

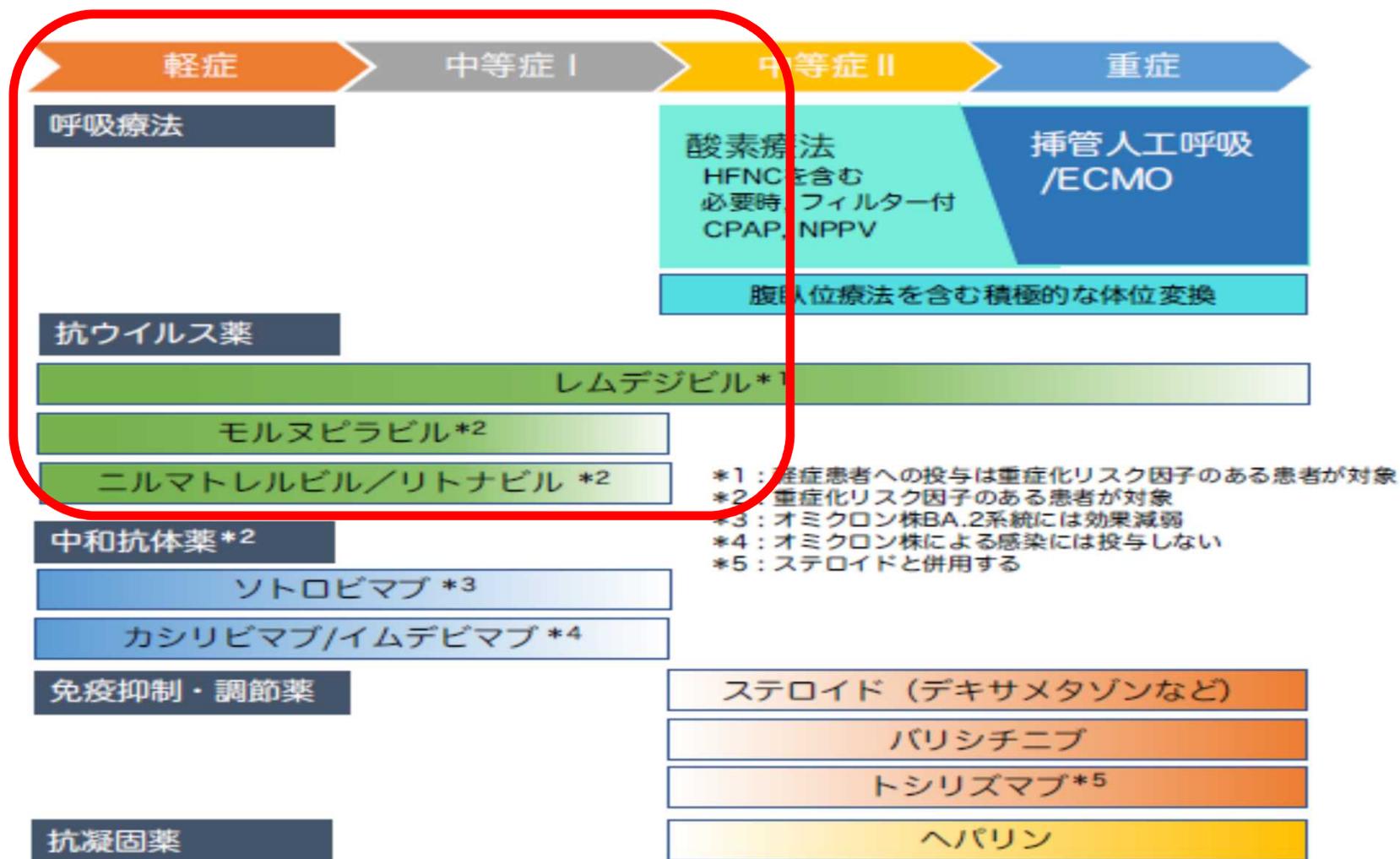
# 薬事分科会・医薬品第二部会 合同会議 資料

国立がん研究センター中央病院感染症部

岩田 敏

2022年7月20日

# 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のマネジメント



新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第7.2版

# COVID-19軽症例、中等症例に対する早期治療は重症化を防ぐ意味で重要です

- 抗ウイルス薬(試験薬 vs プラセボ)

- レムデシビル (RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬) : PINETREE

- ◆ 29日目までの入院・死亡 : 0.7% (2/279例) vs 5.3% (15/283例) → 相対リスクが 87%減少

- ◆ 注射薬

- モルヌピラビル (RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬) : MOVE-OUT

- ◆ 29日目までの入院・死亡 : 6.8% (48/709例) vs 9.7% (68/699例) → 相対リスクが 30%減少

- ◆ 経口薬

- ニルマトレルビル/リトナビル (プロテアーゼ阻害薬) : EPIC-HR

- ◆ 29日目までの入院・死亡 : 0.8% (3/389例) vs 7.0% (27/385例) → 相対リスクが 89%減少

- ◆ 経口薬

オミクロン株出現以前のデータ  
ワクチン既接種者を含みます

- 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第7.2版より作成
- [Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients | NEJM](#)

# SARS-CoV-2流行株と経口抗ウイルス薬開発時期

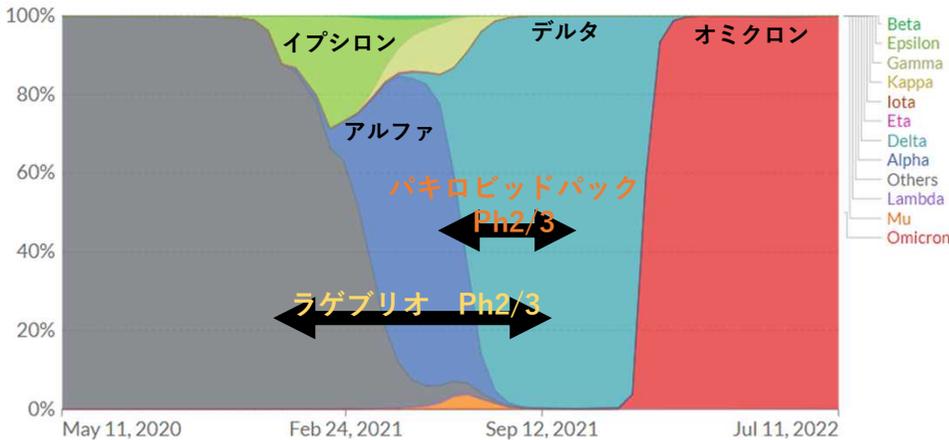
## SARS-CoV-2 variants in analyzed sequences, United States

The number of analyzed sequences in the preceding two weeks that correspond to each variant group. This number may not reflect the complete breakdown of cases since only a fraction of all cases are sequenced.

Our World in Data

米国

Change country Relative



Source: GISAID, via CoVariants.org - Last updated 18 July 2022  
 Note: Recently-discovered or actively-monitored variants may be overrepresented, as suspected cases of these variants are likely to be sequenced preferentially or faster than other cases.

May 11, 2020 Jul 11, 2022

ラゲブリオ  
 パキロビッドパック

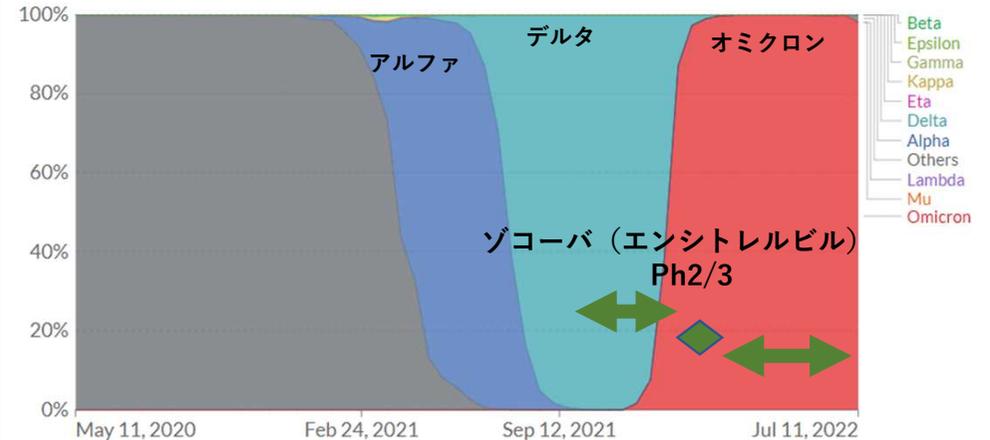
## SARS-CoV-2 variants in analyzed sequences, Japan

The number of analyzed sequences in the preceding two weeks that correspond to each variant group. This number may not reflect the complete breakdown of cases since only a fraction of all cases are sequenced.

Our World in Data

日本

Change country Relative



Source: GISAID, via CoVariants.org - Last updated 18 July 2022  
 Note: Recently-discovered or actively-monitored variants may be overrepresented, as suspected cases of these variants are likely to be sequenced preferentially or faster than other cases.

May 11, 2020 Jul 11, 2022

2021年12月 特例承認  
 2022年2月 特例承認

[Our World in Data](https://ourworldindata.org/coronavirus-covid-19-cases)  
 Coronavirus (COVID-19) Cases

# エンシトレルビルの有効性

- 抗ウイルス効果
- 臨床効果

# エンシトレビルの抗ウイルス効果（非臨床）

- S-217622（エンシトレビル）は、パンデミックの現在の波の原因であるオミクロン株を含む、SARS-CoV-2 変異体に対して同様の抗ウイルス活性を示した。

**Table S3.** EC<sub>50</sub> values of S-217622 and remdesivir on cytopathic effects in SARS-CoV-2 infect VeroE6/TMPRSS2 cells. \*standard deviation. The mean and SD were calculated from three independent experiments.

Discovery of S-217622, a Noncovalent Oral SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitor Clinical Candidate for Treating COVID-19, *J. Med. Chem.* 2022, 65, 6499 – 6512, Yuto Unoh et al.

Strains	Pango Lineage	EC <sub>50</sub> (μM)			
		S-217622		Remdesivir	
		Mean	SD*	Mean	SD*
hCoV-19/Japan/TY/WK-521/2020	A	0.37	0.06	1.9	0.14
hCoV-19/Japan/QK002/2020	B.1.1.7	0.33	0.05	0.87	0.03
hCoV-19/Japan/QHN001/2020	B.1.1.7	0.31	0.07	0.97	0.14
hCoV-19/Japan/QHN002/2020	B.1.1.7	0.46	0.04	0.99	0.18
hCoV-19/Japan/TY7-501/2021	P.1	0.50	0.05	2.1	0.4
hCoV-19/Japan/TY7-503/2021	P.1	0.43	0.00	1.0	0.2
hCoV-19/Japan/TY8-612/2021	B.1.351	0.40	0.05	1.2	0.3
hCoV-19/Japan/TY11-927-P1/2021	B.1.617.2	0.41	0.01	1.6	0.2
hCoV-19/Japan/TY38-873/2021	B.1.1.529	0.29	0.05	1.1	0.3

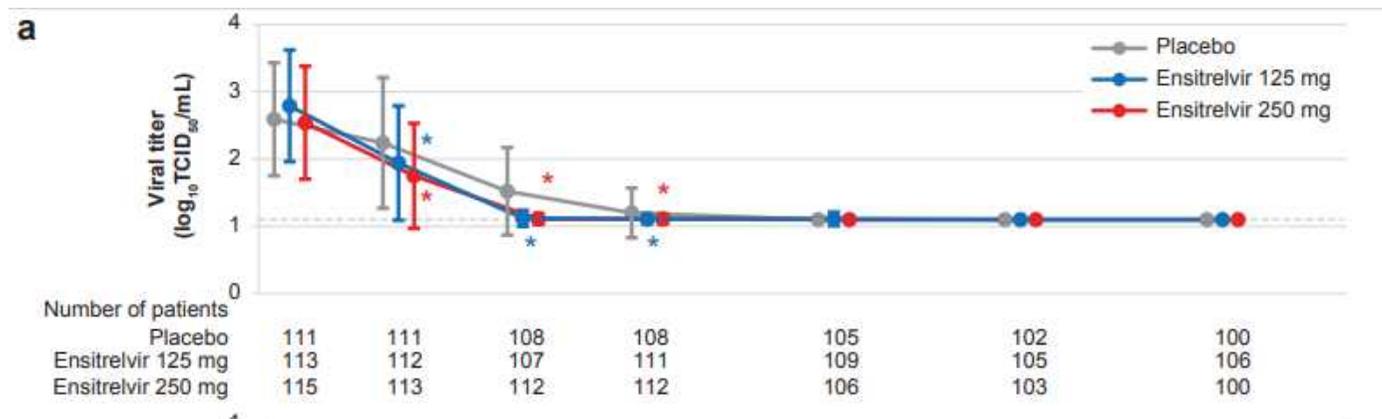
- ハムスターモデルを用いた検証の結果、抗ウイルス薬のS-217622（エンシトレビル）は、オミクロン/BA.1、BA.2変異株に対して有効であった。  
Therapeutic efficacy of monoclonal antibodies and antivirals against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 in Syrian hamsters. *Nature Microbiology*, Ryuta Uraki et al.  
 Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2, *Nature*, Ryuta Uraki et al.
- 塩野義製薬（株）は、これまでに検出された変異株と同様にオミクロン株の亜種（BA.4系統およびBA.5系統）に対する高い抗ウイルス活性を有することを非臨床試験において確認したとプレスリリースしている。

[新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬S-217622のオミクロン株の亜種（BA.4系統およびBA.5系統）に対するin vitro活性について | シオノギ製薬（塩野義製薬）\(shionogi.com\)](https://www.shionogi.com/jp/press/2022/04/20220427_01)

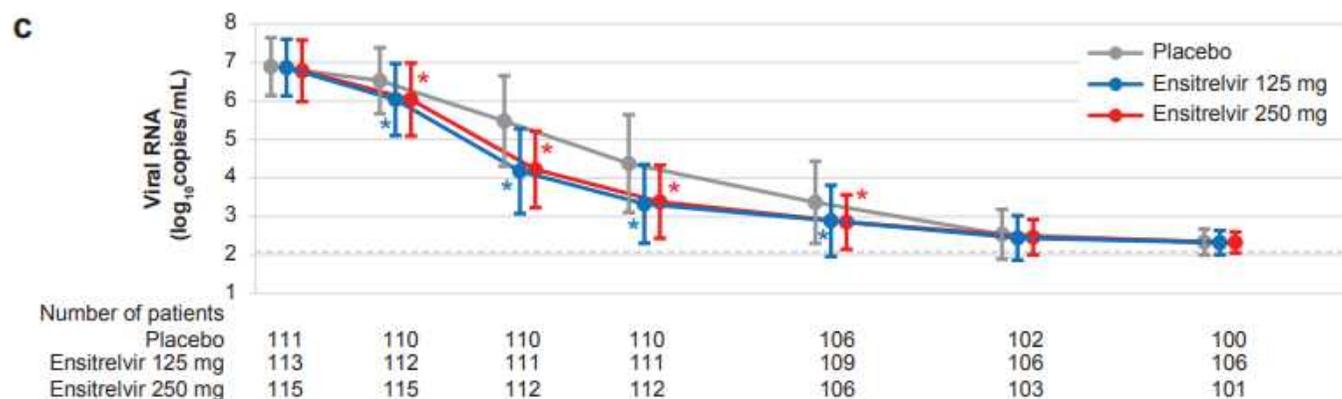
社会的に問題となっているオミクロン変異株（BA.4、BA.5）を含め、幅広いSARS-CoV-2株に対して活性を示す。

# エンシトレルビル抗ウイルス効果 (Phase2b)

ウイルス力価の推移



ウイルスRNA量の推移

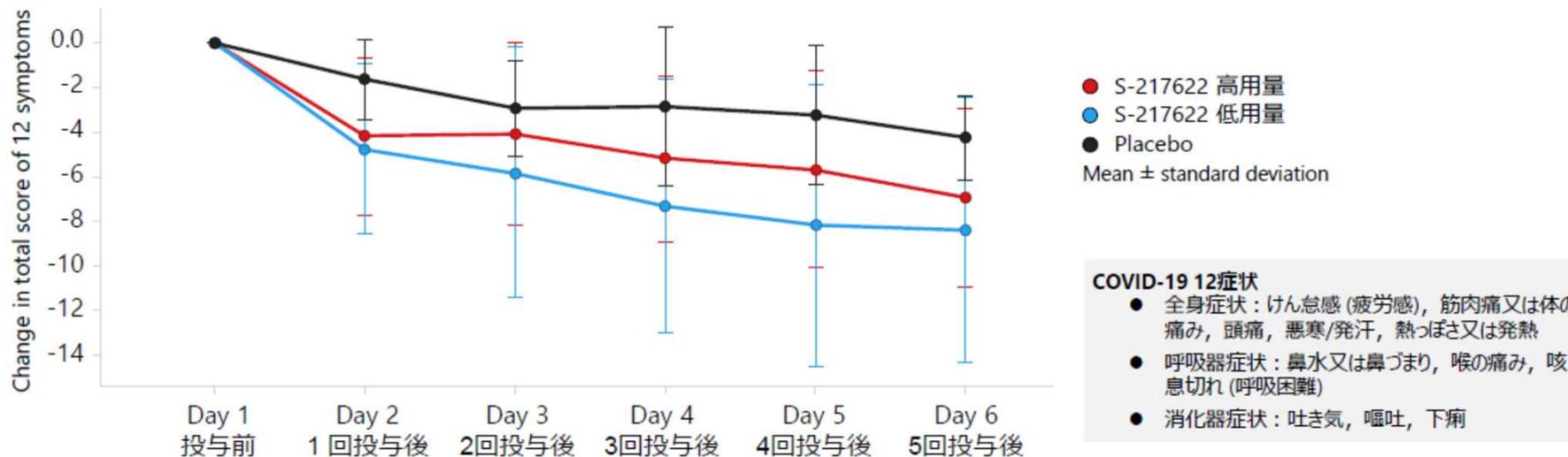


オミクロン株流行下において、プラセボ群に対して速やかなウイルス力価及びウイルスRNA量の減少を確認

[48072757 \(medrxiv.org\)](https://doi.org/10.1101/2022.07.27.48072757)

# エンシトレルビルの臨床効果 (Phase 2a)

COVID-19症状スコア (12症状トータル) のベースラインからの変化量



- **COVID-19に特徴的な臨床症状の改善傾向を確認**
- **今後症例を増やしてさらなる検討を実施**

オミクロン株出現前に実施したPhase 2a試験ではCOVID-19の12症状の改善傾向が認められた。

[塩野義製薬ウェブサイト](#)

# エンシトレルビル<sup>®</sup>の臨床効果 (Phase 2b)

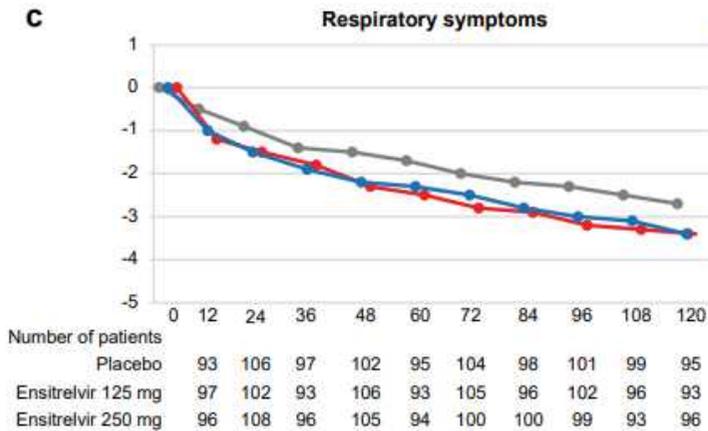
症状改善に関する主要評価項目\*について、プラセボ群と比較していずれの本薬群でも統計学的な有意差は認められず、Phase 2bの主要目的は達成されなかった

\* 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**

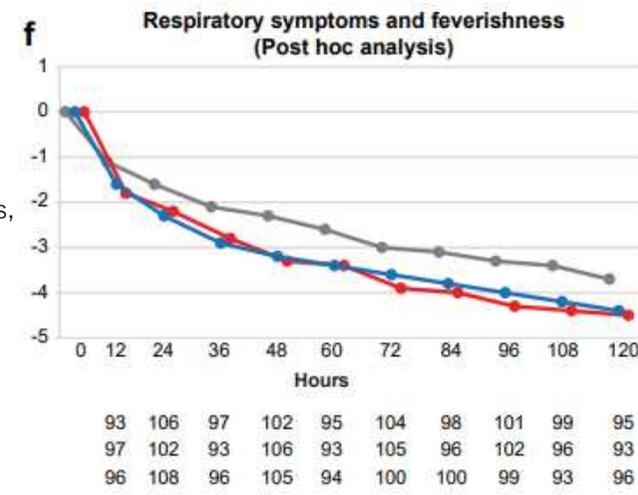
**呼吸器症状**：鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、息切れ(呼吸困難)

消化器症状：吐き気、嘔吐、下痢



The time-weighted average change from baseline up to 120 hours

125 mg 175 and 250 mg groups, P=0.0153 and 0.0033, respectively



The time-weighted average change from baseline up to 120 hours

125 mg and 250 mg groups, P=0.0164 and 0.0039, respectively.

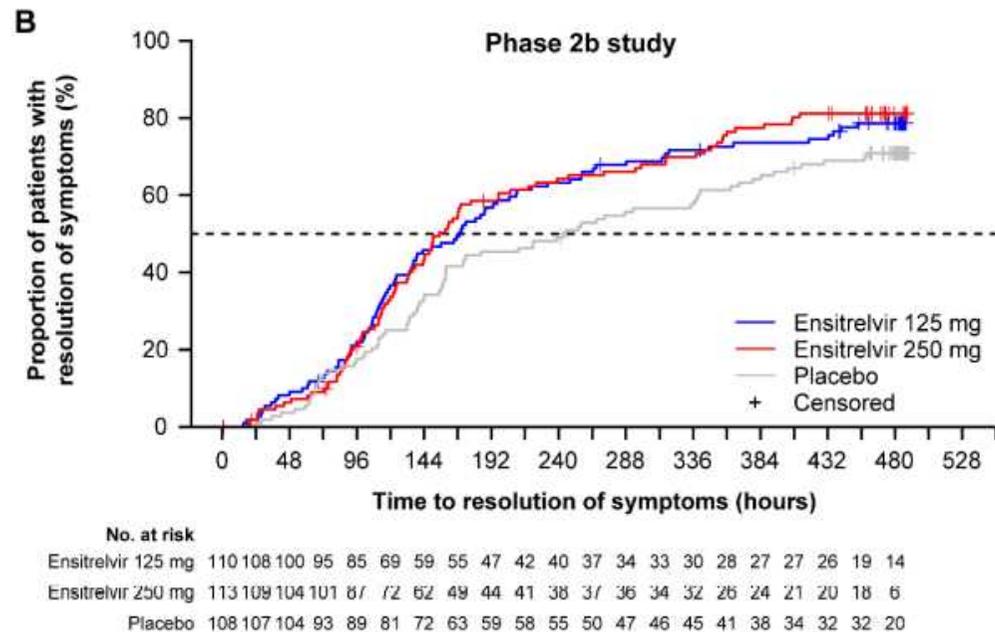
● Placebo    ● Ensitrelvir 125 mg    ● Ensitrelvir 250 mg

オミクロン株に特徴的な呼吸器症状・発熱症状合計スコアで有意に改善した。

[48072757 \(medrxiv.org\)](https://doi.org/10.1101/2022.04.28.48072757)

# エンシトレルビルの臨床効果 (Phase 2b)

COVID-19の12症状が消失するまでの時間

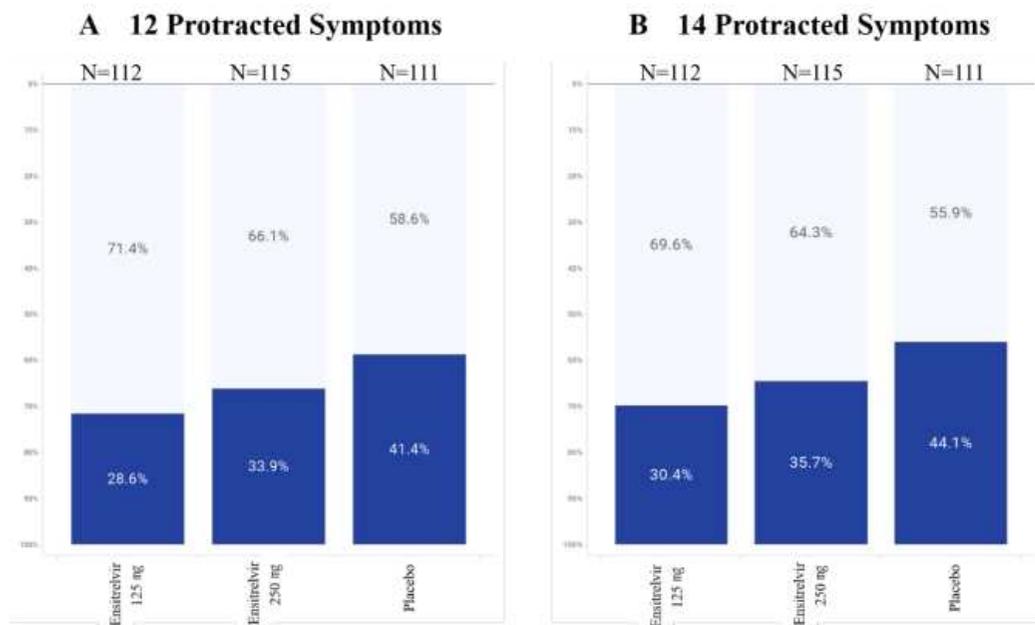


エンシトレルビル 125 mg群で、COVID-19 12症状の快復までの時間の中央値 (95%CI) が、プラセボ群と比較して、短い傾向が見られた。エンシトレルビル 250 mg群で、プラセボ群と比較して、統計的に有意な差が見られた。(プラセボ群：243.4 [159.5、338.4]時間、エンシトレルビル 125 mg群：169.4[133.5、204.8]時間、P = 0.09、エンシトレルビル 250 mg群：154.7 [135.6、96.9]時間、P = 0.04)

# エンシトレルビルの臨床効果 (Phase 2b)

投与開始3週後に症状が消失していない被験者の割合

**FIGURE 3.** Proportion of participants without resolution of COVID-19 symptoms 3 weeks after administration in the phase 2b study; 12 protracted symptoms [A], 14 protracted symptoms [B]



mg, milligrams.

- 投与3週間後にエンシトレルビル125mg群、250mg群でCOVID-19の12症状が消失していない被験者の割合は、プラセボ群よりも低かった。  
(エンシトレルビル125 mg群、P = 0.0461; エンシトレルビル 250 mg群、P = 0.2635; 図3A)
- COVID-19 14症状でも同様の結果が見られた。  
(エンシトレルビル125 mg群、P = 0.0300; エンシトレルビル250 mg群、P = 0.2025; 図3B)



エンシトレルビルによる治療がLONG-COVIDの発症リスクを低下させる可能性があることを示唆している。

# エンシトレルビルの安全性 (Phase 2b)

## Safety

	S-217622 125 mg (n=140) n (%)	S-217622 250 mg (n=140) n (%)	Placebo (n=141) n (%)
<b>Number of participants with any TEAEs</b>	48 (34.3)	60 (42.9)	44 (31.2)
<b>TEAE reported in ≥2% of patients in any group</b>			
Dyslipidemia	0	3 (2.1)	0
Headache	3 (2.1)	3 (2.1)	0
Diarrhea	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)
Abdominal pain (upper)	0	0	4 (2.8)
Rash	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)
Back pain	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
High-density lipoprotein cholesterol decreased	31 (22.1)	40 (28.6)	5 (3.5)
Blood triglycerides increased	1 (0.7)	9 (6.4)	1 (0.7)
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	4 (2.8)
<b>Subjects with any Treatment-related TEAE</b>	19 (13.6)	31 (22.1)	7 (5.0)
<b>Treatment-related TEAE reported in ≥5% of patients in any group</b>			
High-density lipoprotein cholesterol decreased	13 (9.3)	22 (15.7)	0

[ECCMID Ph2b presentation final2.1.pdf \(shionogi.com\)](#)

Lisbon, Portugal  
23–26 April 2022

EUROPEAN CONGRESS OF  
CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES

2nd **ECCMID**

# エンシトレルビルに対する 参考人としての見解

- 良好な抗ウイルス効果が示されている。
- Phase 2bパートで、Phase 2aパートの結果から設定した症状改善に関する主要評価項目において、統計的な有意差を示すことはできなかったが、オミクロン株に特徴的な呼吸器症状・発熱症状合計スコアで有意に改善した。



臨床試験に関して、事前に規定したエンドポイントで有効性を評価すべきであるが、変わりゆくCOVID-19という疾患において、临床上で現在あるデータを基にエンシトレルビルの有効性は推定可能と考える。



- COVID-19をコントロールしていくためには、ワクチン接種、抗ウイルス薬等による早期治療、感染防止対策の3本柱が重要であるが、治療薬に関しては外来で処方可能な抗ウイルス薬の十分な供給が、臨床現場の喫緊の課題となっている。
- 現在の流行状況を考慮した場合、本薬を早期に承認することが、COVID-19治療薬の安定供給・治療の選択肢拡大のために必要である。
- 安全性に関しては、Phase 2aパート及びPhase 2bパートにおいて、临床上大きな問題は見られていない。