(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533532
(P2024-533532A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/426 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/426		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/122 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/122		
Ａ６１Ｋ	*9/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全50頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-516628(P2024-516628)
(86)(22)出願日　令和4年9月15日(2022.9.15)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月13日(2024.5.13)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/119159
(87)国際公開番号　WO2023/040990
(87)国際公開日　令和5年3月23日(2023.3.23)
(31)優先権主張番号　202111082439.X
(32)優先日　令和3年9月15日(2021.9.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202111466166.9
(32)優先日　令和3年12月3日(2021.12.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　523313458
ワングローブ ホールディングス リミテッド
中華人民共和国 ９９９０７７ 香港，クイーンズ ロード イースト １８３，ホープウェル センター， レベル ５４
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　コロナウイルス感染症を処置するための新規の併用薬物、医薬組成物およびその使用

(57)【要約】
本発明は、ニタゾキサニド、アトバコンおよび／またはリバビリンを含む新規の併用薬物または新規の医薬組成物、ならびにコロナウイルス感染症の処置または予防のためのそれらの使用、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体によって引き起こされる感染症の処置または予防のための使用を提供する。本発明は、コロナウイルス感染症を処置または予防するための新規の医薬組成物および新規の併用薬物レジメンを提供し、抗原虫感染症薬物ニタゾキサニドまたはチゾキサニド、ヌクレオシド類似体リバビリンおよび／または抗寄生生物薬物アトバコンを含む医薬組成物または併用薬物、ならびにコロナウイルス感染症を阻害する、肺炎を緩和もしくは逆転させる、またはコロナウイルス感染症を予防するためのそのような医薬組成物もしくは併用薬物の使用に関する。

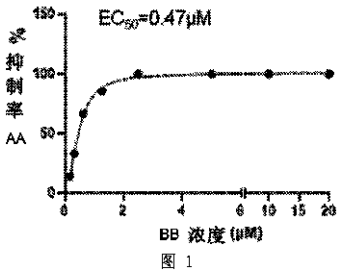


図 1

AA　Inhibitory rate
BB　Concentration

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物、少なくとも１つのアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩、および少なくとも１つのリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルを含む、併用薬物。
【請求項２】
ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物、および少なくとも１つのアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、併用薬物。
【請求項３】
少なくとも１つの抗ウイルス抗体薬物もしくは抗ウイルス抗体薬物の組み合わせ、または他の抗ウイルス薬物をさらに含む、請求項１または２に記載の併用薬物。
【請求項４】
コロナウイルス感染症またはそれに関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための医薬組成物の調製における請求項１～３のいずれか一項に記載の併用薬物の使用。
【請求項５】
前記コロナウイルス感染症またはそれに関連する疾患もしくは状態が、以下の症状：咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎のうちの少なくとも１つを含む、請求項４に記載の使用。
【請求項６】
前記コロナウイルスが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１である、請求項４に記載の使用。
【請求項７】
前記コロナウイルスが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株であり、関連する前記疾患または状態が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株の感染によって引き起こされる肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９）である、請求項６に記載の使用。
【請求項８】
コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはそれに関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される治療有効量の少なくとも１つの薬物、治療有効量の少なくとも１つのアトバコンもしくはその薬学的に許容され得る塩、および治療有効量の少なくとも１つのリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルを投与することを含み、前記ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩、アトバコンもしくはその薬学的に許容され得る塩およびリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルは、それを必要とする対象に同時にまたは逐次的に投与され得る、方法。
【請求項９】
コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはそれに関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される治療有効量の少なくとも１つの薬物、および治療有効量の少なくとも１つのアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩を投与することを含み、前記ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩およびアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩は、それを必要とする対象に同時にまたは逐次的に投与され得る、方法。
【請求項１０】
それを必要とする対象に、治療有効量の少なくとも１つの他の治療剤を投与することをさらに含み、前記他の治療剤が、抗ウイルス抗体薬物もしくは他の抗ウイルス薬物、またはコロナウイルス感染症によって引き起こされる症状に対する他の対症処置薬物である、

請求項８または９に記載の方法。
【請求項１１】
前記コロナウイルスが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１である、請求項８または９に記載の方法。
【請求項１２】
前記コロナウイルスが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株であり、前記関連する疾患または状態が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株の感染によって引き起こされる肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９）である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはそれに関連する疾患もしくは状態の前記処置または予防が、以下の症状：咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎のうちの少なくとも１つを含む、請求項８または９に記載の方法。
【請求項１４】
ニタゾキサニドが経口製剤で投与される、請求項８または９に記載の方法。
【請求項１５】
アトバコンが経口製剤で投与される、請求項８または９に記載の方法。
【請求項１６】
リバビリンが、経口製剤、吸入製剤または注射製剤で投与される、請求項８に記載の方法。
【請求項１７】
ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンを、それを必要とする対象に投与することを含み、ニタゾキサニドは、それを必要とする対象に、約１００ｍｇ～約３０００ｍｇの範囲の総１日用量で投与され、アトバコンは、それを必要とする対象に、約２０ｍｇ～約３０００ｍｇの範囲の総１日用量で投与され、リバビリンは、それを必要とする対象に、約２０ｍｇ～約２５００ｍｇの範囲の総１日用量で投与され；好ましくは、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンはそれぞれ、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で投与され得る、請求項８に記載の方法。
【請求項１８】
コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはコロナウイルス感染症に関連する疾患もしくは状態を予防するための前記方法が、化学的予防または薬物予防を含む、請求項８または９に記載の方法。
【請求項１９】
有効医薬成分と少なくとも１つの薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤とを含む医薬組成物であって、前記有効医薬成分が、ａ）ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物、ｂ）少なくとも１つのアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩、およびｃ）少なくとも１つのリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルを含む、医薬組成物。
【請求項２０】
前記有効医薬成分が、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンを含む、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
ニタゾキサニド：アトバコン：リバビリンの重量比が約（０．１～１０）：（０．１～１０）：１である、請求項２０に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
ニタゾキサニド：アトバコン：リバビリンの重量比が、約１．５：１．５：１、約２：２：１、約２．５：２．５：１、約３：３：１、約１０：１０：３、約３．５：３．５：１、約４：４：１、約４．５：４．５：１、約５：５：１、または任意の２つの比の間の

任意の範囲値である、請求項２１に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
前記有効医薬成分と、前記薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤とが、約（０．１～４）：１の重量比である、請求項１９に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
前記医薬組成物が、錠剤、カプセル剤または懸濁剤である、請求項１９～２３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
前記医薬組成物が、単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのアトバコン、および単位製剤当たり約１ｍｇ～約５００ｍｇのリバビリンを含有する、請求項１９～２４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記医薬組成物が、単位製剤当たり約６０ｍｇ～約６００ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約６０ｍｇ～約６００ｍｇのアトバコン、および単位製剤当たり約１０ｍｇ～約２００ｍｇのリバビリンを含有する、請求項１９～２４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
前記医薬組成物が、単位製剤当たり約１１１ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約１１１ｍｇのアトバコン、および単位製剤当たり約３３ｍｇのリバビリンを含有する、請求項１９～２４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
有効医薬成分と、少なくとも１つの薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤とを含む医薬組成物であって、前記有効医薬成分が、ａ）治療有効量のニタゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩およびｂ）治療有効量のアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む、医薬組成物。
【請求項２９】
前記有効医薬成分が、固定比のニタゾキサニドおよびアトバコンから構成される、請求項２８に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
ニタゾキサニドおよびアトバコンの前記固定比が、約１：０．１～約１：１０であるニタゾキサニド：アトバコンの重量比である、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
ニタゾキサニドおよびアトバコンの前記固定比が、約１：０．１、約１：０．２、約１：０．５、約１：０．８、約１：１、約１：１．２、約１：１．５、約１：２、約１：５、約１：１０、または任意の２つの比の間の任意の範囲値であるニタゾキサニド：アトバコンの重量比である、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
ニタゾキサニドおよびアトバコンとの前記固定比が、約１：１であるニタゾキサニド：アトバコンの重量比である、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
前記医薬組成物が、錠剤、カプセル剤または懸濁剤として製剤化される、請求項２９～３２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
前記医薬組成物が、単位製剤当たり約５０ｍｇ～１２００ｍｇのニタゾキサニド、および単位製剤当たり約５０ｍｇ～１２００ｍｇのアトバコンを含有する、請求項２９～３３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
前記医薬組成物が、単位製剤当たり約６０ｍｇ～５００ｍｇのニタゾキサニド、および単位製剤当たり約１００ｍｇ～５００ｍｇのアトバコンを含有する、請求項２９～３３の

いずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記医薬組成物が、単位製剤当たり約１６５ｍｇのニタゾキサニド、および単位製剤当たり約１６５ｍｇのアトバコンを含有する、請求項２９～３３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
前記医薬組成物が、必要とする対象に毎回１～５単位の製剤で１日当たり１～４回投与される、請求項１９～３６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
前記医薬組成物が、必要とする対象に毎回２～４単位製剤で１日当たり２～４回投与される、請求項１９～３６のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
前記医薬組成物中の前記薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤の重量含有量が約０．１～９０％ｗ／ｗである、請求項１９～３８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
前記薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤が、希釈剤、可溶化剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、流動促進剤のうちの少なくとも１つを含む、請求項３９に記載の医薬組成物。
【請求項４１】
前記医薬組成物中の前記可溶化剤の重量含有量が約０．１～３％ｗ／ｗであり、前記医薬組成物中の前記希釈剤の重量含有量が約１～４０％ｗ／ｗであり、前記医薬組成物中の前記崩壊剤の重量含有量が約１～２０％ｗ／ｗであり、前記医薬組成物中の前記結合剤の重量含有量が約１～２０％ｗ／ｗであり、前記医薬組成物中の前記滑沢剤の重量含有量が約０．１～３％ｗ／ｗであり、前記医薬組成物中の前記流動促進剤の重量含有量が約０．１～５％ｗ／ｗである、請求項４０に記載の医薬組成物。
【請求項４２】
前記可溶化剤が、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、ポロキサマー１８８（ポロキサマー１８８、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ６８）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　８０）、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０）およびジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）のうちの少なくとも１つを含み、前記希釈剤が、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム、セルロース、圧縮性糖、無水リン酸一水素カルシウム、ラクトース、ラクトース一水和物、マンニトール、デンプン、リン酸三カルシウムのうちの少なくとも１つを含み、前記崩壊剤が、カルボキシメチルデンプンナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、変性コーンスターチ、ポビドン、アルファ化デンプンのうちの少なくとも１つを含み、前記結合剤が、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースおよびアルファ化デンプンのうちの少なくとも１つを含み、前記滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリビニルアルコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルクのうちの少なくとも１つを含み、前記流動促進剤が、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、デンプン、デンプン誘導体のうちの少なくとも１つを含む、請求項４０に記載の医薬組成物。
【請求項４３】
コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはコロナウイルス感染症に関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための方法であって、治療有効量の請求項１９～４２のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。
【請求項４４】

前記医薬組成物を、それを必要とする対象に、毎回１～５単位の製剤で１日１～４回投与することを含む、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記医薬組成物を、それを必要とする対象に、毎回２～４単位の製剤で１日２～４回投与することを含む、請求項４３に記載の方法。
【請求項４６】
前記必要とする対象が、コロナウイルス感染症によって引き起こされる一般的な患者、重度の患者、または重症患者である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４７】
それを必要とする対象に、治療有効量の少なくとも１つの他の治療剤を同時にまたは逐次的に投与することをさらに含み、前記他の治療剤が、抗ウイルス抗体薬物もしくは他の抗ウイルス薬物、またはコロナウイルス感染症によって引き起こされる症状に対する他の対症処置薬物である、請求項４３～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記コロナウイルスが、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４９】
前記コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはそれに関連する疾患もしくは状態が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株の感染症によって引き起こされる肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９）である、請求項４３に記載の方法。
【請求項５０】
前記ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２変異体株が、アルファ株（Ｂ．１．１．７）、ベータ株（Ｂ．１．３５１）、ガンマ株（Ｐ．１）、デルタ株（Ｂ．１．６１７．２）、イプシロン株（Ｂ．１．４２７／Ｂ．１．４２９）、ゼータ株（Ｐ．２）、イータ株（Ｂ．１．５２５）、シータ株（Ｐ．３）、イオタ株（Ｂ．１．５２６）、カッパ株（Ｂ．１．６１７．１）、ラムダ株（Ｃ．３７）、ミュー株（Ｂ．１．６２１）およびオミクロン株（Ｂ．１．１．５２９およびその子孫系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．４．６、ＢＡ．５、ＸＥ）を含む、請求項４９に記載の方法。前記方法が、前記疾患または状態の少なくとも１つの症状を緩和し、少なくとも１つの症状が、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎から選択される、請求項４３に記載の方法。
【請求項５１】
コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはコロナウイルス感染症に関連する疾患もしくは状態を予防するための前記方法が、化学的予防または薬物予防を含む、請求項４３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、コロナウイルス感染症、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症によって引き起こされる急性呼吸器感染疾患または肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９）を処置または予防するための新規の医薬組成物、併用薬レジメンおよびその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
２０１９年末に新型コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染症によって引き起こされたＣＯＶＩＤ－１９は、２年超にわたって世界的規模のパンデミックとなっており、

２０２２年９月現在、世界中で６５０万人を超える死者を出している。伝染性が高いなどのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の特徴は、感染者の処置、ならびに流行の予防および制御に大きな困難をきたしている。それはまた、様々な国の国家経済、社会および人々の健康に大きな損失を引き起こしている。ワクチンおよび特異的薬物は、新型コロナウイルスの世界的規模のパンデミックを終結させるための鍵である。流行が広がり続けるにつれて、既存の予防ワクチンおよび治療薬の機序から逃れるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の新しい変異体株が絶えず進化している。アルファ株、ベータ株、ガンマ株、デルタ株、イプシロン株、ゼータ株、イータ株、シータ株、イオタ株、カッパ株、ラムダ株およびオミクロン株を含む多くの変異体株が出現している。これらの中で、５つの変異体株、すなわち、アルファ株、ベータ株、ガンマ株、デルタ株およびオミクロン株は、ＷＨＯ（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｗｈｏ．ｉｎｔ／ｅｎ／ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ／ｔｒａｃｋｉｎｇ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２－ｖａｒｉａｎｔｓ／）により「懸念される変異体株」（ＶＯＣ）として列挙されている。ここで、ＢＡ．１、ＢＡ．４、ＢＡ．５および他の子孫系統を含むオミクロン変異体株は、感染力が強く、現在最も主要な感染性株となっている。現段階での流行を予防および制御するための主な手段としてのワクチンは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２変異体株に対する防御が実質的に低下しており、産生される有効な中和抗体のレベルおよび持続時間が減少している。ウイルスがワクチンによる免疫防御を突破した後、患者はさらに重度の疾患に進行し得る。急速に変異する新型コロナウイルスへの対処は、世界的規模の流行の予防および制御が直面する一般的な問題である。疾患進行のあらゆる段階（重度の症状の患者の処置、軽度の症状から重度の症状への進行の予防、感染後の発症の予防、および感染の予防を含む）で流行と闘うための効果的で利用可能な手段が求められている。したがって、安全で効果的な広域スペクトル抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２特異的薬物が緊急に必要とされている。

【０００３】

現在、新型コロナウイルス治療薬物は、主に３種類、すなわち中和抗体、小分子抗ウイルス薬物および抗サイトカインストームを含む。

【０００４】

中和抗体：中和抗体は、米国ＦＤＡによって最も多くの緊急使用許可（ＥＵＡ）を取得している薬物の一種であって、ＧＳＫ社のソトロビマブ、Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ社のバムラニビマブ／エテセビマブの組み合わせ、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ社のカシリビマブ／イムデビマブの組み合わせ、およびＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ社のＡＺＤ７４４２、Ｂｒｉｉ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ社のＢＲＩＩ－１９６／ＢＲＩＩ－１９８などを含む研究中の他の薬物が含まれる。中和抗体は、ウイルススパイクタンパク質に特異的に結合することによって正常細胞へのウイルス感染を阻害し、それによって予防および処置の目的を達成することができる。この種の薬物の利点は、新型コロナウイルスの抗原を正確に認識することができるその高い抗原特異性、および低いオフターゲット効果にある。しかしながら、それはまさにその高い特異性のためであり、変異体株への応答に対する中和抗体の有効性は実質的に減少している。市場の観点から、モノクローナル抗体は生産能力および生産コストによって制約され、したがってモノクローナル抗体薬は高価である。例えば、米国政府によるＲｅｇｅｎｅｒｏｎ社の中和抗体の購入価格は、単回容量で２，１００ドルである。政府調達および個人使用の両方で、圧力は非常に高い。さらに、モノクローナル抗体薬物は、静脈内注入または皮下注射により投与される必要があり、また専門の医療従事者の管理下に置かれる必要があり、したがって患者は通院して処置を受けることが求められており、これは不便であり、高リスク群における促進および使用などのパンデミック状況には適していない。ＥＵＡによって認可されている３つのモノクローナル抗体薬物はすべて、軽度の症状から中程度の症状の患者を対象としており、これは、入院の必要がない軽度から中等度の症状の患者も薬物投与のために通院が求められていることを意味する。また、重度の症状および入院を必要とする重症患者については、新型コロナウイルスによる重度の症状および重症患者に対する中和抗体の臨床試験で治療効果も抗炎症効果も示されていないため、モノクローナル抗体薬物は、重度の症状および重症患者にも利用できない。

【０００５】
小分子抗ウイルス薬物：主にヌクレオシドおよび３ＣＬプロテアーゼ阻害剤を含む。前者には、主にＧｉｌｅａｄ社のレムデシビル、Ｍｅｒｃｋ社のモルヌピラビル、Ｇｅｎｕｉｎｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ社のアズブジン、Ｊｕｎｓｈｉ Ｂｉｏ社のＶＶ１１６などが含まれ、後者には、主にＰｆｉｚｅｒ社のパキロビッド（ＰＦ－０７３２１３３２およびリトナビルから構成される）、塩野義製薬株式会社のＳ－２１７６２２、中国科学院上海薬物研究所（Ｓｈａｎｇｈａｉ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｍａｔｅｒｉａｌ Ｍｅｄｉｃａ Ｃｈｉｎｅｓｅ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）のＤＣ４０２２３４およびＳＩＭ０４１７が含まれる。ヌクレオシド薬物は、低い経口バイオアベイラビリティ、高い毒性などの欠点を有する。例えば、レムデシビルは、そのバイオアベイラビリティが低く、有効濃度を達成することが困難であるため、静脈内注入によって投与される。Ｍｅｒｃｋ社の抗コロナウイルス薬物の遺伝毒性および変異原性リスクは依然として議論の余地があり、長期安全性は不明である。３ＣＬプロテアーゼを標的とするＰｆｉｚｅｒ社の経口抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２薬物の長期安全性データは不明であり、安全性を保証することはできない。小分子抗ウイルス薬物はウイルスそのものしか標的とせず、抗炎症効果を有せず、適用可能な集団は軽度から中等度の症状を有する患者に限定される。中和抗体と同様に、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ポリメラーゼおよびプロテアーゼを標的とする小分子抗ウイルス薬物の変異株に対する効果ははっきりしておらず、ウイルス学の観点から、連続的に変異する株は一般にウイルス酵素を標的とする薬物から逃れる。

【０００６】
第３の種類の薬物、抗サイトカインストーム：これらの薬物は、中和抗体および小分子抗ウイルス薬物と比較してあまり注目されておらず、なぜなら、主にその作用機序が特定の炎症性因子を標的とし、ウイルスを直接阻害せず、炎症性因子の全部または大部分を標的とすることもできないためである。ＦＤＡおよびＥＵＡによって承認されている２つの薬物は、ＪＡＫ阻害剤バリシチニブおよびＩＬ－６阻害剤トシリズマブであり、これらは関節リウマチなどの適応症について以前に承認されており、重度の症状およびＣＯＶＩＤ－１９の重症入院患者にのみ適しており、治療効果は非常に限られている。

【０００７】
上記の薬物の中で、第２の種類の薬物－小分子抗ウイルス薬物は、複数の利点を有し、安全性および抗炎症特性などのいくつかの問題も有する。したがって、既存の小分子抗ウイルス薬物の安全性および抗炎症性の問題を克服するために、そのような特異的薬物研究のさらなる調査が緊急に必要とされている。

【０００８】
ニタゾキサニド（ＮＴＺ）は、Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ ｐａｒｖｕｍおよびＧｉａｒｄｉａ ｌａｍｂｌｉａ感染症の処置のために米国で承認された安全で経口投与可能なチアゾリドであり、伝染性胃腸炎の処置に適応される。この薬物は、アフリカおよび南米におけるなど多くの国で使用されており、良好な安全性で寄生生物感染症に対して有効であることが示されている。チゾキサニド（ＴＩＺ）は、インビボでのニタゾキサニドの主要な活性代謝産物である。ニタゾキサニドおよびチゾキサニドは、原虫感染症を処置するための薬物として使用され、その後の研究で、ＣＯＸ－２（シクロオキシゲナーゼ）、ＮＦ－κＢ、ｐ６５、ＩκＢα、ＥＲＫ１／２またはｐ３８ＭＡＰＫを含む細胞炎症関連タンパク質の活性を阻害することが見出されており、したがってリポ多糖（ＬＰＳ）および他の細菌性エンドトキシン誘発性炎症性疾患を含む炎症関連疾患を処置するために使用された。別の研究は、ニタゾキサニドがＨｅｐＧ２細胞におけるアセチル－ＣｏＡカルボキシラーゼの活性に及ぼす阻害効果を有し、肥満を減少させ、血中脂質レベルを低下させ、脂肪肝を予防し、アテローム性動脈硬化症を予防する効果を有し得ることを明らかにした（中国特許出願公開第１１０４７８３５７号）。さらに、ニタゾキサニドおよびチゾキサニドはヒト呼吸器合胞体ウイルスに関連する症状の持続期間を短縮できることが証明されており、他の細胞実験結果は、ニタゾキサニドまたはチゾキサニドがインビトロでロタウイルス、ＨＢＶ、ＨＣＶ、デングウイルス、黄熱病ウイルス、日本脳炎ウイルスお

よびＨＩＶの抗ウイルス活性を有することを示している（Ｊｅａｎ－Ｆｒａｎｃｏｉｓ Ｒｏｓｓｉｇｎｏｌ，Ｒｏｍａｒｋ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｌ．Ｃ．，２０１４年；中国特許出願公開第１０８２８９９６１号）。しかしながら、インビボでのその抗ウイルス活性を支持するデータはない。ウイルス感染に対するニタゾキサニドに基づく機序はまだ明らかではない。今日まで、ニタゾキサニドは、ヒトにおけるいかなるウイルス感染症の処置についても承認されていない。

【０００９】

アトバコン（ＡＴＱ）は、寄生生物性肺炎の処置のために米国、欧州、日本および他の国で承認された経口投与可能なキノン化合物である。それは、インビボでマラリア原虫、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｃａｒｉｎｉｉ、Ｂａｂｅｓｉａおよびｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉｉに対して有効である。これまでのところ、アトバコンは、ヒトにおけるいかなるウイルス感染症の処置についても承認されていない。

リバビリンは、Ｃ型肝炎、ウイルス性出血熱、および呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）によって引き起こされる重度の下気道感染症（エアロゾル吸入のみ）の処置のために米国食品医薬品局（ＦＤＡ）によって承認された抗ウイルス性ヌクレオシド類似体薬剤である。インビトロで様々な他のＤＮＡおよびＲＮＡウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス、インフルエンザウイルスなど）に対して阻害効果を有することが示されているが、その適応症は一般に、決定的な臨床エビデンスがないために限定されている。ＦＤＡは、リバビリンがインフルエンザその他（ＣＯＰＥＧＵＳ（登録商標）（リバビリン）錠剤、最初の米国承認：２００２年）の処置に適していないことを、承認された薬物ラベルに明記している。リバビリンは、単独でまたは全身性グルココルチコイドと組み合わせて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ感染によって引き起こされる重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）の経験的処置のために試みられてきたが、その臨床的利益は期待外れであった（ＷＨＯ．Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ｓｅｖｅｒｅ ａｃｕｔｅ ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ｓｙｎｄｒｏｍｅ（ＳＡＲＳ）２００３年４月１１日）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１０】

【特許文献１】中国特許出願公開第１１０４７８３５７号明細書

【特許文献２】中国特許出願公開第１０８２８９９６１号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明は、コロナウイルス感染症を処置または予防するための新規の医薬組成物および新規の併用薬物レジメンを提供し、抗原虫感染症薬物ニタゾキサニドまたはチゾキサニド、ヌクレオシド類似体リバビリンおよび／または抗寄生生物薬物アトバコンを含む医薬組成物または併用薬物、ならびにコロナウイルス感染症を阻害する、肺炎を緩和もしくは逆転させる、またはコロナウイルス感染症を予防するためのそのような医薬組成物もしくは併用薬物の使用に関する。

【００１２】

第１の態様では、本発明は、コロナウイルス感染症、またはその関連する疾患もしくは状態、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体株感染症、ならびにそれが引き起こす肺炎の処置または予防における新規の併用薬物およびその使用に関する。

【００１３】

一実施形態では、併用薬物は、ニタゾキサニド、チゾキサニドおよびその薬学的に許容され得る塩からなる群より選択される少なくとも１つの薬物；ならびにリバビリン、そのプロドラッグ、代謝産物、誘導体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体もしくはラセミ体からなる群より選択される少なくとも１つの薬物、ならびに前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステル、および／またはアトバコン、そのプロドラッグ、代謝産物、誘導体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体もしくはラセミ体

からなる群より選択される少なくとも１つの薬物、または前述の任意の薬学的に許容され得る塩を含む。

【００１４】

一実施形態では、併用薬物は、ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物、アトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物、およびリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルから選択される少なくとも１つの薬物を含む。

【００１５】

一実施形態では、併用薬物は、少なくとも１つの他の治療剤またはその組み合わせをさらに含み、他の治療剤またはその組み合わせは、他の抗ウイルス薬物、またはコロナウイルス感染症によって引き起こされる症状に対する他の対症処置薬物である。一実施形態では、併用薬物は、少なくとも１つの他の治療剤またはその組み合わせをさらに含み、他の治療剤の非限定的な例は、抗ウイルス抗体薬物および他の抗ウイルス薬物、例えばファビピラビル、アルビドール、ダルナビル、またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルから選択される。

【００１６】

一実施形態では、本発明に開示される併用薬物は、コロナウイルス感染症またはその関連する疾患もしくは状態の処置または予防のための医薬組成物を調製するために使用され、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株である。いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株である。いくつかの実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の変異体株としては、アルファ株（Ｂ．１．１．７）、ベータ株（Ｂ．１．３５１）、ガンマ株（Ｐ．１）、デルタ株（Ｂ．１．６１７．２）、イプシロン株（Ｂ．１．４２７／Ｂ．１．４２９）、ゼータ株（Ｐ．２）、イータ株（Ｂ．１．５２５）、シータ株（Ｐ．３）、イオタ株（Ｂ．１．５２６）、カッパ株（Ｂ．１．６１７．１）、ラムダ株（Ｃ．３７）、ミュー株（Ｂ．１．６２１）およびオミクロン株（Ｂ．１．１．５２９およびその子孫系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．４．６、ＢＡ．５、ＸＥ）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、関連する疾患または状態は肺炎である。

【００１７】

一実施形態では、本明細書に開示される併用薬物は、上記の疾患またはそれに関連する状態の少なくとも１つの症状（そのような症状の非限定的な例としては、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎から選択されるものを含む）を処置、緩和または軽減するために使用される。

【００１８】

第２の態様では、本発明は、コロナウイルス（特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体株）感染症または関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための方法であって、治療有効量の上述の第１の態様の新規の併用薬物を、必要とする対象に投与することを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、関連する疾患または状態は、急性呼吸器感染症または肺炎である。ここで、併用薬物のそれぞれの有効成分は、それを必要とする対象に同時にまたは逐次的に投与され得る。

【００１９】

一実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の、ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物、治療有効量の少なくとも１つのアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩、および治療有効量の少なくとも１つのリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルを投与することを少なくとも含む。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩、アトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩およびリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステ

ルは、それを必要とする対象に同時にまたは逐次的に投与され得る。

【００２０】

一実施形態では、必要とする対象は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる一般的な患者、重度の患者または重症患者である。一実施形態では、必要とする対象は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる軽度から中等度の症状の患者または重度の症状の患者である。

【００２１】

一実施形態では、本方法は、必要とする対象に治療有効量の少なくとも１つの他の治療剤を投与することをさらに含み、他の抗ウイルス剤は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる症状の他の抗ウイルス薬物または他の対症処置薬物である。

【００２２】

一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体である。いくつかの実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の変異体株としては、アルファ株（Ｂ．１．１．７）、ベータ株（Ｂ．１．３５１）、ガンマ株（Ｐ．１）、デルタ株（Ｂ．１．６１７．２）、イプシロン株（Ｂ．１．４２７／Ｂ．１．４２９）、ゼータ株（Ｐ．２）、イータ株（Ｂ．１．５２５）、シータ株（Ｐ．３）、イオタ株（Ｂ．１．５２６）、カッパ株（Ｂ．１．６１７．１）、ラムダ株（Ｃ．３７）、ミュー株（Ｂ．１．６２１）およびオミクロン株（Ｂ．１．１．５２９およびその子孫系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．４．６、ＢＡ．５、ＸＥ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２３】

いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはコロナウイルス感染症に関連する疾患もしくは状態を予防する方法は、化学的予防／薬物予防を指す。

【００２４】

いくつかの実施形態では、本発明によって開示される併用薬物の投与は、上記の疾患または状態の少なくとも１つの症状を緩和するために使用することができ、少なくとも１つの症状の非限定的な例は、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎からなる群より選択される。

【００２５】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは経口製剤で投与される。

【００２６】

いくつかの実施形態では、アトバコンは経口製剤で投与される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、リバビリンは、経口製剤、吸入製剤または注射製剤で投与され得る。いくつかの実施形態では、リバビリンは、気道を介して直接エアロゾル吸入製剤で投与される。いくつかの実施形態では、リバビリンは、経口製剤で投与される。

【００２８】

いくつかの実施形態では、本発明は、コロナウイルス（特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体株）感染症またはその関連する疾患または状態を処置または予防するための方法を提供し、本方法は、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンを、それを必要とする対象に投与することを含み、ニタゾキサニドは、それを必要とする対象に約１００ｍｇ～約３０００ｍｇの総１日用量で投与され、アトバコンは、それを必要とする対象に約２０ｍｇ～約３０００ｍｇの総１日用量で投与され、リバビリンは、それを必要とする対象に約２０ｍｇ～約２５００ｍｇの総１日用量で投与され、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンは、それぞれ、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で投与され得る。

【００２９】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約２５００ｍｇまたは約３００ｍｇ～約１８００ｍｇの総１日用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）、または１日４回（ＱＩＤ）で投与される。

【００３０】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇの単回用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で対象に投与される。

【００３１】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約５５０ｍｇの単回用量、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で対象に投与される。

【００３２】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約６００ｍｇ　ＢＩＤ、約１００ｍｇ～約６００ｍｇ　ＴＩＤおよび約１００ｍｇ～約５００ｍｇ　ＱＩＤの用量で対象に投与される。

【００３３】

いくつかの実施形態では、アトバコンは、約２０ｍｇ～約２５００ｍｇ、または約３００ｍｇ～約１８００ｍｇの総１日用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、アトバコンは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で投与され得る。

【００３４】

いくつかの実施形態では、アトバコンは、約６０ｍｇ～約１０００ｍｇの単回用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、アトバコンは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で投与される。

【００３５】

いくつかの実施形態では、アトバコンは、約１００ｍｇ～約５４０ｍｇの単回用量、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で対象に投与される。

【００３６】

いくつかの実施形態では、アトバコンは、約６０ｍｇ～約６００ｍｇ　ＢＩＤ、約６０ｍｇ～約６００ｍｇ　ＴＩＤ、および約１００ｍｇ～約５００ｍｇ　ＱＩＤの用量で対象に投与される。

【００３７】

いくつかの実施形態では、リバビリンは、約２０ｍｇ～約１５００ｍｇの総１日用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、リバビリンは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で投与され得る。

【００３８】

いくつかの実施形態では、リバビリンは、約２０ｍｇ～約５００ｍｇの単回用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、リバビリンは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で投与される。

【００３９】

いくつかの実施形態では、リバビリンは、約２０ｍｇ～約４００ｍｇの単回用量、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で対象に投与される。

【００４０】

いくつかの実施形態では、リバビリンは、約２０ｍｇ～約５００ｍｇ　ＢＩＤ、約２０ｍｇ～約４００ｍｇ　ＴＩＤおよび約２０ｍｇ～約４００ｍｇ　ＱＩＤの用量で対象に投与される。

【００４１】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンは、初回用量のために同時に投与され得る。いくつかの実施形態では、逐次的に投与されるニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンの初回投与間の間隔期間は、約０時間～約１６時間の範囲である。いくつかの実施形態では、逐次的に投与されるニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンの初回投与間の間隔期間は、少なくとも０時間、少なくとも０．１時間、少なくとも０．２時間、少なくとも０．３時間、少なくとも０．４時間、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間および／または少なくとも１６時間である。

【００４２】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンは、それぞれ１日２回（ＢＩＤ）で対象に投与される。ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンの初回用量は、同時に投与され得るか、またはニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンの初回用量は、約０時間～約８時間の範囲内で互いに間隔を空けて逐次的に投与され得、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約５５０ｍｇの単回用量で投与され、アトバコンは、約１００ｍｇ～約５５０ｍｇの単回用量で投与され、リバビリンは、約３０ｍｇ～約４００ｍｇの単回用量で投与される。

【００４３】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンは、それぞれ１日３回（ＴＩＤ）で対象に投与される。ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンの初回用量は、同時に投与され得るか、またはニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンの初回用量は、約０時間～約４時間の範囲内で互いに間隔を空けて逐次的に投与され得、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約５５０ｍｇの単回用量で投与され、アトバコンは、約１００ｍｇ～約５５０ｍｇの単回用量で投与され、リバビリンは、約３０ｍｇ～約２００ｍｇの単回用量で投与される。

【００４４】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンは、それぞれ１日４回（ＱＩＤ）で対象に投与される。ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンの初回用量は同時に投与され得るか、またはニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンの初回用量は、約０時間～約３時間の範囲内で互いに間隔を空けて逐次的に投与され得、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約５５０ｍｇの単回用量で投与され、アトバコンは、約１００ｍｇ～約５５０ｍｇの単回用量で投与され、リバビリンは、約３０ｍｇ～約２００ｍｇの単回用量で投与される。

【００４５】

第３の態様では、本発明は、コロナウイルス感染症、またはその関連する疾患もしくは状態、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症およびその変異体株感染症ならびにそれが引き起こす肺炎を処置または予防するための新規の医薬組成物およびその使用に関する。医薬組成物は、有効医薬成分ａ）治療有効量のニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩、ｂ）治療有効量のアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩、およびｃ）治療有効量のリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルを含む。

【００４６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、有効医薬成分と少なくとも１つの薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤とを含む。有効医薬成分は、ａ）ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つ、ｂ）少なくとも１つのアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩、およびｃ）少なくとも１つのリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルを含む。いくつかの実施形態では、有効医薬成分は、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンを含む。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニド：アトバコン：リバビリンの重量比は、

約（０．１～１０）：（０．１～１０）：１である。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニド：アトバコン：リバビリンの重量比は、約１．５：１．５：１、約２：２：１、約２．５：２．５：１、約３：３：１、約１０：１０：３、約３．５：３．５：１、約４：４：１、約４．５：４．５：１または約５：５：１であり、任意の２つの前述の比の間の任意の範囲値である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのアトバコン、および単位製剤当たり約１ｍｇ～約５００ｍｇのリバビリンを含有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物の単位製剤は、約６０ｍｇ～約６００ｍｇのニタゾキサニド、約６０ｍｇ～約６００ｍｇのアトバコン、および約１０ｍｇ～約２００ｍｇのリバビリンを含有する。いくつかの実施形態では、医薬組成物の単位製剤は、約１１１ｍｇのニタゾキサニド、約１１１ｍｇのアトバコン、および約３３ｍｇのリバビリンを含有する。いくつかの実施形態では、有効医薬成分と薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤との重量比は、約（０．１～４）：１である。いくつかの実施形態では、医薬組成物の、薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤の重量含有量は、約０．１～９０％（ｗ／ｗ）である。

【００４７】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、カプセル剤または懸濁剤である。

【００４８】

第４の態様では、本発明は、コロナウイルス感染症またはそれに関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための方法であって、上述の第３の態様における新規の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、関連する疾患または状態は肺炎である。

【００４９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与される。

【００５０】

いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染症または関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための方法は、医薬組成物を、それを必要とする対象に、毎回１～５単位の製剤で１日１～４回投与することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、医薬組成物を、それを必要とする対象に、毎回２～４単位の製剤で１日２～４回投与することを含む。

【００５１】

一実施形態では、それを必要とする対象は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる一般的な患者、重度の患者または重症患者である。一実施形態では、必要とする対象は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる軽度から中等度の症状の患者または重度の症状の患者である。

【００５２】

一実施形態では、本方法は、必要とする対象に治療有効量の少なくとも１つの他の治療剤を投与することをさらに含み、他の治療剤は、別の抗ウイルス剤またはコロナウイルス感染症によって引き起こされる症状の他の対症処置薬物である。一実施形態では、他の治療剤の非限定的な例は、抗ウイルス抗体薬物、他の抗ウイルス薬物、例えばファビピラビル、アルビドール、ダルナビル、またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルから選択される。

【００５３】

一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株である。いくつかの実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の変異体株としては、アルファ株（Ｂ．１．１．７）、ベータ株（Ｂ．１．３５１）、ガンマ株（Ｐ．１）、デルタ株（Ｂ．１．６１７．２）、イプシロン株（Ｂ．１．４２７／Ｂ．１．４２９）、ゼータ株（Ｐ．２）、イータ株（Ｂ．１．５２５）、シータ株（Ｐ．３）、イオタ株（Ｂ．１．５２６）、カッパ株（Ｂ．１．６１７．１）、ラムダ株（Ｃ

．３７）およびオミクロン株（Ｂ．１．１．５２９およびその子孫系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．４．６、ＢＡ．５、ＸＥ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５４】

いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはコロナウイルス感染症に関連する疾患もしくは状態を予防する方法は、化学的予防／薬物予防を指す。

【００５５】

いくつかの実施形態では、本発明によって開示される併用薬物の投与は、それに関連する上記の疾患または状態の少なくとも１つの症状を緩和するために使用することができ、少なくとも１つの症状の非限定的な例は、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎からなる群より選択される。

【００５６】

第５の態様では、本発明は、新規の併用薬物およびコロナウイルス感染症、またはその関連する疾患もしくは状態、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体株感染症ならびにそれが引き起こす肺炎の処置または予防におけるその使用に関し、併用薬物は、ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物、およびアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物を含む。

【００５７】

一実施形態では、併用薬物は、ヌクレオシド類似体またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルから選択される少なくとも１つをさらに含み得る。一特徴では、ヌクレオシド類似体は、ソホスブビル、リバビリン、レムデシビルまたはそれらの組み合わせからなる群より選択される化合物である。

【００５８】

一実施形態では、併用薬物は、少なくとも１つの他の治療剤またはその組み合わせを含み、他の治療剤またはその組み合わせは、他の抗ウイルス薬物、またはコロナウイルス感染症によって引き起こされる症状に対する他の対症処置薬である。一実施形態では、併用薬物は、少なくとも１つの他の治療剤またはその組み合わせをさらに含み、他の治療剤の非限定的な例は、抗ウイルス抗体薬物および他の抗ウイルス薬物、例えばファビピラビル、アルビドール、ダルナビル、またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルから選択される。

【００５９】

一実施形態では、本発明に開示される併用薬物は、関連する疾患または状態の少なくとも１つの症状（そのような症状の非限定的な例としては、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎から選択されるものを含む）の非限定的な例を処置、緩和または軽減するために使用される。

【００６０】

一実施形態では、本発明に開示される併用薬物は、コロナウイルス感染症またはその関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための医薬組成物を調製するために使用され、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株である。いくつかの実施形態では、関連する疾患または状態は肺炎である。

【００６１】

第６の態様では、本発明は、コロナウイルス（特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体株）感染症または関連する疾患もしくはその状態を処置または予防するための方法であって、治療有効量の上述の第５の態様の新規の併用薬物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法に関する。関連する疾患または状態は、急性呼吸器感染症または肺炎である。ここで、併用薬物のそれぞれの有効成分は、それを必要とする対象に同時にま

たは逐次的に投与され得る。
【００６２】
一実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の、ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つの薬物、および治療有効量の少なくとも１つのアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩を投与することを少なくとも含む。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩、およびアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩は、それを必要とする対象に同時にまたは逐次的に投与され得る。
【００６３】
一実施形態では、それを必要とする対象は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる一般的な患者、重度の患者または重症患者である。
【００６４】
いくつかの実施形態では、本発明は、コロナウイルス（特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染症またはその関連する疾患または状態の処置または予防のための方法を提供し、本方法は、ニタゾキサニドおよびアトバコンを、それを必要とする対象に投与することを含み、ニタゾキサニドは、それを必要とする対象に約１００ｍｇ～約３０００ｍｇの総１日用量の範囲で投与され、アトバコンは、それを必要とする対象に約２０ｍｇ～約３０００ｍｇの総１日用量の範囲で投与され、ニタゾキサニドおよびアトバコンは、それぞれ、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で投与され得る。
【００６５】
いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約２５００ｍｇまたは約３００ｍｇ～約１８００ｍｇの総１日用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）、または１日４回（ＱＩＤ）で投与され得る。
【００６６】
いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇの単回用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）、または１日４回（ＱＩＤ）で投与される。
【００６７】
いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約５５０ｍｇの単回用量、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で対象に投与される。
【００６８】
いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約６００ｍｇ　ＢＩＤ、約１００ｍｇ～約６００ｍｇ　ＴＩＤおよび約１００ｍｇ～約５００ｍｇ　ＱＩＤの用量で対象に投与される。
【００６９】
いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドは、約１００ｍｇ～約５００ｍｇ　ＴＩＤまたは約１００ｍｇ～約５００ｍｇ　ＱＩＤの用量で対象に投与される。
【００７０】
いくつかの実施形態では、アトバコンは、約２０ｍｇ～約２５００ｍｇ、または約３００ｍｇ～約１８００ｍｇの総１日用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、アトバコンは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で対象に投与され得る。
【００７１】
いくつかの実施形態では、アトバコンは、約６０ｍｇ～約１０００ｍｇの単回用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、アトバコンは、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で投与される。
【００７２】

いくつかの実施形態では、アトバコンは、約１００ｍｇ～約５４０ｍｇの単回用量、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）で対象に投与される。

【００７３】

いくつかの実施形態では、アトバコンは、約６０ｍｇ～約６００ｍｇ　ＢＩＤ、約６０ｍｇ～約６００ｍｇ　ＴＩＤまたは１００ｍｇ～約５００ｍｇ　ＱＩＤの用量で対象に投与される。

【００７４】

いくつかの実施形態では、アトバコンは、約１００ｍｇ～約５４０ｍｇ　ＴＩＤまたは１００ｍｇ～約５４０ｍｇ　ＱＩＤの用量で対象に投与される。

【００７５】

いくつかの実施形態では、ニタゾキサニドおよびアトバコンは、初回用量のために同時に投与され得る。いくつかの実施形態では、逐次的に投与されるニタゾキサニドおよびアトバコンの初回投与間の間隔期間は、約０時間～約１６時間の範囲である。いくつかの実施形態では、逐次的に投与されるニタゾキサニドおよびアトバコンの初回投与間の間隔期間は、少なくとも０時間、少なくとも０．１時間、少なくとも０．２時間、少なくとも０．３時間、少なくとも０．４時間、少なくとも１時間、少なくとも２時間、少なくとも３時間、少なくとも４時間、少なくとも５時間、少なくとも６時間、少なくとも７時間、少なくとも８時間、少なくとも９時間、少なくとも１０時間、少なくとも１１時間、少なくとも１２時間、少なくとも１３時間、少なくとも１４時間、少なくとも１５時間および／または少なくとも１６時間である。

【００７６】

一実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に治療有効量の少なくとも１つの他の治療剤を投与することをさらに含み、他の治療剤は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる症状の別の抗ウイルス剤または他の対症処置薬物である。

【００７７】

一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株であり、関連する疾患または状態は肺炎である。いくつかの実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の変異体株としては、アルファ株（Ｂ．１．１．７）、ベータ株（Ｂ．１．３５１）、ガンマ株（Ｐ．１）、デルタ株（Ｂ．１．６１７．２）、イプシロン株（Ｂ．１．４２７／Ｂ．１．４２９）、ゼータ株（Ｐ．２）、イータ株（Ｂ．１．５２５）、シータ株（Ｐ．３）、イオタ株（Ｂ．１．５２６）、カッパ株（Ｂ．１．６１７．１）、ラムダ株（Ｃ．３７）、ミュー株（Ｂ．１．６２１）およびオミクロン株（Ｂ．１．１．５２９およびその子孫系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．４．６、ＢＡ．５、ＸＥ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７８】

いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはコロナウイルス感染症に関連する疾患もしくは状態を予防する方法は、化学的予防／薬物予防を指す。

【００７９】

いくつかの実施形態では、本発明によって開示される併用薬物の投与は、上記の疾患またはそれに関連する状態の少なくとも１つの症状を緩和するために使用することができ、少なくとも１つの症状の非限定的な例は、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎からなる群より選択される。

【００８０】

第７の態様では、本発明は、コロナウイルス感染症、またはその関連する疾患もしくは状態、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症およびその変異体株感染症ならびにそれが引き起こす肺炎の処置または予防のための新規の医薬組成物およびその使用に関し、医薬組成物は、有効医薬成分と少なくとも１つの薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤と

を含む。有効医薬成分は、ａ）治療有効量のニタゾキサニドもしくはチゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩、およびｂ）治療有効量のアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩を含む。いくつかの実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の変異体株としては、アルファ株（Ｂ．１．１．７）、ベータ株（Ｂ．１．３５１）、ガンマ株（Ｐ．１）、デルタ株（Ｂ．１．６１７．２）、イプシロン株（Ｂ．１．４２７／Ｂ．１．４２９）、ゼータ株（Ｐ．２）、イータ株（Ｂ．１．５２５）、シータ株（Ｐ．３）、イオタ株（Ｂ．１．５２６）、カッパ株（Ｂ．１．６１７．１）、ラムダ株（Ｃ．３７）、ミュー株（Ｂ．１．６２１）およびオミクロン株（Ｂ．１．１．５２９およびその子孫系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．４．６、ＢＡ．５、ＸＥ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８１】

一実施形態では、有効医薬成分は、固定比のニタゾキサニドおよびアトバコンから構成される。一実施形態では、固定比とは、約１：０．１～約１：１０であるニタゾキサニドとアトバコンとの重量比を指す。一実施形態では、固定比とは、約１：０．１、約１：０．２、約１：０．５、約１：０．８、約１：１、約１：１．２、約１：１．５、約１：２、約１：５、約１：１０、または任意の２つの前述の比の間の任意の範囲値であるニタゾキサニドとアトバコンとの重量比を指す。好ましい実施形態では、固定比とは、約１：１であるニタゾキサニドとアトバコンとの重量比を指す。

【００８２】

一実施形態では、医薬組成物は、錠剤として製剤化される。

【００８３】

一実施形態では、医薬組成物は、カプセル剤として製剤化される。

【００８４】

一実施形態では、医薬組成物は、懸濁剤として製剤化される。

【００８５】

一実施形態では、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのニタゾキサニドおよび単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのアトバコンを含有する。一実施形態では、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約６０ｍｇ～約５００ｍｇのニタゾキサニドおよび単位製剤当たり約１００ｍｇ～約５００ｍｇのアトバコンを含有する。好ましい実施形態では、医薬組成物の単位製剤中、ニタゾキサニドは単位製剤当たり１６５ｍｇであり、アトバコンは単位製剤当たり１６５ｍｇである。

【００８６】

一実施形態では、医薬組成物は、それを必要とする対象に、毎回１～５単位の製剤で１日１～４回投与される。具体的な一実施形態では、医薬組成物は、それを必要とする対象に、毎回２～４単位の製剤で１日２～４回投与される。

【００８７】

第８の態様では、本発明は、コロナウイルス（特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体株）感染症またはその関連する疾患もしくは状態の処置または予防のための方法であって、上述の第７の態様の新規の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法に関する。関連する疾患または状態は、急性呼吸器感染症または肺炎である。

【００８８】

一実施形態では、本方法は、医薬組成物を、それを必要とする対象に、毎回１～５単位の製剤で１日当たり１～４回投与することを含み、医薬組成物の単位製剤では、ニタゾキサニド：アトバコンの固定重量比は、約１：０．１～約１：１０、好ましくは約１：１である。

【００８９】

一実施形態では、本方法は、医薬組成物を、それを必要とする対象に、毎回１～５単位の製剤で１日当たり１～４回投与することを含み、医薬組成物の単位製剤は、約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのニタゾキサニドおよび約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのアトバコンを含有する。

【００９０】
好ましい実施形態では、本方法は、医薬の組み合わせを、それを必要とする対象に、毎回２単位の製剤で１日３回投与することを含み、医薬組成物の単位製剤は、約１６５ｍｇのニタゾキサニドおよび約１６５ｍｇのアトバコンを含有する。
【００９１】
一実施形態では、必要とする対象は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる一般的な患者、重度の患者または重症患者である。
【００９２】
一実施形態では、本方法は、別の抗ウイルス薬物、例えばヌクレオシド類似体またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルを、それを必要とする対象に同時にまたは逐次的に投与することをさらに含む。一実施形態では、ヌクレオシド類似体は、ソホスブビル、リバビリン、レムデシビルまたはそれらの組み合わせからなる群より選択される化合物である。
【００９３】
一実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に治療有効量の少なくとも１つの他の治療剤を投与することをさらに含み、他の治療剤は、コロナウイルス感染症によって引き起こされる症状に対する別の抗ウイルス薬物、または他の対症処置薬物である。一実施形態では、他の治療剤の非限定的な例は、抗ウイルス抗体薬物、および他の抗ウイルス薬物、例えばファビピラビル、アルビドール、ダルナビル、またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルから選択される。
【００９４】
一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株であり、関連する疾患または状態は肺炎である。
【００９５】
いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはコロナウイルス感染症に関連する疾患もしくは状態を予防する方法は、化学的予防／薬物予防を指す。
【００９６】
いくつかの実施形態では、本発明によって開示される医薬組成物の投与は、上記の疾患またはそれに関連する状態の少なくとも１つの症状を緩和するために使用することができ、少なくとも１つの症状の非限定的な例は、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、および肺炎からなる群より選択される。
【００９７】
本発明の上記および他の目的、態様、特徴および利点は、以下の説明および特許請求の範囲からさらに明らかになる。
【図面の簡単な説明】
【００９８】
【図１】図１は、新型コロナウイルスに対する本発明の医薬組成物（Ａｎｔｉｃｏｖ－１）の阻害活性を示す。
【００９９】
【図２】図２は、異なる濃度のＶｅｒｏ　Ｅ６細胞におけるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対する６つの実験薬物の阻害率を示す。
【０１００】
【図３】図３は、異なる濃度でのＶｅｒｏ　Ｅ６細胞に及ぼすＡｎｔｉｃｏｖ－１の細胞毒性効果を示す。Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞と２４時間インキュベートしたＡｎｔｉｃｏｖ－１の観察結果を図３（ａ）に示す。細胞と４８時間インキュベートしたＡｎｔｉｃｏｖ－１の観察結果を図３（ｂ）に示す。
【０１０１】
【図４】図４は、単回投与後の経時的な異なる試験群におけるニタゾキサニドの血漿濃度

である。１－ＮＴＺ、４－ＮＴＺおよび５－ＮＴＺはそれぞれ、第１群、第４群および第５群におけるＮＴＺの血漿濃度を表す。

【０１０２】

【図５】図５は、単回投与後の経時的な異なる試験群におけるアトバコンの血漿濃度である。２－ＡＴＱ、４－ＡＴＱおよび５－ＡＴＱはそれぞれ、第２群、第４群および第５群におけるＡＴＱの血漿濃度を表す。

【０１０３】

【図６】図６は、単回投与後の経時的な異なる試験群におけるリバビリンの血漿濃度である。３－ＲＢＶ、４－ＲＢＶおよび５－ＲＢＶはそれぞれ、第３群、第４群および第５群におけるＲＢＶの血漿濃度を示す。

【０１０４】

【図７】図７は、新型コロナウイルスの病理学的機序における、炎症性ストームのマスタースイッチであるＳＴＡＴ３の活性化を阻害することにおける本発明の医薬組成物の役割（新型コロナウイルスを処置するための本発明の医薬組成物の作用機序の１つ）の概略図である。

【０１０５】

【図８】図８は、ヒト血液細胞におけるＳＴＡＴ３のＩＬ－６媒介活性化を遮断するＡｎｔｉｃｏｖ－１の試験結果である。

【０１０６】

【図９】図９は、ヒト血液細胞におけるＴＮＦ－αのＩＬ－６媒介活性化を遮断するＡｎｔｉｃｏｖ－１の試験結果である。

【０１０７】

【図１０】図１０は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＡｎｔｉｃｏｖ－１～４株（ＷＩＶ０４株、オミクロン株、デルタ株、ベータ株）の阻害率および異なる濃度下でのＶｅｒｏ　Ｅ６細胞における各株のＥＣ$_{50}$を示す。

【発明を実施するための形態】

【０１０８】

発明の詳細な説明

Ｉ．Ｉ．定義

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、または「ｔｈｅ」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「細胞」という用語は、それらの混合物を含む複数の細胞を含む。

【０１０９】

本明細書で使用される場合、「約」は、本明細書では、記載された値の上下の数値を１０％のばらつきで修正するために使用される。例えば、「約１」は「０．９～１．１」を意味し、「約３０」は「２７～３３」を意味し、「約２％」は「１．８％～２．２％」を意味し、「約２％～３％」は「１．８％～３．３％」を意味し、「約３％～約４％」は「２．７％～４．４％」を意味し、「約１：１」は「１．１：１～１：１．１」を意味する。

【０１１０】

本明細書で使用される場合、「２つの比の間の範囲値」とは、２つの比において、同じ値部分をベースとし、異なる値部分をそれぞれ任意選択の値の範囲の上限および下限として使用することを意味する。例えば、約１．５：１．５：１と約２：２：１との２つの比の間の範囲値は、ベースとして同じ値「１」をとることを意味し、異なる値を有する成分は、任意選択の値の範囲、すなわち、任意選択の範囲値の上限および下限として異なる値部分を有し、すなわち、約（１．５～２）：（１．５～２）：１の範囲に含まれる任意の特定の比を意味する。別の例では、約１：０．８～約１：１．２の範囲値は、約１：（０．８～１．２）の範囲に含まれる任意の特定の比を指す。

【０１１１】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本

発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【０１１２】

本明細書に記載される場合、「軽度症状患者」または「軽度患者」、「中等症状患者」または「一般的な患者」、「重篤中等症患者」または「重篤患者」は、それぞれ臨床診断および処置実施で採用される判断基準に対応し、「または」で接続された前後の２つの用語は同じ意味を有し、互換的に使用することができる。本明細書で使用される「軽度から中等度の症状の患者」は、軽度の症状から中等度の症状を有する患者を指す。いくつかの実施形態では、患者の診断基準は以下のとおりである：

（一）軽度：軽度の臨床症状を有し、肺炎の画像所見を有しないもの。

（二）一般的：発熱、気道症状など、および肺炎の画像所見を有するもの。

（三）重度：以下のいずれかを満たす成人：

１．息切れ、ＲＲ≧３０回／分；

２．安静状態では、吸気時の酸素飽和度が≦９３％；

３．動脈酸素分圧（PaO_2）／吸入酸素濃度（FiO_2）≦３００ｍｍＨｇ（１ｍｍＨｇ＝０．１３３ｋＰａ）；高地（海抜１０００メートル超）の領域では、PaO_2／FiO_2を以下の式に従って補正すべきである：PaO_2／FiO_2×［７６０／大気圧（ｍｍＨｇ）］；

４．臨床症状の進行性増悪および肺画像化は、病変が２４～４８時間以内に５０％超で著しく進行したことを示す。

【０１１３】

活性薬剤の「有効量」という用語は、必要な生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。当業者に理解されるように、有効量の本発明の化合物は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置される疾患、投与様式、および患者などの要因に応じて変化する。

【０１１４】

化合物と共に投与される「担体」という用語は、非限定的な希釈剤、可溶化剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、アジュバント、賦形剤またはビヒクルなどを指す。

【０１１５】

本明細書で使用される場合、「可溶化剤」という用語は、任意の薬学的に許容され得る界面活性剤を指す。可溶化剤の非限定的な例としては、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）またはドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンコポリマー（例えば、ポロキサマー１８８、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ６８）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート、好ましくはポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　８０））またはポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０、特定の脂質、例えばレシチン（例えば、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ））が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１６】

「希釈剤」という用語は、送達前に目的の化合物を希釈するために使用される化合物を指す。希釈剤を使用して、化合物を安定化することもできる。希釈剤の非限定的な例としては、デンプン、炭水化物、二糖類、スクロース、ラクトース、ラクトース一水和物、多糖類、圧縮性糖類、セルロース、セルロースエーテル、ヒドロキシプロピルセルロース、糖アルコール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、微結晶性セルロース、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸一水素カルシウムおよびリン酸三カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１７】

「結合剤」という用語は、本明細書で使用される場合、凝集性部分および不連続部分を維持するために担体の活性成分および不活性成分を一緒に結合するために使用することができる任意の薬学的に許容され得るフィルムを指す。結合剤の非限定的な例としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、コポビ

ドン、およびエチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１１８】
「崩壊剤」という用語は、固形製剤に添加されると、投与後にその分解または崩壊を促進し、有効成分が可能な限り効果的に放出されて急速に溶解することを可能にする物質を指す。崩壊剤の非限定的な例としては、コーンスターチ、カルボキシメチルデンプンナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、変性コーンスターチ、ポビドン、アルファ化デンプンおよびアルギン酸が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１１９】
「滑沢剤」という用語は、打錠または包装プロセス中に圧縮された粉末物質がデバイスに付着するのを防ぐために粉末混合物に添加される賦形剤を指す。これは、鋳型からの錠剤の排出を容易にし、粉末の流動性を改善する。滑沢剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、二酸化ケイ素、脂肪、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、フマル酸ステアリルナトリウムまたはタルクが挙げられるが、これらに限定されず、「可溶化剤」には、脂肪酸、ラウリン酸、オレイン酸およびＣ８／Ｃ１０脂肪酸が含まれるが、これらに限定されない。
【０１２０】
「流動促進剤」という用語は、流動性を改善し、固化防止効果をもたらすために錠剤またはカプセル製剤に使用される物質を指す。流動促進剤の非限定的な例としては、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、噴霧化シリカ、デンプン、デンプン誘導体および膨張性土壌が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１２１】
「フィルムコーティング」という用語は、基材（例えば錠剤）の表面上の薄く均一なフィルムを指す。フィルムコーティングは、有効成分を光分解から保護するのに特に有用である。フィルムコーティングの非限定的な例としては、ポリビニルアルコール系、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール４０００およびフタル酸セルロースフィルムコーティングが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１２２】
疾患もしくは障害の「処置」または疾患もしくは障害を「処置すること」という用語は、そのような状態をその発生前または発生後に軽減、遅延または改善する方法を指す。処置は、疾患および／または基礎となる病態の１つまたはそれを超える影響または症状に指向され得る。処置は任意の減少であり得、限定されないが、疾患または状態の症状の完全な排除であり得る。同等の未処置の対照と比較して、任意の標準的な技術によって測定されるような減少または予防の程度は、少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、または１００％である。
【０１２３】
「治療有効量」という用語は、当該技術分野で一般的に受け入れられているものを意味する。この用語は、一般に、細胞、組織、系、動物またはヒトの身体において必要な生物学的または医学的応答を誘発する化合物または組成物の量を指す。例えば、所与の臨床処置が、疾患または障害に関連する測定可能なパラメータが少なくとも約２５％減少した場合に有効であると考えられる場合、疾患または障害を処置するために使用される薬物治療の有効量は、パラメータを少なくとも約２５％減少させるのに必要な量である。
【０１２４】
本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、特定の処置または予防スキームのレシピエントとなるヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類などを含むがこれらに限定されない任意の動物（例えば、哺乳動物）を指す。典型的には、「対象」、「患者」および「感染からの予防的保護を必要とする個体または高リスクの集団」という用語は、本明細書では互換的に使用され、ヒト対象を指す。
【０１２５】

本明細書で使用される「複合（組み合わせた）」または「組み合わせ（併用）」治療または処置は、障害、状態または症状、例えばウイルス性肺炎、ウイルス感染、コロナウイルス性肺炎などの処置のための少なくとも２つの異なる薬物の投与を指す。そのような組み合わせ治療は、一方の薬物を他方の薬物の投与前、投与時、および／または投与後に投与することを含む。異なる薬物の投与間の間隔期間は数週間までであるが、より一般的には４８時間以内、最も一般的には２４時間以内である。

【０１２６】

本発明の化合物は塩を形成し得るが、これも本発明の範囲内である。本明細書における本発明の化合物への言及は、特に指示しない限り、その塩への言及を含むと理解される。本明細書で用いられる「塩」という用語は、無機および／または有機の酸および塩基で形成された酸性塩および／または塩基性塩を示す。さらに、本発明の化合物が塩基性部分（例えば、限定されないが、ピリジンまたはイミダゾール）および酸性部分（例えば、限定されないが、カルボン酸）の両方を含む場合、双性イオン（「分子内塩」）が形成され得、本明細書で使用される「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容され得る（すなわち、非毒性であり、生理学的に許容され得る）塩が好ましいが、他の塩も、例えば、調製中に採用され得る単離または精製ステップにおいて有用である。

【０１２７】

本明細書で使用される「化学的予防」は、ウイルス感染症を有する無症候性の人、またはウイルス感染検査が陰性であるが、疫学的病歴分析によってウイルス感染の可能性があると考えられる人、またはウイルス感染検査が陰性であるが、他の医学的診断（例えば、医用画像解析など）によって肺炎のようなウイルス感染症を有すると考えられる人に、ウイルス感染症の病原性を予防または緩和するための予防措置として、本明細書で提供される併用薬物レジメンの投与を指す。本明細書で使用される「ＥＣ$_{50}$」という用語は、最大効果の５０％の濃度を指し、これは最大効果の５０％を引き起こすことができる濃度を指す。本明細書で使用される「ＣＣ$_{50}$」という用語は、細胞の５０％が罹患する薬物濃度を指す。

【０１２８】

ＩＩ．併用薬物

本発明は、新規の併用薬物、ならびにコロナウイルス（例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染またはその関連する疾患もしくは状態（例えば肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９）の処置または予防におけるその使用を提供する。本発明はまた、コロナウイルス感染症（例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体）、またはその関連する疾患もしくは状態（例えば肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９）を処置または予防するための方法であって、治療有効量の本明細書に記載される併用薬物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

【０１２９】

本発明によって提供される新規の併用薬物は、ニタゾキサニド（ＮＴＺ）、チゾキサニドもしくはその誘導体、および前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステルまたは前述の任意の溶媒和物からなる群より選択される少なくとも１つのチアゾリド化合物；アトバコン（ＡＴＱ）もしくはその誘導体、前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステルまたは前述の任意の溶媒和物から選択される少なくとも１つのキノン化合物；および／またはリバビリン（ＲＢＶ）もしくはその誘導体、前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステルまたは前述の任意の溶媒和物から選択される少なくとも１つのヌクレオシド類似体を含む。

【０１３０】

一実施形態では、新規の併用薬物は、ニタゾキサニド（ＮＴＺ）、チゾキサニドもしくはその誘導体、および前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステルまたは前述の任意の溶媒和物からなる群より選択される少なくとも１つのチアゾリド化合物；アトバコン（ＡＴＱ）もしくはその誘導体、前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステルまたは前述の任意の溶媒和物から選択される少なくとも１つのキノン化合物；および

リバビリン（ＲＢＶ）もしくはそのプロドラッグ、代謝産物、誘導体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、ラセミ体または前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステルから選択される少なくとも１つのヌクレオシド類似体を含む。

【０１３１】

一実施形態では、本発明によって提供される新規の併用薬物は、ニタゾキサニド（ＮＴＺ）、チゾキサニドもしくはその誘導体、および前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステルまたは前述の任意の溶媒和物からなる群より選択される少なくとも１つのチアゾリド化合物、およびアトバコン（ＡＴＱ）もしくはその誘導体、前述の任意の薬学的に許容され得る塩もしくはエステルまたは前述の任意の溶媒和物から選択される少なくとも１つのキノン化合物を含む。

【０１３２】

一実施形態では、併用薬物は、少なくとも１つの他の治療剤またはその組み合わせをさらに含み、他の治療剤またはその組み合わせは、他の抗ウイルス薬物、またはコロナウイルス感染症によって引き起こされる症状に対する他の対症処置である。一実施形態では、他の治療剤の非限定的な例は、抗ウイルス抗体薬物、およびファビピラビル、アルビドール、ダルナビルまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルなどの他の抗ウイルス薬物から選択される。

【０１３３】

一実施形態では、本発明は、コロナウイルス感染症またはその関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための医薬組成物の調製における併用薬物の使用を提供し、コロナウイルスには、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３およびＨＫＵ１、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルファ株（Ｂ．１．１．７）、ベータ株（Ｂ．１．３５１）、ガンマ株（Ｐ．１）、デルタ株（Ｂ．１．６１７．２）、イプシロン株（Ｂ．１．４２７／Ｂ．１．４２９）、ゼータ株（Ｐ．２）、イータ株（Ｂ．１．５２５）、シータ株（Ｐ．３）、イオタ株（Ｂ．１．５２６）、カッパ株（Ｂ．１．６１７．１）、ラムダ株（Ｃ．３７）、ミュー株（Ｂ．１．６２１）およびオミクロン株（Ｂ．１．１．５２９およびその子孫系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．４．６、ＢＡ．５、ＸＥ）。いくつかの実施形態では、関連する疾患または状態は肺炎である。

ＩＩＩ．医薬組成物

【０１３４】

本発明は、新規の医薬組成物、ならびにコロナウイルス（例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）感染またはその関連する疾患もしくは状態（例えば肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９）の処置または予防におけるその使用を提供する。本発明はまた、コロナウイルス感染症（例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２およびその変異体）、またはその関連する疾患もしくは状態（例えば肺炎、ＣＯＶＩＤ－１９）を処置または予防するための方法であって、治療有効量の本明細書に記載される医薬組成物を必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

【０１３５】

一態様では、本発明の新規の医薬組成物は、有効医薬成分と少なくとも１つの薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤とを含む。有効医薬成分は、ａ）ニタゾキサニドもしくはその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも１つ、ｂ）少なくとも１つのアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩、およびｃ）少なくとも１つのリバビリンまたはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステルを含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、有効医薬成分は、ニタゾキサニド、アトバコンおよびリバビリンを含む。いくつかの実施形態では、ニタゾキサニド：アトバコン：リバビリンの重量比は、約（０．１～１０）：（０．１～１０）：１である。必要に応じて、ニタゾキサニド：アトバコン：リバビリンの重量比は、約１．５：１．５：１、約２：２：１、約２．５：２．５：１、約３：３：１、約１０：１０：３、約３．５：３．５：１、約４：４：

１、約４．５：４．５：１、約５：５：１であり、任意の２つの前述の比の間の任意の範囲値である。

【０１３７】

一実施形態では、有効医薬成分と薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤との重量比は、約（０．１～４）：１である。

【０１３８】

一実施形態では、医薬組成物中の、薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤の重量含有量は、約０．１～９０％（ｗ／ｗ）である。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、カプセル剤または懸濁剤として製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤として製剤化される。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのアトバコン、および単位製剤当たり約１ｍｇ～約５００ｍｇのリバビリンを含有する。必要に応じて、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約６０ｍｇ～約６００ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約６０ｍｇ～約６００ｍｇのアトバコン、および単位製剤当たり約１０ｍｇ～約２００ｍｇのリバビリンを含有する。必要に応じて、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約１１１ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約１１１ｍｇのアトバコン、および単位製剤当たり約３３ｍｇのリバビリンを含有する。

【０１４１】

一実施形態では、医薬組成物は、それを必要とする対象に、毎回１、２、３、４または５単位で、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）投与され得る。

【０１４２】

別の態様では、本発明の新規の医薬組成物は、有効医薬成分ａ）治療有効量のニタゾキサニドまたはその薬学的に許容され得る塩、ｂ）治療有効量のアトバコンまたはその薬学的に許容され得る塩、および少なくとも１つの薬学的に許容され得る賦形剤、担体または希釈剤を含む。

【０１４３】

一実施形態では、有効医薬成分は、固定比のニタゾキサニドおよびアトバコンから構成される。固定比とは、ニタゾキサニド：アトバコンの重量比が約１：０．１～約１：１０であることを指す。好ましくは、固定比とは、ニタゾキサニド：アトバコンの重量比が、約１：０．１、約１：０．２、約１：０．５、約１：０．８、約１：１、約１：１．２、約１：１．５、約１：２、約１：５、約１：１０、または任意の前述の２つの比の間の任意の範囲値であることを指す。特に好ましい固定比は、ニタゾキサニド：アトバコンの重量比が約１：１であることを指す。

【０１４４】

医薬組成物は、錠剤、カプセル剤または懸濁剤として製剤化される。

【０１４５】

一実施形態では、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのニタゾキサニドおよび単位製剤当たり約５０ｍｇ～約１２００ｍｇのアトバコンを含有する。好ましくは、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約６０ｍｇ～約５００ｍｇのニタゾキサニドおよび単位製剤当たり約６０ｍｇ～約５００ｍｇのアトバコンを含有する。好ましくは、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約８０ｍｇ～約２５０ｍｇのニタゾキサニドおよび単位製剤当たり約８０ｍｇ～約２５０ｍｇのアトバコンを含有する。好ましくは、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約１００ｍｇ～約２００ｍｇのニタゾキサニドおよび単位製剤当たり約１００ｍｇ～約２００ｍｇのアトバコンを含有する。好ましくは、医薬組成物の単位製剤は、単位製剤当たり約１１１ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約１１１ｍｇのアトバコンを含有する。医薬組成物の単位製剤が、

単位製剤当たり約１６５ｍｇのニタゾキサニド、単位製剤当たり約１６５ｍｇのアトバコンを含有する場合が特に好ましい。

【０１４６】

一実施形態では、医薬組成物は、それを必要とする対象に、毎回１、２、３、４または５単位で、１日１回（ＱＤ）、１日２回（ＢＩＤ）、１日３回（ＴＩＤ）または１日４回（ＱＩＤ）投与され得る。

【０１４７】

賦形剤

【０１４８】

本発明によって提供される医薬組成物は、経口投与される。本発明は、固体分散物を含む医薬組成物であって、固体分散物は、本明細書に記載されるニタゾキサニド、アトバコン、リバビリンと、１つもしくはそれを超える薬学的に許容され得る賦形剤または担体とを含有する、固体分散物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る賦形剤または担体には、希釈剤、可溶化剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、流動促進剤、およびそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。この組成物は、製薬分野において周知の方法により調製することができる。

【０１４９】

医薬組成物は、単回または複数回用量で経口投与され得る。投与は、錠剤、カプセル剤、懸濁剤などによって行うことができる。一実施形態では、本発明の医薬組成物は化合物製剤であり、化合物製剤は錠剤の形態である。別の実施形態では、錠剤は圧縮錠剤である。本明細書に記載される固体を含む医薬組成物を調製する場合、有効成分は通常賦形剤で希釈され、かつ／または担体にカプセル化され、担体は、カプセル剤、錠剤、サシェ、紙または他の容器の形態であり得る。賦形剤が希釈剤として作用する場合、賦形剤は、有効成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料（上記のとおり）であり得る。

【０１５０】

一実施形態では、医薬組成物は、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ））、ポロキサマー１８８（Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ６８）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　８０）またはポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）　２０）、１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＭＰＣ）、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される可溶化剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の可溶化剤の重量含有量は、約０．１～３％ｗ／ｗである。

【０１５１】

実施形態の１つでは、医薬組成物はＳＬＳを含有し、ＳＬＳの量は、約０．１％～約３％ｗ／ｗ、または約０．１％～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％～約３％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２％ｗ／ｗ、または約１％～約３％ｗ／ｗ、または約１％～約２％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、ＳＬＳの量は、約０．１％、または約０．５％、または約１％、または約２％、または約２．５％、または約３％ｗ／ｗである。

【０１５２】

別の実施形態では、医薬組成物は、ポロキサマー１８８を含有し、ポロキサマー１８８の量は、約０．１％～約３％ｗ／ｗ、または約０．１％～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％～約３％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２％ｗ／ｗ、または約１％～約３％ｗ／ｗ、または約１％～約２％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、ポロキサマー１８８の量は、約０．１％、または約０．４３％、または約０．５％、または約１％、または約２％、または約２．５％、または約３％ｗ／ｗである。

【０１５３】

一実施形態では、医薬組成物は、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム、セルロース、圧縮性糖、無水リン酸一水素カルシウム、ラクトース、ラクトース一水和物、マン

ニトール、デンプン、リン酸三カルシウム、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される希釈剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の希釈剤の重量含有量は、約１～４０％ｗ／ｗである。

【０１５４】

別の実施形態では、医薬組成物は、微結晶性セルロースを含有し、微結晶性セルロースの量は、約１％～約４０％ｗ／ｗ、または約１％～約３５％ｗ／ｗ、または約１％～約２５％ｗ／ｗ、または約５％～約２５％ｗ／ｗ、または約１０％～約２５％ｗ／ｗ、または約１５％～約２５％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、微結晶性セルロースの量は、約５％ｗ／ｗ、または約１０％ｗ／ｗ、または約１５％ｗ／ｗ、または約１９．４６％ｗ／ｗ、または約２０％ｗ／ｗ、または約２１％ｗ／ｗ、または約２２％ｗ／ｗ、または約２３％ｗ／ｗ、または約２４％ｗ／ｗ、または約２４．０４％ｗ／ｗ、または約２５％ｗ／ｗ、または約３０％ｗ／ｗ、または約３５％ｗ／ｗ、または約４０％ｗ／ｗである。

【０１５５】

一実施形態では、医薬組成物は、カルボキシメチルデンプンナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、微結晶性セルロース、変性コーンスターチ、ポビドン、アルファ化デンプン、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される崩壊剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の崩壊剤の重量含有量は、約１～２０％ｗ／ｗである。

【０１５６】

別の実施形態では、医薬組成物は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの量は、約０．１％～約３％ｗ／ｗ、または約０．１％～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％～約３％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２％ｗ／ｗ、または約１％～約３％ｗ／ｗ、または約１％～約２％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、低置換度ヒドロキシプロピルの量は、約０．１％、または約０．４３％、または約０．５％、または約１％、または約２％、または約２．２９％、または約２．５％、または約３％ｗ／ｗ、または約３．５％、または約４％ｗ／ｗである。

【０１５７】

一実施形態では、医薬組成物は、カルボキシメチルデンプンナトリウムを含有し、カルボキシメチルデンプンナトリウムの量は、約１％～約２０％ｗ／ｗ、または約１％～約１５％ｗ／ｗ、または約１％～約１０％ｗ／ｗ、または約１％～約８％ｗ／ｗ、または約２％～約８％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、カルボキシメチルデンプンナトリウムの量は、約１％、または約２％、または約３％、または約４％、または約４．８６％、または約５％、または約６％、または約７％ｗ／ｗ、または約８％、または約９％、または約１０％、または約１３％、または約１５％ｗ／ｗである。

【０１５８】

一実施形態では、医薬組成物は、アルファ化デンプンを含有し、アルファ化デンプンの量は、約１％～約２０％ｗ／ｗ、または約１％～約１５％ｗ／ｗ、または約１％～約１０％ｗ／ｗ、または約５％～約９％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、アルファ化デンプンの量は、約１％、または約２％、または約３％、または約４％、または約５％、または約６％、または約７％ｗ／ｗ、または約８％、または約８．２７％、または約９％、または約１０％、または約１３％、または約１５％ｗ／ｗである。

【０１５９】

一実施形態では、医薬組成物は、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースおよびアルファ化デンプン、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される結合剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の結合剤の重量含有量は、約１～２０％ｗ／ｗである。

【０１６０】

一実施形態では、医薬組成物は、コポビドンをさらに含有し、コポビドンの量は、約１

％～約２０％ｗ／ｗ、または約１％～約１５％ｗ／ｗ、または約１％～約１０％ｗ／ｗ、または約１％～約８％ｗ／ｗ、または約２％～約５％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、コポビドンの量は、約１％、または約２％、または約３％、または約３．８０％、または約４％、または約５％、または約１０％、または約１５％ｗ／ｗである。

【０１６１】

一実施形態では、医薬組成物は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリビニルアルコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される滑沢剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の滑沢剤の重量含有量は、約０．１～５％ｗ／ｗである。

【０１６２】

一実施形態では、医薬組成物は、ステアリン酸マグネシウムを含有し、ステアリン酸マグネシウムの量は、約０．１％～約５％ｗ／ｗ、または約０．１％～約４％ｗ／ｗ、または約０．１％～約３％ｗ／ｗ、または約０．１％～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％～約３％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２．５％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２％ｗ／ｗ、または約１％～約３％ｗ／ｗ、または約１％～約２％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、ステアリン酸マグネシウムの量は、約０．１％、または約０．４２％、または約０．５％、または約１％、または約２％、または約２．５％、または約３％、または約３．５％、または約４％、または約４．５％、または約５％ｗ／ｗである。

【０１６３】

他の実施形態では、医薬組成物は、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、デンプン、デンプン誘導体、およびそれらの組み合わせからなる群より選択される流動促進剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の流動促進剤の重量含有量は、約０．１～５％ｗ／ｗである。

【０１６４】

他の実施形態では、医薬組成物は、コロイド状二酸化ケイ素を含有し、コロイド状二酸化ケイ素の量は、約０．１％～約５％ｗ／ｗ、または約０．１％～約４．５％ｗ／ｗ、または約０．１％～約４％ｗ／ｗ、または約０．５％～約５．０％ｗ／ｗ、または約０．５％～約３％ｗ／ｗ、または約０．５％～約２％ｗ／ｗ、または約０．５％～約１．５％ｗ／ｗである。特定の実施形態では、コロイド状二酸化ケイ素の量は、約０．１％ｗ／ｗ、または約０．５％ｗ／ｗ、または約０．７５％ｗ／ｗ、または約１．２５％ｗ／ｗ、または約１．５％ｗ／ｗ、または約２％ｗ／ｗである。

【０１６５】

一実施形態では、医薬組成物は、ａ）約３０％～約５０％ｗ／ｗのニタゾキサニドおよびｂ）約３０％～約５０％ｗ／ｗのアトバコンを含む。関連する実施形態では、組成物は、ａ）約３３％ｗ／ｗのニタゾキサニドおよびｂ）約３３％ｗ／ｗのアトバコンを含む。別の関連する実施形態では、組成物は、ａ）約０．５％～約２％ｗ／ｗのＳＬＳ、ｂ）約１５％～約２５％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、ｃ）約１％～約１０％ｗ／ｗのカルボキシメチルデンプンナトリウム、ｄ）約３％～約４％ｗ／ｗのポビドン、およびｅ）約０．１％～約３％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムをさらに含む。別の実施形態では、医薬組成物は、ａ）約３３％ｗ／ｗのニタゾキサニド、ｂ）約３３％ｗ／ｗのアトバコン、ｃ）約１％ｗ／ｗのＳＬＳ、ｄ）約２３％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、ｅ）約５％ｗ／ｗのカルボキシメチルデンプンナトリウム、ｆ）約４％ｗ／ｗのポビドン、およびｇ）約１％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムを含む。

【０１６６】

別の実施形態では、医薬組成物は、ａ）約３０％～約５０％ｗ／ｗのニタゾキサニドおよびｂ）約３０％～約５０％ｗ／ｗのアトバコンを含む。関連する実施形態では、組成物は、ａ）約３５％ｗ／ｗのニタゾキサニドおよびｂ）約３５％ｗ／ｗのアトバコンを含む。別の関連する実施形態では、組成物は、ａ）約０．５％～約２％ｗ／ｗのポロキサマー１８８、ｂ）約１５％～約２５％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、ｃ）約１％～約１０％ｗ／ｗのカルボキシメチルデンプンナトリウム、ｄ）約３％～約４％ｗ／ｗのポビドン、お

よびｅ）約０．１％～約３％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムをさらに含む。別の実施形態では、医薬組成物は、ａ）約３５．１１％ｗ／ｗのニタゾキサニド、ｂ）約３５．１１％ｗ／ｗのアトバコン、ｃ）約０．５％ｗ／ｗのポロキサマー１８８、ｄ）約２０％ｗ／ｗの微結晶性セルロース、ｅ）約５．１８％ｗ／ｗのカルボキシメチルデンプンナトリウム、ｆ）約３．６％ｗ／ｗのポビドン、およびｇ）約０．５％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウムを含む。

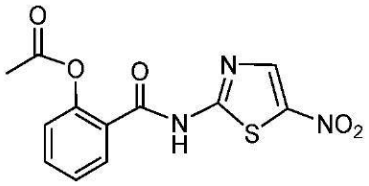
【０１６７】

一実施形態では、医薬組成物は、ａ）約１５．８６％ｗ／ｗのニタゾキサニド、ｂ）約１５．８６％ｗ／ｗのアトバコン、ｃ）約４．７１％ｗ／ｗのリバビリン、ｄ）約１９．４６％ｗ／ｗの微結晶性セルロースＰＨ１０１、ｅ）約０．４３％ｗ／ｗのポロキサマー１８８、ｆ）約２４．０４％ｗ／ｗの微結晶性セルロースＰＨ１０２、ｇ）約４．８６％ｗ／ｗのカルボキシメチルデンプンナトリウム、ｈ）約３．８０％ｗ／ｗのコポビドン、ｉ）約０．４２％ｗ／ｗのステアリン酸マグネシウム、ｊ）約８．２７％ｗ／ｗのアルファ化デンプン、ｋ）約２．２９％ｗ／ｗの低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含む。

【０１６８】

ニタゾキサニド（ＮＴＺ）の化学名は、ｏ－［Ｎ－（５－ニトロ－１，３－チアゾール－２－イル）カルバモイル］フェノールアセテート）、ＣＡＳ：５５９８１－０９－４、分子式：$C_{12}H_9N_3O_5S$、分子量：３０７．２８であり、その化学式は以下のとおりである：

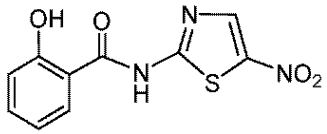
【化１】



【０１６９】

チゾキサニド（ＴＩＺ）の化学名は、２－ヒドロキシ－Ｎ－（５－ニトロ－２－チアゾリル）ベンズアミド、ＣＡＳ：１２４６８１７－５６－０、分子式：$C_{10}H_7N_3O_4S$、分子量：２６５．２４５２８であり、その化学式は以下のとおりである：

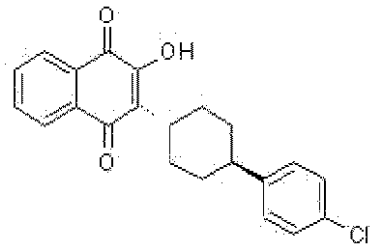
【化２】



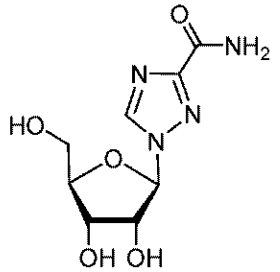
【０１７０】

アトバコン（ＡＴＱ）の化学名は、２－（ｔｒａｎｓ－４－（４－クロロフェニル）シクロヘキシル）－３－ヒドロキシ－１，４－ナフタレンジオン、ＣＡＳ：９５２３３－１８－４、分子式：$C_{22}H_{19}ClO_3$、分子量：３６６．８４であり、その化学式は以下のとおりである：

【化３】



【０１７１】
リバビリンの化学名は、１－［（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ，５Ｒ）－３，４－ジヒドロキシ－５－（ヒドロキシメチル）オキソラン－２－イル］－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド、１－（β－Ｄ－リボフラノシル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミドとしても知られ、ＣＡＳ番号：３６７９１－０４－５、分子式：$C_8H_{12}N_4O_5$、分子量：２４４．２１であり、その化学式は以下のとおりである：
【化４】



【０１７２】
本発明は、コロナウイルス感染症を阻害するための、ニタゾキサニド、アトバコンおよび／またはリバビリンの新規の医薬組成物を提供する。
【０１７３】
本発明はまた、コロナウイルス感染症、例えばＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症およびその変異体株感染症の相乗的阻害のためのニタゾキサニド、アトバコンおよび／またはリバビリンの組み合わせを提供する。
【０１７４】
上記の研究は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２または他のコロナウイルス感染症およびその関連する疾患または状態、例えば肺炎の処置のための少なくとも１つの新規の医薬組成物または少なくとも１つの新規の利用可能な治療レジメンを提供し、それは、ウイルス感染症の効果的な処置、またはそれに関連する状態の迅速な緩和、または臨床症状の持続期間の短縮、ならびにウイルス感染および再伝播の可能性の減少を達成することができる。
【０１７５】
一実施形態では、本発明によって開示される医薬組成物または併用薬物は、新たな有害事象を示さず、単独で使用される場合、併用薬物の各薬物と比較して同様の安全性プロファイルを有し、負の薬物－薬物相互作用はない。
【０１７６】
一実施形態では、本発明に開示される医薬組成物または併用薬物は、関連する疾患または状態の少なくとも１つの症状（そのような症状の非限定的な例としては、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、および肺炎から選択されるものを含む）を軽減するために使用される。
【０１７７】
さらなる実施形態では、本発明に開示される医薬組成物または併用薬物はまた、サイトカインストームの発生を減少させる可能性を有し、患者のサイトカインストームに拮抗し、炎症応答を低減させ、患者の肺組織および複数の器官に対する炎症応答の損傷を減少させることが予想される。
【０１７８】
本発明によって提供される医薬組成物または併用薬物レジメンは、ニタゾキサニドまたはチゾキサニド、およびリバビリンおよび／またはアトバコンを含むコロナウイルス感染症の処置または予防、特にチゾキサニド、リバビリンおよびアトバコンを含む医薬組成物（以下、本発明の医薬組成物、または医薬組成物Ａｎｔｉｃｏｖ－１と呼ぶ）を指し、既存の新型コロナウイルス処置薬と比較して、以下の４つの重要な特徴である：簡便な経口投与、保証された安全性、強力な抗ウイルス効果および抗ウイルス機序がウイルス変異によって影響されないこと、非常に効果的な抗炎症性ストームを同時に有する新型コロナウ

イルスの唯一の特異的処置薬物である。本発明によって提供される医薬組成物のこれらの特徴は、新規のコロナウイルスの流行状況を制御するための大きな可能性を有しており、Ｍｅｒｃｋ社のモルヌピラビルおよびＰｆｉｚｅｒ社のパキロビッド（ＰＦ－０７３２１３３２およびリトナビルから構成される）抗コロナウイルス薬物を含む他の新規のコロナウイルス処置薬物は、上記の特徴の一部のみを有する。したがって、本発明によって提供される医薬組成物は、密接な接触後の高リスク群の予防から、軽度および中等度から重度の疾患の進行、ならびに重度の患者および重症患者の処置まで、プロセス全体および集団全体を網羅することが期待され、新型コロナウイルスの世界的規模のパンデミックの制御に寄与することが期待される。

【０１７９】

第１に、簡便な経口投与。確認された症例の家族、地域社会の隣人、部署の同僚などの新型コロナウイルスまたは高リスクの濃厚な接触に感染した人々は、自ら薬を服用するだけでよく、注射薬のために通院する必要はなく、伝染および恐怖のリスクを減らし、医療費を削減し、人々は簡単な保護で通常の社会的活動を維持することができる。本発明の医薬組成物は、運搬および服用が容易であり、症候性患者および無症候性感染患者の両方に使用することができる錠剤である。新型コロナウイルス症例および高リスクの濃厚接触は、感染の予防および制御の効果を達成するために、自宅隔離または指定された隔離場所で薬物を摂取することができる。さらに、経口薬の生産能力およびコストにも利点があり、これは流行の制御にとって非常に重要である。

【０１８０】

第２に、保証された安全性。作用機序の観点から、新型コロナウイルスのためのほとんどの経口薬物は、ウイルスＲＮＡ複製プロセスを標的とするか、またはウイルス遺伝子に変異を引き起こす。このクラスの薬物の長期安全性データ、特に遺伝毒性のリスクおよび新しいウイルスバリアントの促進には注意が必要である。研究により、Ｍｅｒｃｋ社の抗コロナウイルス薬物が哺乳動物細胞の遺伝物質に組み込まれ得、細胞複製中に変異を引き起こし、理論的にはがんおよび新生児の奇形をさらに誘発するリスクがあることが報告されている（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（２０２１）２９７　１００８６７）。３ＣＬプロテアーゼ阻害剤はこれまでいかなる適応症についても承認されておらず、長期安全性データは不明である。本発明によって提供される新規の特異的抗コロナウイルス医薬組成物に含まれる３成分薬物は、ＦＤＡなどの規制当局によって承認されており、数十年にわたって世界中で臨床的に使用されており、世界中の数十万人またはさらに多くの患者に安全に使用されているので、臨床的安全性が保証される。前臨床的に有意な抗新型コロナウイルス活性データに基づいて、新型コロナウイルスの処置のための本発明の医薬組成物の用量は、ＦＤＡによって承認された薬物用量よりもはるかに低い。例えば、新型コロナウイルスおよびその変異体株による感染症の処置または予防のための、本発明によって提供される医薬組成物（Ａｎｔｉｃｏｖ－１）の通常の臨床投与量は、有効成分ＮＴＺが約９９９ｍｇ／日であり、臨床診療で安全に使用されるＮＴＺの最大投与量（ＭＡＤ）のほんの１／４であり、通常の臨床用量以下である。有効成分ＲＢＶは約２９７ｍｇ／日であり、これは臨床的に安全なＲＢＶの最大投与量（ＭＡＤ）の１／８であり、臨床的に通常用いられる用量のわずか１／４である。有効成分ＡＴＱは約９９９ｍｇ／日であり、これは臨床診療で安全に使用されるＡＴＱの最大投与量（ＭＡＤ）の１／３であり、これは臨床的に一般的に使用される用量のわずか２／３である。本発明によって提供される医薬組成物は、安全性リスクを最小限に抑えながら、新型コロナウイルスに効果的に対抗することができる。数千万人、さらには数億人の処置ニーズに直面して、治療薬または予防薬の安全性を完全に保証することは非常に重要な利点である。安全性が時間をかけて証明されている薬物は、患者の処置をより容易にし、流行を打破することをより確信させる。

【０１８１】

さらに、アトバコンおよびニタゾキサニドの血漿タンパク質結合率が高いため、両方とも約９９％（Ｂｅｅｒａｈｅｅ　Ｍ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｏｆ　ａｔｏｖａｑｕｏｎｅ　ａｎｄ　ｐｒｏｇｕａｎｉｌ　ｈｙｄｒｏｃｈｌｏｒｉｄｅ

．［Ｊ］．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｒａｖｅｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９９９，６ ｓｕｐｐｌ １：Ｓ１３－７．；Ａｌｉｎｉａ（商標）ＰＲＥＳＣＲＩＢＩＮＧ ＩＮＦＯＲＭＡＴＩＯＮ－ＦＤＡを参照）である。本出願はまた、アトバコンとニタゾキサニドとの組み合わせ投与および別個投与のインビボ血漿タンパク質結合率を研究および比較した。結果は、ニタゾキサニドと組み合わせたアトバコンの投与が、別個投与（組み合わせ投与群におけるアトバコンとニタゾキサニドとの平均血漿タンパク質結合率はそれぞれ９９．８６％と９９．８４％であり、別個投与群におけるアトバコンとニタゾキサニドとの平均血漿タンパク質結合率は９９．８４％と９８．９５％である）と比較して血漿タンパク質結合に有意差がないこと、すなわち、血漿タンパク質への結合についてアトバコンとニタゾキサニドとの間に競合がないことを実証している。単独投与と比較して、組み合わせ投与はインビボでの２つの薬物の分布および排除に影響せず、１つの薬物による血漿タンパク質結合部位の競合は別の薬物の遊離形態の増加をもたらさない。本出願に関与する医薬組成物または併用薬物レジメンの安全性がさらに証明される。

【０１８２】

第３に、それは強力な抗ウイルス効果を有し、抗ウイルス機序はウイルス変異の影響を受けない。ＷＨＯは、新型コロナウイルスのアルファ、ベータ、ガンマ、デルタおよびオミクロン変異体を「懸念されるバリアント」と命名した。新しい変異体株は、細胞受容体を認識し、細胞に侵入するために使用されるスパイクタンパク質のいくつかの重要な部位に変異を有し、ウイルス量、ウイルス伝染能力および再感染のリスクを増加させ、これは世界的な流行の再発の重要な理由となっている。同時に、新たな変異株はまた、ワクチン有効性の低下および中和抗体の有効性の低下をもたらし得る。例えば、新型コロナウイルス変異体株の処置の有効性が不十分であったため、ＦＤＡは２０２１年６月にＬｉｌｌｙ社の中和抗体薬の使用を緊急停止し、再開後、薬物耐性株の有病率が５％未満の地域でのみ使用が許可されている。本発明の医薬組成物は、広域スペクトル抗ウイルス活性機序を有し、抗ウイルス目的は主に、身体の細胞の天然の抗ウイルス遺伝子および天然の抗ウイルス性免疫バリアを活性化することによって達成されるので、その抗ウイルス作用機序はウイルス変異によって影響されない。

【０１８３】

第４に、高い抗炎症性ストーム効果。サイトカインストームとしても知られる炎症性ストームは、新型コロナウイルスに対する身体の免疫系の過剰反応である。体内でのサイトカインの大量放出は、急性炎症応答および器官損傷をもたらし、これは、新型コロナウイルス性肺炎の軽度／中等度から重度、重篤、さらには死亡への変換の重要な因子である。身体の細胞において、炎症性因子を制御する「マスタースイッチ」はＳＴＡＴ３であり、新型コロナウイルスの大流行以来、多くの科学論文で、ＳＴＡＴ３が新型コロナウイルスの病理学的機序における炎症性ストームを制御するマスタースイッチとして作用することを報告している（Ｍｉｃｒｏｂｉａｌ Ｐａｔｈｏｇｅｎｅｓｉｓ １５４（２０２１）１０４８３６，Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ＆Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ（２０２０）２７：３２０９－３２２５）。ＳＴＡＴ３は、新型コロナウイルス感染中の炎症応答の誘導に関与し、抗ウイルス性インターフェロン応答を阻害し、抗ウイルス性適応免疫応答の不均衡をもたらす（図７）。したがって、ＳＴＡＴ３経路の活性化を阻害することは、炎症性ストームの供給源スイッチからの新型コロナウイルス感染症を処置するための強力な戦略である。本発明の医薬組成物は、炎症性因子の「マスタースイッチ」であるＳＴＡＴ３の活性化を阻害し、炎症性因子（例えばＴＮＦ－α）の放出を阻害して、炎症応答（図８および図９）を低下させ、炎症性ストームの発生を予防することができる。その抗炎症性ストーム効果は、新型コロナウイルス性肺炎の処置および新型コロナウイルス感染が体内で疾患を引き起こすことの予防のための強力な武器である。新型コロナウイルス性肺炎の患者において炎症性サイトカインを阻害し、肺および他の器官における炎症性損傷を軽減することが予想され、これはまた、新型コロナウイルス自体を阻害するだけでなく、疾患の経過に及ぼす炎症性ストームの影響にも作用する、市場で開発中の唯一の薬物である。本発明の医薬組成物は、軽度および中等度～重度の疾患の転換を予防するため、ならびに

重度の患者および重症患者を処置するために同時に使用することができる。

【０１８４】

要約すると、本発明の医薬組成物は、４つの利点（簡便な経口投与、保証された安全性、強力な抗ウイルス効果および抗ウイルス機序がウイルス変異によって影響されないこと、および非常に効果的な抗炎症性ストーム）を同時に有する、世界中で開発中の唯一の革新的な新規の特異的抗コロナウイルス薬物である。本発明の医薬組成物は、濃厚接触後の高リスク群の予防から、軽度および中程度から重度の疾患の進行、ならびに重度の患者および重症患者の処置まで、プロセス全体および集団全体を網羅し、ヌクレオシドおよびプロテアーゼ阻害剤などの他の薬物が直面し得る実施上の制約を回避することが期待され、それは世界的な促進および使用を助長し、新型コロナウイルスの世界的規模のパンデミックの制御に寄与することが期待される。

【０１８５】

一方、本発明はまた、本発明の共製剤または併用薬物の新しい医薬組成物を投与することによって、患者のコロナウイルス感染症またはそれに関連する疾患もしくは状態を処置または予防するための方法を提供する。ある実施形態では、コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはコロナウイルス感染症に関連する疾患もしくは状態の予防には、化学的予防または薬物予防が含まれる。コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３またはＨＫＵ１である。一実施形態では、関連する疾患または状態は肺炎である。本方法は、疾患または状態のうちの少なくとも１つの症状を軽減し、少なくとも１つの症状の非限定的な例は、咳、食欲不振、喘息、呼吸困難、発熱、全身倦怠感、めまい、吐き気、嗅覚の減退または喪失、および肺炎からなる群より選択される。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはそれに関連する疾患もしくは状態の処置または予防の方法に使用するための医薬組成物であって、医薬組成物を、それを必要とする対象に、毎回１～５単位の製剤で１日１～４回投与することを含む医薬組成物。いくつかの実施形態では、本方法は、医薬組み合わせを、各々２～４単位の製剤で、それを必要とする対象に１日当たり２～４回投与することを含む。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、軽度の患者、一般的な患者、重度の患者、またはコロナウイルス感染症によって引き起こされる重体患者である。いくつかの実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の少なくとも１つの他の治療剤を同時にまたは逐次的に投与することをさらに含み、他の治療剤は、抗ウイルス抗体薬物、または他の抗ウイルス薬、またはコロナウイルス感染症によって引き起こされる症状に対する他の対症処置薬である。いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、２２９Ｅ、ＮＬ６３、ＯＣ４３および／またはＨＫＵ１、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２またはその変異体株である。いくつかの実施形態では、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の変異体株としては、アルファ株（Ｂ．１．１．７）、ベータ株（Ｂ．１．３５１）、ガンマ株（Ｐ．１）、デルタ株（Ｂ．１．６１７．２）、イプシロン株（Ｂ．１．４２７／Ｂ．１．４２９）、ゼータ株（Ｐ．２）、イータ株（Ｂ．１．５２５）、シータ株（Ｐ．３）、イオタ株（Ｂ．１．５２６）、カッパ株（Ｂ．１．６１７．１）、ラムダ株（Ｃ．３７）、ミュー株（Ｂ．１．６２１）およびオミクロン株（Ｂ．１．１．５２９およびその子孫系統ＢＡ．１、ＢＡ．１．１、ＢＡ．２、ＢＡ．２．１２．１、ＢＡ．２．７５、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．４．６、ＢＡ．５、ＸＥ）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、コロナウイルス感染症によって引き起こされるまたはそれに関連する疾患もしくは状態は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症およびその変異体株の感染症によって引き起こされる肺炎（ＣＯＶＩＤ－１９）である。

【実施例】

【０１８７】

ＩＶ．実施例

【０１８８】
実施例１：細胞培養
Ｖｅｒｏ Ｅ６アフリカミドリザル腎臓細胞株（ＡＴＣＣ、Ｎｏ．１５８６）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから入手し、１％（ｖ／ｖ）ペニシリン＋ストレプトマイシンを添加したＤＭＥＭ培地（Ｇｉｂｃｏ Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）中、３７℃、５％ＣＯ２雰囲気で継代培養した。
【０１８９】
実施例２：ウイルス株の単離
【０１９０】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の元の株（ｈＣｏＶ－１９／中国／ＣＡＳ－Ｂ００１／２０２０）は、中国科学院微生物研究所からのものである。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のもう１つの元の株であるＷＩＶ０４（ｎＣｏＶ－２０１９ ＢｅｔａＣｏＶ／武漢／ＷＩＶ０４／２０１９）は、中国科学院武漢ウイルス研究所からのものである。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ベータ変異体株は、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｐａｔｈｏｇｅｎ Ｒｅｓｏｕｒｃｅ Ｃｅｎｔｅｒ（ＮＰＲＣ）（２．０６２１００００１）から入手した。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２デルタ変異体株は、ＮＰＲＣ（Ｃｈｉｎａ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｒｅｓｏｕｒｃｅ．１６６９８．０６．ＮＰＲＣ ６．ＣＣＰＭ－Ｂ－Ｖ－０４９－２１０５－８）から入手した。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２オミクロン変異体株は、中国科学院武漢ウイルス研究所から入手した。異なる変異体株をＶｅｒｏ Ｅ６細胞中で培養し、免疫蛍光アッセイによって５０％組織培養感染量（$TCID_{50}$）を測定することによってウイルス力価を決定した。「$TCID_{50}$」の正式名称は、メジアン組織培養感染量、組織メジアン感染量、または５０％組織細胞感染量であり、これは、培養プレートウェルまたは試験管において半分の細胞変性効果（ＣＰＥ）または半分の細胞死を引き起こすのに必要なウイルスの量を指し、ウイルスの力価を特徴付けるために使用される。すべての感染実験は、バイオセーフティーレベル３（ＢＬＳ－３）実験室で行った。
【０１９１】
実験薬物：ニタゾキサニド（ＮＴＺ）ＡＰＩをＺｈｅｊｉａｎｇ Ｃｈｅｎｇ Ｙｉ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．社（ロット番号０５０１－２０２０－０３９０１）から購入し、リバビリン（ＲＢＶ）ＡＰＩをＡＺＩＣＯ Ｂｉｏｐｈｏｒｅ Ｉｎｄｉａ Ｐｖｔ．Ｌｔｄ．社（ロット番号４０３８／３／００６／２１）から購入し、アトバコン（ＡＴＱ）ＡＰＩをＮＵＲＡＹ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ Ｐｖｔ．Ｌｔｄ．社（ロット番号ＡＴＯＲＤ２１０００１）から購入した。「Ａｎｔｉｃｏｖ－１」は、有効成分ＮＴＺ、ＡＴＱおよびＲＢＶを含有する医薬組成物である。
【０１９２】
実施例３：薬物の抗ウイルス活性試験
【０１９３】
本発明の医薬組成物の抗ウイルス効果を評価するために、細胞を異なる濃度の本発明の抗コロナウイルス薬物で８時間または一晩前処置し、同時にＤＭＳＯを陰性対照として設定した。次いで、ウイルスを添加して、合計１００ $TCID_{50}$（$TCID_{50}$＝$10^{7.0}$／ｍＬ）のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２でＶｅｒｏ Ｅ６細胞を感染させた。感染の７２時間後、細胞変性効果（ＣＰＥ）が観察された。次いで、ウイルス－薬物混合物を除去し、細胞を薬物を含有する新鮮な培地でさらに培養する。４８時間のインキュベーション後に細胞上清を回収し、定量分析のために溶解緩衝液（タカラバイオ株式会社、カタログ番号９７６６）に溶解した。
【０１９４】
キットの指示に従い、１００μＬの細胞培養上清を回収し、ＭｉｎｉＢＥＳＴ Ｖｉｒａｌ ＲＮＡ／ＤＮＡ抽出キット（タカラバイオ株式会社、カタログ番号９７６６）を使用してウイルスＲＮＡを抽出した。ＲＮＡを３０μＬのＲＮａｓｅ非含有水に溶出した。ｇＤＮＡ Ｅｒａｓｅｒを有する逆転写キット（タカラ株式会社、品番ＲＲ０４７Ａ）を使用して用いて逆転写を行い、ＴＢ Ｇｒｅｅｎ Ｐｒｅｍｉｘ Ｅｘ Ｔａｑ ＩＩ（

タカラバイオ株式会社、カタログ番号ＲＲ８２０Ａ）を用いたＳｔｅｐＯｎｅ　Ｐｌｕｓ　Ｒｅａｌ－ｔｉｍｅ　ＰＣＲ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍ社）でｑＲＴ－ＰＣＲを行った。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６ソフトウェアを使用して、薬物濃度に対するウイルスＲＮＡコピーの用量応答曲線をプロットした。

【０１９５】

薬物濃度に対するＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス阻害率の用量応答曲線の結果を図１に示し、Ａｎｔｉｃｏｖ－１の抗コロナウイルス阻害活性ＥＣ$_{50}$は０．４７μＭである。

【０１９６】

実施例４：Ａｎｔｉｃｏｖ－１の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス活性の相乗効果

【０１９７】

ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ－２の野生株（ｈＣｏＶ－１９／中国／ＣＡＳ－Ｂ００１／２０２０株、ＴＣＩＤ５０＝１０７．０／ｍＬ）を使用して、Ｖｅｒｏ－Ｅ６細胞に感染させた。６つの異なる実験薬物組み合わせ（Ａｎｔｉｃｏｖ－１、ＮＴＺ＋ＲＢＶ、ＮＴＺ＋ＡＴＱ、ＡＴＱ＋ＲＢＶ、ＮＴＺ、ＡＴＱ）をそれぞれ、２０μＭ、１０μＭ、５μＭ、２．５μＭ、１．２５μＭ、０．６２５μＭ、０．３１μＭ、０．１６μＭの濃度で９６ウェルプレートに添加し（溶媒ＤＭＳＯ）、薬物を含まないＤＭＳＯ溶媒をブランク対照として使用した。細胞をインキュベータ内で２時間インキュベートした。インキュベーション後、薬物を吸引し、１００μＬのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の野生株（ｈＣｏＶ－１９／中国／ＣＡＳ－Ｂ００１／２０２０）希釈物（合計１００　ＴＣＩＤ$_{50}$）を陰性対照以外のウェルに添加し、陰性対照にはウイルス非含有ＤＭＥＭ培地を添加し、インキュベータ内で２時間培養した。ウイルス溶液を吸引および除去し、新しい薬物希釈物を再添加した。細胞プレートをインキュベータに入れて７２時間培養して細胞変性効果（ＣＰＥ）を観察し、ＣＰＥの観察結果（結果を表１に示す）に従ってＥＣ$_{50}$値を算出し、図２に示すように、希釈濃度点における阻害率を曲線でフィッティングした。

【表１】

表1:6つの試験製品のEC$_{50}$

実験薬物	EC$_{50}$(μM)
Anticov-1	0.4724
NTZ+RBV	3.814
NTZ+ATQ	0.7259
ATQ+RBV	1.243
NTZ	4.901
ATQ	2.04

【０１９８】

図２および表１の結果は、ＮＴＺ＋ＡＴＱの組み合わせが有意な相乗的抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス効果を示すことを示している。さらにいっそう驚くべきことは、ＮＴＺ、ＡＴＱおよびＲＢＶの３剤併用であるＡｎｔｉｃｏｖ－１が、任意の２剤併用レジメンまたは単剤治療レジメンと比較して、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対して極めて驚くべき有意な相乗的抗ウイルス効果を示し、優れたＥＣ$_{50}$レベルが達成され、抗ウイルス相乗効果が他の併用薬物レジメンよりも有意に優れていたことである。

【０１９９】

実施例５：Ａｎｔｉｃｏｖ－１の細胞毒性研究

【０２００】

Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞を９６ウェルプレートに播種し、５％ＣＯ２／３７℃のインキュベータ内で２４時間培養した。Ａｎｔｉｃｏｖ－１を９６ウェルプレートにそれぞれ、２０μＭ、１０μＭ、５μＭ、２．５μＭ、１．２５μＭ、０．６３μＭ、０．３１μＭおよび０．１６μＭの濃度で添加し、対照ウェルとしてＤＭＥＭ培地を添加した。同時に、ＤＭＥＭ培地を添加したが細胞を播種していないウェルをブランクウェルとして使用した。

２４時間後および４８時間後、各濃度でのＶｅｒｏ　Ｅ６細胞に対する細胞傷害効果（Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ　Ｅｆｆｅｃｔ）がそれぞれ観察された（結果をそれぞれ図３（ａ）、図３（ｂ）に示す）。結果は、２４時間または４８時間のインキュベーション後、少なくとも５μＭおよびそれ未満の濃度のＡｎｔｉｃｏｖ－１試験製品について明らかな細胞傷害は観察されず、Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞におけるＡｎｔｉｃｏｖ－１のＣＣ$_{50}$は≧５μＭであることを示している。

【０２０１】

７２時間のインキュベーション後、Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞に及ぼすＡｎｔｉｃｏｖ－１の細胞増殖抑制効果を試験した。９６ウェルプレートにＣＣＫ－８溶液１０μＬを添加し、１時間後にマイクロプレートリーダを使用して主波長４５０ｎｍでＯ．Ｄ．値を測定した。各濃度におけるＡｎｔｉｃｏｖ－１の細胞阻害率を算出したところ、Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞におけるＡｎｔｉｃｏｖ－１のＡＰ$_{50}$（５０％抗増殖効果の濃度）は１．９８８μＭであった。

【０２０２】

実施例６：ラットにおけるＡｎｔｉｃｏｖ－１錠剤のＰＫ

【０２０３】

実験薬物Ａｎｔｉｃｏｖ－１錠剤の仕様：錠剤当たりＮＴＺ１１１ｍｇ／ＡＴＱ１１１ｍｇ／ＲＢＶ３３ｍｇ。

【０２０４】

ラットにおける等価用量をヒトにおける臨床用量に従って変換し、５つの実験用量群を設計した（詳細については表２を参照されたい）。これらのうち、第４群は３錠の臨床投与に従って変換し、残りの実験群は４錠の臨床投与に従って変換した。

【表２】

表2 異なる実験群の投与量

群	投与量
第1群	ニタゾキサニド(NTZ、46.6mg/kg)
第2群	アトバコン(ATQ、46.6mg/kg)
第3群	リバビリン(RBV、13.9mg/kg)
第4群	NTZ(QX1A、35.0mg/kg)+ATQ(QX1C、35.0mg/kg)+RBV(QX1B、10.4mg/kg)
第5群	NTZ(QX1A、46.6mg/kg)+ATQ(QX1C、46.6mg/kg)+RBV(QX1B、13.9mg/kg)

【０２０５】

健常ＳＤラットに単回用量を投与し、血液採取計画に従って採血した。サンプル処理、分析およびデータ処理の後、各群の血漿濃度－時間曲線をそれぞれ描いた。ラットにおける各群の薬剤の薬物動態パラメータを、ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ　６．１ソフトウェアによって計算した。

【０２０６】

第１群、第４群および第５群における単回投与後のＮＴＺ血漿濃度の変化を図４に示す。４６．６ｍｇ／ｋｇの用量で単独で投与されたＮＴＺ（第１群）のＮＴＺ血漿濃度と、同じ用量で組み合わせて投与されたＮＴＺ（第５群）のＮＴＺ血漿濃度との間に明らかな差はない。経時的な血漿濃度の全体的な変化傾向に有意差はない。

【０２０７】

第２群、第４群および第５群における単回投与後のＡＴＱ血漿濃度の変化を図５に示す。経時的な血漿濃度の全体的な変化傾向に有意差はなく、その中でＡＴＱ血漿濃度は、ＡＴＱ単独投与の１６～２４時間後に減少傾向を示し、ＡＴＱ血漿濃度は、組み合わせ投与の１６～２４時間後に平坦または上昇傾向を示す。すべての実験群において、単独で投与されたＡＴＱの曝露レベル（ＡＵＣ$_{0～24h}$）は、同じ用量で組み合わせて投与された曝露レベルと同様であり、曝露レベルは、組み合わせ投与用量が減少するにつれて減少する。

【０２０８】

第３群、第４群および第５群における単回投与後のＲＢＶ血漿濃度の変化を図６に示す。ニタゾキサニドおよびアトバコンの結果と比較して、投与後０．５～４時間以内に、１３．９ｍｇ／ｋｇで単独で投与されたＲＢＶ血漿濃度（第３群）は、同じ用量で組み合わせて投与されたＲＢＶ血漿濃度（第５群）よりも高く、１０．４ｍｇ／ｋｇで組み合わせて投与されたＲＢＶ血漿濃度（第４群）よりも高い。すべての実験群において、単独で投与されたＲＢＶの曝露レベル（ＡＵＣ$_{0\sim24h}$）は、同じ用量での組み合わせ投与の曝露レベルよりもわずかに高く、曝露レベルは、組み合わせ投与の用量が減少するにつれてさらに減少した。

【０２０９】

全体として、ラットでのインビボＰＫ実験の結果は、３剤併用レジメンが、単独で投与された各有効成分のＰＫにほとんど影響を及ぼさず、各薬物の血漿濃度レベルは、単回投与の少なくとも４時間後にほぼ同じであり、組み合わせ投与は、単剤治療と比較して、１６時間後に特定の薬物（例えばＡＴＱ）の血漿濃度を維持する上で有利でさえあることを示している。

【０２１０】

抗ウイルス薬物の有効性を評価するために、主に薬物のウイルス阻害活性（ＥＣ$_{50}$）と血漿濃度がＥＣ$_{50}$に達し得るかどうかとを比較することによっても測定される。血漿濃度がＥＣ$_{50}$よりもはるかに高い場合、それは薬物の抗ウイルス臨床効果が期待できることを意味する。薬物の血漿濃度がＥＣ$_{50}$に達することができない場合、ＥＣ$_{50}$値がいくら低くても、臨床的意義はない。現在開発中または承認されている抗新型コロナウイルス薬（Ｐｆｉｚｅｒ社のパキロビッドおよびＭｅｒｃｋ社のモルヌピラビル）と比較して、Ａｎｔｉｃｏｖ－１には多くの利点がある。抗新型コロナウイルスの効果における明らかな利点を以下の表３に示す。本発明の抗コロナウイルス薬の有効成分は、良好な薬物動態特性を有し、薬物を服用した後、血漿濃度は、パキロビッドまたはモルヌピラビルよりもはるかに高い数十倍の新型コロナウイルス阻害の有効量を超え続けることができる。

【表３】

表3. Anticov－1と他の薬物との間の抗SARS－CoV－2活性の比較

薬物名	EC_{50}(μM)	血漿濃度(μM)	血漿濃度/EC_{50}
パキロビッド[a]	0.074-4.48*	>1.13	>15.3
モルヌピラビル[b]	0.32-2.03	2.09	1.03-6.53
本発明の抗コロナウイルス薬物	0.47	>30	>63.8

ａ．Ｏｗｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０２１；＊ｐ－糖タンパク質阻害剤ＣＰ－１００３５６と組み合わせたプロテアーゼ阻害剤ＰＦ－０７３２１３３２のＥＣ$_{50}$は０．０７４μＭであり、単独投与したＰＦ－０７３２１３３２のＥＣ$_{50}$は４．４８μＭである

ｂ．ラゲブリオの製品特性のまとめ

【０２１１】

実施例７：抗炎症試験：ヒト血液細胞におけるＳＴＡＴ３のＩＬ－６媒介活性化の遮断

【０２１２】

Ａｎｔｉｃｏｖ－１をヒト骨髄腫細胞Ｕ２６６で共インキュベートし、ＩＬ－６を使用して過剰な炎症を誘導し、ｐＳＴＡＴ３およびＳＴＡＴ３の発現を測定した。

【０２１３】

試験結果を図８に示すが、Ａｎｔｉｃｏｖ－１により処置されたＵ２６６細胞のリン酸化ＳＴＡＴ３（ｐＳＴＡＴ３）レベルは、ＩＬ－６により誘導されない対照群のレベルと同様またはそれ未満である；Ａｎｔｉｃｏｖ－１処置なしでＩＬ－６によって直接誘導されたＵ２６６細胞におけるｐＳＴＡＴ３の発現レベルと比較して、前者におけるｐＳＴＡ

Ｔ３の発現レベルは、３時間後および６時間後に後者におけるｐＳＴＡＴ３の発現レベルの約４分の１にすぎない。結果は、Ａｎｔｉｃｏｖ－１がＳＴＡＴ３の活性化を有意に阻害し、それによって炎症性ストームを阻害できることを示唆している。

【０２１４】

実施例８：抗炎症試験：ＩＬ－６によって媒介されるヒト血液細胞におけるＴＮＦ－αの放出を遮断する

【０２１５】

Ａｎｔｉｃｏｖ－１をヒト骨髄腫細胞Ｕ２６６で共インキュベートした後、ＩＬ－６を使用して過剰な炎症を誘導し、ＴＮＦ－αの発現を決定した。

【０２１６】

試験結果を図９に示す。Ａｎｔｉｃｏｖ－１で２時間処置した細胞におけるＴＮＦ－αの発現は、ＩＬ－６誘導のない対照群の発現と著しくは異ならないか、またはそれよりも低い。しかしながら、Ａｎｔｉｃｏｖ－１で処置しなかった細胞における３時間および６時間でのＴＮＦ－αの発現レベルは、Ａｎｔｉｃｏｖ－１処置後のＴＮＦ－αの発現レベルのそれぞれ約３倍および４倍である。結果は、Ａｎｔｉｃｏｖ－１が炎症性因子の放出を有意に阻害することができ、炎症性ストームを効果的に阻害できることを証明している。

【０２１７】

実施例９：広域スペクトル新型コロナウイルス株に対するＡｎｔｉｃｏｖ－１の阻害活性

【０２１８】

主な流行性新型コロナウイルス株に対するＡｎｔｉｃｏｖ－１の阻害活性を評価するために、Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞を５０００細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種し、一晩培養した。Ａｎｔｉｃｏｖ－１を２０μＭ、１０μＭ、５μＭ、２．５μＭ、１．２５μＭ、０．６３μＭ、０．３１μＭおよび０．１６μＭの濃度で９６ウェルプレートに添加し、それぞれ２時間インキュベートする。その後、１００μＬの野生株ＷＩＶ０４、ベータ変異体、デルタ変異体またはオミクロン変異体毒素（各株の合計１００　ＴＣＩＤ$_{50}$）をそれぞれ添加して、２時間感染させた（ＤＭＥＭ培地をウイルスなしのブランク対照ウェルに添加した）。２時間後、ウイルス－薬物混合物を除去し、薬物含有培地をインキュベーションのために再添加した。７２時間後、細胞上清を回収した。細胞プレートをＰＢＳで２回洗浄し、４％パラホルムアルデヒドに浸し、固定した。細胞上清を回収し、逆転写リアルタイム定量ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）のためにウイルスＲＮＡを抽出した。異なる濃度での各ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２株に対するＡｎｔｉｃｏｖ－１の阻害率を計算し、阻害率および薬物濃度の用量－応答曲線をＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　６ソフトウェアによって処理および描画し、結果を図１０に示す。

【０２１９】

結果は、０．６３μＭの濃度で、Ａｎｔｉｃｏｖ－１がオミクロン株およびデルタ株に対して＞９５％の阻害率を有し、ベータ株およびＷＩＶ０４株に対する阻害率がそれぞれ７８．５７％および８７．９７％であることを示した。１．２５μＭの濃度で、Ａｎｔｉｃｏｖ－１は、４株すべてに対して＞９９％の阻害率を達成する。Ａｎｔｉｃｏｖ－１は、すべての主要な流行性ウイルス株、特に現在の主要な流行性オミクロン株に対して強い阻害効果を有し、デルタ株および野生型よりも高い阻害活性さえ有する。本発明の医薬組成物または併用薬物レジメンは、広域スペクトル抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２特異的治療効果を有することが改めて証明される。

【０２２０】

選択指数

【０２２１】

Ｖｅｒｏ　Ｅ６細胞におけるＡｎｔｉｃｏｖ－１試験サンプルＣＣ$_{50}$および抗４種ウイルス株のＥＣ$_{50}$によれば、Ａｎｔｉｃｏｖ－１抗４種ウイルス株の選択指数（ＳＩ）をそれぞれ算出することができ、その結果は表４のとおりである。

【０２２２】
【表４】
表４：Vero E6細胞における４種のSARS－CoV－２株に対するAnticov－１のSI

株	CC_{50}(μM)	EC_{50}(μM)	SI=CC_{50}/EC_{50}
WIV04	≧5	0.4173	≧11.98
オミクロン		0.3330	≧15.02
デルタ		0.3529	≧14.17
ベータ		0.2196	≧22.77

【０２２３】
結果は、Ａｎｔｉｃｏｖ－１が異なる新型コロナウイルス変異体株に対して広い安全性治療指数を有することを示しており、その臨床使用がより広い安全性範囲を有することを示唆している。
【図面】
【図１】

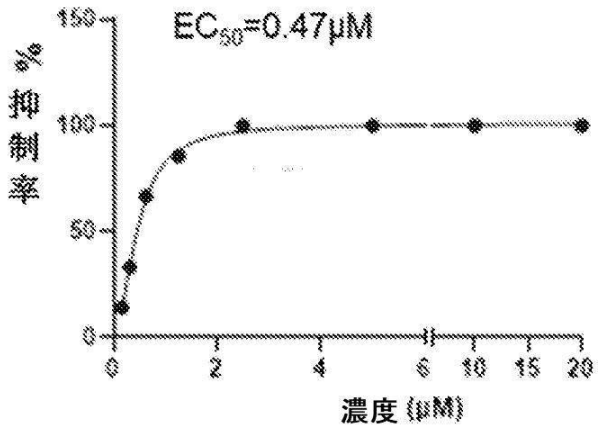


図 1

【図２】

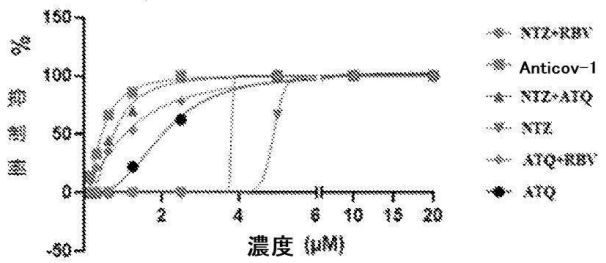


図 2

【図３】

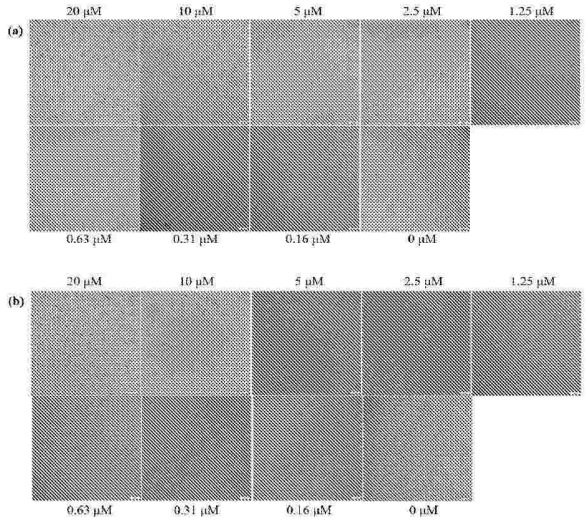


図 3

【図４】

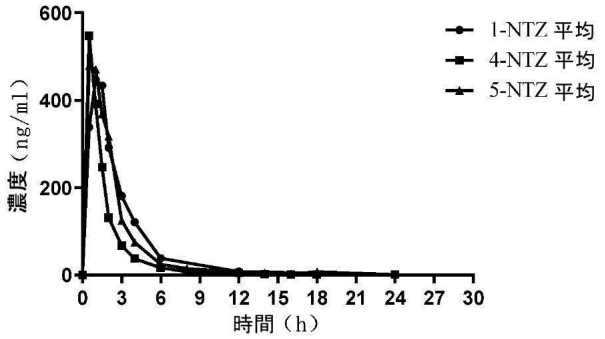


図 4

【図５】

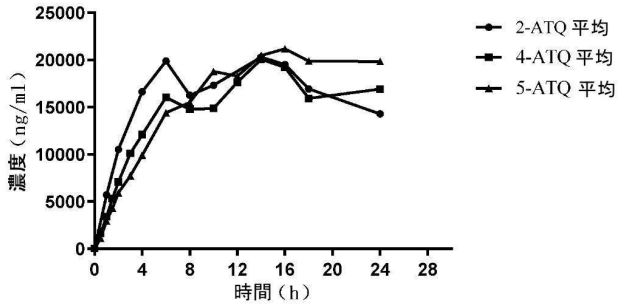


図 5

【図６】

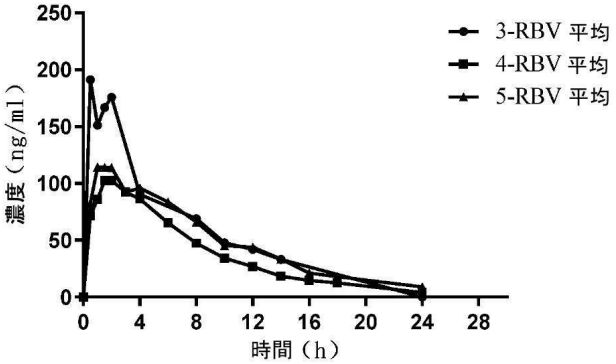


図 6

【図７】

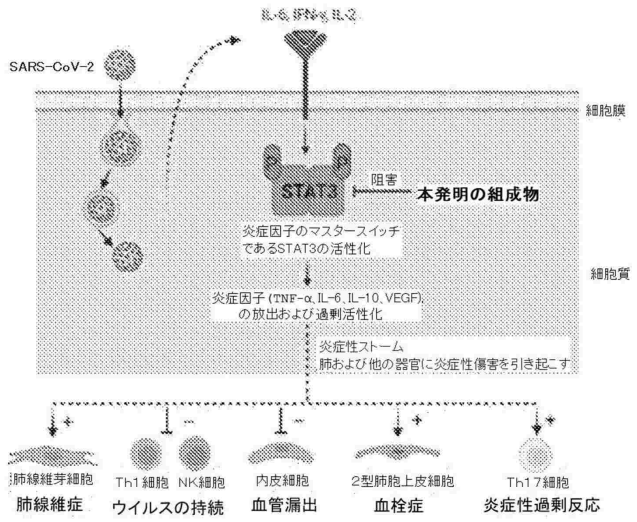


図 7

【図８】

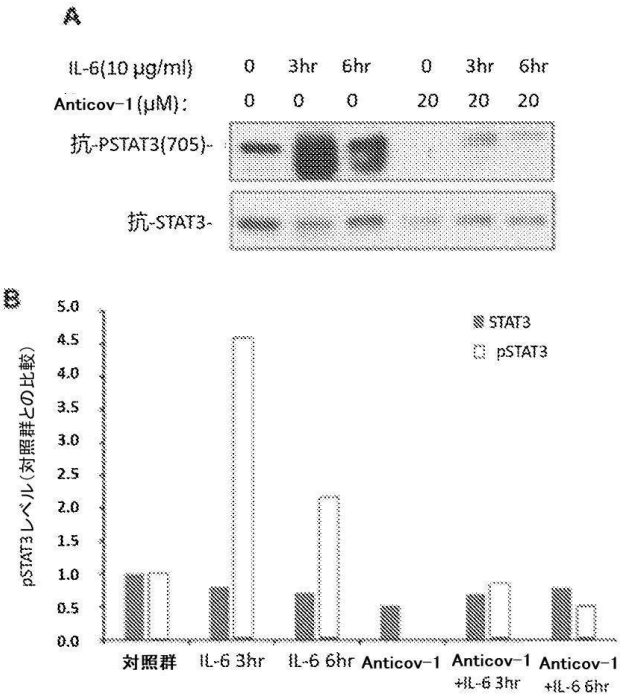


図 8

【図９】

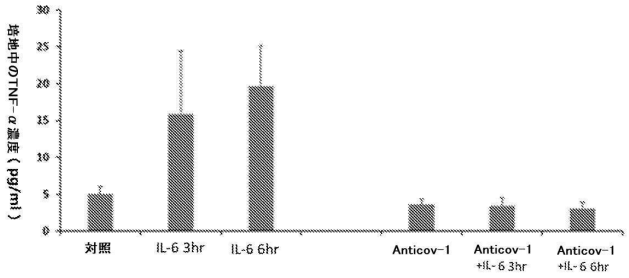


図 9

【図１０】

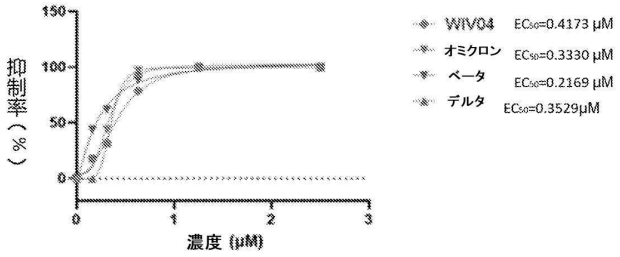


図 10

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/119159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/625(2006.01)i; A61K 31/122(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61K 31/7056(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i

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)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, CAPLUS, DWPI, ENTXTC, CNABS, CJFD, CNKI, EMBASE, MEDLINE: 硝唑尼特, 替唑尼特, 阿托伐醌, 利巴韦林, Nitazoxanide, NTX, NTZ, Atovaquone, Acuvel, Mepron, Wellvone, ribavirin, virazol, 55981-09-4, 173913-47-4, 95233-18-4, 36791-04-5

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020214716 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 22 October 2020 (2020-10-22) description, paragraphs [0187] and [0191]	1-3, 19, 20, 23, 24, 28, 29, 33, 37-42
A	CN 107105660 A (ROMARK LABORATORIES, L.C.) 29 August 2017 (2017-08-29) entire document	1-51
A	GUEDES, I. A. et al. "Drug design and repurposing with DockThor-VS web server focusing on SARS-CoV-2 therapeutic targets and their non-synonym variants" *Scientific Reports,* Vol. 11, No. 1, 31 March 2021 (2021-03-31), ISSN: 2045-2322, pp. 1-20	1-51
A	AL-HORANI, R. A. et al. "Potential anti-SARS-CoV-2 therapeutics that target the post-entry stages of the viral life cycle: a comprehensive review" *Viruses,* Vol. 12, No. 10, 26 September 2020 (2020-09-26), ISSN: 1999-4915, pp. 1-42	1-51

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 November 2022	**25 November 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/119159

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MURATOV, E. N. et al. "Viribus unitis: drug combinations as a treatment against COVID-19" *ChemRxiv*, 31 May 2020 (2020-05-31), ISSN: 2573-2293, pp. 1-13	1-51

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/119159

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **8-18和43-51**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 8-18 and 43-51 relate to a method for treating coronavirus-related diseases, belong to disease treatment methods, and do not comply with PCT Rule 39.1(iv). The present report relates to performing a search on the basis that the title of the subject matter of the above claims is a pharmaceutical use.

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).

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/119159

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020214716 A1	22 October 2020	US 2020345699 A1	05 November 2020
		AR 118707 A1	27 October 2021
		EP 3955921 A1	23 February 2022
		TW 202104210 A	01 February 2021
CN 107105660 A	29 August 2017	EP 3217795 A1	20 September 2017
		EA 201790847 A1	30 November 2017
		BR 112017009651 A2	19 December 2017
		US 2019040026 A1	07 February 2019
		CA 2967333 A1	19 May 2016
		US 2019276417 A1	12 September 2019
		TW 201619142 A	01 June 2016
		IL 252153 D0	31 July 2017
		JP 2017537977 A	21 December 2017
		CO 2017005038 A2	20 September 2017
		MX 2017006083 A	08 November 2017
		US 2017334868 A1	23 November 2017
		KR 20170081228 A	11 July 2017
		ZA 201703507 B	31 July 2019
		WO 2016077420 A1	19 May 2016
		AU 2015346413 A1	25 May 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/119159

A. 主题的分类

A61K 31/625(2006.01)i; A61K 31/122(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61K 31/7056(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT, CAPLUS, DWPI, ENTXTC, CNABS, CJFD, CNKI, EMBASE, MEDLINE: 硝唑尼特, 替唑尼特, 阿托伐醌, 利巴韦林, Nitazoxanide, NTX, NTZ, Atovaquone, Acuvel, Mepron, Wellvone, ribavirin, virazol, 55981-09-4, 173913-47-4, 95233-18-4, 36791-04-5

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2020214716 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2020年10月22日 (2020-10-22) 说明书[0187]、[0191]段	1-3、19、20、23、24、28、29、33、37-42
A	CN 107105660 A (罗马克实验室有限公司) 2017年8月29日 (2017-08-29) 全文	1-51
A	GUEDES, I.A. 等. "Drug design and repurposing with DockThor-VS web server focusing on SARS-CoV-2 therapeutic targets and their non-synonym variants" 《Scientific Reports》, 第11卷, 第1期, 2021年3月31日 (2021-03-31), ISSN: 2045-2322, 第1-20页	1-51
A	AL-HORANI R.A.等. "Potential anti-SARS-CoV-2 therapeutics that target the post-entry stages of the viral life cycle: a comprehensive review" 《Viruses》, 第12卷, 第10期, 2020年9月26日 (2020-09-26), ISSN: 1999-4915, 第1-42页	1-51

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年11月2日	2022年11月25日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 卞志家 电话号码 (86-10)-53961895

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/119159

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	MURATOV, E. N. 等. "Viribus unitis: drug combinations as a treatment against COVID-19" 《ChemRxiv》, 2020年5月31日 (2020-05-31), ISSN: 2573-2293, 第1-13页	1-51

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/119159

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 8-18和43-51
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求8-18、43-51涉及冠状病毒相关疾病的治疗方法，属于疾病的治疗方法，不符合PCT实施细则39.1(iv)的规定。本检索报告在上述权利要求的主题名称为制药用途的基础上进行检索。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/119159

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2020214716	A1	2020年10月22日	US	2020345699	A1	2020年11月5日
				AR	118707	A1	2021年10月27日
				EP	3955921	A1	2022年2月23日
				TW	202104210	A	2021年2月1日
CN	107105660	A	2017年8月29日	EP	3217795	A1	2017年9月20日
				EA	201790847	A1	2017年11月30日
				BR	112017009651	A2	2017年12月19日
				US	2019040026	A1	2019年2月7日
				CA	2967333	A1	2016年5月19日
				US	2019276417	A1	2019年9月12日
				TW	201619142	A	2016年6月1日
				IL	252153	D0	2017年7月31日
				JP	2017537977	A	2017年12月21日
				CO	2017005038	A2	2017年9月20日
				MX	2017006083	A	2017年11月8日
				US	2017334868	A1	2017年11月23日
				KR	20170081228	A	2017年7月11日
				ZA	201703507	B	2019年7月31日
				WO	2016077420	A1	2016年5月19日
				AU	2015346413	A1	2017年5月25日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*9/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*47/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20	
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10	
Ａ６１Ｋ	*47/38 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/36 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ	*47/32 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ	*47/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/24	
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*47/14 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｋ	*31/7056(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7056	

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

弁護士　山本 健策

(72)発明者　リー， チャン ジェイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２０６２， ノーウッド， プロビデンス ハイウェイ ３３３

Ｆターム（参考）
4C076 AA12 AA22 AA24 AA36 AA53 AA93 BB01 BB11 CC04 DD41 DD45 DD46 DD55 DD63 DD66 EE06 EE16 EE23 EE31 EE32 EE38 EE49 FF04 FF05 FF06 FF09 FF15 FF16 FF43
4C086 AA01 AA02 BC82 EA16 MA03 MA05 MA13 MA23 MA35 MA37 MA52 MA66 NA05 NA14 ZB11 ZB33 ZC75
4C206 AA01 AA02 CB27 KA01 MA03 MA05 MA33 MA43 MA55 MA57 MA72 MA86 NA05 NA14 ZB11 ZB33 ZC75