

[新型コロナウイルス感染症の最前線 - what is known and unknown #3]
新型コロナウイルス感染症の予防と治療 Up-to-date
そして変異ウイルスへの対応 2022.2.5

「新型コロナ治療薬のUp-to-date」

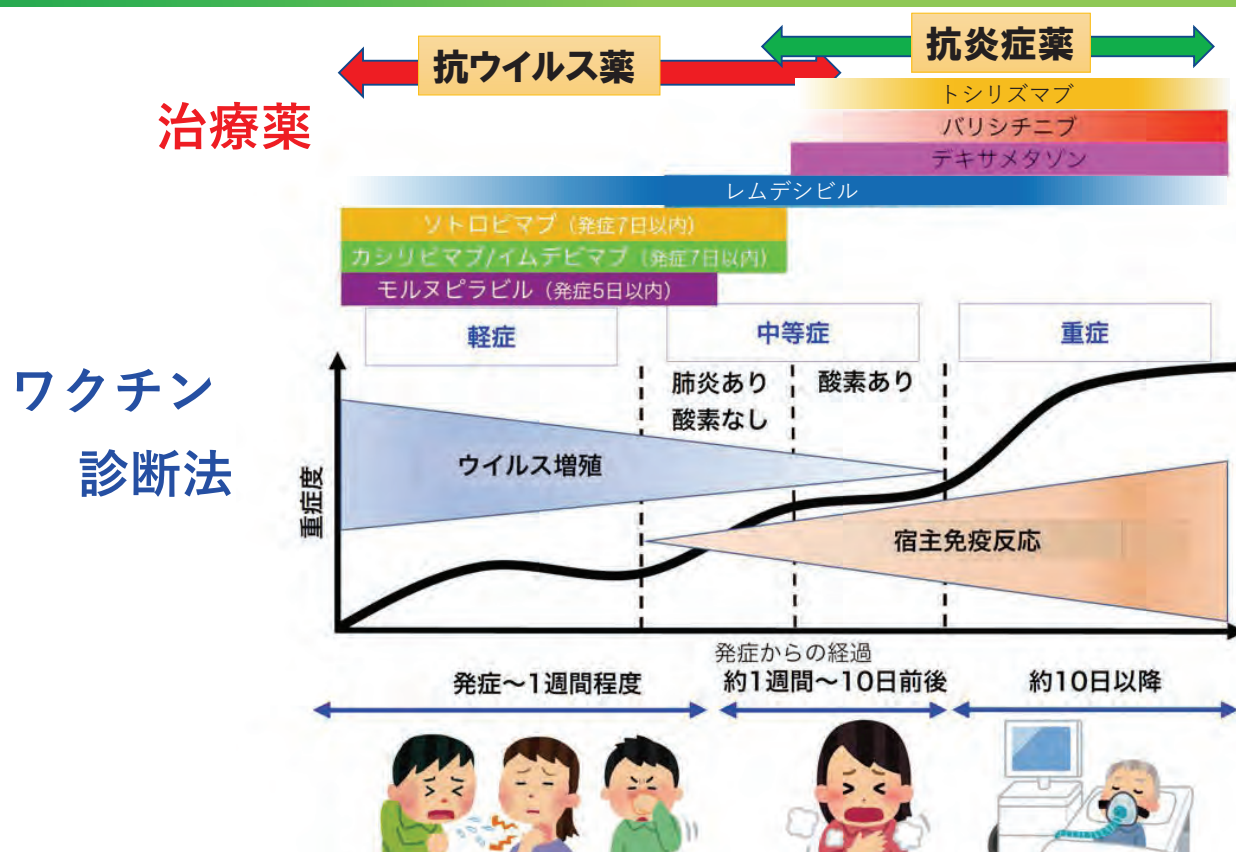
北海道大学 薬学研究院
生体分子機能学研究室 創薬科学研究教育センター
バイオサーフィス創薬グローバルステーション
人獣共通感染症国際共同研究所 病原体構造解析部門
産学融合ライフイノベーションセンター
前仲 勝実



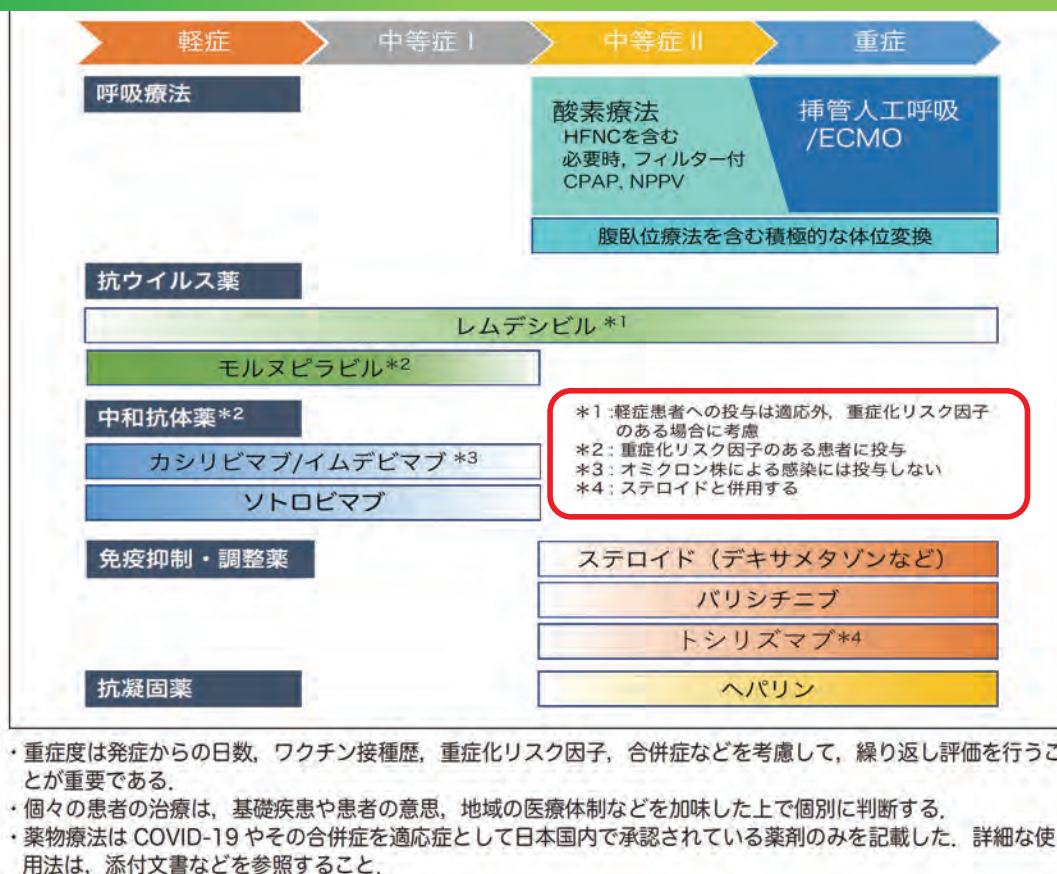
Global Station for Biosurfaces and
Drug Discovery



新型コロナウイルス感染症と抗ウイルス薬の必要性について



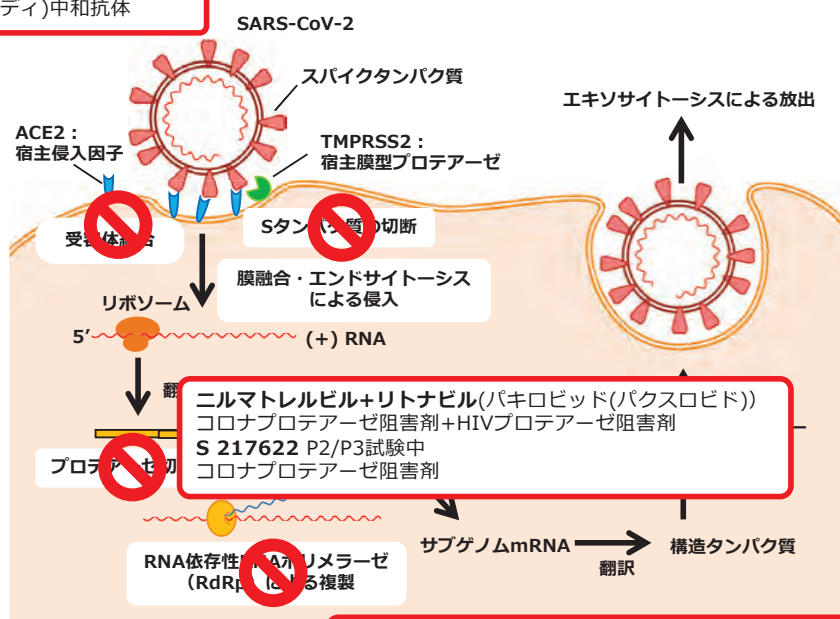
新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する治療薬



(新型コロナウイルス感染症診療の手引き(第6.2版, 厚生労働省)より引用)

治療薬開発の現状

カシリビマブ/イムデビマブ
(ロナプリーブ)中和抗体
ソトロビマブ
(ゼビュディ)中和抗体



ニルマレルビル+リトナビル(パキロビッド(パクスロビッド))
コロナプロテアーゼ阻害剤+HIVプロテアーゼ阻害剤
S 217622 P2/P3試験中
コロナプロテアーゼ阻害剤

レムデシビル (ベクルリー点滴静注)
RdRp阻害薬
モルヌピラビル (ラゲブリオ)
RdRp阻害薬

デキサメタゾン (デカドロン)
重症感染症や間質性肺炎のステロイド

ヘパリン
抗凝固療法

パリシチニブ (オルミエント錠)
関節リウマチ治療薬。JAK阻害剤

トシリズマブ (アクテムラ)
炎症性サイトカインIL-6の受容体に対する抗体

医薬品の種類と開発のポイント

(中和) 抗体

人が本来持っているもの：
副作用が少なく、
薬の開発が早く、成功率が高い

低分子化合物

人が本来持っていないもの：
副作用（安全性確保）の懸念、
薬の開発に時間がかかり（10-20年）、
成功率が極めて低い（2万分の1？）

パンデミックが起こってから迅速に対応するには 緊急使用が適応される

ドラッグリポジショニング：

安全性の確保されている既存薬の利用（適応拡大）

病原体特異的な中和抗体の開発：

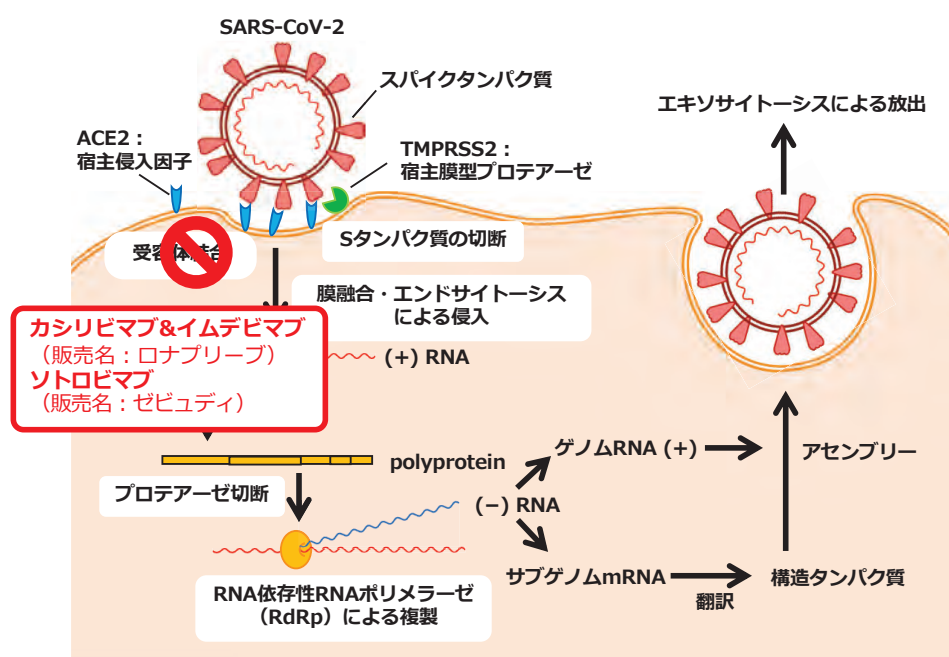
中和抗体やワクチンがよく効く場合には

新型コロナウイルスでは
どうだったか？

経口薬等の低分子化合物の開発：

通常は時間がかかる。。。

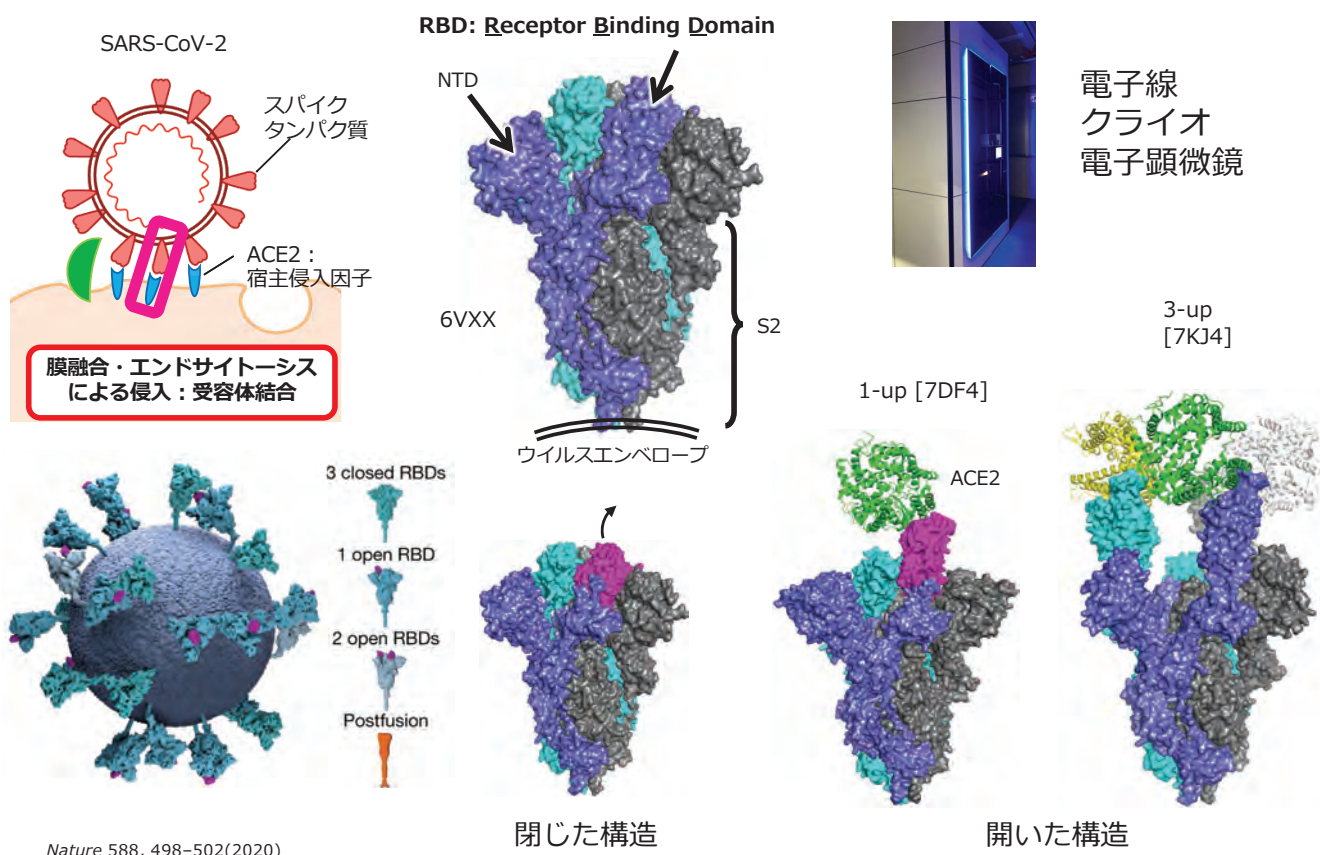
新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する創薬標的



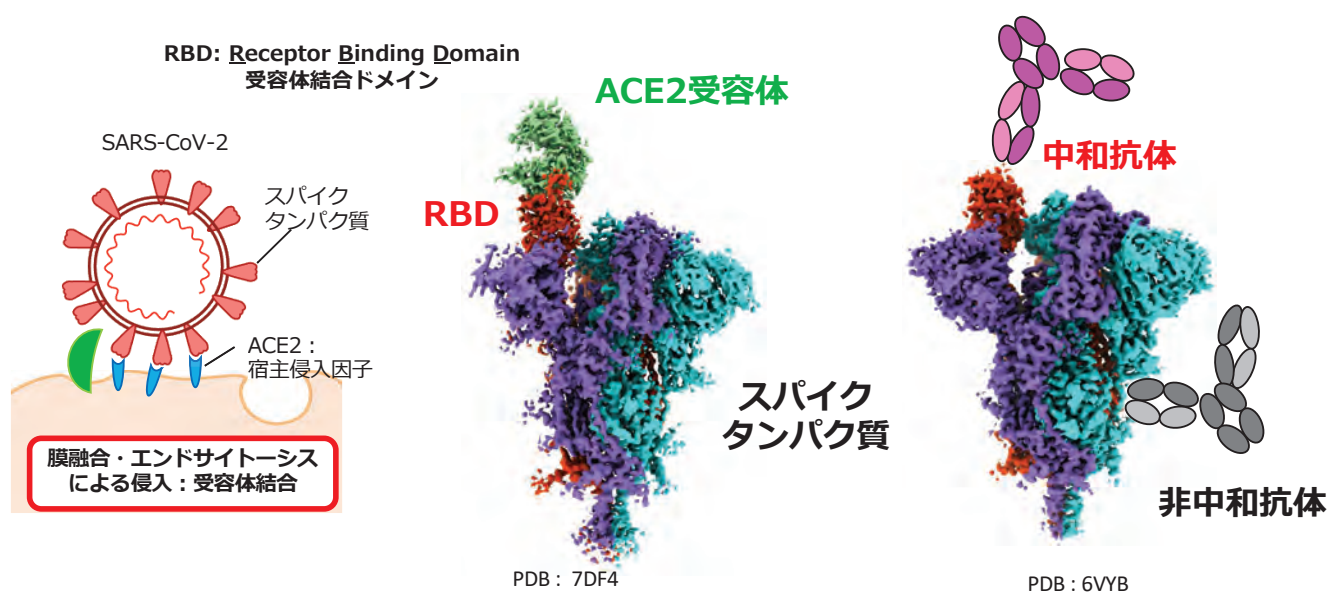
高分子医薬品
(バイオ医薬品)

抗体医薬品

スパイクタンパク質のクライオ電子顕微鏡解析と構造変化

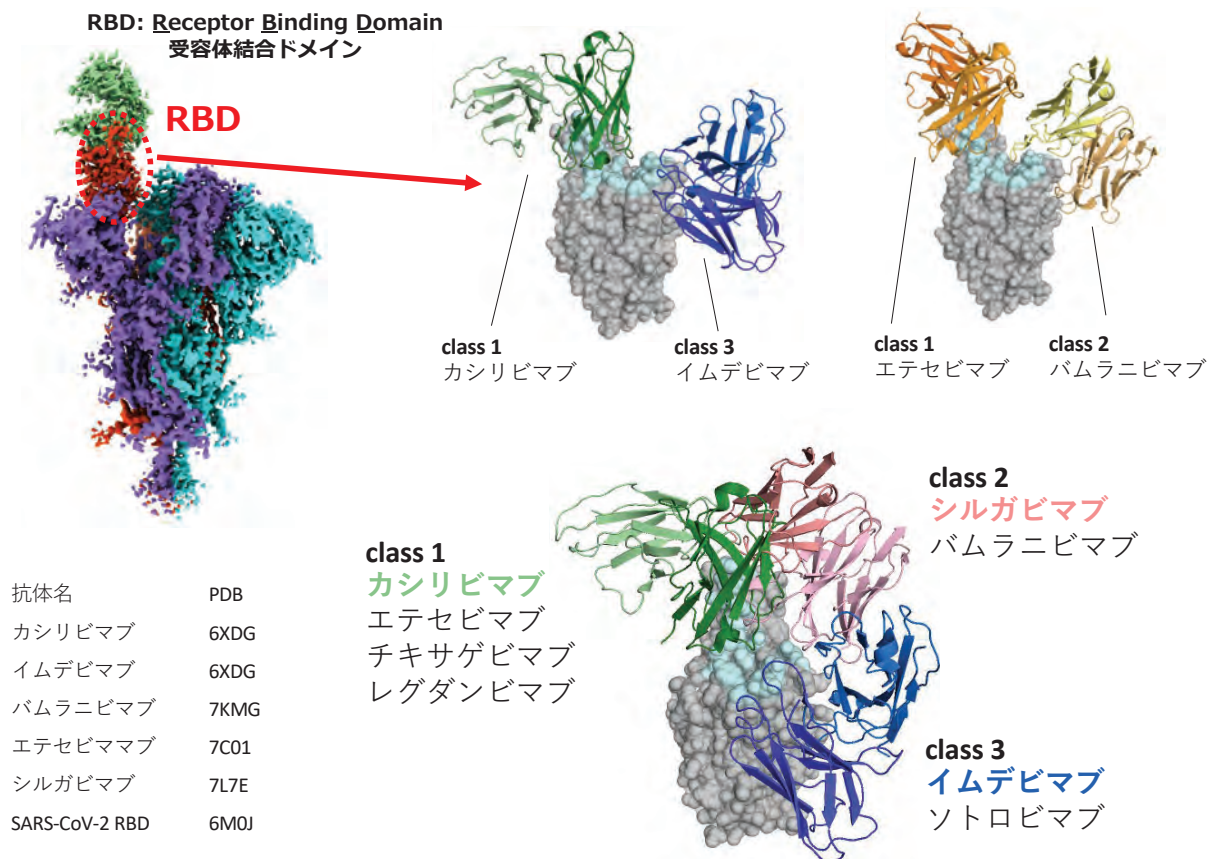


中和抗体の作用機序

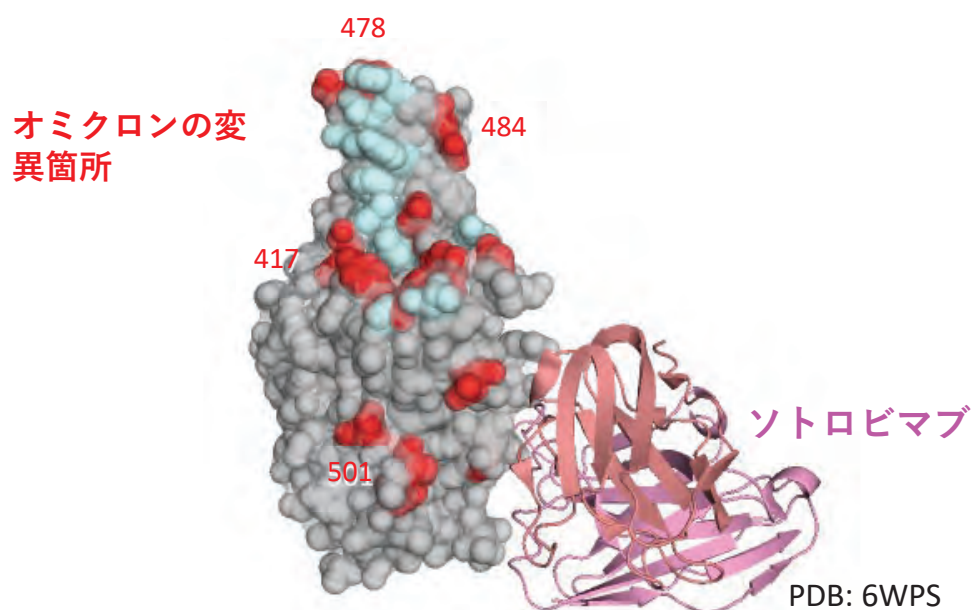


RBD抗体はスパイクタンパク質とACE2との結合を直接阻害することができる（それ以外を認識して間接的に細胞侵入を阻害するものもある）。

中和抗体とスパイクタンパク質との結合の様子



オミクロンの変異箇所とソトロビマブの複合体構造

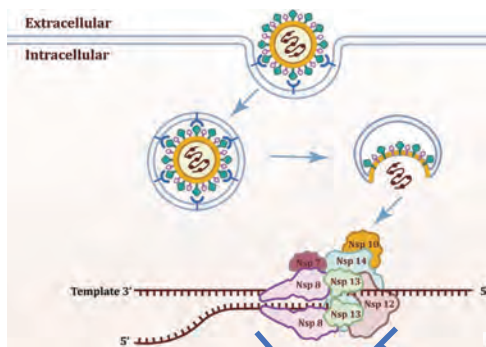
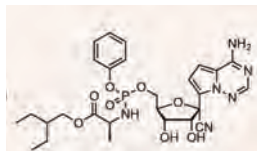


オミクロンに効果が期待されるソトロビマブは
2003年に発生したSARS(-CoV-1)の回復患者の血液から
作成された抗体S309を改良したもの

RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤の作用メカニズムの違い

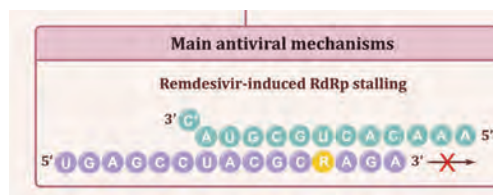
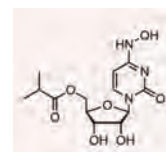
レムデシビル

エボラウイルス治療薬として開発



モルヌピラビル

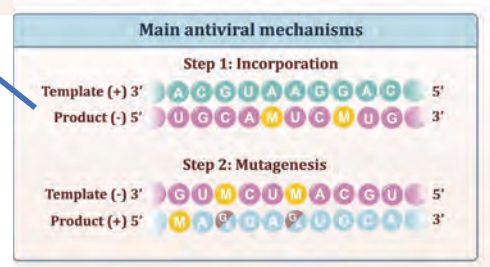
インフルエンザウイルス治療薬として開発



RNAの伸長が止まる

変異が許容されにくい

RdRp
RNA依存性
RNAポリメラーゼ



RNAの遺伝子変異が入る

Zhao et al. Sig Transduct Target Ther 6, 410 (2021). より改変

オミクロンを含めた変異ウイルスに効果があると期待される

Takashita et al., NEJM (2022) doi: 10.1056/NEJMc2119407.

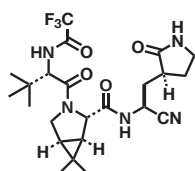
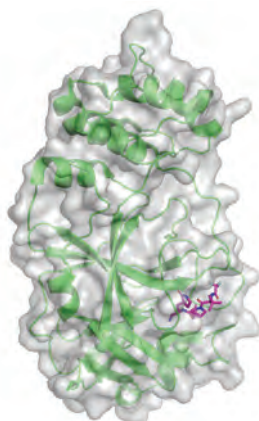
プロテアーゼ阻害剤の作用メカニズム

ニルマトレルビル

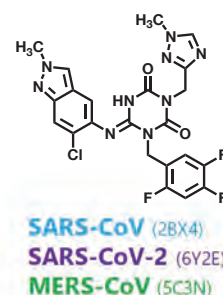
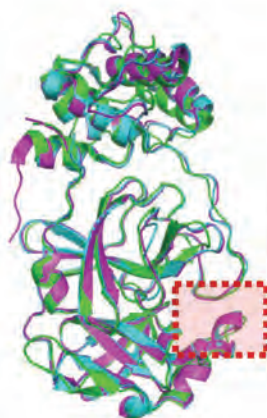
(パキロビッド (パクスロビド) の主成分)ファイザー

S 217622 塩野義製薬

驚異的なスピードで開発



ニルマトレルビル



SARS-CoV (2BX4)
SARS-CoV-2 (6Y2E)
MERS-CoV (5C3N)

SARS-CoV-2のアミノ酸配列に対する相同性
• SARS-CoV: >95%
• MERS-CoV: >60%

SARS-CoV-1 プロテアーゼに対する
ヒット化合物から経口薬へと改善したもの

PDB: 7S19

Owen et al., Science 374, 1586–1593 (2021) 24 December 2021

SHIONOGI

塩野義製薬 発表資料より抜粋

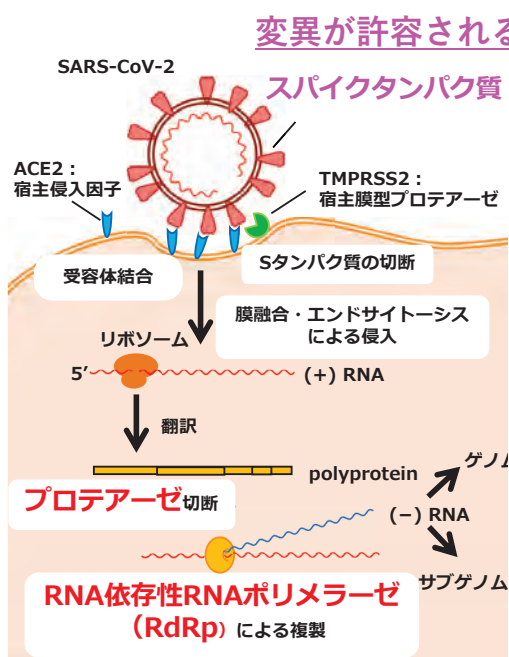
オミクロンを含めた変異ウイルスに効果があると期待される

Takashita et al., NEJM (2022) doi: 10.1056/NEJMc2119407.

Unoh et al. bioRxiv (2022) doi: https://doi.org/10.1101/2022.01.26.477782.

ニルマトレルビル（パキロビッド（パクスロビド）の主成分）ファイザーにつきまして、SARS-CoV-1 プロテアーゼに対するヒット化合物から経口薬へと改善したものと追記致しました。ご指摘いただきました視聴者に感謝申し上げます。

変異ウイルスへの影響



変異が許容されにくい

抗ウイルス薬：（中和）抗体

スパイクタンパク質 変異への影響はあり得る

オミクロンなどに対して

多くの中和抗体の機能が低下

抗ウイルス薬：低分子化合物

RdRp標的

広くウイルスに共通：変異への影響は低い

プロテアーゼ標的

コロナウイルスで保存：変異への影響は低い

オミクロンなどに対して

RdRp標的のレムデシビルおよびモルヌピラビル
プロテアーゼ標的のパクスロビド関連化合物：
細胞レベルで有効性は確認

治療薬の留意点

薬効
ベンフィット

副作用
リスク

薬の飲み方： 医師の処方・薬剤師の注意に従うこと

新型コロナウイルス感染症の主な治療薬および候補薬の妊娠中の安全性について

主な治療薬

薬剤名	添付文書（妊婦の使用）	動物実験	人での使用経験報告	総合的評価
副腎皮質ステロイド （デキサメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン）	有益性投与	催奇形性あり	大規模疫学研究でリスクの増加は示されていない	○ 胎盤移行が少ないプレドニゾンの使用がすすめられる
ベクルリー® （レムデシビル）	有益性投与	催奇形性なし	妊娠中期以降の使用報告ではリスクはみられていない	△ 特例承認の除外基準に妊婦が含まれている
オルミエント® （バリシチニブ）	禁忌（不可）	催奇形性あり	研究報告なし	×※※
ロナプリーブ® （カシリビマブ/イムデビマブ）	有益性投与	薬剤の特性（解説参照）から実施不要と判断された	研究報告なし	薬の特性からリスクは考えにくい が、まだ安全性に関する情報はない
ゼビュディ® （ソトロビマブ）	有益性投与	薬剤の特性（解説参照）から実施不要と判断された	研究報告なし	薬の特性からリスクは考えにくい が、まだ安全性に関する情報はない
ラグブリオ® （モルヌピラビル）	禁忌（不可）	催奇形性あり	研究報告なし	×※※
アクテムラ® （トシリズマブ）	有益性投与	催奇形性なし	小規模な研究でリスクは示されていない	△

その他（現時点ではCOVID-19に対する治療薬として承認されていません）

薬剤名	添付文書（妊婦の使用）	動物実験	人での使用経験報告	総合的評価
アビガン® （ファビピラビル）	禁忌（不可）	催奇形性あり	研究報告なし	×※※

○：疫学研究（人での使用経験報告）があって、リスクが示されていない
 △：疫学研究（人での使用経験報告）はないが、動物実験などからリスクはなさそうと考えられる
 ×：リスクが危惧される

※口鼻分泌との関連を指摘する報告もあるが、それを否定する報告もあり、結論は出ていない。
 ※軍用での情報が得られるため、少なくとも妊娠初期は避けるべきである。

（2022.1.24改訂）



国立成育医療研究センターHPより
http://www.ncchd.go.jp/kusuri/covid19_yakuzai.html

新型コロナウイルス治療薬開発と今後のパンデミック対応

新型コロナウイルス治療薬の開発

既存薬
ドラッグ
リポジショニング

弱い作用点が複数
強い効果は期待し難い
他の抗ウイルス薬は有用

レムデシビル、モルヌピラビル
開発途中：作用点が明確

中和抗体

副作用が少ない
開発スピードが速い
コストが高い

ソトロビマブ
SARSでの開発途中

低分子化合物

安全性の問題からも
開発スピードが遅い
コストが低い

ニルマトレルビル+リトナビル
（パキロビッド（パクスロビド））
S 217622
創薬標的蛋白質構造を
基盤とした開発

将来のパンデミックへの備え

ウイルス感染の創薬標的が明確：広域ウイルス対応治療薬の開発の促進

特異的治療薬開発：中和抗体は迅速対応可能 開発体制の構築