

(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2020-530024

(P2020-530024A)

(43) 公表日 令和2年10月15日(2020.10.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2020-506979 (P2020-506979)	(71) 出願人 317016589 ヴィーブ ヘルスケア カンパニー アメリカ合衆国 デラウェア州 1980 8 ウィルミントン リトル フォールズ ドライブ 251 コーポレイション サービス カンパニー
(86) (22) 出願日 平成30年8月2日(2018.8.2)	
(85) 翻訳文提出日 令和2年3月26日(2020.3.26)	
(86) 国際出願番号 PCT/IB2018/055829	
(87) 国際公開番号 W02019/030626	
(87) 国際公開日 平成31年2月14日(2019.2.14)	
(31) 優先権主張番号 62/542,891	(74) 代理人 110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
(32) 優先日 平成29年8月9日(2017.8.9)	(72) 発明者 コケット, マーク アイ. アメリカ合衆国 06405 コネチカッ ト州, ブランフォード, イースト インダ ストリアル ロード 36
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組み合わせ並びにその使用及び治療

(57) 【要約】

ビクテグラビルとエムトリシタピンとの組み合わせを、場合により他の抗HIV剤と一緒に使用して、患者においてHIVを治療又は予防する方法、及びそのような化合物を含有する組成物が開示される。

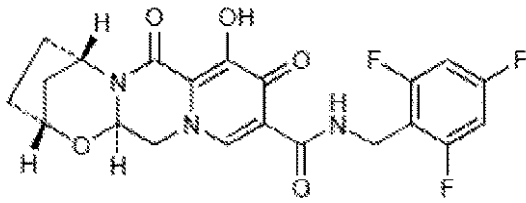
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする患者においてヒト免疫不全ウイルス(HIV)を治療又は予防する方法であって、薬学的有効量の式I:

【化 1】

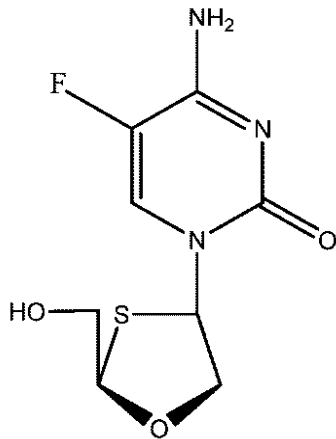


I

10

の化合物又はその医薬組成物と、
薬学的有効量の式II:

【化 2】



II

20

30

の化合物又はその医薬組成物とを患者に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

式Iの化合物と式IIの化合物とが、別々の剤形で同時投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

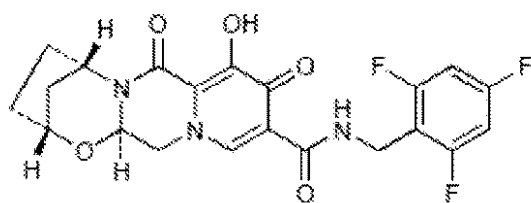
式Iの化合物と式IIの化合物とが、単一の剤形で同時投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

40

式I:

【化 3】

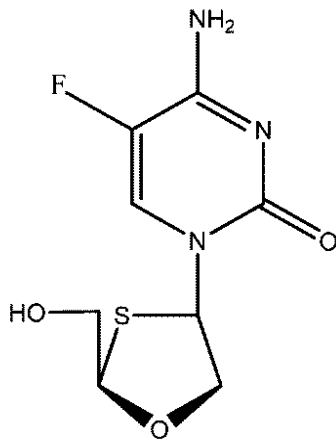


I

50

の化合物と、式II:

【化4】



II

10

の化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項5】

式Iの化合物75mgと、式IIの化合物200又は300mgとを含有する、請求項4に記載の医薬組成物。

20

【請求項6】

- (1)ピクテグラビルを含む、組成物;及び
- (2)エムトリシタピンを含む、組成物;及び
- (3)それらの同時投与のための説明書

を含む、キット。

【請求項7】

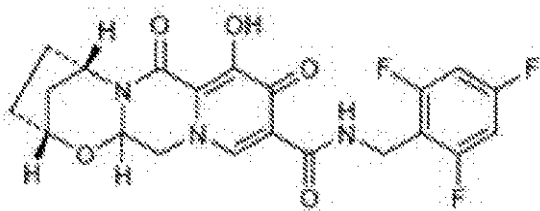
それらの同時投与のためのピクテグラビルとエムトリシタピンとを含む組成物を含むキット。

【請求項8】

式I:

30

【化5】

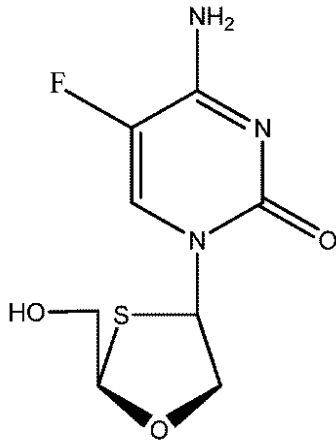


I

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、
式II:

40

【化6】



II

10

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩とを含む、組み合わせ。

【請求項9】

請求項8に記載の組み合わせを、そのための1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項10】

医学療法に使用するための、請求項4から9のいずれか一項に記載の組成物、キット又は組み合わせ。

20

【請求項11】

請求項1から3のいずれか一項に記載の方法のいずれかで使用するための、請求項4から9のいずれか一項に記載の組成物、キット又は組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ピクテグラビルとエムトリシタピンの組み合わせを使用して、患者においてHIVを治療又は予防する方法、及びそのような化合物を含む組成物。

30

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫不全ウイルス感染症及び関連疾患は、世界中で主要な公衆衛生問題である。ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)は、ウイルス複製に必要とされる3つの酵素、すなわち、逆転写酵素、プロテアーゼ、及びインテグラーゼをコードする。逆転写酵素及びプロテアーゼを標的とする薬物は広く使用されており、特に組み合わせで使用した場合に有効性を示しているが、毒性、及び耐性株の発達は、それらの有用性を制限している(非特許文献1(Palella, et al. N. Engl. J. Med. (1998) 338:853-860); 非特許文献2(Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001))。

【0003】

抗レトロウイルス療法の目的は、HIVに感染した患者においてウイルス抑制を達成することである。米国保健福祉省によって公表された治療ガイドラインは、ウイルス抑制の達成には、併用療法、すなわち、少なくとも2つ以上の薬物クラスからのいくつかの薬物の使用が必要であると規定する(非特許文献3(Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>にて利用可能。2013年3月14日にアクセスしたセクション))。さらに、HIVに感染した患者の治療に関する決定は、患者が他の医学的状態のための治療を必要とする場合、複雑である(同上、E-12にて)。標準治療は、HIVを抑制するための、及び患者が経験している可能性がある他の状態を治療

40

50

するための複数の異なる薬物の使用を必要とするため、薬物相互作用の可能性は、薬物レジメンの選択についての基準である。そのため、減少した薬物相互作用の可能性を有し、さらにより治療効力がある抗レトロウイルス療法に対する必要性が存在する。

【0004】

HIVに感染した患者の標準治療方針は、3つ以上の抗ウイルス剤の組み合わせで患者を治療することである。この治療は多くの場合、HIV逆転写酵素を標的とする少なくとも1つの抗レトロウイルス剤(「骨格」)、及び/又は1つ以上の異なるHIV標的に対して活性な1つ以上の薬剤、例えば、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位(若しくはアロステリック)インテグラーゼ阻害剤、又はそれらの組み合わせを使用する。HIVに感染した、又はAIDSと診断された特定の患者について、より少ない抗ウイルス剤で患者を治療する医学的な必要性は満たされていない。

10

【0005】

ARTはHIV感染者の平均寿命及び生活の質を大幅に向上させたが、HIV感染症は、生涯続く治療を必要とする。これは、HIVに感染した個人が、HIVに感染していない人に近い平均寿命に達すると、HIVに感染した個人は、同様に、非HIVの一般的な状態、例えば、糖尿病、心血管疾患、関節炎、骨粗鬆症、又は他の年齢関連状態及び疾患の治療を受け始めることを意味する。(非特許文献4(Zhou et al., Total Daily Pill Burden in HIV-Infected Patients in the Southern United States, 2014 AIDS PATIENT CARE and STDs 28(6): 311-317))。この薬物負荷(現在HIVに無関係な徴候に対する薬剤も服用しているHIV患者の)の増加は、薬物間の相互作用及び重複する毒性のリスクを高め、言うまでもなく、患者の医療費及び投薬の面倒を増やす。(非特許文献4(Zhou et al., AIDS PATIENT CARE and STDs 28(6): 311-317))。さらに、薬剤の複雑さの増加は、治療の遵守及びウイルス抑制に影響を与える可能性がある。(非特許文献4(Zhou et al., AIDS PATIENT CARE and STDs 28(6): 311-317))。

20

【0006】

HIVに感染した患者では、高齢患者など、より多くではなく2つの薬物を許容しそうな人、高度なHIV感染症若しくは他の疾患のある人にとって、又は薬物間相互作用を避けるため、且つ患者間の副作用を制限するために望まれるのと同様に、より少ない薬物が望まれる。したがって、HIVを有するヒトのウイルス量を抑制する新しい治療レジメンが必要とされており、治療レジメンは、2つの抗ウイルス剤だけを含む。

30

【0007】

その上、ビクテグラビルとエムトリシタピンの両方を含むHIV薬剤の投与に関連する問題は、患者のコンプライアンスである。全てのHIV薬物は、組み合わせレジメンの一部として服用しなければならないので、処方された通りに薬剤を服用する際に患者のコンプライアンスを確保するためのより良い方法がなければならない。多すぎる時間間隔で、飲み込む丸剤が多すぎる場合、投薬が不便で複雑になり、治療レジメンに対する患者のコンプライアンスが低くなる。

【0008】

したがって、HIV感染症の治療に有用な強力な抗レトロウイルス薬を含有する、新しい容易に投与される組み合わせ製剤が必要とされている。これらの新しい2つの薬物製剤は、優れた物理的安定性と低い分解レベルを示すだけでなく、便利で簡単に投与できなければならない。

40

【0009】

特に、ビクテグラビルとエムトリシタピンの、安定で容易に投与される固定用量の組み合わせ(FDC)が望ましい。

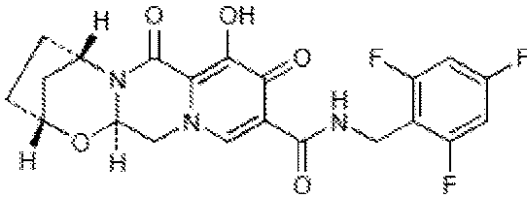
【0010】

特許文献1(米国特許第9,216,996号)は、置換2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピンのHIVインテグラーゼのクラスを記載する

50

。それらの中にピクテグラビル(別名GS-9883)と呼ばれる薬剤がある。ピクテグラビルは、構造式I、

【化1】



I

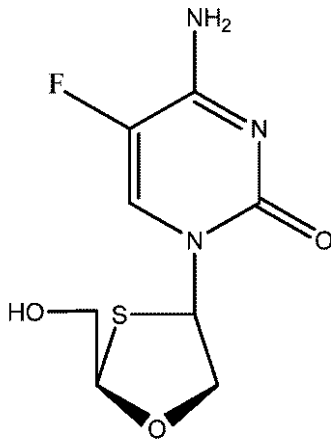
を有し、エムトリシタピン(FTC)、及びテノホビルアラフェナミド(TAF)と組み合わせて臨床試験を受けている。

【0011】

エムトリシタピンは、構造式IIのヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NRTI)である。

【0012】

【化2】



II

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】米国特許第9,216,996号

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Palella, et al., N. Engl. J. Med. (1998) 338:853-860

【非特許文献2】Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001

【非特許文献3】Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>にて利用可能。2013年3月14日にアクセスしたセクション

【非特許文献4】Zhou et al., Total Daily Pill Burden in HIV-infected Patients in the Southern United States, 2014 AIDS PATIENT CARE and STDs 28(6): 311-317

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

10

20

30

40

50

抗レトロウイルス薬の様々な組み合わせが、HIVの治療のために開発されているが、さらに多くの効力又は使いやすさのため、さらなるHIV治療レジメンに対する必要性が依然として存在する。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明の一実施形態は、ヒト患者においてHIV感染症を治療又は予防する方法であって、薬学的有効量のビクテグラビル又はその医薬組成物と、有効量のエムトリシタピン又はその医薬組成物とを患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0017】

別の実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンとは、別々の剤形で同時投与される。

10

【0018】

別の実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンとは、単一の剤形で同時投与される。

【0019】

さらに別の実施形態では、ビクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩と、エムトリシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とを含む、組み合わせが提供される。

【0020】

さらに別の実施形態では、ビクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩と、エムトリシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とから本質的になる、組み合わせが提供される。

20

【0021】

さらに別の実施形態では、ビクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩と、エムトリシタピン又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、又は賦形剤とからなる、組み合わせが提供される。

【0022】

さらなる実施形態では、本発明は、医学療法に使用するための、ビクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩と、エムトリシタピン又はその薬学的に許容可能な塩との組み合わせを提供する。

【0023】

本発明の一実施形態は、ウイルス学的に抑制された(HIV-1 RNA<50c/mL)ヒト患者においてHIV感染症を治療する方法であって、ビクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩とエムトリシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とを含む医薬組成物を患者に投与する、方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、ビクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩とエムトリシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とを含む医薬組成物を患者に投与することによって、HIV-1 RNA<50c/mLを維持する方法を提供する。別の実施形態では、維持は、2つのヌクレオシド逆転写酵素阻害剤と第3の薬剤とを含む抗レトロウイルスレジメンからの切り替えによって達成される。さらに別の実施形態では、HIV-1 RNA<50c/mLは、48週間でも維持される。本発明の一実施形態では、医薬組成物は、ビクテグラビルとエムトリシタピンの2つの活性成分、及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤、希釈剤又は担体からなる。

30

40

【0024】

別の実施形態では、患者は、ビクテグラビルとエムトリシタピンとの医薬組成物を与えられる前に3つ以上の抗ウイルス剤を与えられる。例えば、患者は、抗レトロウイルスレジメン(2つのヌクレオシド逆転写酵素阻害剤[NRTI]+第3の薬剤)を与えられた可能性がある。第3の薬剤は、インテグラーゼ阻害剤(INI)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、又はプロテアーゼ阻害剤(PI)のいずれかであってもよい。一実施形態では、患者は、ビクテグラビルとエムトリシタピンとの医薬組成物を与えられる前に、ビクテグラビル、テノホビル又はテノホビルプロドラッグ、例えば、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)若しくはTAF(ヘミフマル酸塩及びモノフマル酸塩を含む)、或いはエムトリシタピンを含む抗レトロウイルスレジメンを与られている。別の実施形態では、患者は、ビクテ

50

グラビルとエムトリシタピン(emtricitabine)との医薬組成物を与えられる前に、いずれのテノビルにも耐性を示している。より好ましい実施形態では、患者は、ビクテグラビルを含む(例えば、ビクテグラビルと、TAFと、エムトリシタピンとの組み合わせ)レジメンからビクテグラビルとエムトリシタピンとの医薬組成物に切り替えられる。

【0025】

本発明の一実施形態では、それを必要とするウイルス学的に抑制された患者においてHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)を治療又は予防する方法であって、少なくとも3つの抗レトロウイルス剤を含む抗レトロウイルス治療レジメンから2つの抗レトロウイルス剤だけを含む治療レジメンに患者を切り替えることを含む、方法が提供される。

【0026】

本発明の別の実施形態では、それを必要とするウイルス学的に抑制された患者においてHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)を治療する方法であって、少なくとも3つの抗レトロウイルス剤を含む抗レトロウイルス治療レジメンから2つの抗レトロウイルス剤だけを含む治療レジメンに患者を切り替えることを含む、第1の抗ウイルス剤が、治療有効量の式Iの化合物であり、又は追加のその薬学的に許容可能な塩を含み、且つ第2の抗ウイルス剤が、治療有効量の式IIの化合物であり、又は追加のその薬学的に許容可能な塩を含む、方法である。したがって、一実施形態では、それを必要とするウイルス学的に抑制された患者においてHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)を治療する方法であって、少なくとも3つの抗レトロウイルス剤を含む抗レトロウイルス治療レジメンから、ビクテグラビル遊離酸50mgと当量のビクテグラビルナトリウム(又は他の適当なカチオンと共に)及びエムトリシタピン200mgから本質的になる2つの抗レトロウイルス剤だけを含む治療レジメンに患者を切り替えることを含む、方法が提供される。

【0027】

本発明の別の実施形態では、それを必要とするウイルス学的に抑制された患者においてHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)を治療又は予防する方法であって、少なくとも3つの抗レトロウイルス剤を含む抗レトロウイルス治療レジメンから、用量あたり式Iの化合物約50mg、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び用量あたり式IIの化合物を約200mg、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、から本質的になる、2つの抗レトロウイルス剤だけを含む治療レジメンに患者を切り替えることを含む、方法である。別の実施形態では、方法又は組成物は、式Iの化合物を約1mg~200mg、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び式IIの化合物約を1mg~400mg、又は追加のその薬学的に許容可能な塩を含む。別の実施形態では、方法又は組成物は、式Iの化合物を10mg~100mg、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び式IIの化合物を10mg~200mg、又は追加のその薬学的に許容可能な塩を含む。

【0028】

さらに別の実施形態は、式Iの化合物を10mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg当量、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び式IIの化合物を10mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg、200mg、又は追加のその薬学的に許容可能な塩を含む。さらなる実施形態では、錠剤、又は他の組成物は、ビクテグラビル遊離酸50mgと当量の追加の薬学的に許容可能な形態のビクテグラビルを含んでもよく、追加の薬学的に許容可能な形態のエムトリシタピン200mgを含んでもよい。本発明の任意の用量範囲の実施形態として、用量範囲の両端の数値(each end number of a dose range)の間の各整数用量が提供される。例えば、15mg~50mgの用量範囲にはまた、16mg、17mgなどから49mgまで含まれることになる(各値の間にある全ての小数、分数、及び整数を含む)。約50mgの値には、45mgより大きい値と55mgより小さい値も含まれることになる。他の治療有効量のビクテグラビル及びエムトリシタピンは、既知の医薬品又は臨床試験を使用して決定又は最適化することができる。

【0029】

一実施形態では、抗ウイルスレジメンは、それぞれ任意の数のステップを含み、又は任意の数の操作を受けてもよく、各レジメンで使用される組成物は、任意の数の成分、例え

10

20

30

40

50

ば、賦形剤若しくは生物学的に活性な化合物(例えば、非抗ウイルス医薬化合物)を含んでいてもよいが、第1の抗ウイルスレジメンの抗ウイルス剤の数とその組成に関して、その数は3つ以上の抗ウイルス剤に制限されるが、それ以下ではなく、第2の抗ウイルスレジメンの抗ウイルス剤の数とその組成に関して、その数は2つの抗ウイルス剤に制限され、それ以上でも以下でもない。

【0030】

一実施形態では、以下の群から選択される1つ以上の抗ウイルス化合物を含む少なくとも3つの抗ウイルス剤を含む抗ウイルス治療レジメンからの切り替えを含む治療レジメンが提供される: HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド又は非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、MK8591(EFdA)、HIV非触媒部位(又はアロステリック)インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入阻害剤(例えば、CCR5阻害剤、gp41阻害剤(すなわち、融合阻害剤)又はCD4付着阻害剤(例えば、コンビネクチン(combinectin))、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、G6PD又はNADH-オキシダーゼ阻害剤、HIVワクチン、潜伏逆転剤(latency reversing agent)(例えば、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、プロテアソーム阻害剤、プロテインキナーゼC(PKC)活性化剤、又はBRD4阻害剤)、HIVカプシドを標的とする化合物(「カプシド阻害剤」;例えば、カプシド重合阻害剤又はカプシド破壊化合物、HIVヌクレオカプシドp7(NCp7)阻害剤、HIV p24カプシドタンパク質阻害剤)、薬物動態エンハンサー、免疫ベースの療法(例えば、Pd-1調節剤、Pd-L1調節剤、CTLA4調節剤、ICOS調節剤、OX40調節剤など、トル様受容体(toll-like receptor)調節剤、IL-15アゴニスト、抗HIV抗体、二重特異性抗体又は「抗体様」治療タンパク質(例えば、DART、DUOBODY、BITE、XmAb、TandAb、Fab誘導体)、例えば、HIV gp120又はgp41を標的とするもの、HIVのための組み合わせ薬物、HIVp 17マトリックスタンパク質阻害剤、IL-13アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシス-トランスイソメラーゼA調節剤、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C5a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、HIV vif遺伝子調節剤、Vif二量体化アンタゴニスト、HIV-1ウイルス感染因子(HIV-1 viral infectivity factor)阻害剤、TATタンパク質阻害剤、HIV-1 Nef調節剤、Hckチロシンキナーゼ調節剤、混合系統キナーゼ-3(MLK-3)阻害剤、HIV-1スプライシング阻害剤、Revタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子調節剤、COMMドメイン含有タンパク質1調節剤、HIVリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリン調節剤、CDK-9阻害剤、樹状突起ICAM-3結合非インテグリン1(dendritic ICAM-3 grabbing nonintegrin 1)阻害剤、HIV GAGタンパク質阻害剤、HIV POLタンパク質阻害剤、補体H因子調節剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素PC9刺激剤、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX3X阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、HIV遺伝子療法、PI3K阻害剤、化合物、例えば、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(University of Pennsylvania)、WO 2013/091096A1(Boehringer Ingelheim)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、US20140221380(Japan Tobacco)、US 20140221378(Japan Tobacco)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO2012/003497(Gilead Sciences)、WO2014/100323(Gilead Sciences)、WO2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)及びWO 2012/003498(Gilead Sciences)及びWO 2013/006792(Pharma Resources)に開示されているもの、並びにHIVを治療するための他の薬物。

【0031】

一実施形態では、少なくとも3つの抗ウイルス剤を含む抗ウイルス治療レジメンからの切り替えを含む治療レジメンが提供される。別の実施形態では、ビクテグラビル、テノホビル又はテノホビルプロドラッグ、例えば、テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩(TDF)若しくはTAF(ヘミフマル酸塩及びモノフマル酸塩を含む)、及び/又はエムトリシタピンを含む抗ウイルス治療レジメンからの切り替えを含む治療レジメンが提供される。

【0032】

別の実施形態では、レジメンは、本発明の組成物を使用することから1つ以上の前述の

抗ウイルス化合物を含む組み合わせを含む組成物を使用することへの切り替えを含む。別の実施形態は、2つのNRTIと、INI、NNRTI、又はPIからなる群から選択される1つ以上の抗レトロウイルス剤とを含む抗レトロウイルスレジメンを含む方法を提供する。

【0033】

本方法の別の実施形態では、ヒト又は患者は、ウイルス学的に抑制される。例として、患者のHIVコピー数が、1mLあたり0~200コピー、1mLあたり20コピー未満、1mLあたり50コピー、1mLあたり100コピー、及び/又は1mLあたり200コピーである場合、患者は、ウイルス学的に抑制されたと考えられる。本発明の任意のコピー数の実施形態として、コピー数範囲の両端の数値(each end number of a copy number range)の間の各整数コピー数も提供される。例えば、1mLあたり20コピー~1mLあたり50コピーのコピー数範囲にはまた、1mLあたり21、22、23から最大で49コピーまで含まれることになる。

10

【0034】

本発明の実施形態は、野生型HIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)、HIVクレードBウイルス、MクレードA、B、C、D、E、F、G、若しくはHのHIV又はHIV群Oウイルス、或いはその変異体に感染した患者に投与される本発明の組成物を提供する。

【0035】

本発明のレジメンの実施形態は、特定の変異体HIV-1ウイルス又はHIV-2(特にHIV-1)ウイルス、例えば、単一のアミノ酸置換又は2つ以上の置換を含む変異体ウイルスに感染した患者に本発明の組成物を投与することを提供する。そのようなレジメンのいくつかは、INSTI置換変異体、例えば、ラルテグラビル耐性変異体、又はエルビテグラビル耐性変異体に感染した患者に本発明の組成物を投与することを提供する。

20

【0036】

NRTI耐性を示すHIV変異が十分に文書化されている。TAF(テノホビルアラフェナミドフマル酸塩)(TAFはテノホビル(tenovofir)及びテノホビルジソプロキシルと同じ耐性特徴を有する)並びにFTC(エムトリシタピン)に耐性を示すHIV変異の例は、例えば、Characterization of HIV-1 Resistance to Tenofovir Alafenamide In vitro, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vN. A. Margot et al., Volume 59 Number 10 (2015)に公開されている。また、<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI/>にオンラインで公開されている。

【0037】

本発明のレジメン又は抗レトロウイルス治療(ART)を経験した患者に投与される若しくは治療するために使用される本発明の組成物である実施形態も提供される。特定の実施形態は、この患者もウイルス学的に抑制されていることを示す。

30

【0038】

本発明のレジメン及び本発明の組成物は、野生型若しくは変異体HIV又はHIVインテグラーゼ相同体を含むウイルスに感染した患者を治療するために使用される。別の実施形態では、本発明は、治療を経験した患者、例えば、ウイルス学的に抑制された患者に本発明の組成物を投与するための方法を提供する。

【0039】

別の実施形態では、少なくとも3つの抗レトロウイルス剤を含む抗レトロウイルス治療レジメンから2つの抗レトロウイルス剤だけを含む治療レジメンに切り替える前に、患者は、1mLあたり50コピー未満のHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)RNAを有する。別の実施形態では、少なくとも3つの抗レトロウイルス剤を含む抗レトロウイルス治療レジメンから式Iの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び式IIの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩を含む治療レジメンに切り替える前に、患者は、1mLあたり50コピー未満のHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)RNAを有する。別の実施形態では、式Iの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び式IIの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩を含む治療レジメンへの切り替えが、治療の失敗の経歴がなく、式Iの化合物または式IIの化合物の耐性に関連する既知の置換がない、ウイルス学的抑制(1mLあたり50コピー未満のHIV-1 RNA)の少なくとも6カ月後に起こる。

40

50

【0040】

別の実施形態では、本発明は、患者に、式Iの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び式IIの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩を含む本発明の医薬組成物を投与することによって、1mLあたり50コピー未満のHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)RNAを維持する方法を提供する。別の実施形態では、医薬組成物は、式Iの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び式IIの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤、希釈剤又は担体を含む。追加の実施形態では、3つ以上の抗レトロウイルスレジメンから式Iの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び式IIの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び少なくとも1つの賦形剤、希釈剤又は担体からなる治療レジメンに治療レジメンを切り替えた後、1mL

10

【0041】

本発明による組成物は、薬剤として使用すること、又は薬剤を作製するのに使用することができる。これはパック又はキットで供給することができる。

【0042】

別の実施形態は、HIV感染症又はAIDSを予防する方法であって、HIV感染症に感染するリスクのある患者に、治療有効量の式Iの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩、及び治療有効量の式IIの化合物、又は追加のその薬学的に許容可能な塩をヒトに投与することを含む、方法を提供する。例えば、方法は、静脈注射による薬物の乱用者(intravenous drug abuser)、HIVに感染した個人の体液と接触する、又は接触する可能性がある人、

20

【0043】

本発明の実施形態は、本発明の治療有効レジメン又は本発明の治療有効組成物を提供する。患者を含む又は患者に関する本発明の任意の実施形態はまた、ヒトを含む又は人に関するものでもある。本発明の任意の組成物は、ヒトに投与することができる。本発明の任意のレジメンは、例えばヒト、例えばHIVに感染したヒトを治療するために、ヒトに使用してもよい。

【0044】

本発明の一実施形態では、式Iの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、式IIの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩とである、2つの抗ウイルス剤だけの組み合わせであって、それを必要とするウイルス学的に抑制された患者においてHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)を治療するのに使用され、少なくとも3つの抗レトロウイルス剤を含む抗レトロウイルス治療レジメンから2つの抗レトロウイルス剤だけを含む治療レジメンに患者を切り替えることを含む、組み合わせが提供される。いくつかの実施形態では、組み合わせは、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤、希釈剤、及び/又は担体をさらに含む。本発明の組み合わせは、ビクテグラビルである第1の抗レトロウイルス剤と、エムトリシタピンである第2の抗レトロウイルス剤とを含んでいてよい。これらの組み合わせの使用には、それを必要とするウイルス学的に抑制された患者においてHIV-1又はHIV-2(特にHIV-1)を治療又は予防することが含まれる。開示された治療及び使用の方法は、組み合わせに関連して使用することができる。

30

40

【0045】

さらに別の実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンは、経口的に同時投与される。

【0046】

さらに別の実施形態では、ビクテグラビルは、非経口的に投与され、エムトリシタピンは、経口的に投与される。

【0047】

一実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンと、薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

50

【0048】

一実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンと、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤とからなる医薬組成物が提供される。

【0049】

一実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンとを含有する単一の剤形は、アルミニウム、水酸化マグネシウム、及び/又は炭酸カルシウムを含有する制酸薬の服用の4時間前又は6時間後に投与される。一実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンとを含有する単一の剤形は、鉄又はカルシウムを含有する経口非制酸薬サプリメントの服用の4時間前又は6時間後に投与される。あるいは、単一の剤形(ビクテグラビルとエムトリシタピンとを含有)及び鉄又はカルシウムを含有するサプリメントは、食物と一緒に服用される。一実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンとの同時投与は、別々に又は単一の剤形で、エムトリシタピン以外にNRTI、特にTAFに耐性があるHIV株の患者に投与される。別の実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンとの同時投与は、別々に又は単一の剤形で、エムトリシタピン以外のNRTIからHIV株が耐性を示すもの、特にTAFに切り替えられる。

10

【0050】

特定の実施形態では、ヒト患者においてHIV感染症を治療又は予防する方法であって、治療有効量のビクテグラビルとエムトリシタピン、又はその医薬組成物を、治療有効量の1つ以上(例えば、1、2、3、1若しくは2、又は1~3個)の追加の治療剤と組み合わせて、ヒトに投与することを含む、方法である。

20

【0051】

一実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピンとを、1つ以上(例えば、1、2、3、1若しくは2、又は1~3個)の追加の治療剤、及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物が提供される。

【0052】

さらに別の実施形態では、ビクテグラビルは、その安全性及び忍容性を評価するために経口的に投与され、安全性及び忍容性における問題が見出されないか、又は安全性及び忍容性における少ない問題が見出される場合(「経口-リード法」(oral-lead method)と呼ばれる)、ビクテグラビルは、筋肉内又は皮下に投与される。

30

【0053】

一実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピン、又はその医薬組成物を、1つ以上(例えば、1、2、3、1若しくは2、又は1~3個)の追加の治療剤と組み合わせて含む、キットが提供される。さらなる実施形態では、ビクテグラビルとエムトリシタピン、又はその医薬組成物を、経口的及び/又は非経口的剤形において含む、キットが提供される。特定のそのようなキットは、シリンジ剤形又は錠剤剤形におけるビクテグラビルと、シリンジ剤形又は錠剤剤形におけるエムトリシタピンとを含む。

【0054】

一実施形態では、医学療法に使用するための上記組成物、キット又は組み合わせが提供される。別の実施形態では、上記の方法のいずれかで使用するための上記組成物、キット又は組み合わせが提供される。

40

【0055】

上記実施形態では、追加の治療剤は、抗HIV剤であってもよい。例えば、いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、以下から選択される: HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド又は非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位(又はアロステリック)インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入阻害剤(例えば、CCR5阻害剤、gp41阻害剤(すなわち、融合阻害剤)及びCD4付着阻害剤)、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、G6PD及びNADH-オキシダーゼ阻害剤、HIVワクチン、HIV成熟阻害剤、潜伏逆転剤(latency reversing agent)(例えば、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、プロテアソーム阻害剤、プロテインキナーゼC(PKC)活性化剤、及びBRD4阻害剤)、HIVカプシドを標的とする化合物(「カプシド阻害剤」; 例えば、

50

カプシド重合阻害剤又はカプシド破壊化合物、HIVヌクレオカプシドp7(NCp7)阻害剤、HIV p24カプシドタンパク質阻害剤)、薬物動態エンハンサー、免疫ベースの療法(例えば、Pd-1調節剤、Pd-L1調節剤、CTLA4調節剤、トル様受容体(toll-like receptor)調節剤、IL-15アゴニスト、HIV抗体、二重特異性抗体及び「抗体様」治療タンパク質(例えば、DARTs(登録商標)、DUOBODIES(登録商標)、BITES(登録商標)、XmAbs(登録商標)、TandAbs(登録商標)、Fab誘導体)、例えば、HIV gp120又はgp41を標的とするもの、HIVのための組み合わせ薬物、HIV p17マトリックスタンパク質阻害剤、IL-13アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシス-トランスイソメラーゼA調節剤、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C5a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、HIV vif遺伝子調節剤、Vif二量体化アンタゴニスト、HIV-1ウイルス感染因子(HIV-1 viral infectivity factor)阻害剤、TATタンパク質阻害剤、HIV-1 Nef調節剤、Hckチロシンキナーゼ調節剤、混合系統キナーゼ-3(MLK-3)阻害剤、HIV-1スプライシング阻害剤、Revタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子調節剤、COMMドメイン含有タンパク質1調節剤、HIVリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリン調節剤、CDK-9阻害剤、樹状突起ICAM-3結合非インテグリン1(dendritic ICAM-3 grabbing non integrin 1)阻害剤、HIV GAGタンパク質阻害剤、HIV POLタンパク質阻害剤、補体H因子調節剤、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素PC9刺激剤、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX3X阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、HIV遺伝子療法、PI3K阻害剤、化合物、例えば、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(University of Pennsylvania) 20、WO 2013/091096A1(Boehringer Ingelheim)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、US20140221380(Japan Tobacco)、US 20140221378(Japan Tobacco)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO2012/003497(Gilead Sciences)、WO2014/100323(Gilead Sciences)、WO2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)及びWO 2012/003498(Gilead Sciences)及びWO 2013/006792(Pharma Resources)に開示されているもの、並びにHIVを治療するための他の薬物、並びにそれらの組み合わせ。

【0056】

特定の実施形態では、追加の治療剤は、以下から選択される：HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド又は非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位(又はアロステリック)インテグラーゼ阻害剤、薬物動態エンハンサー、及びそれらの組み合わせ。 30

【0057】

特定の実施形態では、ピクテグラビルとエムトリシタピンは、HIVを治療するのに有用な1つ以上の他の化合物を場合により含有し得る錠剤として製剤化される。特定の実施形態では、錠剤は、HIVを治療するための別の活性成分、例えば、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド又は非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位(又はアロステリック)インテグラーゼ阻害剤、薬物動態エンハンサー、及びそれらの組み合わせを含有することができる。特定の実施形態では、そのような錠剤は、1日1回の投与に適している。 40

【0058】

特定の実施形態では、追加の治療剤は、以下のうちの1つ以上から選択してもよい：

【0059】

(1) ATRIPLA(登録商標)(エファピレンツ+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、COMPLERA(登録商標)(EVIPLERA(登録商標)、ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、STRIBILD(登録商標)(エルピテグラビル+コピシスタット+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、アタザナビル硫酸塩+コピシスタット、ダルナビル+コピシスタット、エファピレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、Vacc-4x+ロミデプシン、APH-0812、ラルテグラビル+ラミブジン、KALETRA(登録商標)(ALUVIA(登録商標)、ロビ 50

ナビル+リトナビル)、アタザナビル硫酸塩+リトナビル、COMBIVIR(登録商標)(ジドブジン+ラミブジン(lamivudinie)、AZT+3TC)、EPZICOM(登録商標)(Kivexa(登録商標)、アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ABC+3TC)、TRIZIVIR(登録商標)(アバカビル硫酸塩+ジドブジン+ラミブジン、ABC+AZT+3TC)、TRUVADA(登録商標)(テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン、TDF+FTC)、テノホビル+ラミブジン、アタザナビル+コビスタット、ドラビリン+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ドラビリン+ラミブジン+テノホビルジソプロキシル及びラミブジン(lamuvudine)+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩から選択される、組み合わせ薬物;

【0060】

(2)アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、チプラナビル、プレカナビル、ダルナビル、DG-17、TMB-657(PPL-100)、TMC-310911、及びTMB-657から選択される、HIVプロテアーゼ阻害剤;

【0061】

(3)リルピピリン、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、ネビラピン、(+)、エトラピリン、ダピピリン、ドラビリン、エファビレンツ、KM023、VM-1500、レンチナン、AIC-292、EFdA(4'-エチニル-2'-フルオロ-2'-デオキシアデノシン、又は別名MK-8591)及びKM-023から選択される、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド又は非ヌクレオチド阻害剤;

【0062】

(4)VIDEX(登録商標)及びVIDEX(登録商標)EC(ジダノシン、ddI)、ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、センサブジン、アバカビル、アバカビル硫酸塩、アムドキシビル、エルブシタピン、アロブジン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル(fozivudine tidoxil)、アプリシタピン、アムドキシビル、KP-1461、ホサルブジンチドキシル(fozivudine tidoxil)、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、アデホビル、アデホビルジピボキシル、及びフェスチナビルから選択される、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤;

【0063】

(5)クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸の誘導体、オーリントリカルボン酸、オーリントリカルボン酸の誘導体、カフェー酸フェネチルエステル、カフェー酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン、チルホスチンの誘導体、クエルセチン、クエルセチンの誘導体、ラルテグラビル、エルビテグラビル、カボテグラビル、及びTIVICAY(登録商標)(ドルテグラビル)から選択される、HIVインテグラーゼ阻害剤;

【0064】

(6)CX-05168、CX-05045及びCX-14442から選択される、HIV非触媒部位、又はアロステリック、インテグラーゼ阻害剤(NCINI);

【0065】

(7)エンフビルチド、シフビルチド(sifuvirtide)及びアルブビルチド(albuvirtide)から選択される、HIV gp41阻害剤;

【0066】

(8)セニクリピロクなどの、HIV侵入阻害剤;

【0067】

(9)ラドハ(Radha)-108(レセプトール(Receptol))及びBMS-663068から選択される、HIV gp120阻害剤;

【0068】

(10)アブラピロク、ピクリピロク、マラピロク、セニクリピロク、PR0-140、アダプタビル(Adaptavir)(RAP-101)、ニフェビロク(nifeviroc)(TD-0232)、TD-0680、TBR-220(TAK-220)、及びvMIP(ハイミプ(Haimipu))から選択される、CCR5阻害剤;

10

20

30

40

50

【 0 0 6 9 】

(11)イバリズマブなどの、CD4付着阻害剤；

【 0 0 7 0 】

(12)プレリキサホル、ALT-1188、vMIP及びハイミブ(Haimipu)から選択される、CXCR4阻害剤；

【 0 0 7 1 】

(13)コピシスタット及びリトナビルから選択される、薬物動態エンハンサー；

【 0 0 7 2 】

(14)デルマビル(dermaVir)、インターロイキン-7、レクスジェンルーセル(lexgenleucel)-T(VRX-496)、プラケニル(ヒドロキシクロロキン)、プロロイキン(アルデスロイキン、IL-2)、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n3、ペグ化インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル(MPA)及びそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、WF-10、リバピリン、IL-2、IL-2 XL、IL-12、ポリマーポリエチレンイミン(PEI)、ゲポン(Gepon)、VGV-1、MOR-22、トル様受容体調節剤(tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12及びtlr13)、BMS-936559、リントトリモド及びIR-103から選択される、免疫ベースの療法；

10

【 0 0 7 3 】

(15)ペプチドワクチン、組換えサブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、DNAワクチン、ウイルス様粒子ワクチン(偽ウイルス粒子ワクチン)、CD4由来ペプチドワクチン、ワクチンの組み合わせ、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、Remune、ITV-1、カントレビル(Cantire Vir)、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、PEP-6409、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、マルチクレードのDNA組換えアデノウイルス-5(rAdS)、Pennvax-G、YRC-HIV MAB060-00-AB、AVX-101、Tat Oyiワクチン、AVX-201、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NACgM3NSSP ISA-51、ポリ-ICLCアジュバント化ワクチン、Tat Immune、GTU-マルチ-HIV(FIT-06)、AGS-004、gp140[デルタ]V2.TVI+MF-59、rVSVI N HIV-1 gagワクチン、SeV-Gagワクチン、AT-20、DNK-4、Ad35-GRIN/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、VIChREPOL(登録商標)、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、ThV-01、TUTI-16、VGX-3300、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-envクレードC+Ad4-mGag)、EN41-FPA2、PreVaxTat、TL-01、SAV-001、AE-H、MYM-V101、Combi HIVvac、ADVAX、MYM-V201、単量体gp120 HIV-1サブタイプCワクチン(Novartis)、MVA-CMD R、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAd26.MOS1.HIV-Env、及びDNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505)から選択される、HIVワクチン；

20

30

【 0 0 7 4 】

(16)BMS-936559、TMB-360並びにHIV gp120若しくはgp41を標的とするものを含む、HIV抗体、二重特異性抗体及び「抗体様」治療タンパク質(例えば、DARTs(登録商標)、Duo-bodies(登録商標)、Bites(登録商標)、XmAbs(登録商標)、TandAbs(登録商標)、Fab誘導体)(パビツキシマブ、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、KD-247、PGT145、PGT121、MDX010(イピリムマブ)、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523及びVRC07から選択される)；

40

【 0 0 7 5 】

(17)ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、例えば、ロミデプシン、ポリノスタット、パノビノスタット；プロテアソーム阻害剤、例えば、VELCADE(登録商標)；プロテインキナーゼC(PKC)活性化剤、例えば、インドラクタム、プロストラチン、インゲノールB及びDAG-ラクトン、ロノマイシン、GSK-343、PMA、SAHA、BRD4阻害剤、IL-15、JQ1、アムホテリシンB、及びジスルフラム(disulfiram)から選択される、潜伏逆転剤；

【 0 0 7 6 】

(18)HIVヌクレオカプシドp7(NCp7)阻害剤、例えば、アゾジカルボンアミド；

【 0 0 7 7 】

(19)BMS-955176及びGSK-2838232から選択される、HIV成熟阻害剤；

50

【 0 0 7 8 】

(20)イデラリシブ、AZD-8186、ブパルリシブ、CLR-457、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルペリシブ、デュベリシブ、UCB-5857、タセリシブ、XL-765、ゲダトリシブ、VS-5584、コパンリシブ、CAIオロト酸塩、ペリホシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ(panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-040093、ピララリシブ(pilaralisib)、BAY-1082439、プキチニブ(puquitinib)メシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301、及びCLR-1401から選択される、P13K阻害剤;

【 0 0 7 9 】

(21)WO 2004/096286(Gilead Sciences)、WO 2006/110157(Gilead Sciences)、WO 2006/015261(Gilead Sciences)、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(University of Pennsylvania)、US20140221380(Japan Tobacco)、US20140221378(Japan Tobacco)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/091096A1(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO2012/003497(Gilead Sciences)、WO2014/100323(Gilead Sciences)、WO2012/145728(Gilead Sciences)、WO2013/159064(Gilead Sciences)、及びWO 2012/003498(Gilead Sciences)に開示される化合物;

【 0 0 8 0 】

(22)REP 9、シトリン(cytolin)、CYT-107、アリスポリビル、BanLec、MK-8507、AG-1105、TR-452、MK-8591、REP 9、NOV-205、IND-02、メトエンケファリン(metenkefalin)、PGN-007、アセマンナン(Acemannan)、ガミムン(Gamimune)、SCY-635、プロラスチン、1,5-ジカフェオイルキナ酸、BIT-225、RPI-MN、VSSP、Hiviral、IMO-3100、SB-728-T、RPI-MN、VIR-576、HGTV-43、MK-1376、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、MazF遺伝子療法、ブロックエイド(BlockAide)、ABX-464、SCY-635、ナルトレキソン、AAV-eCD4-Ig遺伝子療法、TEV-90110、TEV-90112、デフェリプロン、及びPA-1050040(PA-040)から選択される、HIVを治療するための他の薬物。

【 0 0 8 1 】

特定の実施形態では、ピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とは、1、2、3、4個、又はそれを超える追加の治療剤と組み合わせられる。1、2、3、4個、又はそれを超える追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であることができ、及び/又はそれらは、異なるクラスの治療剤から選択することができる。

【 0 0 8 2 】

特定の実施形態では、ピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物は、以下から選択される1、2、3、4個、又はそれを超える追加の治療剤と組み合わせられる:ラルテグラビル、Truvada(登録商標)(テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン、TDF+FTC)、マラビロク、エンフビルチド、EPZICOM(登録商標)(KIVEXA(登録商標)、アバカビル硫酸塩+ラミブジン、ABC+3TC)、TRIZIVIR(登録商標)(アバカビル硫酸塩+ジドブジン+ラミブジン、ABC+AZT+3TC)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、STRIBILD(登録商標)(エルビテグラビル+コピシスタット+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、ラルテグラビル+ラミブジン、COMPLERA(登録商標)(EVIPLERA(登録商標)、ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、コピシスタット、ATRIPLA(登録商標)(エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩+エムトリシタピン)、アタザナビル硫酸塩+コピシスタット、アタザナビル+コピシスタット、ダルナビル+コピシスタット、アタザナビル、アタザナビル硫酸塩、エルビテグラビル、ALUVIA(登録商標)(KALETRA(登録商標)、ロピナビル+リトナビル)、リトナビル、エムトリシタピン、アタザナビル硫酸塩+リトナビル、ダルナビル、ラミブジン、プロラスチン、ホスアンプレナビル、ホスアンプレナビルカルシウム、エファビレンツ、COMBIVIR(登録商標)(

10

20

30

40

50

ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC)、エトラピリン、ネルフィナビル、ネルフィナビル(ne lfinavir)メシル酸塩、インターフェロン、ジダノシン、スタブジン、インジナビル、インジナビル硫酸塩、テノホビル+ラミブジン、ジドブジン、ネビラピン、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、アルデスロイキン、ザルシタピン、チプラナビル、アンブレナビル、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、ラドハ(Radha)-108(Receptol)、リビラ(Ri vira)、ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ホスファジド、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、アパカビル、アパカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩。

【0083】

10

特定の実施形態では、ピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とが、上記の1つ以上の追加の治療剤と組み合わされる場合、組成物の成分は、同時又は逐次的レジメンとして投与される。逐次的に投与される場合、いずれの組み合わせも、2つ以上の投与で投与してよい。

【0084】

特定の実施形態では、ピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物は、患者への同時投与のための単一剤形において、例えば、経口投与のための固体剤形として、1つ以上の追加の治療剤と組み合わされる。特定の実施形態では、ピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物は、1つ以上の追加の治療剤と共に投与される。ピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物を、1つ以上の追加の治療剤と同時投与することは、一般に、治療有効量の、本明細書に開示される化合物及び1つ以上の追加の治療剤が、両方とも患者の体内に存在するように、本明細書に開示される化合物及び1つ以上の追加の治療剤を同時又は逐次的に投与することを指す。

20

【0085】

同時投与は、単位投与量の1つ以上の追加の治療剤の投与の前又は後に、単位投与量のピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物を投与すること、例えば、1つ以上の追加の治療剤の投与の数秒、数分、又は数時間以内にピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物を投与することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、単位用量のピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物が、最初に投与され、続いて数秒又は数分以内に、単位用量の1つ以上の追加の治療剤が、投与される。あるいは、他の実施形態では、単位用量の1つ以上の追加の治療剤が、最初に投与され、続いて数秒又は数分以内に、単位用量のピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物が、投与される。いくつかの実施形態では、単位用量のピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物が、最初に投与され、続いて数時間(例えば、1~12時間)後に、単位用量の1つ以上の追加の治療剤が、投与される。他の実施形態では、単位用量の1つ以上の追加の治療剤が、最初に投与され、続いて数時間(例えば、1~12時間)後に、単位用量のピクテグラビル及びエムトリシタピン又はその医薬組成物が、投与される。

30

【0086】

別の実施形態では、ピクテグラビルとエムトリシタピンとの組み合わせは、1日に1回、患者に投与される。

40

【0087】

別の実施形態では、ピクテグラビルとエムトリシタピンとの組み合わせは、1日に2回、患者に投与される。

【0088】

別の実施形態では、ピクテグラビルは、患者に、約5mg、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、又は約100mgで、1日に1回、2回又は3回投与される。

【0089】

別の実施形態では、ピクテグラビルは、患者に、約5mg~100mg、約25mg~75mg、約35mg~65mg、又は約45mg~55mgで、1日に1回又は2回投与される。

【0090】

50

別の実施形態では、エムトリシタピンは、錠剤として患者に投与され、有効量は、単位剤形あたり活性成分1~1000mg、又は単位剤形あたり活性成分100~300mgである。別の実施形態では、エムトリシタピンは、患者に、錠剤形態で、約200又は300mgで、1日1回又は1日2回投与される。

【0091】

別の実施形態では、ピクテグラビルとエムトリシタピンとを含有している単一の剤形は、ピクテグラビル約50又は75mg及びエムトリシタピン200又は300mgを含有する。

【0092】

別の実施形態では、本発明は、ピクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩と、エムトラシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とを含む、組み合わせに関する。

10

【0093】

別の実施形態では、本発明は、医学療法に使用するための上記組み合わせに関する。さらなる実施形態では、上記組み合わせは、HIV感染症を治療する方法で使用するためのものである。一実施形態では、HIV感染症の治療の対象となる集団は、ウイルス学的に抑制された(HIV-1 RNA<50c/mL)ヒト個人である。一実施形態では、上記組み合わせは、HIV-1 RNA<50c/mLを維持する方法で使用するためのものである。さらなる実施形態では、HIV-1 RNA<50c/mLは、48週間で維持される。

【0094】

別の実施形態では、本発明は、ピクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩と、エムトラシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とを含む組み合わせを含む、医薬組成物に関する。

20

【0095】

別の実施形態では、本発明は、ピクテグラビル又はその薬学的に許容可能な塩と、エムトラシタピン又はその薬学的に許容可能な塩とを含む組み合わせを、そのための1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に含む、医薬組成物に関する。

【0096】

別の実施形態では、本発明は、HIVを治療又は予防する治療のための医薬の製造のための、ピクテグラビルとエムトラシタピンの使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0097】

定義

本明細書で使用される場合、用語「同時投与する」とは、例えば、臨床治療レジメンの一部としての、互いに24時間以内の2つ以上の薬剤の投与を指す。他の実施形態では、「同時投与する」とは、互いに2時間以内の2つ以上の薬剤の投与を指す。他の実施形態では、「同時投与する」とは、互いに30分以内の2つ以上の薬剤の投与を指す。他の実施形態では、「同時投与する」とは、互いに15分以内の2つ以上の薬剤の投与を指す。他の実施形態では、「同時投与する」とは、単一の製剤の一部として、又は同じ若しくは異なる経路によって投与される複数の製剤としてのいずれかで、同時に投与することを指す。

30

【0098】

「治療有効量」又は「有効量」は、状態を予防するか、又は治療される障害の症状の1つ以上をある程度まで緩和する、投与される化合物の量を指す。本明細書での使用に適した医薬組成物は、活性成分が、意図される目的を達成するのに十分な量で含有される組成物を含む。治療有効量の決定は、特に本明細書に提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。

40

【0099】

本明細書で使用される場合、「治療」は、疾患の阻害、低減、排除又は軽減、並びに予防を指す。

【0100】

NRTI耐性を示すHIV変異が十分に文書化されている。TAF(TAFはテノホビル及びテノホビルジソプロキシルと同じ耐性特徴を有する)に耐性を示すHIV変異の例は、例えば、Charac

50

terization of HIV-1 Resistance to Tenofovir Alafenamide In vitro, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vN. A. Margot et al., Volume 59 Number 10 (2015)に公開されている。また、<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NRTI/>にオンラインで公開されている。

【0101】

組み合わせ及び治療方法

疾患、障害、及び状態の治療方法又は予防方法が、本明細書に提供される。疾患、障害、又は状態の例としては、以下に限定されないが、レトロウイルス感染症、又はレトロウイルス感染症に関連する疾患、障害、若しくは状態が挙げられる。レトロウイルスは、RNAウイルスであり、一般に、アルファレトロウイルス、ベータレトロウイルス、デルタレトロウイルス、イプシロンレトロウイルス、ガンマレトロウイルス、レンチウイルス、及びスプマウイルス科に分類される。レトロウイルスの例としては、以下に限定されないが、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)が挙げられる。

10

【0102】

開示される併用療法の活性薬剤は、任意の従来の方法でヒトに投与してよい。活性薬剤を化合物として投与することは可能であるが、本発明の一実施形態では、それらは、イオン性塩の形態で、又はイオンを共有することなく塩基若しくは酸と接触してのいずれかで(すなわち、コフォーマー(co-former))、酸又は塩基との接触を含み得る医薬組成物として投与される。塩、酸若しくは塩基コフォーマー、担体、又は希釈剤は、他の成分と相溶性があり、そのレシピエントに有害ではないという意味で許容可能であるべきである。経口投与用の担体又は希釈剤の例としては、以下に限定されないが、コーンスターチ、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、微結晶セルロース、ステアリン酸、ポビドン、クロスポビドン、二塩基性リン酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース(例えば、低置換ヒドロキシプロピルセルロース)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910)、ラウリル硫酸ナトリウム、マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、及びタルクが挙げられる。塩並びに酸若しくは塩基コフォーマーの例としては、フマル酸塩、ヘミフマル酸塩、ナトリウム、及び塩酸塩が挙げられる。

20

【0103】

医薬組成物は、任意の適切な方法、例えば、薬学の分野で周知の方法、例えば、Gennaro, et al., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18th ed., Mack Publishing Co., 1990)、特に"Part 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture"に記載される方法によって調製してもよい。そのような方法は、化合物を、担体又は希釈剤、及び場合により1つ以上の補助成分と会合させる工程を含む。そのような補助成分としては、以下に限定されないが、充填剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、香味剤、甘味剤、保存剤(例えば、抗微生物保存剤)、懸濁剤、増粘剤、乳化剤、及び/又は湿潤剤が挙げられる。

30

【0104】

実際には、投与されるべき各化合物の量は、体重1kgあたり約0.001~100mgの範囲であり、そのような総用量は、一度に又は分割用量で与えられる。各化合物は、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と共に製剤として投与される。あるいは、両化合物は、組み合わせられて、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と共に製剤として投与される。賦形剤の選択は、大部分は、特定の投与様式、溶解度及び安定性に対する賦形剤の効果、並びに剤形の性質などの要因に依存する。そのような組成物及びそれらの調製方法は、例えば、REMI NGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (19th Edition, Mack Publishing Company, 1995)に見出され得る。

40

【0105】

実施例の以下の記載において、本発明を実施することができる具体的な実施形態が記載される。これらの実施形態は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分詳細に記載される。本発明の範囲から逸脱することなく、他の実施形態を利用してもよく、論

50

理的な及び他の変更を加えてもよい。したがって、以下の詳細な説明は、限定的な意味で解釈されるべきではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲、及びそのような特許請求の範囲が権利を有する均等物の全範囲によってのみ定義される。

【実施例】

【0106】

実施例1:HIV細胞株アッセイ。Kobayashi, et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55: 814-815(2011)によって教示されたHIV細胞株実験に従い、開示され、特許請求されるエムトリシタピンとビクテグラビルとの2つの組み合わせの抗ウイルス能力を、これらの各化合物単独の抗ウイルス能力と比較して、試験する。

【0107】

細胞及びウイルス。MT-4の細胞(ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)で形質転換されたヒトT細胞株)を、以前に記載されたように維持する[12]。293T細胞を、10%ウシ胎児血清(FBS)を含有するダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)-F-12培地中で維持する。末梢血単核細胞(PBMC)は、HIV陰性ドナーから得られた全血サンプルに由来する。PBMCを、Ficoll-Paque Plus(登録商標)(GE Healthcare(登録商標), Waukesha, WI)を用いた密度勾配遠心分離によって、製造業者の説明書に従って、全血から分離し、20U/mlのインターロイキン-2(IL-2)又は10%の天然T細胞増殖因子(ZeptoMatrix(登録商標), Buffalo, NY)のいずれかに加え、5~10 µg/mlのフィトヘماغルチニン(PHA)の添加によって刺激する。HIV-1 IIIBに持続的に感染したMolt-4細胞、及びMT-2細胞[16]を、S.Harada(Kumamoto University, Kumamoto, Japan)から入手する。HIV-1の長い末端反復(LTR)駆動型 -ガラクトシダーゼレポーター遺伝子を含有するHeLa-CD4細胞は、以前に記載されている[20]。MAGI-CCR5細胞は、以前に記載されている[9]。HIV-1株IIIBは、慢性感染細胞株H93B(H9/HTLV-IIIB)の培養物の無細胞上清に由来する。HIV-1株Ba-Lを、Advanced Biotechnologies Inc.(登録商標)(Columbia, MD)から購入し、PHA活性化PBMC中で増殖させ、一方、HIV-1 NL432[1]を、A. Adachi(Tokushima University, Tokushima, Japan)から入手する。ルシフェラーゼを発現する複製欠損HIVレンチウイルスベクターを含有するプラスミドpGJ3-Luci[21]は、Christian Jassoy(University of Leipzig)からライセンスを受け、これを使用して、プラスミドpVSV-G(Clontech(登録商標))と共にCIP4細胞(プラスチックへの付着を改善するためにマクロファージスカベンジャー受容体SRA-1を発現する293Tヒト腎上皮細胞株の誘導体)に共トランスフェクションし、無細胞上清を採取することによって、水疱性口内炎ウイルス糖タンパク質G(VSV-G)偽型化自己不活性化偽HIV(PHIV)レンチウイルスベクターのストックを作製する。

【0108】

MT-4細胞における抗ウイルスアッセイ。5 × 10⁵又は6 × 10⁵/mlの密度で指数関数的に増殖するMT-4細胞に、0.001のウイルス感染多重度、又は4~10の50%組織培養感染量で、HIV-1株IIIBを感染させる。次いで、細胞を、様々な濃度の化合物の存在下で、96ウェルプレートに等分する。4又は5日間インキュベートした後、抗ウイルス活性を、CellTiter-Glo(登録商標)発光試薬(Promega Corporation(登録商標), Madison, WI)で生物発光を測定するか、又は黄色テトラゾリウムMTT試薬[3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド]を用いて560及び690nmで吸光度を測定するかのいずれかの細胞生存アッセイによって決定する。

【0109】

偽HIVアッセイ。ビクテグラビル及びエムトリシタピン単独、並びにビクテグラビルとエムトリシタピンの組み合わせの抗ウイルス活性を、自己不活性化PHIVレンチウイルスベクターを用いたシングルラウンドアッセイで測定する。約50,000相対光単位を生成するのに十分な量のPHIVに感染させたCIP4細胞(2 × 10⁴個/ウェル)を、96ウェル黒色透明底プレートに添加し、様々な濃度の3つ全ての化合物と2日間インキュベートした。感染細胞を、Steady-Glo(登録商標)試薬(Promega Corporation(登録商標))を用いて照度計でルシフェラーゼ活性の関数として測定する。

【0110】

10

20

30

40

50

PBMCにおける抗ウイルスアッセイ。96ウェル培養プレート1枚に、PHA及びIL-2で刺激されたPBMC(4×10^5 個/ウェル)を、各化合物単独と共にプレインキュベートし、次いで、2つの上記化合物の組み合わせのそれぞれについて1時間プレインキュベートし、一方、HIV-1株Ba-Lを、第2のプレート中で同じ化合物と混合する。次いで、Ba-L-化合物混合物のアリコートをし、PBMC-化合物混合物に移し、7日間インキュベートする。このインキュベーションの後、以前に記載されたように[15]、上清を、ウイルス複製を測定するため[メチル- ^3H]dTTPの組み込みによって逆転写酵素(RT)活性についてアッセイする。

【0111】

ヒト血清及び血清タンパク質の効果。ヒト血清アルブミン(HSA; 20又は40mg/ml)、 γ -酸性糖タンパク質(AAG; 2mg/ml)、又はヒト血清(HS; 最大30%又は50%が使用され、結果は最大100%まで外挿された)の存在による、ピクテグラビル及びエムトリシタピン単独のそれぞれの抗ウイルス活性に対する効果を、PHIV及びMT-4アッセイシステムで評価する。タンパク質結合における倍数シフトの効果を推定するために、抗ウイルス活性を、以前に記載されたように[15]、MT-4細胞におけるHIV-1 IIIB複製アッセイ混合物に様々な濃度のヒト血清を添加して試験する。タンパク質調整半最大有効濃度(PA-EC₅₀)を、PBMCにおけるEC₅₀に、倍数シフト値を掛けることによって推定する。同じ実験を、ピクテグラビルとエムトリシタピンとの組み合わせを用いて実施する。

【0112】

MT-4細胞における組み合わせ抗ウイルス活性アッセイ。(1)ピクテグラビル単独、(2)エムトリシタピン単独、及び(3)ピクテグラビルとエムトリシタピンのインビトロ組み合わせ活性関係を、以前に記載されたように[39]、決定する。複数濃度の化合物を、承認された抗HIV薬であるアデホビル又はリバビリンの希釈物の存在下及び非存在下で、チェッカーボード希釈方式で試験する。このアッセイは、HIV-1 IIIB感染MT-4細胞を使用し、化合物の組み合わせの相互作用を、用量的相加性(dose-wise additivity)に基づく計算によって分析して、50%レベルでの用量的相加性からの偏差を定量する。組み合わせ効果が、使用された薬物によるものであり、単に毒性によるものではないことを示すために、それ自体で最高濃度の化合物を含有するウェルを、2つの化合物の組み合わせのそれぞれの最高濃度を有するウェルと比較する。MT-4システムフォーマットを用いたアッセイを、以前に記載されたように実施する[15]。0.1~0.2の範囲の分別阻害濃度(FIC)値は、弱い相乗効果を示し; 0.5に近い値は、強い相乗効果を示し; 及び0.1~0.2の正の値は、弱い拮抗作用を示す。抗B型肝炎ウイルス(抗HBV)及び抗HCV剤アデホビル及びリバビルンによる、(1)ピクテグラビル単独、(2)エムトリシタピン単独、(3)ピクテグラビルとエムトリシタピンに対する効果を、以前に記載されたように[41]、線形回帰を用いて調べる。HIV-1 IIIB MT-4システムは、CXCR4ベースであるため、CCR5阻害剤マラビロクを、化学発光エンドポイントについてGal Screen試薬(Tropix(登録商標), Bedford, MA)と共にMAGI-CCR5細胞を用いたチェッカーボード希釈形式で評価し、データを、Prichard及びShipmanによって記載されるように[37]、MacSynergy II(登録商標)プログラムを用いて分析する。-50~50の範囲の相乗効果量は、相加性を定義し; < -50の範囲の相乗効果量は、拮抗作用を定義し; > 50の範囲の相乗効果量は、相乗効果を定義する。

【0113】

これらの実験の結果は、ピクテグラビルとエムトリシタピンとの組み合わせが、各化合物単独の抗ウイルス能力と比較して、それらの抗ウイルス能力において相乗的であることを示すことが予想される。特に、上記の各HIV細胞ベースアッセイでは、これらの両方の組み合わせは、3つの化合物のそれぞれ単独で予想されるものに比べて、細胞内のHIV複製を阻害する各組み合わせの能力において相乗的であることが予想される。

【0114】

参考文献¹

1. Adachi, et al., J. Virol. 59:284-291 (1986).
9. Chackerian, et al., J. Virol. 71:3932-3939 (1997).
12. Daluge, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 38:1590-1603. (1994).

10

20

30

40

50

15. Garvey, et al.. Antimicrob. Agents Chemother. 52:901-908 (2008)..
20. Isaka, et al., Virology 264:237-243 (1999).
21. Jarmy, et al., J. Med. Virol. 64:223-231 (2001).
37. Prichard, et al., Antiviral Res. 14:181-205 (1990).
39. Selleseth, et al., Antimicrob. Agents Chemother. 47:1468-1471 (2003).
41. Tukey, et al., Biometrics 41:295-301 (1985).

【 0 1 1 5 】

¹この実施例で使用した参考文献番号は、Kobayashi, et al., 上記で使用したのと同じである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/055829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61P 31/18; A61K 31/00; A61K 31/4985; A61K 31/513; A61P 31/00 (2018.01) CPC - A61P 31/18; A61K 31/00; A61K 31/4985; A61K 31/513; A61P 31/00 (2018.08)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/1; 514/183; 514/228.8; 514/274 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	SAX et al., Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial, <i>The Lancet HIV</i> , Vol. 4, No. 4, April 2017 [retrieved on 24 October 2018]. Retrieved from the Internet: <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219610 > . abstract	1, 8, 10 ----- 2-7, 9
Y	WO 2004/089382 A1 (CIPLA LIMITED) 21 October 2004 (21.10.2004) entire document	2-5, 9
Y	US 2012/027082B A1 (LEIBOWITZ) 25 October 2012 (25.10.2012) entire document	6, 7
P, X	WO 2018/005914 A1 (VIIV HEALTHCARE COMPANY) 04 January 2018 (04.01.2018) entire document	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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		"J" 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 "Z" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 25 October 2018	Date of mailing of the international search report 15 NOV 2018	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/055829

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.: 11
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:

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.:

- 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.

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 スチュワート, ユージーン エル.

アメリカ合衆国 19426-0989 ペンシルバニア州, カレッジヴィル, サウス カレッジ
ヴィル ロード 1250

(72)発明者 アンダーウッド, マーク リチャード

アメリカ合衆国 27709-3398 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パー
ク, ファイブ ムーア ドライブ

(72)発明者 バプロ, シンディー エル.

アメリカ合衆国 27709-3398 ノースカロライナ州, リサーチ トライアングル パー
ク, ファイブ ムーア ドライブ

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC42 CB22 GA05 GA07 MA02 MA04 NA14 ZB33
ZC55