



# 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)



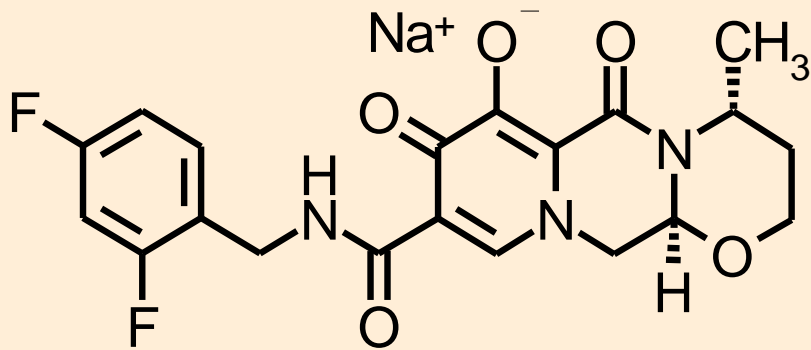
1. シオノギの抗ウイルス薬研究
2. 抗ウイルス薬の開発プロセス
3. 抗HIV薬 Dolutegravir
4. 新興感染症ウイルスへの取組み
5. コロナウイルスへの取組み

# 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)

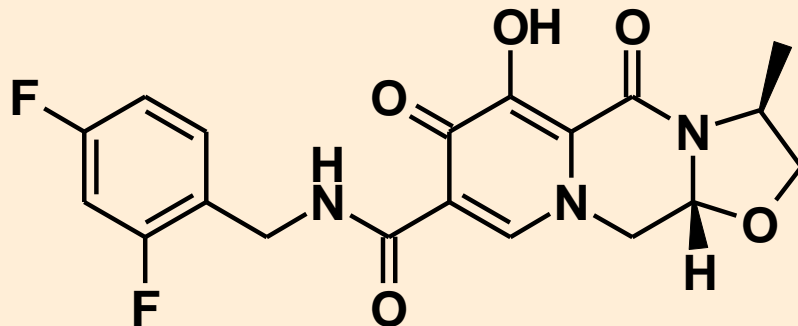
## S/GSK1349572 (Dolutegravir, Tivicay)



(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

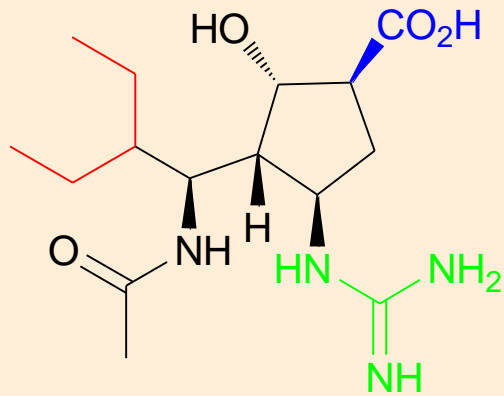
## S/GSK1265744 (Cabotegravir)



(Yoshinaga et al. 2015)

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

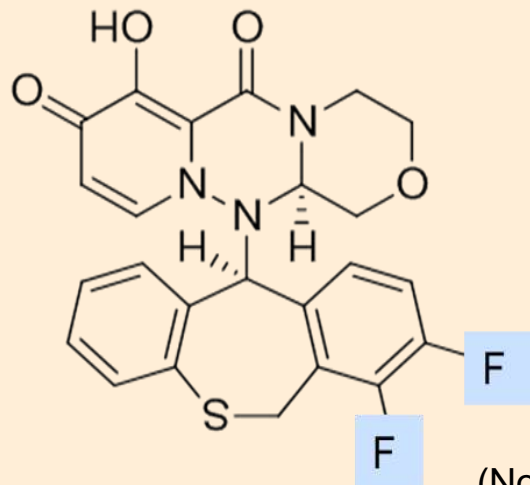
## Peramivir



(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

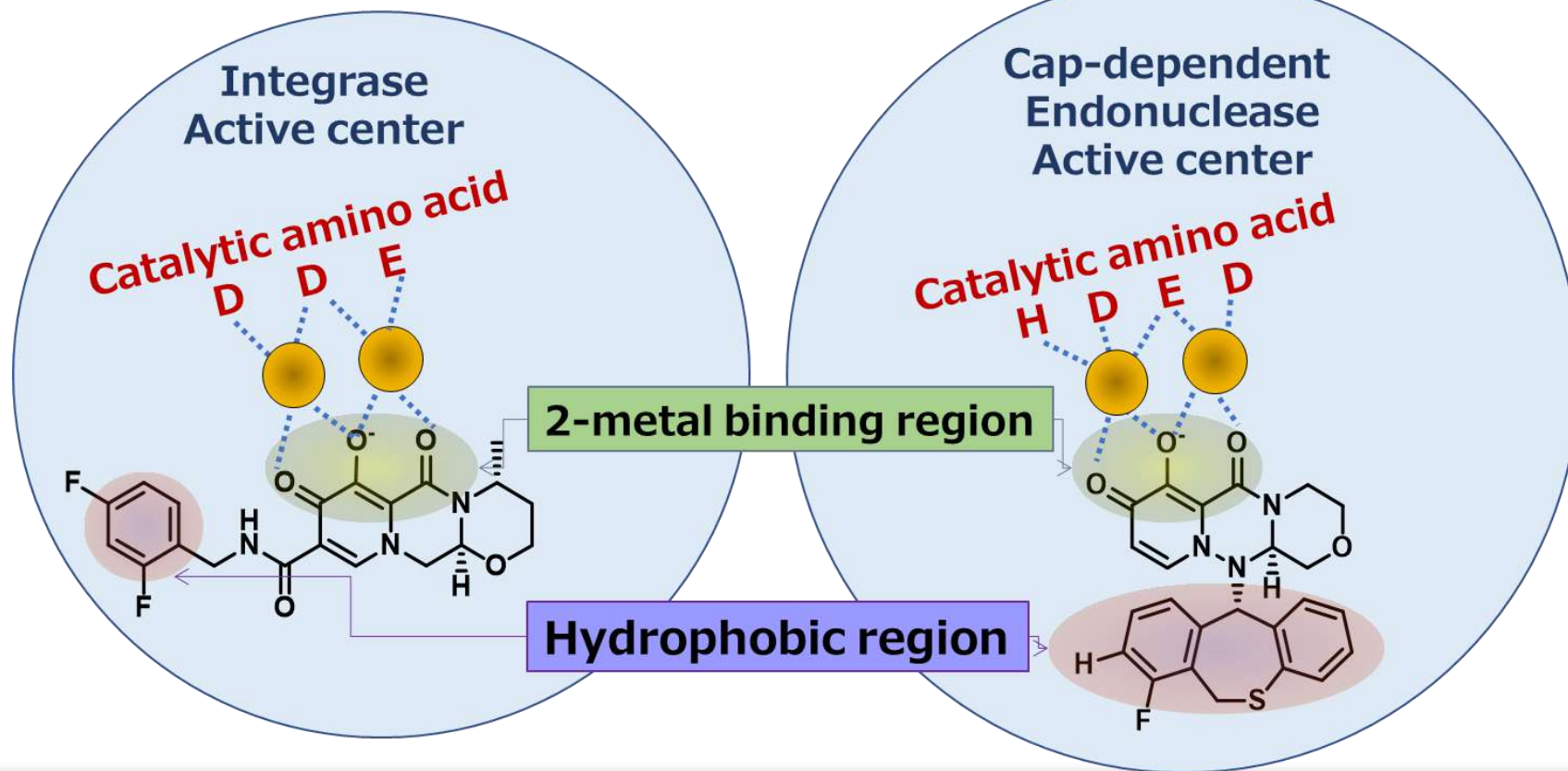


(Noshi et al.2018)

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

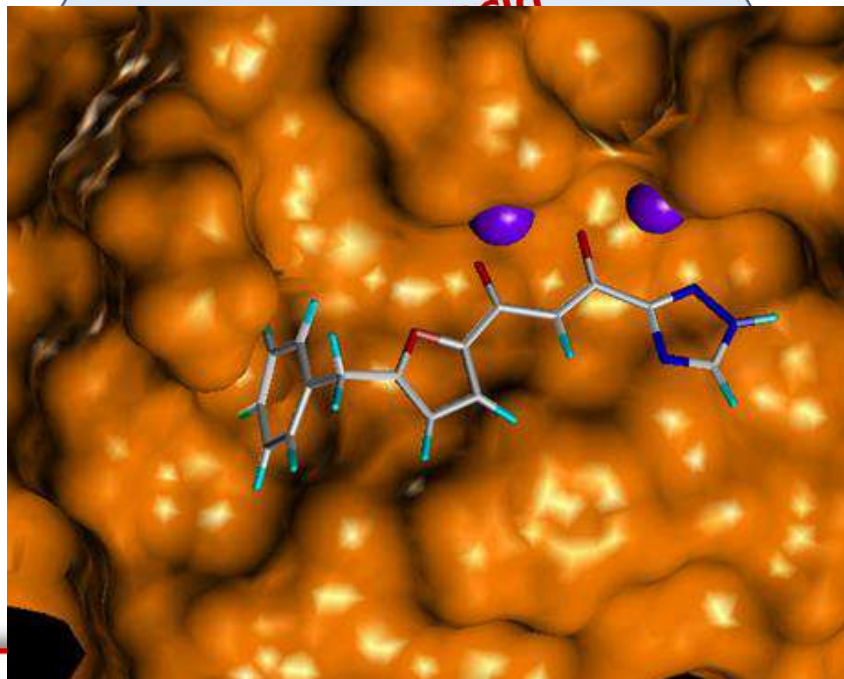
## HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir

## IFV Cap-dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir



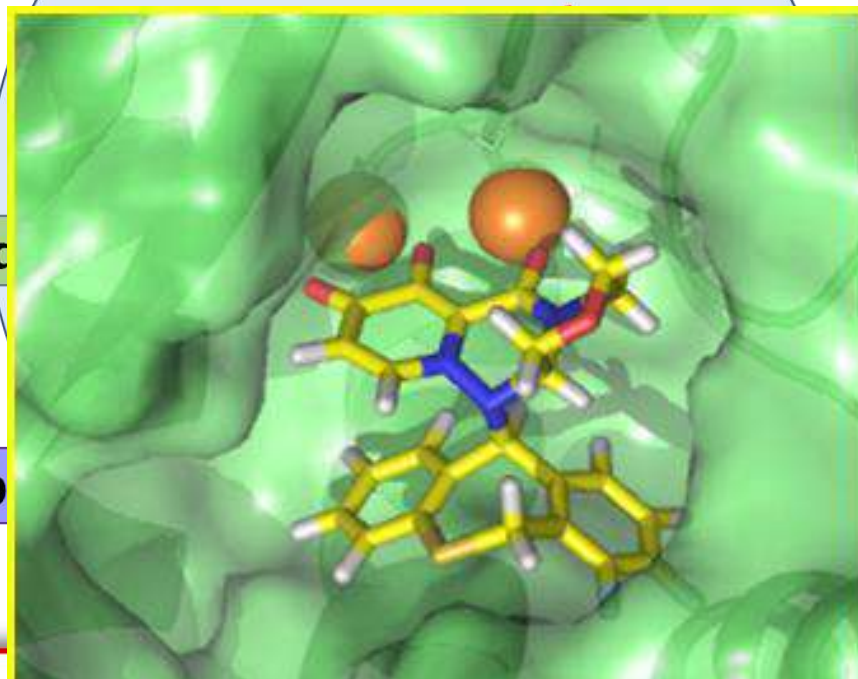
## HIV Integrase Inhibitor Dolutegravir

Integrase  
Active center



## IFV Cap-dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir

Cap-dependent  
Endonuclease  
Active center

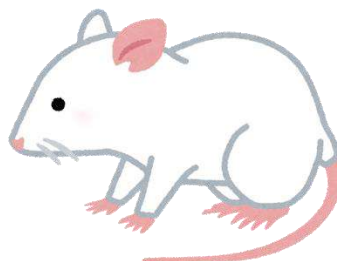
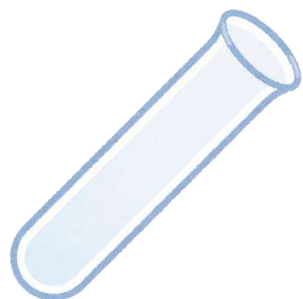


# Drug discovery process



## 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



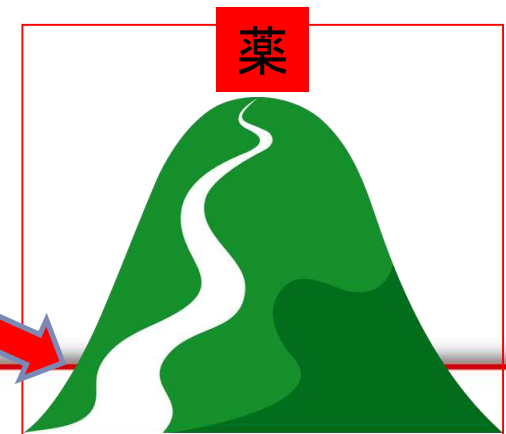
## 薬剤存在下における

- 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

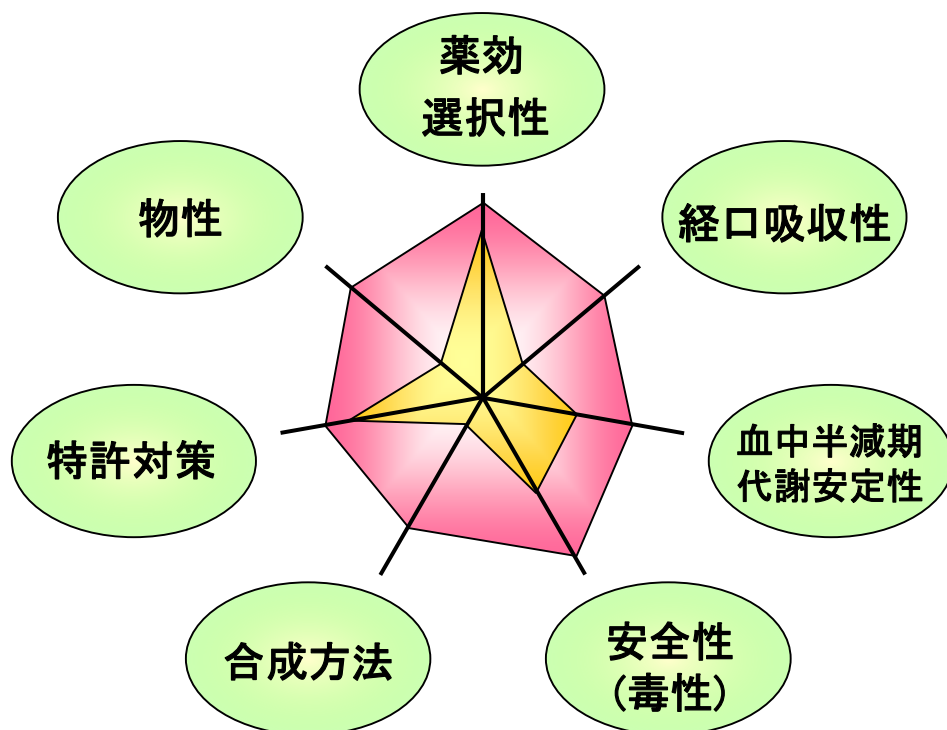
S-1360 4 years  
S/GSK1364735  
Dolutegravir


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

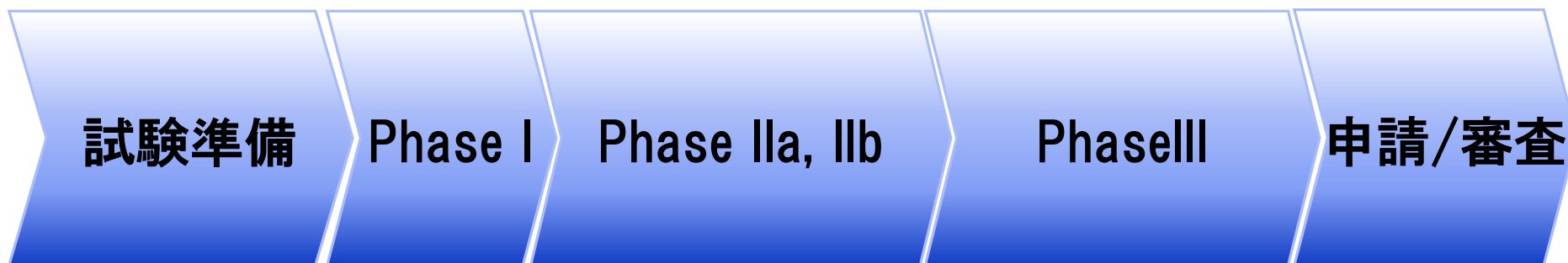
# 創薬のプロセス（開発；臨床試験）



審査機関

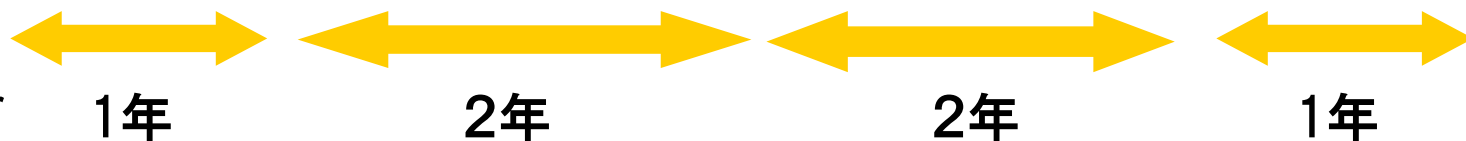
Food and Drug Administration (FDA)

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

1<sup>st</sup> screening  
**Drug Target (1)**  
FBDD, HTS,  
Enzyme inhibition

Over 500,000  
Compounds



2<sup>nd</sup> 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



1<sup>st</sup> screening  
**In vitro activity**  
**Various viruses**

6,000  
Compounds



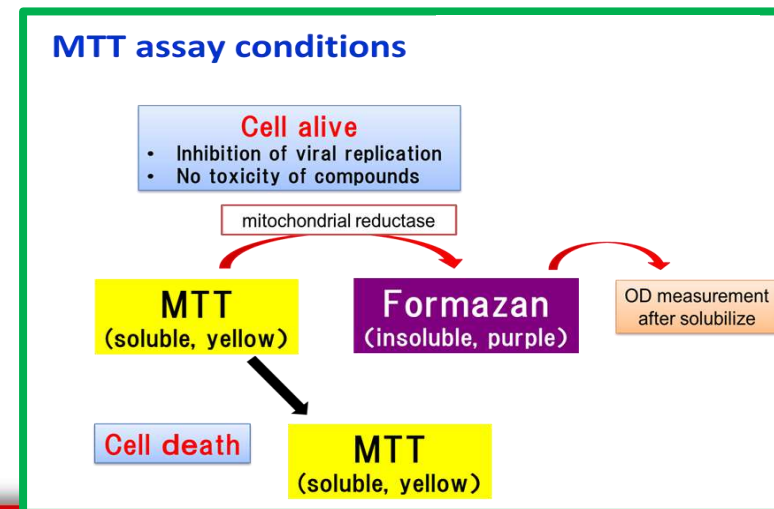
Pre clinical  
**In vivo activity**  
Safety

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

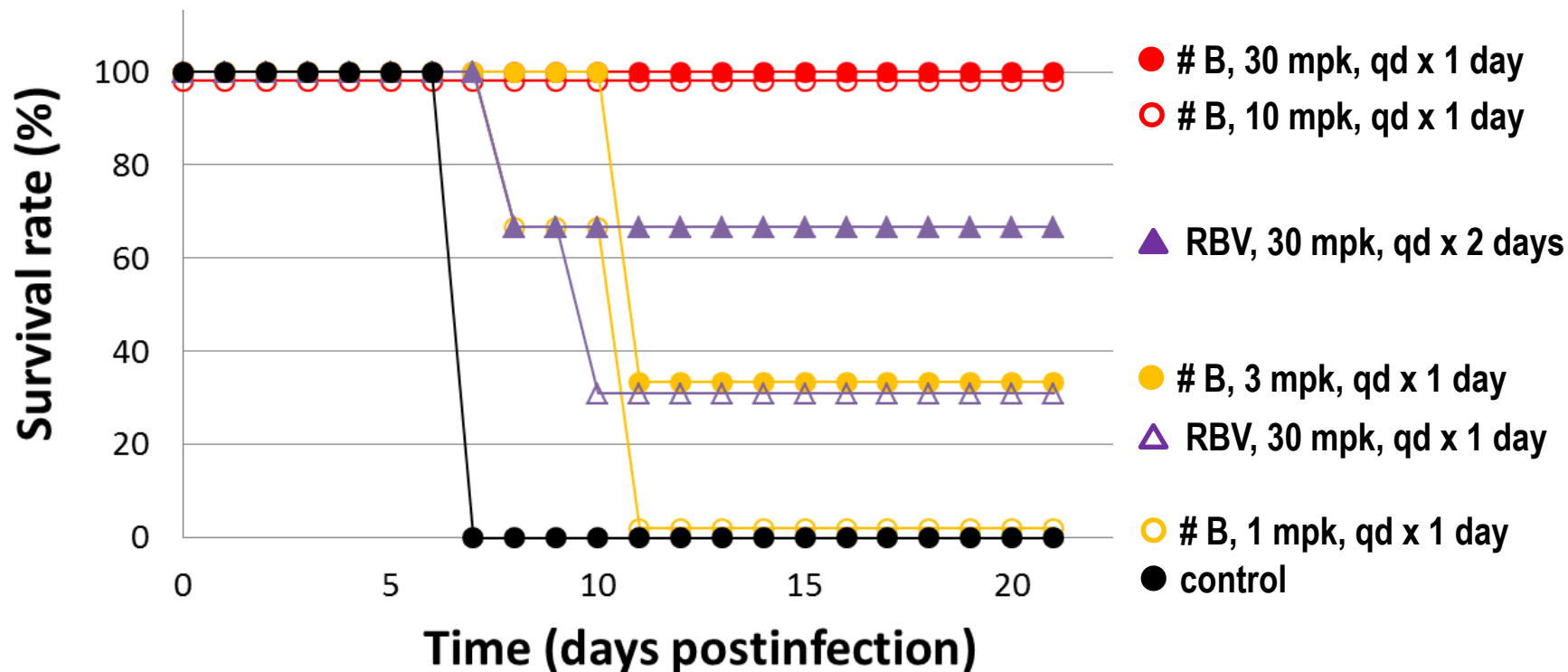
## E. 狂犬病ウイルス、黄熱病ウイルス、チクングニヤウイルス等でスクリーニング実施

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



Mice: ICR, female, 6 weeks

LCMV: WE strain  $3 \times 10^3$  TCID<sub>50</sub>/mouse (ip)



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