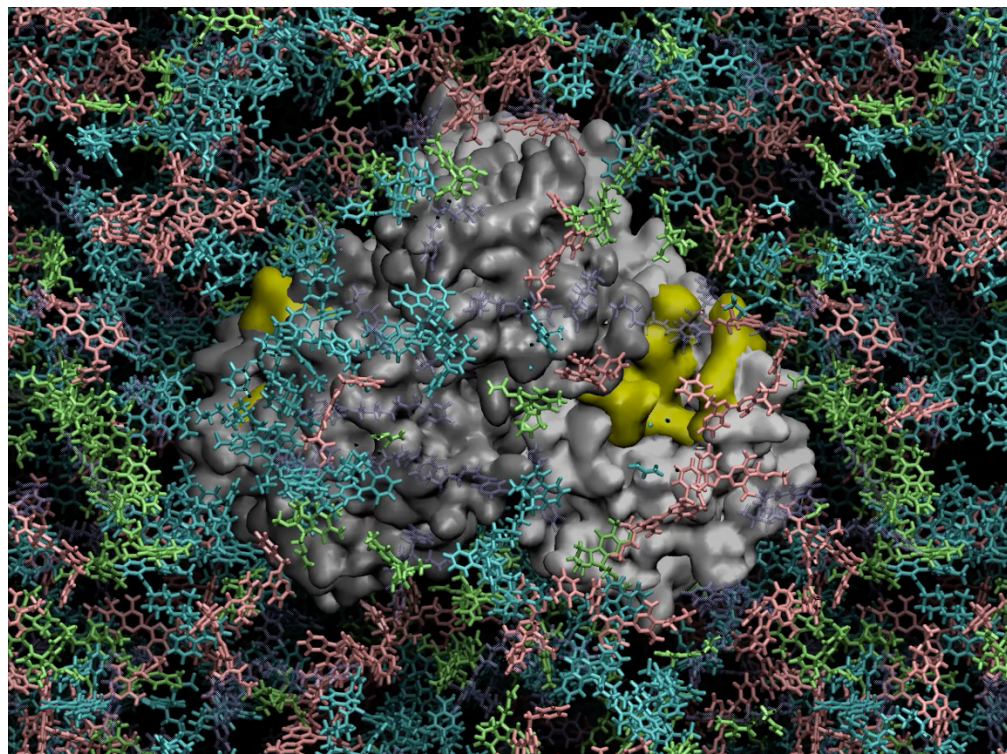


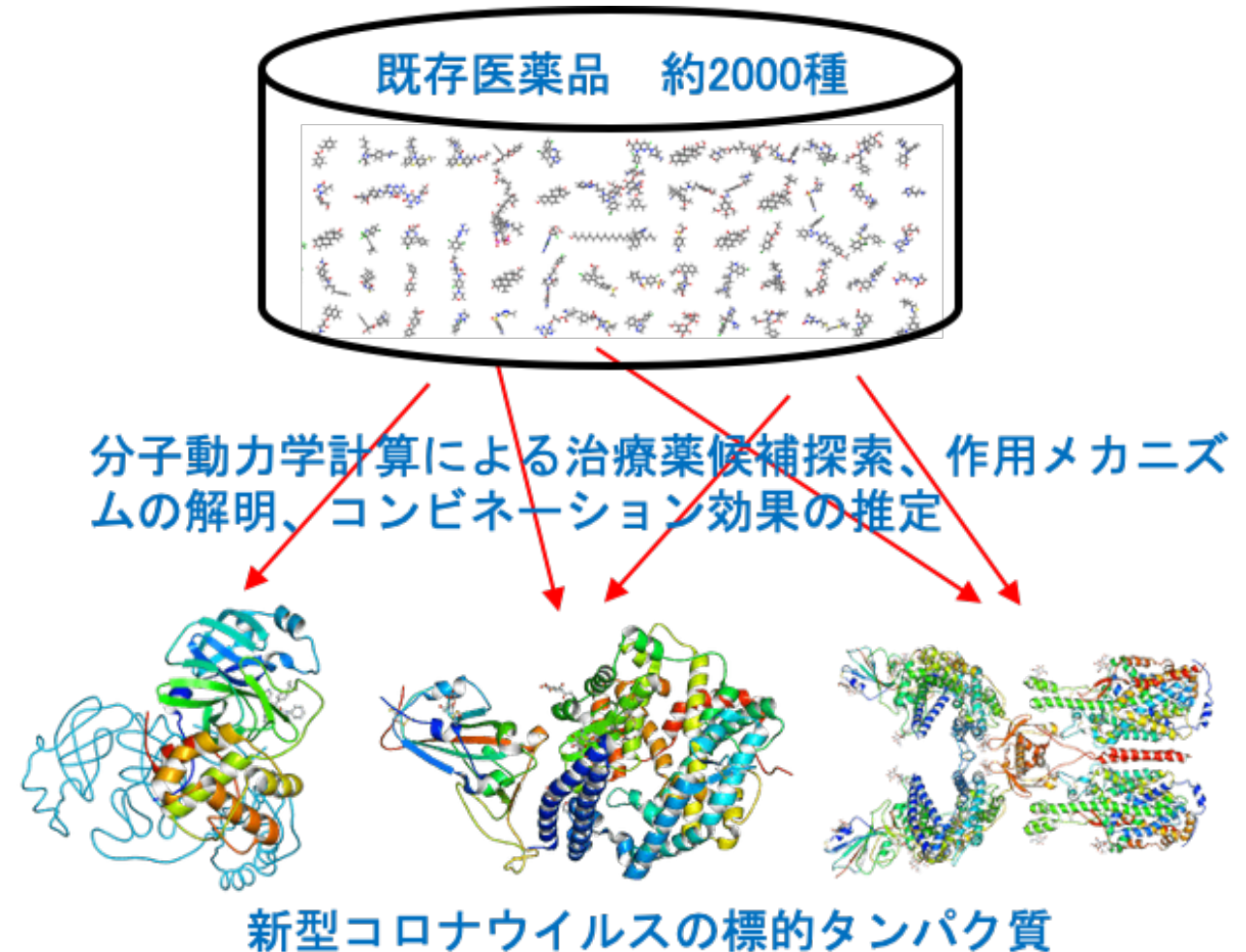
# 「富岳」による 新型コロナウイルスの治療薬候補同定 中間報告



理化学研究所 / 京都大学  
奥野 恭史

# 「富岳」による新型コロナウイルスの治療薬候補同定

「富岳」を用いた分子シミュレーション（分子動力学計算）により、臨床試験で対象にされている既存の抗ウイルス薬に限定せず約2128種の既存医薬品の中から、新型コロナウイルスの標的タンパク質に高い親和性を示す治療薬候補を探索・同定する。

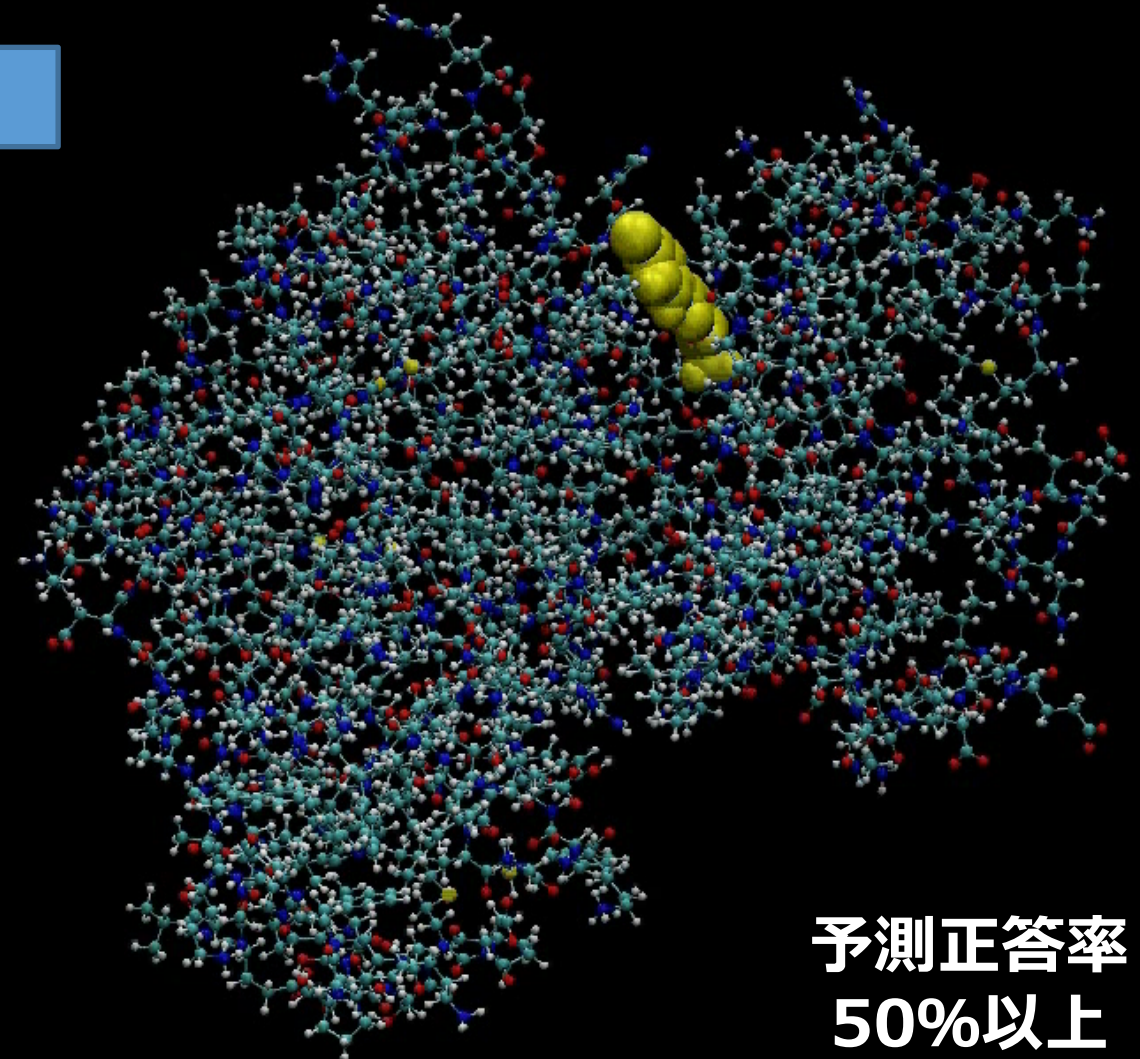
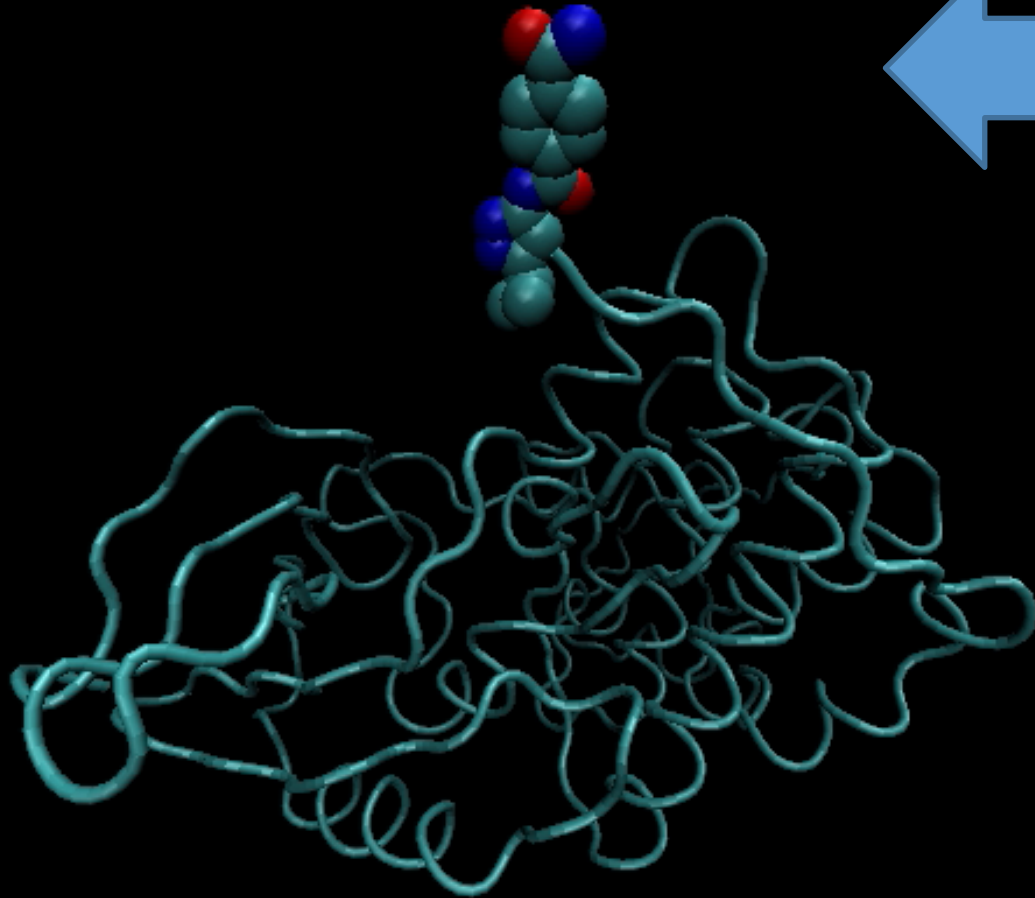




# スーパーコンピュータ「京」でも難しかったこと

薬剤がタンパク質にどのように結合するかまでを計算することは「京」でも難しかった

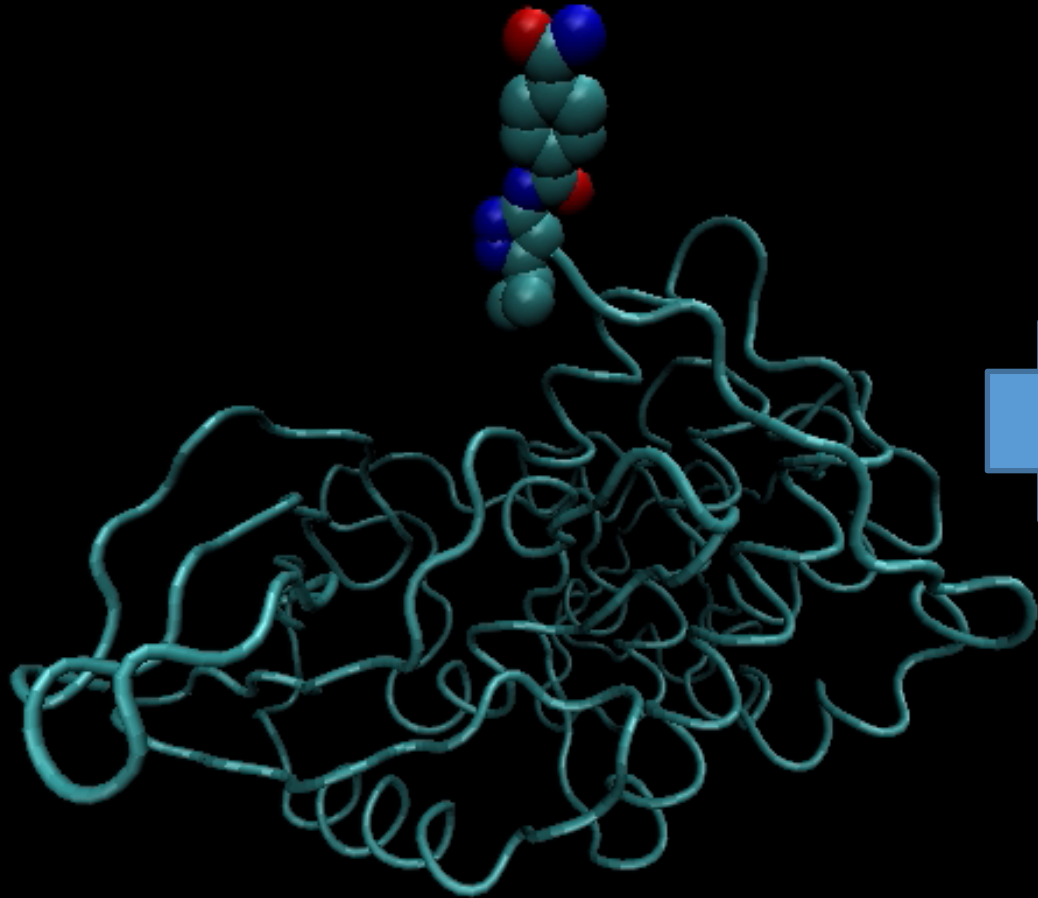
「京」では薬剤が結合したところから計算し正確な結合の強さを見積もることは可能であった



予測正答率  
50%以上

# スーパーコンピュータ「富岳」でのチャレンジ

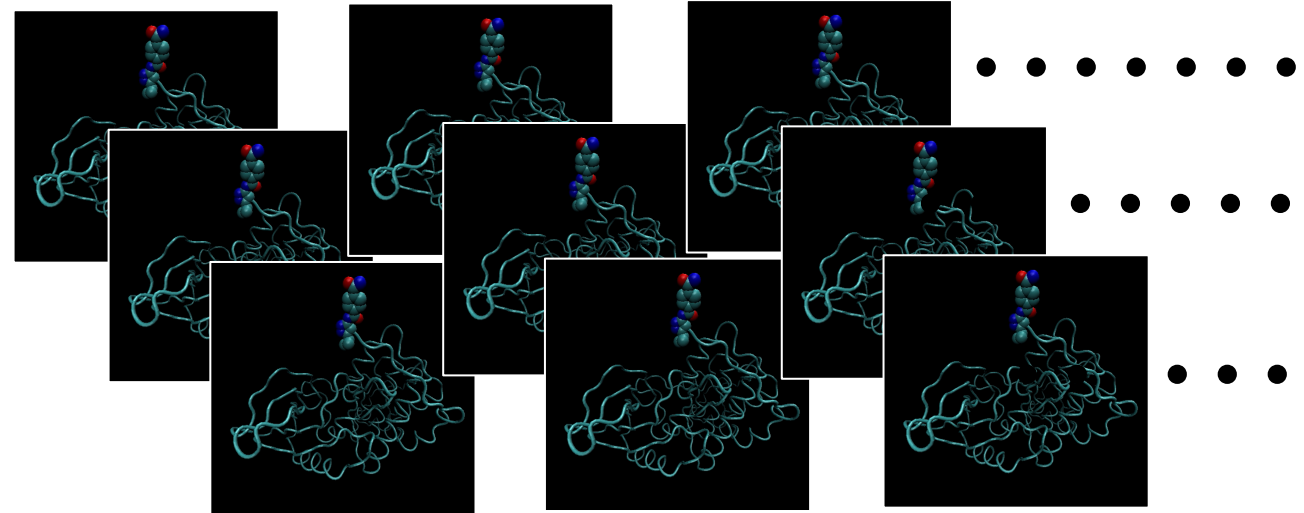
薬剤がタンパク質にどのように結合するか  
をタンパク質を動かしながら計算する



医薬品開発では、多くの化合物候補から、タンパク質に結合する化合物を探索する必要がある



「富岳」で数1000種類の化合物に対する、タンパク質との結合のシミュレーションを実現する

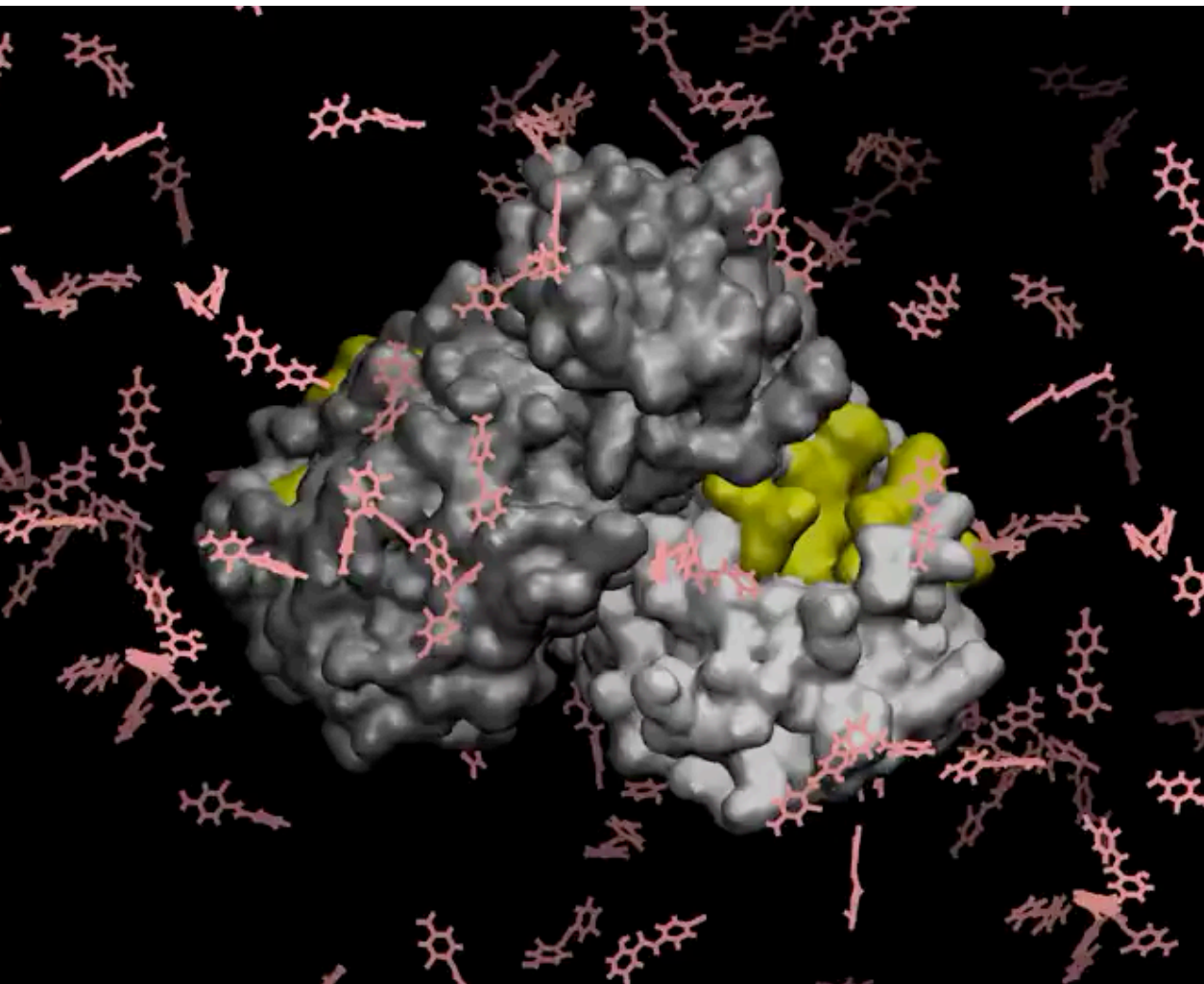


成功すれば、世界初の成果  
高精度で多くの化合物の結合が評価できるよう  
になると実際に実験する手間が劇的に削減できる

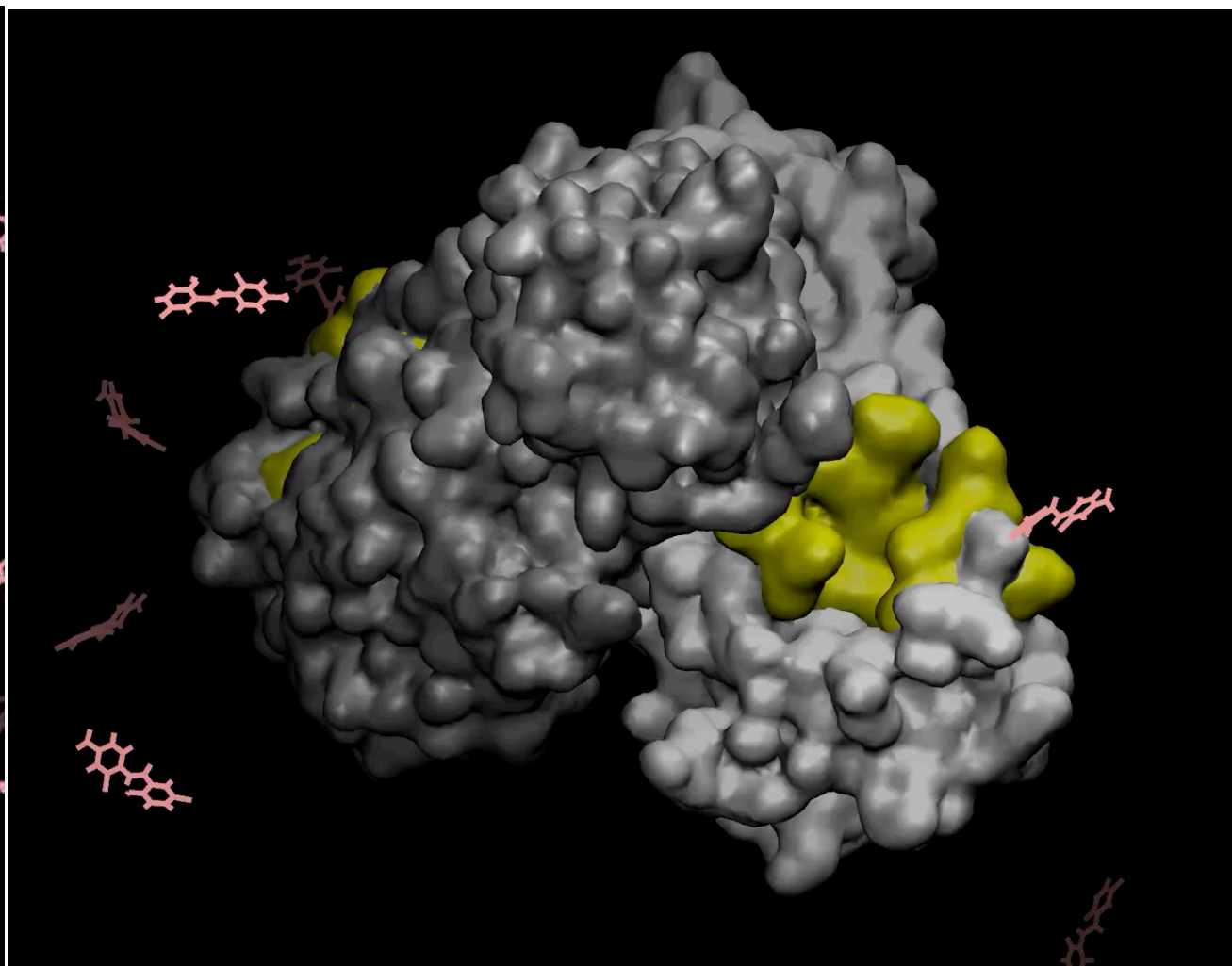


# Main proteaseとNiclosamideとの結合シミュレーション

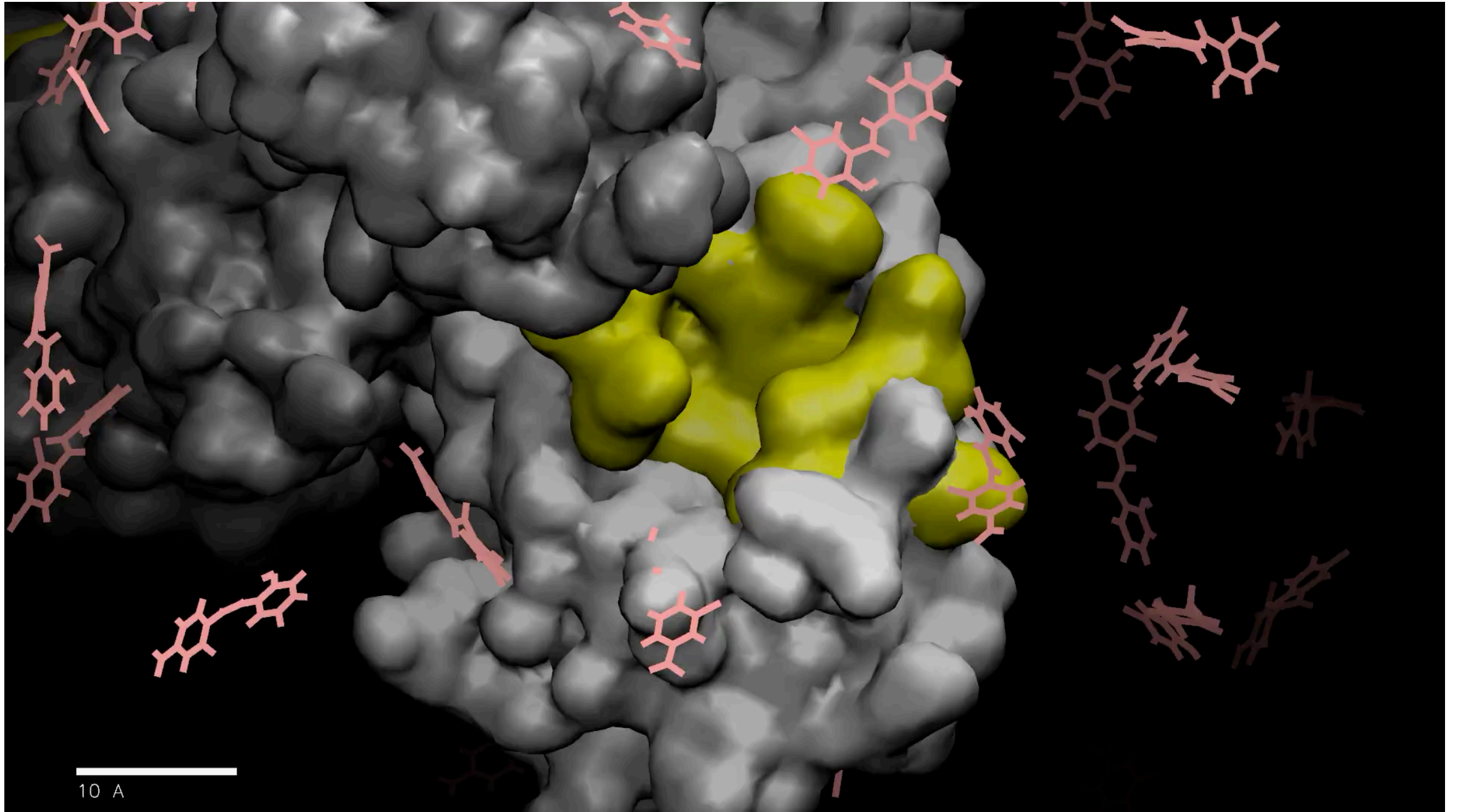
全てのニコロサミド分子を表示



一部のニコロサミド分子を表示

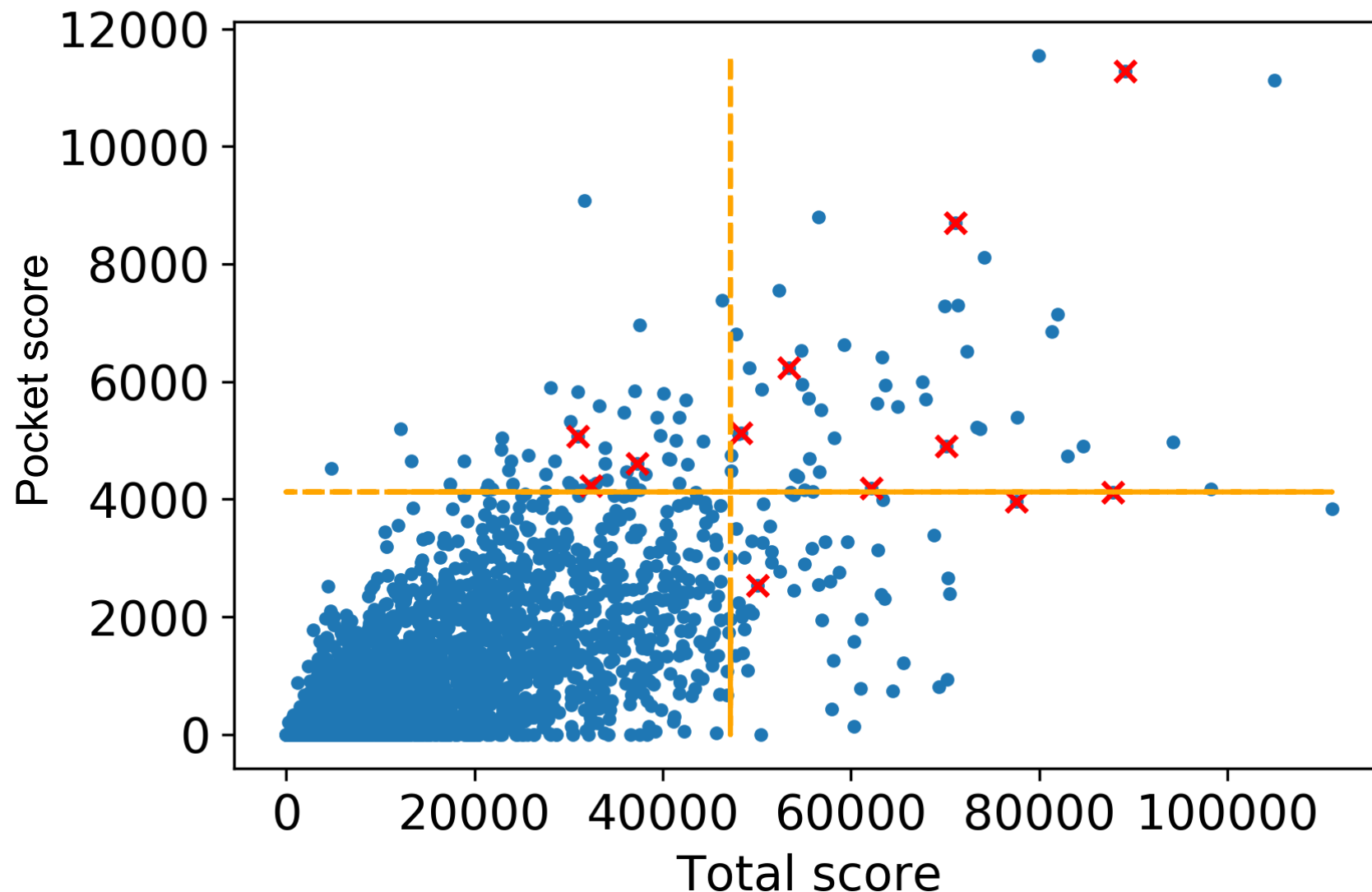


# Main proteaseとNiclosamideとの結合シミュレーション



# 富岳による薬剤スクリーニングの結果

×：臨床研究、  
治験が実施さ  
れている薬剤  
12種



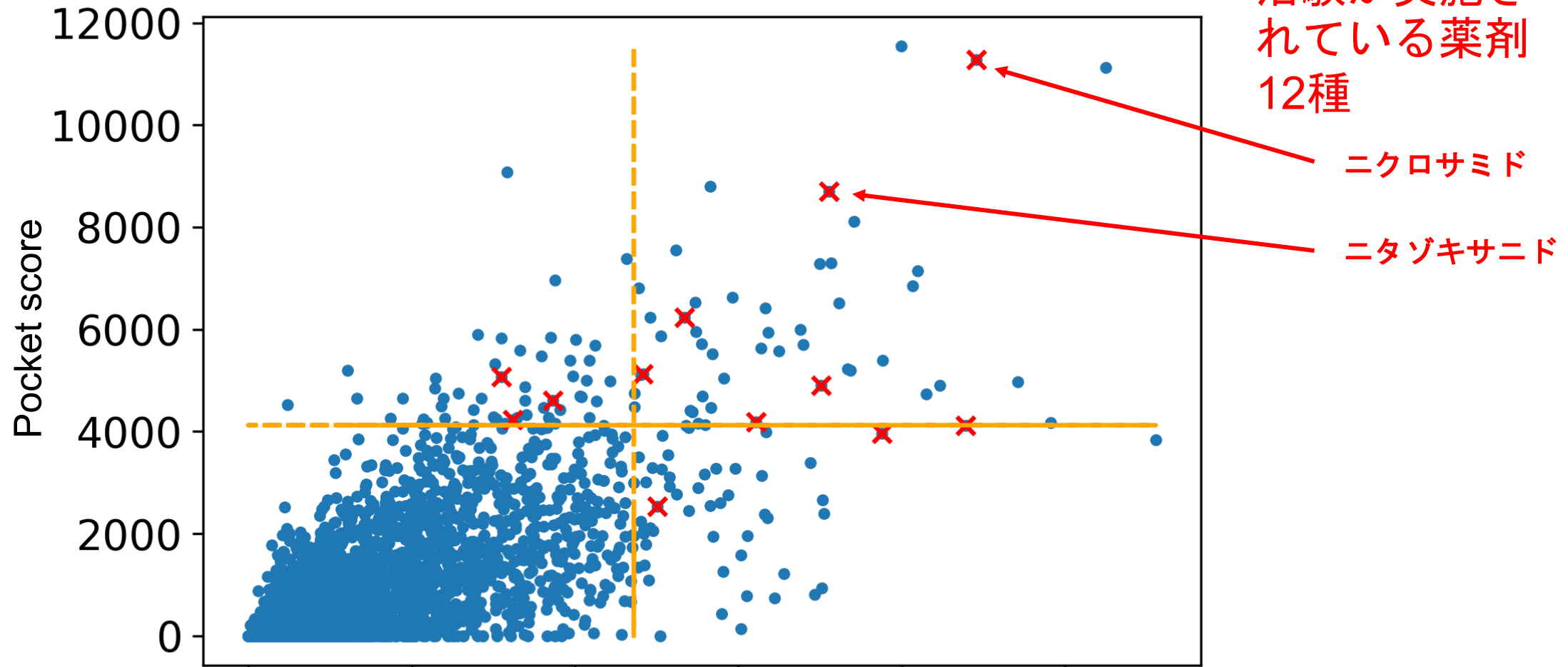
横軸：Total score (タンパク質の表面全体にその薬剤が滞在している時間をスコアにしたもの)

縦軸：Pocket score (活性ポケットにその薬剤が滞在している時間をスコアにしたもの)

オレンジ点線がTop100の境界



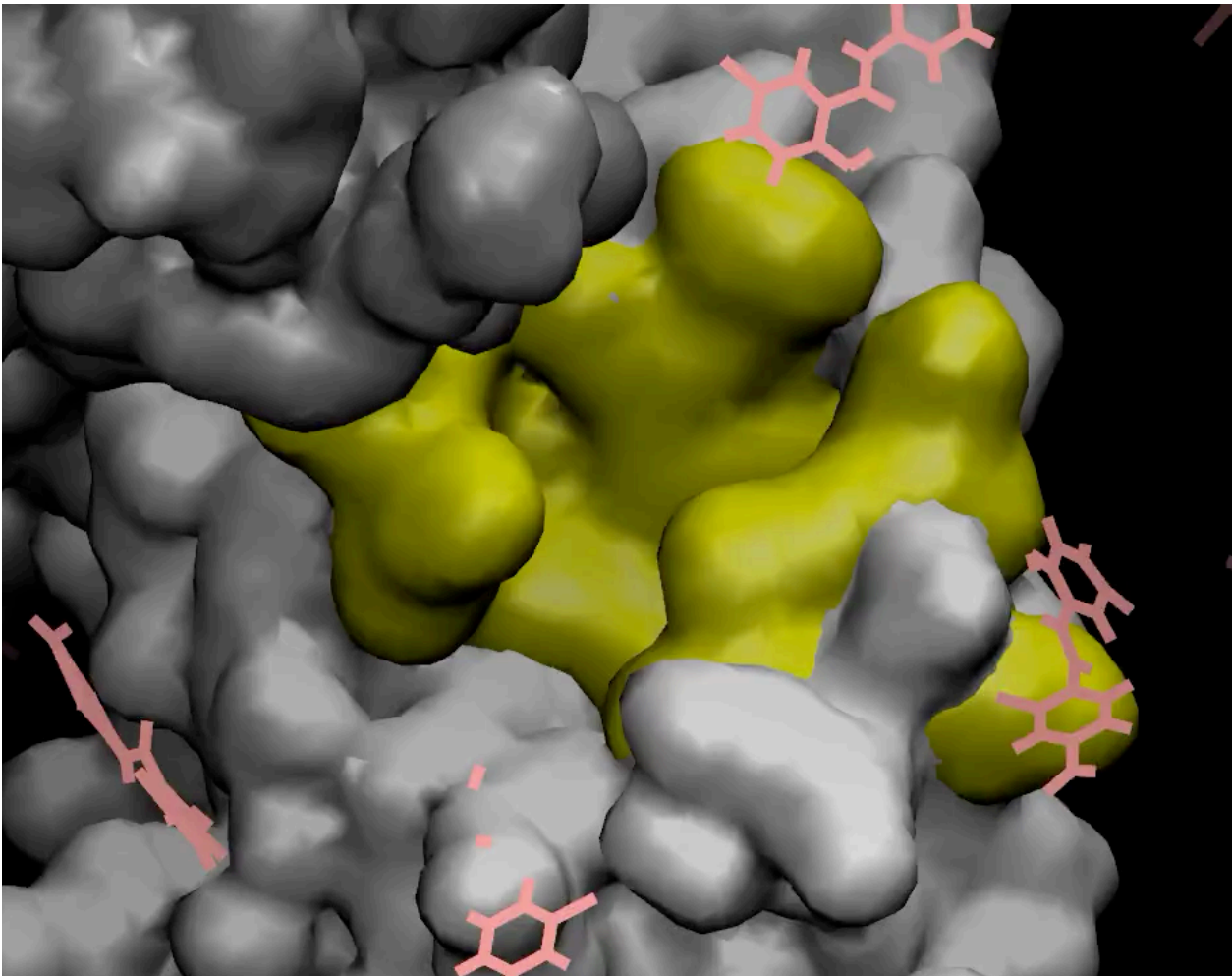
# 富岳による薬剤スクリーニングの結果



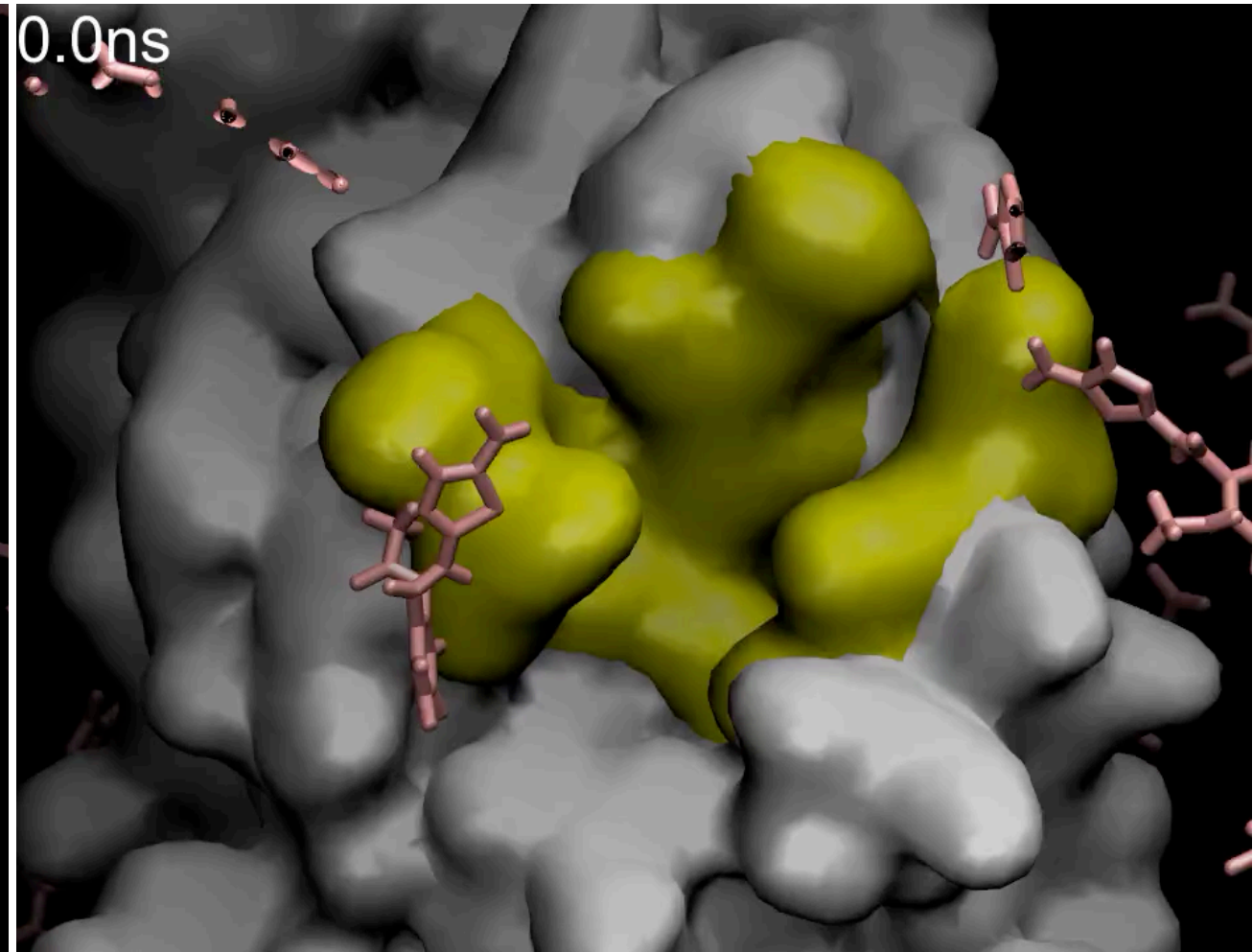
- Mproに対して、多くの薬剤はほとんど結合しないが、数10個の薬剤は結合能力が高いことが予測された。(うち、12種は海外で臨床研究や治験が行われている)
- 活性ポケットに限定せず、タンパク質全体によく結合する薬剤も捕らえられているが、これらの薬効については精査する必要がある。(このことから、我々の計算が、将来、副作用予測にも非常に有望かもしれない)
- MDで薬剤スクリーニングに成功したのは世界初

# NiclosamideとNitazoxanideの結合シミュレーション

ニクロサミドの結合過程



ニタゾキサニドの結合過程



# 富岳による候補薬例：ニコロサミド

This article is made available for a limited time sponsored by ACS under the [ACS Free to Read License](#), which permits copying and redistribution of the article for non-commercial scholarly purposes.



## ACS Infectious Diseases

pubs.acs.org/journal/aidcbc

Review

### Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential

Jimin Xu, Pei-Yong Shi, Hongmin Li, and Jia Zhou\*

Cite This: <https://dx.doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00052>

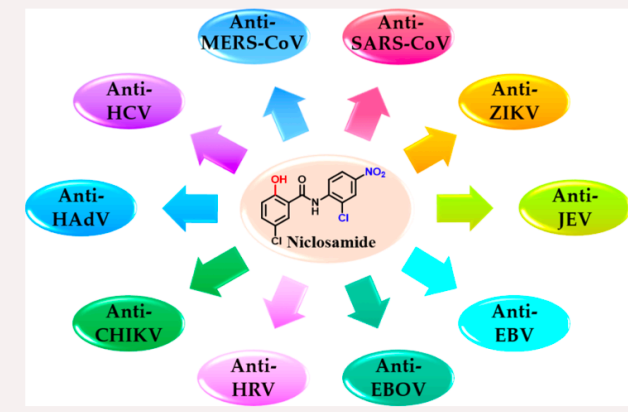
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

**ABSTRACT:** The recent outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) highlights an urgent need for therapeutics. Through a series of drug repurposing screening campaigns, niclosamide, an FDA-approved anthelmintic drug, was found to be effective against various viral infections with nanomolar to micromolar potency such as SARS-CoV, MERS-CoV, ZIKV, HCV, and human adenovirus, indicating its potential as an antiviral agent. In this brief review, we summarize the broad antiviral activity of niclosamide and highlight its potential clinical use in the treatment of COVID-19.



## ニコロサミド

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

ニコロサミド(Niclosamide)は商標名のニコロシド(Niclocide)で売られているサナダムシの駆虫に使用される医薬品である[2]。裂頭条虫症、ヒメノレア症、テニヤ条虫症に対して効果がある[2]。その他のぎょう虫感染症または線形動物に対しては効果がない[3]。経口薬である[2]。

副作用は吐き気、嘔吐、腹痛、便秘、かゆみあげられる[2]。妊娠中でも服用が可能であり、胎児への影響はなく安全とされる[2]。ニコロサミドは駆虫薬に分類される[3]。条虫への糖分の吸収を妨ぐことにより効果がある[4]。

ニコロサミドが発見されたのは1958年である[5]。世界保健機関の必須医薬品リストに掲載されており、最も効果的で安全な医療制度で必要とされる医薬品である[6]。開発途上国での一貫の治療に使われる薬の卸値は約\$0.24米ドルである[7]。アメリカでは、一般販売されていない[3]。他の多くの動物に効果的である[4]。

O=C(Nc1ccc(Cl)cc1)C2=CC=C(Cl)C=C2[N+](=O)[O-]

IUPAC命名法による物質名

IUPAC名 [\[表示\]](#)

臨床データ

販売名 Niclocide, Fenasal, Phenasal, others[1]

海外で臨床研究・治験実施中。上記論文において、Covid-19治療薬候補の可能性を発表  
ニコロサミドが実験でMpro阻害活性を有したことを言及



# 富岳による候補薬例：ニタゾキサニド

海外で臨床研究・治験実施中。  
以下の論文で、Covid19治療薬として有力であることを主張。  
標的タンパク質は不明であり、我々の計算でMpro標的であることが示されたことになる。

Journal of Infection and Public Health (2016) 9, 227–230



## Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus

Jean-François Rossignol\*

Remark Laboratories, L.C., Tampa, FL, United States

Received 14 March 2016; received in revised form 21 March 2016; accepted 2 April 2016

**KEYWORDS**  
Nitazoxanide;  
Coronavirus;  
MERS-CoV;  
Treatment

**Summary** Nitazoxanide is a broad-spectrum antiviral agent undergoing clinical development for treatment of influenza and other viral respiratory infections. Nitazoxanide exhibits *in vitro* activity against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and other coronaviruses, inhibiting expression of the viral N protein. Nitazoxanide also suppresses production of pro-inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells and suppresses interleukin 6 production in mice. Having been used extensively in clinical trials and in post-marketing experience, nitazoxanide is an attractive drug candidate for treatment of Middle East respiratory syndrome. Future research should include *in vitro* mechanism studies, animal models of MERS-CoV infection, clinical trials, including dose-ranging trials, and evaluation of combination therapy with other potential MERS-CoV antivirals. © 2016 King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. Published by Elsevier Limited. All rights reserved.



<http://www.elsevier.com/locate/jiph>



## Nitazoxanide

From Wikipedia, the free encyclopedia

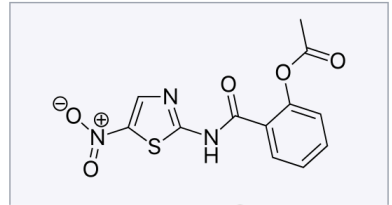
"*Alinia*" redirects here. For the insect genus, see *Alinia* (wasp).

**Nitazoxanide** is a **broad-spectrum antiparasitic** and **broad-spectrum antiviral** drug that is used in medicine for the treatment of various **helminthic**, **protozoal**, and **viral** infections.<sup>[4][5][6]</sup> It is indicated for the treatment of infection by *Cryptosporidium parvum* and *Giardia lamblia* in immunocompetent individuals and has been repurposed for the treatment of influenza.<sup>[1][6]</sup> Nitazoxanide has also been shown to have *in vitro* antiparasitic activity and clinical treatment efficacy for infections caused by other protozoa and helminths;<sup>[4][7]</sup> emerging evidence suggests that it possesses efficacy in treating a number of viral infections as well.<sup>[6]</sup>

Chemically, nitazoxanide is the prototype member of the **thiazolides**, a class of drugs which are synthetic nitrothiazolyl-salicylamide derivatives with antiparasitic and antiviral activity.<sup>[4][6][8]</sup> Tizoxanide, an active metabolite of nitazoxanide in humans, is also an antiparasitic drug of the thiazolide class.<sup>[4][9]</sup>

Pharmacological Research 157 (2020) 104874

Nitazoxanide



Contents lists available at ScienceDirect

## Pharmacological Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/yphrs](http://www.elsevier.com/locate/yphrs)



Letter to the Editor

## Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management



### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
SARS CoV-2  
COVID-19  
Nitazoxanide  
Azithromycin  
Interferons

### ABSTRACT

Azithromycin has been shown to have a clinical efficacy against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ivermectin has also demonstrated a remarkable experimental efficacy with a potential to be used for Coronavirus disease 2019. Further, BCG vaccination is being considered for clinical trials aiming to test its potential for lowering COVID-19 morbidity and mortality. This article illustrates some structural and functional relationships that may gather these drugs and the author, basing on a combined pathophysiological and pharmacological approach, recommends the FDA-approved antidiarrhea drug, nitazoxanide, which has been previously suggested but unfortunately widely ignored, to be tested in combination with azithromycin for their potential activity against SARS CoV-2, soonest. The author also recommends testing their combined administration as early during the clinical course of COVID-19 as possible. Further, basing on the same represented concept, the author suggests more trials for interferons to be tested against SARS CoV-2, especially in severe and critical COVID-19 cases.

# 注意

計算によって同定された薬剤には、海外での臨床研究・治験が実施されているものを多く含むが、国内で使用するためには、臨床研究（適応外使用）・治験等のプロセスを経て承認されなければなりません。

## 医薬品等の個人輸入に関するQ&A

厚生労働省医薬食品局  
監視指導・麻薬対策課

Q 医薬品などの輸入は、薬事法でどのように規制されていますか。

A 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器は、人の健康や身体等に直接影響するものであることから、その品質、有効性及び安全性について、科学的なデータ等に基づいて確認がなされた製品だけが国内で流通するよう、薬事法によって厳しく規制されています。  
一般の個人が輸入（いわゆる個人輸入）することができるのは、自分自身で使用する場合に限り、個人輸入した製品を、他の人に売ったり、譲ったりすることは認められません。

Q 医薬品を個人輸入することは可能なのですか。どのような注意が必要ですか。

A 一般の個人が医薬品の輸入が可能となっているのは、外国で受けた薬物治療を継続する必要がある場合や、海外からの旅行者が常備薬として携行する場合などへの配慮によるものです。

個人輸入には、原則として、地方厚生局（厚生労働省の地方支分部局）で必要書類を提出し、薬事法に違反する輸入でないことの証明を受ける必要がありますが、一定の範囲内であれば、特例的に「税関限りの確認」で通関することができます。

なお、自己判断で使用すると重大な健康被害を生じるおそれがある医薬品は、数量にかかわらず、医師による処方確認できない限り、一般の個人による輸入は認められません。

<参考> [医薬品等を海外から購入しようとする方へ](#)

<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kojinyunyu/faq.html>

## まとめと今後

- 今回の計算によって、メインプロテアーゼを標的とする薬剤候補が数十種類選択された。
- 選択された候補薬剤のうち、12種の薬剤については、海外で臨床研究や治験が実施されており、今回の計算によって選択されてきた候補薬が、有望である可能性を示唆している。
- 今後の進め方について、ライセンスを有する製薬会社や医学研究者と臨床研究・治験等について協議を行う予定。また、理研での細胞実験での検証も行い、適宜、公表する。
- ニクロサミド、ニタゾキサニド の既報論文を読む限り、いずれもマイルドな薬効なため、ウイルスが過剰に増殖する前での服用、もしくは他の抗ウイルス薬との併用が必要かもしれない。
- また別の標的タンパク質にも作用する薬剤を探索し、2剤の組み合わせ投与が有力に思われる。
- このような計算は、薬効だけでなく、副作用の解明に非常に有用であるかもしれない。
- 2128種の薬剤とメインプロテアーゼの結合シミュレーションを行うために、富岳で10日間要した。計算アプリを富岳用にチューンできれば2日程度で完了できると思われる。
- いずれにせよ、数千規模の化合物とタンパク質の作用過程をMDレベルで計算した事例は世界で初めてであり、学術的にも高いインパクトがある。