

**日本医療研究開発機構
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業**

大村天然化合物エバーメクチンを基盤としたCOVID-19治療薬の創製

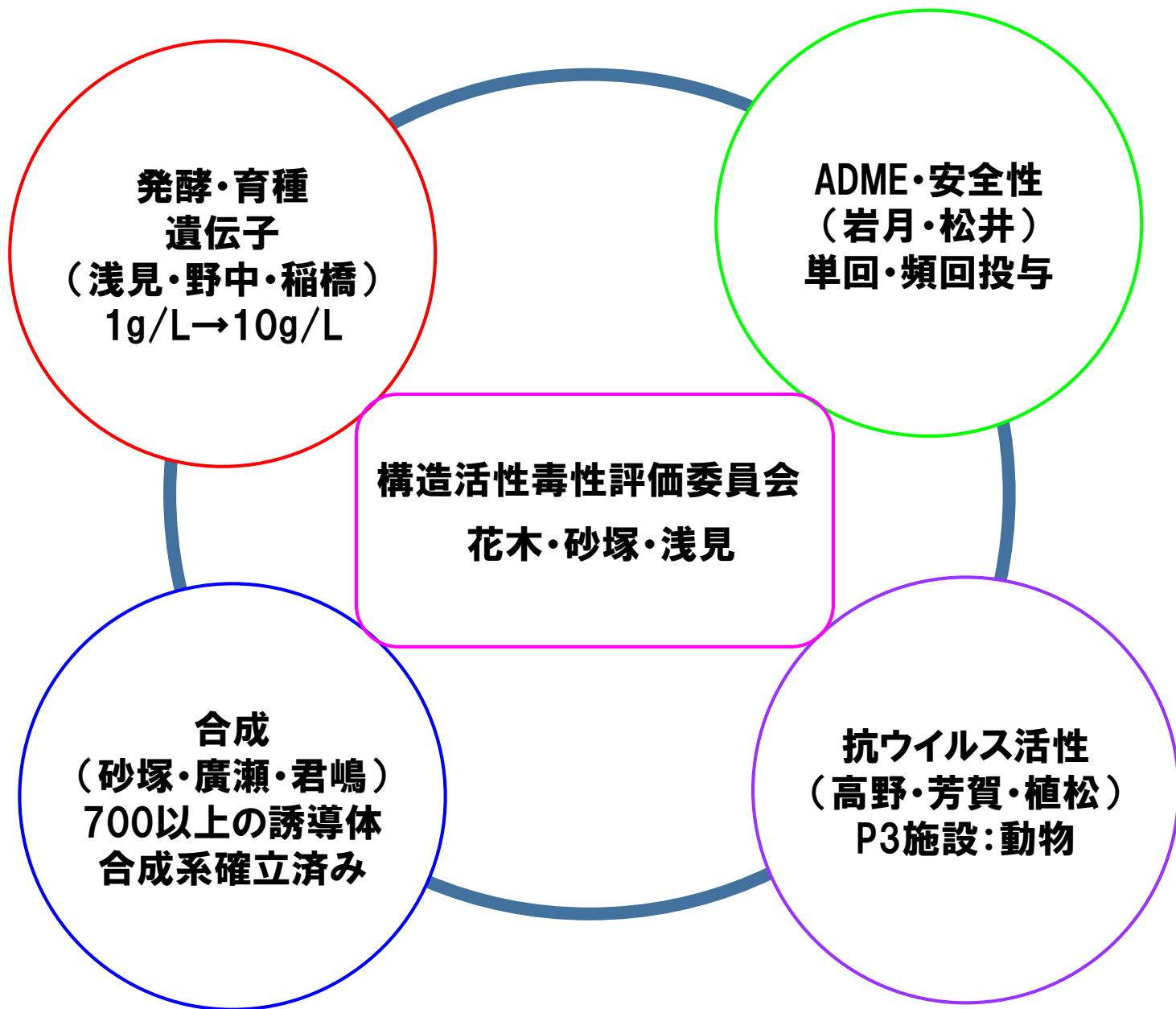
Therapeutic drug development program for novel coronavirus disease (COVID-19)

研究開発期間:令和 2年6月15日 ～ 令和3年3月31日(1年間)

**学校法人北里研究所 北里大学 大村智記念研究所
研究代表:花木秀明**

2020年8月27日(木) 10:30-11:00 AP東京丸の内

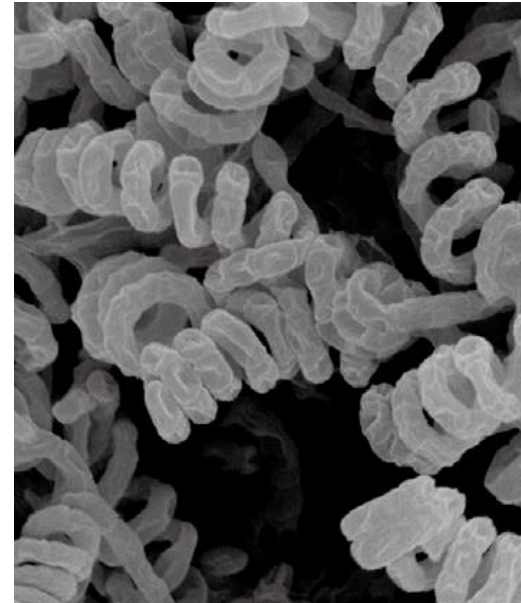
実施体制について(別紙3) 簡略化版



生産菌の育種と培養

エバーメクチン生産菌の育種

エバーメクチン生産菌



生産量: 1 g/L(三角フラスコ)

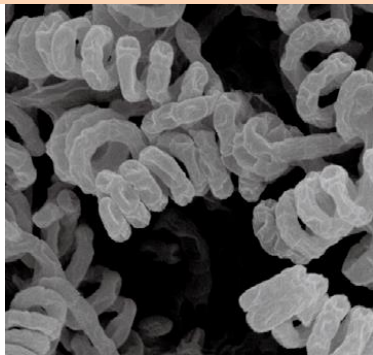
- 高生産株の選択(UVや薬剤変異株等)
- 培地成分の検討(炭素源、窒素源、無機塩類等)
- 培養条件の検討(攪拌スピード、培養温度、エアレーション、内圧、pH等)



さらなる生産性の向上 **1g/L→10g/L(50t~100t)**

自前でエバーメクチンの大量供給を目指す。

エバーメクチン生産菌



・高生産株を保有(1g/L/三角フラスコ)

大量培養装置による培養



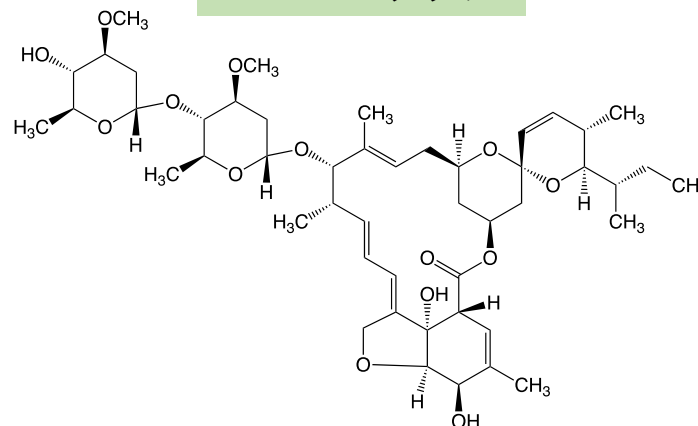
・30 Lジャー 3連装置を保有

エバーメクチンの精製



・長年の精製ノウハウの蓄積

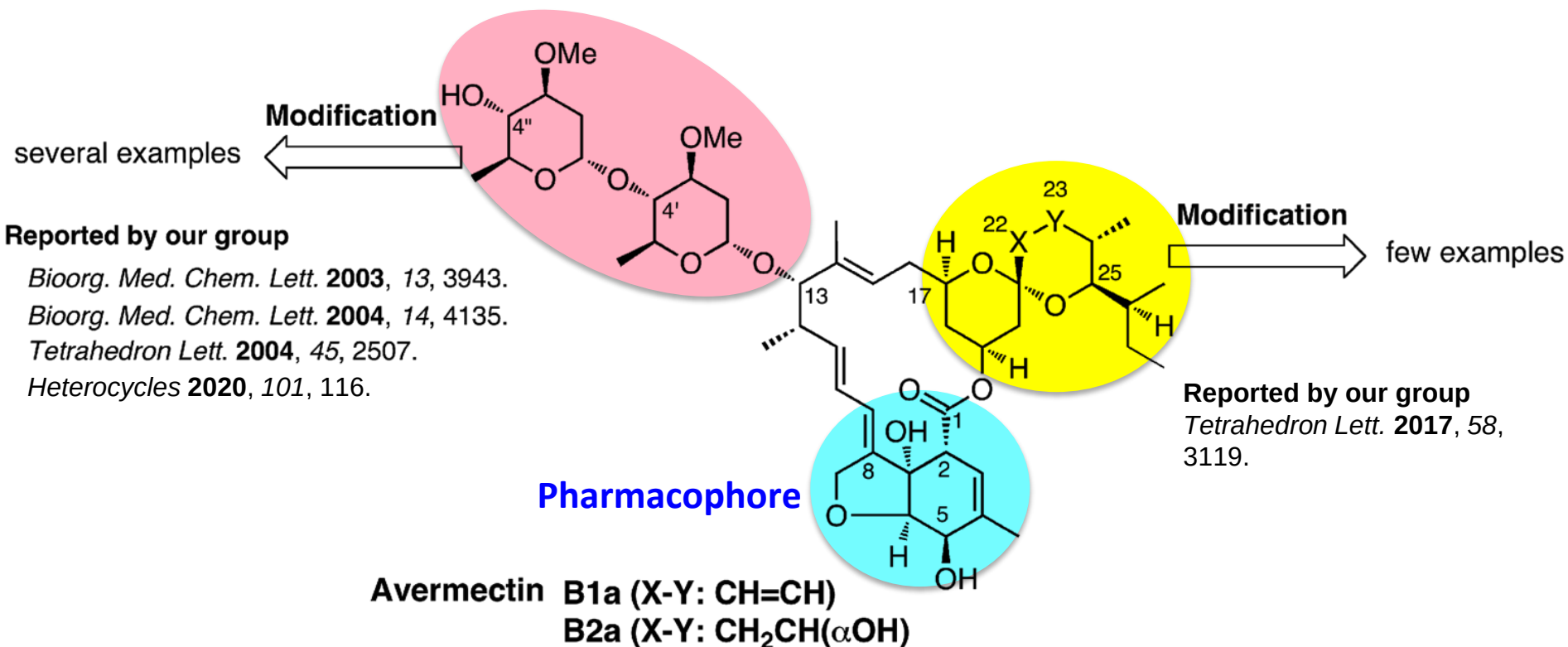
エバーメクチン



・自前でエバーメクチンの大量供給を目指す

合成とAvermectin誘導体

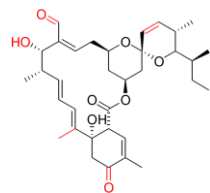
当研究所におけるエバーメクチン誘導体の保有状況



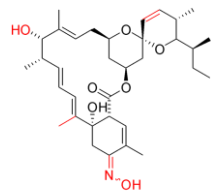
現在までに約**950**種の誘導体を合成済み

現在、天然物からの新規誘導体合成を継続中

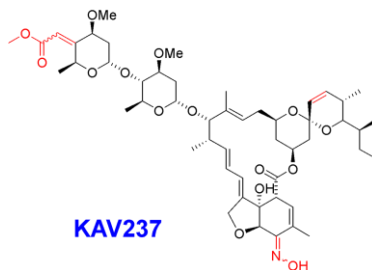
エバーメクチンの誘導体例



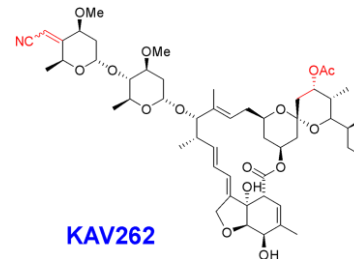
KAV108



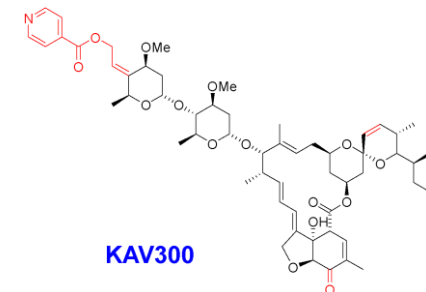
KAV114



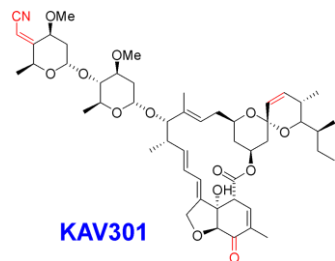
KAV237



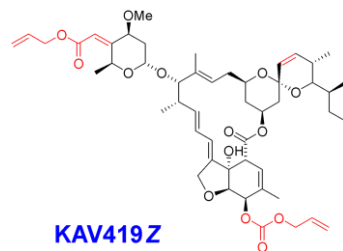
KAV262



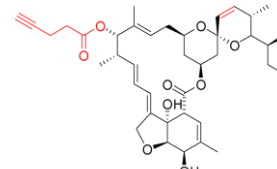
KAV300



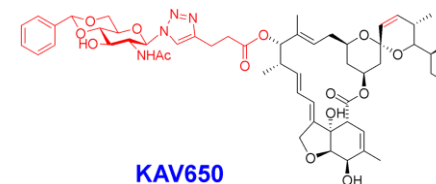
KAV301



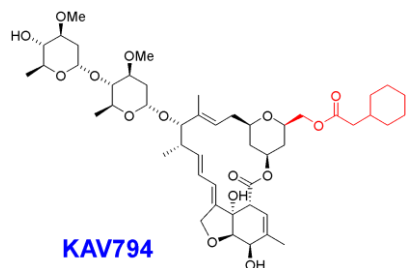
KAV419Z



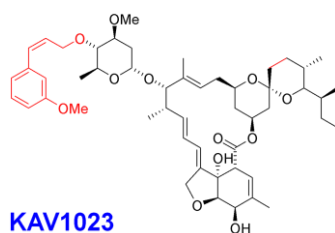
KAV647



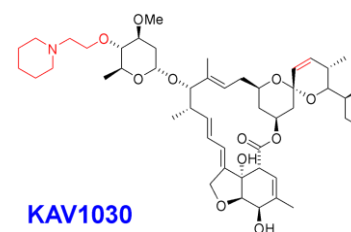
KAV650



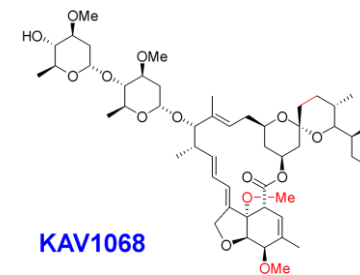
KAV794



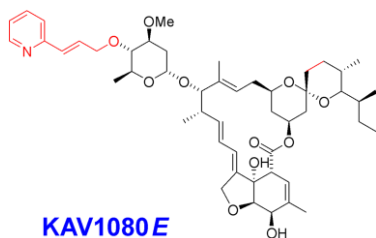
KAV1023



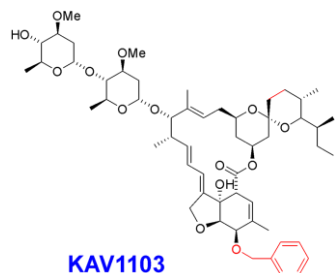
KAV1030



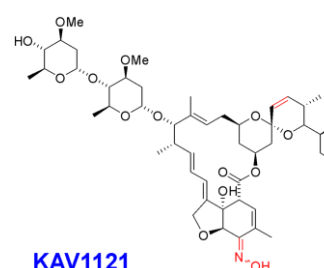
KAV1068



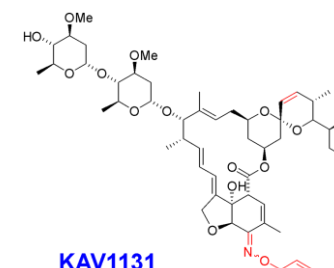
KAV1080E



KAV1103

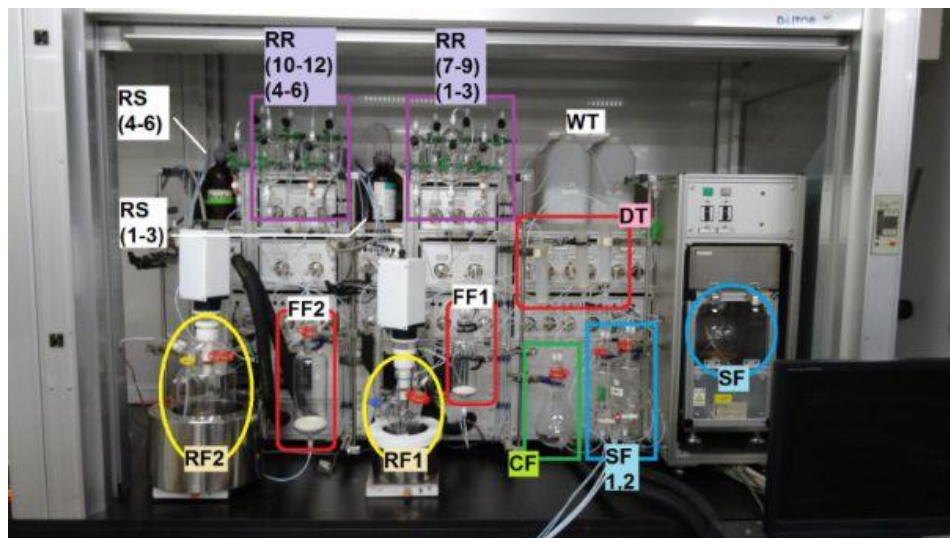


KAV1121



KAV1131

ChemKonzert (全自動合成機)



反応ユニット

後処理精製ユニット

大村研に設置されている後処理精製ユニット



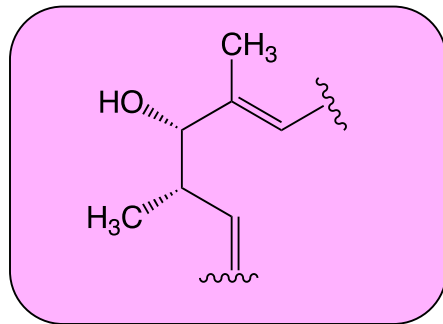
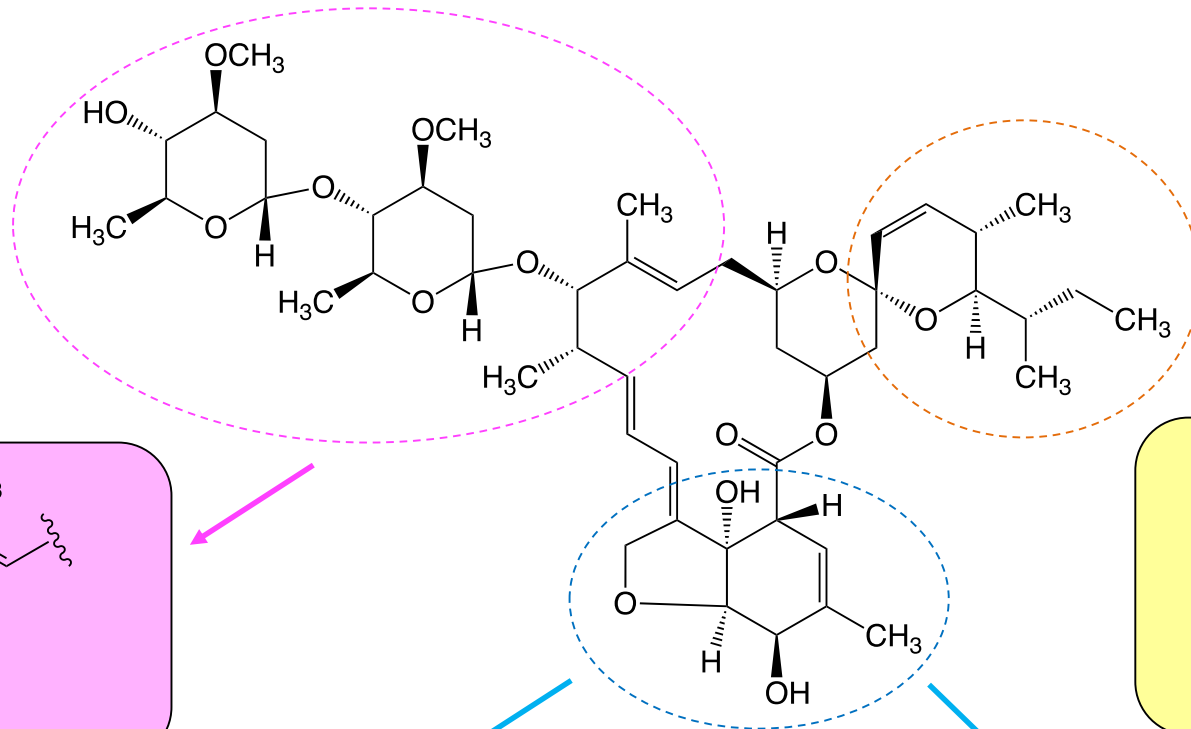
有機反応で最も時間と労力が必要

II

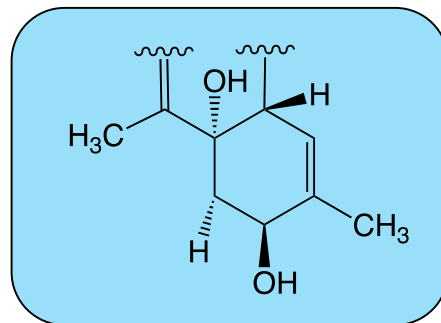
反応後処理と精製工程

ChemKonzertの利用により後処理と精製を
自動化することで、合成の効率化

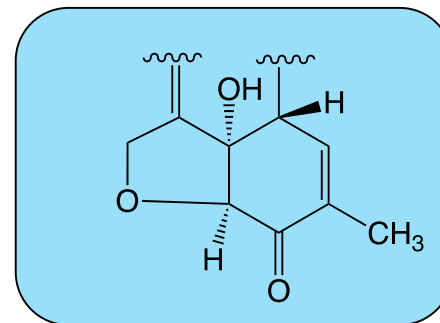
エバーメクチン生合成遺伝子変異株による原末の最適化



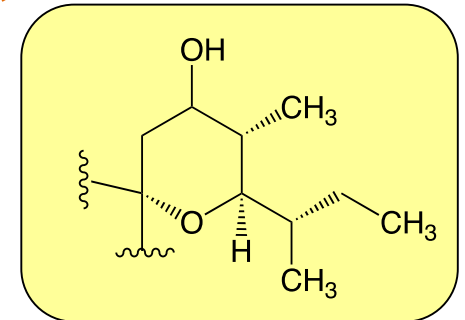
aveB 変異株



aveE 変異株



aveF 変異株



aveD 変異株

誘導体と構造活性相関

既に950種類もの誘導体が存在する.

多様性のある構造

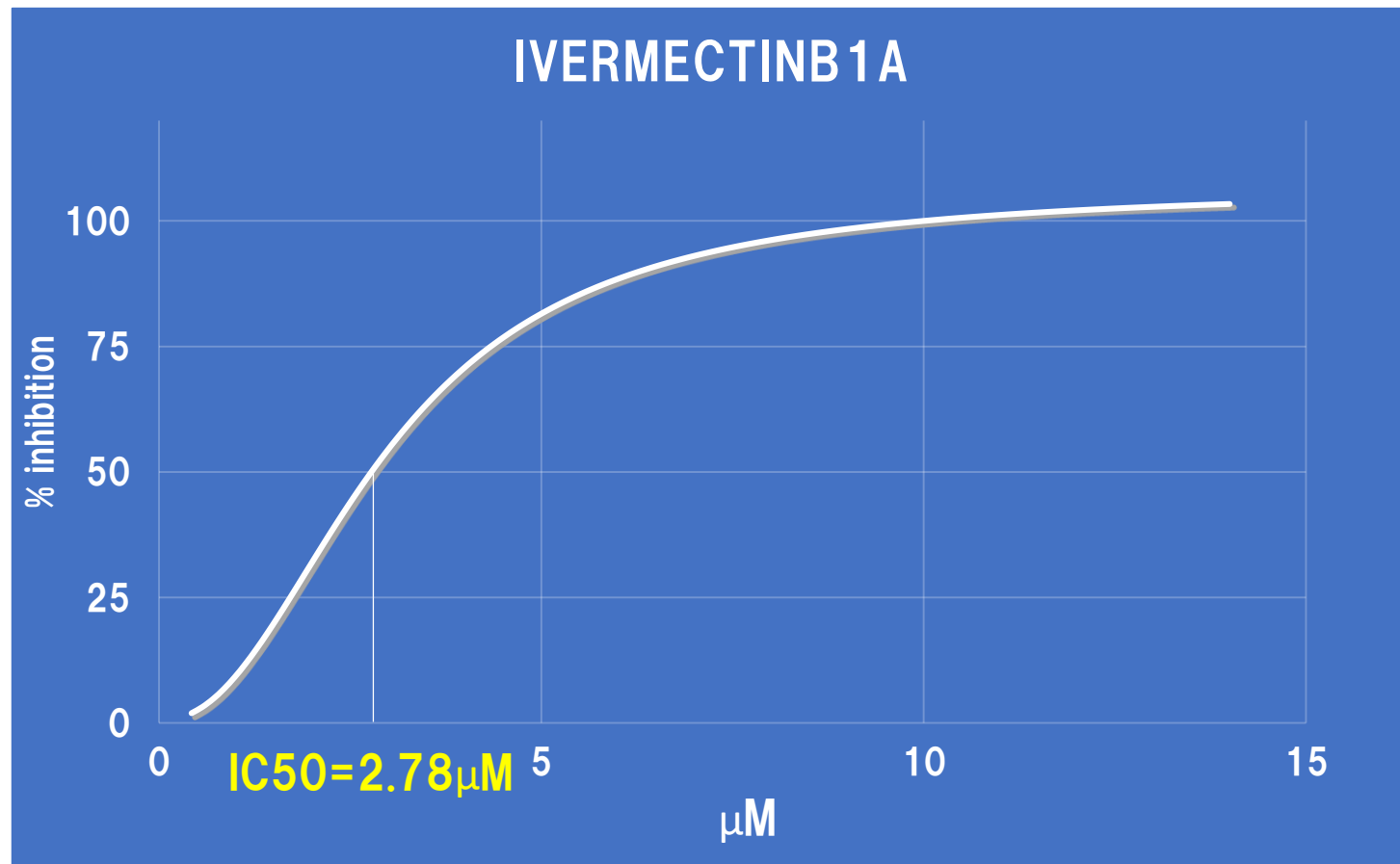
合成期間は4～5年は必要

構造活性相関

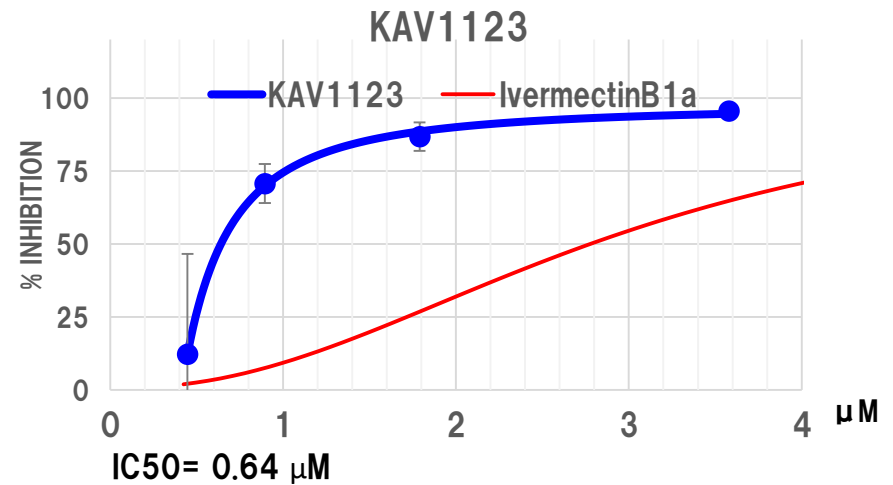
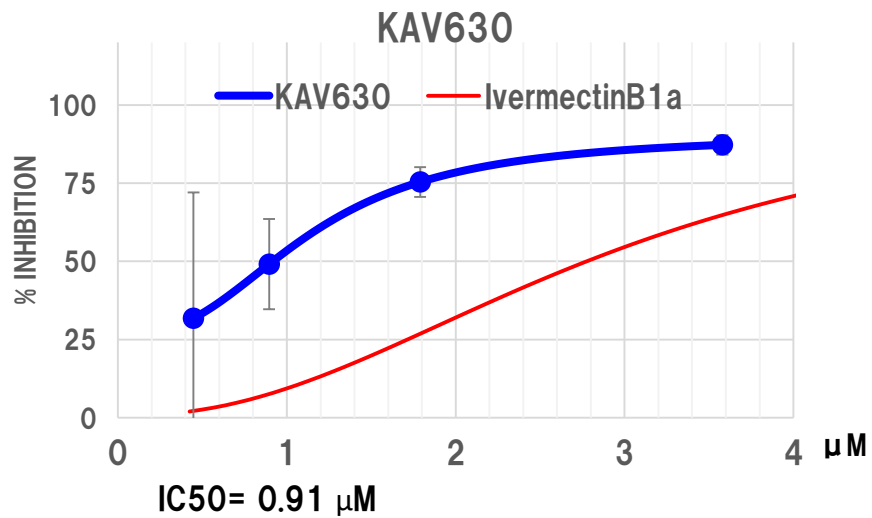
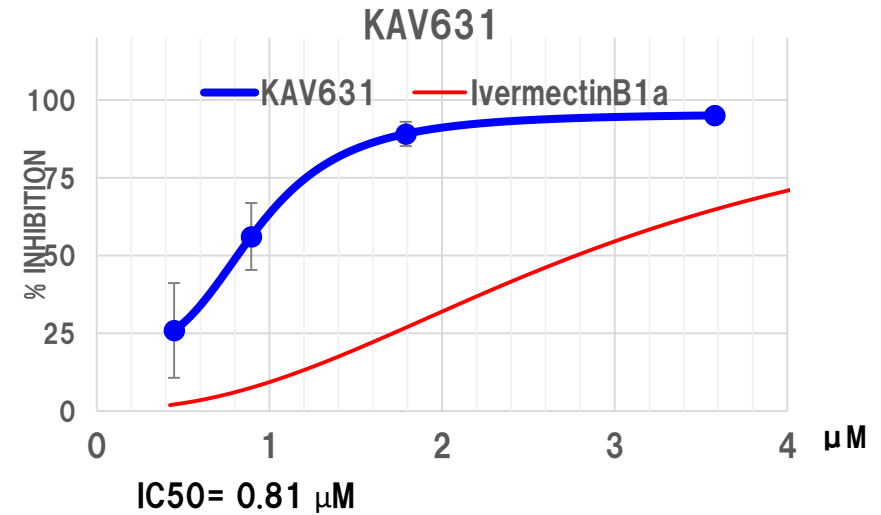
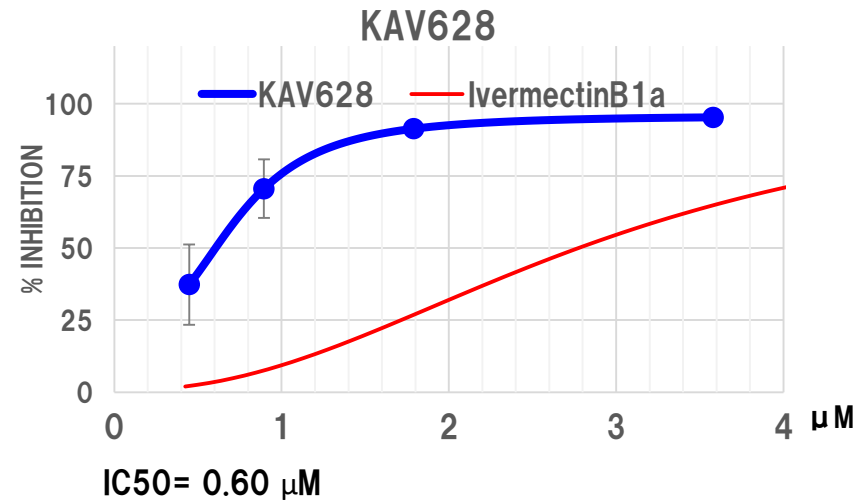
構造活性毒性相関

} 人力 and/or 富岳

新型コロナウイルスに対するエバーメクチンの阻害活性



新型コロナウイルスに対するエバーメクチン誘導体の阻害活性



動物実験

SARS-CoV-2の感染動物モデル

SARS-CoVの感染動物モデルとしては、ハムスター、トランスジェニックマウス、ツパイなどの齧歯類、アカゲザル、アフリカミドリザル、マカクザルなどの霊長類が有用であることが報告されているが、本プロジェクトでは以下の実験動物を用いた感染動物モデルを作成して評価を行いたい。

ハムスター



日本エスエルシー(株)ホームページより転載

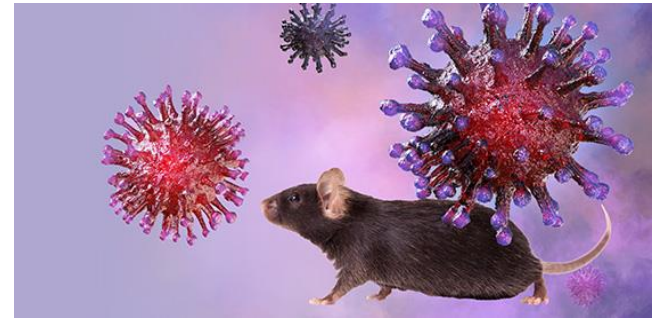
【長所】

- ・ヒトCOVID-19の臨床症状に似た病態を示す。
- ・加齢に伴う病態の悪化が報告されている。
- ・汎用される実験動物であるために入手が容易である。
- ・マクロライド投与に対する応答性が良好である。

【短所】

- ・高力価ウイルスを感染させても**死亡に至らない**。
- ・**豊富に存在する抗マウス抗体などの適用が困難である**。

K18-hACE2トランスジェニックマウス (K18-hACE2-Tgマウス)



The Jackson Laboratory ホームページより転載

【長所】

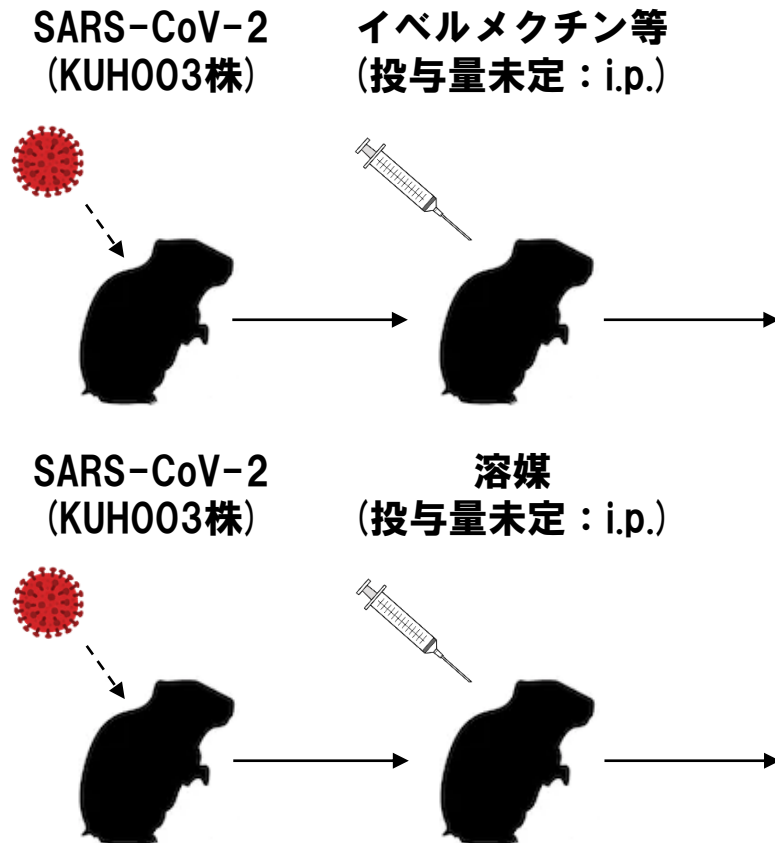
- ・ヒトCOVID-19の臨床症状に似た病態を示す。
- ・高力価ウイルスを感染させると**死亡例**が発生する。

【短所】

- ・SARS-CoV-2感染実験は**大臣確認実験**になることに加え、P3Aの物理学的封じ込めレベルを備える実験室が必要。
- ・Jackson Laboratoryからの調達が可能であるが、世界的に需要が急増しており、入手に時間がかかる。
- ・マクロライド投与に対する応答性がやや低い。

I. ハムスター感染モデルを用いたイベルメクチンの治療効果の検討

目的： *in vitro*でのデータを基にして、COVID-19の病態モデルで汎用されるシリアンハムスターを用いて、イベルメクチンおよびその誘導体投与による治療効果の有無を検討する。



〔臨床所見〕

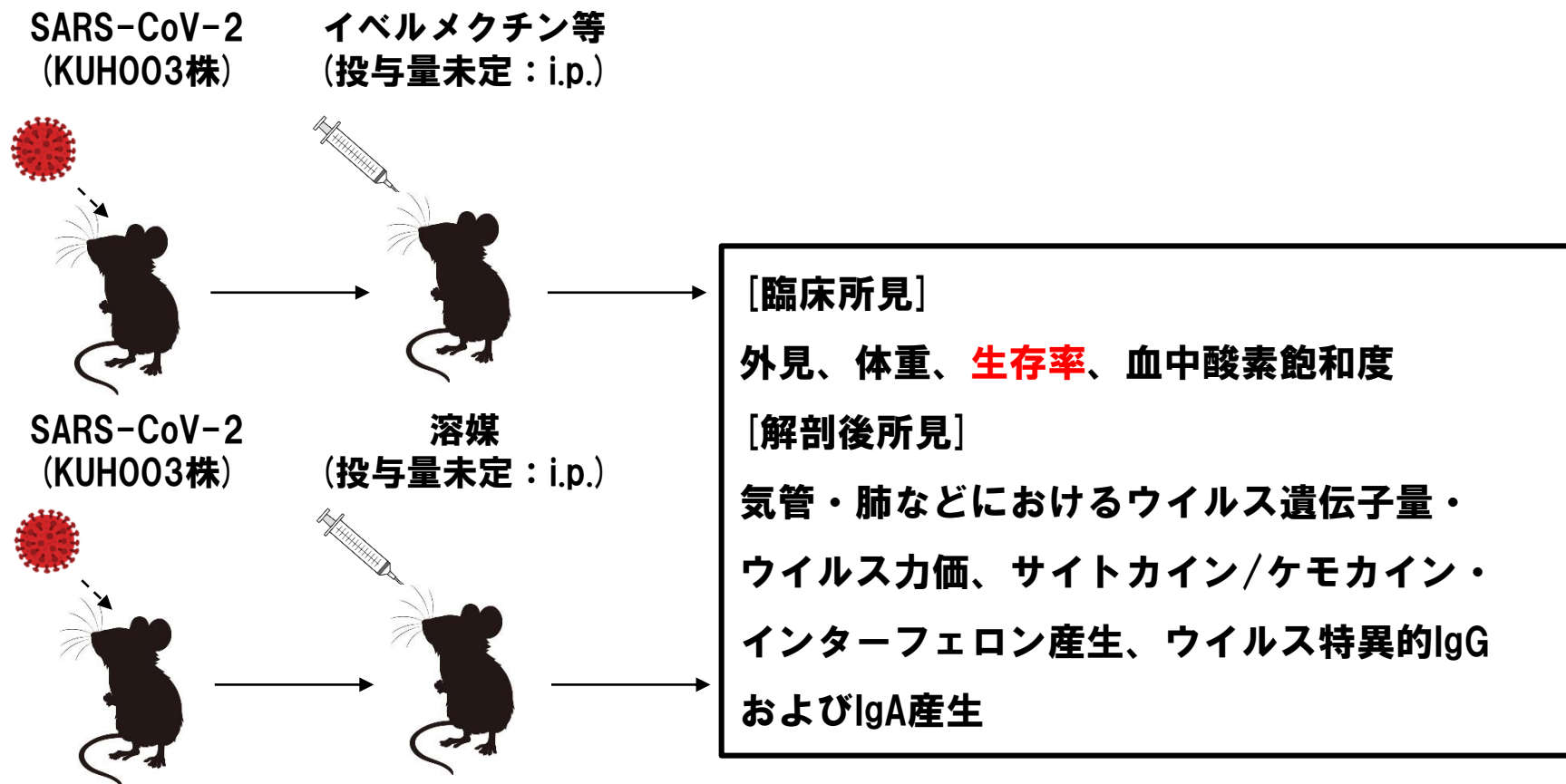
外見、体重、血中酸素飽和度

〔解剖後所見〕

気管・肺などにおけるウイルス遺伝量・
ウイルス力価

II. マウス感染モデルを用いたイベルメクチンの治療効果の検討

目的： *in vitro*およびハムスター感染モデルでのデータを基にして、K18-hACE2-Tgマウスを用いて、イベルメクチンおよびその誘導体投与による治療効果の有無を検討する。



高活性エバーメクチン誘導体の安全性及び薬物動態の評価

▶ 安全性試験

マウスなどを用いて単回投与及び連続投与による安全性の評価を実施。



評価化合物
投与

状態の観察
体重の変動
血中パラメーターの測定
各種臓器の解析

データの蓄積

安全性と
構造の相関

▶ 薬物動態評価

- ・血中安定性、タンパク結合率の評価
- ・代謝安定性の評価：肝臓、小腸のS9画分
- ・*in vivo*動態評価



評価化合物
投与

経時的採血



血中化合物濃度
を定量(LC-MS)

誘導体分析方法の確立

薬物動態パラメーター
C_{max}, t_{1/2},
AUC, BA etc.



化合物の選定

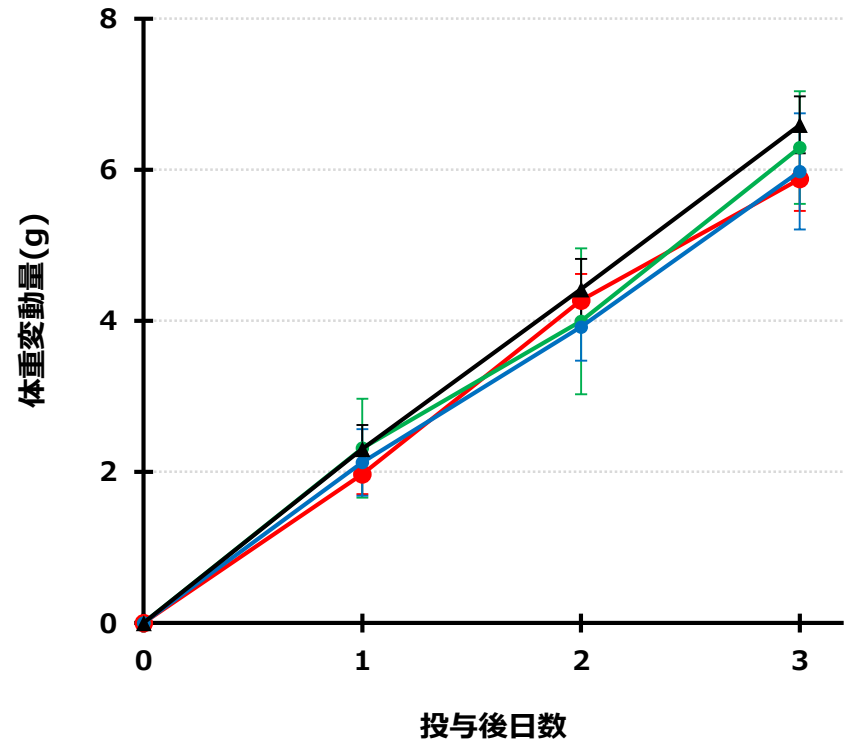
新規エバーメクチン誘導体の安全性評価

▶ 新規誘導体3化合物の安全性を評価 高活性物質

- ・ICRマウス, ♂, 4週齢
- ・腹腔内投与 $X \text{ mg/kg}$

・振戦、体重減少などの有害事象は無し

・安全性が向上しているか、更なる
解析を実施中



エバーメクチン・イベルメクチンで体重減少が認められる
投与量以上でも体重減少は確認されなかった。

各種評価試験を実施し、開発化合物の選定に繋げる。

最後に

**現実的な対応として、2021年3月末までに
活性・安全性を見据えたリード化合物を見出す。**