

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B1)

(11)特許番号

特許第7273455号
(P7273455)

(45)発行日 令和5年5月15日(2023.5.15)

(24)登録日 令和5年5月2日(2023.5.2)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

請求項の数 8 (全57頁)

(21)出願番号 特願2023-511553(P2023-511553)

(86)(22)出願日 令和5年1月18日(2023.1.18)

(86)国際出願番号 PCT/JP2023/001243

審査請求日 令和5年3月17日(2023.3.17)

(31)優先権主張番号 特願2022-6725(P2022-6725)

(32)優先日 令和4年1月19日(2022.1.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(31)優先権主張番号 特願2022-12386(P2022-12386)

(32)優先日 令和4年1月28日(2022.1.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(31)優先権主張番号 特願2022-17132(P2022-17132)

(32)優先日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(74)代理人 100113789

弁理士 杉田 健一

(74)代理人 100209598

弁理士 渡部 秀昭

(74)代理人 100219841

弁理士 落合 綾子

(72)発明者 清水 亮輔

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 松尾 裕美子

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

最終頁に続く

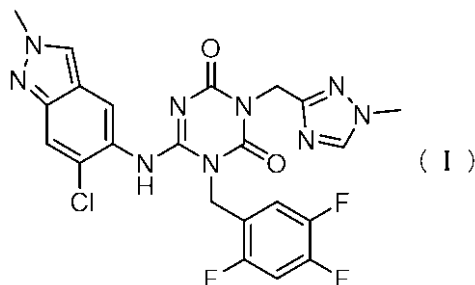
(54)【発明の名称】 新型コロナウイルス感染症治療用医薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



10

で示される化合物およびフマル酸を含む複合体を有効成分として含有し、1日あたりの該有効成分中の式(I)で示される化合物の投与量が、20mg~2000mgである、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を治療するための、医薬組成物。

【請求項2】

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の罹患者が、無症状者、軽症または中等症Iに分類される罹患者である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】

20

新型コロナウイルス感染症（C O V I D - 1 9）の罹病期間を短縮するために用いられる、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

S A R S - C o V - 2 のウイルス増殖を阻害するために用いられる、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

治療 1 日目の該有効成分中の式（I）で示される化合物の投与量が 3 7 5 m g であり、治療 2 日目から治療 5 日目の該有効成分中の式（I）で示される化合物の投与量がそれぞれ 1 2 5 m g である、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

治療 1 日目の該有効成分中の式（I）で示される化合物の投与量が 7 5 0 m g であり、治療 2 日目から治療 5 日目の該有効成分中の式（I）で示される化合物の投与量がそれぞれ 2 5 0 m g である、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 7】

1 日に 1 回投与される、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

経口投与剤である、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、コロナウイルス 3 C L プロテアーゼが関与する疾患の治療に関する。特に、新型コロナウイルス感染症（C O V I D - 1 9）を治療するための、コロナウイルス 3 C L プロテアーゼ阻害剤を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

1960年代以降2018年までに6種類のコロナウイルスが報告されてきた。そのうちの4種類(OC43、229E、NL63及びHKU1)による症状は通常の風邪症状や胃腸症状といった軽症のものであるが、2002～2003年にアジアやカナダで発生したsevere acute respiratory syndrome coronavirus(SARS-CoV)による感染症及び2012年以降に中東地域で発生しているMiddle East respiratory syndrome coronavirus(MERS-CoV)による感染症は、人獣共通感染症であり、高い感染性とヒトでの高い致死性があることから公共衛生上の重大な懸念を引き起こしている（非特許文献1）。

2019年12月、中華人民共和国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が数カ所で集団発生していることが報告された。疫学調査の結果、この肺炎がSARS-CoV-2によって発症していることが確認された（非特許文献1）。

SARS-CoV-2は、その外殻表面にあるスパイクタンパク質が標的である宿主細胞の細胞膜表面に発現するアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)に特異的に結合することで、宿主細胞へと侵入する。ACE2は鼻粘膜上皮細胞、肺胞上皮細胞、小腸の上皮細胞などに発現している（非特許文献2）。

SARS-CoV-2による感染症はCOVID-19と命名され、世界保健機関(WHO)は、2020年1月30日、COVID-19について、「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」を宣言した。その後、世界的な感染拡大の状況、重症度などから2020年3月11日、COVID-19をパンデミック(世界的な大流行)とみなせると表明した（非特許文献3）。SARS-CoV-2は、当初、動物からヒトへのみ感染すると考えられていたが、有症感染者からヒトへ感染することに加えて、無症状や未発症の感染者からヒトへ感染することも明らかになっている（非特許文献1）。

COVID-19の主な症状は発熱、咳、鼻水、鼻詰まり、喉の痛み、筋肉痛、下痢など風邪と同様の症状が多く、加えて味覚や嗅覚が無くなるなどの症状も報告されている。若年層は重症化する割合が低いが、高齢や心血管系疾患、呼吸器疾患、腎疾患、糖尿病、肥満、免疫不全症などを有するハイリスク患者では重症化しやすく、急速に肺炎が進行し、息

10

20

30

40

50

切れ、呼吸困難などに陥り、酸素吸入やさらには人工呼吸器や体外式膜型人工肺(ECMO)による治療が必要となることもある。血栓塞栓症もCOVID-19による重症化の特徴であり、死亡率は高い。そのため、世界各国で医療体制の逼迫や崩壊を引き起こしている(非特許文献1)。

2021年12月、累計感染者数(死亡者数)は、本邦で1,700,000例(18,000例)以上、世界では276,000,000例(5,300,000例)以上、223カ国・地域に広がった。感染者数が30万例を超えたとして報告のあった国は60カ国に上っている(非特許文献4)。

2021年12月現在、ワクチン接種が世界中で進んでいるが、感染力や病原性の上昇、免疫回避を起こすようなスパイクタンパク質変異株も認められており、今後も問題となる可能性がある。COVID-19治療薬として本邦では直接作用型抗ウイルス剤であるレムデシビル、免疫調整薬・免疫抑制薬であるデキサメタゾン及びバリシチニブ、抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体であるカシリビマブ及びイムデビマブ、ならびにソトロビマブ、RNAプロテアーゼ阻害剤であるモルヌピラビルが承認されているが、感染拡大の終息の目途はたっており、新たな治療薬の開発が望まれている。

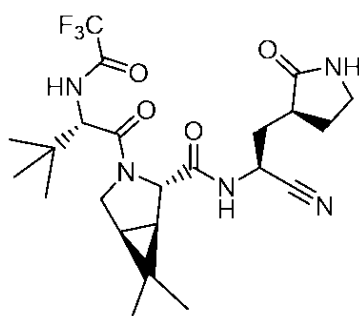
【0003】

2021年11月、Pfizer社のホームページにおいて、PAXLOVID(TM)(PF-07321332;リトナビル)は、成人のハイリスク患者において、プラセボと比較して入院または死亡のリスクを89%減少させたことが報告された(非特許文献5)。

さらに、2021年12月、PAXLOVID(TM)は米国で緊急使用許可が承認され、2022年2月10日、パキロビッド(登録商標)パックが日本で特例承認された。

PAXLOVID(TM)(PF-07321332)の構造式は以下に示す通りで、本発明化合物とは化学構造が異なる(非特許文献6)。

【化1】



【0004】

2021年11月29日、3CLプロテアーゼを標的とした、S-217622の非臨床試験結果およびその化学構造式が公表された。また、日本人健康成人を対象とした単回投与用量漸増試験において、良好な安全性・忍容性が確認されたことが公表された。しかしながら、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)感染者に対する治療効果およびその用法用量については、何ら開示されていない(非特許文献7)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【文献】J Clin Med 2020;9:1225

J Pathol 2004;203:631-7

World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. [2021年12月19日検索]、インターネット<URL:https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 5 October 2020. [2022年12月19日検索]、インターネット<https://covid19.wh

o.int/>

"Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk Of Hospitalization Or Death By 89% In Interim Analysis Of Phase 2/3 EPIC-HR Study", [online]、2021年11月5日、Pfizer Press Release、[2022年9月21日検索]、インターネット<URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>>

261st Am Chem Soc (ACS) Natl Meet・2021-04-05 / 2021-04-16・Virtual, N/A・Abst 243

AIMECS 2021 (AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2021)、オンラインシンポジウム、2021年11月29日～12月2日

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の課題は、優れたコロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有し、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を治療するための医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

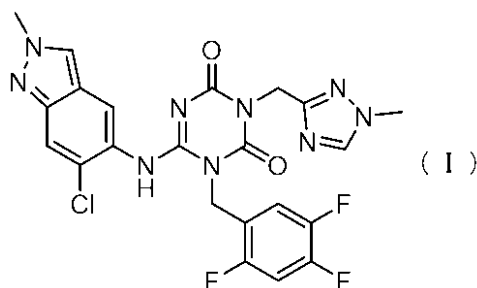
本発明者らは、前記課題を解決するために検討を重ねた結果、非特許文献7に記載のコロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害剤が、特定の用法用量でヒトに投与されることにより、NOAEL（No observable adverse effect level；無毒性量）を超えることなく、有効な血中濃度を維持し、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療に有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

本発明は、以下の（1）～（36）に関する。

（1）式（I）：

【化2】



で示される化合物およびフマル酸を含む複合体を有効成分として含有する、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を治療するための、医薬組成物。

（2）新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の罹患者が、無症状者、軽症または中等症Iに分類される罹患者である、上記項目（1）記載の医薬組成物。

（3）新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の罹病期間を短縮するために用いられる、上記項目（1）または（2）記載の医薬組成物。

（4）SARS-CoV-2のウイルス増殖を阻害するために用いられる、上記項目（1）～（3）のいずれかに記載の医薬組成物。

（5）前記医薬組成物の1日あたりの該有効成分の投与量が、20mg～2000mgである、上記項目（1）～（4）のいずれかに記載の医薬組成物。

（6）治療1日目の該有効成分の投与量が375mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ125mgである、上記項目（1）～（5）のいずれかに記載の医薬組成物。

(7) 治療1日目の該有効成分の投与量が750mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ250mgである、上記項目(1)～(5)のいずれかに記載の医薬組成物。

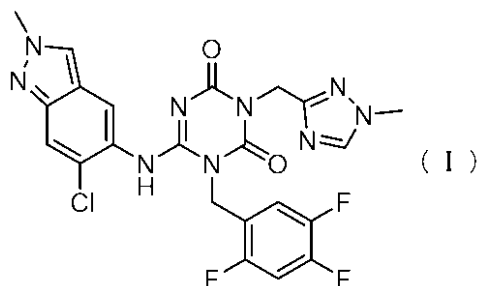
(8) 1日に1回投与される、上記項目(1)～(7)のいずれかに記載の医薬組成物。

(9) 経口投与剤である、上記項目(1)～(8)のいずれかに記載の医薬組成物。

【0009】

(10) 有効成分である式(I)：

【化3】



10

で示される化合物およびフマル酸を含む複合体の有効量を、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の治療を必要とする個体に投与する工程を含む、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の治療方法。

20

(11) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の罹患者が、無症状者、軽症または中等症Iに分類される罹患者である、上記項目(10)記載の治療方法。

(12) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の罹病期間を短縮するために用いられる、上記項目(10)または(11)記載の治療方法。

(13) SARS-CoV-2のウイルス増殖を阻害するために用いられる、上記項目(10)～(12)のいずれかに記載の治療方法。

(14) 1日あたりの該有効成分の投与量が、20mg～2000mgである、上記項目(10)～(13)のいずれかに記載の治療方法。

(15) 治療1日目の該有効成分の投与量が375mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ125mgである、上記項目(10)～(14)のいずれかに記載の治療方法。

30

(16) 治療1日目の該有効成分の投与量が750mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ250mgである、上記項目(10)～(14)のいずれかに記載の治療方法。

(17) 1日に1回投与される、上記項目(10)～(16)のいずれかに記載の治療方法。

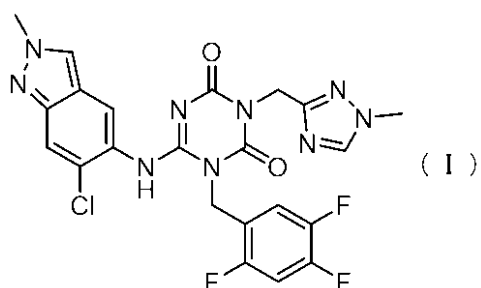
(18) 経口投与剤である、上記項目(10)～(17)のいずれかに記載の治療方法。

【0010】

(19) 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)治療用医薬を製造するための、有効成分である式(I)：

40

【化4】



50

で示される化合物およびフマル酸を含む複合体の使用。

(20) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の罹患者が、無症状者、軽症または中等症Ⅰに分類される罹患者である、上記項目 (19) 記載の使用。

(21) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の罹病期間を短縮するために用いられる、上記項目 (19) または (20) 記載の使用。

(22) SARS-CoV-2 のウイルス増殖を阻害するために用いられる、上記項目 (19) ～ (21) のいずれかに記載の使用。

(23) 1日あたりの該有効成分の投与量が、20mg～2000mgである、上記項目 (19) ～ (22) のいずれかに記載の使用。

(24) 治療1日目の該有効成分の投与量が375mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ125mgである、上記項目 (19) ～ (23) のいずれかに記載の使用。

(25) 治療1日目の該有効成分の投与量が750mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ250mgである、上記項目 (19) ～ (23) のいずれかに記載の使用。

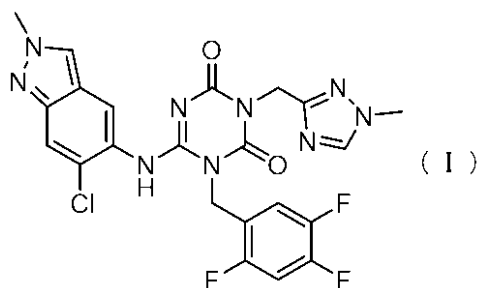
(26) 1日に1回投与される、上記項目 (19) ～ (25) のいずれかに記載の使用。

(27) 経口投与剤である、上記項目 (19) ～ (26) のいずれかに記載の使用。

【0011】

(28) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療のために使用する、有効成分である式 (I) :

【化5】



で示される化合物およびフマル酸を含む複合体。

(29) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の罹患者が、無症状者、軽症または中等症Ⅰに分類される罹患者である、上記項目 (28) 記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(30) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の罹病期間を短縮するために用いられる、上記項目 (28) または (29) 記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(31) SARS-CoV-2 のウイルス増殖を阻害するために用いられる、上記項目 (28) ～ (30) のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(32) 1日あたりの該有効成分の投与量が、20mg～2000mgである、上記項目 (28) ～ (31) のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(33) 治療1日目の該有効成分の投与量が375mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ125mgである、上記項目 (28) ～ (32) のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(34) 治療1日目の該有効成分の投与量が750mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ250mgである、上記項目 (28) ～ (32) のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(35) 1日に1回投与される、上記項目 (28) ～ (34) のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(36) 経口投与剤である、上記項目 (28) ～ (35) のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

【0012】

また、本発明は、以下の(1')～(10')に関する。

(1') 治療1日目の該有効成分の投与量が375mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ125mgである、上記項目(28)～(32)のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(2') 治療1日目の該有効成分の投与量が250mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ125mgである、上記項目(28)～(32)のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(3') 治療1日目の該有効成分の投与量が250mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ100mgである、上記項目(28)～(32)のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

10

(4') 治療1日目の該有効成分の投与量が125mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ75mgである、上記項目(28)～(32)のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(5') 治療1日目の該有効成分の投与量が150mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ75mgである、上記項目(28)～(32)のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(6') 治療1日目の該有効成分の投与量が75mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ50mgである、上記項目(28)～(32)のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

20

(7') 治療1日目の該有効成分の投与量が100mgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ50mgである、上記項目(28)～(32)のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(8') 治療1日目の該有効成分の投与量が6mg/kgであり、治療2日目から治療5日目の該有効成分の投与量がそれぞれ3mg/kgである、上記項目(28)～(32)のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(9') 1日に1回投与される、上記項目(1')～(8')のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

(10') 経口投与剤である、上記項目(1')～(9')のいずれかに記載の化合物およびフマル酸を含む複合体。

30

【発明の効果】

【0013】

本発明の医薬組成物に含有される式(I)で示される化合物およびフマル酸を含む複合体は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の治療に有効であるという優れた効果を奏するものである。また、本発明の医薬組成物に含有される式(I)で示される化合物およびフマル酸を含む複合体は、特定の用法用量でヒトに投与することにより、NOAELを超えることなく、有効な血中濃度を維持することができ、安全性の高い薬剤である。

【図面の簡単な説明】

【0014】

40

【図1】式(I)で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶(Form I)の粉末X線回折パターンを示す。横軸は $2\theta(^{\circ})$ で、縦軸は強度(Count)を表す。

【図2】式(I)で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶(Form I)の非対称単位中の構造図を示す。

【図3】各種用量における血漿中薬物濃度推移のシミュレーションを示す。縦軸はシミュレートされた血漿中の薬物濃度を表す。横軸は薬物の初回投与からの経過時間を表す。

【図4】Phase 2a Partの軽症/中等症及び無症候のSARS-CoV-2感染者(Modified intention-to-treat population [MITT] 集団)での各時点におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量を示す。縦軸はウイルス力価のベースラインからの変化量($\log_{10}(TCID_{50}/mL)$)、横軸は評

50

価時点を示す。

【図5】Phase 2a Partの軽症／中等症及び無症候のSARS-CoV-2感染者 (mITT集団) におけるSARS-CoV-2ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を示す。縦軸はSARS-CoV-2ウイルス力価陰性者の割合 (単位: %) を示す。横軸は治療開始からの時間 (単位: 時間) を示す。

【図6】Phase 2a Partの軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者 (Intention-to-treat population [ITT] 集団) での各時点におけるCOVID-19の12症状合計スコアのベースラインからの変化量を示す。縦軸はCOVID-19の12症状合計スコアのベースラインからの変化量を示す。横軸は投与開始からの日数を示す。

【図7】Phase 3 Partの軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) における、COVID-19の5症状が快復するまでの時間を示す。縦軸はCOVID-19の5症状が快復した被験者の割合 (単位: %) を示す。横軸は治療開始からの時間 (単位: 時間) を示す。

10

【図8】Phase 3 Partの軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団) における、COVID-19の5症状が快復するまでの時間を示す。縦軸はCOVID-19の5症状が快復した被験者の割合 (単位: %) を示す。横軸は治療開始からの時間 (単位: 時間) を示す。

【図9】Phase 3 Partの軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (mITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) における、ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を示す。縦軸はSARS-CoV-2ウイルス力価陰性者の割合 (単位: %) を示す。横軸は治療開始からの時間 (単位: 時間) を示す。

20

【図10】Phase 3 Partの軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (mITT集団) における、ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を示す。縦軸はSARS-CoV-2ウイルス力価陰性者の割合 (単位: %) を示す。横軸は治療開始からの時間 (単位: 時間) を示す。

【図11】Phase 3 Partの軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) における、COVID-19の12症状が快復するまでの時間を示す。縦軸はCOVID-19の12症状が快復した被験者の割合 (単位: %) を示す。横軸は治療開始からの時間 (単位: 時間) を示す。

30

【図12】Phase 3 Partの軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) における、COVID-19の14症状が快復するまでの時間を示す。縦軸はCOVID-19の14症状が快復した被験者の割合 (単位: %) を示す。横軸は治療開始からの時間 (単位: 時間) を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

40

【0016】

以下、本発明について実施形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞 (例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など) は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。

また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当記分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する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。矛盾する場合、本明細書

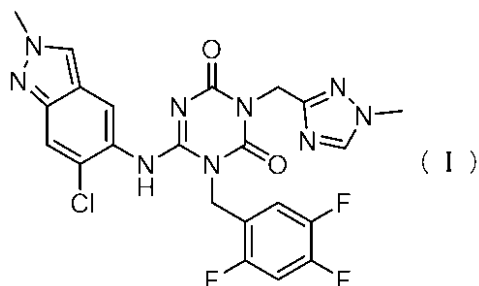
50

(定義を含めて)が優先する。

【0017】

本発明の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を治療するための医薬組成物は、有効成分として、式（I）：

【化6】



10

で示される化合物およびフマル酸を含む複合体を含有する医薬組成物であることを特徴とする。なお、本明細書において、本発明の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を治療するための医薬組成物を、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療剤とも言う。

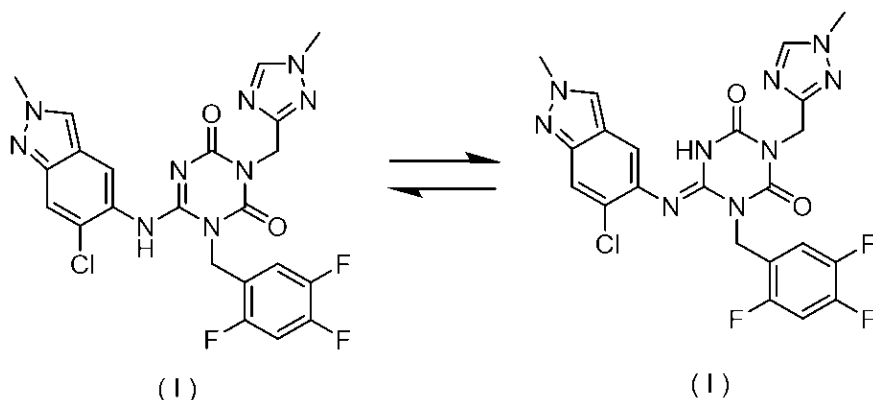
【0018】

式（I）で示される化合物は、(6E)-6-[(6-chloro-2-methyl-2H-indazol-5-yl)imino]-3-[(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1-[(2,4,5-trifluorophenyl)methyl]-1,3,5-

20

triazinane-2,4-dioneであり、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有する。また、式（I）で示される化合物は、以下のような互変異性体を包含する。

【化7】



30

【0019】

式（I）で示される化合物およびフマル酸を含む複合体は、溶媒和物（例えば、水和物等）、共結晶および／または包接化合物を形成する場合があります、本明細書中ではそれらを「複合体」と記載する。

40

【0020】

本明細書中で用いる「共結晶」とは、カウンター分子が同一結晶格子内に規則的に配列することを意味し、任意の数のカウンター分子を含んでも良い。また、共結晶とは、化合物とカウンター分子との分子間相互作用が、水素結合、ファンデルワールス力などの、非共有結合性かつ非イオン性の化学的相互作用を介するものをいう。

例えば、式（I）で示される化合物の共結晶としては、式（I）で示される化合物とカウンター分子からなり、任意の数のカウンター分子を含んでも良い。好ましくは、式（I）で示される化合物とフマル酸からなり、任意の数のフマル酸を含んでも良い。さらに好ましくは、式（I）で示される化合物およびフマル酸が1：1のモル比の共結晶である。

50

共結晶は、化合物が本質的に無電荷または中性のままであるという点で、塩と区別される。

共結晶は、カウンター分子が水もしくは溶媒ではないという点で水和物または溶媒和物と区別される。

【0021】

本明細書中で用いる「結晶」とは、構成する原子、イオン、分子などが三次元的に規則正しく配列した固体を意味し、そのような規則正しい内部構造を持たない非晶質固体とは区別される。本発明の結晶は、単結晶、双晶、多結晶などであってもよい。

さらに、「結晶」には、組成が同一でありながら結晶中の配列が異なる「結晶多形」が存在することがあり、それらを含めて「結晶形態」という。

結晶形態および結晶化度は、例えば、粉末X線回折測定、ラマン分光法、赤外吸収スペクトル測定法、水分吸脱着測定、示差走査熱量測定、溶解特性を含めた多くの技術によって測定することができる。

【0022】

また、式(I)で示される化合物およびフマル酸を含む複合体を、再結晶することで「結晶多形」を形成する場合がある。

本発明製剤においては、そのような各種の塩、複合体（水和物、溶媒和物、共結晶、包接化合物）、結晶多形を用いることができ、また、それらの二つ以上の混合物であっても用いることができる。

【0023】

（粉末X線回折（XRPD））

粉末X線回折（XRPD）は、固体の結晶形態および結晶性を測定するための最も感度の良い分析法の1つである。X線が結晶に照射されると、結晶格子面で反射し、互いに干渉しあい、構造の周期に対応した秩序だった回折線を示す。一方、非晶質固体については、通常、その構造の中に秩序だった繰返し周期をもたないため、回折現象は起こらず、特徴のないブロードなXRPDパターン（ハローパターンとも呼ばれる）を示す。

【0024】

式(I)で示される化合物の結晶形態は、粉末X線回折パターンおよび特徴的な回折ピークにより識別可能である。式(I)で示される化合物の結晶形態は、特徴的な回折ピークの存在によって他の結晶形態と区別することができる。

本明細書中で用いる特徴的な回折ピークは、観測された回折パターンから選択されるピークである。特徴的な回折ピークは、好ましくは回折パターンにおける約10本、より好ましくは約5本、さらに好ましくは約3本から選択される。

複数の結晶を区別する上では、ピークの強度よりも、当該結晶で確認され、他の結晶では確認されないピークが、その結晶を特定する上で好ましい特徴的なピークとなる。そういった特徴的なピークであれば、一つまたは二つのピークでも、当該結晶を特徴付けることができる。測定して得られたチャートと比較し、これらの特徴的なピークが一致すれば、粉末X線回折パターンが実質的に一致するといえる。

【0025】

一般に、粉末X線回折における回折角度（ 2θ ）は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るため、粉末X線回折の回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

【0026】

以下の表および図において表示されるピークの強度は、一般に、多くの因子、例えばX線ビームに対する結晶の選択配向の効果、粗大粒子の影響、分析される物質の純度またはサンプルの結晶化度によって変動し得ることが知られている。また、ピーク位置についても、サンプル高の変動に基づいてシフトし得る。さらに、異なる波長を使用して測定するとブラッグ式（ $n\lambda = 2d\sin\theta$ ）に従って異なるシフトが得られるが、このような別

10

20

30

40

50

の波長の使用により得られる別のXRPDパターンも、本発明の範囲に含まれる。

【0027】

(単結晶構造解析)

結晶を特定する方法の一つで、当該結晶における結晶学的パラメーター、さらに、原子座標(各原子の空間的な位置関係を示す値)および3次元構造モデルを得ることができる。桜井敏雄著「X線構造解析の手引き」裳華房発行(1983年)、Stout & Jensen著X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968)などを参照。本発明のような複合体、塩、光学異性体、互変異性体、幾何異性体の結晶の構造を同定する際には、単結晶構造解析が有用である。

【0028】

式(I)で示される化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有するため、コロナウイルス3CLプロテアーゼが関与する疾患の治療および／または予防剤として有用である。本発明において「治療剤および／または予防剤」という場合、症状改善剤も包含する。コロナウイルス3CLプロテアーゼが関与する疾患としては、ウイルス感染症が挙げられ、好ましくはコロナウイルス感染症が挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、ヒトに感染するコロナウイルスが挙げられる。ヒトに感染するコロナウイルスとしては、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、および／またはSARS-CoV-2が挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルス、より好ましくはベータコロナウイルス、さらに好ましくはサルベコウイルスが挙げられる。

一つの態様として、アルファコロナウイルスとしては、HCoV-229EおよびHCoV-NL63が挙げられる。特に好ましくは、HCoV-229Eが挙げられる。

一つの態様として、ベータコロナウイルスとしては、HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、および／またはSARS-CoV-2が挙げられる。好ましくはHCoV-OC43またはSARS-CoV-2、特に好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。

一つの態様として、ベータコロナウイルスとしては、ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)、ベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)、およびベータコロナウイルスC系統(β -coronavirus lineage C)が挙げられる。より好ましくは、ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)、およびベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)、特に好ましくはベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)が挙げられる。

ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)としては、例えばHCoV-HKU1およびHCoV-OC43、好ましくは、HCoV-OC43が挙げられる。ベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)としては、例えばSARS-CoVおよびSARS-CoV-2、好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。ベータコロナウイルスC系統(β -coronavirus lineage C)としては、好ましくはMERS-CoVが挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、HCoV-229E、HCoV-OC43、および／またはSARS-CoV-2、特に好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。

コロナウイルス感染症としては、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV、および／またはSARS-CoV-2による感染症が挙げられる。好ましくは、HCoV-229E、HCoV-OC43、および／またはSARS-CoV-2による感染症、特に好ましく

10

20

30

40

50

は、SARS-CoV-2による感染症が挙げられる。

コロナウイルス感染症としては、特に好ましくは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が挙げられる。

【0029】

新型コロナウイルス感染者（罹患者）の重症度分類は、例えば以下に例示される。（参考：新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き第6.0版（厚生労働省））

（軽症）

酸素飽和度が96%以上である。臨床状態は、呼吸器症状はない、または咳のみで呼吸困難はなく、いずれの場合であっても肺炎所見を認めない。

（中等症Ⅰ）

酸素飽和度が96%未満～93%超である。呼吸困難があり、肺炎所見がある。

（中等症Ⅱ）

酸素飽和度が93%以下である。呼吸不全があり、酸素投与が必要である。

（重症）

ICUに入室している、または、人工呼吸器が必要である。

上記の分類は日本における重症度分類の定義であり、例えば、中国や米国NIHの重症度分類を援用することが可能である。

また、無症候のSARS-CoV-2感染者（無症状者）とは、無症状病原体保有者を意味する。例えば、COVID-19症状の14症状が認められていない者が挙げられる。

（COVID-19の14症状：けん怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱、味覚異常、嗅覚異常、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）、吐き気、嘔吐、下痢）

【0030】

本明細書中、COVID-19の12症状とは、けん怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）、吐き気、嘔吐、下痢が挙げられる。COVID-19の5症状とは、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感（疲労感）が挙げられる。

【0031】

本明細書中、重症化抑制とは、無症候のSARS-CoV-2感染者が、軽症、中等症Ⅰ、中等症Ⅱまたは重症に分類される重症度に引き上げられることを抑制することである。

本明細書中、重症化抑制とは、無症候のSARS-CoV-2感染者または軽症のSARS-CoV-2感染者が、中等症Ⅰ、中等症Ⅱまたは重症に分類される重症度に引き上げられることを抑制することである。

本明細書中、重症化抑制とは、無症候のSARS-CoV-2感染者、軽症のSARS-CoV-2感染者または中等症ⅠのSARS-CoV-2感染者が、中等症Ⅱまたは重症に分類される重症度に引き上げられることを抑制することである。

本明細書中、重症化抑制とは、無症候のSARS-CoV-2感染者、軽症のSARS-CoV-2感染者、中等症ⅠのSARS-CoV-2感染者または中等症ⅡのSARS-CoV-2感染者が、重症に分類される重症度に引き上げられることを抑制することである。

本明細書中、重症化抑制とは、本剤のウイルス増殖抑制効果を介して、SARS-CoV-2感染者の入院や死亡リスクが減少することを意味する。

本明細書中、重症化抑制とは、本剤のウイルス増殖抑制効果を介して、SARS-CoV-2感染者の肺での炎症を軽減することを意味する。

本明細書中、重症化抑制とは、本剤のウイルス増殖抑制効果を介して、SARS-CoV-2のウイルス感染によって引き起こされる肺炎を抑制することを意味する。

本明細書中、重症化抑制とは、本剤のウイルス増殖抑制効果を介して、SARS-CoV-2のウイルス感染によって引き起こされる宿主の過剰な免疫反応を抑制することを意味する。

10

20

30

40

50

本明細書中、重症化抑制とは、Ordinal Scale（８段階に臨床的重症度を分類する順序尺度）の増悪率を低下させることを意味する。具体的には、治療開始以降に初めてOrdinal Scaleが３以上に悪化することを抑制することを意味する。

本明細書中、罹病期間の短縮とは、症状快復又は症状回復までの時間が短縮されることを意味し、COVID-19症状（１４症状）合計スコアが改善することを間接的に含む。

本明細書中、罹病期間の短縮とは、症状快復又は症状回復までの時間が短縮されることを意味し、COVID-19症状（１２症状）合計スコアが改善することを間接的に含む。

本明細書中、罹病期間の短縮とは、症状快復又は症状回復までの時間が短縮されることを意味し、COVID-19症状（５症状）合計スコアが改善することを間接的に含む。

【００３２】

一つの実施態様として、本発明の医薬組成物は、重症化リスク因子を少なくとも一つ有する感染者に投与され、COVID-19症状の重症化を抑制するために用いられる。

【００３３】

一つの実施態様として、本発明の医薬組成物は、SARS-CoV-2感染者のうち、次に示す重症化リスク因子を少なくとも一つ有する感染者に投与することが挙げられる。

- ・５０歳以上
- ・肥満（BMI 30 kg/m²以上）
- ・心血管疾患（高血圧、先天性心疾患を含む心血管系疾患を含む）
- ・慢性肺疾患（喘息、間質性肺疾患を含む）
- ・１型又は２型糖尿病
- ・慢性腎障害（透析患者を含む）
- ・慢性肝疾患
- ・免疫抑制状態（例：悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与）
- ・慢性閉塞性肺疾患（COPD）
- ・脂質異常症
- ・喫煙
- ・固形臓器移植後の免疫不全
- ・妊娠
- ・神経発達疾患や複雑な病態を抱える患者（例：脳性麻痺、先天性疾患）
- ・医療依存度の高い患者（例：気管切開、胃ろう、陽圧換気）

【００３４】

一つの実施態様として、本発明の医薬組成物は、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者に用いられる。

【００３５】

一つの実施態様として、本発明の医薬組成物は、SARS-CoV-2感染者のうち、次に示す臨床状態を少なくとも一つ有する感染者に投与することが挙げられる。

- ・ECMO（体外式膜型人工肺）装着患者
- ・人工呼吸器装着患者
- ・ICU入室中の患者
- ・酸素飽和度（SpO₂）93%（室内気）以下または酸素吸入が必要な患者

【００３６】

一つの実施態様として、本発明の医薬組成物は、SARS-CoV-2感染者のうち、次に示す臨床状態を少なくとも一つ有する感染者に投与することが挙げられる。

- ・酸素飽和度（SpO₂）94%未満（室内気、海面位）
- ・PaO₂/FiO₂が300 mmHg未満
- ・呼吸数が30以上／分
- ・肺浸潤が50%以上

【００３７】

（式（I）で示される化合物の製造法）

式 (I) で示される化合物は、例えば、下記に示す合成法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。当該分野において公知の手法を参考にしながら合成することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

式 (I) で示される化合物は、当該分野において公知の手法を参考にしながら製造することができる。例えば、WO 2010092966、WO 2012020749、WO 2013089212、WO 2014200078、WO 2012020742 および WO 2013118855 等を参考にして製造することができる。

【0038】

(化合物の同定方法)

NMR 分析は 400 MHz で行い、DMSO- d_6 、CDCl₃ を用いて測定した。また、NMR データを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

明細書中に RT とあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー／質量分析でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。

(測定条件 1)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μ m i.d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV 検出波長：254 nm

移動相：[A] は 0.1% ギ酸含有水溶液、[B] は 0.1% ギ酸含有アセトニトリル溶液
グラジエント：3.5 分間で 5% - 100% 溶媒 [B] のリニアグラジエントを行った後、0.5 分間、100% 溶媒 [B] を維持した。

【0039】

(粉末 X 線回折パターンの測定)

日本薬局方の一般試験法に記載された粉末 X 線回折測定法に従い、得られた結晶の粉末 X 線回折測定を行った。測定条件を以下に示す。

(装置)

リガク社製 SmartLab

(操作方法)

測定法：反射法

使用波長：Cu K α 線

管電流：200 mA

管電圧：45 kV

試料プレート：アルミニウム

X 線の入射角：2.5°

サンプリング幅：0.02°

検出器：HyPix-3000 (2次元検出モード)

【0040】

(単結晶構造解析の測定と解析方法)

単結晶構造解析の測定条件および解析方法を以下に示す。

(装置)

リガク社製 XtaLAB P200 MM007

(測定条件)

測定温度：25°C

使用波長：Cu K α 線 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)

ソフト：CrysAlisPro 1.171.39.46e (Rigaku Oxford Diffraction, 2018)

(データ処理)

ソフト：CrysAlisPro 1.171.39.46e (Rigaku Oxford Diffraction, 2018)

データはローレンツ及び偏光補正、吸収補正を行った。

(結晶構造解析)

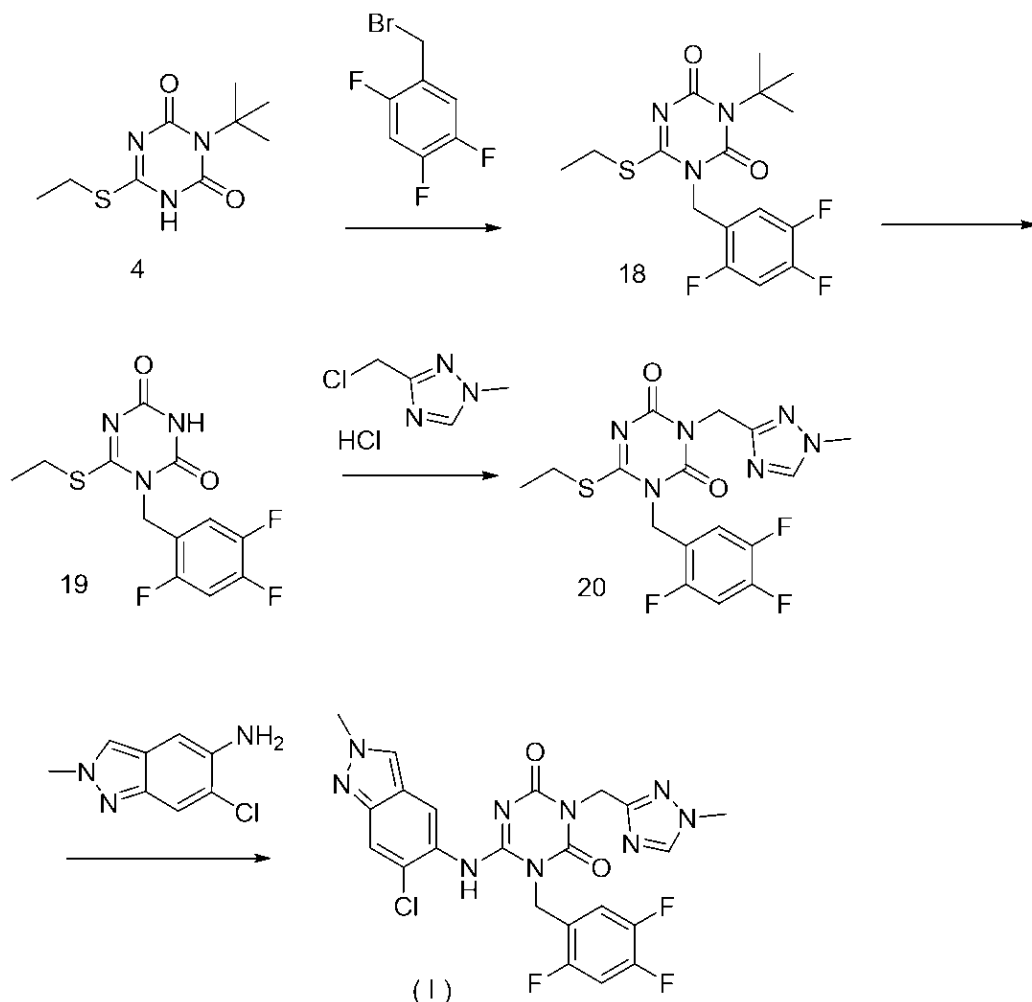
直接法プログラム *ShelXT* (*Sheldrick, G.M., 2015*) を用いて位相決定を行い、精密化は *ShelXL* (*Sheldrick, G.M., 2015*) を用いて、*full-matrix* 最小二乗法を実施した。非水素原子の温度因子はすべて異方性で精密化を行った。水素原子は *ShelXL* のデフォルトパラメータを用いて計算により導入し、*riding atom* として取り扱った。全ての水素原子は、等方性パラメータで精密化を行った。

図2の作図には *PLUTON* (*Spek, 1991*) / *ORTEP* (*Johnson, 1976*) を使用した。

【0041】

式(I)で示される化合物の合成例を以下に示す。

【化8】



工程1 化合物18の合成

化合物4 (926 mg、4.04 mmol)、アセトニトリル (7.41 mL)、炭酸カリウム (726 mg、5.25 mmol) および2,4,5-トリフルオロベンジルブロミド (1000 mg、4.44 mmol) を混合した。反応溶液を80℃で40分間攪拌し、放冷後、酢酸エチルで希釈した。不溶物を濾別後、ろ液を濃縮し、化合物18の粗生成物 (1.51 g、4.04 mmol、収率：定量) を得た。

LC/MS (ESI): $m/z = 374$ 、 $RT = 2.54 \text{ min}$ 、LC/MS測定条件1
【0042】

工程2 化合物19の合成

化合物18 (1.51 g、4.04 mmol) およびTFA (3.02 mL) を混合した。反応溶液を室温で4時間攪拌し、一晚静置した。TFAを減圧留去し、残渣にトルエンを加え共沸した。残渣にイソプロピルエーテルを加え懸濁後、ろ取し、化合物19 (1

． 22 g、3.84 mmol、収率95%)を得た。

LC/MS (ESI): $m/z = 318$ 、 $RT = 1.68 \text{ min}$ 、LC/MS測定条件1【0043】

工程3 化合物20の合成

化合物19 (200 mg、0.63 mmol)、DMF (1.8 mL)、炭酸カリウム (261 mg、1.89 mmol) および3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール 塩酸塩 (159 mg、0.946 mmol) を混合した。反応溶液を60℃で2時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル、ヘキサン、酢酸エチルおよびクロロホルムの混合溶媒で懸濁し、ろ取した。残渣、DMF (1.8 mL)、炭酸カリウム (261 mg、1.89 mmol) および3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール 塩酸塩 (159 mg、0.946 mmol) を混合した。反応溶液を60℃で6時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル、ヘキサン、酢酸エチルおよびクロロホルムの混合溶媒で懸濁してろ取し、化合物20 (116 mg、0.281 mmol、収率45%)を得た。

LC/MS (ESI): $m/z = 413$ 、 $RT = 1.84 \text{ min}$ 、LC/MS測定条件: 1【0044】

工程4 式(I)で示される化合物の合成

化合物20 (115 mg、0.279 mmol)、THF (2.30 mL) および6-クロロ-2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン (60.8 mg、0.335 mmol) を混合した。反応溶液に、LHMDS (558 μL 、0.558 mmol) を0℃で滴下した。反応溶液を0℃で2時間半、室温で40分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。クロロホルムで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、式(I)で示される化合物 (61.8 mg、0.116 mmol、収率42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

LC/MS (ESI): $m/z = 532$ 、 $RT = 1.70 \text{ min}$ 、LC/MS測定条件1【0045】

化合物(I)で示される化合物1170 mgにフマル酸 278 mg (1.1 eq) および酢酸エチル 5.85 mLを加え、室温下で45分間攪拌した。固体をろ取し、乾燥することで、式(I)で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶 (1369.4 mg、94.6%)を得た。

【0046】

式(I)で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶の単結晶構造解析の結果を以下に示す。

R_1 ($I > 2.00 \text{ s(I)}$) は0.0470であり、最終の差フーリエから電子密度の欠如も誤置もないことを確認した。

結晶学的データを表1に示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

空間群	P-1
a (Å)	8.4374(2)
b (Å)	11.6780(3)
c (Å)	15.1612(4)
α (°)	83.827(2)
β (°)	78.868(2)
γ (°)	77.147(2)
Volume (Å ³)	1425.77(6)
Z	2
密度 (計算値) (g/cm ³)	1.509
測定温度 (K)	298

10

ここで、V o l u m e は単位格子体積、Z は単位格子中の分子数を意味する。

【 0 0 4 7 】

また、非水素原子の原子座標を表 2 ～表 3 に示す。ここで、U (e q) とは、等価等方性温度因子を意味する。

20

原子の分率座標 ($\times 10^4$) と等価等方性温度因子 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U (e q) は、直交化した U i j テンソルのトレースの 1/3。 (Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U (e q) is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalized UIJ tensor.)

30

40

50

【表 2】

Atom	x	y	z	U(eq)
Cl36	8115.3(9)	8341.6(8)	5010.7(5)	79.9(3)
F32	8958.5(19)	7981.3(17)	307.5(9)	78.5(5)
O35	7267(2)	5961.4(16)	1399.9(10)	56.3(5)
O34	5322(3)	4254.8(16)	4098.2(11)	63.3(5)
O38	3536(2)	9367.5(19)	8936.3(12)	64.2(5)
N12	6506(2)	7056.8(18)	2611.0(12)	44.2(5)
F33	13870(2)	7642(2)	1402.1(13)	100.3(7)
N16	5475(2)	6174.4(18)	3988.1(12)	48.2(5)
N14	6120(3)	5115.3(18)	2713.0(12)	47.3(5)
N9	2815(3)	8924(2)	7397.8(13)	55.4(6)
N10	5772(3)	8146(2)	3856.1(13)	55.1(6)
N1	1276(3)	8864(2)	7324.6(14)	60.2(6)
F31	12197(3)	7751(3)	3084.6(13)	124.9(9)
N23	3644(3)	4434(2)	1818.7(15)	64.5(6)
N20	3122(3)	4249(2)	1061.4(15)	64.9(6)
C11	6673(3)	6043(2)	2193.8(15)	44.7(6)
C9	5879(3)	7178(2)	3527.6(15)	44.2(6)
C10	5619(3)	5119(2)	3639.3(15)	48.4(6)
N22	5784(3)	3621(2)	814.1(15)	67.8(7)
O39	6151(3)	8893(3)	8285.8(15)	109.2(10)
C12	6985(3)	8068(2)	2049.4(15)	47.2(6)
C20	5248(3)	4044(2)	1633.9(16)	50.7(6)
C7	5022(3)	8298(2)	4770.9(15)	50.8(6)
C4	3693(3)	8762(2)	6554.3(16)	49.4(6)
C13	8823(3)	7976(2)	1872.6(16)	48.8(6)
C5	5385(3)	8700(2)	6267.8(17)	56.4(7)
C19	6380(3)	4009(2)	2279.5(17)	54.5(7)
C14	9741(3)	7934(2)	1013.2(16)	54.7(7)
C3	2685(3)	8593(2)	5965.2(17)	54.4(7)
C6	6015(3)	8469(2)	5392.0(16)	54.3(7)
C23	5121(4)	9287(3)	8898.3(18)	62.1(7)
O41	1842(3)	4874(3)	3529.1(18)	119.8(10)
C8	3370(3)	8376(2)	5054.8(17)	57.4(7)
C24	5542(3)	9730(3)	9679.7(17)	61.9(7)
C18	9684(4)	7917(3)	2570.7(18)	67.1(8)
C15	11431(3)	7827(3)	831.3(19)	67.8(8)
C16	12217(3)	7760(3)	1541(2)	67.9(8)
C2	1134(4)	8667(3)	6497.1(18)	67.4(8)

10

20

30

40

50

【表 3】

Atom	x	y	z	U(eq)
C17	11360(4)	7806(3)	2405(2)	75.0(9)
C21	4400(4)	3767(3)	485.7(19)	70.6(8)
O43	-464(4)	4618(4)	3203.2(19)	154.2(15)
C1	9(4)	8943(3)	8139(2)	81.7(10)
C26	307(4)	4766(4)	3745(2)	93.6(12)
C25	-384(4)	4909(4)	4700(2)	92.1(11)
C22	1397(4)	4562(4)	963(3)	102.7(13)

10

【 0 0 4 8】

次に、水素原子の原子座標を表 4 に示す。ここで、 $U(iso)$ とは、等方性温度因子を意味する。また、表 4 の水素原子の番号は、結合している非水素原子の番号に関連して付けた。

水素原子の座標($\text{\AA} \times 10^4$)と等方性温度因子($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。(Hydrogen Atom Coordinates($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters($\text{\AA}^2 \times 10^3$)).

【表 4】

Atom	x	y	z	U(iso)
H38	3370.9	9206.88	8452.86	96
H16	5092.25	6215.55	4554.71	58
H12A	6452.59	8783.45	2347.49	57
H12B	6603.63	8119.01	1479.7	57
H5	6053.99	8811.71	6658.45	68
H19A	6229.72	3381.57	2741.61	65
H19B	7509.94	3824.57	1962.58	65
H41	2202.36	4700.41	3007.94	180
H8	2702.01	8287.11	4656.27	69
H24	6652.83	9619.42	9719.44	74
H18	9115.24	7953.15	3160.4	81
H15	12010.7	7800.84	243.55	81
H2	176.44	8593.16	6310.6	81
H21	4344.44	3553.57	-79.51	85
H1A	260.69	8258.79	8539.89	122
H1B	-1049.48	8985.26	7978.29	122
H1C	-14.15	9635.57	8433.78	122
H25	-1486.76	4863.66	4886.06	110
H22A	719.4	4375.73	1521.91	154
H22B	1225.91	4127.33	499	154
H22C	1105.77	5390.24	801.98	154

20

30

40

【 0 0 4 9】

さらに、原子間結合距離（単位：オングストローム）を表 5 に示す。

50

【表 5】

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Cl36	C6	1.733(3)	N22	C20	1.345(3)
F32	C14	1.352(3)	N22	C21	1.326(4)
O35	C11	1.216(3)	O39	C23	1.196(3)
O34	C10	1.208(3)	C12	C13	1.503(3)
O38	C23	1.310(3)	C20	C19	1.485(4)
N12	C11	1.369(3)	C7	C6	1.431(4)
N12	C9	1.398(3)	C7	C8	1.362(4)
N12	C12	1.465(3)	C4	C5	1.398(4)
F33	C16	1.347(3)	C4	C3	1.402(3)
N16	C9	1.373(3)	C13	C14	1.381(3)
N16	C10	1.365(3)	C13	C18	1.383(4)
N14	C11	1.382(3)	C5	C6	1.364(3)
N14	C10	1.386(3)	C14	C15	1.379(4)
N14	C19	1.466(3)	C3	C8	1.416(3)
N9	N1	1.342(3)	C3	C2	1.388(4)
N9	C4	1.358(3)	C23	C24	1.475(4)
N10	C9	1.262(3)	O41	C26	1.304(4)
N10	C7	1.421(3)	C24	C24 ¹	1.307(5)
N1	C2	1.332(3)	C18	C17	1.367(4)
N1	C1	1.466(3)	C15	C16	1.355(4)
F31	C17	1.345(3)	C16	C17	1.370(4)
N23	N20	1.360(3)	O43	C26	1.189(4)
N23	C20	1.313(3)	C26	C25	1.466(5)
N20	C21	1.309(4)	C25	C25 ²	1.273(7)
N20	C22	1.453(4)			

【0050】

式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶は、非対称単位中に、式（I）で示される化合物が1分子とフマル酸が1分子存在していた。式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶のX線構造解析から得られた分子構造を、図2に示す。

なお、表2～表3および表5における非水素原子の番号は、それぞれ図2に記載された番号に対応している。

【0051】

表5に記載の通り、N10－C9の結合距離は約1.26 Åを示し、N16－C9の結合距離は約1.37 Åを示した。

N10－C9の結合距離（約1.26 Å）は、N16－C9の結合距離（約1.37 Å）よりも短いため、フマル酸共結晶Ⅰ形の式（I）で示される化合物は、イミノ構造：

10

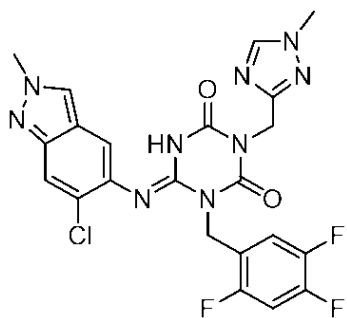
20

30

40

50

【化 9】



であると同定した。

また、式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶の粉末X線回折の結果を示す。

粉末X線回折パターンにおいて、回折角度（ 2θ ）： $7.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.5 \pm 0.2^\circ$ および $24.6 \pm 0.2^\circ$ にピークが認められた。

上記粉末X線回折パターンにおいて、回折角度（ 2θ ）： $9.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.5 \pm 0.2^\circ$ および $24.6 \pm 0.2^\circ$ のピークが式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶として特に特徴的である。

【0052】

式（I）で示される化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有するため、ウイルス感染症の治療および／または予防剤として有用である。

さらに式（I）で示される化合物は、医薬としての有用性を備えており、好ましくは、下記のいずれか、または複数の優れた特徴を有している。

- a) CYP酵素（例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等）に対する阻害作用が弱い。
- b) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。
- c) 代謝安定性が高い。
- d) CYP酵素（例えば、CYP3A4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。
- e) 変異原性を有さない。
- f) 心血管系のリスクが低い。
- g) 高い溶解性を示す。
- h) タンパク質非結合率（fu値）が高い。
- i) 高いコロナウイルス3CLプロテアーゼ選択性を有している。
- j) 高いコロナウイルス増殖阻害活性を有している。例えば、ヒト血清（HS）またはヒト血清アルブミン（HSA）添加下において、高いコロナウイルス増殖阻害活性を有している。

コロナウイルス増殖阻害剤としては、例えば後述のCPE抑制効果確認試験（SARS-CoV-2）において、例えば EC_{50} が $10 \mu M$ 以下、好ましくは $1 \mu M$ 以下、より好ましくは $100 nM$ 以下である態様が挙げられる。

また、式（I）で示される化合物の結晶・複合体（共結晶）は、医薬としての有用性を備えており、好ましくは、下記のいずれか、または複数の優れた特徴を有している。

- A) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス、高いAUC、高い最高血中濃度等、良好な薬物動態を示す。
- B) 高い溶解性、高い化学安定性、低い吸湿性を示す。

【0053】

本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸

入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

【0054】

経口投与の場合は常法に従って、内用固形製剤（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等）、内用液剤（例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤、チンキ剤等）等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バツカル錠、チュアブル錠または口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤であってもよい。

10

【0055】

非経口投与の場合は、注射剤、点滴剤、外用剤（例えば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤、坐剤等）等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。注射剤は、O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等のエマルジョンであってもよい。

【0056】

式（I）で示される化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。さらに、該医薬組成物は、式（I）で示される化合物の有効量、剤型および／または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。例えば、小児用医薬組成物は、新生児（出生後4週未満）、乳児（出生後4週～1歳未満）幼児（1歳以上7歳未満）、小児（7歳以上15歳未満）若しくは15歳～18歳の患者に投与されうる。例えば、高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与されうる。

20

【0057】

本発明の医薬組成物（式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶を含む医薬組成物）の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、経口投与する場合、通常0.05～200mg/kg/日であり、好ましくは0.1～100mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～200mg/kg/日であり、好ましくは0.01～100mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

30

例えば、体重40kg以上で6歳以上12歳未満の小児、12歳以上の小児及び成人には式（I）で示される化合物として1日目は375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与することができる。

例えば、体重30kg以上40kg未満で6歳以上12歳未満の小児には式（I）で示される化合物として1日目は250mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与することができる。

例えば、体重30kg以上40kg未満で6歳以上12歳未満の小児には式（I）で示される化合物として1日目は250mgを、2日目から5日目は100mgを1日1回経口投与することができる。

40

例えば、体重20kg以上30kg未満で6歳以上12歳未満の小児には式（I）で示される化合物として1日目は125mgを、2日目から5日目は75mgを1日1回経口投与することができる。

例えば、体重20kg以上30kg未満で6歳以上12歳未満の小児には式（I）で示される化合物として1日目は150mgを、2日目から5日目は75mgを1日1回経口投与することができる。

例えば、体重15kg以上20kg未満の小児には式（I）で示される化合物として1日目は75mgを、2日目から5日目は50mgを1日1回経口投与することができる。

50

例えば、体重15 kg以上20 kg未満の小児には式（I）で示される化合物として1日目は100 mgを、2日目から5日目は50 mgを1日1回経口投与することができる。

例えば、体重15 kg以上20 kg未満の小児には式（I）で示される化合物として1日目は6 mg / kgを、2日目から5日目は3 mg / kgを1日1回経口投与することができる。

【0058】

式（I）で示される化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、例えば、他の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬（該治療薬としては、承認を受けた薬剤、および開発中または今後開発される薬剤を含む）（以下、併用薬剤と称する）と組み合わせて用いてもよい。この際、式（I）で示される化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、式（I）で示される化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類以上の製剤として投与されてもよいし、それらの活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

【0059】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、式（I）で示される化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、式（I）で示される化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

【0060】

以下の実施例で説明するように、本発明は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療および／または新型コロナウイルス感染症（COVID-19）により引き起こされる症状を軽減する方法を提供する。

また、本発明は、本発明の医薬組成物をヒトに投与することにおいて、副作用を実質的に生じさせない利点を有する。

さらには、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）からの回復後続く症状（Long COVID、例えば、倦怠感、疲労感、呼吸困難感など）を軽減する方法を提供する。

【実施例】

【0061】

以下、本発明を実施例に基づいて説明するが、本発明はこれらの実施例等によりなんら限定されるものではない。

【0062】

試験例1：human TMPRSS2発現Vero E6細胞（Vero E6 / TMPRSS2細胞）を用いたCytopathic effect（CPE）抑制効果確認試験<操作手順>

・被験試料の希釈、分注

予め被験試料をDMSOで適度な濃度に希釈し、3倍段階希釈系列を作製後、96ウェルプレートに分注する。

・細胞およびSARS-CoV-2の希釈、分注

Vero E6 / TMPRSS2細胞（JCRB1819、 1.5×10^4 cells / well）とSARS-CoV-2 hCoV-19 / Japan / TY / WK-521 / 2020、hCoV-19 / Japan / QK002 / 2020、hCoV-19 / Japan / QHN001 / 2020、hCoV-19 / Japan / QHN002 / 2020、hCoV-19 / Japan / TY7-501 / 2021、hCoV-19 / Japan / TY7-503 / 2021、hCoV-19 / Japan / TY8-612 / 2021、hCoV-19 / Japan / TY11-927-P1 / 2021、hCoV-19 / Japan / TY33-456 / 2021、hCoV-19 / Japan / TY28-444 / 2021、hCoV-19 / Japan / TY26-717 / 2021、h

CoV-19/Japan/TY38-871/2021、hCoV-19/Japan/TY40-385/2022、hCoV-19/Japan/TY41-721/2022、hCoV-19/Japan/TY41-716/2022、hCoV-19/Japan/TY41-703/2022、hCoV-19/Japan/TY41-702/2022、hCoV-19/Japan/TY41-796/2022、hCoV-19/Japan/TY41-795/2022、hCoV-19/Japan/TY41-686/2022 (30-3000TCID₅₀/well) を培地 (MEM、2% FBS、ペニシリン-ストレプトマイシン) で混合し、被験試料が入ったウェルに分注した後、CO₂インキュベーターで3日間あるいは4日間培養する。

・CellTiter-Glo (登録商標) 2.0 の分注および発光シグナルの測定

3日間培養したプレートを室温に戻した後、CellTiter-Glo (登録商標) 2.0 を各ウェルに分注し、プレートミキサーで混和する。一定時間置いた後、プレートリーダーで発光シグナル (Lum) を測定する。

【0063】

<各測定項目値の算出>

・50% SARS-CoV-2 感染細胞死阻害濃度 (EC₅₀) 算出

x を化合物濃度の対数値、y を % Efficacy としたとき、以下の Logistic 回帰式で阻害曲線を近似し、y = 50 (%) を代入したときの x の値を EC₅₀ として算出する。

$$y = \min + (\max - \min) / \{1 + (X50/x)^{\text{Hill}}\}$$

$$\% \text{Efficacy} = \{(\text{Sample} - \text{virus control}) / (\text{cell control} - \text{virus control})\} * 100\%$$

cell control: the average of Lum of cell control wells

virus control: the average of Lum of virus control wells

min: y 軸下限値、max: y 軸上限値、X50: 変曲点の x 座標、Hill: min と max の中間点でのカーブの傾き

【0064】

式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶を本質的に上記のとおり試験した。結果を以下に示す。

10

20

30

40

50

【表 6】

ウイルス株	式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶 EC ₅₀ (μM)
WT strain (WK-521)	0.37
Alpha strain (QHN001/QHN002/QK002)	0.31/0.46/0.33
Beta strain (TY8-612)	0.40
Gamma strain (TY7-501/TY7-503)	0.50/0.43
Delta strain (TY11-927-P1)	0.41
Lambda strain (TY33-456)	0.27
Theta strain (TY28-444)	0.29
Mu strain (TY26-717)	0.43
Omicron BA.1 strain (TY38-873)	0.29
Omicron BA.1.1 strain (TY38-871)	0.36
Omicron BA.2 strain (TY40-385)	0.52
Omicron BA.2.12.1 strain (TY41-721)	0.24
Omicron BA.2.75 strain (TY41-716)	0.30
Omicron BA.4 strain (TY41-703)	0.22
Omicron BA.5 strain (TY41-702)	0.40
Omicron BQ.1.1 strain (TY41-796)	0.48
Omicron XBB.1 strain (TY41-795)	0.33
Omicron XE strain (TY41-686)	0.44

【0065】

試験例 2

SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼに対する阻害活性試験

<材料>

- ・市販の Recombinant SARS-CoV-2 3CL Protease
- ・市販の基質ペプチド

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Gly-Phe-Arg-Lys-Met-Glu (Edans)-NH₂ (配列番号: 1)

- ・Internal Standardペプチド

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu (13C₆, 15N)-Gln (配列番号: 2)

Dabcy l-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu (13C6, 15N) -Glnは、文献 (Atherton, E.; Sheppard, R. C., “In Solid Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach”, IRL Press at Oxford University Press, 1989. および Bioorg. Med. Chem., 5巻、9号、1997年、1883-1891頁、等) を参考に合成できる。以下に一例を示す。

Rinkアミド樹脂を用いて、Fmoc固相合成によって、H-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu (13C6, 15N) -Glu (resin) -O α OtBu (Lys側鎖はBoc保護、Thr側鎖はtert-ブチル基で保護、Ser側鎖はtert-ブチル基で保護、GluのC末端OHはtert-ブチル基で保護されており、Glu側鎖のカルボン酸を樹脂に縮合) を合成する。N末端Dabcy l基の修飾は4-ジメチルアミノアゾベンゼン-4'-カルボン酸 (Dabcy l-OH) をEDC/HOB Tを用いて樹脂上で縮合する。最終脱保護、および樹脂からの切り出しはTFA/EDT = 95:5で処理することで行う。その後、逆相HPLCによって精製する。

・RapidFire Cartridge C4 type A

<操作手順>

・アッセイバッファの調製

本試験では、20mM Tris-HCl、1mM EDTA、10mM DTT、0.01% BSAからなるアッセイバッファを使用する。

・被験試料の希釈、分注

予め被験試料をDMSOで適度な濃度に希釈し、3倍段階希釈系列を作製後、384ウェルプレートに分注する。

・酵素と基質の添加、酵素反応

準備した化合物プレートに、8 μ Mの基質、及び6 nMの酵素溶液を添加し、室温で3時間インキュベーションを行う。その後、反応停止液 (0.072 μ M Internal Standard、0.1% ギ酸、10% アセトニトリル) を加え酵素反応を停止させる。

・反応産物の測定

反応完了したプレートはRapidFire System 360及び質量分析器 (Agilent, 6550 iFunnel Q-TOF) を用いて測定する。測定時の移動相としてA溶液 (75% イソプロパノール、15% アセトニトリル、5mM ギ酸アンモニウム) とB溶液 (0.01% トリフルオロ酢酸、0.09% ギ酸) を用いる。

質量分析器によって検出された反応産物は、RapidFire Integratorを用いて算出しProduct area値とする。また、同時に検出されたInternal Standardも算出しInternal Standard area値とする。

<各測定項目値の算出>

・P/ISの算出

前項目で得られたarea値を下記の式によって計算し、P/ISを算出する。

$P/IS = \text{Product area値} / \text{Internal Standard area値}$

・50% SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ阻害濃度 (IC₅₀) 算出

xを化合物濃度の対数値、yを% Inhibitionとしたとき、以下のLogistic回帰式で阻害曲線を近似し、y = 50 (%) を代入したときのxの値をIC₅₀として算出する。

$y = \min + (\max - \min) / \{1 + (X_{50}/x)^{-Hill}\}$

$\% \text{Inhibition} = \{1 - (\text{Sample} - \text{Control}(-)) / \text{Control}(+) - \text{Control}(-)\} * 100$

Control(-): the average of P/IS ratio in the wells without SARS-CoV-2 3CL protease and test substance

10

20

30

40

50

Control (+) : the average of P/IS ratio in the wells with SARS-CoV-2 3CL protease and without test substance

min : y 軸下限値、max : y 軸上限値、X50 : 変曲点の x 座標、Hill : min と max の中間点でのカーブの傾き

【0066】

式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶を本質的に上記のとおり試験した。結果を以下に示す。

式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶 : 0.0132 μM

【0067】

試験例 3-1 第一相臨床試験

全ての試験は医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に基づいて実施した。第一相臨床試験は Part 1 から Part 7 で構成されており、Part 1 では式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶を単回投与及び反復投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を確認した。

以下に、Part 1 の副次目的と副次評価項目の一部を示す。

【表 7】

Part 1 (副次目的) 日本人健康成人男性に式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶を単回投与したときの薬物動態を検討する。	Part 1 (副次評価項目) C_{max} , T_{max} , AUC_{0-last} , AUC_{0-inf} , $t_{1/2,z}$, λ_z , MRT , CL/F , V_z/F , CL_R , 及び Feu
---	--

スクリーニング検査で適格と判断された被験者を、治験薬投与日の前日 (Day -1) に実薬群 (式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶の用量は下記表参照) 又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付けた。Day 1 に治験薬 (実薬又はプラセボ) を空腹時に単回投与した。

(結果)

第一相での単回投与時における $t_{1/2,z}$ の結果を以下に示す。

【表 8】

	血漿中における式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶 (懸濁剤) の $t_{1/2,z}$					
	20 mg (空腹)	70 mg (空腹)	250 mg (空腹)	250 mg (食後)	500 mg (空腹)	1000 mg (空腹)
N	6	6	8	8	6	6
$t_{1/2,z}$ (hr)	42.6 (18.6)	45.7 (11.9)	43.1 (20.2)	40.5 (23.4)	42.2 (14.6)	48.1 (11.3)

幾何平均 (変動係数)

上記表に示す通り、いずれの投与量群においても、半減期が 40 時間を超えており、式 (I) で示される化合物の半減期が長いことが判明した。

また、第一相試験において、因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されなかった。

【0068】

試験例 3-2 500 mg 空腹時単回投与からの予測

国内第 1 相試験における、被験薬 500 mg (懸濁剤) を日本人健康成人男性 6 例に空腹時単回経口投与した時の投与 336 時間までの血漿中の被験薬濃度に対して、薬物動態は線形

であると仮定して重ね合わせ法により、図3の用法用量における血漿中薬物濃度推移をシミュレーションした。SARS-CoV-2感染マウスモデルを用いた薬物動態/薬力学解析から、ウイルス力価を2 log及び3 log低下させるヒト最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ14.1 $\mu\text{g/mL}$ 及び23.0 $\mu\text{g/mL}$ と推定されていた。また、投与初日から期待する薬効発現に必要な血漿中薬物濃度に到達させるため、負荷用量を設けることとした。以上から、第2/3相試験の用法用量として、ウイルス力価を2 log以上低下させるために必要な曝露が得られると想定される負荷用量375 mg (1日目)、維持用量125 mg (2日目～5日目) の1日1回5日間反復投与を、ウイルス力価を3 log 低下させるために必要な曝露が十分得られると想定される負荷用量750 mg (1日目)、維持用量250 mg (2日目～5日目) の1日1回5日間反復投与を設定した。設定した用法用量では、サルを用いた毒性試験において得られたNOAEL (75.2～77.6 $\mu\text{g/mL}$) を超えることなく、薬効発現に必要な血漿中濃度を維持可能と考えられた。

10

【0069】

試験例4 臨床試験 (Ph2/3試験)

軽症／中等症及び無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者へ被験薬（有効成分：式(I)で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶）を反復経口投与したときの有効性及び安全性の評価を、プラセボを比較対象とした無作為割り付けによる二重盲検比較試験により実施した。

Phase 2a Partの主要評価項目は、軽症／中等症及び無症候のSARS-CoV-2感染者共通で、各時点におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量であり、被験薬の抗ウイルス効果を確認した。

20

Phase 2b Partの主要評価項目は、軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者における、COVID-19の12症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) から120時間 (Day 6) までの単位時間あたりの変化量、及びDay 4におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量であり、被験薬の臨床症状改善効果及び抗ウイルス効果を確認した。

Phase 3 Partの主要評価項目は、軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者におけるCOVID-19の5症状が快復するまでの時間であり、COVID-19の5症状を被験者本人が4段階 (0：無し、1：軽度、2：中等度、3：重度) で評価することにより有効性を検証した。

Phase 2b/3 Partの主要評価項目は、無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者における、COVID-19症状が発症／悪化した被験者の割合であり、COVID-19の12症状を4段階 (0：無し、1：軽度、2：中等度、3：重度) で、味覚異常及び嗅覚異常を3段階 (0：通常通り、1：通常に比べて感じない、2：全く感じない) で、被験者本人が評価することにより有効性を検証する。

30

Phase 3 Part及びPhase 2b/3 Partの主要な副次評価項目は、Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量のベースラインからの変化量、及びSARS-CoV-2のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間であり、抗ウイルス効果を検証した。

【0070】

軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者は下記の基準全てに該当する患者を選択した。

(a) 12歳以上70歳未満の男性又は女性患者。

(b) 登録前120時間以内にSARS-CoV-2陽性と診断された者。

40

(c) COVID-19発症から登録までの時間が120時間以内の者。

(d) 登録時にCOVID-19による以下の症状 (COVID-19の12症状) のうちいずれかで、中等度 (COVID-19症状スコア：2) 以上の症状を1項目以上 (COVID-19発症前から存在した症状を除く) 有する者。

全身症状：疲労感、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ

呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)

消化器症状：吐き気、嘔吐、下痢

【0071】

無症候のSARS-CoV-2感染者は下記の基準全てに該当する患者を選択した。

(a) 12歳以上70歳未満の男性又は女性患者。

50

(b) 登録前120時間以内にSARS-CoV-2陽性と診断された者。

(c) 無症候 (Phase 2a Part) : 登録前2週間以内に、以下のCOVID-19症状 (SARS-CoV-2感染前から存在した症状を除く) が認められていない者。

全身症状: 疲労感、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒/発汗、熱っぽさ、味覚異常、嗅覚異常

呼吸器症状: 鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)

消化器症状: 吐き気、嘔吐、下痢

無症候/軽度症状のみ (Phase 2b/3 Part) : 無作為割付前2週間以内に、COVID-19による以下の症状 (COVID-19の12症状) のいずれにおいても、中等度 (COVID-19症状スコア: 2) 以上の症状を有さない者 (COVID-19発症前から存在した症状を除く)。

全身症状: けん怠感 (疲労感)、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒/発汗、熱っぽさ又は発熱

呼吸器症状: 鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)

消化器症状: 吐き気、嘔吐、下痢

【0072】

治験薬の投与方法

(i) 被験薬

250 mg錠: 錠剤中に式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶を含み、式 (I) で示される化合物として250 mgを含む。

125 mg錠: 錠剤中に式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶を含み、式 (I) で示される化合物として125 mgを含む。

(ii) プラセボ

Placebo-D錠: 上記250 mg錠と外観が識別不能の錠剤で、式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶を含まない。

Placebo-B錠: 上記125 mg錠と外観が識別不能の錠剤で、式 (I) で示される化合物のフマル酸共結晶 I 形結晶を含まない。

【0073】

投与量および投与方法

Phase 2a Partでは、軽症/中等症又は無症候のSARS-CoV-2感染者として適格と判断された被験者を、1:1:1の比率で、被験薬の375/125 mg群、被験薬の750/250 mg群、プラセボ群のいずれかに無作為に割付けた。

Phase 2b Part及びPhase 3 Partでは、軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者として適格と判断された被験者を、Phase 2b/3 Partでは、無症候/軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者として適格と判断された被験者を、それぞれ1:1:1の比率で、被験薬の375/125 mg群、被験薬の750/250 mg群、プラセボ群のいずれかに無作為に割付けた。

被験薬の用法は、1日1回5日間の反復経口投与である。375/125 mg群では、負荷用量としてDay 1に375 mg、維持用量としてDay 2~5に125 mgを服用した。750/250 mg群では、負荷用量としてDay 1に750 mg、維持用量としてDay 2~5に250 mgを服用した。

【0074】

投与群ごとの治験薬

375/125 mg群

Day 1に125 mg錠及びPlacebo-D錠をそれぞれ3錠、Day 2~5に125 mg錠及びPlacebo-D錠をそれぞれ1日あたり1錠投与する。

750/250 mg群

Day 1に250 mg錠及びPlacebo-B錠をそれぞれ3錠、Day 2~5に250 mg錠及びPlacebo-B錠をそれぞれ1日あたり1錠投与する。

プラセボ群

Day 1にPlacebo-D錠及びPlacebo-B錠をそれぞれ3錠、Day 2~5にPlacebo-D錠及びPlacebo-B錠をそれぞれ1日あたり1錠投与する。

【0075】

なお、「Day 1」は投与初日を表し、「Day 2～Day 5」は投与初日から数えて、2日目～5日目を表す。

【0076】

有効性の主要評価項目（Phase 2a Part）

Phase 2a Partの有効性の主要評価項目は、軽症／中等症及び無症候のSARS-CoV-2感染者共通で、各時点におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量であった。各時点におけるSARS-CoV-2ウイルス力価の観測値のベースラインからの絶対変化量と定義した。

【0077】

有効性の主要評価項目（Phase 2b Part：軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者）

軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者に対するPhase 2b Partの有効性の主要評価項目は、COVID-19の12症状合計スコアの初回投与開始（Day 1）から120時間（Day 6）までの単位時間あたりの変化量、及びDay 4におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量であった。COVID-19の12症状合計スコアは、COVID-19の12症状（けん怠感[疲労感]、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒/発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ[呼吸困難]、吐き気、嘔吐、下痢）の各々について被験者日誌において4段階（0：無し、1：軽度、2：中等度、3：重度）で評価されたものを合計したものである。各時点で観測されたCOVID-19の12症状合計スコアのベースラインからの変化量について初回投与開始（Day 1）から120時間（Day 6）までのAUCをAUC算出時の評価期間（単位：時間）で割ったものを単位時間あたりの変化量として算出した。

【0078】

有効性の主要評価項目（Phase 3 Part：軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者）

軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者に対するPhase 3 Partの有効性の主要評価項目は、COVID-19の5症状が快復するまでの時間であった。治験薬投与開始時点からCOVID-19の5症状（鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感（疲労感））全てが快復した時点までの時間と定義した。

COVID-19症状は被験者日誌において4段階（0：無し、1：軽度、2：中等度、3：重度）で評価され、その快復は以下のルールに従って判定され、その状態が少なくとも24時間持続していることとした。

COVID-19発症前から存在した既存症状で、ベースライン（投与前検査）時点で悪化していると被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度から改善又は維持する必要があった。

ベースライン時の重症度が重度 → 中等度、軽度、又は無し

ベースライン時の重症度が中等度 → 軽度、又は無し

ベースライン時の重症度が軽度 → 軽度、又は無し

COVID-19発症前から存在した既存症状で、ベースライン（投与前検査）時点で悪化していないと被験者が判断した症状については、ベースライン時点の重症度を維持又は改善する必要があった。

ベースライン時の重症度が重度 → 重度、中等度、軽度、又は無し

ベースライン時の重症度が中等度 → 中等度、軽度、又は無し

ベースライン時の重症度が軽度 → 軽度、又は無し

上記以外の症状、すなわちCOVID-19発症前には存在しておらず、ベースライン（投与前検査）時点あるいはそれ以降に発現した症状については、症状が無しになる必要があった。

ベースライン時の重症度が重度，中等度，又は軽度 → 無し

【0079】

有効性の主要評価項目（Phase 2b/3 Part：無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者）

無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者に対する第2/3相試験におけるPhase

2b/3 Partの有効性の主要評価項目は、COVID-19症状が発症／悪化した被験者の割合である。被験者日誌の評価期間中にCOVID-19の12症状又は味覚異常及び嗅覚異常のいずれかを発症／悪化した被験者の割合と定義する。

COVID-19症状は被験者が記録する被験者日誌において、味覚異常及び嗅覚異常については0～2（0：通常通り、1：通常に比べて感じない、2：全く感じない）の3段階、COVID-19の12症状を0～3（0：無し、1：軽度、2：中等度、3：重度）の4段階で評価され、その発症は以下のルールに従って判定される。

味覚異常及び嗅覚異常

味覚異常及び嗅覚異常のスコアが「0：通常通り」から「1：通常に比べて感じない」又は「2：全く感じない」、もしくは「1：通常に比べて感じない」から「2：全く感じない」に悪化

10

熱っぽさ、咳、息切れ（呼吸困難）の3症状

いずれかの症状で、スコアがベースライン時から1段階以上悪化した場合：

ベースライン時の重症度が無し → 軽症、中等度又は重度に悪化

ベースライン時の重症度が軽度 → 中等度又は重度に悪化

ベースライン時の重症度が中等度 → 重度に悪化

(ベースライン時の重症度が重度のものはCOVID-19症状の発症判定の対象から除く)

疲労感、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、吐き気、嘔吐、下痢の9症状

同一時点において、2つ以上の症状で、スコアがベースライン時から1段階以上悪化し、その状態が少なくとも24時間持続した場合：

20

ベースライン時の重症度が無し → 軽症、中等度又は重度に悪化

ベースライン時の重症度が軽度 → 中等度又は重度に悪化

ベースライン時の重症度が中等度 → 重度に悪化

(ベースライン時の重症度が重度のものはCOVID-19症状の発症判定の対象から除く)

【0080】

有効性の主要な副次評価項目

第2/3相試験におけるPhase 3 Part及びPhase 2b/3 Partの有効性の主要な副次評価項目は、Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量のベースラインからの変化量、及びSARS-CoV-2のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間であった。SARS-CoV-2のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は、治験薬投与開始時点からSARS-CoV-2のウイルス力価が最初に検出限界未満となるまでの時間と定義した。

30

【0081】

主要評価項目の解析 (Phase 2a Part)

軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者集団、無症候のSARS-CoV-2感染者集団、及びこれらの併合集団それぞれについて、mITT集団を対象に、各時点におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。更に、軽症／中等症と無症候のSARS-CoV-2感染者を併合した集団に対してvan Elteren検定を適用し、両側有意水準5%で各時点におけるSARS-CoV-2のウイルス力価について被験薬の各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。van Elteren検定で使用する層には、軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者集団、及び無症候のSARS-CoV-2感染者集団を用いた。

40

【0082】

主要評価項目の解析 (Phase 2b Part：軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者)

主解析として、ITT1集団のうち、初回投与開始 (Day 1) のCOVID-19の12症状合計スコアが1以上の軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者を対象に、単位時間あたりの変化量を応答、COVID-19発症から無作為割付までの時間 (72時間未満, 72時間以上), 及びSARS-CoV-2ワクチン接種の有無、ベースライン時のCOVID-19の12症状合計スコアを共変量とする共分散分析を適用し、被験薬の各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。また、Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量に対する主解析として、ITT1集団における軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者を対象に、SARS-CoV-2の

50

ウイルス力価のベースラインからの変化量を応答、COVID-19発症から無作為割付までの時間（72時間未満，72時間以上）、及びSARS-CoV-2ワクチン接種の有無、ベースライン時のSARS-CoV-2のウイルス力価を共変量とする共分散分析を適用し、被験薬の各用量群とプラセボ群の間で対比較を行った。

【0083】

主要評価項目の解析（Phase 3 Part：軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者）

主解析として、ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者集団を対象に、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無を層とするPeto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定を用いて、片側有意水準0.025でCOVID-19の5症状が快復するまでの時間について被験薬の125 mg群とプラセボ群の間で比較を行った。主要評価項目の主要な副次解析として、ITT集団における軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者集団を対象に主解析と同様の解析を行った。このとき、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無に加えて、COVID-19発症から無作為割付までの時間（72時間未満、72時間以上）も層に含めた。

【0084】

主要評価項目の解析（Phase 2b/3 Part：無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者）

主解析として、ITT集団における無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者集団を対象に、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無を層とするMantel-Haenszel検定を用いて、両側有意水準5%でCOVID-19症状を発症／悪化した被験者の割合について被験薬の125 mg群とプラセボ群の間で比較を行う。

【0085】

主要な副次評価項目の解析（Phase 3 Part及びPhase 2b/3 Part）

Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量のベースラインからの変化量：

主解析は、軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者、無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者それぞれに対して計画された。軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者においては、Phase 3 PartのITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団を対象に、Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量のベースラインからの変化量に対する主解析として、SARS-CoV-2のウイルスRNA量のベースラインからの変化量を応答、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無、及びベースライン時のSARS-CoV-2のウイルスRNA量を共変量とする共分散分析を適用し、被験薬の125 mg群とプラセボ群の間で比較を行った。主要な副次解析として、ITT集団を対象に同様の解析を実施した。このとき、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無及びベースライン時のSARS-CoV-2のウイルスRNA量に加えて、COVID-19発症から無作為割付までの時間（72時間未満、72時間以上）も共変量に含めた。無症候/軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者においては、Phase 2b/3 PartのITT集団を対象に、Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量のベースラインからの変化量に対する主解析として、SARS-CoV-2のウイルスRNA量のベースラインからの変化量を応答、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無、及びベースライン時のSARS-CoV-2のウイルスRNA量を共変量とする共分散分析を適用し、被験薬の125 mg群とプラセボ群の間で比較を行う。

SARS-CoV-2のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間：

主解析は、軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者、無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者それぞれに対して計画された。軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者においては、Phase 3 PartのmITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団を対象に、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無を層とする層別log-rank検定を用いて、片側有意水準0.025でSARS-CoV-2のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間について被験薬の125 mg群とプラセボ群の間で比較を行った。主要な副次解析として、mITT集団を対象に同様の解析を実施した。このとき、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無に加えて、COVID-19発症から無作為割付までの時間（72時間未満、72時間以上）も層に含めた。無症候／軽度症状のみ有するSARS-CoV-2感染者においては、Phase 2b/3

PartのmITT集団を対象に、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無を層とする層別log-rank検定を用いて、片側有意水準0.025でSARS-CoV-2のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間について被験薬の125 mg群とプラセボ群の間で比較を行う。

【0086】

主要評価項目の結果

(1) 各時点におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量 (Phase 2a Part)

Phase 2a Partには69例が無作為化され、375/125 mg群には22例（うち1例未投与例）、750/250 mg群には23例、プラセボ群には24例が割付けられた。69例のうち、ベースラインのRT-PCRが陽性であった症例数は44例であり、そのうちベースラインのウイルス力価が検出された症例数は40例であった。この40例の構成は、375/125 mg群で14例、750/250 mg群で13例、プラセボ群で13例であった。なお、これら集団の例数及びその内訳は、2022年1月17日時点までに入手できたRT-PCR測定結果、及びウイルス力価測定結果に基づいて算出されたものである。

Phase 2a Partの最終結果として、69例のうち、ベースラインのRT-PCRが陽性であった症例数は47例であり、そのうちベースラインのウイルス力価が検出された症例数は43例であった。この43例の構成は、375/125 mg群で15例、750/250 mg群で14例、プラセボ群で14例であった。

【0087】

治験プロトコルで定められた来院日をVisitで表記し、投薬日 (Day) との対応関係および許容幅は以下の通りである。Op VはOptional Visitを意味し、任意来院日を示す。

【表9】

Visit	V1	V2	Op V1	V3	Op V2	V4	V5	V6	V7	V8
Day	1	2	3	4	5	6	9	14	21	28
許容幅	-1	+1	-	+1	-	+1	±1	±2	±3	±3
	投与	投与	投与	投与	投与					

【0088】

Modified intention-to-treat population（無作為化され、かつベースラインのRT-PCRとウイルス力価が共に陽性であった全ての被験者）を対象に、SARS-CoV-2ウイルス力価のベースラインからの変化量の群ごとの平均値の推移を図4に示す。本解析は軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者、及び無症候のSARS-CoV-2感染者を解析に含み、必須来院日とされたVisitのみを表示した。また、ウイルス力価が検出下限 ($0.8 \log_{10}(\text{TCID}_{50}/\text{mL})$) 未満である場合、そのウイルス力価の値は $0.8 \log_{10}(\text{TCID}_{50}/\text{mL})$ として取り扱った。375/125 mg群ではVisit 3（投薬開始後4日目）、750/250 mg群ではVisit 2（投薬開始後2日目）及びVisit 3（投薬開始後4日目）の時点において、有意水準0.05でプラセボ群に比べてウイルス力価が統計的に有意に減少していた。なお、2022年1月17日時点までに入手できたRT-PCR測定結果、及びウイルス力価測定結果においても、375/125 mg群ではVisit 3（投薬開始後4日目）以降、750/250 mg群ではVisit 2（投薬開始後2日目）以降の全ての時点において、プラセボ群に比べてウイルス力価が減少している傾向が伺えていた。

【0089】

また、各時点におけるウイルス力価の陽性患者の割合について以下に示す。

Day 4の時点において、プラセボ群におけるウイルス力価が0.8以上の陽性者の割合に対して、750/250mg群では80%減少しており、375/125mg群では63%減少していた。Day 6の時点において、プラセボ群におけるウイルス力価が0.8以上の陽性

者の割合に対して、750/250mg群では54%減少しており、375/125mg群では100%減少していた。

Day 4およびDay 6の時点において、750/250mg群および375/125mg群の両方において、プラセボ群と比較して、ウイルス力価が陽性である患者割合が低い傾向が見られた。よって、本発明の医薬組成物を服薬することにより、感染性を有するウイルスを排出する患者を速やかに減少させることができることが示唆された。

【0090】

副次評価項目の結果

(1) ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 (Phase 2a Part)

SARS-CoV-2のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間を以下の表10および図5に示す。

Phase 2a Partの69例のうち、375/125 mg群で15例、750/250 mg群で13例、プラセボ群で14例における結果を示す。

【表10】

	375/125 mg群	750/250 mg群	プラセボ群
例数	15	13	14
中央値 (時間) [95%信頼区間]	61.3 [38.0, 68.4]	62.7 [39.2, 72.3]	111.1 [23.2, 158.5]
中央値の差 [95%信頼区間]	-49.8 [-96.7, 30.9]	-48.4 [-95.9, 28.5]	---
層別ログランク検定	P = 0.0159	P = 0.0205	---

[層別ログランク検定では、被験者層 (軽症/中等症、無症候/軽度のみ) を層別因子とする]

表10に示される通り、375/125mg群では、プラセボ群と比して中央値が49.8時間短く、ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間について有意な違いが認められた ($p=0.0159$)。750/250mg群では、プラセボ群と比して中央値が48.4時間短く、ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間について有意な違いが認められた ($p=0.0205$)。

また、図5に示される通り、プラセボ群においては、50%の患者のウイルス力価が陰性になるまでの時間は、治療開始からおよそ4.6日 (111.1時間) 経過後であった。それに対し、750/250mg群および375/125mg群においては、50%の患者のウイルス力価が陰性になるまでの時間は、治療開始からおよそ2.6日経過後 (61.3~62.7時間) であった。よって、50%の患者のウイルス力価が最初に陰性になるまでの時間を約2日短縮することが確認された。

【0091】

(2) 各時点におけるCOVID-19の12症状合計スコアのベースラインからの変化量 (Phase 2a Part)

各時点におけるCOVID-19の12症状合計スコアのベースラインからの変化量を図6に示す。

Phase 2a Partの69例のうち、軽症/中等症の被験者を対象とした375/125 mg群で13例、750/250 mg群で12例、プラセボ群で14例における結果を示す。

図6に示される通り、375/125 mg群および750/250 mg群において、Day 2 (1回投与後) 以降の全ての時点において、プラセボ群に比べてCOVID-19の12症状合計スコアが数値的に改善している傾向が伺えた。

【0092】

(3) 重症化抑制効果 (Phase 2a Part)

Phase 2a Partの69例のうち、軽症／中等症の被験者を対象として、投与開始後のいずれかの時点で初めてOrdinal scale（8段階に臨床的重症度を分類する順序尺度、表11）のスコアが3以上に悪化した被験者の割合を表12に示す。

【表11】

8-Point Ordinal Scale	Score
症状が認められない	0
症状があり、日常生活に支障がない	1
症状があり、日常生活に支障がある	2
入院、或いはそれに準ずる療養が必要となる	3
入院、或いはそれに準ずる療養、及び酸素投与（5 L/min未満）が必要となる被験者	4
入院、或いはそれに準ずる療養、及び酸素投与（5 L/min以上）が必要となる被験者	5
入院、或いはそれに準ずる療養、及び人工呼吸器が必要となる被験者	6
死亡	7

10

【表12】

	375/125 mg群	750/250 mg群	プラセボ群
増悪率	0.0%	0.0%	14.3%
増悪例数/解析対象例数	0/13	0/12	2/14

20

表12に示される通り、375/125 mg群および750/250 mg群において、投与開始後に初めてOrdinal scaleが3以上へ悪化する症例は確認されなかった。

【0093】

主要評価項目の結果

（1）Day 4の時点におけるSARS-CoV-2のウイルス力価のベースラインからの変化量（Phase 2b Part）

30

Phase 2b Partには428例が無作為化され、ITT集団であるベースライン時にSARS-CoV-2のウイルス力価が検出された症例数は341例であった。この341例の構成は、375/125 mg群で114例、750/250 mg群で116例、プラセボ群で111例であった。

Day 4の時点における、SARS-CoV-2ウイルス力価のベースラインからの変化量（ITT集団）を群ごとに以下の表に示す。

40

50

【表 13】

統計量	375/125mg群 N=114	750/250mg群 N=116	プラセボ群 N=111
例数	106	112	107
平均値	-1.69	-1.43	-1.06
標準偏差	0.84	0.83	0.99
最小値	-3.7	-3.4	-3.0
中央値	-1.70	-1.40	-1.00
最大値	0.0	0.0	2.0
共分散分析による調整済み平均値 (標準誤差)	-1.49 (0.04)	-1.49 (0.04)	-1.08 (0.04)
調整済み平均値のプラセボ群との差 (標準誤差)	-0.41 (0.05)	-0.41 (0.05)	—
95%信頼区間	-0.51, -0.31	-0.51, -0.31	—
P値	<.0001	<.0001	—

10

【0094】

上記表に示される通り、375/125 mg群および750/250 mg群において、プラセボ群に比べて、Day 4の時点で統計学的に有意にウイルス力価が減少したことが確認された ($p < 0.0001$)。よって、本発明の医薬組成物を投与することにより、有意に優れた抗ウイルス効果を示すことが明らかとなった。

20

【0095】

また、Day 4時点におけるウイルス力価が1.1以上の陽性者の割合について以下に示す。

プラセボ群においては、ウイルス力価の陽性患者の割合は50.5%であるのに対し、375/125mg群ではウイルス力価の陽性患者の割合は1.9%、750/250mg群ではウイルス力価の陽性患者の割合は5.4%であった。

Day4の時点において、375/125mg群および750/250mg群の両方において、プラセボ群と比較して、ウイルス力価が陽性である患者割合が明らかに低い傾向が見られた。よって、本発明の医薬組成物を服薬することにより、感染性を有するウイルスを排出する患者を速やかに減少させることができることが示唆された。

30

【0096】

(2-a) ベースラインから120時間までのCOVID-19の12症状合計スコアの単位時間あたりの変化量 (Phase 2b Part)

Phase 2b Partの341例のうち、ベースライン及び投与開始以降共にCOVID-19の12症状合計スコアが観測され、かつベースラインのCOVID-19の12症状合計スコアが1以上であった症例数は332例であり、この332例の構成は、375/125 mg群で109例、750/250 mg群で113例、プラセボ群で110例であった。

40

ベースラインから120時間までのCOVID-19の12症状合計スコアの単位時間あたりの変化量 (ITT集団) を以下の表に示す。

50

【表 1 4】

統計量	375/125mg群 N=114	750/250mg群 N=116	プラセボ群 N=111
例数	109	113	110
平均値	-5.95	-5.42	-4.92
標準偏差	4.02	3.70	3.25
最小値	-20.37	-18.16	-13.90
中央値	-5.40	-4.92	-4.57
最大値	2.43	2.47	1.99
共分散分析による調整済み平均値 (標準誤差)	-5.37 (0.24)	-5.17 (0.23)	-5.12 (0.24)
調整済み平均値のプラセボ群との差 (標準誤差)	-0.24 (0.30)	-0.04 (0.29)	—
95%信頼区間	-0.83, 0.34	-0.62, 0.53	—
P値	0.4171	0.8806	—

10

上記表に示す通り、375/125 mg群および750/250 mg群において、プラセボ群と比較して数値的な減少傾向が認められたものの、統計学的に有意な差は認められなかった。

20

【0097】

(2-b) ベースラインから120時間までのCOVID-19の症状のサブ合計スコアの単位時間あたりの変化量 (Phase 2b Part)

上記(2-a)で示したCOVID-19の12症状を5種類(急性症状、主な臨床症状、呼吸器症状、全身症状および消化器症状)に分類し解析(ITT集団)した結果を以下の表に示す。

急性症状：喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱

主な臨床症状：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、悪寒/発汗、熱っぽさ又は発熱

呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ(呼吸困難)

全身症状：倦怠感(疲労感)、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒/発汗、熱っぽさ又は発熱

30

消化器症状：吐き気、嘔吐、下痢

40

50

【表 15-1】

パラメータ	統計量	375/125mg群 N=114	750/250mg群 N=116	プラセボ群 N=111
急性症状	例数	107	108	109
	平均値	-2.52	-2.63	-2.09
	標準偏差	1.34	1.34	1.31
	最小値	-6.19	-6.93	-4.92
	中央値	-2.55	-2.71	-1.99
	最大値	0.45	0.52	1.18
	共分散分析による調整済み平均値 (標準誤差)	-2.36 (0.10)	-2.50 (0.10)	-2.16 (0.10)
	調整済み平均値のプラセボ群との差 (標準誤差)	-0.20 (0.12)	-0.33 (0.12)	---
	95%信頼区間	-0.44, 0.04	-0.58, -0.09	---
	P値	0.1080	0.0070	---

10

20

【表 15-2】

パラメータ	統計量	375/125mg群 N=114	750/250mg群 N=116	プラセボ群 N=111
主な臨床症状	例数	109	111	110
	平均値	-3.56	-3.54	-2.94
	標準偏差	2.01	2.00	1.94
	最小値	-9.76	-10.11	-7.81
	中央値	-3.33	-3.42	-2.91
	最大値	0.55	0.39	1.81
	共分散分析による調整済み平均値 (標準誤差)	-3.34 (0.14)	-3.42 (0.14)	-2.99 (0.14)
	調整済み平均値のプラセボ群との差 (標準誤差)	-0.34 (0.17)	-0.42 (0.17)	---
	95%信頼区間	-0.68, 0.00	-0.76, -0.08	---
	P値	0.0504	0.0149	---

30

40

50

【表 15-3】

パラメータ	統計量	375/125mg群 N=114	750/250mg群 N=116	プラセボ群 N=111
呼吸器症状	例数	106	111	109
	平均値	-2.28	-2.33	-1.67
	標準偏差	1.54	1.58	1.44
	最小値	-6.44	-6.34	-5.56
	中央値	-1.99	-2.30	-1.53
	最大値	1.30	2.29	1.81
	共分散分析による調整済み平均値 (標準誤差)	-2.09 (0.12)	-2.16 (0.12)	-1.72 (0.13)
	調整済み平均値のプラセボ群との差 (標準誤差)	-0.37 (0.15)	-0.44 (0.15)	---
	95%信頼区間	-0.67, -0.07	-0.74, -0.15	---
	P値	0.0153	0.0032	---

10

20

【表 15-4】

パラメータ	統計量	375/125mg群 N=114	750/250mg群 N=116	プラセボ群 N=111
全身症状	例数	100	104	98
	平均値	-3.71	-3.19	-3.35
	標準偏差	2.86	2.54	2.28
	最小値	-14.30	-9.66	-11.26
	中央値	-3.18	-2.81	-2.55
	最大値	1.80	2.71	0.60
	共分散分析による調整済み平均値 (標準誤差)	-3.31 (0.14)	-3.16 (0.14)	-3.46 (0.14)
	調整済み平均値のプラセボ群との差 (標準誤差)	0.15 (0.18)	0.30 (0.17)	---
	95%信頼区間	-0.20, 0.49	-0.04, 0.64	---
	P値	0.4052	0.0843	---

30

40

50

【表 15-5】

パラメーター	統計量	375/125mg群 N=114	750/250mg群 N=116	プラセボ群 N=111
消化器症状	例数	35	35	32
	平均値	-1.39	-1.13	-1.27
	標準偏差	1.18	1.37	0.86
	最小値	-5.80	-5.78	-3.58
	中央値	-0.99	-0.79	-0.95
	最大値	-0.16	0.50	0.19
	共分散分析による調整済み平均値（標準誤差）	-1.27 (0.14)	-1.08 (0.14)	-1.32 (0.14)
	調整済み平均値のプラセボ群との差（標準誤差）	0.06 (0.18)	0.25 (0.18)	---
	95%信頼区間	-0.30, 0.42	-0.11, 0.61	---
	P値	0.7519	0.1769	---

10

上記表に示す通り、12症状のうち、本試験で集積した集団で特徴的な症状であった呼吸器症状（鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難））においては、375/125 mg群および750/250 mg群において、プラセボ群に比べて、有意な改善効果が認められた（375/125 mg群： $p = 0.0153$ 、750/250 mg群： $p = 0.0032$ ）。

20

【0098】

有効性の結果は、有効性の検証に用いた375/125 mg群の結果を中心に述べる。

主要評価項目の結果

(1) COVID-19の5症状が快復するまでの時間（Phase 3 Part）

Phase 3 Partにおける軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者のITT集団のうち、主要な解析対象集団であるCOVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団は375/125 mg群347例、プラセボ群343例であり、ITT集団は375/125 mg群603例、プラセボ群600例であった。

30

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者（ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団）における、COVID-19の5症状が快復するまでの時間及びそのKaplan-Meier曲線を以下の表16および図7に示す。

40

50

【表 16】

	375/125 mg群 N = 347	750/250 mg群 N = 340	プラセボ群 N = 343
名目有意水準 (片側p値)	0.025	---	---
解析対象例数	336	329	321
イベント発現例数	254 (75.6)	262 (79.6)	233 (72.6)
打ち切り例数	82 (24.4)	67 (20.4)	88 (27.4)
Kaplan-Meier推定量 (時間)			
中央値 [95%信頼区間]	167.9 [145.0, 197.6]	171.2 [150.8, 190.3]	192.2 [174.5, 238.3]
中央値の差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-24.3 [-78.7, 11.7]	-21.0 [-73.8, 7.2]	---
25%点, 75%点	99.5, 424.8	96.7, 360.9	120.2, ---
最小値, 最大値 [a]	2.4, 489.1 –	9.4, 490.1 –	5.0, 492.4 –
21日間の境界内平均生存時間 (RMST, 時間) [95%信頼区間]	241.6 [223.1, 260.2]	234.8 [217.0, 252.7]	261.0 [242.4, 279.5]
RMSTの差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-19.4 [-45.6, 6.9]	-26.1 [-51.9, -0.4]	---
層別log-rank検定 (対プラセボ) [b]			
- 片側p値	0.0735	0.0116	---
- 両側p値	0.1471	0.0232	---
主要評価項目の主解析			
Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定 (対プラセボ) [b]			
- 片側p値	0.0204	0.0101	---
- 両側p値	0.0407	0.0203	---
層別Cox比例ハザードモデル [b]			
- ハザード比 [95%信頼区間]	1.14 [0.95, 1.36]	1.22 [1.03, 1.46]	---
- 両側p値	0.1513	0.0253	---

5症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感 (疲労感))

[a] +: 最大値には打ち切りデータを含む。

[b] 層別因子: SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

【0099】

上記表に示される通り、軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) におけるCOVID-19の5症状が快復するまでの時間は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で、中央値として24.3時間 (約1日) の短縮がみられた。また、統計学的に有意な差が示された (Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定: 片側p = 0.0204)。

よって、本発明の医薬組成物を投与することにより、有意に優れた臨床症状改善効果を示すことが明らかとなった。

【0100】

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団) における、COVID-19の5症状が快復するまでの時間及びそのKaplan-Meier曲線を以下の表17および図8に示す。

10

20

30

40

50

【表 17】

	375/125 mg群 N = 603	750/250 mg群 N = 595	プラセボ群 N = 600
名目有意水準 (片側p値)	0.025	---	---
解析対象例数	582	575	572
イベント発現例数	425 (73.0)	433 (75.3)	412 (72.0)
打ち切り例数	157 (27.0)	142 (24.7)	160 (28.0)
Kaplan-Meier推定量 (時間)			
中央値 [95%信頼区間]	189.7 [161.6, 216.0]	177.3 [155.4, 196.9]	200.3 [180.8, 235.2]
中央値の差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-10.6 [-56.9, 21.3]	-23.0 [-64.6, 4.5]	---
25%点, 75%点	104.3, ---	99.2, 434.8	110.3, ---
最小値, 最大値 [a]	2.4, 493.3 –	9.4, 493.1 –	0.0, 492.4 –
21日間の境界内平均生存時間 (RMST, 時間) [95%信頼区間]	254.4 [240.1, 268.6]	245.1 [231.0, 259.2]	260.0 [245.6, 274.4]
RMSTの差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-5.6 [-25.9, 14.6]	-14.9 [-35.0, 5.2]	---
層別log-rank検定 (対プラセボ) [b]			
- 片側p値	0.3184	0.0676	---
- 両側p値	0.6368	0.1351	---
主要評価項目の主要な副次解析			
Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定 (対 プラセボ) [b]			
- 片側p値	0.2176	0.0636	---
- 両側p値	0.4352	0.1273	---
層別Cox比例ハザードモデル [b]			
- ハザード比 [95%信頼区間]	1.03 [0.90, 1.18]	1.11 [0.97, 1.27]	---
- 両側p値	0.6467	0.1324	---

5症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感 (疲労感))

[a] +: 最大値には打ち切りデータを含む。

[b] 層別因子: COVID-19発症から無作為割付までの時間 [72時間未満, 72時間以上]、SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

【0101】

上記表に示される通り、軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団) におけるCOVID-19の5症状が快復するまでの時間では、有意な差はみられなかった。なお、COVID-19の5症状が快復するまでの時間は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で、中央値の数値として10.6時間の短縮を示した。

【0102】

主要な副次評価項目の結果

(1) Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量のベースラインからの変化量 (Phase 3 Part)

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) における、Day 4におけるウイルスRNA量のベースラインからの変化量を以下の表18に示す。

10

20

30

40

50

【表 18】

	375/125 mg群 N = 347	750/250 mg群 N = 340	プラセボ群 N = 343
名目有意水準 (片側p値)	0.025	---	---
解析対象例数	340	333	337
平均値 (標準偏差)	-2.737 (1.085)	-2.690 (0.974)	-1.235 (1.528)
最小値	-5.71	-5.27	-5.02
中央値	-2.775	-2.790	-1.360
最大値	1.43	0.33	4.64
主要な副次評価項目の主解析			
共分散分析 (対プラセボ)[a]			
- 最小二乗平均 (標準誤差)	-2.48 (0.08)	-2.49 (0.08)	-1.01 (0.08)
- 最小二乗平均の差 (対プラセボ) (標準誤差)	-1.47 (0.08)	-1.48 (0.08)	---
- 差の95%信頼区間	-1.63, -1.31	-1.64, -1.32	---
- 片側p値	<.0001	<.0001	---
- 両側p値	<.0001	<.0001	---
van Elteren検定 (対プラセボ)			
- 両側p値[b]	<.0001	<.0001	---

単位: $\log_{10}$ copies/mL

SARS-CoV-2のウイルスRNA量の定量下限値: 2.08 $\log_{10}$ copies/mL

SARS-CoV-2のRT-PCRが陰性であった場合は2.27 $\log_{10}$ copies/mL, SARS-CoV-2のウイルスRNA量が定量下限値未満であった場合は2.08 $\log_{10}$ copies/mLと取り扱った

[a] 共変量: ベースラインのSARS-CoV-2のウイルスRNA量, SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

[b] 層別因子: SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

【0103】

上記表に示される通り、Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量の変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で約1.5 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示し、有意差が認められた (共分散分析: 片側p < 0.0001)。

よって、本発明の医薬組成物を投与することにより、有意に優れた抗ウイルス効果を示すことが明らかとなった。

【0104】

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団) における、Day 4におけるウイルスRNA量のベースラインからの変化量を以下の表19に示す。

10

20

30

40

50

【表 19】

	375/125 mg群 N = 603	750/250 mg群 N = 595	プラセボ群 N = 600
名目有意水準 (片側p値)	0.025	---	---
解析対象例数	592	579	589
平均値 (標準偏差)	-2.646 (1.097)	-2.594 (1.010)	-1.419 (1.423)
最小値	-5.71	-5.27	-5.39
中央値	-2.695	-2.710	-1.620
最大値	4.34	1.01	5.10
主要な副次評価項目の主要な副次解析			
共分散分析 (対プラセボ)[a]			
- 最小二乗平均 (標準誤差)	-2.46 (0.06)	-2.46 (0.06)	-1.26 (0.06)
- 最小二乗平均の差 (対プラセボ) (標準誤差)	-1.20 (0.06)	-1.20 (0.06)	---
- 差の95%信頼区間	-1.32, -1.08	-1.32, -1.08	---
- 片側p値	<.0001	<.0001	---
- 両側p値	<.0001	<.0001	---
van Elteren検定 (対プラセボ)			
- 両側p値[b]	<.0001	<.0001	---

単位: $\log_{10}$ copies/mL

SARS-CoV-2のウイルスRNA量の定量下限値: 2.08 $\log_{10}$ copies/mL

SARS-CoV-2のRT-PCRが陰性であった場合は2.27 $\log_{10}$ copies/mL, SARS-CoV-2のウイルスRNA量が定量下限値未満であった場合は2.08 $\log_{10}$ copies/mLと取り扱った
[a] 共変量: ベースラインのSARS-CoV-2のウイルスRNA量, COVID-19発症から無作為割付までの時間 [72時間未満, 72時間以上], SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

[b] 層別因子: COVID-19発症から無作為割付までの時間 [72時間未満, 72時間以上], SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

【0105】

上記表に示される通り、Day 4におけるSARS-CoV-2のウイルスRNA量の変化量の調整済み推定値は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で1.2 $\log_{10}$ (copies/mL) の減少を示した。

【0106】

(2) ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間 (Phase 3 Part)

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (MITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) における、ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間及びそのKaplan-Meier曲線を以下の表20および図9に示す。

【表 2 0】

	375/125 mg群 N = 203	750/250 mg群 N = 185	プラセボ群 N = 214
名目有意水準 (片側p値)	0.025	---	---
解析対象例数	199	183	211
イベント発現例数	199 (100.0)	183 (100.0)	210 (99.5)
打ち切り例数	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Kaplan-Meier推定量 (時間)			
中央値 [95%信頼区間]	36.2 [23.4, 43.2]	22.7 [21.2, 37.9]	65.3 [62.0, 66.8]
中央値の差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-29.1 [-42.3, -21.1]	-42.6 [-44.6, -27.4]	---
25%点, 75%点	19.5, 64.0	18.2, 60.6	21.8, 93.6
最小値, 最大値 [a]	8.8, 139.3	11.9, 116.8	10.5, 303.8
21日間の境界内平均生存時間 (RMST, 時間) [95%信頼区間]	41.4 [37.7, 45.0]	37.6 [33.9, 41.4]	68.9 [62.2, 75.5]
RMSTの差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-27.5 [-35.1, -19.9]	-31.2 [-38.8, -23.6]	---
主要な副次評価項目の主解析			
層別log-rank検定 (対プラセボ) [b]			
- 片側p値	<.0001	<.0001	---
- 両側p値	<.0001	<.0001	---
Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定 (対プラセボ) [b]			
- 両側p値	<.0001	<.0001	---
層別Cox比例ハザードモデル [b]			
- ハザード比 [95%信頼区間]	2.20 [1.78, 2.71]	2.48 [2.00, 3.08]	---
- 両側p値	<.0001	<.0001	---

[a] +: 最大値には打ち切りデータを含む。

[b] 層別因子: SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

【0107】

上記に示される通り、SARS-CoV-2のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で、中央値として29.1時間 (約1日) の短縮がみられ、統計学的に有意な差が認められた (層別log-rank検定: 片側 $p < 0.0001$)。

よって、本発明の医薬組成物を投与することにより、有意に優れた抗ウイルス効果を示すことが明らかとなった。

【0108】

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (MITT集団) における、ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間及びそのKaplan-Meier曲線を以下の表 2 1 および図 1 0 に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 1】

	375/125 mg群 N = 318	750/250 mg群 N = 304	プラセボ群 N = 334
名目有意水準 (片側p値)	0.025	---	---
解析対象例数	313	301	327
イベント発現例数	313 (100.0)	300 (99.7)	326 (99.7)
打ち切り例数	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Kaplan-Meier推定量 (時間)			
中央値 [95%信頼区間]	24.5 [22.8, 38.4]	22.6 [21.3, 26.3]	62.0 [45.0, 64.0]
中央値の差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-37.5 [-40.5, -17.4]	-39.4 [-41.9, -22.4]	---
25%点, 75%点	18.8, 62.8	19.0, 48.0	20.8, 88.3
最小値, 最大値 [a]	8.8, 139.3	11.9, 116.8	10.5, 303.8
21日間の境界内平均生存時間 (RMST, 時間) [95%信頼区間]	39.0 [36.2, 41.8]	37.3 [34.5, 40.1]	62.0 [57.0, 67.0]
RMSTの差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-23.0 [-28.7, -17.3]	-24.7 [-30.4, -18.9]	---
主要な副次評価項目の主要な副次解析			
層別log-rank検定 (対プラセボ) [b]			
- 片側p値	<.0001	<.0001	---
- 両側p値	<.0001	<.0001	---
Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定 (対プラセボ) [b]			
- 両側p値	<.0001	<.0001	---
層別Cox比例ハザードモデル [b]			
- ハザード比 [95%信頼区間]	2.00 [1.69, 2.36]	2.02 [1.71, 2.39]	---
- 両側p値	<.0001	<.0001	---

[a] +: 最大値には打ち切りデータを含む。

[b] 層別因子: COVID-19発症から無作為割付までの時間 [72時間未満, 72時間以上], SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

【0 1 0 9】

上記に示される通り、SARS-CoV-2のウィルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で、中央値として37.5時間 (約1.5日) の短縮がみられた。

【0 1 1 0】

副次評価項目の結果

(1) COVID-19の12症状が快復するまでの時間 (Phase 3 Part)

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) における、COVID-19の12症状が快復するまでの時間及びそのKaplan-Meier曲線を以下の表 2 2 および図 1 1 に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 2】

	375/125 mg群 N = 347	750/250 mg群 N = 340	プラセボ群 N = 343
解析対象例数	336	330	321
イベント発現例数	244 (72.6)	258 (78.2)	227 (70.7)
打ち切り例数	92 (27.4)	72 (21.8)	94 (29.3)
Kaplan-Meier推定量 (時間)			
中央値 [95%信頼区間]	179.2 [152.1, 212.1]	184.9 [168.9, 226.2]	213.2 [185.8, 253.8]
中央値の差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-34.0 [-85.9, 8.3]	-28.3 [-72.8, 14.7]	---
25%点, 75%点	105.6, ---	114.2, 422.7	123.0, ---
最小値, 最大値 [a]	2.4, 489.1 –	9.4, 490.1 –	13.9, 492.4 –
21日間の境界内平均生存時間 (RMST, 時間) [95%信頼区間]	253.9 [235.1, 272.7]	249.9 [232.2, 267.7]	270.8 [252.2, 289.3]
RMSTの差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-16.9 [-43.3, 9.5]	-20.8 [-46.5, 4.8]	---
層別log-rank検定 (対プラセボ) [b]			
- 片側p値	0.1184	0.0253	---
- 両側p値	0.2367	0.0505	---
Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定 (対 プラセボ) [b]			
- 両側p値	0.0651	0.0843	---
層別Cox比例ハザードモデル [b]			
- ハザード比 [95% CI]	1.11 [0.93, 1.33]	1.19 [1.00, 1.42]	---
- 両側p値	0.2441	0.0558	---

12症状 (けん怠感 (疲労感)、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒/発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)、吐き気、嘔吐、下痢)

[a] +: 最大値には打ち切りデータを含む。

[b] 層別因子: SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

【0 1 1 1】

上記に示される通り、COVID-19の12症状が快復するまでの時間は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で、中央値として34.0時間 (約1.5日) の短縮傾向がみられた。

(2) COVID-19の14症状が快復するまでの時間 (Phase 3 Part)

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者 (ITT集団のうち、COVID-19発症から無作為割付までの時間が72時間未満の集団) における、COVID-19の14症状が快復するまでの時間及びそのKaplan-Meier曲線を以下の表 2 3 および図 1 2 に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 3】

	375/125 mg群 N = 347	750/250 mg群 N = 340	プラセボ群 N = 343
解析対象例数	336	330	321
イベント発現例数	241 (71.7)	255 (77.3)	224 (69.8)
打ち切り例数	95 (28.3)	75 (22.7)	97 (30.2)
Kaplan-Meier推定量 (時間)			
中央値 [95%信頼区間]	187.8 [156.4, 217.0]	190.3 [171.4, 244.0]	231.8 [192.1, 265.8]
中央値の差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-44.1 [-95.3, 4.5]	-41.5 [-81.2, 27.3]	---
25%点, 75%点	105.6, ---	117.1, 431.6	129.7, ---
最小値, 最大値 [a]	2.4, 489.1 –	9.4, 490.1 –	13.9, 492.4 –
21日間の境界内平均生存時間 (RMST, 時間) [95%信頼区間]	257.9 [239.0, 276.8]	256.0 [238.1, 273.8]	278.0 [259.5, 296.4]
RMSTの差 (対プラセボ) [95%信頼区間]	-20.1 [-46.5, 6.3]	-22.0 [-47.7, 3.7]	---
層別log-rank検定 (対プラセボ) [b]			
- 片側p値	0.0892	0.0206	---
- 両側p値	0.1784	0.0412	---
Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定 (対 プラセボ) [b]			
- 両側p値	0.0304	0.0525	---
層別Cox比例ハザードモデル [b]			
- ハザード比 [95% CI]	1.13 [0.94, 1.36]	1.20 [1.00, 1.44]	---
- 両側p値	0.1867	0.0455	---

14症状 (けん怠感 (疲労感)、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒/発汗、熱っぽさ又は発熱、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)、吐き気、嘔吐、下痢、味覚異常、嗅覚異常)

[a] +: 最大値には打ち切りデータを含む。

[b] 層別因子: SARS-CoV-2ワクチン接種の有無 [あり, なし]

【0 1 1 2】

上記に示される通り、COVID-19の14症状が快復するまでの時間は、プラセボ群と比較して375/125 mg群で、中央値として44.1時間 (約2日) の短縮がみられた。

【0 1 1 3】

有害事象の発現頻度

Phase 2a Partにおいて、死亡、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象はなかった。

また、Phase 2b Partにおいて、死亡に至った有害事象はなかった。プラセボ群で2件重篤な有害事象がみられたが、実薬群ではみられなかった。投与中止に至った有害事象は375/125 mg群 (実薬群) で2例にみとめられ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

Phase 3 Partにおいて、死亡に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は375/125 mg群及びプラセボ群でそれぞれ1例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。投与中止に至った有害事象では、375/125 mg群の湿疹及び嘔吐、750/250 mg群の発疹 (2件)、プラセボ群の筋力低下及び感覚鈍麻が治験薬との因果関係ありと判断されたが、いずれも治験薬の投与中止後に軽快又は回復した。

【0114】

試験例5 小児臨床試験

6歳以上12歳未満の軽症／中等症のSARS-CoV-2感染者へ被験薬（有効成分：式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶）を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態の評価を、プラセボを比較対象とした無作為割付けによる二重盲検比較試験により実施する。

本試験の主要評価項目は、安全性として有害事象、臨床検査、バイタルサイン、薬物動態としてDay 2及びDay 6の血漿中濃度とする。

【0115】

下記の基準全てに該当する患者を選択する。

- (a) 6歳以上12歳未満の男性又は女性患者。
- (b) 登録前72時間以内にSARS-CoV-2陽性と診断された者。
- (c) COVID-19発症から登録までの時間が72時間以内の者。
- (d) 登録時にCOVID-19による以下の症状（COVID-19の12症状）のうちいずれかで、中等度（COVID-19症状スコア：2）以上の症状を1項目以上（COVID-19発症前から存在した症状を除く）有する者。

全身症状：疲労感、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒／発汗、熱っぽさ

呼吸器症状：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ（呼吸困難）

消化器症状：吐き気、嘔吐、下痢

- (e) 体重20kg以上の者。

【0116】

治験薬の投与方法

(i) 被験薬

25 mg錠：錠剤中に式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶を含み、式（I）で示される化合物として25 mgを含む。

125 mg錠：錠剤中に式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶を含み、式（I）で示される化合物として125 mgを含む。

(ii) プラセボ

Placebo-A錠：上記25 mg錠と外観が識別不能の錠剤で、式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶を含まない。

Placebo-B錠：上記125 mg錠と外観が識別不能の錠剤で、式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶Ⅰ形結晶を含まない。

【0117】

投与量および投与方法

適格と判断された被験者を、各体重区分で2：1の比率で、被験薬群、プラセボ群のいずれかに無作為に割付ける。

被験薬の用法は、1日1回5日間の反復経口投与である。40 kg以上の体重区分では、負荷用量としてDay 1に375 mg、維持用量としてDay 2～5に125 mgを服用する。30 kg以上40 kg未満の体重区分では、負荷用量としてDay 1に250 mg、維持用量としてDay 2～5に125 mgを服用する。また、20 kg以上30 kg未満の体重区分では、負荷用量としてDay 1に125 mg、維持用量としてDay 2～5に75 mgを服用する。

さらに、以下の用量も挙げられる。

40 kg以上の体重区分では、負荷用量としてDay 1に375 mg、維持用量としてDay 2～5に125 mgを服用する。30 kg以上40 kg未満の体重区分では、負荷用量としてDay 1に250 mg、維持用量としてDay 2～5に100 mgを服用する。また、20 kg以上30 kg未満の体重区分では、負荷用量としてDay 1に150 mg、維持用量としてDay 2～5に75 mgを服用する。

【0118】

体重区分ごとの治験薬

被験薬群

40 kg以上

Day 1に125 mg錠を3錠、Day 2～5に125 mg錠を1日あたり1錠投与する。

30 kg以上40 kg未満

Day 1に125 mg錠を2錠、Day 2～5に125 mg錠を1日あたり1錠投与する。

20 kg以上30 kg未満

Day 1に125 mg錠を1錠、Day 2～5に25 mg錠を1日あたり3錠投与する。

さらに、以下も挙げられる。

40 kg以上

Day 1に125 mg錠を3錠、Day 2～5に125 mg錠を1日あたり1錠投与する。

30 kg以上40 kg未満

Day 1に125 mg錠を2錠、Day 2～5に25 mg錠を1日あたり4錠投与する。

20 kg以上30 kg未満

Day 1に125 mg錠及び25 mg錠をそれぞれ1錠、Day 2～5に25 mg錠を1日あたり3錠投与する。

プラセボ群

40 kg以上

Day 1にPlacebo-B錠を3錠、Day 2～5にPlacebo-B錠を1日あたり1錠投与する。

30 kg以上40 kg未満

Day 1にPlacebo-B錠を2錠、Day 2～5にPlacebo-B錠を1日あたり1錠投与する。

20 kg以上30 kg未満

Day 1にPlacebo-B錠を1錠、Day 2～5にPlacebo-A錠を1日あたり3錠投与する。

さらに、以下も挙げられる。

40 kg以上

Day 1にPlacebo-B錠を3錠、Day 2～5にPlacebo-B錠を1日あたり1錠投与する。

30 kg以上40 kg未満

Day 1にPlacebo-B錠を2錠、Day 2～5にPlacebo-A錠を1日あたり4錠投与する。

20 kg以上30 kg未満

Day 1にPlacebo-B錠及びPlacebo-A錠をそれぞれ1錠、Day 2～5にPlacebo-A錠を1日あたり3錠投与する。

【0119】

なお、「Day 1」は投与初日を表し、「Day 2～Day 5」は投与初日から数えて、2日目～5日目を表す。

【0120】

安全性の主要評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン

【0121】

薬物動態の主要評価項目

Day 2及びDay 6の被験薬の血漿中濃度

【0122】

主要評価項目の解析：安全性

有害事象をICH MedDRAによる器官別大分類と基本語で分類する。eCRFで報告される有害事象のうち、初回治験薬投与以降に発現した有害事象を安全性の解析に用いる。

TEAE、死亡、その他重篤なTEAE、投与中止となったTEAEの発現例数とその割合について、投与量ごとに集計する。これらの発現割合の95%信頼区間をClopper-Pearson法にて算出する。報告された有害事象の件数もあわせて示す。治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用とし、TEAEと同様に要約する。

無作為化後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量に対して投与群ごとに要約統計量を算出する。定性的臨床検査データは、検査カテゴリーに関して、ベースラインと予定された測定時点とのシフトテーブルを作成する。

無作為化後に予定された測定時点の観測値とベースラインから各時点の変化量に対して

10

20

30

40

50

投与群ごとに要約統計量を算出する。

【0123】

主要評価項目の解析：薬物動態 PK濃度集団を対象に、体重区分及びDayごとに式（I）で示される化合物の血漿中濃度の一覧表を、採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間と共に作成する。また、Day 2及びDay 6において採血時間が投与後24時間経過した時点の血漿中の式（I）で示される化合物の濃度を集計し、N、Mean、SD、変動係数、幾何平均値及びその変動係数、中央値、最小値、最大値で要約する。

【0124】

試験例6 家庭内予防投与臨床試験

本治験は、症候性COVID-19初発患者の家庭内同居者約2040例を対象にした無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間、プラセボ対照比較試験である。被験者を1：1で被験薬の375/125mg群又はプラセボに無作為に割付ける。Day 10までにSARS-CoV-2に感染し（中央検査機関でRT-PCR陽性確認）、COVID-19症状を発症した被験者の割合とする。

【0125】

症候性COVID-19初発患者は、下記の基準に該当する患者を選択する。

- ・年齢制限なし
- ・同意取得前の6ヵ月間で、家庭内同居者の中で最初のCOVID-19患者である
- ・同意取得から24時間以内にCOVID-19症状が1つ以上認められる者
- ・無作為化の72時間前までに採取された気道検体において、SARS-CoV-2陽性である者
- ・家庭内同居者は、下記の基準に該当する被験者を選択する。
- ・12歳以上
- ・気道検体を用いたSARS-CoV-2検査によって、スクリーニング時にSARS-CoV-2陰性である者
- ・治験責任（分担）医師によってSARS-CoV-2に感染していると判断されない者
- ・初発患者と同居しており、同じ同居家族と試験終了まで生活を共にする者

【0126】

治験薬の投与方法

（i）被験薬

125 mg錠：錠剤中に式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶を含み、式（I）で示される化合物として125 mgを含む。

（ii）プラセボ

Placebo錠：上記125 mg錠と外観が識別不能の錠剤で、式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶を含まない。

【0127】

投与量および投与方法

症候性COVID-19初発患者を、1：1の比率で、被験薬群、プラセボ群のいずれかに無作為に割付ける。

被験薬の用法は、1日1回5日間の反復経口投与である。負荷用量としてDay 1に375 mg、維持用量としてDay 2～5に125 mgを服用する。

治験薬を5日間投与した後、10日間をフォローアップ期間とする。

【0128】

投与群ごとの治験薬

被験薬群

Day 1に125 mg錠を3錠、Day 2～5に125 mg錠を1日あたり1錠投与する。

プラセボ群

Day 1にPlacebo錠を3錠、Day 2～5にPlacebo錠を1日あたり1錠投与する。

【0129】

なお、「Day 1」は投与初日を表し、「Day 2～Day 5」は投与初日から数えて、2日目～5日目を表す。

【0130】

10

20

30

40

50

主要評価項目は、Day 10までにSARS-CoV-2に感染し（中央検査機関でRT-PCR陽性確認）、COVID-19症状を発症した被験者の割合である。

Day 10までにSARS-CoV-2に感染し（中央検査機関でRT-PCR陽性確認）、COVID-19症状を発症した被験者とは、MITT集団において、以下の2つの基準の両方に合致した被験者と定義する。

- ・中央検査機関でのRT-PCR陽性判定により治験薬初回投与後Day 10までにSARS-CoV-2感染を確認

- ・治験薬初回投与後Day 10までにCOVID-19症状を発症（下記定義を参照）

被験者におけるCOVID-19症状発症の定義は以下の基準のいずれか1つ以上を満たすこととする：

- ・次のいずれか1つ以上の症状が認められる（又はCOVID-19様症状がベースラインで認められる場合は、その症状が悪化）：(a) 発熱又は (b) 息切れ又は呼吸困難

- ・次の7つのうち2つ以上のCOVID-19症状が24時間以上認められる（又はCOVID-19様症状がベースラインで認められる場合は、その症状が悪化）：(1) 鼻水又は鼻づまり、(2) 喉の痛み、(3) 咳、(4) 熱っぽさ、(5) けん怠感、(6) 味覚異常、(7) 嗅覚異常

【0131】

主要評価項目の解析：主解解析については、ロバスト分散を使用した修正ポアソン回帰モデルを用いる。プラセボ群に対する被験薬群のリスク比を推定し、リスク比を1とする帰無仮説に対するp値、及びリスク比の95%信頼区間（CI）を、修正ポアソン回帰モデルを用いて計算する。モデルには、初発患者のCOVID-19症状発症から被験者組入れ時までの時間（48時間未満、48時間以上）及び地理的地域（北米、南米、欧州、アフリカ、日本、日本以外のアジア）が共変量として含まれる。

【0132】

製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

（製剤例1）懸濁剤

式（I）で示される化合物の原薬に、例えば、注射用水を加え、懸濁剤とした。

（製剤例2）錠剤

式（I）で示される化合物の原薬に、添加剤として例えば、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウムを加え、錠剤とした。

（製剤例3）錠剤

式（I）で示される化合物として125mg（式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶152.3mg）に、添加剤として、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを加え、錠剤とした。

（製剤例4）錠剤

式（I）で示される化合物として25mg（式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶30.46mg）に、添加剤として、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを加え、錠剤とした。

（製剤例5）顆粒剤

式（I）で示される化合物の原薬に、添加剤として例えば、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウムを加え、顆粒剤とした。

（製剤例6）顆粒剤

式（I）で示される化合物として125mg（式（I）で示される化合物のフマル酸共結晶I形結晶152.3mg）に、添加剤として、D-マンニトール、粉末還元麦芽糖水アメ（マルチトール）、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、スクラロースを加え、顆粒剤とした。

【産業上の利用可能性】

10

20

30

40

50

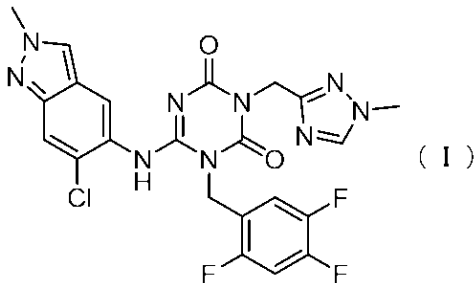
【 0 1 3 3 】

本発明の新型コロナウイルス感染症（C O V I D - 1 9）の治療方法およびそれに用いる治療用医薬組成物は、活性成分の式（I）で示される化合物およびフマル酸を含む複合体の所定量を、患者に対して投与することにより、優れた治療効果を示すと考えられる。また、特定の用法用量で投与することにより、N O A E Lを超えることなく、有効な血中濃度を維持することができ、安全性の高いC O V I D - 1 9 治療用医薬組成物である。

【要約】

本発明は、新型コロナウイルス感染症（C O V I D - 1 9）を治療するための、コロナウイルス3 C Lプロテアーゼ阻害剤を含有する医薬組成物を提供する。

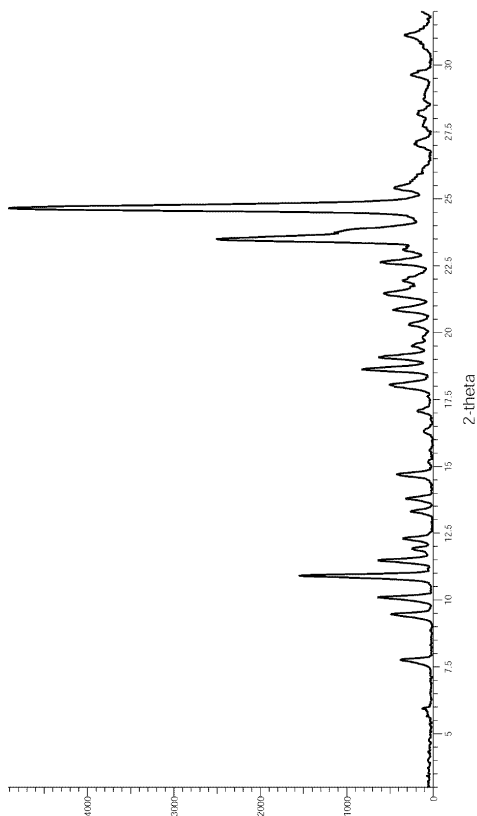
式（I）：



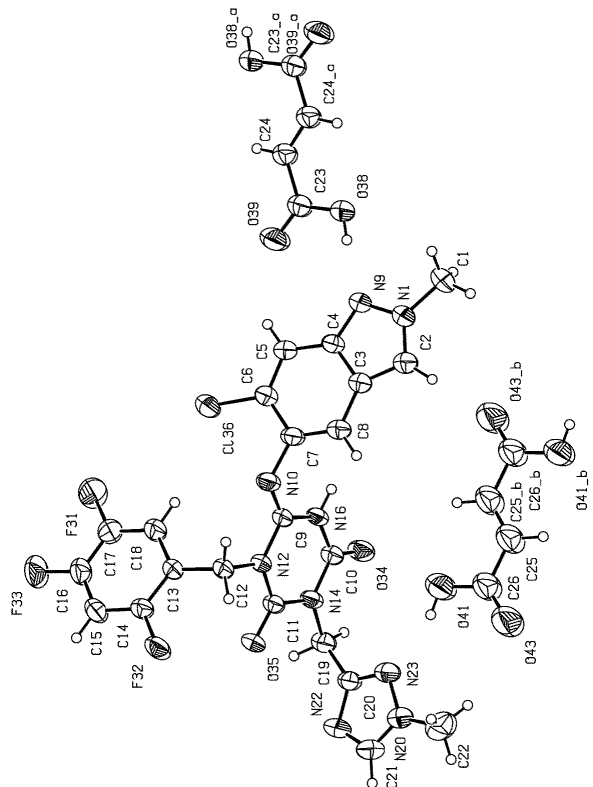
で示される化合物およびフマル酸を含む複合体を有効成分として含有する、新型コロナウイルス感染症（C O V I D - 1 9）を治療するための医薬組成物を提供する。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

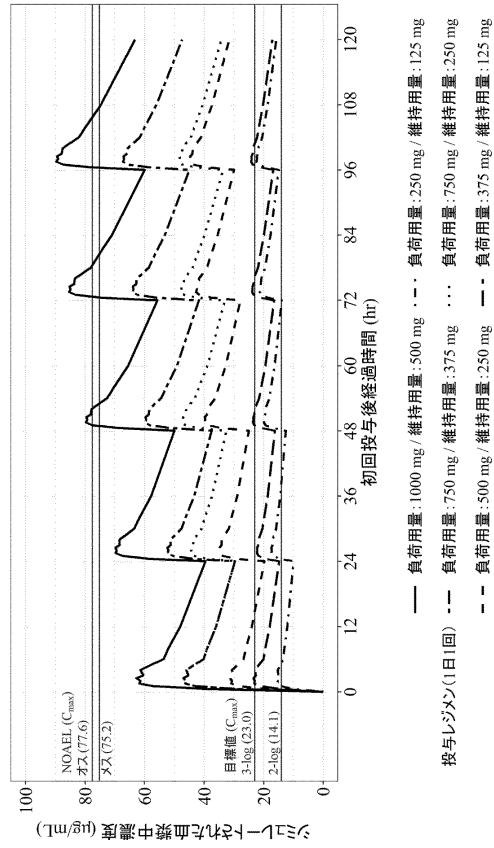
20

30

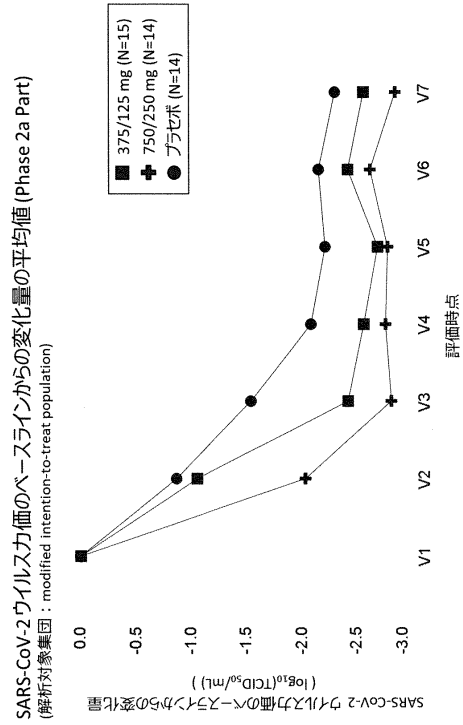
40

50

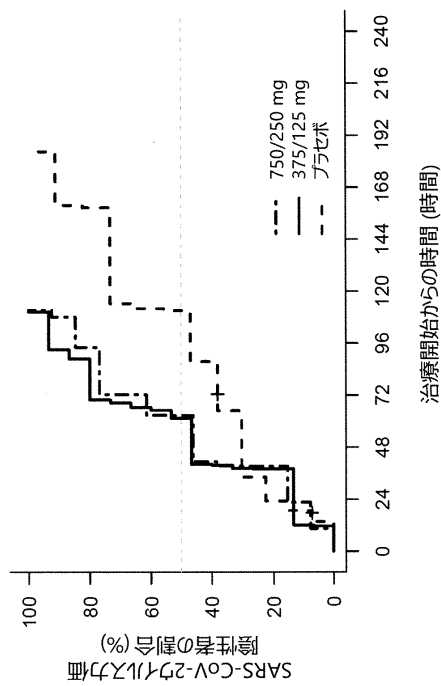
【図 3】



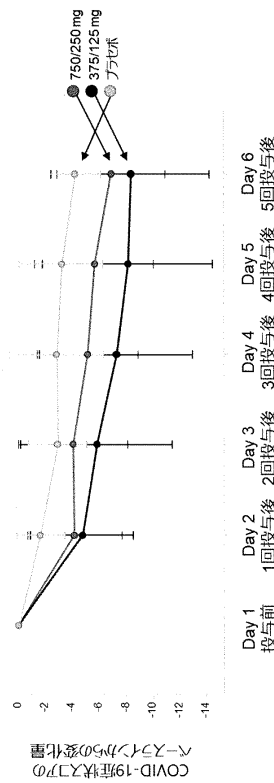
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

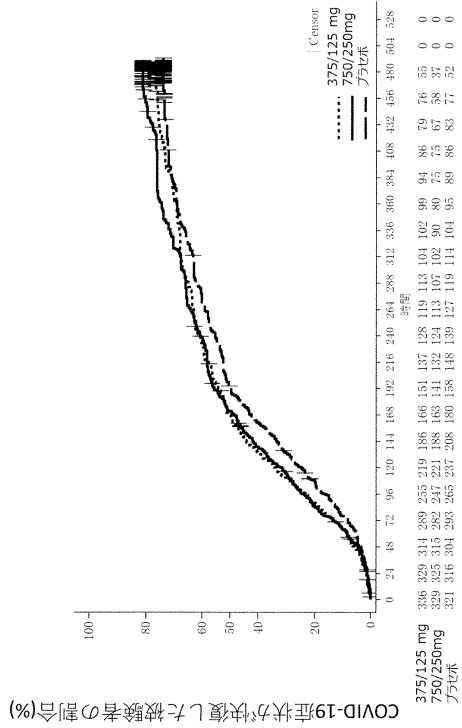
20

30

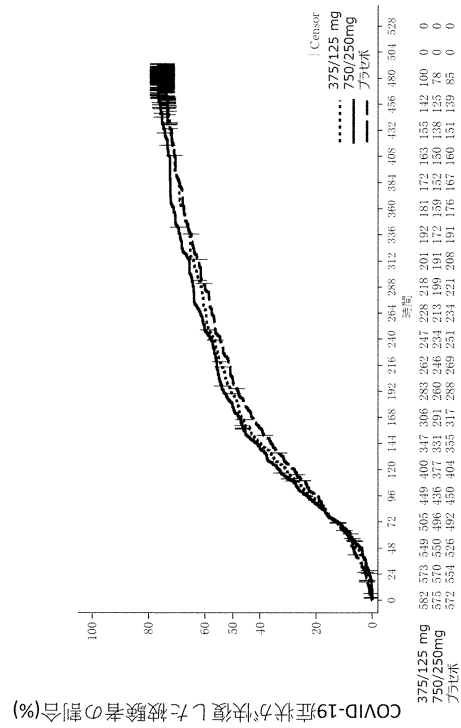
40

50

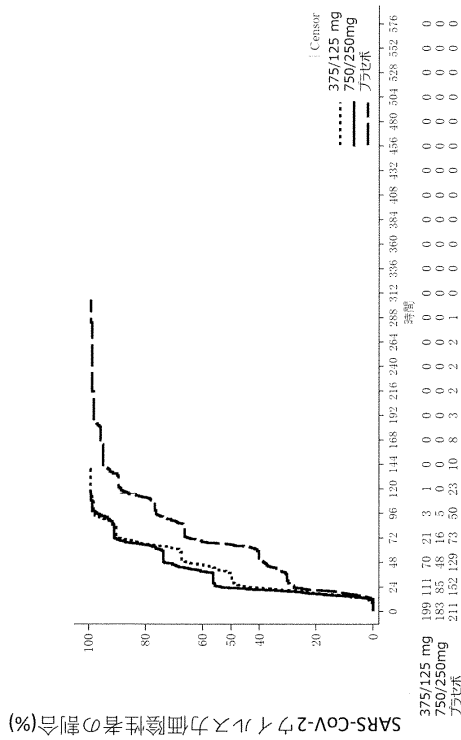
【図 7】



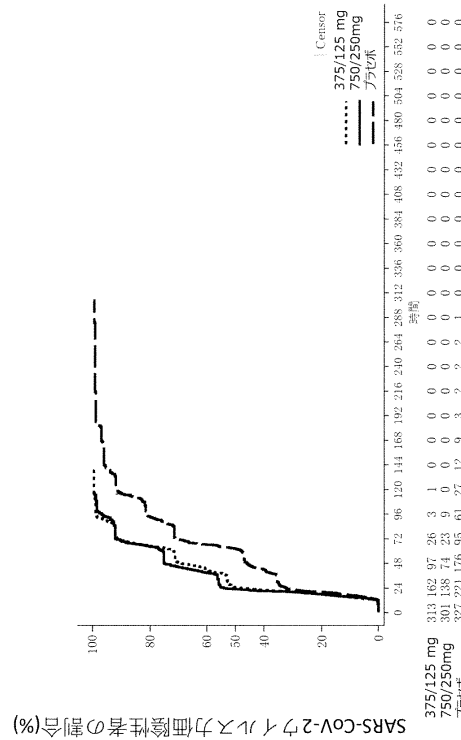
【図 8】



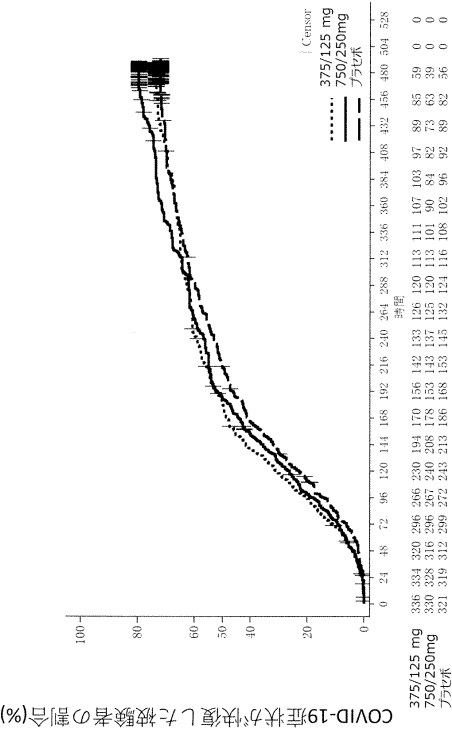
【図 9】



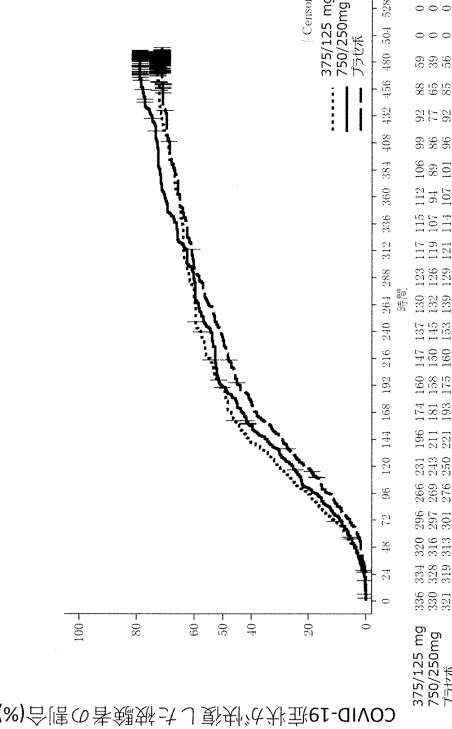
【図 10】



【図 1 1】



【図 1 2】



【配列表】

0007273455000001.xml

10

20

30

40

50

フロントページの続き

日本国(JP)

(31)優先権主張番号 特願2022-27629(P2022-27629)

(32)優先日 令和4年2月25日(2022.2.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(31)優先権主張番号 特願2022-120325(P2022-120325)

(32)優先日 令和4年7月28日(2022.7.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(31)優先権主張番号 特願2022-149666(P2022-149666)

(32)優先日 令和4年9月21日(2022.9.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

特許法第30条第2項適用 令和3年11月29日に、AIMECS2021オンラインシンポジウムにてスライドを用いて発表

早期審査対象出願

号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 福原 章浩

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 深尾 圭太

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 黒田 隆之

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 登 治謙

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 石橋 徹

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第2022/138987 (WO, A1)

国際公開第2022/138988 (WO, A1)

国際公開第2022/158528 (WO, A1)

国際公開第2022/212314 (WO, A1)

国際公開第2019/087884 (WO, A1)

特表2002-509140 (JP, A)

特許第7105430 (JP, B1)

特許第7236065 (JP, B1)

特許第7253866 (JP, B2)

LIU, Y. et al., The development of Coronavirus 3C-Like protease (3CLpro) inhibitors from 2010 to 2020, European Journal of Medicinal Chemistry, 2020年, 206, 112711(p.1-18)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)