



塩野義製薬株式会社

ESWI 2023 フォローアップミーティング

2023 年 9 月 19 日

登壇

京川：塩野義製薬、広報部長の京川です。本日は、皆様ご多忙にもかかわらずご参加いただき、誠にありがとうございます。

ただいまより 『ESWI 2023 フォローアップミーティング』 を開催いたします。

本日は、現在スペイン バレンシアで開催中の ESWI において発表されました、2つのエンシトレルビルに関する新たなデータについて、ご紹介をさせていただきます。

まずは、本日の登壇者を紹介させていただきます。

りんくう総合医療センター 総合内科・感染症内科部長兼感染症センター長の倭 正也先生です。

倭：よろしくお願いします

京川：続きまして、上席執行役員、R&D 管掌兼投資戦略部長のジョン・ケラーです。

ケラー：よろしくお願いします

京川：続きまして、執行役員、医薬開発本部長の上原健城です。

上原：よろしくお願いいたします。

京川：本日の予定としましては、まず倭先生より「重症化リスク因子を有する入院患者に対するレムデシビルからエンシトレルビルへの切り替え投与による治療の結果」について、ご説明頂きます。その後、上原より「国内第 2/3 相臨床試験の探索的評価結果である、エンシトレルビル投与後 1 年間の Long COVID に対する効果」について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。

それでは、早速、始めさせていただきます。倭先生よろしくお願いします。

Ensitrelvir as a Treatment Option for Persistent SARS-CoV-2 Infection After Remdesivir in Hospitalized Patients With Comorbidities: A Single-Center Case Series From Japan

りんくう総合医療センター
総合内科・感染症内科部長兼感染症センター長
倭 正也

本発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

3

倭：ただいまご紹介いただきました、大阪のりんくう総合医療センターで感染症センター長をしております倭と申します。よろしくお願い致します。COI はそこに記載の通りでございます。

背景と目的

エンシトレビル

- COVID-19治療薬として日本で緊急承認された3CLプロテアーゼ阻害剤
 - 軽度から中等度のCOVID-19患者において、早期の症状緩和とウィルスクリアランスを示す

エンシトレビルの現況

症状が長期化するCOVID-19に苦しむ患者や併存疾患を有する患者、入院患者において、エンシトレビルの有効性と安全性に関するエビデンスは十分ではない

本試験の目的

日本でエンシトレビルの治療を受けた重症化リスク因子を有する入院患者の背景および治療転帰を含む治療状況を評価する

4

(UMIN Clinical Trials identifier: UMIN000051300)

背景と目的ですけれども、皆さまよく存じて頂いていると思いますが、エンシトレビルですけれども、COVID-19 治療薬として日本で緊急承認された 3CL プロテアーゼ阻害剤でございます。そ

して、軽度から中等度の COVID-19 患者において、早期の症状緩和とウイルスクリアランスを示しています。そして、現在のエンシトレビルの現況でございますが、症状が長期化する COVID-19 に苦しむ患者や併存疾患を有する患者、入院患者において、エンシトレビルの有効性と安全性に関するエビデンスはまだ十分ではありません。そこで本試験の目的でございますが、日本でエンシトレビルの治療を受けました重症化リスク因子を有する入院患者の背景および治療転帰を含む治療状況を評価致しました。

試験概要

- ・ りんくう総合医療センター(大阪府)で遡及的カルテレビューを実施
- ・ 2022年11月から2023年4月までに入院し、3日間以上のレムデシビル治療後にエンシトレビルによる治療を受けたすべてのCOVID-19患者が対象
 - ✓ エンシトレビルは、製品ラベルに従って1日1回経口投与された(0日目に375 mg、1～4日目に 125 mg)
 - ✓ エンシトレビルは、発症72時間以降に投与された
- ・ エンシトレビル投与後、評価項目に関するデータを14日目まで収集

主要評価項目

- ・ 治療後のウイルス学的転帰

ウイルスの測定方法とカットオフ値、クリアランスの定義

- 患者の鼻腔スワブ中の定量的抗原レベルは、Lumipulse®を用いて評価
- ウイルス抗原の最大レベルとカットオフ値はそれぞれ 5000 pg/mL と 1.34 pg/mL
- ウイルスクリアランスは、抗原レベルが 89.73 pg/mL 未満であると定義*

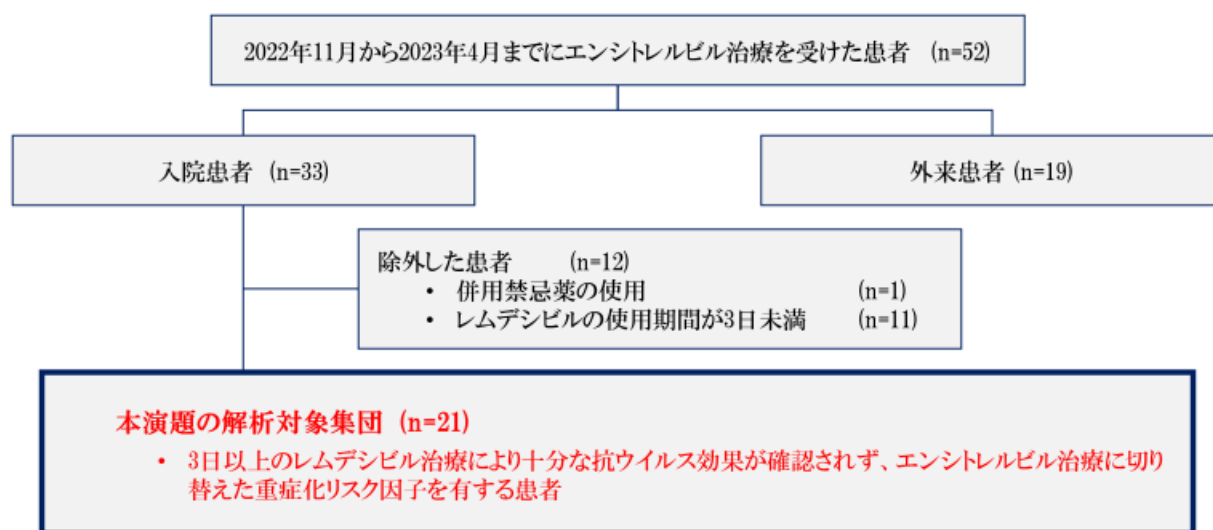
その他の評価項目

- ・ 臨床転帰(改善、ICUへの入院、疾患の進行、死亡など)
- ・ エンシトレビル投与による有害事象の発生

試験の概要でございます。当院、大阪府にございましてりんくう総合医療センターで遡及的カルテレビューを実施いたしました。2022年11月から2023年4月までに入院し、3日間以上のレムデシビル治療後にエンシトレビルによる治療を受けたすべてのCOVID-19患者さんが対象です。エンシトレビルは、製品ラベルに従って1日1回経口投与されており、0日目に375 mg 3錠、1～4日目に125 mgの合計5日間の投与をしております。エンシトレビルは、発症72時間以降に投与されています。エンシトレビル投与後に、評価項目に関するデータを14日目まで収集いたしました。まず主要評価項目でございます。治療後のウイルス学的転帰をみております。ここで、ウイルスの評価ですけれども、本研究では抗原定量による数値を用いております。その抗原定量のウイルスの測定方法とカットオフ値、クリアランスの定義をここで示させていただきます。患者の鼻腔スワブ中の定量的抗原レベルは、Lumipulse®という機械を用いて評価しております。ウイルス抗原の最大レベルとカットオフ値はそれぞれ5000 pg/mLがオーバーレンジでカットオフが1.34 pg/mLであり、これはメーカーの添付文書に従った数値でございます。ただ、ウイルスクリアランスに関しまして、すなわち感染力のあるウイルス分離で入ってくるかどうかの1つの目安といた

しまして、PCR の CT 値が 35 というのはよく言われているのですが、それに相当する抗原定量のレベルが 89.73 pg/mL 未満であると定義。これは右下にある日本からの報告に従って本研究では採用させていただいております。こういったウイルス学転帰以外に、その他の評価項目といたしまして臨床転帰、改善しているかどうか、ICU への入院、疾患の進行、死亡など、より重症に進行しているかどうかを確認しております。また、エンシトレルビル投与による有害事象の発生についても確認しております。

患者の分類



6

患者さんの分類でございます。2022 年 11 月から本年 2023 年 4 月までに当院によってエンシトレルビル治療を受けた患者さんが合計 52 名いらっしゃいました。そのうち外来患者さん 19 名を除いた入院患者さん 33 名ですけれども、以下に示しますように除外した患者さんは 12 名いらっしゃいます。併用禁忌薬の使用の方が 1 名。レムデシビルの使用期間が 3 日未満の方、最初からエンシトレルビル使った患者さんが 11 例ですので、それを除いた 21 例が本演題の解析対象集団にあたります。3 日以上レムデシビル治療により、十分な抗ウイルス効果が確認されておらず、エンシトレルビル治療に切り替えた重症化リスク因子を有する患者さんにおいて、どのような転帰を、どのようなウイルス学的推移を示しているかというところを以下のスライドで示させていただきます。

登録症例の主な患者背景

	COVID-19の重症度			
	全体 (n=21)	軽度 (n=17)	中等度Ⅰ (n=2)	中等度Ⅱ (n=2)
性別、男性、n (%)	10 (47.6)	6 (35.3)	2 (100.0)	2 (100.0)
年齢の平均値、平均±SD	78.0±8.9	77.4±8.4	73.5±12.0	87.5±9.2
COVID-19に対するエンシトレルビル投与前の治療法、n (%)				
レムデシビル	20 (95.2)	16 (94.1)	2 (100.0)	2 (100.0)
レムデシビル + カシリズマブ・イムデビマブ	1 (4.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
レムデシビル治療期間(日)、平均±SD	6.6±3.9	6.5±4.2	7.5±3.5	6.0±2.8
COVID-19に対するワクチン未接種者、n (%)	5 (23.8)	4 (23.5)	0 (0.0)	1 (50.0)
全身性コルチコステロイドの併用、n (%)	5 (23.8)	5 (29.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
併存疾患、n (%)				
悪性腫瘍	7 (33.3)	6 (35.3)	0 (0.0)	1 (50.0)
糖尿病	6 (28.6)	2 (11.8)	2 (100.0)	2 (100.0)
腎不全	4 (19.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (50.0)

COVID-19重症度の測定

日本の厚生労働省が発行した
治療ガイドラインに従って評価

重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽度	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみ (呼吸困難なし、肺炎の兆候なし)
中等度Ⅰ	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難、肺炎所見
中等度Ⅱ	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要
重度		ICU入院 or 人工呼吸器が必要

登録症例の主な患者背景についてご説明させていただきます。日本では皆さんご存じかと思いますが、COVID-19の重症度といたしまして、日本の厚生労働省が発行した治療ガイドラインに従って、右下でございますが、軽度は酸素飽和度 SPO₂ が 96% 以上、すなわち肺炎がない状態でございます。それから重度は ICU 入院あるいは人工呼吸器が必要ということでして、その間の肺炎がある状態を中等度と定義しています。肺炎があるときに、酸素需要がある方、すなわち呼吸不全がある方が中等度Ⅱでサチュレーションで 93 以下、それから中等度Ⅰ、肺炎があっても呼吸不全がない方が、93-96 ということでございます。こういった分類を今一度確認いただいて患者さんの性別と男性の割合を示していきますと、全体 21 名のうち軽度に該当するのが 17 名。中等症Ⅰ、中等症Ⅱが以下に書いている数字になります。年齢の平均値は全体で 78 歳、それから COVID-19 に対するエンシトレルビル投与前の治療法でございますが、全例 21 例にレムデシビルを投与しておりますが、そのうち 1 例が中和抗体であるカシリズマブ・イムデビマブを投与されている症例でございます。また、レムデシビルの治療期間であります、一般的に軽症で 3 日、中等症で 5 日と言われておりますが、本症例では全体で 6.6 日プラスマイナス 3.9 日ということで、軽度で 6.5 日、中等症Ⅰ 7.5 日、中等度Ⅱで 6 日と、ほぼガイドラインに従った範囲での投与となっております。また COVID-19 に対するワクチンの未接種者であります、全体 21 例中の 5 例、すなわち 23.8% の方はワクチンを打たれていないということでございます。ですので、3/4 はワクチン打たれております。また、免疫抑制の使用として、色々なファクターございますが、もともとの基礎疾患で全身性にコルチコステロイドを使用している患者が全体で 5 例いらっしゃいます。それ以外に、重症度リスクが高い患者さん、リスク因子の評価に入っておりますが、悪性腫瘍のある方が 7 例、糖尿病の

ある方が6例、腎不全がある方が4例、こういった患者さんの背景。すなわち、かなり重症度が高い方へのレムデシビルからのスイッチということをご理解いただければ結構かと思います。

エンシトレビルの抗ウイルス効果

重症化リスク因子を有する患者に対して強い抗ウイルス効果を確認														
患者	レムデシビルの最終投与	レムデシビルの投与期間(日)	各患者におけるウイルス抗原レベル(pg/ml)											
			エンシトレビル投与期間					5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日
			-2,1日	0日	1日	2日	3日	4日						
1	0日	8	5000	5000		5000	5000	5000			1233	495		255
2	0日	4	5000	5000			87.07	25.39	8.5	6.81	7.94	94.59	0.14	2.29
3	-2日	5	206	3430	235	10.35	1.06	0.95						0.05
4	0日	10	5000	5000			538		84.4	7.89	43.06	3.56	2.08	0.01
5	-1日	5	5000	5000		571			21.75	18.67	9.43	2.81	0.06	4.79
6	-1日	5	255	5000			36.55		25.72	1.61	0.3	0.01		0.01
7	-1日	5	5000	5000		1394		39.12	43.49	46.3		28.65	0.83	0.89
8	0日	4		5000		1676					27.73			
9	-1日	8	5000	2729	3736	142		13.5	0.3					
10	1日	22	5000	5000		2588		4.77	1211		5000	5000	5000	
11	0日	8	5000	5000	5000		1087	4091			16.27	11.83	3.76	1.73
12	-1日	7	5000			1.04	0.11							
13	-1日	6	5000	5000		53.22			2.1	0.62				
14	0日	5	4329	5000		5000			2468		5000	3637		114.93
15	0日	5	1728	2393		1354			2.51	1.61	1.05	2.59	1.03	0.01
16	-6日	5	5000		5000			7.42	8.09	1.97	4.39	0.71	2.78	0.67
17	0日	3	5000	5000			224		2.37	8.01	5.99	41.02	1.23	0.01
18	-1日	7	1305	5000			1021			19.95	1.89	0.57	0.24	
19	-1日	6	5000			1767	275	246	148	111		3.44	6.81	1.92
20	-2日	5	5000	5000		5000		1330						1.15
21	-1日	5	5000	5000		1292			63.29		9.86	11.31	1.56	0.01

赤字: ウイルスクリアランスが未達の箇所(> 89.73pg/ml)

青枠: 患者の入院期間

緑枠: エンシトレビル治療翌日までにウイルススクリアランスを達成した日

エンシトレビル治療翌日までに66.7% (14/21例)の患者でウイルススクリアランスを達成

ここで、すべての症例について、エンシトレビルの抗ウイルス効果を実際の Lumipulse® の値を提示させていただいております。まず、1-21 番の患者さんでございしますが、一番左の列がレムデシビルの最終投与日、次にレムデシビルの投与期間です。長いものでは 22 日間、それくらい使ってもウイルスが 5000 という数値が赤字で見れると思いますが、アッパーレンジに上がるくらい下らない。あるいは、そこまでリバウンドしている症例に対してエンシトレビルを使っております。エンシトレビル投与は全例で添付文章どおりの 5 日間でございます。一つの確認として、緑で囲っておりますが、これはエンシトレビル治療翌日までにウイルススクリアランスを達成した日ということでございまして、なかなか厳しい設定をしておりますけれども、エンシトレビル治療翌日までにですね、緑で囲っている例が 21 例中 14 例ございますので、全体の 2/3 の患者さんでウイルススクリアランス、すなわち感染力のあるウイルスが体から消えているということが推測されるという値を達成されているということでございます。それ以外の例におきましても、例えば、1 番の例でエンシトレビル投与しても 5000 振り切れているような、ウイルス下がってきてないですけど、丁寧に患者さんの臨床症状見えていますと症状は改善していますし、12 日目でウイルスカ価陰性が推定される量まで下がっております。あと、8 番の症例もエンシトレビル治療翌日までは達成しなかったが、7 日までは 27 ということで、89 未満の数値を達成しております。11 番の患者さんにおいても、緑で囲っている数値は赤線までには達成できていないけれども、7 日目の数値ご覧になっていただきますと、16.27 ということでこの症例、もちろん最後陰性まで確認し

ておりますが、ウイルス力価という観点からみても7日目でも達成しているということでございます。データの臨床症状が悪化している例はございませんし、5日目までに達成できていなくとも2週間目までにはほぼ全症例で達成できているということが示されているかと思います。

本試験結果のまとめ



- 3日～22日間のレムデシビルによる治療を受けてもウイルスクリアランスが未達であった患者において、**エンシトレルビル5日間治療後に全例で治療効果を確認**
 - ✓ エンシトレルビル5日間治療翌日までに66.7%の患者がウイルスクリアランスを達成
 - 最終的に21例中すべての患者でウイルスクリアランスを達成（1例の患者は、7日目から11日目までにレムデシビルを追加投与）
 - ✓ すべての患者で臨床症状が改善、20例が退院（77日目まで）
 - 1例の患者は、ANCA関連血管炎の基礎疾患により59日目に死亡
 - ✓ 5例の患者で、エンシトレルビル治療終了後に体温が37.5度以上に一時的に上昇
 - ✓ 2例の患者で、投与開始14日目までにウイルスのリバウンドを経験
 - 臨床症状のリバウンドは観察されず、追加の抗ウイルス薬は不要

9

*ウイルスクリアランス後に、再度抗原レベルが89.70pg/mlを超えたこととして定義

anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA

本試験結果のまとめでございます。ウイルスクリアランスですが、抗原定量の数値が89を達成しているものが全体のうちの2/3の66.7%が5日間治療翌日までに達成できている数字でございます。また、臨床効果でございますがこれは100%臨床的には改善しております。これは5日間治療翌日までに達成しております。生存率はもちろん臨床症状が改善しておりますので、100%投与開始28日後まで全例生存しております。もちろんICUへの入院や重症化はみられていませんし、エンシトレルビルに起因する有害事象も特にみられませんでした。もう一度確認になりますけれども、3日～22日間のレムデシビルによる治療を受けてもウイルスクリアランスが未達であった患者におきまして、その結果の細かいところを説明させていただきますと、エンシトレルビル5日間治療後に全例で治療効果を確認できています。エンシトレルビル5日間治療翌日までに66.7%の患者さんがウイルスクリアランスを達成しており、最終的に21例中すべての患者さんでウイルスクリアランスを達成できていることを確認しております。すべての患者で臨床症状が改善し、20例が退院しております。77日までかかっている症例もございますが、もともとの基礎疾患ということでその治療を終えて退院しました。しかし、1例の患者は、COVIDに関してはウイルスクリアランスを達成できて、また2回の陰性確認までできていますが、ANCA関連血管炎の基礎疾患により59日目に死亡している症例がございます。5例の患者で、エンシトレルビル治療終了後に体温が37.5度以上に一時的に上昇したということがございましたが、臨床的に特に患者さんが、呼吸がしんど

いとか、全身気だるいということはありませんでした。また、2例の患者で、投与開始14日目までにウイルスのリバウンドが経験できていますが、臨床症状のリバウンドは観察されず、追加の抗ウイルス薬は不要という結果になっております。

結論

- ・ レムデシビル治療後にエンシトレビル治療に切り替えた患者を対象に試験を実施
 - ✓ 対象は入院中かつ併存疾患を有する患者
- ・ エンシトレビルは強力な抗ウイルス効果を示し、すべての患者でエンシトレビル投与終了時に臨床的に改善
- ・ 重症化リスク因子を有する患者に対して高い有効性を確認
 - ✓ 28日間を通して、重症化によりICUへ入院した患者は無し
 - ✓ 28日目における生存率は100%
- ・ 治療開始が発症72時間を超えた場合でも、エンシトレビルの有効性と安全性を確認

これらの結果により、エンシトレビルが重症化リスク因子を有するCOVID-19患者の治療選択肢になることが示唆された

10

レムデシビル治療後にエンシトレビル治療に切り替えた患者を対象に試験を実施いたしました。対象は入院中かつ併存疾患を有する患者さんです。エンシトレビルは強力な抗ウイルス効果を示し、すべての患者さんでエンシトレビル投与終了時に臨床的な改善を示しております。また、重症化リスク因子を有する患者さんに対して高い有効性を確認しております。28日間を通して、重症化によりICUへ入院した患者さんはありません。また、28日間における生存率は100%です。治療開始が今回のように、レムデシビルによってウイルス力価陰性あるいはリバウンドが見られた症例・症状が改善しない症例においても、すなわち発症72時間を超えた場合でも、エンシトレビルの治療を開始しても有効性と安全性を確認できたことは大きいところかと思えます。これらの結果により、エンシトレビルが重症化リスク因子を有するCOVID-19患者の治療選択肢になることが示唆されたという結論でございます。以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

京川：倭先生、ありがとうございました。続きまして上原から発表させていただきます。よろしくお願いします。

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

- 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症状の消失^a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）
- 安全性（28日時点まで）
- 探索評価項目：Long COVID発現リスク（罹患後症状（PASC^b）調査票（27項目））
 - 2023年2月のCROI2023でDay 169まで報告済、今回Day 337のデータを新たに報告

12 ^a 発症前の状態に戻るまでの時間、試験プロトコルでは「快復」までの時間と規定 ^b post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC)

上原：上原でございます。よろしくお願いします。

まずは 12 ページです。こちらは皆さまよくご承知の通り、日本を含むアジア圏で実施しました Phase 2/3 試験の第 3 相パートの結果ですけれども、これまで 2023 年 2 月に米国の CROI の学会で Long COVID の探索的評価の 6 か月までの結果、具体的には右側のピンク色の探索期の Day85 と Day169 までの結果につきまして速報報告させて頂いております。今回、ESWI の学会におきまして Day337、一年間のフォローの結果が出てまいりましたのでそのデータについて学会発表させて頂きました。

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*集団のうち PASC 調査票への回答があった被験者集団における背景情報

	125 mg N = 341	プラセボ群 N = 333
性別、男性（%）	54.8%	58.3%
年齢の平均値	36.4歳	35.6歳
BMI (kg/m ²)	23.3	22.8
ワクチン接種率	91.5%	92.8%
ベースラインにおける14症状 ^a のトータルスコア		
N	334	326
平均値（最小値 -最大値）	9.0（1-30）	9.0（2-28）

* 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

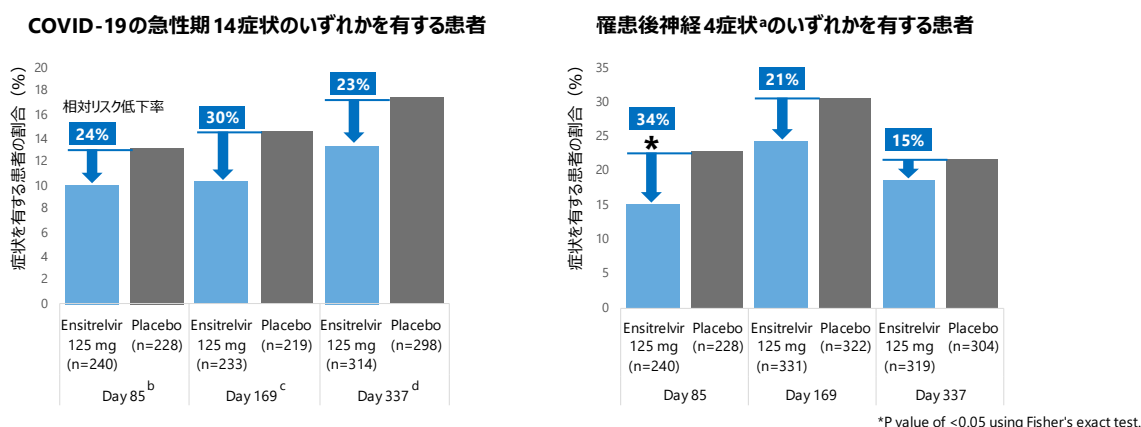
13 ^a鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、息切れ呼吸困難、咳、けん怠感（疲労感）、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、悪寒発汗、熱っぽさ又は発熱、吐き気、嘔吐、下痢味覚異常、嗅覚異常
各症状は、0～3（味覚異常、嗅覚異常は0～2）の4段階評価を使用して自己評価 BMI, body mass index



上原：こちらがトータル一年間でコロナの Long COVID に関する調査票にご協力いただいた患者さまでございます。繰り返しになりますが、キープブレイクはしておりますが、実際施設の医師の先生方、また患者さまご自身には実薬かどうかという情報は一切知らされておきませんのでブラインド下が維持された状況でこの Long COVID に関する調査にご回答頂いております。各群およそ 300 例を超えるだけの方々にご回答いただいております。見て頂いたら分かる通り、リスク因子がない方が多い集団の中で平均値の年齢は 36 歳ということで、実際に実臨床を反映したほとんどワクチンを打たれた中で比較的若年例が含まれる集団の中で評価させて頂いた結果でございます。

Long COVID症状を有する患者の割合とLong COVID発現リスクに対する効果

Long COVID発現の定義：COVID-19との関連性があると判断された症状を少なくとも一つ有する



Day337までのいずれの時点でもLong COVID発現リスクの低下傾向を確認した

14 ^a 集中力・思考力の低下、課題解決力の低下、物忘れ短期または長期、不眠 ^b 追跡期間中の最後の観察時（例：21日目）と85日目の両方でいずれかの症状を認識した患者 ^c 85日目と169日目の両方でいずれかの症状を感じた患者 ^d 169日目と337日目の両方でいずれかの症状を感じた患者



こちらが今回アップデートされた結果で、左側から3ヵ月、6ヵ月、337日、一年という結果でございます。左側にコロナの急性期症状でありますトータルの14症状の少なくとも一つを有する方、右側には神経症状として代表的な物忘れですとか集中力の低下、そうした神経症状を呈する患者さまのパーセンテージをお示ししております。

見て頂いた通り、3ヵ月、6ヵ月、そして一年のいずれの時点においても実薬のエンシトレルビルを服薬頂いた患者さまにおいてLong COVIDと判定された患者さまの割合が低くなるということが確認されました。ちなみに、今回CROIの学会発表の時に使用させて頂いた定義のやり方、Long COVIDの集計につきまして、14症状、あるいは4症状のうち少なくとも一つ有しており、かつ患者さまご自身に「コロナとの関係はありますか」ということについてYes/Noをご回答いただいて、その中で患者さまご自身が「はい、関係あります」と言われたものをピックアップして集計しました。しかし、どうしても一年間もたってしまった時に、患者さまご自身がどこまで正確に評価できるのだろうか、というところはいろんな議論がございます。実際、プラセボ群を見て頂くと時間がたつにつれて若干増えていっている。本当に時間とともにLong COVIDの割合がプラセボ群で増えるのか、というところ恐らく違います。色々なノイズもある中で、色々な角度を見たときでも実薬群の方がリスクが下がるということはどうやら間違いなさそうだと思います。少しどうやって評価したらいいんだろうか、ということについて追加検討したというのが今回さらなる発表でございます。

COVID-19罹患前の健康状態に戻っていない患者の割合

「COVID-19罹患前の健康状態に戻りましたか？」という質問に「いいえ」と回答した患者の割合

	125 mg N = 379	プラセボ群 N = 362
Day 85	7.5% (18/240)	11.8% (27/228)
Day 165	7.6% (25/331)	10.2% (33/322)
Day 337	6.0% (19/319)	8.2% (25/304)

Day337までのいずれの時点でも、COVID-19罹患前の健康状態に戻っていない患者の割合はプラセボ群と比較して低かった

もう一つデータを取らせて頂いていたのが、COVID-19 罹患前の健康状態に戻りましたか、Yes/No、ということも今回頂いております。見て頂いたらお判りいただけます通り、プラセボ群と比較して、いずれの時点においてもエンシトレルビルを服薬頂いた方で「戻っていない」と回答いただいた方の割合が低い、すなわち早く元の健康状態に戻っているということが示唆される結果でございます。

Long COVID 発現の定義の改訂

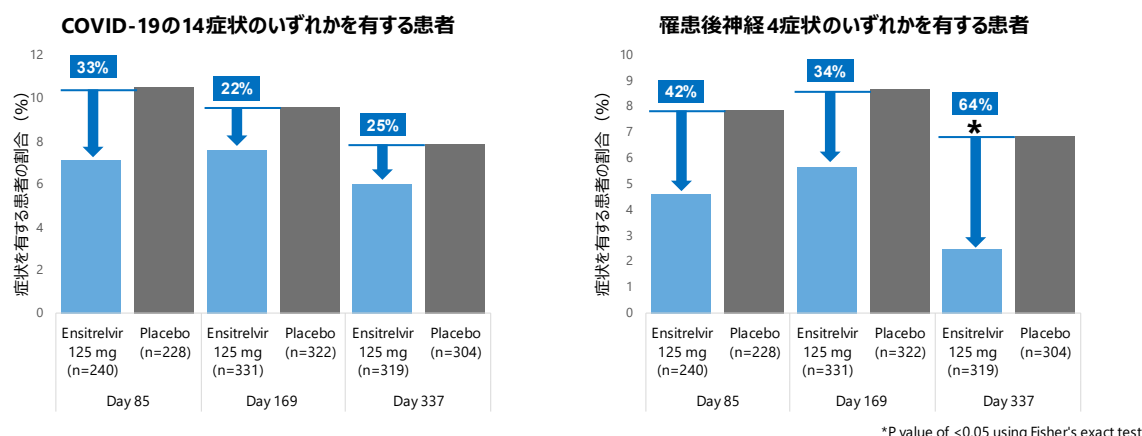
- 一年にもわたる長期のLong COVID発現リスクの評価を行うにあたって、従来の定義は適切ではない可能性を考慮し、より厳密な定義に改訂した
 - 337 日目に見られた各症状について、COVID-19との関連性を患者が正確に判断できない可能性
 - 「COVID-19罹患前の健康状態に戻っていない患者」を定義に盛り込んだ方がよいとOLからの示唆



今回新たに Long COVID の定義というものを違った角度でも解析させて頂きました。繰り返しになりますけれども、CROI、そして先ほどお見せしました改訂前の定義では、少なくとも一つ以上の症状があり関係性があるという患者さまとしていました。今回、少なくとも一つ以上の症状をもつ、これは同じで、さらに罹患前の健康状態に戻っているか否かについて、戻っていないと回答されたものについて今回 Long COVID として集計した場合に、どのような解析結果になるかというものを新たにお示しいたします。

Long COVID 症状を有する患者の割合と Long COVID 発現リスクに対する効果

Long COVID 症状発現の定義：軽度以上の症状があり、COVID-19罹患前の健康状態に戻っていない患者



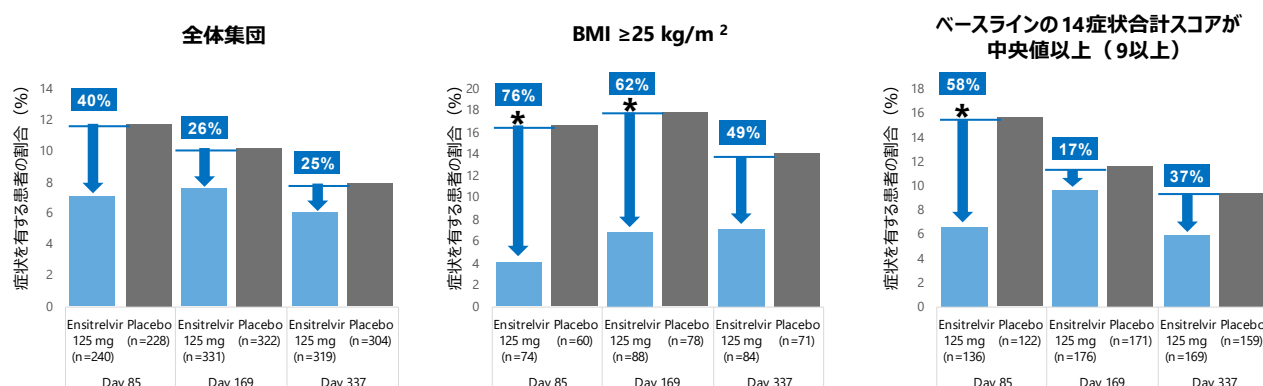
- 改訂した定義においても、Day337までのいずれの時点でもLong COVID発現リスクの低下傾向を確認
- 罹患後症状として報告の多い神経症状の発現を認める患者の割合をDay337において64%低下

17

SHIONOGI

左が 14 症状、右が 4 症状のデータで、概ねどの解析結果をお示ししても大きくは変わらないんですけど、プラセボの頻度、あるいは実薬のリスクの低下具合はいずれの 14 症状、そして罹患後の神経症状においてもどの時点でも一貫してリスクが下がるということが確認できたという結果でございます。

Long COVID 症状を有する患者の割合と Long COVID 発現リスクに対する効果（COVID-19の27症状のいずれかを有する患者）



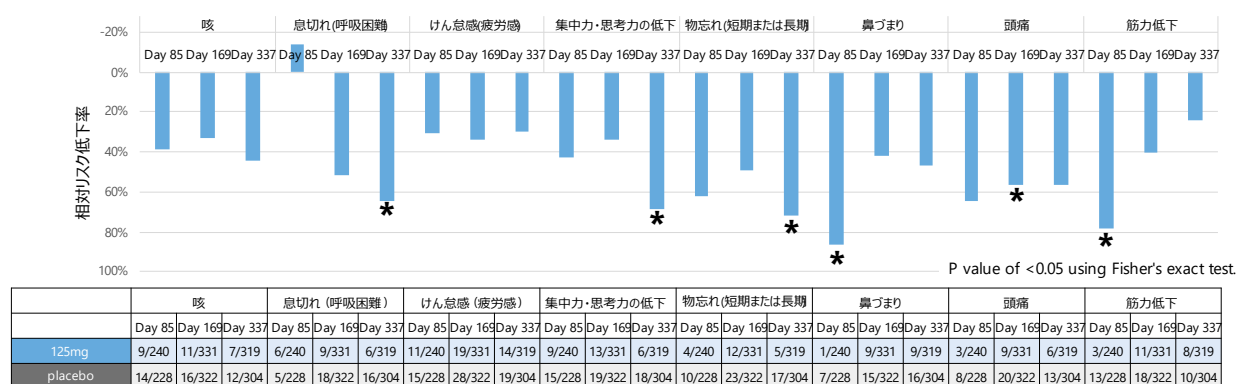
- Day337において、Long COVID発現リスクの25%の低下が見られた
- BMI 25kg/m²以上の患者および治療開始時に症状スコアが中央値以上（9以上）の患者では、Day337においてそれぞれ49%と37%のLong COVID発現リスク低下が見られた

18

SHIONOGI

さらには、先ほどは 14 症状と代表的な神経症状 4 つについてこれまでお示しさせて頂いておりましたけれども、コロナの質問票自体は 27 項目と非常に多様な症状を取らせて頂いております。ですので、27 症状のうちいずれか一つを有する患者さまということで、全部のデータを解析してもリスクは下がる結果が見られました。そうした中で、サブグループの解析をしたところ、BMI $\geq$ 25、少し中等度の肥満化と思いますけれども、あるいはベースラインの 14 症状合計スコアが中央値以上、具体的には、服薬頂く前の急性期の症状が比較的強い患者さま、そうした方では Long COVID の発現リスクが高まっており、治療の効果が非常に顕著に見えていることが特徴として分かってきましたという追加解析の結果です。

Long COVID 発現リスクに対する効果（全体集団、5%以上発現した症状^{a)}）



- Day337において、5%以上発現した症状においてもLong COVID発現リスク低下傾向が確認され、特に息切れおよび認知症状（集中力・思考力の低下、物忘れ）を発症するリスクの統計的に有意な低下が観察された
- Day337において、息切れ：64%、集中力と思考力の低下：68%、物忘れ：72%

そして、全ての症状一つ一つをブレイクダウンしたのがこちらですけれども、スライドの都合上代表的なもの、具体的にはプラセボ群で 5%以上発現した症状のみをピックアップさせて頂いております。見て頂いたら分かりますように、咳や息切れ、倦怠感に加え、様々な中枢神経の症状、こうしたもののリスクが服薬頂いた方で持続的にそういう症状を有する、あるいは、後の時点で急性期の症状は回復したにもかかわらず、何か中枢の機能障害が出ているということを訴えられる患者さまが少し多くなるものを、服薬頂くことでリスクが有意に下がるということが、今回の一年のフォローアップの結果においても新たに示唆されたという結果でございます。

まとめ

- 感染から一年後のフォローアップ時点において、エンシトレルビル投与により、Long COVID症状を有するリスクが**25%低減**
 - 特に、息切れ（**64%**）、集中力・思考力の低下（**68%**）、物忘れ（**72%**）の症状で、リスクを有意に低下
 - エンシトレルビルによりLong COVID発現リスクが、BMIが25以上の患者、あるいは、罹患後の症状が強い患者でそれぞれ、**49%**、**37%**のリスク低下
- エンシトレルビル投与により、**長期（一年間）にわたりLong COVID発現リスクを低下**させる可能性が示唆された
 - **現在実施中のグローバルPhase 3試験 (SCORPIO-HR) において、さらなるデータを集積中**

こちらがまとめでございます。感染から一年後のフォローアップ時点においてもエンシトレルビル投与により、Long COVID 症状を有するリスクが 25%低減しました。平均としましては 25%低減でございます。そして、息切れ、集中力低下、物忘れの症状については有意にそれぞれのパーセンテージ分リスクが下がっていました。BMI が高い方や症状が強い方では、それぞれ 49%、37%のリスク低下という結果がまとまりました。こうした結果から長期にわたって Long COVID のリスクを低下させる可能性が示唆されたというのが今回の発表内容でございます。

ちなみに、こちらの探索的な結果に基づいて、現在実施中のグローバルの第 3 相試験につきましては、さらに確実なエビデンスとしてデータを取るべくデータ集積を行っているところでございます。

私からは以上でございます。

質疑応答

京川：それでは、質疑応答に移らせていただきます。

クレディスイス証券の酒井様、お願いします。

酒井：酒井です。本日はどうもありがとうございます。

先生に1つお伺いしたいことがございます。先生が本日まで発表された内容からは少し外れるかもしれませんが、コロナウイルスについては感染した患者の体内にいわゆる溜まり場のようなものを作り、それが要因で Long COVID 症状やウイルスのリバウンドを引き起こすという説があったと思います。先生の臨床現場でのご体感から、どの程度信憑性があるものなのかお伺いしたいというのが1点目でございます。またそれと合わせて上原さんにお伺いをしたいのですが、結果として今回の Long COVID へのエンシトレルビルの効果というのが1年間の追跡でも確認されていますが、それ以降に改めてウイルスが悪さをすることで臨床症状が再発したりですとか、そういった可能性があるのかどうかについてお伺いしたいです。

倭：まさに今言われた通り、特に Long COVID あるいは免疫不全の方で、体内でウイルスをたたききれていないことが再燃や持続感染につながるのではということが強い説として言われております。また、今日発表させていた患者さまも含みますが、私の実臨床の体験でも、体内に残っていたウイルスが、体の免疫機能が不十分であるとあがってくるので、その助けとしてエンシトレルビルによってウイルスを無くなるようにすることで、Long COVID に効果を発揮するのではないかと考えております。

上原：私も倭先生と同じような考えを持っております。エンシトレルビルを早期に投与することによって、上気道で増殖したウイルスが体内に広がっていき、レザボアのような形でどこかに滞留すること自体を防ぎ、ウイルスを根絶することができれば、症状も早く良くなりまた持続的に症状を呈するような患者さまの数が少なくなるのではと考えております。実際に Long COVID 症状を発言した患者さま全てで、レザボアのような形でウイルスが滞留しているかどうかはわからないというのが正直なところですが、ウイルスが滞留していなくても、ウイルスが全身に広がったことで、様々な部位で炎症反応が惹起されてそれが何らかの症状として持続するということもあります。このように基本的にはウイルスが増殖することで引き起こしているものですので、その増殖とそれに続く炎症を早期に抑えるということが、抗ウイルス薬の非常に重要な役割であると考察しています。

酒井：わかりました。どうもありがとうございます。

京川：続きまして、ゴールドマン・サックス証券の植田様、お願いします。

植田：ゴールドマン・サックス証券の植田でございます。

一つ目、今回ご発表された Phase 3 Part のデータの見方について教えていただきたいです。Long COVID の長期データについてはある程度効いている人にはずっと効いて、逆に症状が残っている方がある一定程度いらっしゃるけれど、こういった差がついているということなのか。合わせて今回 3 症状、息切れ、集中力、思考力の低下・物忘れというところで効果が特にみられたといご説明もありましたが、こういったところに特に効いているということについてはどう考察をされているのか、まず教えていただけないでしょうか。

上原：まず、2 つ目にご質問をいただいた点ですが、今回はあくまでも代表的なもののみをピックアップさせていただいておりますが、おしなべて概ねたくさんの症状でリスク低下を示しております。実際に、様々な角度でデータを解析させていただいており、例えば 1 か月の時点で症状が残っていてさらに 3 か月でも残っている、そして 3 か月でも残っていて 6 か月でも残っている、そういった持続性という形で見た場合でもエンシトレルビル投与でリスクは下がっています。また、持続性という観点は考慮せずに特定の時期での症状改善だけをみた場合でも、全体的にリスクは下がっています。特定の方ですっとリスクを持っている患者さま、後ろの時期で突然症状が発現するという患者さまなど、様々な患者さまがいらっしゃるというのが現状でございます。

植田：ありがとうございます。

2 つ目が同じくこちらの試験についてですが、エンシトレルビルの投与時期によって、Long COVID のリスク低下に差があるなど、何か分析をされていれば教えていただきたいです。確かこちらは 120 時間以内に投与したデータになると思いますが、例えば早期に投与した方がいいなどの示唆があればお願いします。

上原：おっしゃる通り、この試験の結果は 120 時間に投与した患者が対象となっております。どうしても 300 例強ということで非常に多くの患者さまにはご回答をいただいたのですが、そこからさらにサブ集団に切っていくと、サンプル数がすくなくなってしまうため明確に読みづらいというのが正直なところでございます。48 時間、72 時間以内に投与した方が、より顕著にリスクを低下することができるのでは、ということは個人的にも期待している所ではございますが、そこまで劇的に 72 時間に絞った方がリスクが下がるという特徴はございませんでした。

植田：承知いたしました。私からは以上でございます。

京川：みずほ証券の都築さん、お願いいたします。

都築：ありがとうございます。みずほ証券の都築でございます。

倭先生と上原様にそれぞれお聞きしたいです。まず倭先生、今回のデータは遡及的レビューということで、先生の臨床現場の間隔として、今回レムデジビル予後不良の患者にエンシトレルビルを投与されたということです。レムデジビルをそのまま投与した場合、どのような経過を辿ることが多いのか、先生の臨床での体感として、何か示されることがあればご教示頂けないでしょうか。

倭：ありがとうございます。レムデジビルは大変良い薬で、ガイドラインのファーストラインで推奨され、日本でも入院患者さんに使われています。我々もそのように使用していますが、様々な変異株の影響もあり、なかなか臨床症状が改善しなかったりリバウンド現象が生じたり、ウイルス量が十分減らないことがあります。患者さんも我々も肺炎が進行するのではないかと懸念を持つことも多いです。多くの合併症を持たれている患者の中でも、特に悪性腫瘍や血液疾患を有する患者においては、COVID-19 が治っていない場合に一旦基礎疾患の治療をとめている状況です。そのような場合では COVID-19 による肺炎にならなかったとしても、基礎疾患の治療が遅れることにより予後悪化につながると思います。そのような状況において、エンシトレルビルに切り替えることで早期にウイルス量陰性を達成し、基礎疾患の治療をしっかりできるということは、非常に大きな武器になっているのではないかと考えています。

都築：ありがとうございます。もう 1 点追加でお伺いしたいです。緊急承認から一定の時間が経過した中で、今回の Long COVID データやこれまでのデータ蓄積により、先生の臨床での体感としてエンシトレルビルの処方率は高まっている状況なのか教えて頂けないでしょうか。

倭：かなり早くウイルス力価の陰性化ができることが確認できるので、当院ではより早期にエンシトレルビルをファーストタイミングで使用しているのは実際にある状況です。患者さんも早く元気になりベッドの回転も速いです。すなわち第 9 波における医療ひっ迫の改善にエンシトレルビルが多大な貢献しているのではないのでしょうか。私自身、身をもって感じていますし、私だけでなく医療スタッフや患者さんもそのように感じて下さっていると思います。以上、私の現場の正直な意見です。

都築：上原様に伺いたいです。Day85、169、337 で n 数が 314 名のところで増えているようだが、どのように解釈すれば良いでしょうか。

上原：例えば説明会スライド p17 で説明させてもらおうと、それぞれの時点で確認した数字を書いています。必ずしも全ての患者が全ての時点で回答しているわけではないため、分母の数は時点によって少し異なっています。なおペイシェントのデモグラフィック、最初にお見せした全体の n 数につきましては、少なくともどこかの時点で回答頂いている方であり、トータルは 341 名と 333 名ということで、その中からそれぞれの時点でブレイクダウンして数字が、それぞれの集計の結果とお読み頂けますと幸いです。

都築：わかりました。これらの Long COVID データはあくまで緊急承認の後フォローアップという位置付けかと思うが、それ以外の大規模データが論文でレビューされる時期やグローバル Phase 3、SCORPIO-HR 試験のデータを待てばいいのかなど、次のデータ開示のタイミングを教えてくださいませんか。

上原：まず論文化につきましては今回 final の結果が全て出そろいましたので、これらをまとめて国際誌に投稿すべく論文作成を進めています。グローバル Phase 3 試験の中でも同じ質問を記載された調査票を使用してデータを集計しています。具体的には SCORPIO-SR 試験で今発表された内容は探索的な解析で、どのような集計をすれば薬剤の効果が見えるのかというところ、Long COVID は新しい観点ですので、国際的に定められた評価方法がございません。弊社が切り開いていくと申しますか、こうした解析をすることで患者さんへの効果が見えるのではないかとこのところを今回この試験で確認できたということから、SCORPIO-HR 試験の中ではそれを事前に規定したうえで検証するという形で試験を実施しているという状況でございます。

都築：ありがとうございました。私からは以上です。

京川：大和証券の橋口さん、お願いいたします。

橋口：大和証券の橋口です。倭先生に質問があります。今回はレムデジビルで十分な抗ウイルス効果が得られなかった患者さんが対象ですが、もしエンシトレビルに切り替えなかった場合、通常であればどのような経過を辿ることが一般的なのか教えてくださいませんか。対照群がないため、今回の結果が、どの程度エンシトレビルの効果によるものなのかが不明なので教えてください。

もう 1 点、今回はレムデジビルの後にエンシトレビルでのデータだが、投与の順番を逆にした場合どのような結果になると考えられるのでしょうか？この結果は、患者さんごとの抗ウイルス剤への感受性に個人差があり、ある抗ウイルス剤が効果不十分であり別の抗ウイルス剤を試した結果として効果が出たということなのか、薬剤ごとの抗ウイルス効果の違いによるものなのか、この順番で実施することの意義を理解したいと思います。

倭：重症、入院患者に対してファーストラインでどの抗ウイルス剤を使うかということは、日本はこれまで手引きの中でも記載はありませんでした。米国のガイドライン、NIH ではレムデシビルを第一に使うと記載されています。ですので日本でもガイドラインに従って、まずエビデンスのある薬剤を使うことが推奨されているため、レムデシビルが使用されます。

ただ特に高齢者の中でも悪性腫瘍や透析患者、腎不全、免疫抑制剤が投与される患者、免疫不全を有する患者さんにおいては既存の抗ウイルス剤だけではなかなかウイルスが陰性化しない、ウイルスリバウンドが生じる、COVID-19 の症状が遅延することが多く報告されています。当院においても先ほどの症例の中でも 22 日間や 10 日間以上使った場合など適応を超えてもなかなかウイルス力価が陰性化されない場合があります。そうすると免疫不全の患者の中で耐性が生じて長期化したり他者に広がったりする可能性があります。また基礎疾患の治療ができなくなります。あるいはウイルスが長期に残ることによって肺での増殖が強くなるとコロナウイルス肺炎が進展することが推定されます。

そこで既存の治療だけではウイルスを陰性まで十分に落とせない患者に対して、エンシトレルビルが出てきたと。エンシトレルビルは 3CL プロテアーゼ阻害剤であり、ニルマトレルビル/リトナビールと同じ作用機序ですが、大きな特徴として腎臓の悪い方にも投与可能であるため、私たちも腎不全の患者さんに使っています。そのような利点があるのがまず 1 点だと思います。

もう 1 つは、ウイルスが消えないことに関して個人差が生じるというのは耐性株ということよりも免疫機能の強さだと思います。レムデシビルは RNA 合成阻害に働く薬剤ですので、3CL プロテアーゼ切り替えがうまくいくケースもあれば、逆の可能性もあるかと思います。例えば先ほどお示しました通り少数のウイルスリバウンドが確認されています。ただウイルスリバウンドは最大レンジまで見られておらず、臨床症状とは直接関係しない面もあると思います。

既存のガイドラインに従いながら切り替えという形で重症化リスク因子を有する入院患者さんにエンシトレルビルが使えるということがわかりました。現在もデータの集積を継続していますが、現状では初期からエンシトレルビルを 1 日 1 回 5 日間使用することで、1 剤のみで良好な臨床結果やウイルス減少効果を実感しております。そのような幅広い使い方ができ、他の薬剤と比べて最も抗ウイルス効果が強いということを様々な患者さんで実感しながら使用しているというのが正直なところでございます。

橋口：最後に紹介されていたグローバル Phase 3 試験の結果公表時期はいつごろになりそうでしょうか。

上原：概ね症例集積の完了が近づいています。Long COVID ですので、そこから3か月は必要です。およそ年度末あるいはそこから少し経った時点には何かしらデータを開示できるのではないかと検討しています。

橋口：年度末とおっしゃったのは Long COVID のデータについてであり、主要評価項目などはもう少し早い可能性がありますでしょうか。

上原：どのタイミングでキーブレイクするのかというのは当局と議論中です。検証という形で Long COVID を確認するためには、キーをブレイクせずに3か月待つことを当局側がリクエストしてくる可能性もあります。引き続き協議中です。

橋口：わかりました。以上です。

京川：ありがとうございます。

以上をもちまして、塩野義製薬株式会社、ESWI 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。

本日はお忙しい中、皆様ご参加いただきまして、誠にありがとうございました。