

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年6月30日(30.06.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/138696 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 31/566 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/661 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/047492

(22) 国際出願日: 2021年12月22日(22.12.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2020-213634 2020年12月23日(23.12.2020) JP
特願 2021-180570 2021年11月4日(04.11.2021) JP

(71) 出願人: 国立大学法人 筑波大学(UNIVERSITY OF TSUKUBA) [JP/JP]; 〒3058577 茨城県つく

ば市天王台一丁目1番1 Ibaraki (JP). 株式会社 LTT バイオファーマ(LTT BIO-PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1050022 東京都港区海岸1丁目2番20号 Tokyo (JP).

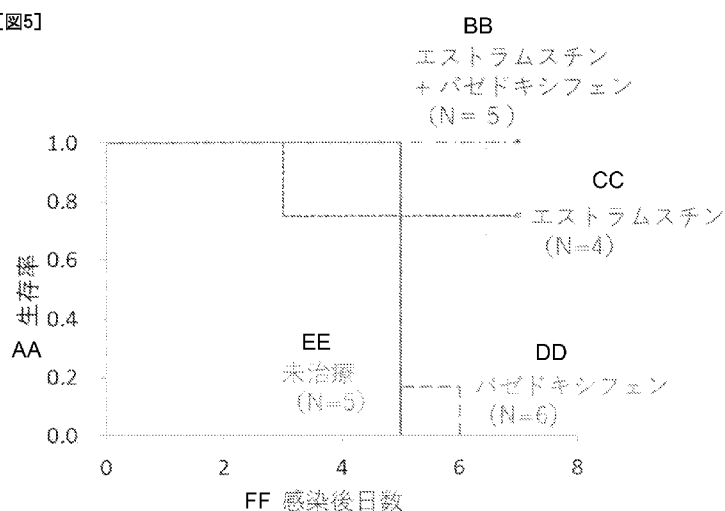
(72) 発明者: 川口 敦史(KAWAGUCHI, Atsushi); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人 筑波大学内 Ibaraki (JP). 丹治 勇人(TANJII, Hayato); 〒1050022 東京都港区海岸1丁目2番20号 株式会社 LTT バイオファーマ内 Tokyo (JP). ▲高▼橋正(TAKAHASHI, Tadashi); 〒1050022 東京都港区海岸1丁目2番20号 株式会社 LTT バイオファーマ内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING OR TREATING CORONAVIRUS INFECTIONS

(54) 発明の名称: コロナウイルス感染症を予防又は治療するための医薬組成物

[図5]



AA Survival rate
BB Estramustine + Bazedoxifene
CC Estramustine
DD Bazedoxifene
EE Untreated
FF Days after infection

(57) Abstract: The present invention provides a novel drug for the prevention or treatment of coronavirus infections. The present invention relates to a pharmaceutical composition that contains a substance capable of forming a complex with an estrogen receptor and that is for preventing or treating coronavirus infections.

(57) 要約: コロナウイルス感染症の新たな予防又は治療薬を提供する。本発明は、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を含む、コロナウイルスの感染を予防又は治療するための医薬組成物に関する。

[続葉有]



WO 2022/138696 A1



PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区
日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴
人形町ビル Tokyo (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告(条約第21条(3))
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト(規則5.2(a))

明 細 書

発明の名称：

コロナウイルス感染症を予防又は治療するための医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、コロナウイルス感染症を予防又は治療するための医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] ヒトに感染するコロナウイルスとしては、ヒトに日常的に感染する4種類のコロナウイルス (Human Coronavirus: HCoV) (HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63及びHCoV-HKU1)、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (Severe acute respiratory syndrome: SARS-CoV)、中東呼吸器症候群コロナウイルス (Middle East respiratory syndrome: MERS-CoV) などが知られている (非特許文献1)。

[0003] 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、2019年12月、中華人民共和国湖北省武漢市において確認された、新型コロナウイルスであるSARS-CoV-2がヒト細胞内に侵入することにより発症する感染症である。2021年10月現在、感染者数 (死亡者数) は世界で約2.19億人 (約455万人) を超え、200カ国以上に広がっている。主な症状は、発熱、咳、咳以外の急性呼吸器症状・肺炎で、重症化すると、過剰な免疫反応に基づく重篤な臓器障害「サイトカインストーム症候群」や重度の呼吸不全「急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)」が引き起こされ死に至ることがある。

[0004] SARS-CoV-2は新興ウイルスであるため、国内外とも承認薬が存在しなかったが、世界的にCOVID-19が急速に拡大しパンデミック化したことを受けて、世界中で精力的に治療薬又は予防薬の開発が進められた

。

COVID-19 予防薬としては、ワクチンの開発が進んでおり、例えば、不活化ワクチン、組換えタンパク質ワクチン、ペプチドワクチン、メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン、DNAワクチン、ウイルスベクターワクチンなど様々な種類が挙げられるが、特にmRNAワクチンの接種が世界的に進められている。しかし、ワクチンの効果は、抗原として選択した抗原部位の存在に依存するため、ワクチンの抗原部位によっては変異体に対する効果が低くなるなどの問題がある。

COVID-19 治療薬としては、モルヌピラビルなどの新薬の他、可及的速やかに上市させる目的で既承認薬である抗ウイルス薬、例えばレムデシビル、ネルフィナビル、ファビピラビル等を転用する治療候補薬の開発が進められ、薬事承認されるに至った薬もある。日本では2021年10月現在、レムデシビル、バリシチニブ、カシリビマブ、イムデビマブ、ソトロビマブがCOVID-19 治療薬として承認されている（非特許文献2）が、実際に投与される例は少ない状況にある。

また、COVID-19 の種々の症状に対する治療薬候補としては、ステロイドであるデキサメタゾン、シクレソニド、プロテアーゼ阻害薬であるナファモスタット、カモスタット、駆虫薬であるイベルメクチン、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤であるバリシチニブなどが期待されている。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：国立感染症研究所ウェブサイト

非特許文献2：厚生労働省ウェブサイト

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、いずれの予防薬及び／又は治療薬も未だコロナウイルス感染症、特にCOVID-19 に対して十分な効果があることが確認されるに

至っておらず、新たな予防薬及び／又は治療薬の開発が希求されている。

従って、本発明の課題は、コロナウイルス感染症、特にC O V I D - 1 9の新たな予防及び／又は治療薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

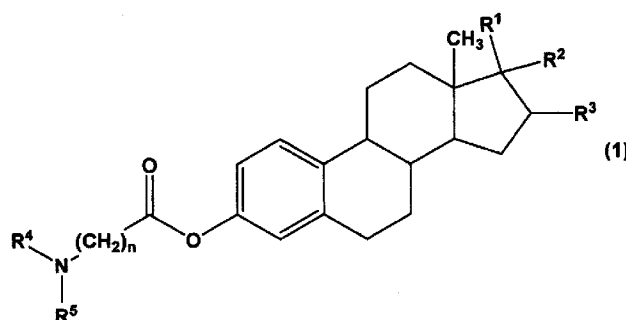
[0007] そこで本発明者らは、既存の承認薬の中から新たなコロナウイルス、特にS A R S - C o V - 2に対する予防及び／又は治療薬を見出すべく種々検討した結果、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、抗コロナウイルス活性作用、及びコロナウイルス感染による死亡に対する生存率の回復作用を有し、コロナウイルス感染症、特にC O V I D - 1 9の予防及び／又は治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

[0008] すなわち、本発明は、次の発明〔1〕～〔31〕を提供するものである。

〔1〕 エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を含む、コロナウイルス感染症を予防又は治療するための医薬組成物。

〔2〕 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、一般式（1）

[0009] [化1]



[0010] （式中、 R^1 はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、 R^2 と一緒になって酸素原子を形成し； R^2 は水素原子又はエチニル基を示すか、 R^1 と一緒になって酸素原子を形成し； R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し； R^4 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； R^5 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； n は0～2の整数を示す）

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、〔1〕記載の医薬組成物。

〔３〕一般式（１）中の R^4 及び R^5 がハロゲノアルキル基である、〔２〕記載の医薬組成物。

〔４〕一般式（１）中の R^4 及び R^5 がハロゲノエチル基である、〔２〕記載の医薬組成物。

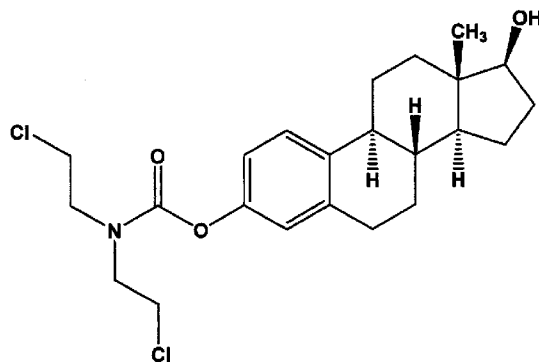
〔５〕一般式（１）中の R^4 及び R^5 がクロロエチル基である、〔２〕記載の医薬組成物。

〔６〕一般式（１）中の n が０の整数を示す、〔２〕～〔５〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔７〕一般式（１）中の R^1 がヒドロキシ基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子である、〔２〕～〔６〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔８〕前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、エストラムスチン

[0011] [化2]



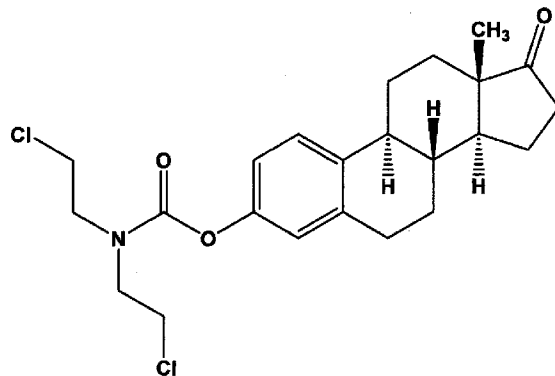
[0012] である〔１〕記載の医薬組成物。

〔９〕一般式（１）中の R^1 と R^2 が一緒になって酸素原子を形成し、 R^3 が水素原子である、〔２〕～〔６〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔１０〕前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、エストロムスチン

[0013]

[化3]



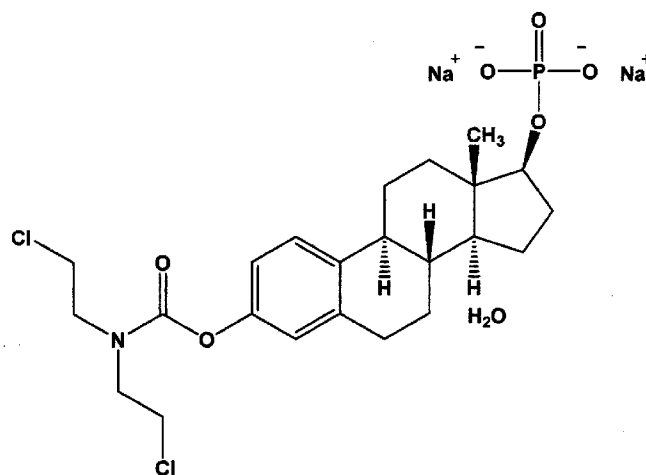
[0014] である [1] 記載の医薬組成物。

[1 1] 一般式 (1) 中の R^1 が酸残基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子である [2] ~ [6] のいずれかに記載の医薬組成物。

[1 2] 一般式 (1) 中の R^1 がリン酸基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子である、[2] ~ [6] のいずれかに記載の医薬組成物。

[1 3] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、エストラムスチンリン酸エステル又はそのナトリウム水和物。

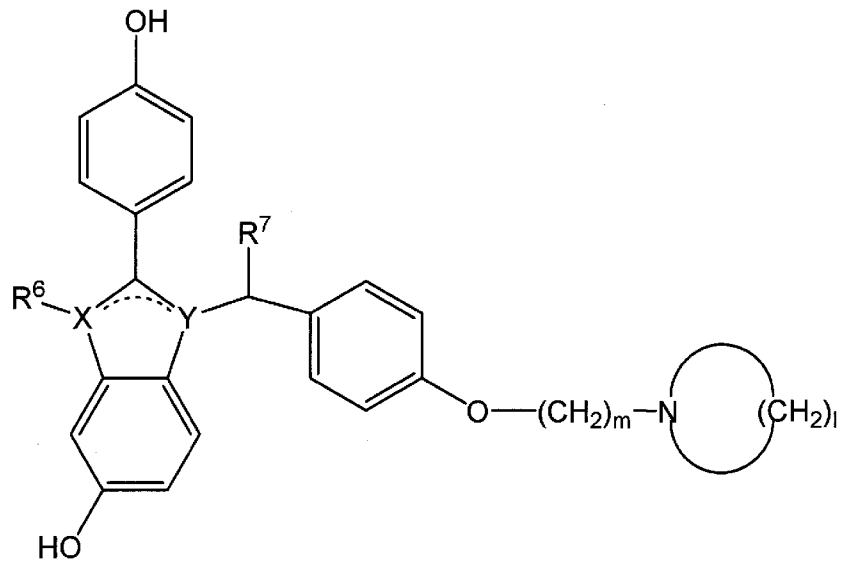
[0015] [化4]



[0016] である [1] 記載の医薬組成物。

[1 4] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質として、更に下記一般式 (2)

[0017] [化5]



(2)

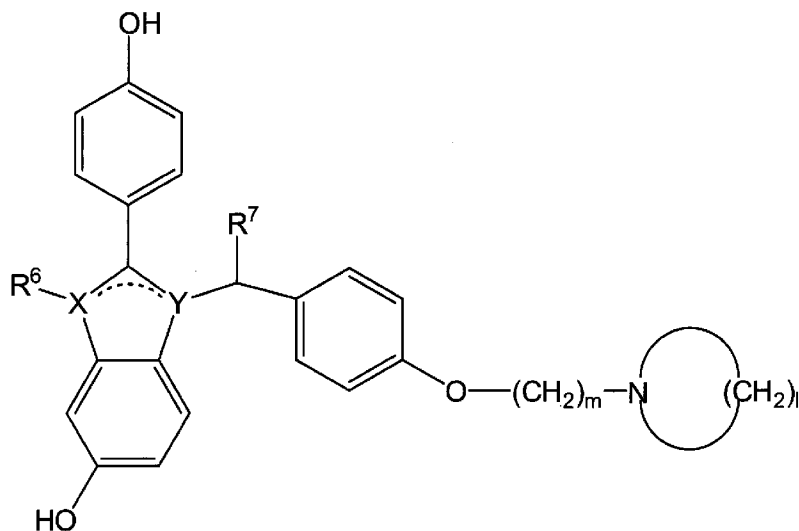
[0018] (式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、[1]～[13]のいずれかに記載の医薬組成物。

[15] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、下記一般式(2)

[0019]

[化6]



(2)

[0020] (式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、[1]記載の医薬組成物。

[16] 一般式(2)において、Xは炭素原子又は窒素原子であり、Yは窒素原子であり、R⁶は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基である、[14]又は[15]記載の医薬組成物。

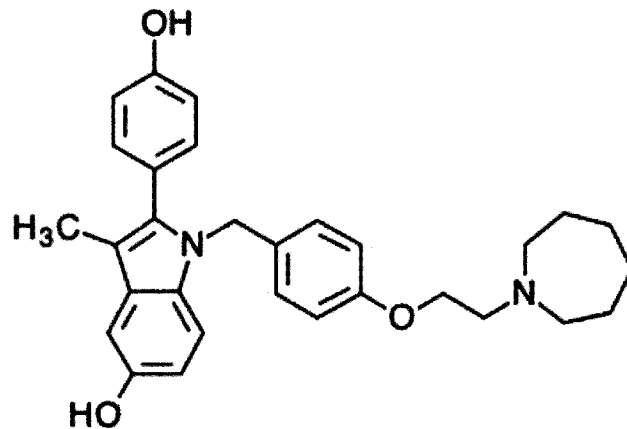
[17] 一般式(2)において、Xは炭素原子であり、Yは窒素原子であり、R⁶は水素原子又は炭素数1～6のアルキル基である、[14]又は[15]記載の医薬組成物。

[18] 一般式(2)において、Xは硫黄原子であり、Yは炭素原子であり、R⁶は存在しない、[14]又は[15]記載の医薬組成物。

[19] 一般式(2)で表される化合物がバゼドキシフェンである、[14]～[17]のいずれかに記載の医薬組成物。

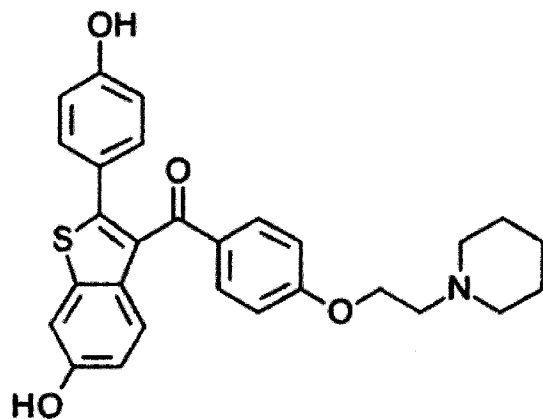
[0021]

[化7]



[0022] [20] 一般式(2)で表される化合物がラロキシフェンである、[14]、[15]又は[18]記載の医薬組成物。

[0023] [化8]



[0024] [21] 前記コロナウイルス感染症が、SARS (severe acute respiratory syndrome) コロナウイルス1若しくは2、又はMERS (Middle East respiratory syndrome) コロナウイルスによる感染症である[1]～[20]のいずれかに記載の医薬組成物。

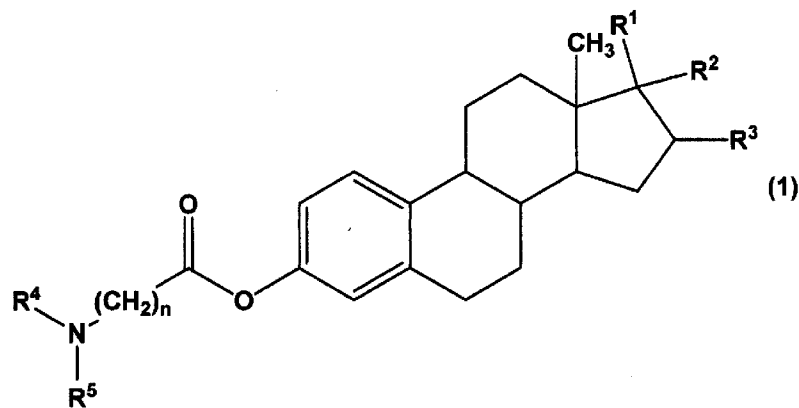
[22] 前記コロナウイルス感染症が、SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) による感染症であるCOVID-19である、[1]～[

20] のいずれかに記載の医薬組成物。

[23] コロナウイルス感染症を予防又は治療するための、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質。

[24] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、一般式(1)

[0025] [化9]



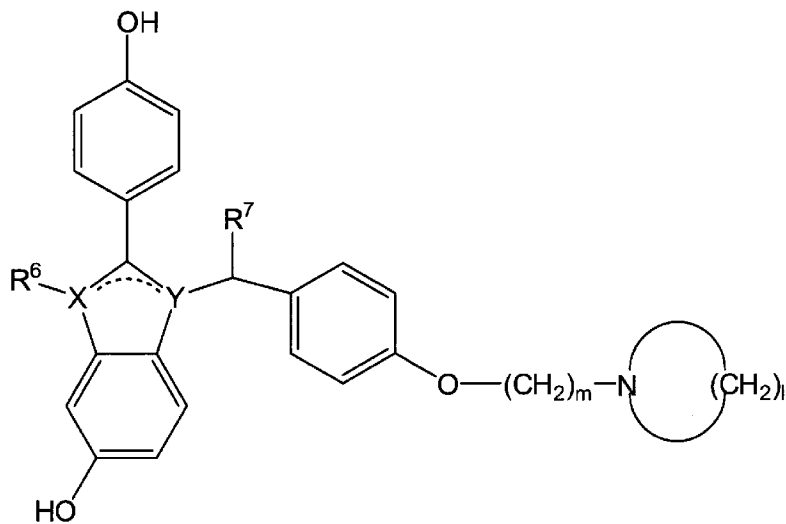
[0026] (式中、 R^1 はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、 R^2 と一緒にって酸素原子を形成し； R^2 は水素原子又はエチニル基を示すか、 R^1 と一緒にって酸素原子を形成し； R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し； R^4 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； R^5 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； n は0～2の整数を示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、[23] 記載の物質。

[25] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、下記一般式(2)

[0027]

[化10]



(2)

[0028] (式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し； R^6 は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し； R^7 は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

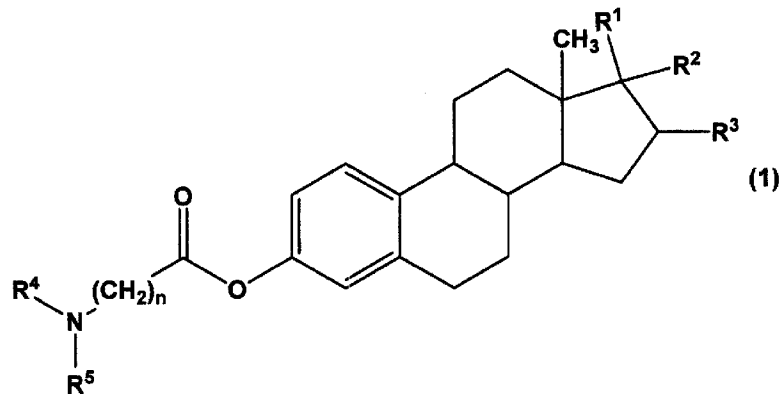
で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、[23]記載の物質。

[26] コロナウイルス感染症を予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質の使用。

[27] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、一般式(1)

[0029]

[化11]

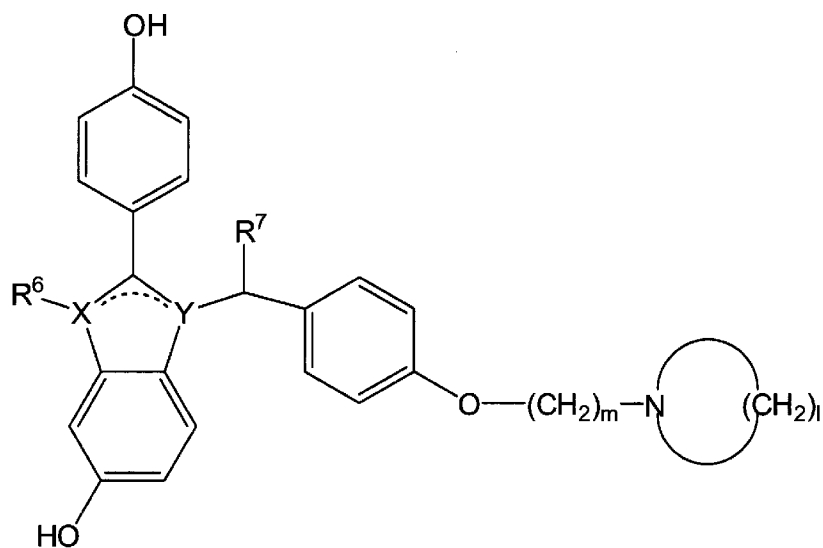


[0030] (式中、 R^1 はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、 R^2 と一緒にって酸素原子を形成し； R^2 は水素原子又はエチニル基を示すか、 R^1 と一緒にって酸素原子を形成し； R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し； R^4 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； R^5 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； n は0～2の整数を示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、[26]記載の使用。

[28] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、下記一般式(2)

[0031] [化12]



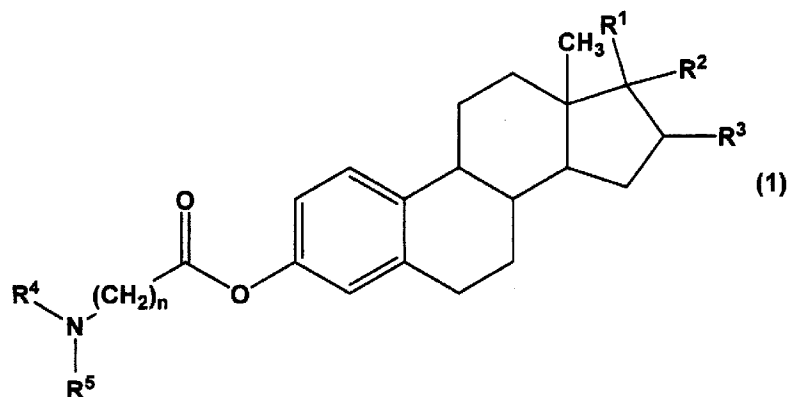
[0032] (式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、[26]記載の使用。

[29] エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を投与することを特徴とする、コロナウイルス感染症を予防又は治療する方法。

[30] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、一般式(1)

[0033] [化13]

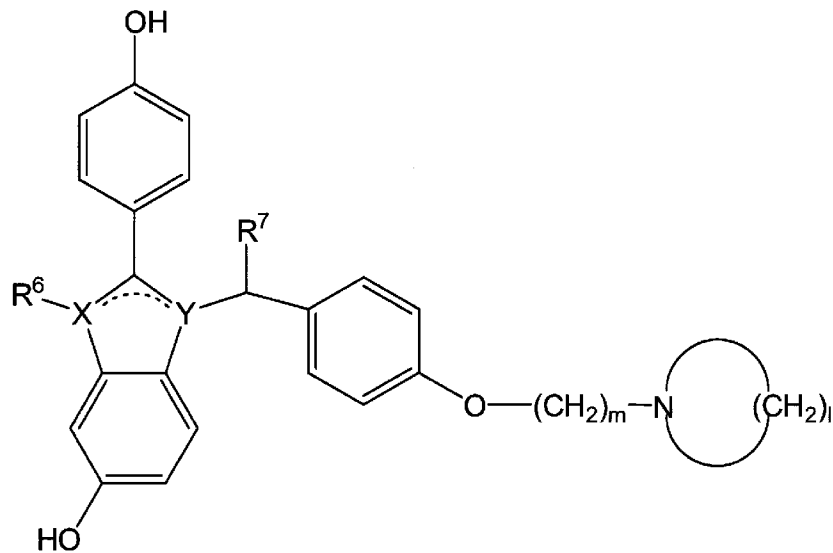


[0034] (式中、R¹はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、R²と一緒にって酸素原子を形成し；R²は水素原子又はエチニル基を示すか、R¹と一緒にって酸素原子を形成し；R³は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し；R⁴は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し；R⁵は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し；nは0～2の整数を示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、[29]記載の方法。

[31] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、下記一般式(2)

[0035] [化14]



(2)

[0036] (式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、[29]記載の方法。

発明の効果

[0037] 本発明の医薬組成物は、抗コロナウイルス活性作用、特に抗SARS-CoV-2活性作用；及びコロナウイルス感染、特にSARS-CoV-2感染による死亡に対する生存率の回復作用を有し、コロナウイルス感染症、特にCOVID-19の予防及び／又は治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0038] [図1]SARS-CoV-2感染細胞の生存率（80%以上）を指標として、抗SARS-CoV-2薬をスクリーニングした結果を示す。

[図2]エストラムスチンリン酸エステル（Estramustine phosphate：EMP）及びバゼドキシフェン酢酸エステル（Bazedoxifene acetate）

xifene acetate : BZA) の単独投与、もしくは併用投与による抗SARS-CoV-2活性を示す。パネルAは、Remdesivirの抗SARS-CoV-2効果を示す。

[図3] エストラムスチンリン酸エステルによるウイルスタンパク質発現阻害活性を示す。Entry : エストラムスチンリン酸エステルをウイルス吸着時に添加、Post Entry : エストラムスチンリン酸エステルをウイルス吸着後に添加。

[図4] エストラムスチンリン酸エステル関連化合物による抗SARS-CoV-2活性を示す。Estramustine phosphate : エストラムスチンリン酸エステル、Estramustine : エストラムスチン、Estradiol : エストラジオール、Estromustine : エストロムスチン、Estrone : エストロン。

[図5] SARS-CoV-2を感染させたヒトACE2トランスジェニックマウスにエストラムスチンリン酸エステル、バゼドキシフェン酢酸エステル又はそれらを併用投与して生存率を評価した結果を示す。

[図6] 被験化合物を投与した非感染マウスでの体重測定結果を示す。EMP : エストラムスチンリン酸エステル投与、BZA : バゼドキシフェン酢酸エステル投与、EMP+BZA : エストラムスチンリン酸エステル及びバゼドキシフェン酢酸エステル投与。

[図7] 被験化合物添加群のEFP遺伝子発現量を定量PCR法により評価した結果を示す。Estradiol : エストラジオール投与、EMP : エストラムスチンリン酸エステル投与、BZA : バゼドキシフェン酢酸エステル投与。

発明を実施するための形態

[0039] 一実施態様において、本発明は、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を含む、コロナウイルス感染症を予防又は治療するための医薬組成物である。

本発明の「エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質」は、エストロ

ゲン受容体と複合体を形成し得る物質であれば任意の物質であってよく、例えば、低分子化合物、ペプチド、アミノ酸、タンパク質、核酸、脂質、糖などが含まれる。

なお、「エストロゲン受容体と複合体を形成し得る」とは、エストロゲン受容体と一時的に結合して一時的に複合体を形成し得ること、及びエストロゲン受容体と持続的に結合して持続的に複合体を形成し得ることの両方をいうことができる。

本明細書において、低分子化合物とは、分子量が1000以下の化合物をいう。本明細書において、ペプチドとは、2～49個のアミノ酸がペプチド結合した分子をいい、タンパク質とは、50個以上のアミノ酸がペプチド結合した分子をいい、それぞれ修飾アミノ酸を含む場合も含まれる。本明細書において、核酸とは、一本鎖又は二本鎖のDNA又はRNAをいい、二本鎖にはホモ二本鎖もヘテロ二本鎖も含み、直鎖状も環状も含み、修飾塩基を含む核酸も含む。本明細書において、脂質とは、生物から単離され得る無極性溶媒に可溶な物質をいい、例えば、脂肪酸、ワックス、ステロール、脂溶性ビタミン、アシルグリセロール、リン脂質などが含まれる。本明細書において、糖とは、ケトン基又はアルデヒド基を含み、かつ2以上のヒドロキシル基を有する化合物をいう。

好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、低分子化合物である。

[0040] 本発明の医薬組成物に含まれるエストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、一種類であってよく、又は二種類以上の併用であってもよい。

好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、(i) 後掲の一般式(1)で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグ；(ii) 後掲の一般式(2)で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグ；又は(iii) 前記(i)及び(ii)の両方を含む。

「エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質」の好ましい態様としては：ステロイド骨格を有する女性ホルモン、例えば、エストロン、エストラジオール、エストリオールなど；選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）、例えば、バゼドキシフェン、ラロキシフェンなど；イソフラボン、例えば、ゲニステインなど；タモキシフェン；及び、これらの誘導体、例えば、エストラムスチン、エストラムスチンリン酸エステル、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物、エストロムスチンなど；が挙げられ、当該誘導体を形成し得る基としては、例えば、ナイトロジェンマスタード基、酸基（例えば、リン酸基など）などが挙げられる。

[0041] 「エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質」は、エストロゲン受容体と複合体を形成する限り、エストロゲン受容体のアゴニストでもアンタゴニストでもあってよく、又はエストロゲン受容体の活性とは関係無く単にエストロゲン受容体に結合し得るリガンドであってもよい。好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、エストロゲン受容体のアゴニストである。

また、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、エストロゲン受容体自体の発現又は活性を制御し得る物質であってよい。好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、エストロゲン受容体の発現又は活性を増加させ、本発明の効果の向上に寄与する物質である。好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、ステロイド骨格を有する女性ホルモンとナイトロジェンマスタードとが化学結合した構造を有することにより、エストロゲン受容体の発現又は活性を増加させるシグナルを長期化させて、本発明の効果の向上に寄与する。好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、SERMであることにより、エストロゲン受容体の発現又は活性を増加させ、本発明の効果の向上に寄与する。好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、ステロイド骨格を有する女性ホルモンとナイトロジェンマスタードとが化学結合した構造を有する化合物

とSERMとを併用することにより相乗的にエストロゲン受容体の発現又は活性を増加させ、本発明の効果の向上に寄与する。

[0042] 「エストロゲン受容体（ERともいう）」は、典型的には、リガンド（本発明のエストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を含む）が結合することにより活性化され、核内に移行して、遺伝子の転写を制御する転写因子として機能する。エストロゲン受容体には、典型的には、ER α 及びER β のアイソフォームが存在し、 $\alpha\alpha$ 型若しくは $\beta\beta$ 型のホモ二量体、又は $\alpha\beta$ 型のヘテロ二量体を形成することが知られている。本発明のエストロゲン受容体は、単量体又は二量体の両方が含まれ、より具体的には、ER α 単量体又はER β 単量体、並びに $\alpha\alpha$ 型又は $\beta\beta$ 型のホモ二量体、及び $\alpha\beta$ 型のヘテロ二量体の全ての態様が含まれる。

「エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質」は、エストロゲン受容体の単量体であるER α 又はER β と複合体を形成し得る物質であってよく、あるいはエストロゲン受容体の $\alpha\alpha$ 型若しくは $\beta\beta$ 型のホモ二量体又は $\alpha\beta$ 型のヘテロ二量体と複合体を形成し得る物質であってよい。好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、エストロゲン受容体と結合することにより、（i）エストロゲン受容体の核内移行を促進し、（ii）エストロゲン受容体の転写活性を促進し、及び／又は（iii）エストロゲン受容体の発現又は活性を正に制御し得る。

[0043] エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質がエストロゲン受容体と複合体を形成し得るか否かは、当該技術分野において公知の任意の方法を用いて調べることができるが、例えば、分子間相互作用解析装置（例えば、Biacore（登録商標））を用いた相互作用解析；抗エストロゲン受容体抗体を用いたプルダウンアッセイ及び結合物質に対する質量分析、FT-IR法による分析、又はGC-MS法による分析；抗エストロゲン受容体抗体及び標的分子に対する抗体を用いたサンドイッチELISAアッセイ又はウェスタンブロッティング；標的分子を結合させたカラム又はタグ付き標的分子を用いた結合アッセイ；などを用いて、当該物質がエストロゲン受容体と結

合するか否かを決定することができる。当該物質がエストロゲン受容体と結合したことは、例えば、当該解析の検出限界内で検出された場合には結合する、当該解析の検出限界外にある場合に結合しない、と評価することができる。

[0044] 「コロナウイルス」には、本出願時において国際ウイルス分類委員会（ICTV）によって分類されている全てのコロナウイルスが含まれ、ヒトに感染する代表的なコロナウイルスであるHCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63及びHCoV-HKU1、SARS-CoV（SARS-CoV-1及びSARS-CoV-2を含む）、及びMERS-CoVなども含まれる。

本発明の予防及び／又は治療薬が対象とするコロナウイルスとしては、SARSコロナウイルス又はMERSコロナウイルスが好ましく、SARS-CoV-1及びSARS-CoV-2を含むSARSコロナウイルスがより好ましく、特に新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）が更により好ましい。

「SARS-CoV-2」には、野生型に加えて、全ての変異型が含まれる。例えば、SARS-CoV-2変異型には、N501Y、E484K、L452R、E484Q、deIH69V70、N501Y、E484K、K417N、K417T、N439K、D614G、A222V、Y453F、P681H、Q27stop、deIY144、A570D、T716I、S982A、A1708D、A701V、L242_244L、D80A、L18F、R246I、D215Gなどを含む変異の1つ又は任意の2つ以上の組み合わせを含む変異型が含まれる。また、SARS-CoV-2変異型には、イギリス型、南アフリカ型、ブラジル型、インド型、日本型（関西型、東京型など）、由来不明などの地域に関連する名称が含まれる変異型、及びアルファ（ α ）、ベータ（ β ）、ガンマ（ γ ）、デルタ（ δ ）、イータ（ η ）、イオタ（ ι ）、カッパ（ κ ）、ラムダ（ λ ）、イプシロン（ ϵ ）、ゼータ（ ζ ）、シータ（ θ ）などのギリシャ文字を使用する変異型も含

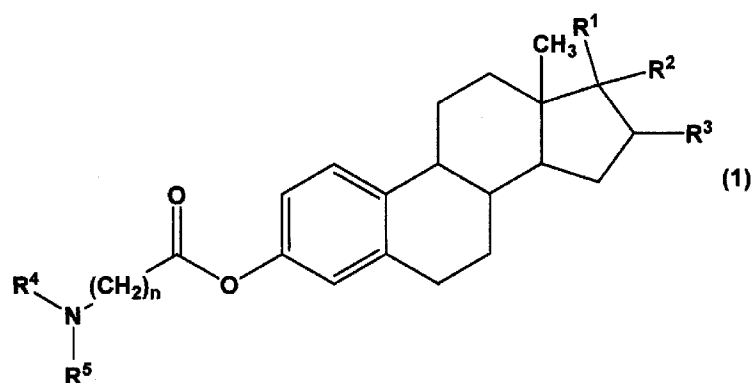
まれる。

[0045] 「コロナウイルス感染症」とは、上記コロナウイルスにより引き起こされる感染症をいう。コロナウイルス感染症は、コロナウイルスが感染する任意の動物におけるコロナウイルス感染症であってよく、哺乳動物におけるコロナウイルス感染症が好ましく、霊長類におけるコロナウイルス感染症がより好ましく、ヒトにおけるコロナウイルス感染症が更により好ましい。

好ましい実施態様において、コロナウイルス感染症は、SARSコロナウイルス又はMERSコロナウイルスにより引き起こされる感染症であり、特にSARS-CoV-2により引き起こされる感染症であるCOVID-19が好ましい。

[0046] 一実施態様において、本発明のコロナウイルスの感染を予防又は治療するための医薬組成物の有効成分は、下記一般式（1）

[0047] [化15]



[0048] （式中、 R^1 はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、 R^2 と一緒になって酸素原子を形成し； R^2 は水素原子又はエチニル基を示すか、 R^1 と一緒になって酸素原子を形成し； R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し； R^4 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； R^5 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； n は0～2の整数を示す）

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである。

[0049] 前記一般式（1）は、ステロイド骨格を有する女性ホルモンとナイトロジ

エンマスタードとを化学結合させた構造を有し、好ましくは、エストラジオール、エストロン又はそれらの誘導体とナイトロジェンマスタードとを化学結合させた構造を有する。

前記一般式(1)中の R^1 はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、 R^2 と一緒になって酸素原子を形成する。 R^1 が R^2 と一緒になって酸素原子を形成する場合、 R^1 及び R^2 と隣接する炭素原子とで、ケトンを形成する。

[0050] R^1 で示される酸残基としては、脂肪酸残基、有機スルホン酸残基、有機硫酸残基、有機リン酸残基、リン酸基、硫酸基、炭酸基などが挙げられる。酸残基というときは、例えば酢酸の場合アセトキシ基などのような残基を示す。

脂肪酸残基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などの炭素数1～24の脂肪酸残基、酒石酸残基、クエン酸残基、コハク酸残基などが挙げられる。有機スルホン酸残基としては、メタンスルホン酸残基、エタンスルホン酸残基、プロパンスルホン酸残基などの炭素数1～8のアルカンスルホン酸残基、トルエンスルホン酸残基などの芳香族スルホン酸残基が挙げられる。有機硫酸残基としては、アルキル硫酸残基が挙げられる。有機リン酸残基としては、アルキルリン酸残基などが挙げられる。

[0051] R^2 は、水素原子又はエチニル基を示すか、 R^1 と一緒になって酸素原子を形成する。 R^2 が R^1 と一緒になって酸素原子を形成する場合、前記のように R^1 及び R^2 と隣接する炭素原子とで、ケトンを形成する。

R^2 は、水素原子を示すか、 R^1 と一緒になって酸素原子を形成するのが好ましい。

[0052] 好ましい R^1 としては、ヒドロキシ基、脂肪酸残基、有機スルホン酸残基、リン酸基が挙げられ、より好ましくはヒドロキシ基、脂肪酸残基又はリン酸基であり、更に好ましくはヒドロキシ基又はリン酸基である。また、 R^1 が R^2 と一緒になって酸素原子を形成する場合も好ましい。

[0053] R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示す。

アシルオキシ基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などの炭素数 1 ～ 24 のアルカノイルオキシ基が挙げられ、炭素数 1 ～ 8 のアルカノイルオキシ基がより好ましい。

[0054] R^4 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し、 R^5 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示す。ここでハロゲノアルキル基としては、クロロアルキル基、ブromoアルキル基、フルオロアルキル基、ヨードアルキル基が挙げられ、クロロアルキル基がより好ましい。

ハロゲノアルキル基としては、ハロゲノ C 1 – 6 アルキル基が好ましく、ハロゲノ C 1 – 4 アルキル基がより好ましく、ハロゲノ C 2 アルキル基が更により好ましい。

ハロゲノアルキル基の具体例としては、クロロメチル基、クロロエチル基、3-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、4-クロロブチル基などが挙げられ、クロロエチル基が更に好ましい。

また、 R^4 及び R^5 がハロゲノアルキル基である場合がより好ましく、 R^4 及び R^5 がハロゲノ C 1 – 4 アルキル基である場合がより好ましく、 R^4 及び R^5 がハロゲノエチル基である場合が更に好ましく、 R^4 及び R^5 がクロロエチル基である場合が更に好ましい。

[0055] n は 0 ～ 2 の整数を示し、0 又は 1 が好ましく、0 がより好ましい。

[0056] 一般式 (1) 中の R^4 及び R^5 が、ハロゲノアルキル基である化合物が好ましく、ハロゲノエチル基である化合物がより好ましく、クロロエチル基である化合物が更により好ましい。一般式 (1) 中の R^4 及び R^5 がハロゲノアルキル基であり、 n が 0 の整数を示す化合物が好ましく、一般式 (1) 中の R^4 及び R^5 がハロゲノエチル基であり、 n が 0 の整数を示す化合物がより好ましく、一般式 (1) 中の R^4 及び R^5 がクロロエチル基であり、 n が 0 の整数を示す化合物が更により好ましい。

一般式 (1) 中の R^1 がヒドロキシ基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 R^4 及び R^5 がハロゲノアルキル基であり、 n が 0 の整数を示す化合物が好ましい。また、一般式 (1) 中の R^1 がヒドロキシ基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子

であり、 R^4 及び R^5 がハロゲノエチル基であり、 n が0の整数を示す化合物がより好ましい。更に、一般式(1)中の R^1 がヒドロキシ基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 R^4 及び R^5 がクロロエチル基であり、 n が0の整数を示す化合物が更に好ましい。

一般式(1)中の R^1 と R^2 が一緒になって酸素原子を形成し、 R^3 が水素原子であり、 R^4 及び R^5 がハロゲノアルキル基であり、 n が0の整数を示す化合物が好ましい。また、一般式(1)中の R^1 と R^2 が一緒になって酸素原子を形成し、 R^3 が水素原子であり、 R^4 及び R^5 がハロゲノエチル基であり、 n が0の整数を示す化合物がより好ましい。更に、一般式(1)中の R^1 と R^2 が一緒になって酸素原子を形成し、 R^3 が水素原子であり、 R^4 及び R^5 がクロロエチル基であり、 n が0の整数を示す化合物が好ましい。

一般式(1)中の R^1 が酸残基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子である化合物が好ましい。また、一般式(1)中の R^1 がリン酸基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 R^4 及び R^5 がハロゲノアルキル基であり、 n が0の整数を示す化合物が好ましい。更に、一般式(1)中の R^1 がリン酸基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 R^4 及び R^5 がハロゲノエチル基であり、 n が0の整数を示す化合物が好ましい。更に、一般式(1)中の R^1 がリン酸基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 R^4 及び R^5 がクロロエチル基であり、 n が0の整数を示す化合物がより好ましい。

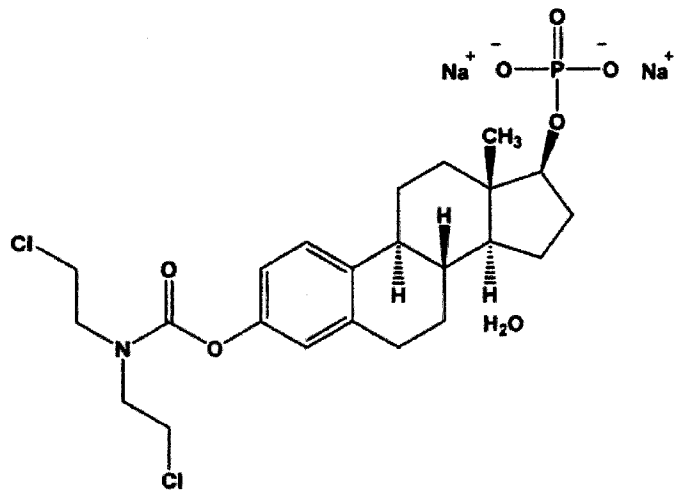
[0057] 一般式(1)で表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に限定されないが、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩、リン酸塩、炭酸塩など、酢酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩など、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの金属塩などが挙げられる。

[0058] 一般式(1)で表される化合物又はその塩の溶媒和物、水和物としては、エタノール和物、水和物などが挙げられる。また、プロドラッグとしては、 R^1 が前記酸残基の場合のほか、ステロイド骨格のいずれかの水素原子が他の置換基に置換された場合などが挙げられる。

[0059] 一般式(1)で表される化合物又はその塩の好ましい具体例としては、下

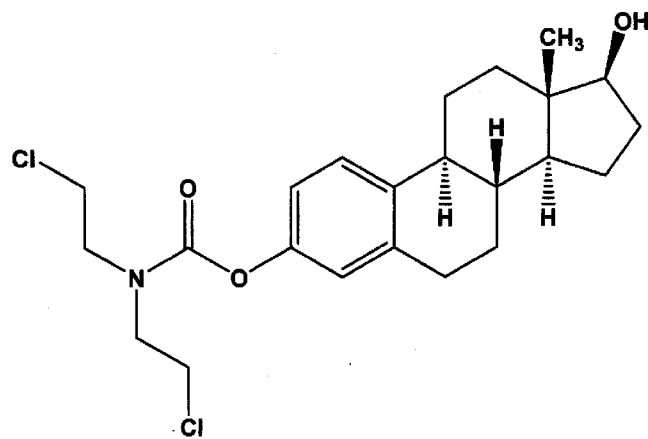
記式（１－１）で表されるエストラムスチンリン酸エステル又はそのナトリウム水和物、下記式（１－２）で表されるエストラムスチン、及び下記式（１－３）で表されるエストロムスチンが挙げられる。

[0060] [化16]



(1-1)

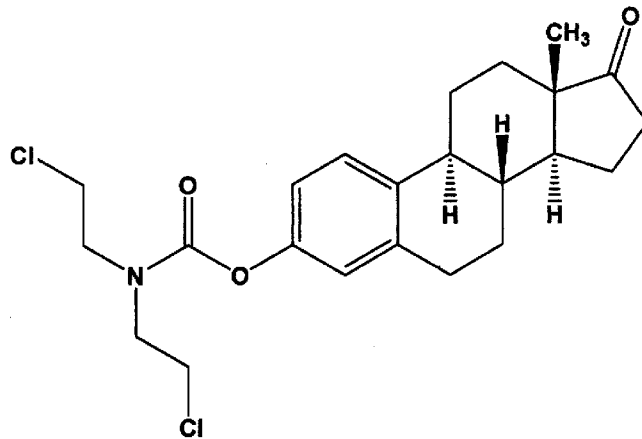
[0061] [化17]



(1-2)

[0062]

[化18]



(1-3)

[0063] エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物は、日本においては、販売名：エストラサイト（登録商標）カプセル156.7mg（販売会社：日本新薬）として、及び米国等の外国においては、販売名：EMCYT（登録商標）（Estramustine phosphate sodium capsule）（販売会社：Pfizer Inc.）として市販されている。

[0064] これらの一般式（1）で表される化合物の特定の態様は、前立腺癌治療剤として用いられているが、コロナウイルス、特にSARS-CoV-2に対する作用については、全く知られていない。

[0065] 本発明の一般式（1）の化合物の態様には、ステロイド骨格を有する女性ホルモンが含まれるが、ステロイド骨格を有する女性ホルモンは、エストロゲン受容体に結合し、当該複合体が核内に移行して特定の遺伝子（群）の転写を制御することができる。特定の理論に拘束されず、本発明との関係において、ナイトロジェンマスタードは、ステロイド骨格を有する女性ホルモンとエストロゲン受容体との結合を安定化し、本発明の一般式（1）の化合物とエストロゲン受容体とから構成される複合体が長期にわたって作用することにより、本発明の医薬組成物の抗コロナウイルス活性作用、特に抗SARS-CoV-2活性作用が発揮されると考えられる。

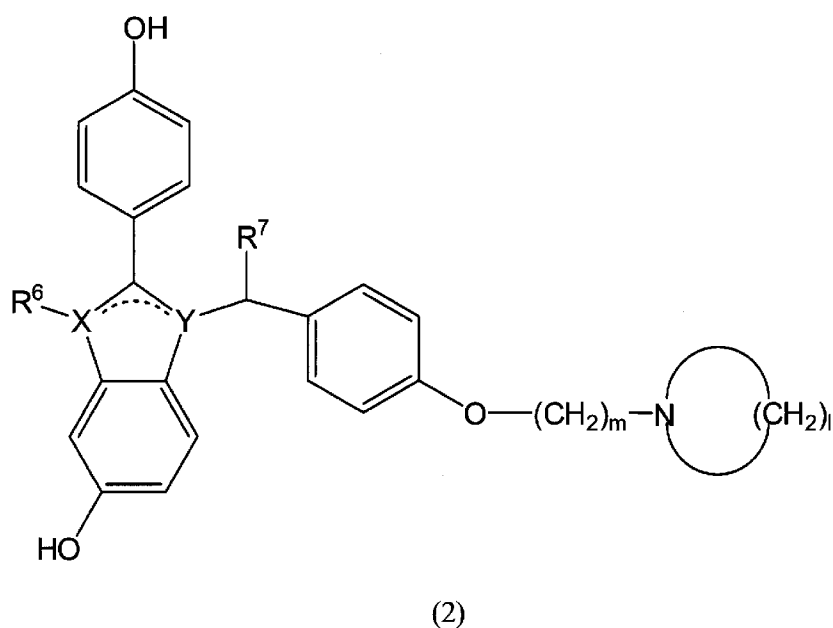
本発明の一般式（1）の化合物の態様には、ステロイド骨格を有する女性

ホルモンが含まれることから、性差によって効果の高さが異なる可能性があり得ると考えられる。

また、一般式（１）の化合物の態様のうち少なくともエストラムスチンについては、エストラムスチン結合タンパク質（EMBP）と結合し、及び／又はマイクロチューブルの構築阻害により、本発明の医薬組成物の抗コロナウイルス活性作用、特に抗SARS-CoV-2活性作用を発揮する可能性もあり得る。

[0066] 別の実施態様において、本発明のコロナウイルスの感染を予防又は治療するための医薬組成物の有効成分は、下記一般式（２）

[0067] [化19]



[0068] （式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子又はアルキル基を示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す）

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである。

[0069] 当該一般式（２）で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶

媒和物、水和物、若しくはプロドラッグは、単独でもコロナウイルスの感染を予防又は治療するための医薬組成物の有効成分として有用であるが、他のエストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質と併用するのがより好ましく、前記一般式（１）で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグと併用するのが更に好ましい。

[0070] 一般式（２）において、アルキル基としては、炭素数１～６のアルキル基が好ましく、炭素数１～４のアルキル基がより好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基が更に好ましく、メチル基がより更に好ましい。ここで、アルキル基には、直鎖又は分岐鎖のアルキル基が含まれる。

[0071] Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し、Yが窒素原子又は炭素原子を示す。ここで、Xが炭素原子又は窒素原子であり、Yが窒素原子であり、R⁶が水素原子又は炭素数１～６のアルキル基である場合が好ましく；Xが炭素原子であり、Yが窒素原子であり、R⁶が水素原子又は炭素数１～６のアルキル基である場合がより好ましい。この態様の場合、R⁶としては、炭素数１～６のアルキル基が好ましく、炭素数１～４のアルキル基がより好ましく、メチル基が更に好ましい。

また、別の態様として、Xが硫黄原子であり、Yが炭素原子であり、R⁶は存在しない場合も好ましい。

[0072] R⁷は水素原子又は酸素原子を示す。R⁷が酸素原子を示す場合、R⁷は隣接する炭素原子と一緒になってケトン基を形成する。

mは、１～３の整数を示すが、１又は２がより好ましく、２が更に好ましい。

lは、４～７の整数を示すが、４～６がより好ましく、５又は６が更に好ましい。

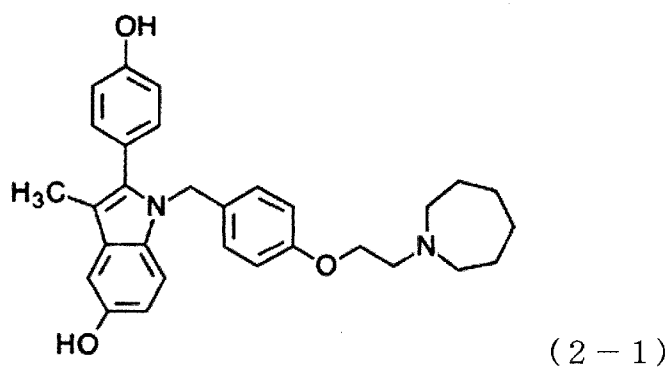
[0073] 一般式（２）で表される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に限定されないが、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩、リン酸塩、炭酸塩など、酢酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩などの有機酸塩などが挙げら

れる。

[0074] 一般式(2)で表される化合物又はその塩の溶媒和物、水和物としては、エタノール和物、水和物などが挙げられる。また、プロドラッグとしては、一般式(2)中のヒドロキシ基に種々の酸がエステル結合した場合などが挙げられる。

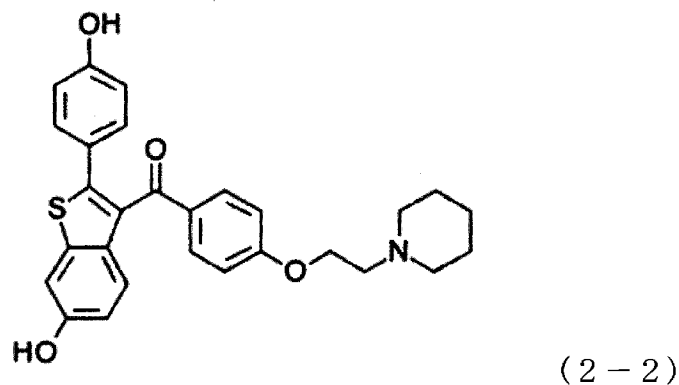
[0075] 好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、下記式(2-1)で表されるバゼドキシフェン又はその酢酸塩である。

[0076] [化20]



[0077] 好ましい実施態様において、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質は、下記式(2-2)で表されるラロキシフェン又はその塩酸塩である。

[0078] [化21]



[0079] これらの一般式(2)で表される化合物の態様には、バゼドキシフェン及びラロキシフェンなどのSERMが含まれるが、SERMが単独で、又はS

ERMが一般式(1)で表される化合物と併用されることでコロナウイルス感染症、特にCOVID-19に対する作用については、ほとんど知られていない。

[0080] 本発明の一般式(2)の化合物の態様には、SERMが含まれるが、SERMはエストロゲン受容体に結合することができ、当該複合体が核内に移行して特定の遺伝子(群)の転写を制御することができ、エストロゲン受容体の長期的な転写活性の調節に関与することができる。よって、特定の理論に拘束されず、本発明との関係において、本発明の一般式(2)の化合物は、エストロゲン受容体と複合体を形成することにより、本発明の抗コロナウイルス活性作用、特に抗SARS-CoV-2活性作用が発揮され则认为られる。

[0081] 後記実施例に示すように、本発明のエストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質の態様である(i)一般式(1)で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグ、特にエストラムスチン、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物、及びエストロムスチン、；(ii)一般式(2)で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグ、特にバゼドキシフェン及びラロキシフェン；並びに(iii)(i)及び(ii)の併用は、抗SARS-CoV-2活性作用、及びSARS-CoV-2感染による死亡に対する生存率の回復作用を有し、コロナウイルス感染症、特にCOVID-19の予防又は治療薬として有用であることを本願明細書において実証している。

ここで、「抗SARS-CoV-2活性作用」とは、(1)SARS-CoV-2が細胞内へ侵入することの阻害作用；(2)SARS-CoV-2の細胞内複製、SARS-CoV-2遺伝子の発現、及び／又はSARS-CoV-2構成要素アセンブリの阻害作用；((1)及び／又は(2)の結果として)SARS-CoV-2の増殖及び／又は細胞外放出の抑制作用；並びに((1)～(3)の結果として)SARS-CoV-2感染による細

胞傷害の抑制作用のいずれか又はこれらの任意の組み合わせをいう。

また、「SARS-CoV-2 感染による死亡に対する生存率の回復作用」とは、同種生物においてはSARS-CoV-2 感染による致死が引き起こされる条件（例えば、ウイルス力価、ウイルス数など）において、本発明の医薬組成物又はエストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を当該生物に投与することにより生存率が回復する作用をいう。

[0082] 本願明細書及び実施例においてSARS-CoV-2 について実証された結果及びそれによる本発明の効果は、ウイルス分類学上の類似性、並びに類縁ウイルスとのゲノム及び遺伝子の相同性に基つき、SARS-CoV-2 以外のコロナウイルスにも同様に適用できると考える。

従って、本発明に係る「抗コロナウイルス活性作用」とは、（１）コロナウイルスが細胞内へ侵入することの阻害作用、（２）コロナウイルスゲノムの細胞内複製、コロナウイルス遺伝子の発現、及び／又はコロナウイルス構成要素アセンブリの阻害作用、並びに（（１）及び／又は（２）の結果として）コロナウイルスの増殖及び／又は細胞外放出の抑制作用のいずれか又はこれらの任意の組み合わせをいう。

また、「コロナウイルス感染による死亡に対する生存率の回復作用」とは、同種生物においてはコロナウイルス感染による致死が引き起こされる条件（例えば、ウイルス力価、ウイルス数など）において、本発明の医薬組成物又はエストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を当該生物に投与することにより生存率が回復する作用をいう。

[0083] 本発明の医薬組成物は、前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質の１種又は２種以上を含有すればよいが、これに薬学的に許容される担体を配合して種々の投与形態の医薬組成物とするのが好ましい。

このような医薬組成物の投与形態としては、注射剤、経口剤（錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等）、吸入剤、点鼻剤、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤、坐剤等が挙げられ、注射剤、経口剤、又は吸入剤が特に好ましい。

[0084] これらの医薬組成物の形態とするために用いられる薬学的に許容される担

体としては、例えば、溶解補助剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味剤、防腐剤、界面活性剤などが挙げられる。

より具体的には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトール、澱粉、結晶セルロース、炭酸カルシウム、カオリン、デンプン、ゼラチン、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、ポリビニルピロリドン、エタノール、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム塩、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アセチルセルロース、白糖、酸化チタン、安息香酸、パラオキシ安息香酸エステル、デヒドロ酢酸ナトリウム、アラビアゴム、トラガント、メチルセルロース、卵黄、非イオン界面活性剤、白糖、単シロップ、クエン酸、蒸留水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、ブドウ糖、塩化ナトリウム、フェノール、チメロサル、パラオキシ安息香酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム、カルメロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸（好ましくは、軽質無水ケイ酸）、アスコルビン酸、カルナウバロウ、酸化鉄（好ましくは三二酸化鉄）、デンプングリコール酸Na、部分アルファ化デンプン、マクロゴール6000、クロスポビドン、ポビドン、ポリソルベート80等が挙げられる。

経口剤とする場合には、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味剤などが用いられ、常法によって製造できる。経口剤としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などが好ましい。

注射剤とする場合には、水、溶解補助剤などが用いられる。注射剤としては、静脈内投与剤、皮下注射剤、筋肉内投与剤が好ましく、凍結乾燥製剤、粉末充填剤の形態が挙げられる。

吸入剤の形態としては、吸入粉末剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤が挙げられるが、特に限定されるものではない。吸入粉末剤は、吸入量が一定となるように調製した粉末状の医薬組成物をエアゾールとして吸入する製剤であ

る。ここで、粉末状医薬組成物には、糖や糖アルコールなどを添加剤として用いることもできる。吸入粉末剤の具体例としては、ドライパウダー吸入器（Dry Powder Inhaler）を挙げることができる。吸入液剤は、ネブライザ等により吸入する液状の吸入製剤である。前記有効成分を適当な溶剤を用いて、溶解又は懸濁し、溶液又は懸濁液として調製すればよい。調製時、等張化剤やpH調節剤等を添加することができる。吸入液剤に用いるデバイスはネブライザとして通常用いられるものを使用することができる。

点鼻剤は、通常、液状の医薬組成物をミスト状に噴霧又は蒸発して用いることができる。また、例えば賦形剤等と混合して、ゲル状、粉状、粒状等の固形に加工されたものであってもよい。点鼻剤の医薬組成物においては、薬学的に許容しうる担体を含んでもよい。薬学的に許容しうる担体としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、懸濁化剤、着色剤、甘味剤または界面活性剤等を用いることができる。

[0085] 本発明の医薬組成物は、一般式（1）の化合物を50mg～250mg含有する製剤とすることができ、特にエストラムスチン、エストロムスチン又はエストラムスチンリン酸エステルを含有する医薬組成物としては、既存薬の組成を好ましく使用することができ、これらの有効成分を50mg～250mg含有するカプセル剤とすることができる。典型的には、1カプセル中、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物を156.7mg（エストラムスチンリン酸エステルとして140mg）含有することが好ましい。

本発明の医薬組成物は、一般式（2）の化合物を5mg～120mg含有する製剤とすることができ、特にバゼドキシフェン又はラロキシフェンを含有する医薬組成物としては、既存薬の組成を好ましく使用することができ、これらの有効成分を5mg～120mg含有するカプセル剤とすることができる。典型的には、1カプセル中、バゼドキシフェン酢酸塩を22.6mg（バゼドキシフェンとして20mg）、又はラロキシフェン塩酸塩を60mg

g 含有することが好ましい。

本発明の医薬組成物は、一般式（１）の化合物を 50 mg ~ 250 mg 及び一般式（２）の化合物を 5 mg ~ 120 mg 含有する製剤とすることができる。ここで、一般式（１）の化合物としては、エストラムスチン、エストロムスチン又はエストラムスチンリン酸エステル of the いずれかであることが好ましく、一般式（２）の化合物としては、バゼドキシフェン又はラロキシフェンであることが好ましい。より好ましくは、本発明の医薬組成物は、一般式（１）の化合物としては、エストラムスチン、又はエストラムスチンリン酸エステル of the いずれかを含有し、一般式（２）の化合物としては、バゼドキシフェンを含有する。

[0086] 本発明の医薬組成物中における本発明の有効成分の含有量は、有効成分、投与形態によって大きく変動し、特に限定されるものではないが、通常は、組成物全量に対して 0.01 ~ 100 質量%、好ましくは 1 ~ 100 質量% である。好ましくは、本発明の医薬組成物中における本発明の有効成分の含有量は、承認された態様と同じであってよく、又は異なってもよい。

有効成分は、経口剤の場合には、通常一投与単位当たり、5 質量% ~ 70 質量% 程度、より好ましくは 35 質量% ~ 60 質量% 程度含有するのが好ましい。

[0087] 本発明の医薬組成物の投与量は、有効成分、投与する患者の症状、年齢、投与方法によって異なるが、前記有効成分量として、成人に対して 1 日あたり 10 mg ~ 1000 mg であるのが好ましく、成人に対して 1 回あたり 10 mg ~ 500 mg であるのがより好ましい。

一般式（１）の場合、本発明の医薬組成物の有効成分量として、成人に対して 1 日あたり 200 mg ~ 1000 mg であるのが好ましく、成人に対して 1 回あたり 100 mg ~ 500 mg であるのが好ましい。特定の実施態様において、一般式（１）の場合、本発明の医薬組成物の有効成分量として、成人に対して 1 日あたり 626.8 mg であるのが好ましく、成人に対して 1 回あたり 313.4 mg であるのが好ましい。

一般式（２）の場合、本発明の医薬組成物の有効成分量として、成人に対して１日あたり１０ｍｇ～１００ｍｇであるのが好ましく、成人に対して１回あたり１０ｍｇ～８０ｍｇであるのが好ましい。特定の実施態様において、一般式（２）の場合、本発明の医薬組成物の有効成分量として、成人に対して１日１回投与で２０ｍｇであるのが好ましく、別の特定の実施態様において、一般式（２）の場合、本発明の医薬組成物の有効成分量として、成人に対して１日１回投与で６０ｍｇであるのが好ましい。

本発明の医薬組成物において、一般式（１）の化合物及び一般式（２）の化合物の両方が含まれる場合、一般式（１）の有効成分量と、一般式（２）の有効成分量とは、上記記載の任意の組み合わせであってよい。

またこの投与量は１日に１～４回に分けて投与することもでき、１日１回又は２回の経口投与がより好ましい。

[0088] 本発明の医薬組成物は、コロナウイルスの感染前、感染時、及び感染後の任意の時間に投与でき、投与回数も性差、年齢、重篤度などに応じて適宜増減できる。本発明のエストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質の態様には、一般式（１）のようにステロイド骨格を有する女性ホルモンや一般式（２）のようにＳＥＲＭを含み、エストロゲン受容体に作用する可能性が考えられるため、本発明の医薬組成物の投与に関する諸事項、例えば投与部位、投与量、投与回数、投与時間などは、コロナウイルス感染者の性別、年齢及び／又は重篤度などにより必要に応じて適宜変更することができる。

本発明の投与経路は、１つであってよく、又は別の投与経路を組み合わせてもよい。投与経路は、経口、経静脈、経鼻、経肺などを含む任意の投与経路であってよい。

[0089] 好ましい実施態様において、本発明の医薬組成物を投与するタイミングとしては、例えば以下が挙げられる：

（ｉ）コロナウイルス感染の数日前、例えば、７日より前の任意の日、７日前、６日前、５日前、４日前、３日前、２日前、１日前；

（ｉｉ）コロナウイルス感染の数時間前、例えば、１２時間より前の任意の

時間、12時間前、6時間前、3時間前、若しくは1時間前、又は12時間前から1時間前の任意の時間；

(iii) コロナウイルスの感染時（好ましくは、コロナウイルス感染前後1時間を含む）；

(iv) コロナウイルス感染の数日後、例えば、7日より後の任意の日、7日後、6日後、5日後、4日後、3日後、2日後、1日後；

(v) コロナウイルス感染の数時間後、例えば、12時間より後の任意の時間、12時間後、6時間後、3時間後、若しくは1時間後、又は12時間後から1時間後の任意の時間。

本発明の医薬組成物は、上記タイミングのいずれかで1回投与することができ、又は任意のタイミングの組み合わせで複数回に分けて投与できる。

[0090] 本発明の好ましい別の実施態様は、コロナウイルス感染症、特にCOVID-19を予防又は治療するための、前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質である。

本発明の好ましい別の実施態様は、コロナウイルス感染症、特にCOVID-19を予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質の使用である。

本発明の好ましい別の実施態様は、前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を投与することを特徴とする、コロナウイルス感染症、特にCOVID-19を予防又は治療する方法である。

実施例

[0091] 次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0092] 実施例1（抗SARS-CoV-2薬の探索）

1. 実験方法

SARS-CoV-2感染細胞の生存率を指標として、抗SARS-CoV-2薬のスクリーニングを実施した。

使用ライブラリ：LTTバイオフーマ既承認薬ライブラリ（株式会社L

TTバイオフーマから入手した)

使用細胞: V e r o E 6 - T M P R S S 2 アフリカミドリザル腎由来細胞
(医薬基盤・健康・栄養研究所から入手した)

ウイルス株: S A R S - C o V - 2 N I I D 株 (国立感染症研究所より
入手した)

陰性コントロール: 化合物未処理

サンプル群: 既承認薬ライブラリ (10 μ M) 添加群

評価: V e r o E 6 - T M P R S S 2 細胞は、37℃、5%CO₂存在下で、DMEM (高グルコース) に非働化ウシ胎児血清 (FBS) を10%となるように添加した培地を用いて培養した。V e r o E 6 - T M P R S S 2 細胞を30,000細胞/ウェルで96ウェルプレートに播種し、細胞が接着後に1,500TCID₅₀価のSARS-CoV-2を各化合物と共に添加した。48時間の培養後、WST-8アッセイ (Dojindoより入手) にて感染細胞の生存率を評価した。化合物非添加群の感染細胞では約30%の生存率であるのに対し、生存率が80%以上を示す既承認薬ライブラリ化合物を選別した。非感染細胞において、20%以上の増殖抑制を示して細胞毒性があると判断される化合物は選別外とした。

[0093] 2. 実験結果

図1にスクリーニングの結果を示す。SARS-CoV-2感染に対し、80%以上の生存率を示す既承認薬ライブラリ化合物を選別した。その結果、エストラムスチンリン酸エステル (Estramustine phosphate)、バゼドキシフェン酢酸塩 (Bazedoxifene acetate)、及びラロキシフェン塩酸塩 (Raloxifene hydrochloride) が同定された (図1)。

これらの化合物について、エストラムスチンリン酸エステルにおけるステロイド骨格を有する女性ホルモン部分、並びにSERMであるバゼドキシフェン及びラロキシフェンは、エストロゲン受容体に結合して、当該複合体が核内に移行して特定の遺伝子 (群) を制御するということが知られ、共通の

特徴を有する。

エストラムスチンリン酸エステルは、アルキル化剤としても知られ、マイクログルーブルの構築阻害により殺細胞作用を示すことも知られているが、SARS-CoV-2に対する効果は知られていない。

[0094] 実施例2（本発明の化合物の単剤又は併用による *in vitro* 抗SARS-CoV-2 効果の評価）

1. 実験方法

SARS-CoV-2 感染細胞から放出される子孫ウイルス量を指標として、抗SARS-CoV-2 活性を評価した。

Estramustine phosphate: Estramustine phosphate (Sodium salt) は Cayman Chemical より購入し、滅菌水に溶解して 10 mM の溶液を調製した。

Bazedoxifene acetate: Bazedoxifene acetate は MedChemExpress より購入し、DMSO に溶解して 10 mM の溶液を調製した。

Remdesivir: Remdesivir は Selleck より購入し、DMSO に溶解して 10 mM の溶液を調製した。

使用細胞: Vero E6-TMPRSS2 アフリカミドリザル腎由来細胞（医薬基盤・健康・栄養研究所から入手した）

ウイルス株: SARS-CoV-2 N11D 株（国立感染症研究所より入手した）

陰性コントロール: 化合物未処理

サンプル群: エストラムスチンリン酸エステル (EMP; 0.3、1、3 μ M) 及びバゼドキシフェン酢酸塩 (BZA; 0.3、1、3 μ M) 添加群

プライマー: N gene Forward: 5'-TTA CAA ACA TTG GCC GCA AA-3'、N gene Reverse: 5'-GCG CGA CAT TCC GAA GAA-3'

逆転写反応: cDNA 合成キット (TOYOBO 社; ReverTraAc

e) と N g e n e R e v e r s e プライマーを用いて逆転写反応を行った。

定量PCR法：定量PCRキット（ThermoFisher社；SYBR Green Real-Time PCR Master Mixes）と N g e n e F o r w a r d プライマー及び N g e n e R e v e r s e プライマーを用いて行った。

ウイルスRNA精製：培養上清から N u c l e o S p i n R N A V i r u s 精製キット（Takara社）を用いてウイルスRNAを精製した。

評価：VeroE6-TMPRSS2細胞は、37℃、5%CO₂存在下で、DMEM（高グルコース）に非働化ウシ胎児血清（FBS）を10%となるように添加した培地を用いて培養した。VeroE6-TMPRSS2細胞を2×10⁵細胞／ウェルで12ウェルプレートに播種し、細胞が接着後に2×10⁴TCID₅₀価のSARS-CoV-2を各濃度のRemdesivir、Estramustine phosphate及びBazedoxifene acetateと共に添加した。1時間のウイルス吸着後、DMEM培地で細胞を洗浄し、未吸着のウイルスを除去後、各濃度の各化合物を含む1mlのDMEM培地を添加し、37℃、5%CO₂存在下で24時間培養した。培養上清は15,000rpm、3分間の遠心後に回収し、ウイルスRNAを精製した。精製したウイルスRNAは、逆転写反応後、SARS-CoV-2のN遺伝子に特異的なプライマーを用いて、定量PCR法を行った。化合物非添加群を100%として、各化合物添加群のウイルス産生量を評価した。

[0095] 2. 実験結果

図2にEstramustine phosphate及びBazedoxifene acetateの単独投与、もしくは併用投与による抗SARS-CoV-2活性を示す。単独投与では、Estramustine phosphate及びBazedoxifene acetateは、濃度依存的に抗SARS-CoV-2活性を示すとともに最終的にはSARS

－C o V－2 産生の完全な抑制を示した。これらの単独投与における IC_{99} 値は、それぞれ約 $3 \mu M$ であった。

一方、Estramustine phosphate 及び Bazedoxifene acetate の併用投与でも、濃度依存的に抗 SARS－C o V－2 活性を示すとともに最終的には SARS－C o V－2 産生の完全な抑制を示した。この併用における IC_{99} 値は $0.3 \sim 1 \mu M$ まで低下した。また、Combination index は 0.9 ($CI=1$, additive; $CI<1$, synergism; $CI>1$, antagonism) であることから、Estramustine phosphate 及び Bazedoxifene acetate の併用は、相乗的に抗ウイルス活性が促進されることが観察された。

また、参考として、Remdesivir の抗 SARS－C o V－2 効果についてもパネル A に示す。この結果の比較から、本発明の化合物又はその併用は、COVID－19 既承認薬である Remdesivir と同等以上の抗 SARS－C o V－2 効果を有することが示された。

[0096] 実施例 3 (エストラムスチンリン酸エステルの作用機序の解析)

1. 実験方法

SARS－C o V－2 感染細胞でのスパイクタンパク質の発現量をウェスタンブロット法により検出し、エストラムスチンリン酸エステルの作用機構を評価した。

エストラムスチンリン酸エステル：エストラムスチンリン酸エステル（ナトリウム塩）は Cayman Chemical より購入し、滅菌水に溶解して $10 mM$ の溶液を調製した。

使用細胞：Vero E6－TMPRSS2 アフリカミドリザル腎由来細胞（医薬基盤・健康・栄養研究所から入手した）

ウイルス株：SARS－C o V－2 N11D 株（国立感染症研究所より入手した）、A 型インフルエンザウイルス（筑波大学で保有）

陰性コントロール：化合物未処理

サンプル群：10 μ M エストラムスチンリン酸エステル添加群

抗体：SARS-CoV-2 抗スパイクタンパク質抗体（慶応大学より入手）、A型インフルエンザウイルス抗NP抗体（筑波大学で作製）

評価：Ver o E 6-TMPRSS 2細胞は、37℃、5%CO₂存在下で、DMEM（高グルコース）に非働化ウシ胎児血清（FBS）を10%となるように添加した培地を用いて培養した。Ver o E 6-TMPRSS 2細胞を2×10⁵細胞／ウェルで12ウェルプレートに播種し、細胞が接着後に2×10⁵TCID₅₀価のSARS-CoV-2、若しくは2×10⁵PFUのA型インフルエンザウイルスを各濃度のエストラムスチンリン酸エステルと共に添加した。1時間のウイルス吸着後、DMEM培地で細胞を洗浄し、未吸着のウイルスを除去後、各濃度のエストラムスチンリン酸エステルを含む1 mLのDMEM培地を添加し、37℃、5%CO₂存在下で24時間培養した。エストラムスチンリン酸エステルの作用機構を理解するため、ウイルス吸着時のみ、エストラムスチンリン酸エステルを添加したサンプル、及びウイルス吸着後のみ、エストラムスチンリン酸エステルを添加したサンプルも調製した。感染細胞を回収後、細胞抽出液を調製して7.5%SDS-PAGEで展開後、各抗体を用いてウェスタンブロット法を行った。

[0097] 2. 実験結果

図3にエストラムスチンリン酸エステルによるウイルスタンパク質発現阻害活性を示す。10 μ Mのエストラムスチンリン酸エステルを添加することで、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質発現量は顕著に低下するのに対し、A型インフルエンザウイルスのNPタンパク質の発現量は低下しなかった。よって、エストラムスチンリン酸エステルの抗ウイルス活性はSARS-CoV-2に特異的であることが示された。

また、エストラムスチンリン酸エステルは、ウイルス吸着時だけでなく、ウイルス吸着後から添加することでも、顕著な抗SARS-CoV-2活性を示した。よって、エストラムスチンリン酸エステルは、SARS-CoV-2の細胞への侵入後からウイルスタンパク質発現までのいずれかの過程も

抑制することが示された。

[0098] 実施例4（エストラムスチンリン酸エステル関連化合物の抗SARS-CoV-2活性の評価）

1. 実験方法

エストラムスチンリン酸エステルは細胞内で脱リン酸化されエストラムスチンに変換される。一方、 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼにより、酸化されることでエストラムスチンに代謝される。また、エストラムスチンとエストラムスチンはナイトロゲンマスタード基が加水分解されることで、それぞれエストラジオールとエストロンに変換される。そこで、SARS-CoV-2感染細胞から放出される子孫ウイルス量を指標として、これらエストラムスチンリン酸エステル関連化合物の抗SARS-CoV-2活性を評価した。

エストラムスチンリン酸エステル：エストラムスチンリン酸エステル（ナトリウム塩）はCayman Chemicalより購入し、滅菌水に溶解して10 mMの溶液を調製した。

エストラムスチン、エストラジオール、エストロン：エストラムスチンはBLD Pharmatech、エストロンとエストラジオールはWakoより購入し、DMSOに溶解して10 mMの溶液を調製した。

使用細胞：VeroE6-TMPRSS2アフリカミドリザル腎由来細胞（医薬基盤・健康・栄養研究所から入手した）

ウイルス株：SARS-CoV-2 N11D株（国立感染症研究所より入手した）

陰性コントロール：化合物未処理

サンプル群：各エストラムスチンリン酸エステル関連化合物（0.3、1、3、10 μ M）添加群

プライマー：N gene Forward: 5' -TTACAAACA
TTGGCCGCAAA-3'、N gene Reverse: 5' -G
CGCGACATTCCGAAGAA-3'

逆転写反応：cDNA合成キット（TOYOBO社；ReverTra Ace）とN gene Reverseプライマーを用いて逆転写反応を行った。

定量PCR法：定量PCRキット（ThermoFisher社；SYBR Green Real-Time PCR Master Mixes）とN gene Forwardプライマー及びN gene Reverseプライマーを用いて行った。

ウイルスRNA精製：培養上清からNucleoSpin RNA Virus精製キット（Takara社）を用いてウイルスRNAを精製した。

評価：VeroE6-TMPRSS2細胞は、37℃、5%CO₂存在下で、DMEM（高グルコース）に非働化ウシ胎児血清（FBS）を10%となるように添加した培地を用いて培養した。VeroE6-TMPRSS2細胞を2×10⁵細胞／ウェルで12ウェルプレートに播種し、細胞が接着後に2×10⁴TCID₅₀価のSARS-CoV-2を各濃度の化合物と共に添加した。1時間のウイルス吸着後、DMEM培地で細胞を洗浄し、未吸着のウイルスを除去後、各濃度の化合物を含む1mLのDMEM培地を添加し、37℃、5%CO₂存在下で24時間培養した。培養上清は15,000rpm、3分間の遠心後に回収し、ウイルスRNAを精製した。精製したウイルスRNAは、逆転写反応後、SARS-CoV-2のN遺伝子に特異的なプライマーを用いて、定量PCR法を行った。化合物非添加群を100%として、各濃度の化合物添加群のウイルス産生量を評価した。

[0099] 2. 実験結果

図3にエストラムスチンリン酸エステル関連化合物による抗SARS-CoV-2活性を示す。エストラムスチンリン酸エステルと比較して、エストラムスチンでは高い抗SARS-CoV-2活性が観察された。一方、エストロムスチンでは活性は低下したものの、抗SARS-CoV-2活性は観察されており、ステロイド骨格上の水酸基は必須ではないことが示唆された。また、ナイトロゲンマスタード基が加水分解されたエストラジオール及び

エストロンでは、抗ウイルス活性が観察されず、エストラムスチンの抗SARS-CoV-2活性にはナイトロゲンマスタード基が必須であることが明らかになった。

他方、既承認薬ライブラリには、ナイトロジェンマスタード又はその類似構造を含む化合物として、シクロホスファミド水和物、イホスファミド、メルファラン、及びベンダムスチン塩酸塩が含まれていたが、実施例1のスクリーニングではヒットしなかった。これは、本発明の構造に係るナイトロジェンマスタード及びステロイド女性ホルモンの両方の構造が存在することが、本発明の抗SARS-CoV-2活性に重要な寄与を果たしていることを示すと考えられる。

[0100] 実施例5（本発明の化合物による *in vivo* 抗SARS-CoV-2効果の評価）

1. 実験方法

ヒトACE2トランスジェニックマウスにSARS-CoV-2を感染させ、生存率を評価した。

Estramustine phosphate: Estramustine phosphate (Sodium salt) はCayman Chemicalより購入し、滅菌水に溶解して10mMの溶液を調製後、PBSに希釈して鼻腔投与した。

Bazedoxifene acetate: Bazedoxifene acetateはMedChemExpressより購入し、DMSOに溶解して10mMの溶液を調製後、コーンオイルで希釈して腹腔投与した。

使用マウス：C57BL/6系統hACE2トランスジェニックマウス（医薬基盤・健康・栄養研究所から入手した）

ウイルス株：SARS-CoV-2 N11D株（国立感染症研究所より入手した）

陰性コントロール：化合物未処理

サンプル群：Estramustine phosphateを0.2m

g / 35 μ l / head で鼻腔投与、もしくは Bazedoxifene acetate を 3 mg / 200 μ l / kg で腹腔投与した。

評価：500 TCID₅₀ / head の SARS-CoV-2 をペントバルビタール麻酔下のマウスに鼻腔接種した。投与当日から感染5日後まで、1回 / 日で Estramustine phosphate 及び Bazedoxifene acetate を投与した。

[0101] 2. 実験結果

図5に Estramustine phosphate 投与によるマウスの生存率解析結果を示す。SARS-CoV-2 接種5日後に全頭死亡するマウスインビボ系において、Estramustine phosphate 単剤を投与することで、顕著にマウスの生存率が改善された（80%程度回復）。また、Estramustine phosphate を Bazedoxifene acetate と併用投与することにより、より完全な生存率の改善が見られた（100%回復）。よって、Estramustine phosphate は、in vivo でも抗 SARS-CoV-2 活性があることが示唆され、Bazedoxifene acetate により Estramustine phosphate のその抗コロナウイルス効果、特に抗 SARS-CoV-2 効果は増強される可能性がある。

また、図6に非感染マウスでの体重測定結果を示す。麻酔投与により、一時的な体重減少が観察されるが、顕著なものではなく、Estramustine phosphate 及び Bazedoxifene acetate 投与による強い毒性は観察されていない。

[0102] 実施例6（エストロゲン応答遺伝子の発現解析）

1. 実験方法

エストロゲン応答遺伝子のひとつである EFP 遺伝子の発現量を指標として、エストロゲン受容体の活性を評価した。

Estradiol：エストラジオールは Wako より購入し、DMSO に溶解して 10 mM の溶液を調製した。

Estramustine phosphate: Estramustine phosphate (Sodium salt) は Cayman Chemical より購入し、滅菌水に溶解して 10 mM の溶液を調製した。

Bazedoxifene acetate: Bazedoxifene acetate は MedChemExpress より購入し、DMSO に溶解して 10 mM の溶液を調製した。

使用細胞: Vero E6-TMPRSS2 アフリカミドリザル腎由来細胞 (医薬基盤・健康・栄養研究所から入手した)

陰性コントロール: 化合物未処理

サンプル群: 各化合物 3 μ M 添加群

プライマー: 5' - AAAGCCACCAGCTCACATCCGA - 3'、5' - GCGGTGTTGTAGTCCAGGATGA - 3'

逆転写反応: cDNA 合成キット (TOYOBO 社; RevertA Ace) と Oligo (dT)₂₀ プライマーを用いて逆転写反応を行った。

定量 PCR 法: 定量 PCR キット (ThermoFisher 社; SYBR Green Real-Time PCR Master Mixes) と上記プライマーを用いて行った。

評価: 各化合物を添加後、0、5、1、2、4 時間後にサンプルを回収し、非添加群を 100% として、各化合物添加群の EFP 遺伝子発現量を定量 PCR 法により評価した結果を図 7 に示す。エストラジオールを添加しても EFP 遺伝子の発現は促進されず、むしろ発現量が低下する様子が観察された。これは、血清培地での培養下でエストラジオールが添加されることで、ネガティブフィードバックが誘導された結果だと推測される。

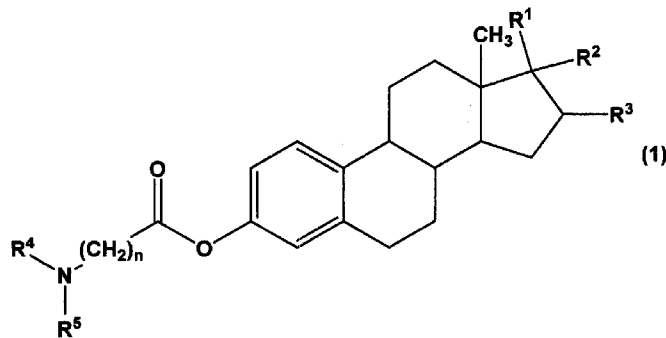
一方、EMP 及び BZA 添加時は、血清存在下でも EFP 遺伝子の発現促進を観察することができた。従って、EMP 及び BZA は、血清の存在にかかわらず、エストロゲン受容体の発現又は活性の増加の持続性が長い、又はその作用が強いことが示唆された。

請求の範囲

[請求項1] エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を含む、コロナウイルス感染症を予防又は治療するための医薬組成物。

[請求項2] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、一般式（1）

[化1]



（式中、 R^1 はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、 R^2 と一緒にって酸素原子を形成し； R^2 は水素原子又はエチニル基を示すか、 R^1 と一緒にって酸素原子を形成し； R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し； R^4 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； R^5 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； n は0～2の整数を示す）

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、請求項1記載の医薬組成物。

[請求項3] 一般式（1）中の R^4 及び R^5 がハロゲノアルキル基である、請求項2記載の医薬組成物。

[請求項4] 一般式（1）中の R^4 及び R^5 がハロゲノエチル基である、請求項2記載の医薬組成物。

[請求項5] 一般式（1）中の R^4 及び R^5 がクロロエチル基である、請求項2記載の医薬組成物。

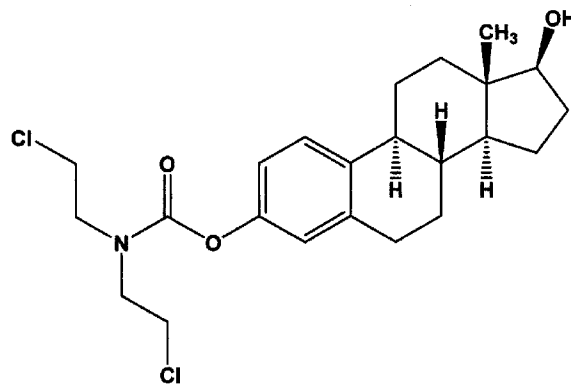
[請求項6] 一般式（1）中の n が0の整数を示す、請求項2～5のいずれか1

項記載の医薬組成物。

[請求項7] 一般式(1)中の R^1 がヒドロキシ基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子である、請求項2～6のいずれか1項記載の医薬組成物。

[請求項8] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、エストラムスチン

[化2]

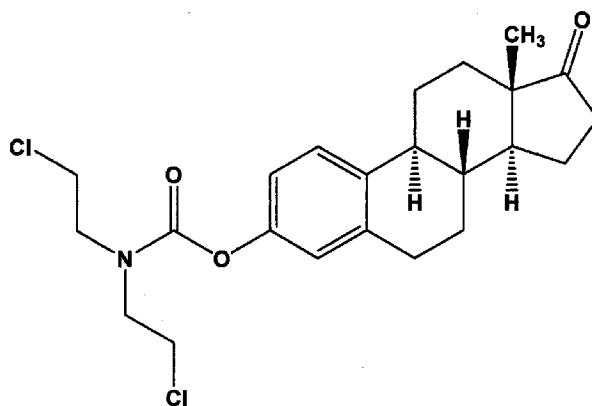


である請求項1記載の医薬組成物。

[請求項9] 一般式(1)中の R^1 と R^2 が一緒になって酸素原子を形成し、 R^3 が水素原子である、請求項2～6のいずれか1項記載の医薬組成物。

[請求項10] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、エストロムスチン

[化3]



である請求項1記載の医薬組成物。

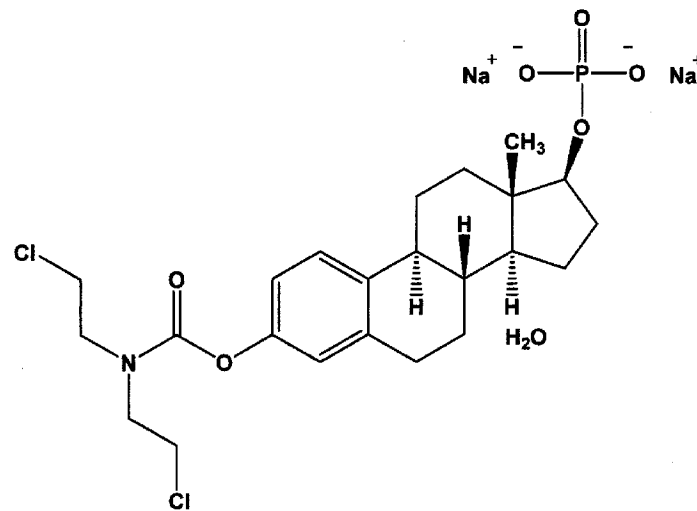
[請求項11] 一般式(1)中の R^1 が酸残基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子である

請求項 2 ～ 6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

[請求項12] 一般式 (1) 中の R^1 がリン酸基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子である、請求項 2 ～ 6 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

[請求項13] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、エストラムスチンリン酸エステル又はそのナトリウム水和物

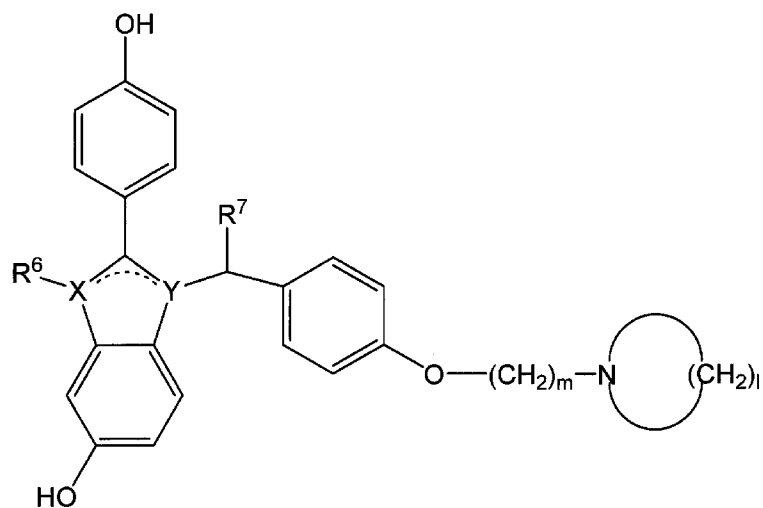
[化4]



である請求項 1 記載の医薬組成物。

[請求項14] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質として、更に下記一般式 (2)

[化5]



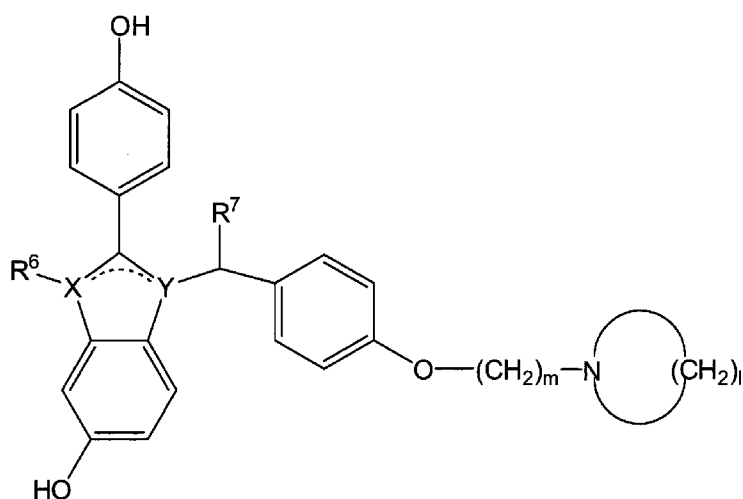
(2)

(式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、請求項1～13のいずれか1項記載の医薬組成物。

[請求項15] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、下記一般式(2)

[化6]



(2)

(式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、請求項1記載の医薬組成物。

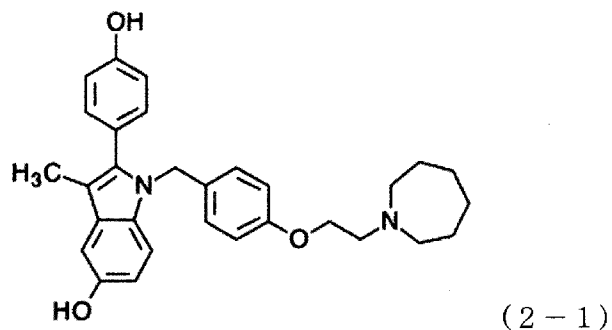
[請求項16] 一般式(2)において、Xは炭素原子又は窒素原子であり、Yは窒素原子であり、R⁶は水素原子又は炭素数1-6のアルキル基である、請求項14又は15記載の医薬組成物。

[請求項17] 一般式(2)において、Xは炭素原子であり、Yは窒素原子であり、R⁶は水素原子又は炭素数1-6のアルキル基である、請求項14又は15記載の医薬組成物。

[請求項18] 一般式(2)において、Xは硫黄原子であり、Yは炭素原子であり、R⁶は存在しない、請求項14又は15記載の医薬組成物。

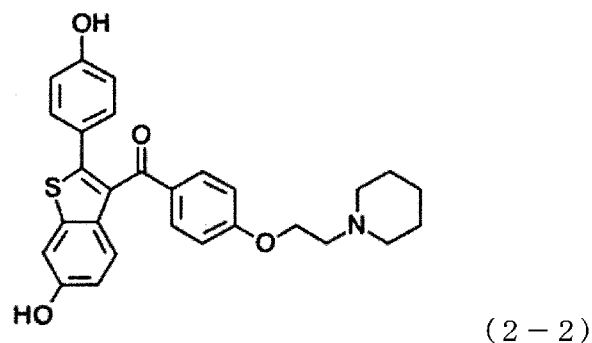
[請求項19] 一般式(2-1)で表される化合物がバゼドキシフェンである、請求項14~17のいずれか1項記載の医薬組成物。

[化7]



[請求項20] 一般式(2-2)で表される化合物がラロキシフェンである、請求項14、15又は18記載の医薬組成物。

[化8]



[請求項21] 前記コロナウイルス感染症が、SARS (severe acute respiratory syndrome) コロナウイルス1若

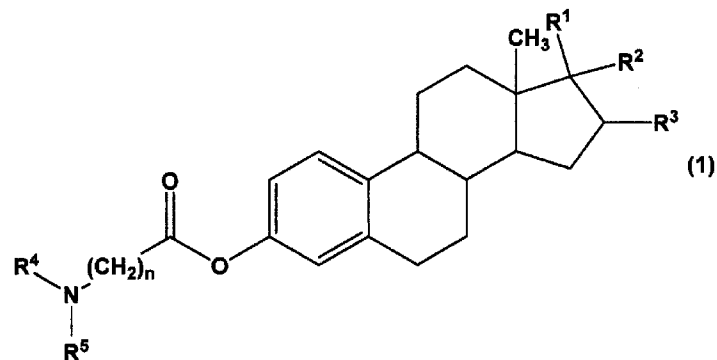
しくは2、又はMERS (Middle East respiratory syndrome) コロナウイルスによる感染症である請求項1～20のいずれか1項記載の医薬組成物。

[請求項22] 前記コロナウイルス感染症が、SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) による感染症であるCOVID-19である、請求項1～20のいずれか1項記載の医薬組成物。

[請求項23] コロナウイルス感染症を予防又は治療するための、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質。

[請求項24] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、一般式(1)

[化9]



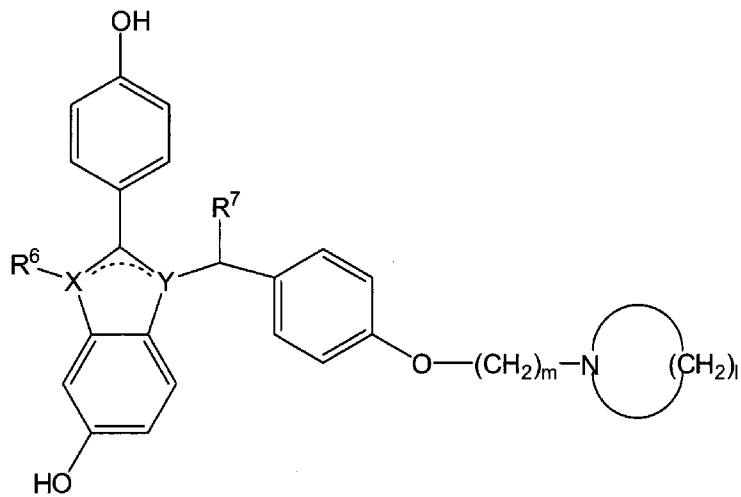
(式中、 R^1 はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、 R^2 と一緒になって酸素原子を形成し； R^2 は水素原子又はエチニル基を示すか、 R^1 と一緒になって酸素原子を形成し； R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し； R^4 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； R^5 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； n は0～2の整数を示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、請求項23記載の物質。

[請求項25] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、下記一般式

(2)

[化10]



(2)

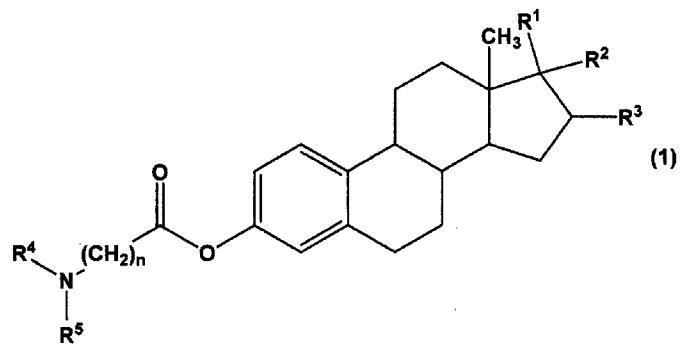
(式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、請求項23記載の物質。

[請求項26] コロナウイルス感染症を予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質の使用。

[請求項27] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、一般式(1)

[化11]

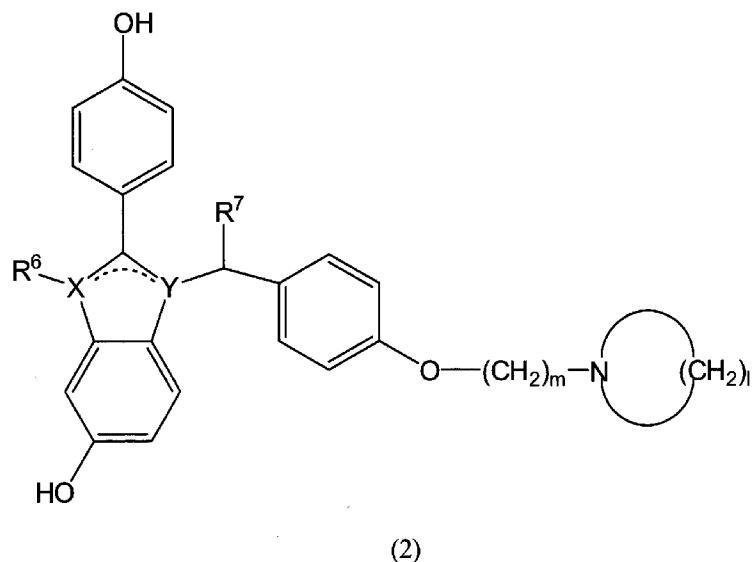


(式中、 R^1 はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、 R^2 と一緒にって酸素原子を形成し； R^2 は水素原子又はエチニル基を示すか、 R^1 と一緒にって酸素原子を形成し； R^3 は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し； R^4 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； R^5 は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し； n は0～2の整数を示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、請求項26記載の使用。

[請求項28] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、下記一般式(2)

[化12]



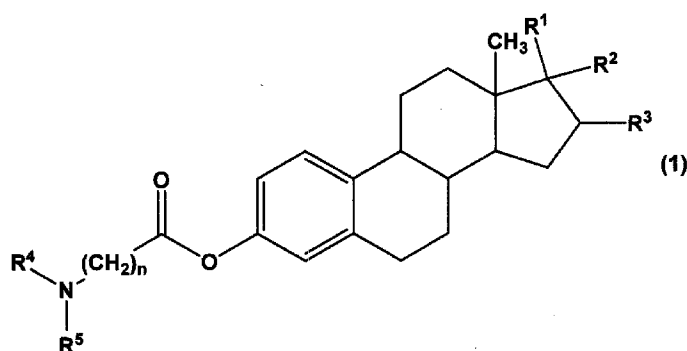
(式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、請求項26記載の使用。

[請求項29] エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質を投与することを特徴とする、コロナウイルス感染症を予防又は治療する方法。

[請求項30] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、一般式(1)

[化13]

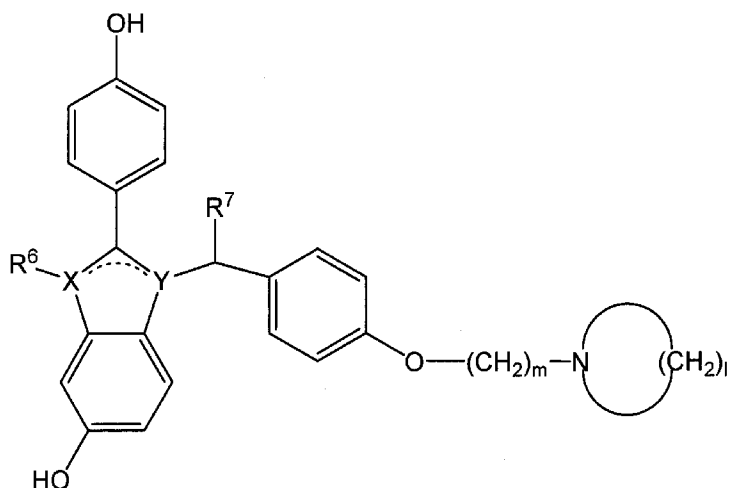


(式中、R¹はヒドロキシ基又は酸残基を示すか、R²と一緒にって酸素原子を形成し；R²は水素原子又はエチニル基を示すか、R¹と一緒にって酸素原子を形成し；R³は水素原子、ヒドロキシ基又はアシルオキシ基を示し；R⁴は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し；R⁵は水素原子又はハロゲノアルキル基を示し；nは0～2の整数を示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、請求項29記載の方法。

[請求項31] 前記エストロゲン受容体と複合体を形成し得る物質が、下記一般式(2)

[化14]

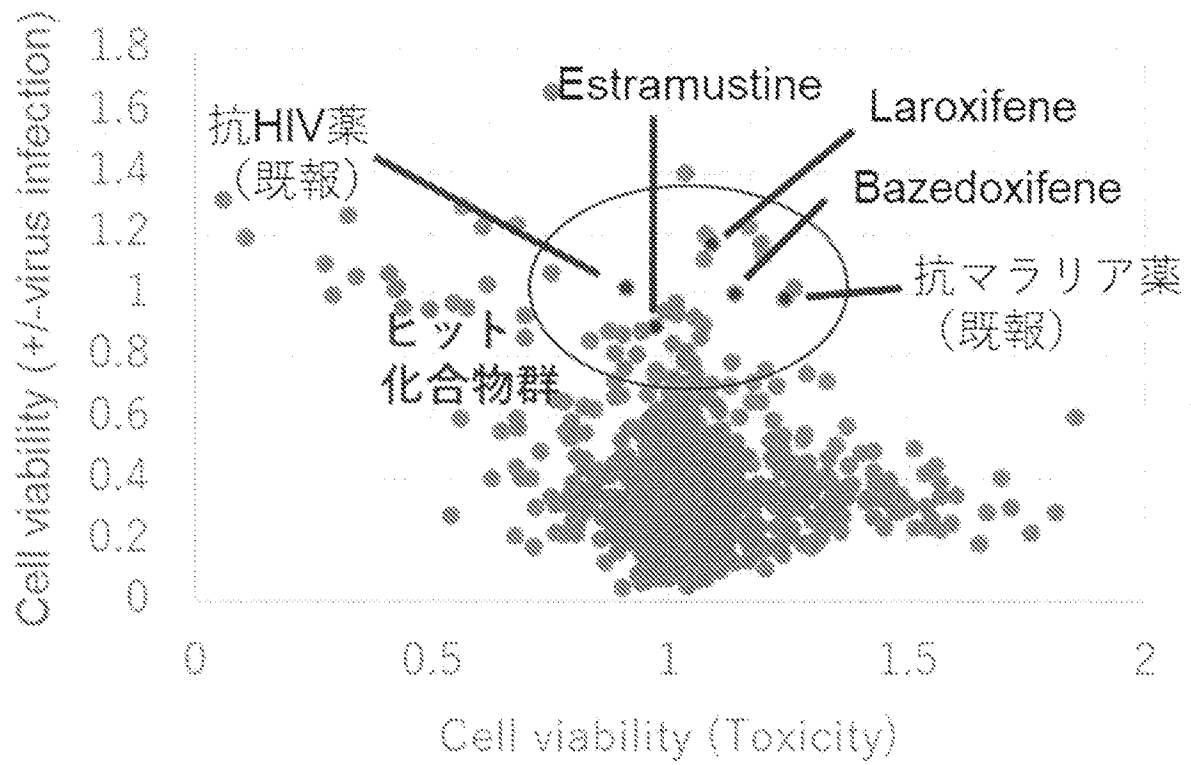


(2)

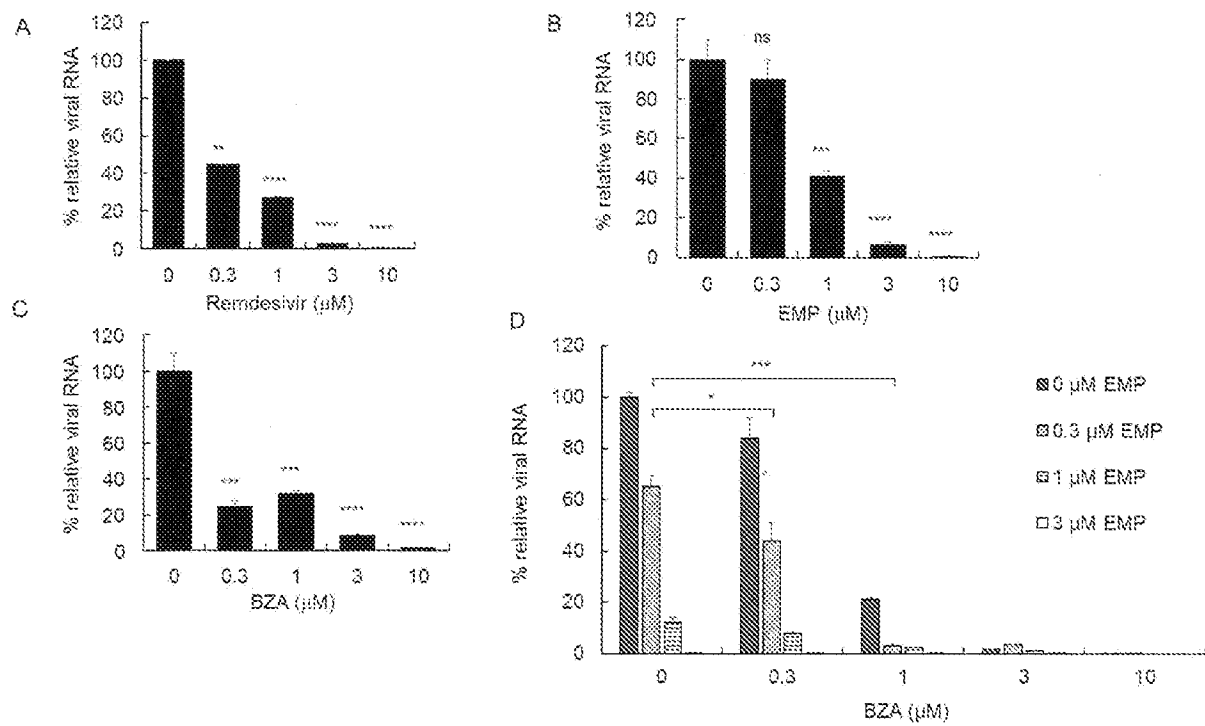
(式中、Xは炭素原子、硫黄原子又は窒素原子を示し；Yは窒素原子又は炭素原子を示し；R⁶は水素原子、アルキル基又は存在しないことを示し；R⁷は水素原子又は酸素原子を示し；mは1～3の整数を示し；lは4～7の整数を示し；破線部分は二重結合があり得ることを示す)

で表される化合物、又は薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグである、請求項29記載の方法。

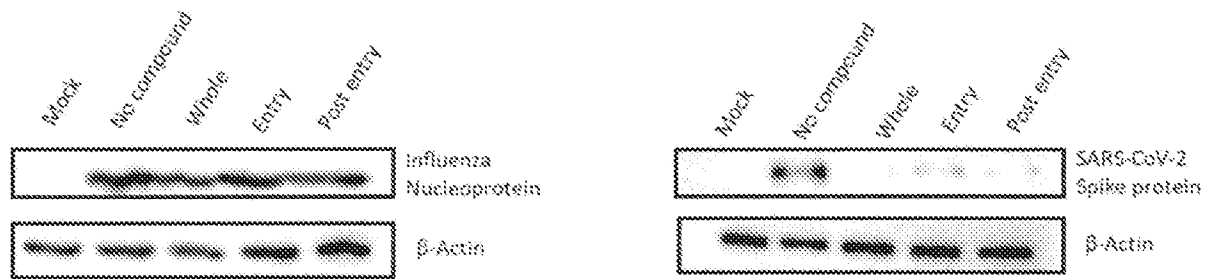
[図1]



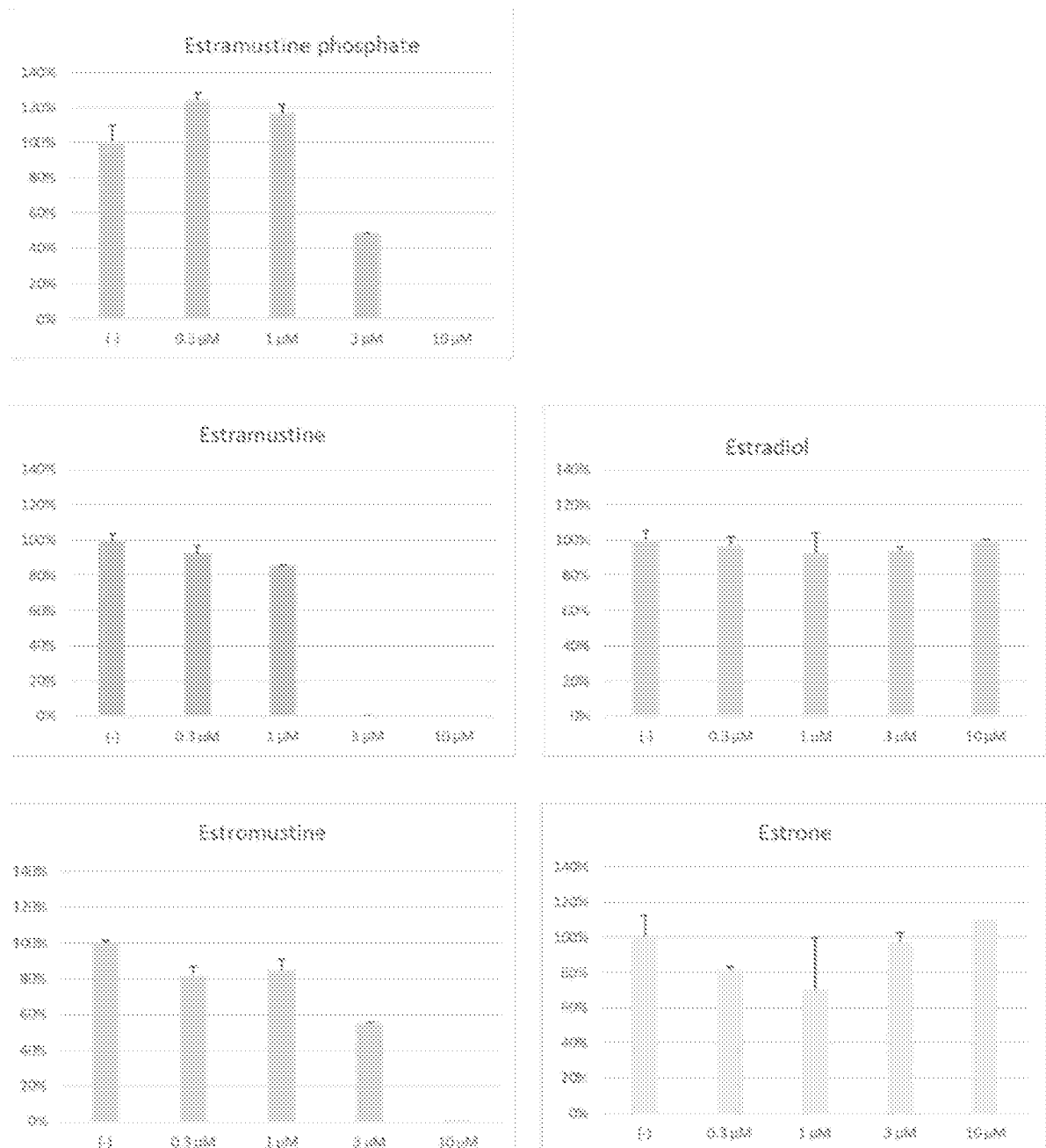
[図2]



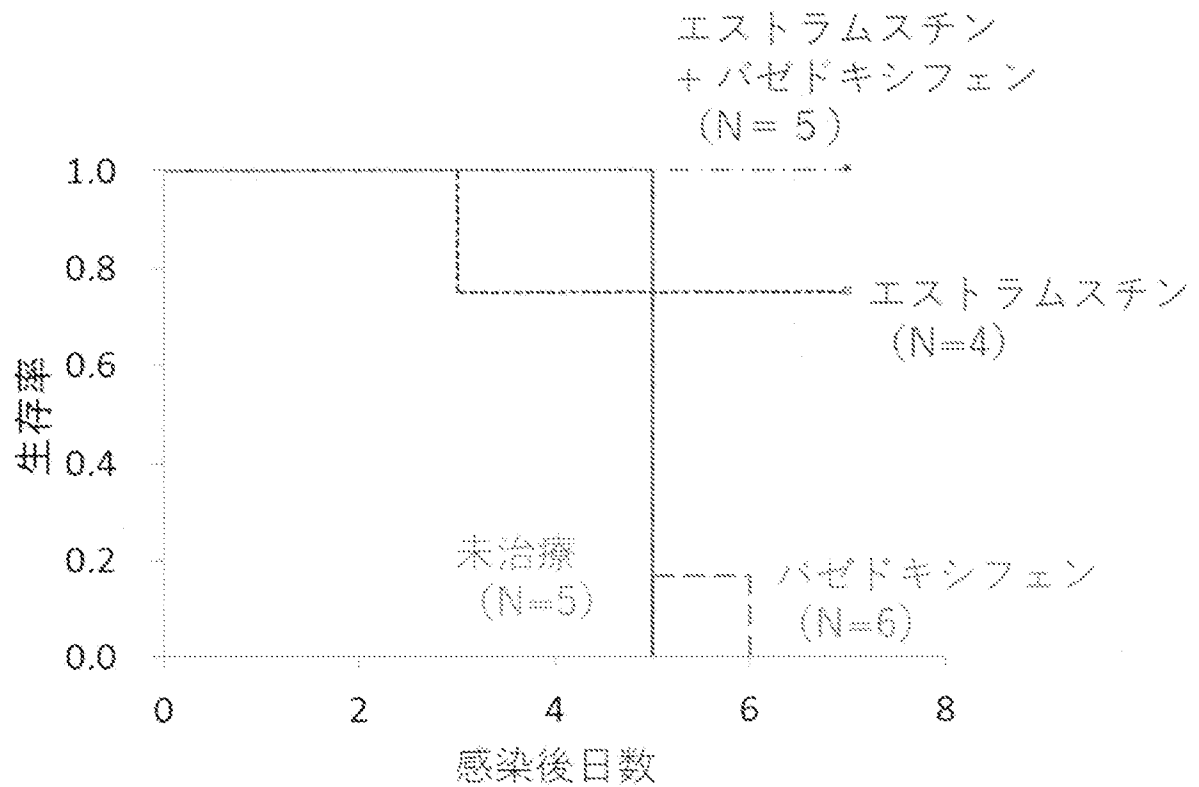
[図3]



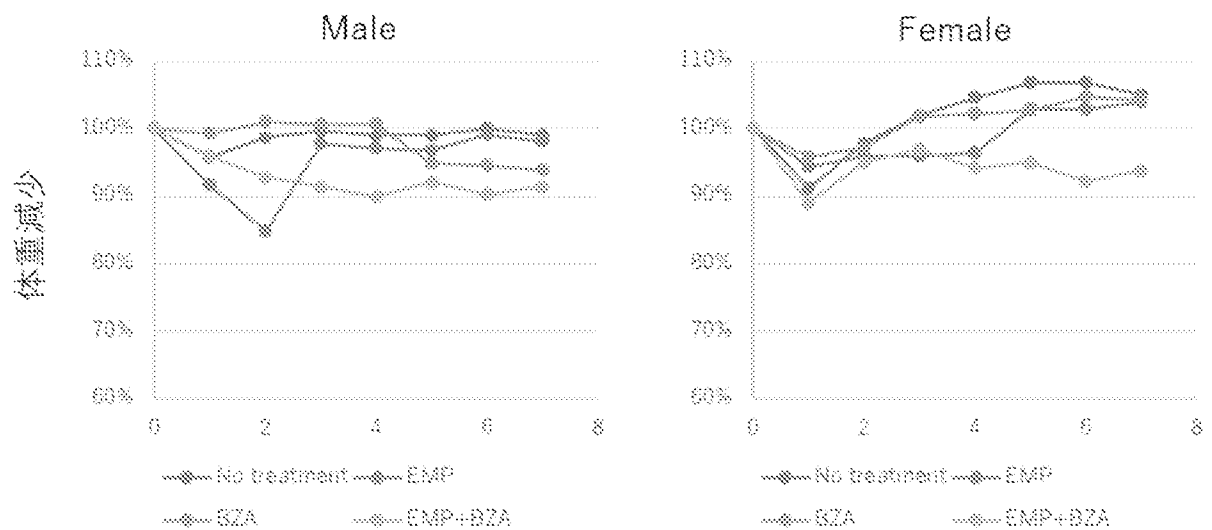
[図4]



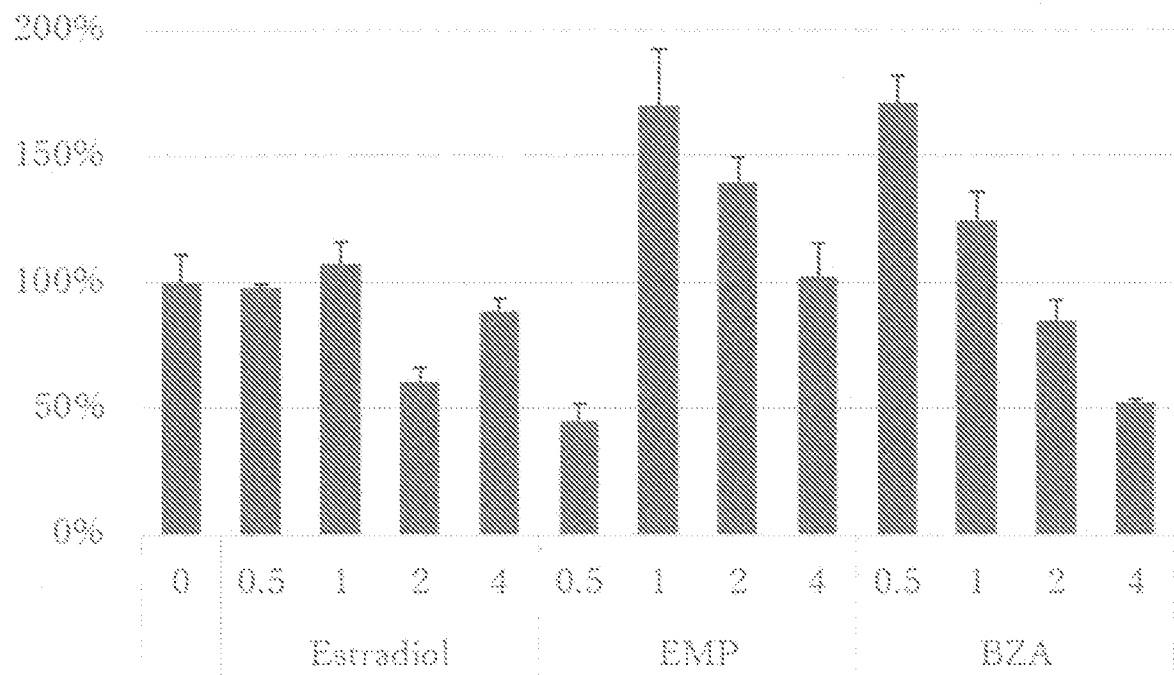
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/047492

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/00(2006.01)i; **A61K 31/454**(2006.01)i; **A61K 31/55**(2006.01)i; **A61K 31/565**(2006.01)i; **A61K 31/566**(2006.01)i; **A61K 31/661**(2006.01)i; **A61P 31/14**(2006.01)i

FI: A61K45/00 ZNA; A61K31/454; A61K31/55; A61K31/565; A61K31/566; A61K31/661; A61P31/14

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)

A61K45/00; A61K31/454; A61K31/55; A61K31/565; A61K31/566; A61K31/661; A61P31/14

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAPUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHOI, Y. et al. Target-centered drug repurposing predictions of human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane protease serine subtype 2 (TMPRSS2) interacting approved drugs for coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment through a drug-target interaction deep learning model, Viruses, November 2020, vol. 12, no. 11, Article 1325, doi: 10.3390/v12111325 table 2	23, 24
X	SMETANA, K. et al. Raloxifene and bazedoxifene could be promising candidates for preventing the COVID-19 related cytokine storm. ARDS and mortality, In Vivo, October 2020, vol. 34, no. 5, pp. 3027-3028, doi: 10.21873/in vivo.12135 abstracts	1, 15-23, 25, 26, 28, 29, 31
Y		14

☒ 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

16 February 2022

Date of mailing of the international search report

01 March 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/047492**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARTIN, R. W. et al. Repurposing of FDA-approved toremifene to treat COVID-19 by blocking the spike glycoprotein and NSP14 of SARS-CoV-2. J.Proteome Res., September 2020, vol. 19, no. 11, pp. 4670-4677, doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00397	1, 21-23, 26, 29
Y	abstracts	14
P, X	MUDIDE, A. et al. SARS-CoV-2 drug discovery based on intrinsically disordered regions.Pac. Symp. Biocomput., January 2021, vol. 26, pp. 131-142 table 3	23, 24
A	ELFIKY, A. A. et al. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. J. Biomol. Struct. Dyn., May 2020, vol. 39, no. 9, pp. 3194-3203, doi: 10.1080/07391102.2020.1761881 entire text	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/047492

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 45/00(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61K 31/565(2006.01)i; A61K 31/566(2006.01)i; A61K 31/661(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i FI: A61K45/00 ZNA; A61K31/454; A61K31/55; A61K31/565; A61K31/566; A61K31/661; A61P31/14		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K45/00; A61K31/454; A61K31/55; A61K31/565; A61K31/566; A61K31/661; A61P31/14 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年 国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に利用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	CHOI Y.et al., Target-centered drug repurposing predictions of human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane protease serine subtype 2 (TMPRSS2) interacting approved drugs for coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment through a drug-target interaction deep learning model, Viruses, 2020.11, Vol.12, No.11, Article1325, doi: 10.3390/v12111325 表2	23, 24
X	SMETANA K.et al., Raloxifene and bazedoxifene could be promising candidates for preventing the COVID-19 related cytokine storm, ARDS and mortality, In Vivo, 2020.10, Vol.34, No.5, pp.3027-3028, doi: 10.21873/invivo.12135 要旨	1, 15-23, 25, 26, 28, 29, 31
Y		14
X	MARTIN R.W.et al., Repurposing of FDA-approved toremifene to treat COVID-19 by blocking the spike glycoprotein and NSP14 of SARS-CoV-2, J.Proteome Res., 2020.09, Vol.19, No.11, pp.4670-4677, doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00397 要旨	1, 21-23, 26, 29
Y		14
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16.02.2022		国際調査報告の発送日 01.03.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 深草 亜子 4U 9548 電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	MUDIDE A. et al., SARS-CoV-2 drug discovery based on intrinsically disordered regions, Pac. Symp. Biocomput., 2021.01, Vol.26, pp.131-142 表 3	23, 24
A	ELFIKY A.A. et al., Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell, J. Biomol. Struct. Dyn., 2020.05, Vol.39, No.9, pp.3194-3203, doi: 10.1080/07391102.2020.1761881 全文	1-31

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

- a. ☒ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
 ☒ 附属書C/ST.25テキストファイル形式
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式
- b. ☐ 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
 ☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
 ☐ 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見: