

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5677645号  
(P5677645)

(45) 発行日 平成27年2月25日 (2015. 2. 25)

(24) 登録日 平成27年1月9日 (2015. 1. 9)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/685 (2006. 01)	A 6 1 K 31/685	
A 6 1 P 1/16 (2006. 01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/14 (2006. 01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
請求項の数 13 (全 116 頁)		

(21) 出願番号	特願2014-537300 (P2014-537300)	(73) 特許権者	512212195 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、イリノイ・60064、 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ ード・1
(86) (22) 出願日	平成24年10月19日 (2012. 10. 19)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(65) 公表番号	特表2014-532627 (P2014-532627A)	(72) 発明者	バーンスタイン, バリー・エム アメリカ合衆国、ウイスコンシン・530 92、メコン、ワインゲート・トレイス・ 10829
(43) 公表日	平成26年12月8日 (2014. 12. 8)	(72) 発明者	メノン, ラジエーフ・エム アメリカ合衆国、イリノイ・60089、 バツファロー・グローブ、ピニヨン・パイ ン・コート・81
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/061075		
(87) 国際公開番号	W02013/059630		
(87) 国際公開日	平成25年4月25日 (2013. 4. 25)		
審査請求日	平成26年9月12日 (2014. 9. 12)		
(31) 優先権主張番号	61/550, 352		
(32) 優先日	平成23年10月21日 (2011. 10. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/562, 181		
(32) 優先日	平成23年11月21日 (2011. 11. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 少なくとも2種の直接作用型抗ウイルス剤、およびリバビリンを含むがインターフェロンを含まない、HCVを治療するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも2種の直接作用型抗ウイルス剤(DAA)の組合せの、HCV遺伝子型1に感染した患者のHCV感染症を治療するための医薬の製造における使用であって、

前記治療が、リバビリンの投与を包含するがインターフェロンの投与を包含せず、前記少なくとも2種のDAAがPSI-7977およびGS-5885を含み、並びに前記治療が8、9、10または11週間続く、

前記使用。

【請求項2】

治療が8週間続く、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

患者が、HCV感染症治療未経験患者である、請求項1または請求項2に記載の使用。

【請求項4】

患者が、HCV遺伝子型1aに感染している、請求項1~3のいずれか1項に記載の使用。

【請求項5】

2種のDAAが、1日に1回投与される、請求項1~4のいずれか1項に記載の使用。

【請求項6】

2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され同時に投与される、請求項1~5のいずれか1項に記載の使用。

## 【請求項 7】

治療が、H C V 遺伝子型 1 感染症の治療未経験患者に 1 日に 1 回 9 0 m g の G S - 5 8 8 5 および 1 日に 1 回 4 0 0 m g の P S I - 7 9 7 7 を投与することを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 8】

少なくとも 2 種の直接作用型抗ウイルス剤 ( D A A ) の組合せの、H C V 遺伝子型 1 に感染した患者の H C V 感染症を治療するための医薬の製造における使用であって、

前記治療が、リバビリンの投与を包含するがインターフェロンの投与を包含せず、前記少なくとも 2 種の D A A が P S I - 7 9 7 7 および G S - 5 8 8 5 を含み、並びに前記治療が 1 2 週間続く、

前記使用。

## 【請求項 9】

患者が、H C V 感染症治療未経験患者である、請求項 8 に記載の使用。

## 【請求項 10】

患者が、H C V 遺伝子型 1 a に感染している、請求項 8 または請求項 9 に記載の使用。

## 【請求項 11】

2 種の D A A が、1 日に 1 回投与される、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の使用

## 【請求項 12】

2 種の D A A が、単一の組成物中に同時処方され同時に投与される、請求項 8 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【請求項 13】

治療が、H C V 遺伝子型 1 感染症の治療未経験患者に 1 日に 1 回 9 0 m g の G S - 5 8 8 5 および 1 日に 1 回 4 0 0 m g の P S I - 7 9 7 7 を投与することを含む、請求項 8 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本願は、2011年10月21日に出願された米国仮出願第61/550,352号、2011年11月21日に出願された米国仮出願第61/562,181号、2012年1月17日に  
30  
出願された米国仮出願第61/587,225号、2012年2月17日に  
出願された米国仮出願第61/600,276号、2012年4月3日に  
出願された米国仮出願第61/619,870号、2012年6月6日に  
出願された米国仮出願第61/656,251号および2012年10月10日に  
出願された米国仮出願第61/711,830号の利益を主張するものである。

## 【0002】

本発明は、C型肝炎ウイルス(HCV)に対するインターフェロンを用いない治療(interferon-free treatment)に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

40  
HCVは、フラビウイルス(Flaviviridae)科ヘパシウイルス(Hepacivirus)属に属するRNAウイルスである。エンベロープを有するHCVビリオンは、単一の中断されていないオープンリーディングフレームにおいて全て公知のウイルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖RNAゲノムを含有する。オープンリーディングフレームは、およそ9500ヌクレオチドを含み、約3000アミノ酸の単一の大型ポリタンパク質をコードする。ポリタンパク質は、コアタンパク質、エンベロープタンパク質E1およびE2、膜結合型タンパク質p7ならびに非構造タンパク質NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5AおよびNS5Bを含む。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 4 】

慢性 H C V 感染症は、硬変および肝細胞癌等の進行性肝臓病変を伴う。慢性 C 型肝炎は、リバビリンと組み合わせたペグインターフェロン - アルファにより治療され得る。多くの使用者が副作用に苦しみ、身体からのウイルスの排除は不完全であることが多いため、依然として有効性および耐容性の実質的な制限がある。したがって、H C V 感染症を治療するための新規療法の必要がある。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 5 】

( 発明の要旨 )

前記発明の一態様として、対象における H C V 感染症を治療するための方法が提供される。本方法は、12 週間以下の期間または本明細書に記載されている別の期間、少なくとも 2 種の直接作用型抗ウイルス剤 ( D A A ) およびリバビリンを投与するステップを含む。好ましくは、治療期間は 12 週間である。治療期間は、8 週間以下であってもよい。好ましくは、2 種以上の直接作用型抗ウイルス剤 ( D A A ) およびリバビリンは、対象における持続性ウイルス学的著効 ( S V R ) をもたらしたまたは有効性の別の所望の尺度を達成するのに有効な量で投与される。対象は、治療レジメンの間にインターフェロンを投与されない。言い換えると、方法は、対象へのインターフェロンの投与を除外し、これによりインターフェロンに関連する副作用を回避する。一部の実施形態において、方法は、チトクロム P - 4 5 0 の阻害剤 ( リトナビル等 ) を対象に投与して、D A A のうち 1 つまたは複数の薬物動態またはバイオアベイラビリティを改善するステップをさらに含む。

10

20

## 【 0 0 0 6 】

別の態様として、対象における H C V 感染症を治療するための方法が提供される。本方法は、12 週間以下の期間または本明細書に記載されている別の期間 ( 例えば、治療レジメンは 8 週間以下の期間続いてよい )、( a ) 治療剤 1、( b ) 治療剤 2、治療剤 3 およびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 種のポリメラーゼ阻害剤、( c ) リバビリンならびに ( d ) チトクロム P - 4 5 0 の阻害剤を対象に投与するステップを含む。好ましくは、治療剤 1、ポリメラーゼ阻害剤、リバビリンおよびチトクロム P - 4 5 0 の阻害剤は、対象における高い率の S V R または有効性の別の尺度をもたらすのに有効な量で投与される。非限定的な例として、治療剤 1 およびチトクロム P - 4 5 0 の阻害剤は、同時処方され、1 日 1 回投与されてよく、ポリメラーゼ阻害剤 ( 複数可 ) は、1 日 1 回または 1 日 2 回投与されてよく、治療レジメンは、好ましくは 12 週間続く ( 治療レジメンは例えば 8 週間続いてよい )。

30

## 【 0 0 0 7 】

さらに別の態様として、H C V 感染症の対象の集団を治療するための方法が提供される。本方法は、リバビリンと共に少なくとも 2 種の D A A を対象に 12 週間以下の期間投与するステップを含む。好ましくは、少なくとも 2 種の D A A は、集団の少なくとも約 5 0 %、好ましくは集団の少なくとも約 7 0 % における S V R または有効性の別の尺度を生じるのに有効な量で対象に投与される。

## 【 0 0 0 8 】

前述の方法および後述する方法において、D A A は、プロテアーゼ阻害剤、ヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、N S 3 B 阻害剤、N S 4 A 阻害剤、N S 5 A 阻害剤、N S 5 B 阻害剤、シクロフィリン阻害剤および前述のいずれかの組み合わせからなる群から選択され得る。例えば、一部の実施形態において、本方法において用いられている D A A は、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤を含むまたはそれらからなる。H C V ポリメラーゼ阻害剤は、ヌクレオチドもしくはヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤または非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤となり得る。H C V ポリメラーゼ阻害剤は、非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤であってもよい。

40

## 【 0 0 0 9 】

一部の実施形態において、H C V プロテアーゼ阻害剤は治療剤 1 ( 後述する ) であり、

50

HCVポリメラーゼ阻害剤は治療剤2および/または治療剤3(これについても後述する)である。例として、治療剤1は、約100mgから約250mgの1日当たりの総用量で投与され得るまたは少なくとも1日1回、約150mgから約250mgの用量で投与され、治療剤2は、約300mgから約1800mgの1日当たりの総用量で投与されるまたは少なくとも1日2回、約200mgから約400mgの用量で投与される。一部の実施形態に関し、HCVプロテアーゼ阻害剤は治療剤1であり、非ヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤は治療剤3である。例として、治療剤1は、約100mg、あるいは約200mg、あるいは約250mgの1日当たりの総用量で投与されてよく、治療剤3は、約400mgの1日当たりの総用量で投与される。リトナビル(または別のチトクロムP-450 3A4阻害剤)は、治療剤1と同時に投与されて、治療剤1の薬物動態およびバイオアベイラビリティを改善することができる。

10

**【0010】**

一部の実施形態において、少なくとも2種のDAAは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤を含む。好ましくは、HCVプロテアーゼ阻害剤は治療剤1であり、NS5A阻害剤は治療剤4である。例として、治療剤1は、約100mgから約250mgの1日当たりの総投薬量で投与されてよく、治療剤4は、約25mgから約200mgの1日当たりの総用量で投与されてよい。リトナビル(または別のチトクロムP-450 3A4阻害剤)は、治療剤1と同時に投与されて、治療剤1の薬物動態およびバイオアベイラビリティを改善することができる。

**【0011】**

20

前述の方法および本明細書に記載されている方法において、DAAおよびリバビリンは、任意の有効な投薬スキームおよび/または頻度で投与されてよく、例えば、これらはそれぞれ、毎日投与されてよい。各DAAは、別々にまたは組み合わせて投与されてよく、各DAAは、少なくとも1日に1回、少なくとも1日に2回または少なくとも1日に3回投与されてよい。同様に、リバビリンは、別々にまたはDAAのうち1つもしくは複数と組み合わせて少なくとも1日に1回、少なくとも1日に2回または少なくとも1日に3回投与され得る。一部の好ましい実施形態において、治療剤3は、1日1回(QD)または1日2回(BID)投与され、治療剤1は、1日1回投与される。

**【0012】**

一部の態様において、本技術は、処置を必要とする対象に、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンを12週間以下の期間投与するステップを含む、HCV感染症を治療するための方法であって、対象が、前記期間中にインターフェロンを投与されない方法を提供する。一部の態様において、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンは、SVRを生じるのに有効な量で投与される。一部の方法は、チトクロムP450の阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。一部の態様において、期間は8週間以下である。

30

**【0013】**

本技術の一部の態様において、少なくとも2種の直接作用型抗ウイルス剤は、(i)リトナビルと同時に投与または同時処方される化合物1またはその医薬として許容される塩および(ii)化合物2またはその医薬として許容される塩を含む。

**【0014】**

40

他の態様において、少なくとも2種の直接作用型抗ウイルス剤は、(i)リトナビルと同時に投与または同時処方される化合物1またはその医薬として許容される塩および(ii)化合物3またはその医薬として許容される塩を含む。

**【0015】**

さらに別の態様において、少なくとも2種の直接作用型抗ウイルス剤は、(i)リトナビルと同時に投与または同時処方される化合物1またはその医薬として許容される塩および(ii)化合物4またはその医薬として許容される塩を含む。

**【0016】**

さらなる態様において、少なくとも2種の直接作用型抗ウイルス剤は、(i)リトナビルと同時に投与または同時処方される化合物1またはその医薬として許容される塩、(i

50

i) 化合物 2 またはその医薬として許容される塩および ( i i i ) 化合物 4 またはその医薬として許容される塩を含む。

【 0 0 1 7 】

さらに別の一態様において、少なくとも 2 種の直接作用型抗ウイルス剤は、P S I - 7 9 7 7 および P S I - 9 3 8 の組み合わせ、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 の組み合わせ、G S - 5 8 8 5 および G S - 9 4 5 1 の組み合わせ、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0 および G S - 9 4 5 1 の組み合わせ、B I - 2 0 1 3 3 5 および B I - 2 7 1 2 7 の組み合わせ、テラプレビルおよび V X - 2 2 2 の組み合わせ、P S I - 7 9 7 7 および T M C - 4 3 5 の組み合わせならびにダノプレビルおよび R 7 1 2 8 の組み合わせからなる群から選択される薬物の組み合わせを含む。さらに別の一態様において、  
10  
少なくとも 2 種の直接作用型抗ウイルス剤は、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル) の組み合わせを含む。さらに別の一態様において、少なくとも 2 種の直接作用型抗ウイルス剤は、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル ( a s u n a p r e v i r ) ) の組み合わせを含む。さらに別の一態様において、少なくとも 2 種の直接作用型抗ウイルス剤は、P S I - 7 9 7 7、B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル) および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル) の組み合わせを含む。さらに別の一態様において、少なくとも 2 種の直接作用型抗ウイルス剤は、T M C - 4 3 5 およびダクラタスビルの組み合わせを含む。

【 0 0 1 8 】

他の態様において、本技術は、( a ) 治療剤 1、( b ) 治療剤 2、治療剤 3 およびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 種のポリメラーゼ阻害剤、( c ) リバビリンならびに ( d ) チトクロム P 4 5 0 の阻害剤を対象に 1 2 週間以下の期間投与するステップを含む、対象における H C V 感染症を治療するための方法であって、治療剤 1、少なくとも 1 種のポリメラーゼ阻害剤、リバビリンおよびチトクロム P 4 5 0 の阻害剤が、対象における持続性ウイルス学的著効 ( S V R ) を生じるのに有効な量で投与される方法を提供する。  
20

【 0 0 1 9 】

さらに別の一態様において、本技術は、少なくとも 2 種の D A A を対象に 1 2 週間以下の期間投与するステップを含む、H C V 感染症の対象の集団を治療するための方法であって、少なくとも 2 種の D A A が、集団の少なくとも約 7 0 % における S V R をもたらすのに有効な量および期間で対象に投与される方法を提供する。  
30

【 0 0 2 0 】

別の一態様において、本技術は、治療レジメンの期間が、1 2 週間以下 (例えば、1 2 週間の期間または 1 1、1 0、9、8、7、6、5、4 もしくは 3 週間の期間) である、H C V 感染症の治療において用いるための少なくとも 2 種の D A A の組み合わせを特色とする。治療は、H C V に感染した対象への少なくとも 2 種の D A A の投与を含む。好ましくは、治療レジメンの期間は 1 2 週間である。治療期間は、例えば 8 週間以下 (例えば、8 週間の期間または 7、6、5、4 もしくは 3 週間の期間) 続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。D A A のうち 1 種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別の C Y P 3 A 4 阻害剤 (例えば、コピシタット) の投与を包含してもよい。少なくとも 2 種の D A A は、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方の D A A は 1 日 1 回投与され、もう一方の D A A は 1 日 2 回投与され得る。別の一例として、2 種の D A A は、1 日 1 回投与される。さらに別の一例として、2 種の D A A は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される (例えば、1 日 1 回)。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型 1 a または 1 b 等、H C V 遺伝子型 1 に感染してよい。別の非限定的な一例として、患者は、H C V 遺伝子型 2 または 3 に感染してよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は H C V 治療未経験患者、H C V 治療経験患者、インターフェロン非応答者 (例えば、無応答者 ( n u l l r e s p o n d e r )、部分応答者もしくは再発者 ( r e l a p s e r ) ) となり得るまたはインターフェロン治療の候補ではない。  
40  
50

## 【 0 0 2 1 】

別の一態様において、本技術は、H C V感染症の治療において用いるための化合物1（またはその医薬として許容される塩）および化合物2（またはその医薬として許容される塩）の組み合わせを特色とする。治療は、H C Vに感染した対象へのD A Aの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下（例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間）である。好ましくは、治療レジメンの期間は12週間である。治療期間は、例えば、8週間以下（例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間）続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含せず、リトナビルまたは別のC Y P 3 A 4阻害剤（例えば、コピシタット）は、化合物1（またはその塩）と共に投与されて、後者の薬物動態を改善する。化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）は、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、化合物1（またはその塩）は、リトナビルまたは別のC Y P 3 A 4阻害剤（例えば、コピシタット）と共に1日1回投与されて、化合物2（またはその塩）は、1日2回投与され得る。さらに別の一例として、化合物1（またはその塩）およびリトナビル（または別のC Y P 3 A 4阻害剤、例えばコピシタット）は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。さらに別の一例として、リトナビル（または別のC Y P 3 A 4阻害剤、例えばコピシタット）と同時処方された化合物1（またはその塩）は、1日1回投与され、化合物2（またはその塩）は1日2回投与される。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1 aまたは1 b等、H C V遺伝子型1に感染してよい。別の非限定的な一例として、患者は、H C V遺伝子型2または3に感染してよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、H C V治療未経験患者、H C V治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象はH C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 2 】

別の一態様において、本技術は、H C V感染症の治療において用いるための化合物1（またはその医薬として許容される塩）および化合物3（またはその医薬として許容される塩）の組み合わせを特色とする。治療は、H C Vに感染した対象へのD A Aの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下（例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間）である。好ましくは、治療レジメンの期間は12週間である。治療期間は、例えば、8週間以下（例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間）続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含せず、リトナビルまたは別のC Y P 3 A 4阻害剤（例えば、コピシタット）は、化合物1（またはその塩）と共に投与されて、後者の薬物動態を改善する。化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）は、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、化合物1（またはその塩）は、リトナビルまたは別のC Y P 3 A 4阻害剤（例えば、コピシタット）と共に1日1回投与されて、化合物3（またはその塩）は、1日2回投与され得る。別の一例として、化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）は、1日1回投与される。さらに別の一例として、化合物1（またはその塩）およびリトナビル（または別のC Y P 3 A 4阻害剤、例えばコピシタット）は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。さらに別の一例として、化合物1（またはその塩）、リトナビル（または別のC Y P 3 A 4阻害剤、例えばコピシタット）および化合物3（またはその塩）は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1 aまたは1 b等、H C V遺伝子型1に感染してよい。別

10

20

30

40

50

別の一例として、患者は、H C V遺伝子型2または3に感染してよい。さらに別の一例として、患者は、H C V治療未経験患者、H C V治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象はH C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、H C V遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治

療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

【0023】

別の態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるための化合物1（またはその医薬として許容される塩）および化合物4（またはその医薬として許容される塩）の組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのDAAの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下（例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間）である。好ましくは、治療レジメンの期間は12週間である。治療期間は、例えば、8週間以下（例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間）続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含せず、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コピシタット）は、化合物1（またはその塩）と共に投与されて、後者の薬物動態を改善する。化合物1（またはその塩）および化合物4（またはその塩）は、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、化合物1（またはその塩）は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コピシタット）と共に1日1回投与されて、化合物4（またはその塩）は、1日2回投与され得る。別の一例として、化合物1（またはその塩）および化合物4（またはその塩）は、1日1回投与される。さらに別の一例として、化合物1（またはその塩）およびリトナビル（または別のCYP3A4阻害剤、例えばコピシタット）は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。さらに別の一例として、化合物1（またはその塩）、リトナビル（または別のCYP3A4阻害剤、例えばコピシタット）および化合物4（またはその塩）は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染してよい。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染してよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象はHCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）で

10

20

30

40

50

ある。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

【0024】

別の態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるための化合物1（またはその医薬として許容される塩）、化合物2（またはその医薬として許容される塩）および化合物4（またはその医薬として許容される塩）の組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのDAAの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下（例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間）である。好ましくは、治療レジメンの期間は12週間である。治療期間は、例えば、8週間以下（例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間）続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含せず、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コピシタット）は、化合物1（またはその塩）と共に投与されて、後者の薬物動態を改善する。化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）および化合物4（またはその塩）は、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、化合物1（またはその塩）は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コピシタット）と共に1日1回投与されて、化合物4（またはその塩）は1日1回投与されて、化合物2（またはその塩）は1日2回投与され得る。さらに別の一例として、化合物1（またはその塩）、化合物4（またはその塩）およびリトナビル（または別のCYP3A4阻害剤、例えばコピシタット）は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。さらに別の一例として、化合物1（またはその塩）、リトナビル（または別のCYP3A4阻害剤、例えばコピシタット）および化合物4（またはその塩）は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与され（例えば、1日1回）、化合物2（またはその塩）は1日2回投与される。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染している。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染している。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象はHCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば

10

20

30

40

50

、無応答者)である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者(例えば、無応答者)である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者(例えば、無応答者)である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者(例えば、無応答者)である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者(例えば、無応答者)である。

【0025】

別の一態様において、本技術は、

P S I - 7 9 7 7 および P S I - 9 3 8 の組み合わせ、  
 B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 の組み合わせ、  
 G S - 5 8 8 5 および G S - 9 4 5 1 の組み合わせ、  
 G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0 および G S - 9 4 5 1 の組み合わせ、  
 B I - 2 0 1 3 3 5 および B I - 2 7 1 2 7 の組み合わせ、  
 テラプレビルおよび V X - 2 2 2 の組み合わせ、  
 P S I - 7 9 7 7 および T M C - 4 3 5 の組み合わせならびに  
 ダノプレビルおよび R 7 1 2 8 の組み合わせ

から選択された組み合わせを含む、HCV感染症の治療において用いるための少なくとも2種のDAAの組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのDAA組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下(例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間)である。好ましくは、治療レジメンの期間は12週間である。治療期間は、例えば、8週間以下(例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間)続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。DAAのうち1種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤(例えば、コピシスタット)の投与を包含してもよい。少なくとも2種のDAAは、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方のDAAが1日1回投与され、もう一方のDAAが1日2回投与され得る。別の一例として、2種のDAAが1日1回投与される。さらに別の一例として、2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される(例えば、1日1回)。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染してよい。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染してよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。

【0026】

さらに別の一態様において、本技術は、

P S I - 7 9 7 7 および B M S - 7 9 0 0 5 2 の組み合わせ、  
 P S I - 7 9 7 7 および B M S - 6 5 0 0 3 2 の組み合わせ、  
 P S I - 7 9 7 7、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 の組み合わせ、  
 I N X - 1 8 9 および B M S - 7 9 0 0 5 2 の組み合わせ、  
 I N X - 1 8 9 および B M S - 6 5 0 0 3 2 の組み合わせならびに  
 I N X - 1 8 9、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 の組み合わせ

から選択された組み合わせを含む、HCV感染症の治療において用いるための少なくとも2種のDAAの組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのDAA組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下(例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間)である。好ましくは、治療レジメンの期間は12週間である。治療期間は、例えば、8週間以下(例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間)続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。DAAのうち1種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤(例

10

20

30

40

50

えば、コピシタット)の投与を包含してもよい。少なくとも2種のDAAは、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方のDAAが1日1回投与され、もう一方のDAAが1日2回投与され得る。別の一例として、2種のDAAが1日1回投与される。さらに別の一例として、2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される(例えば、1日1回)。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染している。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染している。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。

【0027】

さらに別の態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるための、PSI-7977、または

メリシタピンおよびダノプレビルの組み合わせ、

INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325の組み合わせならびに

PSI-7977およびGS-5885の組み合わせ

から選択された組み合わせを含む少なくとも2種のDAAの組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのPSI-7977またはDAA組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下(例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間)である。例えば、治療レジメンの期間は、8週間以下(例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間)である。治療は、リバピリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。DAAのうち1種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤(例えば、コピシタット)の投与を包含してもよい。少なくとも2種のDAAは、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方のDAAが1日1回投与され、もう一方のDAAが1日2回投与され得る。別の一例として、2種のDAAが1日1回投与される。さらに別の一例として、2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される(例えば、1日1回)。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染している。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染している。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。

【0028】

さらに別の態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるための、PSI-7977、または

メリシタピンおよびダノプレビルの組み合わせ、

INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325の組み合わせならびに

PSI-7977およびGS-5885の組み合わせ

から選択された組み合わせを含む少なくとも2種のDAAの組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのPSI-7977またはDAA組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下(例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間)である。好ましくは、治療レジメンの期間は、12週間である。治療期間は、例えば、8週間以下(例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間)続いてもよい。治療は、リバピリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。DAAのうち1種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤(例えば、コピシタット)の投与を包含してもよい。少なくとも2種のDAAは、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方のDAAが1日1回投与され、もう一方のDAAが1日2回投与され得る。別の一例として、2種のDAAが1日1回投与される。さらに別の一例として、2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される(例えば、1日1回)。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝

10

20

30

40

50

子型 1 に感染していてもよい。別の非限定的な一例として、患者は、H C V 遺伝子型 2 または 3 に感染していてもよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、H C V 治療未経験患者、H C V 治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。

【 0 0 2 9 】

さらに別の一態様において、本技術は、

テゴビルおよび G S - 9 2 5 6 の組み合わせ、

B M S - 7 9 1 3 2 5、アスナプレビルおよびダクラタスビルの組み合わせならびに

T M C - 4 3 5 およびダクラタスビルの組み合わせ

から選択された組み合わせを含む、H C V 感染症の治療において用いるための少なくとも 2 種の D A A の組み合わせを特色とする。治療は、H C V に感染した対象への D A A 組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、1 2 週間以下（例えば、1 2 週間の期間または 1 1、1 0、9、8、7、6、5、4 もしくは 3 週間の期間）である。好ましくは、治療レジメンの期間は、1 2 週間である。治療期間は、例えば、8 週間以下（例えば、8 週間の期間または 7、6、5、4 もしくは 3 週間の期間）続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。D A A のうち 1 種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別の C Y P 3 A 4 阻害剤（例えば、コビシタット）の投与を包含してもよい。少なくとも 2 種の D A A は、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方の D A A が 1 日 1 回投与され、もう一方の D A A が 1 日 2 回投与され得る。別の一例として、2 種の D A A が 1 日 1 回投与される。さらに別の一例として、2 種の D A A が、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1 日 1 回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型 1 a または 1 b 等、H C V 遺伝子型 1 に感染していてもよい。別の非限定的な一例として、患者は、H C V 遺伝子型 2 または 3 に感染していてもよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、H C V 治療未経験患者、H C V 治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。

【 0 0 3 0 】

さらに別の一態様において、本技術は、H C V 感染症の治療において用いるための P S I - 7 9 7 7 および B M S - 7 9 0 0 5 2 の組み合わせを特色とする。治療は、H C V に感染した対象への D A A 組み合わせの投与を含む。治療期間は、例えば、1 2 週間以下（例えば、1 2 週間の期間または 1 1、1 0、9、8、7、6、5、4 もしくは 3 週間の期間）続いてよい。好ましくは、治療レジメンの期間は 1 2 週間である。治療期間は、例えば、8 週間以下（例えば、8 週間の期間または 7、6、5、4 もしくは 3 週間の期間）続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。D A A のうち 1 種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別の C Y P 3 A 4 阻害剤（例えば、コビシタット）の投与を包含し得る。2 種の D A A は、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方の D A A は 1 日 1 回投与され、他方の D A A は 1 日 2 回投与され得る。別の一例として、2 種の D A A は、1 日 1 回投与される。さらに別の一例として、2 種の D A A は、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1 日 1 回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型 1 a または 1 b 等、H C V 遺伝子型 1 に感染していてもよい。別の非限定的な一例として、患者は、H C V 遺伝子型 2 または 3 に感染していてもよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、H C V 治療未経験患者、H C V 治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は 1 2 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は 1 1 週間続き、治療下の対象は H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は 1 0 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 9 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 8 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験

10

20

30

40

50

患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

10

20

#### 【0031】

さらに別の一態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるためのPSI-7977およびTMC-435の組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのDAA組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、12週間以下（例えば、12週間の期間または11、10、9、8、7、6、5、4もしくは3週間の期間）である。好ましくは、治療レジメンの期間は12週間である。治療期間は、例えば、8週間以下（例えば、8週間の期間または7、6、5、4もしくは3週間の期間）続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。DAAのうち1種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別のCY

P3A4阻害剤（例えば、コピシタット）の投与を包含してもよい。2種のDAAは、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方のDAAが1日1回投与され、もう一方のDAAが1日2回投与され得る。別の一例として、2種のDAAが1日1回投与される。さらに別の一例として、2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染してよい。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染してよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象はHCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に

30

40

50

感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

10

## 【0032】

さらに別の一態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるためのダノプレビルおよびメリシタピンの組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのDAA組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、16週間以下（例えば、16週間の期間または14、12もしくは10週間の期間）である。治療レジメンの期間は、10週間未満であってもよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。治療は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コピシタット）とダノプレビルの同時投与も包含して、ダノプレビルの薬物動態を改善する。2種のDAAは、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方のDAAが1日1回投与され、もう一方のDAAが1日2回投与され得る。別の一例として、2種のDAAが1日1回投与される。さらに別の一例として、2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染している。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染している。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象はHCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未

20

30

40

50

経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

10

**【0033】**

さらに別の一態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるためのINX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325の組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのDAA組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、16週間以下（例えば、16週間の期間または14、12もしくは10週間の期間）である。治療レジメンの期間は、10週間未満であってもよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。DAAのうち1種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コピシタット）の投与を包含してもよい。2種のDAAは、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方のDAAが1日1回投与され、もう一方のDAAが1日2回投与され得る。別の一例として、2種のDAAが1日1回投与される。さらに別の一例として、2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染してよい。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染してよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象はHCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染し

20

30

40

50

た非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

【0034】

さらに別の一態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるためのPSI-7977およびGS-5885の組み合わせを特色とする。治療は、HCVに感染した対象へのDAA組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、16週間以下（例えば、16週間の期間または14、12もしくは10週間の期間）である。治療レジメンの期間は、10週間未満であってもよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。DAAのうち1種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別のCYP3A4阻害剤（例えば、コピシタット）の投与を包含してもよい。2種のDAAは、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方のDAAが1日1回投与され、もう一方のDAAが1日2回投与され得る。別の一例として、2種のDAAが1日1回投与される。さらに別の一例として、2種のDAAが、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1日1回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型1aまたは1b等、HCV遺伝子型1に感染してよい。別の非限定的な一例として、患者は、HCV遺伝子型2または3に感染してよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、HCV治療未経験患者、HCV治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象はHCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は11週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は10週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は9週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は8週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型2に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は16週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は15週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の一例において、治療は14週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は13週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は12週間続き、治療下の対象は、HCV遺伝子型1に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

【0035】

さらに別の一態様において、本技術は、HCV感染症の治療において用いるためのTM

10

20

30

40

50

C - 4 3 5 およびダクラタスビルの組み合わせを特色とする。治療は、H C V に感染した対象への D A A 組み合わせの投与を含む。治療レジメンの期間は、1 2 週間以下（例えば、1 2 週間の期間または 1 1、1 0、9、8、7、6、5、4 もしくは 3 週間の期間）である。好ましくは、治療レジメンの期間は、1 2 週間である。治療期間は、例えば 8 週間以下（例えば、8 週間の期間または 7、6、5、4 もしくは 3 週間の期間）続いてよい。治療は、リバビリンの投与を包含するが、インターフェロンの投与を包含しない。D A A のうち 1 種が薬物動態の増強を必要とする場合、治療は、リトナビルまたは別の C Y P 3 A 4 阻害剤（例えば、コピシスタット）の投与を包含してもよい。2 種の D A A は、同時にまたは逐次的に投与され得る。例えば、一方の D A A が 1 日 1 回投与され、もう一方の D A A が 1 日 2 回投与され得る。別の一例として、2 種の D A A が 1 日 1 回投与される。さらに別の一例として、2 種の D A A が、単一の組成物中に同時処方され、同時に投与される（例えば、1 日 1 回）。非限定的な一例として、治療下の患者は、遺伝子型 1 a または 1 b 等、H C V 遺伝子型 1 に感染してよい。別の非限定的な一例として、患者は、H C V 遺伝子型 2 または 3 に感染してよい。さらに別の非限定的な一例として、患者は、H C V 治療未経験患者、H C V 治療経験患者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）となり得るまたはインターフェロン治療の候補でない。一例において、治療は 1 2 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は 1 1 週間続き、治療下の対象は H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は 1 0 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 9 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 8 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 1 2 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 2 に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は 1 1 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 2 に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は 1 0 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 2 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 9 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 2 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 8 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 2 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 1 2 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は 1 1 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は 1 0 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 9 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 8 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 1 2 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。別の一例において、治療は 1 1 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらに別の一例において、治療は 1 0 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は 9 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。さらにまた別の一例において、治療は 8 週間続き、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 に感染した非応答者（例えば、無応答者）である。

【 0 0 3 6 】

別の一態様において、本発明は、処置を必要とする対象に、少なくとも 2 種の直接作用型抗ウイルス剤（D A A）およびリバビリンを投与するステップを含む、H C V 感染症の治療のための方法であって、治療が、対象へのインターフェロンの投与を包含しない方法を特色とする。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、1 0、1 1 または 1 2 週間等、1 2 週間以下続いてよい。好ましくは、治療は 1 2 週間続く。治療は、8 週間続いてよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験

10

20

30

40

50

患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

【0037】

本発明の本態様の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、(i)化合物1またはその医薬として許容される塩および(ii)化合物2またはその医薬として許容される塩を含み、前記方法は、リトナビルを対象に投与するステップをさらに含む。リトナビルは、化合物1の薬物動態または薬物曝露を改善する。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

10

【0038】

本発明の本態様の別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、(i)化合物1またはその医薬として許容される塩および(ii)化合物4またはその医薬として許容される塩を含み、前記方法は、化合物1の薬物動態または薬物曝露を改善するために、リトナビルを対象に投与するステップをさらに含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

20

【0039】

本発明の本態様の別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、(i)化合物1またはその医薬として許容される塩、(ii)化合物2またはその医薬として許容される塩および(iii)化合物4またはその医薬として許容される塩を含み、方法は、化合物1の薬物動態または薬物曝露を改善するためのリトナビルを対象に投与するステップをさらに含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

30

【0040】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤およびHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

40

【0041】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤および非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチドHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いて

50

てもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

【0042】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤およびヌクレオシドまたはヌクレオチドHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

10

【0043】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

20

【0044】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、HCVポリメラーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

30

【0045】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、HCV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

40

【0046】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、HCVヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤およびHCV NS5A阻害剤を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてもよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

【0047】

50

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、PSI-7977およびTMC-435を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

【0048】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、TMC-435およびダクラタスビルを含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

10

【0049】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、PSI-7977およびダクラタスビルを含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

20

【0050】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、PSI-7977およびGS-5885を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

30

【0051】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、メリシタピンおよびダノプレビルを含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、HCV遺伝子型1、例えば、HCV遺伝子型1aに感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、HCV遺伝子型3に感染している。

40

【0052】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも2種のDAAは、BMS-790052およびBMS-650032を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11または12週間等、12週間以下続いてよい。好ましくは、治療は12週間続く。治療は、8週間続いてよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者（例えば、無

50

応答者)であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1、例えば、H C V 遺伝子型 1 b に感染している。非限定的な一例として、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1 a に感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している。

【 0 0 5 3 】

本発明の本態様のさらに別の一実施形態において、少なくとも 2 種の D A A は、I N X - 1 8 9、ダクラタスビルおよび B M S - 7 9 1 3 2 5 を含む。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11 または 12 週間等、12 週間以下続いてよい。好ましくは、治療は 12 週間続く。治療は、8 週間続いてよい。治療下の対象は、例えば、治療未経験患者となり得る。対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者 ( 10  
例えば、無応答者) であってもよい。好ましくは、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 1、例えば、H C V 遺伝子型 1 a に感染している。別の非限定的な一例として、治療下の対象は、H C V 遺伝子型 3 に感染している。

【 0 0 5 4 】

さらに別の一態様において、本発明は、患者に P S I - 7 9 7 7 およびリバビリンを投与するステップを含む、H C V 遺伝子型 1 感染症の治療未経験対象の治療のための方法であって、治療が、対象へのインターフェロンの投与を含まない方法を特色とする。治療は、例えば、限定するものではないが、8、9、10、11 または 12 週間等、12 週間以下続いてよい。好ましくは、治療は 12 週間続く。治療は、8 週間続いてよい。好ましくは、治療下の対象は、遺伝子型 1 a に感染している。より好ましくは、治療下の対象 20  
は、遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。治療下の対象は、治療経験患者またはインターフェロン非応答者 ( 例えば、無応答者) であってもよく、および / または H C V 遺伝子型 3 に感染している。一例において、治療は 12 週間続き、治療下の対象は、遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。別の一例において、治療は 11 週間続き、治療下の対象は、遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらに別の一例において、治療は 10 週間続き、治療下の対象は、遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 9 週間続き、治療下の対象は、遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。さらにまた別の一例において、治療は 8 週間続き、治療下の対象は、遺伝子型 1 に感染した未経験患者である。本発明は、本発明の本態様に記載されているいずれかの治療において用いるための P S I - 7 9 7 7 またはその医薬として許容される塩も特色とする。 30

【 0 0 5 5 】

さらに別の一態様において、本発明は、持続性ウイルス学的著効を達成するのに十分な期間、処置を必要とする対象に少なくとも 2 種の D A A およびリバビリンを投与するステップを含む、H C V 感染症の治療のための方法を特色とする。治療は、インターフェロンの投与を含まない。本明細書に記載されているいずれかの D A A 組み合わせが用いられてよい。期間は、例えば 8 週間以下または好ましくは 12 週間以下となり得る。

【 0 0 5 6 】

本技術の治療レジメンは、一般に、完全な治療レジメンを構成する、すなわち、それに続くインターフェロン含有レジメンは企図されない。よって、本明細書に記載されている治療または使用は、一般に、それに続くインターフェロン含有治療を全く含まない。 40

【 0 0 5 7 】

本発明の他の特色、目的および利点は、次の詳細な説明において明らかである。しかし、詳細な説明は、本発明の好ましい実施形態を示しているが、これは説明目的のために記載されているに過ぎず、限定を目的としないことを理解されたい。本発明の範囲内における様々な変更および修正は、当業者であれば、詳細な説明から明らかとなる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 5 8 】

【 図 1 】 遺伝子型 1 b H C V レプリコンアッセイにおける変動濃度の化合物 1 および化合物 2 から予想される阻害効果からの逸脱を図示する 3 次元表面プロット ( 3 - D s u r f a c e p l o t ) である。 50

【図2】化合物1および化合物2が、遺伝子型1b HCVレプリコンアッセイにおける相乗的、相加的または拮抗的相互作用を表した濃度を示す等高線図である。

【図3】遺伝子型1b HCVレプリコンアッセイにおける変動濃度の化合物1および化合物4から予想される阻害効果からの逸脱を図示する3次元表面プロットである。

【図4】化合物1および化合物4が、遺伝子型1b HCVレプリコンアッセイにおける相乗的、相加的または拮抗的相互作用を表した濃度を示す等高線図である。

【図5A】G418の存在下における治療剤1、治療剤2、治療剤4またはこれら治療剤の一部もしくは全部の組み合わせに3週間曝露した後に生存した、HCV遺伝子型1aレプリコン構築物を含有する細胞のパーセンテージを示す棒グラフである。

【図5B】G418および2または3種のDAA組み合わせの存在下でおよそ3週間培養した、生存1a-H77レプリコン細胞のパーセンテージを示す別の棒グラフである。

【図5C】1a-H77レプリコン細胞株における、長期HCV RNA減少アッセイにおける化合物1、化合物4およびそれらの組み合わせの効果を描写する図である。

【図5D】1b-Con1レプリコン細胞株における、長期HCV RNA減少アッセイにおける化合物1、化合物4およびそれらの組み合わせの効果を実証する図である。

【図6A】リバビリンなし2-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を示す図である。2DAAは、化合物1（リトナビルとの組み合わせ、すなわち、化合物1/r）および化合物2を包含する。

【図6B】リバビリンなし2-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を図示する図である。2DAAは、化合物1（リトナビルとの組み合わせ、すなわち、化合物1/r）および化合物4を包含する。

【図6C】リバビリンなし3-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を描写する図である。3DAAは、(i)化合物1（リトナビルとの組み合わせ、すなわち、化合物1/r）、(ii)化合物2および(iii)化合物4を包含する。

【図7】実施例1に記載されている臨床試験における経時的な、LOD未満のHCV RNAを有する対象の、曝露-応答モデルにより予測されるパーセンテージ対観察されたパーセンテージを示す図である。

【図8】実施例2Aに記載されている臨床試験におけるSVR12の対象の、曝露-応答モデルにより予測されるパーセンテージ対観察されたパーセンテージを実証する図である。

【図9】BMS-790052およびBMS-650032を含有する2-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVR率の予測される中央値および90%信頼区間を示す図である。

【図10】化合物1/r、化合物4およびPSI-7977を含有する3-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVR率の予測される中央値を示す図である。

【図11】PSI-7977およびリバビリンを含有する1-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を示す図である。

【図12】ダクラタスビル(BMS-790052)60mg QDおよびPSI-7977 400mg QDを含有する2-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を描写する図である。

【図13】TMC-435 150mg QDおよびPSI-7977 400mg QDを含有する2-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を示す図である。

【図14】ダノプレビル100mg BIDおよびメリシタピン750mg BIDを含有する2-DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を図示する図である。

【図15】GS-9190(テゴブビル(tegobuvir))30mg BID +

10

20

30

40

50

GS - 9451 200 mg QD + GS - 5885 90 mg QDを含有する2 - DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を描写する図である。

【図16】次のDAAコンボレジメン：(1) GS - 9451 200 mg QD + GS - 7977 (PSI - 7977) 400 mg QD；(2) GS - 5885 90 mg QD + GS - 7977 (PSI - 7977) 400 mg QD；および(3) GS - 9451 200 mg QD + GS - 5885 90 mg QD + GS - 7977 (PSI - 7977) 400 mg QDの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を示す図である。

【図17】TMC - 435 150 mg QDおよびダクラタスビル (BMS - 790052) 60 mg QDを含有する2 - DAAレジメンの異なる治療期間におけるSVRパーセンテージの予測される中央値および90%信頼区間を示す図である。

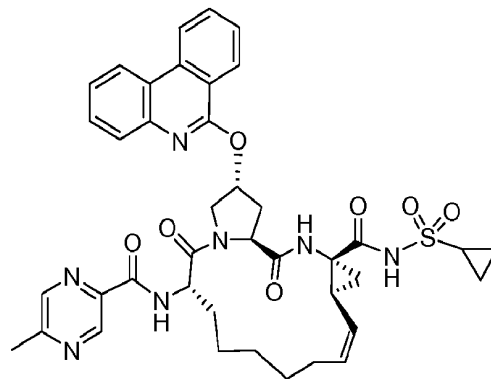
【発明を実施するための形態】

【0059】

本方法は、治療剤1を対象に投与するステップを包含し得る。治療剤1は、化合物1 (

【0060】

【化1】



)またはその医薬として許容される塩である。化合物1は、(2R, 6S, 13aS, 14aR, 16aS, Z) - N - (シクロプロピルスルホニル) - 6 - (5 - メチルピラジン - 2 - カルボキシアミド) - 5, 16 - ジオキソ - 2 - (フェナントリジン - 6 - イルオキシ) - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a - ヘキサデカヒドロシクロプロバ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアザシクロペンタデシン - 14a - カルボキシアミドとしても知られている。化合物1は、強力なHCVプロテアーゼ阻害剤である。化合物1の合成および製剤は、米国特許出願公開第2010/0144608号、2010年3月10日に出願された米国特許仮出願第61/339, 964号および2011年3月8日に出願された米国特許出願公開第2011/0312973号に記載されている。これら出願は全て、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。治療剤1は、化合物1の様々な塩を包含する。治療剤1は、例えば、約0.01から約50 mg/kg体重、あるいは約0.1から約25 mg/kg体重の用量等、任意の適切な量で投与され得る。非限定的な例として、治療剤1は、約50 mgから約250 mg、好ましくは、約100 mgから約250 mgの量の1日当たりの総用量で投与されてよく、例えば、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mgおよびこれらの間の適切な量が挙げられるがこれらに限定されない。

【0061】

リトナビルまたは別のチトクロムP - 450の阻害剤は、好ましくは、治療剤1と同時に投与されて、化合物1の薬物動態を改善する。

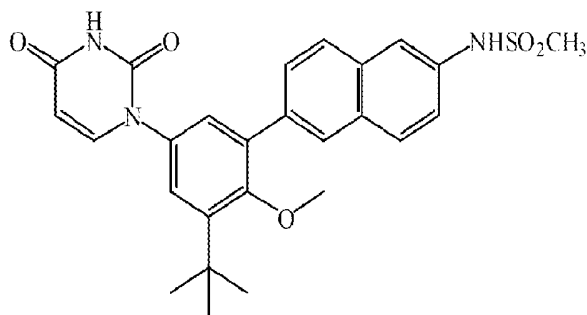
【0062】

本方法は、治療剤2を対象に投与するステップを包含し得る。治療剤2は、化合物2ま

たはその塩である。

【 0 0 6 3 】

【 化 2 】



化合物2

化合物2は、N-(6-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシフェニル)ナフタレン-2-イル)メタンスルホンアミドとしても知られている。例えば、国際公開第WO2009/039127号に記載されている通り、治療剤2は、ナトリウム塩、カリウム塩およびコリン塩等、化合物2の様々な塩を包含する。治療剤2は、化合物2およびその塩の溶媒和化合物、水和物および無溶媒結晶形等、化合物2およびその塩の結晶形も包含する。治療剤2を含む組成物は、例えば、参照により本明細書に組み込まれている国際公開第WO2009/039127号に記載されている通りに調製され得る。

【 0 0 6 4 】

治療剤2は、化合物2の遊離酸、塩または特定の結晶形として投与され得る。一部の実施形態において、治療剤2は、ナトリウム塩として投与される。治療剤2は、例えば、約5mg/kgから約30mg/kgの用量等、任意の適切な量で投与され得る。非限定的な例として、治療剤2は、約300mgから約1800mgまたは約400mgから約1600mgまたは約600mgから約1800mgまたは約800mgから約1600mgまたはこれらの間の任意の量の1日当たりの総用量で投与され得る。一部の実施形態において、治療剤2の1日当たりの総投薬量は、約600mgである。一部の実施形態において、治療剤2の1日当たりの総投薬量は、約800mgである。一部の実施形態において、治療剤2の1日当たりの総投薬量は、約1200mgである。一部の実施形態において、治療剤2の1日当たりの総投薬量は、約1600mgである。

【 0 0 6 5 】

本方法は、治療剤3またはその塩を対象に投与するステップを包含し得る。治療剤3は、化合物3またはその塩である。

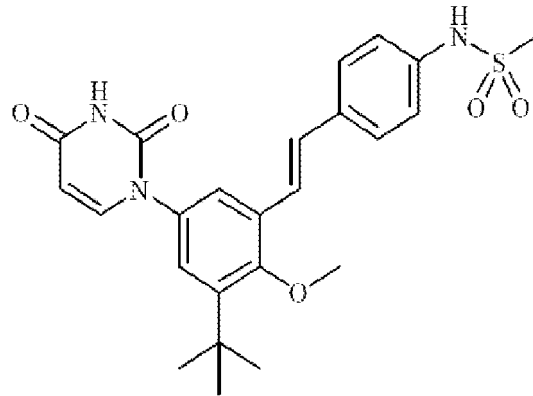
【 0 0 6 6 】

10

20

30

## 【化3】



10

## 化合物3

化合物3は、(E)-N-(4-(3-tert-ブチル-5-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-2-メトキシチリル)フェニル)メタンスルホンアミドとしても知られている。例えば、国際公開第WO2009/039127号に記載されている通り、治療剤3は、ナトリウム塩、カリウム塩およびコリン塩等、化合物3の様々な塩を包含する。治療剤3は、化合物3およびその塩の溶媒和化合物、水和物および無溶媒結晶形等、化合物3およびその塩の結晶形も包含する。治療剤3を含む組成物は、例えば、参照により本明細書に組み込まれている国際公開第WO2009/039127号に記載されている通り調製され得る。

20

## 【0067】

治療剤3は、化合物3の遊離酸、塩または特定の結晶形として投与され得る。一部の実施形態において、化合物3は、カリウム塩として投与される。治療剤3は、例えば、約0.5mg/kgから約15mg/kgまたは約1mg/kgから約10mg/kgの用量等、任意の適切な量で投与され得る。非限定的な例として、治療剤3は、約100mgから約600mgの量の1日当たりの総用量で投与され得る。一部の実施形態において、治療剤3の1日当たりの総投薬量は、約300mgである。一部の実施形態において、治療剤3の1日当たりの総投薬量は、約320mgである。一部の実施形態において、治療剤3の1日当たりの総投薬量は、約400mgである。一部の実施形態において、治療剤3の1日当たりの総投薬量は、約600mgである。

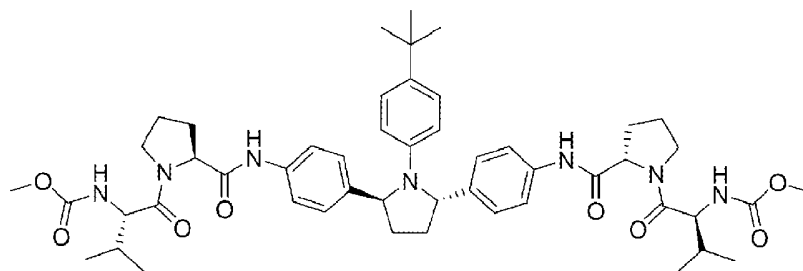
30

## 【0068】

本方法は、治療剤4またはその塩を対象に投与するステップを包含し得る。治療剤4は、化合物4またはその塩である。

## 【0069】

## 【化4】



40

## 化合物4

化合物4は、ジメチル(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5,ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキシメチレ

50

ン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル)ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバメートとしても知られている。化合物4は、例えば、参照により本明細書に組み込まれている米国特許出願公開第2010/0317568号に記載されている通りに調製され得る。

【0070】

治療剤4は、遊離酸または塩の形態として投与され得る。治療剤4は、例えば、約0.1mg/kgから約200mg/kg体重または約0.25mg/kgから約100mg/kgまたは約0.3mg/kgから約30mg/kgの用量等、任意の適切な量で投与され得る。非限定的な例として、治療剤4は、約5mgから約300mgまたは約25mgから約200mgまたは約25mgから約50mgまたはこれらの間の任意の量の1日

10

当たりの総用量で投与され得る。一部の実施形態において、治療剤4の1日当たりの総投薬量は、約25mgである。

【0071】

少なくとも2種のDAAは、同一または別個の医薬品組成物においてリバビリンまたはそのプロドラッグと同時投与されてもよい。リバビリンは、リバビリンの任意の適切な形態または製剤を包含し得る。リバビリンの例示的な製剤として、COPEGUS(登録商標)、REBETOL(登録商標)およびRIBASPHERE(登録商標)が挙げられる。リバビリンの例示的なプロドラッグは、化学名、1-D-リボフラノシル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミジン有するタリバビリン(taribavirin)である。リバビリンおよびタリバビリンは、本技術分野で周知のリバビリンおよびタリバビリン投与に従って投与され得る。一部の実施形態において、COPEGUS(登録商標)またはREBETOL(登録商標)は、1用量または分割用量で約500mgから約1500mgの量の1日当たりの投薬量で投与される。一部の実施形態において、COPEGUS(登録商標)またはREBETOL(登録商標)は、約800mgの量の1日当たりの投薬量で投与される。一部の実施形態において、REBETOL(登録商標)は、約1000mgの量の1日当たりの投薬量で投与される。一部の実施形態において、COPEGUS(登録商標)またはREBETOL(登録商標)は、約1200mgの量の1日当たりの投薬量で投与される。一部の実施形態において、REBETOL(登録商標)は、約1400mgの量の1日当たりの投薬量で投与される。リバビリンの適切な投薬量は、対象の重量に依存し、例えば、約1000-1200mgである。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量として、1日約400mgから約1400mg、あるいは1日当たり約800mgから約1400mg、あるいは約400mgから約1200mg、あるいは約800mgから約1200mgが挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

【0072】

HCVの治療のための現在の標準治療(SOC)は、インターフェロン、例えば、ペグ化インターフェロン(例えば、Roche社製PEGASYSまたはSchering-Plough社製PEG-INTRON等、ペグ化インターフェロン-アルファ-2aまたはペグ化インターフェロン-アルファ-2b)および抗ウイルス薬リバビリン(例えば、Roche社製COPEGUS、Schering-Plough社製REBETOLまたはThree Rivers Pharmaceuticals社製RIBASPHERE)の治療過程を包含する。治療は、多くの場合、C型肝炎ウイルス遺伝子型に応じて24-48週間続く。他のインターフェロンとして、インターフェロン-アルファ-2a(例えば、Roche社製Roferon-A)、インターフェロン-アルファ-2b(例えば、Schering-Plough社製Intron-A)およびインターフェロンalfacon-1(コンセンサス・インターフェロン)(例えば、Valeant社製Infergen)が挙げられるがこれらに限定されない。遺伝子型1ウイルスによる慢性HCV感染症患者のうち50%未満がこの療法に应答する。さらに、インターフェロン療法は、患者コンプライアンスを妨げ、治療の早期中断をもたらす多くの副作用を有する。

40

【0073】

50

インターフェロン/リバビリンに基づく治療は、肉体的に厳しくなる可能性があり、一部の症例では、一時的な能力障害を生じ得る。相当な比率の患者が、「インフルエンザ様」症候群（最も一般的には、毎週のインターフェロン注射後に数日間経験）から、貧血、心血管イベントおよび自殺または自殺念慮等の精神医学的問題を包含する重篤な有害事象にわたる数々の副作用を経験する。後者は、患者が経験する一般生理的ストレスによって増悪される。リバビリンは、貧血、高い錠剤負荷（pill burden）（例えば、1日5 - 6個の錠剤をBIDに分割）および出産適齢期の女性への使用を制限する催奇性等、多くの副作用も有する。

#### 【0074】

本方法は、インターフェロンを用いない、12週間以下あるいは11週間以下あるいは10週間以下あるいは9週間以下あるいは8週間以下あるいは7週間以下あるいは6週間以下あるいは5週間以下あるいは4週間以下あるいは3週間以下の治療期間等、より短い期間におけるHCV感染症の有効な治療を提供する。

10

#### 【0075】

一部の実施形態において、本技術は、少なくとも2種のDAAとリバビリンを、インターフェロンの不在下で12週間以下あるいは8週間以下の期間投与するステップを含む、対象におけるHCV感染症を治療するための方法を提供する。言い換えると、本方法はインターフェロンを除外する、または対象は治療期間にインターフェロンを投与されない。少なくとも2種のDAAは、同時投与されても、独立的に投与されてもよく（同一または異なる投薬頻度で）、1日に1回あるいは1日に2回あるいは1日に3回投与され得る。

20

#### 【0076】

一部の実施形態において、治療の方法は、2種以上のDAAの毎日の投与を含み、第一のDAAは、1日に1回、1日に2回または1日に3回投与され、第二のDAAは、1日に1回、1日に2回または1日に3回投与されてよい。一部の実施形態において、第三のDAAは、1日に1回、1日に2回または1日に3回投与され得る。DAAは、同時投与されても、異なる回数または頻度で投与されてもよい。好ましくは、本方法において、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンは、対象における有効性の所望の尺度をもたらすのに有効な量で投与される。好ましくは、治療は、インターフェロン含有治療と比較して副作用が低下している。

#### 【0077】

30

HCV治療の本方法の有効性を表すために、様々な尺度が用いられてよい。このような尺度の1つに、HCVが、治療の4週間後、例えば、2種以上のDAAおよびリバビリンの投与の4週間後に、対象において検出不能であることを意味する急速ウイルス学的著効（rapid virological response）（RVR）がある。別の尺度は、対象が、治療の12週間後にウイルス量が $> 2 \log_{10}$ 低下することを意味する初期ウイルス学的著効（early virological response）（EVR）である。別の尺度は、HCVが、治療の12週間後に対象の血清において検出不能であることを意味する完全EVR（cEVR）である。別の尺度は、RVRおよびcEVRの達成、すなわち、HCVが、4および12週目に検出不能であることを意味する拡大（extended）RVR（eRVR）である。別の尺度は、療法終了（EOT）時における検出可能ウイルスの有無である。別の尺度は（SVR）であり、これは本明細書において、ウイルスが、療法終了時および療法終了後少なくとも8週間検出不能である（SVR8）；好ましくは、ウイルスが、療法終了時および療法終了後少なくとも12週間検出不能である（SVR12）；より好ましくは、ウイルスが、療法終了時および療法終了後少なくとも16週間検出不能である（SVR16）；非常に好ましくは、ウイルスが、療法終了時および療法終了後少なくとも24週間検出不能である（SVR24）ことを意味する。SVR24は、多くの場合、治癒の機能的定義として考慮され、治療後24週間未満における高い率のSVR（例えば、SVR8またはSVR12）は、高い率のSVR24を予測できる。同様に、治療後12週間未満における高い率のSVR（例えば、SVR4またはSVR8）は、高い率のSVR12を予測できる。高い率のEOT（例えば、

40

50

8週目または12週目における)も、有意な率のSVR12またはSVR24を示すことができる。

【0078】

一部の実施形態において、2種以上のDAAおよびリバビリンの量、および/または2種以上のDAAおよびリバビリンの治療レジメンの期間は、対象におけるRVRまたは対象におけるEVRまたは対象におけるcEVRまたは対象におけるeRVRまたは対象におけるEOTにおける検出可能なウイルスの不在をもたらすのに有効である。一部の実施形態において、本方法は、HCV感染症の対象(例えば、治療未経験対象)の集団を治療するステップを含み、該方法は、12週間以下の期間または本明細書に開示されている別の期間、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンを対象に投与するステップを含み、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンは、集団の少なくとも約70%、あるいは集団の少なくとも約75%、あるいは集団の少なくとも約80%、あるいは集団の少なくとも約85%、あるいは集団の少なくとも約90%、あるいは集団の少なくとも約95%、あるいは集団の約100%におけるSVR(例えば、治療後8週間後のSVRまたは治療後24週間後のSVR)をもたらすのに有効な量で対象に投与される。一部の実施形態において、本方法は、HCV感染症のIFN経験対象(例えば、インターフェロン非応答者)の集団を治療するステップを含み、該方法は、12週間以下の期間または本明細書に開示されている別の期間、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンを対象に投与するステップを含み、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンは、集団の少なくとも約50%、あるいは集団の少なくとも約55%、あるいは集団の少なくとも約60%、あるいは集団の少なくとも約65%におけるSVR(例えば、治療後8週間後のSVRまたは治療後24週間後のSVR)をもたらすのに有効な量で対象に投与される。他の実施形態において、DAAおよびリバビリンの量ならびに治療期間は、集団の少なくとも約50%、あるいは少なくとも約55%、集団の少なくとも約60%、あるいは集団の少なくとも約65%、あるいは集団の少なくとも約70%、あるいは集団の少なくとも約75%、あるいは集団の少なくとも約80%、あるいは集団の少なくとも約85%、あるいは集団の少なくとも約90%、あるいは集団の少なくとも約95%、あるいは集団の約100%におけるSVR(例えば、治療後8週間後のSVRまたは治療後24週間後のSVR)、RVR、EVR、cEVR、eRVRまたはEOTにおける検出可能なウイルスの不在のうち1つまたは複数をもたらすのに有効である。例えば、本方法は、対象におけるSVR(例えば、治療後8週間後のSVRまたは治療後24週間後のSVR)をもたらすのに有効な量および期間で、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンを投与するステップを含む。一部の実施形態において、本技術は、集団の少なくとも約50%、あるいは集団の少なくとも約55%、集団の少なくとも約60%、好ましくは、集団の少なくとも約65%、好ましくは、集団の少なくとも約70%、好ましくは、本明細書に記載されているこのような方法により治療されている患者の少なくとも約75%、より好ましくは、集団の少なくとも約80%、非常に好ましくは、治療下の患者の少なくとも約90%におけるSVR(例えば、治療後8週間後のSVRまたは治療後24週間後のSVR)をもたらす。一部の実施形態において、本技術の治療は、治療4週目に(好ましくは、SVRに加えて)RVRまたは血流における検出不能レベルのHCV RNAをもたらす。

【0079】

本技術のDAAとして、プロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCV NS5A阻害剤、HCV NS3B阻害剤、HCV NS4A阻害剤、HCV NS5B阻害剤、HCV侵入阻害剤、シクロフィリン阻害剤、CD81阻害剤または配列内リボソーム進入部位阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない。HCVポリメラーゼ阻害剤は、ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤または非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤となり得る。HCVポリメラーゼ阻害剤は、ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤または非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤となり得る。

【0080】

本技術の本態様のさらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P

10

20

30

40

50

S I - 7 9 7 7 および P S I - 9 3 8 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および T M C - 4 3 5 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、B I - 2 0 1 3 3 5 および B I - 2 0 7 1 2 7 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、テラプレビルおよび V X - 2 2 2 を含む。別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、G S - 5 8 8 5 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、ダノプレビル(とリトナビル)および R 7 1 2 8 を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7、B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル)を包含する。別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、I N X - 1 8 9 および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、I N X - 1 8 9 および B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、I N X - 1 8 9、B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上の D A A の組み合わせは、T M C - 4 3 5 およびダクラタスビルを含む。

#### 【 0 0 8 1 】

リバビリンと共に2種以上の D A A の組み合わせを用いた、12週間以下の期間におけるインターフェロンを用いない治療が有意な S V R を達成できたことは、予期せぬ発見であった。多くの場合、このような治療は、少なくとも約 7 5 % の患者における S V R を達成することができ、一部の患者において、このような治療は、少なくとも約 8 5 % の患者における S V R を達成することができ、ある場合では、このような治療は、少なくとも約 9 0 % の患者における S V R を達成することができる。このような治療が、治療4週目であっても有意なウイルスの抑制を達成できたこともまた驚くべきことであった。一部の患者において、リバビリンと共に2種以上の D A A の組み合わせを用いた、12週間以下の期間におけるインターフェロンを用いない治療は、インターフェロン非応答者における有意な S V R を達成でき、例えば、治療は、インターフェロン非応答者集団における少なくとも約 5 0 % の患者、好ましくは、インターフェロン非応答者集団における少なくとも約 6 0 % の患者、より好ましくは、インターフェロン非応答者集団における少なくとも約 6 5 % の患者における S V R を達成することができる。

#### 【 0 0 8 2 】

したがって、一態様において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上の D A A の組み合わせを投与するステップを含む、H C V 感染症を治療する方法を特色とする。治療は8週間続き、インターフェロンの投与を全く包含しない。D A A およびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者(再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない)となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、H C V 遺伝子型 1 a もしくは H C V 遺伝子型 1 b 等の H C V 遺伝子型 1 または H C V 遺伝子型 2 もしくは 3 に感染してよい。本技術の本態様に係る治療は、他の H C V 遺伝子型に対しても有効となり得る。D A A は、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各 D A A は、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上の D A A の組み合わせは、少なく

10

20

30

40

50

とも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物3（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびPSI-938を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびTMC-435を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BMS-790052およびBMS-650032を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885、GS-9190およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BI-201335およびBI-207127を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよびVX-222を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル（とリトナビル）およびR7128を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-790052（ダク

10

20

30

40

50

ラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、TMC-435およびダクラタスビルを含む。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、化合物1(トリトナビル)および化合物4を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI-7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。本願の任意の態様、実施形態および実施例において、化合物2に対して400mg BIDの代わりに250mg BIDが用いられ得る。化合物2(またはその医薬として許容される塩)の固形製剤における結合剤(例えば、コポビドン(copolivdone))の量を増加させることにより、改善された製剤における250mgの化合物2(または前記塩)が、本来の製剤における400mgの化合物2(または前記塩)と生物学的均等となるように、化合物2(または前記塩)のバイオアベイラビリティが有意に改善され得ることが予期せず発見された。

#### 【0083】

別の態様において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCVを治療する方法を特色とする。治療は7週間続き、インターフェロンの投与を全く包含しない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者(再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない)となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染していてもよい。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対

10

20

30

40

50

しても有効となり得る。D A A は、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各 D A A は、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。例えば、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 2 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも 2 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも 2 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 2 種の H C V プロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 2 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の N S 5 A 阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、化合物 1（またはその塩）および化合物 2（またはその塩）の組み合わせである。化合物 1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、化合物 1（またはその塩）および化合物 3（またはその塩）の組み合わせである。化合物 1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、化合物 1（またはその塩）および化合物 4（またはその塩）の組み合わせである。化合物 1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、化合物 1（またはその塩）、化合物 2（またはその塩）および化合物 4（またはその塩）の組み合わせである。化合物 1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、化合物 1（またはその塩）、化合物 3（またはその塩）および化合物 4（またはその塩）の組み合わせである。化合物 1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および P S I - 9 3 8 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および T M C - 4 3 5 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、T M C - 4 3 5 およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、B I - 2 0 1 3 3 5 および B I - 2 0 7 1 2 7 を含む。さらにまた

10

20

30

40

50

別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよびVX-222を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル（とリトナビル）およびR7128を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-650032（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、BMS-650032（アスナプレビル）およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032（アスナプレビル）およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、化合物1（とリトナビル）および化合物4を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI-7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

#### 【0084】

さらに別の一例において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCV感染症を治療する方法を特色とする。治療は6週間続き、インターフェロンの投与を全く含まない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染してよい。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV

10

20

30

40

50

NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）または少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物3（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびPSI-938を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびTMC-435を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、TMC-435およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BMS-790052およびBMS-650032を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885、GS-9190およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BI-201335およびBI-207127を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよびVX-222を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885およびGS-9451を含む。さらにま

10

20

30

40

50

た別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル（とリトナビル）およびR7128を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-790052を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-650032（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、BMS-650032（アスナプレビル）およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032（アスナプレビル）およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、化合物1（とリトナビル）および化合物4を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI-7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

#### 【0085】

さらに別の一例において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCV感染症を治療する方法を特色とする。治療は5週間続き、インターフェロンの投与を全く含まない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染していることによりよい。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の

10

20

30

40

50

組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物3（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および P S I - 9 3 8 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および T M C - 4 3 5 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、T M C - 4 3 5 およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、B I - 2 0 1 3 3 5 および B I - 2 0 7 1 2 7 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよび V X - 2 2 2 を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、G S - 5 8 8 5 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル（とリトナビル）および R 7 1 2 8 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 7

10

20

30

40

50

90052を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI-7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

#### 【0086】

さらに別の一例において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCV感染症を治療する方法を特色とする。治療は4週間続き、インターフェロンの投与を全く包含しない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者(再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者(例えば、無応答者)またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない)となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染してよい。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ(例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種の

10

20

30

40

50

ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ)となり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも1種のH C Vプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも1種のH C Vプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のH C Vポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも2種のH C Vポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ(例えば、少なくとも2種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ)となり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも2種のH C Vプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも2種のH C V N S 5 A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも1種のH C Vポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のN S 5 A阻害剤の組み合わせ(例えば、少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ)となり得る。一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物2(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物3(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物2(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物3(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7およびP S I - 9 3 8を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7およびT M C - 4 3 5を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、T M C - 4 3 5およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、B M S - 7 9 0 0 5 2およびB M S - 6 5 0 0 3 2を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0およびG S - 9 4 5 1を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、B I - 2 0 1 3 3 5およびB I - 2 0 7 1 2 7を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、テラプレビルおよびV X - 2 2 2を含む。別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、G S - 5 8 8 5およびG S - 9 4 5 1を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、ダノプレビル(とリトナビル)およびR 7 1 2 8を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7およびB M S - 7 9 0 0 5 2を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7およびB M S - 6 5 0 0 3 2(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のD A Aの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7、B M S - 6 5 0 0 3 2(アスナプレビル)およびB M S - 7 9 0 0 5 2(ダクラタスビル)を包含する

10

20

30

40

50

。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032（アスナプレビル）およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI-7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

#### 【0087】

さらに別の一例において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCVを治療する方法を特色とする。治療は、3週間（または患者の状態に応じてさらにそれ以下）続き、インターフェロンの投与を全く包含しない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者等が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染している。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の

10

20

30

40

50

例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物3（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および P S I - 9 3 8 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および T M C - 4 3 5 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、T M C - 4 3 5 およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、B I - 2 0 1 3 3 5 および B I - 2 0 7 1 2 7 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよび V X - 2 2 2 を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、G S - 5 8 8 5 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル（とリトナビル）および R 7 1 2 8 を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 7 9 0 0 5 2 を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 6 5 0 0 3 2（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7、B M S - 6 5 0 0 3 2（アスナプレビル）および B M S - 7 9 0 0 5 2（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、I N X - 1 8 9 および B M S - 7 9 0 0 5 2（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、I N X - 1 8 9 および B M S - 6 5 0 0 3 2（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAA

10

20

30

40

50

Aの組み合わせは、INX - 189、BMS - 650032（アスナプレビル）およびBMS - 790052（ダクラタスビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX - 189、ダクラタスビルおよびBMS - 791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI - 7977およびGS - 5885を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI - 7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

#### 【0088】

さらに別の一例において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCV感染症を治療する方法を特色とする。治療は24週間続き、インターフェロンの投与を全く包含しない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染してよい。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまた

10

20

30

40

50

は少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ)となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ(例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ)となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物2(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物3(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物2(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物3(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびPSI-938を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびTMC-435を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、TMC-435およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BMS-790052およびBMS-650032を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885、GS-9190およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BI-201335およびBI-207127を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよびVX-222を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル(とリトナビル)およびR7128を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-790052を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325

10

20

30

40

50

を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI-7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

【0089】

さらに別の態様において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCVを治療する方法を特色とする。治療は、13から23週間（例えば、治療期間は、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22または23週間から選択される）続き、インターフェロンの投与を全く包含しない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染しているがよい。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）とな

10

20

30

40

50

り得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物3（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびPSI-938を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびTMC-435を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、TMC-435およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BMS-790052およびBMS-650032を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885、GS-9190およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BI-201335およびBI-207127を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよびVX-222を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル（とリトナビル）およびR7128を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-790052を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-650032（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、BMS-650032（アスナプレビル）およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032（アスナプレビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032（アスナプレビル）およびBMS-790052（ダクラタスビル）を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以

10

20

30

40

50

上のD A Aの組み合わせの代わりに単一のD A Aとして有効量のP S I - 7 9 7 7を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、1 0 0 m gのリトナビルと共に1 0 0または2 0 0 m gの化合物1を1日1回、2 5 m gの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、1 0 0 m gのリトナビルと共に1 5 0 m gまたは2 5 0 m gの化合物1を1日1回、4 0 0 m gの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、1 0 0 m gのリトナビルと共に1 5 0 m gの化合物1を1日1回、4 0 0 m gの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、1 0 0 m gのリトナビルと共に1 0 0または1 5 0 m gの化合物1を1日1回、2 5 m gの化合物4を1日1回、4 0 0 m gの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、1 0 0 m gのリトナビルと共に1 0 0または1 5 0 m gの化合物1を1日1回、2 5 m gの化合物4を1日1回、4 0 0 m gの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1 0 0 0から1 2 0 0 m gを1日2回に分割する。他のD A Aが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

#### 【 0 0 9 0 】

さらに別の一態様において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のD A Aの組み合わせを投与するステップを含む、H C V感染症を治療する方法を特色とする。治療は1 2週間続き、インターフェロンの投与を全く含まない。D A Aおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、H C V遺伝子型1 aもしくはH C V遺伝子型1 b等のH C V遺伝子型1またはH C V遺伝子型2もしくは3に感染してよい。本技術の本態様に係る治療は、他のH C V遺伝子型に対しても有効となり得る。D A Aは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各D A Aは、H C Vプロテアーゼ阻害剤、H C Vポリメラーゼ阻害剤またはH C V N S 5 A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも1種のH C Vプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のH C Vポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のH C Vプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のH C Vプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のH C Vプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも1種のH C Vプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも1種のH C Vプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のH C Vポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のH C V N S 5 A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも2種のH C Vポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも2種のH C Vプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも2種のH C V N S 5 A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のD A Aの組み合わせは、少なくとも1種のH C Vポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のN S 5 A阻害剤の組み合わせ

10

20

30

40

50

(例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ)となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物2(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物3(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物2(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物3(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびPSI-938を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびTMC-435を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、TMC-435およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BMS-790052およびBMS-650032を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885、GS-9190およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BI-201335およびBI-207127を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよびVX-222を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル(とリトナビル)およびR7128を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI-7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合

10

20

30

40

50

物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに含まれてもよい。

10

#### 【0091】

さらに別の態様において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCV感染症を治療する方法を特色とする。治療は11週間続き、インターフェロンの投与を全く含まない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染しているよい。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもし

20

30

40

50

くはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ)となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物2(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物3(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物2(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物3(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および P S I - 9 3 8 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および T M C - 4 3 5 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、T M C - 4 3 5 およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、B I - 2 0 1 3 3 5 および B I - 2 0 7 1 2 7 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよび V X - 2 2 2 を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、G S - 5 8 8 5 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル(とリトナビル)および R 7 1 2 8 を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 7 9 0 0 5 2 を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7、B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、I N X - 1 8 9 および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、I N X - 1 8 9 および B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、I N X - 1 8 9、B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル)および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、I N X - 1 8 9、ダクラタスビルおよび B M S - 7 9 1 3 2 5 を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および G S - 5 8 8 5 を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバピリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量の P S I - 7 9 7 7 を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与する

10

20

30

40

50

ステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバビリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

【0092】

さらに別の態様において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCV感染症を治療する方法を特色とする。治療は10週間続き、インターフェロンの投与を全く包含しない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、治療未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染している。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも2種のヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）の組

10

20

30

40

50

み合わせである。化合物 1 (またはその塩) は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、化合物 1 (またはその塩) および化合物 4 (またはその塩) の組み合わせである。化合物 1 (またはその塩) は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、化合物 1 (またはその塩)、化合物 2 (またはその塩) および化合物 4 (またはその塩) の組み合わせである。化合物 1 (またはその塩) は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、化合物 1 (またはその塩)、化合物 3 (またはその塩) および化合物 4 (またはその塩) の組み合わせである。化合物 1 (またはその塩) は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および P S I - 9 3 8 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および T M C - 4 3 5 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、T M C - 4 3 5 およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、B M S - 7 9 0 0 5 2 および B M S - 6 5 0 0 3 2 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、G S - 5 8 8 5、G S - 9 1 9 0 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、B I - 2 0 1 3 3 5 および B I - 2 0 7 1 2 7 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、テラプレビルおよび V X - 2 2 2 を含む。別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、G S - 5 8 8 5 および G S - 9 4 5 1 を含む。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、ダノプレビル (とリトナビル) および R 7 1 2 8 を包含する。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 7 9 0 0 5 2 を包含する。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル) を包含する。さらに別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7、B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル) および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル) を包含する。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、I N X - 1 8 9 および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル) を包含する。さらにまた別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、I N X - 1 8 9 および B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル) を包含する。さらに別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、I N X - 1 8 9、B M S - 6 5 0 0 3 2 (アスナプレビル) および B M S - 7 9 0 0 5 2 (ダクラタスビル) を包含する。さらに別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、I N X - 1 8 9、ダクラタスビルおよび B M S - 7 9 1 3 2 5 を包含する。さらに別の一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、P S I - 7 9 7 7 および G S - 5 8 8 5 を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に、2 種以上の D A A の組み合わせの代わりに単一の D A A として有効量の P S I - 7 9 7 7 を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、1 0 0 m g のリトナビルと共に 1 0 0 または 2 0 0 m g の化合物 1 を 1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4 を 1 日 1 回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、1 0 0 m g のリトナビルと共に 1 5 0 m g または 2 5 0 m g の化合物 1 を 1 日 1 回、4 0 0 m g の化合物 2 を 1 日 2 回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、1 0 0 m g のリトナビルと共に 1 5 0 m g の化合物 1 を 1 日 1 回、4 0 0 m g の化合物 3 を 1 日 1 回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、1 0 0 m g のリトナビルと共に 1 5 0 m g の化合物 1 を 1 日 1 回、4 0 0 m g の化合物 3 を 1 日 2 回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、1 0 0 m g のリトナビルと共に 1 0 0 または 1 5 0 m g の化合物 1 を 1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4 を 1 日 1 回、4 0 0 m g の化合物 2 を 1 日 2 回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、1 0 0 m g のリトナビルと共に 1 0 0 または 1 5 0 m g の化合物 1 を 1 日 1 回、2 5 m g の化合物 4 を 1 日 1 回、4 0 0 m g の化合物 3 を 1 日 2 回投与するステップを含む。リバビリンは、患

10

20

30

40

50

者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに含まれてもよい。

【0093】

さらに別の態様において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の2種以上のDAAの組み合わせを投与するステップを含む、HCV感染症を治療する方法を特色とする。治療は9週間続き、インターフェロンの投与を全く含まない。DAAおよびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、インターフェロン未経験患者、治療経験患者（再発者、インターフェロン部分応答者、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）またはインターフェロンを服用できない患者が挙げられるがこれらに限定されない）となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、HCV遺伝子型1aもしくはHCV遺伝子型1b等のHCV遺伝子型1またはHCV遺伝子型2もしくは3に感染しているよい。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。DAAは、ほぼ同時期にまたは異なる時期に投与されてよく、単一の製剤において同時処方されても、異なる組成物において処方されてもよい。各DAAは、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCVポリメラーゼ阻害剤またはHCV NS5A阻害剤から選択され得る。例えば、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも2種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCVプロテアーゼ阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも2種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤および少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ）となり得る。一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物2（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物3（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）および化合物4（またはその塩）の組み合わせである。化合物1（またはその塩）は、リトナビルと同時処方され得る。さらなる一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1（またはその塩）、化合物2（またはその塩）および化合物4（またはそ

10

20

30

40

50

の塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、化合物1(またはその塩)、化合物3(またはその塩)および化合物4(またはその塩)の組み合わせである。化合物1(またはその塩)は、リトナビルと同時処方され得る。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびPSI-938を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびTMC-435を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、TMC-435およびダクラタスビルを含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BMS-790052およびBMS-650032を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885、GS-9190およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、BI-201335およびBI-207127を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビルおよびVX-222を含む。別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、GS-5885およびGS-9451を含む。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル(とリトナビル)およびR7128を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-790052を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189およびBMS-650032(アスナプレビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、BMS-650032(アスナプレビル)およびBMS-790052(ダクラタスビル)を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、メリシタピンおよびダノプレビルを包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、INX-189、ダクラタスビルおよびBMS-791325を包含する。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、PSI-7977およびGS-5885を包含する。さらに別の一例において、本方法は、処置を必要とする患者に、有効量のリバピリンと共に、2種以上のDAAの組み合わせの代わりに単一のDAAとして有効量のPSI-7977を投与するステップを含む。さらに別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または200mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回投与するステップを含む。さらにまた別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgまたは250mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日1回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に150mgの化合物1を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物2を1日2回投与するステップを含む。別の一例において、本方法は、100mgのリトナビルと共に100または150mgの化合物1を1日1回、25mgの化合物4を1日1回、400mgの化合物3を1日2回投与するステップを含む。リバピリンは、患者の重量に基づき投与されてよく、多くの場合、1000から1200mgを1日2回に分割する。他のDAAが本技術の本態様に係る治療レジメンに包含されてもよい。

#### 【0094】

別の一実施形態において、本技術は、12週間以下(例えば、11週間以下)、好まし

10

20

30

40

50

くは8週間以下の期間、毎日2種のDAAとリバビリンの投与を含む、インターフェロンを用いない治療であって、2種のDAAが、HCVポリメラーゼ阻害剤、例えばPSI-7977およびNS5A阻害剤、例えばBMS-790052を包含する治療を提供する。

【0095】

一部の実施形態において、本技術は、インターフェロンの不在下で、12週間以下、好ましくは8週間以下の期間、毎日HCVプロテアーゼ阻害剤およびHCVポリメラーゼ阻害剤を対象に投与するステップを含む、対象におけるC型肝炎ウイルス感染症を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、リトナビル（またはその均等物）は、1つまたは複数のプロテアーゼ阻害剤と同時投与されて、プロテアーゼ阻害剤の薬物動態を改善する。治療は、患者へのリバビリンの投与をさらに含む。一部の実施形態において、HCVポリメラーゼ阻害剤は、少なくとも1種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤または少なくとも1種の非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤である。一部の実施形態において、ヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および非ヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の両方が投与されてよい。

10

【0096】

本明細書に記載されている本技術の方法は、未経験患者または治療経験患者の治療に用いられ得る。治療経験患者は、インターフェロン非応答者、部分応答者（そのHCV RNAレベルは減少したが検出不能にはならなかった患者）および再発者（療法の中にHCV RNAの検出不能レベルを達成したがリバウンドした患者）を包含する。本技術の方法は、インターフェロン治療の候補ではない患者の治療に用いてもよい。インターフェロン治療の候補ではない患者として、次の群のうち1つまたは複数挙げられるがこれらに限定されない。インターフェロン不耐性患者、インターフェロン治療を拒否した患者、インターフェロンの服用を妨げる病状の患者およびインターフェロンの服用により副作用または感染症のリスクが増加する患者。

20

【0097】

一部の実施形態において、チトクロムP-450阻害剤、例えばリトナビルは、プロテアーゼ阻害剤（例えば、化合物1（またはその医薬として許容される塩））と同一または別個の医薬品組成物において投与されて、薬物動態を改善する。チトクロムP450阻害剤は、化合物1等、一部のプロテアーゼ阻害剤の代謝を低下させ、これによりプロテアーゼ阻害剤、例えば化合物1の薬物動態およびバイオアベイラビリティを改善する。より好ましくは、化合物1（またはその医薬として許容される塩）は、同一剤形においてリトナビルと同時処方される。リトナビルの代わりにコピシタット等、他のチトクロムP450阻害剤が投与されて、化合物1（またはその医薬として許容される塩）の薬物動態を増強することもできる。

30

【0098】

リトナビル等、チトクロムP450の阻害剤は、同一または異なる組成物において逐次的にまたは同時にDAAと同時投与され得る。一部の実施形態において、チトクロムP450阻害剤は、DAAのうち少なくとも1種の薬物動態を改善するために投与される。いかなる理論にも制約されないが、チトクロムP450阻害剤は、DAAと同時投与されると、HCVの耐性株の発生を低下させて、これにより、より短い治療における有効性をもたらすこともできる。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤1と同時投与される。一部の実施形態において、リトナビルは、同一組成物において治療剤1と同時投与される。

40

【0099】

一部の実施形態において、本技術は、インターフェロンの不在下で8週間以下または8週間未満の治療過程において、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤とリバビリンを投与するステップを含む、HCV感染症を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、HCVポリメラーゼ阻害剤は、化合物1（またはその医薬として許容される塩）である。

50

## 【0100】

一部の実施形態において、本技術は、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンをこのような治療を必要とする患者に投与するステップを含む、インターフェロンを用いずにHCV感染症を治療する方法であって、少なくとも2種のDAAが、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤を包含する方法を提供する。一部の実施形態において、少なくとも2種のDAAは、治療剤1と少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤を包含する。一部の実施形態において、HCVポリメラーゼ阻害剤は、少なくとも1種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤である。一部の実施形態において、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤は、治療剤2もしくは治療剤3またはそれらの組み合わせである。

10

## 【0101】

一部の実施形態において、本技術は、HCVプロテアーゼ阻害剤、好ましくは治療剤1と、少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤をこのような治療を必要とする患者に投与するステップを含む、インターフェロンを用いずにHCV感染症を治療する方法を提供する。一部の実施形態において、NS5A阻害剤は治療剤4である。

## 【0102】

本技術の一部の実施形態において、インターフェロンを投与せずに少なくとも3種のDAAおよびリバビリンを対象に8週間以下投与するステップを含む、インターフェロンを用いずにHCV感染症を治療する方法が提供される。少なくとも3種のDAAは、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤となり得る。好ましい実施形態において、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤は、治療剤1であり、少なくとも1種のポリメラーゼ阻害剤は、治療剤2または治療剤3であり、少なくとも1種のNS5A阻害剤は、治療剤4である。

20

## 【0103】

好ましいHCVプロテアーゼ阻害剤として、治療剤1、テラプレビル(VerteX)、ボセプレビル(Merck)、BI-201335(Boehringer Ingelheim)、GS-9451(Gilead)およびBMS-650032(BMS)が挙げられるがこれらに限定されない。他の適切なプロテアーゼ阻害剤として、ACH-1095(Achillion)、ACH-1625(Achillion)、ACH-2684(Achillion)、AVL-181(Avila)、AVL-192(Avila)、BMS-650032(BMS)、ダノプレビル(RG7227/ITMN-191,Roche)、GS-9132(Gilead)、GS-9256(Gilead)、IDX-136(Idenix)、IDX-316(Idenix)、IDX-320(Idenix)、MK-5172(Merck)、ナルラプレビル(narlaprevir)(Schering-Plough Corp)、PHX-1766(Phenomix)、TMC-435(Tibotec)、パニプレビル(MK-7009、Merck)、VBY708(Virobay)、VX-500(VerteX)、VX-813(VerteX)、VX-985(VerteX)またはそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

30

## 【0104】

本技術において用いるための好ましい非ヌクレオシドHCVポリメラーゼ阻害剤として、治療剤2、治療剤3、GS-9190(Gilead)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)およびVX-222(VCH-222)(VerteX&ViraChem)が挙げられるがこれらに限定されない。好ましいヌクレオチドHCVポリメラーゼ阻害剤として、PSI-7977(Pharmasset)およびPSI-938(Pharmasset)が挙げられるがこれらに限定されない。適切なHCVポリメラーゼ阻害剤の他の適切で非限定的な例として、ANA-598(Anadys)、BI-207127(Boehringer Ingelheim)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、BMS-791325(BMS)、フィリブビル(filibuvir)、GL59728(Glaxo)、GL6

40

50

0667 (Glaxo)、GS-9669 (Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281 (Merck)、テゴブビル、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-759 (Vertex)、GS-6620 (Gilead)、IDX-102 (Idenix)、IDX-184 (Idenix)、INX-189 (Inhibitex)、MK-0608 (Merck)、RG7128 (Roche)、TMC64912 (Medivir)、GSK625433 (GlaxoSmithKline)、BCX-4678 (BioCryst)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex) またはそれらの組み合わせが挙げられる。ポリメラーゼ阻害剤は、GS-6620 (Gilead)、IDX-102 (Idenix)、IDX-184 (Idenix)、INX-189 (Inhibitex)、MK-0608 (Merck)、PSI-7977 (Pharmasset)、PSI-938 (Pharmasset)、RG7128 (Roche)、TMC64912 (Medivir)、ALS-2200 (Alios BioPharma/Vertex)、ALS-2158 (Alios BioPharma/Vertex) またはそれらの組み合わせ等、ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤となり得る。ポリメラーゼ阻害剤は、PF-00868554 (Pfizer)、ANA-598 (Anadys)、BI-207127 (Boehringer Ingelheim)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、BMS-791325 (BMS)、フィリブビル、GL59728 (Glaxo)、GL60667 (Glaxo)、GS-9669 (Gilead)、IDX-375 (Idenix)、MK-3281 (Merck)、テゴブビル、TMC-647055 (Tibotec)、VCH-759 (Vertex & ViraChem)、VCH-916 (ViraChem)、VX-222 (VCH-222) (Vertex & ViraChem)、VX-759 (Vertex) またはそれらの組み合わせ等、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤であってもよい。

【0105】

好ましいNS5A阻害剤として、治療剤4、BMS-790052 (BMS) およびGS-5885 (Gilead) が挙げられるがこれらに限定されない。適切なNS5A阻害剤の非限定的な例として、GSK62336805 (GlaxoSmithKline)、ACH-2928 (Achillion)、AZD2836 (Astra-Zeneca)、AZD7295 (Astra-Zeneca)、BMS-790052 (BMS)、BMS-824393 (BMS)、GS-5885 (Gilead)、PPI-1301 (Presidio)、PPI-461 (Presidio)、A-831 (Arrow Therapeutics)、A-689 (Arrow Therapeutics) またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0106】

適切なシクロフィリン阻害剤の非限定的な例として、アリスポリビル (Novartis & Debiopharm)、NM-811 (Novartis)、SCY-635 (Scynexis) またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0107】

適切なHCV侵入阻害剤の非限定的な例として、ITX-4520 (iTherx)、ITX-5061 (iTherx) またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0108】

本方法に適切な他のDAA薬の特定の例として、AP-H005、A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害剤)、A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害剤)、INX08189 (Inhibitex) (ポリメラーゼ阻害剤)、ITMN-191 (Intermune/Roche) (NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤)、VBY-376 (プロテアーゼ阻害剤) (Virobay)、ACH-1625 (Achillion、プロテアーゼ阻害剤)、IDX136 (

I d e n i x、プロテアーゼ阻害剤)、I D X 3 1 6 ( I d e n i x、プロテアーゼ阻害剤)、V X - 8 1 3 ( V e r t e x )、S C H 9 0 0 5 1 8 ( S c h e r i n g - P l o u g h )、T M C - 4 3 5 ( T i b o t e c )、I T M N - 1 9 1 ( I n t e r m u n e、R o c h e )、M K - 7 0 0 9 ( M e r c k )、I D X - P I ( N o v a r t i s )、R 7 1 2 8 ( R o c h e )、P F - 8 6 8 5 5 4 ( P f i z e r ) (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤)、P F - 4 8 7 8 6 9 1 ( P f i z e r )、I D X - 1 8 4 ( I d e n i x )、I D X - 3 7 5 ( I d e n i x、N S 5 B ポリメラーゼ阻害剤)、P P I - 4 6 1 ( P r e s i d i o )、B I L B - 1 9 4 1 ( B o e h r i n g e r I n g e l h e i m )、G S - 9 1 9 0 ( G i l e a d )、B M S - 7 9 0 0 5 2 ( B M S )、C T S - 1 0 2 7 ( C o n a t u s )、G S - 9 6 2 0 ( G i l e a d )、P F - 4 8 7 8 6 9 1 ( P f i z e r )、R O 5 3 0 3 2 5 3 ( R o c h e )、A L S - 2 2 0 0 ( A l i o s B i o P h a r m a / V e r t e x )、A L S - 2 1 5 8 ( A l i o s B i o P h a r m a / V e r t e x )、G S K 6 2 3 3 6 8 0 5 ( G l a x o S m i t h K l i n e ) またはそれらのいずれかの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

10

## 【0109】

一部の実施形態において、本技術は、1 a または 1 b 等、遺伝子型 1 の H C V 感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、このような患者に、少なくとも 2 種の D A A およびリバビリンの組み合わせを 1 2 週間以下、好ましくは 8 週間以下投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を含まない。1 a または 1 b 等、遺伝子型 1 の感染症患者は、インターフェロンなしの少なくとも 2 種の D A A の組み合わせにより治療され得、少なくとも 2 種の D A A は、治療剤 1 および治療剤 2 とリバビリンを包含する。治療剤 1 および治療剤 2 とリバビリンは、1 2 週間以下(例えば、1 2 週間の期間)、好ましくは 8 週間以下(例えば、8 週間の期間)の治療期間の後に S V R (例えば、S V R 8、S V R 1 2、S V R 1 6 または S V R 2 4)をもたらすのに治療上有効な量で投与され得る。患者は、治療未経験患者または治療経験 H C V 患者となり得る。治療期間は、1 2 週間以下(1 1 週間以下、1 0 週間以下、9 週間以下、好ましくは、8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下等が挙げられるがこれらに限定されない)、例えば、1 2 週間の期間または 8 週間の期間となり得る。治療剤 1 の 1 日当たりの総投薬量は、例えば、約 1 0 0 m g、約 1 1 0 m g、約 1 2 0 m g、約 1 2 5 m g、約 1 3 0 m g、約 1 4 0 m g、約 1 5 0 m g、約 1 6 0 m g、約 1 7 0 m g、約 1 8 0 m g、約 1 9 0 m g、約 2 0 0 m g、約 2 1 0 m g、約 2 2 0 m g、約 2 3 0 m g、約 2 4 0 m g、約 2 5 0 m g、約 2 6 0 m g、約 2 7 0 m g または約 3 0 0 m g となり得るがこれらに限定されない。治療剤 2 は、上述の治療剤 1 の投薬量のいずれかの治療剤 1 と共に投与され得る。治療剤 2 の 1 日当たりの総投薬量は、例えば、約 4 0 0 m g、約 5 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、約 9 0 0 m g、約 1 0 0 0 m g、約 1 5 0 0 m g または 1 8 0 0 m g となり得るがこれらに限定されない。適切には、リバビリンは、上述の投薬量のいずれかの治療剤 1 および治療剤 2 に関連して投与され得る。リバビリンの適切な 1 日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者 < 7 5 k g に対し 1 日当たり約 1 0 0 0 m g または患者 7 5 k g に対し 1 日当たり約 1 2 0 0 m g 等、約 8 0 0 m g から約 1 2 0 0 m g が挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤 1 と同時投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1 日当たり約 5 0 m g から約 4 0 0 m g、好ましくは、1 日当たり約 1 0 0 m g が挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

40

## 【0110】

一部の実施形態において、本技術は、遺伝子型 2 または 3 の H C V 感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、1 2 週間以下(例えば、1 2 週間の期間)、好ましくは 8 週間以下(例えば、8 週間の期間)、このような患者に、少なくとも 2 種の D A A およびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を含まない。遺伝子型 2 または 3 の H C V 感染症患者は、インターフェロンなし

50

の少なくとも2種のDAAの組み合わせにより治療され得、少なくとも2種のDAAは、治療剤1および治療剤2とリバビリンを包含する。治療剤1および治療剤2は、12週間以下、好ましくは8週間以下の治療期間でSVR（例えば、SVR8、SVR12、SVR16またはSVR24）をもたらすのに治療上有効な量で投与され得る。患者は、治療未経験HCV患者または治療経験HCV患者となり得る。治療期間は、12週間以下（11週間以下、10週間以下、9週間以下、好ましくは、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下等が挙げられるがこれらに限定されない）、例えば、12週間の期間または8週間の期間となり得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤2は、上述の投薬量のいずれかの治療剤1に関連して投与され得る。治療剤2の1日当たりの総投薬量は、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1500mgまたは1800mgとなり得るがこれらに限定されない。適切には、リバビリンは、上述の適切な投薬量のいずれかの組み合わせの治療剤1および治療剤2に関連して投与され得る。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者<75kgに対し1日当たり約1000mgまたは患者75kgに対し1日当たり約1200mg等、約800mgから約1200mgが挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤1と同時に投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1日当たり約50mgから約400mg、好ましくは、1日当たり約100mgが挙げられる。

#### 【0111】

一部の実施形態において、本技術は、HCV感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12週間以下（例えば、12週間の期間）、好ましくは8週間以下（例えば、8週間の期間）、このような患者に少なくとも2種のDAAおよびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を包含しない。組み合わせは、治療剤1、治療剤2およびリバビリンを含む。適切には、患者は、治療未経験患者、治療経験患者またはインターフェロン非応答者となり得る。一部の実施形態において、患者は、遺伝子型1a等、HCV遺伝子型1に感染している。一部の実施形態において、患者は、HCV遺伝子型1bに感染している。一部の実施形態において、患者は、2aまたは2b等、HCV遺伝子型2または3に感染している。一部の他の実施形態において、患者は、HCV遺伝子型3aに感染している。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。治療期間は、12週間以下、好ましくは8週間以下（11週間以下、10週間以下、9週間以下、好ましくは、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下等が挙げられるがこれらに限定されない）、例えば、12週間の期間または8週間の期間となり得る。治療剤1および治療剤2は、12週間以下、好ましくは8週間以下の治療期間の後に、SVR（例えば、SVR8、SVR12、SVR16またはSVR24）をもたらすのに治療上有効な量で投与され得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤2は、上述の投薬量のいずれかの治療剤1と共に投与され得る。治療剤2の1日当たりの総投薬量は、例えば、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mgとなり得るがこれらに限定されない。適切には、リバビリンは、上述の投薬量のいずれかの組み合わせの治療剤1および治療剤2に関連して投与され得る。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者

10

20

30

40

50

< 75 kg に対し 1 日当たり約 1000 mg または患者 75 kg に対し 1 日当たり約 1200 mg 等、約 800 mg から約 1200 mg が挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 1 2 】

一部の実施形態において、本技術は、インターフェロン治療の候補ではない H C V 感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12 週間以下（例えば、12 週間の期間）、好ましくは 8 週間以下（例えば、8 週間の期間）、このような患者に、少なくとも 2 種の D A A およびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を包含しない。インターフェロン治療の候補ではない患者として、次の群のうち 1 つまたは複数 が挙げられるがこれらに限定されない。インターフェロン不耐性患者、インターフェロン治療を拒否する患者、インターフェロンの服用を妨げる病状の患者およびインターフェロンの服用により副作用または感染症のリスクが増加する患者。インターフェロン治療の非候補は、H C V 遺伝子型 1 または 2、例えば、遺伝子型 1 a または 1 b に感染している。インターフェロン治療の非候補は、H C V 遺伝子型 2、例えば、遺伝子型 2 a または 2 b に感染している。本技術の本態様に係る治療は、他の H C V 遺伝子型に対しても有効となり得る。一部の実施形態において、インターフェロン治療の非候補の患者は、12 週間以下（11 週間以下、10 週間以下、9 週間以下、好ましくは、8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下等が挙げられるがこれらに限定されない）の治療期間、例えば、12 週間の期間または 8 週間の期間、インターフェロンなしリバビリンありで少なくとも 2 種の D A A の組み合わせにより治療され得る。少なくとも 2 種の D A A は、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤を包含する。適切には、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤は、治療剤 1 となり得、少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤は、治療剤 2 となり得る。治療剤 1 および治療剤 2 は、12 週間以下、好ましくは 8 週間以下の治療期間の後に S V R をもたらずのに治療上有効な量が投与され得る。治療剤 1 の 1 日当たりの総投薬量は、例えば、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg または約 300 mg となり得るがこれらに限定されない。治療剤 2 は、治療剤 1 と共に投与され、治療剤 1 は、上述の投薬量のいずれかで投与される。治療剤 2 の 1 日当たりの総投薬量は、例えば、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg または約 1000 mg となり得るがこれらに限定されない。適切には、リバビリンは、上述の投薬量のいずれかの治療剤 1 および治療剤 2 に関連して投与され得る。リバビリンの適切な 1 日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者 < 75 kg に対し 1 日当たり約 1000 mg または患者 75 kg に対し 1 日当たり約 1200 mg 等、約 800 mg から約 1200 mg が挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 1 1 3 】

別の態様において、本技術は、H C V 感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12 週間以下（例えば、12 週間の期間）、好ましくは 8 週間以下（例えば、8 週間の期間）、このような患者に少なくとも 2 種の D A A およびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を包含しない。組み合わせは、治療剤 1、治療剤 2、治療剤 4 およびリバビリンを含む。一部の実施形態において、患者は、遺伝子型 1 a 等、H C V 遺伝子型 1 に感染している。本技術の本態様に係る治療は、他の H C V 遺伝子型に対しても有効となり得る。治療期間は、12 週間以下（11 週間以下、10 週間以下、9 週間以下、好ましくは、8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下等が挙げられるがこれらに限定されない）、例えば、12 週間の期間または 8 週間の期間となり得る。治療剤 1、治療剤 2 および治療剤 3 は、12 週間以下、好ましくは 8 週間以下の治療期間の後に、S V R（例えば、S V R 8、S V R 12、S V R 16 または S V R 24）をもたらずのに有効な量で提供さ

10

20

30

40

50

れ得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤2は、治療剤1と共に投与され得、治療剤1は、上述の投薬量のいずれかで投与される。治療剤2の1日当たりの総投薬量は、例えば、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mgまたは約1000mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤4は、治療剤1および治療剤2と組み合わせて提供され得、治療剤1および治療剤2は、上述の治療剤1および治療剤2の投薬量のうちいずれかの組み合わせが投与される。治療剤4は、約5mgから約350mg、好ましくは、約5mgから約300mg、より好ましくは、約25mgから約200mgの量の治療剤4の1日当たりの総用量で、治療剤1および治療剤2と組み合わせて提供され得る。治療剤4の1日当たりの総投薬量は、例えば、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mgまたは約100mgとなり得るがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤1と同時に投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1日当たり約50mgから約400mg、好ましくは、1日当たり約100mgが挙げられる。適切には、リバビリンは、治療剤1、治療剤2および治療剤4に関連して投与され得、治療剤1、治療剤2および治療剤4は、上述の投薬量のうちいずれかの組み合わせで投与される。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づきことができ、例えば、患者<75kgに対し1日当たり約1000mgまたは患者75kgに対し1日当たり約1200mg等、約800mgから約1200mgが挙げられるがこれらに限定されない。適切には、一部の実施形態において、患者は、治療未経験患者、治療経験患者またはインターフェロン非応答者となり得る。

#### 【0114】

一部の実施形態において、本技術は、遺伝子型1aまたは1b等、遺伝子型1のHCV感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、このような患者に、少なくとも2種のDAAおよびリバビリンの組み合わせを12週間以下(例えば、12週間の期間)、好ましくは8週間以下(例えば、8週間の期間)投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を包含しない。組み合わせは、治療剤1、治療剤3およびリバビリンを含む。治療期間は、12週間以下(11週間以下、10週間以下、9週間以下、好ましくは、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下等が挙げられるがこれらに限定されない)、例えば、12週間の期間または8週間の期間となり得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤3は、治療剤1に関連して投与され得、治療剤1は、上述の投薬量のうちいずれかで投与される。治療剤3は、治療剤1と組み合わせて提供され得る。治療剤3の1日当たりの総投薬量は、例えば、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mgまたは1000mgとなり得るがこれらに限定されない。リバビリンは、治療剤1および治療剤3と同時にまたは別々に投与され得、治療剤1および治療剤3は、上に記す治療剤1または治療剤3の適切な投薬量のいずれかで投与され得る。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づきことができ、例え

10

20

30

40

50

ば、患者 < 75 kg に対し 1 日当たり約 1000 mg または患者 75 kg に対し 1 日当たり約 1200 mg 等、約 800 mg から約 1200 mg が挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤 1 と同時投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1 日当たり約 50 mg から約 400 mg、好ましくは、1 日当たり約 100 mg が挙げられる。

#### 【0115】

一部の実施形態において、本技術は、遺伝子型 2 a、2 b または 3 a 等、遺伝子型 2 または 3 の HCV 感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12 週間以下（例えば、12 週間の期間）、好ましくは 8 週間以下（例えば、8 週間の期間）、このような患者に少なくとも 2 種の DAA およびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を包含しない。組み合わせは、治療剤 1、治療剤 3 およびリバビリンを含む。治療期間は、12 週間以下（11 週間以下、10 週間以下、9 週間以下、好ましくは、8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下等が挙げられるがこれらに限定されない）、例えば、12 週間の期間または 8 週間の期間となり得る。治療剤 1 および治療剤 3 およびリバビリンは、12 週間以下、好ましくは 8 週間以下の治療期間において SVR（例えば、SVR 8、SVR 12、SVR 16 または SVR 24）をもたらすのに治療上有効な量で投与され得る。治療剤 1 の 1 日当たりの総投薬量は、例えば、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg または約 300 mg となり得るがこれらに限定されない。治療剤 3 は、治療剤 1 と共に投与され得、治療剤 1 は、上述の投薬量のうちいずれかで投与される。治療剤 3 は、治療剤 1 と組み合わせで提供され得る。治療剤 3 の 1 日当たりの総投薬量は、例えば、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg、約 350 mg、約 360 mg、約 370 mg、約 380 mg、約 390 mg、約 400 mg、約 410 mg、約 420 mg、約 430 mg、約 440 mg、約 450 mg、約 460 mg、約 470 mg、約 480 mg、約 490 mg、約 500 mg、約 510 mg、約 520 mg、約 530 mg、約 540 mg、約 550 mg、約 560 mg、約 570 mg、約 580 mg、約 590 mg、約 600 mg、約 610 mg、約 620 mg、約 630 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg または約 1000 mg となり得るがこれらに限定されない。リバビリンは、治療剤 1 および治療剤 3 と同時または別々に投与され得、治療剤 1 および治療剤 3 は、上に記す治療剤 1 または治療剤 3 の投薬量のうちいずれかの組み合わせで投与され得る。リバビリンの適切な 1 日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者 < 75 kg に対し 1 日当たり約 1000 mg または患者 75 kg に対し 1 日当たり約 1200 mg 等、約 800 mg から約 1200 mg が挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤 1 と同時投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1 日当たり約 50 mg から約 400 mg、好ましくは、1 日当たり約 100 mg が挙げられる。

#### 【0116】

一部の実施形態において、本技術は、HCV 感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12 週間以下（例えば、12 週間の期間）、好ましくは 8 週間以下（例えば、8 週間の期間）、このような患者に少なくとも 2 種の DAA およびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を包含しない。組み合わせは、治療剤 1、治療剤 3 およびリバビリンを含む。適切には、患者は、治療未経験患者、治療経験患者またはインターフェロン非応答者となり得る。一部の実施形態において、患者は、遺伝子型 1 a 等、HCV 遺伝子型 1 に感染している。一部の実施形態において、患者は、HCV 遺伝子型 1 b に感染している。一部の他の実施形態において、患者は、2 a または 2 b 等、HCV 遺伝子型 2 または 3 に感染している。一部の他の実施形態

10

20

30

40

50

において、患者は、HCV遺伝子型3aに感染している。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。治療期間は、12週間以下（11週間以下、10週間以下、9週間以下、好ましくは、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下等が挙げられるがこれらに限定されない）、例えば、12週間の期間または8週間の期間となり得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤3は、治療剤1に関連して投与され得、治療剤1は、上述の投薬量のいずれか 10  
かで投与される。治療剤3は、治療剤1と組み合わせて提供され得る。治療剤3の1日当たりの総投薬量は、例えば、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mgまたは約1000mgとなり得るがこれらに限定されない。リバビリンは、治療剤1および治療剤3と同時にまたは別々に投与され得、治療剤1および治療剤3は、上に記す適切な投薬量のうちいずれかの組み合わせで投与され得る。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者<75kgに対し1日当たり約1000mgまたは患者75kgに対し1日当たり約1200mg等、約800mgから約1200mgが挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤1と同時に投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1日当たり約50mgから約400mg、好ましくは、1日当たり約100mgが挙げられる。

#### 【0117】

一部の実施形態において、本技術は、インターフェロン治療の候補ではないHCV感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12週間以下（例えば、12週間の期間）、好ましくは8週間以下（例えば、8週間の期間）、このような患者に少なくとも2種のDAAおよびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を包含しない。組み合わせは、治療剤1、治療剤3およびリバビリンを含む。インターフェロン治療の候補ではない患者として、次の群のうち1つまたは複数 30  
が挙げられるがこれらに限定されない。インターフェロン不耐性患者、インターフェロン治療を拒否する患者、インターフェロンの服用を妨げる病状の患者およびインターフェロンの服用により副作用または感染症のリスクが増加する患者。一部の実施形態において、患者は、遺伝子型1a等、HCV遺伝子型1に感染している。一部の実施形態において、患者は、HCV遺伝子型1bに感染している。一部の他の実施形態において、患者は、2aまたは2b等、HCV遺伝子型2または3に感染している。一部の他の実施形態において、患者は、HCV遺伝子型3aに感染している。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。治療期間は、12週間以下（11週間以下、10週間以下、9週間以下、好ましくは、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下が挙げられるがこれらに限定されない）、例えば、12週間の期間または8週間の期間となり得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤3は、治療剤1と共に投与され得、治療剤1は、上述の投薬量のいずれかで投与され 50

る。治療剤3は、治療剤1と組み合わせて提供され得る。治療剤3の1日当たりの総投薬量は、例えば、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約610mg、約620mg、約630mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mgまたは約1000mgとなり得るがこれらに限定されない。リバビリンは、治療剤1および治療剤3と同時または別々に投与され得、治療剤1および治療剤3は、上に記す治療剤1または治療剤3の投薬量のうちいずれかの組み合わせで投与され得る。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者<75kgに対し1日当たり約1000mgまたは患者75kgに対し1日当たり約1200mg等、約800mgから約1200mgが挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤1と同時に投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1日当たり約50mgから約400mg、好ましくは、1日当たり約100mgが挙げられる。

#### 【0118】

一部の実施形態において、本技術は、1aまたは1b等、HCV遺伝子型1の感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12週間以下（例えば、12週間の期間）、好ましくは8週間以下（例えば、8週間の期間）、このような患者に少なくとも2種のDAAおよびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を包含しない。組み合わせは、治療剤1、治療剤4およびリバビリンを含む。遺伝子型1aまたは1b感染症患者は、インターフェロンなしで少なくとも2種のDAAの組み合わせにより治療され得、少なくとも2種のDAAは、治療剤1および治療剤4とリバビリンを包含する。治療剤1および治療剤4は、12週間以下、好ましくは8週間以下の治療期間において、SVR（例えば、SVR8、SVR12、SVR16またはSVR24）をもたらすのに治療上有効な量で投与され得る。患者は、治療未経験患者または治療経験患者となり得る。治療期間は、12週間以下（11週間以下、10週間以下、9週間以下、好ましくは、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下が挙げられるがこれらに限定されない）、例えば、12週間の期間または8週間の期間となり得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤4は、治療剤1に関連して投与され得、治療剤1は、上述の投薬量のうちいずれかで投与される。治療剤4は、治療剤4の1日当たりの総用量、約25mgから約200mgで、治療剤1と組み合わせて提供され得る。治療剤4の1日当たりの総投薬量は、例えば、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mgまたは約350mgとなり得るがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤1と同時に投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1日当たり約50mgから約400mg、1日当たり好ましくは、約100mgが挙げられる。適切な実施形態において、治療剤1および治療剤4は、1日に1回投与される。適切には、リバビリンは、治療剤1および治療剤4に関連して投与され得、治療剤

10

20

30

40

50

1 および治療剤 4 は、上に詳述されている適切な投薬量のうちいずれかの組み合わせで投与される。リバビリンの適切な 1 日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者 < 75 kg に対し 1 日当たり約 1000 mg または患者 75 kg に対し 1 日当たり約 1200 mg 等、約 800 mg から約 1200 mg が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0119】

10 一部の実施形態において、本技術は、HCV 感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12 週間以下（例えば、12 週間の期間）、好ましくは 8 週間以下（例えば、8 週間の期間）、このような患者に少なくとも 2 種の DAA およびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を含まない。組み合わせは、治療剤 1、治療剤 4 およびリバビリンを含む。患者は、治療未経験患者または治療経験患者となり得る。治療は、12 週間以下（11 週間以下、10 週間以下、9 週間以下、好ましくは、8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下が挙げられるがこれらに限定されない）の期間、例えば、12 週間の期間または 8 週間の期間投与され得る。患者は、HCV 遺伝子型 1a または 1b 等、HCV 遺伝子型 1 を有し得る。他の実施形態において、患者は、HCV 遺伝子型 1b を有し得る。一部の実施形態において、他の HCV 遺伝子型の治療が考慮される。治療剤 1 の 1 日当たりの総投薬量は、例えば、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg または約 300 mg となり得るがこれらに限定されない。治療剤 4 は、上述の投薬量のうちいずれかで治療剤 1 に関連して投与され得る。治療剤 4 は、単独で、または治療剤 1 と組み合わせて提供され得る。治療剤 4 の 1 日当たりの総投薬量は、例えば、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg、約 280 mg、約 290 mg、約 300 mg、約 310 mg、約 320 mg、約 330 mg、約 340 mg または約 350 mg となり得るがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤 1 と同時投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1 日当たり約 50 mg から約 400 mg、好ましくは、1 日当たり約 100 mg が挙げられる。適切な実施形態において、治療剤 1 および治療剤 4 は、1 日に 1 回投与される。一部の実施形態において、治療剤 1 および治療剤 4 は、リバビリンと共に投与される。リバビリンの適切な 1 日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者 < 75 kg に対し 1 日当たり約 1000 mg または患者 75 kg に対し 1 日当たり約 1200 mg 等、約 800 mg から約 1200 mg が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0120】

40 一部の実施形態において、本技術は、HCV 感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12 週間以下（例えば、12 週間の期間）、好ましくは 8 週間以下（例えば、8 週間の期間）、このような患者に少なくとも 2 種の DAA およびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を含まない。組み合わせは、治療剤 1、治療剤 4 およびリバビリンを含む。患者は、治療未経験患者または治療経験患者となり得る。治療は、12 週間以下（11 週間以下、10 週間以下、9 週間以下、好ましくは、8 週間以下、7 週間以下、6 週間以下、5 週間以下、4 週間以下または 3 週間以下が挙げられるがこれらに限定されない）の期間、例えば、12 週間の期間または 8 週間の期間投与され得る。患者は、HCV 遺伝子型 2a 等、HCV 遺伝子型 2 または 3 を有し得る。一部の実施形態において、患者は、HCV 遺伝子型 2b を有し得る。他の実施形態において、患者は、HCV 遺伝子型 3a を有し得る。治療剤 1 の 1 日当たり

10

20

30

40

50

の総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤4は、治療剤1に関連して投与され得、治療剤1は、上述の投薬量のうちいずれかで投与される。治療剤4は、治療剤1と組み合わせて提供され得る。治療剤4の1日当たりの総投薬量は、例えば、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mgまたは約350mgとなり得るがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤1と同時に投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1日当たり約50mgから約400mg、好ましくは、1日当たり約100mgが挙げられる。適切な実施形態において、治療剤1および治療剤4は、1日に1回投与される。一部の実施形態において、治療剤1および治療剤4は、リバビリンと共に投与される。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者<75kgに対し1日当たり約1000mgまたは患者75kgに対し1日当たり約1200mg等、約800mgから約1200mgが挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

#### 【0121】

一部の実施形態において、本技術は、インターフェロン治療の候補ではないHCV感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12週間以下（例えば、12週間の期間）、好ましくは8週間以下（例えば、8週間の期間）、このような患者に少なくとも2種のDAAおよびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を含まない。組み合わせは、治療剤1、治療剤4およびリバビリンを含む。インターフェロン治療の候補ではない患者として、次の群のうち1つまたは複数挙げられるがこれらに限定されない。インターフェロン不耐性患者、インターフェロン治療を拒否する患者、インターフェロンの服用を妨げる病状の患者およびインターフェロンの服用により副作用または感染症のリスクが増加する患者。一部の実施形態において、患者は、遺伝子型1a等、HCV遺伝子型1に感染している。一部の実施形態において、患者は、HCV遺伝子型1bに感染している。一部の他の実施形態において、患者は、2aまたは2b等、HCV遺伝子型2または3に感染している。一部の他の実施形態において、患者は、HCV遺伝子型3aに感染している。本技術の本態様に係る治療は、他のHCV遺伝子型に対しても有効となり得る。治療剤1および治療剤4は、12週間以下、好ましくは8週間以下の治療後に、SVR（例えば、SVR8、SVR12、SVR16またはSVR24）をもたらすのに治療上有効な量で投与され得る。インターフェロン非応答者患者は、部分インターフェロン応答者およびインターフェロンリバウンド患者を包含する。未経験患者、部分応答者、応答者、再発者（すなわち、リバウンド）および無応答者患者の定義のため、GUIDANCE FOR INDUSTRY - CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION: DEVELOPING DIRECT-ACTING ANTIVIRAL AGENTS FOR TREATMENT (FDA、2010年9月、ドラフトガイダンス)を参照されたい。インターフェロン非応答者患者は、無応答者患者も包含する。治療は、12週間以下（11週間以下、10週間以下、9週間以下、好ましくは、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下が挙げられるがこれらに限定されない）の期間、例えば、12週間の期間または8週間の期間投与され得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190

30

40

50

mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤4は、治療剤1と共に投与され得、治療剤1は、上述の投薬量のうちいずれかで投与される。治療剤4は、治療剤1と組み合わせて提供され得る。治療剤4の1日当たりの総投薬量は、例えば、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mgまたは約350mgとなり得るがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤1と同時に投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1日当たり約50mgから約400mg、好ましくは、1日当たり約100mgが挙げられる。適切な実施形態において、治療剤1および治療剤4は、1日に1回投与される。適切には、リバビリンは、治療剤1および治療剤4に関連して投与され得、治療剤1および治療剤4は、上述の適切な投薬量のうちいずれかの組み合わせで投与される。リバビリンの適切な1日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者<75kgに対し1日当たり約1000mgまたは患者75kgに対し1日当たり約1200mg等、約800mgから約1200mgが挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

## 【0122】

一部の実施形態において、本技術は、インターフェロン非応答者（例えば、無応答者）であるHCV感染症患者を治療するための方法を特色とする。本方法は、12週間以下（例えば、12週間の期間）、好ましくは8週間以下（例えば、8週間の期間）、このような患者に少なくとも2種のDAAおよびリバビリンの組み合わせを投与するステップを含み、治療は、インターフェロンの投与を含まない。インターフェロン非応答者患者は、インターフェロンなしリバビリンありで少なくとも2種のDAAの組み合わせにより治療され得、2種のDAAは、治療剤1および治療剤4とリバビリンを包含する。治療剤1および治療剤4は、12週間以下、好ましくは8週間以下の治療期間の後にSVR（例えば、SVR8、SVR12、SVR16またはSVR24）をもたらすのに治療上有効な量で投与され得る。インターフェロン非応答者患者は、部分インターフェロン応答者およびインターフェロンリバウンド患者を包含する。インターフェロン非応答者患者は、1a等、HCV遺伝子型1を有し得る。インターフェロン非応答者患者は、HCV遺伝子型1bを有し得る。インターフェロン非応答者患者は、HCV遺伝子型2a等、HCV遺伝子型2または3を有し得る。一部の実施形態において、患者は、HCV遺伝子型2bを有し得る。他の実施形態において、患者は、HCV遺伝子型3aを有し得る。一部の実施形態において、他のHCV遺伝子型の治療が考慮される。治療は、12週間以下（11週間以下、10週間以下、9週間以下、好ましくは、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下が挙げられるがこれらに限定されない）の期間、例えば、12週間の期間または8週間の期間投与され得る。治療剤1の1日当たりの総投薬量は、例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mgまたは約300mgとなり得るがこれらに限定されない。治療剤4は、治療剤1と共に投与され得、治療剤1は、上述の投薬量のうちいずれかで投与される。治療剤4は、治療剤1と組み合わせて提供され得る。治療剤4の1日当たりの総投薬量は、例えば、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約75mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約2

30

40

50

0 0 m g、約 2 1 0 m g、約 2 2 0 m g、約 2 3 0 m g、約 2 4 0 m g、約 2 5 0 m g、約 2 6 0 m g、約 2 7 0 m g、約 2 8 0 m g、約 2 9 0 m g、約 3 0 0 m g、約 3 1 0 m g、約 3 2 0 m g、約 3 3 0 m g、約 3 4 0 m g または約 3 5 0 m g となり得るがこれらに限定されない。一部の実施形態において、リトナビルは、治療剤 1 と同時投与されても、別々に投与されてもよい。リトナビルの適切な投薬量として、1 日当たり約 5 0 m g から約 4 0 0 m g、好ましくは、1 日当たり約 1 0 0 m g が挙げられる。適切な実施形態において、治療剤 1 および治療剤 4 は、1 日に 1 回投与される。適切には、リバビリンは、治療剤 1 および治療剤 4 に関連して投与され得、治療剤 1 および治療剤 4 は、上述の適切な投薬量のうちいずれかの組み合わせで投与される。リバビリンの適切な 1 日当たりの総投薬量は、患者の重量に基づくことができ、例えば、患者 < 7 5 k g に対し 1 日当たり約 1 0 0 0 m g または患者 7 5 k g に対し 1 日当たり約 1 2 0 0 m g 等、約 8 0 0 m g から約 1 2 0 0 m g が挙げられるがこれらに限定されない。

10

**【 0 1 2 3 】**

したがって、一部の実施形態において、本技術は、処置を必要とする患者に、有効量のリバビリンと共に有効量の 2 種以上の D A A の組み合わせを投与するステップを含む、H C V 感染症を治療する方法を特色とする。治療は、1 2 週間以下、あるいは 1 1 週間以下、あるいは 1 0 週間以下、あるいは 9 週間以下、好ましくは、8 週間以下、あるいは 7 週間以下、あるいは 6 週間以下、あるいは 5 週間以下、あるいは 4 週間以下、あるいは 3 週間以下続き、インターフェロンの投与を全く包含しない。D A A およびリバビリンは、同一または異なる投薬頻度で投与され得る。治療下の患者は、インターフェロン非応答者、インターフェロン部分応答者（インターフェロンにより治療されたときに、その H C V R N A レベルは減少したが検出不能とはならなかった患者）または再発者（療法の間に H C V R N A の検出不能レベルを達成したがリバウンドした患者）またはインターフェロンを服用できない患者等、H C V 治療未経験患者または H C V 治療経験患者となり得る。患者は、例えば、限定するものではないが、H C V 遺伝子型 1 または 2 に感染している。一部の実施形態において、好ましくは、遺伝子型 1 a または 1 b である。他の実施形態において、H C V 遺伝子型は、2 または 3 である。各 D A A は、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤または H C V N S 5 A 阻害剤から選択され得る。

20

**【 0 1 2 4 】**

例えば、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V ポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ（例えば、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤の組み合わせまたは少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種のヌクレオシドもしくはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の非ヌクレオシド阻害剤の組み合わせ）となり得る。

30

**【 0 1 2 5 】**

別の例では、2 種以上の D A A の組み合わせは、少なくとも 1 種の H C V プロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の H C V N S 5 A 阻害剤の組み合わせとなり得る。一例において、2 種以上の D A A の組み合わせは、G S - 5 8 8 5（N S 5 A 阻害剤）および G S - 9 4 5 1（プロテアーゼ阻害剤または N S 3 プロテアーゼ阻害剤）を含む。一部の例において、G S - 5 8 8 5 は、約 3 m g から約 2 0 0 m g、あるいは約 3 m g から約 1 0 0 m g、あるいは約 3 0 m g から約 9 0 m g の 1 日当たりの用量であって、例えば、約 3 m g、約 5 m g、約 1 0 m g、約 1 5 m g、約 2 0 m g、約 2 5 m g、約 3 0 m g、約 4 0 m g、約 5 0 m g、約 6 0 m g、約 7 0 m g、約 8 0 m g、約 9 0 m g、約 1 0 0 m g、約 1 1 0 m g、約 1 2 0 m g、約 1 3 0 m g、約 1 4 0 m g、約 1 5 0 m g、約 1 6 0 m g、約 1 7 0 m g、約 1 8 0 m g、約 1 9 0 m g または約 2 0 0 m g 等が挙げられるがこれらに限定されない 1 日当たりの用量で提供される。G S - 9 4 5 1 は、上述の G S - 5 8 8 5 の 1 日当たりの投薬量のうちいずれかと組み合わせで投与され得る。G S - 9 4

40

50

51は、約100mgから約500mg、あるいは約200mgから約400mgの1日当たりの総用量であって、例えば、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約400mgまたは約500mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量で投与され得る。適切には、例として、約30mgのGS-5885および約200mgのGS-9451、あるいは約60mgのGS-5885および約200mgのGS-9451、あるいは約90mgのGS-5885および約200mgのGS-9451の1日当たりの総投薬量が挙げられる。

【0126】

別の一例において、本技術は、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む少なくとも2種のDAAを提供する。一部の実施形態において、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤は、少なくとも1種のヌクレオシドまたはヌクレオチドアナログポリメラーゼ阻害剤を含む。一部の実施形態において、少なくとも2種のHCVポリメラーゼ阻害剤は、少なくとも2種のヌクレオシドまたはヌクレオチドアナログポリメラーゼ阻害剤を含む。適切なヌクレオチドアナログポリメラーゼ阻害剤は、PSI-7977 (Pharmasset) およびPSI-938 (Pharmasset) を包含する。少なくとも1種のヌクレオシドまたはヌクレオチドアナログポリメラーゼ阻害剤の適切な1日当たりの投薬量として、約100mgから約500mg、あるいは約200mgから約400mgが挙げられ、例えば、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mgまたは約500mg等が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、適切な組み合わせは、約400mgのPSI-7977の1日当たりの総用量および約300mgのPSI-938の1日当たりの総用量、あるいは約200mgのPSI-7977の1日当たりの総用量および約300mgのPSI-938の1日当たりの総用量を包含する。適切には、リバビリンは、好ましくは、対象の重量に基づく量であって、約400mgから約1400mgの1日当たりの総用量、適切には1日当たり約1000mgまたは約1200mgで、少なくとも2種のDAAと共に投与され得る。例えば、適切なリバビリンの毎日の治療は、重量ベースであり、例えば、1000mg/日 < 75kg および 1200mg/日 75kg、1日2回 (BID) に分割される。さらに別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤を含む。一部の実施形態において、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤は、TMC-435であり、少なくとも1種のポリメラーゼ阻害剤は、ヌクレオチド/ヌクレオシドアナログポリメラーゼ阻害剤、例えばPSI-7977または例えばTMC-647055である。適切には、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤、例えば、TMC-435は、約25mgから約250mg、あるいは約25mgから約200mg、あるいは約50mgから約200mg、あるいは約75mgから約150mg、例えば、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mgまたは約200mgの1日当たりの総投薬量で提供され、少なくとも1種のポリメラーゼ阻害剤 (例えば、PSI-7977) は、約100mgから約500mg、あるいは約200mgから約400mgの1日当たりの総用量であって、例えば、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mgまたは約500mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量で提供される。例えば、組み合わせは、約75mgのTMC-435および約400mgのPSI-7977、あるいは約100mgのTMC-435および約400mgのPSI-7977、あるいは約150mgのTMC-435および約400mgのPSI-7977、あるいは約100mgのTMC-435および約400mgのPSI-7977、あるいは約75mgのTMC-435および約200mgのPSI-7977、あるいは約150mgのTMC-435および約200mgのPSI-7977、あるいは約100mgのTMC-435および約200mgのPSI-7977、あるいは約75mgのTMC-435および約100mgのPSI-7977、あるいは約100mgのTMC-435および約100mgのPSI-7977、あるいは約150mgのTMC-435

10

20

30

40

50

5 および約100mgのPSI-7977の1日当たりの総投薬量となり得、他の適切な組み合わせを包含し得る。適切には、一部の実施形態において、リトナビルまたは適切な均等物は、適切には1日当たり約100mgから約400mg、好ましくは1日当たり約100mgの量で、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤を含む少なくとも2種のDAAに添加され得る。適切なりバビリンは、好ましくは対象の重量に基づく量、適切には1日当たり約1000mgまたは約1200mgで、少なくとも2種のDAAと共に投与され得る。例えば、適切なりバビリンの毎日の治療は、重量ベースであり、例えば、1000mg/日<75kgおよび1200mg/日75kg、1日2回(BID)に分割される。代替的な実施形態において、少なくとも1種のプロテアーゼは、BI-201335(NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤)であり、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤は、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤、例えば、BI-207127である。一部の例において、BI-201335は、約100mg、約120mg、約125mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約275mg、約300mg、約320mg、約330mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mgまたは約400mg等、約100mgから約400mg、あるいは約120mgから約240mgの1日当たりの総用量で提供され、BI-207127は、約300mgから約3600mg、好ましくは、約1200mgから約2100mgの1日当たりの総用量であって、例えば、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約750mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約1800mg、約1900mg、約2000mg、約2100mg、約2200mg、約2400mg、約2500mg、約2600mg、約2700mg、約2800mg、約3000mg、約3200mg、約3400mgまたは約3600mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量で投与され得る。適切な例として、約120mgのBI-201335および約1200mgのBI-207127、あるいは約120mgのBI-201335および約1500mgのBI-207127、あるいは約120mgのBI-201335および約1800mgのBI-207127、あるいは約120mgのBI-201335および約2100mgのBI-207127、あるいは約240mgのBI-201335および約1200mgのBI-207127、あるいは約240mgのBI-201335および約1500mgのBI-207127、あるいは約240mgのBI-201335および約1800mgのBI-207127、あるいは約240mgのBI-201335および約2100mgのBI-207127の1日当たりの総用量の組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。適切には、一部の実施形態において、リトナビルまたは適切な均等物は、適切には1日当たり約100mgの量で、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤を含む少なくとも2種のDAAに添加され得る。適切には、一部の実施形態において、リトナビルまたは適切な均等物は、適切には1日当たり約100mgから約400mg、好ましくは1日当たり約100mgの量で、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤を含む少なくとも2種のDAAに添加され得る。適切なりバビリンは、好ましくは対象の重量に基づく量、適切には1日当たり約400mgから約1400mg、例えば1日当たり約1000mgまたは約1200mgの量で、少なくとも2種のDAAと共に投与され得る。例えば、適切なりバビリンの毎日の治療は、重量ベースであり、例えば、400mgから約1400mg、好ましくは、約1000mg/日<75kgおよび1200mg/日75kg、1日2回(BID)に分割される。さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、テラプレビル(VX-950、プロテアーゼ阻害剤)およびVX-222(非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤)を含む。一部の例において、テラプレビルは、約1000mgから約2500mg、あるいは約2000mgから約2500mgの1日当たりの総用量であって、例えば、約1000mg、約1200mg、約1300mg、約1500mg、約1700mg、約1800mg、約1

10

20

30

40

50

900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2250 mg、約2300 mg、約2400 mg、約2500 mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量で提供される。VX-222は、上に記されているテラプレビルの投薬量のいずれかの組み合わせのテラプレビルと共に投与され得る。VX-222は、約100 mgから約1000 mg、あるいは約200 mgから約800 mgの1日当たりの総投薬量であって、例えば、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mgまたは約1000 mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総投薬量で提供され得る。一部の例において、テラプレビルは、約2250 mgの1日当たりの総用量となり得、VX-222は、約100 mgの1日当たりの総用量となり得る、あるいはテラプレビルは、約2250 mgの1日当たりの総用量となり得、VX-222は、約200 mgの1日当たりの総用量となり得る、あるいはテラプレビルは、約2250 mgの1日当たりの総用量となり得、VX-222は、約400 mgの1日当たりの総用量となり得る、あるいはテラプレビルは、約2250 mgの1日当たりの総用量となり得、VX-222は、約600 mgの1日当たりの総用量となり得る、あるいはテラプレビルは、約2250 mgの1日当たりの総用量となり得、VX-222は、約800 mgの1日当たりの総用量となり得る、あるいはテラプレビルは、約1500 mgの1日当たりの総用量となり得、VX-222は、約200 mgの1日当たりの総用量となり得る、あるいはテラプレビルは、約1500 mgの1日当たりの総用量となり得、VX-222は、約400 mgの1日当たりの総用量となり得る、あるいはテラプレビルは、約1500 mgの1日当たりの総用量となり得、VX-222は、約800 mgの1日当たりの総用量となり得る。適切には、テラプレビルは、1日に3回(TID)、例えば、日に3度、1用量当たり750 mgが投与され得る。テラプレビルの他の適切な1日当たりの投薬量は、1125 mg、1日に2回(BID)である。適切には、一部の実施形態において、リトナビルまたは適切な均等物は、適切には1日当たり約100 mgから約400 mg、好ましくは1日当たり約100 mgの量で、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤を含む少なくとも2種のDAAに添加され得る。適切なリバビリンは、好ましくは対象の重量に基づく量、約400 mgから約1400 mg、適切には1日当たり約1000 mgまたは約1200 mgの量で、少なくとも2種のDAAと共に投与され得る。例えば、適切なリバビリンの毎日の治療は、重量ベースであり、例えば、1000 mg/日 < 75 kg および 1200 mg/日 75 kg、1日2回(BID)に分割される。

#### 【0127】

さらにまた別の一例において、2種以上のDAAの組み合わせは、ダノプレビル(プロテアーゼ阻害剤)およびR7128(ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤)を包含する。一部の実施形態において、ダノプレビルは、約100 mgから約2000 mg、あるいは約200 mgから約1800 mg、あるいは約400 mgから約1800 mgの1日当たりの総投薬量であって、例えば、約100 mg、約200 mg、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg およびこれらの間の他の量等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総投薬量で投与され得る。R7128は、約100 mgから約2000 mg、あるいは約200 mgから約2000 mg、あるいは約1000 mgから約2000 mgの1日当たりの総用量であって、例えば、約150 mg、約200 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg または約2000 mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量で投与され得る。一部の例において、ダノプレビルの1日当たりの総用量は約200 mgであり、R7128の1日当たりの総用量は約200 mgである、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約400 mgであり、R7128の1日当たりの総用量は約

10

20

30

40

50

200 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約1000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約200 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約1800 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約200 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約2000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約2000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約400 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約400 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約1000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約400 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約2000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約400 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約1800 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約1000 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約2000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約1000 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約1800 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約1000 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約400 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約2000 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約1000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約2000 mg である、あるいはダノプレビルの1日当たりの総用量は約2000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約2000 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約1800 mg であり、R7128の1日当たりの総用量は約2000 mg である。適切な実施形態において、ダノプレビルおよびR7128は、適切には、1日当たり約100 mg から約400 mg、好ましくは1日当たり約100 mg の量で、リトナビルと共に投与され得る。適切なりバビリンは、好ましくは、対象の重量に基づく量、1日当たり約400 mg から約1400 mg、適切には約1000 mg または約1200 mg の量で、少なくとも2種のDAAと共に投与され得る。例えば、適切なりバビリンの毎日の治療は、重量ベースであり、例えば、1000 mg / 日 < 75 kg および1200 mg / 日 75 kg、1日2回(BID)に分割される。

#### 【0128】

本技術の一部の他の例において、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤となり得る。一部の例において、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤は、NS3プロテアーゼ阻害剤である。一部の実施形態において、少なくとも1種のプロテアーゼ阻害剤および少なくとも1種のNS5A阻害剤は、それぞれBMS-650032(BMS)およびBMS-790052(BMS)を含む。適切な実施形態において、BMS-650032は、約300 mg から約1500 mg、あるいは約500 mg から約1500 mg の1日当たりの総用量であって、例えば、約300 mg、約400 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg および約1500 mg 等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量で投与され得、BMS-790052(BMS)は、約10 mg から約200 mg、あるいは約50 mg から約100 mg の1日当たりの総用量であって、例えば、約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg または約200 mg 等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量となり得る。適切な例において、BMS-650032(BMS)の1日当たりの総用量は約1200 mg であり、BMS-790052(BMS)の1日当たりの総用量は約60 mg である、あるいはBMS-650032(BMS)の1日当たりの総用量は約300 mg であり、BMS-790052(BMS)の1日当たりの総用量は約60 mg である。適切なりバビリンは、好ましくは、対象の重量に基づく量、1日当たり約400 mg から約1400 mg、適切には約100

10

20

30

40

50

0 mg または約 1200 mg の量で、少なくとも 2 種の DAA と共に投与され得る。例えば、適切なりバピリンの毎日の治療は、重量ベースであり、例えば、1000 mg / 日 < 75 kg および 1200 mg / 日 75 kg、1日2回 ( BID ) に分割される。

【 0129 】

本技術の一部の他の例において、2種以上の DAA の組み合わせは、少なくとも 1 種のヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤、少なくとも 1 種のプロテアーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の NS5A 阻害剤となり得る。一部の例において、少なくとも 1 種のプロテアーゼ阻害剤は、NS3 プロテアーゼ阻害剤である。一部の実施形態において、少なくとも 1 種のヌクレオシドまたはヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤は INX - 189 であり、少なくとも 1 種のプロテアーゼ阻害剤は BMS - 650032 ( アスナプレビル ) であり、少なくとも 1 種の NS5A 阻害剤は BMS - 790052 ( ダクラタスビル ) である。このような実施形態は、遺伝子型 1a または 1b ( 特に遺伝子型 1a ) 等、HCV 遺伝子型 1 に感染した患者と共に、遺伝子型 2 または 3 等、他の HCV 遺伝子型に感染した患者の治療に関して特に考慮される。適切な実施形態において、INX - 189 は、約 5 mg から約 400 mg、あるいは約 25 mg から約 200 mg の 1 日当たりの総用量であって、例えば、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 240 mg、約 250 mg、約 260 mg、約 270 mg または約 300 mg 等が挙げられるがこれらに限定されない 1 日当たりの総用量で投与され得る。適切な実施形態において、BMS - 650032 は、約 300 mg から約 1500 mg、あるいは約 500 mg から約 1500 mg の 1 日当たりの総用量であって、例えば、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg および約 1500 mg 等が挙げられるがこれらに限定されない 1 日当たりの総用量で投与され得、BMS - 790052 ( BMS ) は、約 10 mg から約 200 mg、あるいは約 50 mg から約 100 mg の 1 日当たりの総用量であって、例えば、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg または約 200 mg 等が挙げられるがこれらに限定されない 1 日当たりの総用量となり得る。適切な例において、BMS - 650032 ( BMS ) の 1 日当たりの総用量は約 1200 mg であり、BMS - 790052 ( BMS ) の 1 日当たりの総用量は約 60 mg である、あるいは BMS - 650032 ( BMS ) の 1 日当たりの総用量は約 300 mg であり、BMS - 790052 ( BMS ) の 1 日当たりの総用量は約 60 mg である。適切なりバピリンは、好ましくは対象の重量に基づく量、1日当たり約 400 mg から約 1400 mg、適切には約 1000 mg または約 1200 mg の量で、少なくとも 2 種の DAA と共に投与され得る。例えば、適切なりバピリンの毎日の治療は、重量ベースであり、例えば、1000 mg / 日 < 75 kg および 1200 mg / 日 75 kg、1日2回 ( BID ) に分割される。

【 0130 】

さらに別の例では、2種以上の DAA の組み合わせは、少なくとも 1 種の HCV プロテアーゼ阻害剤、少なくとも 1 種の HCV ポリメラーゼ阻害剤および少なくとも 1 種の HCV NS5A 阻害剤の組み合わせとなり得る。一例において、2種以上の DAA の組み合わせは、GS - 5885 ( NS5A 阻害剤 )、GS - 9190 ( テゴビル、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤 ) および GS - 9451 ( プロテアーゼ阻害剤または NS3 プロテアーゼ阻害剤 ) を含む。一部の例において、GS - 5885 は、約 3 mg から約 200 mg、あるいは約 3 mg から約 100 mg、あるいは約 30 mg から約 90 mg の 1 日当たりの用量であって、例えば、約 3 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 8

10

20

30

40

50

0 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約190 mgまたは約200 mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの用量で提供され、GS-9190は、約10 mgから約100 mg、あるいは約30 mgから約90 mgの1日当たりの用量であって、例えば、約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mgまたは約100 mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの用量で提供され、GS-9451は、約100 mgから約500 mg、あるいは約200 mgから約400 mgの1日当たりの用量であって、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約400 mgまたは約500 mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの用量で投与され得る。適切には、例として、約30 mgのGS-5885、約60 mgのGS-9190および約200 mgのGS-9451；あるいは約60 mgのGS-5885、約60 mgのGS-9190および約200 mgのGS-9451；あるいは約90 mgのGS-5885、約60 mgのGS-9190および約200 mgのGS-9451のおよその1日当たりの量が挙げられる。一部の実施形態において、GS-9190、GS-9451およびGS-5885は、適切には、1日当たり約100 mgから約400 mg、好ましくは1日当たり約100 mgの量で、リトナビルまたは適切な均等物と共に投与される。適切なりバビリンは、好ましくは、対象の重量に基づく量、1日当たり400 mgから約1400 mg、適切には約1000 mgまたは約1200 mgの量で、少なくとも2種のDAAと共に投与され得る。例えば、適切なりバビリンの毎日の治療は、重量ベースであり、例えば、1000 mg/日 < 75 kg および 1200 mg/日 75 kg、1日2回(BID)に分割される。さらに別の例では、2種以上のDAAの組み合わせは、少なくとも1種のHCVプロテアーゼ阻害剤、少なくとも1種のHCVポリメラーゼ阻害剤および少なくとも1種のHCV NS5A阻害剤の組み合わせとなり得る。

#### 【0131】

別の実施形態において、本技術は、11週間以下、好ましくは8週間以下の期間の、1日当たり2種のDAAとリバビリンの投与を含む、インターフェロンを用いない治療であって、2種のDAAが、HCVポリメラーゼ阻害剤、例えばPSI-7977およびNS5A阻害剤、例えばBMS-790052を包含する治療を提供する。PSI-7977およびBMS-790052は、11週間以下、10週間以下、9週間以下、8週間以下、7週間以下、6週間以下、5週間以下、4週間以下または3週間以下の治療期間で、SVR(例えば、SVR8、SVR12、SVR16またはSVR24)をもたらすのに有効な量で投与される。患者は、治療未経験患者または治療経験患者となり得る。一部の実施形態において、患者は、1aまたは1b等、HCV遺伝子型1を有し得る。一部の実施形態において、患者は、2a、2bまたは3a等、遺伝子型2または3を有し得る。PSI-7977は、約100 mgから約500 mg、あるいは約200 mgから約400 mgの1日当たりの総用量であって、例えば、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量で提供され得る。BMS-790052は、上に記されているPSI-7977のいずれかの1日当たりの用量のPSI-7977と組み合わせて投与され得る。BMS-790052(BMS)は、約10 mgから約200 mg、あるいは約50 mgから約100 mgの1日当たりの総用量であって、約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mgまたは約200 mg等が挙げられるがこれらに限定されない1日当たりの総用量となり得る。適切な一例において、PSI-7977は、400 mgの1日当たりの総用量で投与され、BMS-790052は、60 mgの1日当たりの総用量で投与される。

#### 【0132】

多数の情報源により報告されているこれらHCV阻害剤のいくつかの化学構造を下に記

10

20

30

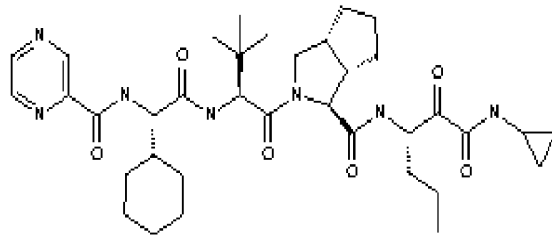
40

50

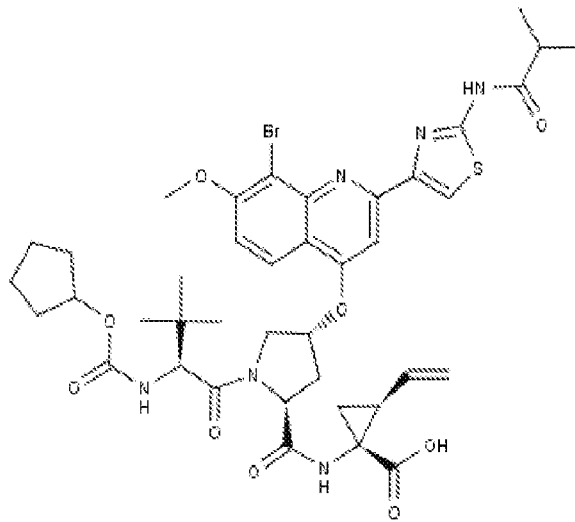
す。

【 0 1 3 3 】

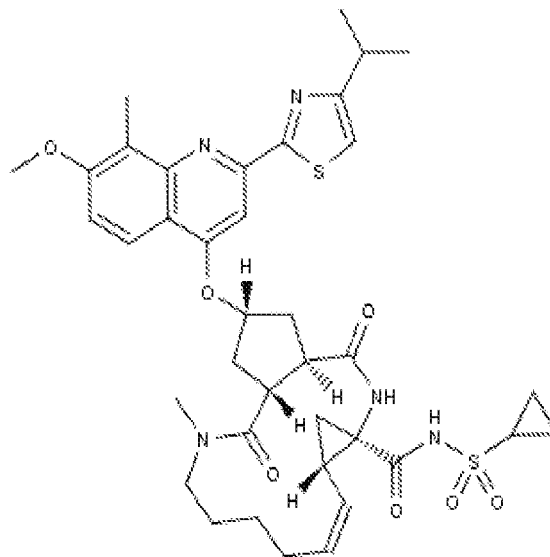
【 化 5 】



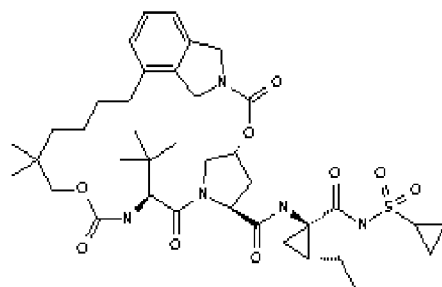
テラプレビル



10

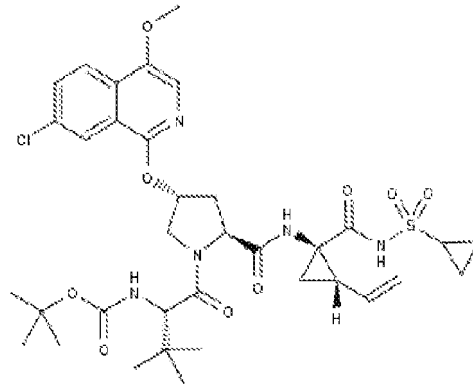
**BI-201335**

20

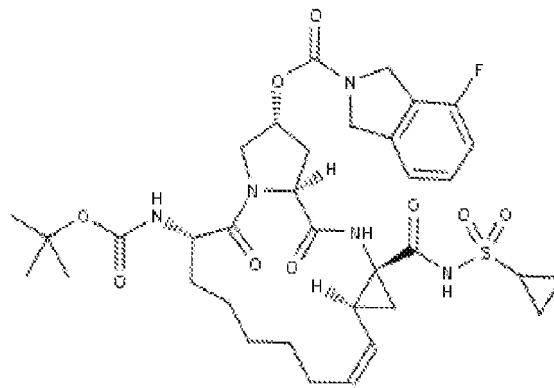
**TMC-435 (TMC-435350)**

40

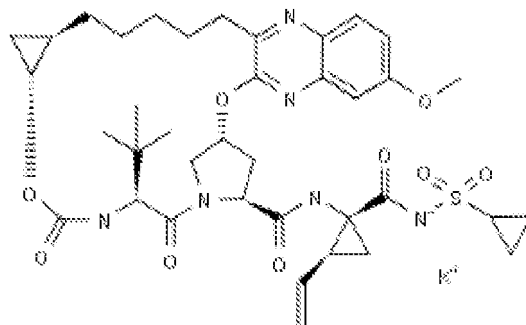
**バニプレビル, MK-7009**

**BMS-650032 (アスナプレビル)**

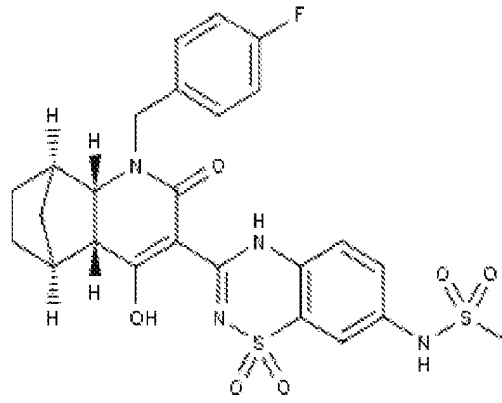
10

**ダノプレビル**

20

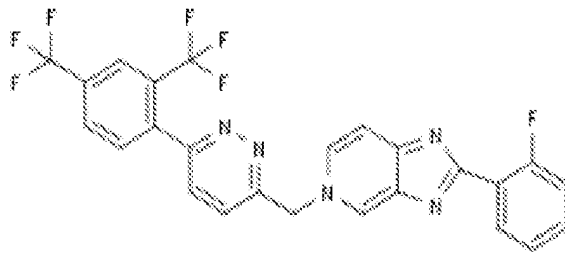
**MK-5172**

30



ANA-598 (セトロブビル)

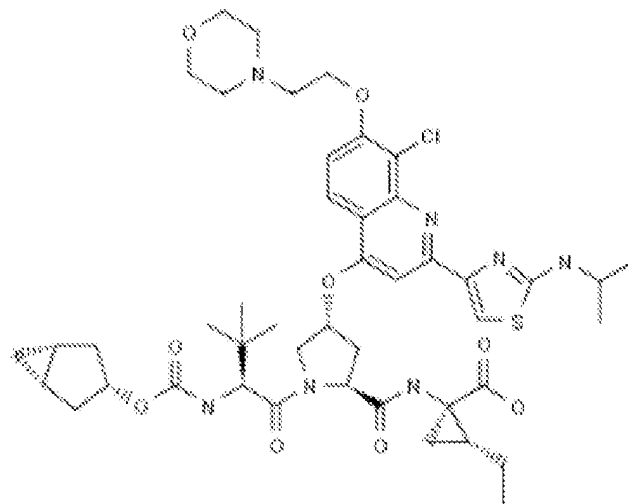
10



テゴブビル

GS-333126 (GS-9190またはテゴブビル)

20

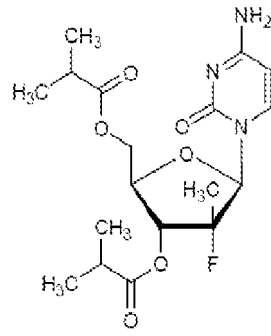


GS-9451

GS-9451

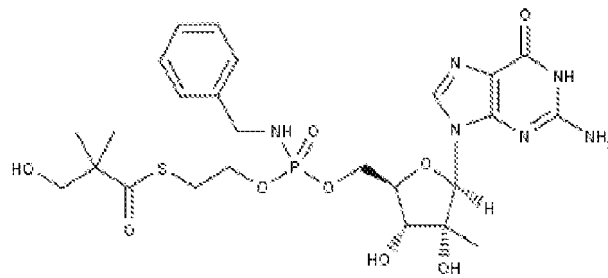
30

40



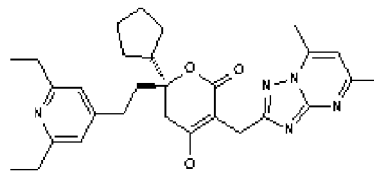
メリシタピン(R-4048またはRG7128またはR7128)

10



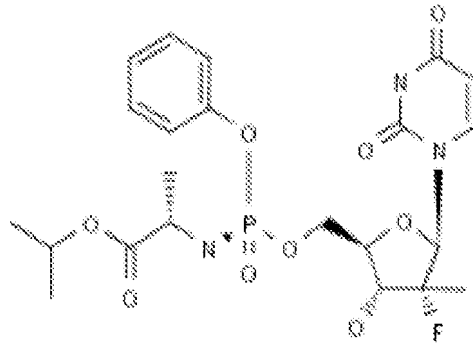
IDX-184

20



フィリブビル (PF-00868554)

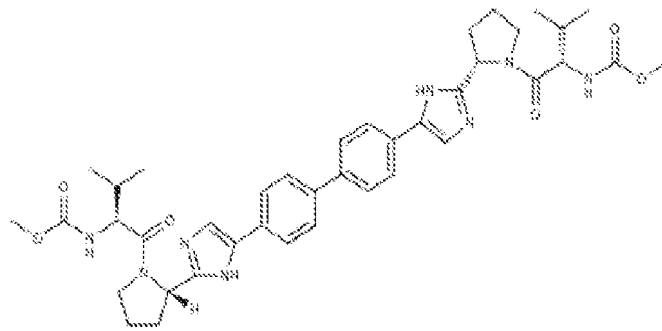
30



10

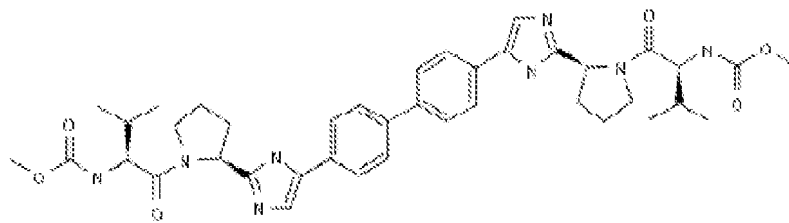
PSI-7877

PSI-7977 (GS-7977)



20

BMS-790052 (ダクラタスビル)

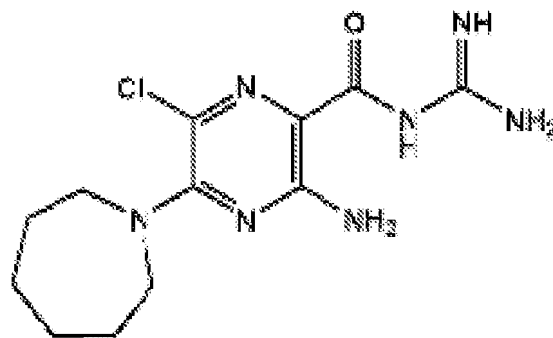


.HCl

30

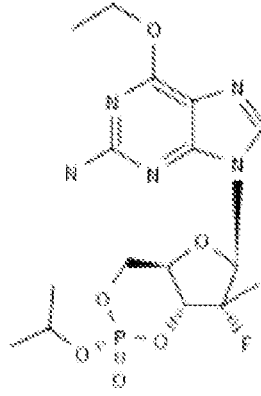
.HCl

ダクラタスビル二塩酸塩



40

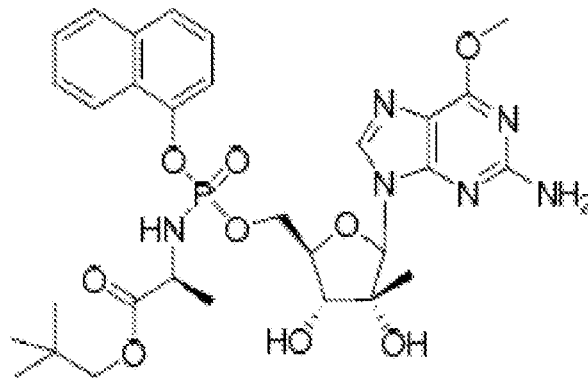
BIT-225



PSI-352938

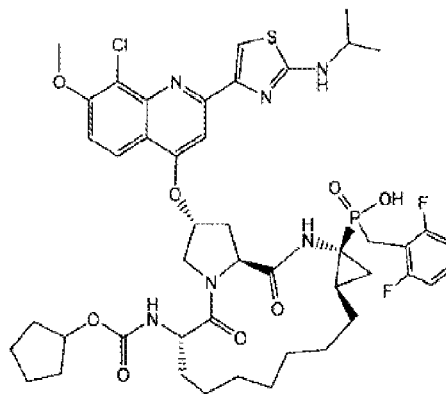
**PSI-352938**

10



**INX-189**

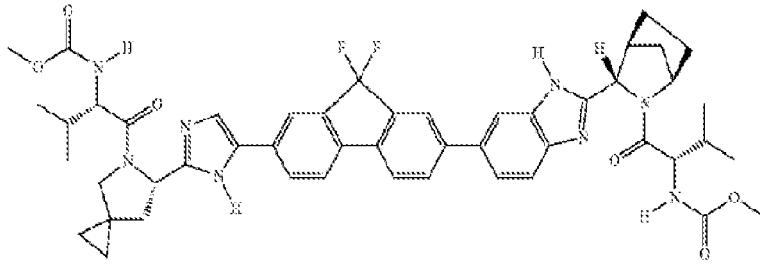
20



**GS-9256**

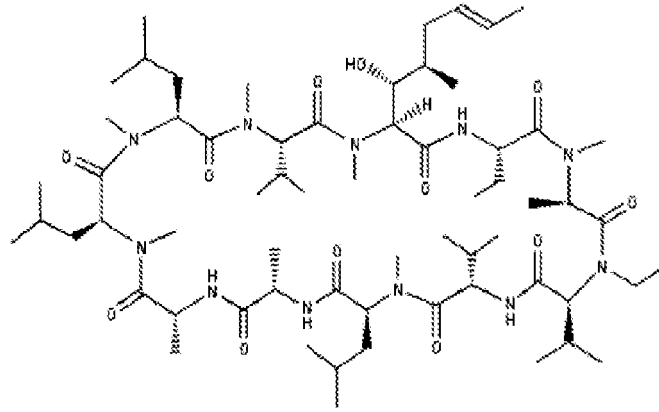
30

40



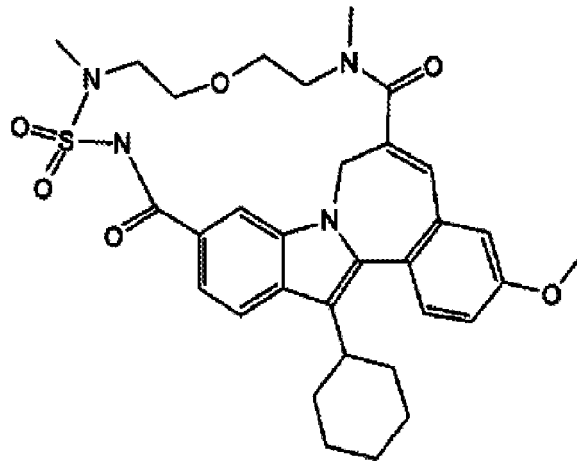
GS-5885

10



アリスポリピル (Debio 025)

20



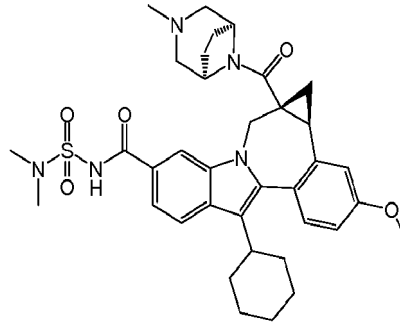
TMC-647055

30

BMS - 791325 は、好ましくは、  
【 0134 】

40

## 【化6】

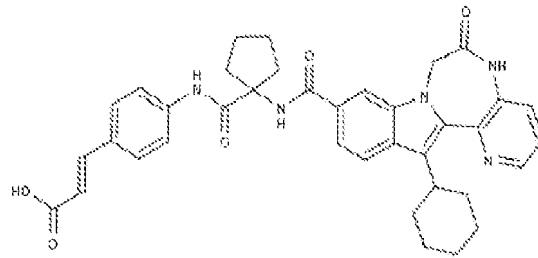


10

である。本明細書において、BMS-791325は、

## 【0135】

## 【化7】



20

であってもよい。<http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract680.htm>および<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00664625>における発表も参照されたい。GS-5885に関して、[http://www.natap.org/2011/EASL/EASL\\_68.htm](http://www.natap.org/2011/EASL/EASL_68.htm)および<http://www1.easl.eu/easl2011/program/Posters/Abstract1097.htm>および<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353248>における発表を参照されたい。

30

## 【0136】

本明細書に記載されているいずれかのHCV阻害剤またはDAAは、治療的処置または医薬品製剤において用いられる場合、その適切な塩形態を網羅する。

## 【0137】

次表は、本技術の治療レジメンの非限定的な例を列挙する。各治療レジメンにおいて、少なくとも2種のDAAは、リトナビルありまたはなしで、このような治療下のHCV患者に毎日投与される。各治療は、インターフェロンを用いない。リバビリンの投与は、各レジメンに含まれている。各治療レジメンは、患者への1回または複数回の他の追加的なDAAの投与を場合によって含んでもよい。各治療レジメンの期間は、例えば、限定するものではないが、12週間以下、11週間以下、10週間以下、9週間以下、8週間以下、あるいは7週間以下、あるいは6週間以下、あるいは5週間以下、あるいは4週間以下続くことができ、患者の応答に依存し得る。後述するいずれかの所定のレジメンにおいて、薬物類は、例えば、限定するものではないが、それぞれが同じ投薬頻度である場合、単一の固形剤形において同時処方され得る。

40

## 【0138】

例えば、レジメンにおける2種以上の薬物は、水溶性ポリマーおよび場合によって界面活性剤を含むマトリクスにおいて非晶形または分子状に分散した状態で同時処方され得る。別の例では、治療剤1およびリトナビル(RTV)は、水溶性ポリマーおよび場合によって界面活性剤を含むマトリクスにおいて非晶形または分子状に分散した状態で処方され、治療剤3は、単一の固形剤形における非結晶化合物1およびRTVと組み合わせられる。

50

さらに別の例では、化合物 1 および R T V は、治療剤 3 とは異なる剤形において処方される。

【 0 1 3 9 】

【 表 1 】

表1

2種以上のDAA(リバビリンあり\*\*、リトナビルありまたはなし)による、インターフェロンを用いない治療レジメンの非限定的な例

レジメン	治療に用いた薬物	適切な1日当たりの総投薬量
1	治療剤 1*+	150 から 250mg(pref.150、200、250mg)
	治療剤 4	5mg から 300mg(pref.25mg)
2	治療剤 1*+	150 から 250mg(pref.150、200、250mg)
	治療剤 4+	5mg から 300mg(pref.25 から 200mg)
	治療剤 2	300 から 1800mg(pref.400mg または 800mg)
3	治療剤 1*+	150-250mg(pref.150mg または 250mg)
	治療剤 3+	50mg-1000mg(pref.400mg)
	治療剤 4	5mg-300mg(pref.25mg-200mg、より pref. 25mg)
4	治療剤 1*+	150-250mg (150mg、200mg または 250mg)
	治療剤 2	300-1800mg(pref.200mg、800mg)
5	治療剤 1*+	50mg から 250mg(pref.50mg または 250mg)
	治療剤 3	50mg から 1000mg(pref.400mg から 800mg)
6	PSI-7977+	100mg から 500mg(pref.200、400mg)
	PSI-938	100mg から 500mg(pref.300mg)
7	BMS-790052+	10mg から 200mg(pref.60mg)
	BMS-650032	300mg から 1500mg(pref.1200mg)
8	GS-5885+	3mg から 200mg(pref.30mg から 90mg)
	GS-9190+	30mg から 90mg(pref.60mg)
	GS-9451	100mg から 500mg(pref.200mg)
9	GS-5885+	3mg から 200mg(pref.30 から 90mg)
	GS-9451	100mg から 500mg(pref.200mg)
10	BI-201335+	100mg から 400mg(pref.120mg または 240mg)
	BI-207127	300mg から 3600mg(pref.1200mg から 2100mg)
11	PSI-7977+	100mg から 500mg(pref.400mg)
	TMC-435	25mg から 200mg(pref.75mg から 150mg)

10

20

30

40

レジメン	治療に用いた薬物	適切な1日当たりの総投薬量
12	テラプレビル+	1000mg から 2500mg(pref.2250mg)
	VX-222	200mg から 800mg
13	ダノプレビル*+	100mg から 2000mg(pref.200mg または 400mg)
	R7128	100mg から 2000mg(pref.200mg、400mg、1000mg または 2000mg)
14	ダノプレビル+	100mgから2000mg(pref.800mgまたは1000mg、or 1800mg または 2000mg)
	R7128	100mg から 2000mg(pref.200mg、400mg、1000mg または 2000mg)
15	PSI-7977+	100mg から 500mg(pref.400mg)
	ダクラタスビル (BMS-790052)	10-200mg(pref.60mg)
16	PSI-7977+	100mg から 2000mg(pref.1800mg または 2000mg)
	アスナプレビル (BMS-650032)	300-1500mg(pref.1200mg)
17	PSI-7977+	100mg から 500mg(pref.400mg)
	ダクラタスビル (BMS-790052)	10-200mg(pref.60mg)
	アスナプレビル (BMS-650032)	300-1500mg(pref.1200mg)

\*リトナビルまたは適切な均等物は、記載されているこれらの治療のうちいずれか1つに添加されてよく、本技術に記載されている1日当たりの総投薬量でこれらの治療のうちいずれかに添加され得る。好ましくは、リトナビルは、治療剤1またはダノプレビルと同時処方される。リトナビルの用量は、好ましくは100mgである。Pref.=好ましくは。

\*\*各レジメンにおいて、リバビリンは、好ましくは、重量ベースの、400mgから1400mg(pref.1000から1200mg)の量で用いられる。

#### 【 0 1 4 0 】

リバビリンあり、リトナビルもしくは適切な均等物ありまたはなしの2種以上のDAAによる、インターフェロンを用いない治療レジメンの追加的な非限定的な例として、次のものが挙げられる。(a) 5mgから150mg(好ましくは、5mg、25mg、50mgまたは100mg)の1日当たりの総用量の治療剤1と、リトナビルまたは適切な均等物および5mgから150mg(好ましくは、5mg、25mg、50mgまたは100mg)の1日当たりの総用量の治療剤4；(b) 5mgから200mg(好ましくは、5mg、25mg、50mg、100mg)の1日当たりの総用量の治療剤1と、リトナビルまたは適切な均等物、5mgから200mg(好ましくは、25mgまたは100mg)の1日当たりの総用量の治療剤4および200mgから800mg(好ましくは、400mgまたは800mg)の1日当たりの総用量の治療剤2；(c) 5mgから150mg(好ましくは、5mg、25mg、50mgまたは100mg)の1日当たりの総用量の治療剤1と、リトナビルまたは適切な均等物、100mgから600mg(好ましく

10

20

30

40

50

は、400 mg)の1日当たりの総用量の治療剤3および5 mgから300 mg(好ましくは、25 mgから200 mg、より好ましくは、25 mg)の1日当たりの総用量の治療剤4 ; (d) 5 mgから150 mg(好ましくは、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg)の1日当たりの総用量の治療剤1と、リトナビルまたは適切な均等物および200 - 800 mgの1日当たりの総用量の治療剤2 ; (e) 3 - 200 mg(好ましくは、30 - 90 mg)の1日当たりの総用量のGS - 5885、30 - 90 mg(好ましくは、60 mg)の1日当たりの総用量のGS - 9190および100 - 500 mg(好ましくは、200 mg)の1日当たりの総用量のGS - 9451 ; (f) 3 mgから200 mg(好ましくは、30 mg、60 mgまたは90 mg)の1日当たりの総用量のGS - 5885および100 mgから500 mg(好ましくは、200 mg)の1日当たりの総用量のGS - 9451 ; (g) 100 mgから400 mg(好ましくは、120 mg、240 mg)の1日当たりの総用量のBI - 201335および300 mgから360 mg(好ましくは、1200または1500 mg、1800 mgまたは2100 mg)の1日当たりの総用量のBI - 207127 ; (h) 100 mg - 500 mg(好ましくは、100、200 mg)の1日当たりの総用量のPSI - 7977および25 mgから200 mg(好ましくは、75 mg、100 mgまたは150 mg)の1日当たりの総用量のTMC - 435 ; (i) 1000 mgから2500 mg(好ましくは、1500 mgまたは2250 mg)の1日当たりの総用量のテラプレビルおよび100 mgから800 mg(好ましくは、100 mg、200 mg、400 mg、600 mgまたは800 mg)の1日当たりの総用量のVX - 222 ; (j) 5 mgから400 mg(好ましくは、50 mg、100 mgまたは200 mg)の1日当たりの総用量のINX - 189および10 mgから200 mg(好ましくは、60 mg)の1日当たりの総用量のダクラタスビル(BMS - 790052) ; (k) 5 mgから400 mg(好ましくは、50 mg、100 mgまたは200 mg)の1日当たりの総用量のINX - 189および300 mgから1500 mg(好ましくは、1200 mg)の1日当たりの総用量のアスナプレビル(BMS - 650032) ; ならびに(l) 5 mgから400 mg(好ましくは、50 mg、100 mgまたは200 mg)の1日当たりの総用量のINX - 189、10 mgから200 mg(好ましくは、60 mg)の1日当たりの総用量のダクラタスビル(BMS - 790052)および300 mgから1500 mg(好ましくは、1200 mg)の1日当たりの総用量のアスナプレビル(BMS - 650032)。これらの例のいずれにおいても、リトナビルまたは適切な均等物は、記載されているこれらの治療のうちいずれか1つに添加されてよく、本技術に記載されている1日当たりの総投薬量のこれらの治療のうちいずれかで添加され得る。好ましくは、リトナビルは、治療剤1またはダノプレビルと同時処方される。リトナビルの用量は、好ましくは100 mgである。これらの例において、リバピリンは、好ましくは、重量ベースの、400 mgから1400 mg(好ましくは、1000から1200 mg)の量で用いられる。

#### 【0141】

本技術の治療は、1 a、1 b、2 aおよび3 a等の遺伝子亜型(subgenotype)を包含する、HCV遺伝子型1、2、3、4、5、6に対するHCV感染症の治療において有効となり得る。

#### 【0142】

一般に、患者の状態に応じて、本技術のDAAの1日当たりの総用量は、約0.001 mg/kgから約200 mg/kgまたは約0.001 mg/kgから約30 mg/kgまたは約0.001 mg/kgから約30 mg/kgまたは約0.01 mg/kgから約10 mg/kg(すなわち、体重1 kg当たりの化合物または塩のmg数)の量で(単一または分割用量のいずれかとして)投与され得、0.001 mg/kg、0.005 mg/kg、0.01 mg/kg、0.05 mg/kgの増分およびそれらの倍数(例えば、0.25x、0.5x、1x、2x、3x、5x、10x、100x等)等が挙げられるがこれらに限定されないそれらの間の任意の量または範囲を包含する。本技術のDAAの適切な投薬量として、約25 mgから約2000 mg、約25 mgから約1500 mg、

10

20

30

40

50

約 25 mg から約 1600 mg、約 25 mg から約 1000 mg、約 25 mg から約 800 mg、約 25 mg から約 500 mg、約 25 mg から約 250 mg、約 50 mg から約 2000 mg、約 50 mg から約 1500 mg、約 50 mg から約 1600 mg、約 50 mg から約 1000 mg、約 50 mg から約 800 mg、約 50 mg から約 500 mg、約 50 mg から約 250 mg が挙げられるが、これらに限定されず、例えば、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 180 mg、約 190 mg、約 200 mg、約 210 mg、約 220 mg、約 230 mg、約 250 mg が挙げられるが、これらに限定されず、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 の増分およびこれらの倍数（例えば、 $0.25 \times$ 、 $0.5 \times$ 、 $1 \times$ 、 $2 \times$ 、 $3 \times$ 、 $5 \times$ 、 $10 \times$ 、 $100 \times$  等）等、それらの間の任意の増分が挙げられる。しかし、任意の特定の患者のための特定の用量レベルが、用いられている特定の化合物の活性、年齢、体重、総体的健康状態、性別、食事、投与の時期、投与の経路、排泄速度、薬物の組み合わせおよび療法に付されている疾患の重症度等、様々な要因に依存することが理解されよう。

#### 【0143】

チトクロム P - 450 阻害剤は、例えば、約  $0.3 \text{ mg} / \text{kg}$  から約  $2 \text{ mg} / \text{kg}$  または約  $0.6 \text{ mg} / \text{kg}$  から約  $1.5 \text{ mg} / \text{kg}$  の用量等、任意の適切な量で投与され得る。非限定的な例として、チトクロム P - 450 阻害剤は、約 25 mg から約 300 mg または約 50 mg から約 250 mg、約 100 mg から約 200 mg の量の 1 日当たりの総用量で投与され得る。一部の実施形態において、チトクロム P - 450 阻害剤は、約 100 mg から約 400 mg、好ましくは約 100 mg の 1 日当たりの総用量で投与される。一部の実施形態において、チトクロム P - 450 阻害剤は、約 25 mg の量の 1 日当たりの総用量で投与される。一部の実施形態において、チトクロム P - 450 阻害剤は、約 50 mg の量の 1 日当たりの総用量で投与される。一部の実施形態において、チトクロム P - 450 阻害剤は、約 75 mg の量の 1 日当たりの総用量で投与される。一部の実施形態において、チトクロム P - 450 阻害剤は、約 100 mg の量の 1 日当たりの総用量で投与される。一部の実施形態において、チトクロム P - 450 阻害剤は、約 125 mg の量の 1 日当たりの総用量で投与される。

#### 【0144】

1 つまたは複数の DAA およびリバビリンは、例えば、限定するものではないが、同時にまたは逐次的に、同一または異なる頻度で投与され得る。例えば、一例として、一方の DAA は、もう一方の DAA の投与の直前または直後に投与され得る。一方の DAA の投与ともう一方の DAA の投与との間に、短い遅延または時間間隔が存在してよい。投与の頻度が異なってもよい。例えば、第一の DAA が 1 日に 1 回投与され、第二の DAA が 1 日に 2 回または 3 回投与されてもよい。例えば、リトナビルありまたはなしの第一の DAA が 1 日 1 回投与され、第二の DAA が 1 日 2 回投与されてもよい。

#### 【0145】

本技術の DAA は、単一の剤形において同時処方され得る。適切な剤形の非限定的な例として、液体または固形剤形が挙げられる。例えば、固形剤形としての化合物 1 の剤形は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれている、2011年3月8日出願された米国特許出願公開第 2011/0312973 号、標題「Solid Compositions」に記載されている。より好ましくは、剤形は固形剤形であり、DAA のうち少なくとも 1 種は、医薬として許容される水溶性ポリマーおよび医薬として許容される界面活性剤を含むマトリクスにおける非晶形であるまたは非常に好ましくは分子状に分散した状態である。他の DAA は、マトリクスにおける非晶形もしくは分子状に分散した状態であっても、異なる形態（例えば、結晶形）で処方されてもよい。

#### 【0146】

本技術のDAAは、異なる剤形において処方され得る。投与される化合物および組成物の1日当たりの総投薬量が、理にかなった医学的判断の範囲内において主治医により決定されることが理解されよう。

【0147】

一実施形態において、未処置対象を治療するための方法は、150mgの用量の治療剤1を1日に1回(QD)、400mgまたは800mgの用量の治療剤2を1日に2回(BID)、100mgの用量のリトナビルを1日に1回(QD)および有効量のリバビリン(例えば、1000mgもしくは1200mgまたは対象の重量に基づく量)をQD、12週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

10

【0148】

一実施形態において、未処置対象を治療するための方法は、50mgの用量の治療剤1をQD、400mgまたは800mgの用量の治療剤2をBID、100mgの用量のリトナビルをQDおよび有効量のリバビリン(例えば、1000mgもしくは1200mgまたは対象の重量に基づく量)をQD、12週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

【0149】

一実施形態において、未処置対象を治療するための方法は、250mgの用量の治療剤1をQD、400mgの用量の治療剤2をBID、100mgの用量のリトナビルをQDおよび有効量のリバビリン(例えば、1000mgもしくは1200mgまたは対象の重量に基づく量)をQD、12週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

20

【0150】

別の一実施形態において、未処置対象を治療するための方法は、150mgの用量の治療剤1をQD、400mgの用量の治療剤2をBID、100mgの用量のリトナビルをQDおよび有効量のリバビリン(例えば、1000mgもしくは1200mgまたは対象の重量に基づく量)をQD、12週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

【0151】

さらに別の一実施形態において、ペグインターフェロン+リバビリン(P/RBV)非応答者を治療するための方法は、150mgの用量の治療剤1をQD、400mgの用量の治療剤2をBID、100mgの用量のリトナビルをQDおよび有効量のリバビリン(例えば、1000mgもしくは1200mgまたは対象の重量に基づく量)をQD、12週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

30

【0152】

さらに別の一実施形態において、ペグインターフェロン+リバビリン(P/RBV)非応答者を治療するための方法は、50mgの用量の治療剤1をQD、400mgの用量の治療剤2をBID、100mgの用量のリトナビルをQDおよび有効量のリバビリン(例えば、1000mgもしくは1200mgまたは対象の重量に基づく量)をQD、12週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

40

【0153】

一実施形態において、未処置対象を治療するための方法は、150mgの1日当たりの総用量の治療剤1をQD、400mgの1日当たりの総用量の治療剤3をQD、100mgの用量のリトナビルをQDおよび有効量のリバビリン(例えば、1000mgもしくは1200mgまたは対象の重量に基づく量)をQD、12週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

【0154】

別の一実施形態において、未処置対象を治療するための方法は、100mgまたは200mgの1日当たりの総用量の治療剤1をQD、25mgの1日当たりの総用量の治療剤4をQD、100mgの用量のリトナビルをQDおよび有効量のリバビリン(例えば、1

50

000 mg もしくは 1200 mg または対象の重量に基づく量) を QD、12 週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

【0155】

さらに別の実施形態において、未処置対象を治療するための方法は、100 mg または 150 mg の 1 日当たりの総用量の治療剤 1 を QD、400 mg の 1 日当たりの総用量の治療剤 2 を BID、25 mg の 1 日当たりの総用量の治療剤 4 を QD、100 mg の用量のリトナビルを QD および有効量のリバビリン (例えば、1000 mg もしくは 1200 mg または対象の重量に基づく量) を QD、12 週間投与するステップを含む。治療終了時に、対象は検出可能なウイルスを持たない。

【0156】

上述の実施形態および次の実施例は、例示のために記載されているに過ぎず、限定を目的としないことを理解されたい。本発明の範囲内にある様々な変更および改変は、当業者であれば、本明細書から明らかとなる。

【実施例】

【0157】

[実施例 1]

HCV 遺伝子型 1 に感染した治療未経験対象を治療するためのリバビリン (RBV) との 2-DAA の組み合わせの使用

【0158】

HCV 感染症を有する未治療対象を、プロテアーゼ阻害剤 (リトナビルと組み合わせて)、ポリメラーゼ阻害剤およびリバビリンで治療した。この治療ではインターフェロンを使用しなかった。

【0159】

対象は、18 才から 65 才の治療未経験の非肝硬変 HCV 遺伝子型 1 に感染した 11 対象を含んだ。すべての対象は IL28B CC 遺伝子型を有していた。すべての対象は、化合物 3 およびリバビリン (RBV) と組み合わせて投与される化合物 1 およびリトナビル (化合物 1 / r) を用いた 12 週間の療法を完了した。遺伝子型 (GT) 1 HCV に感染した治療未経験対象において、化合物 1 (150 mg、1 日 1 回 (QD)) を、100 mg QD リトナビル、400 mg QD 化合物 3 および体重ベースの量の RBV (1,000 - 1,200 mg / 日で 1 日 2 回投与) と一緒に投与した。

【0160】

HCV RNA レベルを TaqMan アッセイにより測定した。11 対象のうちの 5 対象は、第 2 週で C 型肝炎リボ核酸 (HCV RNA) < 25 IU / mL (すなわち、定量限界未満) を有していた。他の 5 対象は、第 2 週で検出不可能なレベルの HCV RNA しか有していなかった。第 3 週で、11 対象のうちの 3 対象は、25 IU / mL 未満の HCV RNA レベルを有し、8 対象は検出不可能なレベルの HCV RNA しか有していなかった。11 対象のうちの 10 対象は、第 4 週で検出不可能なレベルの HCV RNA しか有しておらず、1 対象は 25 IU / mL 未満の HCV RNA レベルを有していた。11 対象はすべて第 5 週で検出不可能なレベルの HCV RNA しか有していなかった。HCV RNA レベルは、すべての対象において、6、7、8、9、10、11 および第 12 週で検出不可能なままであった。すべての対象は、治療後 2 および 4 週間で検出不可能なレベルの HCV RNA しか有していなかった。治療後 8 および 12 週間で、1 対象は、検出可能な HCV RNA を有し (ブレイクスルー)、残りの 10 対象は検出可能なレベルの HCV RNA を有していなかった。これら残りの 10 対象を、治療後 16 および 24 週間でさらにテストし、そのすべては、両方の時点で検出不可能なレベルの HCV RNA しか有していなかった。残りの 10 対象のうちの 1 対象は予想外に治療後 36 週間で検出可能な HCV RNA を示した。

【0161】

[実施例 2A]

HCV 遺伝子型 1 に感染した治療未経験または非応答対象を治療するためのリバビリンと

10

20

30

40

50

の 2 - D A A の組み合わせの使用

【 0 1 6 2 】

群 1。H C V 感染症を有する未治療対象を、プロテアーゼ阻害剤（リトナビルと組み合わせて）、ポリメラーゼ阻害剤およびリバビリンで治療した。この治療ではインターフェロンを使用しなかった。

【 0 1 6 3 】

対象は、18才から65才の19治療未経験対象を含んだ。1対象は第3週で試験を停止した。残りの18対象はすべて、化合物2およびR B V と組み合わせて投与される化合物1 / r を用いた12週間の療法を完了した。G T 1 H C V に感染した治療未経験対象において、化合物1 ( 2 5 0 m g Q D ) を、1 0 0 m g Q D リトナビル、4 0 0 m g B I D 化合物2 および R B V と一緒に投与した。

10

【 0 1 6 4 】

群 2。H C V 感染症を有する未治療対象を、プロテアーゼ阻害剤（リトナビルと組み合わせて）、ポリメラーゼ阻害剤およびリバビリンで治療した。この治療ではインターフェロンを使用しなかった。

【 0 1 6 5 】

対象は、18才から65才の14治療未経験対象を含んだ。1対象は第1週で試験を停止した。したがって、合計13対象が試験下にあった。13対象はすべて、化合物2およびR B V と組み合わせて投与される化合物1 / r を用いた12週間の療法を完了した。G T 1 H C V に感染した治療未経験対象において、化合物1 ( 1 5 0 m g Q D ) を、1 0 0 m g Q D リトナビル、4 0 0 m g B I D 化合物2 および R B V と一緒に投与した。

20

【 0 1 6 6 】

群 3。ペグインターフェロン + リバビリン ( P / R B V ) 非応答者を、プロテアーゼ阻害剤（リトナビルと組み合わせて）、ポリメラーゼ阻害剤およびリバビリンで治療した。この治療ではインターフェロンを使用しなかった。

【 0 1 6 7 】

対象は、18才から65才の17 P / R B V 非応答者を含んだ。対象を、化合物2およびR B V と組み合わせて投与される化合物1 / r を用いて12週間治療した。G T 1 H C V に感染した P / R B V 非応答者において、化合物1 ( 1 5 0 m g Q D ) を、1 0 0 m g Q D リトナビル、4 0 0 m g B I D 化合物2 および R B V と一緒に投与した。治療の間、4患者はブレイクスルーし、第7週の前に試験を中止した。

30

【 0 1 6 8 】

患者のベースライン特性を以下の表に示す。

【 0 1 6 9 】

【表 2】

表2

	群1	群2	群3
遺伝子型(1a/1b)	17/2	11/3	16/1
IL28B:			
CC	10	5	0
CT	7	7	11
TT	2	2	5
判定されず	0	0	1
中位ベースラインHCV RNA(logIU/mL)	6.4 [4.1-7.2]	6.9 [3.1-7.5]	6.9 [6.0-7.8]

10

20

## 【0170】

群1からの結果。19対象のうちの10対象は2週間でHCV RNA < 25 IU/mLを有していた。他の8対象は2週間で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。第3週で、1対象を中止し、残りの18対象のうちの4対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有し、残りの18対象のうちの14対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。第4週で、残りの18対象のうちの17対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず；1対象はHCV RNA < 25 IU/mLを有していた。第5週で、残りの18対象はすべて検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。第6週で、残りの18対象のうちの17対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず、1対象はHCV RNA < 25 IU/mLを有していた。第7、8、9、10、11および12週で、残りの18対象はすべて検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった（1対象は第12週ではテストしなかった。）。治療後2、4、8および12週間で、残りの18対象のすべて（治療の際に第12週で治療しなかった対象を含む）が検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。治療後24週間で、残りの18対象のうちの17対象をテストし、テストした17対象はすべて検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。治療後24週間で、残りの18対象のすべてをテストし、検出可能なレベルのHCV RNAは見出されなかった。

30

## 【0171】

同じ薬物組み合わせを用いたより大きな規模の臨床試験は、治療未経験患者において12週間の治療レジメン後に約85 - 90%のSVR4率およびSVR12率を示した。これらの患者の中で、遺伝子型1a患者におけるSVR4率およびSVR12率（非ウイルス学的失敗は除いた）はそれぞれ約86および82%であった。これらのSVR4率およびSVR12率はすべて観察データをもとにした。

40

## 【0172】

群2からの結果。テストした13対象のうち6対象は第2週でHCV RNA < 25 IU/mLを有していた。他の6対象は第2週で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。第3週で、2対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有し、10対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。13対象のうちの11対象は、第4週で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず、2

50

対象はHCV RNA < 25 IU/mLを有していた。第5、6、7、8、9および10週で、テストした13対象はすべて検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。1対象は第11週で検出可能なレベルのHCV RNAを有していたが(残りの12対象は第11週で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。)、その対象ならびに他のすべての対象におけるHCV RNAレベルは第12週で検出不可能であった。治療後2、4、8および12週間で、テストした13対象はすべて(治療の際に第11週で検出可能なレベルのHCV RNAを有していたものを含む)、検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。治療後24週間で、13対象のうちの12対象をテストし、検出可能なレベルのHCV RNAは見出されなかった。

#### 【0173】

群3からの結果。テストした17対象のうちの7対象は第2週でHCV RNA < 25 IU/mLを有していた。他の7対象は第2週で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。3対象は第2週で検出可能なレベルのHCV RNAを有していた。第3週で、3対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有し、12対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず、2対象は検出可能なレベルのHCV RNAを有していた。第4週で、2対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有し、13対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず、2対象は検出可能なレベルのHCV RNAを有していた。16対象を第5週でテストし; 13対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず、3対象は検出可能なレベルのHCV RNAを有していた。15対象を第6週でテストし; 12対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず、3対象は検出可能なレベルのHCV RNAを有していた。第7週でテストした13対象はすべて検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。第8週でテストした13対象のうちの12対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず; 1対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有していた。テストした10対象はすべて9週間で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有していなかった。テストした13対象のうちの12対象は第9週で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず; 1対象は検出可能なレベルのHCV RNAを有していた。テストした13対象のうちの12対象は第10週で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず; 1対象は検出可能なレベルのHCV RNAを有していた。テストした12対象のうちの11対象は第11週で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず; 1対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有していた。テストした12対象のうちの10対象は12週間の治療で検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず; 1対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有し、他の対象は検出可能なレベルのHCV RNAを有していた。12週間の治療で25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有した1対象は治療後2週間でブレイクスルーした。治療後2および4週間で、12週間の治療で検出不可能なHCV RNAを有した10対象をテストし: 10対象のうちの8対象は検出不可能なレベルのHCV RNAしか有しておらず; 残りの2対象は検出可能なHCV RNA(ブレイクスルー)を有していた。治療後2および4週間で検出不可能なHCV RNAを有した8対象を治療後8および12週間でさらにテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった。

#### 【0174】

群3のうちの17非応答対象は6無応答者および11部分応答者を含んだ。6無応答者のうちの3無応答者および11部分応答者のうちの5部分応答者はSVR12を達成した。

#### 【0175】

この試験は、この試験においてIL28B宿主遺伝子型がSVR12に対してそれほど影響を与えないようであることも示した(群1、2および3を含む)。

#### 【0176】

[実施例2B]

10

20

30

40

50

遺伝子型 1、2 または 3 に感染した治療未経験対象を治療するためのリバビリンとの 2 - D A A の組み合わせの使用

#### 遺伝子型 1

H C V 遺伝子型 1 に感染した 1 0 未治療対象を、リバビリンとの 2 - D A A の組み合わせで治療した。治療ではインターフェロンを使用せず、12 週間持続するように設計した。2 - D A A の組み合わせは化合物 1 / r ( 2 0 0 / 1 0 0 m g Q D ) および化合物 4 ( 2 5 m g Q D ) を含んだ。リバビリンの重量ベースの投与量は、1 日 2 回に分割して、1 0 0 0 から 1 2 0 0 m g の範囲であった。治療の第 5、6 および 7 週で、1 0 対象のうちの 9 対象は検出可能な H C V R N A を示さず；残りの 1 対象は 2 5 I U / m L 未満の H C V R N A レベルを有していた。治療の第 8 週で、9 対象のうちの 5 対象をテストし、検出可能な H C V R N A は示されなかった。治療の第 9 および 1 0 週で、5 対象のうちの 4 対象をさらにテストし、検出可能な H C V R N A は見出されなかった。第 1 1 週で、4 対象のうちの 2 対象をテストし、検出可能な H C V R N A は見出されなかった。

10

#### 【 0 1 7 7 】

追加のテストは、治療の第 8、9、1 0 および 1 1 週で、当初 1 0 対象すべてが検出可能な H C V R N A を有していないことを示した。第 1 2 週で、当初 1 0 対象のうちの 9 対象は検出不可能な H C V R N A を示し、1 対象は 2 5 I U / m L 未満の H C V R N A レベルを有していた。治療後 2 週間で、1 0 対象すべて（治療の第 1 2 週で 2 5 I U / m L 未満の H C V R N A レベルを有するものを含む）をテストし、1 0 対象はどれも検出可能な H C V R N A を示さなかった。治療後 4、8 および 1 2 週間で、1 0 対象すべてをテストし、検出可能な H C V R N A は見出されなかった。治療後 2 4 週間で 1 0 対象のうちの 8 対象をさらにテストし、検出可能な H C V R N A は見出されなかった。

20

#### 【 0 1 7 8 】

同じ薬物組み合わせを用いたより大きな規模の臨床試験は、治療未経験患者において 1 2 週間の治療レジメン後に約 9 0 % の S V R 4 率および約 8 3 % の S V R 1 2 率を示した。これらの患者の中で、遺伝子型 1 a 患者における S V R 4 率および S V R 1 2 率（非ウイルス学的失敗は除いた）はそれぞれ約 9 2 および 8 5 % であった。これらの S V R 4 率および S V R 1 2 率はすべて観察データをもとにした。

#### 【 0 1 7 9 】

#### 遺伝子型 2

H C V 遺伝子型 2 に感染した 1 0 未治療対象を、この実施例の同じレジメンで治療した。治療の第 4 週で、1 0 対象すべてをテストし、どれも検出可能な H C V R N A を示さなかった。治療の第 5 および 6 週で、1 0 対象すべてをテストし、検出可能な H C V R N A は見出されなかった。治療の第 9 - 1 1 週で、1 0 対象すべてをさらにテストし、そのうちの 9 対象は検出可能な H C V R N A を示さず、1 対象は 2 5 I U / m L 未満の H C V R N A レベルを示した。治療の第 1 2 週で、当初 1 0 対象のうちの 9 対象をテストし、9 対象のうちの 8 対象は検出可能な H C V R N A が見出されず、1 対象は検出可能な H C V R N A を示した。

30

#### 【 0 1 8 0 】

治療の第 1 2 週で検出可能な H C V R N A を示す対象は、治療後 2 週間でブレイクスルーが確認された。当初 1 0 対象のうちの 8 対象も治療後 2 週間でテストし、検出可能な H C V R N A は見出されず；当初 1 0 対象のうちの 8 対象を治療後 4、8 および 1 2 週間でさらにテストし、検出可能な H C V R N A は見出されなかった；当初 1 0 対象のうちの 3 対象を治療後 2 4 週間でさらにテストし、検出可能な H C V R N A は見出されなかった。

40

#### 【 0 1 8 1 】

#### 遺伝子型 3

同様に、H C V 遺伝子型 3 に感染した 1 0 未治療対象を、この実施例の同じレジメンで治療した。治療の第 5 週で、2 対象ではウイルスのリバウンドがあり；残りの 8 対象のう

50

ちの7対象は検出可能なHCV RNAを有しておらず、残りの8対象のうちの1対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有していた。治療の第12週で、8非ブレイクスルー対象の中で、1対象は試験から失われ、もう1対象は検出可能なHCV RNAを示し、残りの6対象は検出可能なHCV RNAが見出されなかった。

【0182】

治療後2、4および8週間で、さらに2対象はブレイクスルーしているようであり、6対象は検出可能なHCV RNAを有していなかった。治療後12および24週間で、5対象は検出可能なHCV RNAは見出されなかった。

【0183】

治療の第5週でウイルスリバウンドを有する2対象のうちの1対象を、第12週で出発してペグインターフェロンとリバビリン(P/RBV)の組み合わせで治療した。4週間のP/RBV治療後、対象をテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった。

【0184】

[実施例2C]

遺伝子型1に感染した治療経験対象を治療するためのリバビリンとの2-DAAの組み合わせの使用

HCV遺伝子型1感染症を有する6治療経験対象を、リバビリンとの2-DAAの組み合わせで12週間治療した。この治療ではインターフェロンを使用しなかった。2-DAAの組み合わせは化合物1/r(200/100mg QD)および化合物4(25mg QD)を含んだ。リバビリンの重量ベースの投与量は、1日2回に分割して、1000から1200mgの範囲であった。これらの患者は、すでに標準的なインターフェロン/リバビリン療法を受けていたが、応答性はなかった(インターフェロン無応答者)。

【0185】

治療の第6週で、6対象はどれも検出可能なHCV RNAを示さなかった。治療の第8週で、6対象すべてをテストし、これらの中で、5対象は検出可能なHCV RNAを示さず、1対象は25 IU/mL未満のHCV RNAレベルを有していた。治療の第10および12週で、6対象すべてをテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった。

【0186】

治療後2および4週間で、6対象すべてをテストし、1対象はブレイクスルーしており、残りの5対象は検出可能なHCV RNAが見出されなかった。治療後8および12週間で、5非ブレイクスルー対象をさらにテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった。

【0187】

同じ薬物組み合わせを用いたより大きな規模の臨床試験は、インターフェロン無応答者において12週間の治療レジメン後に約85%-90%のSVR4率およびSVR12率を示した。これらの患者の中で、遺伝子型1a患者におけるSVR4率およびSVR12率(非ウイルス学的失敗は除いた)は約80%であった。これらのSVR4率およびSVR12率はすべて観察データをもとにした。

【0188】

[実施例2D]

遺伝子型1に感染した治療未経験または治療経験対象を治療するためのリバビリンとの3-DAAの組み合わせの使用

【0189】

治療未経験患者

HCV遺伝子型1感染症を有する6未治療対象を、リバビリンとの3-DAAの組み合わせで8週間治療した。この治療ではインターフェロンを使用しなかった。3-DAAの組み合わせは化合物1/r(150/100mg QD)、化合物2(400mg BID)および化合物4(25mg QD)を含んだ。リバビリンの重量ベースの投与量は、1日2回に分割して、1000から1200mgの範囲であった。治療の第8週で、6対

10

20

30

40

50

象はすべて検出可能なHCV RNAを有していなかった。治療後2、4、8、12および24週間で、6対象はすべて検出可能なHCV RNAを有していなかった。

【0190】

HCV遺伝子型1感染症を有する9未治療対象を、リバビリンとの3-DAAの組み合わせで12週間治療した。この治療ではインターフェロンを使用しなかった。3-DAAの組み合わせは化合物1/r(150/100mg QDまたは100/100mg QD)、化合物2(400mg BID)および化合物4(25mg QD)を含んだ。リバビリンの重量ベースの投与量は、1日2回に分割して、1000から1200mgの範囲であった。治療の第8週で、9対象はすべて検出可能なHCV RNAを有していなかった。治療の第12週で、9対象すべてをテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった。治療後2、4、8、12および24週間で、9対象すべてをさらにテストし、どれも検出可能なHCV RNAを示さなかった。

10

【0191】

同じ薬物組み合わせを用いたより大きな規模の臨床試験は、治療未経験患者において12週間の治療レジメン後に約95%のSVR4率およびSVR12率を示し、治療未経験患者において8週間の治療レジメン後に約85-90%のSVR4率およびSVR12率を示した。これらの患者の中で、遺伝子型1a患者におけるSVR4率およびSVR12率(非ウイルス学的失敗は除いた)は12週間の治療レジメン後に約98%であり、8週間の治療レジメン後に約85-90%であった。これらのSVR4率およびSVR12率はすべて観察データをもとにした。

20

【0192】

治療経験患者

HCV遺伝子型1感染症を有する10治療経験対象をリバビリンとの3-DAAの組み合わせで治療し：4対象を12週間治療し、1対象を16週間治療し、残りの5対象を24週間治療した。この治療ではインターフェロンを使用しなかった。3-DAAの組み合わせは化合物1/r(150/100mg QDまたは100/100mg QD)、化合物2(400mg BID)および化合物4(25mg QD)を含んだ。リバビリンの重量ベースの投与量は、1日2回に分割して、1000から1200mgの範囲であった。これらの患者は、すでに標準的なインターフェロン/リバビリン療法を受けていたが、応答性はなかった(インターフェロン無応答者)。

30

【0193】

治療の第6、8、10および12週で、10対象はどれも検出可能なHCV RNAを示さなかった。

【0194】

治療後2、4、8および12週間で、12週間の治療レジメンにおいて4対象はすべて検出可能なHCV RNAは見出されず；治療後24週間で4対象のうちの2対象をさらにテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった。治療後2、4、8および12週間で、16週間の治療レジメンにおいて1対象は検出可能なHCV RNAは見出されなかった。24週間の治療レジメンにおける5対象すべてを治療後2および4週間でテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった；5対象のうちの4対象を治療後8週間でさらにテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった；5対象のうちの1対象を治療後12週間でさらにテストし、検出可能なHCV RNAは見出されなかった。

40

【0195】

同じ薬物組み合わせを用いたより大きな規模の臨床試験は、インターフェロン無応答者において12週間の治療レジメン後に約90-95%のSVR4率およびSVR12率を示した。これらの患者の中で、遺伝子型1a患者におけるSVR4率およびSVR12率(非ウイルス学的失敗は除いた)は約85-90%であった。これらのSVR4率およびSVR12率はすべて観察データをもとにした。

【0196】

50

## 〔実施例 3〕

遺伝子型 1 b H C V レプリコンアッセイにおける化合物 1 と化合物 2 の相乗的濃度。

## 【 0 1 9 7 】

実施例 3 - 5 は例示のためであり、本開示の範囲を限定するものではない。理論に束縛されるわけではないが、異なるクラスの H C V 阻害剤を組み合わせる（例えば、プロテアーゼ阻害剤（化合物 1 など）とポリメラーゼ阻害剤（化合物 2 など）の組み合わせ、またはプロテアーゼ阻害剤（化合物 1 など）と N S 5 A 阻害剤（化合物 4 など）の組み合わせ）ことによる予想外の相乗効果は、本技術の短期間のインターフェロン不使用療法の有効性に寄与する可能性がある。

## 【 0 1 9 8 】

材料：レプリコン細胞系は、ヒトヘパトーマ細胞系 H u h 7 から誘導されたものである。これは、H C V 遺伝子型 1 b ( C o n 1 ) から誘導されたものであり、S c i e n c e 2 8 5 ( 5 4 2 4 ) : 1 1 0 - 3 頁 ( 1 9 9 9 ) に記載されているものと本質的に類似したバイシストロン性のサブゲノムレプリコンである。このコンストラクトの第 1 のシストロンは蛍光素子レポーターおよびネオマイシンホスホトランスフェラーゼ選択可能マーカーを含む。レプリコン細胞を、1 0 0 I U / m l ペニシリン、1 0 0 m g / m l ストレプトマイシン ( I n v i t r o g e n )、2 0 0 m g / m l G 4 1 8、アミノグリコシド抗生物質 ( I n v i t r o g e n ) および 1 0 % ウシ胎仔血清 ( F B S ) を含むダルベッコ変法イーグル培地 ( D M E M ) 中、3 7 ° C、5 % C O 2 で保持した。

## 【 0 1 9 9 】

レプリコン細胞培養：レプリコン細胞を、5 % F B S を含む 1 0 0 μ l D M E M 中で、9 6 ウェルプレートのウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で播種した。翌日、化合物 1 および 2 をジメチルスルホキシド ( D M S O ) に希釈して一連の 6 つの 2 倍希釈液で 2 0 0 X ストック液を作製した。次いでこの一連の希釈液を、5 % F B S を含む培地中でさらに 1 0 0 倍希釈した。

## 【 0 2 0 0 】

組み合わせ試験：組み合わせ試験を実施して、上述のレプリコンアッセイにおける治療剤 1 と治療剤 2 の相互作用効果を評価した。これらの試験の目的は、他の化合物との相乗性または拮抗性が実証される各化合物の用量または濃度が存在するかどうかを判定することであった。各実験において 3 つのプレートで 3 回の実験を、別々の 3 つの日に実施した。化合物 1 単独の 6 つの濃度と化合物 2 単独の 6 つの濃度を各プレート中でアッセイした。さらに、2 つの化合物の 3 6 の濃度組み合わせを各プレートについてアッセイした。分析した変数は、ルシフェラーゼシグナルの阻害の割合であった。

## 【 0 2 0 1 】

各化合物の希釈液を、チェッカーボード方式で他の化合物の希釈液と混合した。テストする濃度は、各化合物単独についての E C 5 0 が連続希釈範囲の中央に確実に位置するように選択した。阻害剤を含む培地を、5 % F B S を含有する 1 0 0 μ l の D M E M を予め含む細胞培養プレートに加えた。細胞を、組織培養インキュベーター中、3 7 ° C、5 % C O 2 で 3 日間インキュベートした。化合物の H C V 複製に対する阻害剤効果を、ルシフェラーゼアッセイシステムキット ( P r o m e g a ) を用いて、製造業者の取扱説明書に従ってルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性を測定することによって判定した。受動的溶解緩衝液 ( 3 0 μ l、P r o m e g a ) を各ウェルに加え、プレートを、細胞を溶解させるために揺動させながら 1 5 分間インキュベートした。ルシフェリン溶液 ( 1 0 0 μ l、P r o m e g a ) を各ウェルに加え、ルシフェラーゼ活性を、V i c t o r I I ルミノメーター ( P e r k i n - E l m e r ) を用いて測定した。E C 5 0 を決定するために、ルシフェラーゼ阻害データを G r a p h P a d P r i s m 4 ソフトウェアを用いて解析した。実験当たり 3 つの複製物を用いて 3 つの実験を実施した。阻害率 % の結果を、P r i t c h a r d a n d S h i p m a n モデル ( A n t i v i r a l R e s e a r c h 1 4 : 1 8 1 - 2 0 6 頁 ( 1 9 9 0 ) ) に従って相乗性、相加性および拮抗性について解析した。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 0 2 】

組み合わせ解析：Prichard and Shipmanは、この薬物 - 薬物の相互作用問題を解決するための直接的アプローチを提供した。この方法により、アッセイで決定された個々の用量応答曲線から理論的相加効果を直接計算することができた。次いで計算された理論的相加性を実験的な用量応答表面と比較し、続いて差し引くと異常な相互作用の領域が示された。理論的相加効果を算出するために以下の式を使用した：

$$Z = X + Y (1 - X) = X + Y - X Y$$

(式中、Zは薬物Xと薬物Yの組み合わせによりもたらされる全阻害であり、XおよびYはそれぞれ薬物Xおよび薬物Y単独でもたらされる阻害を表す)。

## 【 0 2 0 3 】

実際に観察された阻害割合と予測値の差を、各実験における各プレートの各濃度組み合わせについて計算して、観察された組み合わせ効果が上記式から計算された理論的相加効果Zより大きいかどうかを判定した。各濃度組み合わせについて、複製物(すべてのプレートおよび実験にわたって)を用いて、観察阻害割合と予測阻害割合の平均差、その標準誤差およびその両側95%信頼区間を計算した。

## 【 0 2 0 4 】

濃度組み合わせについての相乗性または拮抗性を、以下の2つのルールに基づいて決定した。最初に、各濃度組み合わせでの観察阻害割合と予測阻害割合の平均差の95%CIを計算する。95%CIの下界がゼロより大きい場合、その薬物組み合わせは相乗効果を有していると考えられ；95%CIの上界がゼロより小さい場合、その薬物組み合わせは拮抗効果を有していると考えられ；それ以外であれば、この濃度組み合わせで有意の拮抗性も相乗性も存在しないと考えられる。

## 【 0 2 0 5 】

次に、相乗効果または拮抗効果は、1%より大きいその相対平均差(絶対平均差をその対応する観察平均阻害で除したもの)を有するはずである。こうすることによって、非常に小さな分散によってもたらされる小さな統計的有意性の差を排除することができる。

## 【 0 2 0 6 】

治療剤1と治療剤2の組み合わせ：各薬物単独によって、または最大でEC<sub>50</sub>の10倍超の濃度で他方と組み合わせることによってもたらされるレプリコンに対する阻害効果を、標準的な3日間の抗ウイルスアッセイで、チェッカーボード滴定パターン(2倍連続希釈液)を用いて、遺伝子型1b(Con1)レプリコンにおいて試験した。テストした濃度は、化合物のEC<sub>50</sub>値が連続希釈範囲の中央に確実に位置するように選択した。化合物1について、濃度は0.031nMから1.0nMの範囲であった。化合物2について、濃度は0.125nMから4.0nMの範囲であった。相乗性、相加性および拮抗性を、Prichard and Shipmanモデルを用いて評価した。

## 【 0 2 0 7 】

結果：アッセイ分析の結果を図1および2ならびに表3に例示する。図1の3-D表面プロットにおいて、化合物1と化合物2の間の期待された相互作用からの逸脱は、0%での水平面に関する濃度で純粹に相加的である。化合物1と化合物2の間の相乗的相互作用は、計算された相加性を上回るパーセントに対応する高さを有する水平面の上のピークとして現れる。化合物1と化合物2の間の拮抗的相互作用は、計算された相加性を下回るパーセントを意味する負の値を有する水平面の下窪み(pit)または谷(trough)として現れる。相乗的相互作用はねずみ色として現れ、相加的相互作用は白色として現れ、拮抗的相互作用は斑点状で現れる。

## 【 0 2 0 8 】

図1の3-D表面プロットおよび図2の等高線図で例示されるように、相加効果または相乗効果は、化合物1および化合物2について大部分の濃度で存在する。具体的には、化合物1の大部分の濃度と化合物2の低位から中位の領域の用量濃度で相乗性を示す濃度領域が存在する。

## 【 0 2 0 9 】

10

20

30

40

50

以下の表3に、Prichard and Shipmanモデル解析に基づく、統計的に有意な相乗効果または拮抗効果を有する化合物1と化合物2の濃度組み合わせを挙げる。各濃度の組み合わせについて、表3は、観察された阻害割合と予測された阻害割合の平均差、平均差の標準偏差または誤差および95%信頼区間の上下限を含む。

## 【0210】

表3によれば、上記表に挙げた化合物1と化合物2の組み合わせはすべて統計的に有意な相乗効果を有する。

## 【0211】

図1および2ならびに表3で示した結果は、治療剤1と治療剤2の組み合わせが、2つの薬剤の大部分の濃度組み合わせで相加性または相乗性を達成することを実証している。総合すれば、これらのインビトロでのレプリコン結果は、HCVに感染した患者において治療剤1と組み合わせで投与された場合、治療剤2は患者において有意の抗ウイルス効果をもたらすはずであることを示唆している。

## 【0212】

## 【表3】

表3

化合物 2, nM	化合物 1, nM	阻害割合の 平均差: 観察-予測	平均差の 標準誤差	95%信頼 下限	95%信頼 上限
.125	.12500	0.06176	0.023352	0.007912	0.11561
.125	.25000	0.05321	0.022199	0.002024	0.10440
.125	.50000	0.01176	0.002680	0.005583	0.01794
.250	.25000c	0.06626	0.020630	0.018692	0.11384
.250	.50000	0.01061	0.002677	0.004438	0.01679
.500	.06250	0.04373	0.014897	0.009375	0.07808
.500	.12500	0.10416	0.026757	0.042454	0.16586
.500	.25000	0.09327	0.019859	0.047471	0.13906
.500	.50000	0.01422	0.003333	0.006535	0.02191
1.00	.06250	0.06696	0.020488	0.019715	0.11421
1.00	.12500	0.14103	0.021289	0.091939	0.19013
1.00	.25000	0.11027	0.016762	0.071617	0.14892
1.00	.50000	0.01365	0.002312	0.008315	0.01898
2.00	.06250	0.05974	0.007690	0.042004	0.07747
2.00	.12500	0.10032	0.011820	0.073066	0.12758
2.00	.25000	0.07117	0.009428	0.049428	0.09291
4.00	.03125	0.03235	0.003950	0.023236	0.04145
4.00	.06250	0.05141	0.004313	0.041470	0.06136
4.00	.12500	0.06572	0.004692	0.054901	0.07654
4.00	.25000	0.03452	0.004775	0.023509	0.04553

## 【0213】

## [実施例4]

遺伝子型1b HCVレプリコンアッセイにおける化合物1および化合物4の相乗的濃度

10

20

30

40

50

材料：レプリコン細胞系は、ヒトヘパトーマ細胞系 H u h 7 から誘導されたものである。これは、H C V 遺伝子型 1 b ( C o n 1 ) から誘導されたものであり、S c i e n c e 2 8 5 ( 5 4 2 4 ) : 1 1 0 - 3 頁 ( 1 9 9 9 ) に記載されているものと本質的に類似したバイシストロン性のサブゲノムレプリコンである。このコンストラクトの第 1 のシストロンは蛍光ルシフェラーゼレポーターおよびネオマイシンホスホトランスフェラーゼ選択可能マーカーを含む。レプリコン細胞を、1 0 0 I U / m l ペニシリン、1 0 0 m g / m l ストレプトマイシン ( I n v i t r o g e n )、2 0 0 m g / m l G 4 1 8 ( I n v i t r o g e n ) および 1 0 % ウシ胎仔血清 ( F B S ) を含むダルベッコ変法イーグル培地 ( D M E M ) 中、3 7 ° C、5 % C O <sub>2</sub> で保持した。

#### 【 0 2 1 4 】

レプリコン細胞培養：レプリコン細胞を、5 % F B S を含む 1 0 0 μ l D M E M 中で、9 6 ウェルプレートのウェル当たり 5 0 0 0 細胞の密度で播種した。翌日、化合物をジメチルスルホキシド ( D M S O ) に希釈して一連の 6 つの 2 倍希釈液で 2 0 0 X ストック液を作製した。次いで一連の希釈液を、5 % F B S を含む培地中でさらに 1 0 0 倍希釈した。

#### 【 0 2 1 5 】

組み合わせ試験：組み合わせ試験を実施して、上述のレプリコンアッセイにおける治療剤 1 および治療剤 4 の相互作用効果を評価した。これらの試験の目的は、他の化合物との相乗性または拮抗性が実証される各化合物の用量または濃度を決定することであった。各実験において 3 つのプレートで 3 回の実験を、別々の 3 つの日に実施した。化合物 1 単独の 6 つの濃度と化合物 2 単独の 6 つの濃度を各プレート中でアッセイした。さらに、2 つの化合物の 3 6 の濃度組み合わせを各プレートについてアッセイした。分析した変数は、ルシフェラーゼシグナルの障害の割合であった。

#### 【 0 2 1 6 】

各化合物の希釈液を、チェッカーボード方式で他の化合物の希釈液と混合した。テストする濃度は、各化合物単独についての E C <sub>50</sub> が連続希釈範囲の中央に確実に位置するように選択した。障害剤を含む培地を、5 % F B S を含有する 1 0 0 μ l の D M E M を予め含む細胞培養プレートに加えた。細胞を、組織培養インキュベーター中、3 7 ° C、5 % C O <sub>2</sub> で 3 日間インキュベートした。化合物の H C V 複製に対する障害剤効果を、ルシフェラーゼアッセイシステムキット ( P r o m e g a ) を用いて、製造業者の取扱説明書に従ってルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性を測定することによって判定した。受動的溶解緩衝液 ( 3 0 μ l、P r o m e g a ) を各ウェルに加え、プレートを、細胞を溶解させるために揺動させながら 1 5 分間インキュベートした。ルシフェリン溶液 ( 1 0 0 μ l、P r o m e g a ) を各ウェルに加え、ルシフェラーゼ活性を、V i c t o r I I ルミノメーター ( P e r k i n - E l m e r ) を用いて測定した。E C <sub>50</sub> を決定するために、ルシフェラーゼ障害データを G r a p h P a d P r i s m 4 ソフトウェアを用いて解析した。実験当たり 3 つの複製物を用いて 3 つの実験を実施した。障害率 % の結果を、P r i t c h a r d a n d S h i p m a n モデル ( A n t i v i r a l R e s e a r c h 1 4 : 1 8 1 - 2 0 6 頁 ( 1 9 9 0 ) ) に従って相乗性、相加性および拮抗性について解析した。

#### 【 0 2 1 7 】

組み合わせ解析：理論的相加効果を計算する P r i c h a r d a n d S h i p m a n のアプローチ ( 実施例 3 に記載 ) を本実施例のために用いた。

#### 【 0 2 1 8 】

実際に観察された障害割合と予測値の差を、各実験における各プレートの各濃度組み合わせについて計算して、観察された組み合わせ効果が P r i c h a r d a n d S h i p m a n 式から計算された理論的相加効果 Z より大きいかどうかを判定した。各濃度組み合わせについて、複製物 ( すべてのプレートおよび実験にわたって ) を用いて、観察障害割合と予測障害割合の平均差、その標準誤差およびその両側 9 5 % 信頼区間を計算した。

#### 【 0 2 1 9 】

10

20

30

40

50

濃度組み合わせについての相乗性または拮抗性を、実施例 3 に示したのと同じルールに基づいて判定した。

【0220】

治療剤 1 と治療剤 4 の組み合わせ：各薬物単独によって、または最大で  $EC_{50}$  の 10 倍超の濃度で他方と組み合わせることによってもたらされるレプリコンにおける阻害効果を、標準的な 3 日間の抗ウイルスアッセイで、チェッカーボード滴定パターン（2 倍連続希釈液）を用いて、遺伝子型 1 b (Con1) レプリコンにおいて試験した。テストした濃度は、化合物の  $EC_{50}$  値が連続希釈範囲の中央に確実に位置するように選択した。化合物 4 について、濃度は 0.0002 nM から 0.0063 nM の範囲であり、化合物 1 について、濃度は 0.023 nM から 0.75 nM の範囲であった。相乗性、相加性および拮抗性を、Pritchard and Shipman モデルを用いて評価した。

10

【0221】

結果：アッセイ分析の結果を図 3 および 4 ならびに表 4 に例示する。図 3 の 3 - D 表面プロットにおいて、化合物 1 と化合物 4 の間の期待された相互作用からの逸脱は、0 % の水平面に関係する濃度で純粋に相加的である。化合物 1 と化合物 4 の間の相乗的相互作用は、計算された相加性を上回るパーセントに対応する高さを有する水平面の上のピークとして現れる。化合物 1 と化合物 4 の間の拮抗的相互作用は、計算された相加性を下回るパーセントを意味する負の値を有する水平面の下の窪みまたは谷として現れる。相乗的相互作用はねずみ色として現れ、相加的相互作用は白色として現れ、拮抗的相互作用は斑点状で現れる。

20

【0222】

図 3 の 3 - D 表面プロットおよび図 4 の等高線図で例示されるように、相加効果または相乗効果は、化合物 1 および化合物 4 について大部分の濃度で存在する。具体的には、化合物 4 のより低い用量濃度と化合物 1 の中位の領域の用量濃度で相乗性を示す濃度領域が存在する。

【0223】

以下の表 4 に、Pritchard and Shipman モデル解析に基づく、統計的に有意な相乗効果または拮抗効果を有する化合物 1 と化合物 4 の濃度組み合わせを挙げる。各濃度の組み合わせについて、表 4 は、観察された阻害割合と予測された阻害割合の平均差、平均差の標準偏差または誤差および 95 % 信頼区間の上下限を含む。

30

【0224】

表 4 によれば、上記表に挙げた化合物 1 と化合物 4 の組み合わせの大部分は統計的に有意な相乗効果を有する。化合物 1 の最も低い濃度で少量の拮抗性が観察された。

【0225】

図 3 および 4 ならびに表 4 で示した結果は、治療剤 4 と治療剤 1 の組み合わせが、2 つの薬剤の大部分の濃度組み合わせで相加性を達成しており、特定の濃度組み合わせ、特に治療剤 4 の低い濃度および治療剤 1 の中位の濃度範囲で相乗性を達成していることを実証している。総合すれば、これらのインビトロでのレプリコン結果は、HCV に感染した患者において治療剤 1 と組み合わせ投与された場合、治療剤 4 は患者において有意の抗ウイルス効果をもたらすはずであることを示唆している。

40

【0226】

【表4】

表4

化合物 4, nM	化合物 1, nM	阻害割合の 平均差: 観察-予測	平均差の 標準誤差	95%信頼 下限	95%信頼 上限
0.000197	0.375000	0.09895	0.033975	0.02060	0.17729
0.000394	0.187500	0.16900	0.038934	0.07922	0.25878
0.000394	0.375000	0.11401	0.027710	0.05011	0.17791
0.000788	0.187500	0.15349	0.038860	0.06388	0.24310
0.000788	0.375000	0.09992	0.027266	0.03704	0.16279
0.001575	0.023438	-0.08326	0.027126	-0.14582	-0.02071
0.001575	0.046875	-0.11894	0.026099	-0.17913	-0.05876
0.001575	0.187500	0.07958	0.020080	0.03328	0.12588
0.003150	0.023438	-0.10156	0.018406	-0.14401	-0.05912
0.003150	0.046875	-0.08091	0.014615	-0.11462	-0.04721

10

20

## 【0227】

## [実施例5]

治療剤1、2および4の組み合わせを用いたHCV感染細胞の減少

治療剤1、治療剤2、治療剤4またはこれらの薬剤の種々の組み合わせにより選択される耐性レプリコンコロニーの頻度を定量化するために、HCV遺伝子型1a(H77; Genbank受入番号AF011751)から誘導された安定したサブゲノムレプリコン細胞系を用いた。レプリコンコンストラクトはバイシストロン性であり、この細胞系は、そのコンストラクトをヒトヘパトーマ細胞系Huh-7から誘導された細胞系中に導入することによって産生させた。レプリコンはまた、蛍ルシフェラーゼレポーターおよびネオマイシンホスホトランスフェラーゼ(Neo)選択可能マーカーも有している。FMDV 2aプロテアーゼによって分けられた2つのコーディング領域は、バイシストロン性のレプリコンコンストラクトの第1のシストロンを、適応変異E1202G、K1691R、K2040RおよびS2204Iの付加されたHCV NS3-NS5Bコーディング領域を含む第2のシストロンと一緒に含む。このHCVレプリコン細胞系を、10%(v/v)ウシ胎仔血清、100IU/mlペニシリン、100μg/mlストレプトマイシンおよび200μg/ml G418(すべてInvitrogenから)を含むダルベッコ変法イーグル培地(DMEM; Invitrogen)中で保持した。1a-H77レプリコン細胞(105-106)を150mm細胞培養プレートに播種し、G418(400μg/ml)ならびに化合物1、化合物2および/または化合物4の存在下で、HCV遺伝子型1aレプリコン細胞系についてEC<sub>50</sub>値の10倍(10X)または100倍(100X)超の濃度で成長させた。この実験で使用した化合物1、化合物2および化合物4についてのEC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.9、7.7および0.01nMであった。3週間の治療後、レプリコンRNAは、レプリコン細胞の大部分から除去され、したがってそれはG418含有培地中では生存できなかった。その理由は、レプリコンRNAがG418耐性を付与するネオマーカー(neo marker)を含んでいたからである。耐性レプリコン変異体を含む細胞は生存し、コロニーを形成した。これらのコロニーを、10% Protocol Safe Fix II試薬(Fisher Scientific)中の1%クリスタルバイオレットで染色し、カウントした。図5Aに示すように、それぞれのEC<sub>50</sub>値の10倍または100倍超での化合物4と化合物1または化合物2の組み合わせは、それぞれのEC<sub>50</sub>値の10倍または100倍超で、化合物1、化合物2ま

30

40

50

たは化合物 4 単独のいずれよりも著しく少ないコロニーをもたらした。

【 0 2 2 8 】

図 5 B は、2 v s . 3 の D A A 組み合わせで生存するコロニーのパーセンテージを例示する。コロニー生存アッセイにおいて、1 a - H 7 7 レプリコン細胞を、D A A 組み合わせおよび G 4 1 8 の存在下で約 3 週間成長させ、その後、耐性レプリコン変異体を含む細胞はコロニーを形成した。細胞をクリスタルバイオレットで染色し、カウントした。「三重組み合わせ」は、それぞれの E C <sub>50</sub> 値の 5 倍 ( 5 X ) 超の濃度での化合物 1、2 および 4 の組み合わせ、またはそれぞれの E C <sub>50</sub> 値の 1 0 倍 ( 1 0 X ) 超の濃度での化合物 1、2 および 4 の組み合わせである。

【 0 2 2 9 】

図 5 C および 5 D は、遺伝子型 1 レプリコン細胞系での長期 H C V R N A 減少アッセイにおける化合物 1 および 4 の組み合わせの効果を示す。長期レプリコン R N A 減少アッセイにおいて、1 0 6 レプリコン細胞を G 4 1 8 の非存在下で播種した。それぞれの E C <sub>50</sub> 値の 1 0 倍 ( 1 0 X ) または 1 0 0 倍 ( 1 0 0 X ) 超の濃度で阻害剤を加え、細胞を約 9 5 % コンフルエンス ( 4 日間 ) まで成長させた。各継代で、1 0 6 細胞を取り出し、凍結させ、追加の 1 0 6 細胞を、新鮮な培地および阻害剤と一緒に別のフラスコに移した。R N A を 1 0 6 細胞から抽出し、H C V R N A をリアルタイム R T - P C R アッセイで測定した。図 5 C および 5 D は、1 a および 1 b レプリコン細胞の両方において、それぞれ E C <sub>50</sub> の 1 0 倍超での化合物 1 と 4 の組み合わせが、レプリコンの細胞を除去するのに E C <sub>50</sub> の 1 0 0 倍超のいずれかの阻害剤単独より効果的であることを示している。

【 0 2 3 0 】

遺伝子型 1 レプリコンにおいて化合物 1、2 または 4 により選択された支配的耐性変異体も決定した。化合物 1 について、1 a - H 7 7 レプリコンにおける支配的耐性変異体は、それぞれ 2 6、4 8 および 1 2 8 倍の耐性を有する R 1 5 5 K、D 1 6 8 A および D 1 6 8 V を含み；1 b - C o n 1 レプリコンにおける支配的耐性変異体は、それぞれ 4 8、9 および 1 9 0 倍の耐性を有する R 1 5 5 K、A 1 5 6 T および D 1 6 8 V を含む。化合物 2 について、1 a - H 7 7 レプリコンにおける支配的耐性変異体は、それぞれ 1 6 0 0、3 6、9 8 0 および 1 5 倍の耐性を有する C 3 1 6 Y、M 4 1 4 T、Y 4 4 8 C および S 5 5 6 G を含み；1 b - C o n 1 レプリコンにおける支配的耐性変異体は、それぞれ 1 4 0 0、2 6 および 1 0 0 倍の耐性を有する C 3 1 6 Y、M 4 1 4 T および D 5 5 9 G を含む。化合物 4 について、1 a - H 7 7 レプリコンにおける支配的耐性変異体は、それぞれ 9 0 0 0、6 0、8 0 0、1 7 0 0 および 4 1 0 0 0 倍の耐性を有する M 2 8 T、M 2 8 V、Q 3 0 R、Y 9 3 C および Y 9 3 H を含み；1 b - C o n 1 レプリコンにおける支配的耐性変異体は、5 5 倍の耐性を有する Y 9 3 H を含む。これらの実験は、遺伝子型 1 a において、化合物 2 または 4 によって選択される複数の変異体が、化合物 1 によって選択されたものより高いレベルの耐性を付与し、遺伝子型 1 b において、化合物 2 によって選択される 1 つの変異体 ( C 3 1 6 Y ) が、化合物 1 かまたは化合物 4 によって選択されるものより高いレベルの耐性を付与することも示した。

【 0 2 3 1 】

上記例は、2 つの異なるクラスの D A A の組み合わせ (例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤と H C V ポリメラーゼ阻害剤の組み合わせ、H C V プロテアーゼ阻害剤と H C V N S 5 A 阻害剤の組み合わせまたは H C V ポリメラーゼ阻害剤と H C V N S 5 A 阻害剤の組み合わせ) は、患者において、単一の D A A だけの場合に対して改善された耐性バリアをもたらすことができ、一方、3 つの異なるクラスの D A A の組み合わせ (例えば、H C V プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤および H C V N S 5 A 阻害剤の組み合わせ) は、より著しい耐性に対するバリアをもたらすことができることを示している。異なるクラスの複数の D A A の同時投与、または異なる作用機序により達成される耐性へのバリアの改善は、患者における効能の増大と相関することが期待される。

【 0 2 3 2 】

[ 実施例 6 ]

## インターフェロン不使用 D A A 組み合わせ療法のための臨床モデリング

この実験は、異なる D A A 組み合わせを用いたインターフェロン不使用 H C V 療法の最適の用量および期間を評価するための新規な臨床モデルを説明する。このモデルは、インターフェロン不使用の短期間療法における多くの D A A 組み合わせの有効性を合理的に予測した。

## 【 0 2 3 3 】

機序モデルを、H C V に感染した対象における D A A 曝露と抗ウイルス効能との関係をモデル化するために用いた。このモデルを、種々の D A A 組み合わせレジメン（例えば、特定の D A A 組み合わせおよび異なる用量の D A A ）の投与および療法期間に続く臨床結果の臨床試験シミュレーションを実施するために使用した。

10

## 【 0 2 3 4 】

短期間の単剤療法（例えば、1週間未満）に続いて変異体を選択するための多くの D A A が十分に裏付けられている。この実施例のウイルス動力学モデルは単一変異体と二重変異体を含んだ。具体的には、このモデルは、2 - D A A 組み合わせレジメンのそれぞれについて2つの単一変異体と1つの二重変異体を含んだ。したがって、2 - D A A 組み合わせレジメン（例えば、プロテアーゼ阻害剤と N S 5 A 阻害剤の組み合わせ）は、2つの単一変異体と1つの二重変異体を含んだ。3 - D A A 組み合わせ（例えばプロテアーゼ阻害剤、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤（N N P I ）および N S 5 A 阻害剤の組み合わせなどのプロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤および N S 5 A 阻害剤の組み合わせ）は3つの単一変異体と2つの二重変異体を含んだ。

20

## 【 0 2 3 5 】

このモデルは3成分：肝細胞（非感染細胞または標的細胞）、感染細胞およびウイルスの動力学を有する。3成分の動力学を表す微分方程式は以下の通りである：

## ( 1 ) 肝細胞（非感染または標的細胞）動力学

$$d T / d t = s - d e * T - ( 1 - ) * * T * ( V L W T + V L P o l y + V L P r o t + V L N S 5 A + V L N S 5 A P r o t + V L P o l y P r o t )$$

## ( 2 ) 感染細胞動力学

## ( a ) 野生型ウイルスに感染

$$d I W T / d t = ( 1 - ) * * T * V L W T - * I W T$$

30

## ( b ) ポリメラーゼ変異体ウイルスに感染

$$d I P o l y / d t = ( 1 - ) * * T * V L P o l y - * I P o l y$$

## ( c ) プロテアーゼ変異体ウイルスに感染

$$d I P r o t / d t = ( 1 - ) * * T * V L P r o t - * I P r o t$$

## ( d ) N S 5 A 変異体ウイルスに感染

$$d I N S 5 A / d t = ( ( 1 - ) * * T * V L N S 5 A - * I N S 5 A$$

## ( e ) プロテアーゼ - N S 5 A 二重変異体ウイルスに感染

$$d I N S 5 A P r o t / d t = ( 1 - ) * * T * V L N S 5 A P r o t - * I N S 5 A P r o t$$

## ( f ) プロテアーゼ - ポリメラーゼ二重変異体ウイルスに感染

$$d I P o l y P r o t / d t = ( 1 - ) * * T * V L P o l y P r o t - * I P o l y P r o t$$

40

## ( 3 ) ウイルス動力学

## ( a ) 野生型ウイルス

$$d V L W T / d t = ( 1 - 3 * \mu ) * * ( 1 - E f f 1 ) * I W T + \mu * ( * ( 1 - E f f 2 ) * F i t 1 * I P o l y + * ( 1 - E f f 3 ) * F i t 2 * I P r o t + * ( 1 - E f f 4 ) * F i t 3 * I N S 5 A ) - c * V L W T$$

## ( b ) ポリメラーゼ変異体ウイルス

$$d V L P o l y / d t = ( 1 - \mu - ) * * ( 1 - E f f 2 ) * F i t 1 * I P$$

50

$$o l y + \mu * * ( 1 - E f f 1 ) * I W T + * * ( 1 - E f f 5 ) * F i t 4 * I$$

$$P o l y - P r o t - c * V L P o l y$$

(c) プロテアーゼ変異体ウイルス

$$d \ V L P r o t / d t = ( 1 - \mu - 2 * ) * * ( 1 - E f f 3 ) * F i t 2 * I$$

$$P r o t + \mu * * ( 1 - E f f 3 ) * I W T + * ( * ( 1 - E f f 5 ) * F i t$$

$$4 * I P o l y P r o t + * ( 1 - E f f 6 ) * F i t 5 * I N S 5 A P r o t ) - c$$

$$* V L P r o t$$

(d) NS5A変異体ウイルス

$$d \ V L N S 5 A / d t = ( 1 - \mu - ) * * ( 1 - E f f 4 ) * F i t 3 * I N$$

$$S 5 A + \mu * * ( 1 - E f f 1 ) * I W T + * * ( 1 - E f f 6 ) * F i t 5 * I$$

$$N S 5 A P r o t - c * V L N S 5 A$$

10

(e) NS5Aおよびプロテアーゼ二重変異体ウイルス

$$d \ V L N S 5 A P r o t / d t = ( 1 - 2 * ) * * ( 1 - E f f 6 ) * F i t$$

$$5 * I N S 5 A P r o t + * ( * ( 1 - E f f 4 ) * F i t 3 * I N S 5 A + * ($$

$$1 - E f f 3 ) * F i t 2 * I P r o t ) - c * V L N S 5 A P r o t$$

(f) ポリおよびプロテアーゼ変異体二重変異体ウイルス

$$d \ V L P o l y P r o t / d t = ( 1 - 2 * ) * * ( 1 - E f f 5 ) * F i t$$

$$4 * I P o l y P r o t + * ( * ( 1 - E f f 2 ) * F i t 1 * I P o l y + * ($$

$$1 - E f f 3 ) * F i t 2 * I P r o t ) - c * V L P o l y P r o t$$

上記式で用いたパラメーターを表5で説明する。

20

【 0 2 3 6 】

【表5】

表5.ウイルス動力学パラメーター

パラメーター	説明	
s	肝細胞のゼロ次産生	
T	標的または非感染肝細胞の数	
de	肝細胞死についての一次速度定数	10
$\beta$	ウイルスによる肝細胞の感染についての速度定数	
$\delta$	感染肝細胞死についての一次速度定数	
$\eta$	ウイルスによる肝細胞の感染についての速度定数の減少率 (fractional reduction)	
$\mu$	単一変異体の形成およびもとの野生型への変異の確率	
$\phi$	二重変異体の形成およびもとの単一変異体への変異の確率	20
$\rho$	野生型ウイルスの産生速度	
c	ウイルスのクリアランス速度	
Eff1, Eff2, Eff3, Eff4	野生型、ポリメラーゼ、プロテアーゼおよびNS5A変異体それぞれの産生の阻害	
Eff5, Eff6	ポリメラーゼ-プロテアーゼおよびNS5A-プロテアーゼ二重変異体それぞれの産生の阻害	
Fit1, Fit2, Fit3	野生型ウイルスに対するポリメラーゼ、プロテアーゼおよびNS5A変異体それぞれの適応度	30
Fit4, Fit5	野生型ウイルスに対するポリメラーゼ-プロテアーゼおよびNS5A-プロテアーゼ二重変異体それぞれの適応度	
IWT, IPoly, Iprot, INS5A	それぞれ野生型、ポリメラーゼ、プロテアーゼおよびNS5A変異体に感染した細胞の数	
IPoly-Prot, INS5A-Prot	それぞれポリメラーゼ-プロテアーゼおよびNS5A-プロテアーゼ二重変異体に感染した細胞の数	
VLWT, VLPoly, VLProt, VLNS5A	それぞれ野生型ウイルス、ポリメラーゼ、プロテアーゼおよびNS5A変異体ウイルスについてのウイルスロード	40
VLPoly-Prot, VLNS5A-Prot	それぞれポリメラーゼ-プロテアーゼおよびNS5A-プロテアーゼ二重変異体についてのウイルスロード	

## 【0237】

ウイルス動力学のための微分方程式に示すように、DAAの効果は、ウイルスロード産生の阻害として含まれる。例えば、野生型ウイルスの産生に対するDAAの効果は $(1 - Eff1) * (Eff1$ は阻害されたウイルス産生の割合である)で与えられる。薬物の非存在下で $Eff1 = 0$ であり、薬物の存在下で $Eff1$ は0から1の間の値をとる。 $Eff1$ はEmaxモデル:

$$Eff1 = E_{max} * Conc / (EC_{50} + Conc)$$

(式中、 $E_{max}$ は最大阻害を表し、 $Conc$ は血漿DAA濃度であり、 $EC_{50}$ はウイルスロード産生を50%阻害する濃度である)

を用いて説明される。野生型ウイルスと比較した変異体についての $EC_{50}$ の倍数変化はインビトロでのレプリコン試験から得られる値に基づいたため、 $EC_{50}$ は野生型ウイルスについてのみ推定した。

#### 【0238】

DAAの組み合わせについて、その効果は乗法的(multiplicative)であると仮定し、以下のように組み込んだ：

$$(1 - Eff_1) = (1 - Eff_{DAA1}) * (1 - Eff_{DAA2}) * (1 - Eff_{DAA3})$$

10

#### 【0239】

リバビリン(RBV)の効果は $E_{max}$ モデルとして感染率に加えた。リバビリンの存在下で、感染率は係数(1 - )で減少する。ここで、

$$= Conc_{RBV} / (EC_{50-RBV} + Conc_{RBV})$$

である。

#### 【0240】

このモデルは、二重変異体をポリメラーゼ+NS5A阻害剤に含めない。3-DAAレジメンにおいて、ポリメラーゼ+NS5A二重変異体は、プロテアーゼ阻害剤のためにはしばしば野生型である。したがって、この二重変異体が3-DAAレジメンシミュレーションのための臨床結果に有意に影響を及ぼすとは期待されない。他方、このモデルは、モデルにおいて、ポリメラーゼ阻害剤(例えば、PSI-7977)をプロテアーゼ阻害剤として処理することによって、ポリメラーゼ阻害剤およびNS5A阻害剤を含む2-DAAレジメンをシミュレーションするために容易に適合させることができる。

20

#### 【0241】

ウイルスロードアッセイの得られる検出下限(LOD)は10IU/mLである。IU当たり3ビリオン粒子を仮定すると、これは体内にLODで約50万のウイルスを構成する。したがって、治癒が達成されるまでに、対象はそのウイルスロードがLODを下回った後、相当な期間治療されなければならない。この期間は、化合物の効能および療法に対する個々の応答に依存する。

#### 【0242】

30

治癒に必要な期間を予測するために、「閾値」という概念を用いた。シミュレーションのため、ウイルスロードが全血漿および細胞外液量(約15000mL)中で1ビリオン未満、すなわち<1コピー/15000mLまたは<0.33IU/15000mLのウイルスロード測定値に達した場合に、HCV感染対象はSVRを達成したと仮定した。これは約5logIU/mLと表される。Cf. Snoch et al., CLIN PHARMACOL THER. 87(6):706-13頁(2010)。ここでは、ペグIFNおよびリバビリン治療された患者からのデータに基づいて、対象は、感染細胞の予測数が1を下回った場合にSVRを達成していると推定した。そうした低ウイルスロードは実験的に測定することはできないが、これらは、ウイルス動力学モデルを用いてシミュレーションすることができる。

40

#### 【0243】

DAAの任意の組み合わせについてのSVRを予測するために、インターフェロンを用いるか用いないで、リバビリンを用いるか用いないでモデルを使用することができる。

#### 【0244】

非限定的な例として、リバビリンを用いるか用いないで、化合物1、化合物2および/または化合物4の異なる組み合わせを用いた種々のインターフェロン不使用治療レジメンを、この実施例のモデルを用いて評価した。モデルに変異体を含めるために以下のアプローチを用いた：

- a. DAA当たり1つの単一変異体
- b. DAAの組み合わせ当たり1つの二重変異体

50

## 【0245】

2つのDAAの組み合わせ、例えば化合物1と化合物2の組み合わせのため、このモデルは、化合物1に耐性を示す1つの変異体、化合物2に耐性を示す1つの変異体および化合物1と化合物2の両方に耐性を示す1つの二重変異体を含んだ。化合物1を、リトナビル（または他の薬物動態学的エンハンサー）と同時投与または同時処方してその薬物曝露を改善する。

## 【0246】

化合物2および化合物4に対する二重変異体は、このモデリングには含めなかった。3-DAAレジメンにおいて、化合物2/化合物4の二重変異体は、化合物1の高い効能と耐性プロファイルのため、化合物1に対して野生型であるようである。したがって、化合物2/化合物4の二重変異体は、化合物1を含む治療についての臨床結果に影響を及ぼすことは期待されない。

## 【0247】

このモデルに含まれる単一変異体は、フェーズ1bおよび2a試験（例えば、臨床試験M10-351、M12-116およびM11-602）における個々のDAAについて観察された変異体をもとにした。2つのDAAのクラスに耐性を有する二重変異体について、二重変異体の薬物に対する感受性（ $EC_{50}$ ）は、2つの単一変異体の組み合わせであると仮定した。したがって、化合物1および化合物2について、単一変異体はそれぞれD168VおよびM414Tであり、二重変異体はD168V-M414Tであった。このシナリオにおいて、D168V変異体は、化合物1に対して感受性が低いが、化合物2に対しては野生型ウイルスと同等に感受性があるようである。同様に、M414T変異体は、化合物2に対して感受性が低いが、化合物1に対して野生型ウイルスと同等に感受性があるようである。二重変異体D168V-M414Tは化合物1と化合物2の両方に対して感受性が低いようである。

## 【0248】

変異体について野生型ウイルスと比較した $EC_{50}$ の倍数変化は、インビトロでのレプリコン試験から得られた値をもとにした。化合物4についての単剤療法データが異なる $EC_{50}$ をもつ様々な変異体を示しているため、化合物4について、モデリングおよびシミュレーションのために $EC_{50}$ の1000xの倍数変化の値を使用した。

## 【0249】

変異体のベースライン罹患率（prevalence）はモデルフィッティングの際に推定したが、変異率は文献値をもとにした。ベースライン罹患率と変異率の両方が変異体適応度を決定した。

## 【0250】

治療未経験HCVに感染した140対象からの薬物動態学的データおよびウイルスロードデータを、モデルを構築するために用いた。モデリングのため、ベースラインでの標的細胞の数、ベースラインでの感染細胞の数、標的細胞の死亡率および変異率は文献値をもとにした。例えば、上記Snoeckら；Rongら、SCI TRANSL MED . 2 ( 30 ) : 30 ra 32 ( 2000 ) ; Neal and Pravin, ACOP 2009 ( [http://2009.go-acop.org/sites/all/assets/webform/Lauren-Neal\\_\\_ACoP\\_\\_2009.pdf](http://2009.go-acop.org/sites/all/assets/webform/Lauren-Neal__ACoP__2009.pdf) ) ; Neumannら、SCIENCE 282 ( 5386 ) : 103 - 7 頁 ( 1998 ) ; Shudoら、ANTIVIR THER . 13 ( 7 ) : 919 - 26 頁 ( 2008 ) ; およびDahariら、J THEOR BIOL . 247 ( 2 ) : 371 - 81 頁 ( 2007 ) を参照されたい。モデルにおいて、ウイルスの産生率およびウイルスの感染率は他のパラメーターから誘導した。他のすべてのパラメーターは推定した。曝露 - 抗ウイルス応答モデリングはNONMEM7.2を用いて実施した。

## 【0251】

臨床試験シミュレーションは、Trial Simulator第2.2.1版を用いて実施した。50の対象と50の複製物を各治療についてシミュレーションした。何らか

の理由による試験からの対象脱落率は、HCVを有する対象におけるトライアルについて利用できる文献をもとにして、24週間にわたって8%と仮定した。すべてのシミュレーションを100%コンプライアンスと仮定して実施した。シミュレーションに含まれる共変数は遺伝子型1a/1bステータスであった。シミュレーションされた臨床結果は：(1)10IU/mLの検出下限(LOD)未満の対象のパーセンテージ、および(2)SVRを達成する対象のパーセンテージを含んだ。

#### 【0252】

臨床試験シミュレーションを、SVRのための最適用量および期間を決定するために実施した。80超のシナリオを、各DAAについてある範囲の用量で(例えば、化合物1/リトナビルを250/100、150/100または100/100mg QDで、化合物4を5、25または100mg QDで、化合物2を400または800mg BIDで)、ある範囲の治療期間(例えば、2、4、6、8、10、12、16および24週間)にわたって、RBVなしで、種々の2-および3-DAA組み合わせ(例えば、化合物1+化合物2、化合物1+化合物4または化合物1+化合物2+化合物4)の投与に続いて、SVRを有する対象のパーセンテージを予測するためにシミュレーションした。

#### 【0253】

最適用量および期間は、SVRについて-5logIU/mL未満の閾値のウイルスロードを有する対象のパーセンテージをもとにして予測した。化合物1、2および/または4の2-および3-DAA組み合わせについてのシミュレーションの選択された関連結果を、化合物1の2つの異なる用量について図6A、6Bおよび6Cに示す。図6Aは、化合物1と化合物2の組み合わせを用いた異なる治療期間についての予測中位SVRパーセンテージ(「%SVR」)および90%信頼区間(各SVRパーセンテージの列の頂部の縦棒)を示し；図6Bは、化合物1と化合物4の組み合わせを用いた異なる治療期間についての予測中位および90%信頼区間を示し；図6Cは、化合物1、化合物2および化合物4の組み合わせを用いた異なる治療期間についての予測中位および90%信頼区間を示す。各シミュレーションにおいて、RBVを含み、化合物1は100mgリトナビルで用いた。対象はHCV遺伝子型1、治療未経験患者である。SVR24は、いくつかの場合、脱落のためSVR12より低く；より長い期間がSVRを改善するとは必ずしも予測されないが、より低いSVRをもたらすより多くの脱落をもたらす可能性がある。

#### 【0254】

このモデルは、8-12週間の投与で、少なくとも80から90%の対象が2および3のDAA組み合わせでSVRを達成できることを予測した。このモデルはまた、8週間より短い期間でかなりの数の対象を治癒させることができることも予測した。わずか6週間の投与で2-DAAレジメンは対象の40%超を治癒させると予測され、3-DAAレジメンは、対象の約60%を治癒させると予測された。12週間を超える期間の投与は、SVRを有する対象のパーセンテージを大幅に増大させるとは期待されなかった。化合物1、化合物2および化合物4の3-DAA組み合わせについての最適期間が8-10週間であると予測されたので、第3のDAAの添加は、治療期間を2から4週間短縮すると予測された。

#### 【0255】

図6A、6Bおよび6Cは、リバビリンなしのDAA組み合わせについての予測を例示する。このモデルは、リバビリンを用いた場合のこれらのDAA組み合わせについての類似または匹敵するSVRパーセンテージも予測する。さらに、インターフェロン(例えば、ペグ化インターフェロン)の効果を、耐性変異体を全く用いないで、DAAと類似したインターフェロンを取り込ことによって付加することもできる。

#### 【0256】

このモデルが提供する利点の1つは、それが、種々のウイルスパラメーターならびに用量、期間およびSVRに対するその効果の試験を可能にする点である。例えば、変異体パラメーターの効果を実験的に決定することは、不可能ではないにしても非常に困難であるが、これらは、このモデルを用いて試験することができる。したがって、異なる変異体を

10

20

30

40

50

有する患者集団におけるSVRを、このモデルで予測することができる。

【0257】

このモデルを、12週間で150/100mg化合物1/リトナビルQD+400mg化合物3QD+体重ベースの量のRBV BIDを含む実施例1に記載した治療をシミュレーションするために使用し、第2、4、8、10および12週でLOD未満のHCV RNAを有する対象のパーセンテージを図7にまとめた。それぞれの週でLOD(「%LOD」)未満の対象の平均の予測パーセンテージ対観察パーセンテージを図7に示す。予測されるデータについての95%信頼区間(それぞれの予測されるLODパーセンテージの列の頂部の縦棒)も示した。図7に示すように、このモデルは%LODの臨床結果を合理的に予測した。

10

【0258】

このモデルを、実施例2Aで説明した治療をシミュレーションするためにも用いた。12週間の治療後の平均予測パーセンテージSVR対観察パーセンテージSVR(「%SVR」)を図8に示す。予測データについての95%信頼区間(それぞれの予測SVRパーセンテージの列の頂部の縦棒)も示した。図8に示すように、予測SVRパーセンテージは観察されたSVRパーセンテージ位置がそろっている。シミュレーションは、実施例2Aに記載されている通りであるがリバビリンは使用しない同じ治療レジメンが、異なる治療期間について類似または匹敵するLODパーセンテージを有することも予測している。

【0259】

この実施例の曝露応答ウイルス動力学モデルは、抗ウイルス化合物の種々の組み合わせについてSVRを合理的に予測するための定量的方法を提供した。曝露-抗ウイルス応答モデリングおよび臨床試験シミュレーションに基づいて、これは、(1)2-DAA組み合わせへの第3のDAAの付加は治療の最適期間を短縮し、かつ/またはSVRを増大させることができ；(2)8-12週間の投与が、化合物1/r、化合物2および化合物4の2および3のDAA組み合わせのための療法の最適期間であり；(3)8週間より短い期間のインターフェロン不使用治療が対象の相当な割合を治癒させると予測されることを実証している。

20

【0260】

[実施例7]

BMS-790052およびBMS-650032を含むインターフェロン不使用DAA組み合わせ療法のための臨床モデリング

30

上述したモデルを、BMS-790052の2つのフェーズ1および1つのフェーズ2試験ならびにBMS-650032の1つのフェーズ1および1つのフェーズ2a試験を含む既存の公開臨床データに基づいて、BMS-790052およびBMS-650032を含みリバビリンを含まないインターフェロン不使用治療レジメンのSVRパーセンテージを予測するのにも用いた。図9は、遺伝子型1未経験対象において、BMS-790052(60mg QD)およびBMS-650032(600BID)を含む2-DAAレジメンの異なる治療期間についての予測中位SVRパーセンテージおよび90%のSVR信頼区間を示す。遺伝子型1対象におけるBMS-790052(60mg QD)+BMS-650032(600mg BID)の組み合わせは、10週間の投与について約70%の予測SVR率で、12週間以上の期間改善されたSVRを達成すると予測された。リバビリンを含むこと以外は同様のレジメンあるいはリバビリンを含むまたは含まないでBMS-790052およびBMS-650032を同様に投与するレジメンは、同様のSVR率を達成すると期待される。

40

【0261】

[実施例8]

PSI-7977を含むインターフェロン不使用療法のための臨床モデリング

同様に、インターフェロンおよびリバビリンを含まない3-DAAレジメンを、既存の臨床データをもとにして、遺伝子型1患者についてモデル化した。3-DAAレジメンは、200/100mg QD化合物1/r、50mg QD化合物4および400mg

50

Q D P S I - 7 9 7 7 を含む。図 1 0 は、この 3 - D A A 組み合わせの異なる治療期間についての予測中位 S V R 率を表す。この 3 - D A A 組み合わせは、6 週間で 6 0 % 超の S V R を有し、8 週間、1 0 週間、1 2 週間またはそれ以上の治療で 8 0 % 超の S V R を有すると予測された。リバビリンを含むこと以外は同様のレジメン、あるいは、リバビリンを含むまたは含まない化合物 1 / r、化合物 4 および P S I - 7 9 7 7 の同様の投与でのレジメンは、同様の S V R 率を達成すると期待される。

#### 【 0 2 6 2 】

このモデルは、リバビリンと一緒に単一 D A A または単一 D A A を含むレジメンについて S V R を予測するためにも使用することができる。例えば、H C V 遺伝子型 1 治療未経験患者を治療する種々の期間についての P S I - 7 9 7 7 + リバビリンのためのモデル予測を得た。図 1 1 は、P S I - 7 9 7 7 ( D A A ; 4 0 0 m g Q D だけで) およびリバビリン ( 6 0 0 m g B I D ) を含むそうしたレジメンの異なる治療期間についての S V R パーセンテージの予測される中位および 9 0 % 信頼区間を示す。予測 S V R についての 9 0 % 信頼区間 ( それぞれの予測 S V R パーセンテージの列の頂部の縦棒 ) も図 1 1 に示されている。この予測は、P S I - 7 9 7 7 についてすでに公開されている臨床データをもとにした。P S I - 7 9 7 7 + リバビリンについての S V R 率は、遺伝子型 1 対象において、1 2 週間の投与の後で約 7 5 - 9 0 % と予測され、8 週間の投与の後で約 5 5 - 7 5 % と予測された。遺伝子型 1 治療未経験患者についての同様の S V R パーセンテージが、同様の P S I - 7 9 7 7 Q D 投与 ( 例えば、2 0 0 - 6 0 0 m g Q D ) および体重ベースの量のリバビリン ( 例えば、1 0 0 0 から 1 2 0 0 m g、1 日 2 回に分割して ) を含む同様のレジメンについて期待される。

#### 【 0 2 6 3 】

ダクラタスビル ( B M S - 7 9 0 0 5 2 ) の 2 つのフェーズ 1 および 1 つのフェーズ 2 試験ならびに P S I - 7 9 7 7 の 1 つのフェーズ 1 および 1 つのフェーズ 2 試験からのデータを、薬物動態学およびウイルス動力学モデルパラメーターを推定するために使用した。遺伝子型 1 未経験患者におけるダクラタスビル ( B M S - 7 9 0 0 5 2 ) および P S I - 7 9 7 7 との 2 - D A A の組み合わせの予測を図 1 2 に示す。このモデルは、リバビリンを含まないダクラタスビルおよび P S I - 7 9 7 7 との組み合わせでの 1 0 - 1 2 週間の投与に続いて、H C V 遺伝子型 1 未経験患者の少なくとも 9 0 % が S V R を達成できると予測した。リバビリンをこれらのレジメンに含めれば、同様かまたはより良好な S V R 率が予測される。

#### 【 0 2 6 4 】

同様に、T M C - 4 3 5 の 1 つのフェーズ 1 a 試験ならびに P S I - 7 9 7 7 の 1 つのフェーズ 1 および 1 つのフェーズ 2 試験からのデータを、薬物動態学およびウイルス動力学モデルパラメーターを推定するために使用した。遺伝子型 1 未経験患者における T M C - 4 3 5 および P S I - 7 9 7 7 との 2 - D A A の組み合わせの予測を図 1 3 に示す。このモデルは、リバビリンを含まない T M C - 4 3 5 および P S I - 7 9 7 7 との組み合わせでの 1 0 - 1 2 週間の投与に続いて、H C V 患者の少なくとも 9 0 % が S V R を達成できると予測している。リバビリンをこれらのレジメンに含めれば、同様かまたはより良好な S V R 率が予測される。

#### 【 0 2 6 5 】

##### [ 実施例 9 ]

ダノプレビルおよびメリシタピンを含むインターフェロン不使用 D A A 組み合わせ療法のための臨床モデリング

さらに、ダノプレビルおよびメリシタピンの 1 つのフェーズ 1 および 1 つのフェーズ 2 試験からのデータを、薬物動態学およびウイルス動力学モデルパラメーターを推定するために使用した。リトナビルをダノプレビルと同時投与してダノプレビルの薬物動態を改善した。遺伝子型 1 未経験患者におけるダノプレビルおよびメリシタピンとの 2 - D A A の組み合わせの予測を図 1 4 に示す。このモデルは、リバビリンを含まないダノプレビルおよびメリシタピンとの組み合わせでの 1 6 週間の投与に続いて、H C V 患者の少なくと

10

20

30

40

50

も90%がSVRを達成できると予測している。リバビリンをこれらのレジメンに含めれば、同様かまたはより良好なSVR率が予測される。

【0266】

[実施例10]

テゴビル(GS-9190)、GS-9451およびGS-5885を含むインターフェロン不使用DAA組み合わせ療法のための臨床モデリング

GS-9190(テゴビル)、GS-9451およびGS-5885のフェーズ1およびフェーズ2試験からのデータを、薬物動態学的およびウイルス動力学モデルパラメータを推定するために使用した。遺伝子型1未経験患者におけるGS-9190(テゴビル)、GS-9451およびGS-5885での組み合わせの予測を図15に示す。このモデルは、GS-9190(テゴビル)+GS-9451+GS-5885+RBVでの組み合わせの12週間の投与に続いて遺伝子型1未経験患者の約70%がSVRを達成でき、24週間の治療に続いて遺伝子型1未経験患者の>80%がSVRを達成できると予測している。リバビリンをこれらのレジメンに含めれば、同様かまたはより良好なSVR率が期待される。

10

【0267】

[実施例11]

PSI-7977(GS-7977)を含むインターフェロン不使用DAA組み合わせ療法のための臨床モデリング

GS-9451およびGS-7977(PSI-7977)のフェーズ1およびフェーズ2試験からのデータを、薬物動態学的およびウイルス動力学モデルパラメータを推定するために使用した。遺伝子型1未経験患者におけるGS-9451およびGS-7977(PSI-7977)での組み合わせの予測を図16に示す。

20

【0268】

GS-5885およびGS-7977(PSI-7977)のフェーズ1およびフェーズ2試験からのデータを、薬物動態学的およびウイルス動力学モデルパラメータを推定するために使用した。遺伝子型1未経験患者におけるGS-5885およびGS-7977(PSI-7977)での組み合わせの予測を図16に示す。

【0269】

GS-9451、GS-5885およびGS-7977(PSI-7977)のフェーズ1およびフェーズ2試験からのデータを、薬物動態学的およびウイルス動力学モデルパラメータを推定するために使用した。遺伝子型1未経験患者におけるGS-9451、GS-5885およびGS-7977(PSI-7977)での組み合わせの予測を図16に示す。

30

【0270】

このモデルは、GS-9451およびGS-7977(PSI-7977)の組み合わせ、GS-5885およびGS-7977(PSI-7977)の組み合わせまたはGS-9451、GS-5885およびGS-7977(PSI-7977)の組み合わせでの12週間の投与に続いて遺伝子型1未経験患者の少なくとも90%がSVRを達成できると予測している。リバビリンをこれらのレジメンに含めれば、同様かまたはより良好なSVR率が期待される。

40

【0271】

[実施例12]

TMC-43およびダクラタスビル(BMS-790052)を含むインターフェロン不使用DAA組み合わせ療法のための臨床モデリング

TMC-435の1つのフェーズ1a試験ならびにダクラタスビル(BMS-790052)の2つのフェーズ1および1つのフェーズ2試験からのデータを、薬物動態学的およびウイルス動力学モデルパラメータを推定するために使用した。遺伝子型1未経験患者におけるTMC-435およびダクラタスビルでの組み合わせの予測を図17に示す。

【0272】

50

このモデルは、TMC - 435およびダクラタスビル(BMS - 790052)の組み合わせの12週間の投与に続いて遺伝子型1未経験患者の約80%がSVRを達成できると予測している。リバビリンをこれらのレジメンに含めれば、同様がまたはより良好なSVR率が期待される。

【0273】

本発明の以上の記述は、例示および説明を提供するが、包括的であることまたは開示されたものに厳密に本発明を限定することを目的とするものではない。上記教示に照らして改変および変更が可能である、または本発明の実践によってそれらを獲得することができる。したがって、本発明の範囲は特許請求の範囲およびその等価物によって定義されることに留意されたい。

【図1】

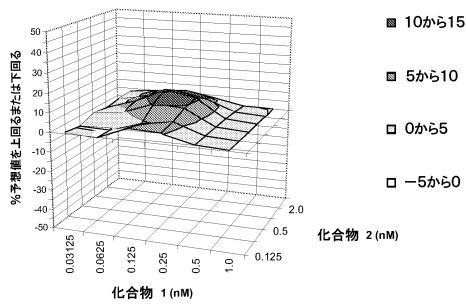


Figure 1

【図3】

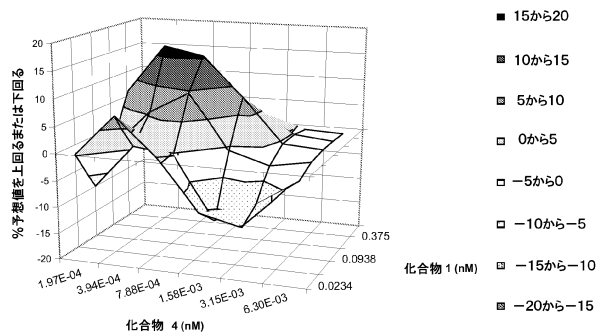


Figure 3

【図2】

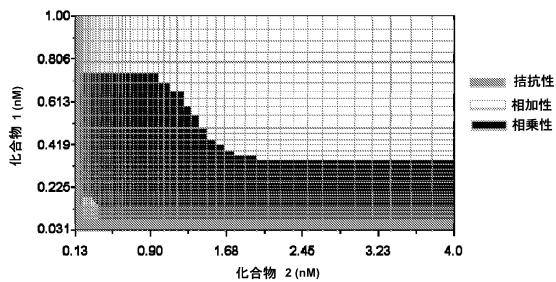


Figure 2

【図4】

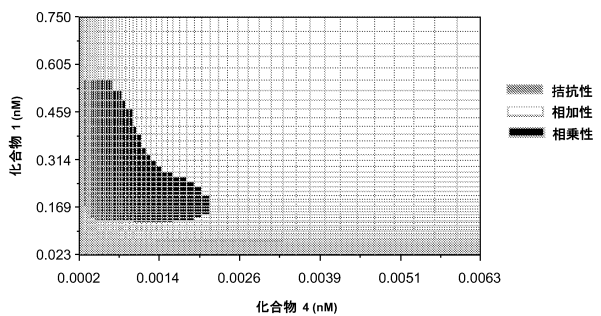


Figure 4

【 5 A 】

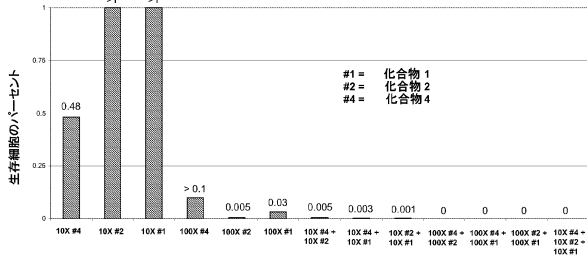


Figure 5A

【 5 C 】

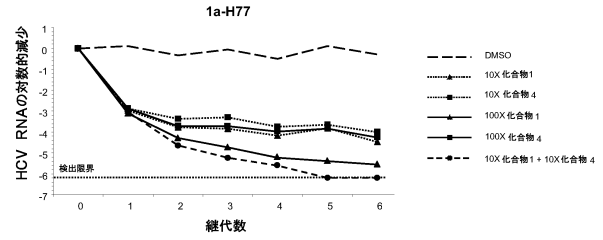


Figure 5C

【 5 B 】

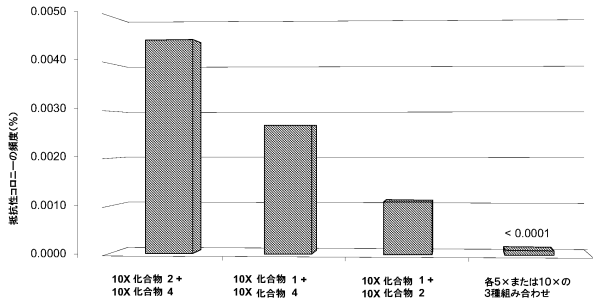


Figure 5B

【 5 D 】

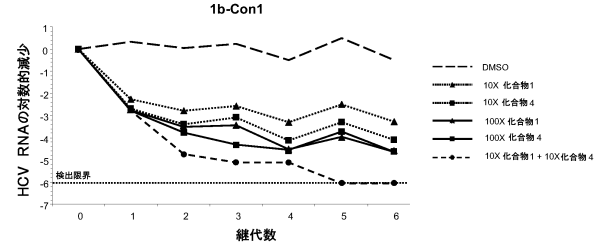


Figure 5D

【 6 A 】

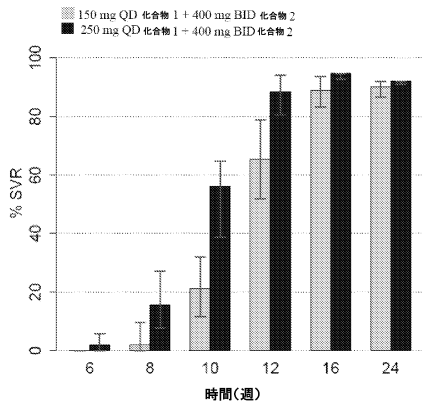


Figure 6A

【 6 B 】

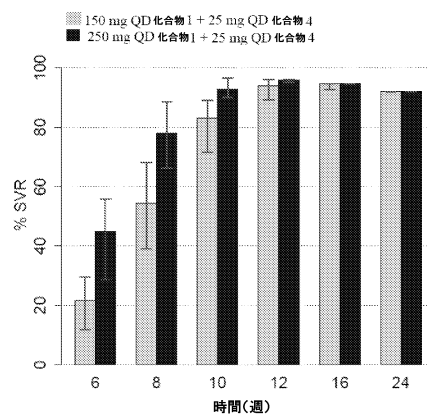


Figure 6B

【 図 6 C 】

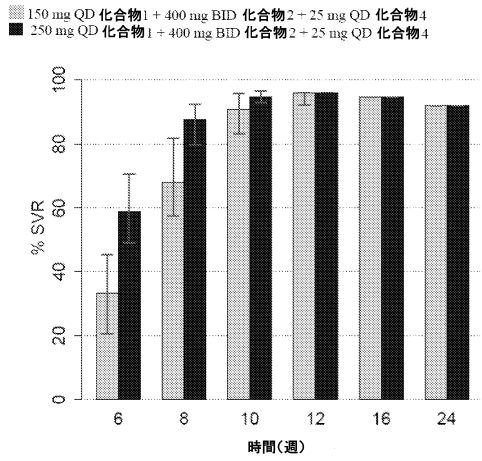


Figure 6C

【 図 7 】

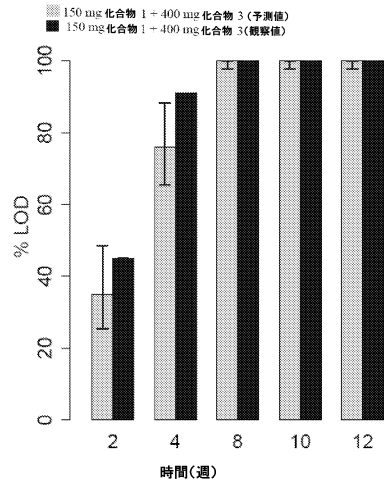


Figure 7

【 図 8 】

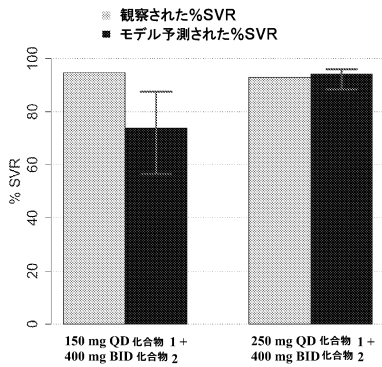


Figure 8

【 図 9 】

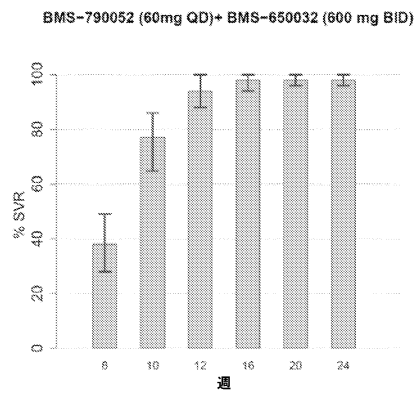


Figure 9

【図 10】

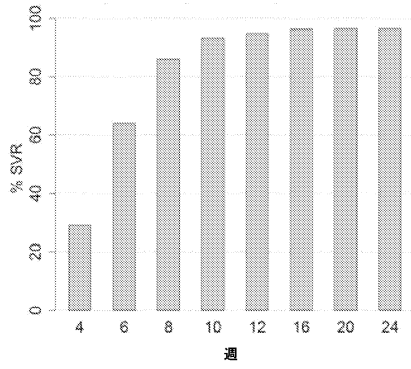


Figure 10

【図 11】

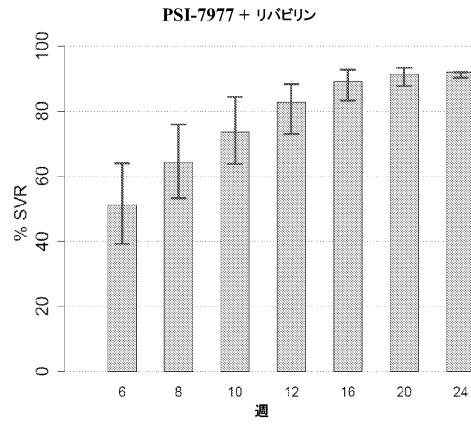


Figure 11

【図 12】

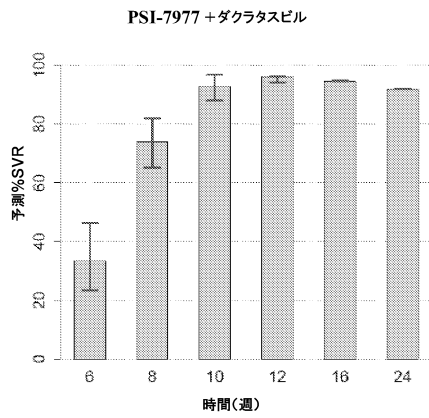


Figure 12

【図 13】

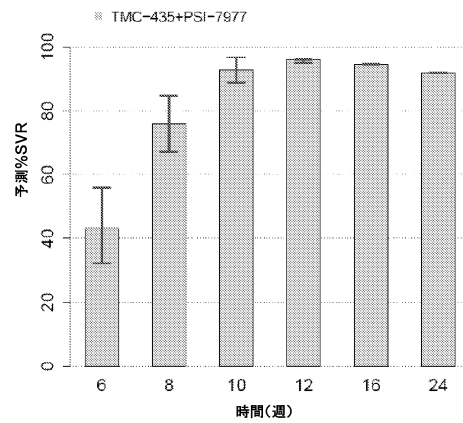


Figure 13

【 図 1 4 】

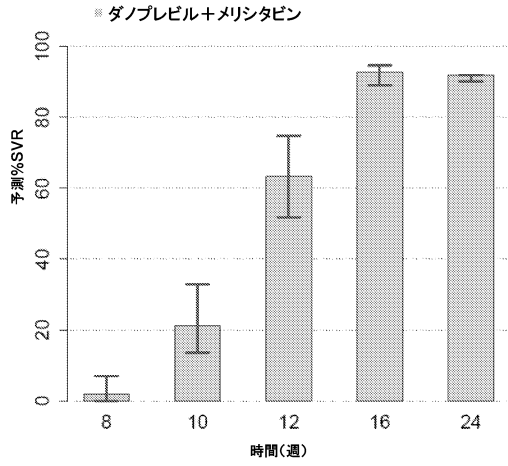


Figure 14

【 図 1 5 】

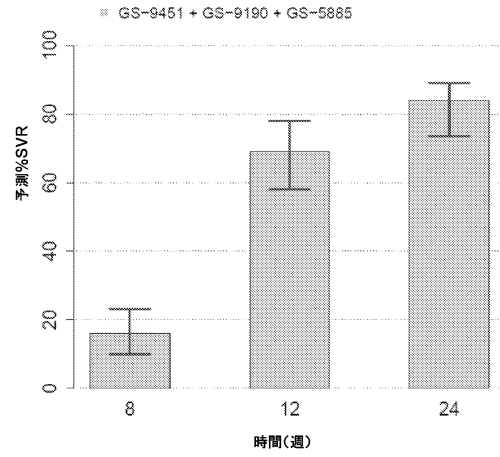


Figure 15

【 図 1 6 】

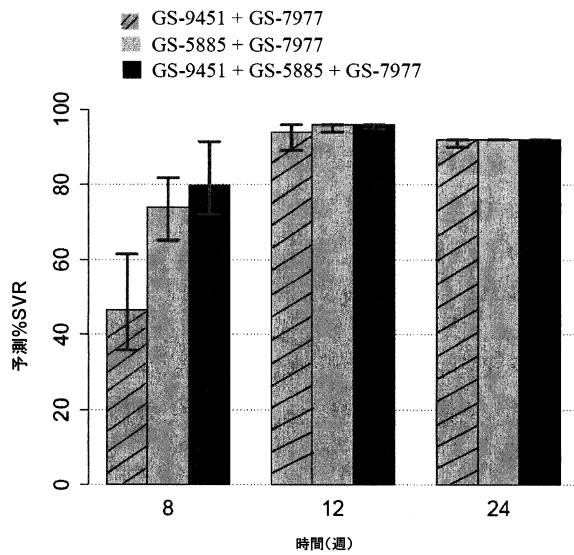


Figure 16

【 図 1 7 】

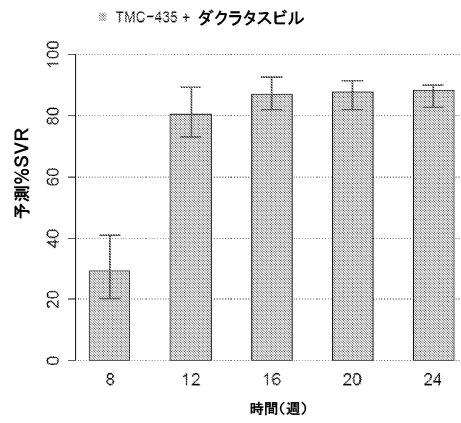


Figure 17

## フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/587,225  
 (32)優先日 平成24年1月17日(2012.1.17)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/600,276  
 (32)優先日 平成24年2月17日(2012.2.17)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/619,870  
 (32)優先日 平成24年4月3日(2012.4.3)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/656,251  
 (32)優先日 平成24年6月6日(2012.6.6)  
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/711,830  
 (32)優先日 平成24年10月10日(2012.10.10)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

## 早期審査対象出願

- (72)発明者 カトリ, アミット  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60085、ウオキーガン、サウス・ホワイト・オーク・ドライブ・1360、アパートメント・225
- (72)発明者 メンシング, スフエン  
 ドイツ国、68305・マンハイム、ランガー・シュラーク・95・アー
- (72)発明者 デュッタ, ザンデーブ  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、クレム・ドライブ・7303
- (72)発明者 コーエン, ダニエル・イー  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60091、ウイルメット、オークウッド・アベニュー・930
- (72)発明者 ポドサデツキ, トーマス・ジエイ  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60654、シカゴ、ノース・オーリンズ・708・ビー
- (72)発明者 ブラン, スコット・シー  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オークス、プレイリー・リッジ・ロード・31048
- (72)発明者 アウニ, ワリード・エム  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オークス、エツジウオーター・コート・14105
- (72)発明者 デュマス, エミリー・オー  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、イースト・ウインチエスター・232
- (72)発明者 クレイン, チエリー・イー  
 アメリカ合衆国、イリノイ・60062、ノースブルック、バーベリー・ロード・1933

審査官 岩下 直人

- (56)参考文献 特表2014-526516(JP, A)  
 特許第5582662(JP, B2)  
 国際公開第2011/123645(WO, A1)  
 国際公開第2010/135569(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4

A 6 1 K 3 1 / 6 8 5

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 3 1 / 1 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)