

# 新型コロナウイルス感染症に対して今後私たちは どのように対峙していくべきなのか

東京大学医科学研究所 附属病院病院長 先端医療研究センター感染症分野 教授  
日本感染症学会理事長

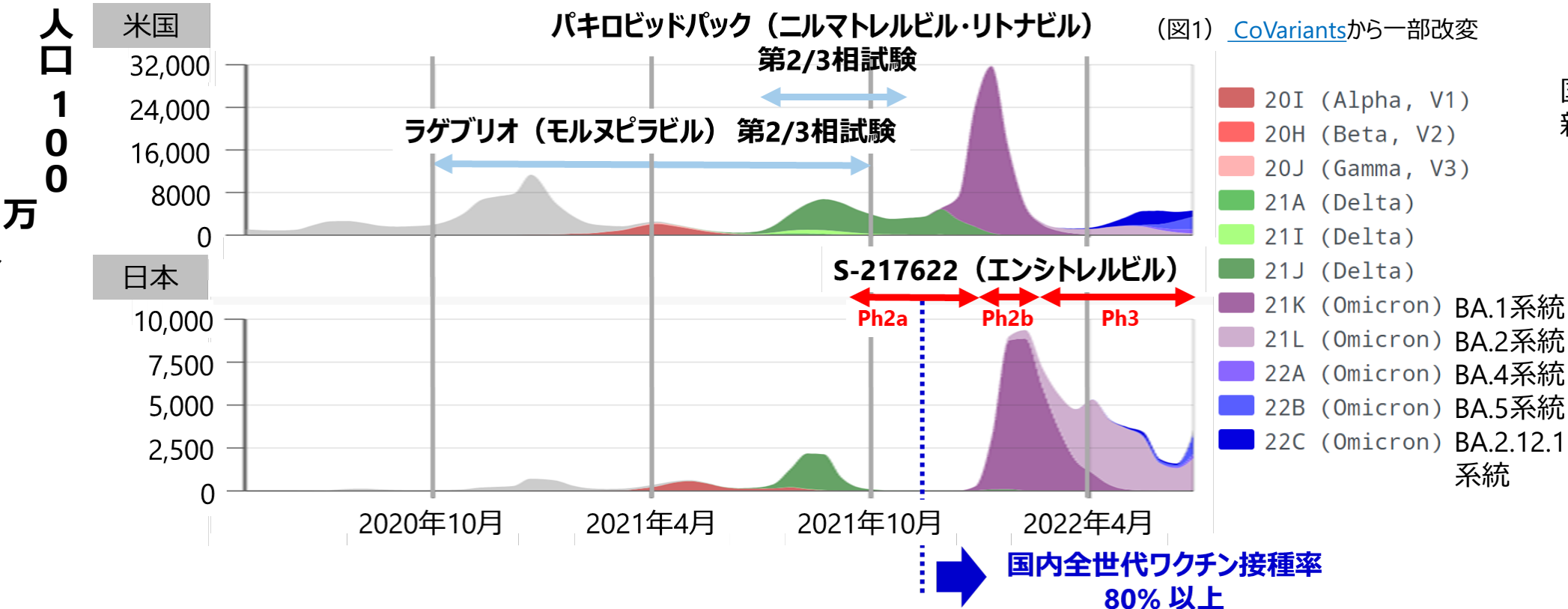
四柳 宏

# COI開示

発表者：四柳 宏

- 本発表に関して以下の利益相反があることを開示致します。
  - 塩野義製薬株式会社：講演料、アドバイザリーボード
  - MSD株式会社：講演料
  - ファイザー株式会社：講演料、アドバイザリーボード
  - ギリアドサイエンシズ株式会社：講演料、アドバイザリーボード
- なお、参考人はS-217622の国内臨床試験の調整医師・分担医師です。

# 抗ウイルス薬の開発時期とSARS-CoV-2変異株の変遷



国内承認済み  
新型コロナウイルス治療薬  
(2022年6月28日現在)

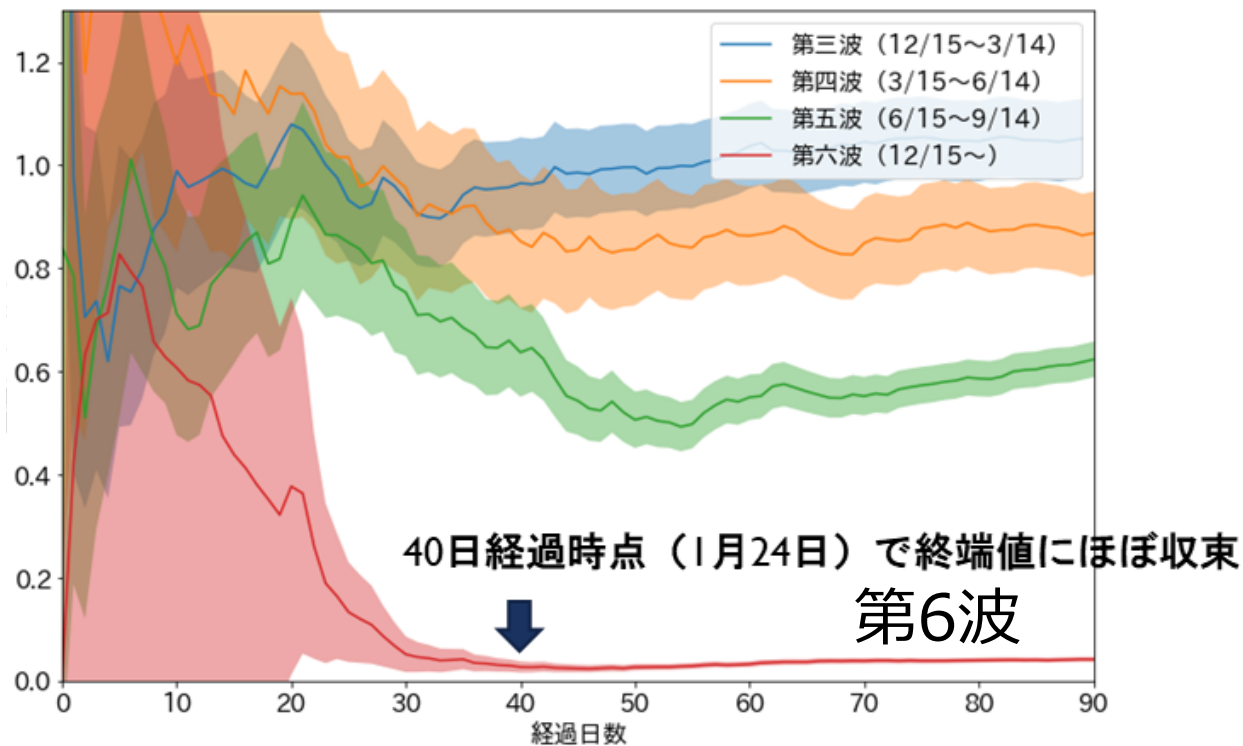
製品名	承認時期
ベクルリー	2020年5月
デカドロン	2020年7月
オルミント	2021年3月
ロナプリーブ	2021年7月
ゼビュディ	2021年9月
ラゲブリオ	2021年12月
アクテムラ	2022年1月
パキロビッドパック	2022年2月

(図2) 厚生労働省ホームページより一部改変

- **現在の治療選択肢**
  - **オミクロン株流行前**かつ**主にワクチン接種無しハイリスク患者を対象**とした臨床試験の結果に基づき承認された治療薬
- **S-217622**
  - **オミクロン株流行期**かつ**主にワクチン接種済み患者 (80%以上) を対象**とした臨床試験を実施 (Phase 3 Partを実施中)
- **今後も感染の波が収まることはなく、感染者数がゼロになることはない**

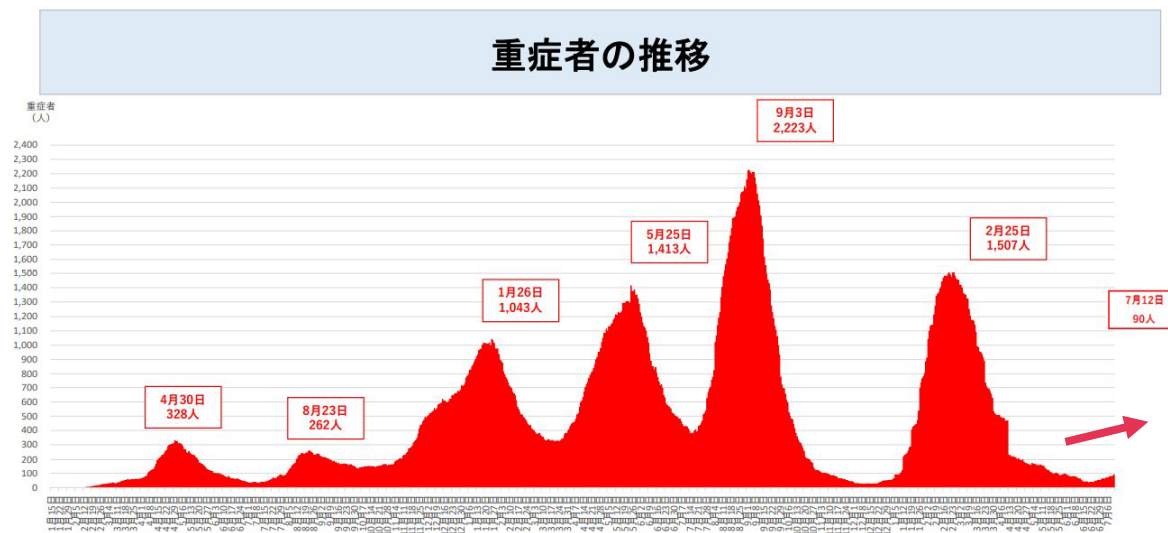
# オミクロン株の重症化率は低いが感染者が多いため重症例も多い

## 重症化推定値の推移



第3・4・5・6波におけるリアルタイム重症化率推定値の推移 (仲田泰祐・岡本巨  
「第六波における重症化率・致死率：東京」2022年1月13日)

## 重症者の推移



第90回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料より  
[000964384.pdf \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp/content/000964384.pdf)

- 未受検例も含め多くの感染者が在宅療養になっており、実際の報告よりも感染者はかなり多いと考えられる
  - 感染経路として家庭内感染の割合が最も高く、この数を減らすことは難しい
  - 医療従事者の感染が相次いでおり、施設内でのクラスターが報告されはじめています
- ⇒ これらを総合すると、**今後、重症者が増える**ことを想定して対応する必要がある

# 既存経口コロナ治療薬の有効性

- 既存の経口コロナ治療薬の有効性に関して、これまでの臨床試験や臨床使用を通じて、様々なエビデンスが蓄積されてきている
  - オミクロン流行下の臨床試験成績は存在せず、感染株の違いにより臨床学的有効性が異なる可能性も示唆される<sup>1)</sup>
  - オミクロン株流行下の観察研究において、ハイリスク患者での重症化抑制に関する効果の大きさは、年齢層やワクチン接種の有無により異なる(ハザード比0.14~1.18)<sup>2)</sup>
  - 現在までに、症状改善/消失のエンドポイントで有効性を示した経口薬はない

1) [Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients | NEJM](#)

2) [ed7100f4-9dba-4cd5-8581-3548721bfa0d.pdf \(researchsquare.com\)](#)

# 臨床アウトカムとして多様な評価指標が検討されている

- 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、臨床試験対象集団や公衆衛生上の課題が変化
- 特にオミクロン株BA.1、BA.2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特徴があり、**感染により起こる全ての症状が消失し、感染前の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**
- 感染後数か月後まで持続する症状 (Long COVID) に悩み、社会復帰できない患者が一定数存在し、生活の質や労働生産性の低下が社会的な問題になっている

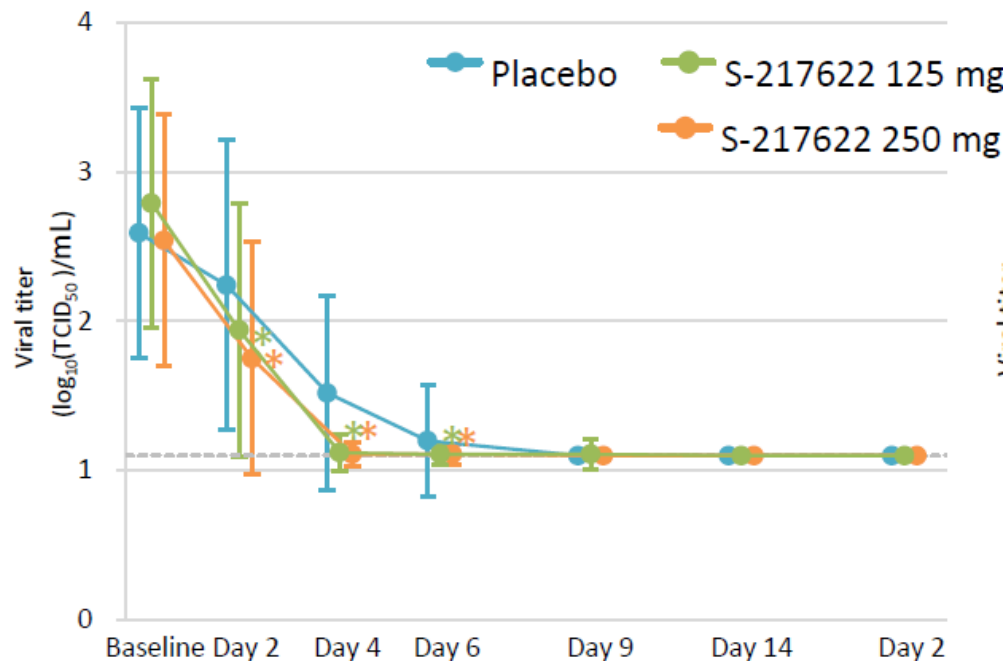


FDAやNIHにおいても、デルタ株以前の流行株で指標としていた死亡・入院率だけではなく、**有病期間** やLong COVID、ウイルス学的評価などの指標を総合的に用いて、**薬剤の有効性を評価・検証**することが重要という議論が行われている

	オミクロン流行前	→	オミクロン流行後
臨床試験の評価指標	<ul style="list-style-type: none"><li>• 死亡・入院率</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• ウイルス学的評価</li><li>• 有病期間 (症状消失までの時間などの罹病期間)</li><li>• 症状遷延、Long COVID</li></ul>

# S-217622 : 抗ウイルス効果

Phase 2b オミクロン株流行下  
ウイルスカ価の推移



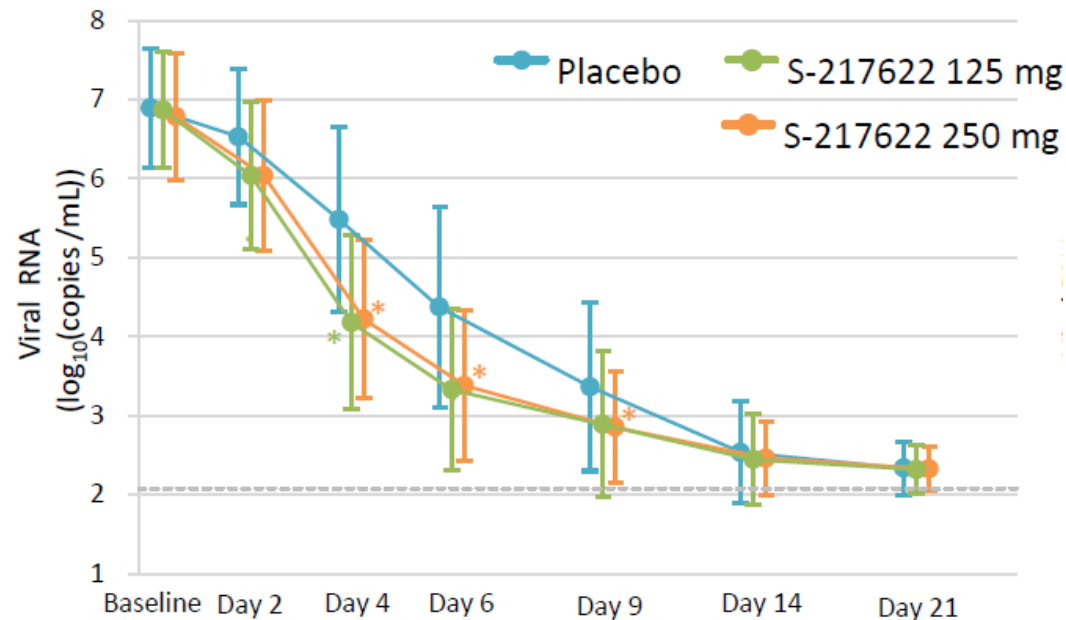
Mean ± standard deviation:

\*p<0.05 vs placebo group

Lower limit of detection (1.1 log TCID/mL)

ANCOVA, Analysis of Covariance; Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [ $<72$  hours or  $\geq 72$  hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

Phase 2b オミクロン株流行下  
ウイルスRNA量の推移



Mean ± Standard deviation:

\*p<0.0001 vs placebo group

Lower limit of quantification (2.08 log<sub>10</sub>copies/mL)

ANCOVA, Analysis of Covariance; Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, time from onset to randomization [ $<72$  hours or  $\geq 72$  hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]  
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed by 2.27 and 2.08 log<sub>10</sub>copies/mL, respectively.  
SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

ワクチン接種者が8割以上の患者集団において、プラセボ群に対して速やかなウイルスカ価及びウイルスRNA量の減少を両用量群において確認

# 抗ウイルス効果：ウイルスRNAのベースラインからの変化量の比較

		S-217622		Molnupiravir Phase 2* <sup>1</sup> (ラゲブリオ)		PAXLOVID HR Phase 3* <sup>2</sup> (パキロビッドパック)		REGEN-COV HR Phase 3* <sup>3</sup> (ロナプリーブ)	
		S-217622 125mg	Placebo	Molnupiravir 800 mg	Placebo	Nirmatrelvir 300 mg/ ritonavir 100 mg	Placebo	REGEN-COV 2,400 mg	Placebo
Day 3	N			51	56				
	Mean*			-1.050	-0.847				
	Diff* vs placebo			<b>-0.203</b>	---				
Day 4	N	114	111						
	Mean*	-2.69	-1.40						
	Diff* vs placebo	<b>-1.30</b>	---						
Day 5	N			52	57	211	240		
	Mean*			-1.867	-1.320	-2.69	-1.75		
	Diff* vs placebo			<b>-0.547</b>	---	<b>-0.93</b>	---		
Day 7	N			49	56			1355	1341
	Mean*			-2.485	-1.952			-3.32	-2.47
	Diff* vs placebo			<b>-0.534</b>	---			<b>-0.86</b>	---

\*1 Fischer W. et al. (2021). Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19.

\*2 Analyst and Investor Call to Discuss the First COVID-19 Comprehensive Approach: Pfizer-BioNTech Vaccine and Pfizer's Novel Oral Antiviral Treatment Candidate

\*3 Weinreich D. M. et al. (2021). REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19.

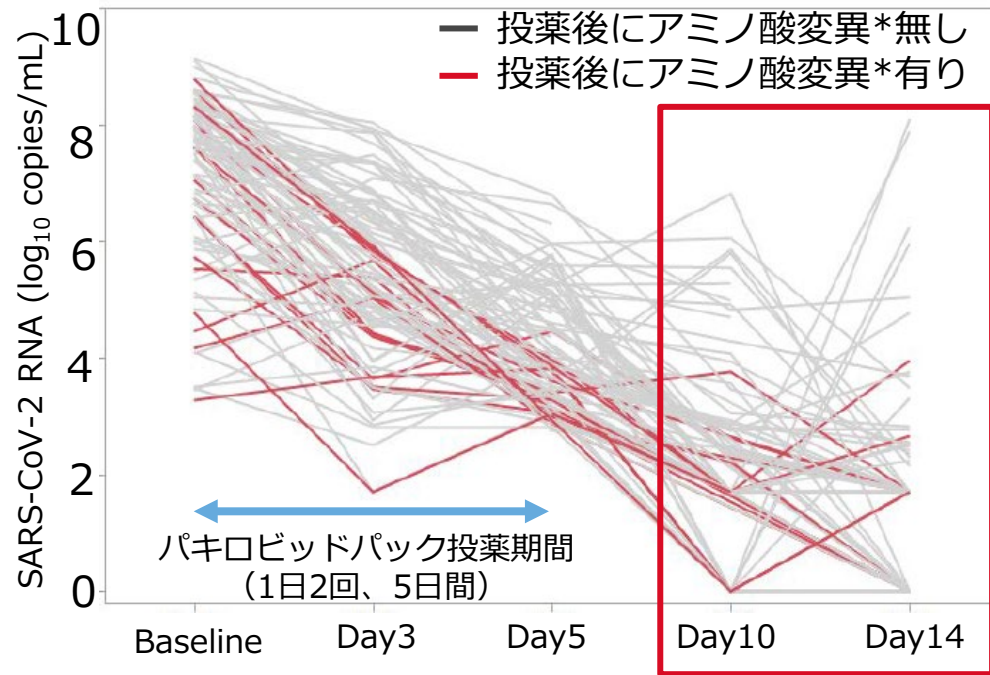
既存治療薬と比較して、S-217622の抗ウイルス効果は最も高い



# 抗ウイルス薬治療後のウイルス再増殖

## パキロビッドパック EPIC-HR試験

Day10あるいはDay14でウイルスRNAの再上昇

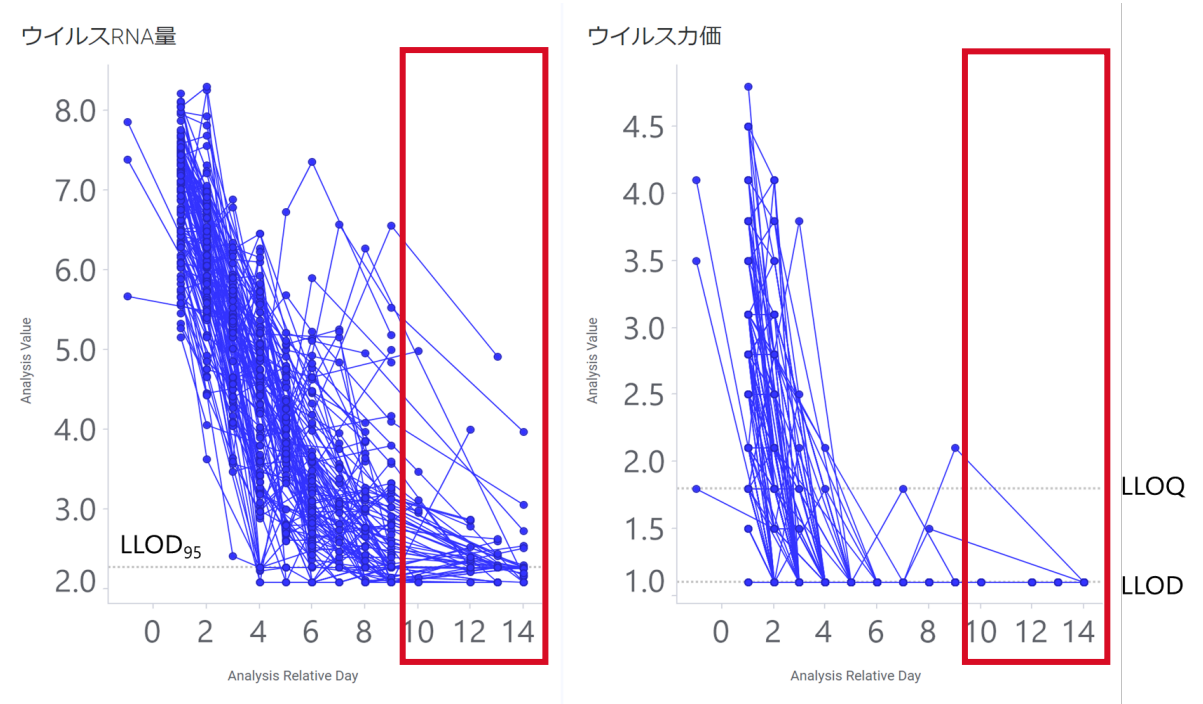


\*3CL proteaseと3CL proteaseの切断部位の塩基配列をパキロビッドパック投薬前後 (BaselineとDay5) の検体を用いて解析

既存経口薬 (パキロビッドパック、ラゲブリオ) において、5日間投与完了後の再感染、再発症の報告 (~6%) あり

## S-217622 Phase 2b試験

ウイルスRNA、ウイルスカ価の明確な再上昇なし



**S-217622では、再感染、再発症は認められていない**

# S-217622 : 変異株に対する抗ウイルス効果

VeroE6T細胞を用いたin vitro評価

ウイルス株	EC <sub>50</sub> (μM)	変異		
		Spike-protein	3CL protease	
WK-521 strain	0.37	-	-	
Alpha strain	0.31-0.46	10 sites	-	
Beta strain	0.40	10 sites	K90R*	
Gamma strain	0.43-0.50	12-13 sites	-	
Delta strain	0.41	10 sites	-	
Omicron strain	BA.1	0.29	37 sites	P132Y
	BA.1.1	0.36	38 sites	P132H*
	BA.2	0.52	31 sites	P132H*
	BA.4	0.25 (速報データ)	35 sites	P132H*
	BA.5	0.48 (速報データ)	34 sites	P132H*

社会的に問題となっているオミクロン変異株 (BA.4、BA.5) を含め、幅広い株に対して活性を示す  
既存薬耐性ウイルスに対しても活性を有する (交差耐性なし)

# S-217622 : 症状改善効果 (12症状)

## COVID-19の12症状合計スコアの初回投与開始 (Day 1) からDay 6 までの単位時間あたりの変化量 (主要評価項目)

COVID-19の12症状: 全身症状 : けん怠感 (疲労感)、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒/発汗、発熱  
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)  
消化器症状 : 吐き気、嘔吐、下痢

	S-217622 低用量群 (n=114)	S-217622 高用量群 (n=116)	プラセボ群 (n=111)
最小二乗平均* (標準誤差)	-5.37 (0.24)	-5.17 (0.23)	-5.12 (0.24)
プラセボとの群間差の最小二乗平均 (標準誤差)	-0.24 (0.30)	-0.04 (0.29)	---
95%信頼区間	-0.83, 0.34	-0.62, 0.53	---
P値	0.4171	0.8806	---

\*ANCOVA with covariates of study cohorts (mild/moderate) and virus titer at baseline

Mean ± standard deviation

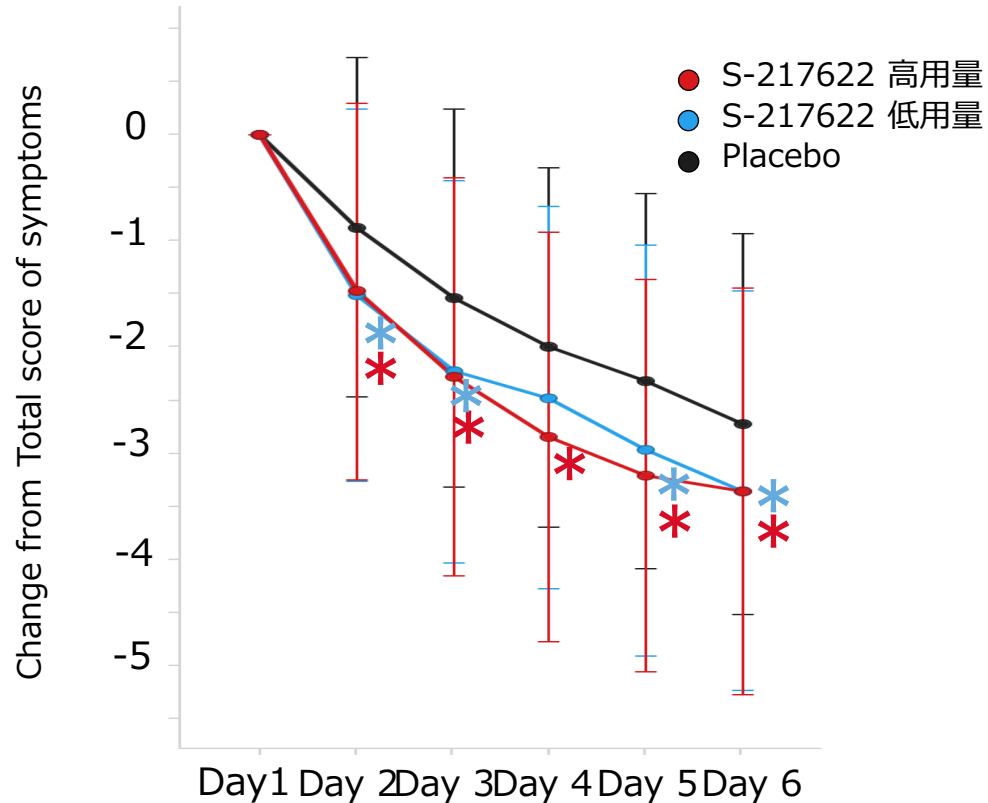
Covariate: SARS-CoV-2 viral titer at baseline, time from onset to randomization [<72 hours or ≥72 hours], SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

**12症状の改善に関する主要評価項目**について、プラセボ群と比較していずれの用量群でも**統計学的な有意差は認められず**、Phase 2bの主要目的は達成されなかった

# S-217622 : 症状改善効果 (呼吸器4症状、呼吸器4症状+熱)

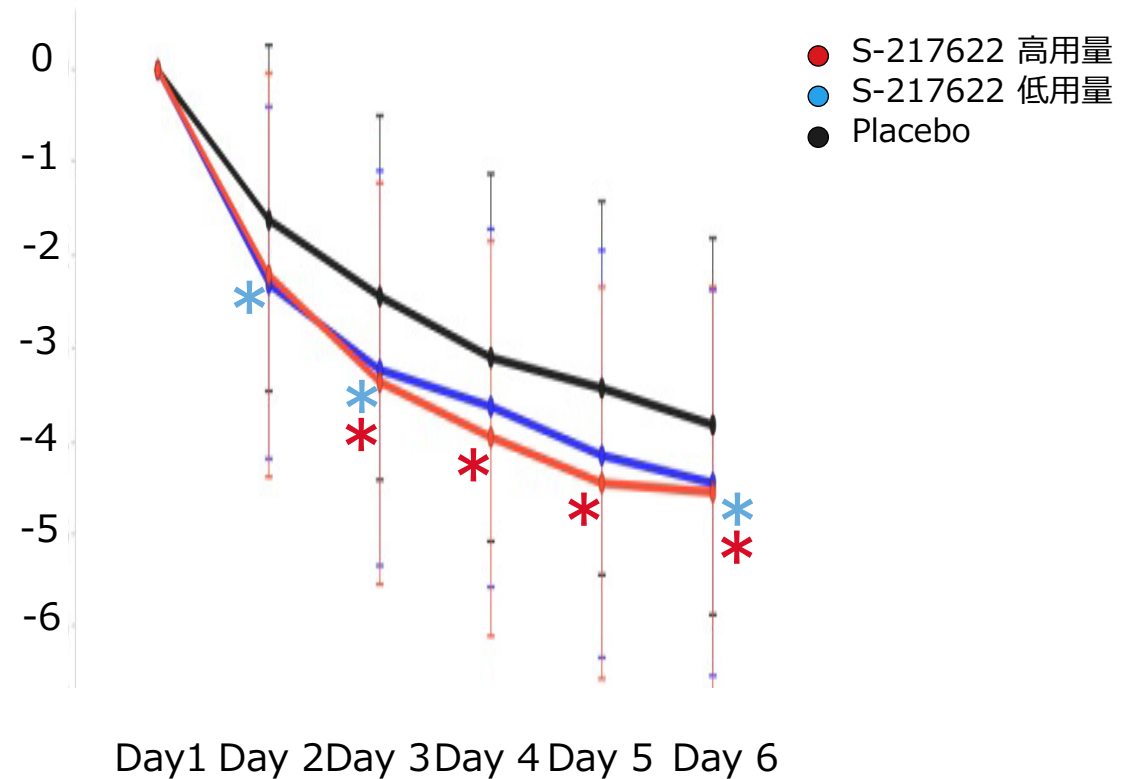
## 呼吸器4症状

鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)



## 呼吸器4症状及び発熱 (事後解析)

鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ (呼吸困難)+発熱



**オミクロン株に特徴的な症状の合計スコアで両用量群ともに有意な改善を示した**

# COVID-19症状スコアに対する臨床エンドポイント： 「症状回復」と「症状消失」

## COVID-19症状

### 全身症状

- 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

### 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)

### 消化器症状

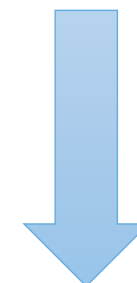
- 吐き気
- 嘔吐
- 下痢

(COVID-19発症前に存在していない症状の場合)

## 症状スコア

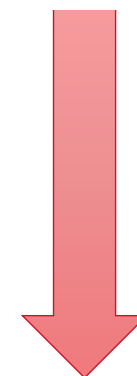
3 : 重度	通常の日常生活が営めない程度
2 : 中等度	不快感のため日常生活に支障を来たす程度
1 : 軽度	容易に我慢でき、不快さがわずかであり日常生活に支障がない程度
0 : 無し	正常 (通常通り)

軽度以下の  
状態へ改善



症状回復

無しの状態  
へ改善  
(既存症状を除く)



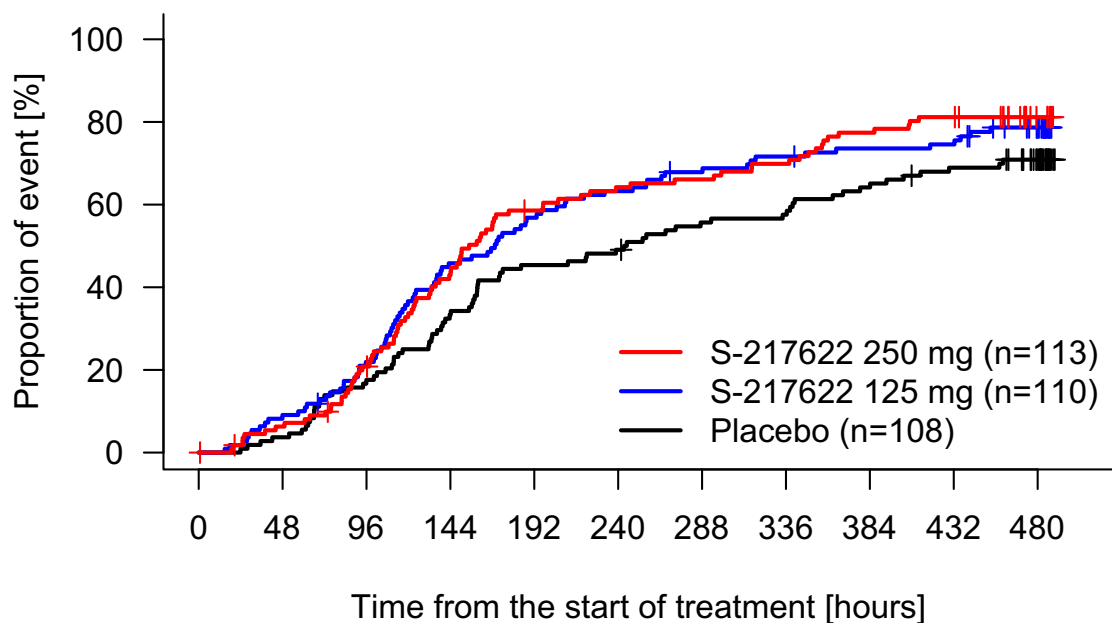
症状消失※

オミクロン流行下では症状の程度が軽い患者が多いことから、Phase 3 Partでは、「症状回復」ではなく、FDAが推奨する「症状消失」までの時間が主要評価項目である

# S-217622 : 症状が消失するまでの時間 (Phase 2b 事後解析)

- 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例がある。従って**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**
- FDA推奨の第3相試験エンドポイントである、12 症状全てが消失するまでの時間**を解析

SARS-CoV-2 による感染症の 12 症状が消失するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線 (第 II b 相パート : ITT1 集団)



**プラセボ群と比較して74 時間 (約 3 日) の短縮**

**COVID-19の多様な12症状の症状消失するまでの時間の短縮が示唆された(Phase 3 Partで検証中)**

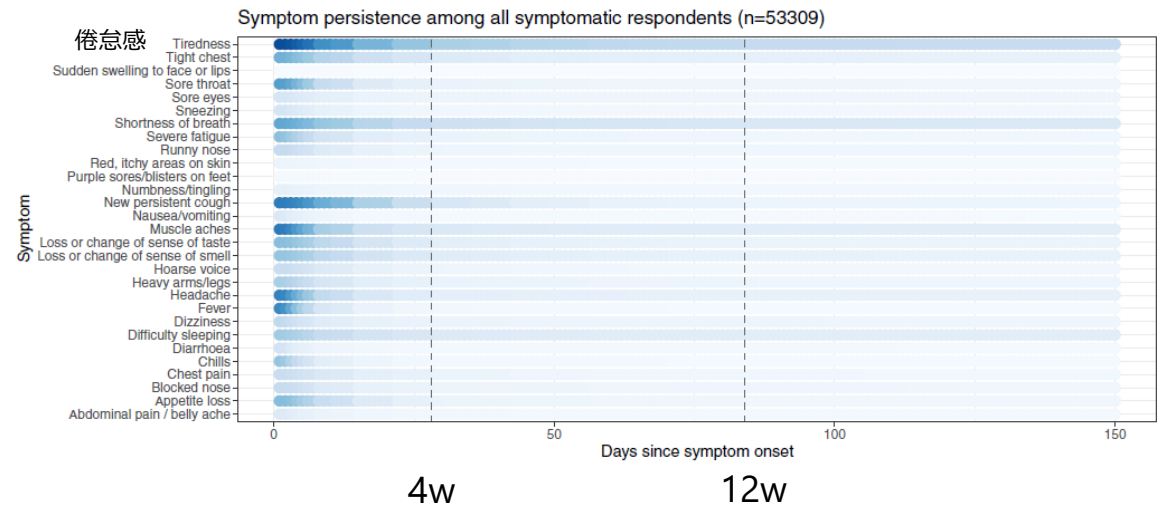
# Long COVIDの定義

- Long COVIDとは、SARS-CoV-2感染後数週間続く症状の総称であり、各機関がLong-COVIDを定義しているが、一致した定義がない
  - WHO** : 発症から3か月で少なくとも2か月続く症状で、他の病名で説明できない<sup>1)</sup>
  - CDC** : 感染後4週間以上存在するさまざまな身体的および精神的健康への影響の総称<sup>2)</sup>

- Long COVIDとして以下の定義の報告もある<sup>3)</sup>

- Long COVID**は以下の2つのステージからなる

- Post acute COVID** : 3週間以上12週間未満, 症状が続く
- Chronic COVID** : 12週間以上症状が続く

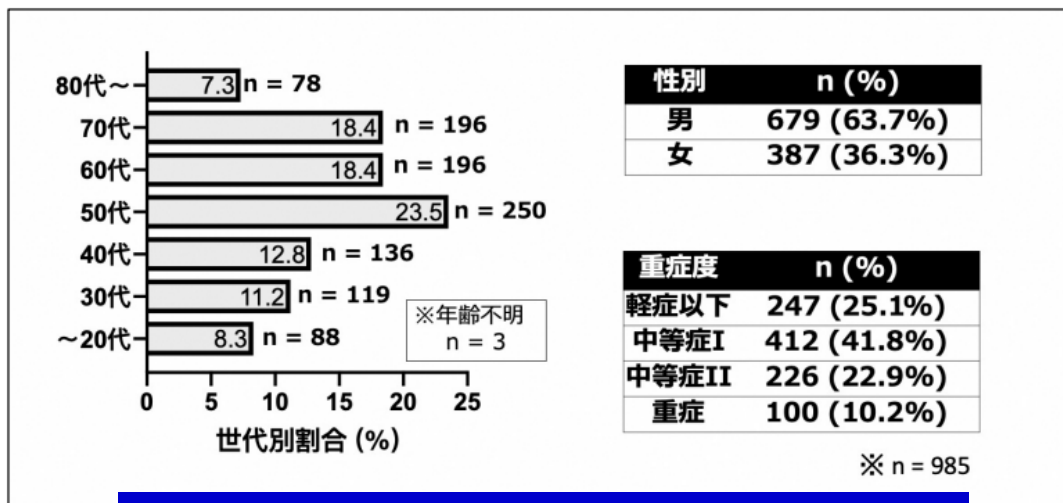


1) [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

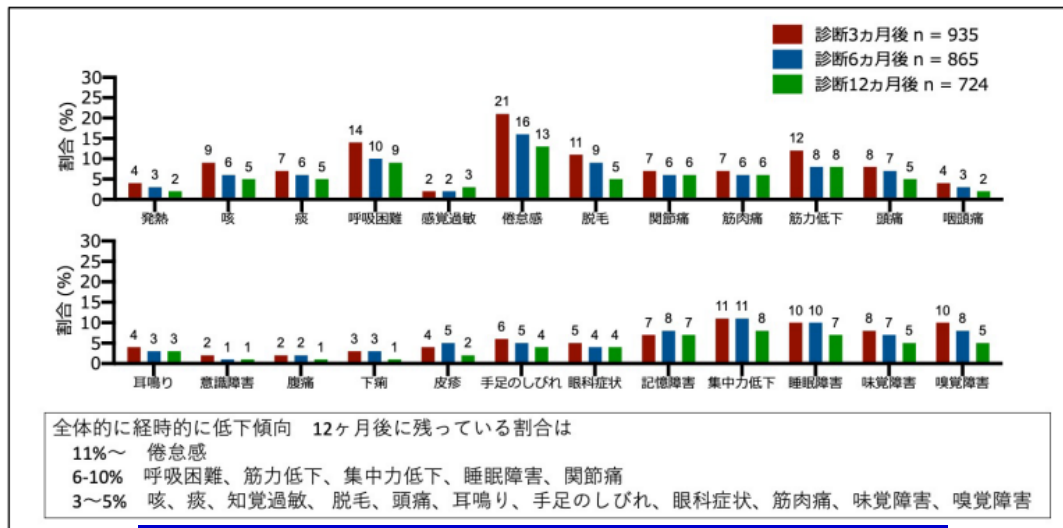
2) Long COVID or Post-COVID Conditions | CDC

3) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8056514/>

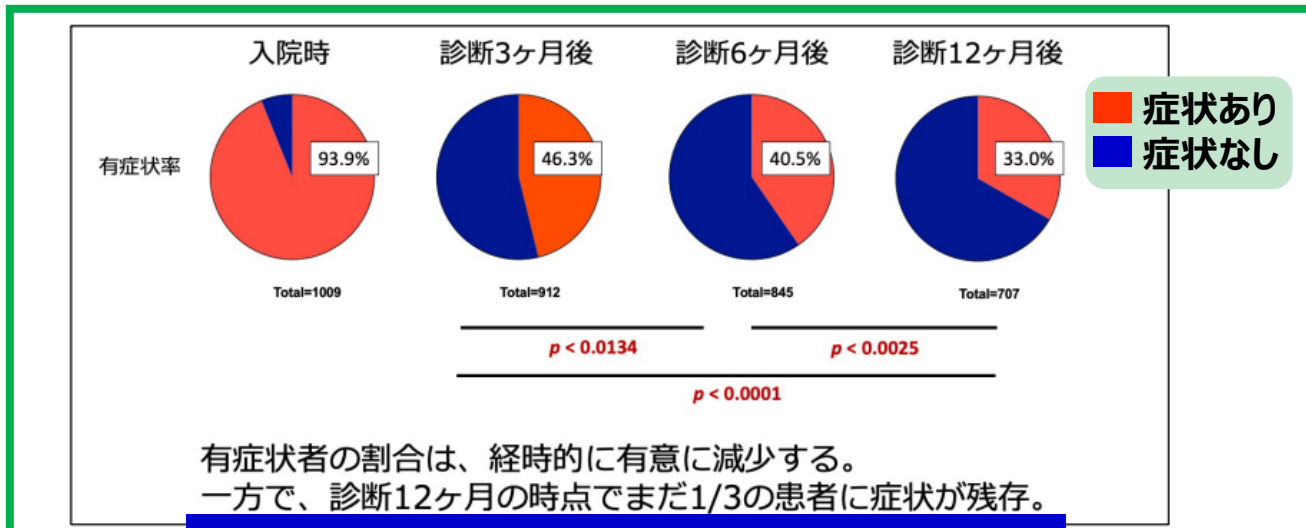
# Long COVIDに関する国内調査報告 (慶應義塾大学医学部)



## 研究対象患者 (COVID-19患者) の背景情報



## 24種の代表的な症状の割合 (経時変化)



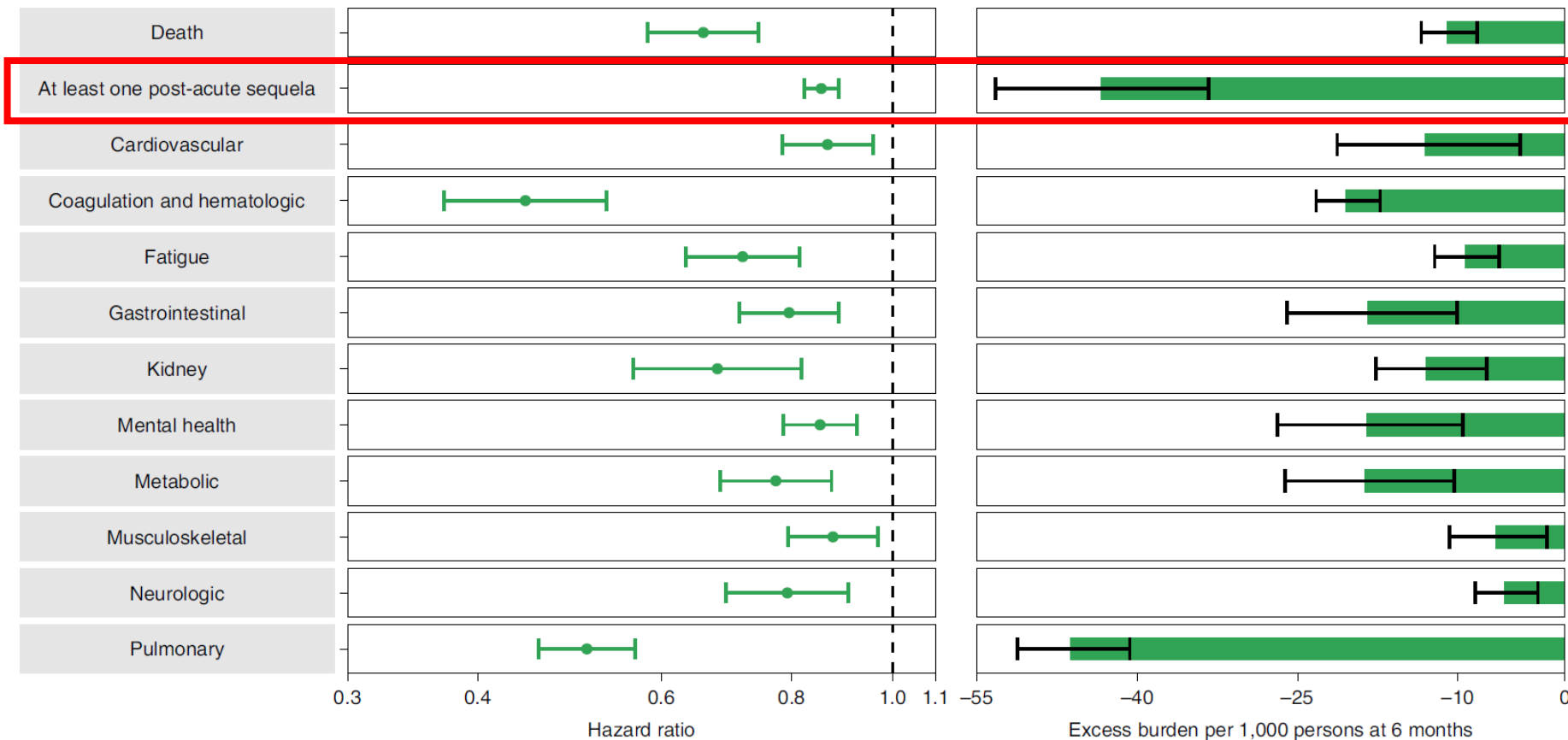
## 1つでも症状を有する患者の割合 (経時変化)

- 1,000 例規模の入院症例 (軽症~中等症含む) を対象に COVID-19罹患後症状全般に関する実態調査
- 調査した患者のうち33%の患者で、診断から12ヶ月後の時点でも罹患後症状が残存**
- 罹患後症状が1つでも存在することにより、有意に健康に関連したQOLが低下し、労働生産性の低下を感じる人が多かった



# ワクチンによるLong COVID防止効果

- 2021年1月から10月までにSARS-CoV-2陽性の確認された米国退役軍人のデータ
- ワクチン接種なしで感染した113,474人と接種後に感染した33,940人の6か月後の後遺症の頻度を比較

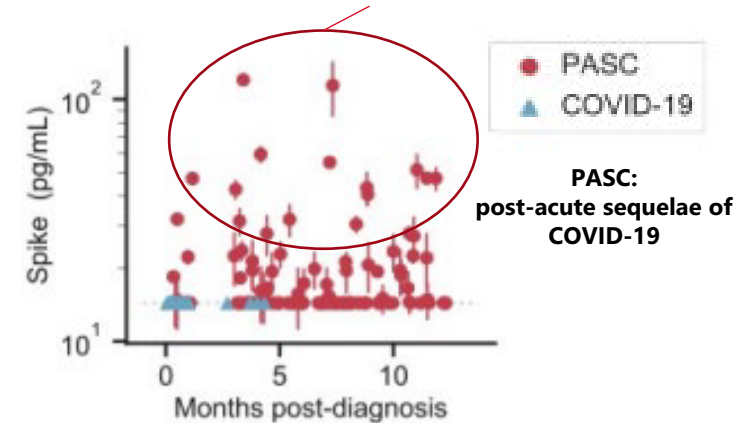


- ワクチン接種により後遺症発生率は減少するものの、その割合は15%である。

# Long COVID発症リスクに関する知見（ウイルス・3週後症状）

- 63例のCOVID-19患者から採取した血清サンプル中のSARS-CoV-2抗原とサイトカインを解析（Long COVID患者 37例、その他 26例）
- **Long COVID患者の60%でスパイクタンパク抗原を検出（ウイルス残存）**
- 組織中で持続して産生され、血中に出されるスパイクタンパク抗原が、遷延例のバイオマーカーになる可能性がある<sup>1)</sup>
- 抗ウイルス薬remdesivir投与患者でLong COVIDの発症が35%低減した<sup>2)</sup>

## スパイクタンパク抗原検出

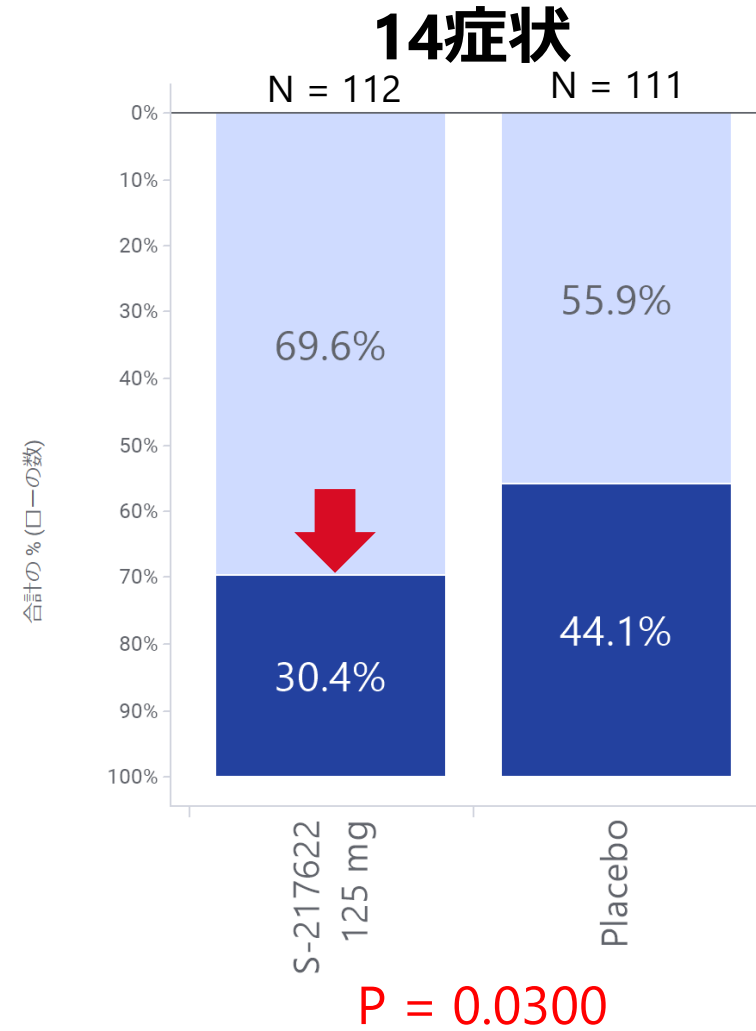
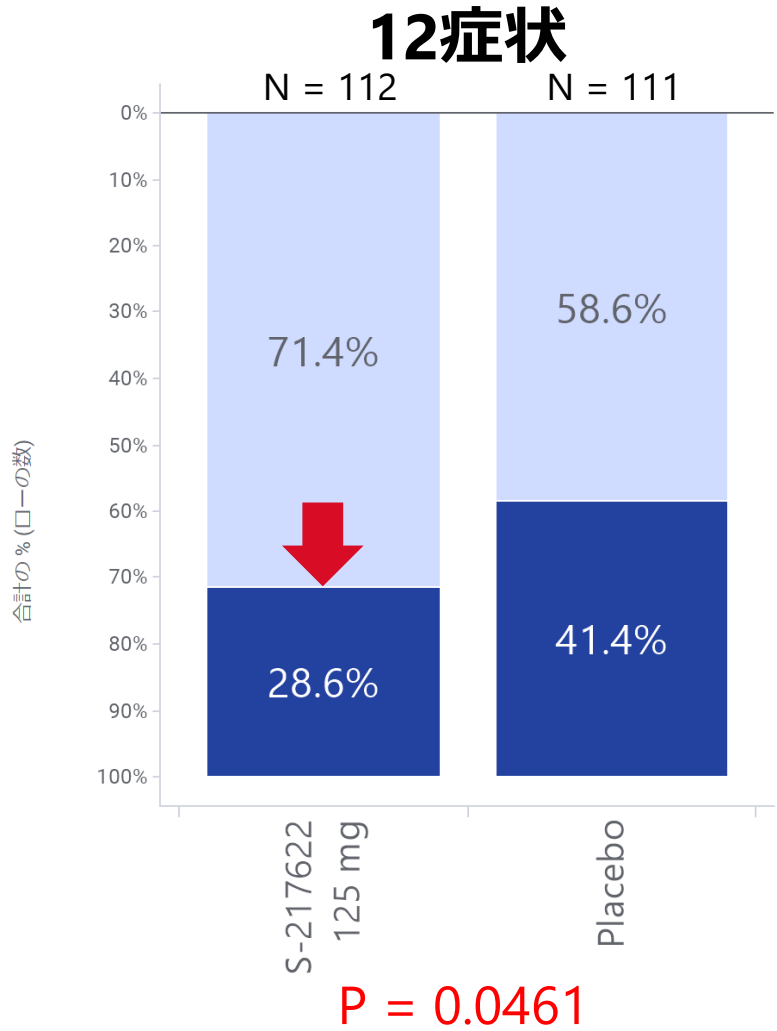


- ACTIV-2試験（軽度から中等度の外来成人COVID-19患者対象）でbamlanivimab投与543名の被験者について、**Day 22～28に症状を有した被験者のほうが、24週間後においても症状を有する確率が有意に高かった** [51% (164/320) vs. 27% (76/285);  $p < 0.0001$ ]<sup>3)</sup>
- モバイルアプリを用いた前向き調査（COVID-19陽性患者4,182人、UKなど）で3～4週目の症状がLONG COVIDにつながると報告されている<sup>4)</sup>

- **ウイルスの体内からの排除が遅れることがLong COVIDと関連する可能性がある**
- **S-217622のグローバル試験において、抗ウイルス薬投与がLong COVIDの軽減や予防に及ぼす影響について評価を行う予定である**

1) [Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae | medRxiv](#)  
2) [Risk factors and incidence of long-COVID syndrome in hospitalized patients: does remdesivir have a protective effect?](#)  
3) [POST-ACUTE SEQUELAE ACTIV-2](#)  
4) [Attributes and predictors of long COVID](#)

# S-217622 : 投与開始3週後にCOVID-19症状が消失していない被験者の割合 (Phase 2b 事後解析)



S-217622 Phase 2b Part、ITT1集団  
(事後解析)

S-217622の高い抗ウイルス活性

投与開始3週後に  
COVID-19症状が  
消失していない被験者の割合は、  
S-217622投与群で有意に低下

発症からの時間とワクチン接種の有無を層とする  
Mantel-Haenszel検定によるプラセボ群との比較

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  
14症状 : 12症状に加えて味覚異常、嗅覚異常

# S-217622の安全性について

## 125mg群：Phase 2a、Phase 2b Part (n = 161)

- 有害事象：59例、副作用：24例、重篤有害事象：0例
- 腎機能関連有害事象：0例
- アナフィラキシー：0例 ※ 発疹：2例（非重篤）
- 治験中止に至った有害事象：2例

パート	有害事象名	重症度	転帰	投与群	治験完了/中止	S-217622との因果関係
Phase 2b	発疹	MILD	回復	125mg	完了	関連あり
Phase 2b	発疹	MODERATE	回復	125mg	完了	関連なし
Phase 2b	湿疹	MILD	回復	125mg	中止	関連あり
Phase 2b	悪心	MODERATE	回復	125mg	中止	関連あり
	頭痛	MILD	回復	125mg		関連あり

- 本剤は、主に肝臓で代謝され、腎機能による影響は受けにくいと予想される
- 本剤の腎機能への影響を示唆する報告はない
- 重大な転帰に至った副作用は報告されておらず、現在実施中のPhase 3 Partでも新たな安全性の懸念はなく本剤の安全性リスクは管理可能

## まとめ

- 現在承認されている治療薬は、いずれもオミクロン流行前、かつ主にワクチン接種無しの患者を対象とした試験成績に基づき、承認されたものである
- 今後もオミクロン株や新規変異株の流行は持続するものと想定され、ワクチン接種者、既感染者を含めた臨床試験での有効性の評価が必要である
- S-217622は、オミクロン流行下、ワクチン接種ありの実臨床を反映した患者を対象に試験を実施した。以下の結果より**有効性の推定が可能**である
  - 高い抗ウイルス効果に加え、オミクロンに特徴的な呼吸器症状の改善を示した
  - FDAが推奨する症状消失までの時間の短縮傾向を示し、Long COVIDリスクの低減が期待できる
- S-217622はこれまでに**大きな安全性の懸念はなく**、広い対象患者に対して使用可能
- 今後得られるPhase 3 Partの結果でS-217622の有効性・安全性の検証が行われる