

新型コロナウイルスに対する経口薬 の開発状況（2021年8月）

大学同期の直江知樹先生より上記表題のレポートを頂きました。私の理解を越える内容ですが、勿体ないので私なりに翻訳・加工・追記して第98報として皆様に紹介、お届けします。なお、著作権は直江先生にあります。

COVID-19開発中の主な経口抗ウイルス薬

薬剤名	社名	阻害標的分子	開発状況
モルヌピラビル	米メルクなど	RdRp	P3
AT-527	米アテア/スイス・ロッシュ/ 中外	RdRp	P2
PF-073221332	米ファイザー	3CL	P1
S-217622	塩野義	3CL	P1

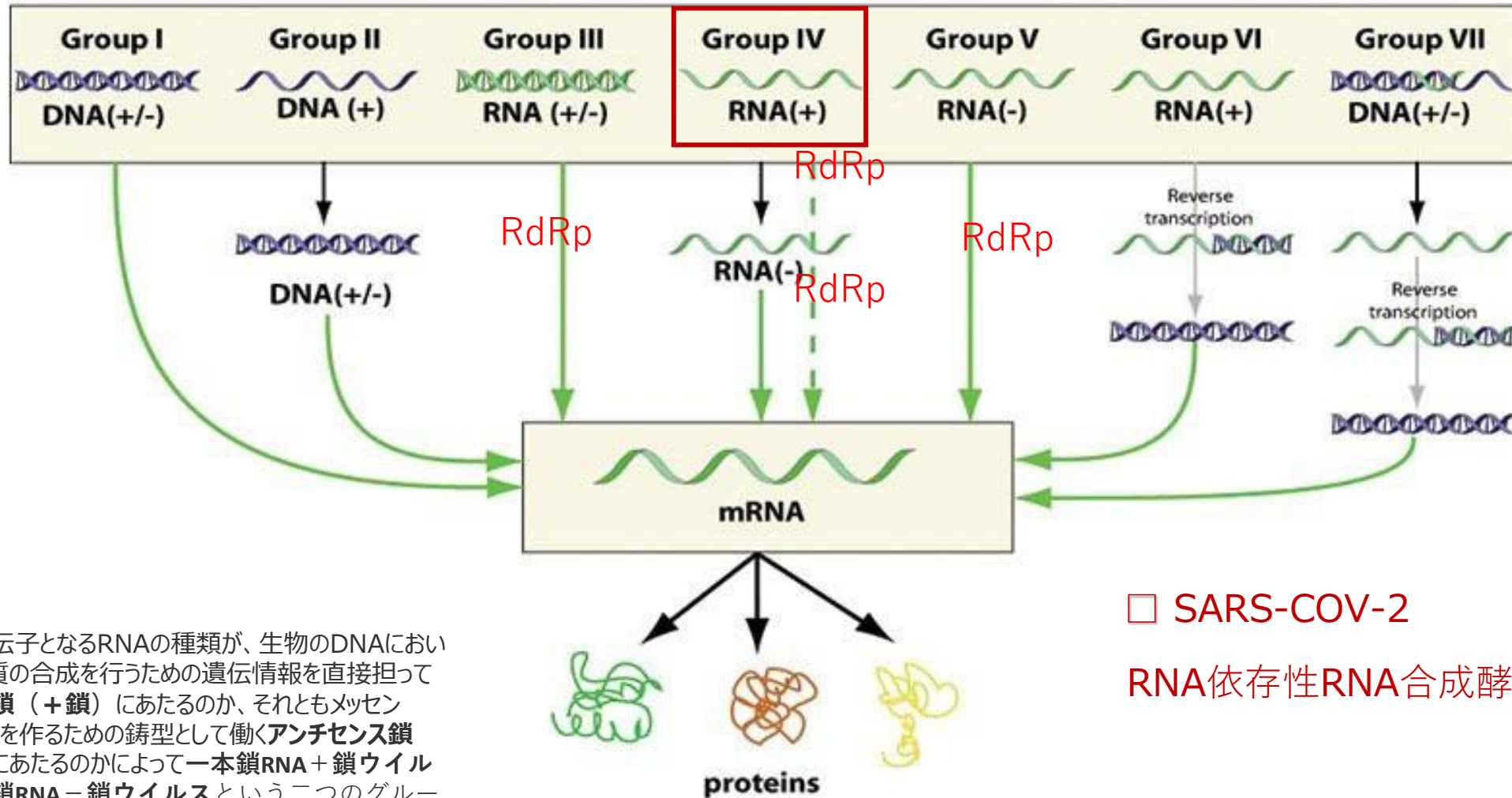
- RNA依存性RNA合成酵素(RdRp)はRNAウイルス種の間でよく保存されており、抗インフルエンザ薬や抗HCV薬が効きそうに思うが、話は簡単ではない
- 低分子抗ウイルス阻害剤の研究は極めて多いが、アビガンの経過でわかるように、臨床開発は困難を極めている
- 今回は有望な阻害標的分子としてRdRpとウイルス由来3キモトリプシン様システインプロテアーゼ(3CL)を紹介する

注記：合成酵素 = ポリメラーゼ

先ずは、ウイルスの基礎知識及びインフルを例
に抗ウイルス薬の復習から

ウイルスのボルティモア分類とRdRp

二本鎖DNAウイルス 一本鎖DNAウイルス 二本鎖RNAウイルス 一本鎖RNAウイルス+鎖ウイルス 一本鎖RNAウイルス-鎖ウイルス 一本鎖RNA逆転写ウイルス 二本鎖DNA逆転写ウイルス

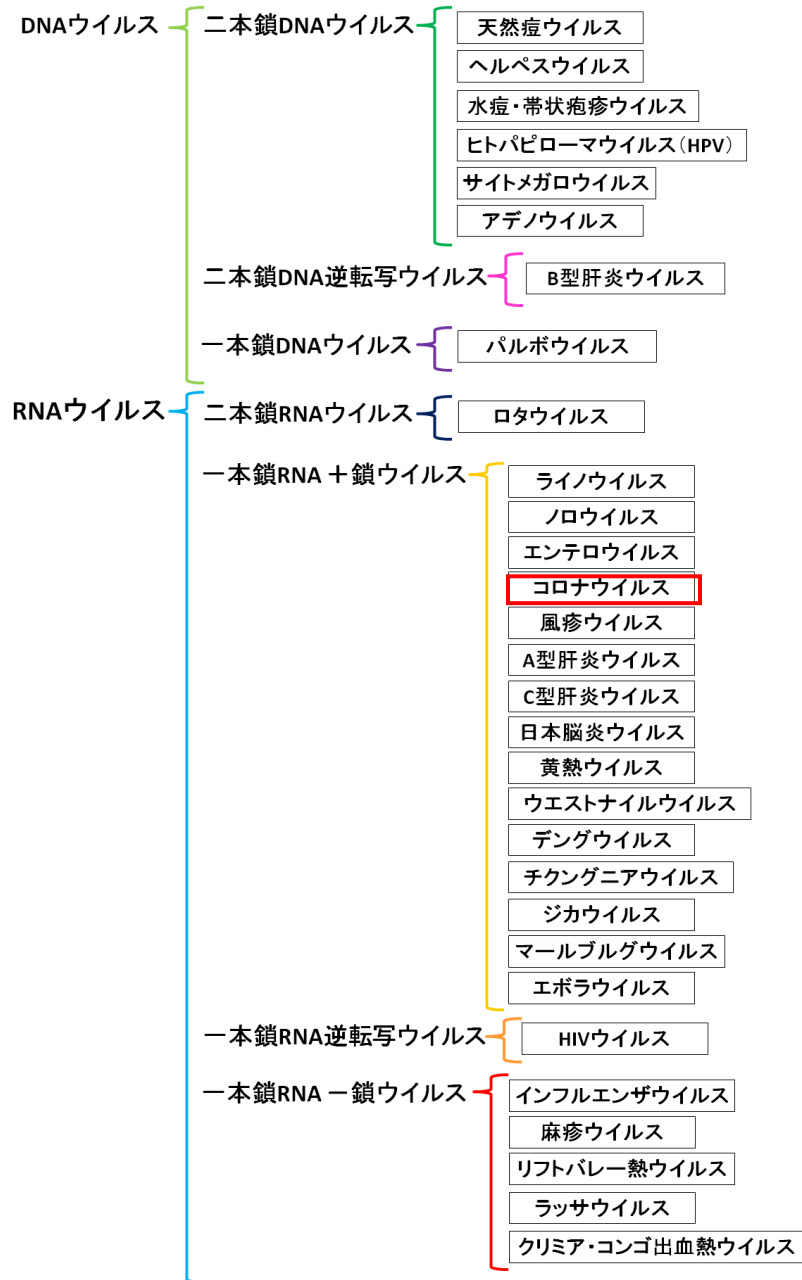


注釈； 遺伝子となるRNAの種類が、生物のDNAにおいてタンパク質の合成を行うための遺伝情報を直接担っている**センス鎖 (+鎖)**にあたるのか、それともメッセンジャーRNAを作るための鋳型として働く**アンチセンス鎖 (-鎖)**にあたるのかによって**一本鎖RNA+鎖ウイルス**と**一本鎖RNA-鎖ウイルス**という二つのグループに分類される

□ SARS-COV-2

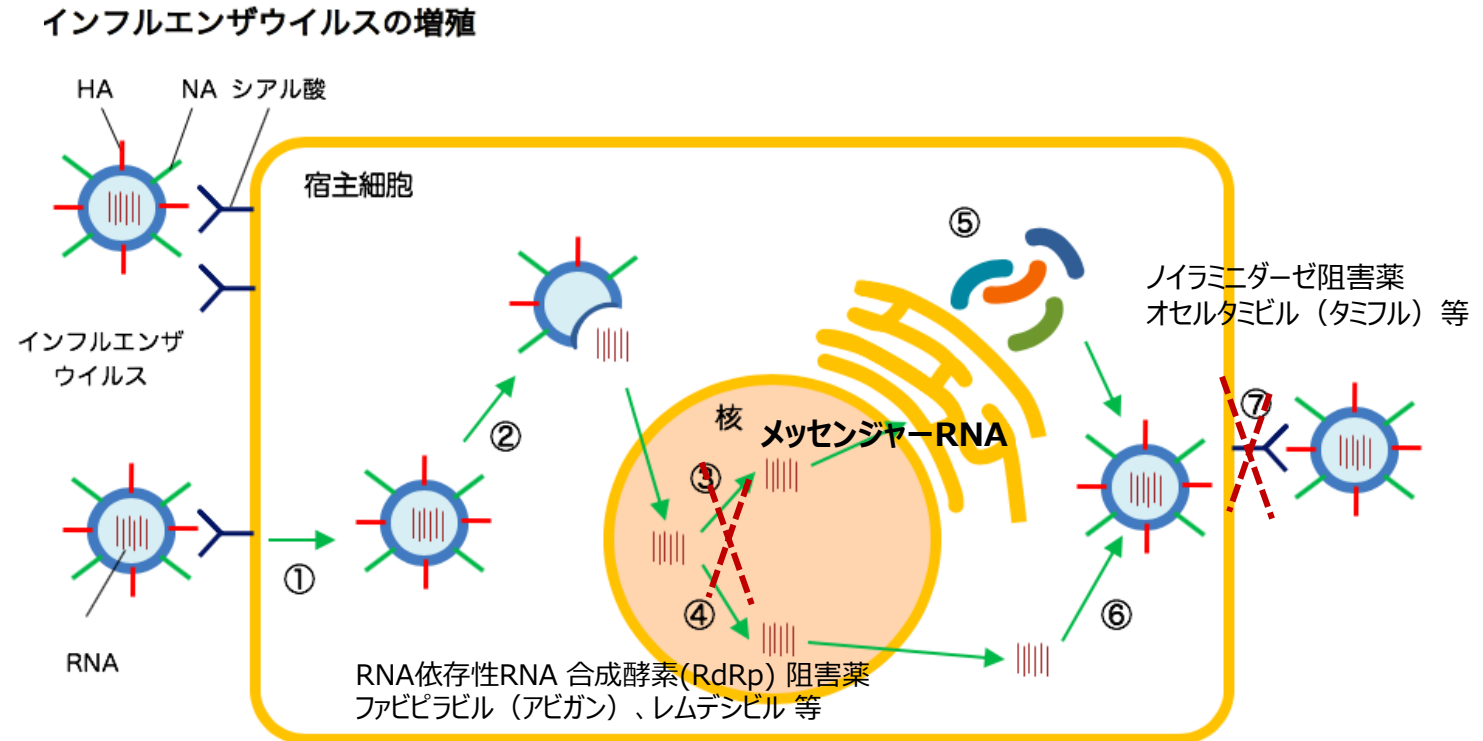
RNA依存性RNA合成酵素(RdRp)

ポルティモア分類におけるウイルスの七つのグループと代表的なウイルスの種類



インフルエンザの増殖機序と抗ウイルス薬の作用部位

- ①：インフルエンザウイルスのエンベロープに突出しているHA（ヘマグルチニン）が宿主細胞膜に存在するシアル酸に結合する。その後、インフルエンザウイルスがエンドサイトーシスにより宿主細胞に取り込まれる。
- ②：膜融合、脱核により細胞内にRNAが放出される。
- ③：mRNAの合成される。
- ④：ウイルスRNAが複製される。
- ⑤：mRNAよりウイルスタンパク質が合成される。
- ⑥：ウイルスRNAとウイルスタンパク質より新たなインフルエンザウイルスが発生する。
- ⑦：NA（ノイラミダーゼ）により、HAと宿主細胞膜に存在するシアル酸の結合が切断され、増殖したインフルエンザウイルスが宿主細胞から遊離する。



[抗ウイルス薬③（抗インフルエンザウイルス薬） - YouTube](#)

SARS-CoV-2の増殖機序と抗ウイルス薬の作用機序の理解の一助に・・・

RdRpは有望な標的分子

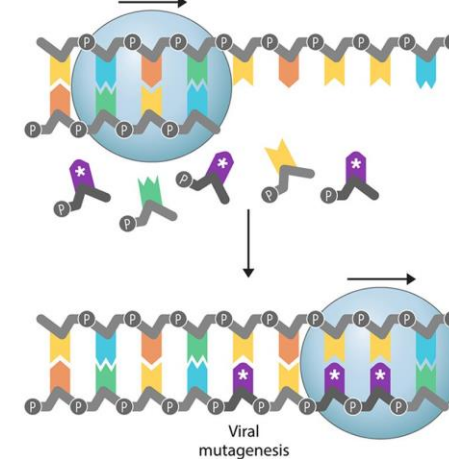
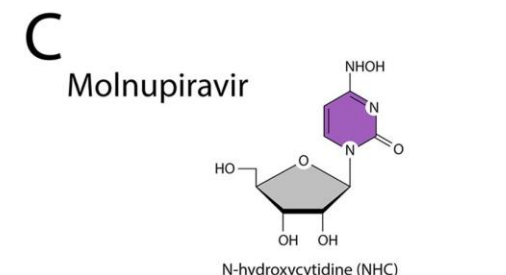
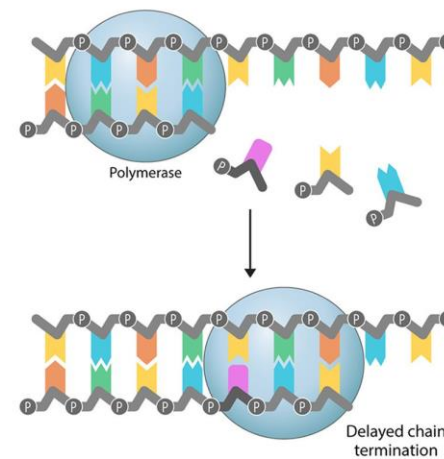
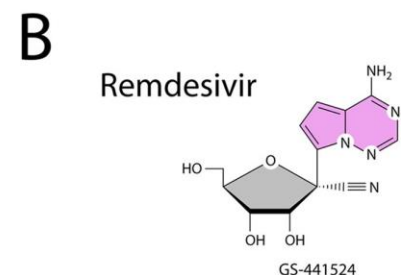
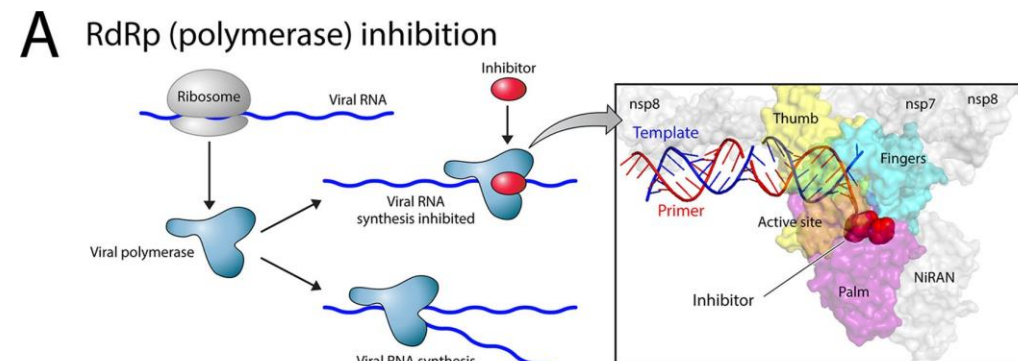
- コロナウイルスは**RNA依存性RNA合成酵素 (RdRp)** によって複製や転写を行う

- **RdRp** に対して、ヌクレオシドアナログがスクリーニングされている

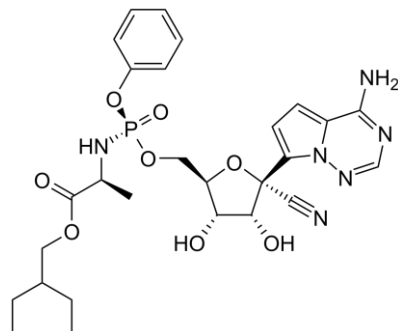
- Remdesivir レムデシビルは最初の認可薬

RdRp によって合成鎖RNAに取り込まれると (右図Bでピンクで表示されたヌクレオチド) まもなく合成は停止する

- Molnupiravir は取り込まれたあと(右図Cで紫で表示) GやAともペアリングしてしまうため、突然変異の数が増え、翻訳レベルおよび複製レベルでウイルスの活動を抑え込む可能性があり、レムデシビルよりも優れている?



レムデシビルとモルヌピラビル



Remdesivir

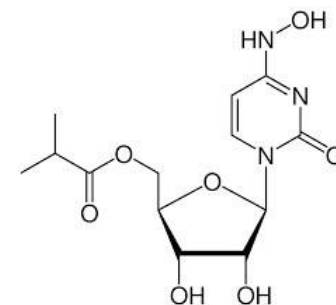
ギリアドの点滴薬（認可済）

レムデシビル（200 mg on day 1, 翌日から100mg 9日間）かプラセボ

回復までの期間を短縮（11日 vs 15日）、14日目時点での死亡率を改善させる傾向

（7.1% vs 11.9%）NEJM 2020/11

WHOは20年11月に効果がないとして不使用の勧告を出し、以後改定せず



Molnupiravir

メルク開発中の経口薬

第II/III相無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同試験中：COVIDが確認された18歳以上の入院していない参加者に経口投与

5日以内に症状発症の軽度または中等度を対象。

第III相部分の合計1,550人を1：1で

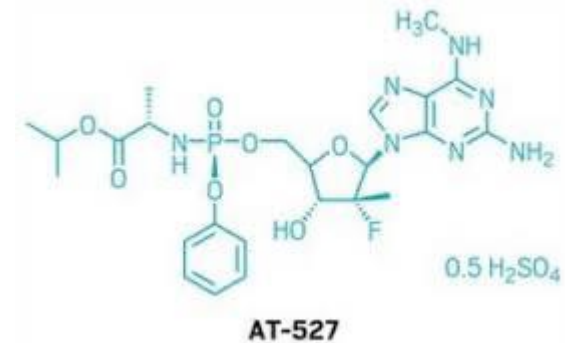
Molnupiravir（800 mg）またはプラセボのいずれかを1日2回5日間投与

主な有効性の評価は、無作為化から29日目までの入院および/または死亡割合

他のヌクレオシドあるいはヌクレオチドアナログ

AT-527

HCV治療薬として米国・アテア社が開発したグアノシンヌクレオチドAT-511のプロドラッグでロシュ社が臨床第II相試験中



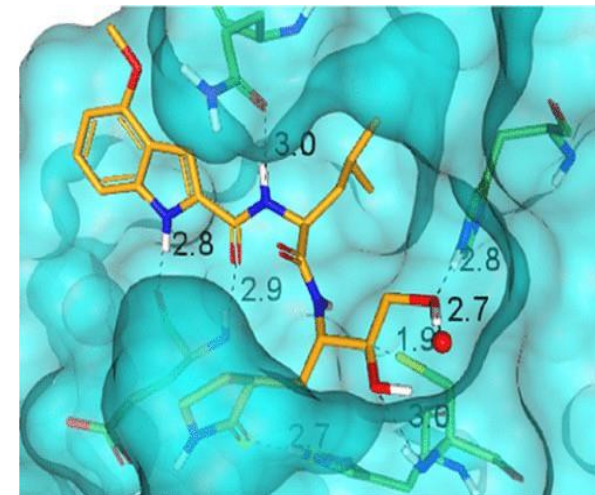
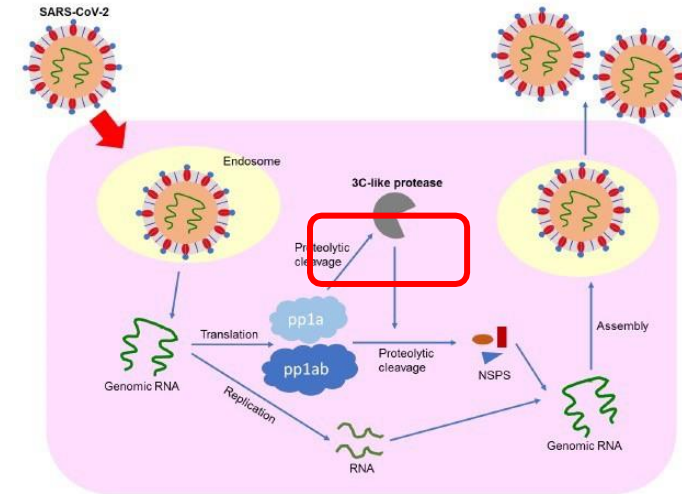
一方、favipiravir アビガン（プリンアナログ、RdRpに作用）やSofosbuvir（HCV用ヌクレオチド）は無効であった

次に有望な標的分子：ウイルス由来プロテアーゼ 3 CL

次に有望な標的分子：ウイルス由来プロテアーゼ 3 CL
(3キモトリプシン様システインプロテアーゼ, Mpro)

- ウイルス由来polyprotein 1a/b を切断しビリオンを構築するタンパク質を生成
- ファイザーPF-00835231は強力な阻害剤、PF-07304814やPF07321332はこのプロドラッグ、初めてnMレベルでの阻害剤を構造解析をもとに合成、Phase I 実施中
- シオノギ・S-217622も同じく3 CL阻害剤

コメント：正直、翻訳にあたって理解を越えていました。このページは流して下さい。



まとめ

主なコロナの飲み薬候補		
企業	薬剤名	治験状況
塩野義製薬	S-217622	7月に開始。1日1回、数日間の服用を想定
中外製薬	AT-527	最終段階。親会社のロシュから開発権を取得
MSD	モルヌピラビル	最終段階。1日2回、5日間の服用を想定
富士フィルム	アビガン	最終段階。抗インフルエンザ薬を転用

日経新聞2021年7月

- 最も出口に近いのはモルヌピラビル、7月の欧州学会で有望な中間データが発表され、秋にはデータが出てくる可能性あり
- 我が国も治験に参加しており、感染が確認されればすぐに内服し自宅安静という先制治療が成功すれば大きな福音となろう