

(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2006-527185

(P2006-527185A)

(43) 公表日 平成18年11月30日(2006.11.30)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
CO7H 15/256 (2006.01)	CO7H 15/256	4 C057
A61K 31/704 (2006.01)	A61K 31/704	4 C086
A61P 31/14 (2006.01)	A61P 31/14	

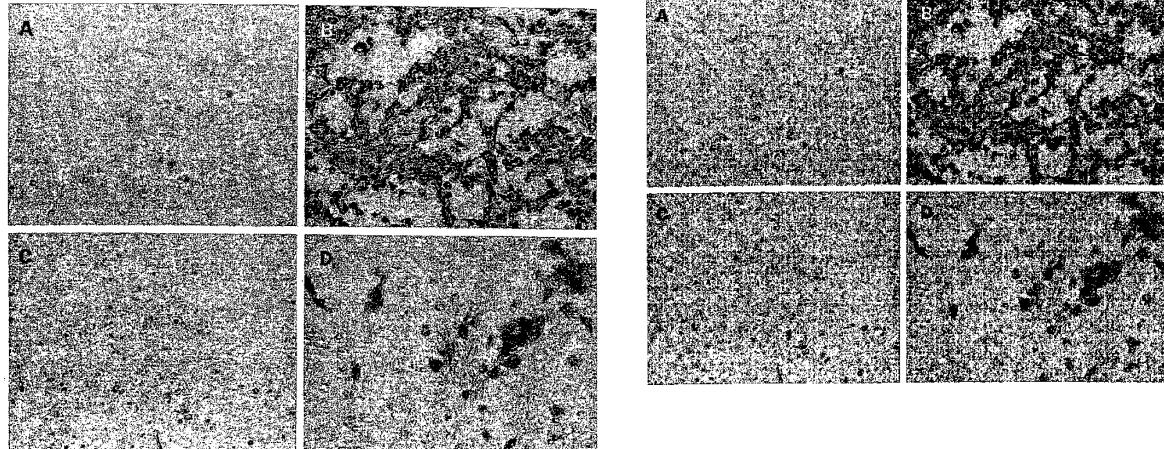
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁)

(21) 出願番号	特願2006-508438 (P2006-508438)	(71) 出願人	505450788 ヨハン・ウォルフガング・ゲーテ・ユニバ ーシティ JOHANN WOLFGANG GOE THE UNIVERSITY ドイツ連邦共和国デー-60325フラン クフルト・アム・マイン、ゼンケンベルク アレー31番
(86) (22) 出願日	平成16年6月7日(2004.6.7)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月1日(2006.2.1)	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(86) 國際出願番号	PCT/IB2004/002393		
(87) 國際公開番号	W02004/108122		
(87) 國際公開日	平成16年12月16日(2004.12.16)		
(31) 優先権主張番号	60/476,908		
(32) 優先日	平成15年6月6日(2003.6.6)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】重症急性呼吸器症候群(SARS)の治療または予防するためのグリチルリチンまたはその誘導体

(57) 【要約】



本発明は、ウイルス感染、特に、重症急性呼吸器症候群(SARS)の予防、治療、管理または改善するための方法を提供する。すなわち、本発明は、グリチルリチンおよび/またはその誘導体を投与することによって、SARS関連コロナウイルス、もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理または改善するための方

【特許請求の範囲】

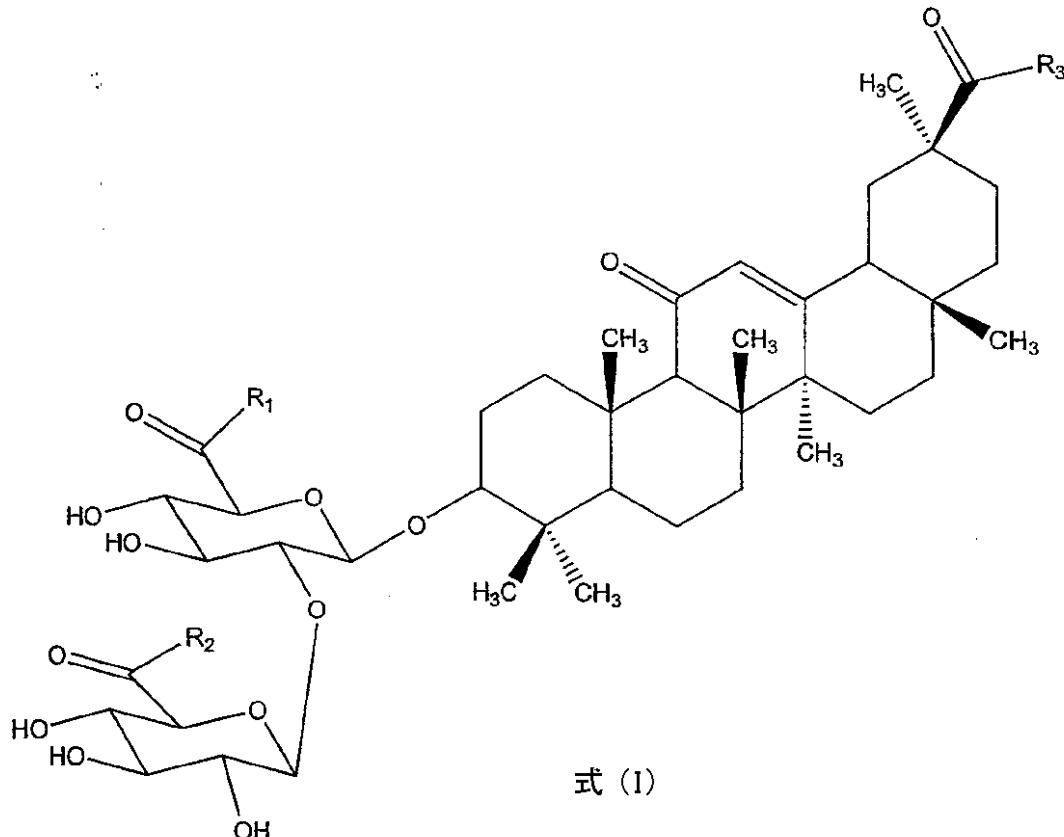
【請求項 1】

グリチルリチンまたはその誘導体の治療上の有効量を S A R S 関連コロナウイルスに感染したヒトに投与することを特徴とする、S A R S 関連コロナウイルスの感染の治療、またはその 1 またはそれ以上の症状を改善する方法。

【請求項 2】

該グリチルリチン誘導体が、式 (I) :

【化 1】



10

20

30

式 (I)

[式中、

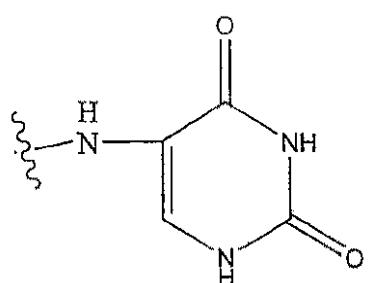
R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して、-OH；5-、6-、または7-員ヘテロ環；グリシン-ロイシン、-N(H) R_4 であり；

R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環である]の化合物である、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

式中、 R_1 、 R_2 、および R_3 が、各々

【化 2】



40

である、請求項 2 の方法。

【請求項 4】

50

グリチルリチンまたはその誘導体の有効量を細胞に接触させることを特徴とする、SARS関連コロナウイルスの増殖を阻害または減少する方法。

【請求項 5】

グリチルリチンまたはその誘導体の有効量を細胞に接触させることを特徴とする、SARS関連コロナウイルス粒子の生成を阻害または減少する方法。

【請求項 6】

グリチルリチンまたはその誘導体が精製されている、請求項 1、2、3、4、または 5 の方法。

【請求項 7】

該グリチルリチン誘導体が、18 - グリチルリチン酸である、請求項 1、4、または 5 の方法。 10

【請求項 8】

SARS関連コロナウイルスに感染されたヒトが、高齢者、幼児、または免疫障害を有するヒトである、請求項 1 の方法。

【請求項 9】

さらに、グリチルリチンまたはその誘導体以外の抗ウイルス剤の治療上の有効量をさらに投与することを特徴とする、請求項 1 の方法。

【請求項 10】

グリチルリチン以外の該抗ウイルス剤が、リバビリンである、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

グリチルリチンまたはその誘導体の予防上の有効量を、それを必要とするヒトに投与することを特徴とする、SARS関連コロナウイルスの感染を予防する方法。 20

【請求項 12】

グリチルリチンまたはその誘導体が精製されている、請求項 11 の方法。

【請求項 13】

該患者が、SARS関連コロナウイルスの感染に曝される、請求項 11 の方法。

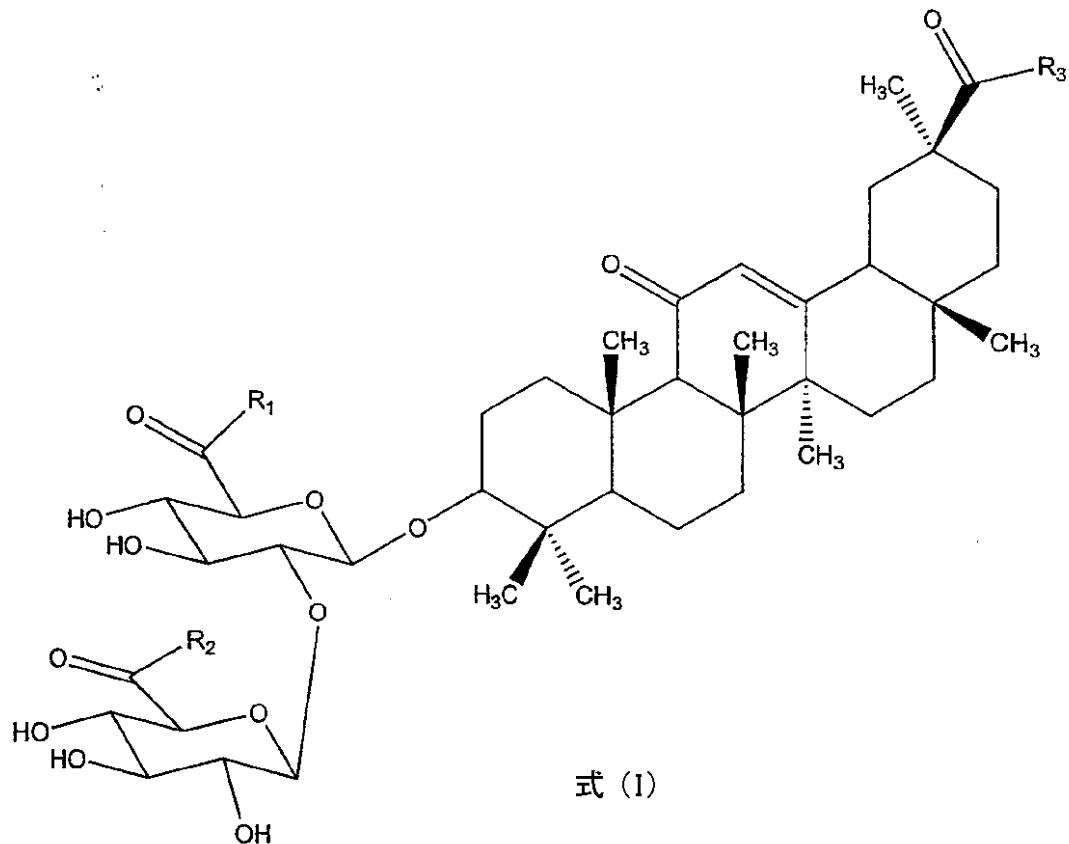
【請求項 14】

該グリチルリチン誘導体が、18 - グリチルリチン酸である、請求項 11 の方法。

【請求項 15】

式 I :

【化3】



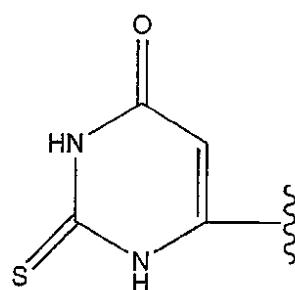
[式中、

R_1 、 R_2 、および R_3 は、-N(H) R_4 であり；

R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。

但し、 R_4 が、チアゾール、ウラシルまたは

【化4】



ではない】

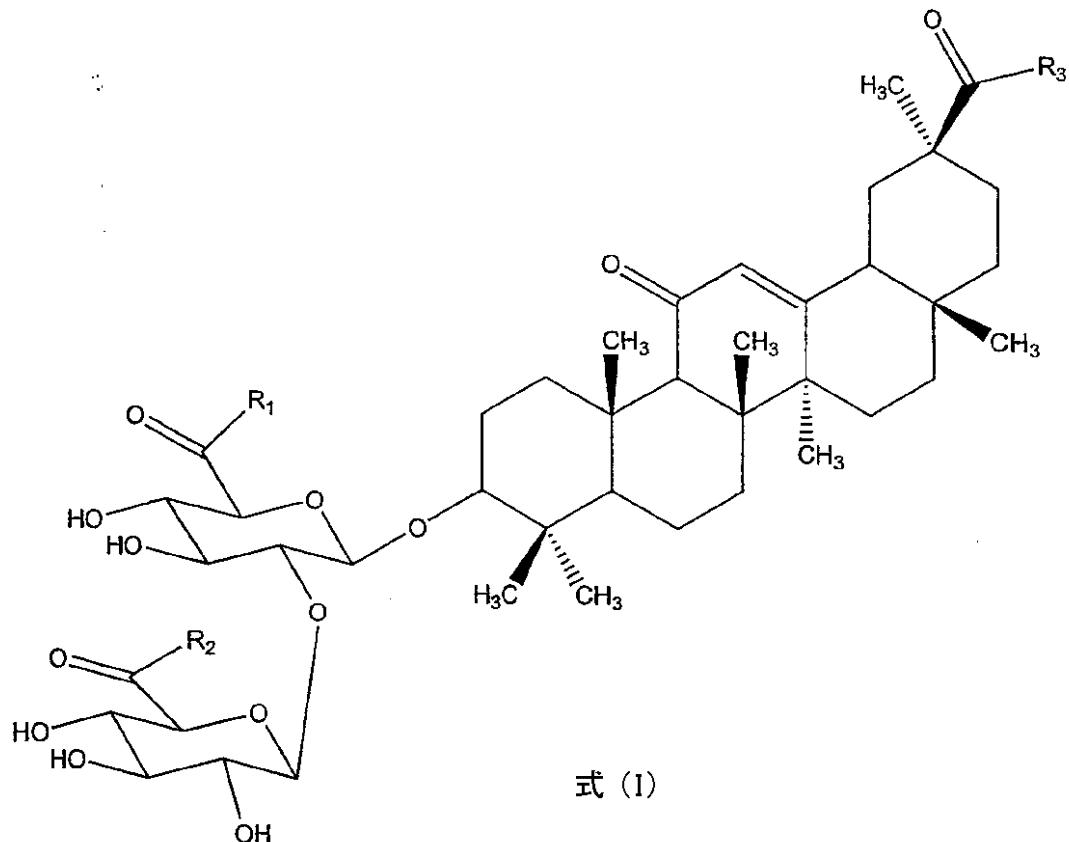
の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項16】

式I：

40

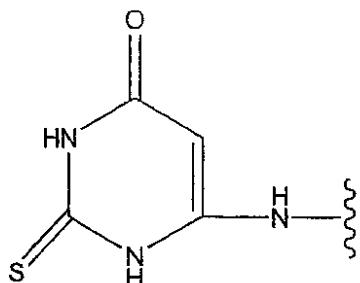
【化5】



[式中、

R₁およびR₂の一つが、

【化6】



であり；

R₃ならびにR₁およびR₂の他の一つが、独立して、-OH；-OCH₃；-NH-NH₂；-NHCH(COOH)CH₂SC₂H₅C₆H₅；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）；アミノ酸；ペプチド；-N(H)R₄であり；

R₄が、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である]の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項17】

式I：

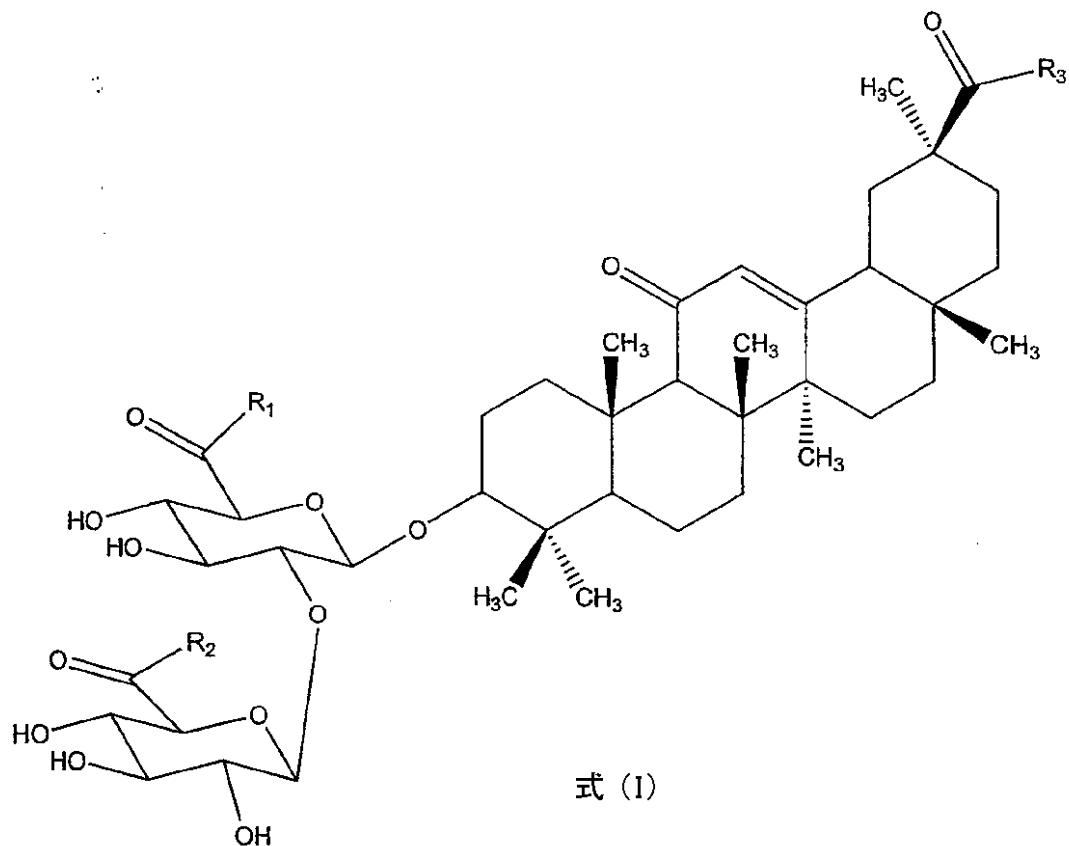
10

20

30

40

【化7】



[式中、

R_1 、 R_2 、および R_3 の一つが、アミノ酸またはペプチドであって、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち他の二つが独立して、-OH；-OCH₃；-NH-NH₂；-NHCH(CO)₂CH₂SC₂H₅；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）；-N(H)R₄であり；

R_4 が、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である] の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項18】

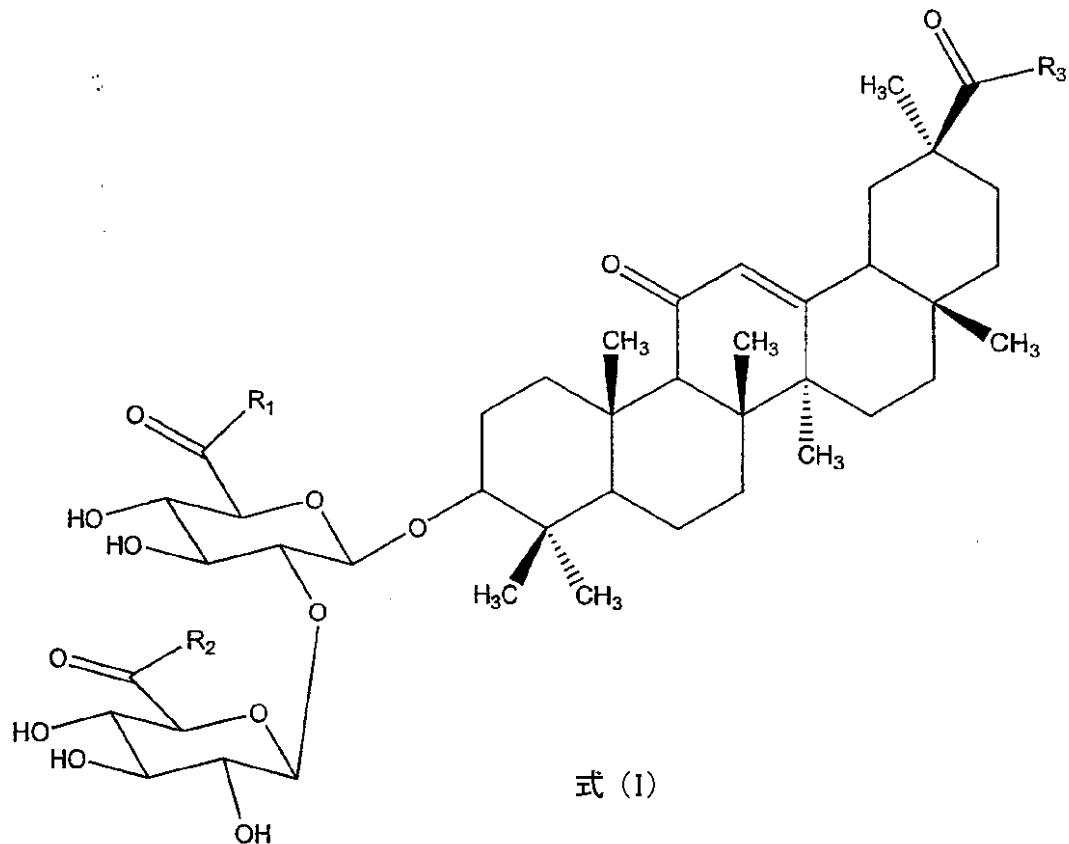
式 I :

10

20

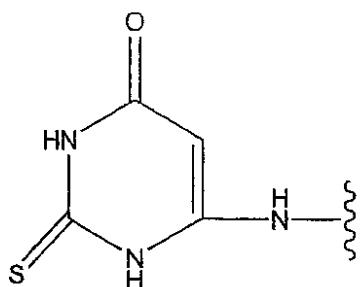
30

【化 8】



[式中、
R₁、R₂、およびR₃が、
【化9】

【化 9】

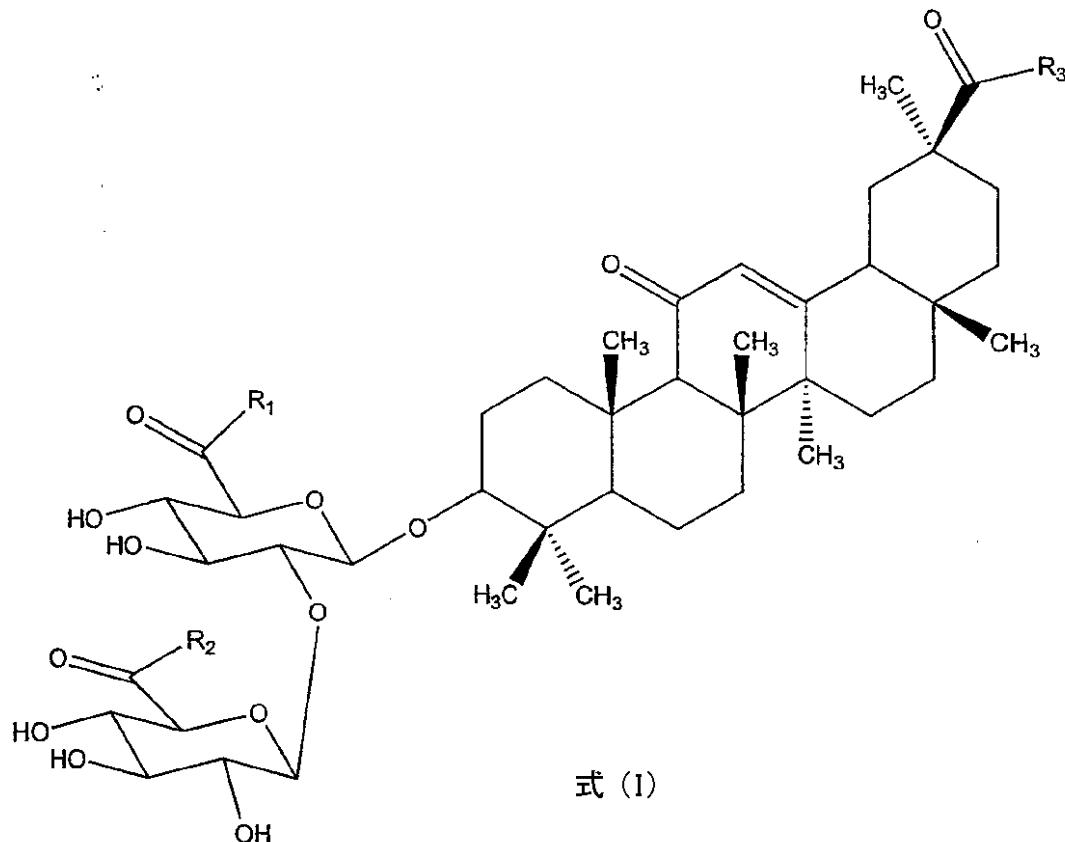


である]
の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 19】

式 I :

【化 10】



[式中、

R₁、R₂、およびR₃が、独立して5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。但し、R₁、R₂、およびR₃のすべてプロリンではない]の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 20】

請求項15～19のいずれか一つの化合物における治療上の有効量をSARS関連コロナウイルスに感染したヒトに投与することを特徴とする、SARS関連コロナウイルスの感染の治療、もしくはその1またはそれ以上の症状を改善する方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連文献)

本出願は、2003年6月6日に出願された米国仮出願第60/476908号の利益を享受し、そのすべての記載をここに引用するものである。

【0002】

1.序文

本発明は、ウイルス感染、特に、重症急性呼吸器症候群（SARS）の予防、治療、管理または改善するための方法を提供する。すなわち、本発明は、グリチルリチンおよび/またはその誘導体を投与することによって、SARS関連コロナウイルスもしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理または改善するための方法を提供する。本発明は、グリチルリチンおよび/またはその誘導体とグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤を併用して投与することによって、SARS関連コロナウイルスもしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理または改善するための方法も提供する。

【0003】

10

20

30

40

50

2. 背景技術

2.1. 重症急性呼吸器症候群 (SARS)

新規なコロナウイルスは、重症急性呼吸器症候群 (SARS) 患者に見出され、SARS (SARS；ドロステンの文献：2003, *N Engl J Med* 348: 1967-76) の推定原因として確認された。SARSは、密接な接触によって伝染する可能性が高い感染症である。SARSの症状は、発熱 (> 38°C) 、空咳、息切れまたは呼吸困難、および胸部X線で肺炎を示す変化を含む。他の症状は、頭痛、筋肉の凝り、食欲の減退、倦怠感、混乱、発疹および下痢を含む。今のところ、SARS関連コロナウイルス感染の予防または治療のために使用できる具体的な治療法はない。SARS関連コロナウイルスの拡大およびSARSにおける致死性の可能性が生じるため、SARS関連コロナウイルス感染の予防、治療および/または改善するための予防および治療法が必要である。

【0004】

2.2. グリチルリチン

グリチルリチンは、甘草 (*Glycyrrhizza glabra*) に見出された最も重要な化合物である、トリテルペングリコシドである。甘草は、トルコ、イラク、スペイン、ギリシャおよび中国北部原産である。甘草およびグリチルリチンは、食物中の甘味料および香味料ならびに種々の健康問題の治療のために何千年も使用されてきた。

【0005】

該グリチルリチンの構造は、トリテルペン部 (グリチルレチン酸) および二つのイズロン酸残基を含む。例えば、消化性潰瘍 (グリチルリチンは、該酵素である、15-ヒドロキシプロスタグランдинデヒドロゲナーゼおよび -13-プロスタグランдинレダクターゼを阻害する) ; 風邪および他のウイルス感染 (グリチルリチンは、インターフェロン産生を刺激して、去痰薬 / 鎮咳性が報告されている) ; 微生物および寄生虫感染 (グリチルリチンは、免疫系を刺激しうる) ; 癌 (この場合もおそらく免疫系機能に関連する) のような病気を治療するために使用されてきた長い歴史がある。総説として、ウェンデルの文献：1998, *U. S. Pharmacist* 23 (4), *Herbal Pharmacy: Licorice* を参照する。グリチルリチンは、コルチゾールを分解する該酵素を阻害し；これにより、体内で自然產生するコルチゾールの効果を延長し、抗炎症効果ならびにナトリウム貯留、水分貯留およびグルココルチコイドによって、引き起こされるカリウム欠損へと導く。

【0006】

グリチルリチンの他の名前は、グリチルリチン酸、グリチルリジン酸、グリチルレチン酸グリコシド、および (3, 20) - 20 - カルボキシ - 11 - オキソ - 30 - ノロレアン - 12 - エン - 3 - イル 2 - O - - D - グルコピランウロノシル - - D - グルコピラノシドウロン酸を含む。

【0007】

本明細書の2. 背景技術の項で参照したいずれの引用文も、それらが、本出願に対して先行技術となることを認めるものではない。

【0008】

3. 発明の概要

本発明は、ウイルス感染 (例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染) の予防、治療、管理、または改善のためのグリチルリチンに基づく治療を提供する。特に、本発明は、SARS関連コロナウイルス感染もしくはその1またはそれ以上の症状の予防、治療、管理または改善のためのグリチルリチンに基づく治療を提供する。すなわち、本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量、および適宜、グリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤の予防上または治療上の有効量をその必要な患者に対して、投与することを特徴とする、ウイルス感染 (例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染) もしくはその1またはそれ以上の症状の予防、治療、管理または改善のための予防および治療プロトコルを提供する。グリチルリチンまたはそ

10

20

30

40

50

の誘導体以外の予防または治療剤の具体例は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であって、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）またはこれらに限らないが、抗ウイルス剤、抗生物質、免疫調節剤、抗炎症剤、および免疫特異的にウイルス抗原（例えば、SARS関連コロナウイルス抗原）に結合する抗体を特徴とする、その症状を予防、治療、管理または改善するために使用される。

【0009】

具体的な態様として、本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量を必要な患者（好ましくは、ヒトを対象）に投与することを特徴とする、SARS関連コロナウイルス感染を予防、治療、管理または改善する方法を提供する。他の態様として、本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量、およびグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤の予防上または治療上の有効量を必要な患者（好ましくは、ヒト患者）に投与することを特徴とする、SARS関連コロナウイルス感染を予防、治療、管理または改善する方法を提供する。これらの態様に従って、グリチルリチンまたはその誘導体は、精製するのが好ましい。

【0010】

本発明は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であって、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理および/または改善に使用するための組成物を含む。具体的な態様として、組成物は、グリチルリチンまたはその誘導体を含む。他の態様として、組成物は、式Iの化合物を含み、以下を参照する。他の態様として、組成物は、グリチルリチンまたはその誘導体およびグリチルリチンまたはその誘導体以外の1またはそれ以上の予防または治療剤を含む。他の態様として、組成物は、以下の式Iの化合物、および1またはそれ以上の予防または治療剤を含む。これらの態様に従って、該組成物は、さらに担体を含みうる。予防または治療剤の限定されない具体例は、免疫調節剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗生物質、および抗体、蛋白質、ポリペプチド、または免疫特異的にSARS関連コロナウイルス抗原に結合するペプチドを含む。

【0011】

具体的な態様として、医薬組成物は、医薬的に許容される担体、有効量のグリチルリチンまたはその誘導体、および適宜、有効量のグリチルリチンまたはその誘導体以外の1またはそれ以上の予防または治療剤を含む。この態様に従って、該医薬組成物は、無菌であって、該所望の投与方法に適する形態が好ましい。

【0012】

本発明は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染、および好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）またはその1またはそれ以上の症状の予防、治療、管理、または改善のために、その必要な患者に対して、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量を単独投与、もしくは1またはそれ以上の治療、グリチルリチンまたはその誘導体以外の有効量との併用投与におけるプロトコルを提供する。本発明の併用治療における該治療手段（例えば、予防または治療剤）は、患者に対して、同時または連続的に投与され得る。本発明の併用治療における該治療手段（例えば、予防または治療剤）は、周期的にも投与され得る。周期治療は、ある時期に最初の治療手段（例えば、最初の予防または治療剤）の投与、続いて、ある時期に二回目の治療手段（例えば、二回目の予防または治療剤）の投与、およびこの連続投与、すなわち、該周期を該治療手段（例えば、予防または治療剤）の一つに対する抵抗の進行を減少するため、該治療手段（例えば、予防または治療剤）の一つの副作用を避けるか、または減じるため、および/または該治療の有効性を改良するために繰り返すことを含む。

【0013】

本発明の併用治療における該治療手段（例えば、予防または治療剤）は、患者に対して

10

20

30

40

50

、同時に投与され得る。該用語「同時に」は、ちょうど同時に治療手段（例えば、予防または治療剤）の投与することに限らず、さらに、グリチルリチンまたはその誘導体および他の治療は、該グリチルリチンまたはその誘導体が、別の方法で投与されるより増大する利点を提供するために、他の治療と一緒に作用することができるよう患者に対して、連続的およびある時間間隔内で投与されることも意味する。例えば、各治療は、異なる時点でいすれかの順番で同時または連続的に、患者に投与されうる；しかしながら、同時に投与しないなら、該所望の治療または予防効果を提供するために充分時間を近づけて投与されるべきである。各治療は、いすれかの適当な形態およびいすれかの適当な経路によって、患者に分けて投与され得る。種々の態様において、該治療手段（例えば、予防または治療剤）は、15分以下、30分以下、別々に1時間以下、別々に約1時間、別々に約1時間から約2時間、別々に約2時間から約3時間、別々に約3時間から約4時間、別々に約4時間から約5時間、別々に約5時間から約6時間、別々に約6時間から約7時間、別々に約7時間から約8時間、別々に約8時間から9時間、別々に約9時間から約10時間、別々に約10時間から約11時間、別々に約11時間から約12時間、別々に24時間、別々に48時間、別々に72時間、または別々に1週間で患者に投与され得る。好ましい態様として、2またはそれ以上の治療手段（例えば、予防または治療剤）は、同じ患者の診察における患者に投与される。

10

20

30

40

50

【0014】

該併用治療の該予防または治療剤は、同一の医薬組成物を患者に投与され得る。別法として、該併用治療の該予防または治療剤は、同時に、別の医薬組成物を患者に投与され得る。該予防または治療剤は、投与における同一または異なった経路で投与され得る。

【0015】

該予防または治療剤（例えば、グリチルリチンまたはその誘導体）、組成物、または本発明の併用治療は、これらに限らないが、非経口投与（例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、および皮下投与）、硬膜外投与、局所投与、肺投与、および粘膜投与（例えば、経鼻および経口経路）を含む、当業者に周知のいすれかの投与方法によって、投与され得る。具体的な態様として、予防または治療剤もしくは医薬組成物は、患者の皮下、筋肉内、局所、または静脈内に投与され得る。好ましい態様として、予防または治療剤、または医薬組成物は、経口、経鼻、または肺投与によって、患者に投与される。該予防または治療剤もしくは医薬組成物は、体系的または局所的に投与され得る。

【0016】

一態様として、本発明の予防または治療剤（例えば、グリチルリチンまたはその誘導体）、組成物、または併用治療は、患者に対する治療の必要な範囲内で局所的に投与される；これは、例えば、これに限らないが、局所注入、注射によって、または移植片（例えば、シラスティック膜、または纖維のような膜を含む、多孔質、非多孔質、またはゼラチン状の材料）によって達成されうる。他の態様として、本発明の予防または治療剤（例えば、グリチルリチンまたはその誘導体）、組成物、または併用治療は、ベシクルによって、患者に送達される。他の態様として、本発明の予防または治療剤（例えば、グリチルリチンまたはその誘導体）、組成物、または併用治療は、放出制御または持続放出システムによって患者に送達される。

【0017】

本発明は、細胞とグリチルリチンまたはその誘導体を接触させることを特徴とする、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）を阻害または減少する方法を提供する。本発明は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）の1またはそれ以上の段階を阻害または減少するための方法も提供する。ウイルス感染の該段階は、これらに限らないが、細胞への流入、該ウイルスの複製、ウイルス遺伝子産生物の発現、ウイルス粒子の産生およびウイルス粒子の放出を含む。本発明は、細胞とグリチルリチンまたはそ

の誘導体を接触させることを含む方法を特徴とする、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）の該複製を阻害または減少するための方法も提供する。さらに本発明は、細胞とグリチルリチンまたはその誘導体と接触させることを特徴とする、ウイルス粒子（例えば、コロナウイルス粒子、C型肝炎ウイルス粒子、インフルエンザウイルス粒子および西ナイルウイルス粒子であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス粒子）の產生および/または放出を阻害または減少するための方法も提供する。

【0018】

具体的な態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）を本明細書に記載されるか、または当業者に周知のインビトロおよび/またはインビオアッセイにおけるPBSのようなコントロールに対して、少なくとも25%、好ましくは、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%まで阻害または減少する。他の態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、ウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルスおよび西ナイルウイルスであり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス）の複製を本明細書に記載されるか、または当業者に周知のインビトロおよび/またはインビオアッセイにおけるPBSのようなコントロールに対して、少なくとも25%、好ましくは、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%まで阻害または減少する。さらに他の態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、ウイルス粒子（例えば、コロナウイルス粒子、C型肝炎ウイルス粒子、インフルエンザウイルス粒子および西ナイルウイルス粒子であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス粒子）の產生および/または放出を本明細書に記載されるか、または当業者に周知のインビトロおよび/またはインビオアッセイにおけるPBSのようなコントロールに対して、少なくとも25%、好ましくは、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%まで阻害または減少する。

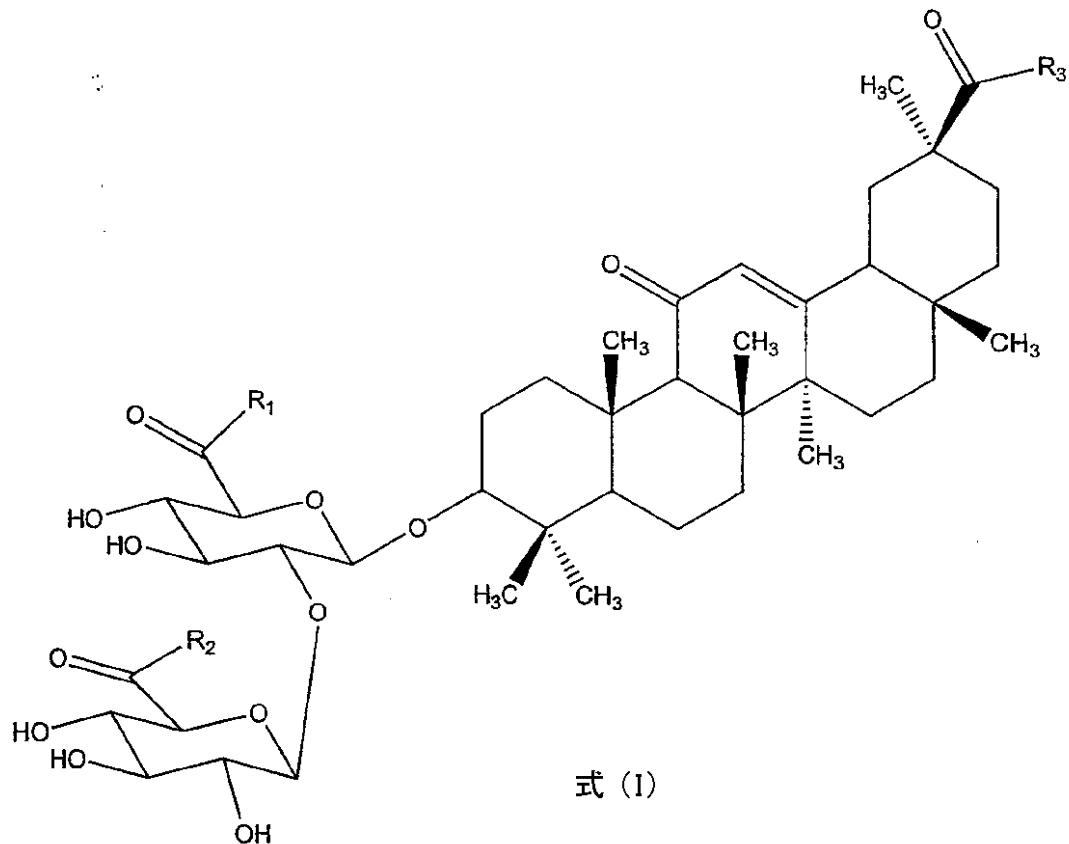
【0019】

本発明は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）またはその症状の予防、治療、管理、または改善の使用のための予防または治療剤（例えば、グリチルリチンまたはその誘導体）の容器、およびグリチルリチンまたはその誘導体以外の治療、予防または治療剤の同一容器または異なった容器を含む製造品も提供する。該製品は、さらに説明書を含みうる。

【0020】

ある態様として、本発明は、式I：

【化1】



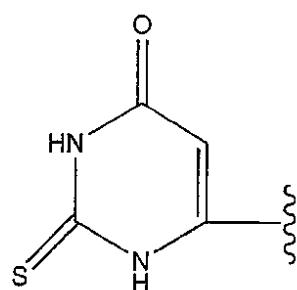
[式中、

R_1 、 R_2 、および R_3 は、-N(H) R_4 であり；

R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。

但し、 R_4 は、チアゾール、ウラシルまたは

【化2】



ではない】

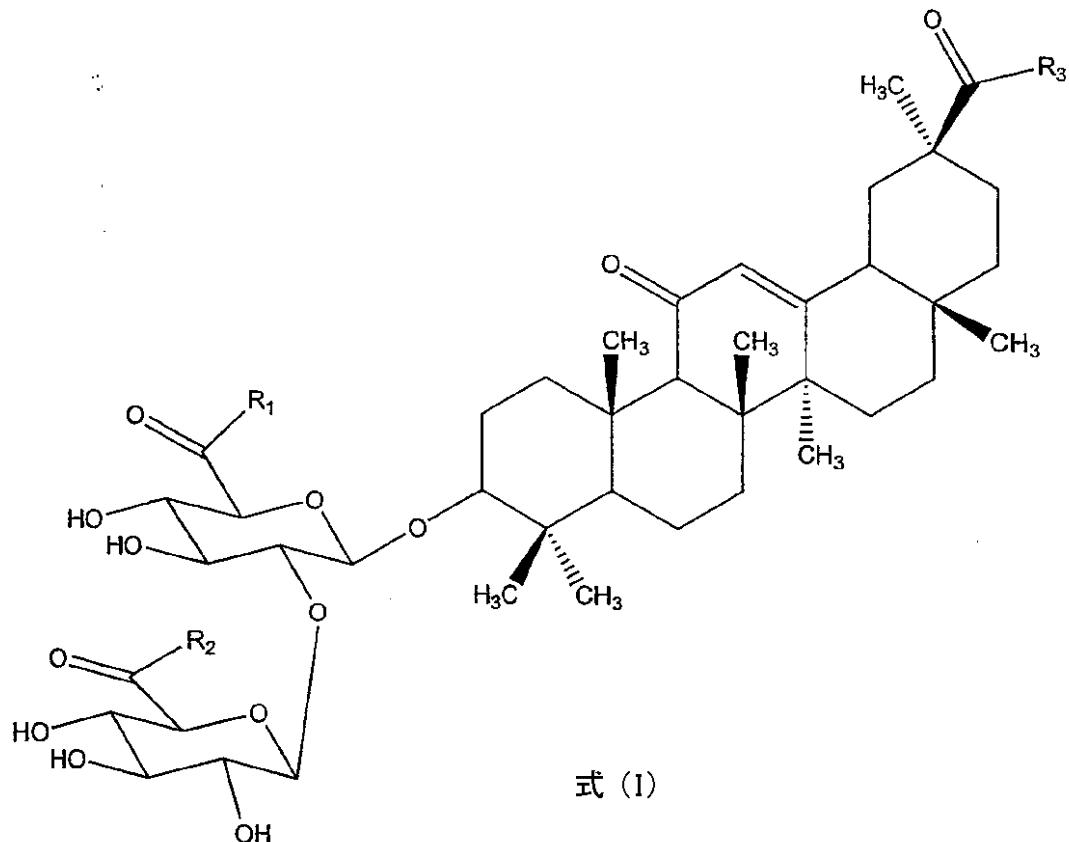
のグリチルリチン誘導体またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0021】

ある態様として、本発明は、式I：

40

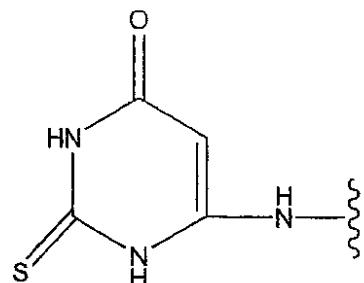
【化3】



[式中、

R₁およびR₂の一つが、

【化4】



であって；

R₃および他のR₁およびR₂が、独立して-OH；-OCH₃；-NH-NH₂；-NH-CH(COOH)CH₂SC₂H₅；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）；アミノ酸；ペプチド；-N(H)R₄であり；

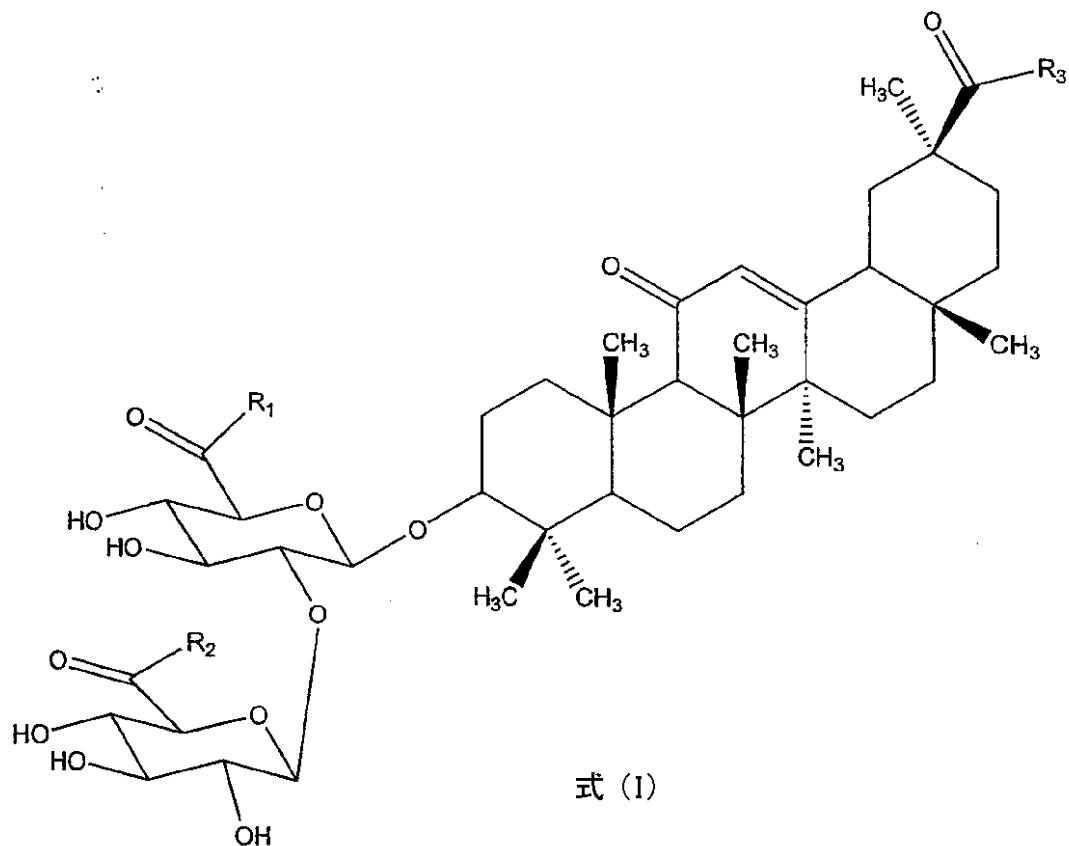
R₄が、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である]の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0022】

ある態様として、本発明は、式I：

40

【化5】



10

20

30

R_1 、 R_2 、および R_3 の一つが、アミノ酸またはペプチドであって；

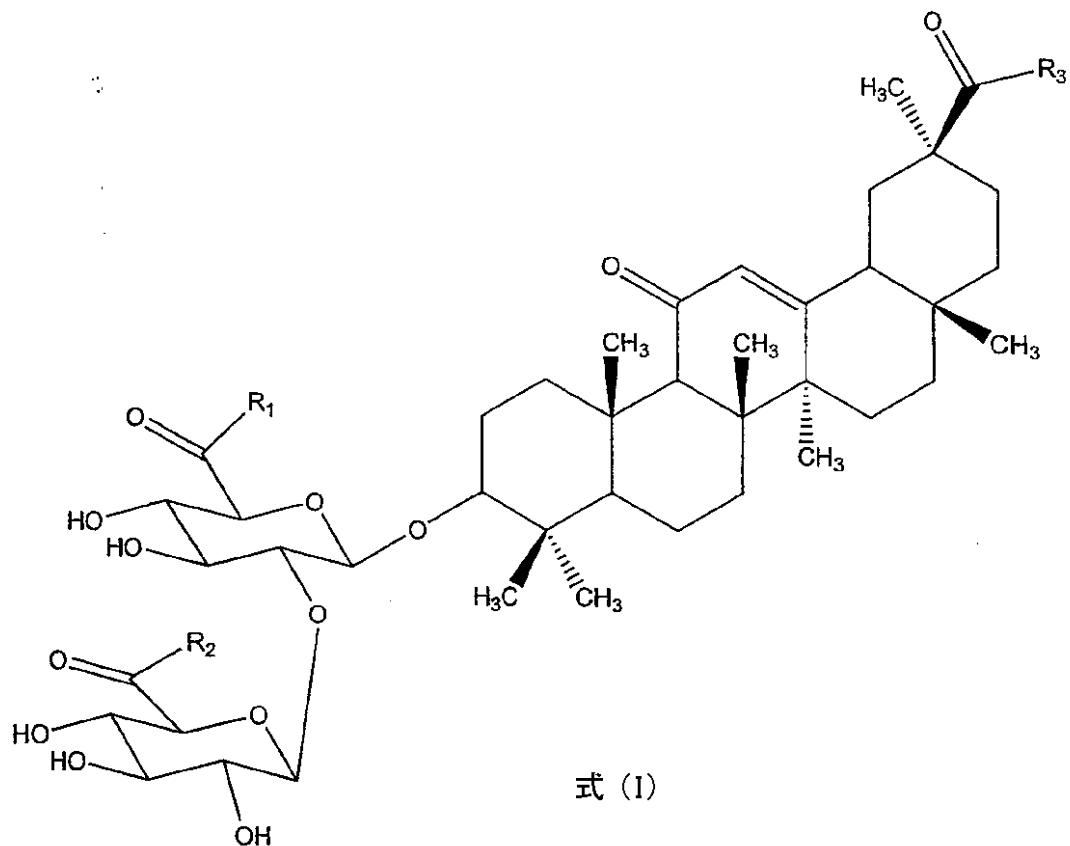
R_1 、 R_2 、および R_3 の他の二つが、独立して $-OH$ ； $-OCH_3$ ； $-NH-NH_2$ ； $-NH-CH(COOH)CH_2SCH_2C_6H_5$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）； $-N(H)R_4$ であり；

R_4 が、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である]のグリチルリチン誘導体またはその医薬的に許容される塩を提供する。

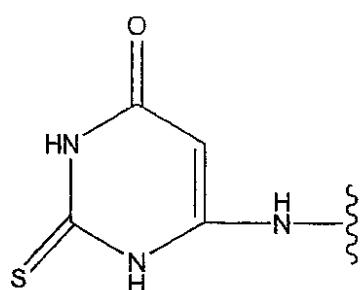
【0023】

ある態様として、本発明は、式I：

【化6】

[式中、R₁、R₂、およびR₃が、

【化7】



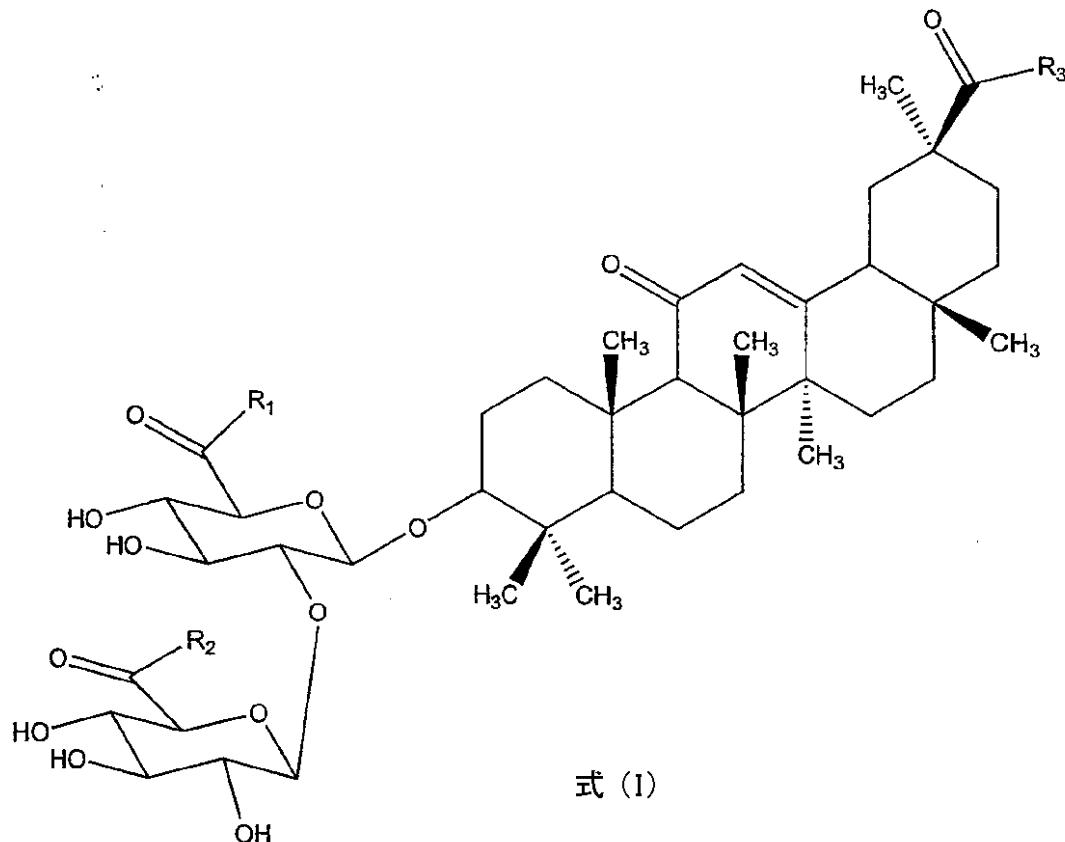
である]

のグリチルリチン誘導体またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0024】

ある態様として、本発明は、式I：

【化8】



10

20

30

40

【式中、

R_1 、 R_2 、および R_3 は、独立して5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。

但し、 R_1 、 R_2 、および R_3 のすべてがプロリンではない]のグリチルリチン誘導体またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0025】

式(I)のグリチルリチン誘導体は、例えば、SARS関連コロナウイルス等のコロナウイルスによる感染のようなウイルス感染を治療または予防するために使用され得る。

【0026】

3.1. 専門用語および略語

補助：本明細書において、用語「補助、付加（adjunctive）」および「合同、結合（conjunction）」とは、「組合せ（in combination）」または「組合せ（combinatorial）」と同義として使用される。

【0027】

抗体：本明細書において、用語「抗体（antibody）」および「抗体（antibodies）」は、モノクローナル抗体、多選択性の抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化（camelised）抗体、キメラ抗体、一本鎖Fv（scFv）、一本鎖抗体、単一ドメイン抗体、Fabフラグメント、Fab（ab）フラグメント、ジスルフィド結合されたFv（sdFv）および抗イディオタイプ（抗-IgD）抗体、および上記のいずれかのエピトープ-結合フラグメントに関する。特に、抗体は、すなわち、抗原結合部位を含む分子のような免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子における免疫学的に活性なフラグメントを含む。免疫グロブリン分子は、タイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY）、クラス（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁およびIgA₂）またはサブクラスのいずれかである。

【0028】

抗ウイルス化合物：本明細書で使用において、用語「抗ウイルス化合物」および「抗ウ

50

イルス剤」は、同義的に使用される。

【0029】

有効量：本明細書において、用語「有効量」は、（例えば、予防または治療剤）ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）の該重症度および／または期間、もしくはその1またはそれ以上の症状の減少または改善し、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の進行を予防し、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）に関連する1またはそれ以上の症状における再発、進行、または発生を予防し、ウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルスおよび西ナイルウイルスであり、好ましくはSARS関連コロナウイルス）の複製または増殖を予防または減少し、ウイルス粒子（例えば、コロナウイルス粒子、C型肝炎ウイルス粒子、インフルエンザウイルス粒子および西ナイルウイルス粒子であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス粒子）の産生および／または放出を予防または減少するか、または他の治療手段（例えば、予防または治療剤）の予防または治療効果を増強または改良するために充分である治療量を意味する。具体的な態様として、治療または予防剤の有効量は、1またはそれ以上のウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルスおよび西ナイルウイルスであり、好ましくはSARS関連コロナウイルスが良く）のライフサイクルにおける以下の段階：該ウイルス粒子が細胞に結合し、ウイルスの遺伝子情報を細胞に導入し、ウイルス蛋白質の発現し、新規ウイルス粒子を産生し、細胞からのウイルス粒子の放出を少なくとも5%、好ましくは、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%まで減少する。他の具体的な態様として、治療または予防剤の有効量は、少なくとも5%、好ましくは、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%まで、ウイルスの複製、増殖または蔓延を減少する。グリチルリチンの有効量の限定されない実施例は、以下に記載する。

【0030】

高齢者：本明細書において、用語「高齢者」は、65歳またはそれ以上であり、好ましくは、70歳またはそれ以上のヒトを意味する。

【0031】

子供：本明細書において、用語「子供」は、生後24ヶ月から18歳のヒトを意味する。

【0032】

幼児：本明細書において、用語「幼児」は、生後24ヶ月以下であり、好ましくは16ヶ月以下、6ヶ月以下、3ヶ月以下、2ヶ月以下、または1ヶ月以下である、ヒトを意味する。

【0033】

核酸配列の同定：二つの核酸配列における同一性のパーセントを決定するために、該配列は、（例えば、差は、最適化した配列として、最初のアミノ酸配列または核酸配列を二つ目のアミノ酸または核酸配列に導入する）最適な比較目的のために調製される。次いで、対応するアミノ酸部位またはヌクレオチド部位での該ヌクレオチドが、比較される。最

10

20

30

40

50

初の配列における部位が二番目の配列における対応部位として、同一のヌクレオチドによって占有されるとき、該分子は、当該部位で同一である。該二つの配列における同一性のパーセントは、該配列によって占有される同一部位の数の閾数である（すなわち、同一性の% = 同一の重複部位の数 / 部位の総数 × 100%）。一つの態様として、該二つの配列は、同一の長さである。

【0034】

二つの配列における同一性のパーセントの決定は、数学的なアルゴリズムを用いて、達成されうる。好ましくは、二つの配列の比較のために利用される数学的アルゴリズムの実施例は、これに限らないが、カーリンおよびアルツチュルの文献：1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87: 2264-2268、カーリンおよびアルツチュルの文献：1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 5873-5877 で修正されたアルゴリズムがある。該アルゴリズムは、アルツチュルの文献：1990, J. Mol. Biol. 215: 403 の NBLAST および XBLAST のプログラムを導入する。BLAST ヌクレオチド研究は、NBLAST ヌクレオチドプログラムパラメーターを、例えば、スコア = 100、固定長の断片 = 12 のようにセットして、本発明の核酸分子に対するヌクレオチド配列の相同性を得るために実施することができる。比較する目的において、配列差を得るために、Gapped BLAST は、アルツチュルの文献：1997, Nucleic acids Res. 25: 3389-3402 に記載されるとおり利用され得る。別法として、PSI-BLAST は、分子 (Id.) 間の遠位の関係を発見する累次積分探索を実施するために使用され得る。BLAST、Gapped BLAST、および PSI-Blast プログラムを利用するとき、該それぞれのプログラム（例えば、XBLAST および NBLAST プログラム）の該初期値パラメーターが、使用され得る（例えば、該NCBウェブサイトを参照）。他の好ましい配列の比較のために利用される数学的なアルゴリズムにおける実施例は、これに限らないが、マイヤースおよびミラーの文献：1988, CABIOS 4: 11-17 のアルゴリズムがある。該アルゴリズムは、ALIGN プログラム（バージョン 2.0）に導入され、GC配列アラインメントソフトウェアパッケージの一部である。アミノ酸配列を比較するための該 ALIGN プログラムを利用するとき、PAM120 重量残分テーブル、12 のギャップ長さペナルティ、および 4 のギャップペナルティが使用されうる。

【0035】

ウイルス抗原（例えば、コロナウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくは、SARS 関連コロナウイルス抗原）に免疫特異的に結合する。本明細書において、該用語「免疫特異的に、ウイルス抗原（例えば、コロナウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくは、SARS 関連コロナウイルス抗原）に結合する」および同類語は、特異的にウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスであり、好ましくは、SARS 関連コロナウイルス）に結合し、特異的に他のポリペプチドに結合しないペプチド、ポリペプチド、蛋白質、融合蛋白質、およびその抗体またはフラグメントを意味する。ウイルス抗原（例えば、コロナウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくは SARS 関連コロナウイルス抗原）に免疫特異的に結合する、ペプチド、ポリペプチド、蛋白質、または抗体は、例えば、免疫アッセイ、BIAcore、または当該技術分野における公知の他のアッセイ等によって決定される低親和性である他のペプチド、ポリペプチド、または蛋白質と結合しうる。ウイルス抗原（例えば、コロナウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくは SARS 関連コロナウイルス抗原）に免疫特異的に結合する抗体またはフラグメントは、関連する抗原と交差反応性があり得る。好ましくは、ウイルス抗原（例えば、コロナウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくは SARS 関連コロナウイルス抗原）に免疫特異的に結合する抗体またはフラグメントは、他の抗原と交差反応しない。ウイルス抗原（例えば、コロナウイルス抗原、C

10

20

30

40

50

型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくはS A R S関連コロナウイルス抗原)に免疫特異的に結合する抗体またはフラグメントは、例えば、免疫アッセイ、B I A c o r e、または当業者に公知の他の技術によって同定されうる。それが例えば、ラジオイムノアッセイ(R I A)および酵素結合免疫吸着型アッセイ(E L I S A)のような実験技術を用いて定量される交差反応性抗原のいずれかより高い親和性で結合するウイルス抗原(例えば、コロナウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくはS A R S関連コロナウイルス抗原)に結合するとき、その抗体またはフラグメントは、ウイルス抗原(例えば、コロナウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくはS A R S関連コロナウイルス抗原)に特異的に結合する。例えば、ポールの文献:1989, *Fundamental Immunology*, 2nd ed., Raven Press, New York at pages 332-336の抗体特異性に関する議論を参考する。

10

20

30

【0036】

組み合わせ: 本明細書において、用語「組み合わせ(in combination)」は、1以上の治療手段(例えば、1以上の予防剤および/または治療剤)の使用に関する。該用語「組み合わせ」の使用は、治療手段(例えば、予防および/または治療剤)が、ウイルス(例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスであり、好ましくはS A R S関連コロナウイルス)感染した患者に投与される順番は制限されない。最初の治療手段(例えば、最初の予防または治療剤)は、二番目の治療手段(例えば、二番目の予防または治療剤)の投与より前(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間前)、同時または後(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間後)で、ウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはS A R S関連コロナウイルス感染)した患者に投与される。

20

30

【0037】

感染: 本明細書において、語句「感染」は、細胞または体組織におけるウイルスによる侵入および/またはウイルスの増殖、およびウイルスによる侵入およびウイルスの増殖から生じる病状を含む。ウイルスのライフサイクルによる侵入およびウイルスのライフサイクルの増殖段階は、これらに限らないが、以下の段階:該ウイルス粒子が細胞に結合し、ウイルスの遺伝情報を細胞に導入し、ウイルス蛋白質を発現し、新規ウイルス粒子の產生し、細胞からウイルス粒子を放出することを含む。

30

【0038】

管理する: 本明細書において、用語「管理する」「管理すること」および「管理」は、患者が、治療手段(例えば、予防または治療剤)から生じる有利な効果を意味しており、それはウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはS A R S関連コロナウイルス感染)の治癒することを意味するものではない。ある態様として、患者は、ウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、S A R S関連コロナウイルス感染)の進行または悪化を予防するように病気を「管理する」ための1またはそれ以上の治療を施す。(例えば、1またはそれ以上の予防または治療剤を投与する。)

40

【0039】

非応答: 本明細書において、用語「非応答」および「難治の(refractory)」は、ウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、特にS A R S関連コロナウイルス感染)の

50

ための一般に入手可能な治療手段（例えば、予防または治療剤）であって、それは感染に関連する1またはそれ以上の症状を軽減するために臨床的に適当でない手段で治療された患者を指す。具体的には、該患者は、重症で、持続的な活性のある感染を患って、感染に関連する症状を改善するために付加的な治療が必要である。

【0040】

予防する：本明細書において、用語「予防する」、「予防すること」および「予防」は、すでに治療手段（例えば、予防または治療剤）、またはその治療の組合せ（例えば、予防または治療剤の組合せ）を受けた患者において、1またはそれ以上のウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、特にSARS関連コロナウイルス感染である）の症状の再発、発症または進行を予防することを意味する。

【0041】

予防剤：本明細書において、用語「予防剤（prophylactic agent または prophylactic agents）」は、ウイルス感染の予防に使用される薬剤のいずれかを意味する。ある態様では、該用語「予防剤」は、グリチルリチンまたはその誘導体を意味し、他のある態様においては、該用語「予防剤」は、グリチルリチンまたはその誘導体を意味しない。

【0042】

予防上の有効量：本明細書において、用語「予防上の有効量」は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）もしくはその1またはそれ以上の症状における進行、再発または発症の予防を生じるか、または他の治療手段（例えば、予防剤）の予防効果を増強または改善するのに充分である治療手段（例えば、グリチルリチンまたはその誘導体のような予防剤）の量を意味する。具体的な態様として、予防剤の予防上の有効量は、ウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスであり、好ましくはSARS関連コロナウイルス）のライフサイクルにおける1またはそれ以上の以下の段階：ウイルス粒子が細胞に結合し、ウイルスの遺伝子情報を細胞に導入し、ウイルス蛋白質の発現、新規ウイルス粒子の產生、および細胞からのウイルス粒子の放出を少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%まで減少する。別の具体的な態様として、予防剤の予防上の有効量は、ウイルスの複製、増殖、蔓延を少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%まで減少する。グリチルリチンの予防上の有効量における限定されない実施例は、以下に記載する。

【0043】

精製された：本明細書において、用語「精製された」は、異なる予防または治療剤を実質的に含まない予防または治療剤（例えば、グリチルリチンまたはその誘導体）を意味する。好ましくは、予防または治療剤は、二番目の異なった予防または治療剤が、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または99%含まないものである。好ましい態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、精製されたものである。

【0044】

予防プロトコル：本明細書において、「予防プロトコル」は、1またはそれ以上の予防剤の投与における投薬および時期についての投与計画を意味する。

10

20

30

40

50

【0045】

プロトコル：本明細書において、「プロトコル」は、投薬計画および投与計画を含む。本明細書の該プロトコルは、使用方法であり、予防および治療プロトコルを含む。

【0046】

気道：本明細書において、語句「気道」は、体の開口部（例えば、鼻、口、目（涙管を含む）および耳）から肺胞における全器官および一部を意味する。

【0047】

副作用：本明細書において、語句「副作用」は、予防または治療剤における望まない反対の効果を含む。反対の効果は常に望まないが、望まない効果が必ずしも反対とは限らない。予防または治療剤からの反対の効果は、有害または不愉快もしくは危険であり得る。

10

【0048】

患者：本明細書において、用語「患者(subject)」および「患者(patient)」は、同義的に使用される。本明細書において、該用語「患者(subject)」および「患者(subjects)」は、動物、好ましくは、非霊長類（例えば、乳牛、豚、馬、猫、犬、ラット、およびマウス）および霊長類（例えば、カニクイザルのような猿、チンパンジー、およびヒト）であり、より好ましくはヒトを含む、哺乳類を意味する。一態様として、該患者は、SARS関連コロナウイルス感染した哺乳類、好ましくはヒトである。他の態様として、該患者は、SARS関連コロナウイルスに感染された牧場動物（例えば、馬、豚、または乳牛）またはペット（例えば、犬または猫）である。他の態様として、該患者は哺乳類、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染の進行の危険性がある、ヒトである。他の態様として、該患者は、幼児である。他の態様として、該患者は、子供または成人のヒトである。他の態様として、該患者は、例えば、これに限らないが、養護施設のような施設またはグループホームにいるヒトである。さらに別の態様として、該患者は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の予防、治療、管理または改善のための現在の治療では、難治または非応答である。

20

【0049】

相乗作用：本明細書において、用語「相乗作用」は、グリチルリチンまたはその誘導体と他の治療剤（例えば、予防または治療剤）との組合せであって、2またはそれ以上の治療剤（例えば、1またはそれ以上の予防または治療剤）の各々単独の効果に附加したものより以上の効果のあるものを意味する。治療剤（例えば、予防または治療剤の併用）の組合せにおける相乗効果により、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）のある患者に、1またはそれ以上の治療剤（例えば、1またはそれ以上の予防または治療剤）の用量よりも低用量および/または該治療頻度より低頻度の投与で使用できる。治療手段（例えば、予防または治療剤）における低用量を利用および/または該治療の投与によりできることは、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の予防または治療において、該治療の効果を減少することなく、患者に該治療の投与に関連する毒性をそれほど多くはないが減少する。さらに相乗効果は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の予防または治療において、治療手段（例えば、予防または治療剤）の改善される効果を生じ得る。最終的に、治療手段（例えば、予防または治療剤）の組合せにおける相乗効果は、単独治療のいずれかの使用に関連する反対または望まない副作用を避けうるか、または減少しうる。

30

【0050】

治療剤：本明細書において、用語「治療剤（therapeutic agent および therapeutic agents）」は、ウイルス感染の1またはそれ以上の症状における、予防、治療、管理、ま

40

50

たは改善に使用され得るいづれかの薬剤を意味する。ある態様として、該用語「治療剤」は、グリチルリチンまたはその誘導体を意味する。他の態様として、該用語「治療剤」は、グリチルリチンまたはその誘導体を意味しない。

【0051】

治療上の有効量：本明細書において、用語「治療上の有効量」は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の重症度を減少する、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の持続を減少する、1またはそれ以上の症状のSARS関連コロナウイルス感染を改善、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の進行を予防する、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の退行を引き起こすか、または別の治療剤の治療効果を増強するか、または改善するのに充分である治療剤の量を意味する。ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）の治療に関して、治療上の有効量は、ウイルスの複製を減少または阻害する、ウイルスを有する細胞の感染を阻害または減少する、ウイルス粒子の産生を阻害または減少する、ウイルス粒子の放出の阻害または減少する、他の組織または患者に該ウイルスの蔓延を阻害または減少するか、または感染に関連した1またはそれ以上の症状を改善するのに充分な治療剤の量を意味する。具体的な態様として、治療剤における治療上の有効量は、ウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスであり、好ましくはSARS関連コロナウイルス）のライフサイクルにおける1またはそれ以上の以下の段階：ウイルス粒子が細胞に結合し、ウイルス遺伝子の情報を細胞に導入し、ウイルス蛋白質の発現、新規ウイルス粒子の産生および細胞からのウイルス粒子の放出を少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%まで減少する。別の具体的な態様として、治療剤における治療上の有効量は、ウイルスの複製、増殖、または蔓延を少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%まで減少する。グリチルリチンの治療上の有効量における限定されない実施例を以下に記載する。

【0052】

治療プロトコル：本明細書において、用語「治療プロトコル」は、1またはそれ以上の治療剤の投与における投薬および時期についての投与計画を意味する。

【0053】

治療：本明細書において、用語「治療、治療手段(therapies および therapy)」は、ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）またはそれらの1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用され得るプロトコル、方法、および/または薬剤のいづれかを意味する。ある態様として、該用語「治療、治療手段(therapies)」および「治療、治療手段(therapy)」は、抗

10

20

30

40

50

ウイルス治療、抗生物質治療、生物学的治療、補助治療、および／または医療関係者に公知の呼吸状態またはそれらの1またはそれ以上の症状における治療、管理、予防、または改善に有用である他の治療を意味する。

【0054】

治療する：本明細書において、用語「治療する」、「治療」、および「治療すること」は、1またはそれ以上の治療手段（これに限らないが、1またはそれ以上の予防または治療剤の投与を含む）の投与により生じるウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）またはそれらの1またはそれ以上の症状の改善における進行、重症度、および／または持続の減少または改善を意味する。具体的な態様として、該用語は、ウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスであり、好ましくはSARS関連コロナウイルス）の複製の減少または阻害、ウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスであり、好ましくはSARS関連コロナウイルス）が他の組織または患者への蔓延を阻害または減少、ウイルス（例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスであり、好ましくはSARS関連コロナウイルス）を有する細胞における感染の阻害または減少、またはウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）に関連する1またはそれ以上の症状における改善を意味する。

10

20

30

40

50

【0055】

本明細書において、「5～7-員ヘテロ環」は、炭素原子および酸素、窒素、および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子からなる5～7-員芳香または非芳香環である。5～7-員ヘテロ環の具体例は、これらに限らないが、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、および2,3-ジヒドロ-2-チオキソピリミジン-4(1H)-オンを含む。

【0056】

本明細書において、用語「アミノ酸」は、天然アミノ酸およびD-アミノ酸のような非天然アミノ酸のいずれかを意味する。アミノ酸は、保護基で置換され得る。アミノおよびアミド基の適当な保護基は、アセチル、tert-ブトキシ-C(=O)-、ベンジルオキシ-C(=O)-等を含む。ヒドロキシの適当な保護基は、ベンジル等を含む。カルボキシ部の適当な保護基は、ベンジル、tert-ブチル等を含む。他の適当な保護基は、当業者に周知であり、グリーンの書籍：Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981に見出されるものを含む。

【0057】

本明細書で使用されるとき、用語「ペプチド」は、2～6個のアミノ酸配列である。ある態様として、ペプチドは、2、3、4、5、または6個のアミノ酸の長さである。

【0058】

本明細書に記載される基が、いわゆる「置換または非置換」であるとき、置換されるとき、それらは所望の置換基のいずれか、または該化合物の所望の活性に反対の影響を与えない置換基で置換され得る。好適な置換基の具体例は、具体的な化合物および本明細書で開示される態様、ならびにハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモ、またはフルオロ）；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；C₂₋₆アルキニル；ヒドロキシリル；C₁₋₆アルコキシリル；アミノ；ニトロ；チオール；チオエーテル；イミン；シアノ；アミド；ホスホナート；ホスフィン；カルボキシリル；チオカルボニル；スルホニル；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；酸素(=O)；ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）；単環または縮合もしくは非縮合多環（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシリル）であり得る炭素環シクロアルキル、または単環または縮合もしくは非縮合多環（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、

またはチアジニル)であり得るヘテロシクロアルキル; 炭素環またはヘテロ環、単環または縮合もしくは非縮合多環アリール(例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、またはベンゾフラニル); ベンジルオキシ; アミノ(1級、2級、または3級); -N(CH₃)₂; O-低級アルキル; O-アリール、アリール; アリール-低級アルキル; CO₂CH₃; -OCH₂CH₃; メトキシ; CONH₂; OCH₂CONH₂; NH₂; SO₂NH₂; OCHF₂; CF₃; OCF₃; で見出され、また当該部分が、例えば-OCH₂O-のような縮環構造または架橋でも適宜置換され得る。

10

【0059】

これらの置換基は、それらの基から選択される置換基でさらに適宜置換され得る。

【0060】

記載構造および構造の名前との間に相違があるなら、該記載構造を調整することに気づくべきである。さらに、構造または構造の一部における立体化学を、例えば、太線または点線で示していないなら、該構造または構造の一部は、その全ての立体化学を含むと解釈されるべきである。

【0061】

4. 発明の詳細な説明

本発明は、ウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染)もしくはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善のためのグリチルリチンに基づく治療を提供する。特に、本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量、および適宜、グリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤における予防上または治療上の有効量を必要とする患者に投与することを含む、ウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染)、もしくはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善のための予防および治療プロトコルを提供する。

20

【0062】

本発明は、細胞にグリチルリチンまたはその誘導体を接触させることを特徴とする、ウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、特にSARS関連コロナウイルス感染)の阻害または減少するための方法を提供する。本発明は、また細胞にグリチルリチンまたはその誘導体を接触させることを特徴とする、ウイルス(例えば、コロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスであり、特にSARS関連コロナウイルス)の複製を阻害または減少するための方法も提供する。さらに本発明は、細胞にグリチルリチンまたはその誘導体を接触させることを特徴とする、ウイルス粒子(例えば、コロナウイルス粒子、C型肝炎ウイルス粒子、インフルエンザウイルス粒子、および西ナイルウイルス粒子であり、特にSARS関連コロナウイルス粒子)の產生および/または放出を阻害または減少するための方法を提供する。

30

【0063】

本発明は、ウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染である)もしくはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用されるグリチルリチンまたはその誘導体を含む、医薬組成物および製品を提供する。本発明は、ウイルス感染(例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染)もしくはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用するためのグリチルリチンまたはその誘導体およびグ

40

50

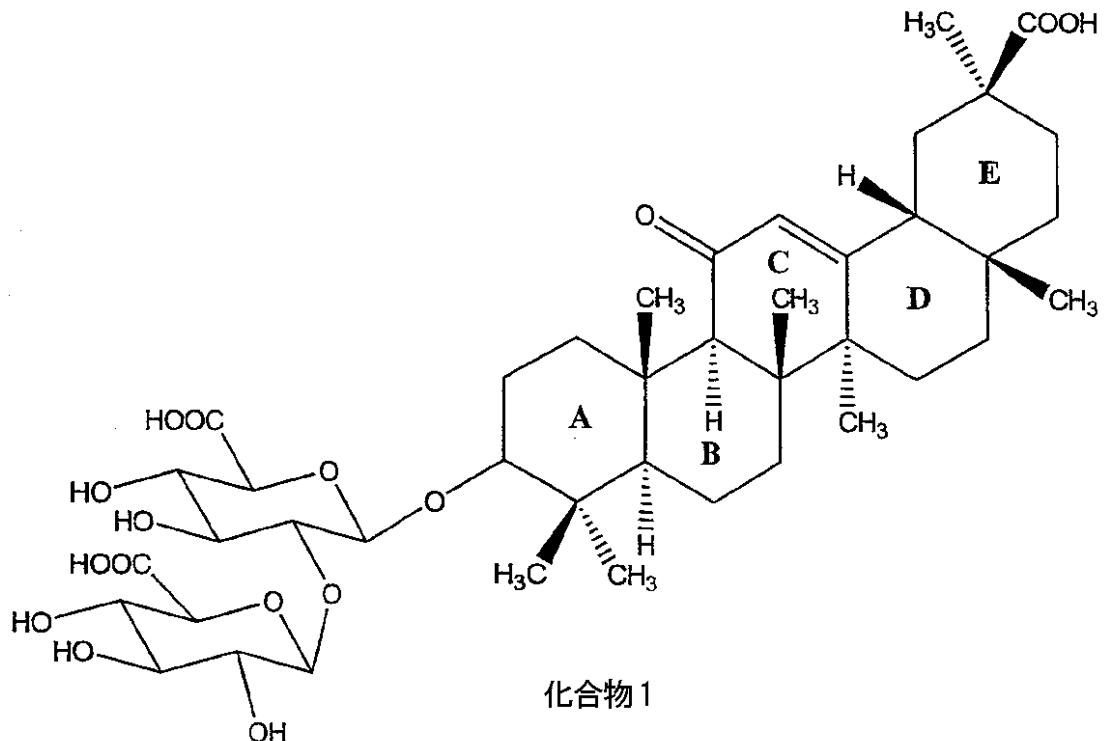
リチルリチンまたはその誘導体以外の 1 またはそれ以上の予防または治療剤を含む、医薬組成物および製品も含む。

【 0 0 6 4 】

4 . 1 . グリチルリチンおよび誘導体

本発明は、以下に示す構造のグリチルリチン（化合物 1）を使用することに関する。

【 化 9 】



10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

グリチルリチンの誘導体は、1 またはそれ以上のグリチルリチンの該カルボン酸基またはヒドロキシル基を修飾（すなわち、合成変換を行う）するか、またはその医薬的に許容される塩、遊離塩基、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、またはプロドラッグである化合物のいずれかを含む。一態様として、グリチルリチン誘導体は、グリチルリチンにおける 1、2、または 3 個のカルボン酸基を修飾した化合物であるか、またはその医薬的に許容される塩、遊離塩基、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物またはプロドラッグである。他の態様として、グリチルリチン誘導体は、そのさらなる態様、またはその医薬的に許容される塩、遊離塩基、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物またはプロドラッグを含む、式 I の化合物である。別の態様として、グリチルリチン誘導体は、化合物 2 ~ 8 またはその医薬的に許容される塩、遊離塩基、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物またはプロドラッグを含む。

【 0 0 6 6 】

ある態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、本発明の方法を用いて使用のために精製される。

【 0 0 6 7 】

具体的な態様として、グリチルリチンの誘導体は、18 - グリチルレチノ酸である。理論にとらわれず、18 - グリチルレチノ酸は、腸内でグルクロニダーゼによって、触媒される化合物 I の加水分解生成物である。別の態様として、グリチルリチン誘導体は、グリチルリチン硫酸塩である。

【 0 0 6 8 】

グリチルリチンまたはその誘導体は、形体として用いられ得るか、またはその医薬的に許容される塩、遊離塩基、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物またはプロドラッグ

グである。

【0069】

ある態様として、グリチルリチンの誘導体は、グリチルリチンの医薬的に許容される塩である。グリチルリチンの医薬的に許容される塩は、標準的な手段によって得られうる。例えば、酸およびグリチルリチンは、両方の反応剤（すなわち、グリチルリチンおよびその酸の該遊離塩基）は、充分溶解できる溶媒系で溶解される。ある方法において、結晶化または沈殿するために該生じる塩は、僅かに溶解するのみか、または全く溶解しない溶媒または溶媒混合物を使用する。別法として、該所望の塩がかなり溶解する溶媒が使用され得て、次いで、貧溶媒（または該生じる塩がほとんど溶解しない溶媒）を該溶液に加えた。塩形成または結晶化の他の方法は、該塩溶液を濃縮（例えば、加熱、必要なら減圧下、または例えば、室温で該溶媒をゆっくりエバポレートすることによって）、または種晶の添加によるシーディング、もしくは水和物形成のために必要である水分活性を固化することを含む。

【0070】

本明細書において、用語「医薬的に許容される塩」は、無機酸および塩基ならびに有機酸および塩基を含む、医薬的に許容される無毒の酸または塩基から製造される塩を意味する。本発明化合物における、適当な医薬的に許容される塩基付加塩は、これらに限らないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から調製される金属塩、またはリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインから製造される有機酸を含む。適当な無毒の酸は、これらに限らないが無機酸、および酢酸、アルギニン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フランカルボン酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオニン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモイン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、およびp-トルエンスルホン酸のような有機酸を含む。具体的な無毒の酸は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、および酪酸を含む。具体的な塩の他の具体例は、塩酸およびメシリル酸塩を含む。他の塩は、当該技術分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) またはレミントンの書籍: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995) を参照せよ。

【0071】

グリチルリチンの医薬的に許容される塩は、これらに限らないが、グリチルリチンのモノ-またはジ-アンモニウム塩、グリチルリチンのモノ-またはジ-ナトリウム塩、グリチルリチンのモノ-またはジ-カリウム塩も含む。

【0072】

ある態様として、グリチルリチンの誘導体は、グリチルリチンまたはグリチルリチン誘導体のラセミ体および/またはエナンチオマーである。

【0073】

ある態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、多形の形体で使用され得る。本明細書で使用され、特に指示しない限り、用語「多形」は、グリチルリチンまたはその誘導体の具体的な結晶配列を意味する。多形は、異なった後処理条件および/または溶媒の使用によって得られうる。特に、多形は、特定の溶媒中で、グリチルリチンまたはその誘導体の再結晶化によって調製されうる。

【0074】

本明細書において、特に指示しない限り、用語「プロドラッグ」は、加水分解、酸化、または活性な化合物、とりわけグリチルリチンまたはその誘導体を提供するために、生物学的条件（インビトロまたはインビボ）下で他に反応することができるグリチルリチン誘

10

20

30

40

50

導体を意味する。プロドラッグの具体例は、これらに限らないが、生体内で加水分解可能なアミド、生体内で加水分解可能なエステル、生体内で加水分解可能なカーバメート、生体内で加水分解可能なカーボネート、生体内で加水分解可能なウレイド、および生体内で加水分解可能なホスホネートアナログのような生体内で加水分解可能な部分を含むグリチルリチン誘導体および代謝物またはその誘導体を含む。好ましくは、グリチルリチンまたはその誘導体群のプロドラッグは、該カルボン酸の低級アルキルエステルである。該カルボン酸エステルは、該分子に存在するカルボン酸部のいずれかをエステル化することにより簡便に生成される。プロドラッグは、具体的には、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) および Design and a plication of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmfH) に記載されるような周知の方法を用いて製造され得る。 10

【0075】

ある態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、光学的に純粋である。本明細書において、特に指示しない限り、化合物の一つの立体異性体を意味する該用語「光学的に純粋」または「立体化学的に純粋」は、化合物の他の立体異性体がほとんどないことを意味する。例えば、一つのキラル中心を有する立体化学的に純粋な化合物は、該化合物の反対のエナンチオマーがほとんど存在しない。二つのキラル中心を有する立体化学的に純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーがほとんどない。具体的な立体化学的に純粋な化合物は、該化合物の一つの立体異性体が約80%の重量以上あって、該化合物の他の立体異性体における約20%の重量以下であり、より好ましくは、該化合物の一つの立体異性体における約90%以上の重量であって、該化合物の他の立体異性体における約10%以下の重量であり、さらにより好ましくは、該化合物の一つの立体異性体における重量が約95%以上あって、該化合物の他の立体異性体における重量が約5%以下であり、最も好ましくは、該化合物の一つの立体異性体における重量が97%以上あって、該化合物の他の立体異性体における重量が3%以下であることを含む。 20

【0076】

ある態様として、グリチルリチン誘導体を得るために、化合物Iの少なくとも一つの-COOH基は、エステル、例えば、これに限らないが、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、iso-プロピルエステルに修飾され得る。 30

【0077】

ある態様として、グリチルリチン誘導体を得るために、化合物Iのトリテルペン部において、少なくとも一つの6-員環は、1またはそれ以上のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子は、これらに限らないが、N、O、またはPでありうる。ある態様として、該A環、該B環、該C環、該D環または該E環は、ヘテロ環である。ある態様として、該トリテルペン部において、該6-員環の少なくとも二つ、少なくとも三つ、少なくとも四つ、または5つ全てが、ヘテロ環である。 40

【0078】

ある態様として、グリチルリチン誘導体を得るために、付加的な二重結合が、該トリテルペン部の該環系に導入される。ある態様として、該トリテルペン部の該環系は、芳香族である。 40

【0079】

ある態様として、グリチルリチン誘導体を得るために、化合物Iの1またはそれ以上の該-OH基をアシル化するために修飾されうる。

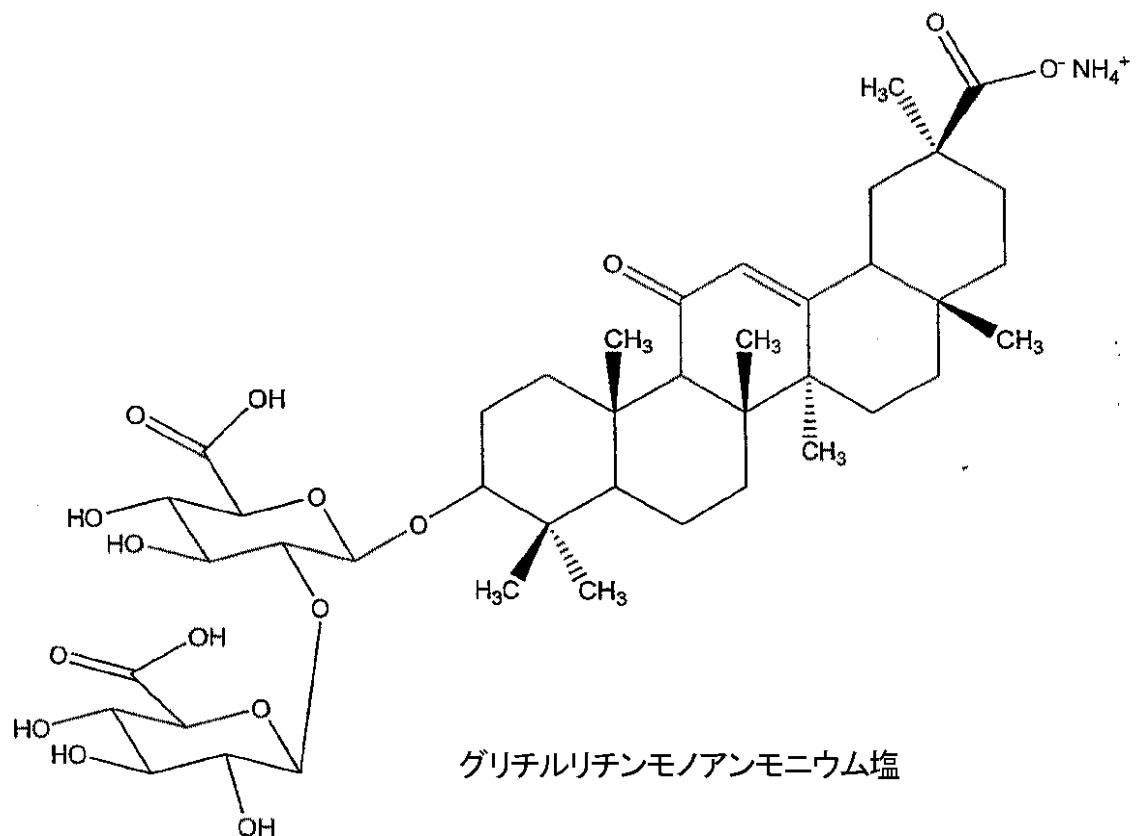
【0080】

ある態様として、グリチルリチン誘導体を得るために、化合物Iにおける少なくとも一つの酸素は、硫黄に置換される。

【0081】

ある態様として、グリチルリチンの医薬的に許容される塩は、グリチルリチンの該モノアンモニウム塩である：

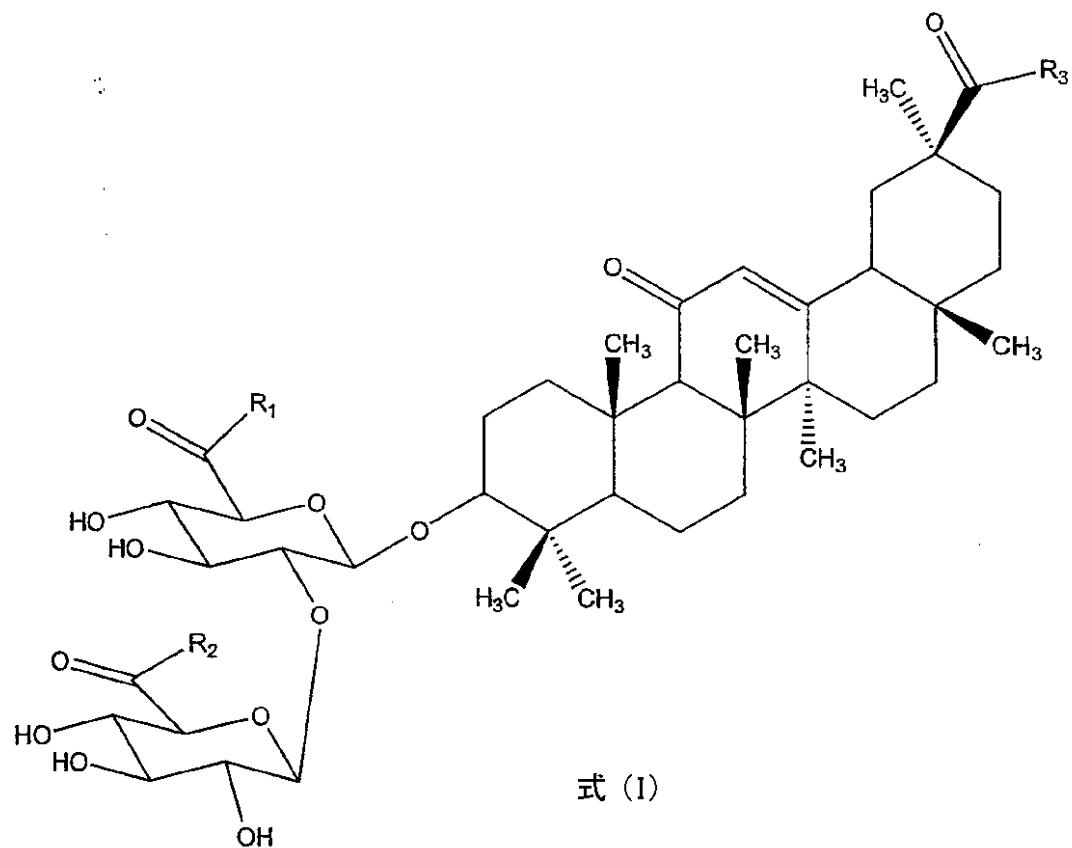
【化10】



【0082】

ある態様として、グリチルリチン誘導体は、式I：

【化11】

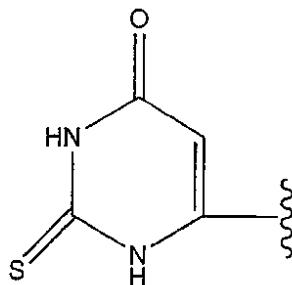


[式中、R₁、R₂、およびR₃は、独立して、-OH；-OCH₃；-NH-NH₂；-NHCH₂COOH；CH₂SC₂H₅；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）；アミノ酸；ペプチド；または-N(H)R₄であり；R₄は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である]の化合物である。さらに、式(I)の態様として、R₁、R₂、およびR₃は、独立して、-OH；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）；-グリシン-ロイシン；または-N(H)R₄であり；R₄は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。

【0083】

さらなる態様として、本発明は、R₁、R₂、およびR₃が、-N(H)R₄であり、各R₄は、独立して5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である（但し、R₄が、チアゾール、ウラシルまたは

【化12】



20

ではない）式(I)の化合物を提供する。

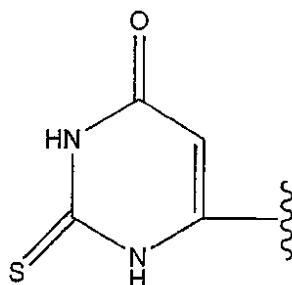
【0084】

さらなる態様として、本発明は、R₁、R₂、およびR₃は、-N(H)R₄であり、各R₄は、独立して5-員ヘテロ環（置換または非置換）である（但し、R₄はチアゾールではない）式(I)の化合物を提供する。

【0085】

さらなる態様として、本発明は、R₁、R₂、およびR₃は、-N(H)R₄であり、各R₄は、独立して、6-員ヘテロ環（置換または非置換）である（但し、R₄が、ウラシルまたは

【化13】



30

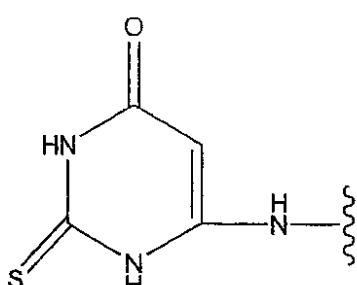
ではない）、式(I)の化合物を提供する。

【0086】

40

さらなる態様として、本発明は、R₁およびR₂のうち一つが：

【化14】



50

であって、 R_3 ならびに R_1 および R_2 の一方が、独立して $-OH$ ； $-OCH_3$ ； $-NH-NH_2$ ； $-NHCH(COOH)CH_2SCH_2C_6H_5$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）；アミノ酸；ペプチド； $-N(H)R_4$ であり、 R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である、式（I）の化合物を提供する。さらにさらなる態様として、 R_3 ならびに R_1 および R_2 の一方が、独立して、 $-OH$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）； $-Glycine-Lysine$ ； $-N(H)R_4$ であり、 R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。

【0087】

さらなる態様として、本発明は、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち一つが、アミノ酸またはペプチドであって、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち他の二つが独立して、 $-OH$ ； $-OCH_3$ ； $-NH-NH_2$ ； $-NHCH(COOH)CH_2SCH_2C_6H_5$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）； $-N(H)R_4$ であり、 R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である、式（I）の化合物を提供する。さらにさらなる態様として、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち他の二つは独立して、 $-OH$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）； $-N(H)R_4$ であり、 R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。

【0088】

さらなる態様として、本発明は、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち一つは、 $-Glycine-Lysine$ である、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち他の二つが独立して、 $-OH$ ； $-OCH_3$ ； $-NH-NH_2$ ； $-NHCH(COOH)CH_2SCH_2C_6H_5$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）； $-N(H)R_4$ であり、 R_4 が、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である、式（I）の化合物を提供する。さらにさらなる態様として、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち他の二つは独立して、 $-OH$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）； $-N(H)R_4$ であり、 R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。

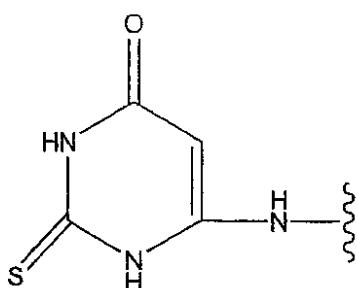
【0089】

さらなる態様として、本発明は、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち2つが、 $-Glycine-Lysine$ である、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち一つが、 $-OH$ ； $-OCH_3$ ； $-NH-NH_2$ ； $-NHCH(COOH)CH_2SCH_2C_6H_5$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）； $-N(H)R_4$ であり、 R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である、式（I）の化合物を提供する。さらにさらなる態様として、 R_1 、 R_2 、および R_3 のうち一方が、 $-OH$ ；5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）； $-N(H)R_4$ であり、 R_4 は、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である。

【0090】

さらなる態様として、本発明は、 R_1 、 R_2 、および R_3 が：

【化15】



である、式（I）の化合物を提供する。

【0091】

さらなる態様として、本発明は、 R_1 、 R_2 、および R_3 が、すべてプロリンでない場合、 R_1 、 R_2 、および R_3 は独立して、5-、6-、または7-員ヘテロ環（置換または非置換）である、式（I）の化合物を提供する。

10

20

30

40

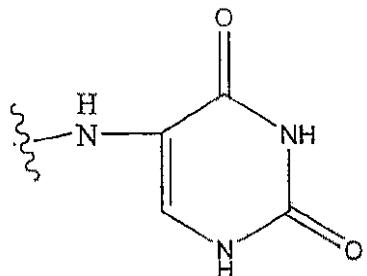
50

【0092】

より具体的なある態様として、本発明は、以下の構造を有するグリチルリチン誘導体またはその医薬的に許容される塩を提供するものである。

化合物2：各々R₁、R₂、およびR₃が：

【化16】



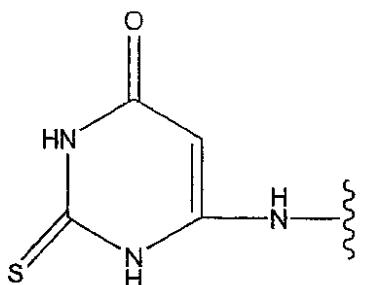
10

である；

化合物3：R₃が、-OHであって；R₁およびR₂が、各々-グリシン-ロイシンである。

化合物4：R₃が：

【化17】

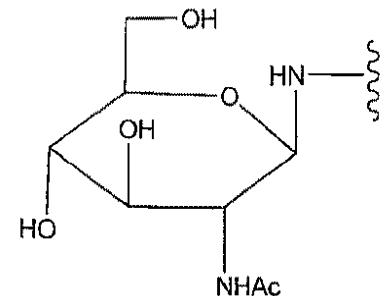


20

であって、R₁およびR₂が、各々-OHである；

化合物5：R₃が-OHであって、R₁およびR₂が各々

【化18】

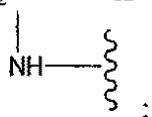


30

である；

化合物6：R₁、R₂、およびR₃の各々が：

【化19】

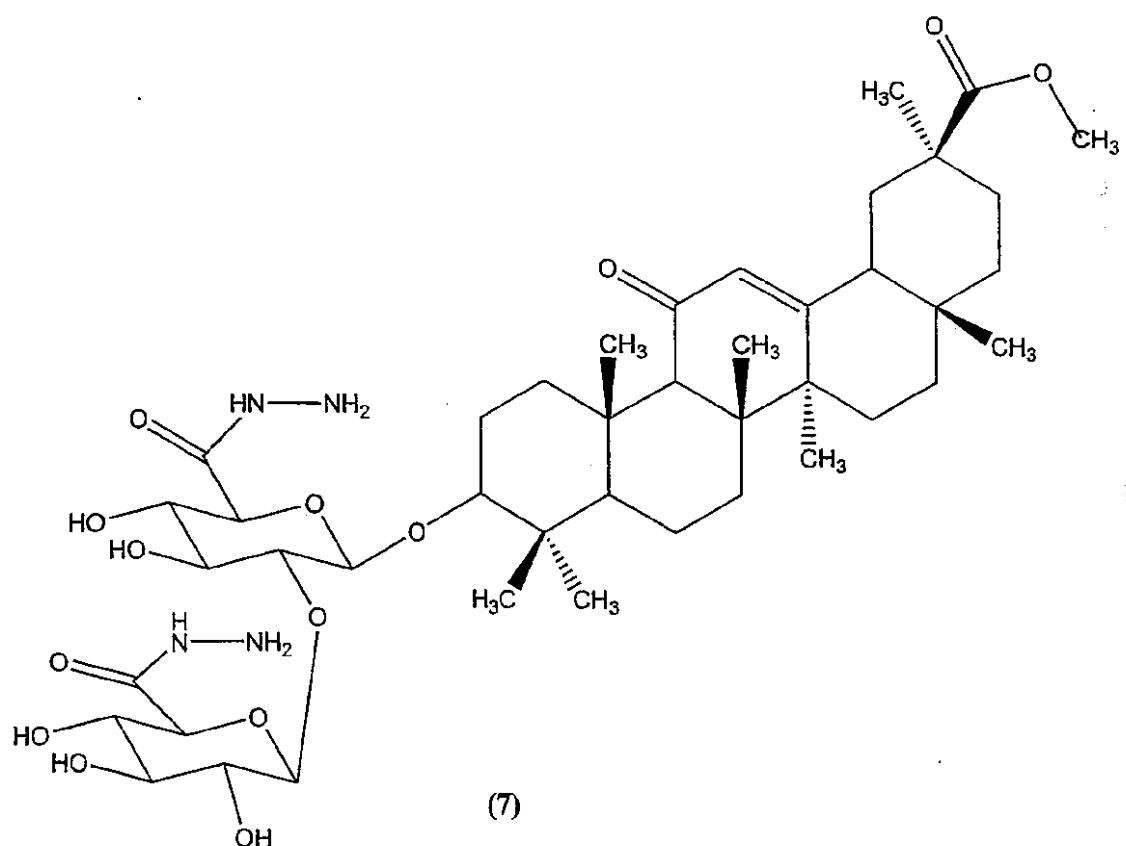


40

であり；

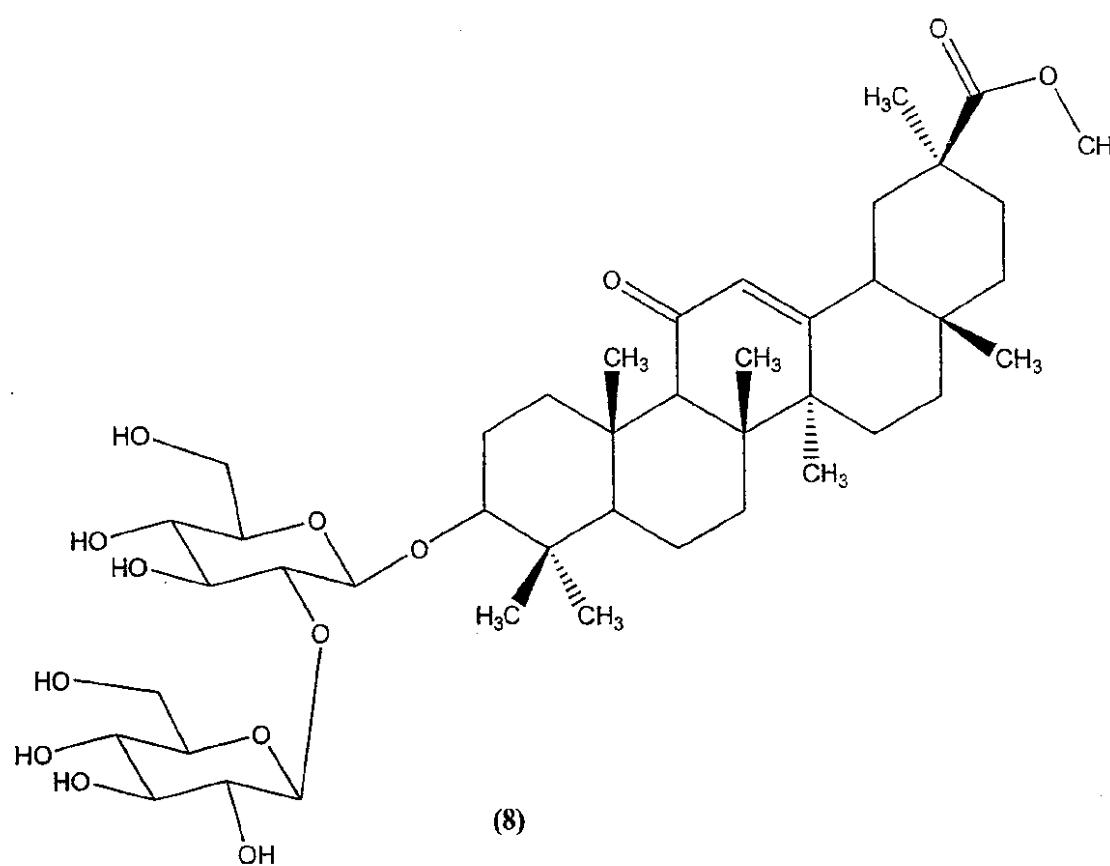
化合物7：

【化 2 0】



化合物 8 :

【化 2 1】



【0093】

ある態様として、本発明のグリチルリチン誘導体は、3000mg/L以下、1500mg/L以下、500mg/L以下、250mg/L以下、100mg/L以下、50mg/L以下、10mg/L以下、または1mg/L以下のEC₅₀を示す。該EC₅₀は、以下の5.1節に記載のとおり定量され得る。

【0094】

ある態様として、本発明の方法で使用されうるグリチルリチン誘導体は、3000mg/L以下、1500mg/L以下、500mg/L以下、250mg/L以下、100mg/L以下、50mg/L以下、10mg/L以下、または1mg/L以下のEC₅₀である。該EC₅₀は、以下の5.1節に記載のとおり定量され得る。

10

【0095】

4.1.1. グリチルリチン誘導体の合成

該グリチルリチン誘導体は、例えば、マーチの書籍：Advanced Organic Chemistry ; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992. を参照する、標準的かつ周知の合成法を用いて得られる。従って、本発明および中間体化合物を製造するために有用である出発原料は、市販品として入手可能であるか、または公知の合成方法および試薬を用いて、市販品として入手可能な原料から製造され得る。

【0096】

グリチルリチン誘導体における合成のための具体的な方法は、バルティナの文献：2003, Current Medicinal Chemistry 10(2):155-171 に記載され、その全体を参照によって引用する。

20

【0097】

4.2. グリチルリチンと組み合わせて有用な薬剤

ウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）における予防、治療、管理、または改善のためのグリチルリチンまたはその誘導体と組み合わせて使用されうる治療または予防剤は、これらに限らないが、小分子、合成医薬品、ペプチド（環状ペプチドを含む）、ポリペプチド、蛋白質、核酸（例えば、DNAおよびRNAヌクレオチド、これに限らないが、アンチセンスヌクレオチド配列、三重らせん、RNAi、およびヌクレオチド配列をコードする生物活性蛋白質、ポリペプチドまたはペプチドを含む）、抗体、合成または天然無機分子、模倣剤、および合成または天然有機分子を含む。当該薬剤の具体例は、これらに限らないが、免疫調節剤（例えば、インターフェロン）、抗炎症剤（例えば、副腎コルチコイド、副腎皮質ステロイド（例えば、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、フルチカゾン、トリアムシノロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン）、糖質コルチコイド、ステロイド、および非ステロイド性抗炎症薬（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、およびCOX-2阻害剤）、鎮痛剤、ロイコトリエンアンタゴニスト（例えば、モンテルカスト、メチルキサンチン、ザフィルルカスト、およびジレウトン）、2-アゴニスト（例えば、アルブテロール、ビテロール、フェノテロール、イソエタリエ、メタプロテレノール、ピルブテロール、サルブタモール、テルブタリンホルモテロール、サルメテロール、およびサルブタモールテルブタリン）、抗コリン作動剤（例えば、臭化イプラトロピウム、および臭化オキシトロピウム）、スルファサラジン、ペニシラミン、ダブソン、抗ヒスタミン剤、抗マラリア剤（例えば、ヒドロキシクロロキン）、抗ウイルス剤（例えば、ヌクレオシドアナログ（例えば、ジドブジン、アシクロビル、ガングシクロビル、ビダラビン、イドクスウリジン、トリフルリジン、およびリバビリン）、ホスカーネット、アマンタジン、リマンタジン、サキナビル、インジナビル、リトナビル、およびAZT）および抗生素質（例えば、ダクチノマイシン（以前は、アチノマイシン）、ブレオマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン（AMC））を含む。

30

40

【0098】

50

具体的な態様として、1またはそれ以上の以下の薬剤または以下の薬剤との組合せは、免疫特異的にウイルス抗原（例えば、コロナウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗原、インフルエンザウイルス抗原、および西ナイルウイルス抗原であり、好ましくは、例えば、非構造性蛋白質、血球凝集素・エステラーゼ糖蛋白質、スパイク糖蛋白質、小膜遺伝子、膜糖蛋白質、および核蛋白質のようなSARS関連コロナウイルス抗原）に結合する：アマンタジン、リバビリン、リマンタジン、アシクロビル、ファムシクロビル、ホスカーネット、ガンシクロビル、トリフルリジン、ビダラビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシルタビン、ジドブジン、インターフェロン（例えば、インターフェロン- α 、インターフェロン- β および/またはインターフェロン- γ ）、抗生物質、免疫調節剤、およびその抗体またはフラグメント（例えば、ヒト、キメラ、ヒト化、ラクダ化抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、一本鎖抗体、SFn、Fabフラグメント、およびFab'フラグメント）をウイルス感染（例えば、コロナウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくはSARS関連コロナウイルス感染）またはその症状を予防、治療、管理、または改善するためにグリチルリチンまたはその誘導体と組み合わせて使用される。
10

【0099】

特に、ウイルスの呼吸状態、もしくはその1またはそれ以上の症状において、有用であることが公知であるか、または使用されているか、もしくはウイルス感染または呼吸状態の予防、管理、治療、または改善のために現在使用される治療のいずれかは、本明細書に記載される本発明に従って、グリチルリチンまたはその誘導体と組み合わせて使用され得る。呼吸状態もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善するために使用されてきたか、または現在使用される治療手段（例えば、予防または治療剤）に関する情報において、例えば、グッドマンおよびギルマンの書籍：The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M. D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W. B. Saunders, Philadelphia, 1996を参照する。
20

【0100】

SARS関連コロナウイルス、インフルエンザウイルス、C型肝炎ウイルス、または西ナイルウイルスに対して、グリチルリチンまたはその誘導体および二つ目の化合物との間の相乗効果を試験するために、それぞれのウイルスについて、細胞培養系および/または動物モデル系のいずれかが使用される（4.6および5.1節を参照）。個別の化合物を用いて、処置しない細胞/動物、および処置する細胞/動物を含むコントロールが含まれる。
30

【0101】

4.3. 感染対象

本発明は、重症急性呼吸器症候群の病原因子として同定されてきた該ウイルスの感染を予防、治療、管理、または改善するためのグリチルリチンに基づく治療を提供する。特に、本発明は、SARS関連コロナウイルス感染における予防、治療、管理、または改善のためのグリチルリチンに基づく治療も提供する。具体的な態様として、該グリチルリチンに基づく治療は、表1における株の該核酸配列を有するSARS関連コロナウイルスを予防、治療、管理、または改善するために使用される。具体的な態様として、該グリチルリチンに基づく治療は、表1で参照されるSARS関連コロナウイルスの単離された一つの該核酸配列に対して、該核酸レベルが50～65%、好ましくは65～80%、より好ましくは75～85%であり、最も好ましくは85～99%同一であるSARS関連コロナウイルスの感染を予防、治療、管理、または改善するために使用される。他の態様として、グリチルリチンに基づく治療は、ドロステン等の文献：2003, N Engl J Med 348: 1967-1976. に記載される牛コロナウイルスに対して、該核酸レベルが50～65%、好ましくは65～80%同一であるSARS関連コロナウイルスの感染を予防、治療、管理、または改善するために使用される。
40

【0102】

ある態様として、グリチルリチンに基づく治療は、ドロステン等の文献：2003, N Engl J Med 348:1967-1976. に記載された牛コロナウイルスにおけるそのゲノムまたはフラグメントに対する厳密性の高い条件下で、そのゲノムまたはフラグメントの雑種を生じる、SARS関連コロナウイルスの感染を予防、治療、管理、または改善するために使用される。一例として、また限定しないが、該厳密性の高い条件を用いる手順は、以下の通りである：DNAを含んだ濾過液のプレハイブリダイゼーションは、 $6 \times SSC$ 、 50 mM のトリス-HCl (pH 7.5)、 1 mM のEDTA、 0.02% のPVP、 0.02% のフィコール (Ficoll)、 0.02% のBSA、および $500 \mu \text{g}/\text{ml}$ の変性したサケ精子のDNAからなる緩衝液中、 65 で、8時間から終夜実施した。濾過液を $100 \mu \text{g}/\text{ml}$ の変性したサケ精子のDNAおよび $5 \sim 20 \times 10^6 \text{ cpm}$ の ^{32}P -ラベル化プローブを含んだプレハイブリダイゼーション混合液中、 65 で48時間ハイブリダイズした。濾過液の洗浄液を $2 \times SSC$ 、 0.01% のPVP、 0.01% のフィコール、および 0.01% のBSAを含んだ溶液中、 37 で1時間処理する。続いてこれを、オートラジオグラフィーの前に 50 で45分間、 $0.1 \times SSC$ で洗浄した。使用され得る高い厳密性における他の条件は、当該技術分野において周知であり得る。10

【0103】

ある態様として、グリチルリチンに基づく治療は、ドロステン等の文献：2003, N Engl J Med 348: 1967-1976. に記載された牛コロナウイルスにおけるそのゲノムまたはフラグメントに対する中程度の厳密性条件下で、そのゲノムまたはフラグメントをハイブリダイズするSARS関連コロナウイルスの感染を予防、治療、管理、または改善するために使用される。例えば、これに限らないが、該中程度の厳密性条件を用いる手順は、以下の通りである：DNAを含んだ濾過液を $6 \times SSC$ 、 $5 \times$ デンハート溶液、 0.5% のSDS、および $100 \mu \text{g}/\text{ml}$ の変性したサケ精子のDNAを含んだ溶液中、 55 で6時間前処理した。ハイブリダイゼーションは、同一の溶液中で実施して、 $5 \sim 20 \times 10^6 \text{ cpm}$ の ^{32}P -ラベル化したプローブを使用した。濾過液をハイブリダイゼーション混合液中、 55 で $18 \sim 20$ 時間インキュベートして、次いで、 $1 \times SSC$ および 0.1% のSDSを含んだ溶液中、 60 で30分間、2回洗浄した。濾過液は、拭き取って乾燥し、オートラジオグラフィーに曝した。使用されうる中程度の厳密性における他の条件は、当該技術分野において周知である。濾過液の洗浄は、 $2 \times SSC$ 、 0.1% のSDSを含んだ溶液中、 37 で1時間処理した。20

【0104】

ある態様として、グリチルリチンに基づく治療は、ドロステン等の文献：2003, N Engl J Med 348:1967-1976. に記載された牛コロナウイルスのそのゲノムまたはフラグメントに対する低度の厳密性条件下で、そのゲノムまたはフラグメントをハイブリダイズするSARS関連コロナウイルスの感染を予防、治療、管理、または改善するために使用される。一例として、これに限らないが、低度の厳密性における該条件を用いる手順は、以下の通りである（シロおよびウェインバーグの文献：1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 6789-6792も参照）：DNAを含んだ濾過液は、 3.5% ホルムアミド、 $5 \times SSC$ 、 5 mM のトリス-HCl (pH 7.5)、 5 mM のEDTA、 0.1% のPVP、 0.1% のフィコール、 1% のBSA、および $500 \mu \text{g}/\text{ml}$ の変性したサケ精子のDNAを含んだ溶液中、 40 で6時間前処理した。ハイブリダイゼーションは、以下の改良をして、同一の溶液で実施し： 0.02% のPVP、 0.02% のフィコール、 0.2% のBSA、 $100 \mu \text{g}/\text{ml}$ のサケ精子のDNA、 10% (wt/vol) の硫酸デキストラン、および $5 \sim 20 \times 10^6 \text{ cpm}$ の ^{32}P -ラベル化したプローブが使用される。濾過液は、 40 で $18 \sim 20$ 時間ハイブリダイゼーション混合液中、インキュベートし、次いで、 $2 \times SSC$ 、 2.5 mM のトリス-HCl (pH 7.4)、 5 mM のEDTA、および 0.1% のSDSを含んだ溶液中、 55 で 1.5 時間洗浄した。該洗浄溶液を新鮮な溶液に置換して、さらに 60 で 1.5 時間インキュベートした。濾過液は、拭き取って乾燥し、オートラジオグラフィーに曝した。必要なら、濾過液を $65 \sim 68$ で3回洗浄し40

、フィルムに再度曝した。使用され得る他の低度の厳密性条件は、当該技術分野において、周知である。

【0105】

これらの態様に従えば、該SARS関連コロナウイルス、好ましくは、リンパ球減少を引き起こし、アミノトランスフェラーゼレベルを徐々に上昇させる。

表1. SARS関連コロナウイルスの異種系統におけるゲンバンク(GenBank)取得番号

SARS関連コロナウイルスの単離／配列タイプ	ゲンバンク 取得番号
SARSコロナウイルス、完全ゲノム	NC_004718
SARSコロナウイルス CUHK-W1、完全ゲノム	AY278554
SARSコロナウイルス ZJ01、完全ゲノム	AY297028
SARSコロナウイルス 台湾JC-2003、RNA定方向RNA ポリメラーゼ、部分コード配列	AY286402
SARSコロナウイルス TOR2、完全ゲノム	AY274119
SARSコロナウイルス TW1、完全ゲノム	AY291451
SARSコロナウイルス Tor2 RNAポリメラーゼ 1b mR NA	AY271716
SARSコロナウイルス分離株 SIN2774、完全ゲノム	AY283798
SARSコロナウイルス分離株 SIN2748、完全ゲノム	AY283797
SARSコロナウイルス分離株 SIN2679、完全ゲノム	AY283796
SARSコロナウイルス分離株 SIN2677、完全ゲノム	AY283795
SARSコロナウイルス分離株 SIN2500、完全ゲノム	AY283794
SARSコロナウイルス CUHK-Su10、完全ゲノム	AY282752
SARSコロナウイルス 香港/03/2003 RNA一定方向RNA ポリメラーゼ遺伝子	AY268070
SARSコロナウイルス BJ01、完全ゲノム	AY278488
SARSコロナウイルス BJ04、部分ゲノム	AY279354
SARSコロナウイルス Urbani、完全ゲノム	AY278741
SARSコロナウイルス BJ03、部分ゲノム	AY278490
SARSコロナウイルス GZ01、部分ゲノム	AY278489
SARSコロナウイルス BJ02、部分ゲノム	AY278487
SARSコロナウイルス 台湾RNA一定方向RNAポリメラーゼ (p01) 遺伝子	AY268049
SARSコロナウイルス HKU-39849、完全ゲノム	AY278491
SARSコロナウイルス ベトナム株 200300592ポリメラーゼ 遺伝子、部分コード配列	AY269391

【0106】

本発明は、SARS関連コロナウイルスの感染から患者を保護するか、またはそれらが現れるSARSのいずれかの症状の前に、SARS関連コロナウイルスに感染された患者を治療するためのグリチルリチンに基づく治療を提供する。本発明は、SARS関連コロナウイルス感染の進行から、SARS関連コロナウイルス感染した別の患者に接してきたか、または接する患者を予防するためのグリチルリチンに基づく治療も提供する。本発明は、さらにSARS関連コロナウイルスに曝される患者に、SARSを予防するためにグリチルリチンに基づく治療を提供する。当業者に公知のいずれかの方法は、SARS関連コロナウイルス(下の4.5節を参照)を検出するために使用される。

【0107】

ある態様として、本発明によって、予防、治療、管理、または改善される該SARS関

10

20

30

40

50

連コロナウイルス感染は、ヒト患者における 1 またはそれ以上の以下の症状：高熱（> 38）、空咳、息切れ、または呼吸困難、および肺炎を示す胸部 X 線における変化を引き起こすか、または関連する。これらの態様によれば、S A R S 関連コロナウイルス感染は、さらに 1 またはそれ以上の以下の付加的な症状：頭痛、筋肉の凝り、食欲不振、倦怠感、混乱、発疹、および下痢を引き起こすか、または関連しうる。

【 0 1 0 8 】

本発明は、S A R S 関連コロナウイルス感染以外のウイルス感染、またはさらなるウイルス感染の予防、治療、管理または改善のためのグリチルリチンに基づく治療も提供する。特に、より具体的な態様として、本発明は、例えばこれに限らないが、B 型肝炎および C 型肝炎ウイルス；アデノ関連ウイルスおよびサイトメガロウイルスのようなパルボウイルス；乳頭種ウイルス、ポリオーマウイルス、および S V 4 0 のようなパポバウイルス；アデノウイルス；単純ヘルペス I 型（H S V - I ）、ヘルペス単純 I I 型（H S V - I I ）、およびエプスタイン・バーウイルスのようなヘルペスウイルス；天然痘（スモールポックス）およびワクシニアウイルスのようなポックスウイルスのような D N A ウイルス；および、ヒト免疫不全ウイルス I 型（H I V - I ）、ヒト免疫不全ウイルス I I 型（H I V - I I ）、ヒト T - 細胞リンパ向性ウイルス I 型（H T L V - I ）、ヒト T - 細胞リンパ向性ウイルス I I 型（H T L V - I I ）、インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、狂犬病ウイルス、センダイウイルス、小児麻痺ウイルスのようなピコルナウイルス、コクサッキーウイルス、ライノウイルス、レオウイルス、風疹ウイルス（三日はしか）およびセムリキ森林熱ウイルスのようなトガウイルス、アルボウイルス、および A 型肝炎ウイルスのような R N A ウイルスのウイルス感染における予防、治療、管理、または改善するためのグリチルリチンに基づく治療を提供する。特に、さらにより具体的な態様として、本発明は、コロナウイルス感染、C 型肝炎ウイルス感染、インフルエンザウイルス感染、および西ナイルウイルス感染であり、好ましくは S A R S 関連コロナウイルス感染における予防、治療、管理、または改善するためのグリチルリチンに基づく治療を提供する。

【 0 1 0 9 】

4 . 4 . 治療および予防方法

4 . 4 . 1 S A R S 関連コロナウイルス感染

本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体をそれらの必要な患者に投与することを含む、S A R S 関連コロナウイルス感染もしくはその 1 またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善する方法を提供する。具体的な態様として、本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量の投薬をその必要な患者に投与することを特徴とする、S A R S 関連コロナウイルス感染もしくはその 1 またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善する方法を提供する。S A R S 関連コロナウイルスの感染は、当業者に公知のいずれかの方法によって診断されうる。具体的な方法は、下の 4 . 5 節を参照する。

【 0 1 1 0 】

本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体および 1 またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤をその必要な患者に投与することを特徴とする、S A R S 関連コロナウイルスもしくはその 1 またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善する方法を提供する。具体的な態様として、本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量の投薬、および 1 またはそれ以上のグリチルリチン以外の予防または治療剤の予防上または治療上の有効量の投薬をその必要な患者に投与することを特徴とする、S A R S 関連コロナウイルス感染もしくはその 1 またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善する方法を提供する。

【 0 1 1 1 】

本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体を、S A R S 関連コロナウイルスに感染するリスクがある患者に投与することを特徴とする、S A R S 関連コロナウイルス感染の予防方法を提供する。具体的な態様として、本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量の投与量を S A R S 関連コロナウイルスに感染するリスクが

10

20

30

40

50

ある患者に投与することを特徴とする、SARS関連コロナウイルス感染の予防法を提供する。

【0112】

本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体および1またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤を、SARS関連コロナウイルスに感染する危険のある患者に投与することを特徴とする、SARS関連コロナウイルス感染の予防法を提供する。具体的な態様として、本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量、および1またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤の予防上または治療上の有効量の投薬を、SARS関連コロナウイルスに感染する危険がある患者に投与することを特徴とする、SARS関連コロナウイルス感染の予防法を提供する。

10

【0113】

本発明における併用治療の該成分（例えば、予防または治療剤）は、連続的または同時に投与され得る。具体的な態様として、本発明における併用治療は、グリチルリチンまたはその誘導体、およびグリチルリチンまたはその誘導体とは異なる作用機構を有する、少なくとも一つの他の治療手段（例えば、少なくとも一つの他の予防または治療剤）を含む。他の態様として、本発明における併用治療は、グリチルリチンまたはその誘導体およびグリチルリチンまたはその誘導体と同一の作用機構を有する少なくとも一つの他の治療手段（例えば、少なくとも一つの他の予防剤）を含む。ある態様として、本発明の併用治療は、付加的または相乗効果を有するためにグリチルリチンまたはその誘導体を一緒に機能することによって、グリチルリチンまたはその誘導体における予防または治療効果を改良する。ある態様として、本発明の該併用治療は、予防または治療剤に関連する副作用を減少する。

20

【0114】

該併用治療における予防または治療剤は、同一の医薬組成物において、患者、好ましくは、ヒトの患者に投与され得る。別の態様として、併用治療における予防または治療剤は、分割した医薬組成物において、患者に連続的または同時に投与され得る。該予防または治療剤は、同一または異なった投与経路によって投与されてもよい。

【0115】

一態様として、グリチルリチンまたはその誘導体を含む医薬組成物は、SARS関連コロナウイルスもしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善するために患者、好ましくはヒトに投与される。別の態様として、グリチルリチンまたはその誘導体およびその1またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤を含む医薬組成物は、患者、好ましくはヒトに、SARS関連コロナウイルスもしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善するために投与される。

30

【0116】

ある態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、患者にSARSまたはSARS関連コロナウイルス感染が現れる症状の前または後か、またはSARS関連コロナウイルス感染の診断前または後に投与される。ある態様として、グリチルリチンまたはその誘導体は、例えば、該患者が、免疫不全または免疫抑制であるときのようなSARS関連コロナウイルス感染の危険が増加するとき、またはSARS関連コロナウイルス感染の蔓延、または該患者が旅行しているか、またはSARS関連コロナウイルス感染のより大きな危険を有する場所にいるときは、予防的に患者に投与される。他の態様として、本発明における医薬組成物は、SARS関連コロナウイルス感染の初期段階で患者に投与される。さらに他の態様として、本発明における医薬組成物は、SARS関連コロナウイルス感染の後期段階で、例えば、ウイルス感染した患者において、SARS関連コロナウイルス感染の進行の被害を予防するか、または該ウイルスが他に蔓延するのを予防するため患者に投与される。

40

【0117】

50

4.4.2 他のウイルス感染

本発明は、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量を治療の必要な患者に投与することを特徴とする、ウイルス感染を治療、予防、管理、または改善するための方法も提供する。他の態様として、ウイルス感染を治療、管理、改善、または予防する方法は、別の治療手段（例えば、抗ウイルス剤；4.2節参照）と組み合わせて用いる、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量を治療の必要な患者に投与することを含む。他の態様として、ウイルス感染を治療、管理、改善、または予防する方法は、リバビリンと組み合わせて、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量を治療の必要な患者に投与することを含む。

【0118】

本発明は、他のコロナウイルス、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスのようなSARS関連コロナウイルス以外のウイルス感染の治療、予防、管理、または改善のための方法も提供する。本発明のある態様として、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルス感染を治療、管理、改善、または予防する方法は、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量を治療の必要な患者に投与することを含む。他の態様として、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルス感染を治療、管理、改善、または予防する方法は、リバビリンと組み合わせて、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量を治療の必要な患者に投与することを含む。

【0119】

C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスに対して、グリチルリチンまたはその誘導体、または別の治療手段（例えば、リバビリン）と併用するグリチルリチンまたは誘導体の該効果は、当業者に公知の動物モデル系のいずれかを用いて試験されうる。特定のより具体的な態様として、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスに対して、グリチルリチンまたはその誘導体、または他の治療手段（例えば、リバビリン）を併用するグリチルリチンまたはその誘導体の該効果は、グリチルリチンまたはその誘導体、または他の治療手段（例えば、リバビリン）と併用するグリチルリチンまたはその誘導体の異なった濃度で、感染された細胞と処理することによって試験される。該ウイルス感染における細胞変性効果は、グリチルリチンまたはその誘導体、または他の治療手段（例えば、リバビリン；例えば、節4.6および5.1を参照）と併用するグリチルリチンまたはその誘導体を含む場合および含まない場合で測定される。

【0120】

ある態様として、本発明は、該ウイルス感染が、他の治療に対して非応答であるウイルス感染の治療、予防、管理、または改善する方法を提供する。

【0121】

C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスに対して、グリチルリチンまたはその誘導体、または別の治療手段（例えば、リバビリン）と併用するグリチルリチンまたはその誘導体の該効果は、当業者に公知の動物モデル系のいずれかを用いて試験されうる。特定のより具体的な態様として、C型肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス、および西ナイルウイルスに対して、グリチルリチンまたはその誘導体、または他の治療手段（例えば、リバビリン）と併用するグリチルリチンまたはその誘導体の該効果は、グリチルリチンまたはその誘導体、または他の治療手段（例えば、リバビリン）と併用するグリチルリチンまたはその誘導体を異なる濃度で、感染されたマウスに処置することによって試験されうる。該動物におけるウイルスの該増殖は、グリチルリチンまたはその誘導体、または他の治療手段（例えば、リバビリン；例えば、節4.6および5.1）と併用するグリチルリチンまたはその誘導体を含む場合および含まない場合において測定される。より具体的な態様として、BALB/cマウスは、10(4)組織培養液の50%感染投与量(TCID50)で経鼻的に接種される。二日後、肺および鼻甲介を除去し、-70で保存される。該冷凍された組織は、細胞培養液でホモジナイズされ、ウイルス力価はベロ細胞単層を用いて定量する。

10

20

30

40

50

【0122】

ある態様として、本発明は、該コロナウイルスに感染された患者にグリチルリチンまたはその誘導体の有効量を投与することを特徴とする、SARS関連コロナウイルス以外のコロナウイルスを治療、予防、改善、または管理する方法も提供する。

【0123】

特定のより具体的な態様として、本発明の方法は、伝染性胃腸炎ウイルス（TGEV）、ブタ繁殖呼吸障害ウイルス、伝染性気管支炎ウイルス、猫コロナウイルス（FECV）、および猫感染性腹膜炎ウイルス（FIPV）を治療、予防、改善、または管理するため使用され得る。

【0124】

4.4.3. 対象患者

ある態様として、本発明におけるグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、SARSと診断された患者と密接するか、または密接した患者に投与される。ある態様として、本発明のグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、SARSの症状が報告された地域に、過去10日以内、過去15日以内、過去30日以内、過去50日以内、過去75日以内、または100日以内に旅行した患者に投与される。当該地域の最新のリストは、世界保健機関のウェブサイトで見つけられる。

【0125】

ある態様として、本発明におけるグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、SARSの特徴である1またはそれ以上の該症状を患う患者に投与される。該症状は、これらに限らないが、高熱（>38）、空咳、息切れ、または呼吸困難、および胸部X線で肺炎を示す変化を含む。さらに、SARSに関連または特徴づけられる症状は、これらに限らないが、頭痛、筋肉の凝り、食欲不振、倦怠感、混乱、発疹、および下痢を含む。

【0126】

ある態様として、本発明のグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、老人の患者または免疫不全または免疫抑制患者に投与される。他の態様として、本発明のグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、幼児の患者またはグループホームまたは施設における患者に投与される。さらに他の態様として、本発明のグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、0～10歳の年齢、10～20歳の年齢、30～40歳の年齢、40～50歳の年齢、50～60歳の年齢、60～70歳の年齢、70～80歳の年齢、80～90歳の年齢、90～100歳の年齢、100～120歳の年齢の患者に投与される。

【0127】

ある態様として、本発明のグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、別のウイルス、好ましくは呼吸器ウイルスに感染された患者に投与される。他の態様として、本発明のグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、以前に別の呼吸器ウイルスに感染された患者に投与される。さらに他の態様として、本発明のグリチルリチンまたはその誘導体もしくは併用治療は、肺炎を患うか、または以前に患つたことのある患者に投与される。

【0128】

4.5. ウイルス感染の診断

患者からのサンプル（例えば、唾液、粘液、血清、鼻吸引、咽頭スワブ、気管支肺胞の洗浄または他のタイプの体液）は、ウイルス感染（例えば、SARS関連コロナウイルス感染）を診断するために、ウイルス（例えば、SARS関連コロナウイルス）の存在下で得られ試験されうる。ある態様として、無傷細胞を含むサンプルは、直接処理されるのに対して、無傷細胞を含まない分離株は、許容細胞株で最初に培養されるべきである。具体的な態様として、細胞培養懸濁液は、例えば、300×gで室温にて5分間遠心分離することによって澄明とし、続いて、pH7.4のPBSで同条件下にて洗浄する。細胞ペレットは、分析のために少量のPBSで再懸濁した。無傷細胞を含む初期臨床分離株は、P

10

20

30

40

50

B S と混合して、300×gで5分間室温にて遠心分離した。粘液は、無菌ピペットチップで該表面から除去して、細胞ペレットは、再度同条件下でP B S を用いて洗浄した。次いで、ペレットは、分析のために少量のP B S で再懸濁した。

【0129】

ウイルス感染は、当業者に公知のいずれかの方法によって診断されうる。ウイルス感染（例えば、S A R S 関連コロナウイルス感染）を診断するための具体的な方法は、これらに限らないが、該ウイルス（例えば、S A R S 関連コロナウイルス）のヌクレオチド配列の検出、該ウイルスの抗原、および免疫特異的に該ウイルス（例えば、S A R S 関連コロナウイルス）に結合する、その抗体またはフラグメントの検出を含む。

【0130】

S A R S 関連コロナウイルスにおけるヌクレオチド配列の具体例は、ドロステンの文献（2003, N Engl J Med 348: 1967-1976；例えば、図1参照）に記載され、本明細書に参照によってその全体を引用する。S A R S 関連コロナウイルスの該ゲノム配列は、S A R S 関連コロナウイルスの異なる分離株のゲンバンク取得番号（例えば、表1参照）において、公的に入手可能である。これらの配列は、全米バイオテクノロジー情報センター（N C B I ）の該ウェブページから入手可能である。該ヌクレオチド配列は、例えば、これに限らないが、S A R S 関連コロナウイルスの該ヌクレオチド配列に特異的であるプローブを用いて、P C R 、R T - P C R またはノーザンプロット分析のような当業者に公知のいずれかの方法によって検出されうる。S A R S 関連コロナウイルスを検出するための具体的な入門書およびプロトコルは、世界保健機関のウェブページおよびベルンハルトノッホ熱帯医学研究所（ドイツ、ハンブルグ）のウェブページに記載される。

10

20

30

40

【0131】

ウイルス（例えば、S A R S 関連コロナウイルス）のコードする該配列は、該ウイルス（例えば、S A R S 関連コロナウイルス蛋白質、ポリペプチドまたはペプチド）の蛋白質、ポリペプチドまたはペプチドを産生するために発現し、該ウイルス（例えば、S A R S 関連コロナウイルス）を検出する抗体を産生するために用いられ得る。免疫特異的にウイルス（例えば、S A R S 関連コロナウイルス抗原）に結合する抗体は、当業者によって周知であるイムノアッセイ（例えば、免疫沈降法、ウエスタンプロット、E L I S A およびフローサイトメトリー法）のような技術を用いて、ウイルス（例えば、S A R S 関連コロナウイルス）を検出するために使用され得る。

【0132】

免疫沈降法プロトコルは、一般的にR I P A 緩衝液（1%のN P - 4 0 またはトリトンX - 1 0 0 、1%のデオキシコール酸ナトリウム、0.1%のS D S 、0.15MのN a C l 、0.01Mのリン酸ナトリウム（p H 7.2）、1%のトラシロール）のような溶菌緩衝液中で細胞分布を溶解し、蛋白質ホスファターゼおよび/またはプロテアーゼ阻害剤（例えば、E D T A 、P M S F 、159アプロチニン、バナジウム酸ナトリウム）を補足し、目的の該抗体を該細胞溶解物に加え、4 である期間（例えば、4 時間）インキュベートし、蛋白質A および/または蛋白質G セファロースビーズを該細胞溶解物に加え、4 で約1時間またはそれ以上インキュベートし、溶菌緩衝液中で該ビーズを洗浄し、S D S /サンプル緩衝液中で該ビーズを再懸濁することを含む。特定の抗原を免疫沈降する目的における該抗体の能力は、例えば、ウエスタンプロット分析によって評価されうる。当業者は、該パラメーターに関して精通しており、該抗体が抗原に結合することを増加するため、および該バックグラウンド（例えば、該細胞溶解物とセファロースビーズの前洗浄）を減少するために修飾し得る。さらに免疫沈降法プロトコルに関する議論は、例えば、アウスベルの書籍：1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at pages 10, 16, 1. を参照する。

【0133】

ウエスタンプロット分析は、一般的に、蛋白質サンプルを調製し、ポリアクリルアミドゲル（例えば、該抗原の分子量に依存する8%～20%のS D S - P A G E ）で該蛋白質サンプルを電気泳動し、ニトロセルロース、P V D F またはナイロンのような膜を得るよ

50

うに該ポリアクリルアミドから該蛋白質サンプルを変換し、プロッキング溶液（例えば、3%のPBSまたは脱脂乳を用いるPBS）中で該膜をプロックし、洗浄緩衝液（例えば、PBS Tween 20）中で該膜を洗浄し、該膜をプロッキング緩衝液中で希釈した一次抗体（目的の該抗体）でインキュベートし、洗浄緩衝液中で該膜を洗浄し、酵素基質（例えば、西洋わさびパーオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼ）またはプロッキング緩衝液で希釈された放射性分子（例えば、¹²³Iまたは¹²⁵I）を共役させる二次抗体（例えば、ヒト以外の抗体のような該一次抗体を認識する）を有する該膜をインキュベートし、洗浄緩衝液中で該膜を洗浄し、該抗原の存在を検出することを含む。当業者は、該パラメーターに関して精通しており、該信号の検出を増加するため、および該バックグラウンドノイズを減少するために修正されうる。さらに、ウエスタンプロットプロトコルに関する議論においては、例えば、アウスベルの書籍：1994, *GinTent Protocols in Molecular Biology*, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at 10.8.1. を参照する。

【0134】

E L I S Aは、抗原を調製し、96ウェルマイクロタイタープレートの該ウェルに該抗原をコーティングし、該ウェルと結合しない抗原を洗浄し、目的の該抗体をウェルに加え、酵素基質（例えば、西洋わさびパーオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼ）のような検出可能な化合物と共にさせて、ある期間インキュベートし、非結合抗体または非特異的な結合抗体から洗浄して、該抗体の存在を該ウェルにコーティングする抗原に特異的な結合を検出することを含む。E L I S Aにおいて、目的の該抗体は、検出可能な化合物と共にさせる必要がなく；代わりに、検出可能な化合物と共にさせる二次抗体（目的の該抗体を認識する）を該ウェルに加えてよい。さらに、該抗原でウェルをコーティングする代わりに、該抗体をウェルにコーティングさせてもよい。この場合において、該検出可能な分子は、酵素基質（例えば、西洋わさびパーオキシダーゼまたはアルカリホスファターゼ）のような検出可能な化合物と共にされる抗原であり得る。信号検出を増加するため修正される該パラメーターおよびE L I S Aにおける他の変更は、当業者に周知である。さらに、E L I S Aに関する議論において、例えば、アウスベルの書籍：1994, *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at 1.2.1. を参照する。

【0135】

抗体（scFvまたは他の分子からなること、または別法として、その抗体フラグメントまたは変異株からなることを含む）が抗原への該結合親和性、および抗体-抗原相互作用における該オフレートは、競合的結合アッセイによって定量され得る。競合結合アッセイのある例では、ラベル化した抗原（例えば、³Hまたは¹²⁵I）と目的の該抗体を増加する量のラベル化されない抗原の存在下でインキュベーションして、該ラベル化した抗原に結合する該抗体の検出を含む、ラジオイムノアッセイである。

【0136】

免疫特異的にウイルス（例えば、S A R S関連コロナウイルス）に結合する抗体の存在は、患者におけるウイルス（例えば、S A R S関連コロナウイルス）の存在を診断するために検出されうる。当業者に公知のいずれかの方法は、免疫特異的にウイルス抗原（例えば、E L I S Aのようなイムノアッセイを含む、S A R S関連コロナウイルス抗原）に結合する抗体の存在を検出するのに使用され得る。

【0137】

具体的な態様として、S A R S関連コロナウイルス抗原は、固体担持体に結合される。続いて、免疫特異的にS A R S関連コロナウイルス抗原に結合する抗体の存在において、試験される該材料は、S A R S関連コロナウイルス抗原に対する該抗体の結合をもたらす条件下、該固体担持体をインキュベートした。続いて、該固体担持体をいずれかの非特異的に結合した抗体を除去する条件下で洗浄する。該洗浄段階に続いて、結合抗体の存在を当業者に公知のいずれかの技術を用いて検出することができる。具体的な態様として、該S A R S関連コロナウイルス抗原-抗体複合体は、該患者における種、例えば、該患者がヒトであるなら、該検出可能なラベル化した抗体は、ヒト抗体を対象とすることによって

10

20

30

40

50

、該検出可能なラベル化した抗体とSARS関連コロナウイルス抗原に結合する該抗体の結合をもたらす条件下で産生される抗体を認識する検出可能なラベル化した抗体とインキュベートする。具体的な態様として、該検出可能なラベル化した抗体は、酵素活性と共に役される。別の態様として、該検出可能なラベル化した抗体は、放射性ラベル化される。次いで、SARS関連コロナウイルス抗原・抗体・検出可能なラベル化した抗体の複合体を洗浄して、続いて、該検出可能なラベル化した抗体の存在は、当業者のいずれかによって定量され、使用される技術は、該検出可能なラベル化した抗体ラベルのタイプに依存する。

【0138】

感染発生は、当該技術分野における周知のいずれかの方法、例えば、これに限らないが、臨床サンプル（例えば、鼻スワブ）を抗ウイルス抗原抗体（例えば、抗SARS関連コロナウイルス・抗原抗体）を用いて、免疫蛍光アッセイ（IFA）によって、ウイルス（例えば、SARS関連コロナウイルス）の存在を試験することによって決定されうる。他の態様として、ウイルス・特異的（例えば、SARS関連コロナウイルス特異的）スクレオチド配列は、当該技術分野における公知のいずれかの方法によって検出される。該方法は、これらに限らないが、PCR、RT-PCR、およびノーザンプロットハイブリダイゼーションを含む。

【0139】

4.6. 生物的アッセイ

本発明における該治療手段（例えば、予防または治療剤）のいくつかの態様は、ヒトに使用する前に所望の治療活性のため、好ましくはインビロ、細胞培養系、およびげっ歯類の動物モデル系のような動物モデルで試験される。例えば、グリチルリチンまたはその誘導体、もしくはグリチルリチンまたはその誘導体および指示される別の抗ウイルス化合物の投与かを決定するために使用されるアッセイは、患者組織サンプルが培養液中で成長する組織培養アッセイを含み、または他にグリチルリチンまたはその誘導体、もしくはグリチルリチンまたはその誘導体および別の抗ウイルス化合物に曝して、該組織サンプルにおける該効果を観察する。該組織サンプルは、該患者からの生体検査によって得られうる。この試験は、治療上最も効果のあるグリチルリチンまたはその誘導体、もしくはグリチルリチンまたはその誘導体および他の抗ウイルス化合物との組合せの検証を可能にする。種々の具体的な態様として、インビトロアッセイは、例えば、肺組織から得られる細胞のような特定のウイルス感染に含まれる細胞型の代表的な細胞で実施されうる。

【0140】

該予防または治療剤は、当業者において周知である方法を用いるインビトロで培養された細胞において、ウイルス複製（例えば、ブラーク形成によって決定される）またはウイルス蛋白質の産生（例えば、ウエスタンプロット分析、RT-PCRまたはノーザンプロット分析によって決定される）を修正する能力を評価されうる。当業者に公知のいずれかの方法は、細胞に感染するため、細胞で複製するため、または宿主において増殖するためのウイルス（例えば、SARS関連コロナウイルス）の能力におけるそれらの効果について、グリチルリチンおよびその誘導体を試験するために使用されうる。

【0141】

ウイルス（例えば、SARS関連コロナウイルス）感染した細胞の生存は、当業者に公知であるいずれかの技術によって決定されうる。ある態様として、該ウイルス感染細胞の増殖は、ウイルス感染細胞の生存を決定するために測定される。異なる細胞型（患者の細胞および細胞株を含む）は、これに限らないが、ベロ細胞、HeLa細胞、HeLa、16HBE140、HMEC-1、1301およびMOLT-4のようなこのアッセイのために使用されうる。該細胞は、SARS関連コロナウイルスに感染されうる。

【0142】

ある態様として、ウイルス感染細胞におけるグリチルリチンおよびその誘導体の該効果は、ウイルス感染細胞によって、感染ウイルス粒子の産生を測定することによって決定される。ある態様として、該感染細胞が成長する培地のサンプルは、感染後4時間、12時

10

20

30

40

50

間、24時間、48時間および72時間のような感染後の異なる時点で採取される。上清における該ウイルス力価は、T C I D₅₀試験を用いて決定されうる。

【0143】

他のある態様として、該感染細胞によるウイルス蛋白質の產生は決定される。ウイルス蛋白質レベルは、該ウイルス蛋白質に特異的な抗体を用いて、S D S - P A G E および上清のウエスタンプロット分析によって決定されうる。ウイルス蛋白質は、例えば、非構造性蛋白質、血球凝集素エステラーゼ糖蛋白質、スパイクされた糖蛋白質、小膜遺伝子、膜糖蛋白質、および核蛋白質等を含む。

【0144】

本明細書に記載された該アッセイは、グリチルリチンまたはその誘導体の存在の有無において、もしくはグリチルリチンまたはその誘導体および他の抗ウイルス化合物の併用において、該ウイルスにおける成長特性を決定するために時間をかけて、ウイルス力価をアッセイするために使用され得る。具体的な態様として、該ウイルス力価は、該感染細胞または該感染患者からサンプルを得て、該サンプルの連續希釈法で調製し、単独のブラーク発生をもたらす該ウイルスの希釈において、該ウイルスで感染されやすい細胞の単層に感染することによって決定される。次いで、該ブラークを数えて、該ウイルス力価は、サンプルのユニット / m L を形成するブラークとして発生する。本発明の具体的な態様として、患者における本発明のウイルスの成長速度は、該患者において、該ウイルスに対する抗体の力価によって評価される。患者からのサンプルは、当業者に公知のいずれかの方法で得られうる。ある態様として、該サンプルは、経鼻吸引、咽頭スワブ、唾液または気管支肺胞洗浄からなる。

【0145】

ある態様として、ウイルス（例えば、S A R S 関連コロナウイルス）で感染される細胞の生存は、グリチルリチンまたはその誘導体、もしくはグリチルリチンまたはその誘導体および他の抗ウイルス化合物との併用効果に対する指標である。当該技術において周知である多くのアッセイは、細胞の生存および / または成長を評価するために使用され得る；例えば、細胞増殖は、プロモデオキシウリジン（B R D U）導入（例えば、ホシノの文献：1986, Int. J. Cancer 38, 369; Campana et al., 1988, J. Immunol. Meth. 107: 79）または（³H） - チミジン導入（参照、例えば、チェンの文献：1996, Oncogene 13: 1395-403; ジヨンの文献：1995, J. Biol. Chem. 270: 18367-73）を測定することにより、直接細胞数をカウントすることによって、プロトオンコジーン（例えば、f o s 、m y c ）または細胞サイクルマーカー（R b 、c d c 2 、サイクリンA、D 1 、D 2 、D 3 、E 等）のような公知遺伝子の転写、翻訳または活性における変化を検出することによってアッセイされうる。該蛋白質およびm R N A ならびに活性レベルは、当技術分野において周知のいずれかの方法によって決定されうる。例えば、蛋白質は、市販品として入手可能な抗体を用いて、ウエスタンプロットまたは免疫沈降法のような公知の免疫診断方法によって定量され得る。m R N A は、当該技術分野において周知および決まりきった方法、例えば、ノーザン分析、R N A イーゼ保護、逆転写と組み合わせて用いる該ポリメラーゼ鎖反応を用いて定量されうる。細胞生存は、トリパンブルー染色または当該技術分野で公知の他の細胞死または生存マーカーを用いることにより評価されうる。具体的な態様として、細胞A T P のレベルは、細胞生存を決定するために測定される。分化は、例えば、形態の変化に基づいて、視覚的に評価されうる。

【0146】

本発明（特に、予防および / または治療剤の併用）の治療は、ヒトに使用する前に適当な動物モデル系で試験されうる。該動物モデル系は、これらに限らないが、ウサギ、マウス、トリ、ウシ、サル、ブタ、イヌ、ウサギ等を含む。当該技術分野において周知である動物系のいずれかを使用されてもよい。該モデル系は、当業者に広く使用され周知である。予防および / または治療剤は、反復投与され得る。該手順のいくつかの態様は、変更されても良い。該態様は、予防および / または治療剤を投与する一時的な管理、および該薬剤が分けて投与されるか、または混合物として投与されることを含む。

10

20

30

40

50

【0147】

グリチルリチンにおける抗ウイルス効果を試験するための具体的な動物モデル系は、ウツノミヤの文献：1996, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 41 (3): 551-556（例えば、材料および方法）に記載され、本明細書に全体を引用する。動物モデル系において、化合物の抗ウイルス効果は、生存速度、感染動物からの検体におけるウイルス力価、動物における細胞、組織および／または器官におけるウイルス感染の病理学効果のようなパラメーターに基づいて決定されうる。コントロールは、該ウイルスに感染されない動物および／またはグリチルリチンまたはその誘導体で治療しない動物を含む。

【0148】

該治療手段（例えば、予防または治療剤）は、インビボでウイルス感染（例えば、SARS関連コロナウイルス感染）を阻害または減少する能力を評価されうる。例えば、該予防または治療剤は、試験動物、好ましくはSARS関連コロナウイルスに曝される試験動物に投与され得て、該試験動物は連続して、ウイルス力価、該ウイルスに対する抗体、該ウイルスの蛋白質または核酸、またはSARS関連症状のいずれかのために試験される。

【0149】

本発明における予防および／または治療プロトコルの該毒性および／または効果は、細胞培養または実験動物における標準的な医薬処置によって、例えば、該LD₅₀（該個体群の50%致死量）および該ED₅₀（該個体群の50%における治療効果のある投与量）を決定され得る。毒性および治療効果との該投与量比は、該治療指數であり、LD₅₀ / ED₅₀比として表されうる。

【0150】

該細胞培養アッセイおよび動物研究から得られる該データは、ヒトに使用するための予防または治療剤の投与量の範囲において、製剤化に使用され得る。該薬剤の投与量は、好ましくは、ほとんどまたは全く毒性がない該ED₅₀を含む、血中濃度の範囲内にある。該投与量は、用いられる投与形態および利用される投与経路に依存するこの範囲内で変更してもよい。本発明における方法で使用されるいずれかの薬剤にとって、該治療上の有効量は、初期に細胞培養アッセイによって評価されうる。投与量は、細胞培養で決定される該IC₅₀（すなわち、症状における最大の半分量の阻害を達成する該試験化合物の濃度）を含む、血中血漿濃度の範囲内に達するために動物モデルにおいて、製剤化されうる。該情報は、ヒトに有用な投与量をより正確に決定するために使用され得る。血漿レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）およびラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定されうる。予防または治療剤における薬物動態は、例えば、ピーク血漿レベル（C_{max}）、濃度曲線下面積（AUC、時間に対する該薬剤の血漿濃度をプロットすることによって測定され、バイオアベイラビリティに影響する）、該化合物（t_{1/2}）の半減期、および最大濃度での時間のようなパラメーターを測定することによって決定されうる。

【0151】

さらに、当業者に公知のいずれかのアッセイは、本明細書に記載されたウイルス感染（例えば、SARS関連コロナウイルス感染）のための発明における予防および／または治療の有用性を評価するために使用され得る。

【0152】

4.7. 投与方法

本発明は、ウイルス感染（例えば、SARS関連コロナウイルス感染）、もしくはその1またはそれ以上の症状の予防、治療、管理、および改善のための方法を提供する。具体的な態様として、組成物は、グリチルリチンまたはその誘導体を含む。他の態様として、組成物は、グリチルリチンまたはその誘導体、およびグリチルリチンまたはその誘導体以外の1またはそれ以上の予防または治療剤を含む。別の態様として、組成物は、グリチルリチンまたはその誘導体、および1またはそれ以上の抗ウイルス剤を含む。他の態様として、組成物は、グリチルリチンまたはその誘導体およびリバビリンを含む。これらの態様に従えば、該組成物は、さらに担体を含みうる。

10

20

30

40

50

【0153】

本発明における該組成物は、これらに限らないが、医薬組成物（すなわち、対象または患者への投与に適する組成物）および投与形態ユニットの調製に使用され得る医薬組成物（例えば、不純または無菌でない組成物）の製造に有用な大量の医薬組成物を含む。該組成物は、本明細書に記載された予防上または治療上の有効量の予防および／または治療剤、またはこれらの薬剤および医薬的に許容される担体との併用を含む。好ましくは、本発明における組成物は、医薬組成物であり、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量、医薬的に許容される担体、および適宜、他の予防または治療剤の有効量を含む。

【0154】

具体的な態様として、該用語「医薬的に許容される」は、連邦政府または州政府の監督官庁、または動物、より好ましくは、ヒトに使用するための米国薬局方、欧州薬局方、または他の一般的に認識される薬局方でリストされることによって承認されることを意味する。該用語「担体」は、該治療手段に含まれるか、または投与される希釈剤、補助剤（例えば、フロイントアジュvant（完全および不完全）、賦形剤、またはベヒクルを意味する。該医薬担体は、ピーナッツオイル、大豆油、鉱油、ごま油等のような石油、動物、野菜または合成由来のものを含む、水および油のような無菌液体であり得る。水は、該医薬組成物が、静脈内に投与されるとき、好ましい担体である。生理食塩水溶液および水溶性デキストロース、ならびにグリセロール溶液は、液体担体、特に注射溶液としても用いられる。適当な医薬賦形剤は、デンプン、グルコース、ラクトース、ショ糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール等を含む。望むなら、該組成物は、湿潤または乳化剤、またはpH緩衝剤も少量含むことができる。これらの組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、錠剤、丸薬、カプセル、粉剤、持続放出製剤などの形態を取りうる。

【0155】

一般的に、本発明における組成物の該成分は、分けるか、または一緒に混合する投与形態ユニット、例えば、活性剤の量を表示するアンプルまたはサシェットのような密閉容器で、凍結乾燥粉末または無水濃縮によって提供される。無菌の医薬グレードの水または生理食塩水を含む、注射ビンで投薬される該組成物は、注射によって投与される。該組成物が注射で投与される、注射用の無菌水または生理食塩水のアンプルは、該成分が投与前に混合しても良いように提供されうる。

【0156】

本発明における組成物は、中性または塩の形体として製剤化されうる。医薬的に許容される塩は、塩酸、リン酸、酢酸、亜酸、酒石酸、酪酸などから生じるようなアニオンと一緒に形成されるものであり、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカイン等から生じるようなカチオンと形成されるものを含む。

【0157】

種々の送達システムは、公知であって、呼吸状態（好ましくは、呼吸器のウイルス感染および最も好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、管理、治療、または改善するために有用である、例えば、リポソームのカプセル化、微粒子、マイクロカプセル、該抗体または抗体フラグメントを発現することができる組み換え細胞、レセプター介在エンドサイトーシス（例えば、ウーおよびウーの文献：J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 (1987) を参照）、レトロウイルスの一部として核酸の構築または他のベクター等のようなグリチルリチンまたはその誘導体、もしくはグリチルリチンまたはその誘導体およびグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防剤または治療剤の併用投与するために使用され得る。本発明における予防または治療剤を投与する方法は、これらに限らないが、非経口投与（例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内および皮下）、硬膜外投与、腫瘍内投与、および粘膜投与（例えば、経鼻および経口経路）を含む。さらに、肺投与は、例えば、吸入器または噴霧器の使用によって、エアロゾル製

10

20

30

40

50

剤が用いられる。例えば、米国特許第 6 0 1 9 9 6 8 号、第 5 9 8 5 3 2 0 号、第 5 9 8 5 3 0 9 号、第 5 9 3 4 2 7 2 号、第 5 8 7 4 0 6 4 号、第 5 8 5 5 9 1 3 号、第 5 2 9 0 5 4 0 号、および第 4 8 8 0 0 7 8 号；および P C T 公報 W O 9 2 / 1 9 2 4 4 、 W O 9 7 / 3 2 5 7 2 、 W O 9 7 / 4 4 0 1 3 、 W O 9 8 / 3 1 3 4 6 、および W O 9 9 / 6 6 9 0 3 を参照し、各々その全体を参照によって本明細書に引用する。一態様として、本発明におけるグリチルリチンまたはその誘導体、併用治療、または組成物は、アルケルムス A I R (登録商標) 肺医薬送達技術 (アルケルムス社、ケンブリッジ、M A) を用いて投与される。具体的な態様として、本発明の予防または治療剤は、筋肉内、静脈内、腫瘍内、経口、経鼻、肺、または皮下で投与される。該予防または治療剤は、例えば、注入またはボーラス注射によって、および上皮または皮膚粘膜上皮 (例えば、経口粘膜、直腸および腸粘膜など) 経由で吸収することによって、簡便な経路のいずれかで投与されても良く、他の生物活性剤と一緒に投与されても良い。また全身または局所で投与される。

【 0 1 5 8 】

具体的な態様として、本発明における予防または治療剤が、治療の必要な範囲に局所的に投与されることが望ましく；これは、例えば、これに限らないが、局所注入、注射または移植片によって達成され得て、当該移植片は、シラスティック膜、ポリマー、線維状基質 (例えば、T i s s u e l (登録商標)) 、またはコラーゲン基質のような膜および基質を含む、多孔質または非多孔質材料である。一態様として、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量は、S A R S 関連コロナウイルス感染またはその症状を予防、治療、管理、および / または改善するために、患者の該ウイルス感染された範囲に局所的に投与され得る。他の態様として、グリチルリチンまたはその誘導体の有効量は、S A R S 関連コロナウイルスもしくはその 1 またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、および / または改善するため、グリチルリチンまたはその誘導体以外の 1 またはそれ以上の治療手段 (例えば、1 またはそれ以上の予防または治療剤) の有効量と併用して、患者の感染された範囲に局所的に投与される。

【 0 1 5 9 】

該予防または治療剤は、放出制御または持続放出システムで送達されうる。医薬品を放出制御する目的は、該条件を治癒するか、またはコントロールするために用いる医薬品の量および時間を最小にしながら、薬剤治療の利点を最大にすることである。放出制御製剤の利点は、該治療される患者によって、該薬剤の拡張された活性、投薬頻度の減少およびコンプライアンスの改良を含む。さらに、放出制御製剤は、該薬剤の血液レベルのような作用の開始および他の特徴における必要な時間に影響し、それ故、副作用出現のコントロールを提供する。

【 0 1 6 0 】

多くの放出制御製剤は、すぐに該所望の効果を生じる量において、初期に薬剤を放出するために設計されて、次いで、徐々におよび継続的に延長された期間以上で、該所望の効果を継続するのに充分な量の他の成分を放出する。該継続される治療および予防効果を維持するために、該薬剤は、代謝されて体から排泄される薬剤の量と置き換わる速度で、該投薬形態から放出されなければならない。薬剤の放出制御は、これに限らないが、p H 、温度、酵素、水、または他の生理的な状態もしくは化合物を含む、種々の条件によって刺激されうる。

【 0 1 6 1 】

一態様として、ポンプは、制御または持続放出 (上記のランガーの書籍；セフトンの文献 : 1987, C R C Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 20 ; バックウォルドの文献 : 1980, Surgery 88: 507 ; ソーデックの文献 : 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574 を参照) を達成するために使用されてもよい。別の態様として、ポリマー材料は、本発明の治療 [(例えば、ランガーおよびワイス等の書籍 : 放出制御の医薬適用、C R C Pres., Boca Raton, Florida (1974) ; スモーレンおよびボール等の書籍 : 制御された医薬バイオアベイラビリティ、医薬品のデザインおよび效能、Wiley, New York (1984) ; ランガーおよびペパス等の文献 : 1983, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 ; レビューの文献 : 1985, Scienc

10

20

30

40

50

e 228: 190 ; デウアリングの文献 : 1989, Ann. Neurol. 25: 351 ; ホワードの文献 : 1989, J. Neurosurg. 71:105 等を参照) ; 米国特許第 5 6 7 9 3 7 7 号 ; 米国特許第 5 9 1 6 5 9 7 号 ; 米国特許第 5 9 1 2 0 1 5 号 ; 米国特許第 5 9 8 9 4 6 3 号 ; 米国特許第 5 1 2 8 3 2 6 号 ; PCT 公報 WO 99/15154 ; および PCT 公報 WO 99/20253] における該治療の制御または持続放出を達成するために使用され得る。持続放出製剤に使用されるポリマーの具体例は、これらに限らないが、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(エチレン-酢酸ビニル共重合)、ポリ(メタクリル酸)、ポリグリコシド(PLG)、ポリ無水物、ポリ(N - ビニルピロリドン)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリアクリルアミド、ポリ(エチレングリコール)、ポリラクチド(PLA)、ポリ(ラクチド-グリコシド共重合体)(PLGA)、およびポリオルトエステルを含む。好ましい態様として、持続放出製剤に使用される該ポリマーは、不活性であり、濾過できる不純物を除き、安定に保存し、無菌であり、生分解性であるのがよい。さらに別の態様として、制御または持続放出システムは、該予防または治療剤の近接に配置され得て、それ故、体系的な投与(例えば、上記のグッドソンの書籍:放出制御における医薬適用:vol.2, pp. 115-138 (1984)を参照)のフラクションのみを必要とする。

【0162】

放出制御システムは、ランガーの文献: 1990, Science 249: 1527-1533 による総説で議論されている。当業者によって公知のいずれかの技術は、本発明における 1 またはそれ以上の治療剤を含む、持続放出製剤を提供するために使用され得る。例えば、米国特許第 4 5 2 6 9 3 8 号、PCT 公報 WO 91/05548、PCT 公報 WO 96/20698、ニングの文献: 1996, 「持続放出ゲルを用いるヒト大腸癌異種移植片における腫瘍内ラジオイムノセラピー」 Radiotherapy & Oncology 39: 179-189, ソングの文献: 1995, 「長期循環乳液の対象とする肺を介在する抗体」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50: 372-397, クリークの文献: 1997, 「心臓血管適用における bFGF 抗体のための生分解性高分子担体」 Proc. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24: 853-854, およびラムの文献: 1997, 「局所送達のための遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体のマイクロカプセル化」 Proc. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24: 759-760, 本明細書に全体を引用するそれぞれを参照する。

【0163】

具体的な態様として、本発明における組成物は、予防または治療剤をコードする核酸であり、該核酸は、適当な核酸発現ベクターの部分として構築することによって、それが細胞内で起こるように、例えば、レトロウイルスベクター(米国特許第 4 9 8 0 2 8 6 号)の使用によって、または直接注射することによって、またはマイクロ粒子の衝撃(例えば、遺伝子銃; バイオリストイック、デュポン)の使用によって、または脂質または細胞表面レセプターもしくは遺伝子導入剤でコーティングすることによって、または核を通過することが公知(例えば、ジョリオの文献: 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 1864-1868 を参照)であるホメオボックス類似ペプチドと結合してそれを投与することによって、そのコード化された予防または治療剤の発現を促進するためにインピボで投与され得る。別法として、核酸は、細胞内に導入されて、相同的組み換えによる発現のために宿主細胞 DNA 内に組み入れられる。

【0164】

本発明における医薬組成物は、投与におけるその所望経路に適合させるように製剤化される。投与経路の具体例は、これらに限らないが、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口、経鼻(例えば、吸入)、経皮(例えば、局所)、経粘膜、および経腸投与を含む。具体的な態様として、該組成物は、ヒトに静脈内、皮下、筋肉内、経口、経鼻、または局所投与するのに適した医薬組成物として決まりきった手順に従い、製剤化される。具体的に、静脈内投与のための組成物は、無菌等張緩衝水溶液中の溶液である。必要なら、該組成物は、溶解剤および該注射部の痛みを和らげるためのリグノカインのような局所麻酔も含みうる。

10

20

30

40

50

【0165】

本発明における組成物が局所に投与されるなら、該組成物は、軟膏、クリーム、経皮パッチ、ローション、ゲル、シャンプー、スプレー、エアロゾル、溶液、乳液等の形態、または当業者に周知の他の形態で製剤化されうる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, PA (1995) を参照する。噴霧可能でない局所投与形態において、局所適用に適合可能な担体もしくは1またはそれ以上の賦形剤を含む、半固体または固体形態より粘性があつて、好ましくは、典型的に用いられる水より大きな動的粘性を有するのがよい。適当な製剤は、これに限らないが、溶液、懸濁液、乳液、クリーム、軟膏剤、粉剤、塗布剤、軟膏などを含み、望むなら殺菌するか、または種々の特性、例えば、浸透圧に影響するために補助剤（例えば、保存料、安定化剤、湿潤剤、緩衝液、または塩）と混合する。他の適当な局所投与の形態は、固体または不活性な液体担体と組み合わせて用いるのが好適である該活性成分を加圧揮発剤（例えば、フレオンのような気体推進剤）または圧搾ビン内で混合してパッケージされる噴霧可能なエアロゾルの調製を含む。望むなら、保湿剤または湿潤剤も医薬組成物および投与形態に加えることができる。該付加的な成分の具体例は、当該技術分野において周知である。

【0166】

本発明における方法が組成物の経鼻投与を含むなら、該組成物は、エアロゾル、スプレー、ミストの形態またはドロップの形態で製剤化されうる。特に、本発明による使用のための予防または治療剤は、適当な揮発剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当な気体）の使用を伴う圧力パックまたは噴霧器から、エアロゾルスプレーの形態で簡便に送達されうる。加圧エアロゾルの場合において、該投薬ユニットは、測定された量を送達するためのバルブを提供することによって決定されうる。吸入または吸入器に使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンからなる）は、該化合物の粉末混合物およびラクトースまたはデンプンのような適当な粉末基材を含み、製剤化されてもよい。

【0167】

本発明における方法が経口投与を含むなら、組成物は、錠剤、カプセル、サシェット（小袋）、ゲルキャップ、溶液、懸濁液等の形態で経口製剤にされうる。錠剤またはカプセルは、結合剤（例えば、前もってゼラチン化されたトウモロコシデンプン、ポリビニルビロリドン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、またはリン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカ）；錠剤分解剤（例えば、イモデンプンまたはグリコール酸ナトリウムデンプン）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）のような医薬的に許容される賦形剤を用いる伝統的な手法で製造され得る。該錠剤は、当該技術分野において周知の方法によって、コーティングされうる。経口投与のための液体の調製は、これに限らないが、溶液、シロップまたは懸濁液の形態を取り、またはそれらは、水または使用前に他の適当なベヒクルで構成するための乾燥製品として提供されうる。該液体の調製は、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または硬化食用油）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水溶性ベヒクル（例えば、アーモンドオイル、油性エステル、エチルアルコール、または分画された野菜油）；および保存料（例えば、メチル-またはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）のような医薬的に許容される添加物を用いる伝統的な手法によって製造され得る。該製造は、適当な緩衝塩、香味料、着色料、および甘味料も含みうる。経口投与のための調製は、予防または治療剤の徐放、放出制御、または持続放出のため適当に製剤化されうる。

【0168】

本発明における方法は、例えば、吸入器または噴霧器、エアロゾル化剤で製剤化された組成物の使用のような肺投与を含みうる。例えば、米国特許第6019968号、第5985320号、第5985309号、第5934272号、第5874064号、第58

10

20

30

40

50

55913号、第5290540号、および第4880078号；およびPCT公報WO92/19244、WO97/32572、WO97/44013、WO98/31346、およびWO99/66903、全体を参照することによって本明細書に引用するそれぞれを参照する。具体的な態様として、グリチルリチンまたはその誘導体、併用治療、および／または本発明における組成物は、アルケルムスAIR（登録商標）肺医薬送達技術（アルケルムス社、ケンブリッジ、MA）を用いて投与される。

【0169】

本発明における方法は、注射（例えば、ボーラス注射または継続注入）によって、非経口投与のために製剤化される組成物の投与を含んでもよい。注射用製剤は、保存料を加えた投薬形態ユニット（例えば、アンプルまたは多投与容器）で提供されてもよい。該組成物は、油性または水溶性ベヒクル中で、懸濁液、溶液または乳液のような形態を取り、懸濁、安定化および／または分散剤のような製剤化剤を含みうる。別法として、該活性成分は、使用前に適当なベヒクル（例えば、無菌発熱物質フリーの水）で形成するための粉末形態であり得る。

【0170】

本発明における非経口投与形態を提供するために使用されうる適当なベヒクルは、当該技術分野において周知である。ある態様として、非経口投与形態のための適当なベヒクルは、これらに限らないが、USP注射水；これに限らないが、塩化ナトリウム注射、リンガー注射、デキストロース注射、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射および乳酸リソニン注射を含む水溶性ベヒクル；これに限らないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールを含む水混和性ベヒクル；およびこれに限らないが、コーン油、菜種油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよびベンジルベンゾエートを含む、非水溶性ベヒクルなどを含む。

【0171】

他の態様として、該予防または治療剤の溶解性を増加する化合物は、該非経口投与形態に組み入れられる。例えば、シクロデキストリンおよびその誘導体は、サリドマイドアナログおよびその誘導体の溶解性を増加するために使用される。例えば、参照によって引用される米国特許第5134127号を参照にする。本発明における方法は、さらに持続性薬剤製造として製剤化される組成物の投与を含みうる。該長時間作用する製剤は、移植片（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与され得る。従って例えば、該組成物は、適当な高分子または疎水性材料（例えば、許容される油中で乳状）またはイオン交換樹脂、または難溶誘導体（例えば、難溶塩）として製剤化されてもよい。

【0172】

本発明における方法は、中性または塩の形体として、製剤化された組成物の投与を含む。医薬的に許容される塩は、塩酸、リン酸、酢酸、亜酸、酒石酸、酪酸等から生じる、そのようなアニオンと形成されること含み、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリエチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカイン等から生じるそのようなカチオン形成されることを含む。

【0173】

一般的に、組成物の該成分は、投与形態ユニットにおいて、分割するか、一緒に混合して、例えば、活性剤の量を表示するアンプルまたはサシェット（小袋）のような密閉容器で、凍結乾燥した粉末または無水に濃縮して提供される。投与様式が注入の場合、組成物は、無菌の医薬品グレードの水または生理食塩水を含んだ注射ピンで投薬されうる。投与様式が注射である場合、注射または生理食塩水のための無菌水のアンプルは、該成分が、投与前に混合されるように提供されうる。

【0174】

特に、本発明は、1またはそれ以上の予防または治療剤、または本発明における医薬組成物が、該薬剤の量を表示するアンプルまたはサシェット（小袋）のような密閉容器にパッケージして提供する。一態様として、1またはそれ以上の該予防または治療剤、または本発明における医薬組成物は、密閉容器で滅菌された凍結乾燥粉末または無水濃縮物とし

10

20

30

40

50

て提供され、患者に投与するため適当に濃縮し、再構成（例えば、水または生理食塩水）され得る。

【0175】

望むなら、該組成物は、活性成分を含んだ1またはそれ以上の投与形態ユニットを含む、パックまたは調剤装置で提供されうる。該パックは、例えば、プリスター・パックのような金属またはプラスティックホイルを含みうる。該パックまたは調剤装置は、投与のための説明書を同封されてもよい。

【0176】

一般的に、本発明における組成物の成分は、該組成物を受け入れる同種の起源または同種の反応性である患者から由来している。従って、好ましい態様として、ヒトまたはヒト化抗体は、治療または予防のためヒトに投与される。

【0177】

4.8.投与量および投与頻度

ウイルス感染（例えば、SARS関連コロナウイルス感染）もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善するのに有効であるグリチルリチンまたはその誘導体における予防上または治療上の有効量は、標準的な臨床技術によって決定されうる。該投与量、投与頻度、または両方が、該患者の年齢、該患者の体重、該患者の応答、該患者の症状の重症度、および該患者の過去の病歴ならびに投与経路、該予防または治療剤における薬物動態および薬力学効果に依存し、該開業医の判断および患者の状況によって決定されるべきである。有効量は、インビトロまたは動物モデル試験系（以下の4.6節を参照）から由来する投与量依存曲線から推定されうる。

【0178】

グリチルリチンまたはその誘導体の具体的な投与量は、患者またはサンプル重量のキログラムに対する、グリチルリチンまたはその誘導体のミリグラムまたはマイクログラム重量（例えば、約1 μ g/kg～約500mg/kg、約100 μ g/kg～約5mg/kg、または約1 μ g/kg～約50mg/kg）を含む。具体的な態様として、グリチルリチンまたはその誘導体の1日投与量は、少なくとも50mg、75mg、100mg、150mg、250mg、500mg、750mg、または少なくとも1gである。

【0179】

一態様として、ウイルス感染またはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善の使用のために、グリチルリチンまたはその誘導体を含む、グリチルリチンまたはその誘導体もしくは組成物の投与量は、0.01～5000mM、1～300mM、10～100mM、および10mM～1Mの濃度である。別の態様として、ウイルス感染またはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用するために、グリチルリチンまたはその誘導体を含む、グリチルリチンまたはその誘導体もしくは組成物の該投与量は、少なくとも5 μ M、少なくとも10 μ M、少なくとも50 μ M、少なくとも100 μ M、少なくとも500 μ M、少なくとも1mM、少なくとも5mM、少なくとも10mM、少なくとも50mM、少なくとも100mM、または少なくとも500mMの濃度である。

【0180】

一態様として、SARS関連コロナウイルス感染またはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用するためにグリチルリチンまたはその誘導体を含む、グリチルリチンまたはその誘導体もしくは組成物の投与量は、0.01～5000mM、1～300mM、10～100mMおよび10mM～1Mの濃度である。別の態様として、SARS関連コロナウイルス感染もしくはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用するためにグリチルリチンまたはその誘導体を含む、グリチルリチンまたはその誘導体もしくは組成物の該投与量は、少なくとも5 μ M、少なくとも10 μ M、少なくとも50 μ M、少なくとも100 μ M、少なくとも500 μ M、少なくとも1mM、少なくとも5mM、少なくとも10mM、少なくとも50mM、少なくとも100mM、または少なくとも500mMの濃度である。

10

20

30

40

50

【0181】

具体的な態様として、患者のSARS関連コロナウイルス感染またはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用するためのグリチルリチンまたはその誘導体を含む、グリチルリチンまたはその誘導体もしくは組成物の該投与量は、患者の体重に対して、0.25 μg/kgまたはそれ以上であり、好ましくは0.5 μg/kgまたはそれ以上、1 μg/kgまたはそれ以上、2 μg/kgまたはそれ以上、3 μg/kgまたはそれ以上、4 μg/kgまたはそれ以上、5 μg/kg、6 μg/kgまたはそれ以上、7 μg/kgまたはそれ以上、8 μg/kgまたはそれ以上、9 μg/kgまたはそれ以上、または10 μg/kgまたはそれ以上、25 μg/kgまたはそれ以上、好ましくは50 μg/kgまたはそれ以上、100 μg/kgまたはそれ以上、250 μg/kgまたはそれ以上、500 μg/kgまたはそれ以上、1 mg/kgまたはそれ以上、5 mg/kgまたはそれ以上、6 mg/kgまたはそれ以上、7 mg/kgまたはそれ以上、8 mg/kgまたはそれ以上、9 mg/kgまたはそれ以上、または10 mg/kgまたはそれ以上である。別の態様として、患者において、SARS関連コロナウイルス感染またはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用するためのグリチルリチンまたはその誘導体を含む、グリチルリチンまたはその誘導体もしくは組成物の該投与量は、5 mg、好ましくは10 mg、50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mgまたはそれ以上の単位用量である。別の態様として、患者にSARS関連コロナウイルス感染またはその1またはそれ以上の症状における予防、治療、管理、または改善に使用するためのグリチルリチンまたはその誘導体を含む、グリチルリチンまたはその誘導体もしくは組成物の該投与量は、約5 mg～約100 mg、好ましくは、約100 mg～約200 mg、約150 mg～約300 mg、約150 mg～約400 mg、250 μg～約500 mg、約500 mg～約800 mg、約500 mg～約1000 mg、または約5 mg～約1000 mgの範囲にある単位用量である。

【0182】

ウイルス感染（好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）またはその症状における予防、治療、または改善のために使用されてきた、または現在使用されているグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤における該投与量は、例えば、the Physicians' Desk Reference (55th ed. 2001) のような臨床医に入手可能な参考を用いて決定されうる。好ましくは、ウイルス感染（好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）の予防、治療、または改善するために使用されてきた、または現在使用されているより少ない投与量が、グリチルリチンまたはその誘導体との併用に利用される。

【0183】

別の態様として、予防上または治療上の有効量は、各投与において同一ではない場合、患者は、1またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体における予防上または治療上の有効量を投与される。他の態様として、該患者に投与される該グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量が、治療の進行につれて、例えば、0.01 μg/kg、0.02 μg/kg、0.04 μg/kg、0.05 μg/kg、0.06 μg/kg、0.08 μg/kg、0.1 μg/kg、0.2 μg/kg、0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、0.75 μg/kg、1 μg/kg、1.5 μg/kg、2 μg/kg、4 μg/kg、5 μg/kg、10 μg/kg、15 μg/kg、20 μg/kg、25 μg/kg、30 μg/kg、35 μg/kg、40 μg/kg、45 μg/kg、または50 μg/kgまで増加する場合、患者は、1またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量を投与される。別の態様として、該患者に投与される該グリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量が、治療が進むにつれて、例えば、0.01 μg/kg、0.02 μg/kg、0.04 μg/kg、0.05 μg/kg、0.06 μg/kg、0.08 μg/kg、0.1 μg/kg、0.2 μg/kg、0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、0.75 μg/kg 40 50

、 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $1.5 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $2 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $4 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $5 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $15 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $20 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $25 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $30 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $35 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $40 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $45 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、または $50 \mu\text{g} / \text{kg}$ まで減少する場合、患者は、1またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体の予防上または治療上の有効量を投与される。

【0184】

ある態様として、該グリチルリチンまたはその誘導体の有効量の投与が、SARS関連コロナウイルスの複製を少なくとも $20\% \sim 25\%$ 、好ましくは少なくとも $25\% \sim 30\%$ 、少なくとも $30\% \sim 35\%$ 、少なくとも $35\% \sim 40\%$ 、少なくとも $40\% \sim 45\%$ 、少なくとも $45\% \sim 50\%$ 、少なくとも $50\% \sim 55\%$ 、少なくとも $55\% \sim 60\%$ 、少なくとも $60\% \sim 65\%$ 、少なくとも $65\% \sim 70\%$ 、少なくとも $70\% \sim 75\%$ 、少なくとも $75\% \sim 80\%$ 、または少なくとも 85% まで阻害または減少する場合、患者は、1またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体の有効量を投与される。他の態様として、該グリチルリチンまたはその誘導体の有効量の投与が、SARS関連コロナウイルス粒子の產生を少なくとも $20\% \sim 25\%$ 、好ましくは少なくとも $25\% \sim 30\%$ 、少なくとも $30\% \sim 35\%$ 、少なくとも $35\% \sim 40\%$ 、少なくとも $40\% \sim 45\%$ 、少なくとも $45\% \sim 50\%$ 、少なくとも $50\% \sim 55\%$ 、少なくとも $55\% \sim 60\%$ 、少なくとも $60\% \sim 65\%$ 、少なくとも $65\% \sim 70\%$ 、少なくとも $70\% \sim 75\%$ 、少なくとも $75\% \sim 80\%$ 、または少なくとも 85% まで阻害または減少する場合、患者は、該グリチルリチンまたはその誘導体の有効量が投与される。他の態様として、該グリチルリチンまたはその誘導体の有効量の投与が、SARS関連コロナウイルス粒子の放出を少なくとも $20\% \sim 25\%$ 、好ましくは少なくとも $25\% \sim 30\%$ 、少なくとも $30\% \sim 35\%$ 、少なくとも $35\% \sim 40\%$ 、少なくとも $40\% \sim 45\%$ 、少なくとも $45\% \sim 50\%$ 、少なくとも $50\% \sim 55\%$ 、少なくとも $55\% \sim 60\%$ 、少なくとも $60\% \sim 65\%$ 、少なくとも $65\% \sim 70\%$ 、少なくとも $70\% \sim 75\%$ 、少なくとも $75\% \sim 80\%$ 、または少なくとも 85% まで阻害または減少する場合、患者は、1またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体の有効量を投与される。

【0185】

具体的な態様として、本発明は、SARS関連コロナウイルス感染を予防、治療、管理、または改善する方法を提供し、該方法は、特定の期間において、1日1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、7日に1回、8日に1回、10日に1回、2週間に1回、または3週間に1回で、患者に少なくとも 5mg 、好ましくは 10mg 、 50mg 、 100mg 、 150mg 、 200mg 、 250mg 、 300mg 、 350mg 、 400mg 、 500mg 、 550mg 、 600mg 、 650mg 、 700mg 、 750mg 、 800mg またはそれ以上のグリチルリチンまたはその誘導体の投与をその必要な患者に投与することを含む。

【0186】

該上記の投与計画は、説明の目的のためだけに提供されて限定されるものではない。当業者は、グリチルリチンまたはその誘導体の全ての投与が、本発明の範囲内にあることをすぐに理解するだろう。

【0187】

状態（好ましくは、ウイルスの状態）もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善するために使用されてきたか、または現在使用されている治療手段（例えば、予防または治療剤）、グリチルリチンまたはその誘導体以外は、ウイルス感染もしくはその1またはそれ以上の症状を治療、管理、予防、または改善するために本発明の方法に従う、グリチルリチンまたはその誘導体と併用して投与される。

【0188】

呼吸状態（好ましくは、ウイルスの呼吸状態および最も好ましくは、SARS関連コロナウイルス感染）もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善するために使用されてきた、または現在されている治療手段（例えば、予防または治療剤

10

20

30

40

50

)、グリチルリチンまたはその誘導体以外は、S A R S 関連コロナウイルス感染もしくはその1またはそれ以上の症状を治療、管理、予防、または改善するために本発明の方法に従って、グリチルリチンまたはその誘導体と併用して用いられうる。好ましくは、本発明の併用治療で使用される予防または治療剤の投与量は、呼吸状態(好ましくはウイルス呼吸状態、および最も好ましくは、S A R S 関連コロナウイルス感染)もしくは1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善するために使用されてきた、または現在使用されているより少ない。状態(好ましくは、ウイルス呼吸状態)もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善のために現在使用される薬剤の推奨投与量は、これに限らないが、参照によって本明細書に全体を引用する、ハードマンの書籍: 2001, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics, 10th ed., Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57th ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, を含む、いずれかの参照から得られる。

【0189】

種々の態様として、該治療(例えば、予防または治療剤)は、5分間隔以下で、30分間隔以下で、1時間間隔で、約1時間間隔で、約1～約2時間間隔で、約2時間～約3時間間隔で、約3時間～約4時間間隔で、約4時間～約5時間間隔で、約5時間～約6時間間隔で、約6時間～約7時間間隔で、約7時間～約8時間間隔で、約8時間～約9時間間隔で、約9時間～約10時間間隔で、約10時間～約11時間間隔で、約11時間～約12時間間隔で、約12時間～18時間間隔で、18時間～24時間間隔で、24時間～36時間間隔で、36時間～48時間間隔で、48時間～52時間間隔で、52時間～60時間間隔で、60時間から72時間間隔で、72時間～84時間間隔で、84時間～96時間間隔、または96時間～120時間間隔で投与される。好ましい態様として、2またはそれ以上の治療が、同一の患者を診察中に投与される。

【0190】

ある態様として、グリチルリチンまたはその誘導体、および1またはそれ以上の他の治療手段(例えば、予防または治療剤)は、周期的に投与される。周期治療は、ある期間において、最初の治療(例えば、最初の予防または治療剤)の該投与を含み、続いて、ある期間において、二回目の治療(例えば、二回目の予防または治療剤)を投与し、適宜、ある期間において、三回目の治療(例えば、予防または治療剤)の投与等、およびこの連続投与の反復、すなわち、一つの該治療に対する抵抗の進行を減らすため、該治療の一つの副作用を避けるか、または減少するため、および/または該治療における有効性を改良するための該周期を含む。

【0191】

ある態様として、同一のグリチルリチン誘導体における該投与は、繰り返されて、該投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、または30日まで分けてよい。他の態様として、グリチルリチンまたはその誘導体以外の同一の治療手段(例えば、予防または治療剤)における投与は、繰り返されて、該投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、または30日まで分けてよい。

【0192】

4.9. 製品

本発明は、最終的にパッケージされ、ラベルされた医薬品も含む。この製造品は、密閉するガラスバイアルまたは他の容器のような適当な容器または入れ物内で、適当な投与形態を含む。非経口投与の該活性成分に適する投与形態の場合、例えば、グリチルリチンまたはその誘導体は、特定のフリー溶液として、無菌であって、投与に適する。すなわち、本発明は、非経口溶液および凍結乾燥粉末の両方、各々無菌であるものを含み、後者は、注射より前に再調製するのに適するものである。別法として、該単位投与形態は、経口、経皮、経鼻、肺または局所輸送に適する固体であり得る。

【0193】

ある態様として、該単位投与形態は、静脈内、筋肉内、経鼻、経口、局所、肺、または皮下輸送に適する。従って、本発明は、各輸送経路に適する溶液、好ましくは無菌を含む

10

20

30

40

50

。

【0194】

いざれかの医薬品と同様に、該パッケージした材料および容器は、貯蔵および搬送の間に該製品の安定性を保護するように設計される。さらに、本発明における製品は、問題となるどのような該呼吸状態においても、適当な予防または治療するかを医師、技術者または患者に忠告する使用または他の情報資料の説明書を含む。すなわち、製品は、これらに限らないが、実際の投与量、モニタリング手順、全体のリンパ球の数、肥満細胞数、肥満細胞脱顆粒、赤血球細胞数、T細胞数、IgE抗体産生、および他のモニタリング情報を含む、投与計画およびモニタリング情報を説明または示唆することを意味する説明書を含む。

10

【0195】

具体的には、本発明は、箱、ピン、チューブ、バイアル、容器、噴霧器、吸入器、静脈内(i.v.)バッグ、薬袋などのようなパッケージする材料を含む製品；および、該パッケージする材料内に含む、少なくとも一つの薬剤の単位投与形態、該グリチルリチンまたはその誘導体を含む該薬剤、および該グリチルリチンまたはその誘導体が、具体的な投与量および本明細書に記載された具体的な投与計画を用いることによって、SARS関連コロナウイルス感染もしくはその1またはそれ以上の症状を治療、予防、管理、または改善するために使用することを指示する意味を持つ説明書を含む、該パッケージする材料を提供する。

20

【0196】

本発明は、箱、ピン、チューブ、バイアル、容器、噴霧器、吸入器、静脈内(i.v.)バッグ、薬袋等ののようなパッケージする材料を含む製品；および該パッケージする材料内に含む少なくとも一つの各薬剤の単位投与形態、グリチルリチンまたはその誘導体を含む一つの薬剤および予防または治療剤を含む二回目の薬剤、グリチルリチンまたはその誘導体以外、および該グリチルリチンまたはその誘導体が、特定の投与量を投与し、本明細書に記載された具体的な投与計画を用いることによって、SARS関連コロナウイルス感染もしくはその1またはそれ以上の症状を治療、予防、管理、または改善することを表示する意味を持つ説明書を含む、該パッケージする材料も提供する。

【0197】

本発明は、箱、ピン、チューブ、バイアル、容器、噴霧器、吸入器、静脈内(i.v.)バッグ、薬袋等ののようなパッケージする材料を含む製品；および該パッケージする材料内に含む少なくとも一つの薬剤の単位投与形態、グリチルリチンまたはその誘導体を含む一つの薬剤、およびグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤、ならびに該薬剤が、特定の投与量を投与して、本明細書に記載の具体的な投与計画を用いることによって、SARS関連コロナウイルス感染もしくはその1またはそれ以上の症状を治療、予防、管理、または改善するために使用することを示す意味を持つ説明書を含む、該パッケージする材料を提供する。

30

【0198】

本発明は、本発明における方法によって減少するか、または避けられうる副作用が、SARS関連コロナウイルス感染もしくはその1またはそれ以上の症状を予防、治療、管理、または改善に使用するための製品と同封される情報資料内に示されることを提供する。本発明における方法によって減少するか、または避けられうる副作用は、これらに限らないが、生体信号の異常(熱、頻脈、徐脈、高血圧、低血圧)、血液関連(貧血、リンパ球減少、白血球減少、血小板減少)、頭痛、悪寒、めまい、吐き気、無気力、背痛、胸痛(胸部圧迫感)、下痢、筋肉痛、疼痛、痒み、乾癬、鼻炎、発汗、注射部反応、および血管拡張を含む。

40

【0199】

5.1. 実施例1：グリチルリチン、甘草の活性成分、およびSARS関連コロナウイルスの複製

SARSの発生によって、疾病を治療するための抗ウイルス化合物の研究が必要である

50

。現時点では、具体的な治療は、SARS関連コロナウイルス感染に対して見つかっていない。リバビリン、6-アザウリジン、ピラゾフリン、ミコフェノール酸、およびグリチルリチンの抗ウイルスの可能性を、ドイツのフランクフルト大学臨床センターに収容されたSARS患者から二つの臨床的なコロナウイルス(FFM-1およびFFM-2)分離株に対して評価した。全ての化合物は、市販品として入手可能であり、それらの抗ウイルス、抗腫瘍、および免疫抑制活性における患者に使用されてきた。すべての化合物のうちで、グリチルリチンは、SARS関連コロナウイルスにおける複製の阻害において、最も活性があった。これらの結果は、グリチルリチンの予防および治療の有用性を示唆する。

【0200】

ベロ細胞における融合性の層において、96ウェルマイクロプレート内で、感染後72~96時間で、該ウイルスによって誘導される細胞病原性は、視覚的に測定される。該選択性の指標は、コントロールの値の50%(EC₅₀)まで、該細胞変性効果を阻害するのに必要とされる該化合物の濃度に対して、細胞生存率を50%(CC₅₀)まで減少させる該化合物の濃度比として決定された。該薬剤における細胞毒性は、MMT細胞増殖キットI(ロシュ、マンハイム、ドイツ)を用いて決定した。

【0201】

イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、リバビリンおよびミコフェノリン酸は、SARS関連コロナウイルス(SARS-CV)(表2を参照)における複製に影響しなかった。オロチジンーリン酸デカルボキシラーゼの阻害剤である、6-アズリジンおよびピラゾフリンは、それぞれ5および12の選択性の指標を有する非毒性投与量で、SARS-CVの複製を阻害した。ベロ細胞において、SARS-CV複製における最も強力な阻害剤は、グリチルリチンであり、67の選択性の指標を有した。

表2:ベロ細胞培養液におけるSARS関連コロナウイルスに対する化合物の活性

化合物	EC ₅₀ * (mg/L)	CC ₅₀ * (mg/L)	選択性指標
6-アザウリジン	16~8	104	6
ピラゾフリン	4~2	52	12
ミコフェノリン酸	>50	>50	NC
リバビリン	>1000	>1000	NC
グリチルリチン			
ウイルス吸着後	600	>20000**	>33
ウイルス吸着中および後	300	>20000	>67
ウイルス吸着中	2400	>20000	>8~3

EC₅₀ = コントロールの50%値まで、該細胞変性効果を阻害するために必要な化合物の有効濃度

CC₅₀ = 細胞生存率を50%まで減少させる該化合物の細胞毒性濃度

NC = 計算不可能

* 8個のアッセイの平均値(SD)

** 200mg/Lを使用した該最大濃度において、細胞生存率の20~30%の減少を記録した。

【0202】

ウイルス複製の阻害に加えて、グリチルリチンは、複製サイクルにおけるウイルスの初期段階の吸着および侵入を阻害する。グリチルリチンは、ウイルス吸着後に加えたときより、該吸着期間中に加えたときの方が、効果が弱い(EC₅₀がそれぞれ600、2400mg/L)。グリチルリチンは、吸着期間(EC₅₀: 300mg/L)中および後の両方で与えられるときに、最も効果がある。

【0203】

図1は、ベロ細胞において、SARS-CV複製に関するグリチルリチンの効果を示す

10

20

30

40

50

。S A R S を有する患者から血清サンプルを用いる S A R S - C V の複製を決定した。ウイルス抗原の発現は、培養液中でかなり低くなり；ウイルス抗原の発現は、他のいずれかの培養液より、1 0 0 0 m g / L のグリチルリチンで処理した培養液中でかなり低くなり；高濃度のグリチルリチン (4 0 0 0 m g / L) では、完全に該ウイルスの複製がブロックされた（図 1）。

【 0 2 0 4 】

グリチルリチンは、蛋白質キナーゼ C ；カゼインキナーゼ I I のような細胞シグナル経路；および活性化蛋白質 1 および核因子 B のような転写因子に影響する。さらに、グリチルリチンおよびそのアグリコン代謝物である 1 8 - グリチルリチン酸は、マクロファージにおける亜酸化窒素合成酵素の誘導発現および亜酸化窒素の産生を上方制御する（ジョン、キムらの文献：マクロファージにおいて、1 8 - グリチルレチン酸による亜酸化窒素の誘導発現の誘導。FEBS Lett 2002; 513: 208-12）。亜酸化窒素は、例えば、日本脳炎ウイルス（ラビウイルス科に属する）のような数種のウイルスの複製を阻害し、グリチルリチンによっても阻害されうる。理論にとらわれず、グリチルリチンは、亜酸化窒素合成酵素を誘導して、該亜酸化窒素合成酵素は、S A R S 関連コロナウイルスの複製を阻害する。ここで示さない結果において、グリチルリチンは、ベロ細胞における亜酸化窒素合成酵素を誘導して、亜酸化窒素ドナー (D E T A N O N O エート) を該培養液に加えたとき、S A R S 関連コロナウイルスの複製を阻害した。

【 0 2 0 5 】

5 . 2 . 実施例 2 : グリチルリチン誘導体における抗 S A R S 活性
グリチルリチン誘導体の合成

グリチルリチン（例えば、化合物 6 および化合物 3 ）のアミノ酸誘導体は、L . A . バルティナによって報告された活性化 N - ヒドロキシコハク酸イミドエステルを用いることによって合成した。バルティナの文献：グリチルリチン酸の変換 V I I I . アミノ酸の t e r t - ブチルエステルを用いる免疫調節グリコペプチドの合成；Russian J. Bioorg. Chem., 1994, 20 (12), 778-784；グリチルリチン酸の変換 V I I . L - アミノ酸のアルキルエステルを含むトリテルペングリコシドの合成、Khim. Prir. Soedin., 1994, (20), 261-268；および R . M . コンドラテンコの文献：グリチルリチン酸のシステイン含有誘導体における合成および免疫刺激活性、Russian J. Bioorg. Chem., 2004, 30 (1), 61-67.

【 0 2 0 6 】

化合物 3 の選択的な合成は、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) 、N - ヒドロキシコハク酸イミド、および少過剰量 (1 m m o l) の塩基（トリエチルアミン）の存在下、0 度でテトラヒドロフラン中、アミノ成分として、G l y - L - V a l 塩酸塩の t - ブチルエステルを用いて実施した。t - ブチルエステル基は、C F₃ C O O H で脱保護して、フリーの 3 0 - C O O H 基を有する該目的生成物をカラムクロマトグラフィー (C C) によって、収率 5 0 ~ 5 3 % で単離した。

【 0 2 0 7 】

R₁ および R₂ において、S - ベンジル - L - システインを含む、グリチルリチンのアミノ酸誘導体における選択的合成は、N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) 、N - ヒドロキシコハク酸イミドおよび少過剰量 (1 m m o l) の塩基（トリエチルアミン）存在下、0 度でテトラヒドロフラン中、アミノ成分として、L - C y s (S B n) 塩酸塩の t - ブチルエステルを用いて実施した。t - ブチルエステル基を C F₃ C O O H で脱保護して、フリーの 3 0 - C O O H 基を有する該目的生成物をカラムクロマトグラフィー (C C) で収率 5 0 ~ 5 3 % で単離した。

【 0 2 0 8 】

化合物 7 は、グリチルリチントリメチルエステル (L . A . バルティナの文献：グリチルリチン酸の変換 X . 新規エステル体の合成、Zh. Org. Khim., 1994, 30 (11), 1622-1626) をヒドラジン水和物とメタノール中、沸騰して反応することにより、収率 7 7 % で得られた。

【 0 2 0 9 】

10

20

30

40

50

ヘテロ環アミド化合物2および化合物4は、DCC存在下、グリチルリチンと5-アミノウラシルおよび6-アミノ-2-チオ-ウラシルとの反応によって、製造した。

【0210】

18 - グリチルレチン酸メチルエステルの - D - グルコピラノシル - (1-2) - - D - グルコピラノシドは、バルティナ L. A. の文献：グリチルリチン酸の変換：3-O- [- 6' - デオキシ - 6' - アミノ - D - グルコピラノシル (1-2) - - 6" デオキシ - 6" - アミノ - D - グルコピラノシド] - (3, 20) - 11 - オキソ - 20 - メトキシカルボニル - 18 - オリーン - 12 - エン - 3 - オールの合成、Mendeleev Comm., 1995, (5), 178-179. に記載されたとおり、グリチルリチントリメチルエステルを穏和な条件下、NaBH₄とメタノール中で還元することによって合成した。

10

【0211】

化合物5をグリチルリチンおよびN-アセチル - - D - グリコピラノシルアミンをDMF - ピリジン混合溶媒中、穏和な条件下で、DCCを用いるカップリング反応によって合成した。該生成化合物5をカラムクロマトグラフィー-CCによって、均一状態 (TLC) で、収率42%にて得た。化合物5の該収率は、DCCおよびN-ヒドロキシベンゾトリアゾールをカップリング反応 (R. M. コンドラテンコの文献：Russian J. Bioorg. Chem., 2004, 30 (3), 1-8) に使用したときより高くなった (60%)。

20

【0212】

合成された化合物の構造は、IR、UV、¹Hおよび¹³C NMRスペクトルによって確認した。

20

【0213】

ベロ細胞培養液におけるSARS関連コロナウイルスに対する異なったグリチルリチン誘導体の活性は、上記の実施例1に記載の通り試験した。異なったグリチルリチン誘導体の活性は、以下の表3に示す。

表3：ベロ細胞培養液におけるSARS関連コロナウイルスに対する化合物の活性

誘導体	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	治療指標 I
化合物6	35	1462	41
化合物7	16	66	4
化合物8	8	44	6
化合物2	5	15	3
グリチルリチンモノアンモニウム塩	327	625	2
化合物3	139	250	2
化合物4	50	250	5
化合物5	47	>2000	>43

30

【0214】

5.3. 実施例3：SARS関連コロナウイルスにおける、グリチルリチンおよびリバビリンの併用による相乗作用効果

SARS関連コロナウイルスにおける、グリチルリチンおよびリバビリンの併用効果を試験するために、ベロ細胞は、SARS関連コロナウイルスBで感染させ、それぞれ、グリチルリチン、リバビリン、およびグリチルリチンおよびリバビリンの組合せを用いて治療する。SARS関連コロナウイルスは、参照によって全体を引用するドロステンの文献：2003, New England Journal of Medicine 348 (20): 1967-1976 に記載されるとおりに、SARS関連コロナウイルスで感染された患者の試料から得られた。未処理の細胞をコントロールとして使用した。続いて、細胞は、感染後72時間で、60%のメタノールおよび40%のアセトンで固定した。ウイルスをパーオキシダーゼ染色によって、SARSを有する患者から血清中で検出した。該結果は、図2に示す。図2(A)は、処理しない感染細胞を示し；図2(B)は、50mg/Lのリバビリンで処理した感染細胞を示し；図2(C)は、100mg/Lのグリチルリチンで処理した感染細胞を示して；図2(D)

40

50

) は、 5 0 m g / L のリバビリンおよび 1 0 0 m g / L のグリチルリチンで処理した感染細胞を示す。

【 0 2 1 5 】

リバビリンおよびグリチルリチンとの相乗効果は、両方の化合物をより低い濃度で使用させる。低濃度でのリバビリンの使用は、リバビリンが高濃度で毒性があることが公知であるので、特に有用である。

【 0 2 1 6 】

5 . 4 . 実施例 4 : 抗猫感染性腹膜炎ウイルスおよびグリチルリチン誘導体における、抗伝染性胃腸炎ウイルス活性

導入部

10

コロナウイルスおよびアルテリウイルスは、ヒトを含む哺乳類の多様な種に感染し、脳炎から腸炎までの範囲で病気を引き起こす(パールマンの文献:コロナウイルス誘発感染の発症機序。病理学および免疫学的観点における総説。Adv Exp Med Biol. 1998; 440: 5 03-13)。これらのウイルスのうち数種は、家畜に感染して、重大な疾病率および死亡率を引き起こし、重大な経済的損失を導く。このカテゴリーは、伝染性胃腸炎ウイルス(TGEV)、ブタ繁殖呼吸障害ウイルスおよび伝染性気管支炎ウイルスのような病原体が含まれる。該ネココロナウイルス(FECV)は、一般的に高い死亡率を伴った感染は引き起こさないが、少数の場合において、該ウイルスの突然変異によって、より悪性になる。ネコ感染性腹膜炎ウイルス(FIPV)は、若いネコに重篤な病気を引き起こす。この病気は、免疫病理学の大部分であって、コロナウイルス研究の主要目的であると理解する。

20

【 0 2 1 7 】

材料および方法

すべてのコロナウイルスおよび該ネコ腎臓細胞株は、ウィーン獣医学院のウンガー博士によって快く提供された。1 × 1 0⁶個のCRFK細胞(ATCC CCL-94)をMEM(+10%のFCS、+1%の非必須AS、+AB)と一緒に96ウェルプレートに播種した。24時間後、融合性細胞は、FCSを含まないMEM中で、50 μLのFipV(ネコ感染性腹膜炎ウイルス)およびTGEV(伝染性胃腸炎ウイルス)で感染される。該細胞は、グリチルリチン誘導体を適用する前に室温で30分間インキュベートした。

【 0 2 1 8 】

非感染細胞ならびにコントロール基質で処理した細胞をコントロールとして加えた。該基質を1000 μMおよび50 μLで最初に異なった濃度にて、96ウェルプレート中で希釈し、該アッセイプレートに移す。該細胞は、37℃で終夜インキュベートした。48時間後、該CPE(細胞変性効果)は、顕微鏡で観察し決定した。該細胞の増殖活性は、標準的なアッセイ、例えば、セルタイター96(CellTiter96)(登録商標)-水溶性増殖アッセイ(プロメガ)を用いて測定した。

30

【 0 2 1 9 】

結果

グリチルリチンモノアンモニウム塩および該グリチルリチン誘導体化合物5のそれぞれFipVおよびTGEVについてのEC₅₀値は、以下の表4に示す。部分阻害は、該指示濃度以下の濃度で観察された。さらに、GAまたはGA+M-21-1(met)で処理した感染細胞の上清を標準TCID₅₀アッセイで滴定した。記録以上のウイルス複製における充分な減少が、FipVおよびTGEVについての化合物5における100 μM~500 μMの範囲で試験されるすべての濃度で観察された。ウイルス複製は、ウイルスFipVおよびTGEVの両方において、500 μMのグリチルリチン濃度で、かなり減少した。

40

表4.

グリチルリチン誘導体	E C ₅₀ (μM) 、 F i p V	E C ₅₀ (μM) 、 T G E V	T o x. C R F K細胞
グリチルリチンモノアンモニウム塩	< 500 μM	< 500 μM	> 1 mM
化合物 5	< 100 μM	< 100 μM	> 1 mM

【0220】

まとめ

グリチルリチンモノアンモニウム塩および該グリチルリチン誘導体化合物 5 は、投与量依存様式で、細胞死を誘導するウイルスから細胞を保護するだけではなく、C R F K 細胞において、F i p V および T G E V の該ウイルス複製も阻害する。それ故、グリチルリチンモノアンモニウム塩および該グリチルリチン誘導体化合物 5 は、該コロナウイルスによって引き起こされる疾病を標的とする動物薬の製造に有用である。10

【0221】

同等物

本発明は、本発明の範囲内において、機能的に同等物である本発明およびいずれかの態様における少しの観点の説明として意図される該実施例で、開示される特定の態様による範囲内に限定されない。実際には、本明細書に示され、記載されるものに加えて、本発明における種々の修正は、当業者によって明らかとなり、該添付の請求項の範囲内に含まれることを意味する。20

【0222】

参照の多くを引用し、全体を開示することによって、本明細書に引用する。

【図面の簡単な説明】

【0223】

【図 1】図 1 は、ベロ細胞における S A R S 関連コロナウイルスの複製におけるグリチルリチンの効果。細胞を感染後 72 時間で、60 % メタノールおよび 40 % アセトンで固定した。ウイルスは、パーオキシド染色によって、S A R S を有する患者から血清中で検出した。(A) 模擬感染細胞；(B) 未処理の感染細胞；(C) 4000 mg / L のグリチルリチンで処理した感染細胞；(D) 1000 mg / L のグリチルリチンで処理した感染細胞を示す。30

【0224】

【図 2】図 2 は、ベロ細胞における S A R S 関連コロナウイルスにおける複製のグリチルリチンおよびリバビリンの効果 (A) 未処理の感染細胞；(B) 50 mg / L のリバビリンで処理した感染細胞；(C) 100 mg / L のグリチルリチンで処理した感染細胞；(D) 50 mg / L のリバビリンおよび 100 mg / L のグリチルリチンで処理した感染細胞を示す。

【図1】

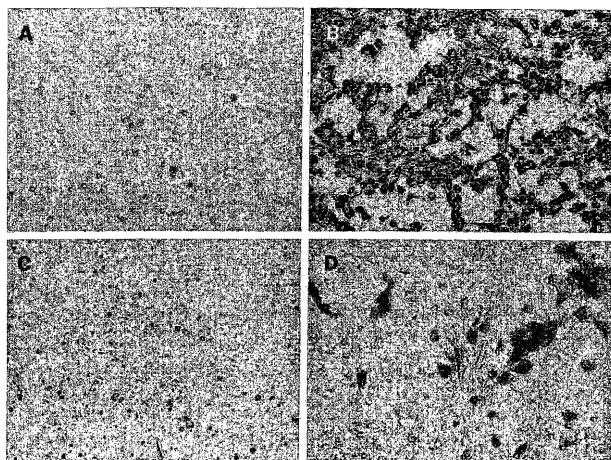


Fig. 1

【図2】



図2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB2004/002393
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/704 A61K31/7042 A61P31/12 C07D309/10		
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) IPC 7 A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BALINTINA, LIDDIYA A. ET AL: "Glycopeptide of .beta.-glycyrhizic acid with glycyl-L-valine methyl ester showing anti-AIDS virus activity" retrieved from STN Database accession no. 1995:892869 XP002301679 abstract & RU 2 024 542 C1 (INSTITUT ORGANICHESKOJ KHIMII RAN, RUSSIA) 15 December 1994 (1994-12-15)</p> <p>----- -/-</p>	17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>° Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 26 October 2004		Date of mailing of the international search report 12/11/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Büttner, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/002393

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DAVYDOVA, V. A. ET AL: "Pharmacological properties of new glycopeptides of glycyrrhizic acids" retrieved from STN Database accession no. 1995:863060 XP002301680 abstract & KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL , 29(1), 41-4 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1995,</p> <p>—</p>	17
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199223 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1992-190105 XP002301681 & JP 04 128237 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO), 28 April 1992 (1992-04-28) abstract & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 0163, no. 94 (C-0976), 21 August 1992 (1992-08-21) & JP 04 128237 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD), 28 April 1992 (1992-04-28) abstract</p> <p>—</p>	1-20
A	<p>EP 0 518 533 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO) 16 December 1992 (1992-12-16) page 3, line 51 – line 54 page 15 –page 17; tables 2,3</p> <p>—</p>	1-20
X,P	<p>CINATL J ET AL: "Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 361, no. 9374, 14 June 2003 (2003-06-14), pages 2045-2046, XP004431182 ISSN: 0140-6736 the whole document</p> <p>—</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002393

Box 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:

Although claims 1-14,20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2004/002393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
RU 2024542	C1	15-12-1994		NONE
JP 4128237	A	28-04-1992	JP 3007665 B2	07-02-2000
EP 0518533	A	16-12-1992	JP 5255373 A JP 4352755 A EP 0518533 A1 US 5356880 A	05-10-1993 07-12-1992 16-12-1992 18-10-1994

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジンドリッヒ・シナトル

ドイツ連邦共和国デー- 6 3 0 6 9 オッフェンバッハ・アム・マイン、カール・マリア・フォン・ヴェーバー・シュトラーセ 2 番

(72)発明者 ハンス・ヴィルヘルム・デーア

ドイツ連邦共和国デー- 6 3 3 0 3 ドライアイヒ、ブライトゼーヴェーク 2 1 番

(72)発明者 ゲロルト・ホーファー

ドイツ連邦共和国デー- 6 3 0 6 7 オッフェンバッハ・アム・マイン、ルイーゼンシュトラーセ 5 1 番

(72)発明者 マルティン・ミヒヤエリス

ドイツ連邦共和国デー- 6 0 4 3 9 フランクフルト・アム・マイン、マリー・ルイーゼ・カシュニツツ・シュトラーセ 2 番

F ターム(参考) 4C057 BB03 DD01 JJ54

4C086 AA01 EA10 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA28 MA35 MA37
MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA63 NA14 ZB33
ZC55

【要約の続き】

法を提供する。本発明は、グリチルリチンおよび/またはその誘導体とグリチルリチンまたはその誘導体以外の予防または治療剤を併用して投与することによって、S A R S 関連コロナウイルスもしくはその 1 またはそれ以上の症状を予防、治療、管理または改善するための方法も提供する。