつたが、I F N / R B V だけで処理された試料ではウイルスのリバウンドが検出された(図6Bおよび6C)。これらのデータは、イミノ糖の組み入れが、B V D V 感染を完全に根絶してウイルスのリバウンドを阻止するために必須であり得ることを明らかに示す。RT-PCRデータは、収集された上清でナイーブ細胞を感染させることによって実施したIF感染性アッセイによって確認された。感染は、まったく薬剤で処理されなかつたかまたはI F N / R B V だけで処理された試料だけで検出された(図7B)。さらに、最終継代培養(P22)の後、長期間処理された細胞もB V D V の存在について探索され、I Sで処理された細胞は陰性であることが見出された(図7D)。総合すると、これらのデータは、I F N / R B V / N B - D N J 、I F N / R B V / N N - D N J またはI F N / R B V / N 7 - D G J の3種混合のいずれかによる延長処理は、持続感染したM D B K 細胞系からB V D V 感染を除去することができることを示す。

20

【0293】

I F N / R B V およびN B - D N J による処理は、持続感染したM D B K 細胞系からB V D V 感染を用量依存的に根絶し、ウイルスのリバウンドを阻止する。I F N およびR B V と併用したイミノ糖の効力を証明した後に、持続感染したM D B K 細胞系からB V D V 感染を根絶するために必要とされるN B - D N J の最低濃度を探究した。同じ細胞培養実験を、より低い濃度のN B - D N J を含有するI F N / R B V / N B - D N J の3種混合で実施した。簡潔には、感染M D B K 細胞を、ウイルスRNAシグナルが検出可能なレベル未満に低下するまで、3回の継代培養の間 I F N / R B V の存在下で培養した。その後、培地に0.1、1または10 μMのN B - D N J を加え、さらなる9回の継代培養(P3~12)の間、3種組合せの存在下で細胞を培養した。次に、細胞を前と同様に3セットに分割し、フォローアップ処理をRT-PCRおよび感染性アッセイの両方によって分析した。

30

【0294】

I F N / R B V だけで処理された感染細胞については、これらの2薬剤の除去は急速で顕著なウイルスのリバウンドをもたらし、そのレベルは変動した(表5)。P13時の最初の大きな波の後、ウイルスRNAレベルは数週間低下したが、最終読取時(P32)には、未処理対照のウイルスRNAレベルよりも高かった。実験開始時に未処理のナイーブな宿主細胞で安定した感染を確立するときに観察されたものを超える、ウイルスRNAレベルの類似した変動を、リバウンドが起こったすべての試料で観察することができる。

40

【0295】

薬剤が連続的に存在する下では(表5、セット1)、ウイルスRNAを検出することはできなかつたが、3薬剤すべてを除去すると(表5、セット2)、10 μM未満の濃度のN B - D N J を含む3種混合で処理された試料でウイルスのリバウンドが生じた。以前の実験と一貫して、I F N / R B V / 10 μM N B - D N J で9回の継代培養の間処理さ

50

れた細胞では、ウイルスRNAも感染性ウイルスも検出されなかった（表5）。しかし、NB-DNJによる処理を維持し、IFN/RBVだけを除去した場合、1μMまたは10μMのNB-DNJによる処理を維持した細胞からは、ウイルスRNAも感染性ウイルスも検出されなかった（表5、セット3）。4回の継代培養分遅延されたが、0.1μM

NB-DNJによる維持処理の下ではウイルスのリバウンドが観察された。これらのデータは、9回の継代培養の期間に10μM NB-DNJを3種混合に組み入れることが、3薬剤すべての除去後でさえウイルスを永久に根絶するのに十分であるが、1μM NB-DNJを最初の3種混合に組み入れる場合は、IFN/RBV処理の停止後にNB-DNJを継続して維持することが必要なことを示す。処理された細胞の免疫蛍光分析は、リアルタイムPCRの結果を映すものであり、それを図8に示す。

10

【0296】

【表5】

表5：様々な処理体系の下での細胞上清中に分泌されたウイルスRNAのレベルのリアルタイムRT-PCR分析。
RNAレベルを、薬剤非処理対照におけるレベルに対する割合として表す。

処理／ 継代培養番号	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P20	P22	P23	P24	P27	P29	P31	P32
無 薬 剤	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
IFN/RBV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.1 μM NB/DNJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 μM NB/DNJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 μM NB/DNJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IFN/RBV	0.7	967	17	42	21	31	21	118	84	80	86	138	90	130
0.1 μM NB/DNJ	0	21	45	542	26	46	40	4	28	9	65	91	122	77
1 μM NB/DNL	0	0	84	106	6	23	23	136	10	9	78	163	151	86
10 μM NB/DNJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
セット3 IFN／RBVを 除去する	0.1 μM NB/DNJ	0	0	0	34	12	22	31	12	10	61	77	74	63
1 μM NB/DNJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 μM NB/DNJ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【0297】

謝 謝

50

30

10

HCV細胞培養系（[9]、[10]、[11]）の確立以来、HCV形態形成およびHCV感染過程のほとんどの様相を研究することが可能になった。しかし、ウイルスRNA複製よりもむしろウイルスの形態形成過程を標的にするイミノ糖などのより緩効性の化合物による長期治療を研究するために必要とされる期間および分泌ウイルスRNAレベルで、慢性感染細胞においてHCVを一貫して増殖させることはまだ可能ではない。この点で、in vitroで感染性ビリオンの分泌を支えるHCVの近縁種であるBVDVは、特に、抗HCV療法の停止後にしばしば観察される[12]、[13]事象であるIFN/RBV処理の後のウイルスの再発は、BVDV/MDBK系（表5）に映されるが、HCV細胞培養感染系ではまだ報告されていないので、まだ最適な代替モデルであることができる。BVDVモデル系は、IFN/RBVに形態形成阻害剤を加えることが、持続感染した細胞からウイルスを根絶し、治療停止後のウイルスの再発を阻止する能力を有することを示すために用いられた。現在の標準の治療薬に、ウイルスのライフサイクルの完全に異なる段階を標的にするイミノ糖などの化合物を加えることは、IFNおよびRBVが除去された後に急速でしばしば強いウイルスの再発および拡大をもたらす、（リアルタイムRT-PCRおよび感染性アッセイによっては）検出不可能であるが疑いもなく残存しているウイルスに対処するのに十分である。BVDV[14][6]およびHCV[15]で証明されているように、DNJ含有イミノ糖は、（ERの-グルコシダーゼの阻害を通して）ウイルスエンベロープ糖タンパク質の誤った折畳みと、その後のウイルスの分泌および感染性の障害を引き起こす。さらに、長いアルキル鎖を含有するイミノ糖（例えばNN-DNJ、NN-DGJおよびN7-DGJ）は、BVDV[16]およびHCV[17]、[18][19]の感染性ウイルスの分泌のために重要であり得る、ウイルスのイオンチャネルp7[4][15]を阻害する。長いアルキル鎖を有するDNJ化合物は、両方の作用機構を使用することができる。

10

20

30

40

50

【0298】

本研究では、主にER-グルコシダーゼ阻害剤NB-DNJを有する短いアルキル鎖に重点を置いたが、それは、この化合物が安全な使用の歴史を有するからである[20][21]。BVDV/MDBK系では、10μM NB-DNJの組み入れは3種療法の停止後の再発をよく阻止し、IFN/RBVの除去後の維持療法の間の単独療法として連続的に投与される場合、1μM NB-DNJは再発を阻止するのに十分である。そのような濃度域は、ヒト患者で達成することができ、また許容され得る[20]。本発明はその作動理論によって限定されないが、いずれのイミノ糖標的（宿主細胞によってコードされるERグルコシダーゼまたはp7イオンチャネル）とも無関係になることを可能にし得る突然変異をウイルスが集積する可能性は、ウイルスによってコードされる酵素、例えばポリメラーゼまたはプロテアーゼを標的にする阻害剤の存在下で出現するウイルスの逃避変異体の証明されている速度と比較して、ずっと低い[22][23]。

【0299】

Ouzounovらは、IFNと併用したより高いNB-DNJ濃度が、細胞変性BVDVの単一の複製周期を分析した>1のMOIを用いる実験設定で、相加的より大きな抗ウイルス効果を示すことを報告している。本研究で用いた非細胞変性BVDV系は、いくつかのウイルスのおよび細胞の複製周期よりも低いMOIを有するHCVなどの慢性ウイルス感染を映し出す。この系では、生理的に達成可能なNB-DNJ濃度を高い濃度のIFN/RBV組合せに加えた場合、相乗効果は観察されず、すなわち、処理の開始時にイミノ糖をIFN/RBVに加えた場合、ウイルスのシグナルを検出限界未満に低下させるために必要な3回の継代培養の間、さらなる有益効果は観察されなかった。したがって、代わりに最初のIFN/RBVがウイルスRNAレベルの大きな低下を誘導した後、潜在的に利用可能な突然変異体プールが最小のときにイミノ糖を加えた。そのような治療プロトコルを用いると、試験したイミノ糖のそれぞれは、MDBK細胞から持続的BVDV感染を根絶し、治療停止後のウイルスの再発を阻止する効力および可能性を示した。NB-DNJについては、根絶が、時間および用量依存的であることが示された。

【0300】

注目すべきは、関与する標的のために、ヒト患者で観察されるウイルスの再発のほとんどの症例の原因である [25] [26] 治療困難な遺伝子型 1 を含むすべての H C V 遺伝子型は、イミノ糖治療に応答すると予測することができる。

【 0 3 0 1 】

参考文献リスト

【 数 1 】

1. Buckwold, V.E., et al. *Antiviral Res*, 2003. **60**(1): p. 1-15.
2. National Health Service, *Treatment for Hepatitis C*. 2007 [cited 2007 06.08.2007]; Available from: <http://www.hepc.nhs.uk/professionals/treatment.html>. 10
3. Henzler, H.J. and K. Kaiser, *Nat Biotechnol*, 1998. **16**(11): p. 1077-9.
4. Pavlovic, D., et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(10): p. 6104-8.
5. Durantel, D., et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. **48**(2): p. 497-504.
6. Durantel, D., et al., *J Virol*, 2001. **75**(19): p. 8987-98.
7. Branza-Nichita, N., et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. **319**(2): p. 655-62.
8. Zitzmann, N., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(21): p. 11878-82. 20
9. Lindenbach, B.D., et al., *Science*, 2005. **309**(5734): p. 623-6.
10. Wakita, T., et al., *Nat Med*, 2005. **11**(7): p. 791-6.
11. Zhong, J., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. **102**(26): p. 9294-9.
12. Poynard, T., et al., *Lancet*, 2003. **362**(9401): p. 2095-100.
13. Basso, M., et al., *Dig Liver Dis*, 2007. **39**(1): p. 47-51.
14. Branza-Nichita, N., et al., *J Virol*, 2001. **75**(8): p. 3527-36.
15. Steinmann, E., et al., *Hepatology*, 2007. **46**(2): p. 330-338.
16. Harada, T., N. Tautz, and H.J. Thiel, *J Virol*, 2000. **74**(20): p. 9498-506. 30
17. Steinmann, E., et al., *PLoS Pathog*, 2007. **3**(7): p. e103.
18. Sakai, A., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(20): p. 11646-51.
19. Jones, C.T., et al., *J Virol*, 2007. **81**(16): p. 8374-83.
20. Cox, T., et al., *Lancet*, 2000. **355**(9214): p. 1481-5.
21. Patterson, M.C., et al., *Lancet Neurol*, 2007.
22. Courcambecq, J., et al., *Antivir Ther*, 2006. **11**(7): p. 847-55.
23. Neyts, J. *Antiviral Res*, 2006. **71**(2-3): p. 363-71.
24. Ouzounov, S., et al., *Antiviral Res*, 2002. **55**(3): p. 425-35. 40
25. Manns, M.P., et al., *Lancet*, 2001. **358**(9286): p. 958-65.
26. Hadziyannis, S.J., et al., *Ann Intern Med*, 2004. **140**(5): p. 346-55.

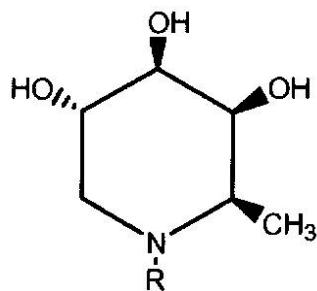
【 0 3 0 2 】

追加の実施形態

1. ウィルスに感染した哺乳動物細胞を、(a) 式 I

【 0 3 0 3 】

【化16】



I

10

の化合物、その薬学上許容される塩、またはその任意の2つ以上の混合物である第1の化合物であって、上式で、Rは置換されたもしくは非置換のアルキル基、および置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択される第1の化合物、ならびに、

(b) 第2の化合物および第3の化合物の少なくとも1つ

と接触させることを含む方法であって、第2の化合物は、ヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ヌクレオシド抗ウイルス性化合物、またはその任意の2つ以上の混合物から選択され、

第3の化合物は、免疫賦活性化合物、免疫調節性化合物、またはその任意の2つ以上の混合物から選択され、

20

第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物を、ウイルスを阻止するのに有効な量で接触させる方法。

【0304】

2. Rが、1~16個の炭素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基である、実施形態1の方法。

【0305】

3. Rが、4~12個の炭素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基である、実施形態1の方法。

【0306】

4. Rが、8~10個の炭素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基である、実施形態1の方法。

30

【0307】

5. Rが、1~16個の炭素原子および1~4個の酸素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基である、実施形態1の方法。

【0308】

6. Rが、4~12個の炭素原子および1~2個の酸素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基である、実施形態1の方法。

40

【0309】

7. Rが- $(CH_2)_6OCH_2CH_3$ である、実施形態5の方法。

【0310】

8. 前記ヌクレオチド抗ウイルス性化合物が、プリンヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ピリミジンヌクレオチド抗ウイルス性化合物、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択され、前記ヌクレオシド抗ウイルス性化合物が、プリンヌクレオシド抗ウイルス性化合物、ピリミジンヌクレオシド抗ウイルス性化合物、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択される、実施形態1の方法。

【0311】

9. 第2の化合物が1- $-D$ -リバフラノシリ-1,2,4-トリアゾール-3-カ

50

ルボキサミドである、実施形態 8 の方法。

【0312】

10. 第3の化合物がインターフェロンである、実施形態 1 の方法。

【0313】

11. 第3の化合物が、インターフェロン、インターフェロン、PEG化インターフェロン、PEG化インターフェロンおよびそれらの任意の2つ以上の混合物からなる群から選択される、実施形態 10 の方法。

【0314】

12. R が $-\left(\text{CH}_2\right)_6\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり、第2の化合物が 1-D-リボフ 10
ラノシル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを含み、第3の化合物がインターフェロンを含む、実施形態 1 の方法。

【0315】

13. 前記哺乳動物細胞がヒト細胞である、実施形態 1 の方法。

【0316】

14. 哺乳動物細胞を接触させることは、哺乳動物に第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物を投与することを含む、実施形態 1 の方法。

【0317】

15. 前記哺乳動物がヒトである、実施形態 14 の方法。

【0318】

16. 第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物を、別々に、逐次的にまたは同時に哺乳動物に投与する、実施形態 14 の方法。 20

【0319】

17. 前記ウイルスがフラビウイルスまたはヘパドナウイルスである、実施形態 1 の方法。

【0320】

18. 前記ウイルスが肝炎ウイルスであり、ウイルスを阻止するために有効な量は、肝炎ウイルスを阻止するために有効な量である、実施形態 1 の方法。

【0321】

19. 前記肝炎ウイルスがB型肝炎ウイルスである、実施形態 18 の方法。

【0322】

20. 前記肝炎ウイルスがC型肝炎ウイルスである、実施形態 18 の方法。 30

【0323】

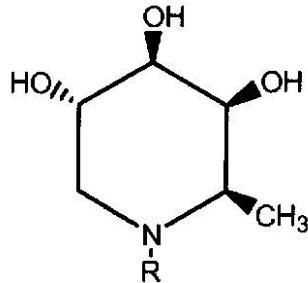
21. 前記肝炎ウイルスがウシ下痢症ウイルスである、実施形態 18 の方法。

【0324】

22. (a) 式 I

【0325】

【化17】



I ,

の化合物、その薬学上許容される塩、またはそれらの任意の2つ以上の混合物である第1の化合物であって、上式で、R は置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換さ

10

30

40

50

れたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択される第1の化合物、ならびに、

(b) 第2の化合物および第3の化合物の少なくとも1つ

を含むキットであって、第2の化合物は、ヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ヌクレオシド抗ウイルス性化合物、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択され、

第3の化合物は、免疫賦活性化合物、免疫調節性化合物、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択され、

第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物に感染するウイルスを阻止するのに有効な量であるキット。

【0326】

23. 前記ウイルスがフラビウイルスまたはヘパドナウイルスである、実施形態22のキット。 10

【0327】

24. Rが、1~16個の炭素原子および1~4個の酸素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基である、実施形態22のキット。

【0328】

25. 前記ヌクレオチド抗ウイルス性化合物が、プリンヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ピリミジンヌクレオチド抗ウイルス性化合物、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択され、前記ヌクレオシド抗ウイルス性化合物が、プリンヌクレオシド抗ウイルス性化合物、ピリミジンヌクレオシド抗ウイルス性化合物、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択される、実施形態22のキット。 20

【0329】

26. 第2の化合物が1- - D-リバフラノシリル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドである、実施形態25のキット。

【0330】

27. 第3の化合物がインターフェロンである、実施形態22のキット。

【0331】

28. 第3の化合物が、インターフェロン、インターフェロン、PEG化インターフェロン、PEG化インターフェロンおよびそれらの任意の2つ以上の混合物からなる群から選択される、実施形態22のキット。 30

【0332】

29. Rが- $(CH_2)_6OCH_2CH_3$ であり、第2の化合物が1- - D-リボフラノシリル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドを含み、第3の化合物がインターフェロンを含む、実施形態22のキット。

【0333】

30. 第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物が、哺乳動物への同時投与のための医薬組成物を形成する、実施形態22のキット。

【0334】

31. 第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物への別々のまたは逐次的な投与のためのものである、実施形態22のキット。 40

【0335】

32. 第2の化合物および第3の化合物が単一の組成物を含む、実施形態22のキット。

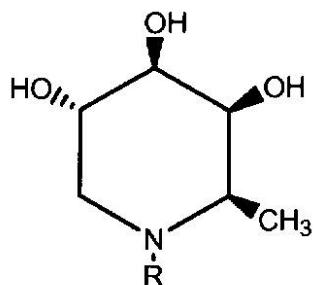
。

【0336】

33. (a) 式I

【0337】

【化18】



I ,

10

の化合物、その薬学上許容される塩、またはそれらの任意の2つ以上の混合物である第1の化合物であって、上式で、Rは置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択される第1の化合物、ならびに、

(b) 第2の化合物および第3の化合物から選択される少なくとも1つの化合物を含む組成物であって、第2の化合物は、ヌクレオチド抗ウイルス性化合物、ヌクレオシド抗ウイルス性化合物、またはそれらの任意の2つ以上の混合物であり、

第3の化合物は、免疫賦活性化合物、免疫調節性化合物、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択され、

20

第1の化合物、第2の化合物および第3の化合物は、哺乳動物に感染するウイルスを阻止するのに有効な量である組成物。

【0338】

34. 薬学上許容される担体をさらに含む、実施形態33の組成物。

【0339】

35. Rが-(CH₂)₆OCH₂CH₃であり、第2の化合物が1-D-リボフルノシル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを含み、第3の化合物がインターフェロンを含む、実施形態33の組成物。

【0340】

36. ウイルス感染症を治療または予防する方法であって、

30

それを必要とする対象に、a) 免疫賦活性または免疫調節性の剤およびb) ヌクレオチドまたはヌクレオシドの抗ウイルス剤を含む組合せを投与するステップであって、前記組合せは宿主酵素を阻害しないかまたはイオンチャネル活性を阻害しないステップと、その後、

前記組合せが第2の投与ステップの活性を高めることを可能にするのに十分な時間の後、対象に前記組合せおよび、宿主酵素阻害剤またはイオンチャネル阻害剤の少なくとも1つである化合物を投与するステップとを含む方法。

【0341】

37. ウイルスの感染症を治療するのに十分な時間前記組合せおよび前記化合物を投与した後に前記組合せの投与を中止することをさらに含み、中止の少なくとも3日後にウイルス感染のリバウンドが対象で起こらない、実施形態36の方法。

40

【0342】

38. 中止の少なくとも10日後にウイルス感染のリバウンドが対象で起こらない、実施形態37の方法。

【0343】

39. 中止の少なくとも30日後にウイルス感染のリバウンドが対象で起こらない、実施形態38の方法。

【0344】

40. 前記中止が前記化合物の投与の中止を含む、実施形態37の方法。

【0345】

50

4 1 . 前記化合物がイミノ糖である、実施形態 3 6 の方法。

【0 3 4 6】

4 2 . 前記化合物が宿主酵素阻害剤である、実施形態 3 6 の方法。

【0 3 4 7】

4 3 . 前記化合物がグルコシダーゼ阻害剤である、実施形態 4 2 の方法。

【0 3 4 8】

4 4 . 前記化合物がイオンチャネル活性阻害剤である、実施形態 3 6 の方法。

【0 3 4 9】

4 5 . 前記化合物が宿主酵素阻害剤およびイオンチャネル活性阻害剤の両方である、実施形態 3 6 の方法。

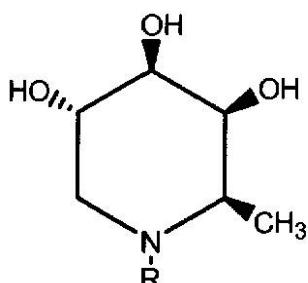
10

【0 3 5 0】

4 5 . 前記化合物が式 I

【0 3 5 1】

【化 1 9】



20

I ,

を有し、上式で、Rは置換されたもしくは非置換のアルキル基、および置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択される、実施形態 3 6 の方法。

【0 3 5 2】

4 6 . Rが、1～16個の炭素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基である、実施形態 4 5 の方法。

30

【0 3 5 3】

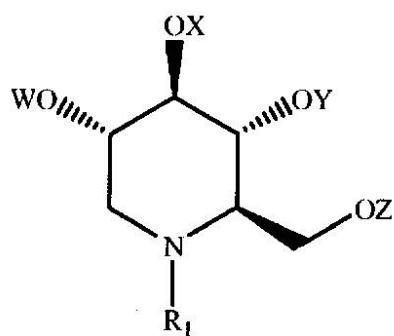
4 7 . Rが- $(CH_2)_6OCH_2CH_3$ である、実施形態 4 6 の方法。

【0 3 5 4】

4 8 . 前記化合物が式 II

【0 3 5 5】

【化 2 0】



40

II ,

を有し、上式で、R₁は、置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のアリール基、または置換された

50

もしくは非置換のオキサアルキル基から選択され、W、X、YおよびZは、水素、アルカノイル基、アロイル基およびハロアルカノイル基からそれ各自立して選択される、実施形態36の方法。

【0356】

49. R₁が、1～16個の炭素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基であり、W、X、YおよびZがそれぞれ水素である、実施形態48の方法。

【0357】

50. R₁が2～6個の炭素原子を有する、実施形態49の方法。

【0358】

51. R₁がブチルである、実施形態50の方法。

10

【0359】

52. R₁が7～12個の炭素原子を有する、実施形態49の方法。

【0360】

53. R₁がノニルである、実施形態52の方法。

【0361】

54. 前記ヌクレオチド抗ウイルス剤が、プリンヌクレオチド抗ウイルス剤、ピリミジンヌクレオチド抗ウイルス剤、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択され、前記ヌクレオシド抗ウイルス剤が、プリンヌクレオシド抗ウイルス剤、ピリミジンヌクレオシド抗ウイルス剤、またはそれらの任意の2つ以上の混合物から選択される、実施形態36の方法。

20

【0362】

55. 前記ヌクレオチド抗ウイルス剤が1- - D - リバフラノシリ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミドである、実施形態54の方法。

【0363】

56. 前記免疫賦活性剤がインターフェロンである、実施形態36の方法。

【0364】

57. 前記インターフェロンが、インターフェロン、インターフェロン、PEG化インターフェロン、PEG化インターフェロンおよびそれらの任意の2つ以上の混合物からなる群から選択される、実施形態56の方法。

30

【0365】

58. 前記免疫賦活性剤がインターフェロンであり、前記ヌクレオチド抗ウイルス剤が1- - D - リバフラノシリ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミドである、実施形態36の方法。

【0366】

59. 前記感染症がフラビウイルス科に属するウイルスに起因するかそれに関連する感染症である、実施形態36の方法。

【0367】

60. 前記感染症が肝炎感染症である、実施形態36の方法。

【0368】

61. 前記感染症がBVDVウイルスに起因するかそれに関連する感染症である、実施形態36の方法。

40

【0369】

62. 前記感染症がC型肝炎感染症である、実施形態36の方法。

【0370】

63. 前記感染症がC型肝炎感染症であり、前記免疫賦活性剤がインターフェロンであり、前記ヌクレオチド抗ウイルス剤が1- - D - リバフラノシリ - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミドであり、前記化合物がN - ブチルデオキシノジリマイシン、N - ノニルデオキシノジリマイシンおよびN - (7 - オキサ - ノニル) - 1, 5, 6 - トリデオキシ - 1, 5 - イミノ - D - ガラクチトールから選択される、実施形態36の方法。

50

【0371】

64. 前記対象が哺乳動物である、実施形態36の方法。

【0372】

65. 前記対象がヒトである、実施形態64の方法。

【0373】

66. ウィルス感染症を治療または予防する方法であって、

それを必要とする対象に、まず宿主酵素を阻害しないかまたはイオンチャネル活性を阻害しない医薬組成物を投与し、

前記対象に前記組成物および、宿主酵素阻害剤またはイオンチャネル阻害剤の少なくとも1つである化合物を投与することにより、前記対象におけるウィルス感染レベルを低下させるステップを含む方法。 10

【0374】

67. 前記低下がウィルス感染レベルを検出不可能なレベルに低下させることを含む、実施形態66の方法。

【0375】

68. 前記組成物が、免疫賦活性もしくは免疫調節性の剤、およびヌクレオシドもしくはヌクレオチドの剤の少なくとも1つを含む、実施形態66の方法。

【0376】

69. 前記感染症を治療するのに十分な時間前記組成物および前記化合物を投与した後に前記組成物の投与を中止することをさらに含み、中止の少なくとも3日後にウィルス感染のリバウンドが対象で起こらない、実施形態68の方法。 20

【0377】

70. 前記中止の少なくとも10日後にウィルス感染のリバウンドが対象で起こらない、実施形態69の方法。

【0378】

71. 前記中止の少なくとも30日後にウィルス感染のリバウンドが対象で起こらない、実施形態70の方法。

【0379】

72. 前記中止が前記化合物の投与の中止を含む、実施形態66の方法。

【0380】

73. 前記化合物がイミノ糖である、実施形態66の方法。 30

【0381】

74. 前記化合物が宿主酵素阻害剤である、実施形態66の方法。

【0382】

75. 前記化合物がグルコシダーゼ阻害剤である、実施形態74の方法。

【0383】

76. 前記化合物がイオンチャネル活性阻害剤である、実施形態66の方法。

【0384】

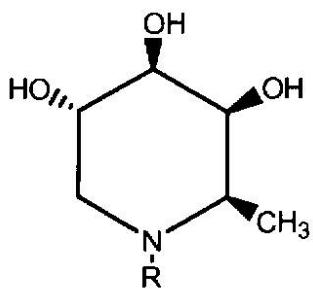
77. 前記化合物が宿主酵素阻害剤およびイオンチャネル活性阻害剤の両方である、実施形態66の方法。 40

【0385】

78. 前記化合物が式I

【0386】

【化21】



I ,

10

を有し、上式で、Rは置換されたもしくは非置換のアルキル基、および置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択される、実施形態64の方法。

【0387】

79. Rが、1～16個の炭素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基である、実施形態72の方法。

【0388】

80. Rが- $(CH_2)_6OCH_2CH_3$ である、実施形態73の方法。

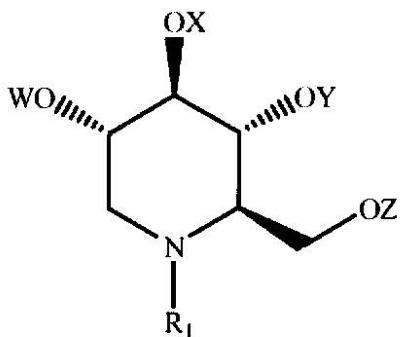
【0389】

81. 前記化合物が式II

20

【0390】

【化22】



II ,

30

を有し、上式で、R₁は置換されたもしくは非置換のアルキル基、置換されたもしくは非置換のシクロアルキル基、置換されたもしくは非置換のアリール基、または置換されたもしくは非置換のオキサアルキル基から選択され、W、X、YおよびZは、水素、アルカノイル基、アロイル基およびハロアルカノイル基からそれぞれ独立して選択される、実施形態66の方法。

40

【0391】

82. R₁が、1～16個の炭素原子を有する置換されたもしくは非置換のアルキル基であり、W、X、YおよびZがそれぞれ水素である、実施形態81の方法。

【0392】

83. R₁が2～6個の炭素原子を有する、実施形態82の方法。

【0393】

84. R₁がブチルである、実施形態83の方法。

【0394】

85. R₁が7～12個の炭素原子を有する、実施形態82の方法。

【0395】

50

86. R₁ がノニルである、実施形態 85 の方法。

【0396】

87. 前記ヌクレオチド抗ウイルス剤が、プリンヌクレオチド抗ウイルス剤、ピリミジンヌクレオチド抗ウイルス剤、またはそれらの任意の 2 つ以上の混合物から選択され、前記ヌクレオシド抗ウイルス剤が、プリンヌクレオシド抗ウイルス剤、ピリミジンヌクレオシド抗ウイルス剤、またはそれらの任意の 2 つ以上の混合物から選択される、実施形態 66 の方法。

【0397】

88. 前記ヌクレオチド抗ウイルス剤が 1 - - D - リバフラノシル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミドである、実施形態 87 の方法。

10

【0398】

89. 前記免疫賦活性剤がインターフェロンである、実施形態 66 の方法。

【0399】

90. 前記インターフェロンが、インターフェロン、インターフェロン、PEG 化インターフェロン、PEG 化インターフェロンおよびそれらの任意の 2 つ以上の混合物からなる群から選択される、実施形態 89 の方法。

【0400】

91. 前記免疫賦活性剤がインターフェロンであり、前記ヌクレオチド抗ウイルス剤が 1 - - D - リバフラノシル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミドである、実施形態 66 の方法。

20

【0401】

92. 前記ウイルス感染症がラビウイルス科に属するウイルスに起因するかそれに関連する感染症である、実施形態 66 の方法。

【0402】

93. 前記感染症が C 型肝炎感染症である、実施形態 66 の方法。

【0403】

94. 前記感染症が C 型肝炎感染症であり、前記免疫賦活性剤がインターフェロンであり、前記ヌクレオチド抗ウイルス剤が 1 - - D - リバフラノシル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミドであり、前記イミノ糖が N - ブチルデオキシノジリマイシン、N - ノニルデオキシノジリマイシンおよび N - (7 - オキサ - ノニル) - 1 , 5 , 6 - トリデオキシ - 1 , 5 - イミノ - D - ガラクチトールから選択される、実施形態 66 の方法。

30

【0404】

95. 前記対象が哺乳動物である、実施形態 66 の方法。

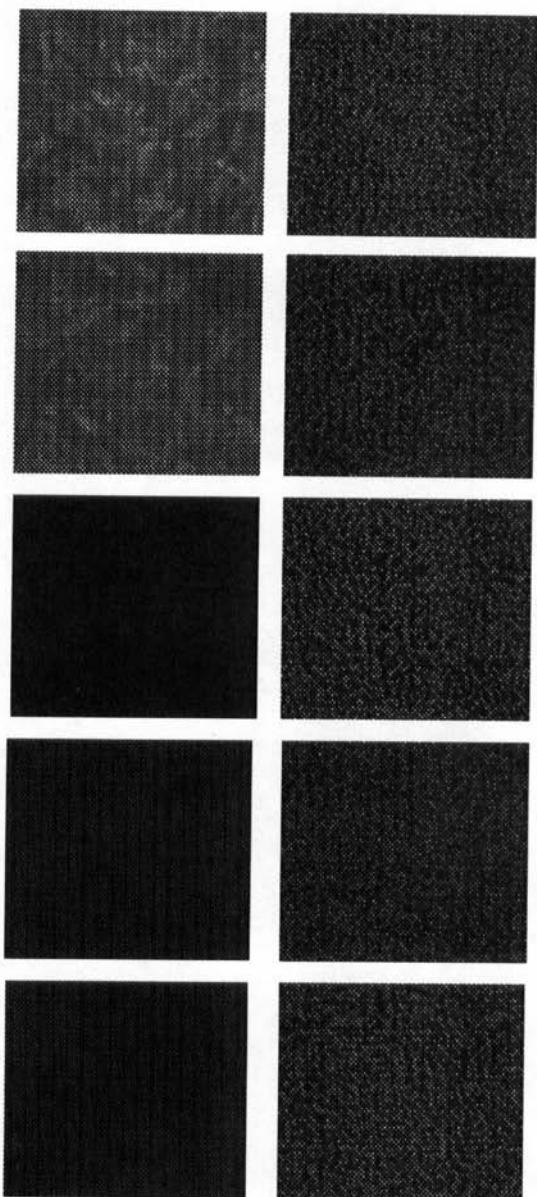
【0405】

96. 前記対象がヒトである、実施形態 91 の方法。

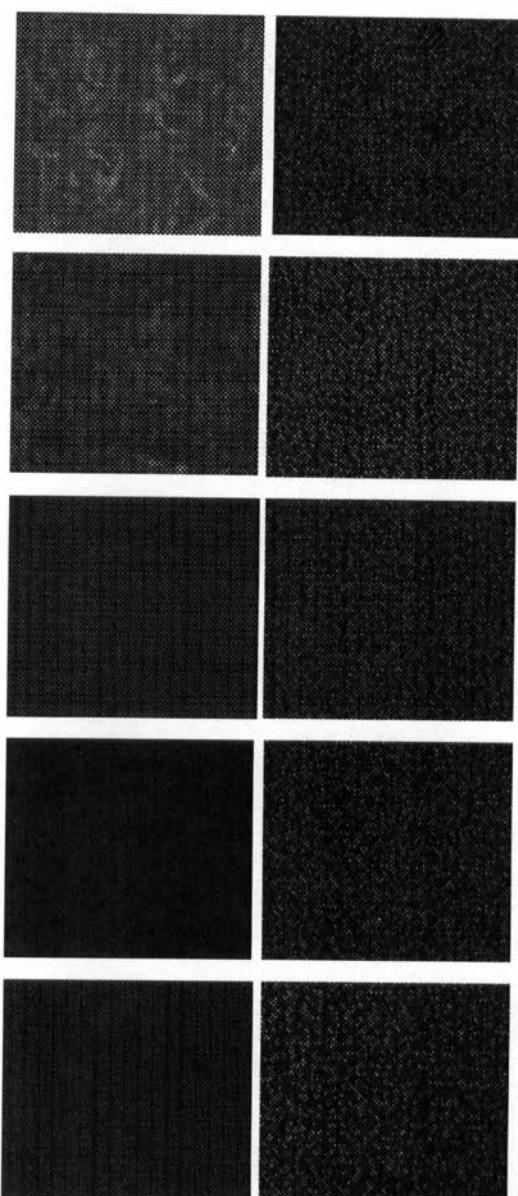
【図 1】

図 1

セット 2



セット 3



FITC

DAPI

FITC

DAPI

【図 2】

図 2

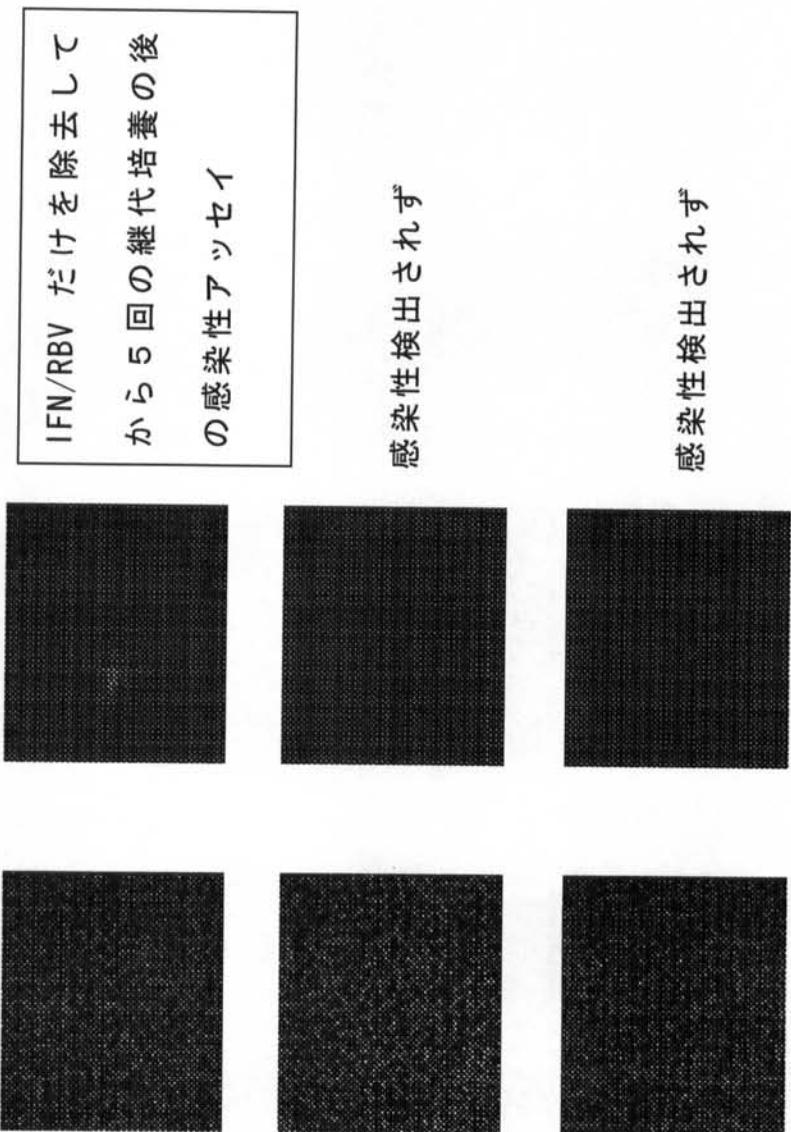
9回の継代培養の間の薬剤処理
無処理対照

青 = DAPI
緑 = α N52/N53

セット3 : IFN/RBV/0.1 μ M NB-DNJ

セット3 : IFN/RBV/1 μ M NB-DNJ

セット3 : IFN/RBV/10 μ M NB-DNJ

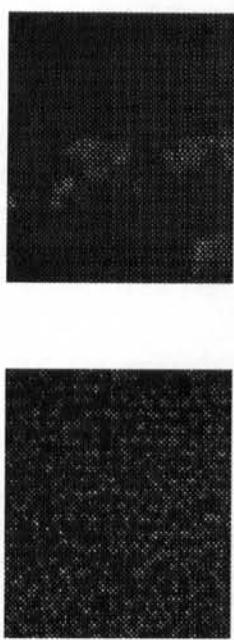


【図 3】

図 3

9回の継代培養の間の薬剤処理

無処理対照

セット3 : IFN/RBV/0.1 μ M NB-DNJセット3 : IFN/RBV/1 μ M NB-DNJ

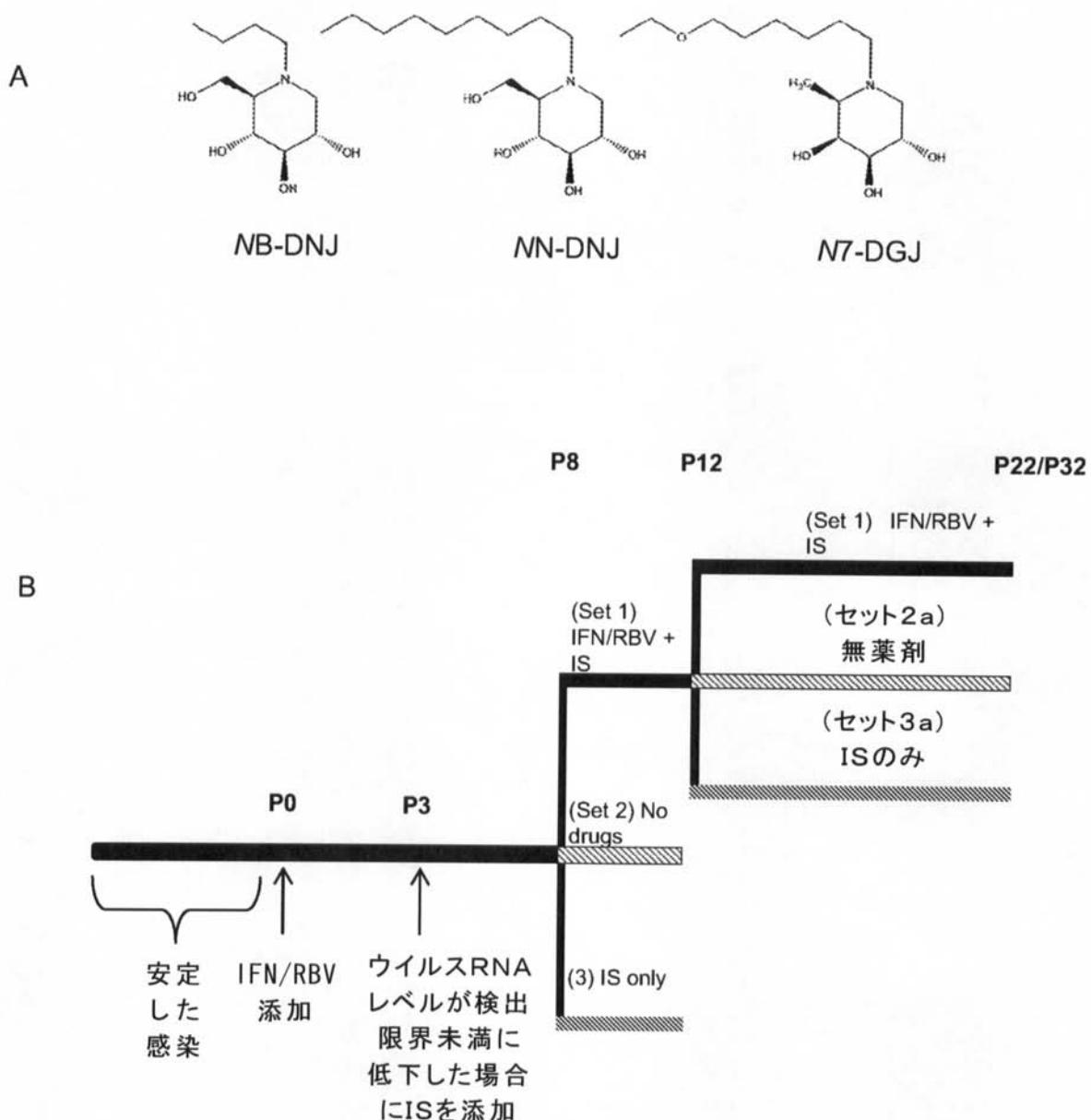
青 = DAPI
緑 = α N52/N53

IFN/RBVだけを除去して
から12回の継代培養の後
の感染性アッセイ

感染性検出されず

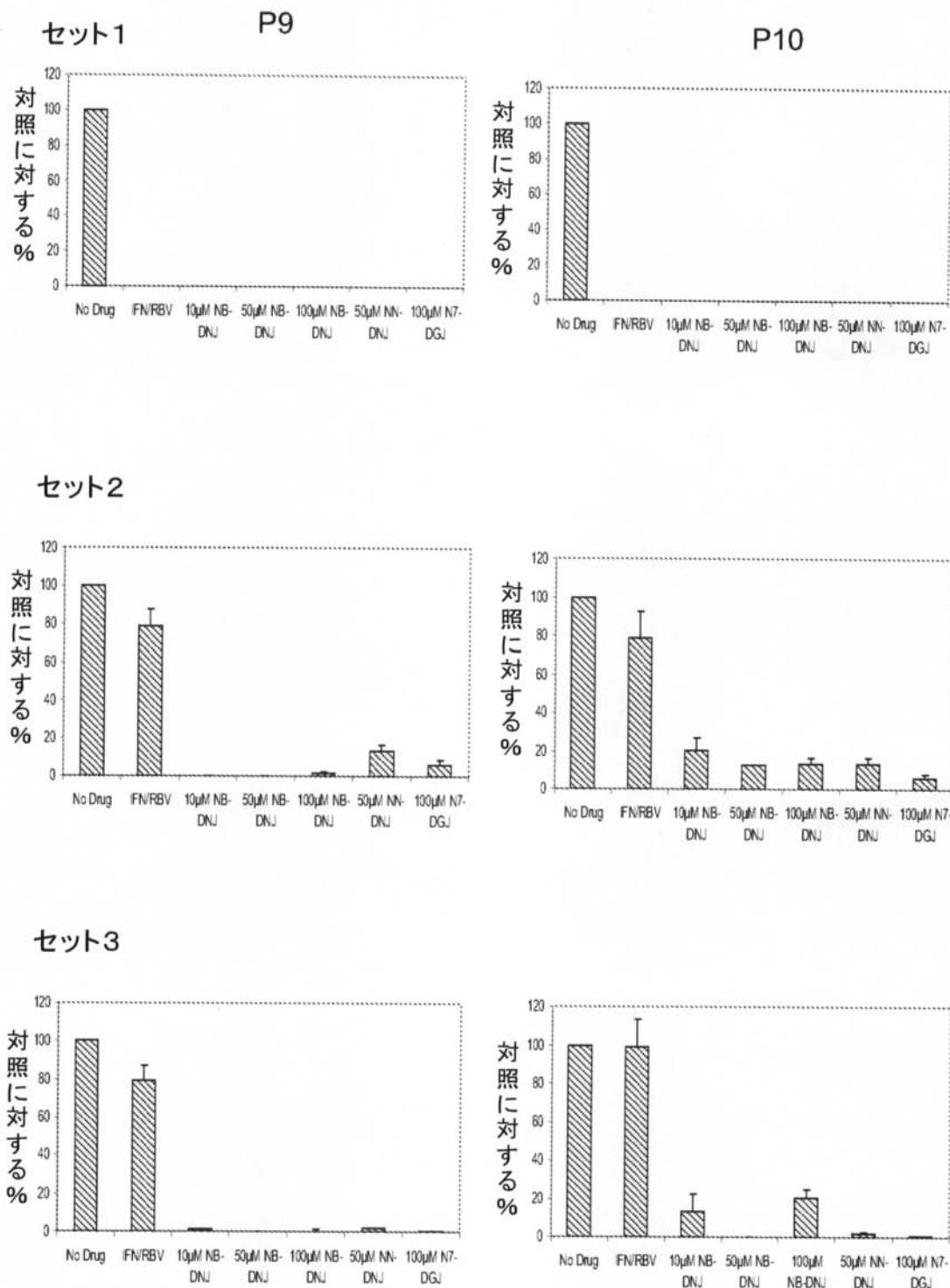
【図4】

図 4 A - B



【図5】

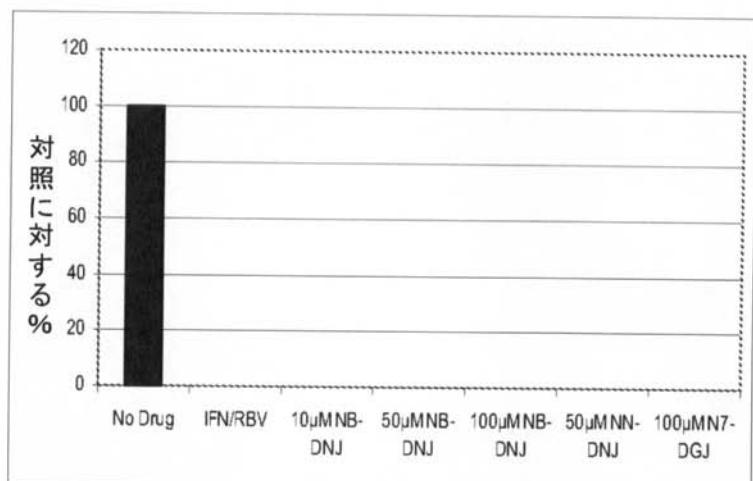
図 5



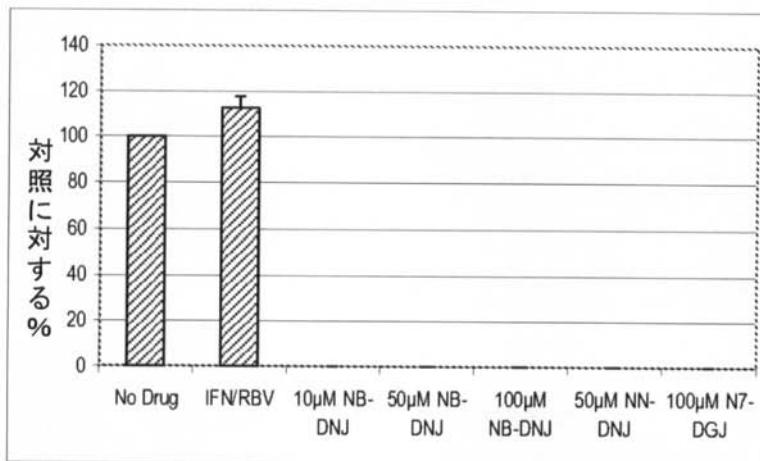
【図 6】

図 6 A - 6 C

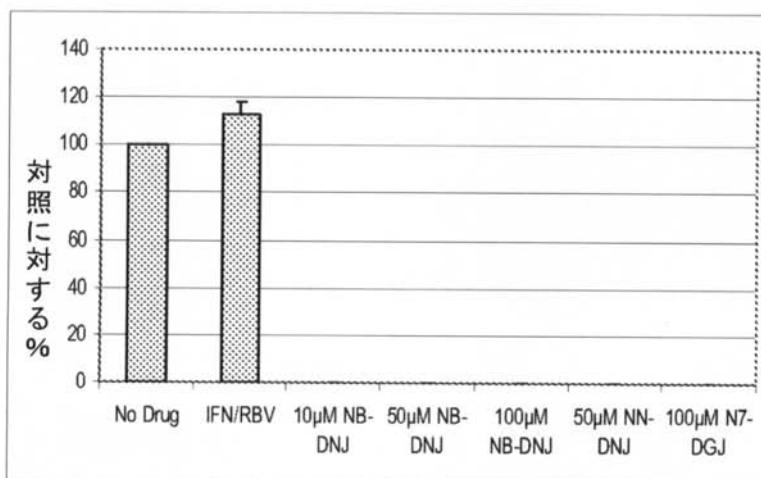
A



B

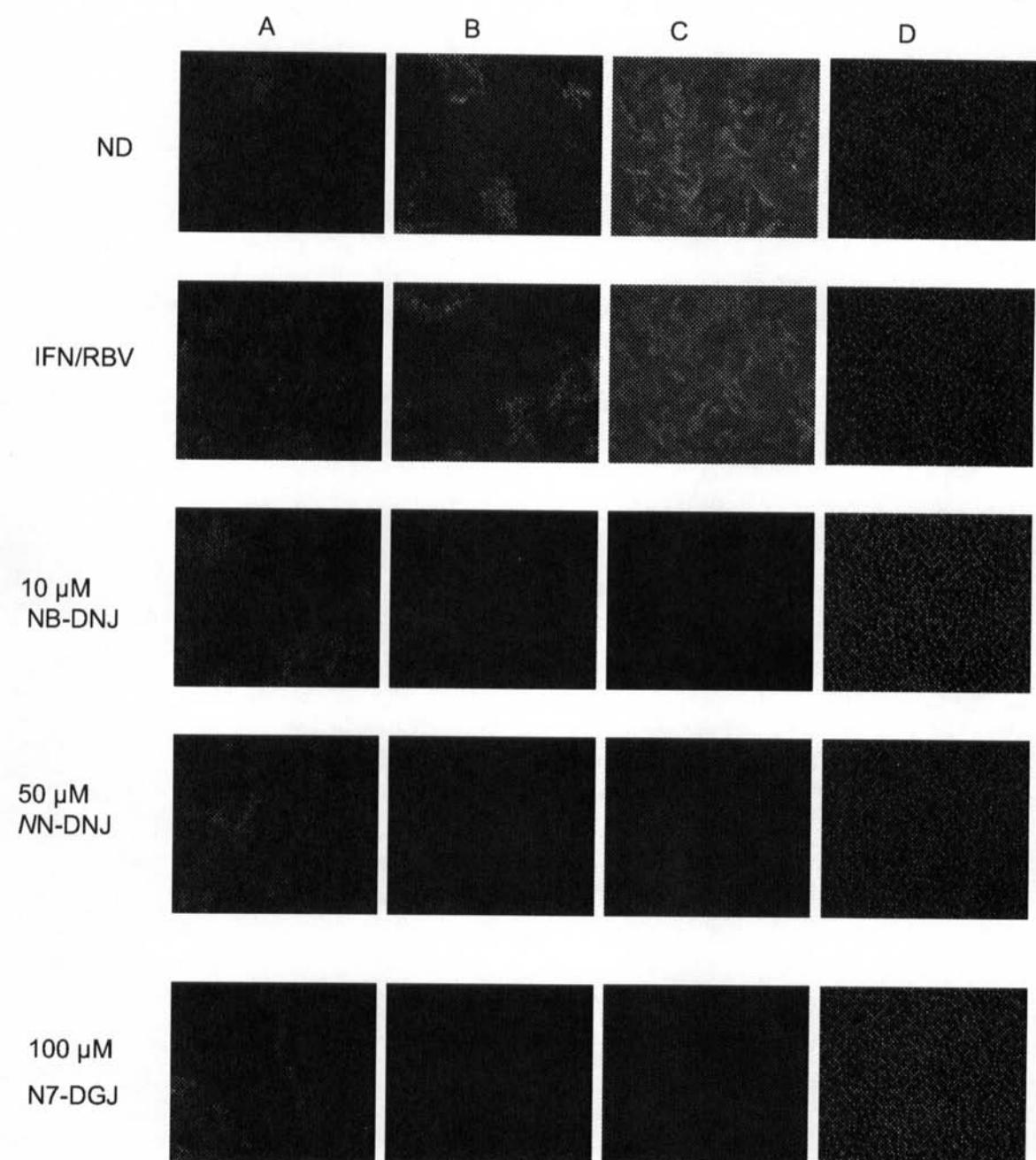


C



【図7】

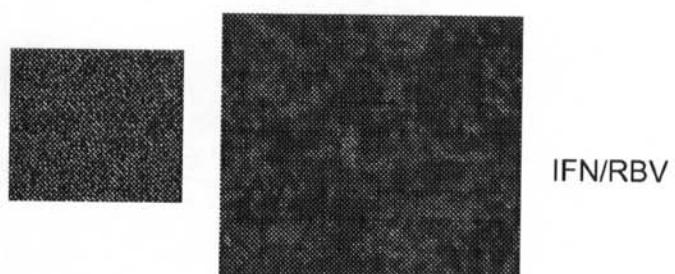
図 7 A - 7 D



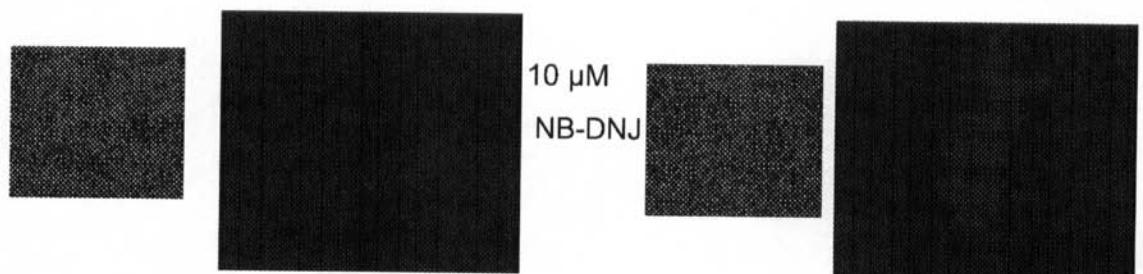
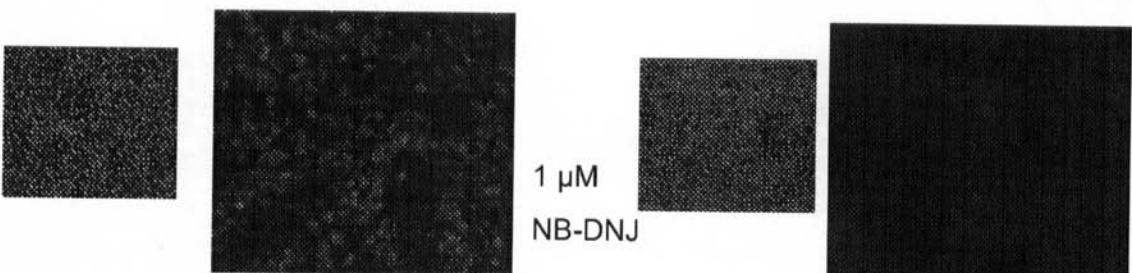
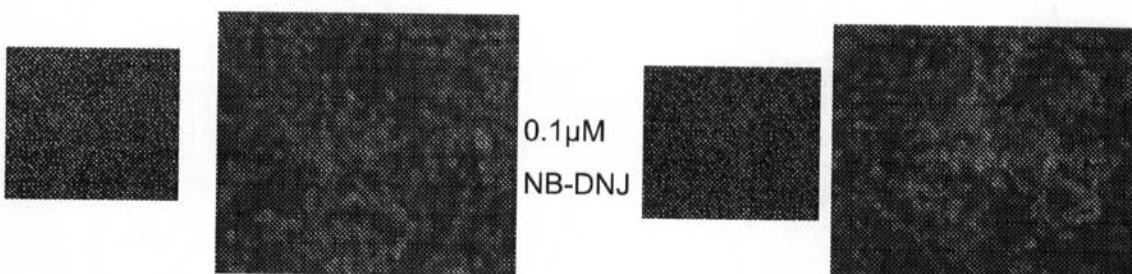
【図8】

図 8 A - 8 B

A セット2



B セット3



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/076435
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K38/21 A61K31/7056 A61K31/44		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/037227 A (MIGENIX INC [CA]; DUGOURD DOMINIQUE [CA]) 13 April 2006 (2006-04-13) page 3, lines 26-30,10-14 page 7, last paragraph - page 8, paragraph 2 page 16, last paragraph	1-27
X	WO 02/089780 A (VIROGEN LTD [GB]; TYMS ALBERT STANLEY [GB]; TAYLOR DEBRA LYNN [GB]) 14 November 2002 (2002-11-14) page 10, paragraphs 2,3 page 10, lines 18-20,31-34 page 9, paragraph 3 page 8, lines 24,25	1-27 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
G document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 June 2008		Date of mailing of the International search report 14/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ludwig, Gerald

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/076435

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Relevant to claim No.	
A	WO 2005/120479 A (GPC BIOTECH AG [DE]; HERGET THOMAS [DE]; KLEBL BERT [DE]) 22 December 2005 (2005-12-22) abstract; claim 7	1-27
A	WHITBY KEVIN ET AL: "ACTION OF CELGOSIVIR (6 O-BUTANOYL CASTANOSPERMINE) AGAINST THE PESTIVIRUS BVDV: IMPLICATIONS FOR THE TREATMENT OF HEPATITIS C" ANTIVIRAL CHEMISTRY & CHEMOTHERAPY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBL., LONDON, GB, vol. 15, no. 3, 1 May 2004 (2004-05-01), pages 141-151, XP009072691 ISSN: 0956-3202 abstract; figure 3	1-27
A	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; September 2002 (2002-09), OUZOUNOV SERGUEY ET AL: "The combination of interferon alpha-2b and n-butyl deoxynojirimycin has a greater than additive antiviral effect upon production of infectious bovine viral diarrhea virus (BVDV) in vitro: Implications for hepatitis C virus (HCV) therapy" XP002482101 Database accession no. PREV200200536946 abstract & ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 55, no. 3, September 2002 (2002-09), pages 425-435, ISSN: 0166-3542	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/US2007/076435**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.: 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:

see additional sheet

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 an 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.:

see annex

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.

International Application No: PCT/US2007/076435

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM: PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-27

Method of treating a viral infection comprising administering for a first time period at least one first antiviral agent ; after the first time period, sequentially or concurrently, for a second time period, administering said first and at a least a second antiviral agent; said first antiviral agent NOT inhibiting host alpha-glucosidase and said second at least one antiviral agent inhibiting host alpha-glucosidase

2. claims: 28-52

Method of treating a viral infection comprising administering for a first time period at least one first antiviral agent ; after the first time period, sequentially or concurrently, for a second time period, administering said first and at a least a second antiviral agent; said first antiviral agent NOT comprising iminosugar and said second at least one antiviral agent comprising iminosugar

3. claims: 53-75

Method of treating a viral infection comprising administering for a first time period at least one first antiviral agent ; after the first time period, sequentially or concurrently, for a second time period, administering said first and at a least a second antiviral agent; said first antiviral agent NOT inhibiting an ion channel activity and said second at least one antiviral agent inhibiting an ion channel activity

4. claims: 76-95

Method of treating a viral infection comprising administering for a first time period at least one first antiviral agent ; after the first time period, sequentially or concurrently, for a second time period, administering said first and at a least a second antiviral agent; said first antiviral agent NOT comprising a formula VIII compound and said second at least one antiviral agent comprising a formula VIII compound

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/076435

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2006037227	A 13-04-2006	AU 2005291804 A1		13-04-2006
		CA 2583351 A1		13-04-2006
		CN 101035555 A		12-09-2007
		EP 1802327 A1		04-07-2007
		JP 2008515816 T		15-05-2008
		KR 20070061879 A		14-06-2007
WO 02089780	A 14-11-2002	AT 405261 T		15-09-2008
		CA 2445271 A1		14-11-2002
		CN 1516582 A		28-07-2004
		EP 1387681 A2		11-02-2004
		JP 2004527566 T		09-09-2004
		JP 2005290015 A		20-10-2005
		NO 20034878 A		22-12-2003
		NZ 529448 A		25-11-2005
		US 2004147549 A1		29-07-2004
		ZA 200308483 A		01-08-2005
WO 2005120479	A 22-12-2005	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7052 (2006.01)	A 6 1 K 31/7052	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	

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

(72) 発明者 ジェフス, ロジャー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27514, チャペル ヒル, フォーレスト オークス
ドライブ 3410

(72) 発明者 ゴツコウスキー, エス., カール

アメリカ合衆国 ルイジアナ州 70125, ニューオーリンズ, ブロードウェイ 2402

(72) 発明者 デューク, レイモンド, アレン

イギリス国 オックスフォード オーエックス2 9エユー, バーノン アベニュー, アンブル
サイド

(72) 発明者 ジットマン, ニコール

イギリス国 オーエックス1 4ティーアイ, オズウェストリー ロード 12

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA05 NA14 ZA751 ZB331 ZC751

4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA04 NA05 NA06 ZA75 ZB33 ZC75