



新興・再興感染症ウイルスに対する 薬剤開発の展望

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター
シオノギ 抗ウイルス薬研究部門
佐藤 彰彦
(塩野義製薬 主席研究員)



1. シオノギの抗ウイルス薬研究
2. 抗ウイルス薬の開発プロセス
3. 抗HIV薬 Dolutegravir
4. 新興感染症ウイルスへの取組み
5. コロナウイルスへの取組み

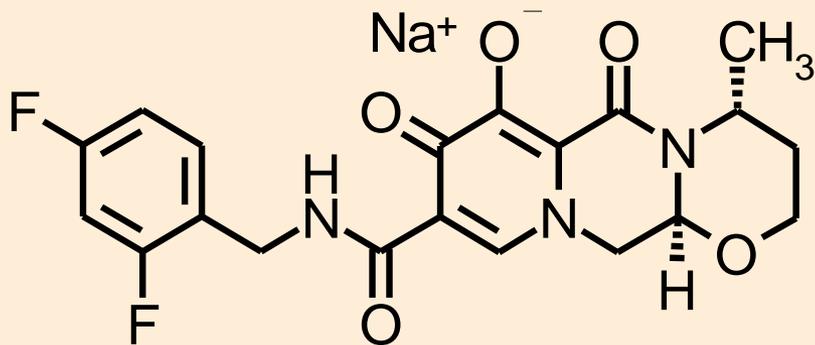
塩野義における抗ウイルス薬研究について

- 1988年 京都大学名誉教授 日沼先生が塩野義医科学研究所を設立
- 1990年 抗ウイルス薬研究を開始 **(京大ウイルス研から技術導入)**
- 1995年 抗HIV薬 S-1153、Capravirine (NNRTI) IND ⇒ 導出、中止
- 1999年 抗HIV薬 S-1360 (INI) IND ⇒ 中止
- 2005年 抗HIV薬 S/GSK-364735(INI) IND ⇒ 中止
- 2006年 抗インフルエンザ薬 研究を再開 **(北大から技術導入)**
- 2007年 抗インフルエンザ薬 Peramivir (NAI) IND⇒2010年承認
- 2007年 抗HIV薬 Dolutegravir (INI) IND⇒2013年承認 (開始から19年)
抗HIV薬 Cabotegravir (INI) IND⇒2019年承認
- 2015年 抗インフルエンザ薬 Baloxavir marboxil (CENI) IND
⇒ 2018年承認 (開始から12年)
- 2013年 塩野義 新興・再興感染症研究チームが発足
人獣共通感染症リサーチセンターと共同で、新興感染症ウイルス薬の研究開始
- 2018年人獣共通感染症リサーチセンターに、シオノギ抗ウイルス薬研究部門設立

2001-10
GSKコラボ
2009-2012
S/GSK(ViiV)



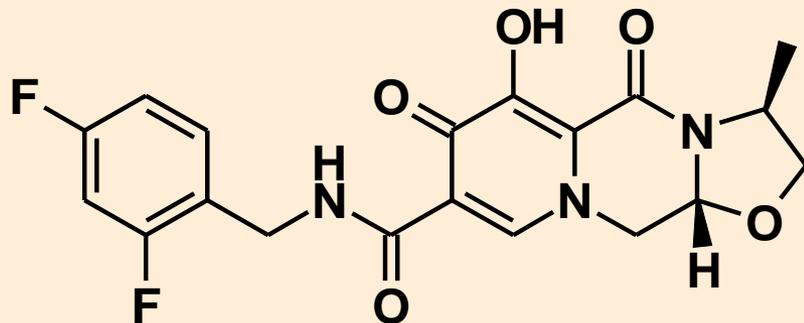
S/GSK1349572 (Dolutegravir, Tivicay)



(Kobayashi et al. 2011)

- Anti-HIV drug
- Integrase inhibitor
- QD (single daily dosing)
- High genetic barrier for resistance development
- 2013 Approved
- 2016 Sales over \$4,000 million

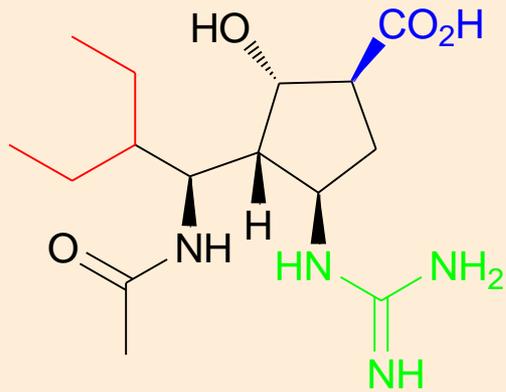
S/GSK1265744 (Cabotegravir)



(Yoshinaga et al. 2015)

- Anti-HIV drug
- Integrase inhibitor
- Injectable drug every 4-8 week
- high genetic barrier for resistance development
- 2019 Approved

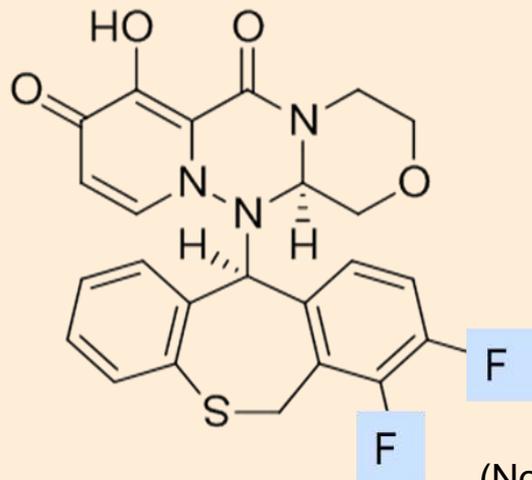
Peramivir



(Babu et al. 2000)

- Anti-influenza drug
(Introduction from BioCryst in 2006)
- Neuraminidase inhibitor
- **Intravenous (IV) drug one injection**
- Collaboration with Dr Kida
(Hokkaido Univ.)
- Approved (2010 in Japan, 2014 in USA, 2018 in EU)

Baloxavir marboxil

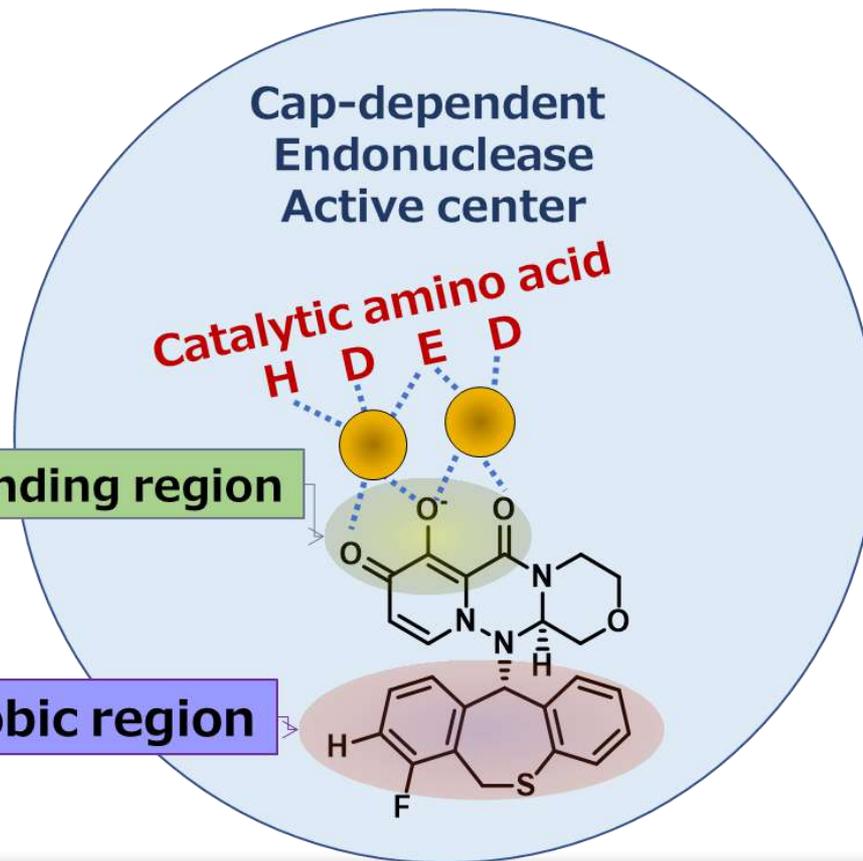
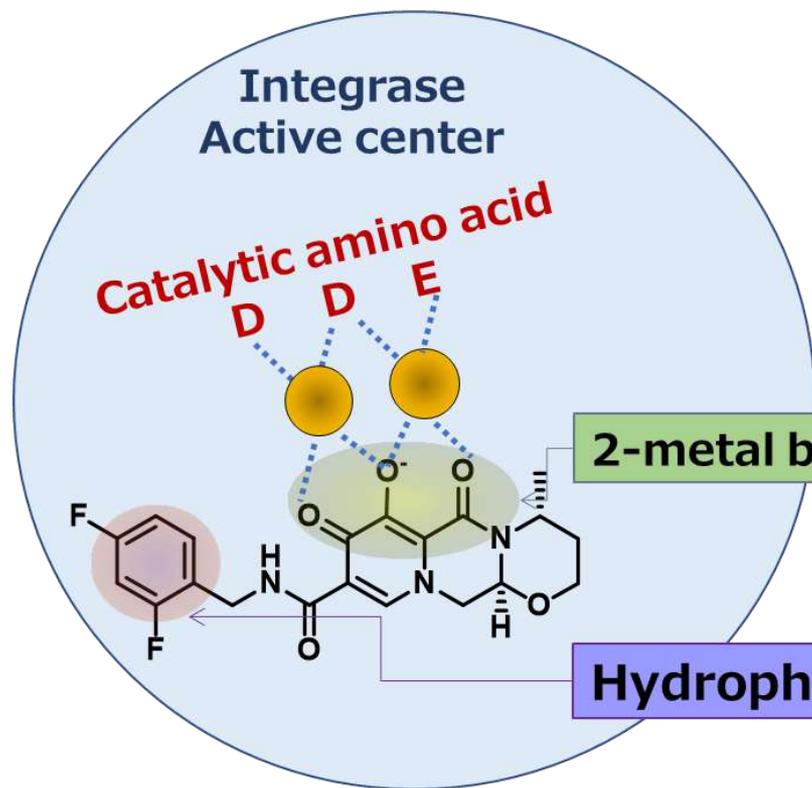


(Noshi et al.2018)

- Anti-influenza drug
- **Cap endonuclease inhibitor**
- **Oral drug one time**
- Collaboration with Dr Kida
(Hokkaido Univ.)
- Approved in Japan & USA (2018)

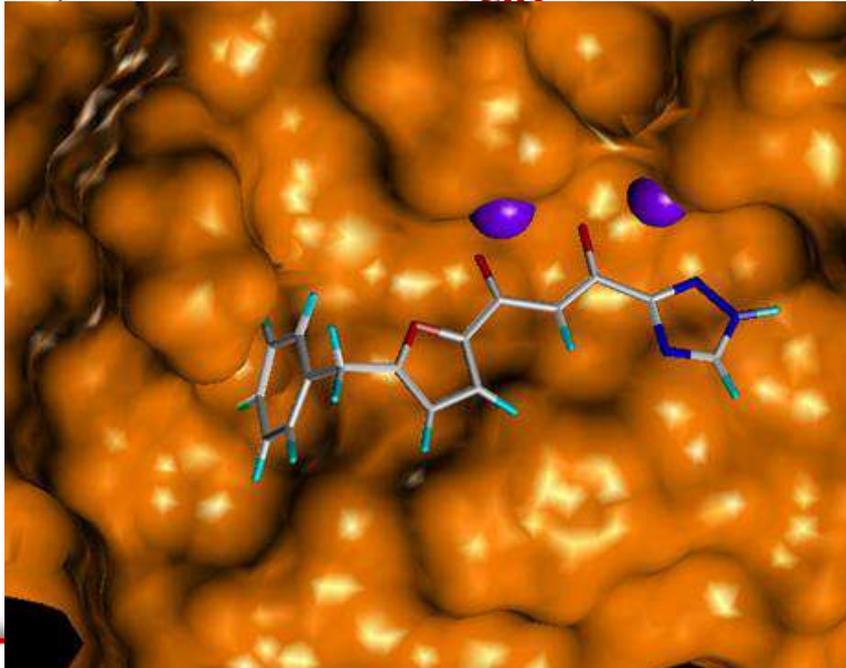
HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir

IFV Cap-dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir



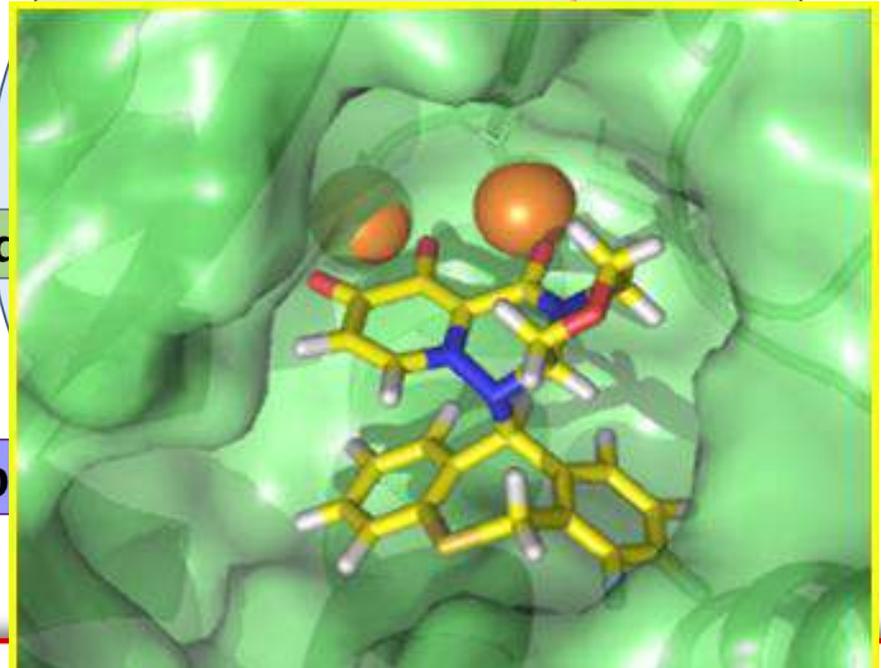
HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir

Integrase
Active center



IFV Cap-dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir

Cap-dependent
Endonuclease
Active center



Drug discovery process

最も重要なのはウイルスに対する薬効(キレ)である

- 優れた抗ウイルス薬は、in vitroの薬効、in vivo動物モデル、臨床試験において、相関したウイルス阻害効果を示す。
 - ⇒ in vitroの薬効（細胞内のウイルス増殖）評価が重要
 - ⇒ 複数の試験系から、薬効が強く、ウイルス増殖を完全に止めることが可能な化合物（作用メカニズム）を見出す



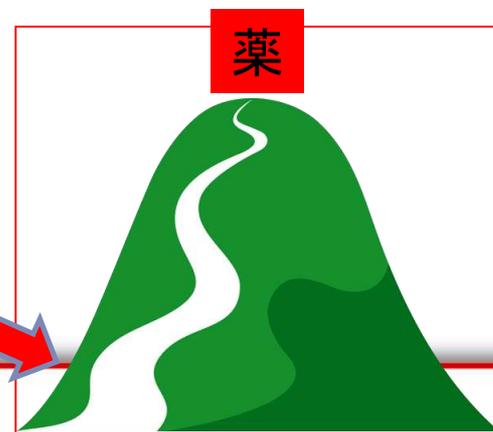
薬剤存在下における

- ウイルスによる細胞傷害性 (CPE) を指標 (MTT)
- ウイルスの増殖を調べる (感染価、qPCR)
- 細胞内のウイルス蛋白を調べる (免疫染色、蛍光抗体)

細胞を顕微鏡で毎日観察することが重要

- ウイルス感染による細胞の傷害性 (CPE)
- 薬剤による細胞の形態変化 (細胞毒性)
- 様々な測定法 (ウイルス種、細胞種) を用いる
- ベスト化合物(キレの良い)を選択する
⇒ lead化合物

構造活性相関 SARがStart



創薬のプロセス（研究から開発）



探索研究

最適化研究

臨床研究

ターゲットの
探索と
バリデーション

リード
化合物の
探索

構造最適化

安全性試験

臨床試験
申請/審査

2 - 3年

3 - 5年

3 - 9年

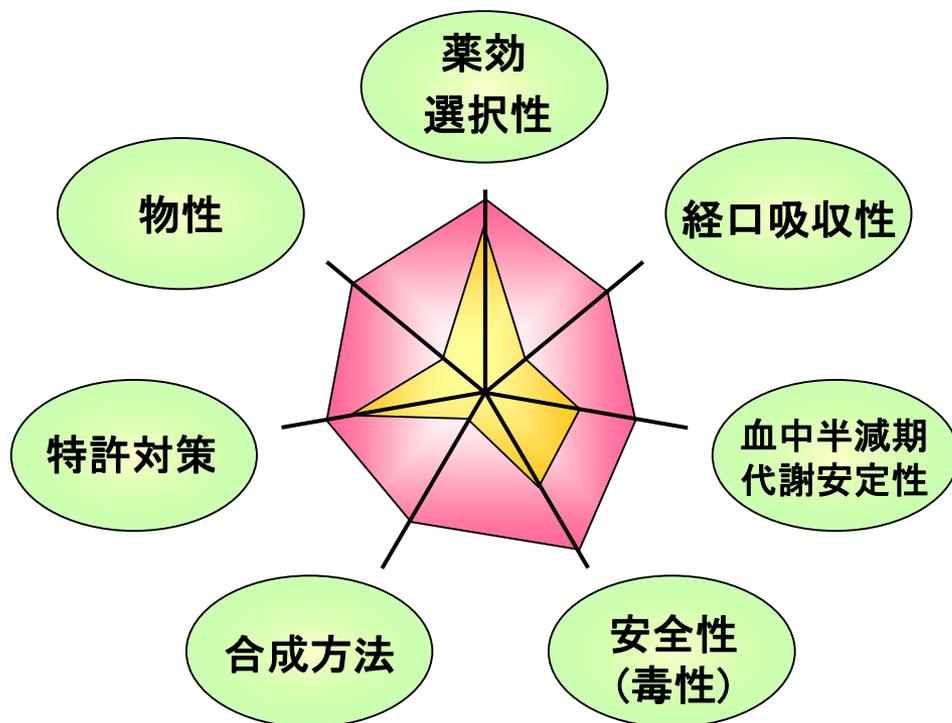
S-1360 4 years
S/GSK1364735
Dolutegravir

5 years
3 years
3 years

Drop at Phasella
Drop at Phasellb
6 years

12年～16年（約1,000億円）
新薬誕生までには長い年月とお金が必要
Dolutegravir 19年間、Baloxavir 12年間

構造活性相関 SAR Structure-activity Relationships



リード化合物

最初に見つかった薬の種(リード化合物)は、薬として必要な性質をほとんど持っていません。

薬

リード化合物が薬となるためには、様々な性質をバランス良く克服しなければなりません。

Dolutegravir の Goal

- 1日1回の経口薬
- 薬効が強い(nMレベル)
- 耐性ウイルスが出ない

創薬のプロセス（開発；臨床試験）



審査機関

Food and Drug Administration (FDA)

European Medicines Evaluation Agency (EMA)



抗HIV薬

Dolutegravir



新薬誕生までには多くの患者さんの協力が必要

Clinical Trial summary(Dolutegravir)



Animal Safety

Phase I

小人数の健常人単回投与⇒連投
投与量と血中濃度

Safety

Phase IIa

小人数のHIV感染患者(10日間)
薬効(血中ウイルス量の低下)

Efficacy

Animal Safety

Phase IIb

HIV感染患者(naïve, experienced) (1年～2年)
薬効、安全性の確認

Safety

Efficacy

Phase III

HIV感染患者(naïve, experienced) (1年～2年)
既存薬との非劣勢試験

Efficacy & Safety; **non-inferiority**

Clinical Trial summary (Peramivir)



Animal Safety

Phase I

小人数の健常人単回投与
投与量と血中濃度

Safety

Phase II

インフルエンザ感染患者 (300mg or 600mg)
薬効 (症状の改善、血中ウイルス量の低下)

Efficacy

Phase III

インフルエンザ感染患者 (軽症、重症患者、小児)
既存薬との非劣勢試験

Efficacy & Safety; **non-inferiority**

Drug Screening For Emerging Viruses

過去のウイルス化合物からの水平展開



一般的なスクリーニング法

Drug level compounds

1st screening
Drug Target (1)
FBDD, HTS,
Enzyme inhibition

Over 500,000
Compounds



2nd screening
In vitro activity
Action mechanism

Over 10,000
Compounds



Pre clinical
In vivo activity
Pharmacokinetics
Safety

Over 1,000
Compounds

水平展開によるスクリーニング法

Priority by the disease importance

**Anti-viral
Drug level
compounds**

40,000
Compounds



1st screening
In vitro activity
Various viruses

6,000
Compounds



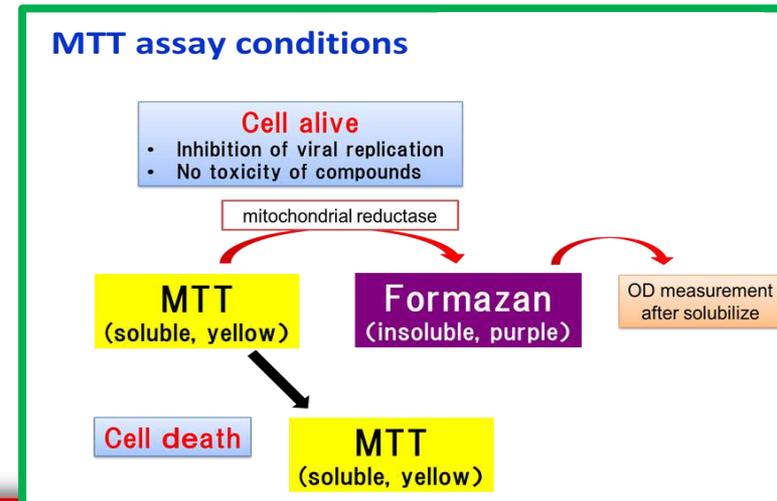
Pre clinical
In vivo activity
Safety

10-100
Compounds

Construction of Anti-Viral Assay (MTT methods)



- **フラビウイルス** MTT: 3-[4,5-dimethyl-2-thiazolyl]-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide
Dengue virus type 1-4, Yellow fever virus, ZIKA virus
Japanese encephalitis virus, West Nile virus
- **ブニヤウイルス**
La Crosse virus (LACV), Leopard hill virus (LPHV)
Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV)
Rift valley virus (RVFV), Sandfly virus
Thottapalayam virus (TPMV), and other Hantaviruses
- **(アレナウイルス)**
Lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)
Junin virus (JUNV)
Luna virus (LUNV)
《Lassa virus》
- **コロナウイルス (SARS-CoV, OC43, 229E)**
- **Influenza virus (A/H5N1, A/H7N9)**
- **Chikungunya virus**
- **Rabies virus**
- **Herpes virus type 1-2**



共同研究から見出した抗ウイルス化合物の現状

A. アレナウイルス : Candidate化合物 (nMレベル)

幅広いウイルス (LCMV, JUNV, LUNV) に強い抗ウイルス活性
 ラッサウイルス (BSL4) にも効果あり (テキサス大-UTMB-で実施)
*In vivo*効果あり

B. ブニヤウイルス : Lead化合物 (10-100nM)

SFTSV, リフトバレー, カリフォルニア脳炎, ナイロウイルス
*In vivo*効果あり

C. コロナウイルス : Lead化合物 (10-100nM)

*In vivo*効果検証中

D. デングウイルス : Hit化合物 (1000nM) ⇒北大薬学部とコラボ

論文① Identification of compound-B, a novel anti-dengue virus agent targeting the non-structural protein 4A. Nobori et al. A. Antiviral Research, 2018.

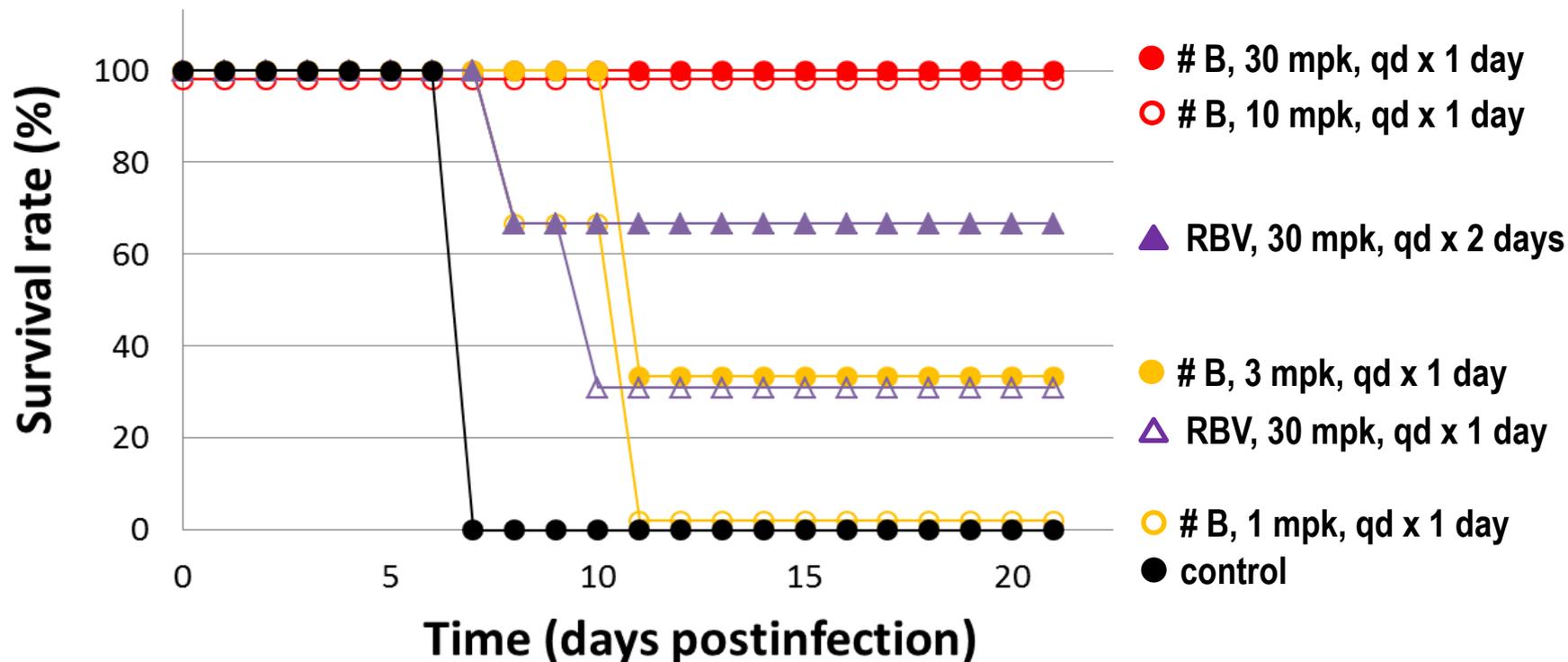
論文② Inhibition of dengue virus infection by 1-stearoyl-2-arachidonoyl-phosphatidylinositol in vitro. Sanaki et al. FASEB J. 2019

E. 狂犬病ウイルス、黄熱病ウイルス、チクングニヤウイルス等でスクリーニング実施

Anti-LCMV *in vivo* activity of compound #B



Mice: ICR, female, 6 weeks
LCMV: WE strain 3×10^3 TCID₅₀/mouse (ip)



Compounds B (# B) completely inhibited lethality in LCMV-infected mice model
#B showed no toxicity to rats or mice.