



塩野義製薬株式会社

CROI 2023 フォローアップミーティング

2023 年 2 月 22 日

京川：塩野義製薬・広報部長の京川です。本日はご多忙の所、ご参加いただき誠にありがとうございます。ただいまより『塩野義製薬株式会社 CROI 2023 フォローアップミーティング』を開催いたします。

まずは、本日の登壇者をご紹介します。上席執行役員、R&D 管掌のジョン・ケラーです。執行役員 医薬開発本部長の上原 健城（うえはら たけき）です。上原は、現地シアトルからの参加になります。

本日の流れとしましては、CROI でのプレゼンの概要について上原からご説明させていただいた後に、質疑応答のお時間を取らせていただきます。終了時刻は9時を予定しております。

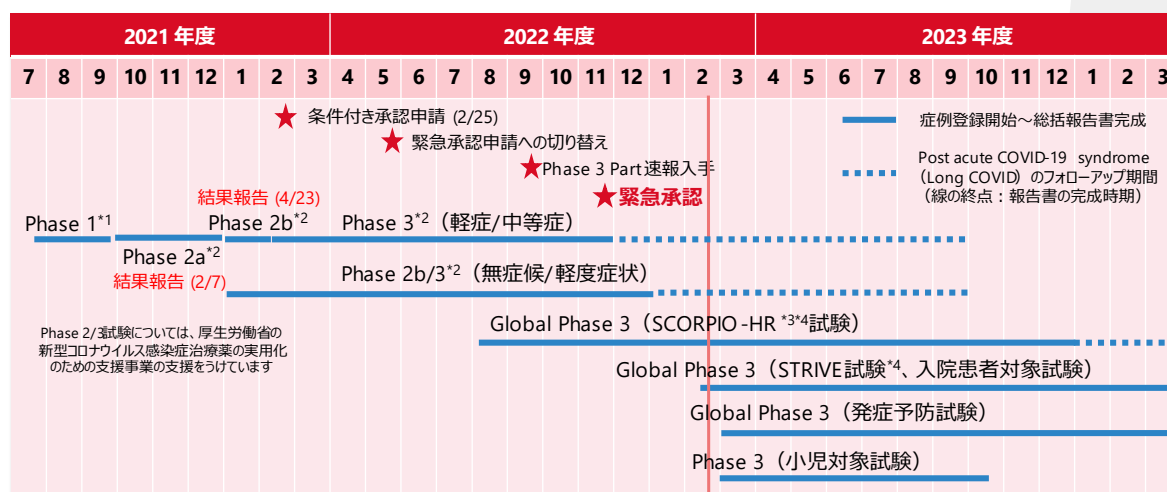
それでは、始めさせていただきます。上原さんお願いします。

本日のアジェンダ

- **ゾコーバ®（エンシトレビル）の進捗サマリーおよび今後のエビデンス集積**
- **Phase 2/3 試験 Phase 3 part結果**
 - ✓ 試験概要
 - ✓ 患者背景
 - ✓ 主要評価項目（臨床症状改善効果）
 - ✓ 主要な副次評価項目（抗ウイルス効果）
 - ✓ 探索評価（Long COVID発現リスク）
 - ✓ 試験結果のまとめ

上原：上原でございます。本日はゾコーバの開発進捗のサマリー、そのエビデンス集積として全体像についてお話させて頂いた上で、本日 CROI 米国シアトルで発表させて頂きました Phase 2/3 試験の Phase 3 part の結果について概要をお話しさせて頂きたいと思います。

ゾコーバ®：進捗サマリー



2023年2月22日時点

^{*1} [jRCT2031210202](#)、^{*2} [jRCT2031210350](#)、^{*3} [NCT05305547](#)、^{*4} [NCT05605093](#)



こちらの進捗サマリーにつきましてはいろいろな場で毎度お話しさせて頂いておりますが、前回の決算のタイミングからのアップデートといたしましては、こちらの Global Phase 3 試験 STRIVE 試験、下から3つ目の試験は無事 First Patient In を達成することができ、正式に登録が開始しているという状況でございます。また発症予防と小児対象試験につきましても順調に試験を始めるべくプロトコルをブラッシュアップしている段階でございます。

直近のアップデート

- ・ 日本：新型コロナの感染症法上の位置付けについて2023年5月8日より、現在の2類感染症相当から5類感染症に変更される見込み
- ・ 米国：2023年5月11日に国家非常事態宣言が解除される予定
 - 一方で、オミクロン亜種に対する有効性の低下から、COVID-19に対するすべての抗体薬の緊急使用許可 (EUA) が取消
- ・ ゾコーバ®：グローバルPhase 3試験「STRIVE」の開始 (2023年2月15日公表)
 - 「STRIVE」はアメリカ国立衛生研究所 (NIH) の構成機関である国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) が主導する官民パートナーシッププログラム「ACTIV」より派生した新しい国際臨床研究プログラムであり、同機関からの資金援助によって実施
 - 入院患者を対象に全世界で1,500人の患者が登録され、2024年初頭の完了を予定

直近のアップデートでございますけれども、まず日本の皆さまはご存じの通り、新型コロナウイルス感染症の法律上の位置付けが5月8日より2類から5類に変更される見込みであるという状況になっています。また米国におきましても、5月11日にもしかしたら国家非常事態宣言が解除されるかもしれないというニュースが回っているかと思えます。そうした中で懸念する内容といたしましては、これまで色々なモノクローナル抗体、中和抗体薬が機能して参りましたが、どんどんスパイクプロテインが変わってくるということで今流行しているオミクロン亜型には有効性が低下しているということから、今緊急使用可で使える抗体薬は全て取り消されているという状況です。そうした中で重症患者さんでもゾコーバを使って頂けるかもしれないということでSTRIVE試験を実施させて頂いているということもございます。NIHとの協力、NIAIDとのプラットフォーム試験であるSTRIVE、の下で全世界で1,500人の患者さんを登録させて頂いて、重症・入院患者さんでも薬剤の治療効果を確認するというアクティビティが開始されました。そうした中で新たな作用機序を持つ薬剤で経口剤という形で抗ウイルス効果を示す薬剤を色々な患者さんに使っていききたいというアンメットニーズは大きく感じているところでございます。

ゾコーバ®：変異株に対する抗ウイルス効果

2022年度 第3四半期
決算説明会資料の再掲
(一部改編)

VeroE6T細胞を用いたin vitro評価*

ウイルス株	従来株	アルファ株	ベータ株	ガンマ株	デルタ株	オミクロン株								
						BA.1	BA.1.1	BA.2	BA.2.75	BA.4	BA.5	BQ.1.1	XBB.1	XE
EC ₅₀ (μ M)	0.37	0.46	0.40	0.50	0.41	0.29	0.36	0.52	0.30	0.22	0.40	0.48	0.33	0.44

- ・ ゾコーバ®は過去に流行した株から直近のオミクロン変異株 (BQ.1.1, XBB.1) を含め、幅広い株に対して活性を示す
- ・ ゾコーバ®はオミクロン変異株 (XBB.1.5) に対してもin vitroで活性を示すことが報告された**
- ・ 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)

こうした中で、いつもお話しさせて頂いておりますが、アップデートもでございます。下から二つ目の行でございます。オミクロン変異株のXBB1.5、こちら今流行している株でございますけれどもこちらはin vitroで活性を示すということがThe Lancet Infectious Diseaseの非常に最近の論文なんですけど河岡先生のところで実験された論文でデータが掲載されておまして、弊社でもまだ未確認だったのですが、先生のラボでXBB1.5に対しエンシトレルビルが活性を示すということをご

報告頂いたということでございます。ですので、まだまだ活性を有する抗ウイルス薬であるということは確認できているということでございます。

ゾコーバ®：現状と今後のプランの全体像

2022年度 第3四半期
決算説明会資料の再掲
(一部改編)

新たな変異株の出現により、抗ウイルス薬へのニーズは残り続ける
COVID-19との共存に向け、様々なエビデンスを集積



6

* Post Exposure Prophylaxis Study

SHIONOGI

まだ社会が緊急事態という中から、徐々に通常の平時に戻りつつある中で、抗ウイルス薬に期待する役割も徐々に変わってくるのではないかと考えています。実際に弊社で実施したアジアでのPhase 2/3 試験はリアルワールドでワクチンを接種しておられて、オミクロン株に感染された患者さんに対して服薬頂くことで抗ウイルス効果を発揮する。そして症状を改善させる。そしてさらには弊社でも是非とりたいということで計画させて頂きました Long COVID、罹患後症状の有無についてフォローアップで継続評価させて頂いておりました。こちらのデータの間中間成績がまとまりましたので、その結果について本日 CROI で発表させて頂いたという状況でございます。

Phase 2/3 試験 Phase 3 part の概要

・試験目的

- 重症化リスク因子やワクチン接種の有無によらない12歳～69歳の軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者にエンシトレルビルを5日間反復経口投与したときの有効性と安全性を評価する

・試験デザイン

- オミクロン株流行期である2022年2月から7月に日本、韓国、ベトナムで実施した多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験



・主な評価項目

- 主要評価項目：オミクロン株に特徴的な5症状の消失*までの時間
- 主要な副次評価項目：抗ウイルス効果（RNA量、ウイルス力価）
 - ✓ ウイルス力価：検体中に含まれる感染力のあるウイルス（生存ウイルス）の量
 - ✓ ウイルスRNA量：検体中に含まれるウイルスRNA（死滅ウイルスゲノムの断片を含む）の量
- 安全性（28日時点まで）
- 探索評価項目：Long COVID発現リスク（PASC調査票、今回の結果は169日時点まで）

7

* 発症前の状態に戻るまでの時間、試験プロトコルでは「回復」までの時間と規定



では、ここからCROIで発表させて頂いたスライドを少し改編したものを話させていただきます。当然のことながら、英語のプレゼンになりますので、本日は日本の皆様が多いということで日本語訳したスライドを準備させて頂きました。ご参考までに、バックアップ資料には実際に学会発表で使用了英語版の資料もありますので、必要に応じてそちらもご参照頂ければと思います。

Phase 2/3 試験 Phase 3 part の概要でございます。ご承知の通り、重症化リスク因子やワクチン接種の有無にかかわらず登録させて頂いた患者さんに対して、5日間投与後の有効性と安全性を評価させて頂きました。治療期の後に、Day 21 までの COVID-19 症状の追跡評価、そして安全性は Day 28 まで評価。きわめてスタンダードな急性感染症でのフォローアップの期間ですけれども、今回ピンク色部分で、プロトコルの中でも計画させて頂いておりました探索期を延長して、Day 85、3 ヶ月ですね。そして Day 169、こちらが6 ヶ月時点。そしてもう一つ1年後の Day 337 時点もありますが、まだ1年経っておりませんのでデータは得られておりません。従いまして今回発表させて頂いたのが真ん中までの Day169 までのデータでございます。今回主な評価項目として、主要評価、主要な副次評価として抗ウイルス効果そして安全性と最後に探索評価として Long COVID 発現リスクを評価させて頂きました。

登録症例の主な患者背景

※試験結果は、エンシトレルビルの国内緊急承認用量125 mgのみ記載
(250 mgにおける結果はAppendix参照)

ITT集団における背景情報

	発症から割付けまでの時間：72時間未満		発症から割付けまでの時間：120時間以内	
	125 mg N = 347	プラセボ群 N = 343	125 mg N = 603	プラセボ群 N = 600
性別、男性 (%)	55.6%	50.7%	52.7%	51.8%
年齢の平均値	35.7歳	34.7歳	35.9歳	35.3歳
ワクチン接種率	92.8%	91.8%	93.2%	92.2%
ベースライン ウイルスRNA量 (log ₁₀ copies/mL)	6.976	6.933	6.825	6.770
人種、アジア人 (%)	99.4%	99.4%	99.7%	99.7%
オミクロン株感染割合* (%)	89.6%	88.0%	89.7%	89.0%

ITT集団：各治験薬群に無作為に割付けられ、かつ SARS-CoV-2の感染が確認された全被験者
無作化例1,821例から、ベースラインでPCR陰性の症例23例を除く1,798例

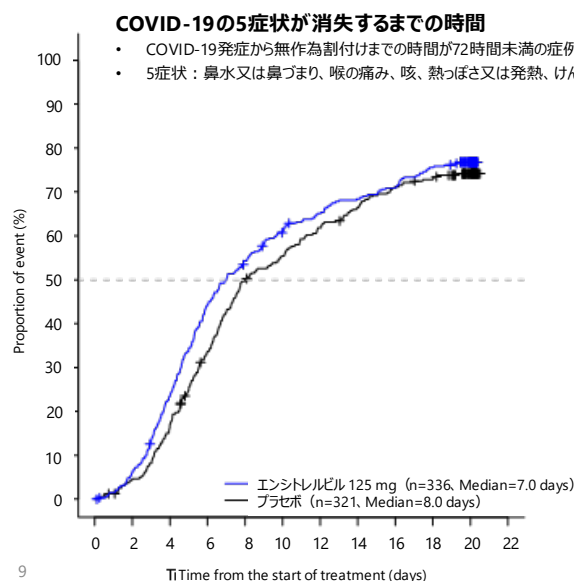
8

* BA.2 が約70%であり、その他BA.1、BA.1.1.529、BA.4、BA.5、BA.2.12.1も含まれる  SHIONOGI

こちらが患者背景になり、あらためてCROIの間でもお話をさせて頂きました。ワクチン接種の有無によらないので、ほぼすべて、表の真ん中の赤字部分になりますが90%以上の方がワクチンを接種されていました。そしてアジア人が大半の試験でございまして実際に全て患者さんで採取したウイルスをスパイクシーケンスさせて頂きました。こちらの結果も完了致しまして、おおよそ90%がオミクロン株に感染していました。ちなみに残りの10%ですが、こちら測定不能と言いましょうか、オミクロンも色々変わりハイブリットのようなものもございしますので、明確にオミクロンと判定されないという結果ですけれども。おそらく、これ昨年の2月から7月までの登録ですので、基本的には全てオミクロンであるという風に考えております。BA.1、BA.2、BA.4、BA.5あるいはさらなる亜型というのがほとんどの感染患者であったということです。ちなみに学会発表では高用量、低用量二つのデータをすべてお示しさせて頂きましたが、こちらでは国内緊急承認用量の低用量のみのデータを抜粋してお話させて頂きます。

主要評価項目： COVID-19の5症状が消失するまでの時間

2022年度 R&D Day
資料の再掲
(一部改編)



発症から割付けまでの時間 :72時間未満		125 mg N = 347	プラセボ群 N = 343
Median [95% CI]		167.9 [145.0, 197.6]	192.2 [174.5, 238.3]
Difference in median vs. placebo [95% CI]		-24.3 [-78.7, 11.7]	---
Stratified Peto-Prentice's generalized Wilcoxon test vs. placebo [a]	両側P値	0.0407	---

CI = Confidence Interval
Peto-Prentice's generalized Wilcoxon testは症状消失曲線全体に差があるかを検定する手法であり、初期の症状消失を重く評価するという特徴を持つ。この検定結果は中央値に対する有意差の有無とは必ずしも対応しない。
[a] Adjusted by the following stratum (SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No])

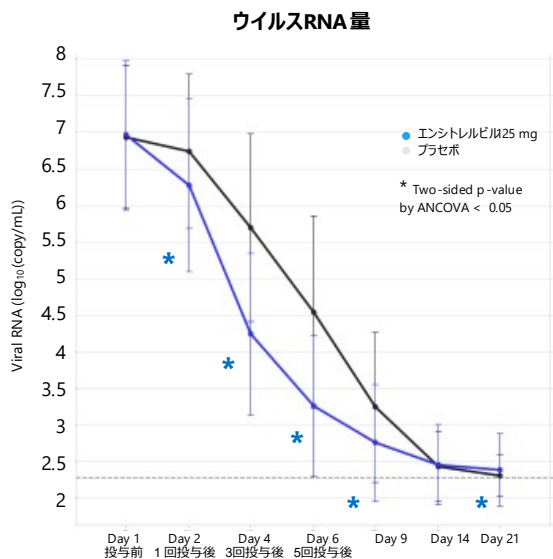
オミクロン株に特徴的なCOVID-19の5症状が消失するまでの時間（発症前の状態に戻るまでの時間）をプラセボに対して有意に短縮（主要評価項目を達成）



こちらは主要評価項目の結果でございます。繰り返しになりますが、5 症状が消失するまでの時間ということで、プラセボに対し 1 日、8 日間だったものが 7 日間になるということで、早く症状を快復させるという結果が認められたという結果でございます。

主要な副次評価項目①：ウイルス RNA 量の変化量

2022年度 R&D Day
資料の再掲
(一部改編)



Day 4（3回投与後）におけるウイルス RNA 量の変化量

発症から割付けまでの時間 :72時間未満		125 mg N = 347	プラセボ群 N = 343
Mean (SD)		-2.737 (1.085)	-1.235 (1.528)
ANCOVA vs. placebo [a]	LS mean (SE)	-2.48 (0.08)	-1.01 (0.08)
	Difference in LS mean (SE) [95% CI]	-1.47 (0.08) [-1.63, -1.31]	---
	両側P値	<0.0001	---

UNIT: log₁₀ copies/mL
ANCOVA = Analysis of Covariance; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error; LS = Least Squares; CI = Confidence Interval
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 log₁₀ copies/mL.
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 log₁₀ copies/mL, respectively.
[a] Covariate: SARS-CoV-2 viral RNA at baseline, SARS-CoV-2 vaccination history [Yes or No]

エンシトレビル 125 mg 群は Day 4（3回投与後）において、投与前と比較してウイルス RNA 量を 300 分の 1 に低下（プラセボは 10 分の 1 に低下）

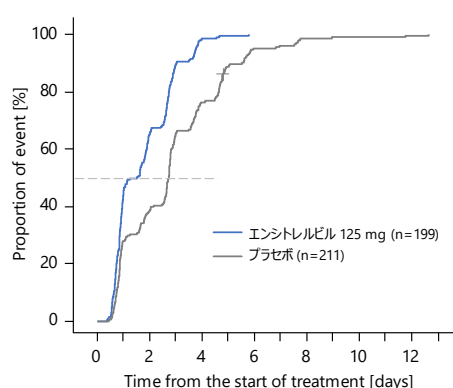
Day 4（3回投与後）におけるウイルス RNA 量を有意に減少させ、優れた抗ウイルス効果を確認



こちらもすでに掲載させて頂いておりました PCR で測定したウイルスのゲノムのコピー数ですけれども一般的には PCR は感度高く捉えられるが、PCR ですとウイルスの死滅したウイルスのゲノム断片も増幅して捉えられるということもございますので、実際の感染状況をアクティブに生きたウイルスが体の中にどれくらいいるかというものを評価するという観点に起きましては、このウイルス RNA 変化量というよりもやはり実際にスワブをとってその中を培養し生きているウイルスがどの程度いるかということの評価する評価手法も非常に重要でございます。こちら PCR については他剤でも広く汎用されているものでございますので、弊社の試験の中でも測定させて頂いて、 $1.47\log_{10}$ リダクション 1/30 に低下させたという結果ですので、こちらの結果は他剤とも間接的に見て頂けるデータかと思えます。

主要な副次評価項目②：ウイルス力価

SARS-CoV-2 のウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間



	125 mg N = 203	プラセボ群 N = 214
Median [95% CI]	36.2 [23.4, 43.2]	65.3 [62.0, 66.8]
Difference in median vs. placebo [95% CI]	-29.1 [-42.3, -21.1]	---
Stratified log-rank test [a]	両側P値 <0.0001	---

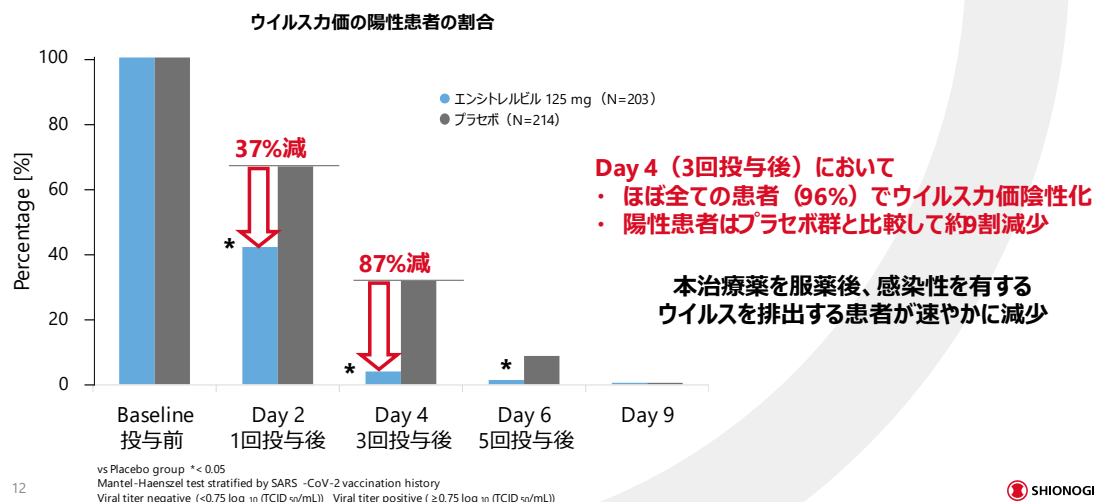
Analysis in the Modified Intent-to-Treat Population (All Pretreatment PCR-Positive Patients with Detectable SARS-CoV-2 Viral Titers at Baseline). CI = Confidence Interval
[a] Adjusted for SARS-CoV-2 vaccination status

Viral titer negative $<0.75 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL) Viral titer positive $\geq 0.75 \log_{10}$ (TCID₅₀/mL)

**エンシトレビル125 mg群において、
ウイルス力価が陰性になるまでの時間を
プラセボ群に対して有意に短縮**

こちら新しくお話しさせていただいた内容が、ウイルス力価の結果でございます。実際に生きたウイルスがどれくらいいるかという力価を測定させていただいております。期待通り早くウイルスを消失させる、感染性を有するウイルスをいち早く止めるということがエンシトレビルを投与いただいた患者さまで確認できました。

主要な副次評価項目②：ウイルス力価



Phase 2b のときでも同じようにデータを評価させていただきましたが、こちら棒グラフですが、実際に各時点でウイルス力価が陽性であった患者さまの割合をプロットさせていただいております。当然のことながらベースラインを 100%としたときにそこからいかに下がっていくか。服薬いただかない患者さま、プラセボ投与群においても力価は下がっていくことは当然でございます。ただ、周囲への伝播・感染というところは非常にスピーディーに行われるというところがこのウイルスのコントロールが非常に難しいところでございます。実際に服薬頂いた翌日の時点でも多数の患者様は陽性でさらには、Day4、3 回投与後の患者さまですけれども、まだまだ 3~4 割の患者さまはウイルスを排出しているという状況ですが、実際服薬いただいたところ、アスタリスク付けていますけれども、統計学的にも有意にプラセボに対してウイルス陽性の患者さまを 87%減少させたという結果でございます。ちなみに青のバーですけれども、全体で見ましても実際に 96%の方が陰性で 4%のみがウイルス陽性という形で判定されております。ですので、3 回飲んでその翌日にはもうほとんどの患者さんで生きているウイルスが検出されないということを示した結果でございます。

Long COVID の症状とその定義

Phase 3 partの登録患者（発症から120時間以内）に対して、3ヵ月、6ヵ月後にフォローアップのアンケートを実施

Long COVID 症状

1

COVID-19に特徴的な14症状

鼻水又は 鼻づまり	喉の痛み	息切れ又は 呼吸困難	咳	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	吐き気
嘔吐	下痢	嗅覚異常	味覚異常	

Long COVID症状発現の定義

- 患者日誌の最終観測時点 (e.g., Day 21) から169日目までに軽度以上の症状が2回以上連続して確認される

2

罹患後症状として報告の多い神経症状

課題解決力の低下	集中力・思考力の低下
物忘れ (短期または長期)	不眠

Long COVID症状発現の定義

- 85日目または169日目の少なくとも1時点で軽度以上の症状が1つ以上確認される

上記の定義をもとに、エンシトレビルのLong COVID発現リスクに対する効果を評価

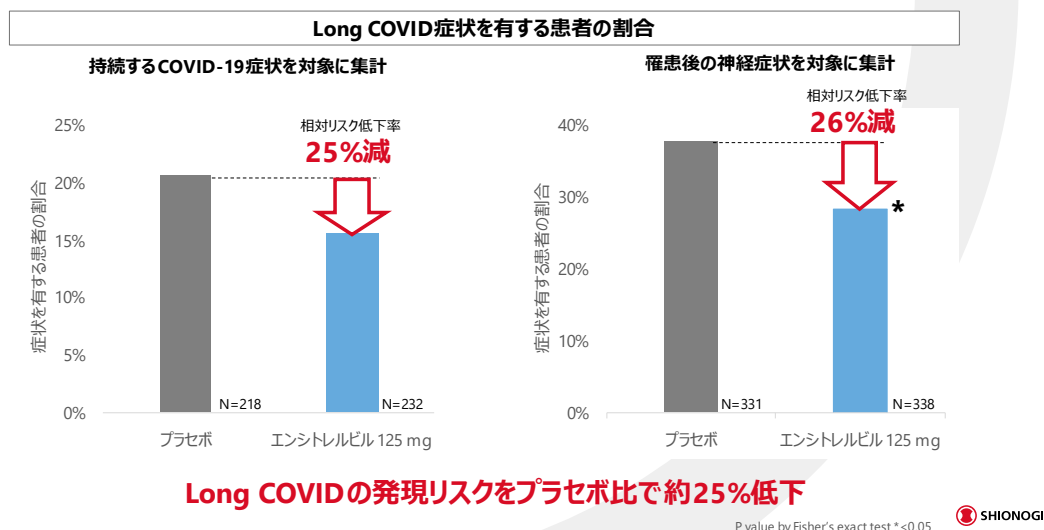
13

SHIONOGI

こういった抗ウイルス効果のデータから、さらには Long COVID のデータも解析させていただきました。今回、Long COVID の症状につきまして、この2つのカテゴリーでデータを取得させていただきました。こちら COVID-19 に特徴的な症状ということで12症状に加えて、味覚異常・嗅覚異常を加えた14個の症状です。この中によくございます、のどが痛いですとか、場合によっては咳がなかなか治らないとか、倦怠感があってずっとだるいという症状を持っている方がたくさんおられると伺っております。こうした特徴的な COVID の発症時からみられる、そして、繰り返し投与をおこなって Day21 の時点で、観察の最終時点においてもまだ残っている、さらにフォローアップの3ヵ月、6ヵ月の時点においても症状が残っている。2ポイントで Long COVID の評価させていただいて、Day21 と後ろの2ポイントのいずれかの時点で2回以上連続して、なんらかの症状が続いている。咳であれば咳が、倦怠感であれば倦怠感が続いている。こうした方の数をカウントさせていただいたというのが一つ目の評価方法でございます。

そして2つ目は罹患後症状として報告の多い神経症状、こちら実際に COVID を発症した時点ではあまり言われない症状ですけれども、症状が消失したけれどもなにか頭がはっきりしないですとか、課題解決力が低下するですとか、集中力が低下する、物忘れがひどくなる、あるいは不眠という神経症状を呈される患者さんもおられるということで、こうしたデータについても、取得させていただきました。こうしたデータについては、事前におこらない症状ですので、フォローアップの時点では3ヵ月、6ヵ月のいずれかの時点で軽度以上の症状が確認されるということでカウントさせていただいております。

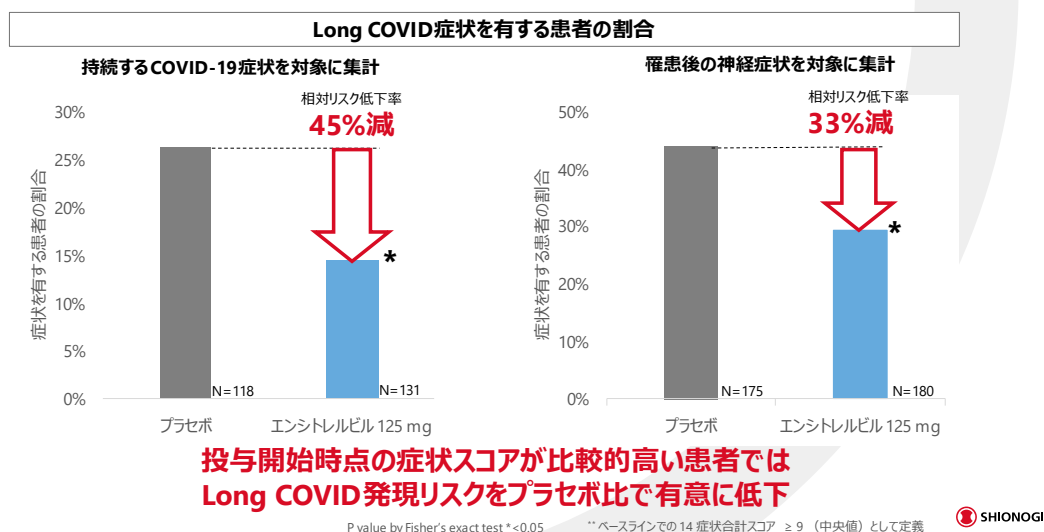
Long COVID 発現リスクに対する効果（全体集団）



こちらがその結果でございます。

Long COVID 発現リスクに対する効果ということで、左側が COVID-19 の 14 症状を対象に集計したものの、右側が 4 つの罹患後の神経症状を対象に集計した結果でございます。プラセボと比較して 25%の相対リスクの低下。右側は 26%の相対リスクの低下という結果でございます。本試験、統計学的な観点で検証する目的で実施したものではありませんけれども、右側の症状におきましては有意差も統計学的に確認されているという結果でございます。

Long COVID 発現リスクに対する効果（投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者*）

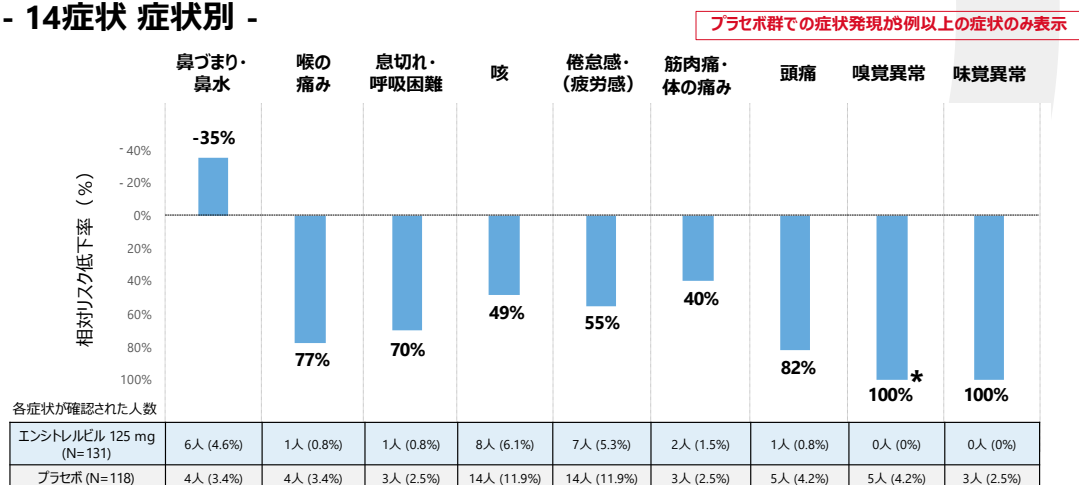


さらに、追加解析を実施させていただきました結果でございます。その背景といたしましては Long COVID を起こす患者の多くでは、やはり発病した時点での症状が重い患者さま、特に入院治

療を受けていたような方々で Long COVID を起こしやすいという疫学的な論文報告も多くございます。従いまして、弊社の試験の中では基本的には入院治療を必要とされない患者さまを対象としておりますけれども、その中でも症状スコアが比較的高い方々、具体的には中央値ですね。14 個の症状の合計スコアが中央値の半分以上の方々に集計させていただくと、相対リスクの低下率は大きくなります。プラセボにおいてリスクが高まり、そしてその分実薬を投与いただいた患者でその症状を有する患者さんの割合が低下しているところの確認でき、統計学的にも有意な結果を確認できているという状況でございます。

Long COVID 発現リスクに対する効果（投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者）

- 14 症状 症状別 -



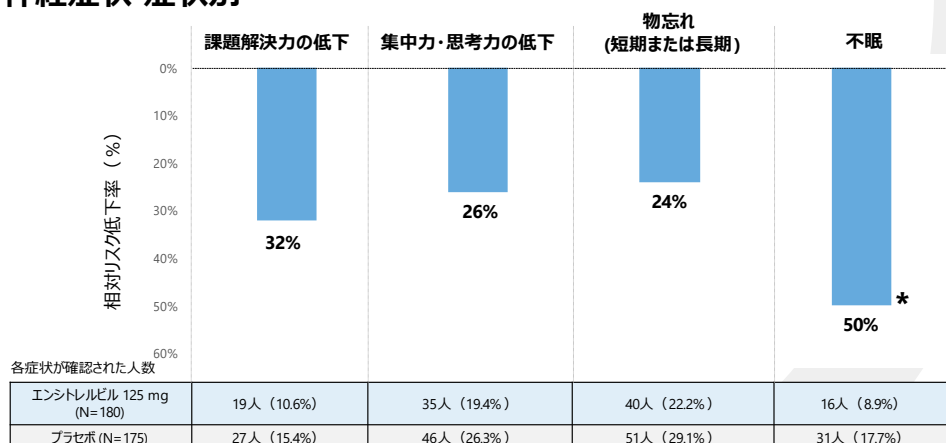
14 症状のうちほぼ全ての症状において、リスク低下を確認

P value by Fisher's exact test * < 0.05



さきほどの集計は全てのまとめですが、ブレイクダウンしたものがこちらでございます。14 個の中で、プラセボ群で症状が 1、2 例のものは集計する意義が低くございますので、3 例以上のみをこちらに掲載させていただいております。オーバーオールでみていただきますと咳ですとか、倦怠感、体の痛みなど Long COVID でよく見られている症状、さらには味覚異常や嗅覚異常など、服薬頂いた方でこうした症状を持続的に発現しているという方が少なくなるトレンドがオーバーオールでは認められているのではなかろうかという結果でございます。ちなみに「なぜ鼻づまりだけが」というところではございますが、試験の中身を確認したところ、こちら臨床試験の低用量群で、花粉症を有する患者さまが非常に多くには含まれていたもので、もしかしたらそうしたバックグラウンドの影響もうけている結果かもしれないですけれども、いずれにしてもオーバーオールの結果でみていただければと思います。

Long COVID 発現リスクに対する効果（投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者） - 神経症状 症状別 -



神経系の各症状において、リスク低下を確認

17

P value by Fisher's exact test * < 0.05



神経症状の4つですけれども、こちらもしずれも下向きのトレンドは確認できているという状況でございます。不眠に関しましては31人の方がプラセボ群で症状を訴えており、それを16人まで下げているということで、統計学的にも有意にリスクの低下を確認できたという結果でございます。

試験結果のまとめ

➤ Phase 2/3試験 Phase 3 partは軽症/中等症のCOVID-19患者を対象に試験を実施

- ✓ 約90%の患者がSARS-CoV-2のワクチン接種済でオミクロン株感染
- ✓ 重症化リスク因子の有無を問わない

➤ COVID-19の症状を早期に改善

➤ 強力な抗ウイルス効果

- ✓ ウイルス力価が陰性となるまでの時間を有意に短縮
- ✓ 投与4日目（3回投与後）の時点で、96%の患者でウイルス力価を陰性化

➤ Long COVID発現リスクの低下

- ✓ 投与開始時点の症状スコアが比較的高い患者では、Long COVID発現リスクを有意に低下
 - ・ COVID-19に特徴的な症状が長期持続する患者の割合を45%低下
 - ・ 罹患後症状として報告の多い神経症状の発現を認める患者の割合を33%低下

➤ 安全上の懸念は確認されず、忍容性は良好

18

注）赤字は今回新たに公表した結果



まとめさせていただきます。実臨床を反映したような集団、ワクチン接種の有無によらず、そして軽傷/中等症、入院を必要としない患者様を対象としてリスク因子の有無を問わない形で試験させていただきました。こうしたなかで抗ウイルス剤がいかに活用できるかという観点で、1つ目は症状を早期に改善する。そして抗ウイルス効果を示す。少しでも早く生きているウイルスを体から排除させる。さらには最後の内容ですけれども、Long COVID の発現リスクも減らすことが示唆され

るような結果が得られたという状況でございます。あくまでもこちら探索的な評価でございますので、さらには1年のフォローアップのデータですとか、総合的なデータも加味してデータは適宜開示させていただきたいと考えております。また、グローバルで実施しておりました ACTIV 試験の SCORPIO-HR 試験でも Long COVID の評価を実施させていただきますので、こうした prospective な形で、プラセボ対象で Long COVID の有無を評価するというようなデータを徐々に蓄積させていただきたいと考えております。ちなみに本試験、すでにキープレイクをしていますけれども、基本的にはキーは弊社の中でしか開示しておりませんので、施設の先生あるいは患者さまおきまして、キーはブラインド化で Long COVID を引き続きご評価いただいているというような状況でございます。次の Appendix では、英語版の CROI のスライド資料をまとめさせていただいております。発表は以上でございます。

質疑応答

京川：質疑応答に移らせていただきます。それでは最初に、ゴールドマン・サックス証券の植田様、よろしくお願いいたします。

植田：ゴールドマン・サックス証券の植田でございます。1つ目の質問として、後遺障害について伺いしたいです。今回のデータでは120時間以内の患者を対象に解析を実施しているとのことですが、例えば後解析として72時間以内の投与と120時間以内の投与を比較して早い段階での投与の有用性などについてみられているのか、教えてください。

上原：今回 Long COVID の症状につきましては、データをボランティアに集約させていただいております、すべての患者様から収集をできているわけではございません。おおよそ50-60%の患者様からの回答でございますので、さらにブレイクダウンするとサンプルサイズが非常に小さくなるため、120時間以内の患者を対象としたデータを開示しております。トレンドとして72時間以内、120時間以内の集団の差を簡単に確認した限りでは、大きな差はございません。症状発症から72時間を過ぎた患者様においても、薬を飲んでいただくことで Long COVID のリスクを下げることを示唆したデータなのは、と解釈しております。

植田：ありがとうございます。2点目がウイルス力価のデータについてです。今回、再燃ですとか再感染のリスクについて調べているものがございましたら教えていただけないでしょうか。

上原：見ていただきました通り、ウイルス力価は Day9 の時点でマイナスになっておりますが、これ以降は基本的に力価が再燃している患者様は確認されておりません。詳細な再燃に関するデータは 4 月に開催を予定している欧州の感染症学会である ECCMID において開示させていただく予定でございます。CROI に参加された先生方も再燃については注目されており、多くの質問をいただきました。オーバーオールデータでは偶発的なノイズがいくつかございますが、リバウンドや症状の再燃のおおきなリスクはないのではないかという感触を得ているということは会場での質疑応答でも回答させていただきました。

植田：承知いたしました。私からは以上でございます。ありがとうございます。

京川：野村證券の甲谷様、よろしくお願いいたします。

甲谷：野村證券の甲谷です。素晴らしいデータありがとうございます。ただ、少し気になっているのはこちらのデータは探索的な試験のもので、統計的な有意差を取ることを意図したものではないことを考慮すると、これがラベルに載せられるかということ、それは難しいのではないかと。そうすると、こういったデータがありますよという開示だけで終わってしまうのではないかと危惧しています。さらにこのデータは 50% くらいの患者さんからしか集まっていないので、サンプリングバイアスがかかっている、要するに症状が出ている人しか回答していないとか、色々心配になってしまいます。お伺いしたいのは、結局このデータの扱いはどうなるのか。あと、SCORPIO-HR 試験において Long COVID はエンドポイントとして設定されているのかについても教えてください。

上原：ご指摘いただきました通り、こちらは探索的な解析でございます。レベリングの中にこの結果が反映されるかということ、適応として Long COVID のリスクを下げる化合物であるという結果になるデータではないという認識です。あくまでもレベリング上の適応を得るためには、それを目的として試験を大規模に実施することが通例ですので、やはりこういったデータは科学的観点からパブリケーションを実施させていただき、様々なエビデンスを積み重ねさせていただくというのが今後の予定でございます。サンプルサイズの観点ですが、おっしゃっていただきました懸念というのは完全には払しょくできません。全体のバックグラウンドのばらつき等は特段のかたよりはないと評価しておりますが、すべての患者様でデータが集められていないということ、そしてもししたら症状のある人のみが回答しているという可能性はございます。ただ、そうしたデータだとしても、プラセボとの差が見えたというトレンドがあるということについては、十分に期待できるデータなのではと考えております。SCORPIO-HR における Long COVID の評価についてですが、やり方につきましては基本的には今回のものと同じでございます。あくまでも症状の改善をグローバル試験

の中で検証するということを主目的としておりますので、副次で Long COVID を評価するという形でございます。

甲谷：ありがとうございます。2 点目、このデータの解釈についてですが、CROI に参加された先生方はどのようにこのデータに反応していたのか、現時点まででわかる範囲で良いので教えていただきたいです。結局、症状の改善についてはタミフルでもゾフルーザでも 24 時間しか短縮できないというのは当たり前ですが、後遺症のリスクを減らすというデータだけでも日本では処方が進みやすくなるのではと考えていますが、このデータのインパクトについて確認させてください。

上原：学会会場の発表ですすがに先生方それぞれのヒアリングをしているわけではございませんが、NIAID の先生方、アンソニーファウチ含めてですが、そうした先生方やグローバルで HR 試験を実施頂いている先生方とはデータを基にディスカッションをさせていただきました。基本的には今おっしゃっていただいたように、リスクを有さない患者様でも Long COVID の症状が出ることが多々あるということは認識されておりまして、こうした薬剤を使うことの意義ということを示すことができたのでは、とフィードバックとしては非常に芳しい薬剤の効果を期待するようなコメントをいただいたという状況でございます。

甲谷：最後確認ですが、モルヌピラビルやパキロビットでこういったものを示すデータは出ていましたっけ。

上原：パキロビットについては、データベース研究という形でレセプトのデータを集計して、服用後に何かしらの症状を呈して再来院している、そうした医療データベースに基づいて 2、3 割そういったリスクを下げる可能性がある、といった論文が出ていることは確認しています。ただ、弊社の試験のようにプラセボ対照の試験の中で直接比較したというものは他剤では今まで確認しておりません。

甲谷：よくわかりました。素晴らしいデータありがとうございました。以上です。

京川：続きまして、Citi グループ証券の山口様お願いいたします。

山口：Citi の山口です。一つ目ですが、後遺症それぞれの症状に対して、プラセボも含めまして、不眠の時に眠剤を服用するなど対症療法の有無について教えて下さい。

上原：治験期間は終わっていますので、薬剤のコントロールは行っていません。薬を服用されている方もいらっしゃるかもしれませんが、少しだるいなと思いながら服用せずに過ごしている方もいらっしゃると思います。

山口：後遺症がない人は報告していない可能性もあると。潜在的なバイアスについてもう一度教えてください。

上原：後遺症がない人が報告していないということを払しょくするデータはありません。仮に症状を有さない人が報告していないとすると、全体のパーセンテージが小さくなるだけであって、差がなくなることはございません。

山口：先ほどの再燃のお話もございましたが、CROI 発表会場にて論点になった質問はありますでしょうか。

上原：抗ウイルス効果でのリバウンド、さらにはなぜリバウンドが起こらないかという質問もありそれに対しては半減期が長く 10 日以上は EC90 を超える血中濃度を維持できることを説明させていただきました。プライマリーの評価結果については 5 症状だけを見ましたが他の症状ではどうだったのかということについては、12 症状、14 症状いずれでも同じように短縮する傾向にあり、14 症状では統計学的有意差も伴って 2 日間短縮したと回答し、頷かれた先生もいらっしゃいました。症状の消失をどのように評価しているのかという質問に対しては患者に症状を記録する日誌をとってもらい、その症状がなくなるまでの時間を解析させていただいているということ、症状消失の持続時間は再燃にも絡んでくるのですがこの試験では 24 時間症状がなければ消失、とさせていただきました。グローバルでは 96 時間や 48 時間などいろいろありますが事後解析の中ではトレンドに差がないと話しました。

山口：ありがとうございます。私からは以上です。

京川：続きまして、大和証券の橋口様お願いいたします。

橋口：大和証券の橋口です。よろしくお願いいたします。今回の解析、開始時点の症状スコアが比較的高い患者さんというのは、全体集団よりも差が大きい傾向が見られたということですが、どのくらいの症状で実臨床での患者像に落とし込んでいけばよいのでしょうか。患者背景を教えてください。

上原：症状スコアは 14 個の症状で 0、1、2、3。1 が軽度、2 が中等度、3 が重度でそれぞれスコアをとらせていただき、その合計 9 以上が中央値以上の対象です。例えば軽度の症状が 9 個あっても中央値以上となりますが、それは稀です。実際には中等度あるいは重度の症状がいくつかあって、特有の症状だけがあるというわけではありません。この解析からのメッセージですが、何も症状がない方は治った後は多分何も起こらないです。Long COVID についてもいろいろと研究が進んでいく中で、なぜ神経症状が起こるのか、気のせいじゃないだろうか、精神的な何かではないかなど最初は言われていましたけど、マクロファージなどが局所で増殖して神経細胞が障害を受けたり

などの論文も出てきています。元々は上部気道の呼吸器上皮の中でウイルスが増えると考えられています。徐々に徐々に広がっていく、味覚嗅覚異常もそうですけど残存ウイルスが体に広がっていることでいろいろな症状が出てくると。体にとっては何かがおこるリスクになり得るので早期治療でウイルス増殖をとめ症状もとめるのが良い、ということが示唆された結果でございます。

橋口：ありがとうございます。そういう意味でベースラインのウイルス RNA 量によって有効性に差が見られる傾向はありましたでしょうか。

上原：少しデータを見させていただきたいところで、2月の上旬に出てきたデータなのでいろんな角度からの解析が追いついておりません。あくまでも鼻からスワブでは鼻のウイルスしか取れないので、一概にベースラインのウイルス量が多い患者さんのリスクが高いとは言えないのでは、という感覚は持っています。また解析し何かの場で開示させていただきます。

橋口：最後に、御社として検証試験を行う予定についていかがでしょうか。今後このデータがどのように受け止められるかというのを見極めながら必要性を考えていくことになるかと想像しています。

上原：検証ということが必要でしたら別途試験を行う必要があると考えています。企業主導あるいは医師主導の試験などで取り組むことができるとしており、今回の結果を受けて現在弊社で議論しているところです。

橋口：ありがとうございます。

京川：クレディ・スイス証券の酒井様、よろしくお願いいたします。

酒井：クレディ・スイス酒井です。おめでとうございます。

先ほどラベルの話が出て、今検証試験の話が出てきていましたけれども。このデータをいかに活用していくのか。国内で一般流通が開始されたという前提で伺いますと、このデータはプロモーションには使いにくいと思いますが、まず国内での今回データの扱いについて教えて下さい。

上原：このデータは中間解析ではありますが、何かしらの科学雑誌にはデータを投稿したいと考えております。論文を通じてデータを先生方に確認頂ける機会になるのではないのでしょうか。

酒井：わかりました。論文を発行するタイミングは今後の社内議論を踏まえてということでしょうか。

上原：1年後というわけには参りませんので、おそらく中間報告ですので短報という簡潔な形であれば早く出せる可能性もあると想定していますので、論文化するための準備を並行して急いでおります。

酒井：味覚・嗅覚のスコアについてですが、ウイルスが呼吸器系に滞在しており、それが除外されたことにより相対リスク 100%低下という数字が出てきたと考えて良いでしょうか。感染した方々にお話を伺うと患者さんにとっては味覚・嗅覚障害は最も悩まされる症状だと聞いておりますので。このあたりのご評価はいかがでしょうか。

上原：私も同様の感覚です。味覚・嗅覚異常はオミクロン流行前によくニュースになっていた症状であり、オミクロン流行後には味覚・嗅覚障害はあまり起こらないとご認識の方も多いと思いますが、弊社の治験も含めて実際には相応の数でいらっしゃるようです。実際に 21 日目までのフォローアップ中にも味覚・嗅覚異常が生じる人と生じない人がいました。ベースラインで味覚・嗅覚異常が生じている患者さんもいらっしゃいました。オーバーオールで 21 日までの間でも服薬頂いた方が味覚・嗅覚異常を示すリスクが明らかに低いことは Phase2 でも 3 でも一貫して得られています。感覚器ですので、起こってしまった症状を薬ですぐに治すというのは当然難しいです。仮説ですがウイルスが味覚・嗅覚の細胞まで到達しているのだと思います。そのように炎症が波及して味覚・嗅覚の感覚器の細胞の機能を弱めることも考えられますので、早めに薬でウイルスの増殖を止めることが、味覚・嗅覚異常を起こすリスクを抑え、その後も継続して起こるというリスクも下げられると可能性があるという結果だと解釈しています。

酒井：わかりました。本日の試験の結果ではないですが、先日開始した STRIVE 試験の対象患者は入院患者ですが、現在の流行状況を踏まえて、エンロールはどのくらい進むのでしょうか。また用量は 350mg と 125mg で分けていると思いますが、350mg を使っている特段の理由があれば教えてください。

上原：併用禁忌など飲み合わせの問題で一定数の患者さんは試験に参加することができません。試験は始まったばかりで、これからどのくらいのスピードで患者さんが入ってくるのかという状況です。こればかりは流行状況に依存します。直近では重症化するリスクが減少したことは間違いなさそうではありますが、その分母数としての感染者数は増えているので、決して COVID-19 による死亡者が激減しているような状況ではありません。その中で中和抗体薬で使える薬剤がなくなっているということを考慮しますと、現在のスタンダードケアだけでなく、ゾコーバのように強力な抗ウイルス効果が期待できる新たな薬剤が患者さまの助けになる可能性があるということで、NIH の先生方は治験を始めたいとおっしゃっています。少しでも早くデータを蓄積させて評価して頂きたいと考えております。投与量は 350 mg とおっしゃいましたが、実際には 375mg で、具体的には

125mg を 3 剤飲んで 375mg でございます。Day 1 で 375mg を服用し、Day2-5 に 125mg 錠を服薬します。なぜ 375mg かと申しますと Phase2a、2b、3 全ての試験で一貫して低用量でも高用量でも抗ウイルス効果は全く変わらずに、低用量でも十分に抗ウイルス効果を発揮しており、わざわざ倍量まで上げる必要はないというのがグローバルの先生方も考える投与量設定でございます。そのため SCORPIO-HR も STRIVE などグローバルの試験でも国内の承認用量である 375/125 の投与量一本で評価させて頂いています。

酒井：わかりました。ありがとうございます。

京川：JP モルガン証券の若尾様、よろしくお願いいたします。

若尾：JP モルガンの若尾です。ありがとうございます。

今回の結果から Long COVID を発症しやすい患者さんやレスポンスの良い患者さんの特徴がわかってきていれば教えて下さい。前者は症状スコアが高い人だと理解できました。後者については 72 時間以内など発症タイミングは関係ないというお話もありましたが、何かあれば整理頂けないでしょうか。

上原：今回お示しさせて頂いた通りで、最も特徴的だったのが症状スコアでございます。症状が悪い人の方が Long COVID のリスクも高いようです。また一般論と同様に我々の治験の結果としても、男性よりも女性の方が罹病期間や Long COVID の観点から悪化しやすい傾向があるようです。今後各データの追加解析を実施して、適宜開示させて頂きたいと思います。最も差が見えているのがベースラインの症状でございます。

若尾：レスポンスが良い人の特徴については何かありますか。

上原：レスポンスが良い方というのをすぐに症状が改善して Long COVID も出ていない患者と考え、Long COVID だけでなくすぐに症状も治ったという理由について明確にお答えできるデータは今のところありません。

若尾：Appendix のページを見ると 250mg よりも 125mg の方がデータが良いと思っています。ウイルスを抑えるスピードは 250mg の方が早いようですが、どのように解釈すればよろしいでしょうか。

上原：学会会場でもそのような質問は頂きました。簡潔に分かりませんと回答したんですけど、繰り返しになりますが、低用量でも高用量でも抗ウイルス効果は同じでございます。データとして赤と青が重なったグラフに見覚えがあるかと思います。抗ウイルス剤の効果としてはどちらでも構わず、感覚的には両方の結果を足して 2 で割ってその分サンプル数が増えたと解釈した方が良いので

は、という社内の議論もあります。Phase 3 試験の臨床症状消失までの期間などエンドポイントによっては高用量の方が良いなどの傾向はございましたが、大きな差として捉える必要がないというのが今のところの解釈でございます。

若尾：最後に p16、17 の味覚・嗅覚異常に効きやすい理由についてはよくわかりました。それ以外の神経症状に対しては、まだメカニズムも十分に解明されていないと思いますが、相対的に効きにくいと捉えた方が宜しいでしょうか。

上原：味覚・嗅覚異常は COVID-19 に特徴的な症状であり、基本的には COVID-19 以外の要因では起こり得ないと思います。そのためデータとしてノイズが少ないと考えられます。一方で、集中力の低下やもの忘れ神経症状にはノイズがたくさんあると想定されます。COVID-19 罹患によって忘れっぽくなったなど考える方もいらっしゃると思いますので、そのようなノイズを加味したデータであると理解頂きますと幸いです。

若尾：よく分かりました。ありがとうございます。以上です。

京川：みずほ証券の都築様、お願いいたします。

都築：みずほ証券の都築と申します。まず、ウイルス力価について、おめでとうございます。つまり、2 次感染リスクを抑えることができるということなので、5 類に下がった時にすごく有用な薬剤であるということを認識しました。質問は 1 点目がパキロビットの比較に関してですが、パキロビットは米国で 6 万人くらいのデータをもとに解析した時に、26% くらい Long COVID の低下を示しており、御社に関しては 25% 低下、投与時の症状スコアが高い患者は 45% 低下ということで、遜色ない、むしろプラセボ比較なのでより優れたデータだと思います。ただ人数が少ないという事が懸念点だと考えており、人数を増やすために日本での投与患者のデータが必要だと思います。そこでゾコーバの投与患者の Long COVID のデータについて、いつ頃出てくるかということ、教えていただけないでしょうか。

上原：ご承知頂いている通りでございます。弊社の中でもデータベース研究を行いながら国内で服用頂いている方々のデータをいかに集約して、Long COVID のリスクに対する効果を示すことができるか社内で検討中でございます。ただ、Long COVID の評価というのは 3 カ月、6 カ月と時間がかかるため、魔法のようにすぐデータが出てくるわけではないという点、ご承知おきいただければと思います。

都築：承知しました。そういったデータを日本の先生方はかなり求めていると思うので、是非願います。2 点目について、モルヌピラビルは耐性株が出てくるなど査読前の論文でもかなり話題になっていますが、ゾコーバについては足元どのような状況でしょうか。

上原：今流行している株についてもしっかりと効果が確認されておりますし、耐性株が流行しているということもございません。服用後のシークエンスの実施による検証につきまして、今まさにシークエンスを実施している所です。非常に丁寧に試験でのデータを解析させていただきますので、出てきたデータについては改めて開示をさせていただきます。

都築：承知しました。ありがとうございます。

京川：ありがとうございます。それでは、以上をもちまして、塩野義製薬株式会社、CROI2023 フォローアップミーティングを終了させていただきます。

本日は皆様、お忙しい中ご参加いただきまして、誠にありがとうございました。

[了]