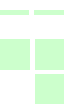


薬学者から見た新型コロナウイルス



米国首都ワシントンの航空写真



2020年5月11日

74回生 茅野市米沢 五味克成



内容

- 略歴
- エイズウイルスと新型コロナウイルス
- 感染ルートと家庭内感染の防御
- ヒト細胞への感染のメカニズム
- 診断薬（PCR検査薬、抗体検査薬および抗原検査薬）
- 生体防御機構と治療薬
- レムデシビルおよびアビガンの臨床開発について
- レムデシビルおよびアビガンの量産体制の課題
- その他の主な治療薬候補
- 政府、厚生労働省および国立感染症研究所の体制

本スライドにおきましては、出来るだけ出版物の引用を心がけましたが、一部、私見も含まれております。

略 歴

- 1975年 東京大学薬学部卒
協和発酵医薬研究所 化学療法研究室配属（抗がん剤及び抗生物質）
- 1986－87年 米国国立衛生研究所（NIH）、国立がん研究所（NCI）
当時、NIHは米国エイズ研究、治療の最前線
カフェテリアには患者が出入り（特に隔離されていなかった）
満屋先生（熊本大学） 世界初の抗エイズ薬（AZT）開発
Liotta先生病理研究室 エイズ患者の解剖も行われていた
- 1990年前後 インターフェロンの抗ウイルス活性測定：2種類のウイルス使用
- 2005年 東大医科学研究所 河岡義裕教授（パンデミック警告）との面談の設定
- 2013年 ギリアド・サイエンス社の抗C型肝炎ウイルス薬
- 2014年 日医工（富山本社）
医薬品1000品目以上、販売（抗生物質、抗ウイルス薬を含む）
富山生まれの抗インフルエンザ薬アビガンがエボラ出血熱に期待される

NIH Bild. 10 (メインビルディング)

B1階 研究室、カフェテリア 11、12階 エイズ患者が入院



May 11, 2020 11:00 AM



エイズウイルスと新型コロナウイルス (私見含む)

感染経路

エイズウイルス

新型コロナウイルス

200414 日経電子版 多くの環境下でSARS-CoV-2は長時間安定

血液、体液、糞尿

- ・ 血液
- ・ 精液
- ・ 糞尿

麻薬常用者、血液製剤
 ゲイ(ホモ)男性
 証明されず

不明(低リスク?)
 不明(低リスク?)
 リスク

患者との接触

- ・ 咳、痰
- ・ キス
- ・ 皮膚接触
- ・ 夫婦間

証明されず
 証明されず
 証明されず
 低リスク?

高リスク
 高リスク
 リスク?
 性的感染は不明

日常生活

- ・ 食器類
- ・ ドア、吊輪、等
- ・ トイレ
- ・ 紙幣、硬貨
- ・ 郵便物
- ・ 蚊

証明されず
 証明されず
 証明されず
 証明されず
 証明されず
 証明されず

高リスク
 高リスク
 高リスク
 リスク
 リスク
 不明(低リスク?)



家庭内に新型コロナウイルス感染者が出た場合の対応

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage_00009.html

日本環境感染学会、NHKの放送（3月2日、7日）の骨子

- ・ 家庭内感染者は、他の家族とは別室とする。部屋をできるだけ換気。
- ・ 家族が接触するときは、出来るだけ限られた健康人とする。
最低2mの距離を保ち、仕切りやカーテンなどを設置する。
- ・ できるだけ家族全員がマスク着用し、手洗い励行。
- ・ 家族はこまめに手を石鹸で洗うあるいはアルコール消毒
- ・ ドアの取っ手、等、感染者が接触した部分は次亜塩素酸あるいはアルコール消毒
- ・ 便器、洗面所は家庭用洗剤で洗い、すすぎ、0.1%次亜塩素酸で消毒。
- ・ 感染者が使用した食器類は通常の洗浄でよい
（NHK? : 10分間以上、煮沸滅菌する。次亜塩素酸による消毒でも良い。）
- ・ 衣類は洗濯でよい（特別の消毒は不要）
ただし、タオルなど、咳、痰等の体液で汚染された場合、手袋を使用し、洗濯用漂白剤
- ・ ゴミは密封して捨てる。

消毒用アルコール：アルコール濃度70%以上

次亜塩素酸：0.05%次亜塩素酸ナトリウム（刺激性と金属腐蝕性に注意）

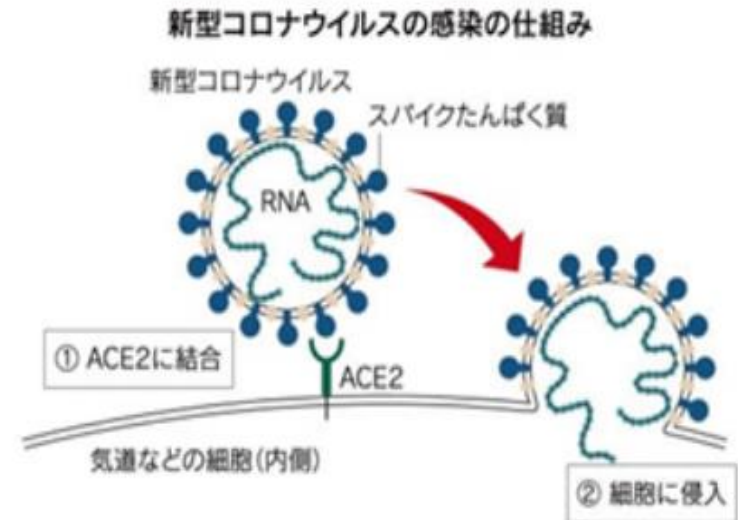
ゴム手袋着用、金属に触れた場合は水洗あるいは拭き取る
衣類の脱色に注意

- ・ キッチンハイター（不純物が少ない?）
- ・ 洗濯用塩素系漂白剤、トイレ用塩素系漂白剤、カビキラーなども効果は同等。

ヒト細胞への感染のメカニズム(日経新聞電子版)

200511 コロナ重症化、受容体が影響か ウイルス侵入の「足場」ACE2 持病や喫煙で増加も

- ・ ウイルスは単独では増殖、生存できない。
- ・ 動物・植物の細胞に寄生して増殖、生存する。
- ・ **その初期段階は細胞受容体へのウイルスの結合**
- ・ **新型コロナウイルスの場合にはACE2であった。**
- ・ ACE2: アンジオテンシン変換酵素2
- ・ アンジオテンシン: 血圧を上昇させる生体内物質
- ・ アンジオテンシン受容体拮抗薬は汎用されている降圧薬の一つ(いずれも大型製品):
ニューロタン(MSD)、プロプレス(武田)、
ディオバン(ノバルティス)、ミカルディス(アステラス)、
オルメテック(第一三共)、イルベタン/アバプロ(塩野義/大日本住友)、アジルバ(武田)



新型コロナウイルスとACE2の関係: ACE2が重症化に関与している可能性

- ・ ACE2は肺や心臓、腎臓、腸など人体の広範囲に発現している。
- ・ **2003年に流行したSARSウイルスに比べて新型コロナウイルスはACE2への結合力が10倍以上**
- ・ **糖尿病**や**高血圧**では、治療薬がACE2の増加を誘因する可能性があるとの報告がある。
- ・ 感染者に**急性腎不全**を起こすケースも相次いで報告されている。
腎臓の細胞にはACE2が多いことから重症化の一因になっている可能性を示している。
- ・ ACE2と**血栓の発生**の関係なども指摘されている。
- ・ ACE2は**喫煙**で活性化するため、喫煙者が感染すると重症化する恐れがある。

新型コロナウイルス診断薬の種類

感染したウイルスの種類を知ることは、全てのウイルス疾患の治療の基本

1. PCR (Polymerase Chain Reaction) 検査

- 目的: 感染初期例およびその濃厚接触者の診断
- 方法: ウイルス遺伝子(RNA)をPCRで著しく増幅して検出
- 長所: 微量なウイルスでも検出できる
- 短所: 操作が複雑で時間を要する

2. 抗体検査

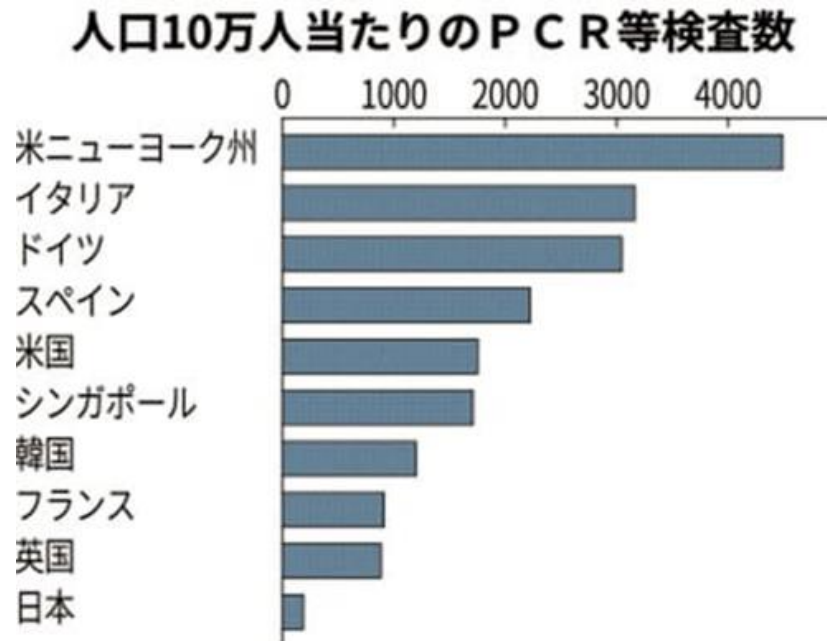
- 目的: コロナウイルスに感染して免疫(抗体)が生成されたかどうかを診断
- 方法: 体内で生成された抗体を検出
- 長所: 簡便、短期判定可能
- 短所: 感染初期例およびその濃厚接触者の診断には不適當

3. 抗原検査(インフルエンザウイルスでは実用化されている)

- 目的: 一般患者が医療機関で診断、治療を受ける前などの多目的で使用可能
- 感度が上がれば、感染初期例およびその濃厚接触者の診断が可能
- 方法: ウイルスの遺伝子以外の成分を検出(キット中の抗体の性能が重要)
- 長所: 簡便、短期判定可能
- 短所: 現時点ではPCR法ほど、少量のウイルスを検出することはできない

海外に比べて国内ではPCR検査が著しく遅れている

200504 日経メディカル PCR検査の目詰まり、首相認める 対応遅れが出口の壁に



(注)政府の専門家会議の資料から作成。日本は2月18日～4月29日に地方衛生研究所、民間、大学、医療機関で行われた合計の検査数。退院時の陰性確認なども含む

- これまで専門家会議は、PCR検査を数多く実施すると医療崩壊をもたらすとして、検査数が少ないことを正当化してきた。
- 5月4日ようやく政府がその問題点を認めて弁解するに至った。

国内でPCR検査が大幅に遅れた理由

200302 日経メディカル 新型コロナウイルス検査体制の拡充が後手に回った裏事情

1. 国内でのウイルス検査は2007年に新型インフルエンザ専門家会議が策定して厚生省が承認したガイドラインが原点
 - ・ 国立感染症研究所(感染研)が測定法確立
 - ・ 医療機関 ⇒ 保健所 ⇒ 地方衛生研究所等で測定 ⇒ **新型コロナウイルスで採用**
2. 新型コロナウイルス診断における問題点
 - ・ 感染研が定めた方法が研究室レベルの非効率な方法
 - ・ 保健所はマンパワー不足のため、医療機関からの検査依頼に対応不十分
 - ・ 地方衛生研究所等は予算の関係で、測定機器が最新とは言えず、マンパワーも不足
 - ・ それにもかかわらず、感染研はこのガイドラインにこだわり、政府も容認
 - ・ 2月から民間企業のPCR検査も厚生労働省により承認され始めたが、このガイドラインの為、結果として医療現場で広く使用されるに至らなかった。
3. 4月に入り、東京都で感染例が急増したことと医療従事者でも感染例が増えたことに危機感を持った東京都医師会主導で、検査体制の改革が始まった。

生体防御と治療薬 No.1

一般的な概念を新型コロナウイルスに適用

1. 自然免疫

- ・ 病原体が体内に入った時に直ちに出勤する免疫系
自衛隊のスクランブル発進や迎撃ミサイルに相当
- ・ 新型コロナウイルスで症状が出ないで治癒する年少者等の多くで作用？

2. 獲得免疫

- ・ 病原体の抗原に対して生体内で産生される抗体や細胞性免疫
自衛隊の陸海空の主力部隊に相当
- ・ 欠点は、免疫成立までに1週間、2週間、あるいはそれ以上かかること
- ・ 発症しても治癒した人はこの免疫機構が有効に作用したと考えられる
- ・ インフルエンザウイルスなどのワクチン類は獲得免疫を誘導

獲得免疫(生体防御の主力部隊)が動員されるまで、ウイルスと生体の攻防が続く
抗ウイルス剤の効果が最も期待されるのはこの時期

- ・ なるべく体内のウイルスの量を減らして、主力部隊の到着を待ち、共闘する。
- ・ ヒトをはじめとする生物の遺伝子はDNA
一方、インフルエンザウイルス、コロナウイルス、エイズウイルスおよびエボラウイルスの遺伝子はRNA
⇒ インフルエンザ薬の**アビガン(富士フィルム)**は新型コロナウイルスに効く可能性
⇒ エボラ出血熱薬の**レムデシビル(ギリアド)**も新型コロナウイルスに効く可能性

生体防御と治療薬 No.2 肺炎発症と末期

一般的な概念を新型コロナウイルスに適用

3. 肺炎発症

- 新型コロナウイルスが増殖すると、肺の組織が損傷、炭酸ガスから酸素への変換能が次第に低下。酸素が不足すると、生体防御能も低下。この悪循環で病状悪化。
- 「抗ウイルス剤投与は重症例にしか勧められない」との医学専門家コメントは不適當。
- **シクレソニド吸入剤(帝人ファーマ)**はステロイドであり、この段階で、肺の組織の損傷を抑え、酸素への変換が保たれ、結果的に獲得免疫が働くようになったものと思われる。(シクレソニド吸入剤には抗ウイルス活性があるとの報告がある)
- この時期にはウイルスにより急激な免疫反応・炎症反応がおこり、肺炎が急速に悪化することがある(**サイトカイン ストーム**)。これに対して**シクレソニド吸入剤**、**アクテムラ(抗IL-6受容体抗体、中外製薬)**、等の効果が期待されている。

4. 肺炎末期

- 末期になると肺に水が溜まるようになる(川や海でおぼれて肺に水が溜まった状態)。現在、有効な薬はない。
- 文献では、中国で報告された新型肺炎患者の10~20%がこのような末期の状態
- **Solnatide(Apeptico)**はこの段階で効果が期待できる、ただ一つの薬。

付記: 最近、大村智先生(ノーベル賞)が発見した**イベルメクチン**が新型コロナウイルスの増殖を抑制することが報告された。本薬は駆虫薬であり、そのメカニズムは不明。

アビガン

- 富山化学工業(富山県)が抗インフルエンザ薬として開発
- 富山大学白木公康教授(現名誉教授)が開発に貢献
- 私が日医工富山本社勤務の2014年頃、エボラウイルスへ期待された。
- 動物実験で催奇形性が観察されたため、結局、薬価は収載されなかった。2017年に新型インフルエンザ流行のための備蓄薬に採用された。
- アビガンへの期待がかなわず、富山化学は経営不振となり、最終的に富士フィルムに買収された。
- 白木先生は「発症6日目までにアビガンを投与開始すべき。ウイルス量がピークを過ぎるころから治療を始めても大きな効果は期待できない」と。
- 錠剤であることも早期投与に適している。重症例では服用困難。
- 5月11日現在、投与可能な医療機関
 1. 富士フィルムが実施している臨床試験に参加している医療機関(3月末~6月末、偽薬群あり)
 2. 観察研究に参加している医療機関(大きな病院は参加しているはず)

レムデシビル

ギリアドサイエンス社(米国)

- ・ 優良バイオ製薬会社
- ・ エイズウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスを発売中。
- ・ 第4のウイルスとして、エボラウイルスに対してレムデシビルを開発していた。

レムデシビル

- ・ 点滴静注薬であり、副作用も軽くないため、入院中の重症例に適している。
- ・ **米国** 4月29日にNIHが治験の暫定結果を公表(死亡率では効果不明?)
5月1日に緊急使用認可(Gilead社のPhase 3試験の結果を待たずに)
- ・ **国内** 米国認可から3日後の5月4日に承認申請。
3日後の5月7日に特例承認

印象

- ・ 米国、国内共に新医薬品としては極めて異例の超早期承認となった。
- ・ 国内においては、実質的には無審査に等しい。
- ・ トランプ大統領および安倍総理が新型コロナウイルスに対する初期対応の失敗を挽回したいとする意図が感じられる。
- ・ サイエンスが政治力によって捻じ曲げられたという印象はまぬかれない。

レムデシビルとアビガンの臨床開発について

開発段階と目的	新薬 (一般例)	効能追加 (一般例)	レムデシビル (新薬)	アビガン (効能追加)
Phase I 安全な投与量	1-2年 数十例	不要	終了	終了
Phase II 有効な病気	2年 数十例	1年 数十例	終了?	未実施
Phase III 有効性の検証	3年 数百例 以上	3年 数百例 以上	Gilead 5,600例 1,600例 NIH 1,063例	富士フィルム 3月末~6月末 96例+α
申請資料作成	0.5年	0.5年	Gilead 試験中 NIH 暫定結果	
承認申請	1年	1年	5月4日	
承認	計 7.5-8.5年	計 5.5年	5月7日特例承認*	5月中の承認を目指す (5月4日安倍総理)**

* 仮免許 最終データ解析後に本申請、本審査
祭日をはさんで3日後の承認: 実質的には無審査

** 偽薬群があり、症例登録が進んでいない模様。それでも総理は5月中の承認に言及された。

レムデシビルとアビガンの量産体制の課題

レムデシビル

- ・ エボラウイルス薬として開発されたが、承認が下りず、量産体制が未整備。
- ・ 5月4日より米国各地の医療機関への約14万人分の無償提供が始まる。
- ・ 配分先はギリアド社の第三者委員会が決めるらしい。
- ・ 日本向けはごく一部に限られる見込み。
- ・ 本格的な供給体制は2020年後半から。

10月までに累計50万人分、12月までに100万人分を目標

アビガン

- ・ 現在、薬価未収載(抗インフルエンザ薬としての処方医療機関では不可)。
- ・ 2017年、厚生労働省は新型インフルエンザ流行に備えて3万人分を発注。
その後、パンデミックに備えて200万人分を目標に備蓄されることになった。
- ・ 4月7日 政府はアビガン供与で100万ドル無償資金協力(50カ国を想定)
- ・ 4月15日 富山化学および富山を中心とする製薬会社が協力して増産体制
月30万人分生産へ

シクレソニド吸入剤（商品名 オルベスコ）

- 帝人ファーマが2007年より販売
- 吸入ステロイド剤
- 効能：気管支喘息
- 2月27日に神奈川県立足柄上病院より、クルーズ船下船感染者3名に対して投与され、有効であることが報告された。
- 他の吸入ステロイド剤とは異なり、抗ウイルス活性もあると言われている（国立感染症研究所）。
- 新型コロナウイルス患者において炎症を抑える作用の他、サイトカイン ストーム（生体の免疫・炎症の過剰反応）に有効である可能性も指摘されている。
- 5月11日現在、投与可能な医療機関
 1. 気管支喘息の持病を併発している場合には、一般病院で投与可能。
 2. 新型コロナウイルス
 - 1) 国立国際医療研究センターが中心に進めている臨床試験の参加施設
 - 2) 観察研究に参加している医療機関（新型コロナウイルス患者を受け入れている医療機関の多くは本観察研究に参加している？）

アクテムラ(一般名 トシリズマブ)

- ・ 中外製薬が2005年より販売。グローバルにはスイス ロシュ社が販売。
- ・ 抗IL-6受容体抗体
IL-6は各種免疫・炎症反応において、悪い方向に作用する生体内物質
- ・ 効能：関節リウマチ、キャッスルマン病(特殊な血液の良性腫瘍)、
サイトカイン ストーム(過剰免疫・炎症反応。特殊ながん免疫療法により誘導されるものに限定されている)
- ・ 1980年代に大阪大学で発見、クローニングされた。
- ・ 4月14日に、新型肺炎患者の重症例に対してめざましい効果が見られたと中国より発表された。作用機序として、サイトカイン ストームを抑制することが考えられている。
- ・ ただし新型コロナウイルス患者の免疫獲得への悪影響に注意が必要
(良い免疫反応には悪影響を与えないこと)
- ・ 5月11日現在、投与可能な医療機関
 1. スイス ロシュ社が3月から国際第三相試験を実施しており、年内の承認申請を目指している。
中外製薬も同試験に参加準備を進めている(4月23日現在)。参加が可能になれば、本試験参加施設で投与可能。

イベルメクチン (商品名 ストロメクトール)

- ・ MSD (米国メルク社の国内子会社) が2006年より販売
- ・ 大村智教授 (北里大学、2015年ノーベル賞受賞) が発見した抗生物質をMSD社が改良創製。
- ・ 作用機序: 線虫においてGABA遊離を促進して神経伝達遮断
- ・ 効能: 腸管糞線虫病、疥癬 (ヒゼンダニの寄生による皮膚病)
- ・ 4月4日にオーストラリアより、実験レベルでイベルメクチンが新型コロナウイルスの増殖を抑制する効果が発表された。
- ・ その後、米国より新型肺炎患者に有効であるとの発表あり。
- ・ 新型コロナウイルスに対する作用機序は不明であるが、大村先生は確信を持たれている模様。
- ・ 原料を中国に依存しており、国内に供給体制を作ることが課題とされている。

- ・ 5月11日現在、投与可能な医療機関
 1. 5月6日に北里大学が承認申請を目的として、医師主導試験を実施する計画であることが発表された。開始時期、試験内容の詳細は不明。
 2. 北里大学では希望する患者に投与する観察研究も検討するとしている。

政府、厚生労働省、国立感染症研究所の体制について

1. 日本は欧米諸国に比べて感染者数、死亡者数が少ない。その理由:
 - ・ **国民皆保険制度***、**医療制度が拡充**、**国民の健康への高い関心**、**マスク着用の励行****、**手洗いの習慣**、**玄関で靴を脱ぐ習慣**、**握手・ハグの習慣がない**
 - ・ **政府、厚労省の対応が良かったわけではない**。現実**に経済的、社会的損失は甚大**。

* 米国では約3000万人が健康保険未加入で医師の診断を受けられないため、感染拡大
** 海外には「インフルエンザにマスクはほとんど無効」との有名な論文があり、マスク不使用の習慣
2. 政府、厚生労働省、専門家会議の決定的な誤り
 - 1) PCR検査体制を2007年の古いガイドラインにこだわり、体制拡充が著しく遅れた。
5月4日の専門家会議でようやくその非を弁解した。
 - 2) 2月24日の専門家会議提言
 - ・ 風邪の症状や37.5℃以上の発熱が4日以上続いたら「帰国者・接触者相談センター」にご相談下さい。⇒ 4日目までは相談できなかった。

1)と2)の問題が組み合わされたことにより

 - ・ 自ら新型コロナウイルス感染の疑いを持つ多くの人々が、長い場合には10日以上PCR検査を受けられず、その間、感染が拡大し、死者が増えてしまった。
3. 厚生労働省の上層部組織が新感染症に対してほとんど機能しなかった。
トップ10名: 大臣、副大臣 2名、大臣政務官 2名 いずれも衆議院議員
法学部出身者 4名、医学部出身者1名
4. 安倍政権下での多くのスキャンダルで、多くの良識ある官僚が疲弊し意欲を失った。



ご清聴ありがとうございました

