

Anti-coronavirus Program

主な抗SARS-CoV-2薬開発状況 (Drug repositioningが殆ど)

2020年6月時点

Phase1

Phase2

Phase3

申請・承認

主な上市品

HBV DNA polymerase inhibitor

RdRp inhibitor

Flu RdRp inhibitor

RdRp inhibitor

Serine protease inhibitor

HIV protease inhibitor

HIV RT inhibitor

BTK inhibitor

JAK1/JAK2 inhibitor

Nafamostat mesylate
Chong Kun Dang

Lopinavir+Ritonavir
AbbVie

Clevudine
Bukwang

EIDD-2801
Merck

Favipiravir
FUJIFILM

Remdesivir
Gilead

日本のみ
RdRp inhibitor

Remdesivir
Gilead

CYSLTR1 antagonist

S1PR1/S1PR5 agonist

DGAT inhibitor

Acalabrutinib maleate

Ruxolitinib phosphate

Ibudilast
MediciNova

Ozanimod hydrochloride
Bristol-Myers

Icosapent ethyl
Amarin

Zanubrutinib
BeiGene

Baricitinib
Eli Lilly

ロシアのみ
Flu RdRp inhibitor

Favipiravir
FUJIFILM

PDE3/PDE4 inhibitor

PI3K inhibitor

Bcr-Abl Tyrosine Kinase/
PDGFR inhibitor

XPO1 inhibitor

MHC inhibitor

Progesterone
IBSA

Duvelisib
Verastem

Radotinib
Ilyang

Selinexor
Karyopharm

Hydroxychloroquine
Sanofi

PGR agonist

O₂ Radical Scavenger

Complex III inhibitor

Pyruvate Synthase inhibitor

TLR7/TLR9 Antagonist

Maraviroc
GSK

Erdosteine
Recipharm AB

Atovaquone
GSK

Nitazoxanide
Farmoquimica

Ciclesonide
Covis

CCR5 antagonist

O₂ Radical Scavenger

Complex III inhibitor

Pyruvate Synthase inhibitor

GR agonist

Maraviroc
GSK

Erdosteine
Recipharm AB

Atovaquone
GSK

Nitazoxanide
Farmoquimica

Ciclesonide
Covis

IFNR agonist

Complement C1s inhibitor

CSF2RA Agonist

IL6 inhibitor

IL6R Antagonist

IFNAR Antagonist

Peginterferon alfa-2b
Cadila Healthcare

Conestat alfa
Pharming

Sargramostim
Partner

Siltuximab
EUSA

Sarilumab
Regeneron

Interferon beta-1a
Cinnagen

ロシアのみ
IL6R Antagonist

Levilimab
Biocad

LECAM3 inhibitor

CD6 inhibitor

TNF α inhibitor

immune globulin

Tocilizumab
Roche

IFNG inhibitor

Crizanlizumab
Novartis

Itolizumab
Biocon

Infliximab biosimilar
Celltrion

immune globulin
Octapharma

Ravulizumab
Alexion

Emapalumab
Swedish

IL6 inhibitor

Olokizumab
R Pharm

Complement C5 inhibitor

IL1R1 Antagonist

IL6 inhibitor

IL6 inhibitor

Eculizumab
Alexion/ Generium

Anakinra
Swedish

IL6 inhibitor

IL1B inhibitor

IL6 inhibitor

IL6 inhibitor

Olokizumab
R Pharm

Canakinumab
Novartis

IL6 inhibitor

IL1B inhibitor

IL6 inhibitor

IL6 inhibitor

Olokizumab
R Pharm

Canakinumab
Novartis

IL6 inhibitor

IL1B inhibitor

IL6 inhibitor

IL6 inhibitor

Olokizumab
R Pharm

Canakinumab
Novartis

IL6 inhibitor

IL1B inhibitor

IL6 inhibitor

IL6 inhibitor

Olokizumab
R Pharm

Canakinumab
Novartis

IL6 inhibitor

IL1B inhibitor

IL6 inhibitor

IL6 inhibitor

Olokizumab
R Pharm

Canakinumab
Novartis

GNRHR Antagonist

SERPINA1 Replacement

DNA Synthesis Inhibitor

Stem cell

Plitidepsin
Mar SA

Azoximer bromide
NPO Petrovax

Remestemcel-L
Mesoblast

Degarelix acetate
Ferring International

Alpha-1 proteinase inhibitor
Grifols

Dornase alfa biosimilar
Generium

Stem cell

Azoximer bromide
NPO Petrovax

Remestemcel-L
Mesoblast

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

Stem cell

【DAA (Direct Acting Antiviral)】

■ 核酸アナログ

■ その他抗ウイルス薬

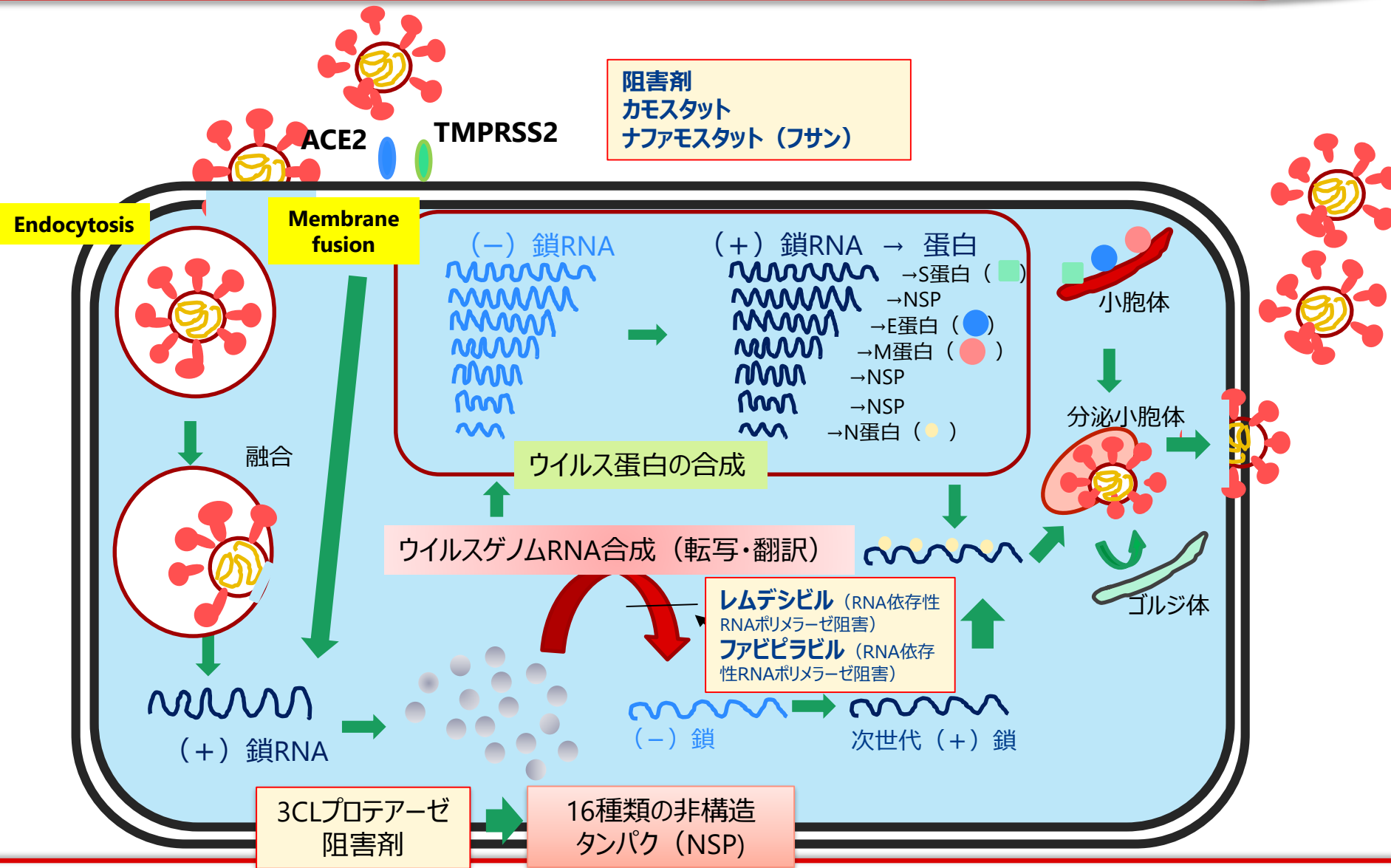
【宿主】

■ 免疫調節

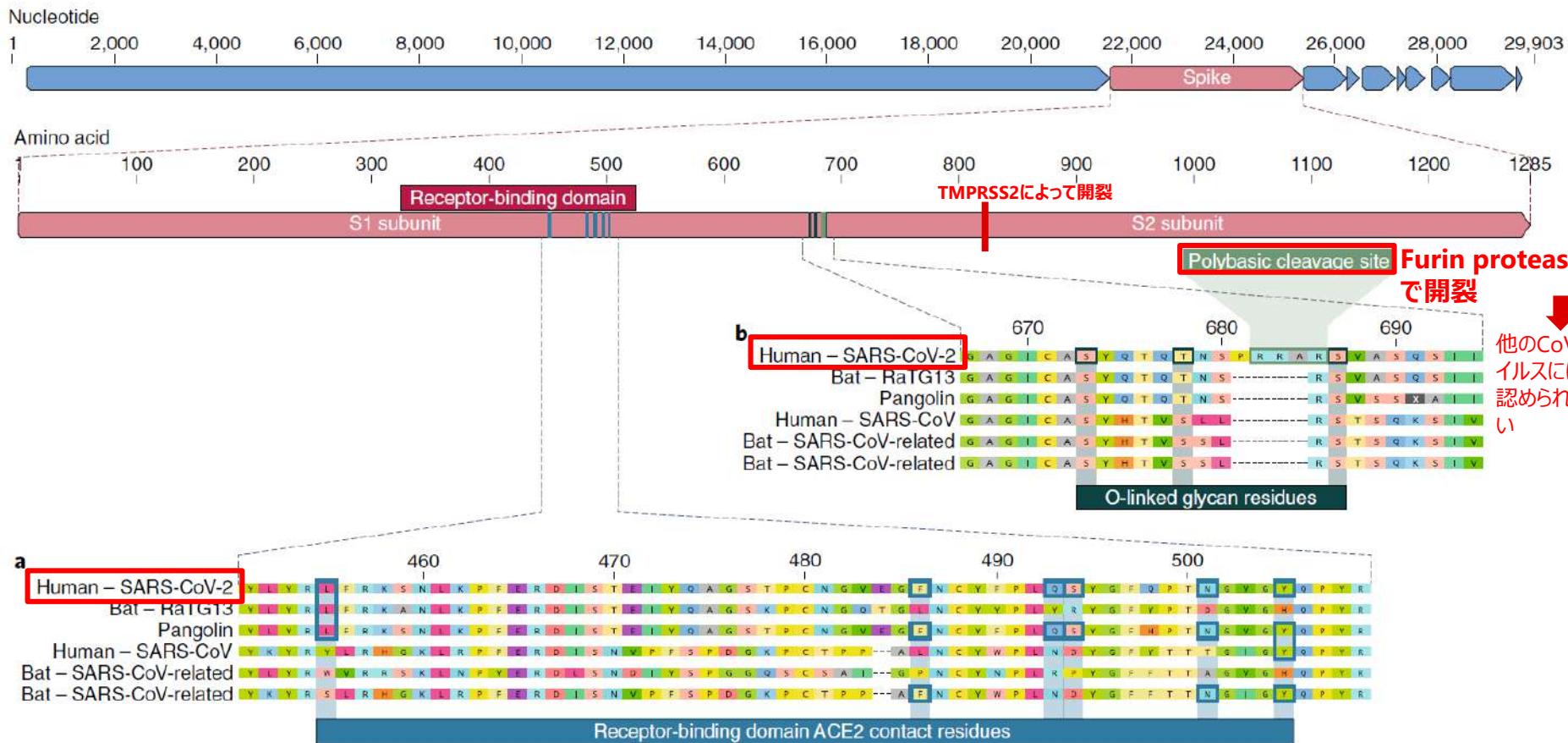
■ その他

1日でも早く、治療薬を出すことが求められている

SARS-CoV-2 の増殖と主な阻害剤の作用点



ヒトコロナウイルスのS蛋白



他のCoVウイルスには認められない

KG. Andersen et al., Nature Medicine, 26, 450–452(2020)
www.nature.com/naturemedicine

SARS Corona virus MTT assay



• SARS-CoV

- ① SARS-1/VeroE6
- ② SARS-1/VeroE6T (TMPRSS2)
- ③ SARS-1/293TA (Ace2)
- ④ SARS-1/BHK-21A (Ace2)

Human Corona MTT
OC43, 229E virus

• SARS-CoV-2

SARS-2T ⇒ TMPRSS2 pathway (Wild type virus)

SARS-2C ⇒ Cathepsin pathway (Deleted virus)

- ① SARS-2C/VeroE6
- ② SARS-2C/Vero9013
- ③ SARS-2C/293TA (Ace2)
- ④ SARS-2C/BHK-21A (Ace2)

⇒ Inhibited by EST(E-64d)

- ⑤ SARS-2T/VeroE6T (TMPRSS2) Capable for Flu
- ⑥ SARS-2T/MA104T (TMPRSS2) Capable for Flu

⇒ Inhibited by Nafamostat & Camostat

抗コロナウイルス活性評価系 (スクリーニング法)

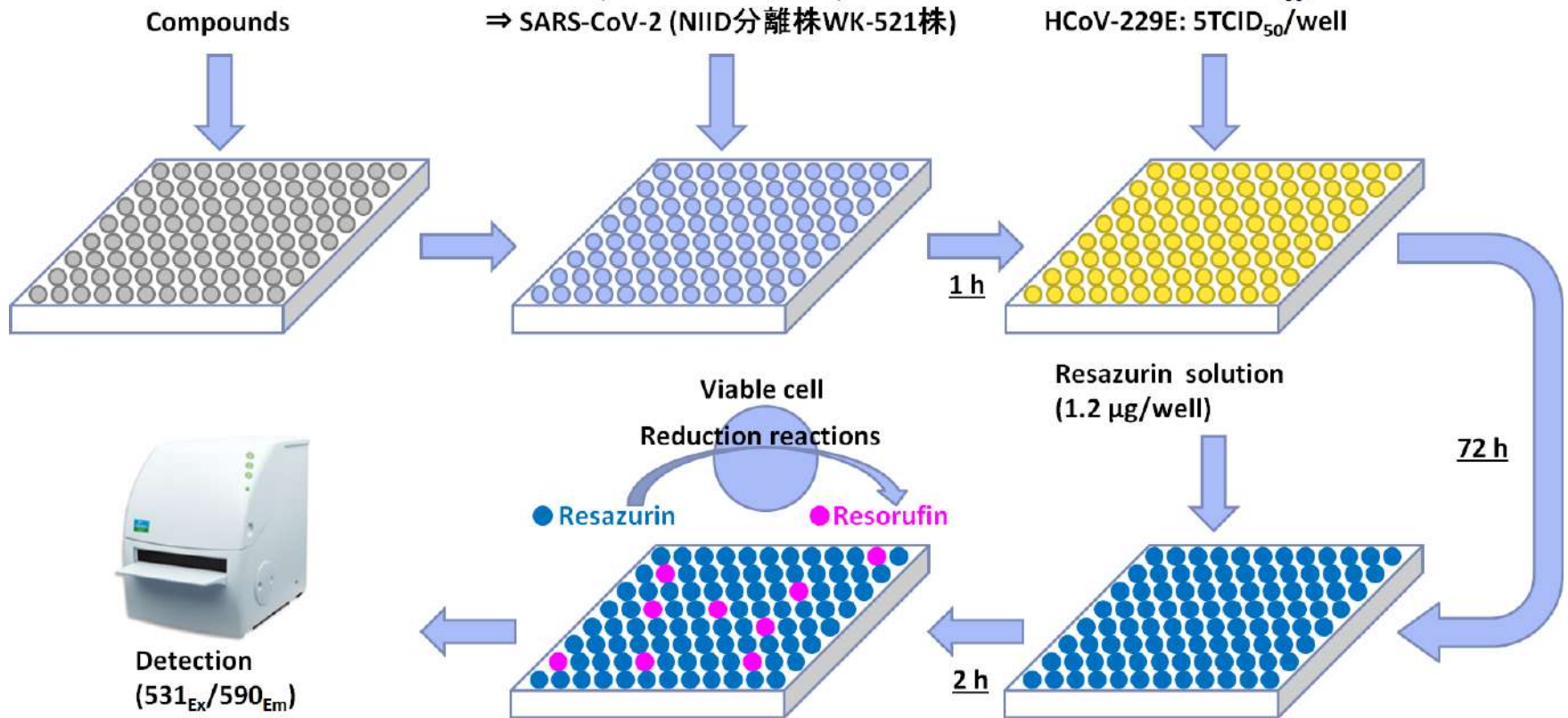


(評価対象ウイルス種)

SARS-CoV-2 (NIID分離株WK-521株)、HCoV-OC43 : *Betacoronavirus*
HCoV-229E : *Alphacoronavirus*

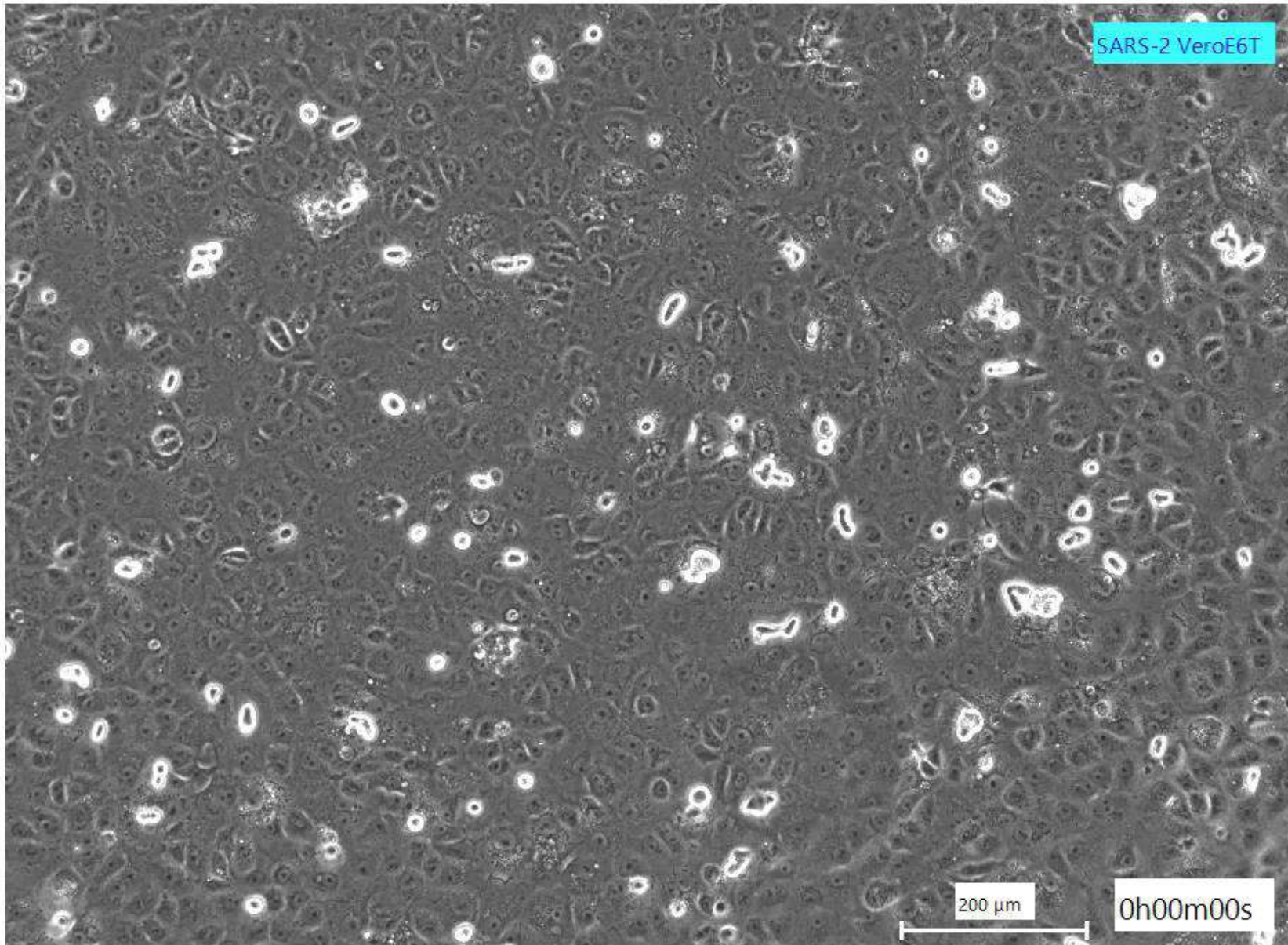
•MRC5 (4.0×10^3 cells/well)
⇒HCoV-OC43 & HCoV-229E
•Vero E6 (4.0×10^3 cells/well)
⇒ SARS-CoV-2 (NIID分離株WK-521株)

SARS-CoV-2: 5TCID₅₀/well
HCoV-OC43: 10TCID₅₀/well
HCoV-229E: 5TCID₅₀/well

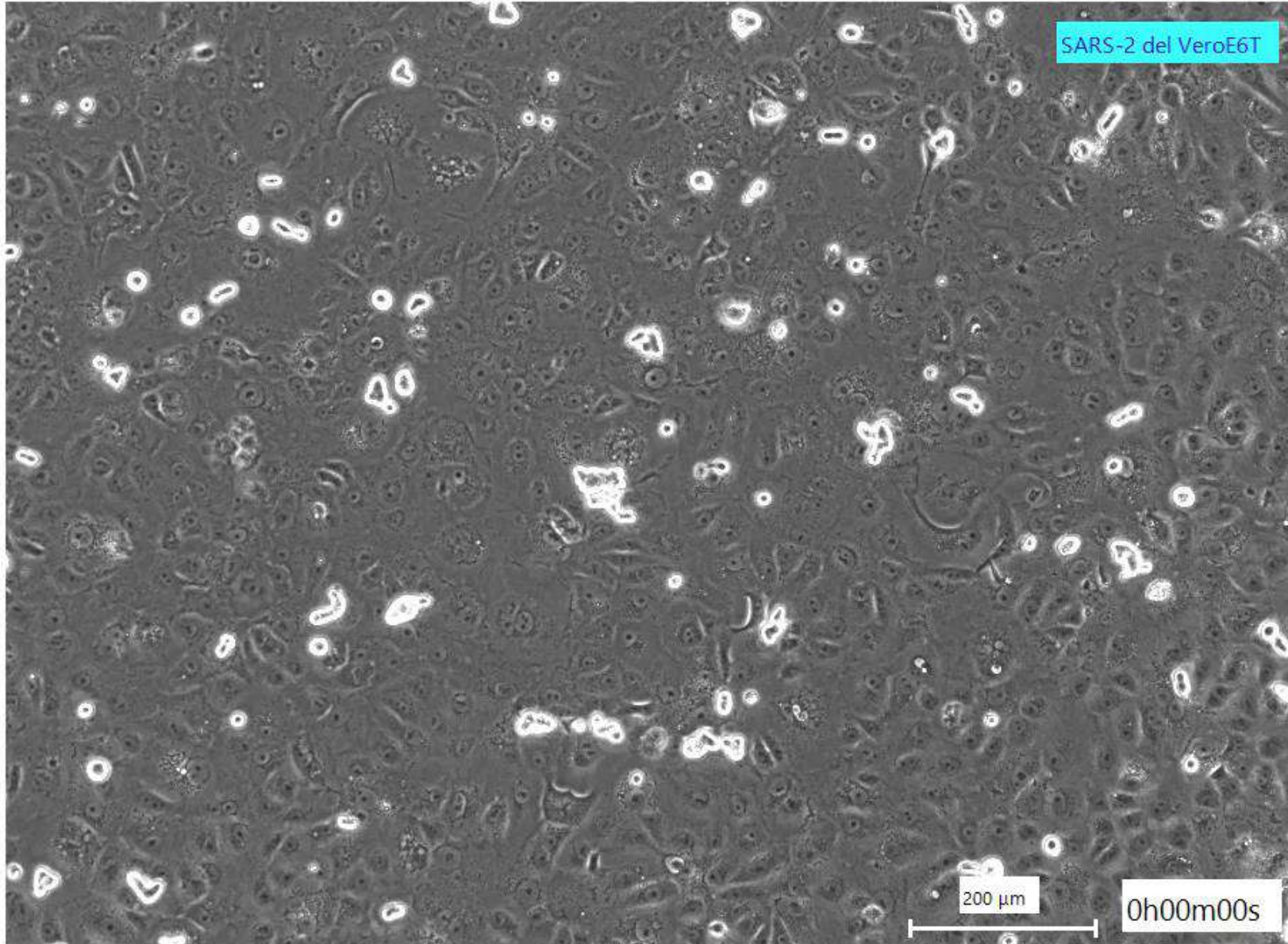


384 well plateを用いて、5,000 compounds/assayが可能

Movie CPEs by SARS-CoV-2 WT



Movie CPEs by SARS-CoV-2 (deleted)



抗コロナウイルス活性評価系 (2次スクリーニング法)



SARS-CoV-2

VeroE6

293T-ACE2

Compound

①

②

③

④

5000nM

①

②

③

④

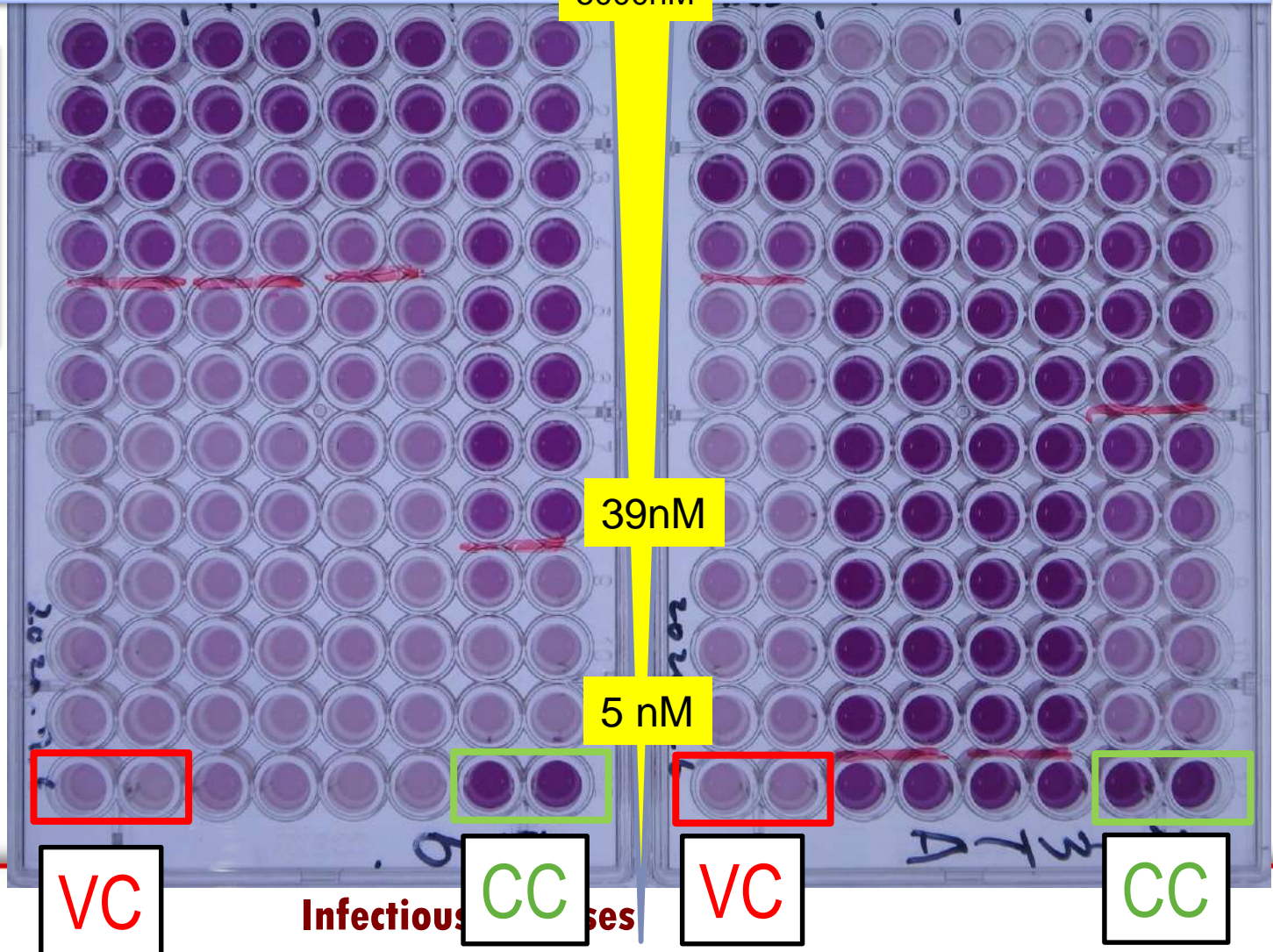
- ① GS-441524
- ② Remdesivir
- ③ Remdesivir
- ④ N4-hydroxycytidine

5000 nM ~
2-fold dilution

ウイルス抑制効果
細胞生存



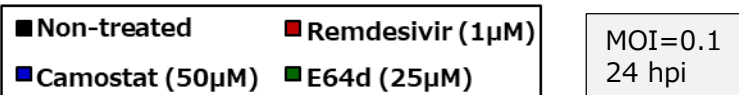
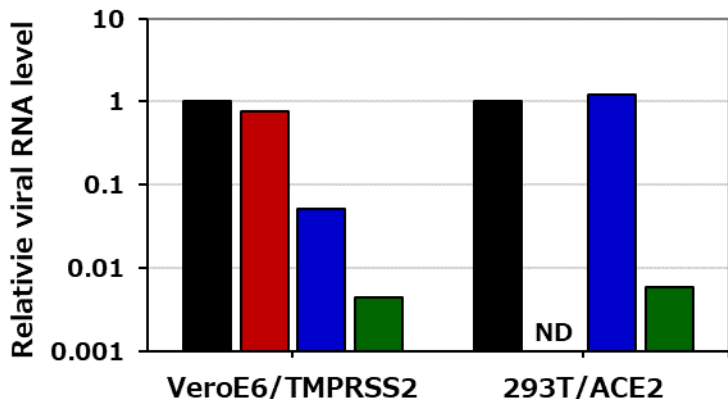
ウイルス抑制なし
細胞傷害



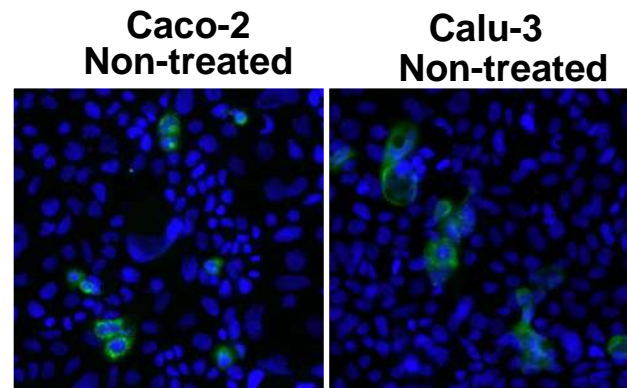
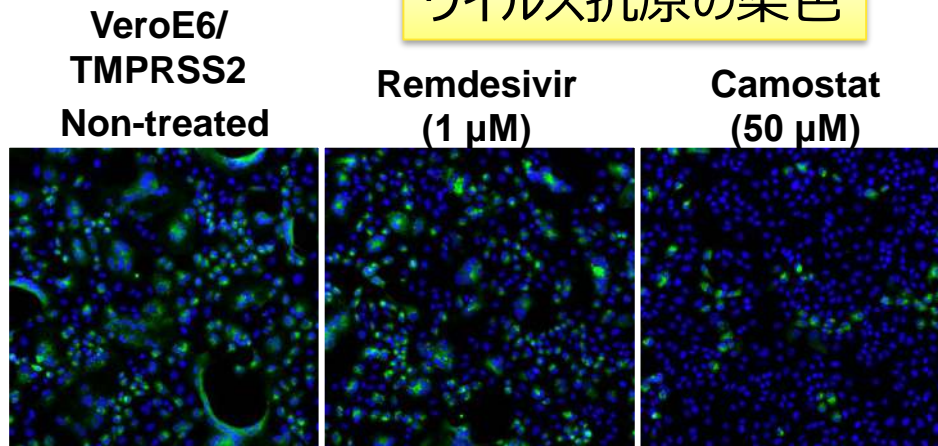
高次評価法（ウイルス量測定、抗原測定）



培養上清のウイルス量



ウイルス抗原の染色



MOI=1, 24 hpi
Green: anti-SARS-CoV S
Blue: Hoechst 33342

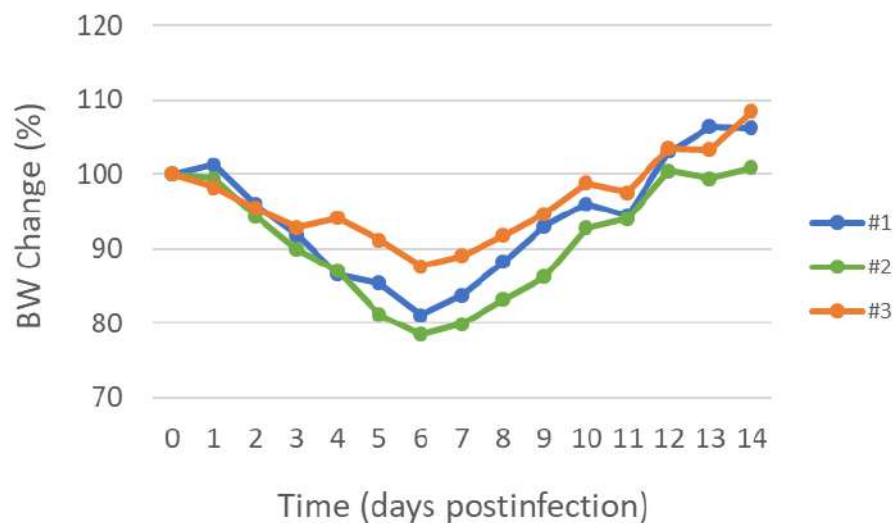
各アッセイ条件によるMTT EC50値 (nM)

Virus	SARS-CoV-2		
	VeroE6	VeroE6 (TMPRSS2)	293T ACE2
Remdesivir	1,200	910	4.9
GS-441524	560	ND	950
N4-hydroxycytidine	30	ND	61
Lopinavir	33,000	37,000	9,300
Nelfinavir	2,200	1,200	640

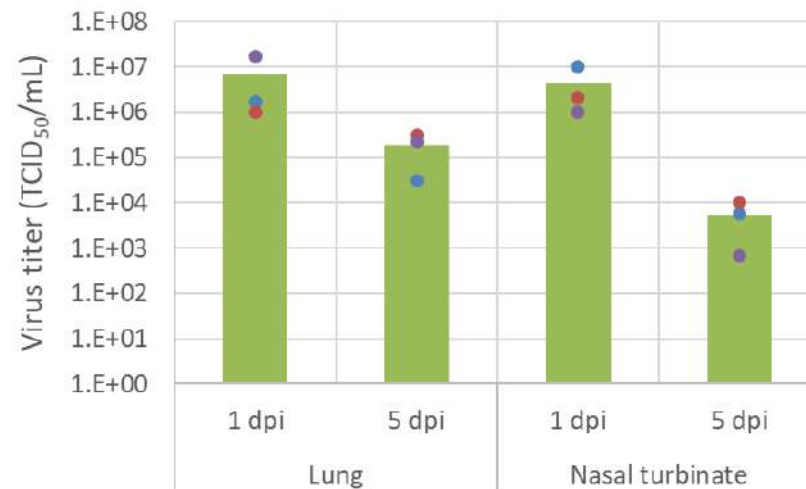
高次評価法 (ハムスター感染モデル)



感染後の体重変動



肺、鼻腔のウイルス量



実験方法

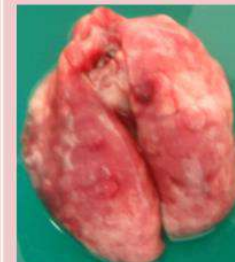
- Hamster: Syrian, 6 wks, ♀
- Infection: intranasal infection (100 μ L/hamster)
- Virus: SARS-CoV-2 (WK-521)
- Challenge dose: 2.17×10^2 TCID₅₀/animal

肺の炎症

1 dpi



5 dpi



化合物スクリーニングの流れ



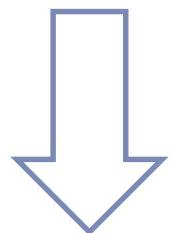
化合物ライブラリー



Hit化合物



Lead化合物



構造最適化
安全性試験

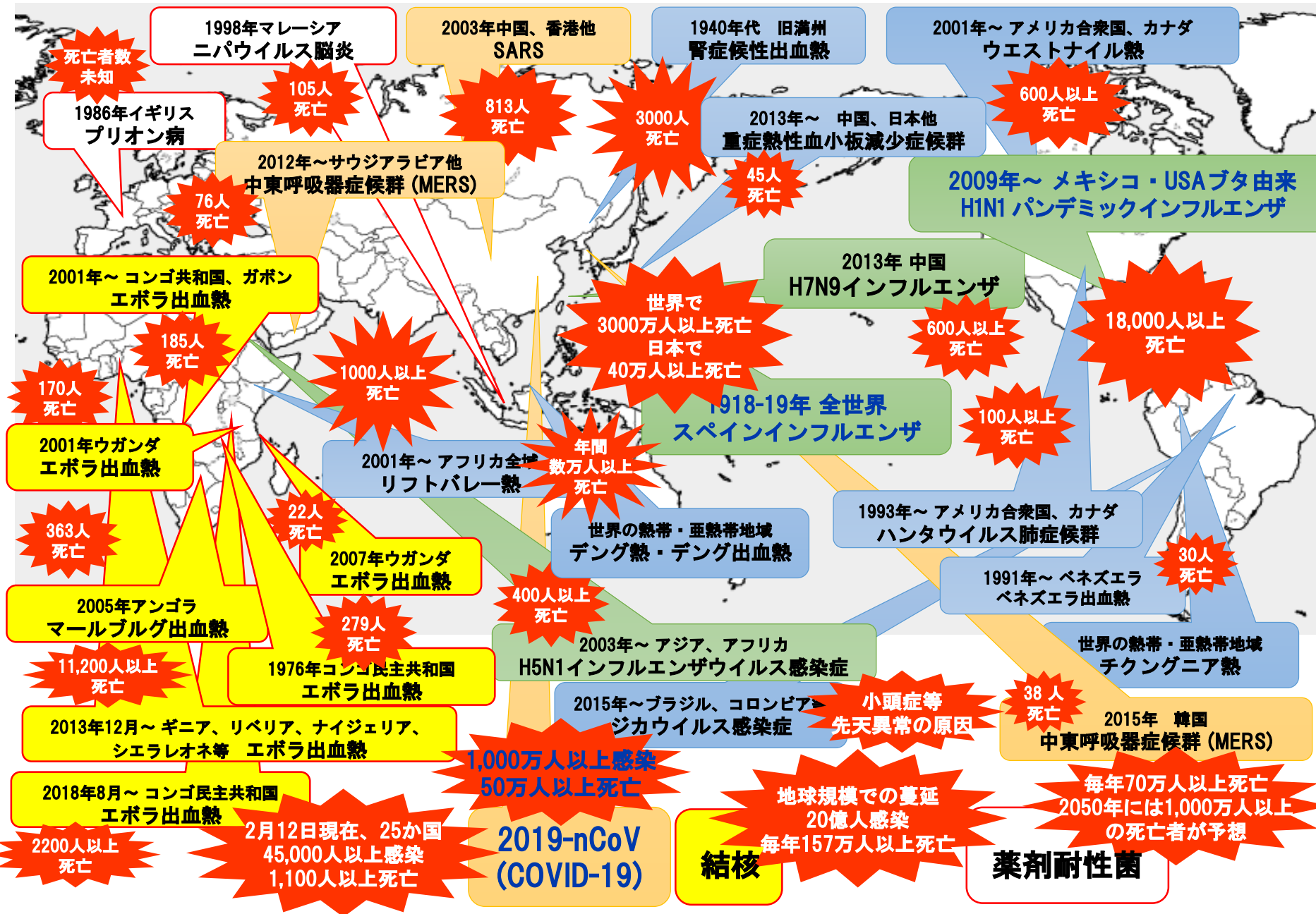
Candidate化合物

- In vitro化合物スクリーニング
- 高次評価（ウイルス増殖阻害）
 - ウイルス量の測定
 - ウイルス蛋白の測定
- 新規合成化合物の評価
- 作用メカニズムの検証
 - Drug-escape mutantの分離
 - ターゲットに特化したアッセイ系構築
- *In vivo*活性評価（動物モデル）
- PK (Pharmacokinetics) 試験
- Toxicity (in vitro、in vivo) 試験

人獣共通感染症の脅威



殆どの感染症について、人獣共通感染症リサーチセンターで研究中



Post COVID-19*で備えるべき能力



創薬型製薬企業として
培った高い専門性

フレキシビリティとスピード
を兼ね備えた実行力

COVID-19パンデミックでは、これらの能力を発揮し、
パートナーと連携してタイムリーにソリューションを提供

国立感染症研究所との
共同研究を通じた
SARS-CoV-2ワクチン開発

北海道大学との
創薬研究の推進

抗体検査キットの
導入

Post COVID-19の姿へしなやかにシフト

- 感染症に対する予防から治療に至るトータルケアの提供
- Post COVID-19で想定される疾患、社会課題への迅速なソリューション提供

- 世界の感染症研究に貢献する
- 世界の感染症で苦しむ人々を助ける
- 世界から，薬のない感染症を無くす

新興感染症対策には、アカデミア、企業が協力して、All Japan で取り組むべきである。

Acknowledgements



Hokkaido university

Research Center for
Zoonosis Control

Hiroshi Kida

Hirofumi Sawa

Orba Yasuko

Michihito Sasaki

Etsuko Hayashi

GI-CoRE

Michael Carr

William W. Hall

Graduate School of Medicine

Jiro Arikawa

Kumiko Yoshimatsu

Faculty of Veterinary Medicine

Yoshihiro Sakoda

Masatoshi Okamatsu

Keita Matsuno

Faculty of Pharmacology

Katsumi Maenaka

Akira Matsuda

UTMB

Slobodan Paessler

Junki Maruyama

National Institute of Infectious Diseases

Masayuki Saijo

Tomohiko Takasaki

Shionogi

Shionogi innovation center

Shinsuke Toba

Haruaki Nobori

Keiichi Taniguchi

Takao Sanaki

Kentaro Uemura

Yuki Maruyama

Haruka Maeda

Shionogi (Osaka)

Makoto Kawai

Yoshiyuki Taoda

Okuno, Takayuki

Ryu Yoshida

Takao Shishido

Akira Naito

Gifu university

Masanori Kobayashi