

ゾコーバ錠 125 mg 有効性に関する申請者の見解

SARS-CoV-2 による感染症の新たな知見や課題が現在進行形で見い出され、ワクチン接種の有無や変異株の種類による既承認薬の有効性に関する新たな報告がされており、感染性消失後の持続する症状 (Long COVID) が社会的な問題になってきています。また、米国食品医薬品局 (FDA) や国立衛生研究所 (NIH) などの国際的機関においても、デルタ株以前の流行株で評価項目としていた死亡・入院率以外の、有病期間、症状遷延や Long COVID、ウイルス学的評価など様々な評価項目を総合的に用いて、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬の有効性を評価・検証することが重要であるという議論がなされています。2022 年 7 月現在、オミクロン株の亜種の BA.4 系統及び BA.5 系統による第 7 波が今まさに懸念されています。

本剤の緊急承認申請において、これらの知見・課題に対する本剤の有効性をさらに評価すべく、審査報告書 (2) 以降の新たな情報として以下 4 項目について検討しました。これらの情報並びにこれまでに提出している有効性評価を総合的に検討した結果、本剤の有効性は推定され、緊急承認の該当性要件に合致したと考えます。申請用法・用量での詳細を本文書にて説明します。

- Long COVID に関連すると考えられる症状遷延リスク (図 2：投与開始 3 週後に症状が消失していない被験者の割合)
- 抗ウイルス効果の臨床的意義 (図 7, 図 8：ウイルス力価及び RNA 量が症状消失までの時間へ与える影響評価)
- ウイルス RNA 量及び力価のリバウンド (図 10：被験者別の推移)
- オミクロン株の亜種 (BA.4 系統及び BA.5 系統) への *in vitro* 活性 (表 2：変異株に対する抗ウイルス効果)

1. 背景

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は SARS-CoV-2 による感染症であり、そのウイルスは 2019 年 12 月に初めて中華人民共和国湖北省武漢市で認められた武漢株から、現在も変異を続け、2022 年 4 月時点で日本国内ではほぼ全てがオミクロン株に置き換わりました。また、COVID-19 の予防ワクチンが普及し、2022 年 7 月 8 日現在、本邦でワクチンを 2 回接種した割合は全人口の 80.9%、3 回目の追加接種を完了した割合は 62.1%と接種状況も変わりつつあります [1]。このような状況下で、ワクチンが広く普及する前の武漢株からデルタ株が流行の主体であった頃と比較し、オミクロン株が主体となった現在では、ワクチン接種や過去の COVID-19 感染により免疫を獲得した方が多数となったこともあり、SARS-CoV-2 感染時の特徴が大きく様変わりしています。デルタ株以前の流行株では重症化率や死亡・入院率が高いという特徴がみられましたが、オミクロン株では呼吸器症状が特徴的とされており、デルタ株以前の株と比較して症状は軽いものの、COVID-19 発症前の状態へ完全に戻るまでに時間がかかることが報

告されています [2]。また、COVID-19 に対する多くの知見が集積され、感染対策や診断・治療・予防法が確立されつつある中で、感染性が消失し、主な症状が回復したにも関わらず、感染後 12 ヶ月後でも 30%程度の患者で 1 つ以上の症状が遷延することが報告されています [3]。このような持続する症状 (Long COVID) に悩み、社会復帰できない患者が一定数存在することが明らかになっており、生活の質 (QOL) や労働生産性の低下が社会的な問題になってきています [4, 5]。また、Long COVID の発生頻度は重症化リスクを有する SARS-CoV-2 感染者の方が高いとされているものの、リスク因子を有さない軽症の方でも発生しており、Long COVID の予防が今後重大な問題になるとされています [6, 7]。

現在、本邦では SARS-CoV-2 による感染症に対して、経口の抗ウイルス薬としてモルヌピラビル及びニルマトレルビル・リトナビルが承認されています。しかし、軽症から中等症 I の患者が大多数を占める中で、これらの治療薬はワクチン未接種の重症化リスクを有する患者を対象とし、デルタ株以前の流行株での臨床試験成績に基づき承認されており、COVID-19 症状の改善や消失などの有病期間を短縮させるという臨床上の症状改善効果を示した経口の抗ウイルス薬は未だありません。さらに、軽症から中等症 I の患者に適応を有する中和抗体薬では、*in vitro* 試験でオミクロン株 (B.1.1.529 系統) に対する薬効が減弱しているため投与が推奨されていない [8] など、変異株により有効性が異なる可能性があり、今後、新たな変異株が発生する可能性も考慮すると、治療の選択肢として十分な状況ではありません。

本剤は SARS-CoV-2 による感染症に対する国産の治療薬として、今現在の本邦の感染状況や医療ニーズに応えるべく、ワクチン接種や重症化リスク因子の有無を問わず使用可能な治療薬として開発するために、2021 年 9 月に 4 つの Part で構成される SARS-CoV-2 感染者を対象とした第 2/3 相臨床試験 (T1221 試験) を開始しました。2022 年 7 月現在、軽症から中等症 I の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2a Part 及び Phase 2b Part は完了しており、有効性の検証を行う Phase 3 Part、及び無症状の SARS-CoV-2 感染者 (軽度症状のみの方を含む) を対象とした Phase 2b/3 Part を実施中です。完了した Phase 2a Part 及び Phase 2b Part では、集積した被験者の約 8 割がワクチン接種済であり、Phase 2a Part ではデルタ株感染者での臨床試験成績を、Phase 2b Part では現在の流行の主体であるオミクロン株感染者での臨床試験成績を取得しました。

上述したとおり、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬の開発においては、頻繁なウイルス変異による流行株の遷移やワクチン接種による集団免疫の獲得状況など、臨床試験の評価対象となる集団や医療提供体制・公衆衛生上の課題が刻々と変わりゆく中で、抗ウイルス薬としての有効性を確認・検証していくことが求められています。また、FDA や NIH などの国際的機関においても、流行株や対象集団によって有効性が異なる可能性があることから、デルタ株以前の流行株で指標としていた死亡・入院率以外の、有病期間 (症状消失までの時間などの罹病期間)、症状遷延や Long COVID、ウイルス学的評価など様々な指標を総合的に用いて、その薬剤の有効性を評価・検証することが重要であるという議論がなされています。

2. 本剤の有効性

本剤の緊急承認申請にあたり、T1221 試験の Phase 2a Part 及び Phase 2b Part の結果に基づき、本剤の有効性を評価しました。Phase 2a Part では抗ウイルス効果を探索的に確認することを、Phase 2b Part では早期の臨床症状改善効果及び抗ウイルス効果を確認することを目的としました。

軽症/中等症及び無症候の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2a Part において、主要評価項目として設定したウイルス力価のベースライン (投与前) からの変化量、及び副次評価項目として設定したウイルス RNA 量のベースラインからの変化量等の結果から、本剤の抗ウイルス効果が確認されました。また、臨床症状に対しては、デルタ株以前の流行株で SARS-CoV-2 感染者に特徴的な症状として報告されていた 12 症状 (けん怠感 [疲労感], 筋肉痛又は体の痛み, 頭痛, 悪寒/発汗, 熱っぽさ又は発熱, 鼻水又は鼻づまり, 喉の痛み, 咳, 息切れ [呼吸困難], 吐き気, 嘔吐, 下痢) の合計スコアの低下が認められたことから、臨床症状の改善効果についても期待できる結果が得られました。

続いて実施した軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者を対象とした Phase 2b Part では、Phase 2a Part の結果に基づき、抗ウイルス効果に関する評価項目として Day 4 (治験薬投与開始 3 日後) における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量と、臨床症状改善効果の評価項目として COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 (治験薬投与開始日) から Day 6 (治験薬投与開始 5 日後) までの単位時間あたりの変化量を設定し、これら 2 つを主要評価項目 (Co-primary endpoint) としました。Co-primary endpoint であるため、2 つの評価項目の両方でプラセボ群に対する有意な差が認められた場合に限り、本試験の成功基準を満たすと規定しました。Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量では、プラセボ群と比較して有意な減少が認められましたが、COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量では、プラセボ群と比較して有意差は認められず、事前に規定した本試験の成功基準は満たしませんでした。

本試験の成功基準を満たさなかった理由として、Phase 2b Part 実施時の流行株であるオミクロン株は、デルタ株以前の流行株と比較して感染時の臨床的な特徴が大きく異なっていたことが影響したと考えます。具体的には、オミクロン株の感染者では、呼吸器や発熱以外の症状がほとんど認められない又はその程度は軽いことから、デルタ株以前の株の感染者に特徴的な症状として報告されていた 12 症状を対象とした合計スコアの変化量では、臨床症状の改善効果を捉えることは難しく、統計学的な有意差を確認することができなかったと考えます。

背景にて上述したとおり、SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬の開発においては、流行株の遷移やワクチン接種状況など、臨床試験の評価対象となる集団や公衆衛生上の課題が変わりゆく中で、抗ウイルス薬としての有効性を確認・検証していくことが求められています。その中で、臨床試験での評価指標についてはこれまで様々な議論が続けられており、T1221 試験の開始時点で確固たる評価指標が定まっていなかったことから、本試験では本剤の有効性を多角的に評価するために、上述の主要評価項目以外にも、様々な評価項目を副次評価項目として事前に規定し、さらには、試験開始後に明らかになってきた臨床上やウイルス学的な特徴を踏まえて、事後解析を実施しました。その結果を以下に示します (表 1 参照)。

表 1 T1221 試験 Phase 2b Part の評価項目とその結果 (ITT1 集団)

	S-217622 375/125 mg N = 114	プラセボ N = 111	
主要評価項目 (co-primary endpoint)			
COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量 ^a	-5.37 (p = 0.4171)	-5.12	
Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量 (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) ^a	-1.49 (p < 0.0001)	-1.08	
副次評価項目			
SARS-CoV-2 の ウイルス力価	Day 2 のウイルス力価変化量 (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) ^a	-0.73 (p < 0.0001)	-0.32
	Day 6 のウイルス力価変化量 (log ₁₀ TCID ₅₀ /mL) ^a	-1.51 (p = 0.0012)	-1.42
	Day 2 のウイルス力価陽性の割合	72.3% (p = 0.0738)	82.0%
	Day 4 のウイルス力価陽性の割合	1.9% (p < 0.0001)	50.0%
	Day 6 のウイルス力価陽性の割合	1.8% (p = 0.0002)	15.7%
	ウイルス力価陰性までの時間 ^b	51.3 時間 (p < 0.0001)	91.9 時間
ウイルス RNA (PCR)	Day 2 の RNA 変化量 (log ₁₀ copies/mL) ^a	-0.76 (p < 0.0001)	-0.29
	Day 4 の RNA 変化量 (log ₁₀ copies/mL) ^a	-2.58 (p < 0.0001)	-1.28
	Day 6 の RNA 変化量 (log ₁₀ copies/mL) ^a	-3.44 (p < 0.0001)	-2.39
	Day 2 の RT-PCR 陽性の割合	100.0% (p = 1.0000)	100.0%
	Day 4 の RT-PCR 陽性の割合	95.5% (p = 0.0231)	100.0%
	Day 6 の RT-PCR 陽性の割合	94.6% (p = 0.4918)	96.4%
	RT-PCR 陰性までの時間 ^b	425.8 時間 (p = 0.8276)	410.0 時間
臨床症状 ^c	COVID-19 症状が回復 (改善) するまでの時間 ^b	28.0 時間 (p = 0.7956)	36.6 時間
	呼吸器症状の合計スコアの Day 6 までの単位時間あたりの変化量 ^a	-2.09 (p = 0.0153)	-1.72
	全身症状の合計スコアの Day 6 までの単位時間あたりの変化量 ^a	-3.31 (p = 0.4052)	-3.46
	消化器症状の合計スコアの Day 6 までの単位時間あたりの変化量 ^a	-1.27 (p = 0.7519)	-1.32
	平熱に回復するまでの時間 ^b	23.8 時間 (p = 0.0601)	31.7 時間

事後解析での評価項目			
RT-PCR 検査	Day 2 の RNA 量が LLOD ₉₅ 以上の割合	100.0% (p = 1.0000)	100.0%
	Day 4 の RNA 量が LLOD ₉₅ 以上の割合	91.0% (p = 0.0014)	100.0%
	Day 6 の RNA 量が LLOD ₉₅ 以上の割合	86.5% (p = 0.0697)	93.6%
	RNA 量が LLOD ₉₅ になるまでの時間 ^b	262.4 時間 (p = 0.0083)	310.4 時間
臨床症状	5 症状の合計スコアの Day 6 までの単位時間あたりの変化量 ^a	-2.97 (p = 0.0164)	-2.56
	COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間 ^b	169.4 時間 (p = 0.0939)	243.4 時間
	治療開始 3 週後に COVID-19 症状が快復 (消失) していない被験者の割合	28.6% (p = 0.0461)	41.4%

a 最小二乗平均値

b 中央値

c この他に臨床症状に係る副次評価項目として、以下を設定した。

- 各時点及び追跡評価期間中における 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 となった被験者の割合
- 8-Point Ordinal Scale が Score 1 以上、2 以上、3 以上、4 以上、5 以上、6 以上、7 となるまでの時間
- 各時点における SpO₂
- EQ-5D-5L のベースラインからの変化量
- SARS-CoV-2 による感染症の症状が回復するまでの時間 (回復状態の持続：72 時間以上)
- SARS-CoV-2 による感染症の症状が回復するまでの時間 (回復状態の持続：120 時間以上)
- SARS-CoV-2 による感染症の各症状が回復するまでの時間
- 各時点における SARS-CoV-2 による感染症の症状合計スコアのベースラインからの変化量
- 各時点における SARS-CoV-2 による感染症の症状及び各症状が回復した被験者の割合
- 各時点における味覚異常又は嗅覚異常を有する被験者の割合

臨床症状の改善効果としては、主要評価項目で評価した COVID-19 の 12 症状のうち、事前に規定した呼吸器 4 症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ [呼吸困難]) の合計スコアの変化量において、プラセボ群と比較して有意な低下が確認できました。COVID-19 の 12 症状のうち、ベースラインのスコアの平均値が 1 (軽度) 以上であったのは、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱であり、オミクロン株に特徴的な症状と一致しました。そこで、オミクロン株に特徴的な症状に対する臨床症状の改善効果を確認するために、ベースラインのスコアの平均値が 1 (軽度) 以上であったこれらの症状に重症度分類の指標である息切れ (呼吸困難) を含めた、呼吸器症状 (鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ [呼吸困難]) に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状に関しても事後解析を行ったところ、プラセボ群と比較して有意なスコアの低下が確認できました。

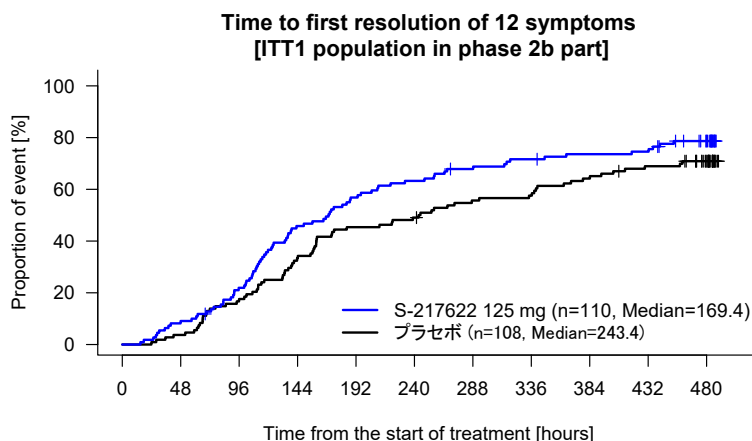
頻回なウイルス変異により臨床的特徴が変化し、特にオミクロン株ではデルタ株以前の流行株と比較して感染時の臨床的な特徴が大きく異なることから、流行株の特徴にあわせて臨床症状改善効果を評価することが重要であり、その結果として、オミクロン株に特徴的な呼吸器症状及び熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状で有意な臨床症状のスコアの低下が認められたことは、本剤の臨床症状への有効性を示唆する結果であると考えます。

また、本試験では、同じく急性呼吸器ウイルス感染症であるインフルエンザ治療薬で一般的に広く用いられている指標の考え方を参考にして、COVID-19 の 12 症状全体に対する評価とし

て、「COVID-19 症状が回復 (改善) するまでの時間」、すなわち、全ての症状が軽度以下になるまでの時間を副次評価項目に設定していました。しかし、COVID-19 では重症化しない限り症状が比較的軽く、多くの患者で速やかに回復 (改善) の定義に合致することから、当該評価項目では、プラセボ群と比較して回復 (改善) までの時間の中央値は数値として小さかったものの、臨床学的に意味のある短縮効果を示すことはできませんでした。一方で、特にオミクロン株では症状が比較的軽いものの、完全に消失するまでに時間がかかるという特徴があることから、COVID-19 発症により起こる全ての症状が消失し、感染前の臨床状態に戻るまでの時間を短縮することは臨床的意義が高いと考えており、本評価指標は FDA ガイダンスでも推奨されています [9]。そこで、発症前の状態に戻るまでの時間として「COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間」を事後解析で評価しました。

T1221 試験 Phase 2b Part の事後解析において、COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間は、プラセボ群と比較して約 3 日短縮しました (図 1 参照)。この結果から、本剤は、オミクロン株に特徴的な呼吸器症状だけでなく、COVID-19 の 12 症状全体として、SARS-CoV-2 による感染症の多様な症状に対しても改善効果を有すると考えられます。現在、本指標を T1221 試験 Phase 3 Part の主要評価項目に設定し、Phase 2b Part で示唆された本剤の有効性を検証しています。

図 1 COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 : Phase 2b Part (ITT1 集団)



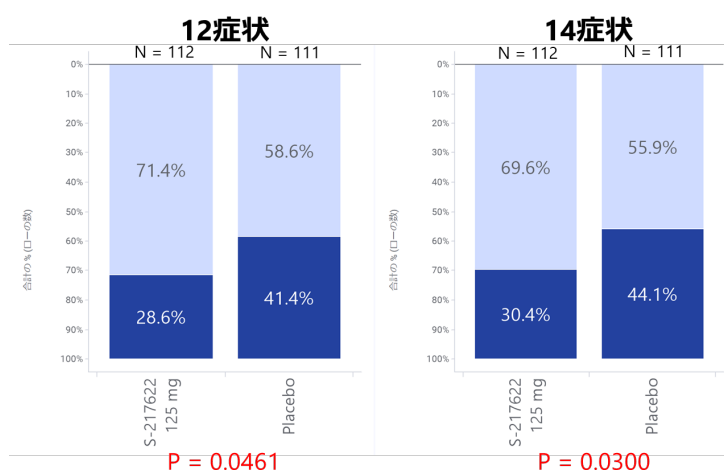
このように、本剤は COVID-19 発症により起こる全ての症状が消失し、感染前の臨床状態に戻るまでの時間を短縮することを示唆する結果が得られたことから、本剤投与により速やかな症状消失が期待されます。上述したとおり、COVID-19 に対する多くの知見が集積され、治療・予防法等が確立されつつある中で、感染性が消失し、主な症状が回復したにも関わらず、Long COVID に悩む患者が一定数存在し、QOL や労働生産性の低下が社会的な問題になってきています。Long COVID リスクの予測として、NIH が実施した他剤の臨床試験において、投与開始 3 ~ 4 週後に症状を有した被験者の方が、24 週後においても症状を有する確率が高いことが報告

されています [10]. この結果から、投与開始 3~4 週後時点における症状遷延が、Long COVID に繋がる可能性が高いと考えられます。そこで、本剤の投与により、Long COVID のリスク低減が期待できるかどうかを探索的に検討しました。

T1221 試験 Phase 2b Part の事後解析として、症状遷延への影響を確認するため、本剤を投与開始 3 週後に COVID-19 症状が快復 (消失) していない被験者の割合を評価しました。その結果、投与開始 3 週後に COVID-19 症状が快復 (消失) していない被験者の割合は、プラセボ群と比較して 12.8% 低く (図 2 参照)、本剤は症状遷延リスクを低減することが期待できます。Long COVID として知られる、味覚異常及び嗅覚異常を含めた 14 症状を対象とした場合も、同様の傾向が確認されました (図 2 参照)。また、Long COVID は持続するウイルス感染が原因である可能性も示唆されているため [11]、Day 4 でのウイルス力価により陽性集団と陰性集団の 2 つのカテゴリに分けて、本剤投与開始 3 週後に COVID-19 症状が快復 (消失) していない被験者の割合を確認したところ、12 症状を対象とした場合、陽性集団で 41.9% (26/62 例)、陰性集団で 31.6% (83/263 例) であり、陽性の集団と比較して、陰性の集団の方がその割合が低いことが確認されました。14 症状を対象とした場合も、陽性集団で 43.5% (27/62 例)、陰性集団で 33.5% (88/263 例) であり、同様の傾向でした。

以上の内容を踏まえると、本剤投与により早期にウイルスを減少させることで、その症状の遷延リスクを低減させることが、Long COVID リスクの低減に繋がることを期待されます。なお、T1221 試験の全ての Part で Long COVID の評価を実施中であり、今後も得られるデータを速やかに解析し、公開します。

図 2 投与開始 3 週後に COVID-19 症状が快復 (消失) していない被験者の割合 : Phase 2b Part (ITT1 集団)



青 : 投与開始 3 週後に COVID-19 症状が快復 (消失) していない被験者の割合
 水色 : 投与開始 3 週後に COVID-19 症状が快復 (消失) していた被験者の割合
 P 値 : COVID-19 発症から無作為割付までの時間 (72 時間未満, 72 時間以上),
 及び SARS-CoV-2 ワクチン接種の有無を層とする Mantel-Haenszel 検定

さらに、本剤の特徴を説明する上で重要な情報と考えられる、ウイルス力価及びウイルス RNA 量のベースラインからの変化量に基づく本剤の抗ウイルス効果について、改めて以下に記載します。

デルタ株流行下で実施した Phase 2a Part, オミクロン株流行下で実施した Phase 2b Part のいずれにおいても、プラセボ群と比較して Day 2 から速やかなウイルス力価の減少が確認され、Phase 2a Part で約 1.0, Phase 2b Part で約 0.4 \log_{10} TCID₅₀/mL の有意な減少を示しました (Phase 2a Part : 図 3, Phase 2b Part : 図 4 参照)。感染力を有するウイルス量であるウイルス力価を早期に減少させることは以下に述べるように臨床的意義が高いと考えます。

図 3 ウイルス力価のベースラインからの変化量 : Phase 2a Part (mITT 集団)

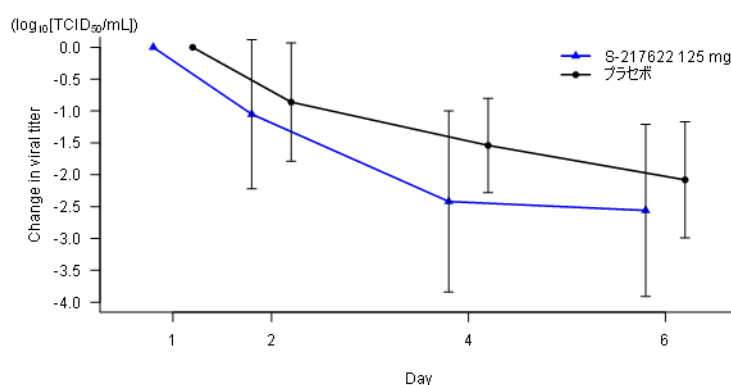
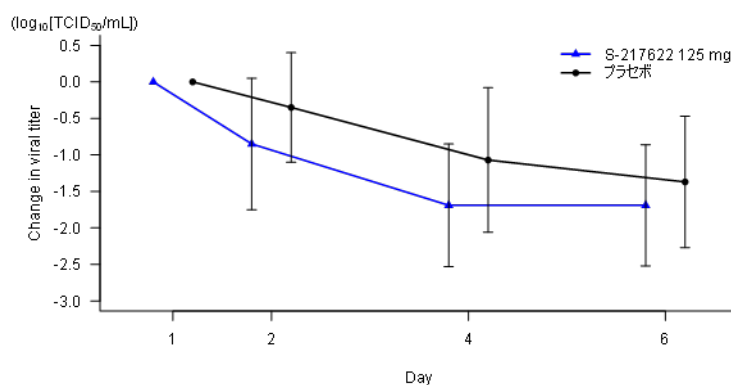


図 4 ウイルス力価のベースラインからの変化量 : Phase 2b Part (ITT1 集団)



RT-PCR 法によるウイルス RNA 量の測定結果については、他の既承認薬の臨床試験でも抗ウイルス効果の指標として使用されていることから、その他剤の結果も参照し、本剤の抗ウイルス効果の特徴について考察します。他の既承認薬の臨床試験では、ワクチン未接種の重症化リスクを有する患者を対象として、プラセボ群と比較して、モルヌピラビルでは Day 3 で 0.203, Day 5 で 0.547 [12], ニルマトレルビル/リトナビルでは Day 5 で 0.93 [13], カシリビマブ (遺伝子組換え)/イムデビマブ (遺伝子組換え) では Day 7 で 0.86 [14] \log_{10} copies/mL 減少したと報告されています。これに対し、本剤ではワクチン接種者が約 8 割を占め、ウイルス学的検査項目で、その変化量を示すことが一般的に困難とされる条件において、プラセボ群と比較して Day 2 から速やかなウイルス RNA 量の減少が確認されており、Day 4 で 1.3 \log_{10} copies/mL の有意な

減少が認められました (Phase 2a Part : 図 5, Phase 2b Part : 図 6 参照). この結果から, 本剤は, より現状に近い患者集団を対象として実施した臨床試験において, 投与後速やかにウイルスを低下させ, 他剤と比較して非常に強い抗ウイルス効果を有すること, 並びに実臨床でも臨床試験の結果と同程度の抗ウイルス効果を示すことが期待されます.

図 5 ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 : Phase 2a Part (ITT 集団)

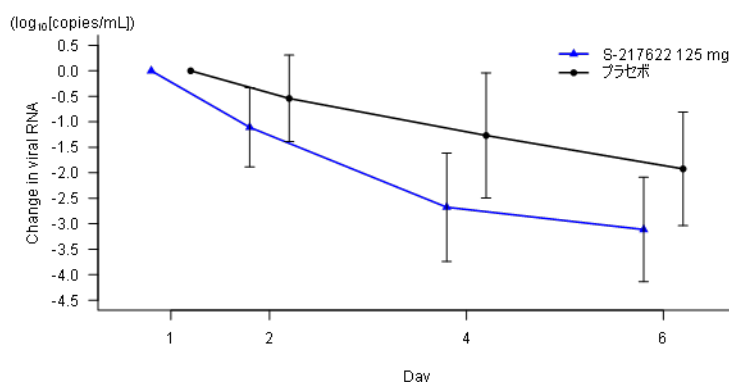
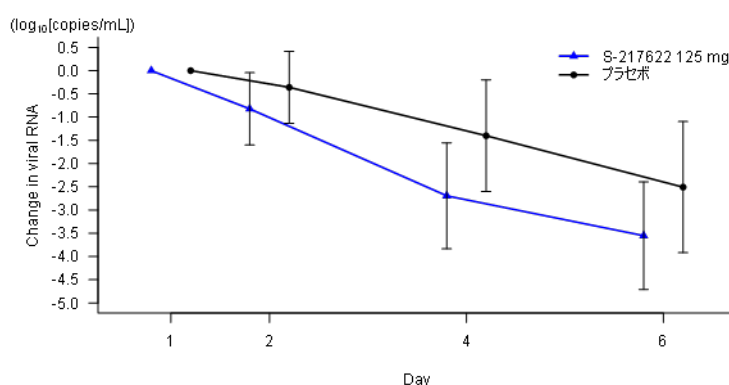


図 6 ウイルス RNA 量のベースラインからの変化量 : Phase 2b Part (ITT1 集団)



SARS-CoV-2 による感染症の治療において, 抗ウイルス薬による治療を早期に開始し, ウイルスの増殖を抑制することが臨床症状の改善に繋がるため, 抗ウイルス効果は非常に重要な指標であると考えます. 実際, T1221 試験 Phase 2b Part の事後解析として, Day 4 までに COVID-19 症状の快復 (消失) が得られなかった被験者を対象に, 多くの被験者で陰性が確認された Day 4 でのウイルス力価により 2 つのカテゴリ (陰性, 陽性) に分けて, Day 4 を landmark 時点として COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間を landmark 解析により評価したところ, 陽性の集団と比較して, 陰性の集団の方が, COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間が短い結果でした (図 7 参照). 同様に, ウイルス力価と比べて減少に時間を要するウイルス RNA 量では, Day 6 までに COVID-19 症状の快復が得られなかった被験者を対象に, Day 6 でのウイルス RNA 量により 2 つのカテゴリ (検出下限未満, 検出下限以上) に分けて, Day 6 を landmark 時点として COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間を landmark 解析により評価したところ, 検出下限以上であった集団と比較して, 検出下限未満であった集団の方が, COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間が短く (図 8 参照), 臨床症状の改善には早期のウイルス減少が重要であ

ることが示唆されています。このことから、本剤の高い抗ウイルス効果は、SARS-CoV-2 による感染症の治療において臨床的意義が高いと考えます。

図 7 Day 4 におけるウイルス力価のカテゴリ (陽性, 陰性) に基づく, COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間の landmark 解析

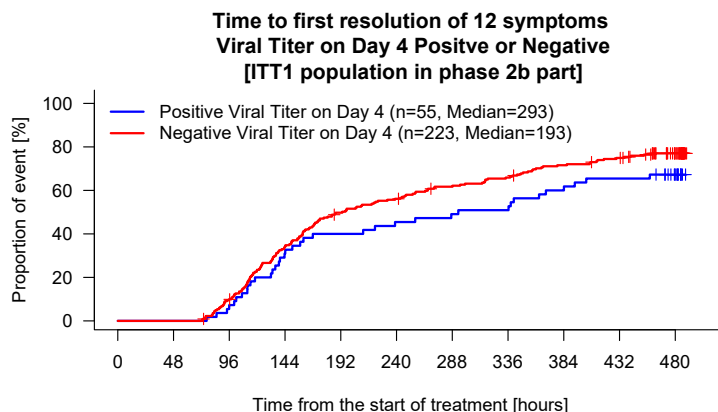
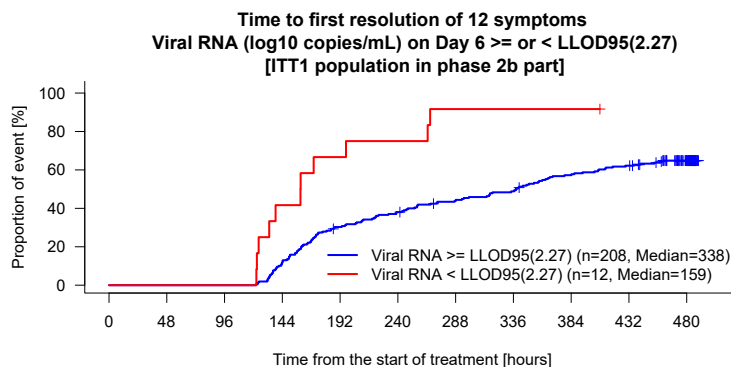


図 8 Day 6 におけるウイルス RNA 量のカテゴリ (検出下限未満, 検出下限以上) に基づく, COVID-19 症状が快復 (消失) するまでの時間の landmark 解析



LLOD₉₅ = 95%以上の確率で検出できる検出下限

加えて、本剤の半減期が 42.2~48.1 時間 (T1211 試験, 20~2000 mg 単回投与) という薬物動態特性および高い抗ウイルス効果により、ウイルス RNA 量のリバウンド及び症状再燃を抑制することが期待できます。ニルマトレルビル・リトナビルを投与された一部の被験者で、アミノ酸変異の有無によらず、投与開始 10~14 日後にウイルス RNA 量のリバウンドが認められ、米国緊急使用許可審査時から議論になっています (図 9 参照) [15]。また、オミクロン株流行下のデータベース研究では、ニルマトレルビル・リトナビルだけでなく、モルヌピラビルにおいても、5 日間投与完了後の再感染及び症状再燃が報告されています [16]。一方、本剤の T1221 試験 Phase 2b Part で投与開始 14 日後までの被験者別の推移を確認したところ、ウイルス力価及び RNA 量の明確なリバウンドはなく (図 10 参照)、症状再燃は認められていません。

図 9 ウイルス RNA 量のリバウンド (ニルマトレルビル/リトナビル : EPIC-HR 試験)

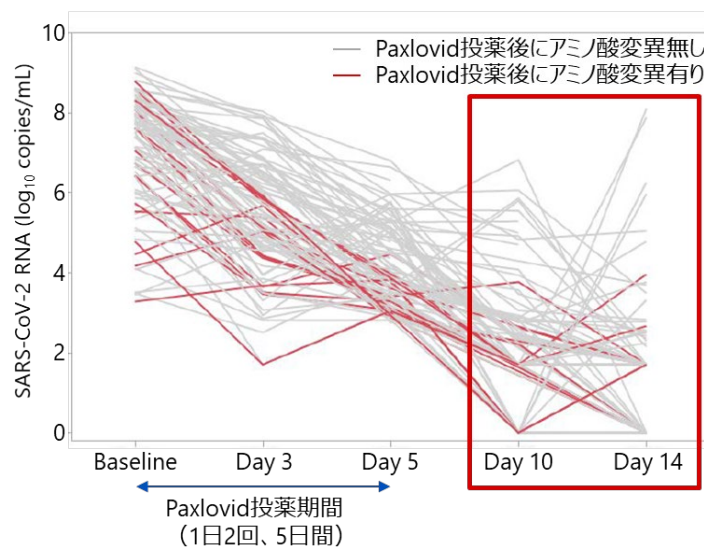
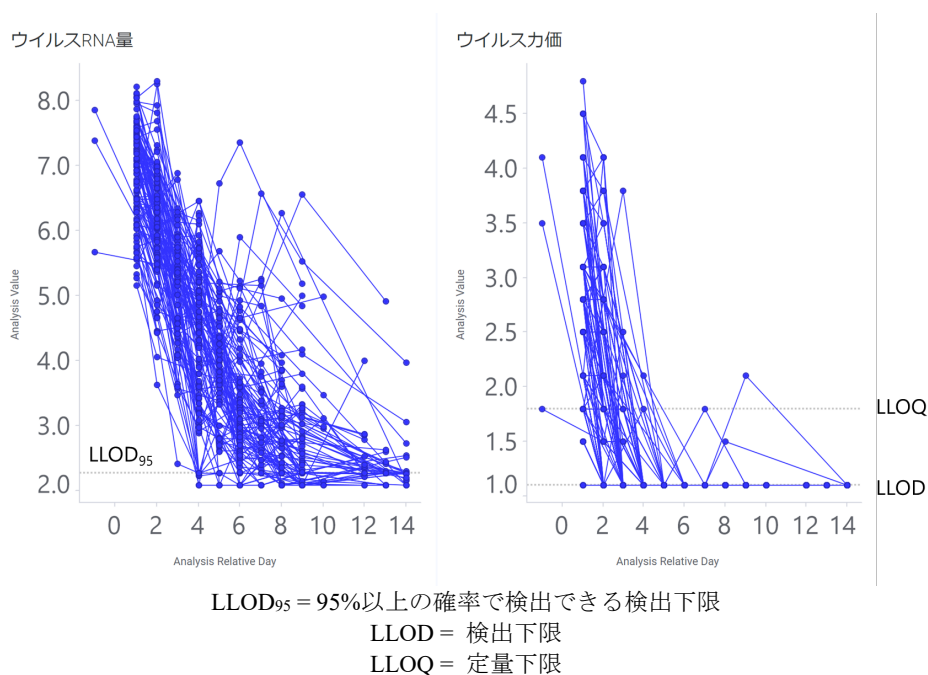


図 10 被験者別のウイルス RNA 量及び力価の推移図 (Phase 2b Part : ITT1 集団の S-217622 375/125 mg 群)



2022年7月現在、オミクロン株の亜種のBA.4系統及びBA.5系統による第7波が今まさに懸念されています。これらの系統に対する本剤の *in vitro* 活性を予備試験において評価した結果、EC₅₀として、BA.4系統に対して0.25 μmol/L、BA.5系統に対して0.48 μmol/Lであり、各種変異株と同等の抗ウイルス活性を示すことを確認しました (表 2 参照)。

表 2 変異株に対する S-217622 の抗ウイルス効果

ウイルス株	EC ₅₀ (μmol/L)	
武漢株	0.37	
アルファ株	0.31 ~ 0.46	
ベータ株	0.40	
ガンマ株	0.43 ~ 0.50	
デルタ株	0.41	
オミクロン株	BA.1 系統	0.29
	BA.1.1 系統	0.36
	BA.2 系統	0.52
	BA.4 系統	0.25*
	BA.5 系統	0.48*

* 予備試験

3. 総括

SARS-CoV-2 による感染症の感染時の特徴は、ワクチン非接種例並びに非感染例が多く、武漢株からデルタ株が流行の主体であった頃と比較し、ワクチン接種や過去の COVID-19 感染により免疫を獲得した方が多数となり、オミクロン株が主体となった現在では、その予後も含めて大きく様変わりしています。SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬の開発においては、頻繁なウイルス変異による流行株の遷移やワクチン接種による集団免疫の獲得状況など、臨床試験の評価対象となる集団や医療提供体制・公衆衛生上の課題が刻々と変わりゆく中で、抗ウイルス薬としての有効性を確認・検証していくことが求められています。実際、既承認の経口の抗ウイルス薬では、現在流行の主体となっているオミクロン株下で、かつワクチン既接種者が多くを占める実臨床での有効性は確認されておらず、ワクチン接種の有無や変異株の種類により有効性が異なることが報告されています [17]。

一方、本剤の臨床試験はワクチン既接種者が約 8 割と現状を反映した対象となっており、本剤は唯一、現在の流行の主流であるオミクロン株下での臨床試験成績を有しています。主要評価項目である **co-primary endpoint** のうち、症状に関する評価項目である COVID-19 の 12 症状合計スコアの Day 1 から Day 6 までの単位時間あたりの変化量では有意な結果が得られなかったものの、T1221 試験の開始時点で確固たる評価指標が定まっておらず、現在進行形で新たな知見や課題が見い出されている中、以下の副次評価項目や事後解析の結果を総合的に判断すると、本剤の有効性は推定されたと考えます。

<副次評価項目>

- 高い抗ウイルス効果
- 呼吸器症状での症状改善

<事後解析>

- オミクロン株に特徴的な 5 症状での症状改善
- COVID-19 症状が快復 (消失) までの時間の短縮 [FDA が推奨する指標]
- Long COVID に関連すると考えられる症状遷延リスクの低下

また、安全性の観点では、T1221 試験 Phase 2a Part 及び Phase 2b Part において申請用法・用量で本剤を投与されたのは計 161 名 (日本人 159 名) で、申請用法・用量で本剤に特段の懸念は認められておらず、実施中の Phase 3 Part (6 月 8 日時点で約 600 名 [日本人約 300 名]) においても、盲検下の評価で新たな懸念は報告されていません。また、申請用法・用量の 2 倍量 (750/250 mg 群) もほぼ同数の投与実績があり、2 倍量で投与した場合でも安全性に特段の懸念は認められていません。

以上のことから、本剤の有効性は推定され、安全性が確認されていることから、本剤は SARS-CoV-2 による感染症の治療選択肢の一つになり得ると考えます。

2022 年 7 月現在、既存のオミクロン株と比較して感染者増加の優位性が指摘されているオミクロン株の亜種の BA.4 系統及び BA.5 系統が本邦でも検出されています [18]。一部の地域では BA.4 系統及び BA.5 系統の検出割合が上昇して急激な置き換わりが進み、感染者数が増加傾向にあります。本剤は、これまで流行のみられた変異株のみならず、オミクロン株の新たな亜種である BA.4 系統及び BA.5 系統に対しても抗ウイルス活性を示すことを確認しました。したがって、直近で予想される第 7 波を見据えても、国民生活や経済に及ぼす甚大な影響を回避し、国民が安心して暮らせるよう、治療の選択肢を増やして緊急時に備えることは公衆衛生上重要であると考えます。

参考文献

1. 首相官邸. 新型コロナワクチンについて.
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>. Accessed 8 Jul 2022.
2. Menni C, Valdes AM, Polidori L, and et al. (2022). Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet*, 399(10335), 1618-24.
3. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き別冊 罹患後症状のマネジメント第 1.1 版. 2022 年 6 月 17 日.
4. Swank Z, Senussi Y, Alter G, and Walt DR. (2022). Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. medRxiv.
5. 慶應義塾大学. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の罹患後症状に関する 国内最大規模調査報告について. <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2022/6/2/220602-1.pdf>. Accessed 12 Jul 2022.
6. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, and Mukherjee B. (2022). Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of Infectious Diseases*.
7. 東京都福祉保健局. 都立・公社病院「コロナ後遺症相談窓口」の相談データ分析.
https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_/001/021/633/88/20220526_12.pdf. Accessed 8 Jul 2022.
8. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬の医療機関への配分について (疑義応答集の追加等). 令和 3 年 7 月 20 日 (令和 4 年 4 月 18 日最終改正).
9. Food and Drug Administration. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry. Feb 2021.
10. Evering TH, Sanusi B, Jilg N, and et al. (2022). Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 in nonhospitalized ACTIV-2 trial participants. Abstract.
11. Proal AD, and VanElzakker MB. (2021). Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Frontiers in microbiology*, 1494.
12. Fischer W, Eron JJ, Holman W, and et al. (2021). Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. MedRxiv.
13. Analyst and Investor Call to Discuss the First COVID-19 Comprehensive Approach: Pfizer-BioNTech Vaccine and Pfizer's Novel Oral Antiviral Treatment Candidate, 17 Dec 2021.
https://s28.q4cdn.com/781576035/files/doc_presentation/2021/12/17/COVID-Analyst-and-Investor-Call-deck_FINAL.pdf. Accessed 7 Jul 2022.
14. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, and et al. (2021). REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 385(23), e81.

15. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization for Paxlovid Center for Drug Evaluation and Research Review. 22 December 2021.
16. Wang L, Berger NA, Davis PB, and et al. (2022). COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022. medRxiv.
17. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, and et al. (2022). Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 509-20.
18. 国立感染症研究所. 感染・伝播性の増加や抗原性の変化が懸念される新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の変異株について (第 18 報). 2022 年 7 月 1 日.