

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-505561

(P2016-505561A)

(43) 公表日 平成28年2月25日(2016.2.25)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/765 (2006.01)**  
**A61P 1/12 (2006.01)**  
**A61P 31/14 (2006.01)**  
**A61P 31/18 (2006.01)**  
**A61K 45/00 (2006.01)**

F 1

A 6 1 K 31/765  
A 6 1 P 1/12  
A 6 1 P 31/14  
A 6 1 P 31/18  
A 6 1 K 45/00

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-546448 (P2015-546448)  
(86) (22) 出願日 平成25年3月15日 (2013.3.15)  
(85) 翻訳文提出日 平成27年8月3日 (2015.8.3)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2013/032395  
(87) 國際公開番号 WO2014/088629  
(87) 國際公開日 平成26年6月12日 (2014.6.12)  
(31) 優先権主張番号 61/734,901  
(32) 優先日 平成24年12月7日 (2012.12.7)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 511232204  
サリックス ファーマスティカルズ, リ  
ミテッド  
アメリカ合衆国 27615 ノースカロ  
ライナ州, ローリー, コロネード センタ  
ー ドライブ 8510  
(74) 代理人 100091096  
弁理士 平木 祐輔  
(74) 代理人 100118773  
弁理士 藤田 節  
(74) 代理人 100122389  
弁理士 新井 栄一  
(74) 代理人 100111741  
弁理士 田中 夏夫

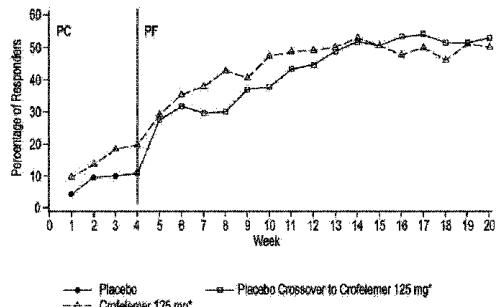
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HIV関連下痢を治療する方法および組成物

## (57) 【要約】

本明細書に提供されるのは、クロフェレマーを含む組成物を対象に投与することによって、HIV陽性対象におけるHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物と最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する方法である。また本明細書に提供されるのは、クロフェレマーを含む組成物を対象に投与することによって、HIV陽性対象におけるHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物の活性を有意に阻害しない方法である。

【選択図】図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物と、最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する、上記方法。

**【請求項 2】**

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物の活性を有意に阻害しない、上記方法。

**【請求項 3】**

少なくとも1つの他の化合物が、抗レトロウイルス療法(ART)化合物である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

少なくとも1つの他の化合物が、リトナビル、テノホビル、エムトリシタビン、ラミブジン、ロピナビルおよびエファビレンツの群から選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 5】**

対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物が、エフィラベンツ、エムトリシタビンおよびテノホビルを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 6】**

対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物が、エムトリシタビン、リトナビルおよびテノホビルを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 7】**

少なくとも1つの他の化合物が、ロピナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビルおよびダルナビルの群から選択される少なくとも1つをさらに含む、請求項6に記載の方法。

**【請求項 8】**

対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物が、エムトリシタビン、ロピナビル、リトナビルおよびテノホビルを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物が、ラミブジン、ロピナビルおよびリトナビルを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 10】**

少なくとも1つの他の化合物が、アバカビルおよびジドブジンの群から選択される少なくとも1つをさらに含む、請求項9に記載の方法。

**【請求項 11】**

対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物が、ロピナビルおよびリトナビルを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 12】**

少なくとも1つの他の化合物が、エムトリシタビン、テノホビル、ラミブジン、アバカビル、ジドブジンおよびジダノシンの群から選択される少なくとも1つをさらに含む、請求項11に記載の方法。

**【請求項 13】**

対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物が、ラミブジンおよびジドブジンを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 14】**

少なくとも1つの他の化合物が、エファビレンツ、ネルフィナビル、リトナビル、リポナビルおよびアバカビルの群から選択される少なくとも1つをさらに含む、請求項13に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 1 5】

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物が、CYP酵素をインビボで有意に阻害しない、上記方法。

【請求項 1 6】

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物が、薬剤輸送体の活性をインビボで有意に阻害しない、上記方法。

【請求項 1 7】

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物の効力に有意な影響を与えない、上記方法。

【請求項 1 8】

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物が、インビトロ透過性アッセイにより測定して無視できるほどの透過性を有する、上記方法。

【請求項 1 9】

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物の全身曝露がインビボにおいて限定されている、上記方法。

【請求項 2 0】

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物が、有意な有害事象をインビボにおいて誘発しない、上記方法。

【請求項 2 1】

有害事象が、消化不良、鼓腸、腹部痛、痔核、上気道感染および尿路感染の群から選択される少なくとも1つである、請求項20に記載の方法。

【請求項 2 2】

HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、

クロフェレマーを含む組成物を、対象に投与すること  
を含み、組成物が、対象の免疫状態に劣化を引き起こさない、上記方法。

【請求項 2 3】

クロフェレマーが、1日あたり約250mgの投与量で対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

クロフェレマーが、1日あたり2回の約125mgの投与量で対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

組成物が、約1か月間から約6か月間にわたって対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 2 6】**

組成物が、約3日間から約6か月間にわたって対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 2 7】**

対象が、治療開始後の3日目に症状の改善を経験する、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 2 8】**

組成物が、少なくとも約8日間にわたって対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 2 9】**

組成物が、約8日間から約24週間にわたって対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 0】**

組成物が、約6か月間にわたって対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 1】**

組成物が、少なくとも約6か月間にわたって対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 2】**

組成物が、対象のHIV感染の期間にわたって対象に投与される、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 3】**

組成物の投与が便軟度に改善をもたらす、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 4】**

組成物の投与が、ベースライン測定と比べて毎日の便軟度のスコアに改善をもたらす、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 5】**

組成物の投与が水様下痢の軽減をもたらす、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 6】**

組成物の投与が、ベースライン測定と比べて1日あたりの便通の回数に減少をもたらす、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 7】**

組成物の投与が、ベースライン測定と比べて1日あたりの水便通の回数に減少をもたらす、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 8】**

組成物の投与が、ベースライン測定と比べて毎日の腹部の疼痛または不快感のスコアに改善をもたらす、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 3 9】**

組成物の投与が、ベースライン測定と比べて対象が切迫感を経験する1週間あたりの日数に減少をもたらす、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4 0】**

組成物の投与が、ベースライン測定と比べて対象が大便失禁を経験する1週間あたりの日数に減少をもたらす、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 4 1】**

対象には予めプロテアーゼ阻害剤が投与されている、請求項1から22のいずれか一項に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【背景技術】**

10

20

30

40

50

**【0001】**

下痢は、高活性抗レトロウイルス療法(HAART)を受けているHIV感染対象にとって依然として重要な問題であり、下痢止め化合物の広範囲の使用にもかかわらず、生活の質に対し激しく否定的な影響を有しうる。HIV感染対象の下痢の原因は多数あり、HIV腸症、異常な微生物因子の過剰増殖、一般的な腸内病原菌による悪性疾患およびHAART療法自体による有害作用が含まれる(Kartalija,1999)。

**【0002】**

定義および報告の方法は異なるが、全てのHIV-AIDS対象のほぼ半数は病気中のある時期に下痢を有すると推定される。HAARTの導入はHIV感染患者における下痢の発生に有意に影響しなかったように思われるが、下痢の病因は有意に変わることが観察された。特に、下痢の非感染性の原因の増加および日和見性の感染原因の減少が、HAARTを受けているHIV対象において観察された。

10

**【0003】**

下痢の有効な管理は、抗ウイルス薬療法の全体的な効力を改善すること、ならびにHIV陽性対象の体重減少を制御することを含む生活の質を改善することを助けることができる。下痢を患っていることは、それがHIV感染または抗レトロウイルス(ARV)療法のいずれに関連していても、ARV療法への服薬遵守の低減をもたらしうるおよび/またはARVレジメンの切り替えが必要となりうる。下痢は、抗レトロウイルス薬レベルの低減とも関連しており、下痢の適切な治療がARV投薬の吸収を改善しうることを示唆している。人口全体にわたって、薬剤治療レジメンへの固守および適切なARVレベルの維持は、HIVの薬剤耐性菌株の発生を最小限にするために重要である。したがって、HIV陽性対象における下痢の有効な管理は、HIV関連またはARV関連のいずれであっても、重要な未だ対処されていない臨床的な必要性を表す。現在処方されている療法は、部分的にしか有効ではないまたは便秘もしくは嗜癖の可能性のような許容されない副作用によって悩まされている。組成物が薬剤-薬剤相互作用の低い可能性、ARV薬剤代謝に対する最小限の作用または最小限の乱用の可能性を有する、HIV関連下痢の治療のための組成物およびその使用方法の開発は、HIV感染対象に重要な利益を提供する。

20

**【先行技術文献】****【非特許文献】****【0004】**

30

【非特許文献1】Kartalija,1999

**【発明の概要】****【0005】**

実施形態は、HIV陽性対象におけるHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマー(crofelemer)を含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物と最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する方法を対象とする。

**【0006】**

実施形態は、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物の活性を有意に阻害しない方法にも関する。

40

**【0007】**

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物は、抗レトロウイルス療法(ART)化合物である。例えば、少なくとも1つの他の化合物は、リトナビル(ritonavir)、テノホビル(tenofovir)、エムトリシタビン(emtricitabine)、ラミブジン(lamivudine)、ロピナビル(lopinavir)およびエファビレンツ(efavirenz)の群から選択される。

**【0008】**

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、エフィラベンツ(efaviravenz)、エムトリシタビンおよびテノホビルが含まれる。いくつかの実施形態において、

50

少なくとも1つの他の化合物には、エムトリシタビン、リトナビルおよびテノホビルが含まれる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、ロピナビル、アタザナビル(atazanavir)、ホスアンプレナビル(fosamprenavir)、ダルナビル(darunavir)またはこれらの組み合わせがさらに含まれる。

【0009】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、エムトリシタビン、ロピナビル、リトナビルおよびテノホビルが含まれる。

【0010】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、ラミブジン、ロピナビルおよびリトナビルが含まれる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、アバカビル(abacavir)、ジドブジン(zidovudine)またはこれらの組み合わせがさらに含まれる。

10

【0011】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、ロピナビルおよびリトナビルが含まれる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、エムトリシタビン、テノホビル、ラミブジン、アバカビル、ジドブジン、ジダノシン(didanosine)またはこれらの組み合わせがさらに含まれる。

【0012】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、ラミブジンおよびジドブジンが含まれる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの他の化合物には、エフィラベンツ、ネルフィナビル(nelfinavir)、リトナビル、ロピナビル、アバカビルまたはこれらの組み合わせがさらに含まれる。

20

【0013】

実施形態は、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーや含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、CYP酵素をインビボにおいて有意に阻害しない方法も対象とする。

【0014】

本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーや含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、薬剤輸送体(drug transporter)の活性をインビボにおいて有意に阻害しない方法である。

30

【0015】

また本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーや含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物の効力に有意な影響を与えない方法である。

【0016】

追加の実施形態は、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーや含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、インビボ透過性アッセイにより測定して無視できるほどの透過性を有する方法を対象とする。

40

【0017】

実施形態は、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーや含む組成物を対象に投与することを含み、組成物の全身曝露がインビボにおいて限定されている方法にも関する。

【0018】

実施形態は、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーや含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、有意な有害事象をインビボにおいて誘発しない方法も対象とする。いくつかの実施形態において、有害事象は、消化不良、鼓腸、腹部痛、痔核、上気道感染お

50

より尿路感染の群から選択される少なくとも1つである。

【0019】

また本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、対象の免疫状態に劣化を引き起こさない方法である。

【0020】

前述の実施形態のいずれかにおいて、クロフェレマーやは、1日あたり約250mgの投与量で対象に投与されうる。いくつかの実施形態において、クロフェレマーやは、1日あたり約125mgを2回の投与量で対象に投与される。

10

【0021】

前述の実施形態のいずれかにおいて、組成物は、約3日間から約6か月間にわたって対象に投与されうる。いくつかの実施形態において、組成物は、約1か月間から約6か月間にわたって対象に投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも約8日間にわたって対象に投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、約8日間から約24週間にわたって対象に投与される。

【0022】

前述の実施形態のいずれかにおいて、対象は、治療開始後の3日目に症状の改善を経験することができる。いくつかの実施形態において、組成物の投与は、以下のうちの少なくとも1つをもたらす。便軟度(stool consistency)の改善、ベースライン測定と比べた毎日の便軟度のスコアの改善、水様下痢の軽減、ベースライン測定と比べた1日あたりの便通の回数の減少、ベースライン測定と比べた1日あたりの水便通(water bowel movement)の回数の減少、ベースライン測定と比べた毎日の腹部の疼痛または不快感のスコアの改善、ベースライン測定と比べた対象が切迫感を経験する1週間あたりの日数の減少およびベースライン測定と比べた対象が大便失禁を経験する1週間あたりの日数の減少。

20

【0023】

前述の実施形態のいずれかにおいて、組成物は、約6か月間にわたって対象に投与されうる。

【0024】

前述の実施形態のいずれかにおいて、組成物は、少なくとも約6か月間にわたって対象に投与されうる。いくつかの実施形態において、組成物は、対象のHIV感染の期間にわたって対象に投与される。

30

【0025】

前述の実施形態のいずれかにおいて、対象には、予めプロテアーゼ阻害剤が投与されていることがある。

【0026】

他の実施形態は、下記に開示されている。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】安全性解析対象集団(safety population)のプラセボのない相に対する交差において臨床応答を有する対象を示す図である。

40

【図2】安全性解析対象集団のプラセボのない相に対する交差において便軟度の応答を有する対象を示す図である。

【図3】関連する信頼区間およびp値を有する応答者率における治療の差(クロフェレマーや125mgの1日2回対プラセボ)を示す下位集団分析を描寫する図である。

【図4】本明細書に記載されている第3相試験の来診3回目の、テノホビル濃度比を、クロフェレマーや治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図5】本明細書に記載されている第3相試験の来診8回目の、テノホビル濃度比を、クロフェレマーや治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

50

トである。

【図6】本明細書に記載されている第3相試験の来診3回目の、リトナビル濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図7】本明細書に記載されている第3相試験の来診8回目の、リトナビル濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図8】本明細書に記載されている第3相試験の来診3回目の、エムトリシタビン濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図9】本明細書に記載されている第3相試験の来診8回目の、エムトリシタビン濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図10】本明細書に記載されている第3相試験の来診3回目の、ラミブジン濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図11】本明細書に記載されている第3相試験の来診8回目の、ラミブジン濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図12】本明細書に記載されている第3相試験の来診3回目の、ロピナビル濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図13】本明細書に記載されている第3相試験の来診8回目の、ロピナビル濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図14】本明細書に記載されている第3相試験の来診3回目の、エフィラベンツ濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

【図15】本明細書に記載されている第3相試験の来診8回目の、エフィラベンツ濃度比を、クロフェレマー治療なしでの同じ薬剤濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたクラスタープロットである。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0028】

本明細書に開示されている方法は、有効量のプロアントシアニジンポリマー、例えばクロフェレマーを、例えばHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を有する対象に投与することを伴う。

##### 【0029】

プロアントシアニジンは、一群の縮合タンニンである。薬用植物、例えば、ピカンタス・アンゴレニス(*Pycnanthus angolensis*)およびバフィア・ニチダ(*Baphia nitida*)からの粗抽出物は、動物試験において下痢止めの特質を有することが示されている(Onwukaeme and Anuforo, 1993, *Discovery and Innovation*, 5:317; Onwukaeme and Lot, 1991, *Phytotherapy Res.*, 5:254)。タンニンを含有する粗抽出物、特にイナゴマメのさやおよびヨーロッパグリの木からの抽出物が治療または予防のために提案されている(米国特許第5,043,160号、ヨーロッパ特許第481,396号)。

##### 【0030】

プロアントシアニジンは、同じまたは異なるモノマー構造でありうる少なくとも2つ以上のモノマー単位から構成される。モノマー単位(一般に「ロイコアントシアニジン」と呼ばれる)は、一般にモノマーフラボノイドであり、カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、ガロエピカテキン(galloepicatechin)、フラバノール、フラボノールおよびフラバン-3,4-ジオール、ロイコシアニジンおよびアントシアニジンが含まれる。したがって、

10

20

30

40

50

ポリマー鎖は異なる構造単位に基づいており、このことは、多種多様なポリマープロアントシアニジンおよび多数の可能な異性体を作り出す(Hemingway et al., 1982, J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1:1217)。より大きなポリマーのフラボノイド3-オール単位は、大部分の植物において優性であり、2,000ダルトンを越える平均分子量を有し、6つ以上の単位を含有することが見出される(Newman et al., 1987, Mag. Res. Chem., 25:118)。

#### 【0031】

プロアントシアニジンポリマーは、多種多様な植物、特に森林生育習性を有するもの(例えば、クロトン属種(*Croton spp.*)およびカロフィルム属種(*Calophyllum spp.*))において見出される。南アメリカにおいて見出されるクロトン・サクタリス(*Croton sakutaris*)、クロトンゴッシピホリウス(*Croton gossypifolius*)、クロトン・パラノスチマ(*Croton palanostima*)、クロトン・レクレリ(*Croton lechleri*)、クロトン・エリトロキルス(*Croton erythrocillus*)およびクロトン・ドラコノイデス(*Croton draconoides*)を含む多数の異なるクロトン属(*Croton*)樹種は、サングレデドラゴ(Sangre de Drago)または「龍の血」と呼ばれる赤色の粘性ラテックス樹液を生じる。米国特許第5,211,944号は、クロトン属種(*Croton spp.*)からの水溶性プロアントシアニジンポリマー組成物の単離および抗ウイルス剤としての組成物の使用を最初に記載した。(Ubillas et al., 1994, *Phytomedicine*, 1:77も参照すること)。プロアントシアニジンポリマー組成物は、呼吸器合胞体、インフルエンザ、パラインフルエンザおよびヘルペスのウイルスを含む多様なウイルスに対して抗ウイルス活性を有することが示された。米国特許第5,211,944号は、カロフィルム・イノフィルム(*Calophyllum inophyllum*)からの水溶性プロアントシアニジンポリマー組成物の単離および抗ウイルス剤としてのこの組成物の使用も記載した。

10

20

30

#### 【0032】

本明細書に提示される方法に有用な例示的なプロアントシアニジンポリマー組成物は、好ましくは、当該技術において既知の任意の方法によりクロトン属種(*Croton spp.*)またはカロフィルム属種(*Calophyllum spp.*)から単離される。例えば、プロアントシアニジンポリマー組成物は、それぞれその全体が参照として本明細書に組み込まれる米国特許第5,211,944号またはUbillas et al., 1994, *Phytomedicine*, 1:77-106に開示された方法により、クロトン属種(*Croton spp.*)またはカロフィルム属種(*Calophyllum spp.*)から単離することができる。

#### 【0033】

本明細書に提示される方法に有用なプロアントシアニジンポリマー組成物は、合成技術を使用してインビトロにおいて作製することもできる。

30

#### 【0034】

いくつかの実施形態において、本明細書に提示される方法に有用なプロアントシアニジンポリマー組成物は、クロフェレマーである。

40

#### 【0035】

クロフェレマーは、SP-303としても知られており、トウダイグサ(Euphorbiace)科のクロトン・レクレリ(*Croton lechleri*)植物の赤色粘性ラテックスから抽出および精製されたオリゴマープロアントシアニジンである。植物は、熱帯中央アメリカおよび南アメリカの全体に広く分布しており、下痢の治療を含むその医学的特性が、民族植物学者および地元の治療者により広く認識されている(McRae et al. 1988. *J Ethnopharmacol* 22:143-172)。クロフェレマーは、CFTR(囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子)塩化物(Cl<sup>-</sup>)チャネルおよびカルシウム活性化塩化物イオンチャネル(CaCC)の管腔遮断を介して下痢止め効果を発揮すると考えられる。クロフェレマーは、CFTRチャネルへの作用を介して、コレラ毒素、フォルスコリン、大腸菌(*E. coli*)熱不安定性(LT)および熱安定性(ST)毒素仲介Cl<sup>-</sup>分泌に対する、ならびにコレラ毒素処理マウスにおいて電解質および液体貯留を正常化する、インビトロ活性を実証している(Gabriel et al. 1999. *Am J Physiol* 276 (1 Pt 1):G58-63; Fischer et al. 2004. *J Ethnopharmacol* 93(2-3):351-357; Adam 2005)。クロフェレマーは、CFTRの活性化を介して分泌性下痢を誘起するとも考えられる(Kunze Imann, K. and M. Mall. 2002. *Physiol Rev* 82:245-289)毒素原性大腸菌(*E. coli*)に起

50

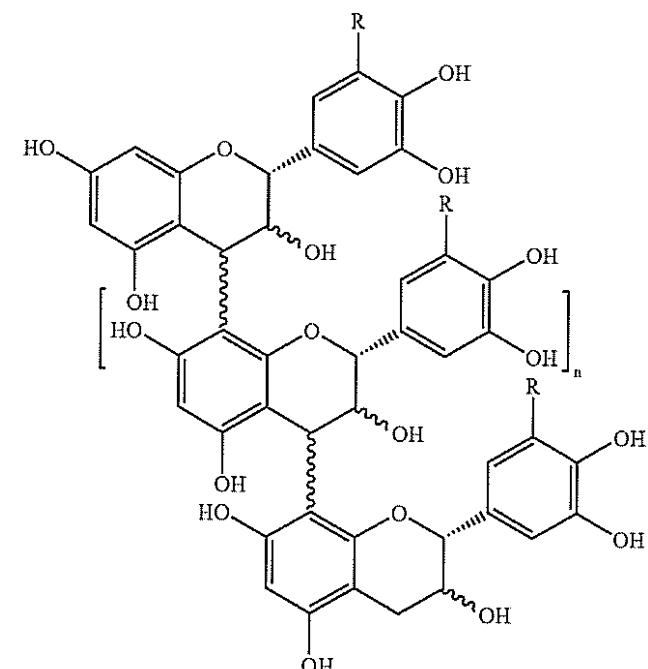
因する、ヒトの分泌性下痢も有意に改善する(DiCesare et al. 2002. Am J Gastroenterol 197(10):2585-2588)。CFTRチャンネルの遮断は、ヒトにおいて否定的な結果を有し、囊胞性線維症さえも模倣すると予測することができる。しかし、クロフェレマーはヒトにおいて全身的な生物学的利用能を実質的に有さない。研究すると、結果は、胃腸(GI)管からのクロフェレマーの吸收がほとんどまたは全くないことおよびクロフェレマーが正常な男性対象により十分に耐容されたことを示した。したがって、クロフェレマーの作用部位は、胃腸管において局所的である。

## 【0036】

クロフェレマー(CAS 148465-45-6)は、トウダイグサ(Euphorbiaceae)科の龍の血クロトン・レクレリ(Croton lechleri)から誘導された、多様な鎖の長さのオリゴマープロアントシアニジンである。クロフェレマーは、およそ1500ダルトンからおよそ2900ダルトンの平均分子量を有する。クロフェレマーを含むモノマーには、例えは、カテキン、エピカテキン、ガロカテキンおよびエピガロカテキンが含まれ、これらのモノマー単位は、ランダム配列で結合される。クロフェレマーの鎖の長さは、約3～約30単位の範囲であり、平均の鎖の長さは約8単位である。クロフェレマーの構造を下記に示す。

## 【0037】

## 【化1】



R=H または OH  
n=3-30

(式 I )

ここで、平均してn=6である。

## 【0038】

クロフェレマーを単離する別の方法は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2005/0019389号において見出すことができる。

## 【0039】

いくつかの実施形態において、クロトン属(Croton)種もしくはカロフィルム属(Calophyllum)種から得た生ラテックスまたはクロトン属(Croton)種もしくはカロフィルム属(Calophyllum)種から得た抽出物は、本明細書に提示される方法に有用である。例示的な抽出物は、Persinos et al., 1979, J. Pharma. Sci. 68:124およびSethi, 1977, Canadian J.

10

20

30

40

50

Pharm. Sci. 12:7に記載されており、それぞれその全体が参照として本明細書に組み込まれる。

#### 【0040】

「寛解させる」、「寛解」、「改善」などは、例えば、少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%またはこれらの値の任意の2つの間にに関する範囲で対象においてまたは対象の少数において生じる、例えば、検出可能な改善または改善と一致する検出可能な変化を意味する。そのような改善または変化は、クロフェレマーより治療されない対象と比較した治療対象において観察することができ、未治療対象は、同じまたは類似した疾患、状態、症状などを有するまたは発生しやすい。疾患、状態、症状またはアッセイパラメーターにおける寛解は、主観的または客観的に、例えば、対象による自己評価により、臨床医の評価によりまたは適切なアッセイもしくは測定を実施することにより決定することができる。寛解は、一時的、長期的もしくは永久的でありうる、あるいはクロフェレマーガ対象に投与されたまたは本明細書もしくは引用参考文献に記載されたアッセイもしくは他の方法に使用される間または後の関連する時間で変わり、例えば、クロフェレマーガの投与または使用の下記に記載されている時間の枠内または約1時間後から対象がそのような治療を受けた約7日、2週間、28日もしくは1、3、6、9か月またはそれ以上の後でありうる。

10

#### 【0041】

例えば、症状、分子のレベルまたは生物学的活性などの「調節」は、例えば、症状または活性などが検出可能に増加または減少することを意味する。そのような増加または減少は、クロフェレマーより治療されない対象と比較した治療対象において観察することができ、未治療対象は、同じまたは類似した疾患、状態、症状などを有するまたは発生しやすい。そのような増加または減少は、少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、100%、150%、200%、250%、300%、400%、500%、1000%もしくはそれ以上またはこれらの値の任意の2つの間の任意の範囲でありうる。調節は、主観的または客観的に決定することができる。調節は、一時的、長期的もしくは永久的でありうる、あるいはクロフェレマーガ対象に投与されたまたは本明細書もしくは引用参考文献に記載されたアッセイもしくは他の方法に使用される間または後の関連する時間で変わり、例えば、クロフェレマーガの投与または使用の下記に記載されている時間の枠内または約1時間後から対象がクロフェレマーガを受けた約7日、2週間、28日もしくは3、6、9か月またはそれ以上の後でありうる。

20

#### 【0042】

化合物の「予防有効量」という言葉は、下痢、例えば、HIV関連下痢またはHAART関連下痢の予防または治療において、対象に単回または多回用量で投与されると有効であるクロフェレマーガの量を意味する。

30

#### 【0043】

本明細書で使用されるとき、「治療有効量」は、ヒトまたは非ヒト対象に投与されたとき、症状の寛解などの治療利益を提供するのに有効なクロフェレマーガの量、例えばHIV関連下痢またはHAART関連下痢の症状を減少するのに有効な量を意味する。いくつかの実施形態において、化合物の治療有効量は、水様下痢を軽減する、便軟度を改善する、ベースラインレベルと比べて1日あたりの便通の回数を減少する、ベースラインレベルと比べて1日あたりの水様便通の回数を減少する、ベースラインレベルと比べて対象が切迫感を経験する1週間あたりの日数を減少する、対象が大便失禁を経験する1週間あたりの日数を減少するおよび/またはベースラインレベルと比べて下痢症状(例えば、腹部痛もしくは不快感)の重篤度を減少するのに十分な量である。

40

#### 【0044】

本明細書で使用されるとき、「対象」には、ヒトおよび非ヒト動物などの、HIV関連下痢もしくはHAART関連下痢を患う可能性があるまたはそうでなければ、本明細書に記載されているクロフェレマーガの投与によって利益を得ることができる生物である。用語「非ヒト動物」には、HIV関連下痢もしくはHAART関連下痢の危険性のある全ての脊椎動物、例え

50

ば非ヒト霊長類などの哺乳動物、他の哺乳動物、例えば齧歯類、ならびにヒツジ、イヌおよびウシが含まれる。HIV関連下痢もしくはHAART関連下痢の危険性のある対象には、HIV感染を発生するまたはHIV感染に罹患する危険性のある対象が含まれる。

#### 【0045】

用語「投与」または「投与する」には、クロフェレマーや対象に導入して、それらの意図される機能を実施する経路が含まれる。使用される投与経路の例には、注射、経口、吸入、直腸内および経皮が含まれる。薬学的調製物を、それぞれの投与経路に適した形態で与えることができる。例えば、これらの調製物は、錠剤もしくはカプセル剤の形態、注射、吸入、軟膏剤または坐剤により投与される。投与は、また、注射、注入または吸入によるもの、ローション剤または軟膏剤による局所的なもの、坐剤による直腸内のものでありうる。経口投与が好ましい。投与経路に応じて、クロフェレマーは、その意図される機能を実施する能力に有害な影響を与えうる天然の条件から保護するために選択された材料により被覆されうるまたは材料の中に配置されうる。クロフェレマーを単独で、あるいは上記に記載された別の作用物質もしくは薬学的に許容される担体のいずれかまたは両方と一緒に投与することができる。例示的な腸溶性被覆形態のクロフェレマーは、例えば、米国特許第7,556,831号に記載されている。

10

#### 【0046】

1つ以上のさらなる治療剤「と組み合わせた」投与には、同時(同時的)および任意の順番の連続投与が含まれる。

20

#### 【0047】

当業者に容易に理解されるように、投与される有用なインビボ投与量および特定の投与様式は、年齢、体重および治療される哺乳類種、用いられる特定の化合物、ならびに/またはこれらの化合物が用いられる特定の使用に応じて変わりうる。所望の結果を達成するのに必要な投与量レベルである有効投与量の決定は、日常的な薬理学的な方法を使用し、本明細書に提示されているデータを参照して、当業者により行うことができる。クロフェレマーに関しては、より少ない水様便が1週間にわたって望ましい場合、125mgのクロフェレマーを1日あたり2回投与することが水様下痢を治療するために有益でありうる。便軟度の改善が望ましい場合、500mgで1日あたり2回治療することも有益である。

#### 【0048】

「クロフェレマーを得る」における用語「得る」は、クロフェレマーを購入する、合成する、単離する、抽出するまたは別のある方法で取得することを含むことが意図される。

30

#### 【0049】

本明細書に提供されるのは、HIV感染またはHIV感染のHAART療法により引き起こされる下痢または症状を治療する、予防するまたは軽減する方法であって、それを必要とする対象に有効量のクロフェレマーを投与することを含む方法である。本明細書に提示されている方法を使用して治療または予防することができる下痢の例には、HIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢が含まれる。

#### 【0050】

いくつかの実施形態において、HIV関連下痢またはHAART関連下痢の治療には、例えば、1日あたりの便通の回数(頻度)の減少、1日あたりの水様便通の回数の減少、症状(切迫感、大便失禁)の頻度の減少、対象が切迫感を経験する1週間あたりの日数の減少、対象が大便失禁を経験する1週間あたりの日数の減少、症状(腹部痛もしくは不快感)の重篤度の減少、毎日の腹部の疼痛もしくは不快感のスコアの改善、毎日の便軟度スコア(水様もしくは有形)の減少もしくは改善、水様便から有形便をもたらす便軟度の減少、ならびに/または有意に悪化した下痢による予定外の来診の回数の減少を含む、症状の改善が含まれる。

40

#### 【0051】

いくつかの実施形態において、治療は、1週間あたり2回以下の水様便通をもたらす。いくつかの実施形態において、治療は、クロフェレマーによる治療の4週間のうちの少なくとも2週間ににおいて、1週間あたり2回以下の水様便通をもたらす。

#### 【0052】

50

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法である。方法は、例えば、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法と、最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法の活性を、有意に阻害しない。

#### 【0053】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象において便軟度を治療する方法であって、対象が、1日または数日間または数週間にわたって測定して、毎日の便軟度のスコアに改善があるおよび/または便軟度スコアに減少がある場合に治療されていると考慮される方法である。この減少は、ベースラインから測定することができる。ベースラインは、クロフェレマーやによる治療の数日から1週間前に決定することができる。方法は、例えば、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法と、最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法の活性を、有意に阻害しない。

10

#### 【0054】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象において便軟度を改善する方法であって、対象が、1日または数日間または数週間にわたって便軟度に改善があるおよび/または便軟度に減少がある場合、治療されていると考慮される方法である。この増加は、ベースラインから測定することができる。ベースラインは、クロフェレマーやによる治療の数日から1週間前に決定することができる。方法は、例えば、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法と、最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法の活性を、有意に阻害しない。

20

#### 【0055】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象において水様下痢を軽減する方法であって、対象が、クロフェレマーやの投与の1日あたりのおよび/または数日間、1週間もしくは数週間にわたる水様便通の回数の減少を経験する場合、患者が治療されていると考慮される方法である。この減少は、ベースラインから測定することができる。ベースラインは、クロフェレマーやによる治療の数日から1週間前に決定することができる。方法は、例えば、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法と、最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法の活性を、有意に阻害しない。

30

#### 【0056】

いくつかの実施形態において、本明細書に提示されるものは、1日あたりの便通の回数を減少させる方法であって、対象が、ベースラインから測定して1日あたりの便通の回数に減少がある場合、治療されていると考慮される方法である。ベースラインは、クロフェレマーやによる治療の数日から1週間前に決定することができる。方法は、例えば、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法と、最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する。いくつかの実施形態において、組成物は、HIV感染を治療するために対象に投与される少なくとも1つの他の化合物または療法の活性を、有意に阻害しない。

40

50

**【 0 0 5 7 】**

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象におけるHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物と最小限の薬剤-薬剤相互作用を有する方法である。

**【 0 0 5 8 】**

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物の活性を有意に阻害しない方法である。10

**【 0 0 5 9 】**

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、HIV感染を治療するために対象に同時的に投与される少なくとも1つの他の化合物の効力に有意な影響を与えない方法である。

**【 0 0 6 0 】**

いくつかの実施形態において、対象には、抗レトロウイルス療法(ART)化合物が同時に投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、リトナビル(ritanovir)、テノホビル、エムトリシタビン、ラミブジン(lamivudine)、ロピナビル、エファビレンツ、アバカビル、アタザナビル、ダルナビル、ジダノシン、エトラビリン、ホスアンプレナビル、インジナビル、ラミブジン、マラビロク、ネルフィナビル、ネビラピン、ラルテグラビル、サキナビル、スタブジン、チプラナビルおよびジドブジンの群から選択される少なくとも1つが同時に投与されている。20

**【 0 0 6 1 】**

いくつかの実施形態において、対象には、エフィラベンツ、エムトリシタビンおよびテノホビルを含む組み合わせが投与されている。

**【 0 0 6 2 】**

いくつかの実施形態において、対象には、エムトリシタビン、リトナビルおよびテノホビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、組み合わせは、ロピナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビルおよびダルナビルの群から選択される少なくとも1つをさらに含む。いくつかの実施形態において、対象には、エムトリシタビン、ロピナビル、リトナビルおよびテノホビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、アタザナビル、エムトリシタビン、リトナビルおよびテノホビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、ホスアンプレナビル、エムトリシタビン、リトナビルおよびテノホビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、ダルナビル、エムトリシタビン、リトナビルおよびテノホビルを含む組み合わせが投与されている。30

**【 0 0 6 3 】**

いくつかの実施形態において、対象には、ラミブジン、ロピナビルおよびリトナビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、組み合わせは、アバカビルおよびジドブジンの群から選択される少なくとも1つをさらに含む。いくつかの実施形態において、対象には、ラミブジン、アバカビル、ロピナビルおよびリトナビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、ラミブジン、ロピナビル、リトナビルおよびジドブジンを含む組み合わせが投与されている。

**【 0 0 6 4 】**

いくつかの実施形態において、対象には、ロピナビルおよびリトナビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、組み合わせは、エムトリシタビン、40

テノホビル、ラミブジン、アバカビル、ジドブジンおよびジダノシンの群から選択される少なくとも1つをさらに含む。いくつかの実施形態において、対象には、ジダノシン、ロピナビル、リトナビルおよびテノホビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、エムトリシタビン、ロピナビル、リトナビルおよびジドブジンを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、ラミブジン、ロピナビル、リトナビルおよびジドブジンを含む組み合わせが投与されている。

#### 【0065】

いくつかの実施形態において、対象には、ラミブジン、エフィラベンツおよびジドブジンを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、ラミブジン、アバカビル、アタザナビルおよびリトナビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、エムトリシタビン、ネビラピンおよびテノホビルを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、ラミブジン、ネルフィナビルおよびジドブジンを含む組み合わせが投与されている。いくつかの実施形態において、対象には、ラミブジン、アバカビルおよびジドブジンを含む組み合わせが投与されている。

10

#### 【0066】

また本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、CYP酵素をインビボにおいて有意に阻害しない方法である。

20

#### 【0067】

また本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、薬剤輸送体の活性をインビボにおいて有意に阻害しない方法である。

#### 【0068】

また本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、対象の免疫状態に劣化を引き起こさない方法である。

30

#### 【0069】

いくつかの実施形態において、本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物の全身曝露がインビボにおいて限定されている方法である。

#### 【0070】

また本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、インビボ透過性アッセイにより測定して無視できるほどの透過性を有する方法である。

40

#### 【0071】

また本明細書に提供されるのは、HIV陽性対象においてHIV関連または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連の下痢を治療する方法であって、クロフェレマーやを含む組成物を対象に投与することを含み、組成物が、有意な有害事象をインビボにおいて誘発しない方法である。いくつかの実施形態において、有害事象は、消化不良、鼓腸、腹部痛、痔核、上気道感染および尿路感染の群から選択される少なくとも1つである。

#### 【0072】

いくつかの実施形態において、治療は、例えば、クロフェレマーやまたはそれを含む組成物を、1日あたり約250mg～約1000mg、1日あたり250mg、1日あたり1000mg、1日あたり2回の125mgまたは1日あたり2回の500mgのクロフェレマーやの投与量で対象に投与することを含

50

む。

【0073】

いくつかの実施形態において、対象には、クロフェレマーまたはそれを含む組成物が、125mgのクロフェレマーの1日2回の投与量で投与される。

【0074】

いくつかの実施形態において、対象には、クロフェレマーまたはそれを含む組成物が、約8日間、約2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24もしくは26週間またはそれ以上にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーまたはそれを含む組成物は、約1か月間から約6か月間にわたって対象に投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーまたはそれを含む組成物は、約3日間から約6か月間にわたって対象に投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーまたはそれを含む組成物は、少なくとも約8日間にわたって対象に投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーまたはそれを含む組成物は、約8日間から約24週間にわたって対象に投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーまたはそれを含む組成物は、約6か月間にわたって対象に投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーまたはそれを含む組成物は、少なくとも約6か月間にわたって対象に投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーまたはそれを含む組成物は、対象のHIV感染の期間にわたって対象に投与される。他の実施形態において、組成物は、対象の人生の残りの期間にわたって対象に投与される。治療または投与の長さは、疾患の種類および長さに応じて変わることがあり、治療の正確な長さは、本開示の利益を有することによって当業者により容易に決定することができる。治療は、感染の前、感染の間または感染が疑われた後に、下痢を低減または排除するために医療従事者により提言された期間にわたるものである。

10

20

30

【0075】

クロフェレマーを含む組成物は、例えば、1日に1回、1日に2回、1日に3回もしくは1日あたり4回または必要に応じてより多くの回数により投与することができる。組成物は、約25mgの1日2回から約3000mgの1日3回のクロフェレマーの投与量により投与することができる。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、1日あたり約125mg～約1000mgにより投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、症状に応じて、125mgの1日2回から約500mgの1日2回により投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、125mgの1日2回により投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、500mgの1日2回により投与される。クロフェレマーを含有する組成物を、例えば、錠剤形態、粉末剤形態、液剤形態またはカプセル剤形態で経口投与することができる。

【0076】

例示的な実施形態において、対象には、250、500または1000mg/日のクロフェレマーが投与される。

【0077】

いくつかの実施形態において、対象には、125、250または500mgのクロフェレマーの経口1日2回(経口により1日あたり2回)が投与される。方法に適切な他の投与量は、医療専門家または対象により決定することができる。毎日投与されるクロフェレマーの量を、対象の体重、年齢、健康、性別または医学的状態に応じて増加または減少させることができる。当業者は、本開示および以下の実施例に提示されているデータに基づいて、対象にとって適正な用量を決定することができる。

40

【0078】

必要性のある対象には、HIV関連下痢またはHAART関連下痢を有しているまたは感受性があるまたは有する対象が含まれる。

【0079】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーを、例えば下痢止め剤を含む他の化合物または例えば抗レトロウイルス剤を含む抗HIV剤と組み合わせて投与することができる。

50

いくつかの実施形態において、クロフェレマーを、リトナビル、テノホビル、エムトリシタビン、ラミブジン、ロピナビルおよびエファビレンツのうちの少なくとも1つと組み合わせて投与することができる。

#### 【0080】

また本明細書に提供されるのは、以前にプロテアーゼ阻害剤を使用したHIV陽性対象においてHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、クロフェレマーまたはそれを含む組成物を、対象に、1日あたり約250mg～約1000mgで投与すること、1日あたり約250mgで投与すること、1日あたり約500mgで投与すること、1日あたり約1000mgで投与すること、1日あたり約125mgで2回投与すること、1日あたり約250mgで2回投与することまたは1日あたり約500mgで2回投与することを含み、クロフェレマーまたはそれを含む組成物の投与が、プロテアーゼ阻害剤の活性に影響を与えない、阻害しないまたは干渉しない方法である。本明細書で使用されるとき、「以前に使用した」には、例えば、クロフェレマー療法の前にプロテアーゼ阻害剤(PI)を使用したまたはプロテアーゼ阻害剤の投与がクロフェレマー療法と重複するが、クロフェレマー療法の最初の投与の前に開始された対象が含まれる。10

#### 【0081】

##### 薬学的調製物

また本明細書に提供されるのは、有効量の本明細書に記載されているクロフェレマーと、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物である。さらなる実施形態において、有効量は、HIV関連下痢および/またはHAART関連下痢を治療するのに有効である。20

#### 【0082】

クロフェレマーの調製および使用は、米国特許第7,556,831号、米国特許公開第20070254050号および米国特許公開第20080031984号に記載されており、それぞれその全体が参照として本明細書に組み込まれる。

#### 【0083】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーと薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物が提供される。

#### 【0084】

本明細書に記載されている薬学的組成物は、賦形剤、例えば、希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、着色剤、風味剤または甘味剤の1つ以上をさらに含むことができる。組成物は、選択された被覆および非被覆錠剤、硬および軟ゼラチンカプセル剤、糖衣丸剤、口ゼンジ剤、ウエハシート剤、ペレット剤、ならびに密封パケット中の粉末剤に製剤することができる。例えば、組成物は、局所使用、例えば、軟膏剤、ポマード剤、クリーム剤、ゲル剤およびローション剤に製剤することができる。30

#### 【0085】

特定の実施形態において、これらの薬学的組成物は、対象への局所または経口投与に適している。他の実施形態において、下記に詳細に記載されているように、薬学的組成物は、以下のように適合されたものを含む、固体または液体形態による投与のために特別に製剤することができる。(1)経口投与、例えば、水薬(水性または非水性の液剤または懸濁剤)、錠剤、ボーラス剤、粉末剤、顆粒剤、ペースト剤、(2)非経口投与、例えば滅菌液剤または懸濁剤による、例えば皮下、筋肉内または静脈内注射、(3)局所適用、例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤または噴霧剤、(4)直腸内、例えば、ペッサリー剤、クリーム剤またはフォーム剤、あるいは(5)エアゾール剤、例えば、化合物を含有する水性エアゾール、リポソーム調製物または固体粒子。40

#### 【0086】

語句「薬学的に許容される」は、健全な医療判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答または他の問題もしくは合併症がなく、ヒトおよび動物の組織との接触に使用するのに適切であり、妥当な利益/危険比に相当する、本明細書に記載されているクロフェレマー、クロフェレマーを含有する組成物および/または剤形を意味する。

#### 【0087】

10

20

30

40

50

語句「薬学的に許容される担体」には、主題の化学薬品を1つの臓器または身体の一部から別の臓器または身体の一部へ運搬するまたは輸送することに関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などの薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルが含まれる。それぞれの担体は、製剤の他の成分と適合性があり、かつ患者に有害ではないという意味において「許容」されなければならない。薬学的に許容される担体として機能を果たすことができる材料のいくつかの例には、(1)ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖、(2)トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、(3)カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、(4)トラガカント末、(5)モルト、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)カカオ脂および坐剤ロウなどの賦形剤、(9)ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油、(10)プロピレングリコールなどのグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール、(12)オレイン酸エチルおよびラウリノ酸エチルなどのエステル、(13)寒天、(14)水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)発熱物質無含有水、(17)等張食塩水、(18)リンゲル液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝溶液、ならびに(21)薬学的製剤に用いられる他の非毒性適合物質が含まれる。

10

## 【0088】

ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、乳化剤および潤滑剤と共に、着色剤、遊離剤、被覆剤、甘味、風味および芳香剤、防腐剤、ならびに酸化防止剤も組成物に存在することができる。

20

## 【0089】

薬学的に許容される酸化防止剤の例には、(1)アスコルビン酸、システィン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性酸化防止剤、(2)アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、ブチルヒドロキトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ-トコフェロールなどの油溶性酸化防止剤および(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が含まれる。

## 【0090】

クロフェレマーを含有する組成物には、経口、経鼻、局所(頬側および舌下を含む)、直腸内、腔内、エアゾールおよび/または非経口投与に適したものが含まれる。組成物は単位剤形で都合よく存在することができ、薬学の技術において既知の任意の方法により調製することができる。担体材料と組み合わせて单一剤形を生成することができる活性成分の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変わる。担体材料と組み合わせて单一剤形を生成することができる活性成分の量は、一般に、治療効果を生成する化合物の量である。一般に、100パーセントのうち、この量は、約0.01%～約99%の活性成分、例えば約5%～約70%または約10%～約30%の範囲である。

30

## 【0091】

クロフェレマーの経口または直腸内投与用の液体剤形には、例えば、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルション、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば水または他の溶媒のような当該技術において一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油(特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤および乳化剤、ならびにこれらの混合物を含有することができる。

40

## 【0092】

懸濁剤は、クロフェレマーに加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ

50

水酸化アルミニウム、ベントナイト、アガー-アガーおよびトラガカント、ならびにこれらの混合物を懸濁化剤として含有することができる。クロフェレマの局所または経皮投与用の剤形には、例えば、粉末剤、噴霧剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ剤および吸入剤が含まれる。軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、クロフェレマに加えて、動物および植物脂肪、油、ロウ、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛またはこれらの混合物などの賦形剤を含有することができる。粉末剤および噴霧剤は、クロフェレマに加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。噴霧剤は、クロロフルオロカーボン、ならびにブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素などの慣用の噴射剤を追加的に含有することができる。

10

## 【0093】

薬学的組成物に用いることができる適切な水性および非水性担体の例には、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレン glycolなど)およびこれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどの被覆材料の使用により、分散体の場合では要求される粒径の維持によりおよび界面活性剤の使用により維持することができる。

20

## 【0094】

いくつかの実施形態において、クロフェレマは、胃の酸性条件による分解からおよび/または胃に存在するペプシンなどのタンパク質との相互作用から保護するために腸溶性被覆されており、例えば腸溶保護製剤である。いくつかの実施形態において、クロフェレマは錠剤の形態である。いくつかの実施形態において、錠剤は腸溶性被覆されており、例えばEudragit(登録商標)により被覆されている。いくつかの実施形態において、クロフェレマは、腸溶性被覆ビーズとしてまたは腸溶性カプセルシェル内の顆粒として製剤される。いくつかの実施形態において、クロフェレマは、遅延放出組成物に製剤される。

20

## 【0095】

いくつかの実施形態において、組成物は、胃酸を中和する化合物と共に製剤される。いくつかの実施形態において、クロフェレマを含有する薬学的組成物は、胃酸を中和する薬学的組成物の投与と同時に、投与に続いてまたは投与の後に投与される。胃酸の中和に有用である制酸薬などの化合物には、炭酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、次硝酸ビスマス、次サリチル酸ビスマス、炭酸カルシウム、ジヒドロキシアルミニウム炭酸ナトリウム、マガルドレート、炭酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウムおよびこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。胃酸の分泌を低減することができるおよび/または胃液の酸性度を低減することができる化合物は、当該技術において良く知られており、制酸薬(水酸化アルミニウム、炭酸アルミニウム、グリシン酸アルミニウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウム)、胃酸遮断薬および前記のいずれかの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。一般に、販売が関連する政府機関により承認されており、かつ胃酸の產生を低減するおよび/または胃液の酸性度を低減することができる任意の薬剤を、本明細書に提示されている方法に従ってクロフェレマなどの阻害剤分子と組み合わせて投与することができる。

30

## 【0096】

クロフェレマが腸溶性被覆されていない実施形態において、クロフェレマは、胃酸の分泌を低減することができるおよび/または胃液の酸性度を低減することができる1つ以上の化合物と共に製剤される。例示的な実施形態において、クロフェレマは、Merck GE M、Alza OROS、ロウマトリックスなどの制御放出(遅延放出)組成物に製剤される(放出は、主に、製剤が胃を通過して腸の中に入るまで遅延される)。

40

## 【0097】

50

また本明細書に提供されるのは、組成物を、薬学的に許容されるビヒクルを伴って、HIV関連下痢またはHAART関連下痢の治療に治療有効的な用量で含む、クロフェレマーラの薬学的製剤である。いくつかの実施形態において、直接圧縮可能なクロフェレマーラ(例えば、薬学的に許容される硬度および破碎性の錠剤に賦形剤なしで直接圧縮されうるクロフェレマーラ)は、ステアリン酸マグネシウムなどであるが、これに限定されない潤滑剤と共に錠剤に圧縮され、錠剤は腸溶性被覆される。これらの製剤は、当該技術において既知の方法により調製することができ、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載されている方法を参照すること。

【0098】

10

いくつかの実施形態において、組成物はクロフェレマーラ(CAS 148465-45-6)を含む。

【0099】

20

いくつかの実施形態において、組成物は腸溶性被覆される。腸溶性被覆は、胃の中では無傷のままであるが、組成物が小腸に到達すると、溶解し、剤形の内容物を放出する被覆である。多数の腸溶性被覆は、胃の中に存在する非常に低いpH、例えばpH1.5~2.5で酸性基がイオン化されず、かつ被覆が非解離の不溶性形態のままであるように、酸性基を有する成分により調製される。腸の環境などのより高いpHレベルでは、腸溶性被覆は、イオン化形態に変換され、これは溶解してクロフェレマーラを放出することができる。他の腸溶性被覆は、小腸内の酵素により分解されるまで無傷のままであり、他は、被覆が通過して小腸内に入るまで無傷のままであるように、水分への規定の曝露後に分裂する。

【0100】

30

腸溶性被覆の調製に有用なポリマーには、シェラック、デンプンおよびアミロースアセテートフタレート、スチレン-マレイン酸コポリマー、セルロースアセテートスクシネット、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(銘柄HP-50およびHP-55)、エチルセルロース、脂肪、ブチルステアレートおよび酸性イオン化基を有するメタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、ポリマープロアントシアニジン組成物(例えば、クロフェレマーラ)を含有し、腸溶性被覆ポリマーは、250,000ダルトンの平均分子量を有する、メタクリル酸とアクリル酸メチルとのアニオン性コポリマーであるEudragit(登録商標)L30Dである。いくつかの実施形態において、腸溶性被覆ポリマーはEudragit(登録商標)L30D-55である。クロフェレマーラ組成物への腸溶性被覆の適用は、腸溶性被覆を適用する当該技術において既知の任意の方法により達成することができる。例えば、限定することなく、腸溶性ポリマーは、噴霧適用では5~10%w/wのポリマー、パンコーティングでは30%w/wまでのポリマーを含有する有機溶媒型溶液を使用して適用することができる。一般的に使用される溶媒には、アセトン、アセトン/酢酸エチル混合物、塩化メチレン/メタノール混合物およびこれらの溶媒を含有する三次混合物が含まれるが、これらに限定されない。メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマーなどの一部の腸溶性ポリマーは、分散剤として水を使用して適用することができる。溶媒系の揮発性を適合させて、粘着性に起因する固着を防止することおよび早期噴霧乾燥または溶媒蒸発によるポリマーの沈殿に起因する被覆の高い多孔性を防止することができる。

40

【0101】

40

いくつかの実施形態において、クロフェレマーラを含有する薬学的組成物は、硬シェルゼラチンカプセル剤に提供されるまたは小児への投与用の経口液剤に懸濁される、腸溶性被覆顆粒剤または粉末剤(例えば、300~500 μmの直径を有する微小球)として製剤される。腸溶性被覆粉末剤または顆粒剤を、特に小児への投与のために食物と混合することもできる。

【0102】

50

顆粒剤および粉末剤は、結晶化、噴霧乾燥または例えば高速混合機/造粒機を使用した任意の微粉碎の方法などであるが、これらに限定されない当該技術において既知の任意の

方法を使用して調製することができる。例示的な製剤は、例えば、米国特許第7,341,744号、米国特許公開第2007/0254050および米国特許公開第2009/0148397号において見出すことができ、これらは、それぞれその全体が参照として本明細書に組み込まれる。

#### 【0103】

選択された投与経路にかかわらず、クロフェレマーや、当業者に既知の方法により薬学的に許容される剤形に製剤することができる。

#### 【0104】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーやそれを含む組成物と、二次薬剤療法(例えば、HIV感染を治療する療法)とは、5分間未満の間隔を空けて、30分間未満の間隔を空けて、1時間の間隔を空けて、約1時間の間隔を空けて、約1時間から約2時間の間隔を空けて、約2時間から約3時間の間隔を空けて、約3時間から約4時間の間隔を空けて、約4時間から約5時間の間隔を空けて、約5時間から約6時間の間隔を空けて、約6時間から約7時間の間隔を空けて、約7時間から約8時間の間隔を空けて、約8時間から約9時間の間隔を空けて、約9時間から約10時間の間隔を空けて、約10時間から約11時間の間隔を空けて、約11時間から約12時間の間隔を空けて、約12時間から18時間の間隔を空けて、18時間から24時間の間隔を空けて、24時間から36時間の間隔を空けて、36時間から48時間の間隔を空けて、48時間から52時間の間隔を空けて、52時間から60時間の間隔を空けて、60時間から72時間の間隔を空けて、72時間から84時間の間隔を空けて、84時間から96時間の間隔を空けてまたは96時間から120時間の間隔を空けて投与することができる。いくつかの実施形態において、クロフェレマーやそれを含む組成物と、少なくとも二次薬剤療法(例えば、HIV感染を治療する療法)とは、同じ患者が来診したときに投与することができる。10

#### 【0105】

##### キット

キットも本明細書において提供され、例えば、下痢、例えばHIV関連下痢またはHAART関連下痢を対象において治療するキットである。キットは、例えば、クロフェレマーやそれを含む薬学的組成物および使用説明書を含有することができる。使用説明書は、処方情報、投与量情報、保管情報などを含有することができる。20

#### 【0106】

ラベルの説明書には、例えば、HIV関連下痢またはHAART関連下痢の治療のためにクロフェレマーやを少なくとも3日間摂取する指示が含まれる。いくつかの実施形態において、ラベルは、例えば、125mgの1日2回から500mgの1日2回のクロフェレマーやを、症状の消散までまたは治療もしくはHIV関連下痢の24週間にわたって摂取する指示を含むことができる。いくつかの実施形態において、ラベルは、例えば、125mgの1日2回のクロフェレマーやを、症状の消散までまたは治療もしくはHIV関連下痢の24週間にわたって摂取する指示を含むことができる。いくつかの実施形態において、ラベルは、例えば、500mgの1日2回のクロフェレマーやを、症状の消散までまたは治療もしくはHIV関連下痢の24週間にわたって摂取する指示を含むことができる。30

#### 【0107】

いくつかの実施形態において、ラベルは、例えば、125mgの1日2回から500mgの1日2回のクロフェレマーやを、症状の消散までまたは治療もしくはHIV関連下痢の26週間にわたってクロフェレマーやを摂取する指示を含むことができる。いくつかの実施形態において、ラベルは、例えば、125mgの1日2回のクロフェレマーやを、症状の消散までまたは治療もしくはHIV関連下痢の26週間にわたって摂取する指示を含むことができる。いくつかの実施形態において、ラベルは、例えば、250 mgの1日2回のクロフェレマーやを、症状の消散までまたは治療もしくはHIV関連下痢の26週間にわたって摂取する指示を含むことができる。いくつかの実施形態において、ラベルは、例えば、500mgの1日2回のクロフェレマーやを、症状の消散までまたは治療もしくはHIV関連下痢の26週間にわたって摂取する指示を含むことができる。40

#### 【0108】

いくつかの実施形態において、ラベルは、例えば、クロフェレマーやまたはそれを含む組

10

20

30

40

50

成物の投与が、HIV感染を治療する療法と最小限に相互作用するという情報を含むことができる。いくつかの実施形態において、ラベルは、クロフェレマーやそれを含む組成物が、例えば、リトナビル、テノホビル、エムトリシタビン、ラミブジン、ロピナビルおよびエファビレンツの群から選択される少なくとも1つなどの、HIV感染を治療する療法の活性に有意に影響を与えない、阻害しないまたは干渉しないことを示したという情報を含むことができる。いくつかの実施形態において、ラベルは、クロフェレマーやそれを含む組成物が、少なくともCYP酵素の活性を有意に阻害しないという情報を含むことができる。いくつかの実施形態において、ラベルは、クロフェレマーやそれを含む組成物が、患者において有意に全身曝露しないという情報を含むことができる。

10

## 【実施例】

## 【0109】

本発明は、ここで記載される実施例に限定されると解釈されるべきでなく、むしろ本発明は、本明細書に提供される任意および全ての適用、ならびに当業者の技能の範囲内の全ての等価的変更を含むと解釈されることが理解される。

## 【0110】

## [実施例1]

ラットにおける経口投与クロフェレマーの肺への効果

20

8匹の雄ラットの3つの治療群に、60、200および600mg/kgのそれぞれの用量レベルでクロフェレマーを投与した。8匹の雄ラットの追加の群は、対照動物として機能を果たし、ビヒクルの精製水が投与された。クロフェレマーおよびビヒクルを用量体積の10mL/kgで投与した。8匹の雄ラットの1つの追加の群は、陽性対照物品のバクロフェンを、100mg/kgの用量レベルおよび15mL/kgの用量体積で受けた。クロフェレマー、陽性対照物品およびビヒクルを、経口胃管栄養法により全ての群に投与した。

## 【0111】

死亡率、罹患率、傷害、ならびに食餌および水の利用能についての観察を、全ての動物において毎日少なくとも2回実施した。臨床観察を、投与前、投与のおよそ1時間後および肺モニター期間の完了後(投与のおよそ4時間後)に実施した。体重を、投与(1日目)の前に測定および記録した。肺機能(呼吸数、1回換気量および分時量)を、ベースラインを確立するために投与のおよそ1時間前および投与のおよそ4時間後にモニターした。肺モニター期間の後に全ての動物を安樂死させ、死体をさらに評価することなく廃棄した。

30

## 【0112】

60、200および600mg/kgの用量で雄ラットに経口投与されたクロフェレマーは、研究の期間にわたって死亡率またはいずれの定量的呼吸エンドポイントに対して何も効果を生じなかった。本研究において評価された基本的呼吸エンドポイントに関して、クロフェレマーの経口投与は、60mg/kgを含む用量までラットに有害作用を生じなかった。

## 【0113】

## [実施例2]

マウスに投与されたクロフェレマーの13週間経口毒性研究

40

15匹の雄および15匹の雌のマウスの3つの治療群に、40、400および1200mg/kg/日のそれぞれの用量レベルでクロフェレマーを投与した。15匹の動物/性別の1つの追加の群は、対照として機能を果たし、ビヒクルの精製水を受けた。ビヒクルまたはクロフェレマーを10mL/kgの用量体積で全ての群に投与した。加えて、8または39匹の動物/性別/群の4つの群は、毒物動態(TK)動物として機能を果たし、0、40、400または1200mg/kg/日のそれぞれの用量レベルで主要研究群と同じ方法により対照またはクロフェレマーを受けた。死亡率のため、1200mg/kg/日の主要研究およびTK動物には、クロフェレマーをそれぞれ55または56日まで投与した。

## 【0114】

罹患率、死亡率、傷害、ならびに食餌および水の利用能についての観察を、全ての動物

50

において毎日2回実施した。臨床徵候についての詳細な臨床観察を、全ての主要研究動物において毎週実施した。体重を、全ての動物において毎週測定および記録した。食餌の消費を、全ての主要研究動物において毎週測定および記録した。検眼鏡検査を、全ての主要研究動物において試験前および死体解剖前に実施した。臨床病理評価用の血液試料を、主要研究動物の死亡間際および死亡時に採取した。クロフェレマーラの血漿濃度を決定する血液試料を、指定TK動物から1、56および91日目の指定された時点で採取した。血液採取した後、TK動物を安樂死させ、1200mg/kg/日の指定動物を除いて、死体を廃棄した。毒物動態パラメーターを、試験した種の濃度時間データからクロフェレマーラについて決定した。研究の終了時に死体解剖検査を実施し、臓器の重量を、全ての主要研究動物および1200mg/kg/日の指定TK動物について記録した。組織を、0、400および1200mg/kg/日の主要研究動物において顕微鏡検査した。7日目から開始して、限定肉眼死体解剖検査を、安樂死させた死亡間際のまたは死体で見つかった任意のTK動物において、死亡原因を決定しようと試みるために実施した。組織を、40mg/kg/日の主要研究動物および1200mg/kg/日の指定TK動物から採取し、さらなる可能な検査のために保存した。

10

#### 【0115】

マウスへの0、40もしくは400mg/kg/日の13週間または1200mg/kg/日の8週間のクロフェレマーラの1日に2回の経口胃管栄養投与は、40mg/kg/日の雌にだけ耐容された。クロフェレマーラ関連死亡率は、40mg/kg/日の雄単独、ならびに400および1200mg/kg/日の両性において明らかであった。クロフェレマーラ関連体重効果は、両性において400mg/kg/日で明らかであり、食餌消費効果は、雌では40mg/kg/日、両性では400mg/kg/日において明らかであった。臨床病理、臓器重量および巨視的効果が、両性において1200mg/kg/日で観察された。40mg/kg/日の死亡率に起因して、雄には無毒性量(NOAEL)がなかったが、NOAELは、雌では40mg/kg/日であると決定された。

20

#### 【0116】

##### [実施例3]

###### ラットにおける経口投与クロフェレマーラの神経行動学的評価

6匹の雄ラットの3つの治療群に、60、200および600mg/kgのそれぞれの用量レベルでクロフェレマーラを投与した。6匹の雄ラットの1つの追加の群は、対照として機能を果たし、ビヒクルの精製水を受けた。6匹の雄ラットの別の追加の群は、陽性対照物品のクロルプロマジン塩酸塩を20mg/kgの用量レベルで受けた。クロフェレマーラ、陽性対照物品またはビヒクルを、10mL/kgの用量体積で1回の経口胃管栄養法により全ての群に投与した。

30

#### 【0117】

罹患率、死亡率、傷害、ならびに食餌および水の利用能についての観察を、全ての動物において毎日少なくとも2回実施した。臨床観察を、それぞれの機能観察バッテリー(FOB)検査の後に実施した。FOB評価を、投与前、ならびに投与のおよそ1および24時間後に実施した。体重を、1日目の投与前に測定および記録した。研究の終了時に、全ての動物を安樂死させ、死体をさらに評価することなく廃棄した。

#### 【0118】

60、200および600mg/kgの用量で雄ラットに経口投与されたクロフェレマーラは、死亡率、臨床観察、体重または試験されたいずれの神経行動学的測定値に対しても効果を生じなかつた。したがって、本研究において評価された基本的神経行動学エンドポイントに関して、クロフェレマーラの経口投与は、600mg/kgを含む用量までラットに効果を生じなかつた。

40

#### 【0119】

##### [実施例4]

###### ラットの腸運動機能に対する経口投与クロフェレマーラの効果

8匹の雄ラットの3つの治療群に、60、200および600mg/kgのそれぞれの用量レベルでクロフェレマーラを投与した。8匹の雄ラットの1つの追加の群は、陽性対照物品のモルヒネを20mg/kgの用量レベルで受けた。8匹の雄ラットの追加の群は、対照として機能を果たし、ビヒクルの精製水を受けた。ビヒクル、陽性対照物品またはクロフェレマーラを、10mL/kg

50

の用量体積で研究の1日目に1回の経口胃管栄養法により全ての群に投与した。投与のおよそ1時間後、試験食の脱イオン水中10%のアカシア中の5%木炭懸濁液を、10mL/kgの用量体積で経口胃管栄養法により全ての動物に投与した。

#### 【0120】

罹患率、死亡率、傷害、ならびに食餌(絶食期間を除く)および水の利用能についての観察を、全ての動物において毎日少なくとも2回実施した。臨床観察を、投与の前および終了の前に実施した。体重を、1日目の投与前に測定および記録した。試験食投与のおよそ30分後、全ての動物を安樂死させ、小腸を外科的に取り出し、腸の全長および木炭の移動距離の両方を測定した。死体を、さらに評価することなく廃棄した。

#### 【0121】

60、200または600mg/kgの用量で雄ラットに経口投与されたクロフェレマーは、死亡またはあらゆる臨床観察を生じなかった。胃腸の推進力におけるクロフェレマー関連用量依存的減少が、全てのクロフェレマー治療群において注目されたが、統計的に有意な減少は、200および600mg/kgの用量の後にのみ注目された。低い回収値に起因して、60および200mg/kg群の動物に実際に投与された用量レベルは、それぞれ51および169mg/kgであった。

10

#### 【0122】

##### [実施例5]

###### ビーグル犬における経口投与クロフェレマーの心血管効果

同じ4匹の雄ビーグル犬に、対照物品のゼラチン番号12のTorpacロックリングゼラチンカプセル中のプラセボ錠剤(0mg/kg)、ならびにおよそ60、200および600mg/kgの用量レベルのクロフェレマーを、改変ラテン方格法に従って、各週に1匹の動物/性別/治療投与により、続いて投与の間に少なくとも7日間の洗い流し期間を置き、それぞれの動物が全ての治療を受けるまで投与した。対照物品およびクロフェレマーを、全ての動物にゼラチンカプセル剤により経口投与した。

20

#### 【0123】

動物には、体温、血圧、心拍数および心電図(ECG)の測定のために無線送信機を予め外科的に装着した。体温、収縮期、拡張期および平均動脈血圧、心拍数、ならびにECGパラメーター(QRS期間、RR、PRおよびQT間隔)を、投与の少なくとも2時間前から投与の少なくとも20時間後まで連続してモニターした。最初の投与の9日前に、未治療動物を心血管エンドポイントについて少なくとも22時間連続してモニターした。これらのデータを、研究の全体を通じて修正QT間隔の計算に使用した。

30

#### 【0124】

罹患率、死亡率、傷害、ならびに食餌および水の利用能についての観察を、全ての動物において毎日少なくとも2回実施した。臨床観察を、投与の前および心血管モニター期間が完了した後に実施した。体重を、当日にそれぞれの投与の前に測定および記録した。研究の終了時に、動物を血統群体に移した。

30

#### 【0125】

60、200および600mg/kgの用量で雄イヌに経口投与されたクロフェレマーは、研究の期間にわたって死亡率にも、ECGに対しても効果を生じなかった。200および600mg/kgの用量の後、試験物品は、赤色、黒色もしくは褐色の糞便、軟性で水様および/もしくは粘液性的糞便、ならびに/またはケージの下に黒色もしくは褐色物(糞便物)の臨床観察を生じた。したがって、この心血管研究の一部として評価された全ての生理学的パラメーターに関して、600mg/kgの無毒性量(NOAEL)が確立された。

40

#### 【0126】

##### [実施例6]

###### HEK-293細胞におけるhERG K<sup>+</sup>電流に対するクロフェレマーの効果

hERGイオンチャネルは、HEK-293細胞系のサブクローン(HEK-293/hERG)において安定して発現した。クロフェレマーの効果を、テール電流の最大振幅により測定した。このパラメーターは、パッチクランプ技術をホールセル配置に使用して、電位固定HEK-293/hERG細胞から得たカレントトレースによって決定した。

50

**【 0 1 2 7 】**

クロフェレマーを、実験の第1セットでは5つの濃度の0.001 μM、0.01 μM、0.1 μM、1.0 μMおよび10.0 μM、ならびに実験の第2セットでは6つの濃度の0.1 μM、0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μMおよび30 μMにより試験した。陽性対照物品を10 μMにより試験した。陰性対照物品は脱イオン水であった。

**【 0 1 2 8 】**

クロフェレマーは、hERGテール電流を用量依存的に阻害した。推定IC50値は、実験の第1セットでは1.79 μMであり、実験の第2セットでは1.75 μMであった。シサブリド(陽性対照、10 μM)は、実験の第1および第2セットではhERGテールカレントをそれぞれ平均して99.67%および100.47%阻害し、これらは既知の薬理学的作用と一致している。

10

**【 0 1 2 9 】****[実施例7]****クロフェレマー500mgのPKに対する食物の効果**

合計で28人の対象がこの研究に登録した。対象を、1日目に群1(絶食させ、次に摂食させた)または群2(摂食させ、次に絶食させた)に1:1の比で無作為化した。無作為化は、性別により層別化した。それぞれの対象は、クロフェレマー500mgの単一用量(2×250mgの錠剤で経口投与)を、高脂肪食と共に(クロフェレマー摂食)および絶食後(クロフェレマー絶食)に受けた。絶食/摂食研究の期間には、7日間の間隔が空けられた。1および8日目の絶食/摂食または摂食/絶食投与の順番は、1日目に無作為化により決定した。

**【 0 1 3 0 】**

クロフェレマーのPK分析用の血液試料を、投与前、ならびに絶食および摂食単一用量治療投与の両方の投与後48時間までに採取した。

20

**【 0 1 3 1 】**

食物効果研究期間において、対象は、高脂肪の朝食の投与の前に一晩絶食した(およそ9.5時間にわたって食物なし)(クロフェレマー摂食)または研究薬剤の単一用量の投与の10時間前に一晩絶食した(クロフェレマー絶食)。

**【 0 1 3 2 】**

クロフェレマーの相対的な生物学的利用能に対する治療レジメンの評価は、それぞれの研究相にわたるクロフェレマーの血漿濃度の比較に基づいた。全血試料を以下の時点で採取し(実際の採血時間は、供給源/eCRFにより記録された)。1および8日目:投与前(投与のおよそ1時間前)、ならびに投与の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、24、30、36、42および48時間後。

30

**【 0 1 3 3 】**

薬物動態/薬力学(PK/PD)分析は、クロフェレマーの対のECGおよび血漿濃度を有した全ての対象を使用して実施することが意図されていた。PK/PD薬物動態-薬力学分析は、不十分な薬物動態PKデータのために行われなかつた。

**【 0 1 3 4 】**

この分析は、また、クロフェレマーとQTcFの濃度の関係を評価するために設計された。しかし、3つの試料のみが、50ng/mLのLLOQを超える濃度を有することが見出されたので、クロフェレマーの濃度とQTcFの関係を評価することができなかつた。

40

**【 0 1 3 5 】**

心拍数の平均ベースライン修正変化は、クロフェレマー絶食および摂食においてそれ-1.1bpmおよび-1.0bpmの心拍数の減少を4時間で示した。心拍数の平均ベースライン修正変化は、クロフェレマー絶食および摂食においてそれ3.5bpmおよび1.6bpmの心拍数の増加を12時間で示した。心拍数変化には、臨床的有意性はなかつた。クロフェレマー絶食または摂食では、頻脈または徐脈の外れ値はなかつた。

**【 0 1 3 6 】****[実施例8]****HIV関連下痢の治療のためのクロフェレマーの効力および安全性**

この研究は、クロフェレマーの125mg、250mgおよび500mgの毎日2回の経口(p.o.)による

50

治療が、HIV関連下痢を有する対象において頻度、軟度および便通の切迫感を、プラセボと比較して改善するかを決定するために実施した。標準的な血清学的試験および/またはウイルス量により確認されたHIV-1感染を有し、少なくとも1か月間の下痢の病歴を有する、年齢が 18歳の男性または女性対象。

#### 【0137】

研究は、無作為化二重盲検平行群プラセボ対照多施設試験であった。研究を2段階で実施した。両方の段階は、10+4日間の単盲検プラセボスクリーニング相、続く無作為化および31日間の二重盲検プラセボ対照治療相から構成され、20週間のプラセボのない延長相により終結する。段階I(用量選択段階)では、二重盲検相は、クロフェレマ-の3つの用量(125mgの1日2回、250mgの1日2回および500mgの1日2回)およびプラセボの1日2回の4つのアームを有した。クロフェレマ-またはプラセボを受ける機会は、3:1(1:1:1:1比)であった。延長相に登録した、クロフェレマ-の対象は、同じ用量を維持したままであり、プラセボの場合では、対象は、延長相において前述の3つの用量のうちの1つに再無作為化された。段階Iが完了した後、中間分析を実施し、より有効である、安全であるおよび/またはより良好に耐容されていると思われるクロフェレマ-の用量を、段階IIに限定的に使用するために選択した。段階IIは、二重盲検プラセボ対照治療相に2つのアームのみを有するよう設計され、選択された用量のクロフェレマ-(クロフェレマ-125mgの1日2回)およびプラセボであった。したがって、段階IIにおいてクロフェレマ-またはプラセボを受ける機会は、1:1である。段階IIの20週間のプラセボのない延長相に登録した全ての対象に、予め選択された用量のクロフェレマ-を割り当てた。段階Iおよび段階IIの両方において、対象は、最初に、10±4日間にわたる単盲検プラセボスクリーニング相に参加し、その間に、便通頻度、軟度および切迫感を測定した。抗レトロウイルス療法および関連する状態(ニューモシスチス・カリニ(Pneumocystis carinii)(PCP)のための予防抗生物質を含む)または感染の療法は、スクリーニングの4週間前からプラセボ対照治療相の全体を通して一定のレベルを維持しなければならない。研究の任意の時点での抗レトロウイルス療法におけるあらゆる変更は、その場で報告され、対象の症例報告書に記録された。

#### 【0138】

主要な効力分析は、プラセボ対照治療相の4週間の効力評価期間からのデータに基づいていた。エンドポイントの分析は、治療意図(Intent to Treat)(ITT)集団に基づいており、プラセボ群の応答者の割合を、クロフェレマ-125mgの1日2回の群における応答者の割合と比較した。効力エンドポイントは、ITT集団の4週間の効力評価期間の4週間のうちの少なくとも2週間に1週間あたり2回以下の水様便通と定義される、臨床応答であった。ITT集団の4週間の効力評価期間における副次効力変数は、

- ・1日あたりの便通の回数、
- ・1日あたりの水様便通の回数、
- ・毎日の腹部痛または不快感のスコア、
- ・毎日の便軟度のスコア、
- ・対象が切迫感を経験する1週間あたりの日数、
- ・対象が大便失禁を経験する1週間あたりの日数および
- ・有意に悪化したまたは臨床的に有意に増悪した下痢のために4週間の効力評価期間に予定外の来診をした対象の割合

であった。

#### 【0139】

この研究は、用量選択段階、中間分析期間および用量評価段階から構成された。

#### 【0140】

##### 段階I: 用量選択段階

対象を、クロフェレマ-125mgの1日2回のp.o.、クロフェレマ-250mgの1日2回のp.o.、クロフェレマ-500mgの1日2回のp.o.およびプラセボの1日2回のp.o.の治療群あたりおよそ50人の対象で1:1:1:1に無作為化した。

#### 【0141】

10

20

30

40

50

クロフェレマ－125mg、250mgおよび500mgまたは適合プラセボを、錠剤の組み合わせとして、朝食および夕食の少なくとも1時間半前に、流体により1日2回経口投与した。

#### 【0142】

二重盲検プラセボ対照治療相は、最初の3日間の導入期間(-3~-1日間)、続く4週間の効力評価期間(1~28日間)から構成された。導入期間は、研究投薬の効果が、4週間の効力評価期間を開始するに確立されることを確実にした。

#### 【0143】

プラセボ対照治療相を完了した対象が、20週間のプラセボのない延長相に参加した。クロフェレマ－125mgの1日2回のp.o.、クロフェレマ－250mgの1日2回のp.o.またはクロフェレマ－500mgの1日2回のp.o.の群の対象は、プラセボのない治療相の全体を通してこれらの治療を受け続け、プラセボを受けた対象は、クロフェレマ－125mgの1日2回のp.o.、クロフェレマ－250mgの1日2回のp.o.またはクロフェレマ－500mgの1日2回のp.o.のいずれかを受けるために再無作為化(1:1:1)された。20週間の延長相ではプラセボの恐れがなく、対象は、下痢止め投薬(ADM)の使用を適宜(prn)に許可された。

10

#### 【0144】

段階Iは、約50人の対象がそれぞれ4つの治療群に無作為化されたときに終了した。登録は、中間分析および段階IIのための決定が完了するまで、治療群1つあたりおよそ50人の対象で止めた。

#### 【0145】

他の目的は、プラセボと比べた、クロフェレマ－125mgの1日2回のp.o.の効果を、  
i.1日あたりの便通の回数(頻度)、  
ii.1日あたりの水様便通の回数、  
iii.症状の頻度(切迫感、大便失禁)、  
iv.症状の重篤度(腹部痛または不快感)および  
v.毎日の便軟度スコア

20

について評価することであった。

#### 【0146】

クロフェレマ－125mgの1日2回のp.o.またはプラセボの1日2回のp.o.への無作為化の比は1:1であった。二重盲検治療相を完了した対象は、20週間のプラセボのない延長相に参加し、クロフェレマ－125mgの1日2回のp.o.を受けた。段階Iに登録し、クロフェレマ－125mgの1日2回のp.o.、クロフェレマ－250mgの1日2回のp.o.またはクロフェレマ－500mgの1日2回のp.o.のいずれかを受けた対象は、予め割り当てられた用量を維持した。しかし、研究者の意見によって、現行の用量への応答または耐容性が不適切であると、対象はクロフェレマ－125mgの1日2回のp.o.に再び割り当てられた。対象が最初に摂取したものと同じ用量に代えられる可能性を含み、治療は、この治療期間にわたって盲検のままであった。

30

#### 【0147】

段階Iにおいて実施された研究の全ての手順は、他の点では段階IIと同一であった。

#### 【0148】

段階IおよびIIにおいて無作為化された対象を合わせ、試料サイズの計算、ならびに効力および安全性の分析に含めた。

40

#### 【0149】

以下の基準をデータ収集に使用して、HIV関連下痢に対するクロフェレマ－の効力を評価した。

#### 【0150】

#### 研究日誌(IVRS)の定義

下痢には、頻繁な軟性または水様便通が含まれる。

#### 【0151】

便通は、便の排泄のための手洗いへの移動と定義され、便通の回数は、便の排泄のための手洗いへの移動の回数を意味する。

50

- ・水様便通は、注ぐことができる便と定義される。
- ・軟性便通は、形状または外形のない軟質小塊と定義される。
- ・有形便通は、軟質ソーセージ状物のような便と定義される。
- ・硬質便通は、硬質または多塊ソーセージ状物のような便と定義される。
- ・超硬質便通は、通過が困難な硬質塊または堅果状物と定義される。

**【0152】**

切迫感は、便通のために手洗いに急行することと定義される。

**【0153】**

大便失禁は、望ましくない時に便(茶さじ二杯以上の便)を漏らすまたは通過させることと定義される。

10

**【0154】**

腹部痛または不快感は、不快であるおよび/または正常な活動を妨げる疼痛、痙攣または膨張感と定義される。

**【0155】**便試料

採取されたそれぞれの試料を以下のように分析した。

来診0回目

- クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)毒素、
- 腸内病原菌、O&P検査、
- EIAによるジアルジア特異的抗原、
- クリプトスporidium属(*Cryptosporidium*)、サイクロスpora属(*Cyclospora*)およびイソスpora属(*Isospora*)に対する抗酸菌染色変法
- ラクトフェリン(定量的)および
- 潜血。

20

来診3回目

- クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)毒素、
- 腸内病原菌、O&P検査、
- EIAによるジアルジア特異的抗原および
- クリプトスporidium属(*Cryptosporidium*)、サイクロスpora属(*Cyclospora*)およびイソスpora属(*Isospora*)に対する抗酸菌染色変法。

30

来診4、5、6、7および8回目

- クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)毒素、
- 腸内病原菌、O&P検査、
- EIAによるジアルジア特異的抗原、
- クリプトスporidium属(*Cryptosporidium*)、サイクロスpora属(*Cyclospora*)およびイソスpora属(*Isospora*)に対する抗酸菌染色変法。

30

**【0156】**主要効力変数の分析

効力エンドポイントは臨床応答であり、対象は、プラセボ対照治療相の4週間の効力評価期間の4週間のうちの少なくとも2週間に1週間あたり2回以下の水様便通が報告される場合に、応答者と定義される。

40

**【0157】**副次効力変数の分析

あらゆる対象において、平均ベースライン、第1週目から4週目の平均およびベースラインからの変化は、以下の変数により計算される。

- ・1日あたりの便通の回数、
- ・1日あたりの水様便通の回数、
- ・毎日の腹部痛または不快感のスコア、
- ・毎日の便軟度スコア、
- ・対象が切迫感を経験する1週間あたりの日数および

50

・対象が大便失禁を経験する1週間あたりの日数。

【0158】

それぞれの副次連続変数は、ベースラインからの変化率として分析される。

【0159】

毎日の腹部痛または不快感スコアには、以下のようにスコアを割り当てた。なし=0、軽度=1、中程度=2、重度=3であり、スコアが大きいほど疼痛または不快感が悪化する。便軟度には以下のようにスコアを割り当てた。それぞれの便通において、1=超硬質、2=硬質、3=有形、4=軟性、5=水様である。

【0160】

便軟度スコアは、これらのスコアの毎日の平均から計算した。

10

【0161】

下記の表1は、下痢の診断理由、CD4細胞数およびCD4細胞カテゴリーを含む、プラセボ対照治療相におけるベースラインの特徴を示す。この表は、それぞれの群の対象が類似していることを実証している。

【0162】

【表1】

ベースラインの疾患特徴	プラセボ (N = 138)	クロフレマー 125 mg * (N = 138)	クロフレマー 250 mg (N = 54)	クロフレマー 500 mg (N = 47)	全てのクロフレマー (N = 239)
下痢の原因					
抗レトロウイルス療法	104 (23.9%)	104 (23.2%)	37 (27.8%)	30 (31.9%)	171 (71.5%)
腸の HIV 感染	33 (0.7%)	32 (1.4%)	2 (3.7%)	2 (4.3%)	62 (25.9%)
他	1				6 (2.5%)
CD4 細胞数					
N	138	137	54	46	237
平均	530.5	497.8	425.2	481.7	478.1
SD	244.79	230.88	226.13	275.18	239.81
中央値	518.5	479.0	374.0	421.5	429.0
最小	76	111	100	149	100
最大	1298	1183	1095	1734	1734
CD4 細胞カテゴリー					
<404	39 (71.7%)	55 (59.4%)	29 (46.3%)	21 (53.2%)	105 (3.9%)
=404	99 (28.3%)	32 (40.6%)	25 (53.7%)	25 (44.7%)	132 (55.2%)

[1] ベースラインは、無作為化研究薬剤の最初の投与日の7日前からの毎日のデータの平均であった。

[2] ベースラインは、無作為化研究薬剤の最初の投与日の7日前からの毎日の便軟度スコアの平均であった。毎日のスコア=(1\*超硬質便の回数+2\*硬質便の回数+3\*有形便の回数+4\*軟性便の回数+5\*水様便の回数)/(便の全回数)。

[3] ベースラインは、無作為化研究薬剤の最初の投与日の7日前からの毎日のスコアの平均であり、なし=0、軽度=1、中程度=2、重度=3 であった。

[4] ベースライン=7\*A/B であり、A=無作為化研究薬剤の最初の投与日の7日前からの事象の日数であり、B=評価を欠かさなかつた日数である。

下記の表2は、研究の期間中の抗生物質の使用を含む、プラセボ対照治療相の追加のベースラインの特徴を示す。

【0164】

【表2】

表2. プラセボ対照治療相のベースラインの特徴

ベースラインの疾患 特徴	プラセボ (N = 138)	クロフェレマ 125 mg*	クロフェレマ 250 mg (N = 54)	クロフェレマ 500 mg (N = 47)	全てのクロフ エレマ— (N = 239)
プラセボ対照治療相における新たな抗生物質レジメンの使用					
あり	14 (10.1%)	9 (6.5%)	2 (3.7%)	1 (2.1%)	12 (5.0%)
なし	124 (89.9%)	129 (92.5%)	52 (96.3%)	46 (97.9%)	227 (95.0%)

10

20

【0165】

下記の表3および3aは、プラセボ対照治療相において臨床応答、例えば水様下痢の改善を有する対象の百分率および時間の関数としてベースラインからの応答の変化をそれぞれ示す。表3から分かるように、段階Iにおける3つ全ての治療群、ならびに両方の段階の125 mgを投与された対象を組み合わせた群は、水様下痢の治療にとって統計的に有意であった。表3aは、治療群にかかわらず、エンドポイント(臨床応答)が、症状のスコア付けの変化について研究から収集された他の毎日の評価と一貫して相關していることによって、応答性を実証したことを示すデータを記載する。応答者、すなわち1週間あたり 2回の水様便を有する対象は、研究の期間にわたって各週の非応答者よりも毎日の症状重篤度スコアに有意に大きな改善を有した。

【0166】

【表3】

表3. プラセボ対照治療相における臨床応答を有する対象の百分率

	プラセボ (N = 138)	クロフェレマー 125 mg* (N = 136)	クロフェレマ 250 mg (N = 54)	クロフェレマー 500 mg (N = 46)
<b>段階I</b>				
応答者 - n/Ni (%)	1/50 (2.0%)	9/44 (20.5%)	5/54 (9.3%)	9/46 (19.6%)
治療の差(対プラセボ)		18.5%	7.3%	17.6%
片側 97.5% の CI (1)		(6.0%, <sup>00</sup> )	(-1.7%, <sup>00</sup> )	(5.3%, <sup>00</sup> )
片側 p 値(対プラセボ) [1]		0.0019	0.0563	0.0024
<b>組み合わせ</b>				
応答者 - n/Ni (%)	11/138 (8.0%)	24/136 (17.6%)		
治療の差(対プラセボ)		9.6%		
片側 97.5% の CI (1)		(1.2%, <sup>00</sup> )		
片側 p 値(対プラセボ) [1]		0.0096		

表3a: エンドポイント(臨床応答)の応答性

週 毎日の設問	臨床応答 <sup>a</sup> :毎週 の応答者	臨床応答 <sup>a</sup> :毎週の 非応答者	差	p 値
	ベースラインから の平均変化(± SD)	ベースラインからの 平均変化(±SD)	応答者-非応答 者	
<b>第1週</b>				
毎日の水様便	-1.75 (0.901)	-0.51 (1.296)	-1.24	< 0.0001
毎日の便軟度 <sup>b</sup>	-1.08 (0.589)	-0.19 (0.381)	-0.90	< 0.0001
毎日の腹部痛 <sup>c</sup>	-0.41 (0.651)	-0.11 (0.493)	-0.30	0.0217
切迫感 <sup>d</sup>	-2.97 (2.299)	-0.75 (1.908)	-2.22	< 0.0001
大便失禁 <sup>e</sup>	-1.48 (2.007)	-0.43 (1.867)	-1.06	0.0144
毎日の便の頻度	-1.13 (1.299)	-0.31 (1.810)	-0.83	< 0.0001
<b>第2週</b>				
毎日の水様便	-2.03 (1.184)	-0.53 (1.392)	-1.50	< 0.0001
毎日の便軟度 <sup>b</sup>	-1.14 (0.672)	-0.17 (0.379)	-0.97	< 0.0001
毎日の腹部痛 <sup>c</sup>	-0.61 (0.701)	-0.12 (0.494)	-0.49	< 0.0001
切迫感 <sup>d</sup>	-2.79 (2.418)	-0.79 (2.014)	-2.00	< 0.0001
大便失禁 <sup>e</sup>	-1.71 (2.071)	-0.44 (1.982)	-1.27	< 0.0001
毎日の便の頻度	-1.18 (1.331)	-0.34 (1.851)	-0.83	< 0.0001

第3週				
毎日の水様便	-2.00 (1.280)	-0.65 (1.408)	-1.35	< 0.0001
毎日の便軟度 <sup>b</sup>	-1.20 (0.734)	-0.22 (0.382)	-0.98	< 0.0001
毎日の腹部痛 <sup>c</sup>	-0.51 (0.668)	-0.17 (0.517)	-0.34	0.0016
切迫感 <sup>d</sup>	-3.41 (2.215)	-0.98 (2.253)	-2.43	< 0.0001
大便失禁 <sup>e</sup>	-1.65 (2.228)	-0.64 (2.121)	-1.01	0.0015
毎日の便の頻度	-1.20 (1.314)	-0.41 (1.992)	-0.79	< 0.0001

10

第4週				
毎日の水様便	-1.89 (1.058)	-0.68 (1.430)	-1.21	< 0.0001
毎日の便軟度 <sup>b</sup>	-1.07 (0.645)	-0.24 (0.410)	-0.83	< 0.0001
毎日の腹部痛 <sup>c</sup>	-0.48 (0.658)	-0.19 (0.533)	-0.28	0.0058
切迫感 <sup>d</sup>	-3.11 (2.411)	-0.99 (2.166)	-2.12	< 0.0001
大便失禁 <sup>e</sup>	-1.75 (2.140)	-0.57 (2.085)	-1.18	< 0.0001
毎日の便の頻度	-1.07 (1.086)	-0.43 (2.039)	-0.64	< 0.0001

20

a 1週間の臨床応答は、所定の週における≤2回の水様便と定義された。

b 便軟度の応答は、所定の週における<4の毎日の便軟度スコアと定義された。

c 腹部痛及び不快感スコア:0=なし、1=軽度、2=中程度及び3=重度。

d 切迫感を感じた1週間あたりの日数=7\*A/Bであり、A=1週間に切迫感を感じた日数であり、B=1週間に評価した日数である。

e 大便失禁を有した1週間あたりの日数=7\*A/Bであり、A=1週間に大便失禁を有した日数であり、B=1週間に評価した日数である。

f p値は、応答者と非応答者の群を比較するウィルコクソン順位和検定から得た。

#### 【0167】

30

下記の表4は、研究中の対象の臨床応答を有した週の数を示す。下記に示されているように、500mgを1日2回投与された対象は、治療に対して応答した週をより多く有した。

#### 【0168】

#### 【表4】

表4: プラセボ対照治療相における臨床応答を有する週の数

応答した週の数	プラセボ (N = 138)	クロフェレマー	クロフェレマー	クロフェレマー
		125 mg* (N = 136)	250 mg (N = 54)	500 mg (N = 46)

#### 段階1

対象の数	N = 50	N = 44	N = 54	N = 46
0週目	43 (86.0%)	32 (72.7%)	41 (75.9%)	25 (60.9%)
1週目	6 (12.0%)	2 (4.5%)	8 (14.8%)	9 (19.6%)
2週目		2 (4.5%)	2 (3.7%)	4 (8.7%)
3週目		4 (9.1%)	2 (3.7%)	4 (8.7%)
4週目	1 (2.0%)	3 (6.8%)	1 (1.9%)	1 (2.2%)

40

#### クロフェレマー対プラセボ[1]

オッズ比	2.41	2.02	4.21
95% CI	(0.84, 6.87)	(0.74, 5.56)	(1.56, 11.33)
p値	0.1011	0.1727	0.0045

50

## 【0169】

下記の表5は、臨床応答を有する対象を月別で示す。表から分かるように、応答する対象および応答率は、対象にクロフェレマーレが投与される期間が長いほど増加する。

## 【0170】

## 【表5】

表5: プラセボのない延長相における、月別の毎月臨床応答を有する対象

クロフェレマーレ 125 mg* (N = 219) n (%)	クロフェレマーレ 250 mg (N = 68) n (%)	クロフェレマーレ 500 mg (N = 50) n (%)	全てのクロフェレ マー (N = 337) n (%)
1か月目	87/218 (39.9%)	19/68 (27.9%)	14/50 (28.0%)
2か月目	99/208 (47.6%)	31/60 (51.7%)	19/48 (39.6%)
3か月目	111/198 (56.1%)	30/58 (51.7%)	17/47 (36.2%)
4か月目	99/178 (55.6%)	27/54 (50.0%)	20/44 (45.5%)
5か月目	90/155 (58.1%)	30/53 (56.6%)	17/42 (40.5%)

10

20

## 【0171】

下記の表6は、クロフェレマーレへの便軟度応答を有する対象の率を示す。表6から分かるように、500mgおよび250mgの1日2回が投与された対象は、125mgの1日2回または250mgの1日2回より良好に応答した。

## 【0172】

## 【表6】

表6: プラセボ対照治療相における便軟度応答を有する対象の百分率

クロフェレマーレ 125 mg* (N = 136)	クロフェレマーレ 250 mg (N = 54)	クロフェレマーレ 500 mg (N = 46)
<b>段階1</b>		
応答者 - n/Ni (%)	11/50 (22.0%)	14/44 (31.8%)
プラセボと比べた治療の差	9.8%	15.0%
片側 97.5% の CI [1]	(-8.1%, <sup>00</sup> )	(-2.6%, <sup>00</sup> )
片側 p 値(対プラセボ) [1]	0.1412	0.0470
<b>組み合わせ</b>		
応答者 - n/Ni (%)	49/186 (35.5%)	53/136 (39.0%)
プラセボと比べた治療の差	3.5%	
片側 97.5% の CI [1]	[ -5.0%, <sup>00</sup> ]	
片側 p 値(対プラセボ) [1]	0.1428	

30

40

## 【0173】

下記の表7は、研究中のクロフェレマーレ対象の臨床応答を有した月数を示す。ここでも表7は、治療が長期間であるほど、治療に対する応答が良好であることを実証している。

## 【0174】

50

## 【表7】

表7: プラセボのない延長相において臨床応答を有する月数

応答した月数	クロフェレマー 125 mg* (N = 219)	クロフェレマー 250 mg (N = 66)	クロフェレマー 500 mg (N = 50)	10
0か月	69 (31.5%)	25 (36.8%)	25 (50.0%)	
1か月	31 (14.2%)	6 (8.8%)	4 (8.0%)	
2か月	19 (8.7%)	10 (14.7%)	4 (8.0%)	
3か月	29 (13.2%)	7 (10.3%)	3 (6.0%)	
4か月	25 (11.4%)	10 (14.7%)	4 (8.0%)	
5か月	46 (21.0%)	10 (14.7%)	10 (20.0%)	

## 【0175】

下記の表8は、臨床応答を有する白人、ラテンアメリカ系および他の全人種の百分率を示す。この表は、クロフェレマーを受けた白人およびラテンアメリカ系集団が治療に対して十分に応答したことを実証している。

## 【0176】

## 【表8】

表8: プラセボ対照治療相における人種別の臨床応答を有する対象の百分率

人種:白人/ラテンアメリカ系	プラセボ (N = 83)	クロフェレマー 125 mg* (N = 84)	クロフェレマー 250 mg (N = 44)	クロフェレマー 500 mg (N = 38)	
<b>段階1</b>					
応答者-n/Ni (%)	0/83 (0.0%)	7/31 (22.6%)	3/44 (6.8%)	8/38 (21.1%)	
プラセボと比べた治療の差 [95% CI]		22.6% [7.9%, 37.3%]	6.5% [-0.6%, 14.3%]	21.1% [8.14%, 34.0%]	10
p 値(対プラセボ) [1]		0.0030	0.2481	0.0053	
<b>組み合わせ</b>					
応答者-n/Ni (%)	6/83 (7.2%)	19/84 (22.6%)			
プラセボと比べた治療の差 [95% CI]		15.4% [4.9%, 25.9%]			
p 値(対プラセボ) [1]		0.0083			
人種:他	プラセボ (N = 55)	クロフェレマー 125 mg* (N = 52)	クロフェレマー 250 mg (N = 10)	クロフェレマー 500 mg (N = 8)	20
<b>段階1</b>					
応答者 - n/Ni (%)	1/14 (7.1%)	2/13 (15.4%)	2/10 (20.0%)	1/8 (12.5%)	
プラセボと比べた治療の差 [95% CI]		8.2% [-15.6%, 32.0%]	12.9% [-15.4%, 41.1%]	5.4% [-21.2%, 32.0%]	
p 値(対プラセボ) [1]		0.5956	0.5504	1.0000	
<b>組み合わせ</b>					
応答者 - n/Ni (%)	5/55 (9.1%)	5/52 (9.6%)			30
プラセボと比べた治療の差 [95% CI]		0.5% [-10.5%, 11.6%]			
p 値(対プラセボ) [1]		1.0000			

注:臨床応答は、4週間の効力評価週間のうちの少なくとも2週間に1週間にあたり≤2回の水様便と定義された。

注:百分率は、段階参加した対象の数又はその組み合わせ、Niに基づいています。

## 【0177】

別の研究において、慢性のHIV関連下痢を有する400人の対象を、クロフェレマーまたはプラセボにより入院患者設定において7日間にわたって治療した。クロフェレマーを、250mgおよび500mgの腸溶性被覆錠剤または500mgの腸溶性被覆ビーズの用量により毎日4回与え、適合プラセボと比較した。治療に応答した対象には、続けて3週間盲検外来相を受けさせた。クロフェレマーを受けた対象とプラセボを受けた対象との便重量の減少における変化は、一次効力分析では統計的に有意でなかった。

## 【0178】

しかし、これらのデータの再分析は、およそ50%の研究集団が研究参加時に水様下痢を有していないことを明らかにした。ベースラインで水様下痢および切迫感を有する集団の評価は、治療による便頻度および重量の統計的に有意な( $p<0.05$ )改善を明らかにした。異常(水様および軟性)便の変化はより大きなものであり、異常便重量および頻度におけ

40

50

る有意な( $p<0.015$ )改善が7日目に観察された。クロフェレマの下痢止め効果が安定するために、およそ3日間が必要であった。

## 【0179】

下記の表9は、クロフェレマ-125mg、250mgおよび500mg(1日2回のp.o.)がHIV関連下痢の治療に有効であること示す追加の支持データを示す。

## 【0180】

## 【表9】

表9. 効力エンドポイント

臨床応答を有する対象の百分率*		10		
	プラセボ (N=138)	クロフェレマ- 125 mg (N=136)	クロフェレマ- 250 mg (N=54)	クロフェレマ- 500 mg (N=46)
段階1				
応答者	1/50 (2.0%)	9/44 (20.5%)	5/54 (9.3%)	9/46 (19.6%)
治療の差		18.50%	7.30%	17.60%
段階2				20
応答者	10/88 (11.4%)	15/92 (16.3%)		
治療の差		4.90%		
組み合わせ				
応答者	11/138 (8.0%)	24/136 (17.6%)		
治療の差		9.60%		
片側 97.5% の CI		[1.2%, ∞)		
片側 p 値(対プラセボ)		0.0096		

\* 4週間プラセボ対照期間のうちの≥2週間に≤2回の水様 BM/週

## 【0181】

下記の表10は、クロフェレマが、HIV関連下痢を有する男性の治療に特に有効であることを示す。追加の下位集団分析を図1に示す。エンドポイントを、人口統計学的およびベースライン特徴により定義された下位集団において分析して、治療効果の一貫性を評価した。図1は、関連する信頼区間およびp値を有する応答者率における治療の差(クロフェレマ-125mgの1日2回対プラセボ)を示す、これらの下位集団分析のそれぞれの要約を提供する。図に示されているように、一定した効力が下位集団にわたって観察され、分析された全ての下位集団の中で、プラセボと比較して、クロフェレマ-125mgの1日2回により治療された対象の高い割合が臨床応答を経験した。

## 【0182】

10

20

30

40

## 【表10】

表10. 人口統計学的及びベースライン特徴にわたる効果-性別\*

	プラセボ (N=138)	クロフェレマー 125 mg (N=136)
性別:男性		
応答者 - n/Ni (%)	9/116 (7.8%)	22/115 (19.1%)
プラセボと比べた治療の差		11.40%
[95% CI]		[2.7%, 20.1%]
プラセボと比べた p 値		0.0124
性別:女性		
応答者 - n/Ni (%)	2/22 (9.1%)	2/21 (9.5%)
プラセボと比べた治療の差		0.40%
[95% CI]		[-16.9%, 17.8%]
プラセボと比べた p 値		1

\* 臨床応答は、4週間の効力評価週間のうちの少なくとも2週間に1週間にあたり≤2回の水様便と定義された。治療意図集団。

## 【0183】

1つの態様において、本明細書に提供されるのは、男性のHIV陽性対象においてHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、クロフェレマーを、必要性のある男性対象に、1日あたり約250mg～約1000mgで投与すること、1日あたり約250mgで投与すること、1日あたり約500mgで投与すること、1日あたり約1000mgで投与すること、1日あたり約125mgで2回投与すること、1日あたり約250mgで2回投与することまたは1日あたり約500mgで2回投与することを含む方法である。

30

## 【0184】

下記において、表11は、プロテアーゼ阻害剤を摂取する対象がクロフェレマーによる治療に特に十分に応答したことを示す。

## 【0185】

## 【表11】

表11. 人口統計学的及びベースライン特徴にわたる効果-プロテアーゼ阻害剤の前使用\*

	プラセボ (N=138)	クロフェレマー 125 mg (N=136)	
スクリーニング時での PI の使用-あり:			
応答者 - n/Ni (%)	6/97 (6.2%)	15/86 (17.4%)	
プラセボと比べた治療の差		11.30%	10
[95% CI]		[1.9%, 20.6%]	
プラセボと比べた p 値		0.0204	
スクリーニング時での PI の使用-なし:			
応答者 - n/Ni (%)	5/41 (12.2%)	9/50 (18.0%)	
プラセボと比べた治療の差		5.80%	
[95% CI]		[-8.8%, 20.4%]	
プラセボと比べた p 値		0.5638	

\* 臨床応答は、4 週間の効力評価週間のうちの少なくとも 2 週間に 1 週間あたり≤2 回の水様便と定義された。治療意図集団。

20

30

## 【0186】

したがって、本明細書に提供されるのは、以前にプロテアーゼ阻害剤を使用したHIV陽性対象においてHIV関連下痢または高活性抗レトロウイルス療法(HAART)関連下痢を治療する方法であって、クロフェレマーを、必要性のある男性対象に、1日あたり約250mg～約1000mgで投与すること、1日あたり約250mgで投与すること、1日あたり約500mgで投与すること、1日あたり約1000mgで投与すること、1日あたり約125mgで2回投与すること、1日あたり約250mgで2回投与することまたは1日あたり約500mgで2回投与することを含み、クロフェレマーまたはそれを含む組成物の投与が、プロテアーゼ阻害剤の活性に影響を与えない、阻害しないまたは干渉しない方法である。本明細書で使用されるとき、「以前に使用した」には、例えば、クロフェレマー療法の前にプロテアーゼ阻害剤(PI)を使用したまたはクロフェレマー療法と重複するが、PIの使用がクロフェレマー療法の最初の投与の前に開始された対象が含まれる。

## 【0187】

## 【表12】

表12. 効力エンドポイント

## 治療意図集団

水様 BM/日	•125mg とプラセボの間に治療の差がない •段階 1:500mg がプラセボと比べて数値が高い (-0.91/日対-0.62/日、p=0.0713)	
便軟度スコア	•125mg がプラセボと比べて有意に改善する(-0.35 対-0.25、 p=0.0168)	10
毎日の腹部痛/不快感	•125mg とプラセボの間に治療の差がない •段階 1:プラセボと比べた 125 mg (-0.35 対-0.13、p = 0.0170)	
切迫感のあった日数/週	•125 とプラセボの間に治療の差がない	
大便失禁を有した日数/週	•125mg とプラセボで数値の差(-0.96 対-0.55、p=0.0643)	
BM/日	•125mg とプラセボの間に治療の差がない	

## 【0188】

図1および表13は、安全性解析対象集団のプラセボのない相に対する交差において臨床応答を有する対象を示す。PC=プラセボ対照相およびPF=プラセボのない相。このデータは、予めプラセボに付された対象が、125mgの1日2回のクロフェレマーより交差されたとき、効力の急激な増加を有したことを示す。このデータは、クロフェレマーより効力が、使用している間上昇し続けることも実証している。

20

## 【0189】

## 【表13】

表 13. プラセボのない相に対する臨床応答交差を有する対象、安全性解析対象集団

月	統計 <sup>1</sup>	プラセボ (N=126)	クロフェレマ — 125 mg (N=99)	クロフェレマ — 250 mg (N=15)	クロフェレマ— 500 mg (N=12)
1か月目	応答者 - n/Ni (%)	11/126 (8.7%)	36/99 (36.4%)	3/15 (20.0%)	2/12 (16.7%)
	オッズ比(95% CI)		0.17 (0.09,0.32)		
	p 値(PC のプラセボと比べた)		<.0001		
2か月目	応答者 - n/Ni (%)		42/95 (44.2%)	8/15 (53.3%)	2/12 (16.7%)
	オッズ比(95% CI)		0.12 (0.06,0.24)		
	p 値(PC のプラセボと比べた)		<.0001		
3か月目	応答者 - n/Ni (%)		48/89 (53.9%)	5/14 (35.7%)	2/11 (18.2%)
	オッズ比(95% CI)		0.07 (0.03,0.15)		
	p 値(PC のプラセボと比べた)		<.0001		
4か月目	応答者 - n/Ni (%)		43/77 (55.8%)	5/13 (38.5%)	2/9 (22.2%)
	オッズ比(95% CI)		0.07 (0.03,0.15)		
	p 値(PC のプラセボと比べた)		<.0001		
5か月目	応答者 - n/Ni (%)		37/67 (55.2%)	6/13 (46.2%)	1/8 (12.5%)
	オッズ比(95% CI)		0.07 (0.03,0.16)		
	p 値(PC のプラセボと比べた)		<.0001		

<sup>1</sup> 治療及び領域への効果を有するパラメーター推定値から得た、応答者及び p 値の比。

【0190】

## 【表14】

表14. 便軟度応答を有する対象\*

治療意図集団	プラセボ (N=138)	クロフェレマー 125 mg (N=136)	クロフェレマー — (N=54)	クロフェレマー 500 mg (N=46)	
<b>段階1</b>					
応答者	11/50 (22.0%)	13/44 (31.8%)	20/54 (37.0%)	23/46 (50.0%)	
治療の差		9.80%	15.00%	28.00%	10
<b>段階2</b>					
応答者	38/88 (43.2%)	39/92 (42.4%)			
治療の差		-0.80%			
<b>組み合わせ</b>					
応答者	49/138 (35.5%)	53/136 (39.0%)			
治療の差		3.50%			

\* 4週間の効力評価週間のうち少なくとも2週間において&lt;4の便軟度スコア

20

## 【0191】

図2および表14は、安全性解析対象集団のプラセボのない相に対する交差において便軟度応答を有する対象を示す。PC=プラセボ対照相およびPF=プラセボのない相。このデータは、予めプラセボに付された対象が、125mgのクロフェレマーに交差されたとき、効力の急激な増加を有したことを示す。このデータは、クロフェレマーの効力が使用している間に上昇し続けることも実証している。

## 【0192】

## 【表15】

表15. 異常なECG知見を有する対象

特徴、n (%)	プラセボ (N=137)	クロフェレ マー 125 mg (N=130)	クロフェレ マー 250 mg (N=54)	クロフェレ マー 500 mg (N=42)	全てのクロフ エレマー (N=226)
ベースライン前の異常 ECG知見 <sup>1</sup>	35 (25.5%)	34 (26.2%)	18 (33.3%)	13 (31.0%)	65 (28.8%)
QT間隔(msec)					10
ベースライン≤450で>450	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	0	5 (2.2%)
ベースライン≤480で>480	1 (0.7%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
ベースライン≤500で>500	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
ベースラインからの変化 30～ 60	9 (6.6%)	4 (3.1%)	6 (11.1%)	3 (7.1%)	13 (5.8%)
ベースラインからの変化>60	4 (2.9%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)
QT間隔線形回帰補正(msec)					20
ベースライン≤450で>450	2 (1.5%)	4 (3.1%)	1 (1.9%)	0	5 (2.2%)
ベースライン≤480で>480	1 (0.7%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
ベースライン≤500で>500	0	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
ベースラインからの変化 30～ 60	7 (5.1%)	4 (3.1%)	6 (11.1%)	3 (7.1%)	13 (5.8%)
ベースラインからの変化>60	4 (2.9%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)
QT間隔Fridericias補正(msec)					30
ベースライン≤450で>450	6 (4.4%)	1 (0.8%)	2 (3.7%)	0	3 (1.3%)
ベースライン≤480で>480	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)
ベースライン≤500で>500	1 (0.7%)	0	0	0	0
ベースラインからの変化 30～ 60	3 (2.2%)	5 (3.8%)	2 (3.7%)	1 (2.4%)	8 (3.5%)
ベースラインからの変化>60	4 (2.9%)	0	1 (1.9%)	0	1 (0.4%)
QT間隔Bazett補正(msec)					40
ベースライン≤450で>450	8 (5.8%)	4 (3.1%)	2 (3.7%)	0	6 (2.7%)
ベースライン≤480で>480	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (1.9%)	0	3 (1.3%)
ベースライン≤500で>500	2 (1.5%)	0	0	0	0
ベースラインからの変化 30～ 60	7 (5.1%)	8 (6.2%)	3 (5.6%)	1 (2.4%)	12 (5.3%)
ベースラインからの変化>60	3 (2.2%)	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0	2 (0.9%)

## 【0193】

表15は、クロフェレマーを対象に与えることが安全であることおよび使用に関連してQT間隔の問題がないことを実証している。このことは驚くべきことであり、QT問題に関連することが知られている、下痢およびIBSの治療に使用される他の分子より有益である。

## 【0194】

上記のデータおよび図から、臨床応答者の割合は、プラセボと比較してクロフェレマー125mg群において有意に高かったことが実証されている( $p=0.0096$ 、組み合わせデータ)。プラセボ対照相の完了時にプラセボからクロフェレマーに代えた対象は、5か月間のプラセボのない相のそれぞれにおいて36.4%～55.8%の臨床応答の率を達成した( $p<0.0001$ 、ロックする前に収集されたデータ)。便軟度スコアは、プラセボと比較して、クロフェレマーの125mgの1日2回を受けた対象において有意に改善した( $p=0.0168$ 、組み合わせデータ)。対象が大便失禁を経験した1週間あたりの日数は、プラセボと比較して、クロフェレマ

ーの125mgの1日2回を受けた対象において減少した( $p=0.0643$ 、組み合わせデータ)。クロフェレマーが十分に耐容され、プラセボに匹敵する安全性プロファイルを示し、安全性評価に臨床的に重要な差が認められなかったことも実証している。

## 【0195】

## 【表16】

表 16. d-IBS の治療における用量範囲研究:無作為化された全ての対象

設計:	P2, R, DB, PC, d-IBS の治療における用量範囲研究	
治療:	クロフェレマーの 125, 250, 500mg の 1 日 2 回又はプラセボを 12 週間	
N:	125 mg: 62, 250 mg: 60, 250 mg: 62, プラセボ: 61	
エンドポイント	毎日の便軟度	10
結果:		
	ROME Foundation の定義 <sup>1</sup>	1か月目 = 2.6%
	治療△、125mg の用量	2か月目 = 9.0%
		3か月目 = 10.7%
	3か月間全体:オッズ比	1.51 (0.78, 2.92)
	FDA の定義 <sup>2</sup>	1か月目 = 0.6%
	治療△、125mg の用量	2か月目 = 2.2%
		3か月目 = -4.4%
	3か月間全体:オッズ比	1.09 (0.54, 2.20)

20

<sup>1</sup>ROME Foundation 便軟度の 1 週間の応答者:所定の週における軟性又は水様便を有する日数が <25%である対象。付属の表 1.1に基づく。

<sup>2</sup>FDA 便軟度の毎週の応答者:1 週間に平均便軟度スコア<4 を有する対象(4=軟性便)

20

## 【0196】

表16は、クロフェレマーがd-IBSの治療に有効であることを実証する。クロフェレマーが、d-IBSに関連する異常な便軟度を治療する有効な治療であることも実証する。

## 【0197】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、d-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために少なくとも1か月間にわたって投与される。

30

## 【0198】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、d-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために、1か月間から2か月間またはそれ以上にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、d-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために、約1か月間から約3か月間またはそれ以上にわたって投与される。

## 【0199】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、d-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために、約125mgの1日2回により少なくとも1か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、d-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から2か月間またはそれ以上にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、d-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から3か月間またはそれ以上にわたって投与される。

40

## 【0200】

## 【表17】

表 17. d-IBS の治療における用量範囲研究  
無作為化された全ての女性対象

設計:	P2、R、DB、PC、d-IBS の治療における用量範囲研究	
治療:	クロフェレマーの 125、250、500mg の 1 日 2 回又はプラセボを 12 週間	
N (125 mg 女性):	125 mg: 46、プラセボ: 46	
エンドポイント	毎日の便軟度	
結果:	ROME Foundation の定義 <sup>1</sup>	1か月目= 6.5%
	治療△、125mg の用量	2か月目= 10.8%
		3か月目= 10.8%
	3か月間全体:オッズ比	1.88 (0.87, 4.06)
	FDA の定義 <sup>2</sup>	1か月目=-2.1%
	治療△、125mg の用量	2か月目= 2.2%
		3か月目= -4.4%
	3か月間全体:オッズ比	1.20 (0.52, 2.75)

<sup>1</sup>ROME Foundation 便軟度の 1 週間の応答者:所定の週における軟性又は水様便を有する日数が<25%である対象。付属の表 1.1 に基づく。

<sup>2</sup>FDA 便軟度の毎週の応答者:1 週間に平均便軟度スコア<4 を有する対象(4=軟性便)

10

20

30

## 【0201】

表17は、クロフェレマーがd-IBS、とりわけ女性のd-IBSを治療するために有効な治療であることを実証する。クロフェレマーが、d-IBSに関連する異常な便軟度を治療する、とりわけ女性のd-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために有効な治療であることも実証する。

## 【0202】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、女性のd-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために、約125mgの1日2回により少なくとも1か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、女性のd-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために、約125mgの1日2回により1か月から2か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーは、女性のd-IBSに関連する異常な便軟度を治療するために、約125mgの1日2回により1か月から3か月間またはそれ以上にわたって投与される。

## 【0203】

## 【表18】

表18. 女性におけるd-IBSの治療のための用量範囲研究

無作為化された全ての対象

設計:	P2、R、DB、PC、女性におけるd-IBSの治療のための用量範囲研究		
治療:	クロフェレマーゼの125mgの1日2回又はプラセボを12週間		
N:	125 mg: 120、プラセボ: 120		
エンドポイント	毎日の腹部痛 <sup>1</sup>		
結果:	プラセボ (N = 120) 1か月目 2か月目 <sup>10</sup> 3か月目	125 mg (N = 120) 66 (55.0%) 61 (50.8%) 65 (54.2%)	p値 0.2316 0.0059 0.0662
3か月間全体:	オッズ比: 1.67 (1.03, 2.70); p = 0.0357		

<sup>1</sup> 每週の腹部痛応答者は、所定の週においてベースライン腹部痛スコアと比較して少なくとも30%の改善を有する対象と定義される。<sup>20</sup>

## 【0204】

表18は、クロフェレマーゼがd-IBS、とりわけ女性のd-IBSを治療するために有効な治療であることを実証する。クロフェレマーゼが、d-IBSに関連する腹部痛を治療する、とりわけ女性のd-IBSに関連する腹部痛を治療するために有効な治療であることも実証する。

## 【0205】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、d-IBSを治療するために少なくとも1か月間にわたって投与される。

## 【0206】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、d-IBSを治療するために、1か月間から2か月間またはそれ以上にわたって投与される。1つの実施形態において、クロフェレマーゼは、d-IBSを治療するために、約1か月間から約3か月間またはそれ以上にわたって投与される。<sup>30</sup>

## 【0207】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、d-IBSを治療するために約125mgの1日2回により少なくとも1か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、d-IBSを治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から2か月間またはそれ以上にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、d-IBSを治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から3か月間またはそれ以上にわたって投与される。<sup>40</sup>

## 【0208】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、女性のd-IBSを治療するために約125mgの1日2回により少なくとも1か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、女性のd-IBSを治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から2か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、女性のd-IBSを治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から3か月間またはそれ以上にわたって投与される。

## 【0209】

いくつかの実施形態において、クロフェレマーゼは、d-IBSに関連する腹部痛を治療するために少なくとも1か月間にわたって投与される。<sup>50</sup>

**【0210】**

いくつかの実施形態において、クロフェレマーハ、d-IBSに関連する腹部痛を治療するために、1か月間から2か月間またはそれ以上にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーハ、d-IBSに関連する腹部痛を治療するために、約1か月間から約3か月間またはそれ以上にわたって投与される。

**【0211】**

いくつかの実施形態において、クロフェレマーハ、d-IBSに関連する腹部痛を治療するために、約125mgの1日2回により少なくとも1か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーハ、d-IBSに関連する腹部痛を治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から2か月間またはそれ以上にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーハ、d-IBSに関連する腹部痛を治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から3か月間またはそれ以上にわたって投与される。

10

**【0212】**

いくつかの実施形態において、クロフェレマーハ、女性においてd-IBSに関連する腹部痛を治療するために、125mgの1日2回により少なくとも1か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーハ、女性においてd-IBSに関連する腹部痛を治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から2か月間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、クロフェレマーハ、女性においてd-IBSに関連する腹部痛を治療するために、約125mgの1日2回により1か月間から3か月間またはそれ以上にわたって投与される。

20

**【0213】****[実施例9]****AIDS患者に経口投与されたクロフェレマーハの安全性および効力の評価**

この研究は、HIV関連下痢を有する対象においてクロフェレマーハの500mgのビーズの効力および安全性を評価するように設計された、無作為化二重盲検多施設(2箇所の試験場)プラセボ対照平行群試験であった。

30

**【0214】**

研究の第一の目的は、AIDS患者における下痢の症状の治療のための、経口投与されたクロフェレマーハの安全性および効力を96時間にわたって評価することであった。第二の目的は、1)下痢を有するAIDS患者の便塩化物イオン濃度および毎日の便塩化物産出量を特徴決定すること、2)クロフェレマーハまたはプラセボにより治療された下痢を有するAIDS患者の便塩化物イオン濃度および毎日の便塩化物産出量を比較すること、ならびに3)クロフェレマーハまたはプラセボにより治療された下痢を有するAIDS患者の便軟度を評価することであった。

30

**【0215】**

研究期間には3つの評価期間があり、1)ベースライン便重量が評価される、対象が全ての研究基準を満たすことを確実にする24時間入院患者スクリーニング期間、2)全ての対象が割り当てられた治療を1日あたり4回受ける、4日間入院患者治療期間(1~4日目)において、対象は、臨床的に安定している場合、治療の96時間後に退院した、および3)退院後の7~9日間の追跡調査来院であった。下痢止め投薬(ADM)の使用は研究の期間中は容認されなかった。

40

**【0216】**

効力測定には、便重量および頻度、異常な便頻度、DGIS、MORE、体重、下痢再発の回数、ならびに早期脱落者(4日間の治療が完了する前)の数が含まれた。

**【0217】**

この研究の効力エンドポイントは以下であった。

**【0218】**

この研究の効力エンドポイントは、治療期間中の毎日の総便重量の変化であった。この研究の他の効力エンドポイントは、水様または軟性便と定義される異常な便頻度(毎日の異常便頻度の変化)、便頻度(毎日の便頻度の変化)、DGIS(毎日[1~4日目]のDGISにおける

50

ベースラインからの変化)、便塩化物濃度(塩化物mg/便重量g、毎日の便塩化物濃度の変化)および軽減スコアの測定であり、ここでMOREは、a)治療期間の開始から最初の異常便までの時間、b)異常便間の最大時間またはc)最後の異常便と治療期間の終了との間の時間の最大値であった。

## 【0219】

DGISは、1日あたり4回スコア付けされた7つの症状(嘔気、嘔吐、腹部痛および/または痙攣、過剰なガス、切迫感、しぶり、ならびに失禁)のそれぞれの症状スコアの平均の毎日の合計であった。症状は、0=不在から3=重度までの4ポイントスケールにより評価された。

## 【0220】

合計85人の対象が2箇所の試験場における研究に登録した。2つの治療群それぞれから2人の対象が、入院患者治療期間の完了前に離脱した。

## 【0221】

全ての無作為化対象(n=85)が、少なくとも1用量の研究薬剤を受け、効力分析に含まれた。

## 【0222】

## 【表19】

表19:人口統計:

特徴 カテゴリー又は統計	プラセボ (n=42)	クロフェレマ—500mg ビーズ (n=43)
年齢、歳		
平均(±SD)	38.9 (7.6)	41.0 (8.8)
中央値	36	40
Min. Max	27, 55	21, 60
性別、n (%)		
男性	41 (97.6)	42 (97.7)
女性	1 (2.4)	1 (2.3)
人種、n (%)		
白人	26 (61.9)	32 (74.4)
ラテンアメリカ系	7 (16.7)	6 (14.0)
アフリカ系アメリカ人	7 (16.7)	5 (11.6)
他	2 (5.0)	0

略語:ITT=治療意図、Max=最大、Min=最小、SD=標準偏差

## 【0223】

ベースライン(スクリーニング[0日目])およびベースラインの1週間前の非有形(すなわち、軟性または水様)便/日の数、ならびに疾患重篤度が、表20に提示されている。ベースラインの平均(±SD)非有形便/日は、プラセボ群では5.5回(3.3回)であり、クロフェレマー群では4.6回(2.6回)であった。大部分の対象は、軽度(3~4回の便/日)または中程度(5~8回の便/日)の疾患重篤度をベースラインで有した。クロフェレマー群における5人の対象およびプラセボ群における4人の対象が、重度の下痢(>9回の便/日)を有した。

## 【0224】

10

20

30

40

## 【表20】

表20:ベースライン下痢評価(ITT集団)

特徴 カテゴリー又は統計	プラセボ (n=42)	クロフェレマ-500mg ビーズ (n=43)
研究薬剤の最初の投与(スクリーニング[0日目])の24時間前における非有形便、便/日		
平均(±SD)	5.6 (2.9)	4.6 (2.5)
中央値	5	4
Min、Max	1, 6	0, 10
研究薬剤の最初の投与(スクリーニング[0日目])の1週前の非有形便、便/日		
平均(±SD)	5.5 (2.9)	5.1 (2.3)
中央値	6	5
Min、Max	1, 15	2, 10
下痢の重篤度、n (%)		
軽度(3~4回の便/日)	10 (40.0)	15 (57.1)
中程度(5~8回の便/日)	13 (52.0)	8 (30.8)
重度(>9回の便/日)	2 (8.0)	3 (11.5)

略語:ITT=治療意図、Max=最大、Min=最小、SD=標準偏差

10

20

30

## 【0225】

併用抗レトロウイルス投薬を、大多数の対象(85人のうち71人)が受け、プラセボ群の42人のうち36人(85.7%)およびクロフェレマー群の43人のうち35人(81.4%)であった。プロテアーゼ阻害剤を、対象の69.4%が摂取した。プロテアーゼ阻害剤を含む抗レトロウイルス薬の併用使用は、群間で平衡させた。

## 【0226】

一次効力分析は、4日間の入院患者治療期間における毎日の便総重量における変化であった。便重量の低減のエンドポイントは、これらの患者により経験される下痢の高い水分量に起因して、HIV関連下痢を有する患者の水様下痢の程度の適切な測定である。

## 【0227】

表21に示されているように、ITT集団のプラセボと比較して、便重量の有意に大きな減少がクロフェレマー群においてベースラインから4日目(最後の治療日)までにあった(一般化線形モデルにより $p=0.0335$ )。4日間の治療期間にわたる時系列データの反復測定分析は、プラセボと比較して、クロフェレマー群において有意な改善を示さず、便総重量の変化では $p=0.4108$ であった。

## 【0228】

## 【表21】

表21:便重量の変化

入院患者期間	プラセボ (n=42)	クロフェレマー 500mg ビーズ (n=43)	p 値 (対プラセボ) <sup>a</sup>
<b>ベースラインの便重量(g)</b>			
平均 (±SD)	730.9 (720.14)	861.3 (604.67)	
中央値	547.0	707.7	0.3832
Min、Max	206, 4701	220, 3407	
<b>ベースラインの便重量のカテゴリー、n (%)</b>			
低(≤740 g)	28 (66.7)	24 (55.8)	
高(>740 g)	14 (33.3)	19 (44.2)	0.2725
<b>便重量の変化:ベースラインから4日目(g)</b>			
平均 (±SD)	-192.4 (381.57)	-401.3 (531.65)	
中央値	-232.8	-267.5	0.0335
Min、Max	-1319, 683	-1815, 854	

略語:ITT=治療意図、Max=最大、Min=最小、SD=標準偏差

a ベースライン平均比較の p 値は、共変数として分析中心を用いる一般化線形モデルによるものである。  
 ベースライン百分率比較の p 値は、共変数として分析中心を用いる CMH 試験によるものである。推定値及び p 値は、独立した変数:治療、分析中心、ベースラインカテゴリー(値=便重量において≤740g が低であり、>740g が高である)及び治療とベースラインカテゴリーとの相互作用(p 値が>0.15 の場合、相互作用の条件は含まれなかった)を用いる、ベースライン結果からの変化についての一般化線形モデルによるものである。

## 【0229】

便重量を減少するクロフェレマーの効果は、ベースライン便重量の 740g を有する対象と比較したとき、ベースライン便重量の>740g を有する対象の下位集団においてより顕著であった(プラセボに対する差の p 値は、0.0202[>740g の下位集団] 対 0.6820[ 740g の下位集団] であった。

## 【0230】

プラセボと比較して、クロフェレマー群の3日目の便重量において、ベースラインから有意に大きな減少があった(p=0.0128)。

## 【0231】

ベースラインから4日目に、異常便(すなわち、水様または軟性便)の頻度における有意に大きな減少が、ITT集団においてプラセボと比較してクロフェレマー群に観察された(一般化線形モデルにより p=0.0069)。治療期間にわたる時系列データの反復測定分析は、プラセボと比較して、クロフェレマー群において有意に大きな低減も示し、異常便頻度の変化では p=0.0330 であった。加えて、クロフェレマー群の対象は、プラセボ群の対象と比較して、ベースラインから2日目(p=0.0454) およびベースラインから3日目(p=0.0064) に異常便頻度の有意に大きな減少を有した。

## 【0232】

10

20

30

40

## 【表22】

表22:異常便頻度

入院患者期間	プラセボ (n=42)	クロフェレマー 500mg ビーズ (n=43)	p 値 (対プラセボ) <sup>a</sup>
ベースラインの異常便(軟質又は水様便)頻度、異常便/日			
平均 (±SD)	4.8 (2.12)	4.9 (2.58)	0.9933
中央値	4.0	4.0	
Min、Max	3, 12	2, 14	10
ベースラインの異常便頻度のカテゴリー、n (%)			
低(≤5/日)	30 (71.4)	32 (74.4)	0.7847
高(> 5/日)	12 (28.6)	11 (25.6)	
異常便頻度の変化:ベースラインから4日目:異常便/日			
平均 (±SD)	-2.1 (1.94)	-2.8 (2.23)	0.0069
中央値	-2.0	-3.0	
Min、Max	-6, 4	-11, 2	

略語:ITT=治療意図、Max=最大、Min=最小、SD=標準偏差

a ベースライン平均比較の p 値は、共変数として分析中心を用いる一般化線形モデルによるものである。

ベースライン百分率比較の p 値は、共変数として分析中心を用いるCMH 試験によるものである。推定値及び p 値は、独立した変数:治療、分析中心、ベースラインカテゴリー(値=異常便頻度において≤5回/日が低であり、>5回/日が高である)及び治療とベースラインカテゴリーとの相互作用(p 値が>0.15の場合、相互作用の条件は含まれなかった)を用いる、ベースライン結果からの変化についての一般化線形モデルによるものである。

20

## 【0233】

異常便頻度の減少におけるクロフェレマーの効果は、ベースラインで多い異常便数(>5回/日)の下位集団のほうが、ベースラインで少ない異常便数の下位集団と比較して(5回/日、プラセボと比べた差のp値は、0.0041[>5回/日の下位集団]対0.8184[5回/日の下位集団]であった)、より顕著であった。

30

## 【0234】

ベースラインから4日目に、便頻度(すなわち、有形、水様および軟性便)の有意に大きな減少が、ITT集団においてプラセボと比較してクロフェレマー群に観察された(一般化線形モデルによりp=0.0046)(表23)。治療期間にわたる時系列データの反復測定分析は、プラセボと比較して、クロフェレマー群において有意に大きな低減も示し、便頻度の変化ではp=0.0236であった。

30

## 【0235】

便頻度の減少におけるクロフェレマーの効果は、ベースラインで多い便数(>5回/日)の下位集団のほうが、ベースラインで少ない便数の下位集団と比較して(5回/日)(プラセボと比べた差のp値は、0.0019[>5回/日の下位集団]対0.7912[5回/日の下位集団]であった)、より顕著であった。

40

## 【0236】

## 【表23】

表23:便頻度

入院患者期間	プラセボ (n=42)	クロフェレマー 500mgビーズ (n=43)	p 値 (対プラセボ) <sup>a</sup>
ベースラインの便頻度、便/日			
平均 (±SD)	5.1 (2.22)	5.0 (2.46)	0.8442
中央値	4.0	4.0	
Min、Max	3, 12	2, 14	
ベースラインの便頻度のカテゴリー、n (%)			
低(≤5/日)	27 (64.3)	32 (74.4)	0.2850
高(>5/日)	15 (35.7)	11 (25.6)	
便頻度の変化:ベースラインから4日目:便/日			
平均 (±SD)	-1.7 (1.92)	-2.5 (2.45)	0.0116
中央値	-2.0	-2.5	
Min、Max	-5, 5	-10, 2	

略語:ITT=治療意図、Max=最大、Min=最小、SD=標準偏差

<sup>a</sup>ベースライン平均比較の p 値は、共変数として分析中心を用いる一般化線形モデルによるものである。  
 ベースライン百分率比較の p 値は、共変数として分析中心を用いる CMH 試験によるものである。推定値及び p 値は、独立した変数:治療、分析中心、ベースラインカテゴリー(値=便頻度において≤5 回/日が低であり、>5 回/日が高である)及び治療とベースラインカテゴリーとの相互作用(p 値が>0.15 の場合、相互作用の条件は含まれなかった)を用いる、ベースライン結果からの変化についての一般化線形モデルによるものである。

20

## 【0237】

クロフェレマー群は、プラセボと比較して、ベースラインから2日目( $p=0.0223$ )およびベースラインから3日目( $p=0.0140$ )に便頻度の有意に大きな減少を有した。

## 【0238】

毎日の胃腸症状のスコア

30

入院患者期間にわたる時系列データの反復測定分析(すなわち、1~4日目の毎日のベースラインからの変化)において、DGISスコアにおける大きな改善を示す統計的傾向が、プラセボと比較してクロフェレマー群に観察された( $p=0.0559$ )。

## 【0239】

便塩化物濃度

40

クロフェレマーの抗分泌性の下痢止め効果が、GI管腔のCFTRチャネルおよびCACC( $\text{Ca}^{2+}$ 活性化塩化物チャネル)の阻害に起因する可能性があり、この阻害が、管腔塩化物イオン( $\text{Cl}^-$ )の分泌および分泌下痢による不隨的な多量の水分喪失を遮断し(Fischer et al. 2004. J Ethnopharmacol 93(2-3):351-357; Tradtrantip et al. 2010. Mol Pharmacol 77(1):69-78)、したがって、低減された管腔 $\text{Cl}^-$ 分泌が、低便塩化物濃度をもたらすはざであるので、便塩化物濃度をこの研究において測定した。クロフェレマー群の対象は、便塩化物データを有する対象(プラセボのn=25、クロフェレマーのn=26)において、プラセボと比較すると、ベースラインから4日目に便塩化物濃度の有意に大きな低減を有した(一般化線形モデルにより $p=0.0024$ )。ベースラインから4日目の平均(±SD)変化は、プラセボ群では $0.123(0.7138)\text{mg/g}$ であり、クロフェレマー群では $-0.245(0.5556)\text{mg/g}$ であった。

## 【0240】

[実施例10]HIV陽性対象における非感染性下痢の治療のためのクロフェレマー125mgの1日2回の安全性および耐容性

この実施例の目的は、二重盲検および非盲検条件におけるクロフェレマー125mgの1日2

50

回の安全性および耐容性を評価することであった。患者の安全性および耐容性データを、上記(実施例8)に記載された用量選択段階(段階I)および用量評価段階(段階II)を含む第3相無作為化二重盲検プラセボ対照適応設計試験により分析した。各段階は、4週間のプラセボ(PBO)対照相および20週間のPBOのない相から構成された。統合安全性要約も、第3相研究および進行中の48週間の非盲検安全性試験から集めた全てのクロフェレマーチ療対象(n=439)について提示されている。

#### 【0241】

第3相研究において、安全性解析対象集団、人口統計学およびベースライン特徴は、PBO(n=137)とクロフェレマーチ(CRO, n=130)で類似しており、人の曝露年数(PEY:それぞれ12.1および11.9)も類似していた。エンドポイントの、4週間のうちの2週間に2回の水様便/週を有する患者の割合は、PBOに対してCROで有意に高かった(p=0.0096)。有害事象(AE)を報告した対象の百分率は、プラセボ(32.8%)とCRO(34.6%)で同等であった。最も一般的なAEは、胃腸事象および感染であり、ほぼ全てが、2人の対象に生じた(表24を参照すること)。活性治療に代えたPBO治療対象(n=99, PEY=34.6)において、最も一般的なAEの率は、PBO対照相において観察されたものより一般に低かった(表24)。同様の知見が、統合安全性要約(n=439, PEY=199.1)において観察された(表24)。CD4数の平均およびHIVウイルス量により測定すると、いずれの研究においても免疫状態に劣化はなかった。2人の死亡が発生したが(PBOとCROの群からそれぞれ1人)、いずれも研究薬剤と関連すると考慮されなかつた。

#### 【0242】

#### 【表24】

表24.最も一般的な有害事象

PEY	RCT PBO (n=137)	RCT CRO (n=130)	PBO交差 <sup>a</sup> (n=99)	全てのCRO <sup>b</sup> (n=439)
	12.1	11.9	34.6	199.1
対象の数(率%)				
GI障害				
消化不良	0 (0)	2 (17.0)	0 (0)	5 (2.5)
鼓腸	0 (0)	2 (16.9)	3 (8.8)	11 (5.6)
腹部痛	1 (8.3)	2 (16.9)	2 (5.8)	15 (6.2)
痔核	0 (0)	2 (16.9)	2 (5.6)	7 (3.6)
感染				
上気道感染	4 (33.3)	4 (42.8)	1 (2.9)	44 (23.5)
尿路感染	1 (8.3)	3 (25.3)	0 (0)	15 (7.6)

<sup>a</sup>20週間のPBOのない期間でCRO 125mgに交差した、RCTにおけるPBO対象

<sup>b</sup>RCTにおける全てのCRO 125mgの対象及び48週間安全性研究でCRO 125mgを受けた対象

・事象の数/100 PEYにより計算した事象の率

#### 【0243】

結論として、クロフェレマーチ125mgの1日2回は、HIV+対象の非感染性下痢を有意に低減し、安全性プロファイルは、48週間まで治療された対象において、PBOと同等であった。これらの知見は、クロフェレマーチの腸における局所活性および最小限の全身吸収と一致する。

#### 【0244】

#### [実施例11]

#### HIV陽性対象における非感染性下痢の治療のためのクロフェレマーチの臨床薬理学

これらの非臨床および臨床研究の目的は、クロフェレマーチの臨床薬理学および薬剤-薬剤相互作用の可能性を特徴決定することであった。クロフェレマーチの薬物動態(PK)は、完全および疎(sparse)PK試料採取法をそれぞれ使用して、健康な対象およびHIV+の個人において評価した。クロフェレマーチの膜透過性および薬剤-薬剤相互作用の可能性は、ヒト肝臓ミクロソーム(チトクロムP450[CYP]阻害)、CYP誘発(ヒト肝細胞)、Caco-2細胞(透過性およびP-糖タンパク質)および形質移入細胞(MRP2、MRP4、OATP2B1、PEPT1、ASBT、OATB1A

10

20

30

40

50

2)を使用してインピトロで評価した。6つの抗レトロウイルス投薬の母集団PKおよびHIV状態の測定値は、経口クロフェレマ-125mgの1日2回またはプラセボを第3相試験において受けているHIV+対象において評価した。

#### 【0245】

クロフェレマ- (CRO) の全身曝露は、健康およびHIV+対象の両方の大多数からの血漿試料において、定量化的限界を下回った。46人の健康な対象において、1人が定量化可能なクロフェレマ-曝露を有した( $C_{max}=57\text{ng/mL}$ 、 $AUC=251\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ )。HIV関連下痢を有する229人の対象のうち、1人の対象からの1つの試料のみが、定量化可能なクロフェレマ-曝露を有した( $71.7\text{ng/mL}$ )。これらのデータは、インピトロで観察された無視できるほどの透過性およびCYP酵素( $IC_{50}=0.28 \sim 3.5\text{ }\mu\text{M}$ )または薬剤輸送体( $IC_{50}=7 \sim 50\text{ }\mu\text{M}$ )の臨床的に有意な阻害の欠如と一致している。インピボにおいて、母集団PK分析は、リトナビル、テノホビル、エムトリシタビン、ラミブジン、ロピナビルまたはエファビレンツのPKに対するクロフェレマ-の有意な効果を示さなかった。さらに、抗レトロウイルス効力に対するクロフェレマ-治療の有意な効果は、CD4、CD8およびHIVウイルス量の臨床的に有意なシフトの不在が測定されたように、観察されなかった。

10

#### 【0246】

クロフェレマ-125mgの1日2回は、健康な対象およびHIVを有する対象において最小限に吸收され、インピトロまたはHIV+対象における有意な薬剤-薬剤相互作用の証拠はなかった。複数の併用投薬を摂取しているHIV関連下痢を有する個人において、クロフェレマ-は、驚くべきことに、有意な全身曝露の危険性を有することなく、薬剤-薬剤相互作用の低い危険性で投与することができる。

20

#### 【0247】

##### [実施例12]

###### 非感染性下痢の症状の軽減のためのクロフェレマ-の使用

遅延放出錠の形態のクロフェレマ-は、抗レトロウイルス療法に付されているHIV/AIDSを有する成人患者において、非感染性下痢の症状の軽減のための下痢止め薬として有用である。1つの125mgの遅延放出錠は、食物を伴ってまたは伴わずに1日に2回経口摂取される。錠剤は、破碎されるまたはかみ碎かれるべきではない。錠剤は、全体が嚥下されるべきである。例示的な実施形態において、錠剤は、片面に「125SLXP」と印刷された白色の橢円形で腸溶性被覆された125mgの遅延放出錠である。錠剤は、20 ~ 25 (68 °F ~ 77 °F)で保存されることが推奨され、15 ~ 30 (59 °F ~ 86 °F)の逸脱が許容される。

30

#### 【0248】

遅延放出錠の不活性成分には、微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素およびステアリン酸マグネシウムが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0249】

遅延放出錠の被覆成分には、エチルアクリレートおよびメチルアクリレートコポリマー分散体、タルク、クエン酸トリエチル、ならびにキサンタンガム、二酸化チタン、プロピルパラベンおよびメチルパラベンを含有する白色分散体が含まれるが、これらに限定されない。

40

#### 【0250】

下痢の感染性の病因は、クロフェレマ-を開始する前に患者から排除されることが推奨される。感染性の病因が考慮されないと、感染性の病因を有する患者が適切な両方を受けられず、疾患が悪化しうる危険性がある。

#### 【0251】

毎日2回のクロフェレマ-125mgの遅延放出錠の効力を、無作為化二重盲検プラセボ対照(1か月間)およびプラセボのない(5か月間)多施設試験において評価した。研究には、1か月以上の下痢の病歴を有する安定した抗レトロウイルス療法(ART)に付されている374人のHIV陽性患者が登録した。下痢は、下痢止め投薬(ADM)(例えば、ロペラミド、ジフェノキシラートおよび次サリチル酸ビスマス)の定期的な使用にもかかわらず継続的な軟性便ま

50

たは定期的なAMDの使用なしで1日あたり1回以上の水様便通のいずれかと定義された。

#### 【0252】

患者は、胃腸(GI)生検、GI培養物または複数の細菌(サルモネラ属(*Salmonella*)、シゲラ属(*Shigella*)、カンピロバクター属(*Campylobacter*)、エルシニア属(*Yersinia*)、マイコバクテリウム属(*Mycobacterium*))、細菌毒素(クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*))、卵子および寄生虫(ジアルジア属(*Giardia*)、エントアメーバ属(*Entamoeba*)、イソスpora属(*Isospora*)、サイクロスpora属(*Cyclospora*)、クリプトスporidium属(*Cryptosporidium*)、ミクロスporidium属(*Microsporidium*))もしくはウイルス(サイトメガロウイルス属(*Cytomegalovirus*))についての便試験に陽性を有した場合、除外された。  
10

#### 【0253】

研究は2段階適応設計を有した。両方の段階において、患者は、10日間(スクリーニング期間)にわたってプラセボを受け、続いてクロフェレマーやまたはプラセボによる31日間の治療(二重盲検期間)に無作為化された。スクリーニング期間の最後の7日間のうちの少なくとも5日間に1日あたり1回以上の水様便通を有する患者のみが、二重盲検期間に無作為化された。各段階に患者が別々に登録した。第2段階の用量は、第1段階の中間分析データに基づいて選択された。第1段階において、患者を、3つのクロフェレマー用量レジメン(125、250もしくは500mgの毎日2回)またはプラセボの1つに1:1:1:1に無作為化した。第2段階において、患者を、クロフェレマー125mgの毎日2回またはプラセボに1:1に無作為化した。効力分析は、両方の段階の二重盲検部分の結果に基づいた。  
20

#### 【0254】

各研究段階は、二重盲検期間の後に5か月間(プラセボのない期間)も有した。クロフェレマーやで治療された患者は、プラセボのない期間において同じ用量を続けた。第1段階では、プラセボを受けた患者を、プラセボのない期間において3つのクロフェレマー用量レジメン(125、250または500mgの毎日2回)の1つに1:1:1に再無作為化した。第2段階では、プラセボを受けた患者を、プラセボのない期間においてクロフェレマー125mgの毎日2回で治療した。

#### 【0255】

HIVが診断されてからの期間の中央値は、12年間であった。404個未満のCD4細胞数を有する患者の百分率は、39%であった。1000個以上、400～999個および400個未満のHIVコピー/mLのHIVウイルス量を有する患者の百分率は、それぞれ7%、3%および9%であり、残りは検出不能なウイルス量を有した。下痢が開始してからの期間の中央値は、4年間であった。毎日の水様便通の回数の中央値は、1日あたり2.5回であった。  
30

#### 【0256】

研究の二重盲検期間において、136人の患者がクロフェレマー125mgを毎日2回受け、54人の患者がクロフェレマー250mgを毎日2回受け、47人の患者がクロフェレマー500mgを毎日2回受け、138人の患者がプラセボを受けた。二重盲検期間を完了した患者の百分率は、125mg、250mg、500mgおよびプラセボアームにおいて、それぞれ92%、100%、85%および94%であった。  
40

#### 【0257】

大部分の患者は、併用プロテアーゼ阻害剤(PI)を二重盲検期間に受けている(表25)。それぞれの群において最も頻繁に使用された抗レトロウイルス療法(ART)は、テノホビル/エムトリシタビン、リトナビルおよびロピナビル/リトナビルであった。

#### 【0258】

## 【表25】

表25:二重盲検期間における併用ARTの使用

	125 mg BID (N=136) n (%)	250 mg BID (N=54) n (%)	500 mg BID (N=46) n (%)	プラセボ BID (N=138) n (%)
任意のART	135 (99)	53 (98)	45 (98)	134 (97)
任意のPI	87 (64)	41 (76)	33 (72)	97 (70)
テノホビル/エムトリシタビン	45 (33)	22 (41)	16 (35)	52 (38)
リトナビル	46 (34)	18 (33)	15 (33)	49 (36)
ロピナビル/リトナビル	30 (22)	21 (39)	15 (33)	40 (29)
エファビレンツ/テノホビル/エムトリシタビン	30 (22)	7 (13)	7 (15)	21 (15)
テノホビルジソプロキシルフル酸塩	18 (13)	8 (15)	5 (11)	14 (10)
アタザナビル(Antazanavir)硫酸塩	19 (14)	3 (6)	6 (13)	22 (16)
ラミブジンを伴うアバカビル	17 (13)	5 (9)	5 (11)	18 (13)
ダルナビル	19 (14)	4 (7)	4 (9)	14 (10)
ラルテグラビル	16 (12)	4 (7)	5 (11)	11 (8)
バラシクロビル塩酸塩	12 (9)	8 (15)	5 (11)	16 (12)
ホスアンプレナビル	12 (9)	6 (11)	4 (9)	13 (9)
ラミブジンを伴うジドブジン	12 (9)	3 (6)	3 (7)	15 (11)
ラミブジン	7 (5)	6 (11)	4 (9)	6 (4)
ネビラピン	8 (6)	6 (11)	3 (7)	9 (7)
アタザナビル	5 (4)	6 (11)	2 (4)	2 (1)

略語:ART=抗レトロウイルス療法、PI=プロテアーゼ阻害剤、BID=毎日2回

\* 任意の治療群の10%を越える

## 【0259】

効力のエンドポイントは、4週間のプラセボ対照相のうちの少なくとも2週間に1週間にあたり2回以下の水様便通と定義される臨床応答を有する患者の割合であった。併用下痢止め投薬(ADM)またはアヘン薬を受けた患者を、臨床非応答者と数えた。

## 【0260】

クロフェレマー125mgの毎日2回の群の患者の有意に大きな割合が、プラセボ群の患者と比較して臨床応答を経験した(17.6%対8.0%、片側p<0.01)。

## 【0261】

無作為化臨床研究において、下痢の期間の検査、毎日の水様便通のベースライン回数、プロテアーゼ阻害剤の使用、CD4細胞数および年齢の下位集団は、これらの下位集団においてクロフェレマー治療効果の一貫性について差が識別されなかった。これらの集団における効果の差を適切に評価するには、女性対象およびHIVウイルス量の>400コピーを有する対象があまりにも少なかった。人種の下位集団では、アフリカ系アメリカ人の下位集団を除いて、クロフェレマー治療効果の一貫性において差はなく、クロフェレマーは、非アフリカ系アメリカ人よりアフリカ系アメリカ人において効果が弱かった。

## 【0262】

CD4細胞数およびHIVウイルス量は、1か月間のプラセボ対照期間において変化したとは思われなかつたが、この知見の臨床有意性は、プラセボ対照期間が短期間のため不明である。

## 【0263】

クロフェレマー(125mg毎日2回)への少数の臨床応答者がプラセボのない相(n=22)に登録し、16人が3か月目の末に応答し、14人が5か月目の末に応答した。

## 【0264】

最も一般的な有害反応(発生率 3%)は、上気道感染、気管支炎、咳、鼓腸およびビリルビンの増加である。3回のプラセボ対照試験において、合計で696人のHIV陽性患者は、ク

10

20

30

40

50

クロフェレマーを遅延放出錠の形態で平均期間の78日間にわたって受けた。3回の試験における全ての集団のうち、229人の患者は、125mgの1日2回の用量を平均期間の141日間にわたって受け、69人の患者は、250mgの1日2回の用量を平均期間の139日間にわたって受け、102人の患者は、250mgの1日4回の用量を平均期間の14日間にわたって受け、54人の患者は、500mgの1日2回の用量を平均期間の146日間にわたって受け、242人の患者は、500mgの1日に4回を平均期間の14日間にわたって受けた。患者の少なくとも2%に、プラセボより高い発生率で発生したクロフェレマー錠125mgの1日に2回に対する有害反応が、表26に提供される。

## 【0265】

## 【表26】

10

表26:125mgの毎日2回の群における患者の少なくとも2%に発生した有害反応

有害反応	クロフェレマー 125 mg BID*	プラセボ N = 274 n (%)
	N = 229 n (%)	
上気道感染	13 (5.7)	4 (1.5)
気管支炎	9 (3.9)	0
咳	8 (3.5)	3 (1.1)
鼓腸	7 (3.1)	3 (1.1)
ビリルビンの増加	7 (3.1)	3 (1.1)
嘔気	6 (2.6)	4 (1.5)
背部痛	6 (2.6)	4 (1.5)
関節痛	6 (2.6)	0
尿路感染	5 (2.2)	2 (0.7)
上咽頭炎	5 (2.2)	2 (0.7)
筋骨格痛	5 (2.2)	1 (0.4)
痔核	5 (2.2)	0
ジアルジア症	5 (2.2)	0
不安	5 (2.2)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼの増加	5 (2.2)	3 (1.1)
腹部膨満	5 (2.2)	1 (0.4)

\* 毎日2回

## 【0266】

クロフェレマー遅延放出錠を摂取した患者の1%以上2%未満において報告され、プラセボより高い発生率で発生した有害事象は、めまい、筋肉痙攣、筋肉痛および四肢痛であった。有害反応は、250mgを超える用量を毎日受けた患者において類似していた。

## 【0267】

インビトロ研究は、クロフェレマーが、チトクロムP450イソ酵素3A、ならびに輸送体MRP2およびOATP1A2を腸内で予測される濃度で阻害する可能性を有することを示している。クロフェレマーの最小吸収に起因して、チトクロムP450イソ酵素の1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1およびCYP3A4を全身的に阻害する可能性はない。

## 【0268】

特別の実施形態において、クロフェレマー遅延放出錠の投与は、薬剤-薬剤相互作用試験においてネルフィナビル、ジドブジンまたはラミブジンと臨床的に関連する相互作用を有さなかった。

## 【0269】

動物データによると、遅延放出クロフェレマー錠は、胎児に害を引き起こすことがある。推奨ヒト1日量の4.2mg/kgの177倍までの経口用量のクロフェレマーによりラットにおい

20

30

40

50

て実施された生殖研究は、繁殖障害または胎児への害の証拠がないことを明らかにした。妊娠したウサギでは、推奨ヒト1日量の4.2mg/kgの約96倍の経口用量のクロフェレマーは、胎児の流産および吸収を引き起こした。しかし、これらの効果が、観察された母胎毒性に関連するかは、明らかではない。推奨ヒト1日量の4.2mg/kgの177倍までの経口用量のクロフェレマーによりラットにおいて実施された出生前および出生後発育研究は、出生児への有害な出生前および出生後効果の証拠がないことを明らかにした。しかし、妊娠した女性における適切で十分に制御された研究は存在しない。動物の生殖研究が必ずしもヒトの応答の予測であるとは限らないので、この薬剤は、明白に必要なときだけ、妊娠中に使用されるべきである。

#### 【0270】

CD4細胞数およびHIVウイルス量により確定された患者の下位集団における知見に基づき、CD4細胞数およびHIVウイルス量に関連した用量の変更は推奨されない。クロフェレマーの安全性プロファイルは、404個の細胞/ $\mu\text{L}$ 未満のベースラインCD4細胞数(正常範囲の下限)を有する患者(N=388)および404個の細胞/ $\mu\text{L}$ 以上のベースラインCD4細胞数を有する患者(N=289)において類似していた。加えて、クロフェレマーの安全性プロファイルは、400コピー/mL未満のベースラインHIVウイルス量を有する患者(N=412)および400コピー/mL以上のベースラインHIVウイルス量を有する患者(N=278)において類似していた。

10

#### 【0271】

クロフェレマーの作用機構(すなわち、胃腸管腔におけるCFTRおよびCaCCの阻害)と一致して、データは、便塩化物濃度が、プラセボと比べて、クロフェレマー遅延放出錠により4日間にわたって治療された患者において減少したことを示唆している。便塩化物濃度は、アフリカ系アメリカ人の患者および非アフリカ系アメリカ人の患者の両方において減少した。

20

#### 【0272】

最大推奨用量の10倍の用量では、クロフェレマーが、QTc間隔をあらゆる臨床的に関連する程度に延長するとは思われない。

20

#### 【0273】

クロフェレマーの吸收は、健康な成人およびHIV陽性患者への経口投与の後では最小であり、血漿中のクロフェレマー濃度は、定量化レベルを下回る(50ng/mL)。したがって、曲線下面積、最大濃度および半減期などの標準的な薬物動態パラメーターは、推定されなかった。

30

#### 【0274】

クロフェレマーの代謝産物は、臨床試験の健康な対象または患者において確認されなかった。

30

#### 【0275】

高脂肪食を伴うクロフェレマーの単一500mg用量の投与は、健康な志願者におけるクロフェレマーの全身曝露の増加と関連しなかった。以前の無作為化二重盲検平行群プラセボ対照2段階試験(ADVENT)において、クロフェレマーは、朝食および夕食の少なくとも1時間半前に投与された。したがって、クロフェレマーは食事を伴ってまたは伴わずに投与することができる。

40

#### 【0276】

健康な志願者における交差研究の結果は、5日間にわたって毎日4回投与されたクロフェレマー500mgが、単一用量で投与されたときにジドブジンおよびネルフィナビルの曝露に對して何も影響しなかったことを示した。ラミブジン曝露の20%減少も同じ研究において観察されたが、臨床的に重要であると考慮されなかった。

40

#### 【0277】

クロフェレマーは、細菌逆突然変異アッセイ、染色体異常アッセイおよびラット骨髄微小核アッセイにおいて陰性であった。

50

#### 【0278】

クロフェレマーは、738mg/kg/日(推奨ヒト1日量の4.2mg/kgの177倍)までの経口用量に

50

より、雄および雌ラットの繁殖力および生殖能力に対して何も影響しなかった。

【0279】

[実施例13]

クロフェレマーと抗レトロウイルス薬の相互作用の特徴決定

ここで本発明者たちは、(1)クロフェレマーと抗レトロウイルス薬の相互作用を特徴決定し、(2)クロフェレマーと抗レトロウイルス薬の相互作用が存在する場合、ウイルス量に対する抗レトロウイルス薬の効果を特徴決定する。データを、上記(実施例8)に記載された用量選択段階(段階I)および用量評価段階(段階II)を含む第3相無作為化二重盲検プラセボ対照適応設計試験により分析した。各段階は、4週間のプラセボ(PBO)対照相および20週間のPBOのない相から構成された。

10

【0280】

血液試料は、クロフェレマーの薬物動態の特徴決定および対象が摂取している抗レトロウイルス薬の定常状態の濃度の検査のために得た。対象は5回の来診時に試料採取された。HIV-1ウイルス量、CD4数およびCD8数は、試験への参加資格を確立するために来診0回目に得て、対象間ベースライン変動の影響を最小限にするために来診1回目に繰り返した。続いてHIV-1ウイルス量試料採取を、来診3および8回目の研究薬剤治療後に繰り返した。血液試料を、抗レトロウイルス薬のクロフェレマー前用量およびクロフェレマー濃度レベルのために、来診0、1、3、8回目にも得た。来診1回目に、前用量試料をクロフェレマーの投与前に得た。

20

【0281】

分析は、両方の段階から得たデータに基づいた。ベースライン濃度記録+少なくとも1つの抗レトロウイルス(ARV)用量後濃度記録を有する353人の対象が、分析データセットに含まれた。この対象の大多数(97.5%)が、研究の開始前に、少なくとも3つの抗レトロウイルス薬の組み合わせ治療を有した。353人の対象において126の異なる抗レトロウイルス治療の組み合わせがあった。大部分の抗ウイルス測定値は小さな全体数に制限されているので、分析は、対象の少なくとも25%の濃度データポイントを有した抗レトロウイルス薬によって実施した。6つの抗レトロウイルス薬は、この基準を満たし、これらには、リトナビル(RTV)、テノホビル(TNF)、エムトリシタビン(FTC)、ラミブジン(3TC)、ロピナビル(LPV)およびエファビレンツ(EFV)が含まれた。大部分の試験患者は、これらのARV薬により治療されていた。したがって、分析は、上記に記述された6つの投薬について実施した。表27は、各抗レトロウイルス薬に対応する略語を列挙する。表28は、上位6つの抗レトロウイルス薬の組み合わせを列挙し、最も使用されるARV組み合わせは、EFV、FTCおよびTNFである。表29は、少なくとも5人の対象を有する抗レトロウイルス薬維持治療の組み合わせのリストを示し、表30は、研究に使用した全てのARVの組み合わせを示す。3人を超えた対象を有するARVの組み合わせが25あり、僅か2人以下の対象を有するARV組み合わせが80%を超えていた。

30

【0282】

## 【表27】

表27:各抗ウイルス薬の略語のリスト

抗レトロウイルス薬	略語
アバカビル	ABC
アタザナビル	ATV
ダルナビル	DRV
ジダノシン	DDI
エファビレンツ/エンフビルチド	EFV
エムトリシタビン	FTC
エトラビリン	ETR
ホスアンプレナビル	APV
インジナビル	IDV
ラミブジン	3TC
ロピナビル	LPV
マラビロク	MVC
ネルフィナビル	NFV
ネビラピン	NVP
ラルテグラビル	RAL
リトナビル	RTV
サキナビル	SQV
スタブジン	d4T
テノホビル	TNF
チプラナビル	TPV
ジドブジン	ZDV

10

20

## 【0283】

## 【表28】

表28:対象数別の上位6つの抗レトロウイルス薬の組み合わせ

ARV組み合わせ	N
EFV,FTC,TNF	60
FTC,LPV,RTV,TNF	33
ATV,FTC,RTV,TNF	25
APV,FTC,RTV,TNF	15
DRV,FTC,RTV,TNF	12
3TC,ABC,LPV,RTV	10

30

## 【0284】

## 【表29】

表 29:抗レトロウイルス薬の組み合わせ別の対象数(n≥5)

抗レトロウイルス薬の組み合わせ	数
EFV,FTC,TNF	60
FTC,LPV,RTV,TNF	33
ATV,FTC,RTV,TNF	25
APV,FTC,RTV,TNF	15
DRV,FTC,RTV,TNF	12
3TC,ABC,LPV,RTV	10
3TC,EFV,ZDV	6
3TC,ABC,ATV,RTV	6
FTC,NVP,TNF	5
DDI,LPV,RTV,TNF	5
3TC,NFV,ZDV	5
3TC,LPV,RTV,ZDV	5
3TC,ABC,ZDV	5

10

【0285】

## 【表30】

表30:全ての抗レトロウイルス薬の組み合わせ

抗レトロウイルス薬の組み合わせ	数	
EFV,FTC,TNF	60	10
FTC,LPV,RTV,TNF	33	
ATV,FTC,RTV,TNF	25	
APV,FTC,RTV,TNF	15	
DRV,FTC,RTV,TNF	12	
3TC,ABC,LPV,RTV	10	
3TC,EFV,ZDV	6	
3TC,ABC,ATV,RTV	6	
FTC,NVP,TNF	5	
DDI,LPV,RTV,TNF	5	
3TC,NFV,ZDV	5	
3TC,LPV,RTV,ZDV	5	
3TC,ABC,ZDV	5	
FTC,RAL,TNF	4	
3TC,NVP,ZDV	4	
3TC,LPV,RTV,TNF	4	20
3TC,ABC,LPV,RTV,TNF	4	
3TC,ABC,ATV	4	
LPV,RTV	3	
DRV,EFV,FTC,RTV,TNF	3	
ABC,LPV,RTV,TNF	3	
3TC,ATV,RTV,ZDV	3	
3TC,APV,RTV,ZDV	3	
3TC,ABC,EFV	3	
3TC,ABC,APV,RTV	3	
NVP,RAL	2	30
LPV,RTV,SQV	2	
FTC,LPV,RTV,TNF,ZDV	2	
FTC,LPV,RTV,SQV,TNF	2	
ETR,FTC,RAL,TNF	2	
DRV,ETR,RAL,RTV	2	
ATV,FTC,RAL,RTV,TNF	2	
ATV,FTC,LPV,RTV,TNF	2	
APV,FTC,TNF	2	
ABC,FTC,LPV,RTV,TNF	2	
3TC,NVP,TNF	2	
3TC,MVC,RAL,TNF	2	40
3TC,DRV,RAL,RTV	2	
3TC,ATV,ZDV	2	
3TC,ABC,NVP,TNF	2	
3TC,ABC,NFV	2	
3TC,ABC,LPV,RTV,ZDV	2	

3TC,ABC,DRV,RTV	2
3TC,ABC,APV	2
LPV,RTV,TNF,ZDV	1
LPV,RTV,TNF	1
FTC,TNF	1
FTC,RAL,RTV,TNF,TPV	1
FTC,NFV,TNF	1
FTC,LPV,RTV,d4T	1
FTC,LPV,RAL,RTV,TNF,ZDV	1
FTC,LPV,RAL,RTV,TNF	1
FTC,LPV,NVP,RTV,TNF	1
ETR,LPV,RAL,RTV	1
ETR,FTC,TNF	1
EFV,FTC,RTV,TNF,TPV,ZDV	1
EFV,FTC,RAL,TNF	1
EFV,FTC,LPV,RTV,TNF	1
EFV,FTC,LPV,RAL,RTV,TNF	1
EFV,EFV,FTC,FTC,TNF,TNF	1
DRV,RTV,TNF	1
DRV,RTV	1
DRV,RAL,RTV	1
DRV,NVP,RAL,RTV	1
DRV,MVC,RAL,RTV	1
DRV,FTC,RTV,TNF,d4T	1
DRV,FTC,RTV,SQV,TNF	1
DRV,FTC,RAL,RTV,TNF	1
DRV,FTC,RAL,RTV	1
DRV,ETR,RTV	1
DRV,ETR,FTC,RTV,TNF	1
DRV,ETR,FTC,RAL,RTV,TNF,ZDV	1
DRV,EFV,RTV	1
DDI,RTV,SQV,TNF	1
DDI,LPV,RTV,ZDV	1
DDI,DRV,FTC,RTV,TNF	1
ATV,RTV,ZDV	1
ATV,RTV,TNF	1
ATV,RAL,RTV	1
ATV,NVP,RTV,TNF	1
ATV,NVP,RTV,SQV	1
ATV,NVP,RTV	1
ATV,LPV,RTV	1
ATV,FTC,RTV,SQV,TNF	1
ATV,FTC,NVP,RTV,TNF	1
ATV,DRV,ETR,FTC,RAL,RTV,TNF	1
APV,RTV	1
APV,LPV,RTV,TNF	1
APV,FTC,LPV,RTV,TNF	1
APV,EFV,FTC,RTV,TNF	1

10

20

30

40

APV,DDI,EFV,FTC,RTV,TNF	1
ABC,NVP,d4T	1
ABC,LPV,RTV,d4T	1
ABC,EFV,LPV,RTV,TNF	1
ABC,DRV,EFV,RTV,TNF	1
ABC,DDI,NFV	1
ABC,ATV,RTV,TNF	1
ABC,ATV,RTV	1
ABC,APV,NVP	1
ABC,APV,FTC	1
3TC,RTV,SQV,ZDV	1
3TC,NVP,RTV,SQV,d4T	1
3TC,NFV,d4T	1
3TC,LPV,RAL,RTV,ZDV	1
3TC,LPV,NVP,RTV	1
3TC,LPV,MVC,RAL,RTV,TNF	1
3TC,FTC,LPV,RTV,TNF,ZDV	1
3TC,EFV,TNF	1
3TC,DRV,RTV,ZDV	1
3TC,DRV,MVC,RAL,RTV,TNF	1
3TC,ATV,d4T	1
3TC,ATV	1
3TC,APV,ZDV	1
3TC,APV,RTV	1
3TC,APV,EFV,FTC,RTV,TNF,ZDV	1
3TC,ABC,RAL	1
3TC,ABC,LPV,RTV,TNF,ZDV	1
3TC,ABC,LPV,RAL,RTV,TNF	1
3TC,ABC,LPV,NVP,RTV,TNF	1
3TC,ABC,IDV	1
3TC,ABC,ETR,RAL	1
3TC,ABC,EFV,NVP	1
3TC,ABC,ATV,RTV,TNF,ZDV	1
3TC,ABC,ATV,LPV,RTV,TNF,ZDV	1
3TC,ABC,APV,RTV,TNF	1
3TC,ABC,APV,DDI,RTV	1

10

20

30

40

## 【 0 2 8 6 】

ARV薬の薬物動態における対象間の変動を考慮すると、クロフェレマーチの不在下(来診0回目または来診1回目)のARV薬の濃度を使用して、ベースラインARV薬濃度比を確定し、それと、来診3回目および来診8回目の他のARV薬濃度比とを比較した。したがって、比較のために薬剤濃度比を使用するには、対象間の変動を考慮した。段階Iでは、ベースラインからの変化は、単盲検プラセボスクリーニング期間(来診0回目)を基準ベースライン値として使用して計算した。来診0回目値が利用可能ではない場合、来診1回目値(導入期間)をベースライン値として使用した。段階IIでは、来診1回目値のみがベースライン値として使用するために利用可能であった。検出限界を下回る(BLD)全てのベースライン記録を、比の計算のために1.5ng/mLに代えた。

## 【 0 2 8 7 】

ARV薬の濃度は定常状態であると推定し、それは対象が研究に登録する前からこれらの薬剤を維持していたからである。分析に使用するARV濃度データは、第3相試験(実施例8)

50

から収集した観察データである。抗レトロウイルス薬が相当な対象間薬理動態変動を有することも推定された(Moyle & Gazzard, 1996, Drugs 51: 701-702; Hsu et al, 1998, Clinical Pharmacokinet 35:275-291)。

#### 【0288】

データ視覚化を使用して、共変数と対象レベルARV濃度値の関係を検査した。抗レトロウイルス薬の濃度データが疎であるので、多工程探索手法の使用をデータの分析に用いた。

#### 【0289】

対象内変動を考慮すると、ベースライン「プラセボ」(クロフェレマーナーのないARV薬濃度)比は、来診1回目のクロフェレマーナーのないARV薬濃度を来診0回目のもので割ることにより計算した。段階IIのデータが来診1回目をベースライン来診として有するので、比に関するプラセボ群分析は、段階Iのデータのみを使用して行った。

#### 【0290】

段階I(用量選択)データは、10+4日間の単盲検プラセボスクリーニング相において収集されたデータ、続く31日間二重盲検プラセボ対照治療相に無作為化された後に収集されたデータから構成された。換言すると、クロフェレマーナーのない抗レトロウイルス薬濃度値を、下記の来診時に得た。

##### 段階I:

- ・ プラセボアーム: 来診0、1および3回目、および
- ・ 活性クロフェレマーナーアーム: 来診0および1回目(クロフェレマーナー投与の開始前)。

##### 段階II:

- ・ 来診1回目(クロフェレマーナー投与の開始前)。

#### 【0291】

クロフェレマーナーと抗ウイルス薬とのあらゆる可能な相互作用を特徴決定するため、ベースラインからの変化を、各クロフェレマーナー(CFL)後来診時(クロフェレマーナー療法の開始後の来診および試料採取を意味する)の率として計算した。図4、6、8、10、12および14は、多様な抗レトロウイルス薬(それぞれ、TNF、RTV、FTC、3TC、LPV、EFV)の来診3回目の濃度比を、同じ薬剤のクロフェレマーナーのない濃度比(ベースライン濃度比)と重ねたグラフ表示である。x軸は、対数変換ベースライン濃度値であり、y軸は、対数変換抗ウイルス薬濃度比(プラセボまたはクロフェレマーナー治療の存在下)である。来診3回目の4つ全てのアームは、大部分がベースライン来診時と明確に重なっている。図5、7、9、11、13および15は、TNF、RTV、FTC、3TC、LPVおよびEFVそれぞれの来診8回目濃度比を例示し、同じ薬剤のクロフェレマーナーのない濃度比(ベースライン濃度比)と、両方の軸を対数変換尺度にして重ねたものである。図5、7、9、11、13および15の左上パネルは、CFLのないデータのみを有する。これらのパネルのそれぞれの右上パネルは、段階IIにおいて投与された選択用量であるので、125mgの1日2回の活性アームのより多くのデータポイントを有した。パネルは、CFLなしと活性CFLアームそれぞれとの良好な重なりを示す。

#### 【0292】

抗ウイルス薬濃度の変化は、j番目の対象のk番目の来診時のi番目の抗レトロウイルス薬の濃度を、j番目の対象のi番目の抗レトロウイルス薬のベースライン濃度で割った率と表した。使用したベースライン濃度値は、単盲検プラセボスクリーニング期間(来診0回目)のものであり、それから値の任意の変化を計算した。来診0回目値が利用可能ではない場合、来診1回目値(導入期間)をベースライン値として使用した。初期分析によると、低いベースラインの対象は、残りの対象と異なる率パターンを有した。初期分析における全体的なクラスターパターンを考慮すると、抗ウイルス薬濃度ベースライン値を使用して適用されうる一般的な分割基準は、対数変換ベースライン 0.5であり(低ベースライン値)、他は、対数変換ベースライン濃度の>0.5である(残りの対象)。

#### 【0293】

計算された率の一部の分布が対数変換後であっても正常な分布を示さなかつたので、非母数ウィルコクソン順位検定を使用して、プラセボ(CFLなし)と活性群(CFL)との群平均を

10

20

30

40

50

来診毎に計算した。試験が独立的である必要がない場合、家族毎の誤り率の厳密な制御を確実にするため、多重度を、ボンフェローニ補正手法を使用して考慮した。

#### 【0294】

それぞれの抗ウイルス薬のために4つの比較をした。

(1)低ベースライン対象から得た来診3回目の率対低ベースライン対象から得たベースライン率、

(2)高ベースライン対象から得た来診3回目の率対高ベースライン対象から得たベースライン率、

(3)低ベースライン対象から得た来診8回目の率対低ベースライン対象から得たベースライン率および

(4)高ベースライン対象から得た来診8回目の率対高ベースライン対象から得たベースライン率。

10

#### 【0295】

帰無仮説は、プラセボ(CFLなし)と活性群(CFL)との間に薬物動態の差がないというものであった。対数変換率がゼロに制限されているので、片側検定を低ベースライン対象に使用した。対立仮説は、来診3回目または来診8回目の対数変換率がベースライン来診時よりも大きいというものであった。高ベースライン対象の仮説は、両側であった。

#### 【0296】

表31は、ボンフェローニ調整p値を表にまとめている。0.05を超えるボンフェローニ調整p値が、統計的有意性を有さないと分類されていることに基づくと、6つのARV薬の定常状態濃度に対するクロフェレマーラーの統計的に有意な効果はない。

20

#### 【0297】

#### 【表31】

表 31:抗レトロウイルス薬の組み合わせ別の対象数(n≥5)

#### ボンフェローニ調整

#### p 値

#### 来診 3 回目

#### 来診 8 回目

抗ウイルス薬の名 称	対数(ベースライン)> 0.5	対数(ベースライ ン)≤0.5	対数(ベースライ ン)> 0.5	対数(ベースライ ン)≤0.5
TNF	0.094	1.000	0.088	1.000
RTV	1.000	1.000	1.000	1.000
FTC	0.746	0.758	1.000	1.000
3TC	1.000	1.000	0.330	1.000
LPV	1.000	1.000	1.000	1.000
EFV	1.000	NA	1.000	NA

30

NA:対象数が<3人では試験なし

#### 【0298】

以前に観察されたものにより確認すると、クロフェレマーラーの定量化が可能なレベルは、研究において観察されず(実施例8)、これに報告されたARV薬レベルをこの分析に使用した。

40

#### 【0299】

加えて、探求モデル形成(図4~15)および統計分析(表31)の結果から、クロフェレマーラーは、調査したARV薬の薬物動態に有意な効果を有さなかった。クロフェレマーラーがARV薬の薬物動態に有意な効果を有さなかったので、HIV患者のウイルス量への効果は調査しなかった。これは、ARV薬の薬物動態がこれらの薬力学効果を促進するからである。

#### 【0300】

結論として、クロフェレマーラー濃度は定量化が可能ではなかった。クロフェレマーラーは、研究の大部分の患者が維持されている6つの抗ウイルス薬の定常状態濃度に対して、統計的に有意な効果を有さなかった。したがって、クロフェレマーラー療法は、この分析で検査した

50

抗レトロウイルス薬の薬物動態、したがって薬力学に影響を及ぼさない。

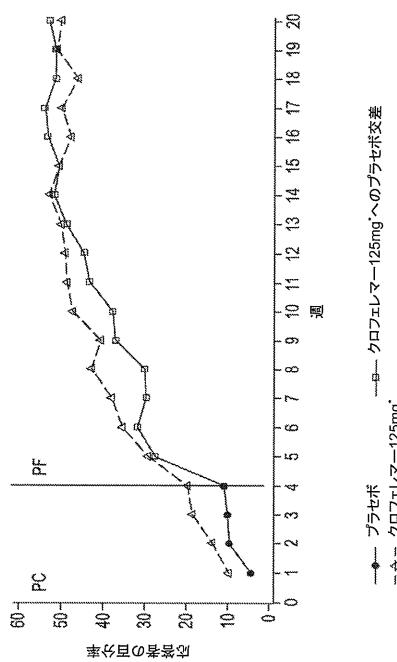
【0301】

本出願の全体にわたって引用されている全ての参考文献、特許、係属特許出願および公開特許は、参照として本明細書に明確に組み込まれる。

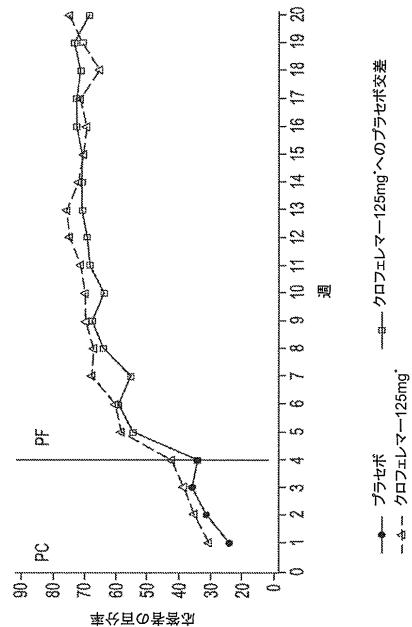
【0302】

当業者は、日常的なものを越えない実験を使用して、本明細書に記載されている発明の特定の実施形態に対する多くの同等物を認めるまたは確かめることができる。そのような同等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【図1】



【図2】



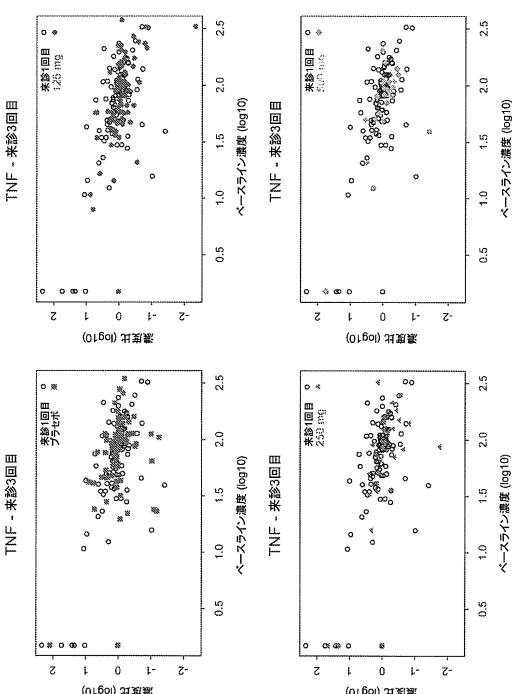
【図3】

下位集団分析-主要エンドがイント路床応答を有する対象の率  
(クロフェレマ-125mg BID対プラセバ)

下位集団	プラセバ	クロフェレマ-125mg	応答率の差(95%CI)
性別	男性	9/116	22/115 0.0124
	女性	2/22	2/21 1.0000
年齢群	<=48	7/86	0.0466
	>48	4/42	0.3502
人種	白人	5/58	0.0373
	他	6/60	0.3070
水煙吸込	<=2	9/55	0.3397
	>2	2/33	0.0260
便軟度	<=4	1/19	0.2131
HIV診断を受けたからの時間	<12年間	19/111	0.0498
	>12年間	6/88	0.4263
下痢の期間	<=2年間	4/46	0.3538
	>2年間	7/92	0.0299
HIV-1ウイルス量	<400	10/126	0.0233
CD4細胞数	<404	1/12	1.0000
	>=404	13/95	0.0233
ADMOの使用	あり	0/53	0.1887
	なし	11/85	0.0389
Ptの使用	あり	6/87	0.3065
	なし	5/50	0.0204
主要エンドポイント	全休	11/138	0.6538
	片側	24/136	0.0098*

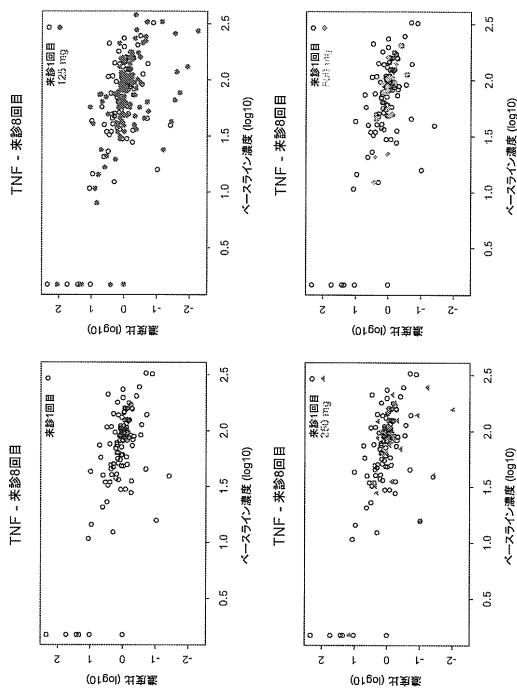
\*p値及びCIは、0.025の有意レベルでは片側であった。

【図4】

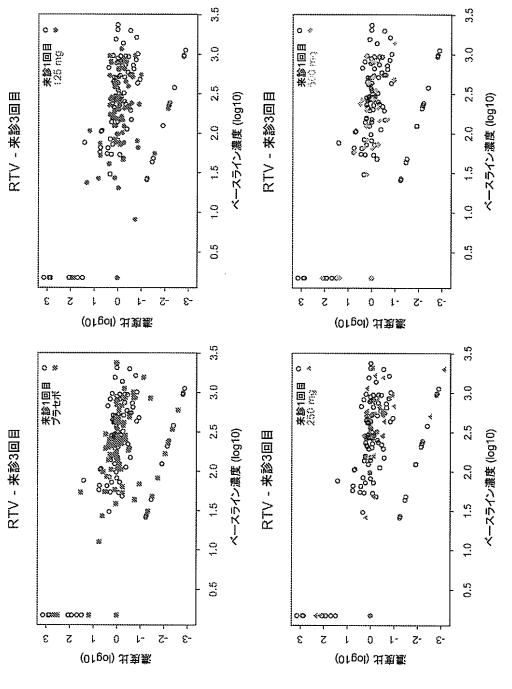


\*p &lt; 0.05

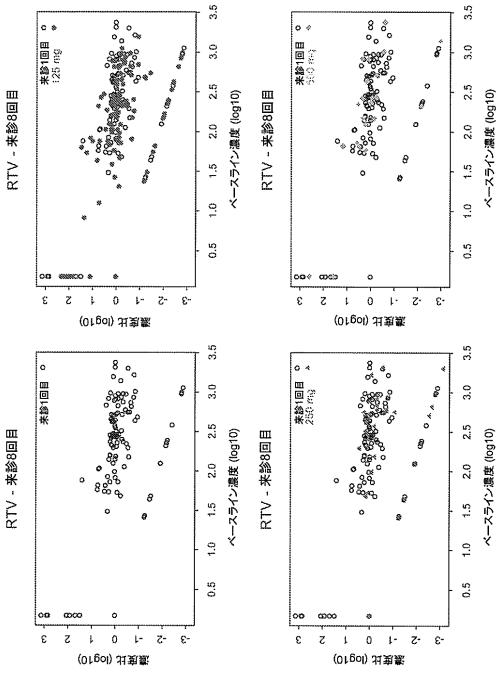
【図5】



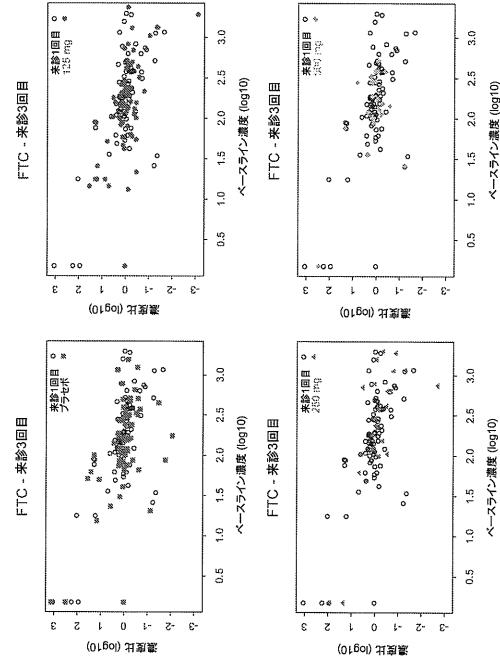
【図6】



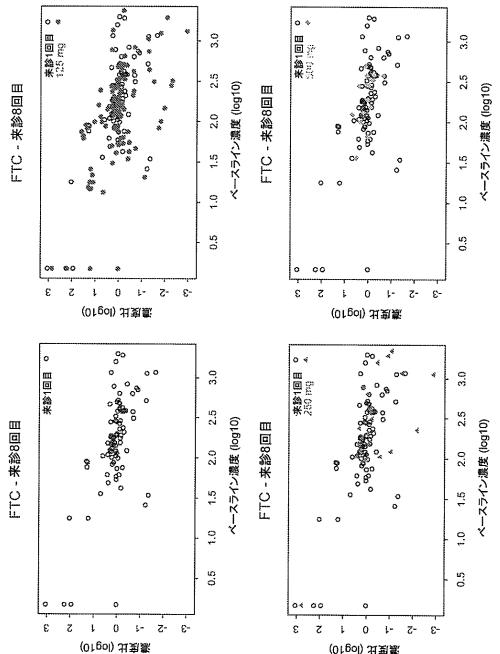
【図7】



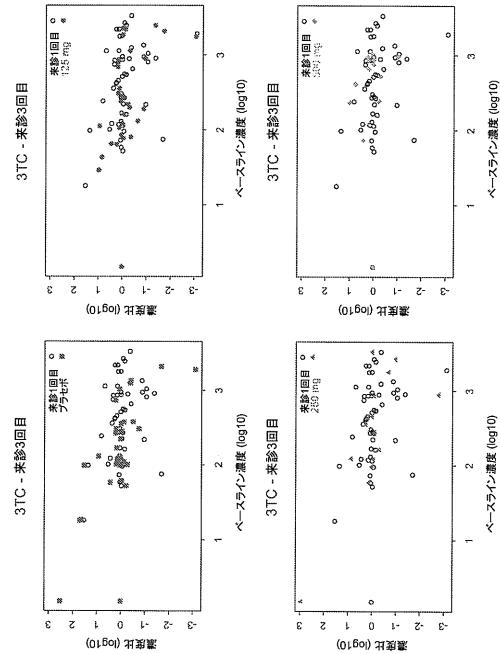
【図8】



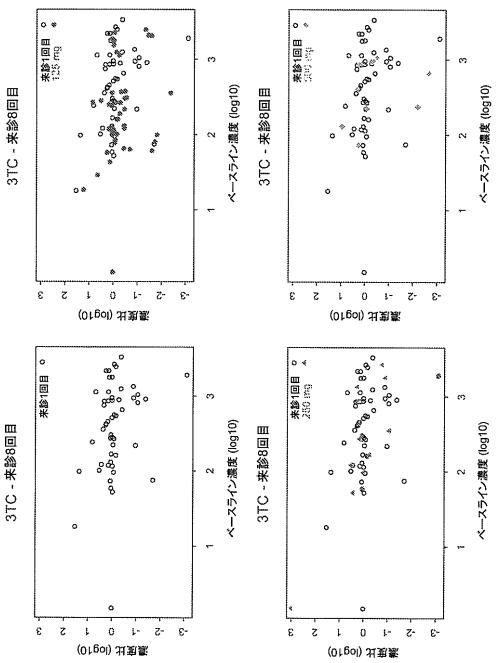
【図9】



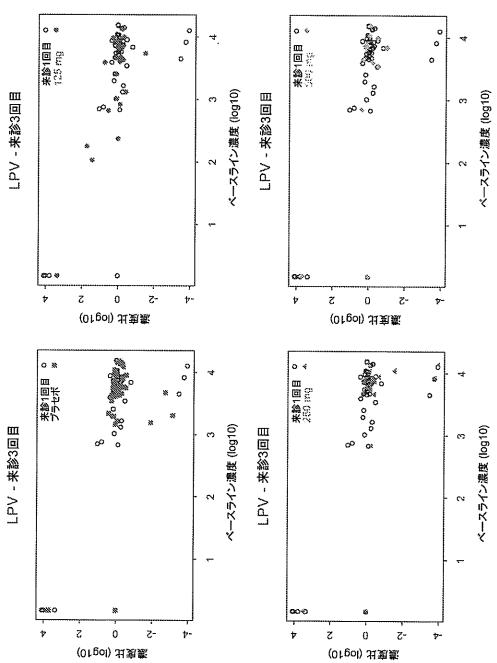
【図10】



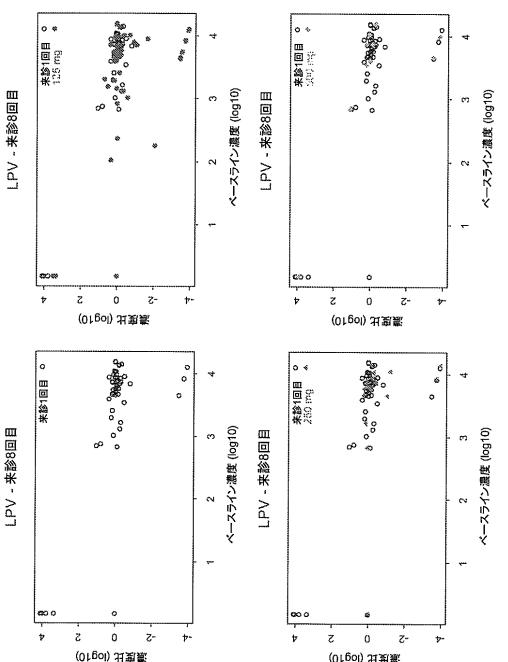
【図 1 1】



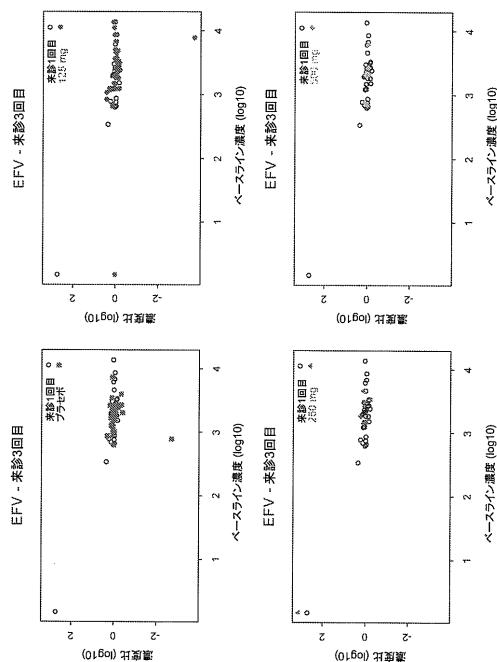
【図 1 2】



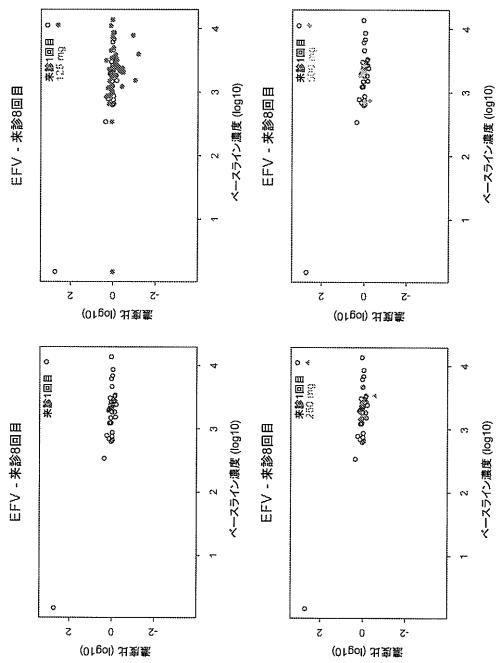
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 15】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/32395
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61P 1/00, 1/12; A61K 31/205, 31/352; A01N 37/30 (2013.01) USPC - 514/456, 451, 449 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61P 1/00, 1/12; A61K 31/205, 31/352; A01N 37/30 (2013.01) USPC: 514/456, 453, 451, 449, 183, 1		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-Grazed, US-Applications, EP-A, EP-B, WO, JP, DE-G, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); ScienceDirect; Pubmed; Google; Google Scholar; 'HIV', 'HIV associated diarrhea', 'highly active antiretroviral therapy', 'crotoslemer', 'SP-303', 'crotoslemer drug interactions'		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2012/0184805 A1 (FORBES, W et al.) July 19, 2012; paragraphs [0032], [0039], [0054], [0101]; Claims 1, 6, 8, 11-13	19-21, 23/19-21, 24/19-21, 25/19-21, 26/19-21, 27/19-21, 28/19-21, 29/19-21, 30/19-21, 31/19-21, 32/19-21, 33/19-21, 34/19-21, 35/19-21, 36/19-21, 37/19-21, 38/19-21, 39/19-21, 40/19-21, 41/19-21  1-17, 23/1-17, 24/1-17, 25/1-17, 26/1-17, 27/1-17, 28/1-17, 29/1-17, 30/1-17, 31/1-17, 32/1-17, 33/1-17, 34/1-17, 35/1-17, 36/1-17, 37/1-17, 38/1-17, 39/1-17, 40/1-17, 41/1-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  10 July 2013 (10.07.2013)	Date of mailing of the international search report  26 JUL 2013	
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/32395
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7928115 B2 (FORBES, W et al.) April 19, 2011; column 31, lines 1-2; column 61, lines 55-67 to column 62, lines 20-45	1-17, 23/1-17, 24/1-17, 25/1-17, 26/1-17, 27/1-17, 28/1-17, 29/1-17, 30/1-17, 31/1-17, 32/1-17, 33/1-17, 34/1-17, 35/1-17, 36/1-17, 37/1-17, 38/1-17, 39/1-17, 40/1-17, 41/1-17
Y	US 2011/0158942 A1 (WEBER, O et al.) June 30, 2011; paragraphs [0150], [0154]	4-14, 23/4-14, 24/4-14, 25/4-14, 26/4-14, 27/4-14, 28/4-14, 29/4-14, 30/4-14, 31/4-14, 32/4-14, 33/4-14, 34/4-14, 35/4-14, 36/4-14, 37/4-14, 38/4-14, 39/4-14, 40/4-14, 41/4-14
A	HOLODNIY, M, M.D. et al. A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study To Assess The Safety And Efficacy Of Orally Administered SP-303 For The Symptomatic Treatment Of Diarrhea In Patients With AIDS. <i>The American Journal of Gastroenterology</i> . 1999. Vol. 94, No. 11, pp 3267-3273. ISSN: 0002-9270.	1-17, 19-21, 23-41
A	MANABÉ, N et al. Emerging Pharmacologic Therapies For Irritable Bowel Syndrome. <i>Curr Gastroenterol Rep</i> . 10 August 2010. Vol. 12, No. 5, pp 408-416. DOI:10.1007/s11894-010-0124-1.	1-17, 19-21, 23-41

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2009)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US13/32395

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

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

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

-\*\*\*Please See Supplemental Page\*\*\*-

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Group I: Claims 1-17, 19-21, 23-41 (in part)

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US13/32395

## \*\*\*Continuation of Box No. III - Observations where unity of invention is lacking:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

**Group I:** Claims 1-17, 19-21 and 23-41 (in part) are directed toward a method of treating HIV-associated or highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated diarrhea in an HIV positive subject, comprising administering a composition comprising crofelemer to the subject, wherein the composition has minimal drug-drug interactions with at least one other compound concurrently administered to the subject to treat an HIV infection; wherein the composition does not significantly inhibit a CYP enzyme in vivo; wherein the composition does not significantly inhibit the activity of a drug transporter in vivo; wherein the composition does not significantly affect the efficacy of at least one other compound concurrently administered to the subject to treat an HIV infection; wherein the composition has limited systemic exposure in vivo; and wherein the composition does not provoke a significant adverse even in vivo.

**Group II:** Claims 18 and 23-41 (in part) are directed toward a method of treating HIV-associated or highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated diarrhea in an HIV positive subject, comprising: administering a composition comprising crofelemer to the subject, wherein the composition has negligible permeability as measured by in vitro permeability assays.

**Group III:** Claims 22 and 23-41 (in part) are directed toward a method of treating HIV-associated or highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated diarrhea in an HIV positive subject, comprising: administering a composition comprising crofelemer to the subject, wherein the composition does not cause deterioration of immune status in the subject.

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include a method of treating HIV-associated or highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated diarrhea in an HIV positive subject, comprising administering a composition comprising crofelemer to the subject, wherein the composition has minimal drug-drug interactions with at least one other compound concurrently administered to the subject to treat an HIV infection; wherein the composition does not significantly inhibit a CYP enzyme in vivo; wherein the composition does not significantly inhibit the activity of a drug transporter in vivo; wherein the composition does not significantly affect the efficacy of at least one other compound concurrently administered to the subject to treat an HIV infection; wherein the composition has limited systemic exposure in vivo; and wherein the composition does not provoke a significant adverse even in vivo, which are not present in Group II, Group II having special technical features including a method of treating HIV-associated or highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated diarrhea in an HIV positive subject, comprising: administering a composition comprising crofelemer to the subject, wherein the composition has negligible permeability as measured by in vitro permeability assays, which are not present in Group III, Group III having special technical features including a method of treating HIV-associated or highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated diarrhea in an HIV positive subject, comprising: administering a composition comprising crofelemer to the subject, wherein the composition does not cause deterioration of immune status in the subject.

Groups I-III share the technical features including a method of treating HIV-associated or highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated diarrhea in an HIV positive subject, comprising administering a composition comprising crofelemer to the subject.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2012/0184605 A1 to Forbes, et al. (hereinafter 'Forbes'). Forbes discloses a method of treating HIV-associated (abstract; Claim 1) or highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated diarrhea (abstract; Claim 1)) in an HIV positive subject (Claim 1), comprising administering a composition comprising crofelemer to the subject (abstract; Claim 1).

Since none of the special technical features of the Groups I-III inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Forbes reference, unity of invention is lacking.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/635 (2006.01)	A 6 1 K 31/635	

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

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100180932

弁理士 和田 洋子

(72)発明者 ゴールデン , パム

アメリカ合衆国 27713 ノースカロライナ州 , ダラム , フォンタナ コート 5

(72)発明者 フォーブス , ウィリアム

アメリカ合衆国 27614 ノースカロライナ州 , ローリー , ヘイドン コート 1008

(72)発明者 ボーテイ , イノック

アメリカ合衆国 27517 ノースカロライナ州 , チャペル ヒル , オコイー フォールズ ドライブ 225

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA22 NA05 ZB332 ZC202

4C086 BC42 BC82 DA20 DA38 FA02 FA06 GA05 GA07 GA10 GA16  
GA17 NA05 ZA73 ZB33 ZC55