

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6073202号  
(P6073202)

(45) 発行日 平成29年2月1日(2017.2.1)

(24) 登録日 平成29年1月13日(2017.1.13)

|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| (51) Int. Cl.                   | F 1                 |
| <b>A 6 1 K 31/196 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/196      |
| <b>A 6 1 P 31/12 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 31/12       |
| <b>A 6 1 P 31/16 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 31/16       |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |

請求項の数 7 外国語出願 (全 39 頁)

|              |                                  |           |   |
|--------------|----------------------------------|-----------|---|
| (21) 出願番号    | 特願2013-174479 (P2013-174479)     | (73) 特許権者 | 507141273                                       |
| (22) 出願日     | 平成25年8月26日 (2013. 8. 26)         |           | バイオクライスト ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド               |
| (62) 分割の表示   | 特願2008-554421 (P2008-554421) の分割 |           | アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27703, ダーラム, エンペラー プールバード 4505 |
| 原出願日         | 平成19年2月12日 (2007. 2. 12)         | (74) 代理人  | 100078282                                       |
| (65) 公開番号    | 特開2013-256527 (P2013-256527A)    |           | 弁理士 山本 秀策                                       |
| (43) 公開日     | 平成25年12月26日 (2013. 12. 26)       | (74) 代理人  | 100113413                                       |
| 審査請求日        | 平成25年8月26日 (2013. 8. 26)         |           | 弁理士 森下 夏樹                                       |
| 審判番号         | 不服2015-13076 (P2015-13076/J1)    | (72) 発明者  | ヤーラガッダ スドハカラ バブ                                 |
| 審判請求日        | 平成27年7月9日 (2015. 7. 9)           |           | アメリカ合衆国 アラバマ 35226, バーミングハム, ストロールウェイ ドライブ 2441 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/772, 748                      |           |   |
| (32) 優先日     | 平成18年2月13日 (2006. 2. 13)         |           |   |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                          |           |   |
| (31) 優先権主張番号 | PCT/US2006/013535                |           |   |
| (32) 優先日     | 平成18年4月12日 (2006. 4. 12)         |           |   |
| (33) 優先権主張国  | 米国 (US)                          |           |   |

最終頁に続く

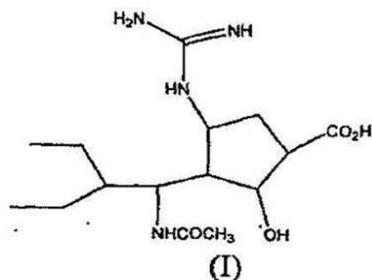
(54) 【発明の名称】 静脈におけるウイルスの治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトのインフルエンザウイルス感染を治療するための組成物であって、効果的な抗インフルエンザウイルス活性を有する量の式 I の化合物、

【化 1】

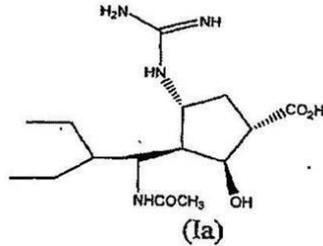


またはその医薬的に許容可能な塩を含み、該組成物は、単回の静脈内投与で該効果的な抗インフルエンザウイルス活性を有する量が該ヒトに投与されることを特徴とする、ノイラミニダーゼ阻害作用を有する組成物。

【請求項 2】

前記式 I の化合物またはその医薬的に許容可能な塩は、式 I a の化合物、

## 【化 2】



またはその医薬的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の組成物。

10

## 【請求項 3】

前記インフルエンザウイルス感染は A 型インフルエンザ感染または B 型インフルエンザ感染である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記効果的な抗インフルエンザウイルス活性を有する量は最大 600 mg である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記効果的な抗インフルエンザウイルス活性を有する量は最大 300 mg である、請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記組成物の投与から 12 時間後の前記化合物の血漿濃度は、前記インフルエンザウイルス感染の原因となる前記インフルエンザウイルスの  $IC_{50}$  よりも高値を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

## 【請求項 7】

前記組成物の投与から 24 時間後の前記化合物の血漿濃度は、前記インフルエンザウイルス感染の原因となる前記インフルエンザウイルスの  $IC_{50}$  よりも高値を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

30

(関連出願)

本特許文書は、2006年2月13日出願の米国仮特許出願第60/772,748号および2006年4月12日出願の国際出願第PCT/US2006/013535号の優先権の利益を主張し、これらの出願を本明細書中で参考として援用する。

## 【背景技術】

## 【0002】

インフルエンザウイルスに対して用いられるノイラミニダーゼ阻害薬であるペラミビルは、*in vitro* および実験的に感染させたマウスにおいて、インフルエンザウイルスに対して著しい活性を有する (Govorkova et al., の非特許文献 1、Smeets et al., の非特許文献 2)。本薬剤を用いた臨床試験において、ヒト対して数日間経口投与した後に示されたインフルエンザ感染症に対する治療効果は、残念ながら最適なものとは言えなかった。現在、ヒトのウイルス感染 (例、インフルエンザ感染) の治療に有用な方法および製剤が必要とされている。

40

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0003】

【非特許文献 1】 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45 (10), 2723 - 2732 (2001)

【非特許文献 2】 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45 (3), 743 - 748 (2001)

50

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

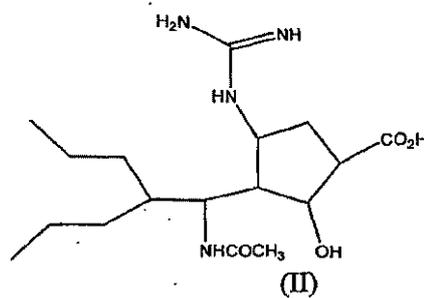
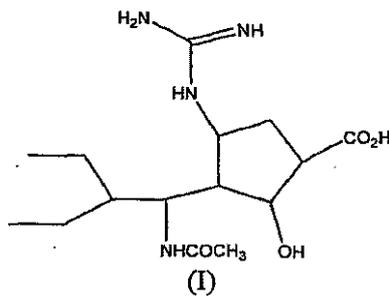
マウスに対するペラミビルの単回静脈内投与がインフルエンザの治療に有効であることが予想外に明らかになった。これらの知見が予想せぬことであったのは、化合物の単回投与が非常に効果的であったということに加えて、低用量の化合物を用いることで効果的な治療が提供されるということが明らかになったためである。複数回投与が必要な場合に持ち上がる患者の服薬遵守の問題が単回投与の場合には最小限に抑えられることから、単回投与で治療上有用な効果を得る能力はとりわけ重要である。さらに、低用量投与は、これを行うことで費用と副作用の可能性が大幅に減少するので重要である。ヒトに対してペラミビルを静脈内注射および筋肉内注射することで、血漿ペラミビル濃度が高値となり、半減期が延長するという発見も予想外であった。

10

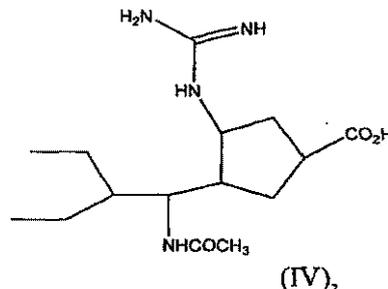
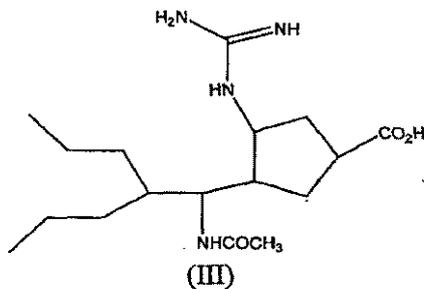
従って、本発明の一実施形態はヒトのウイルス感染（例、インフルエンザ感染）を治療する方法を提供し、本方法は、効果的な抗ウイルス活性を有する量の式 I、II、III、または IV の化合物、

## 【0005】

## 【化22】



20



30

またはこれらの医薬的に許容可能な塩を静脈内経路によってヒトに投与するステップを含む。

## 【0006】

本発明は、ヒト体内のノイラミニダーゼを阻害する方法も提供し、本方法は、効果的な阻害活性を持つ量の式 I、II、III、または IV の化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩を静脈内経路によってヒトに投与するステップを含む。

40

## 【0007】

本発明は、最大約 400 mg の式 I、II、III、または IV の化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩を含む、ヒトへの静脈内投与に適した単位投薬形態も提供する。

## 【0008】

本発明は、最大約 1,000 mg（例、最大約 800、600、500、400、300、200、150、100、または 75 mg）の式 I、II、III、または IV の化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩を含む、ヒトへの静脈内投与に適した単位投薬形態も提供する。

## 【0009】

50

本発明は、包装材料 (packaging material)、式 I、II、III、または IV の化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩、ならびに静脈内経路によって化合物をヒトへ投与するための手順書を含むキットも提供する。

【0010】

本発明は、感染の臨床症状を呈するグループの各メンバーに対して薬剤の投与を静脈内注射で行うことによる、インフルエンザウイルスの源に暴露された哺乳動物のグループの平均寿命の延長、または死亡率の低下を目的とする静脈内注射に用いる薬剤の製造における、式 I、II、III、または IV の化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用も提供する。

【0011】

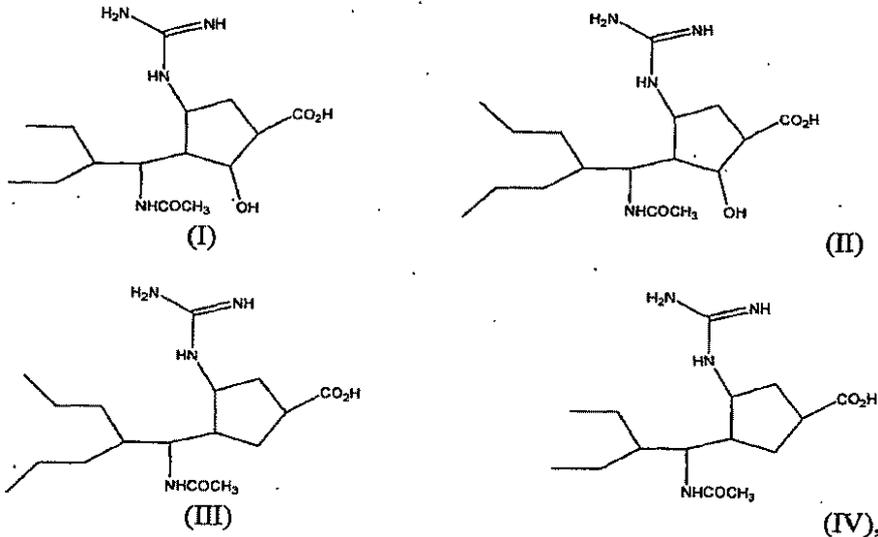
本発明は、グループの各メンバーに対して薬剤の投与を静脈内注射で行うことによる、インフルエンザウイルスの源に暴露された哺乳動物のグループの平均寿命の延長、または死亡率の低下を目的とする静脈内注射に用いる薬剤の製造における、式 I、II、III、または IV の化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用も提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

ヒトのウイルス感染を治療するための方法であって、効果的な抗ウイルス活性を有する量の式 I、II、III、または IV の化合物、

【化 1】

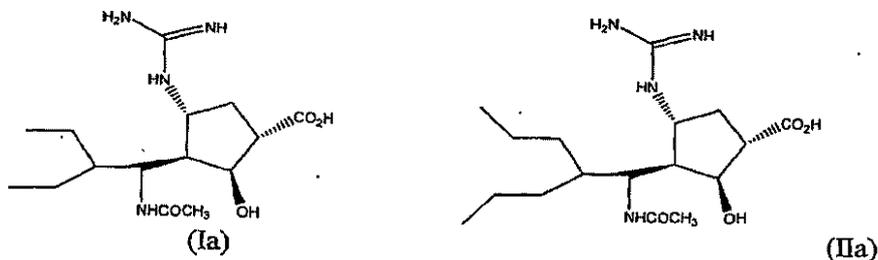


またはこれらの医薬的に許容可能な塩を静脈内経路によって該ヒトに投与するステップを含む、方法。

(項目 2)

前記式 I、II、III、または IV の化合物は、式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、

【化 2】



10

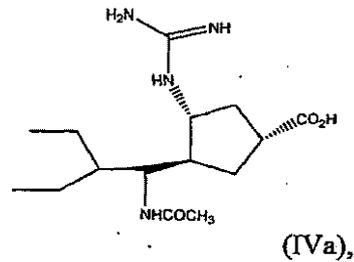
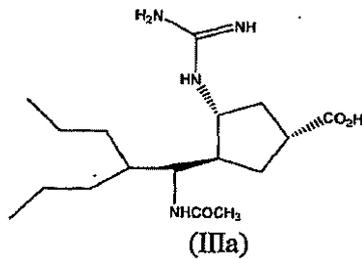
20

30

40

50

## 【化 3】



10

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記ウイルス感染はインフルエンザ感染である、項目 1 または 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記ウイルス感染は A 型インフルエンザ感染または B 型インフルエンザ感染である、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記ウイルス感染は、式  $H_x N_y$  で表され、式中、 $X$  は 1 ~ 16 の整数であり、 $Y$  は 1 ~ 9 の整数であるウイルス株によって引き起こされる、項目 1 または 2 に記載の方法。

20

(項目 6)

前記インフルエンザは H 3 N 2 型インフルエンザ、H 1 N 1 型インフルエンザ、H 5 N 1 型インフルエンザ、鳥インフルエンザ、または季節性インフルエンザである、項目 3 に記載の方法。

(項目 7)

前記効果的な抗ウイルス活性を有する量は最大約 800 mg である、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8)

前記効果的な抗ウイルス活性を有する量は最大約 400 mg である、項目 7 に記載の方法。

30

(項目 9)

前記効果的な抗ウイルス活性を有する量は最大約 300 mg である、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記効果的な抗ウイルス活性を有する量は最大約 200 mg である、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

単回の静脈内投与で前記効果的な用量の全量が投与される、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(項目 12)

複数回の静脈内投与で前記効果的な用量の全量が投与される、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 13)

式 Ia の化合物、またはこの医薬的に許容可能な塩が投与される、項目 2 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 14)

前記化合物の投与から 12 時間後の前記化合物の血漿濃度は、前記ウイルス感染の原因となる前記ウイルスの  $IC_{50}$  よりも高値を示す、項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の

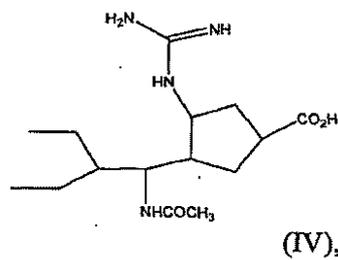
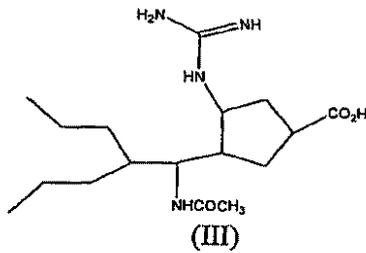
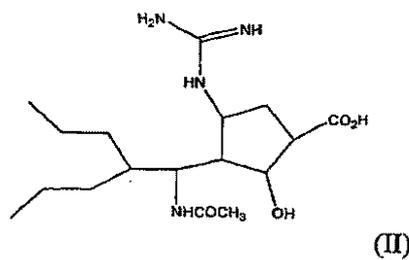
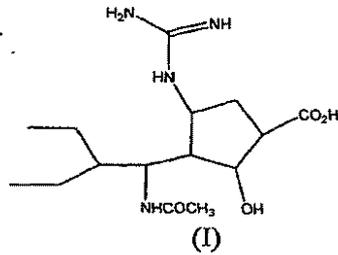
50

方法。

(項目 15)

ヒト体内でノイラミニダーゼを阻害する方法であって、効果的な阻害活性を有する量の式 I、II、III、または IV の化合物、

【化 4】



10

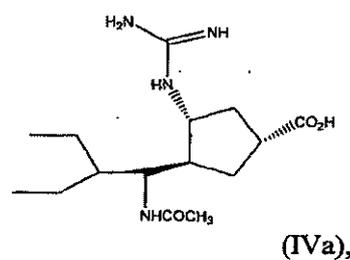
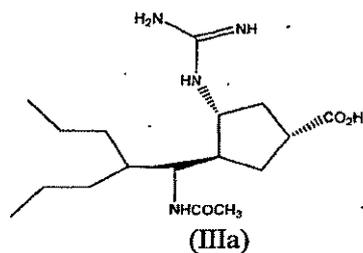
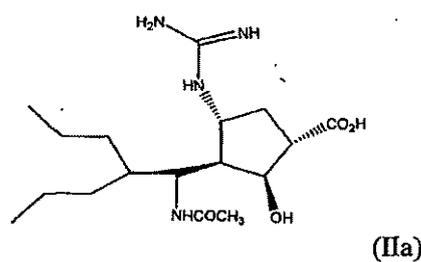
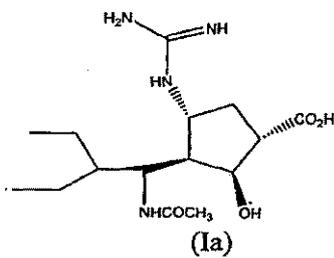
20

またはこれらの医薬的に許容可能な塩を静脈内経路によって該ヒトに投与するステップを含む、方法。

(項目 16)

前記式 I、II、III、または IV の化合物は、式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、

【化 5】



30

40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記効果的な阻害活性を有する量は最大約 800 mg である、項目 15 または 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記効果的な阻害活性を有する量は最大約 400 mg である、項目 17 に記載の方法。

50

(項目 19)

前記効果的な阻害活性を有する量は最大約 300 mg である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記効果的な阻害活性を有する量は最大約 200 mg である、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

単回の静脈内投与で前記効果的な阻害活性を有する量の全量が投与される、項目 15 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 22)

複数回の静脈内投与で前記効果的な阻害活性を有する量の全量が投与される、項目 15 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 23)

式 I a の化合物、またはこの医薬的に許容可能な塩が投与される、項目 16 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 24)

ノイラミニダーゼ阻害薬を前記ヒトに経口投与するステップをさらに含む、項目 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 25)

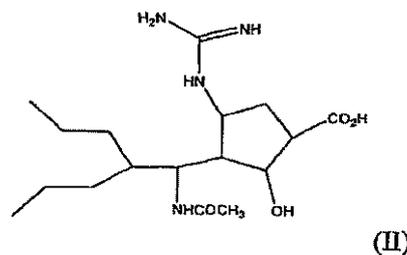
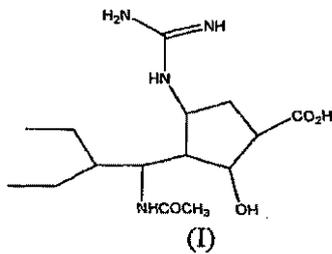
経口投与される前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、カルボン酸オセルタミビルである、項目 24 に記載の方法。

(項目 26)

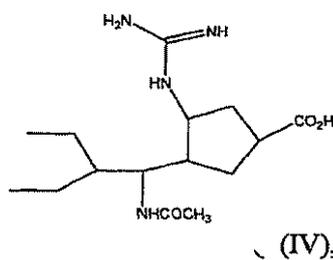
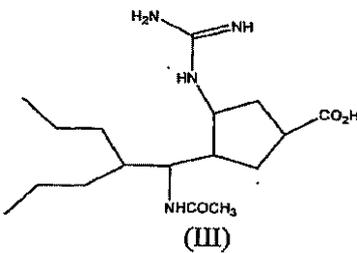
経口投与される前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式 I、II、III、または IV の化合物、

20

## 【化 6】



30



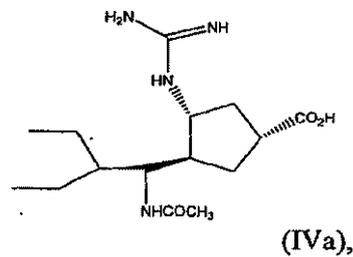
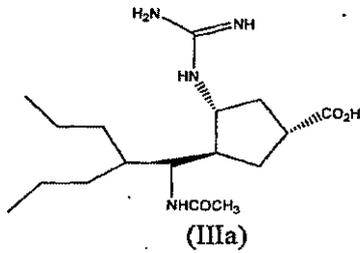
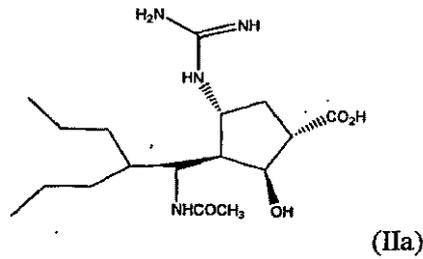
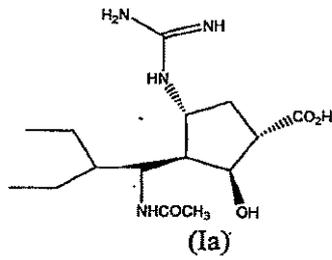
またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目 24 に記載の方法。

40

(項目 27)

経口投与される前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式 I a、II a、III a、または IV a の化合物、

## 【化7】



10

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目24に記載の方法。

(項目28)

経口投与される前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式Iaの化合物、またはこれの医薬的に許容可能な塩である、項目27に記載の方法。

20

(項目29)

経口投与される前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、最大20日間投与される、項目24~28のいずれか1項に記載の方法。

(項目30)

経口投与される前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、最大10日間投与される、項目29に記載の方法。

(項目31)

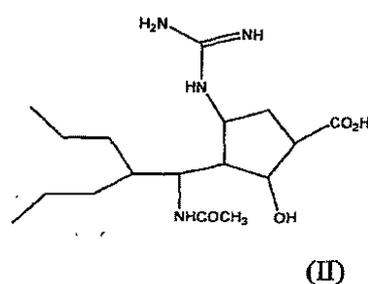
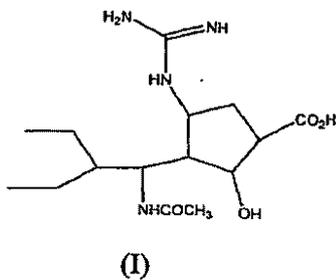
経口投与される前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、最大5日間投与される、項目30に記載の方法。

30

(項目32)

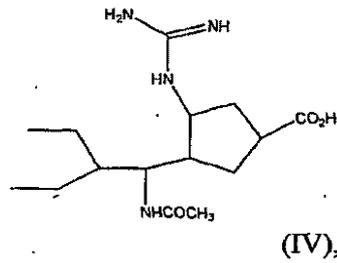
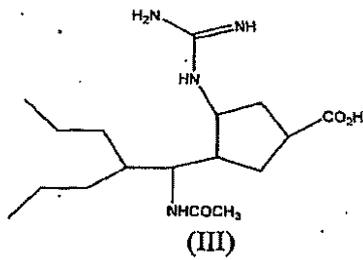
ヒトへの静脈内投与に適した単位投薬形態であって、最大約800mgの式I、II、III、またはIVの化合物、

## 【化8】



40

## 【化 9】



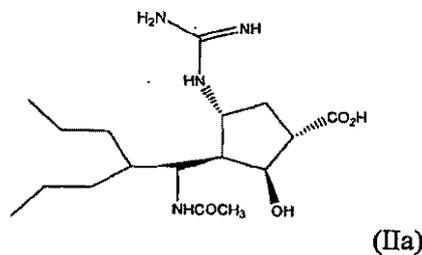
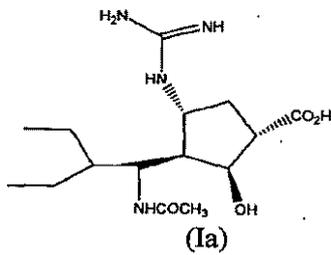
10

またはこれらの医薬的に許容可能な塩を含む、単位投薬形態。

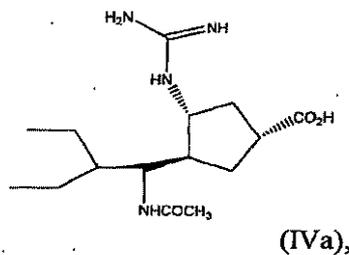
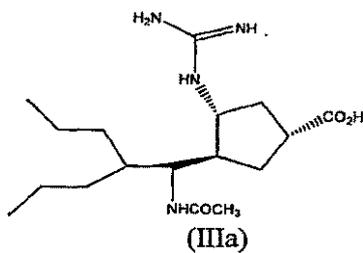
(項目 3 3)

前記式 I、II、III、または IV の化合物は、式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、

## 【化 10】



20



30

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目 3 2 に記載の単位投薬形態。

(項目 3 4)

最大約 400 mg の前記化合物または塩を含む、項目 3 2 または 3 3 に記載の単位投薬形態。

40

(項目 3 5)

最大約 300 mg の前記化合物または塩を含む、項目 3 4 に記載の単位投薬形態。

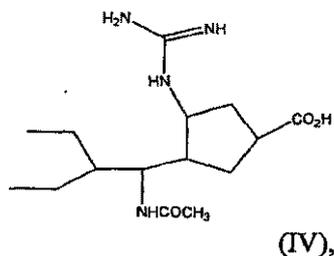
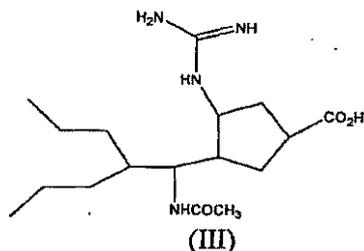
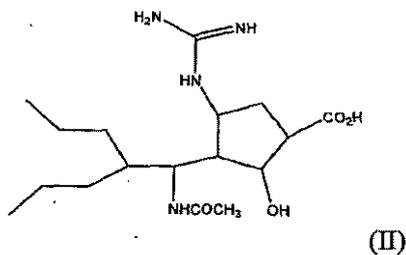
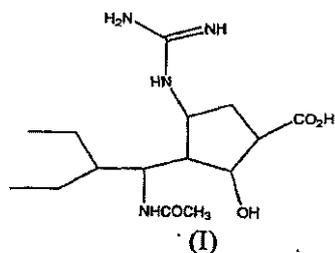
(項目 3 6)

最大約 200 mg の前記化合物または塩を含む、項目 3 5 に記載の単位投薬形態。

(項目 3 7)

包装材料、式 I、II、III、または IV の化合物、

## 【化 1 1】



10

またはこれらの医薬的に許容可能な塩、ならびに静脈内経路によって該化合物をヒトに投与する際の手順書を含む、キット。

20

(項目 3 8)

前記化合物は、静脈内投与に適した製剤中に提供される、項目 3 7 に記載のキット。

(項目 3 9)

最大約 8 0 0 m g の前記化合物または塩を含む、項目 3 7 または 3 8 に記載のキット。

(項目 4 0)

最大約 4 0 0 m g の前記化合物または塩を含む、項目 3 9 に記載のキット。

(項目 4 1)

最大約 3 0 0 m g の前記化合物または塩を含む、項目 4 0 に記載のキット。

(項目 4 2)

最大約 2 0 0 m g の前記化合物または塩を含む、項目 4 1 に記載のキット。

30

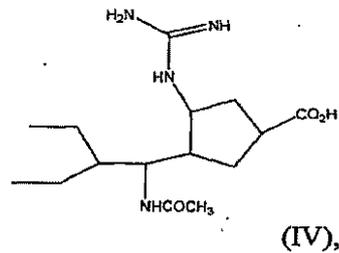
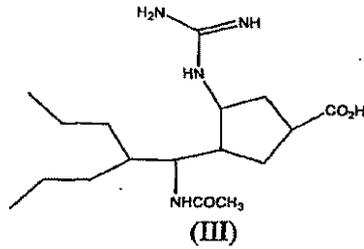
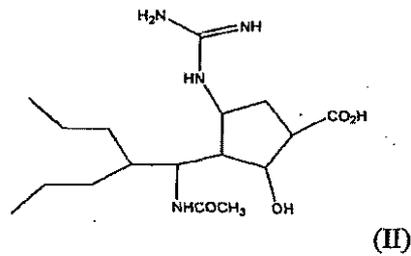
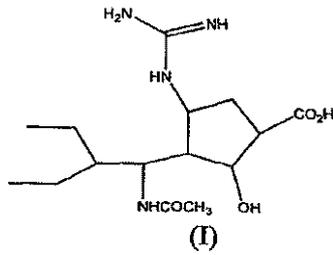
(項目 4 3)

包装材料、項目 3 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の単位投薬形態、ならびに静脈内経路によって前記化合物をヒトに投与する際の手順書を含む、キット。

(項目 4 4)

式 I、II、III、または IV の化合物、

## 【化 1 2】



10

またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用であって、

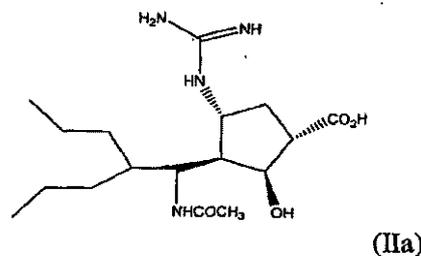
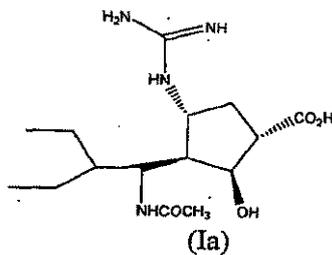
インフルエンザウイルスの感染源に暴露された哺乳動物のグループの平均寿命の延長、または死亡率の低下を目的とする静脈内注射に用いられる薬剤の製造における使用であって、感染の臨床症状を呈する該グループの各メンバーに対して静脈内注射で該薬剤を投与する、使用。

20

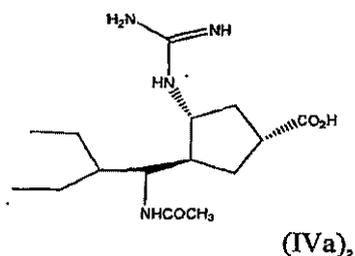
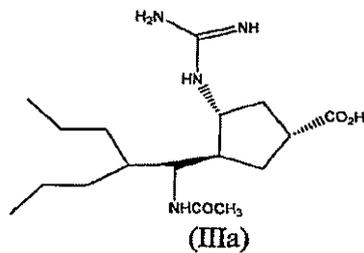
(項目 4 5)

前記式 I、II、III、または IV の化合物は、式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、

## 【化 1 3】



30



40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目 4 4 に記載の使用。

(項目 4 6)

前記インフルエンザウイルスは、鳥インフルエンザウイルスである、項目 4 4 または 4 5 に記載の使用。

(項目 4 7)

前記インフルエンザウイルスは、A 型インフルエンザウイルスまたは B 型インフルエンザウイルスである、項目 4 4 または 4 5 に記載の使用。

50

(項目48)

前記インフルエンザウイルスは、H5N1型、またはその変異株である、項目44または45に記載の使用。

(項目49)

前記インフルエンザウイルスは、式 $H_x N_y$ で表されるウイルス株であり、式中、Xは1～16の整数であり、Yは1～9の整数である、項目44または45に記載の使用。

(項目50)

前記インフルエンザウイルスはH3N2型インフルエンザウイルス、H1N1型インフルエンザウイルス、H5N1型インフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス、または季節性インフルエンザウイルスである、項目44または45に記載の使用。

10

(項目51)

感染症状を呈する前記グループの各メンバーに対して、前記薬剤の静脈内投与が1回だけ行われる、項目44～50のいずれか1項に記載の使用。

(項目52)

感染症状を呈する前記グループの各メンバーに対して、前記薬剤の静脈内投与が複数回行われる、項目44～50のいずれか1項に記載の使用。

(項目53)

哺乳動物のグループの平均寿命の延長または死亡率の低下を目的とする使用であって、感染の臨床症状を呈する前記グループのメンバーは、ノイラミニダーゼ阻害薬の経口投与による治療を受ける、項目44～52のいずれか1項に記載の使用。

20

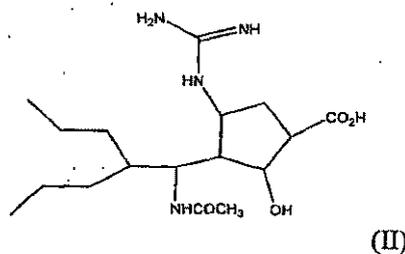
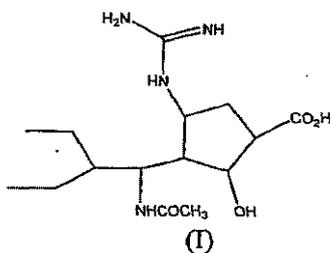
(項目54)

前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、カルボン酸オセルタミビルである、項目53に記載の使用。

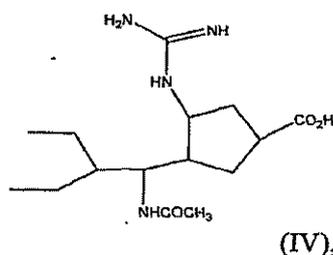
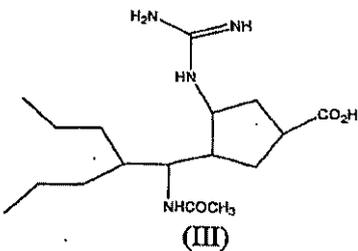
(項目55)

前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式I、II、III、またはIVの化合物、

【化14】



30



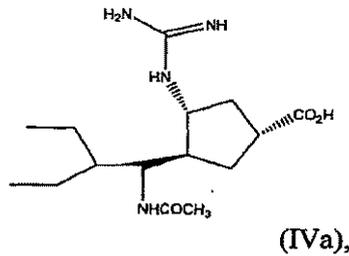
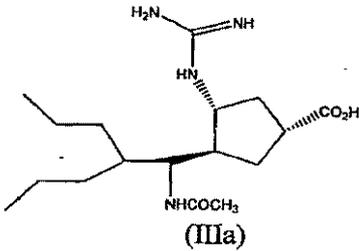
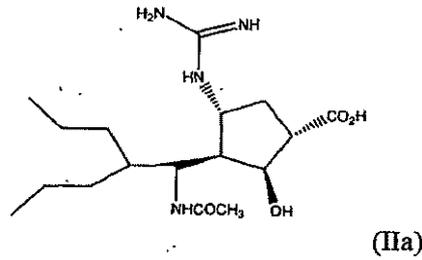
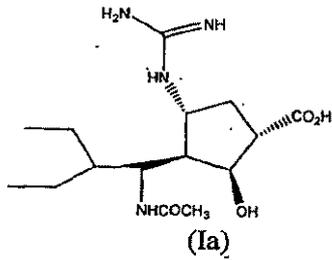
40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目53に記載の使用。

(項目56)

前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式Ia、IIa、IIIa、またはIVaの化合物、

【化15】



10

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目53に記載の使用。

(項目57)

20

前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式Iaの化合物、またはこれの医薬的に許容可能な塩である、項目56に記載の使用。

(項目58)

前記ウイルスの感染源は感染した鳥である、項目44~57のいずれか1項に記載の使用。

(項目59)

前記ウイルスの感染源は感染症状を呈する哺乳動物である、項目44~57のいずれか1項に記載の使用。

(項目60)

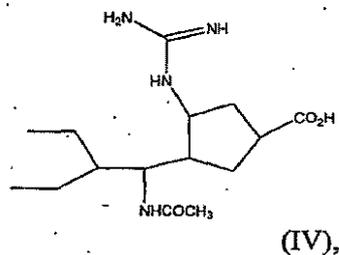
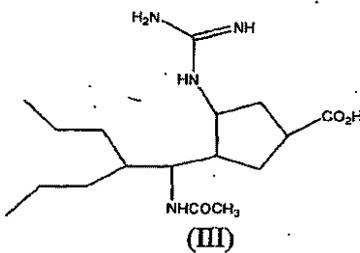
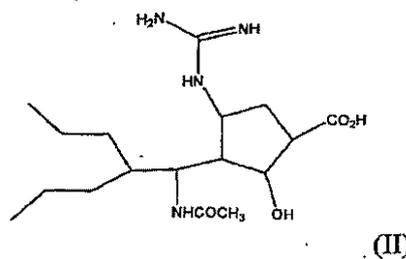
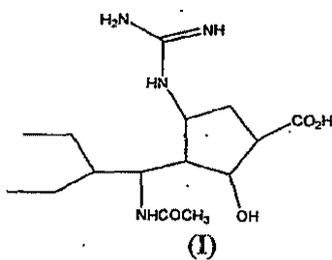
死亡率の低下を目的とする、項目44~59のいずれか1項に記載の使用。

30

(項目61)

式I、II、III、またはIVの化合物、

【化16】



40

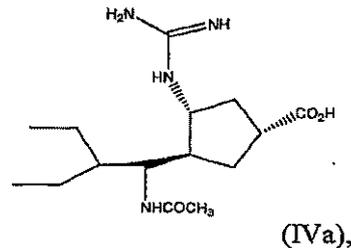
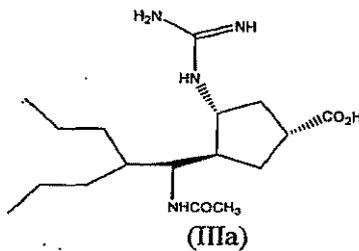
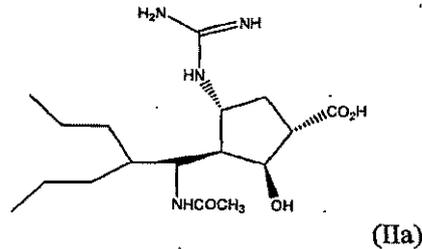
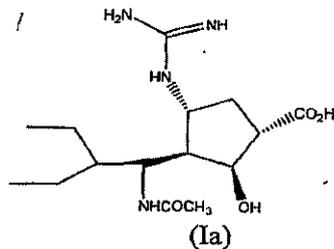
50

またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用であって、  
 インフルエンザウイルスの感染源に暴露された哺乳動物のグループの平均寿命の延長、または死亡率の低下を目的とする静脈内注射に用いられる薬剤の製造における使用であって、  
 該グループの各メンバーに対して静脈内注射で該薬剤を投与する、使用。

(項目 6 2)

前記式 I、II、III、または IV の化合物は、式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、

【化 17】



10

20

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目 6 1 に記載の使用。

(項目 6 3)

前記インフルエンザウイルスは、鳥インフルエンザウイルスである、項目 6 1 または 6 2 に記載の使用。

(項目 6 4)

前記鳥インフルエンザウイルスは、H5N1 型、またはその変異株である、項目 6 3 に記載の使用。

(項目 6 5)

前記インフルエンザウイルスは、式  $H_x N_y$  で表されるウイルス株であり、式中、X は 1 ~ 16 の整数であり、Y は 1 ~ 9 の整数である、項目 6 1 または 6 2 に記載の使用。

(項目 6 6)

前記インフルエンザウイルスは、A 型インフルエンザウイルスまたは B 型インフルエンザウイルスである、項目 6 1 または 6 2 に記載の使用。

(項目 6 7)

前記インフルエンザウイルスは H3N2 型インフルエンザウイルス、H1N1 型インフルエンザウイルス、H5N1 型インフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス、または季節性インフルエンザウイルスである、項目 6 1 または 6 2 に記載の使用。

(項目 6 8)

前記グループの各メンバーに対して、前記薬剤の静脈内投与が 1 回だけ行われる、項目 6 1 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 6 9)

前記グループの各メンバーに対して、前記薬剤の静脈内投与が複数回行われる、項目 6 1 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 7 0)

哺乳動物のグループの寿命の延長または死亡率の低下を目的とする使用であって、前記グループのメンバーは、ノイラミニダーゼ阻害薬の経口投与による治療を受ける、項目 6

30

40

50

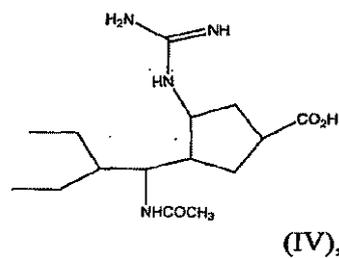
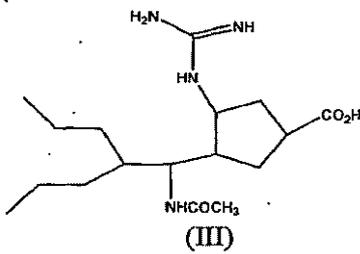
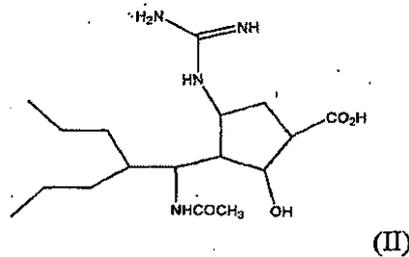
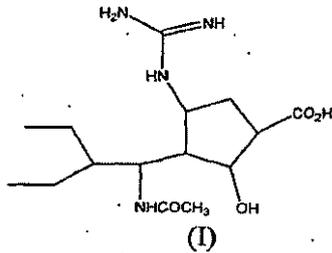
1 ~ 69 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 71)

前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、カルボン酸オセルタミビルである、項目 70 に記載の使用。

(項目 72)

前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式 I、II、III、または IV の化合物、  
【化 18】



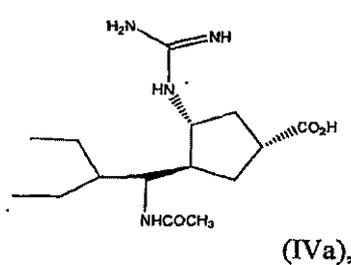
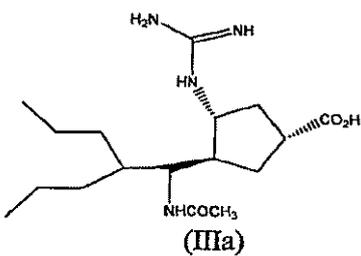
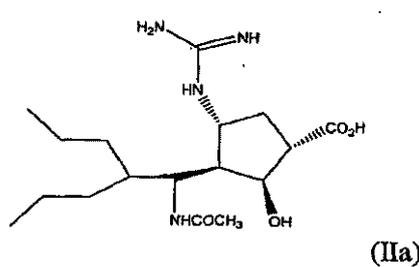
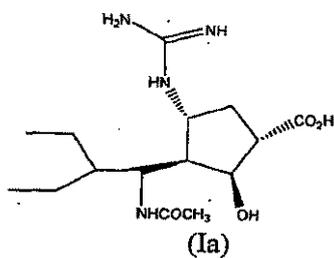
10

20

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目 70 に記載の使用。

(項目 73)

前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、  
【化 19】



30

40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である、項目 70 に記載の使用。

(項目 74)

前記ノイラミニダーゼ阻害薬は、式 Ia の化合物、またはこれの医薬的に許容可能な塩である、項目 73 に記載の使用。

(項目 75)

50

前記ウイルスの感染源は感染した鳥である、項目 6 1 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 7 6)

前記ウイルスの感染源は感染症状を呈する哺乳動物である、項目 6 1 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 7 7)

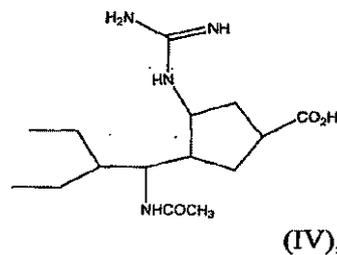
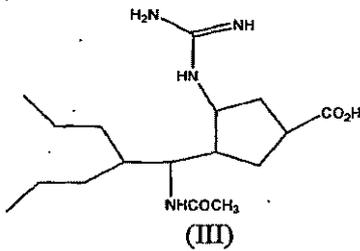
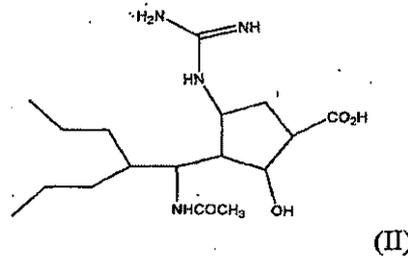
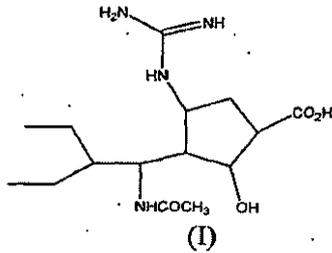
死亡率の低下を目的とする、項目 6 1 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 7 8)

式 I、II、III、または IV の化合物、

【化 2 0】

10



20

またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用であって、

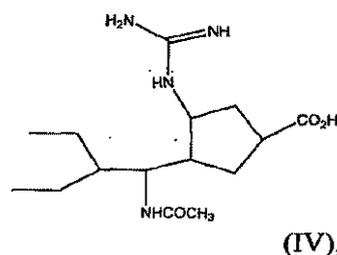
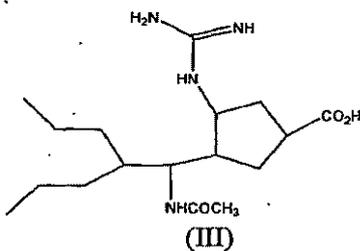
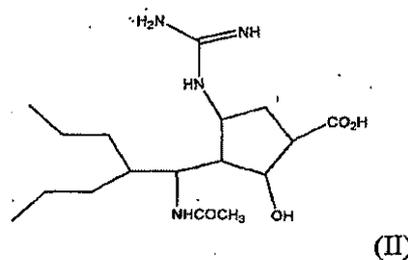
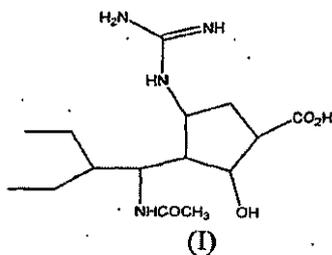
ヒトにおいてウイルスの治療に効果的な該化合物の血漿濃度を達成することを目的とする静脈内注射に用いられる薬剤の製造における使用であって、該ヒトに対して静脈内注射で該薬剤を投与する、使用。

30

(項目 7 9)

式 I、II、III、または IV の化合物、

【化 2 1】



40

50

またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用であって、  
ヒトにおいてウイルスの治療に効果的な該化合物の血漿濃度を達成することを目的とする  
筋肉内注射に用いられる薬剤の製造における使用であって、該ヒトに対して筋肉内注射で  
該薬剤を投与する、使用。

(項目 80)

前記化合物の注射から 12 時間後の前記化合物の血漿濃度は、前記ウイルスの  $IC_{50}$   
より高値を示す、項目 78 または 79 に記載の使用。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】図 1 は、健康なボランティアの人に対しペラミビルを 15 分間静脈内注入した後の、血漿ペラミビル濃度の時間曲線を示す。

【図 2】図 2 は、健康なボランティアの人に対しペラミビルを筋肉内注射した後の、血漿ペラミビル濃度の時間曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

インフルエンザウイルスに対して用いられるノイラミニダーゼ阻害薬であるペラミビルは、*in vitro* および実験的に感染させたマウスにおいて、インフルエンザウイルスに対して著しい活性を有することがこれまでに示されている。(Govorkova et al., (2001)、Smeets et al., (2001))。残念ながら、  
 本薬剤を用いた臨床試験で示されたヒトのインフルエンザに対する阻害効果は十分ではなかった。こうした不十分な効果は、患者に対する 1 日 1 回の経口投与では薬剤が十分に吸収されないことに起因する。

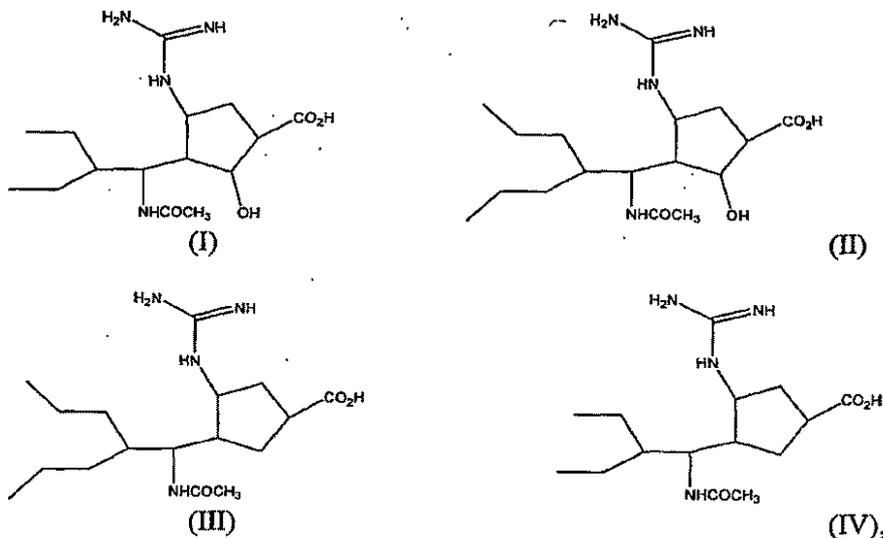
ペラミビルは、マウスに静脈内投与 (i.v.) された場合に十分に吸収されること、また血漿中の化合物の濃度が少なくとも 6 時間にわたって比較的高値で維持されることが明らかになっている。本明細書に示した一連の実験では、ペラミビルの静脈内投与による単回治療が、インフルエンザウイルスに感染させたマウスを保護することが示される。

【0014】

従って、本発明の特定の実施形態は、ヒトのウイルス感染を治療する方法を提供し、本方法は、効果的な抗ウイルス活性を有する量の式 I、II、III、または IV の化合物

【0015】

【化 23】



またはこれらの医薬的に許容可能な塩を静脈内経路によってヒトに投与するステップを含

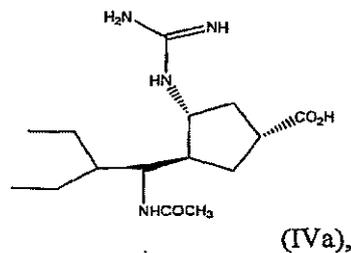
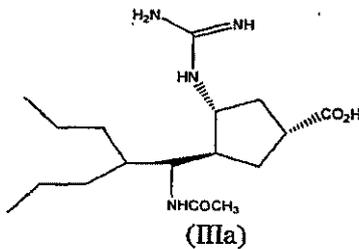
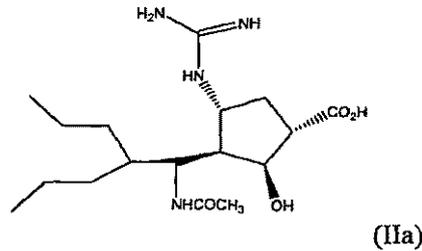
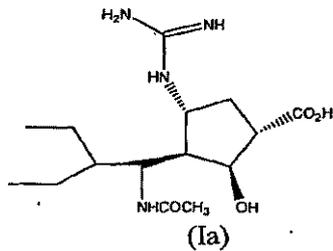
む。

【0016】

特定の実施形態においては、式 I、II、III、または IV の化合物は、式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、

【0017】

【化24】



10

20

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

【0018】

特定の実施形態においては、ウイルス感染はインフルエンザ感染である。特定の実施形態においては、ウイルス感染はA型インフルエンザ感染またはB型インフルエンザ感染である。特定の実施形態においては、ウイルス感染は式  $H_x N_y$  で表されるウイルス株によって引き起こされ、式中、Xは1~16の整数であり、Yは1~9の整数である。特定の実施形態においては、インフルエンザはH3N2型、H1N1型、H5N1型、鳥インフルエンザ、または季節性インフルエンザである。

【0019】

特定の実施形態においては、効果的な抗ウイルス活性を有する量は最大約800mgである。特定の実施形態においては、効果的な抗ウイルス活性を有する量は最大約400mgである。特定の実施形態においては、効果的な抗ウイルス活性を有する量は最大約300mgである。特定の実施形態においては、効果的な抗ウイルス活性を有する量は最大約200mgである。

【0020】

特定の実施形態においては、単回の静脈内投与で効果的な用量の全量が投与される。特定の実施形態においては、複数回の静脈内投与で効果的な用量の全量が投与される。

【0021】

特定の実施形態においては、式 Ia の化合物、またはその医薬的に許容可能な塩が投与される。

【0022】

特定の実施形態においては、化合物の投与から12時間後の化合物の血漿濃度は、ウイルス感染の原因となるウイルスの  $IC_{50}$  より高値を示す。

【0023】

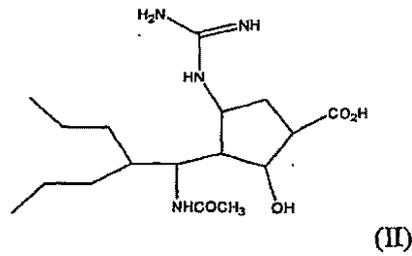
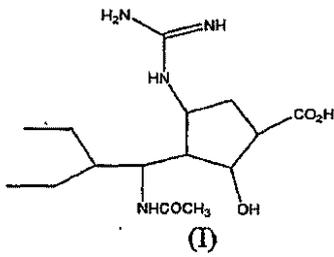
本発明の特定の実施形態は、ヒト体内のノイラミニダーゼを阻害する方法を提供し、本方法は、効果的な阻害活性を有する量の式 I、II、III、または IV の化合物、

【0024】

30

40

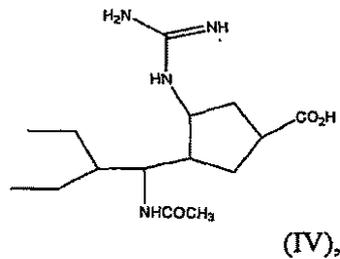
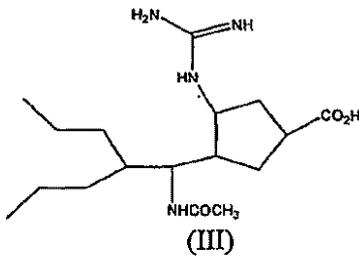
## 【化25】



10

## 【0025】

## 【化26】



20

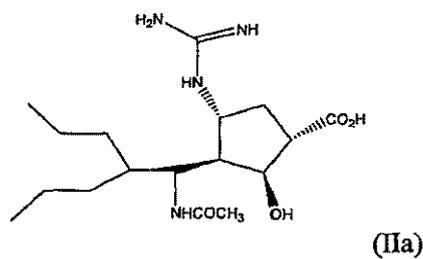
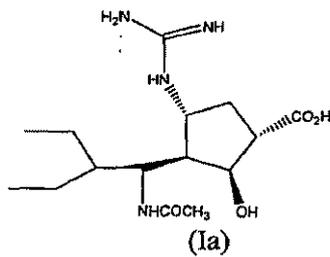
またはこれらの医薬的に許容可能な塩を静脈内経路によってヒトに投与するステップを含む。

## 【0026】

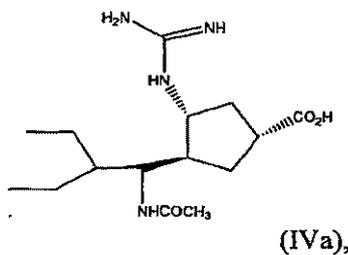
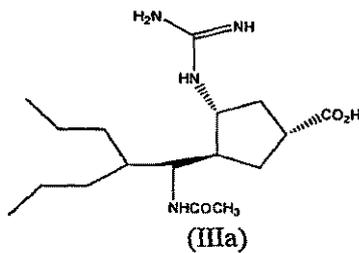
特定の実施形態においては、式 I、II、III、または IV の化合物は、式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、

## 【0027】

## 【化27】



30



40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

## 【0028】

特定の実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量は最大約 800 mg である。特定の実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量は最大約 400 mg である。特定の実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量は最大約 300 mg である。特定の実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量は最大約 200 mg である。

## 【0029】

50

特定の実施形態においては、単回の静脈内投与で効果的な阻害活性を有する用量の全量が投与される。特定の実施形態においては、複数回の静脈内投与で効果的な阻害活性を有する用量の全量が投与される。

【0030】

特定の実施形態においては、式 I a の化合物、あるいはその医薬的に許容可能な塩が投与される。

【0031】

特定の実施形態においては、方法は、ノイラミニダーゼ阻害薬をヒトに経口投与するステップをさらに含んでもよい。

【0032】

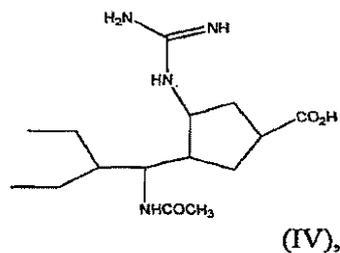
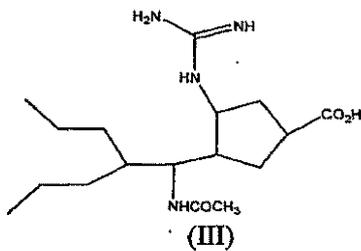
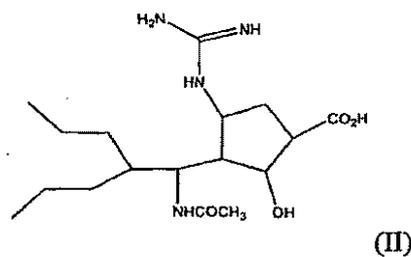
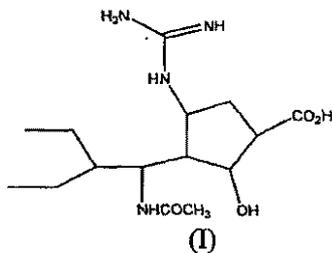
特定の実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬はカルボン酸オセルタミビルである。

【0033】

特定の実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は、式 I、II、III、または IV の化合物、

【0034】

【化28】



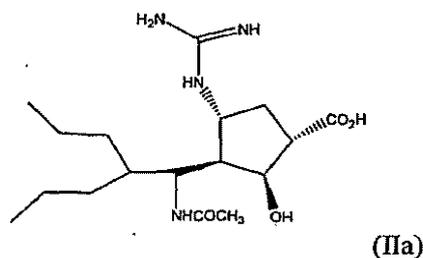
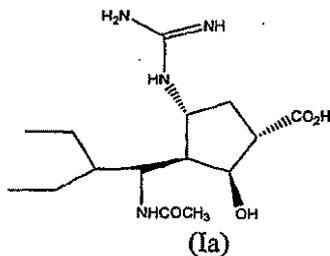
またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

【0035】

特定の実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は、式 I a、II a、III a、または IV a の化合物、

【0036】

【化29】



【0037】

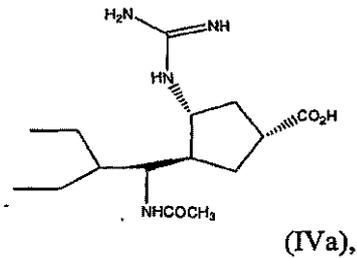
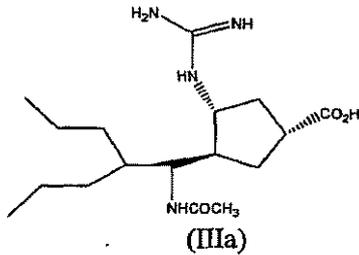
10

20

30

40

## 【化30】



またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

10

## 【0038】

特定の実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は、式Iaの化合物、またはこれの医薬的に許容可能な塩である。

## 【0039】

特定の実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は、最大20日間投与される。特定の実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は、最大10日間投与される。特定の実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は、最大5日間投与される。

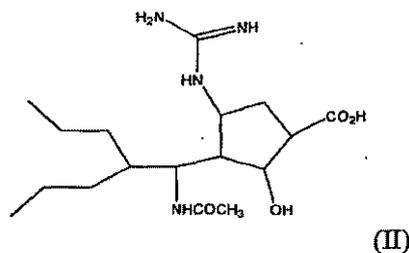
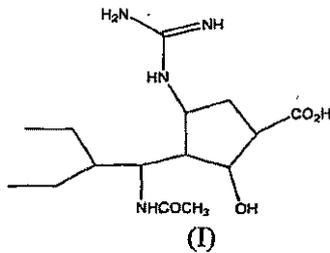
## 【0040】

本発明の特定の実施形態は、ヒトへの静脈内投与に適した単位投薬形態を提供し、本単位投薬形態は、最大約800mgの式I、II、III、またはIVの化合物、

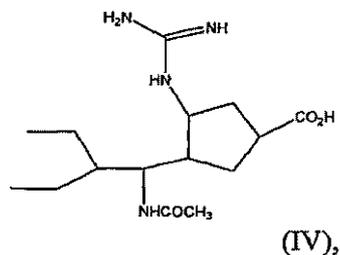
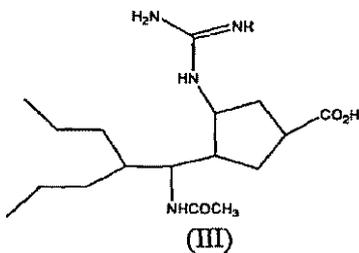
20

## 【0041】

## 【化31】



30



またはこれらの医薬的に許容可能な塩を含む。

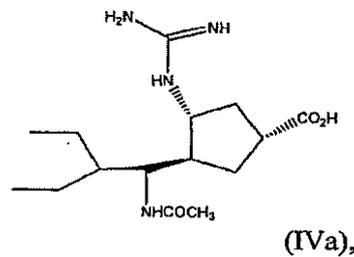
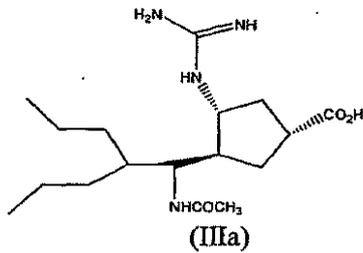
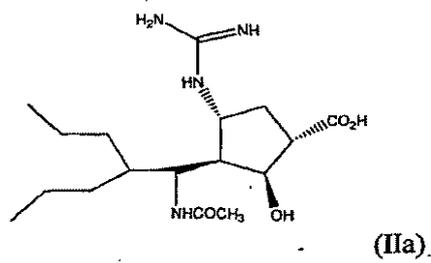
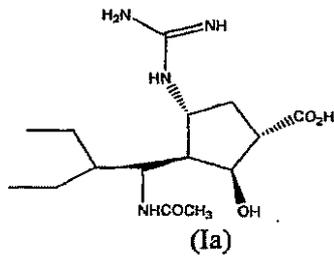
## 【0042】

40

特定の実施形態においては、式I、II、III、またはIVの化合物は、式Ia、IIa、IIIa、またはIVaの化合物、

## 【0043】

## 【化32】



10

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

## 【0044】

特定の実施形態においては、単位投薬形態は最大約400mgの化合物または塩を含む。特定の実施形態においては、単位投薬形態は最大約300mgの化合物または塩を含む。特定の実施形態においては、単位投薬形態は最大約200mgの化合物または塩を含む。

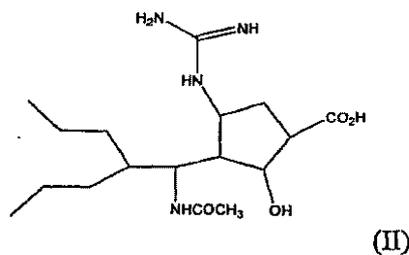
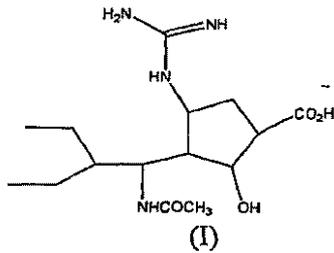
20

## 【0045】

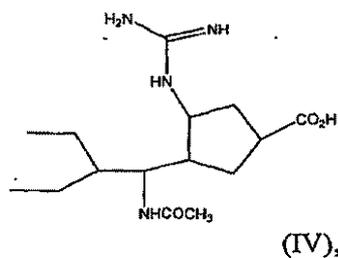
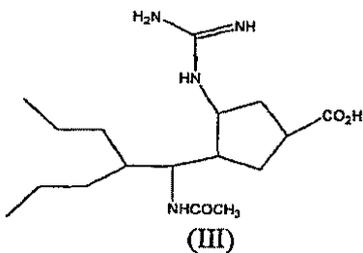
本発明の特定の実施形態は、包装材料、式I、II、III、またはIVの化合物、

## 【0046】

## 【化33】



30



40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩、ならびに静脈内経路によって化合物をヒトへ投与するための手順書を含むキットを提供する。

## 【0047】

特定の実施形態においては、静脈内投与に適した製剤中に化合物が提供される。

## 【0048】

特定の実施形態においては、キットは最大約800mgの化合物または塩を含む。特定の実施形態においては、キットは最大約400mgの化合物または塩を含む。特定の実施

50

形態においては、キットは最大約300mgの化合物または塩を含む。特定の実施形態においては、キットは最大約200mgの化合物または塩を含む。

【0049】

本発明の特定の実施形態は、包装材料、本明細書に記載の単位投薬形態、ならびに静脈内経路によって化合物をヒトに投与するための手順書を含むキットを提供する。

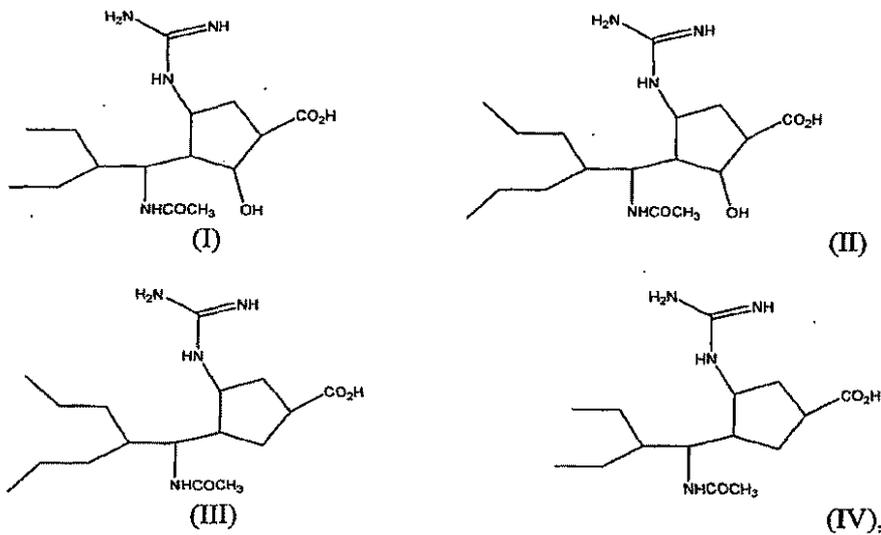
【0050】

本発明の特定の実施形態は、感染の臨床症状を呈するグループの各メンバーに対して薬剤の投与を静脈内注射で行うことによる、インフルエンザウイルスの源に暴露された哺乳動物のグループの平均寿命の延長、または死亡率の低下を目的とする静脈内注射に用いられる薬剤の製造における、式I、II、III、またはIVの化合物、

10

【0051】

【化34】



20

またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用を提供する。

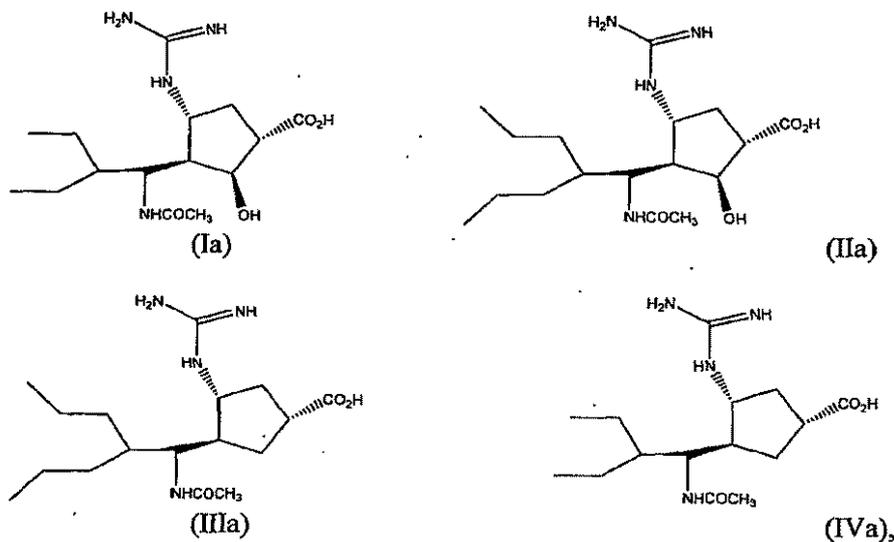
【0052】

特定の実施形態においては、式I、II、III、またはIVの化合物は、式Ia、IIa、IIIa、またはIVaの化合物、

30

【0053】

【化35】



40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

50

## 【 0 0 5 4 】

特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスは鳥インフルエンザウイルスである。特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスはA型インフルエンザウイルスまたはB型インフルエンザウイルスである。特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスはH5N1型、またはその変異株である。特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスは式 $H_x N_y$ で表されるウイルス株であり、式中、Xは1～16の整数であり、Yは1～9の整数である。特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスはH3N2型インフルエンザウイルス、H1N1型インフルエンザウイルス、H5N1型インフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス、または季節性インフルエンザウイルスである。

10

## 【 0 0 5 5 】

特定の実施形態においては、感染症状を呈するグループの各メンバーに対して、薬剤の静脈内投与が1回だけ行われる。特定の実施形態においては、感染症状を呈するグループの各メンバーに対して薬剤の静脈内投与が複数回行われる。

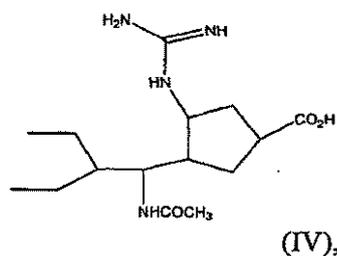
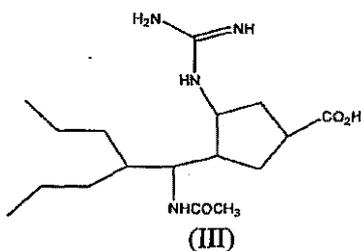
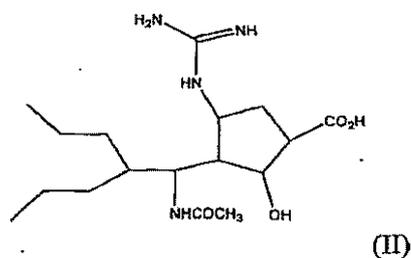
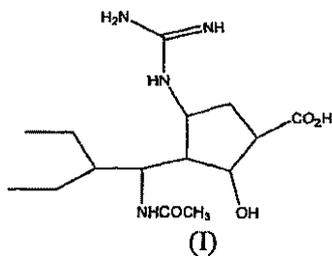
## 【 0 0 5 6 】

特定の実施形態においては、感染の臨床症状を呈するグループのメンバーは、ノイラミニダーゼ阻害薬の経口投与による治療を受ける。特定の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬はカルボン酸オセルタミビルである。特定の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬は式I、II、III、またはIVの化合物、

20

## 【 0 0 5 7 】

## 【 化 3 6 】



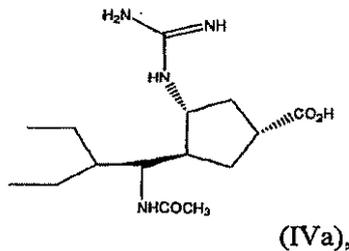
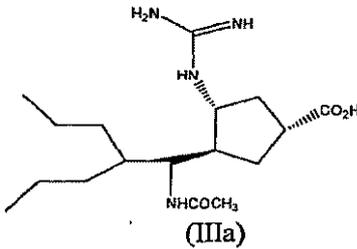
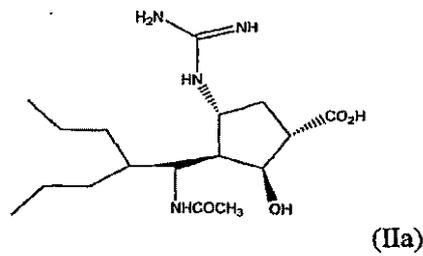
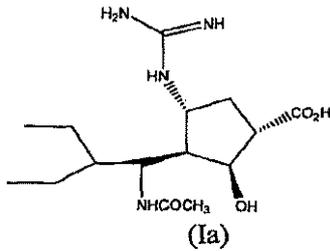
30

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。特定の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬は式Ia、IIa、IIIa、またはIVaの化合物、

## 【 0 0 5 8 】

40

## 【化37】



10

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。特定の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬は式 I a の化合物、またはこれの医薬的に許容可能な塩である。

## 【0059】

特定の実施形態においては、ウイルスの源は感染した鳥である。特定の実施形態においては、ウイルスの源は感染症状を呈する哺乳動物である。

20

## 【0060】

特定の実施形態においては、使用は死亡率の低下を目的とする。

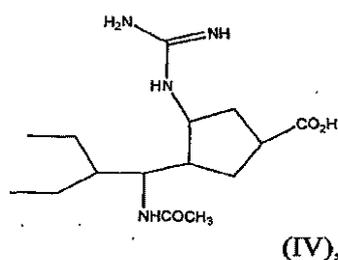
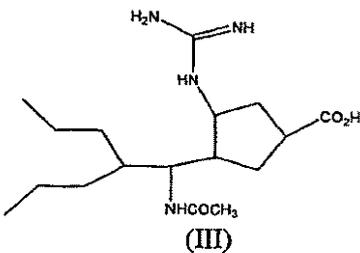
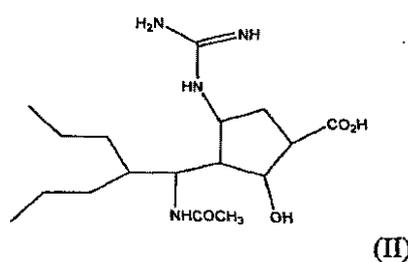
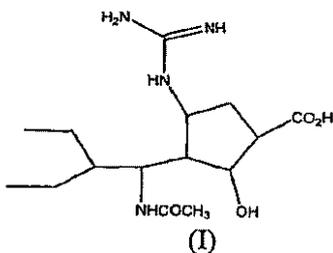
## 【0061】

本発明の特定の実施形態は、グループの各メンバーに対して薬剤の投与を静脈内注射で行うことによる、インフルエンザウイルスの源に暴露された哺乳動物のグループの平均寿命の延長、または死亡率の低下を目的とする静脈内注射に用いられる薬剤の製造における、式 I、II、III、または IV の化合物、

## 【0062】

## 【化38】

30



40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用を提供する。

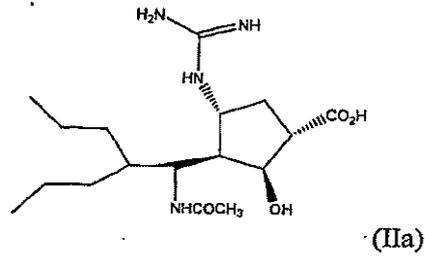
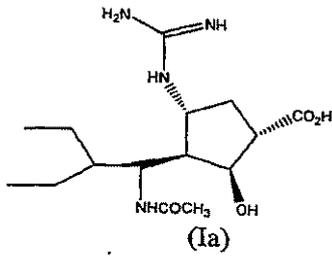
## 【0063】

特定の実施形態においては、式 I、II、III、または IV の化合物は、式 I a、III a、III a、または IV a の化合物、

50

【 0 0 6 4 】

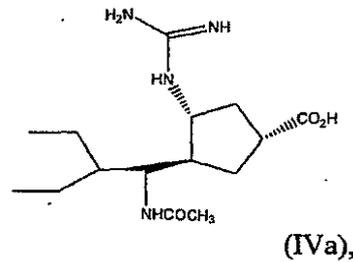
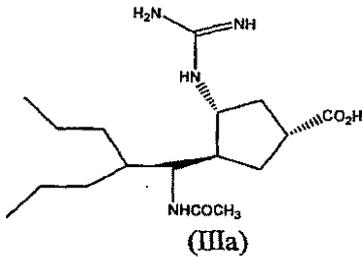
【 化 3 9 】



10

【 0 0 6 5 】

【 化 4 0 】



20

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

【 0 0 6 6 】

特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスは鳥インフルエンザウイルスである。特定の実施形態においては、鳥インフルエンザウイルスはH5N1型、またはその変異株である。特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスは式H<sub>x</sub>N<sub>y</sub>で表されるウイルス株であり、式中、Xは1～16の整数であり、Yは1～9の整数である。特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスはA型インフルエンザウイルスまたはB型インフルエンザウイルスである。特定の実施形態においては、インフルエンザウイルスはH3N2型インフルエンザウイルス、H1N1型インフルエンザウイルス、H5N1型インフルエンザウイルス、鳥インフルエンザウイルス、または季節性インフルエンザウイルスである。

30

【 0 0 6 7 】

特定の実施形態においては、グループの各メンバーに対して薬剤の静脈内投与が1回だけ行われる。特定の実施形態においては、グループの各メンバーに対して薬剤の投与が複数回行われる。

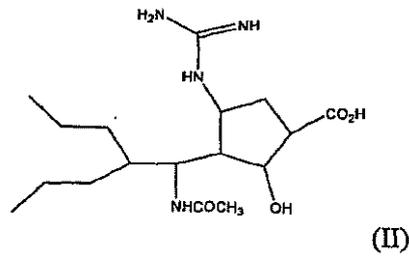
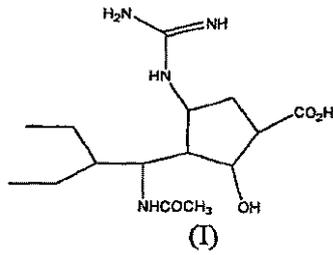
【 0 0 6 8 】

特定の実施形態においては、グループのメンバーは、ノイラミニダーゼ阻害薬の経口投与による治療を受ける。特定の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬はカルボン酸オセルタミビルである。特定の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬は式I、II、III、またはIVの化合物、

40

【 0 0 6 9 】

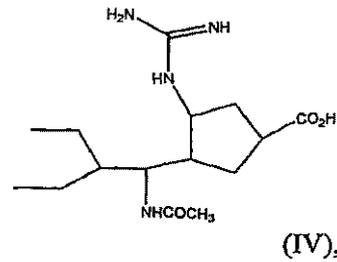
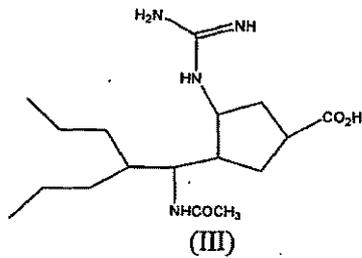
## 【化41】



10

## 【0070】

## 【化42】

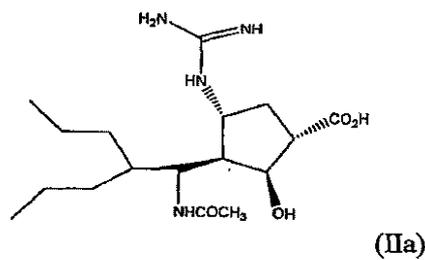
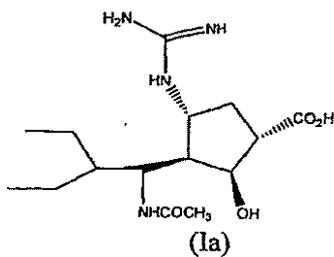


20

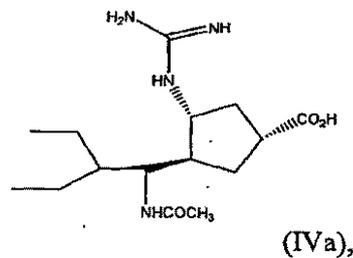
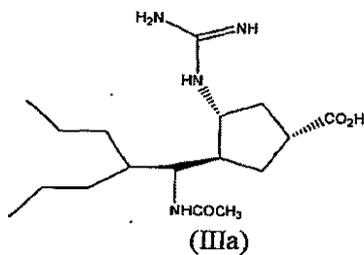
またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。特定の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬は式 I a、II a、III a、または IV a の化合物、

## 【0071】

## 【化43】



30



40

またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。特定の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬は式 I a の化合物、またはこれの医薬的に許容可能な塩である。

## 【0072】

特定の実施形態においては、ウイルスの源は感染した鳥である。特定の実施形態においては、ウイルスの源は感染症状を呈する哺乳動物である。

## 【0073】

特定の実施形態においては、使用は死亡率の低下を目的とする。

## 【0074】

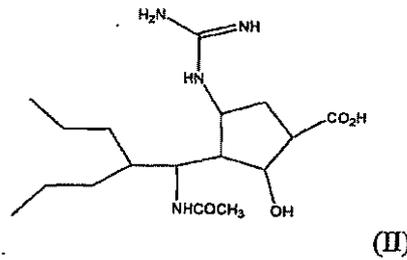
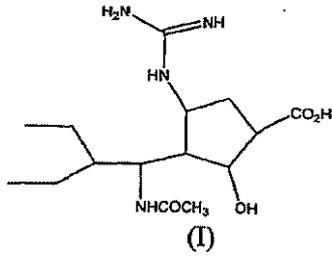
本発明の特定の実施形態は、ヒトに対して薬剤の投与を静脈内注射で行うことにより、

50

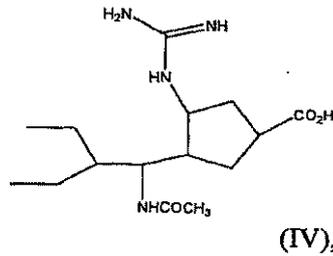
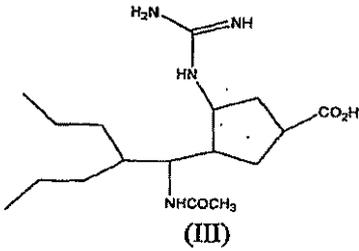
ヒトにおいてウイルスの治療に効果的な化合物の血漿濃度を達成することを目的とする静脈内注射に用いられる薬剤の製造における、式 I、I I、I I I、または I V の化合物、

【 0 0 7 5 】

【 化 4 4 】



10



20

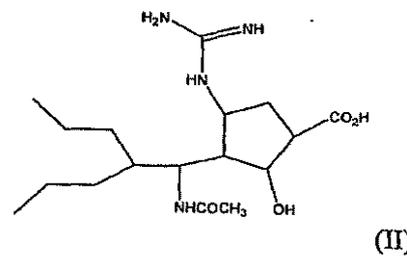
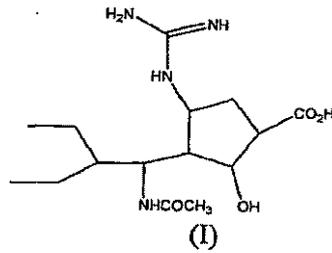
またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用を提供する。

【 0 0 7 6 】

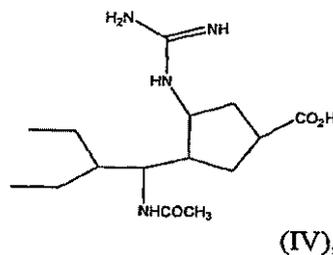
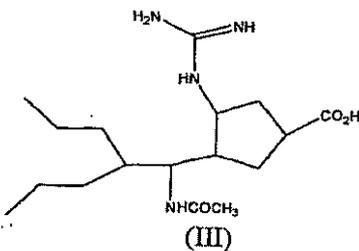
本発明の特定の実施形態は、ヒトに対して薬剤の投与を筋肉内注射で行うことにより、ヒトにおいてウイルスの治療に効果的な化合物の血漿濃度を達成することを目的とする筋肉内注射に用いられる薬剤の製造における、式 I、I I、I I I、または I V の化合物、

【 0 0 7 7 】

【 化 4 5 】



30



40

【 0 0 7 8 】

またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用を提供する。

【 0 0 7 9 】

特定の実施形態においては、化合物の注射から 1 2 時間後の化合物の血漿濃度は、ウイルスの I C<sub>50</sub> よりも高値を示す。

【 0 0 8 0 】

インフルエンザウイルス、A / D u c k / M N / 1 5 2 5 / 8 1 ( H 5 N 1 型 ) ウイル

50

スに感染させたマウスを、ウイルスへの暴露の1時間前に、用量20mg、10mg、3mg/kgのペラミビルの単回静脈内投与で治療した。使用した用量のうち高用量の2つでは、死亡を予防し、肺硬化の発生を抑え、肺におけるウイルス力価を抑えるなど、ペラミビルのマウスに対する有意な保護効果が示された。3mg/kgの用量の肺に関連するパラメータに対する抑制効果は中等度であった。化合物は、同時に行った毒性対照試験において良好な耐容性を示したと考えられた。これらのデータは、ペラミビルの単回静脈内投与による治療がインフルエンザウイルスに感染したマウスに有効であることを示す。

## 【0081】

本発明に用いられる化合物は当該技術分野で公知であり、利用可能な方法を用いて当業者が合成することも可能である（例として、米国特許第6,562,861号を参照されたい）。

10

## 【0082】

ラジカル、置換基、ならびに範囲に関して本明細書に記載した特定の値はもっぱら説明のためのものであって、ラジカルや置換基に関するその他の規定値または規定範囲内にあるその他の値を除外するものではない。

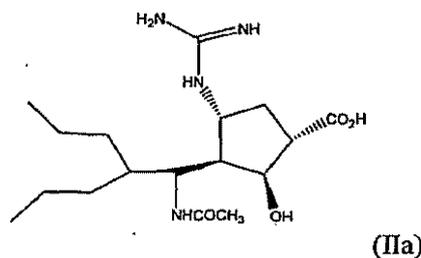
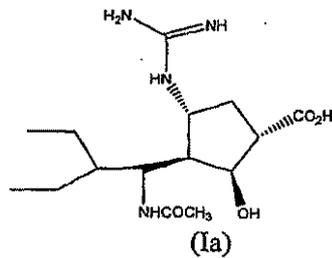
## 【0083】

式I、II、III、またはIVの特定の化合物は、式Ia、IIa、IIIa、またはIVaの化合物

## 【0084】

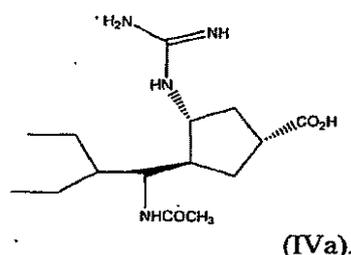
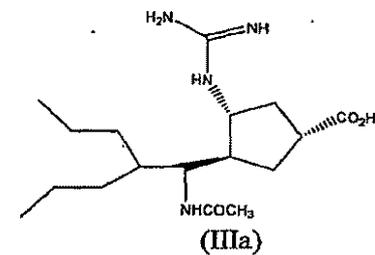
## 【化46】

20



## 【化47】

30



またはこれらの医薬的に許容可能な化合物である。

## 【0085】

40

式I、II、III、またはIVの特定の化合物は、(1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - (1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - グアニジノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - カルボン酸、(1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - (1 - アセトアミド - 2 - プロピルペンチル) - 4 - グアニジノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸、(1R, 3R, 4R) - 3 - (1 - アセトアミド - 2 - プロピルペンチル) - 4 - グアニジノシクロペンタンカルボン酸、または(1R, 3R, 4R) - 3 - (1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - グアニジノシクロペンタンカルボン酸、またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

## 【0086】

式Iの特定の化合物は、式Iaの化合物、またはこれの医薬的に許容可能な塩である。

50

## 【 0 0 8 7 】

1つ以上のキラル中心を持つ化合物は、光学活性体およびラセミ体の形で存在する場合があります、また光学活性体およびラセミ体の形で分離されることが当業者に理解されるであろう。いくつかの化合物は多形性を示す場合がある。本明細書に記載の有益な特性を有する、式 I、II、III、またはIVの化合物のラセミ体、光学活性体、多形体、または立体異性体の全て、あるいはこれらの混合物の使用が本発明に含包されることを理解すべきであり、本明細書に記載の標準的試験、または当該技術分野で周知のその他の同様の試験を用いて、光学活性体を調合する方法（例えば、再結晶法によるラセミ体の分割、光学活性を有する出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフ分離）、および抗ウイルス（例、抗インフルエンザ）活性を測定する方法は当該技術分野で周知である。

10

## 【 0 0 8 8 】

安定した非毒性の酸性塩または塩基性塩を形成するのに十分な塩基性度または酸性度を化合物が有する場合、化合物を塩として投与するのが適切な場合がある。医薬的に許容可能な塩の例は、生理学的に許容可能なアニオンを形成する酸を用いて形成された有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 $\alpha$ -ケトグルタル酸塩、およびグリセロリン酸塩である。適切な無機塩も形成されてもよく、これには塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、および炭酸塩が含まれる。

## 【 0 0 8 9 】

当該技術分野で周知の標準的な手順、例えば、アミンなどの十分な塩基性度を有する化合物を、生理学的に許容可能なアニオンを提供する適切な酸と反応させることによって医薬的に許容可能な塩を得てもよい。カルボン酸のアルカリ金属（例としてはナトリウム、カリウム、またはリチウム）またはアルカリ土類金属（例としてはカルシウム）塩も作製可能である。

20

## 【 0 0 9 0 】

式 I、II、III、またはIVの化合物を医薬組成物として調合し、哺乳動物の宿主、例えばヒトの患者に静脈内経路によって投与することができる。活性化合物またはその塩の溶液は水で調合することができ、任意では非毒性界面活性剤と混合してもよい。分散液も同様に、グリセロール、液状ポリエチレングリコール、トリアセチン、ならびにこれらの混合溶液、ならびに油で調合することができる。通常の保存条件および使用条件下において、これらの調合液は微生物の増殖を防ぐために保存料を含む。

30

## 【 0 0 9 1 】

注射または注入に適した医薬的な投薬形態には、滅菌注射剤または注入剤あるいは分散液の即時調製に適した、また任意でリポソームにカプセル化された有効成分（1種または複数種）を含む滅菌水溶液または分散液、または滅菌パウダーが含まれ得る。いかなる場合においても、最終的な投薬形態は滅菌済みの液体であり、製造および保存条件の下で安定でなくてはならない。液状担体または賦形剤は、例えば水、エタノール、ポリオール（例としてはグリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、ならびにそれらの適切な混合液を含む溶剤または液状分散媒であってもよい。例えば、リポソームを形成すること、分散液の場合では求められる粒子サイズを維持すること、または界面活性剤を使用することなどによって、適切な流動性を維持することができる。各種の抗菌剤および抗真菌剤、例としてはパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどを使用することで、微生物の働きを抑えることができる。多くの場合では、等張剤、例えば糖類、緩衝液、または塩化ナトリウムを含有するのが好ましいであろう。吸収を遅らせる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムやゼラチンなどを組成物中に使用することにより、注射用組成物の持続的吸収が実現される。

40

## 【 0 0 9 2 】

有効成分（1種または複数種）を、上述したその他任意の成分とともに適切な溶媒に添

50

加し、その後任意で濾過滅菌を行うことにより滅菌注射剤を調合できる。滅菌注射剤の調合に用いる滅菌パウダーの場合、好適な調合方法は真空乾燥や凍結乾燥技術であり、これらの技術を用いることで、あらかじめ濾過滅菌を行った溶液中に存在する有効成分のパウダーに加えて任意の追加の所望成分を得ることができる。

【0093】

本明細書において用いる語句「治療する」、「～の治療」、および「治療」には、任意の症状の進行を防ぐ目的で病状/病態の臨床症状が発生する前に化合物を投与するステップだけでなく、病状/病態の1つ以上の臨床症状が発生した後に、その病状/病態の任意のそうした症状、性状、または特徴を軽減する、または取り除くことを目的として化合物を投与するステップが含まれる。そうした治療が絶対的に有用である必要はない。本明細書において下記で説明するように、ウイルスへの暴露に先立って活性化合物を投与することができる。薬剤は、ウイルスへの暴露後(例、1、2、3、4、または5日以内)に投与することもできる。

10

【0094】

本明細書中で用いる語句「単位投薬形態」は、特定の量の薬剤を含む静脈内投与製剤に関連し、単回投与でその全量を投与することを目的としている。これは、投薬量を量り分ける必要がある、瓶入りの薬などの量が一定でない薬剤の供給とは区別される。

【0095】

一実施形態においては、本発明はヒトのウイルス感染を治療する方法を提供し、本方法は、効果的な量の式I、II、III、またはIVの化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩を静脈内投与によってヒトに投与するステップを含む。一般的には、単回静脈内投与で効果的な量が投与される。いくつかの実施形態においては、複数回投与で効果的な量が投与される。従って、本発明の方法を用いることで患者の服薬遵守が正しく守られ、必要とされる効果的な薬剤の用量は少量となる。

20

【0096】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、またはIVの化合物は最大約1000mgである。

【0097】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、またはIVの化合物は最大約800mgである。

30

【0098】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、またはIVの化合物は最大約600mgである。

【0099】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、またはIVの化合物は最大約500mgである。

【0100】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、またはIVの化合物は最大約400mgである。

【0101】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、またはIVの化合物は最大約300mgである。

40

【0102】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、またはIVの化合物は最大約200mgである。

【0103】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、またはIVの化合物は最大約150mgである。

【0104】

本発明の一実施形態においては、効果的な阻害活性を有する量の式I、II、III、

50

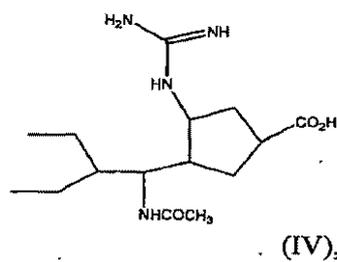
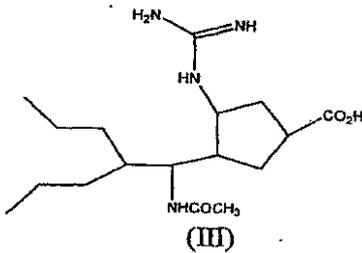
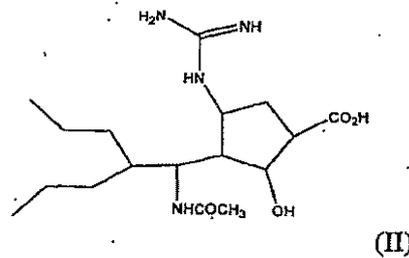
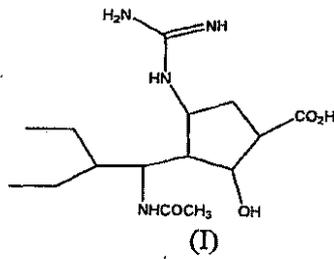
または I V の化合物は最大約 75 mg である。

【 0 1 0 5 】

本発明の方法によれば、式 I、II、III、または IV の化合物は静脈内経路でヒトに投与される。本発明の一実施形態においては、式 I、II、III、または IV の化合物は静脈内経路でヒトに単回投与される。本発明の別の実施形態においては、ノイラミニダーゼ阻害薬もヒトに経口投与される。本発明の一実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬はカルボン酸オセルタミビルである。本発明の一実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は式 I、II、III、または IV の化合物、

【 0 1 0 6 】

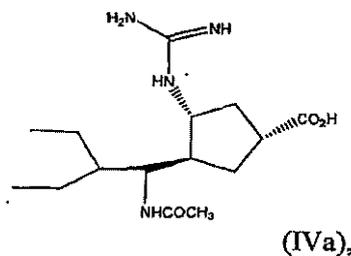
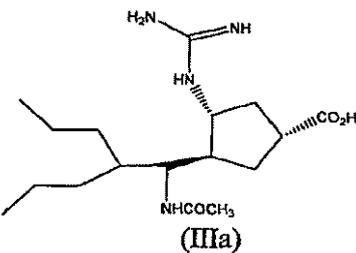
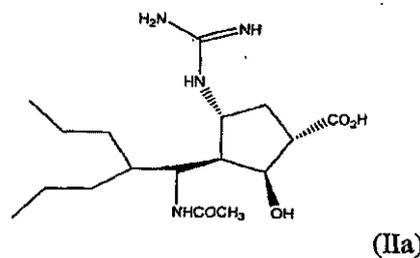
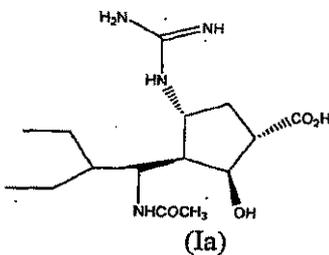
【 化 4 8 】



またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。本発明の一実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は式 Ia、IIa、IIIa、または IVa の化合物、

【 0 1 0 7 】

【 化 4 9 】



またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。本発明の一実施形態においては、経口投与されるノイラミニダーゼ阻害薬は、式 Ia の化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩である。

10

20

30

40

50

## 【0108】

本発明の方法によれば、式 I、II、III、またはIVの化合物、またはこれらの医薬的に許容可能な塩を、抗ウイルス剤（例、インフルエンザに対する活性を有する薬剤）または抗生物質などの1つ以上の追加の治療薬とともに投与することができる。

## 【0109】

本発明の静脈内投与製剤は、抗ウイルス剤（例、インフルエンザに対する活性を有する薬剤）および抗生物質などの1つ以上の追加の治療薬を含むこともできる。

## 【0110】

従って、ウイルス感染の治療を目的とするペラミビルの静脈内投与を本明細書において説明する。ウイルス感染の治療を目的とするペラミビルの筋肉内投与も本明細書において説明し（実施例2を参照されたい）、これは2006年4月12日に出願された国際出願PCT/US2006/013535号に記載の、ウイルス感染の治療を目的とするペラミビルの筋肉内投与の例をさらに示し、その開示内容は参照により本明細書に援用する。さらには、本明細書に記載の通り、静脈内注射および筋肉内注射でペラミビルをヒトに投与することによって、血漿ペラミビル濃度が高値を示し、血漿内半減期が延長することが予想外に見出された。

## 【0111】

本明細書において説明するように、本明細書に記載の化合物をインフルエンザウイルスなどのウイルスの治療に用いることができる。例えば、以下の菌株のうちのいずれか1つ、またはこれらの組み合わせの治療に化合物を用いることができる。下記の表において、「H」は血球凝集素の種類を表し、「N」はノイラミニダーゼの種類を表す。Xが1~16の整数でありYが1~9の整数である式 $H_x N_y$ を、表中に示す組み合わせを説明するのに用いることもできる。

## 【0112】

表1

## 【0113】

【表1】

|     | N1    | N2    | N3    | N4    | N5    | N6    | N7    | N8    | N9    |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| H1  | H1N1  | H1N2  | H1N3  | H1N4  | H1N5  | H1N6  | H1N7  | H1N8  | H1N9  |
| H2  | H2N1  | H2N2  | H2N3  | H2N4  | H2N5  | H2N6  | H2N7  | H2N8  | H2N9  |
| H3  | H3N1  | H3N2  | H3N3  | H3N4  | H3N5  | H3N6  | H3N7  | H3N8  | H3N9  |
| H4  | H4N1  | H4N2  | H4N3  | H4N4  | H4N5  | H4N6  | H4N7  | H4N8  | H4N9  |
| H5  | H5N1  | H5N2  | H5N3  | H5N4  | H5N5  | H5N6  | H5N7  | H5N8  | H5N9  |
| H6  | H6N1  | H6N2  | H6N3  | H6N4  | H6N5  | H6N6  | H6N7  | H6N8  | H6N9  |
| H7  | H7N1  | H7N2  | H7N3  | H7N4  | H7N5  | H7N6  | H7N7  | H7N8  | H7N9  |
| H8  | H8N1  | H8N2  | H8N3  | H8N4  | H8N5  | H8N6  | H8N7  | H8N8  | H8N9  |
| H9  | H9N1  | H9N2  | H9N3  | H9N4  | H9N5  | H9N6  | H9N7  | H9N8  | H9N9  |
| H10 | H10N1 | H10N2 | H10N3 | H10N4 | H10N5 | H10N6 | H10N7 | H10N8 | H10N9 |
| H11 | H11N1 | H11N2 | H11N3 | H11N4 | H11N5 | H11N6 | H11N7 | H11N8 | H11N9 |
| H12 | H12N1 | H12N2 | H12N3 | H12N4 | H12N5 | H12N6 | H12N7 | H12N8 | H12N9 |
| H13 | H13N1 | H13N2 | H13N3 | H13N4 | H13N5 | H13N6 | H13N7 | H13N8 | H13N9 |
| H14 | H14N1 | H14N2 | H14N3 | H14N4 | H14N5 | H14N6 | H14N7 | H14N8 | H14N9 |
| H15 | H15N1 | H15N2 | H15N3 | H15N4 | H15N5 | H15N6 | H15N7 | H15N8 | H15N9 |
| H16 | H16N1 | H16N2 | H16N3 | H16N4 | H16N5 | H16N6 | H16N7 | H16N8 | H16N9 |

ウイルスは、例えば鳥ウイルスまたはヒト化鳥ウイルスであってもよい。従って、語句「



またはこれらの医薬的に許容可能な塩の使用も提供する。

【0119】

本発明の特定の実施形態は、ヒトへの静脈内投与用に調合されたペラミビルを含む組成物も提供する。本発明の特定の実施形態は、ヒトにおいてウイルスの治療に効果的なペラミビルの血漿濃度を達成することによる、ウイルスの治療に用いられる静脈内投与用に調合されたペラミビルを含む組成物も提供する。

【0120】

本発明の特定の実施形態は、ヒトへの筋肉内投与用に調合されたペラミビルを含む組成物も提供する。本発明の特定の実施形態は、ヒトにおいてウイルスの治療に効果的なペラミビルの血漿濃度を達成することによる、ウイルスの治療に用いられる筋肉内投与用に調

10

【0121】

本発明の特定の実施形態においては、注射から少なくとも約12時間後の化合物の血漿濃度は、ウイルスの $IC_{50}$ よりも高値を示す。

【0122】

本発明の特定の実施形態においては、注射から少なくとも約24時間後の化合物の血漿濃度は、ウイルスの $IC_{50}$ よりも高値を示す。

【0123】

本発明の特定の実施形態においては、注射から少なくとも約36時間後の化合物の血漿濃度は、ウイルスの $IC_{50}$ よりも高値を示す。

20

【0124】

本発明の特定の実施形態においては、注射から少なくとも約48時間後の化合物の血漿濃度は、ウイルスの $IC_{50}$ よりも高値を示す。

【0125】

本発明の特定の実施形態においては、注射から少なくとも約60時間後の化合物の血漿濃度は、ウイルスの $IC_{50}$ よりも高値を示す。

【0126】

本発明の特定の実施形態においては、注射から少なくとも約72時間後の化合物の血漿濃度は、ウイルスの $IC_{50}$ よりも高値を示す。

【0127】

本発明の特定の実施形態においては、ウイルスはインフルエンザウイルスである。本発明の特定の実施形態においては、ウイルスは鳥インフルエンザウイルスである。本発明の特定の実施形態においては、ウイルスはH5N1型、またはその変異株である。

30

【0128】

これより、下記の限定されない実施例を用いて本発明の例を示す。

【実施例】

【0129】

(実施例1) A型インフルエンザウイルス感染に対するペラミビルの静脈内治療の効果

実験デザイン: LD100と考えられる量のインフルエンザウイルスを、鼻腔からマウスに感染させた。ウイルスへの暴露の1時間前に、20mg、10mg、および3mg/kgの用量のペラミビルを単回静脈内投与することで、10匹のマウスグループの治療を行った。上記の治療と並行して、20匹の感染マウスにプラセボ(滅菌生理食塩水)を静脈内経路で投与した。薬剤で治療した感染マウスとプラセボで治療した対照マウスを、死亡しているかどうか21日間毎日観察した。毒性対照として、感染させた動物と並行して3匹の非感染マウスに対し最高用量の化合物を用いて治療を行った。全ての毒性対照マウスを死亡しているかどうか21日間観察し、初回治療の直前および最終治療の18時間後に体重を測定した。5匹の正常対照の体重を測定した。

40

【0130】

表2. マウスにおけるA型インフルエンザウイルス感染に対するペラミビルの単回静脈

50

内治療の効果

【 0 1 3 1 】

【表 2】

|   |   |
|---|---|
| 動物: 18~21グラムの雌<br>BALB/cマウス               | 治療スケジュール: ペラミビル: ウイルスへの暴露の<br>1時間前の単回治療 |
| ウイルス: インフルエンザ、A/Duck<br>/MN/152518(H5N1型) | 治療経路: ペラミビル静脈内投与                        |
| 薬剤の希釈: 滅菌生理食塩水                            | 実験期間: 21日間                              |

| 治療    | 用量<br>(mg/kg) | 毒性対照       | 感染、治療マウス   |                                       |
|-------|---------------|------------|------------|---------------------------------------|
|       |               | 生存数<br>/総数 | 生存数<br>/総数 | 死亡するまでの<br>平均日数 <sup>b</sup><br>±標準偏差 |
| ペラミビル | 20            | 3/3        | 10/10**    | >21.0±<br>0.0***                      |
|       | 10            | 3/3        | 10/10**    | >21.0±<br>0.0***                      |
|       | 3             | 3/3        | 5/10       | 9.6±1.3                               |
| 生理食塩水 | —             | —          | 9/20       | 9.1±1.4                               |
| 正常対照  | —             | 5/5        | —          | —                                     |

<sup>b</sup> 第 2 1 日目以前に死亡したマウスの死亡までの平均日数

生理食塩水で治療した対照と比較したとき、\* \* P < 0 . 0 1、\* \* \* P < 0 . 0 0 1。

【 0 1 3 2 】

本実験で誘導した感染では、マウスの 5 5 % が死に至り (表 1)、死亡までの平均日数は 9 . 1 日であった。2 0 m g および 1 0 m g / k g のペラミビルの単回静脈内注射の感染動物に対する保護効果は高く、1 0 0 % が感染を克服した ( P < 0 . 0 1 )。並行して

【 0 1 3 3 】

これらのデータは、ペラミビルを単回静脈内注射で用いた場合、有効なインフルエンザ阻害剤であることを示す。

【 0 1 3 4 】

( 実施例 2 ) ヒトにおけるペラミビルを用いた静脈内治療および筋肉内治療の効果

静脈内投与および筋肉内投与を用いて安全性および薬物動態パラメータを評価するため、健康なボランティアの人によるプラセボ対照第 I 相臨床試験において、ペラミビルの検討を行った。血漿中の薬剤の濃度を測定するため、薬剤の投与後の各種時間ポイントにおいて対象から血液サンプルを採取した。静脈内投与および筋肉内投与の経時変化プロットをそれぞれ図 1 および図 2 に示す。

【 0 1 3 5 】

静脈内投与試験では、ペラミビル濃度は線形の薬物動態を示し、血漿内半減期は通常では見られないほど延長し、その長さは 1 2 時間を超えていた。

2 m g / k g 以上の用量では、投与から 4 8 時間後の血漿ペラミビル濃度は、H 5 型ウイルスを含む、検討を行った全てのインフルエンザウイルスの菌株の I C <sub>5 0</sub> より高値を示す。4 m g / k g より多い用量では、さらに 7 2 時間後の時点においても薬剤濃度は I C <sub>5 0</sub> より高値を示す。

【 0 1 3 6 】

筋肉内投与試験でもペラミビル濃度は線形の薬物動態を示し、血漿内半減期は通常では見られないほど延長していた。投与から72時間後の時点においても、ペラミビルの濃度は検討を行った全てのインフルエンザウイルスの菌株の $IC_{50}$ 値より依然として高値を示す。

【0137】

ヒトのボランティアにおいては、ペラミビルの血漿内半減期の延長や高濃度という所見は通常では認められない予想外のものであり、ペラミビルの静脈内投与および筋肉内投与がヒトのインフルエンザの治療において有益であることを示すものである。

【0138】

本明細書において言及した全ての出版物、特許、特許出願は、参照することにより本明細書に引用したものとす。先行する明細書において、本発明をその特定の実施形態との関連において説明し、例を示すために詳細を説明したが、本発明はさらなる実施形態を許容するものであり、また本発明の基本原理を逸脱することなしに、本明細書において記載した一部の詳細を大幅に変更してもよいことは当業者には明らかであろう。

【0139】

本発明を説明する文脈において用いられる語句「a」および「an」および「the」、ならびに類似の指示対象の使用は、本明細書で別段の指示がない限り、または文脈によって明らかに矛盾するのではない限り、単数形および複数形の両方を含むものと解釈すべきである。用語「～を含む」、「～を持つ」、および「～を含有する」は、別段の注記がない限り、広い解釈ができる用語（open ended terms）（すなわち、「それらを含むが限定されないという意味」と解釈すべきものである。本明細書における値域の記述は、本明細書で別段の指示がない限り、単にその範囲内のそれぞれ個別の値を個々に参照する簡単な方法としての役割を果たすだけのものであり、それぞれ個別の値は、あたかも本明細書で個々に列挙されるかのように明細書に組み込まれる。本明細書に記載の全ての方法は、本明細書で別段の指示がない限り、または文脈によって明らかに矛盾するのではない限り、任意適切な順序で実施することができる。本明細書中に与えられた、任意かつ全ての実施例、または例示的な語句（例えば、～など）は、本発明をより明確にするためのものに過ぎず、別段の主張がない限り、本発明の範囲を限定するものではない。

10

20

【 図 1 】

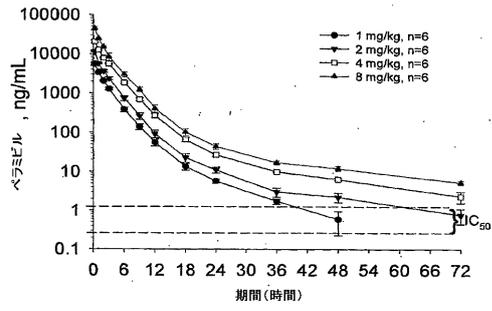


FIG 1

【 図 2 】

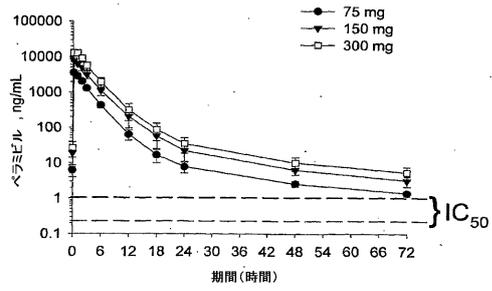


FIG 2

## フロントページの続き

- (72)発明者 プーラン チャンド  
アメリカ合衆国 アラバマ 35226, バーミングハム, クリークウッド プレイス 509
- (72)発明者 シャンタ バンティア  
アメリカ合衆国 アラバマ 35242, バーミングハム, マグノリア プレイス 2488
- (72)発明者 シェーン アーノルド  
アメリカ合衆国 アラバマ 35226, フーパー, ファーリー テラス 2333
- (72)発明者 ジョン マイケル キルパトリック  
アメリカ合衆国 アラバマ 35080, ヘレナ, レーク パーク テラス 401

## 合議体

審判長 村上 騎見高  
審判官 松澤 優子  
審判官 前田 佳与子

- (56)参考文献 C. Sweet et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, Vol. 46, No. 4, p. 996-1004  
BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC. ANNOUNCES PRELIMINARY PHASE III TRIAL RESULTS FOR INFLUENZA NEURAMINIDASE INHIBITOR, PERAMIVIR, BCRX\_News\_2002\_6\_25\_General\_News.pdf, 2002.06.25発行  
P. Chand et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, Vol. 13, No. 12, p. 4071-4077  
S. Bantia, et al, Antiviral Research, 2006, Vol. 69, No. 1, p. 39-45

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-31/80  
Caplus, REGISTRY, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE(S  
TN)  
JSTPlus, JMEDPlus, JST7580(JDream3)