

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6810972号  
(P6810972)

(45) 発行日 令和3年1月13日(2021.1.13)

(24) 登録日 令和2年12月16日(2020.12.16)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)  
A 6 1 P 31/18 (2006.01)A 6 1 K 31/7076 ZMD  
A 6 1 P 31/18

請求項の数 9 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2018-541685 (P2018-541685)  
 (86) (22) 出願日 平成29年2月10日 (2017.2.10)  
 (65) 公表番号 特表2019-504857 (P2019-504857A)  
 (43) 公表日 平成31年2月21日 (2019.2.21)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2017/017283  
 (87) 國際公開番号 WO2017/139519  
 (87) 國際公開日 平成29年8月17日 (2017.8.17)  
 審査請求日 平成30年10月25日 (2018.10.25)  
 (31) 優先権主張番号 62/294,576  
 (32) 優先日 平成28年2月12日 (2016.2.12)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 62/297,657  
 (32) 優先日 平成28年2月19日 (2016.2.19)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73) 特許権者 596129215  
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー  
ポレーション  
Merck Sharp & Dohme  
Corp.  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O  
7065-0907 ローウェイ、イース  
ト・リンカーン・アベニュー・126  
126 East Lincoln Av  
enue, Rahway, New Jer  
sey 07065-0907 U. S.  
A.

(74) 代理人 100114188  
弁理士 小野 誠

最終頁に続く

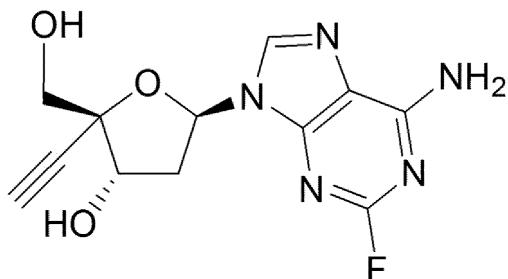
(54) 【発明の名称】 HIV およびエイズの治療および予防方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造式

## 【化 1】



10

の化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を含む、対象における HIV 感染の予防のための経口医薬組成物であつて、

投与レジメンが、週 1 回であり、化合物の投与量が各投与において 1 mg ~ 50 mg である、経口医薬組成物。

## 【請求項 2】

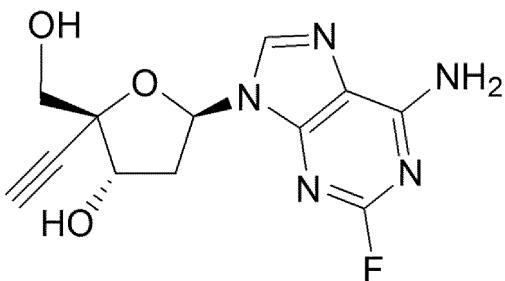
対象がヒトである、請求項 1 記載の経口医薬組成物。

## 【請求項 3】

20

前記化合物が、下記：

【化2】



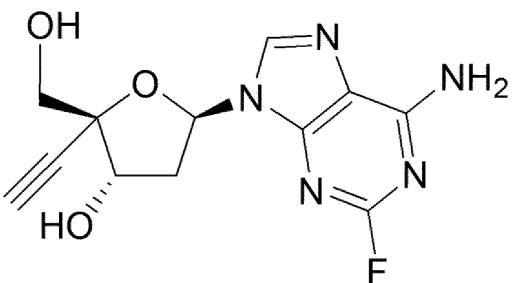
10

である、請求項1または2に記載の、経口医薬組成物。

【請求項4】

構造式

【化3】



20

の化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を含む、対象におけるHIV逆転写酵素の阻害、HIV感染の治療、または、エイズもしくはARCの治療のための経口医薬組成物であって、

投与レジメンが、週1回であり、化合物の投与量が各投与において1mg～50mgである、経口医薬組成物。

【請求項5】

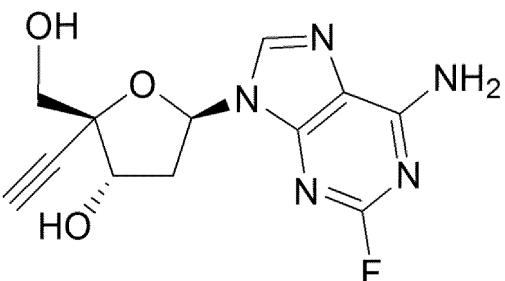
30

対象がヒトである、請求項4に記載の経口医薬組成物。

【請求項6】

前記化合物が、下記：

【化4】



40

である、請求項4または5に記載の経口医薬組成物。

【請求項7】

医薬上許容される担体をさらに含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項8】

医薬上許容される担体と、HIV抗ウイルス薬、免疫調節剤および抗感染剤から選択される抗HIV薬の有効量とをさらに含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成

50

物。

【請求項 9】

前記HIV抗ウイルス薬が、HIVプロテアーゼインヒビター、HIV逆転写酵素インヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、HIV融合インヒビター、HIV侵入インヒビターまたはHIV成熟インヒビターである、請求項8に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)感染は、治療されないと最終的に宿主の免疫系を破壊して、後天性免疫不全症候群(エイズ)および早期死亡をもたらす重大な症状である。抗レトロウイルス療法(ART)の進歩にもかかわらず、HIVは依然として世界中に蔓延しており、世界的な公衆衛生上の優先課題である。2012年には世界中で推定約3,500万人がHIVに感染していた(Glob al Report: UN AIDS report on the global AIDS epidemic 2013. UNAIDS/JC2502/1/E)。米国においては、推定120万人がHIVに感染しており、毎年約5万人が新たに感染している。HIV血清陽性個体は最初は無症候性であるが、典型的にはエイズ関連複合体(ARC)を生成し、ついでエイズを発症する。米国では65万人以上がエイズで死亡しており、更に毎年14,000人以上の死亡が報告されている。治療は、HIV感染者がより長くより健康に生きることを助けるが、現在、米国ではHIV感染者の僅か30%がウイルスを成功裏に抑制しているに過ぎない(Center for Disease Control and Prevention. Today's HIV/AIDS epidemic. July 2015)。

【0002】

ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター(NRTIまたはN<sub>s</sub>RTI)はHIV逆転写酵素を阻害し、HIV複製を阻止する。それらは、典型的には2つのNRTI(またはN<sub>R</sub>TIおよびN<sub>t</sub>RTI)を非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、インテグラーゼ・ストランド・トランスクライプト・インヒビターまたはプロテアーゼインヒビターと併用する強力かつ持続的な多剤レジメンの成分として使用されるHIV抗レトロウイルス薬(ARV)の6つのクラスの1つである。併用療法は治療応答を最大にし、薬剤耐性の出現を最小にする。

【0003】

HIV複製は非同期性(asynchronous)であるため、ウイルス血症を有效地に抑制するためには、抗レトロウイルス剤を患者において連続的に存在させる必要がある。プロテアーゼインヒビター、インテグラーゼインヒビターおよび非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターを含むほとんどのクラスの薬物に関しては、有効性は循環薬物濃度によって決まり、投薬は、ウイルス複製を抑制するのに要する循環薬物濃度(すなわち、IC<sub>50</sub>またはIC<sub>95</sub>)を超える、投薬間隔の全体にわたる循環薬物濃度(すなわち、C<sub>min</sub>)を得ることを目的としている。これとは対照的に、NRTIおよびヌクレオチド逆転写酵素インヒビター(N<sub>t</sub>RTI、例えばテノホビル)は、細胞への進入に際して偏性細胞内同化経路に進入して活性リン酸化形態へと変換され、そして、それらの持続効果を決定するのはそれらの血漿濃度ではなく、それらの細胞内半減期である。現在承認されている全てのNRTIおよびN<sub>t</sub>RTIは少なくとも1日1回投与される。

【0004】

4'-エチニル-2-フルオロ-2'-デオキシアデノシン(EFdA)は、HIV-1およびSIVウイルス複製をインピクト(Kawamoto, A., Kodama, E., Sarafianos S. F.ら, Int. J. Biochem. Cell Biol.; 40(11): 2410-20 [2008]; Ohruji, H., Kohgo, S., Hayakawa, H.ら, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 26, 1543-1546 [2007])およびイン

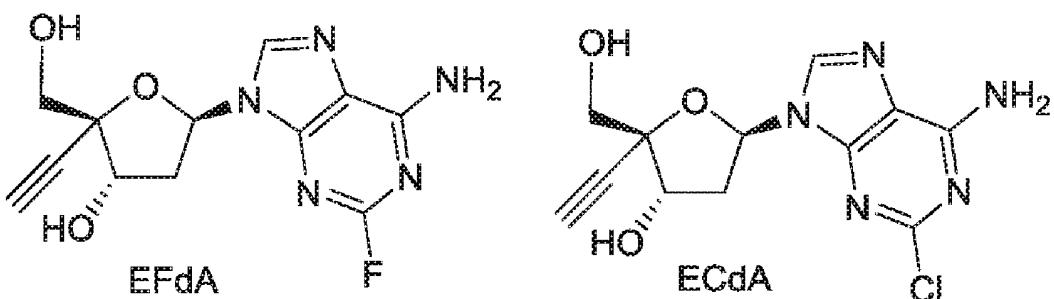
ビボ( Hattori , S . , Ide , K . , Nakata , H . ら , Antimicrobial Agents and Chemotherapy , 53 , 3887 - 3893 [ 2009 ] )で阻止するヌクレオシド逆転写酵素インヒビターである。

【 0005 】

米国特許第 7339053 号は EFdA ( ' 053 特許においては 2' - デオキシ - 4' - C - エチニル - 2 - フルオロアデノシンと称される ) および 4' - エチニル - 2 - クロロ - 2' - デオキシアデノシン ( 本明細書においては ECdA と称される ; ' 053 特許においては 2 - クロロ - 2' - デオキシ - 4' - C - エチニルアデノシンと称される ) を記載している。 EFdA および ECdA は以下の化学構造を有する。

【 化 1 】

10



20

【 0006 】

どちらの化合物も、 HIV 逆転写酵素を阻害するそれらの活性三リン酸同化産物へと細胞内で代謝される。 HIV 感染の治療に現在利用可能な NsRTI および NtRTI は、入ってくるヌクレオチドの取り込みを阻止するための 3' - OH 基を欠いているが、これとは対照的に、 EFdA および ECdA は 3' - OH 基を保有し、逆転写酵素 ( RT ) 活性部位におけるプライマー : 鑄型のトランスロケーションを妨げること、および入ってくるデオキシリボヌクレオチド三リン酸 ( dNTP ) の結合を妨げることにより、連鎖停止因子 ( chain terminator ) として作用する。また、 EFdA および ECdA の修飾リボース環の巻き ( パカー ; pucker ) は、ベクター内に該 3' - OH を配置して、入ってくるヌクレオチドからのリン酸基転移を非効率的にすることにより、逆転写酵素の阻害に寄与すると考えられている ( Michailidis E ら , Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by 4' - ethynyl - 2 - fluoro - 2' - deoxyadenosine triphosphate , J Biol Chem 284 : 35681 - 35691 [ 2009 ] ; Michailidis E ら , 4' - Ethynyl - 2 - fluoro - 2' - deoxyadenosine ( EFdA ) inhibits HIV-1 reverse transcriptase with multiple mechanisms , J Biol Chem 289 : 24533 - 24548 [ 2014 ] )。

30

【 0007 】

40

インビトロ HIV 複製アッセイにおいて、 EFdA は強力な抗レトロウイルス薬であり、評価された全ての亜型にわたる臨床分離体に対して同等の抗ウイルス活性を示す。それはリンパ球由来細胞系および末梢血単核細胞の両方において活性トリホスファートへとインビトロで迅速に同化され、 EFdA トリホスファート ( EFdA - TTP ) の細胞内半減期は 72 時間を超える ( Stoddart , C. A . , Galkina ら , Oral Administration of the Nucleoside EFdA ( 4' - Ethynyl - 2 - Fluoro - 2' - Deoxyadenosine ) Provides Rapid Suppression of HIV Viremia in Humanized Mice and Favorable Pharmacokinetic Properties in Mice and the Rhesus )

50

Macaque, Antimicrob Agents Chemother, 2015 Jul; 59 (7): 4190 - 4198, Published online 2015 May 4).

【0008】

E F d Aは、ヒト化マウスモデルおよびS I V感染アカゲザルモデルを含むH I V感染の動物モデルにおいて有効性を示すことが示されている。マウスおよびアカゲザルにおける経口投与E F d Aの薬物動態研究は、迅速な吸収、および末梢血単核細胞 ( P B M C ) における該ヌクレオシドから活性トリホスファートへの頑強な変換を示している。ヒト化マウスおよびアカゲザルの両方で得られた薬物濃度は、それぞれH I VおよびS I V感染動物に投与された場合に、ウイルス血症を抑制するのに有効であった。薬物投与の24時間後に非感染サルから単離されたP B M Cは、S I V感染に対して不応性であった(同誌)。

10

【0009】

現在利用可能なH I V感染薬物治療は、それらの複数のものが協同的に働いてウイルス血症を抑制し、ウイルスを抑制する。H I V薬物療法は生涯にわたる。ウイルス抑制を維持し、薬物耐性のリスクを低減し、伝染のリスクを最小にするためには、治療レジメンの厳格な遵守が重要である。有効かつ安全であり、良好な耐容性を示し、低い投薬頻度で容易に服用できる薬物は、患者の服用順守および長期治療の成功を改善する可能性がある。H I V感染の予防に関しては、米国食品医薬品局 ( U . S . Food and Drug Administration ) により承認された現在利用可能な唯一の曝露前予防 ( P r E P ) 治療薬は、非感染者におけるH I V感染の予防のためのT R U V A D A ( 登録商標 ) ( エムトリシタビン / テノホビルD F ) である。

20

【0010】

現在利用可能な経口投与抗レトロウイルス薬は1日1回投与される。より低い投与頻度は、H I V薬の毎日の服用の現実的課題および累積心理的影響の両方を緩和することを助長しうる。長時間作用型A R Tは、患者がより良い正常感に戻ることを潜在的に補助する可能性があり、彼らが生き、働き、旅行し、他人と関わり、そして自分自身を見つめる様態に影響を及ぼしうる柔軟性を付与しうる。また、骨粗鬆症および2型糖尿病のような長期にわたる治療を要する他の慢性疾患からの教訓は、1日1回の投与レジメンと比較して、服薬遵守の改善をもたらしうる週1回の投与レジメンに適応し、それを好む患者もいることを示している。

30

【0011】

単一の活性薬剤を又は複数の活性薬剤の組合せを投与することによる、H I V感染のリスクを有する者のための追加的な予防療法選択肢があれば望ましいであろう。また、患者に更なる選択肢を付与するために、毎日の投与より低い頻度で投与されうる、H I V感染の治療および予防の両方のための経口投与選択肢があれば望ましいであろう。

【発明の概要】

【0012】

発明の概括

本発明は、H I V感染のリスクを有するH I Vに感染していない対象におけるH I V感染の予防のための、4' - エチニル - 2 - フルオロ - 2' - デオキシアデノシン ( E F d A ) もしくは4' - エチニル - 2 - クロロ - 2' - デオキシアデノシン ( E C d A ) ( すなわち、E F d AまたはE C d Aの使用 ) またはいずれかの活性薬剤の医薬上許容される塩もしくは共結晶を使用する曝露前予防 ( p r e - e x p o s u r e p r o p h y l a x i s ) ( P r E P ) 治療に関する。予防的治療は、限定されるものではないが、経口投与、非経口投与または移植可能な組成物もしくは装置の使用を含む、投与の任意の経路または方法によるものであります。

40

【0013】

本発明はまた、週1回またはそれより低い頻度の投与レジメンを用いる、E F d AまたはE C d Aまたはいずれかの活性薬剤の医薬上許容される塩もしくは共結晶の非経口投与

50

による、HIVに感染している対象の治療を含む。本発明は更に、1つの移植から後続の移植までの時間間隔中に活性薬剤を送達するために週1回またはそれより低い頻度で対象に移植される移植可能な組成物または装置を使用してEfdaまたはEcdAを投与することを含む、HIVに感染した対象の治療を含む。

#### 【0014】

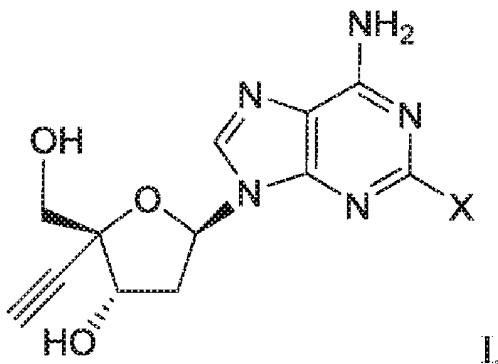
本発明は更に、HIV療法のための経口投与レジメンを用いて、EfdaまたはEcdAまたはいずれかの活性薬剤の医薬上許容される塩もしくは共結晶を1日1回より低い頻度で対象に経口投与することに関する。例えば、EfdaまたはEcdAは、HIV逆転写酵素の阻害、HIV感染の治療、HIV感染の予防、ならびに、エイズおよび/またはARCの予防、治療および/または発症若しくは進行の遅延のために、週2回の投与、週1回の投与、隔週の投与、月2回の投与または月1回の投与の投与レジメンで経口投与されうる。

10

#### 【0015】

##### 発明の詳細な説明

本発明の1つの実施形態（本明細書においては実施形態Aと称される）は、構造式I  
【化2】



20

#### 【0016】

（式中、Xは-Fまたは-C1である）の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは共結晶の有効量を、HIVに感染していない対象に投与することを含む、HIV感染の予防方法に関する。該化合物の有効量は、HIV感染の予防のために、1日1回、週2回、週1回、隔週、月2回または月1回またはそれより低い頻度間隔で、例えば3ヶ月に1回、年2回または年1回、対象に投与されうる。この実施形態の1つの態様においては、該化合物の有効量は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩もしくは共結晶を1日1回より低い頻度で対象に投与する投与レジメンを用いて対象に投与されうる。

30

#### 【0017】

非感染対象におけるHIV感染に対する予防的使用の場合、式Iの化合物またはその塩もしくは共結晶は、該活性薬剤と該薬剤の作用部位との接触をもたらす任意の手段により投与されうる。それらは、個々の予防用薬剤として又は複数の予防用薬剤の組合せとして、医薬に関連した使用に利用可能な通常の手段により投与されうる。それらは単独で投与されうるが、典型的には、選択された投与経路および標準的な薬学的慣例に基づいて選択される医薬担体と共に投与される。式Iの化合物は、例えば、個々に又は組合されて、該化合物の有効量と通常の医薬上許容される無毒性担体、補助剤およびビヒクリルとを含有する医薬組成物の1以上の単位用量の形態で、経口的（例えば、錠剤またはカプセル剤により）、非経口的（皮下注射、静脈内、筋肉内もしくは胸骨内注射または他の注入技術を含む）に、または吸入スプレーにより、HIV感染の予防のために投与されうる。式Iの化合物は、長期にわたって該化合物の有効量をもたらすように適合化された移植可能な薬物送達組成物または装置によっても非経口投与されうる。

40

#### 【0018】

経口投与に適した固体製剤（例えば、散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤）は、当技術分野で公知の技術に従い製造可能であり、例えばデンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合

50

剤、崩壊剤などのような固体賦形剤を使用することが可能である。経口投与に適した液体製剤（例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤など）は、当技術分野で公知の技術に従い製造可能であり、通常の媒体のいずれか、例えば水、グリコール、油、アルコールなどを使用することが可能である。経口投与には、固体剤形が好ましく、特に錠剤が好ましい。

#### 【0019】

式Iの化合物の非経口組成物は、当技術分野で公知の技術に従い製造可能であり、典型的には、担体としての無菌水、および所望により、他の成分、例えば安定剤および／または溶解補助剤を使用する。注射用溶液または注射用懸濁液は当技術分野で公知の方法に従い製造可能であり、例えば、この場合担体は、生理食塩水、グルコース溶液または生理食塩水とグルコースとの混合物を含有する溶液を含む。移植可能な組成物は当技術分野で公知の方法に従い製造可能であり、この場合、例えば、担体は適切な賦形剤（例えば、重合体）と共に活性化学的成分を含み、あるいは薬物送達のための移植可能な装置を使用する。

10

#### 【0020】

式Iの化合物を含有する医薬組成物の製造における使用に適した方法および該組成物における使用に適した成分の更なる説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A.R. Gennaro編, Mack Publishing Co., 1990、Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at University of the Sciences発行, 2012, ISBN 978 0 85711-06-2-6 および過去の版に記載されている。非経口製剤の説明は、例えば、Wright, Jeremy C. および Burgess, Diane J. (編), Long Acting Injections and Implants (Advances in Delivery Science series), Springer New York - Dordrecht - Heidelberg - London, 2012, Printにおいて見出されうる。

20

#### 【0021】

30

実施形態Aの1つの態様においては、式Iの化合物は、任意の適切な投与レジメンを用いて、限定されるものではないが、例えば1日1回、週2回、週1回、隔週、月2回、月1回、3ヶ月に1回、年2回または年1回、式Iの化合物を投与することにより、HIV感染の予防のために投与されうる。もう1つの態様においては、式Iの化合物の単位用量（単位投与量）は、週2回、週1回、隔週、月2回、月1回、3ヶ月に1回、年2回または年1回、HIV感染の予防のために投与されうる。実施形態Aのもう1つの態様においては、式Iの化合物は、週1回、隔週、月2回、月1回、四半期に1回（すなわち、3ヶ月に1回）、年2回（すなわち、6ヶ月に1回）または年1回、投与されうる。

#### 【0022】

40

式Iの化合物の非経口投与を用いる実施形態Aのもう1つの態様においては、前記の投与レジメンに加えて、より低い頻度、限定されるものではないが、例えば18ヶ月に1回または隔年（2年に1回）の投与レジメンが用いられうる。

#### 【0023】

一般に、各時間間隔における投与当たりの投与量は、各投与間の時間間隔が増加するにつれて増加する。

#### 【0024】

好ましい投与方法または投与経路は、投与レジメンにおける投与間の時間間隔によっても変動しうる。例えば、予防的使用のための式Iの化合物の有効量は、例えば、限定されるものではないが、1日1回、週2回、週1回、隔週、月2回または月1回、経口投与されうる。各投与間隔において1つの単位用量（投与単位）の経口投与が好ましいが、活性

50

薬剤の適量を送達するために必要に応じて、各投与間隔において 1 以上の経口単位用量が投与されうる。

#### 【 0 0 2 5 】

あるいは、予防的使用のための式 I の化合物の有効量は、例えば、限定されるものではないが、週 1 回、隔週、月 2 回、月 1 回、3 ヶ月に 1 回、年 2 回、年 1 回またはそれより長い間隔、限定されるものではないが、例えば 18 ヶ月に 1 回または隔年（2 年に 1 回）で、非経口投与されうる。活性薬剤の各投与の間の間隔が長くなればなるほど、より多くの活性薬剤の量が各投与において必要とされうる。したがって、適量の活性薬剤を送達するために必要に応じて、各投与間隔において 1 以上の単位用量（例えば、式 I の化合物の 1 回以上の注射もしくは注入、または 1 以上の移植組成物もしくは装置）が投与されうる

10

。

#### 【 0 0 2 6 】

予防的使用のための任意の投与レジメンは、連続的投与レジメンまたは断続的投与レジメンでありうる。

#### 【 0 0 2 7 】

予防的治療には、E F d A または E C d A の単位投与量は 0.1 mg ~ 500 mg、または 0.1 ~ 400 mg の範囲であることが可能であり、あるいはより長い間隔の投与レジメンの場合には、それより多量でありうる。単位用量当たりの投与量は、投与レジメンにおける投与間の時間間隔に応じて変動する。

#### 【 0 0 2 8 】

20

本発明のもう 1 つの実施形態（本明細書においては実施形態 B と称される）は、投与レジメンを用いる、H I V 逆転写酵素の阻害、ウイルス血症の治療または予防を含む H I V 感染の治療または予防、ならびに、エイズまたは A R C の治療、予防および／または発症若しくは進行の遅延のための、それらを要する対象における方法に関するものであり、ここで、式 I の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは共結晶は、1 日 1 回より低い頻度で対象に経口投与される。一般に、各時間間隔における投与当たりの投与量は、各投与間の時間間隔が増加するにつれて増加する。

#### 【 0 0 2 9 】

E F d A または E C d A 、あるいは所望により、その塩または共結晶の形態は、該活性薬剤と該薬剤の作用部位との接触をもたらす任意の手段により投与されうる。該化合物は、個々の治療用薬剤として又は複数の治療用薬剤の組合せとして、医薬に関連した使用に利用可能な通常の手段により経口投与されうる。それは単独で投与されうるが、典型的には、経口投与用に選択された医薬担体と共に投与され、該化合物の有効量と 1 以上の通常の医薬上許容される無毒性担体、補助剤および／またはビヒクルとを含有する。経口投与に適した固体製剤（例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、丸剤）は、当技術分野で公知の技術に従い製造可能であり、例えばデンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような固体賦形剤を使用することが可能である。経口投与に適した液体製剤（例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤など）は、当技術分野で公知の技術に従い製造可能であり、通常の媒体のいずれか、例えば水、グリコール、油、アルコールなどを使用することが可能である。経口投与については、固体剤形が好ましく、特に錠剤が好ましい。

30

#### 【 0 0 3 0 】

実施形態 B の 1 つの態様は、単位用量としての E F d A または E C d A の有効量を対象に経口投与することを含む、H I V に感染した対象における H I V 逆転写酵素の阻害、H I V ウィルス血症の治療または予防を含む H I V 感染の治療、ならびに、エイズまたは A R C の治療、予防および／または発症若しくは進行の遅延のための方法であり、ここで、投与レジメンは、約 3 日に 1 回～約 30 日に 1 回（すなわち、月 1 回または 1 ヶ月当たり 1 回）の投与間隔範囲を有する。この方法のための E F d A または E C d A の経口投与に用いられる投与レジメンの例には、週 2 回の投与、週 1 回の投与、隔週の投与、月 2 回の投与および月 1 回の投与が含まれる。選択される投与レジメンは、各投与から次の投与までの時間間隔中に、H I V 感染、エイズもしくは A R C の治療、エイズもしくは A R C

40

50

の予防、および／または、エイズもしくはARCの発症若しくは進行の遅延をもたらすのに適した、投与当たりの投与量を用いるであろう。

#### 【0031】

この実施形態のもう1つの態様においては、該投与レジメンは連続的投与レジメンである。典型的には、HIVに感染した対象におけるHIV感染またはエイズの治療、ウイルス血症の治療または予防、ならびに、エイズまたはARCの発症または進行の予防の場合、治療効果が要求または所望される限り、選択された連続的投与レジメンが維持される。

#### 【0032】

HIV感染患者の治療の場合、ウイルス血症の抑制の維持が望まれる目的である。その目的を達成するためには、ウイルス血症の再発を伴うことなくHIVウイルス血症が有效地に抑制される限り、EFD AまたはECD Aは、好ましくは1以上の追加的な抗HIV薬の投与と組合された連続的投与レジメンを用いて投与されるであろう。

10

#### 【0033】

実施形態Bのもう1つの態様は、単位用量としてのEFD AまたはECD Aの有効量を対象に経口投与することを含む、HIVに感染していない対象におけるHIV感染の予防方法であり、ここで、投与レジメンは、約3日に1回～約30日に1回の投与間隔範囲を有する。EFD AまたはECD Aの経口投与に用いられる投与レジメンの例には、週2回の投与、週1回の投与、隔週の投与、月2回の投与および月1回の投与が含まれる。この実施形態の1つの態様においては、該投与レジメンは連続的投与レジメンである。この実施形態のもう1つの態様においては、該投与レジメンは断続的投与レジメンである。

20

#### 【0034】

非感染対象におけるHIV感染に対する予防の場合には、HIVの伝染を予防し又はそのリスクを低減するために必要であるか又は望まれる限り、本明細書に記載されている投与レジメン（例えば、週2回の投与、週1回の投与、隔週の投与、月2回の投与および月1回の投与）の1以上を用いる連続的投与レジメンまたは断続的投与レジメンのいずれかを用いて、EFD AまたはECD Aが経口投与されうる。選択される投与レジメンは、各投与から次の投与までの時間間隔中に、予防効果をもたらすのに適した、投与当たりの投与量を用いるであろう。

#### 【0035】

各投与間隔において1つの単位用量（投与単位）の経口投与が好ましいが、活性薬剤の適量を送達するために必要に応じて、各投与間隔において1以上の経口単位用量が投与されうる。

30

#### 【0036】

非感染対象におけるHIV感染に対する予防のための断続的投与レジメンの場合、投与レジメン（例えば、週ごとの投与レジメンにおける1週間に1用量）を遵守する単一の期間、または投与レジメン（例えば、週ごとの投与レジメンを用いる連続的な3週間にわたる1週当たり1用量）を遵守する連続的な反復期間の後、投与しない期間が続き、ついで、投与レジメンを用いるもう1つの期間が続くことが可能である。HIV感染の予防のための断続的投与レジメンの例には、EFD AまたはECD Aの有効投与量を週1回で1または2週間投与し、その後の1または2ヶ月間は投与せず、ついでEFD AまたはECD Aの週1回の1または2週間の投与を再開することが含まれるが、これらに限定されるものではない。対象が断続的投与レジメンを用いる全期間は、例えば、約1週間から患者の残余寿命までの範囲であることが可能であり、ここで、それが用いられる期間中の投与レジメンは、本明細書に記載されているとおり、1日1回の投与より低い頻度である。

40

#### 【0037】

経口（例えば、錠剤またはカプセル剤）投与の場合、投与単位は、それぞれ、0.1mg～500mg、または0.1～400mgのEFD AまたはECD Aを含有しうる。単位用量当たりの投与量は、投与レジメンにおける投与間の時間間隔に応じて変動する。EFD Aまたはその医薬上許容される塩もしくは共結晶の単位投与量の例には以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない。

50

## 【0038】

週2回の投与レジメンの場合：各単位用量は0.5mg～25mg、あるいは0.5mg～10mg、あるいはより詳細には0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mgまたは5mgの量のEFD-AまたはECD-Aから構成されうる。

## 【0039】

週1回の投与レジメンの場合：各単位用量は1mg～50mg、あるいは1mg～20mg、あるいはより詳細には1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mgまたは10mgの量のEFD-AまたはECD-Aから構成されうる。

## 【0040】

隔週または月2回の投与レジメンの場合：各単位用量は2mg～100mg、あるいは2mg～40mg、あるいはより詳細には3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mgまたは20mg；21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mgまたは30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mgまたは40mgの量のEFD-AまたはECD-Aから構成されうる。10

## 【0041】

月1回の投与レジメンの場合：各単位用量は4mg～200mg、あるいは4mg～80mg、あるいはより詳細には4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mgまたは20mg；21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mgまたは30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mgまたは40mgの量のEFD-AまたはECD-Aから構成されうる。20

## 【0042】

ECD-Aの投与量はEFD-Aの投与量より約2～4倍多いことが可能である。

## 【0043】

EFD-AまたはECD-Aを塩または共結晶として投与する場合、ミリグラムまたはグラム単位の該化合物の量に対する言及は該化合物のEFD-AまたはECD-Aの遊離形態（すなわち、非塩または非共結晶形態）の重量に基づいている。

## 【0044】

EFD-AまたはECD-Aの最小投与量は、投与レジメンによって、そして意図される使用が、HIVに感染した対象の治療および/または予防のためなのか、あるいはHIVに感染していない対象の予防のためなのかによって変動する。HIVに感染した対象における週1回の経口投与の非限定的な一例は、前記症状の治療および/または予防のための約10mgのEFD-AまたはECD-Aを含む単位用量である。非感染対象におけるHIV感染の予防のための週1回の経口投与の非限定的な一例は、約2mgのEFD-AまたはECD-Aを含む単位用量である。30

## 【0045】

本発明のもう1つの実施形態（本明細書においては実施形態Cと称される）は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩もしくは共結晶の有効量を、HIVに感染した対象に非経口投与することによる、HIV逆転写酵素の阻害、ウイルス血症の治療を含むHIV感染の治療、ならびに、エイズまたはARCの治療、予防および/または発症若しくは進行の遅延のための方法であって、1日1回より低い頻度で該化合物を非経口投与する投与レジメンを用いる、方法に関する。40

## 【0046】

式Iの化合物は、該化合物の有効量と通常の医薬上許容される無毒性担体、補助剤およびビヒクリトを含有する医薬組成物の単位用量の形態で、皮下注射、静脈内、筋肉内もしくは胸骨内注射または他の注入技術（活性薬剤の適量を送達するために必要に応じて各投与間隔において1回以上の注射または注入が行われうる）を含む非経口的手段により、または吸入スプレーにより、HIVに感染した対象の治療のために投与されうる。式Iの化合物は、長期にわたって該化合物の有効量をもたらすように適合化された移植可能な薬物50

送達組成物または装置によっても非経口投与されうる。HIVに感染していない対象において使用される前記の非経口組成物の製造（実施形態Aを参照されたい）は、HIVに感染した対象の治療のための非経口組成物の製造のためにも同様に好適である。連続的投与レジメンは、HIVに感染した対象の治療に使用されるはずである。

#### 【0047】

実施形態Cの1つの態様においては、式Iの化合物の有効量の単位用量は、例えば、限定されるものではないが、週1回、隔週、月2回、月1回、3ヶ月に1回、年2回もしくは年1回の間隔またはそれより長い間隔、例えば、限定されるものではないが、18ヶ月に1回または隔年（2年に1回）で非経口投与されうる。

#### 【0048】

実施形態Cのもう1つの態様においては、該化合物は、月1回、3ヶ月に1回、年2回または年1回の間隔で非経口投与されうる。

#### 【0049】

活性薬剤の各投与の間の間隔が長くなればなるほど、より多くの活性薬剤の量が各投与において必要とされうる。したがって、適量の活性薬剤を送達するために必要に応じて、各投与間隔において1以上の単位用量（例えば、式Iの化合物を含む1回以上の注射もしくは注入、または1以上の移植組成物もしくは装置）が投与されうる。

#### 【0050】

本明細書中に挙げられている全ての実施形態、態様および記載を含む本発明はまた、1以上の抗HIV薬の投与を伴う前記投与レジメンにおけるEFD AまたはECD Aの使用に関する。「抗HIV薬」は、HIVの抑制、HIV感染の治療もしくは予防、および／または、エイズもしくはARCの治療、予防または発症若しくは進行の遅延において直接的または間接的に有効である任意の薬剤である。抗HIV薬は、HIV感染、または、エイズおよび／またはそれから生じる若しくはそれらに関連した疾患もしくは症状の治療、予防またはHIV感染、もしくは、エイズの発症若しくは進行の遅延において有効であると理解される。例えば、式Iの化合物は、HIV感染またはエイズの治療に有用なHIV抗ウイルス薬、免疫調節剤、抗感染剤またはワクチンから選択される1以上の他の抗HIV薬の有効量と組み合わせて、曝露前および／または曝露後の期間において、有効に投与されうる。

#### 【0051】

本発明は、EFD AまたはECD Aの有効量と医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を含む。該組成物は唯一の有効成分としてEFD AまたはECD Aを含むことが可能であり、あるいは1以上の追加的有効成分を含むことが可能である。したがって、本発明は更に、HIV抗ウイルス薬、免疫調節剤および抗感染剤の1以上から選択される1以上の追加的な抗HIV薬の有効量を更に含む、EFD AまたはECD Aの有効量と医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を含む。この実施形態においては、該抗HIV薬は、HIVプロテアーゼインヒビター、HIV逆転写酵素インヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、HIV融合インヒビター、HIV侵入インヒビターおよびHIV成熟インヒビターの1以上から選択される抗ウイルス薬である。

#### 【0052】

本発明の化合物と組合せて使用される適切なHIV抗ウイルス薬には、例えば、表Aに挙げられているものが含まれるが、それらに限定されるものではない。

10

20

30

40

【表 1】

表 A : HIV 感染またはエイズを治療するための抗ウイルス薬

名称	タイプ
アバカビル(abacavir), ABC, Ziagen®	nRTI
アバカビル(abacavir), + ラミブジン(lamivudine), Epzicom®	nRTI
アバカビル(abacavir) + ラミブジン(lamivudine) + ジドブジン(zidovudine), Trizivir®	nRTI
アンプレナビル (amprenavir), Agenerase®	PI
アタザナビル (atazanavir), Reyataz®	PI
AZT, ジドブジン(zidovudine), アジドチミジン(azidothymidine), Retrovir®	nRTI
カプラビリン (capravirine)	nnRTI
ダルナビル (darunavir), Prezista®	PI
ddC, ザルシタビン(zalcitabine), ジデオキシシチジン(dideoxycytidine), Hivid®	nRTI
ddI, ジダノシン(didanosine), ジデオキシイノシン(dideoxyinosine), Videx®	nRTI
ddI(腸溶性), Videx EC®	nRTI
デラビルジン(delavirdine), DLV, Rescriptor®	nnRTI
ドルテグラビル(dolutegravir), Tivicay®	InI
ドラビリン(doravirine), MK-1439	nnRTI
エファビレンズ(efavirenz), EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
エファビレンズ(efavirenz) + エムトリシタビン(emtricitabine) + テノホビル(tenofovir)DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
エルビテグラビル(elvitegravir)	InI
エムトリシタビン(emtricitabine), FTC, Emtriva®	nRTI
エムトリシタビン(emtricitabine) + テノホビル(tenofovir)DF, Truvada®	nRTI
エムビリン(emvirine), Coactinon®	nnRTI
エンフビルチド(enfuvirtide), Fuzeon®	FI
腸溶性ジダノシン(didanosine), Videx EC®	nRTI
エトラビリン(etravirine), TMC-125	nnRTI
ホスアンプレナビルカルシウム(fosamprenavir calcium), Lexiva®	PI
インジナビル(indinavir), Crixivan®	PI
ラミブジン(lamivudine), 3TC, Epivir®	nRTI
ラミブジン(lamivudine) + ジドブジン(zidovudine), Combivir®	nRTI
ロピナビル(lopinavir)	PI
ロピナビル(lopinavir) + リトナビル(ritonavir), Kaletra®	PI
マラビロック(maraviroc), Selzentry®	EI
ネルフィナビル(nelfinavir), Viracept®	PI
ネビラピン(nevirapine), NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 (PL-462 としても公知) (アンブリリア(Ambrilia))	PI

10

20

30

40

ラルテグラビル(raltegravir), MK-0518, Isentress™	InI
リルピビリン(rilpivirine)	nnRTI
リトナビル(ritonavir), Norvir®	PI
サキナビル(saquinavir), Invirase®, Fortovase®	PI
スタブジン(stavudine), d4T, ジデヒドロデオキシチミジン, Zerit®	nRTI
テノホビル(tenofovir)DF (DF = ジソプロキシリフマラート), TDF, Viread®	nRTI
テノホビル・アラフェナミド・フマラート(tenofovir alafenamide fumarate), TAF	nRTI
チプラナビル(tipranavir), Aptivus®	PI
ビクリビロック(vicriviroc)	EI

10

EI = 侵入インヒビター; FI = 融合インヒビター; InI = インテグラーゼインヒビター; PI = プロテアーゼインヒビター; nRTI = ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター; nnRTI = 非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター。表 A に挙げられている薬物の幾つかは塩形態で使用される; 例えば硫酸アバカビル(abacavir)、メシル酸デラビルジン(delavirdine)、硫酸インジナビル(indinavir)、硫酸アタザナビル(atazanavir)、メシル酸ネルフィナビル(nelfinavir)、メシル酸サキナビル(saquinavir)。

### 【 0 0 5 3 】

抗 H I V 薬との式 I の化合物の組合せの範囲は、表 A に挙げられている H I V 抗ウイルス薬には限定されず、原則として、H I V およびエイズの治療および / または予防に有用な任意の医薬組成物との任意の組合せを含むと理解される。H I V 抗ウイルス薬および他の薬剤は、典型的には、当技術分野で記載されているそれらの通常の投与量範囲およびレジメンにおけるこれらの組合せで使用され、それらは、例えば、Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 57 版 (2003), 58 版 (2004) または 59 版 (2005)、および Physicians' Desk Reference (68 版) (2014), Montvale, NJ : PDR Network に記載されている投与量を含む。これらの組合せにおける本発明の化合物の投与量範囲は前記のものと同じでありうる。

20

### 【 0 0 5 4 】

本発明はまた、H I V 逆転写酵素の阻害、H I V 感染の治療、H I V 感染の予防、あるいはエイズまたはARCの治療、予防および / またはエイズもしくはARCの発症若しくは進行の遅延の任意の 1 以上のために、それらを要する対象において有用な医薬の製造における使用のための E F d A または E C d A を含む。本発明は更に、H I V 逆転写酵素の阻害、H I V 感染の治療、H I V 感染の予防、エイズの治療、またはエイズの発症若しくは進行の遅延の、それらを要する対象における任意の 1 以上のための医薬の製造における使用のための H I V 抗ウイルス薬、免疫調節剤および抗感染剤の 1 以上から選択される 1 以上の追加的な抗 H I V 薬と組合された E F d A または E C d A の投与を含む。本発明のこの実施形態においては、該抗 H I V 薬は、H I V プロテアーゼインヒビター、H I V 逆転写酵素インヒビター、H I V インテグラーゼインヒビター、H I V 融合インヒビター、H I V 侵入インヒビターおよび H I V 成熟インヒビターの 1 以上から選択される抗ウイルス薬である。

30

### 【 0 0 5 5 】

本発明の追加的な実施形態は、本明細書に記載されている方法、医薬組成物、医薬、使用および組合せを含み、ここで、関心のある H I V は H I V - 1 である。したがって、例えば、本明細書に記載されている投与レジメンを用いる方法、医薬組成物、医薬、使用および組合せのいずれかにおいては、E F d A または E C d A は、H I V - 1 に対して有効な量で使用され、1 以上の抗 H I V 薬と組合せて使用される場合には、それぞれの追加的な抗 H I V 薬は、H I V プロテアーゼインヒビター、H I V 逆転写酵素インヒビター、H I V インテグラーゼインヒビター、H I V 融合インヒビター、H I V 侵入インヒビターお

40

50

およびHIV成熟インヒビターの1以上から選択されるHIV-1抗ウイルス薬である。

【0056】

EFD Aおよび/またはECD Aは、本明細書に記載されている投与レジメンにおいて週2回、週1回またはそれより低い頻度で投与された場合に、HIV-2に対する活性をも示しうる。EFD AまたはECD AはHIVの薬物耐性形態（例えば、NRTI関連突然変異株M184V、M184I、K65R）に対する活性をも示しうる。

【0057】

いざれかの特定の患者に関する特定の用量レベルおよび投与頻度は変動可能であり、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与の方式および時間、排泄速度、薬物の組合せ、特定の症状の重症度ならびに療法を受けている対象を含む種々の要因に左右される。幾つかの場合には、該化合物または個々の応答の強度に応じて、示されている用量から上方または下方に逸脱することが必要かもしれない。投与の量および頻度は、そのような要因を考慮して、担当臨床家の判断に従い調節されうる。

【0058】

本発明のもう1つの実施形態においては、本明細書に記載および/または特許請求されている方法、医薬組成物、医薬、使用、組合せ、態様および他の実施形態のそれぞれにおいて、式Iの化合物は、EFD Aまたはその医薬上許容される塩もしくは共結晶である（すなわち、この場合、Xは-Fである）。

【0059】

本発明のもう1つの実施形態においては、本明細書に記載および/または特許請求されている方法、医薬組成物、医薬、使用、組合せ、態様および他の実施形態のそれぞれにおいて、式Iの化合物は、ECD Aまたはその医薬上許容される塩もしくは共結晶である（すなわち、この場合、Xは-C1である）。

【0060】

簡潔に示すために、「またはその医薬上許容される塩もしくは共結晶」なる表現は、本明細書における「式Iの化合物」、「EFD A」または「ECD A」なる語の後に常に記載されているわけではない。しかし、本明細書に記載および/または特許請求されている方法、医薬組成物、医薬、使用、組合せ、態様および他の実施形態における式Iの化合物、EFD AまたはECD Aの使用に対する言及は、式Iの化合物、EFD AまたはECD A（各語が現れる場合）またはその医薬上許容される塩もしくは共結晶の使用を含むことが意図される。

【0061】

本明細書中で用いる「対象」または「患者」なる語は、予防的治療、観察または実験を含む治療（処理、処置）の対象である又は対象となる動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。ヒト対象または患者には、（1）HIV感染、ARCもしくはエイズの治療、および/またはARCもしくはエイズの予防および/または発症若しくは進行の遅延を求めており、エイズの存在下または非存在下でHIVに感染している者、ならびに（2）HIVの伝染を予防し又はそのリスクを低減するための予防的治療を求めており又は受けている、HIVに感染していない者が含まれる。本発明の1つの実施形態においては、本明細書に記載および/または特許請求されている方法、医薬組成物、医薬、使用、組合せ、態様および他の実施形態のそれぞれにおいて、対象はヒト対象である。

【0062】

本明細書中で用いる「有効量」なる語は、投与後のHIV逆転写酵素の阻害、HIV複製の阻害、予防効果の達成および/または治療効果の達成に十分な化合物の量を意味する。「有効量」の1つの実施形態は、患者におけるHIV逆転写酵素の阻害、HIV複製の阻害（本明細書において「阻害有効量」とも称されうる前記のもののいざれか）、HIV感染の治療、エイズもしくはARCの治療、および/またはエイズもしくはARCの進行の減速に有効な化合物の量である「治療的有効量」である。「有効量」のもう1つの実施形態は、患者におけるHIV感染の予防、エイズもしくはARCの発症の遅延、または工

10

20

30

40

50

イズもしくはA R Cの予防に有効な化合物の量である「予防的有効量」である。H I Vに感染した対象においては、有効量は同時に（H I V感染の治療のための）治療的有効量および（例えば、エイズまたはA R Cの発症の予防またはそれらのリスクの低減のための、あるいはエイズまたはA R Cの発症または進行の遅延のための）予防的有効量でありうると理解される。

#### 【0063】

非感染対象におけるH I V感染の予防（または阻止）は対象におけるH I V感染の予防またはその可能性の低減を意味すると意図される。H I Vに感染している対象においては、エイズまたはA R Cの予防（または阻止）は対象におけるエイズもしくはA R Cの発現の予防またはそれらの可能性の低減を意味すると意図される。

10

#### 【0064】

「有効量」のもう1つの実施形態は、H I Vに感染した対象においてウイルス血症を軽減する、または該ウイルスにさらされた非感染者のH I V感染を予防する、E F d AまたはE C d Aの量を含む。

#### 【0065】

本発明の併用療法においては、有効量は各個の薬剤または組合せ全体に関するものであることが可能であり、ここで、組み合わせて投与される全薬剤の量は、一緒になって有効であるが、組合せの成分薬剤は、それが単独で投与された場合にその成分薬剤に関して有効とみなされるものに関する有効量で個別に存在してもしなくてもよい。本明細書における方法に関する「投与」なる語およびその派生語（例えば、化合物を「投与する」）は、治療または予防をする対象に該化合物を与えることを意味し、自己投与および他者による患者への投与の両方を含む。E F d AまたはE C d Aが1以上の他の活性薬剤（例えば、H I V感染またはエイズの治療または予防に有用な抗ウイルス薬）と組み合わせて提供される場合、「投与」およびその派生語は、それぞれE F d AまたはE C d Aおよびその他の薬剤を対象に、同時に（すなわち、全てを同一投与レジメンスケジュールで）、またはその他の薬剤がE F d AまたはE C d Aと同じ投与レジメンスケジュールで投与できない場合には異なる時点で与えることを含むと理解される。組合せの薬剤を同時に投与する場合、それらを单一組成物において一緒に投与することが可能であり、あるいはそれらを別々に投与することが可能である。

20

#### 【0066】

30

S I V = サル免疫不全ウイルス；V L = ウイルス量；L L Q = 定量下限。

#### 【0067】

1日1回より低い頻度のE F d AまたはE C d Aの投与を用いる本発明の投与レジメンは前記に記載されている。投与「間隔」に対する言及も、投与レジメンを説明するために本明細書において列挙されうる。本明細書中で用いる「連続的投与レジメン」なる語は、所望の治療効果または予防効果が要求される又は臨床家もしくは患者によって適切とみなされる限り、中断を伴うことなく反復される投与レジメンを意味する。本明細書中で用いる「断続的投与レジメン」なる語は、投与レジメンを用いる1つの期間の後または期間の間に投与レジメンの中止を伴う、H I Vの伝染を予防し又はそのリスクを低減するために断続的な予防のために1以上の限られた期間にわたって用いられる投与レジメンを意味する。

40

#### 【0068】

本発明は、週1回の投与、週2回の投与、隔週の投与、月2回の投与および月2回の投与から選択される投与間隔に従いE F d AまたはE C d Aの単位用量を規則的に投与する投与レジメンを提供する。本明細書中で用いる「週1回」の投与なる語は、E F d AまたはE C d Aの単位用量を、1週間当たり1回、すなわち、7日間に1回、好ましくは各週の同じ曜日に投与することを意味する。週1回の投与レジメンにおいては、一般には、約7日間ごとに投与を行う。週1回の投与レジメンの非限定的な一例は、E F d AまたはE C d Aの単位用量の毎週日曜日の投与を含むであろう。単位用量を7日に1回投与することが好ましいが、週1回の投与レジメンは、2つの連続的な投与が2つの異なる週の期間

50

に含まれる限り単位用量を約5～10日ごとに投与する投与レジメンを含む。

#### 【0069】

本明細書中で用いる「週2回」の投与なる語は、E F d AまたはE C d Aの単位用量を、1週間当たり2回、すなわち、7日間に2回、毎週の異なる2日間（ここで、それらの2日間は、好ましくは、毎週同じ曜日である）に投与することを意味する。週2回の投与レジメンにおいては、一般には、各単位用量を約3～4日ごとに投与する。週2回の投与レジメンの非限定的な一例は、E F d AまたはE C d Aの単位用量の毎週日曜および水曜の投与を含むであろう。単位用量を3～4日ごとに投与することが好ましいが、週2回の投与レジメンは、2用量が各週の期間内に投与される限り単位用量を2～5日ごとに投与する投与レジメンを含む。

10

#### 【0070】

本明細書中で用いる「隔週」の投与なる語は、E F d AまたはE C d Aの単位用量を、2週間に1回、すなわち、14日間に1回、好ましくは、それぞれの2週間における同じ曜日に投与することを意味する。隔週の投与レジメンにおいては、一般には、各単位用量を14日ごとに1回投与する。隔週の投与レジメンの非限定的な一例は、E F d AまたはE C d Aの単位用量の隔週日曜日の投与を含むであろう。単位用量を14日ごとに1回投与することが好ましいが、隔週の投与レジメンは、2つの連続的な投与が2つの異なる隔週の期間に含まれる限り単位用量を12～16日ごとに投与する投与レジメンを含む。

#### 【0071】

本明細書中で用いる「月2回」の投与なる語は、E F d AまたはE C d Aの単位用量を、毎月の暦期間の間に、2回、すなわち2度投与することを意味する。月2回のレジメンにおいては、好ましくは、それらの用量を各月の同じ2つの日に投与する。月2回の投与レジメンにおいては、一般には、各単位用量を約14日～16日ごとに投与する。月2回の投与レジメンの非限定的な一例は、月の初日またはその前後および月の15日（すなわち、月の中間日）またはその前後の投与を含むであろう。単位用量を14～16日ごとに投与することが好ましいが、月2回の投与レジメンは、2つの用量が1ヶ月の期間内に投与される限り、単位用量を13～18日ごとに投与する投与レジメンを含む。月2回のレジメンは、本明細書においては、隔週の投与レジメンとは異なるものとして隔週の投与レジメンを含まないものとして定義される。なぜなら、それらの2つのレジメンは異なる周期性を有し、長期間においては異なる投与回数の投与をもたらすからである。例えば、1年間では、月2回のレジメンに従えば合計約24回の投与が行われるが（なぜなら、1年間には12個の暦月が存在するからである）、隔週の投与レジメンに従えば約26回の投与が行われるであろう（なぜなら、1年間には約52週存在するからである）。

20

#### 【0072】

本明細書中で用いる「月1回」（または「1ヶ月当たり1回」）の投与なる語は、E F d AまたはE C d Aの単位用量を、1ヶ月に1回、すなわち、1ヶ月の暦期間の間に1回、好ましくは、各月の同じ日に投与することを意味する。月1回の投与レジメンにおいては、一般には、各単位用量を28～31日ごとに1回投与する。月1回の投与レジメンの非限定的な一例は、E F d AまたはE C d Aの単位用量の毎月初日またはその前後の投与を含むであろう。単位用量を28～31日ごとに1回投与することが好ましいが、月1回の投与レジメンは、2つの連続的な投与が2つの異なる月の期間に含まれる限り単位用量を27～33日ごとに投与する投与レジメンを含む。

30

#### 【0073】

本明細書中で用いる「3ヶ月に1回」の投与なる語は、E F d AまたはE C d Aの単位用量を、3ヶ月の期間の間に1回、すなわち、四半期に1回、好ましくは、各四半期の同じ日に投与することを意味する。3ヶ月に1回の投与レジメンにおいては、一般には、各単位用量を84～93日ごとに1回投与する。この投与レジメンの非限定的な一例は、E F d AまたはE C d Aの単位用量を各四半期の最初の月の初日またはその前後に投与することを含むであろう。単位用量を84～93日ごとに1回投与することが好ましいが、3ヶ月に1回の投与レジメンは、2つの連続的な投与が2つの異なる3ヶ月の期間に含まれ

40

50

る限り単位用量を 8 1 ~ 9 9 日ごとに投与する投与レジメンを含む。

#### 【0074】

本明細書中で用いる「年 2 回」の投与なる語は、 E F d A または E C d A の単位用量を、 6 ヶ月に 1 回、すなわち、 6 ヶ月の暦期間の間に 1 回、好ましくは、各半年の期間の同じ日に投与することを意味する。年 2 回の投与レジメンにおいては、一般には、各単位用量を 1 6 8 ~ 1 8 6 日ごとに 1 回投与する。この投与レジメンの非限定的な一例は、 E F d A または E C d A の単位用量を半年の期間の最初の月の初日またはその前後に投与することを含むであろう。単位用量を 1 6 8 ~ 1 8 6 日ごとに 1 回投与することが好ましいが、年 2 回の投与レジメンは、 2 つの連続的な投与が 2 つの異なる 6 ヶ月の期間に含まれる限り単位用量を 1 6 2 ~ 1 9 8 日ごとに投与する投与レジメンを含む。

10

#### 【0075】

本明細書中で用いる「年 1 回」の投与なる語は、 E F d A または E C d A の単位用量を、 1 2 ヶ月に 1 回、すなわち、 1 2 ヶ月の暦期間の間に 1 回、好ましくは、各 1 年の期間の同じ日に投与することを意味する。年 1 回の投与レジメンにおいては、一般には、各単位用量を 3 3 6 ~ 3 7 2 日ごとに 1 回投与する。この投与レジメンの非限定的な一例は、 E F d A または E C d A の単位用量を各 1 年の期間の最初の月の初日またはその前後に投与することを含むであろう。単位用量を 3 3 6 ~ 3 7 2 日ごとに 1 回投与することが好ましいが、年 1 回の投与レジメンは、 2 つの連続的な投与が 2 つの異なる 1 2 ヶ月の期間に含まれる限り単位用量を 3 2 4 ~ 3 9 6 日ごとに投与する投与レジメンを含む。

20

#### 【0076】

E F d A または E C d A は医薬上許容される塩または医薬上許容される共結晶の形態で投与されうる。「医薬上許容される塩」および「医薬上許容される共結晶」なる語は、生物学的に又はその他において望ましくない（例えば、その被投与者に有毒でも有害でもない）塩または共結晶を意味する。E F d A または E C d A はフルオロアデニン塩基上に少なくとも 1 つの塩基性基を含有するため、本発明は、対応する医薬上許容される塩を含む。E F d A または E C d A はアデニン塩基（すなわち、プロトン化されうる基）上に少なくとも 1 つの塩基性基を含有するため、それは、本発明においては、無機酸または有機酸とのその酸付加塩の形態、例えば、限定されるものではないが、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、 p - トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、コハク酸などとの塩の形態で使用されうる。E F d A または E C d A は、本発明においては、無機酸または有機酸とのその酸共結晶の形態、例えば、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、 p - トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、コハク塩などとの塩の形態で使用されうる。酸および共結晶は、当業者に公知の通常の方法により、例えば、溶媒または分散剤中で有機または無機酸または塩基と一緒にすることにより、あるいは他の塩からのイオン交換により、 E F d A または E C d A から得られうる。

30

#### 【0077】

本明細書中で用いる「組成物」なる語は、特定された成分を含む生成物、および特定された成分と一緒にすることにより得られる任意の生成物を含むことが意図される。医薬組成物中に配合するのに適した成分は医薬上許容される成分であり、これは、該成分が相互に適合性であり、その被投与者に有害でないことを要することを意味する。

40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0078】

【図 1】図 1 は、実施例 1 に記載されている「 H I V 感染の S I V 感染アカゲザルモデルにおける週 1 回の有効性」の研究からの S I V 感染サルにおけるウイルス量の変化のグラフである。

【図 2】図 2 は健常絶食対象の 3 週間にわたる E F d A の週 1 回の経口用量の投与の後の E F d A トリホスファート ( T P ) に関する平均 P B M C 濃度対時間プロファイルのグラ

50

フである（均等目盛）（下：片対数プロット）。

【図3】図3は健常絶食対象に対する3週間にわたるE F d Aの週1回の経口用量の投与の後の平均E F d A血漿濃度対時間プロファイルのグラフである（均等目盛、投与後の最初の24時間）（下：片対数プロット）（N = 6、L O Q = 3 . 4 1 n M）。

#### 【0079】

##### 実施例1

###### H I V 感染のS I V 感染アカゲザルモデルにおける週1回の有効性

経口有効性研究をNew Iberia Research Center (NIRC), Lafayette, Louisianaにおいて行った。BAYTRIL（登録商標）(5 mg / kg、IM、SID)での5日間の処理の後、20匹のサルにSIVmac251を静脈内接種した。3日後、静脈血をウイルス量試験のために2~5日ごとに（週2回）採取し、安定したウイルス血症をモニターした（この場合、3個の連続したサンプルが急性ウイルス血症ピーク後にお互いの3倍以内であった）。血漿SIVウイルスRNAレベルを、Siemens Diagnostics, Berkeley, Californiaにおいて、分岐DNA技術を用いて測定した。

#### 【0080】

安定したウイルス血症の判定の後、SIV感染サルを年齢、体重およびウイルス量により無作為化した（n = 3 / 群）。2つの処理群の適応設計を用いた。この場合、処理群1からの結果に基づいて処理群2のための用量を決めた。処理群1においては、週1回の2用量のビヒクリ、1 . 3 mg / kg E F d Aまたは13 mg / kg E F d Aを経口経管栄養投与により動物に与えた。処理群2においては、3 . 9 mg / kg または18 . 2 mg / kg E F d Aを週1回、あるいは0 . 19 mg / kg E F d Aを1日1回、2週間にわたり動物に与えた。処理期間中、第 - 2日、第0日（投与日）、第1日、第2日、第3日、第5日、第7日（投与日）、第8日、第9日、第10日、第12日および第14日に、ウイルス量の決定のために血液（4 ml）を採取した。また、第0日（投与の2時間後）、第1日（投与の24時間後）、第7日（投与の2時間後）および第8日（投与の24時間後）に、E F d Aの薬物動態評価のために、血液（1 ml）を採取した。

#### 【0081】

QIAamp Viral RNA Miniキット（カタログ番号52904 / 52906）を使用して、遺伝子型判定のためにSIV RNAを140 μlの血漿から単離した。SIVmac251の逆転写酵素領域を逆転写し、20 μlの反応においてSuperScript III RT / Platinumポリメラーゼ、プライマーS251RTF1 (GGCAAAAGGATTAAAGGGAC [2732 - 2751]) およびS251RTR1 (TTTTACTTGTCTTGC [4206 - 4225]) ならびに8 μlの鑄型RNAを使用して、増幅した。50 μlの反応において、Takara LA TaqならびにプライマーS251RTF2 (ACAATCATGACAGGGGACAC [2750 - 2769]) およびS251RTR2 (GCTTTCCCTTCTTTGACTG [4169 - 4188]) を使用して、最初の反応からの3 . 5 μlの産物を使用して、ネステッドPCR反応を行った。ゲル電気泳動により約1 . 5 kbのサイズを確認した後、PCR産物を、ExoSAP-IT (Affymetrix；カタログ番号78201) を使用して精製し、15 ng / mlに調整した。PCR産物（10 μl）を5 μlの5 μM配列決定用プライマーS251RTS5 (CAGGGGACACTCCGATTAAAC [2760 - 2779]) 、S251RTS6 (AAGGTTCTGCCTCAGGGATG [3266 - 3285]) またはS251RTS7 (CTCAGTCAGGAACAAGAAGG [3755 - 3774]) と混合した。Genewiz (115 Corporate Blvd, South Plainfield, NJ 07080)においてDNA配列決定を行った。

#### 【0082】

該サルは個体間の応答性における高い度合の変動性を示した。10を超える高いVLを有するものは、低いVLを有するものと同様に応答しなかった。これは大きな標準偏差に

10

20

30

40

50

寄与した(図1)。しかし、それらの群はVLに関して釣り合っており、平均化データは、投与中断(ウォッシュアウト)の際のVLの減少およびVLの戻りに関する用量反応曲線を示している。3.9~18.2mg/kg QWにおいて、VLの低下は最大に近いようであった。そして3.9mg/kgにおいてさえも、VLの抑制が第7日から第14日までの7日間維持された。ビヒクル群の1匹のサルを、不良な臨床症状ゆえに、第19日前後に安樂死させた。ウォッシュアウト期間中に、用量依存的なVLの跳ね返り(リバウンド)が認められた。

#### 【0083】

これらの実験は、EFdAが週1回の経口投与および1日1回の処理でウイルス血症を抑制しうることを示している。

10

#### 【0084】

##### 実施例2

###### 健常ヒトにおける経口用量の投与の後のEFdAの薬物動態

EFdAの薬物動態を第I相単回および複数漸増用量試験において評価した。単回投与試験においては、5~400mgのEFdAの経口懸濁液の単一経口用量を8名の健常成人被験者の3つの交互(alternating)パネルに投与した。各パネルにおいて、3つまでの処理期間で盲検形態でEFdA(n=6)またはマッチングプラセボ(n=2)の単一用量を被験者に投与した。パネルAは15mgおよび200mgの投与を受けた。パネルBは食事と共に30mg、400mgおよび30mgの投与を受けた。パネルCは100mgおよび5mgの投与を受けた。複数漸増用量試験においては、複数用量のEFdA経口カプセルを8名の健常成人被験者の3つのパネルに投与した。各パネルにおいて、第1日、第8日および第15日に、EFdA(n=6)またはマッチングプラセボ(n=2)の3回の週1回の投与を被験者に対して行った。パネルAは10mgの投与を受けた。パネルBは30mgの投与を受け、パネルCは100mgの投与を受けた。

20

#### 【0085】

単回投与(単一用量)試験においては、EFdA-TPは6~24時間の中央値T<sub>ma</sub><sub>x</sub>において細胞内C<sub>ma</sub><sub>x</sub>に達し、PBM C中の濃度は、約120~210時間の見掛け終末相半減期で低下した。細胞内EFdA薬物動態は高脂肪食の影響をほとんど受けなかった。EFdAは0.5時間の中央値T<sub>ma</sub><sub>x</sub>で迅速に吸収された。血漿濃度は、迅速な初期相(C<sub>ma</sub><sub>x</sub>は最初の6~12時間で約10倍減少した)と、約50~60時間の見掛けの終末相半減期を有する遅い終末相とを伴って二相性で減少した。EFdA血漿曝露は5~400mgではほぼ用量比例的に増加するようであった。

30

#### 【0086】

複数投与試験からの細胞内EFdA-トリホスファート( TP )薬物動態を図2および表1に示す。複数投与試験からの血漿EFdA薬物動態を図3および表2に示す。複数投与試験からの結果は単回投与試験からの結果を再現している。

#### 【0087】

30mgおよび100mgの複数回投与の後、EFdA-TP AUC<sub>0-168時間</sub>およびC<sub>ma</sub><sub>x</sub>の適度な蓄積が見られたが、EFdA-TP C<sub>168時間</sub>の蓄積はほとんど又は全く見られなかった。比較的短い半減期から予想されるとおり、血漿中でEFdAの蓄積はほとんど又は全く見られなかった。全ての被験者が、第1週における投与の48時間後およびそれ以降、ならびに第3週における投与の96時間後またはそれ以降に、10mgの用量でLLQ(3.41nM)未満の血漿濃度を示した。血漿中のEFdAおよびPBM C中のEFdA-TPの暴露は概ね用量比例的に増加するようであった。

40

【表2】

表1. 健常絶食被験者への3週間にわたるEFdAの週1回の経口用量の投与の後のPBMC薬物動態パラメータ値における細胞内EFdA-TPの要約

用量 (mg)	N	週	幾何平均 (%GCV)				
			AUC <sub>0-168時間</sub> (時間*pmol/10 <sup>6</sup> 細胞)	C <sub>max</sub> (pmol/10 <sup>6</sup> c 細胞)	C <sub>168hr</sub> (pmol/10 <sup>6</sup> 細胞)	T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (時間)	t <sub>1/2</sub> (時間)
10	6	1	341 (21.2)	3.78 (15.3)	0.989 (40.4)	48.00 (24.00, 96.00)	--
		3	-- <sup>‡</sup>	-- <sup>‡</sup>	-- <sup>‡</sup>	-- <sup>‡</sup>	-- <sup>‡</sup>
30	6	1	1160 (41.5)	13.2 (51.3)	3.67 (35.8)	9.00 (6.00, 24.00)	--
		3	1570 (12.3)	19.6 (13.7)	5.37 (10.7)	15.00 (6.00, 24.00)	150 (21.0)
		AR <sup>§</sup>	1.36 (0.97, 2.28)	1.49 (0.87, 2.72)	1.46 (1.10, 2.49)	--	--
100	6	1	3020 (31.3)	27.9 (21.2)	13.5 (36.9)	18.00 (6.00, 48.00)	--
		3	4580 (17.6)	43.0 (16.7)	14.3 (27.6)	24.00 (12.00, 24.00)	162 (14.6)
		AR <sup>§</sup>	1.52 (1.12, 2.44)	1.54 (1.35, 2.09)	1.06 (0.74, 1.48)	--	--

PBMC: 末梢血単核細胞

\* 中央値(最小, 最大)

† 第3週のPBMCサンプルの30%が輸送中の取り扱いの誤りにより失われた。したがって、PKパラメータ値を決定することができなかった。

§ 第3週/第1週の幾何平均蓄積比(最小, 最大)

10

20

## 【表3】

表2: 健常絶食被験者への3週間にわたるEFdAの週1回の経口用量の投与の後のEFdA血漿薬物動態パラメータ値の要約

用量 (mg)	N	週	幾何平均 (%GCV)				10
			AUC <sub>0-168時間</sub> <sup>*</sup> ( $\mu\text{M} \cdot \text{時間}$ )	Cmax (nM)	Tmax <sup>†</sup> (時間)	t <sub>1/2</sub> (時間)	
10	6	1	--	193 (40.8)	1.00 (0.50, 2.00)	--	20
		3	--&	241 (48.9)	1.00 (0.50, 1.00)	--&	
		AR <sup>§</sup>	--	1.25 (0.70, 1.66)	--	--	
30	6	1	--	647 (25.3)	1.00 (0.50, 1.00)	--	30
		3	3.97 (18.5)	637 (31.0)	1.00 (0.50, 1.00)	74.1 (14.1)	
		AR <sup>§</sup>	--	0.98 (0.73, 1.44)	--	--	
100	6	1	--	1470 (65.1)	2.00 (1.00 – 6.00)	--	40
		3	12.0 (14.8)	1850 (62.2)	1.00 (1.00 – 6.00)	87.1 (9.55)	
		AR <sup>§</sup>	--	1.26 (0.26, 3.59)	--	--	

\* 第1週に関しては血漿サンプルが96時間までしか収集されなかつたため、第1週に関してはAUC<sub>0-168時間</sub>を決定することができなかつた。

† 中央値(最小、最大)

§ 第3週/第1週の幾何平均蓄積比(最小、最大)

& 終末相におけるデータが不十分であったため、値を決定することができなかつた。

## 【0088】

## 実施例3

抗レトロウイルス治療を受けていないHIV-1患者において、EFDAの単回投与単剤療法の有効性が現在評価中である。この試験においては、単一の10mg用量のEFDAがVLの迅速かつ頑強な減少に関連づけられた。投与の168時間後、1.6710g10(1.47, 1.87)の平均(95%CI)プラセボ調整VL減少が観察された。平均VLは第10日まで減少し続け、平均減少は1.781og10(1.59, -1.98)であり、再発の証拠は見られなかつた。10mgの用量は概ね良好な耐容性を示し、限られた数の軽度/中等度の有害事象が報告された。EFDA血漿およびEFDA-TP PBMC PKは、健常被験者において既に報告されているデータに類似していた。10mgの用量に関するウイルス量におけるベースラインからのプラセボ補正変化の要約を以下の表3に示す。

【表 4】

表 3 : EFDA の 10mg の用量に関するウイルス量におけるベースラインからのプラセボ補正変化

処理	N	最小	中央値	最大	SD <sup>†</sup>	LS 平均 <sup>‡</sup> (95% CI <sup>§</sup> )
PBO	20	-0.52	-0.04	0.42	0.25	-0.03 (-0.13, 0.08)
パネル A: EFDA	6	-1.97	-1.63	-1.31	0.24	-1.67 (-1.87, -1.47)
事後平均					PP <sup>¶</sup>	
PBO により調整された EFDA	-1.64					>99.9%

<sup>†</sup> SD = 標準偏差;<sup>‡</sup> LS = 最小二乗<sup>§</sup> CI = 信頼区間

# PBO データを HIV 患者における最近の単一療法試験からの過去のプラセボデータから集め、試験および時間に関する固定効果ならびに被験者に関する確率効果を含む縦断的データ解析モデルにフィットさせた。EFDA データを、処理、時間および処理・時間相互作用 (treatment by time interaction) に関する固定効果ならびに被験者に関する確率効果を含む縦断的データ解析(LDA)モデルにフィットさせた。

¶ PP =  $0.5 \log_{10}$  コピー/mL の、EFDA とプラセボとの間のベースラインからの血漿 HIV-1 RNA 減少における真の平均差の事後確率

10

20

【図 1】

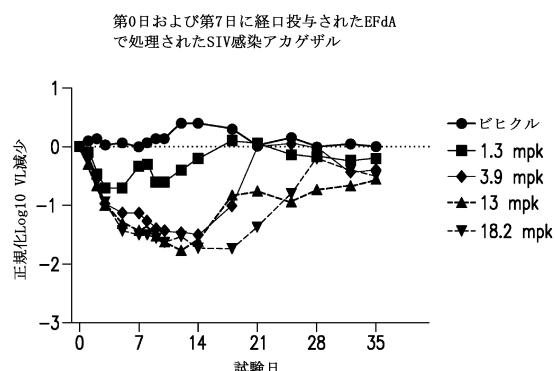


FIG.1

【図 2】

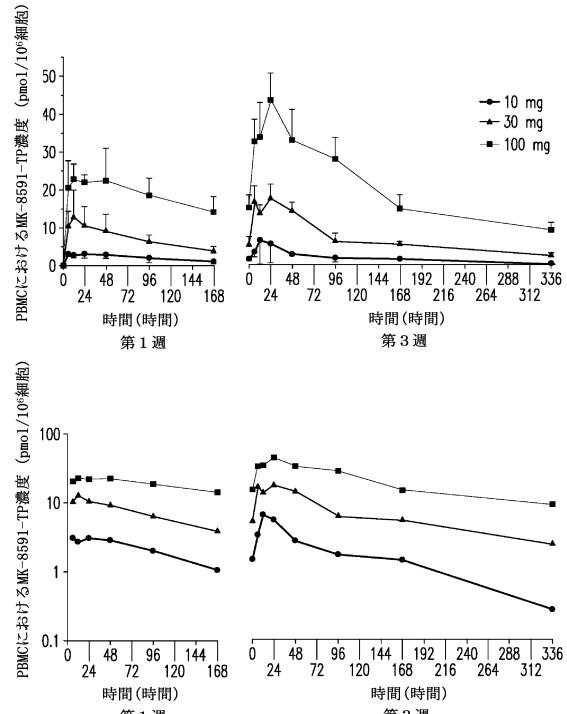


FIG.2

【図3】

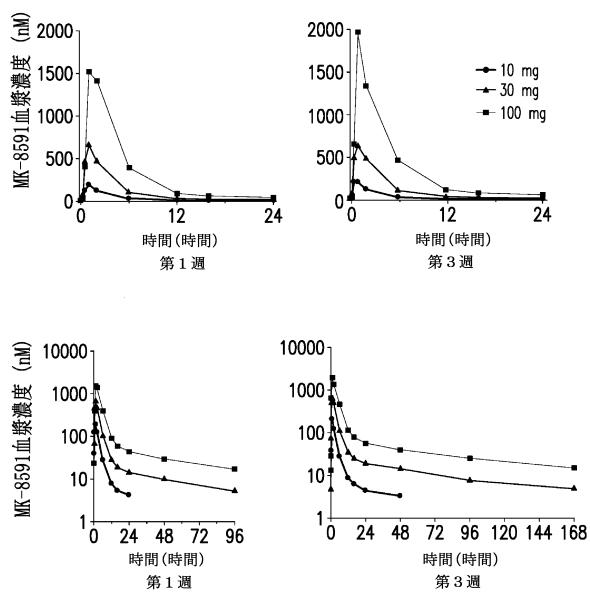


FIG.3

---

フロントページの続き

前置審査

(74)代理人 100119253  
弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713  
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213  
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812  
弁理士 城山 康文

(72)発明者 ハズダ, ダリア  
アメリカ合衆国、19486・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・  
770

(72)発明者 ミラー, ミシェル・ディー  
アメリカ合衆国、19454・ペンシルバニア、ノース・ウェールズ、ノース・サムニータウン・  
パイク・351

(72)発明者 グロブラー, ジェイ・エー  
アメリカ合衆国、19486・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・  
770

(72)発明者 ニコール - グリフィス, デボラ・アン  
カナダ国、ジェー3エヌ・1エイチ3・ケベック、サン - バジル - ル - グラン、ルー・プリンシパ  
ル・261

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 國際公開第2015/148746 (WO, A1)  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2015年, Vol.59, No.7, pp.4190-4198

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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