

The European Scientific Working Group on Influenza (ESWI) 2023 フォローアップミーティング

2023年9月19日（火）
塩野義製薬株式会社



SHIONOGI

本日のアジェンダ

- **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 先生
- **Effect of Ensitrelvir on Long COVID in Patients with Mild-to-Moderate COVID-19: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 SCORPIO-SR Study**
 - 塩野義製薬株式会社 執行役員 医薬開発本部長 上原 健城
- **Q&A**

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。

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イ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

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

患者の分類

2022年11月から2023年4月までにエンシトレビル治療を受けた患者 (n=52)

入院患者 (n=33)

外来患者 (n=19)

除外した患者 (n=12)

- 併用禁忌薬の使用 (n=1)
- レムデシビルの使用期間が3日未満 (n=11)

本演題の解析対象集団 (n=21)

- 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ず、エンシトレビル治療に切り替えた重症化リスク因子を有する患者

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

エンシトレビルの抗ウイルス効果

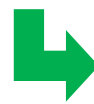
重症化リスク因子を有する患者に対して強い抗ウイルス効果を確認

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	12日	13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	8.67	44.6
2	0日	4	5000	5000			87.07	25.39	8.5	6.81	7.94	94.59	0.14	2.29	0.05	1.73	0.57
3	-2日	5	206	3430	235	10.35	1.06	0.95									
4	0日	10	5000	5000			538		84.4	7.89	43.06	3.56	2.08	0.01	0.06		
5	-1日	5	5000	5000		571			21.75	18.67	9.43	2.81	0.06	4.79	0.01	0.1	
6	-1日	5	255	5000			36.55		25.72	1.61	0.3	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	0.01		
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	12.95
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	1.72	0.08	0.24
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	1.15	0.56
20	-2日	5	5000	5000		5000		1330									
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)

□ : 患者の入院期間

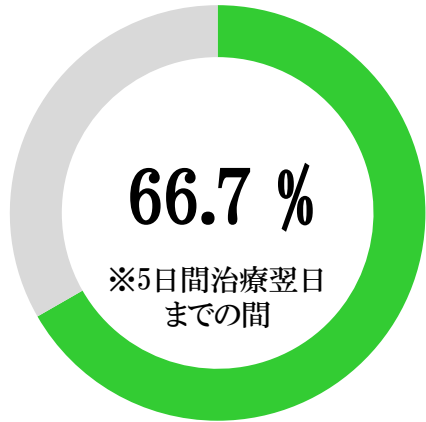
□ : エンシトレビル治療翌日までにウイルススクリアランスを達成した日



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

本試験結果のまとめ

ウイルスクリアランス



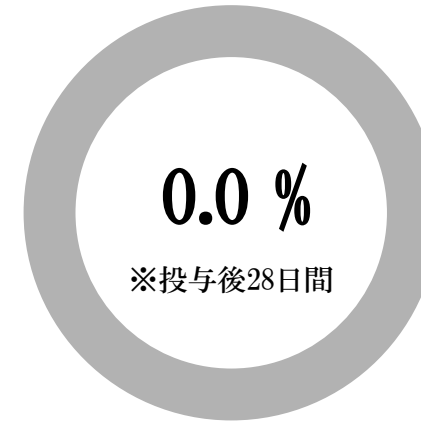
臨床改善



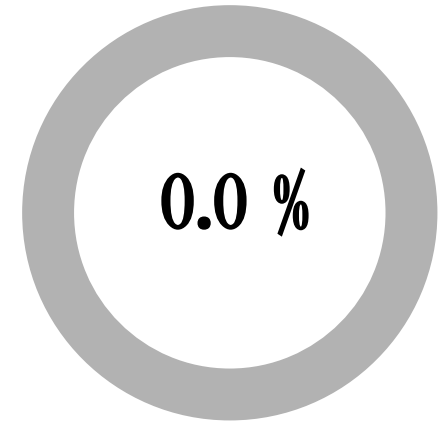
生存率



ICUへの入院
・重症化



エンシトレルビルに起因する有害事象



- 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

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

Effect of Ensitrelvir on Long COVID in Patients with Mild-to-Moderate COVID-19: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 SCORPIO-SR Study

塩野義製薬株式会社 執行役員 医薬開発本部長 上原 健城



SHIONOGI

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5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、ウイルスカ価）
- 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

主な患者背景

※試験結果は、エンシトレ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

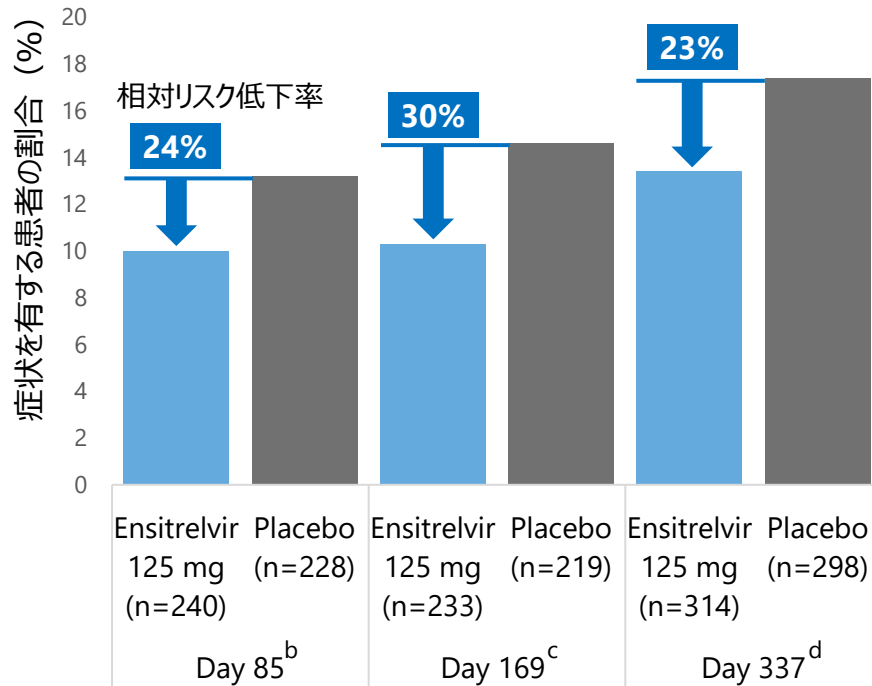
	125 mg N = 341	プラセボ群 N = 333
性別、男性 (%)	54.8%	58.3%
年齢の平均値	36.4歳	35.6歳
BMI (kg/m ²)	23.3	22.8
ワクチン接種率	91.5%	92.8%
ベースラインにおける14症状 ^a のトータルスコア		
N	334	326
平均値 (最小値-最大値)	9.0 (1-30)	9.0 (2-28)

* 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

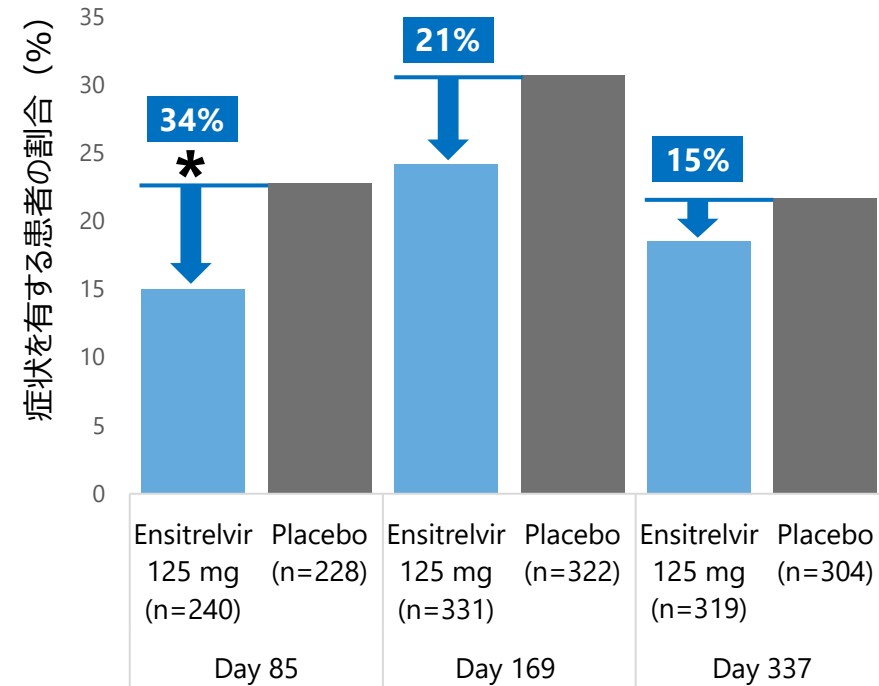
Long COVID症状を有する患者の割合とLong COVID発現リスクに対する効果

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

COVID-19の急性期14症状のいずれかを有する患者



罹患後神経4症状^aのいずれかを有する患者



*P value of <0.05 using Fisher's exact test.

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

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

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のKOLからの示唆

改訂前

少なくとも一つの軽度以上の症状があり、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患者



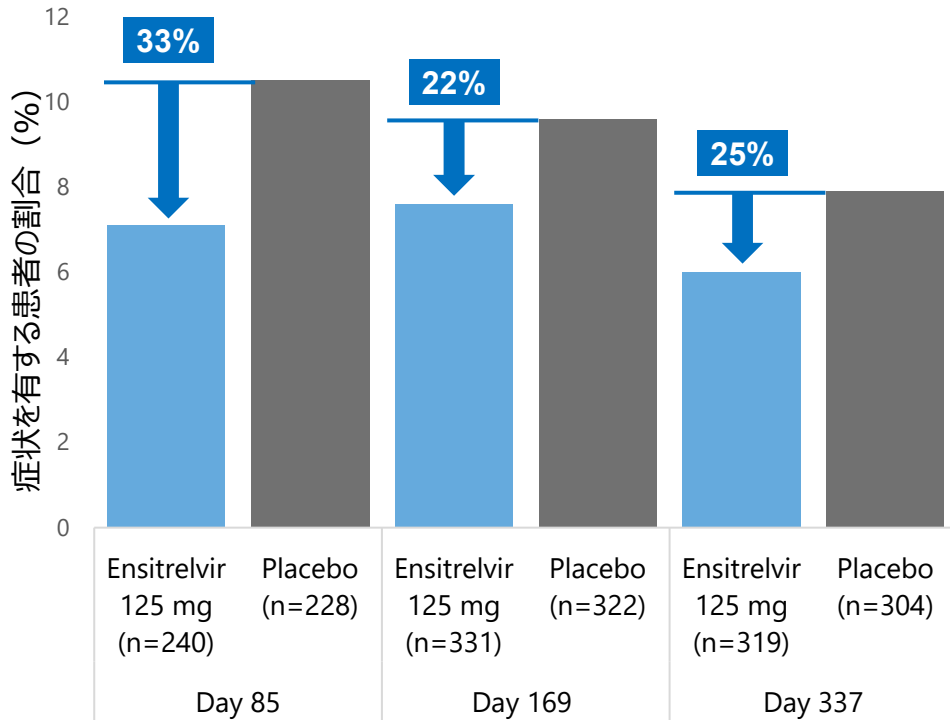
改訂後

少なくとも一つの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

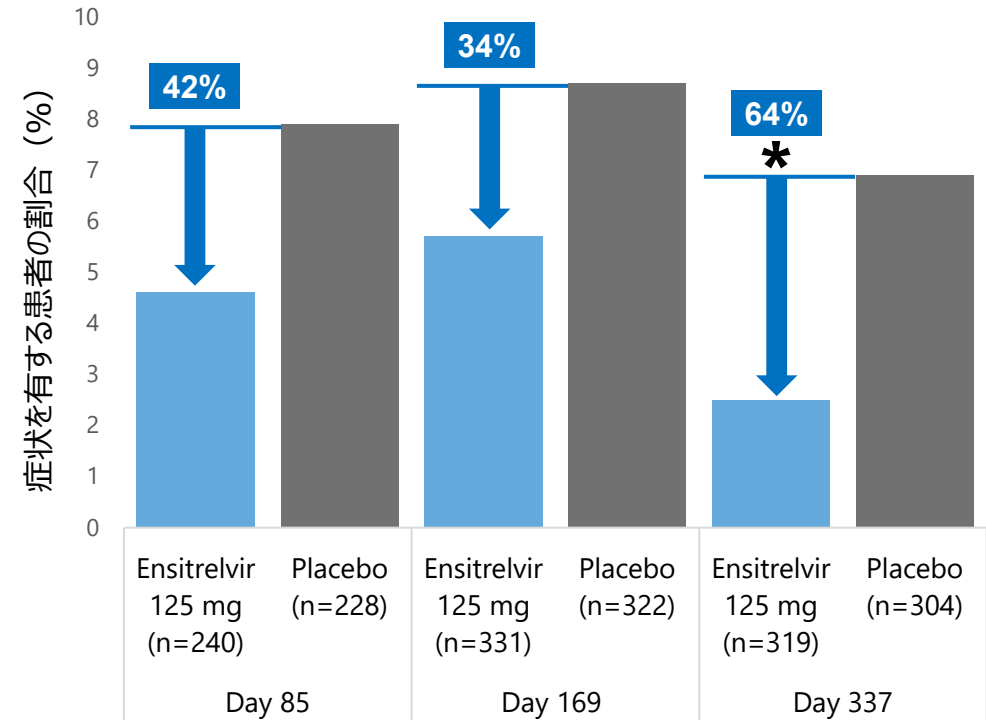
Long COVID症状を有する患者の割合とLong COVID発現リスクに対する効果

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

COVID-19の14症状のいずれかを有する患者



罹患後神経4症状のいずれかを有する患者



*P value of <0.05 using Fisher's exact test.

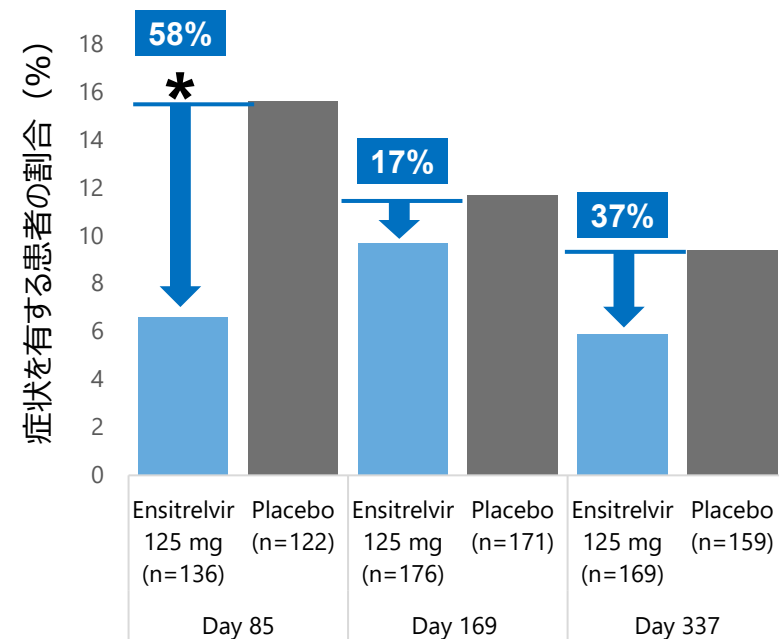
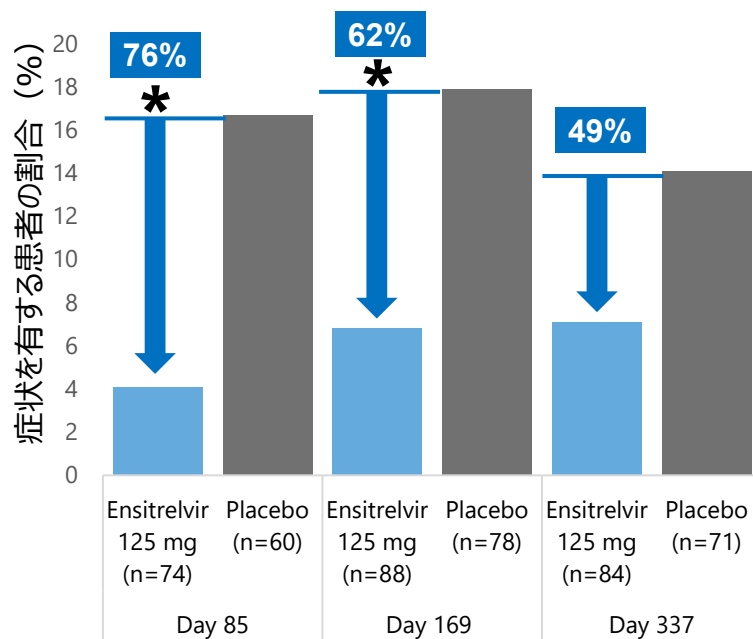
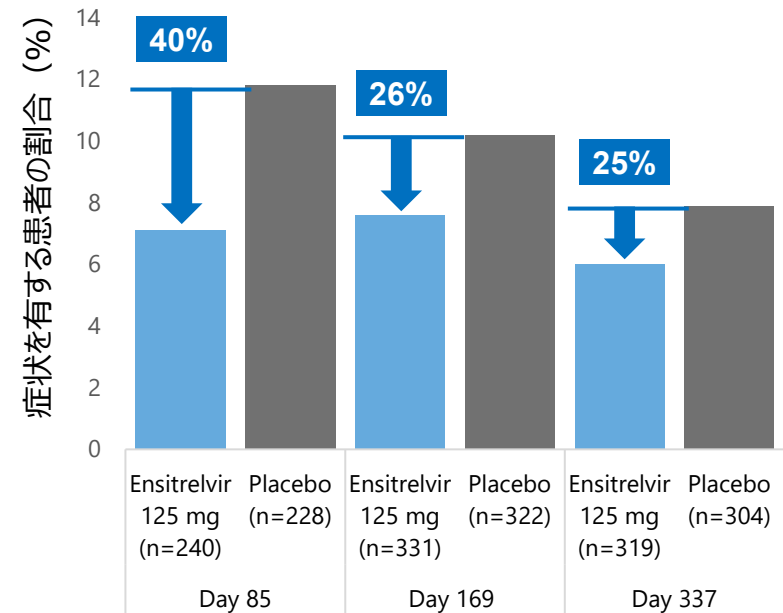
- 改訂した定義においても、Day337までのいずれの時点でもLong COVID発現リスクの低下傾向を確認
- 罹患後症状として報告の多い神経症状の発現を認める患者の割合をDay337において64%低下

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）

全体集団

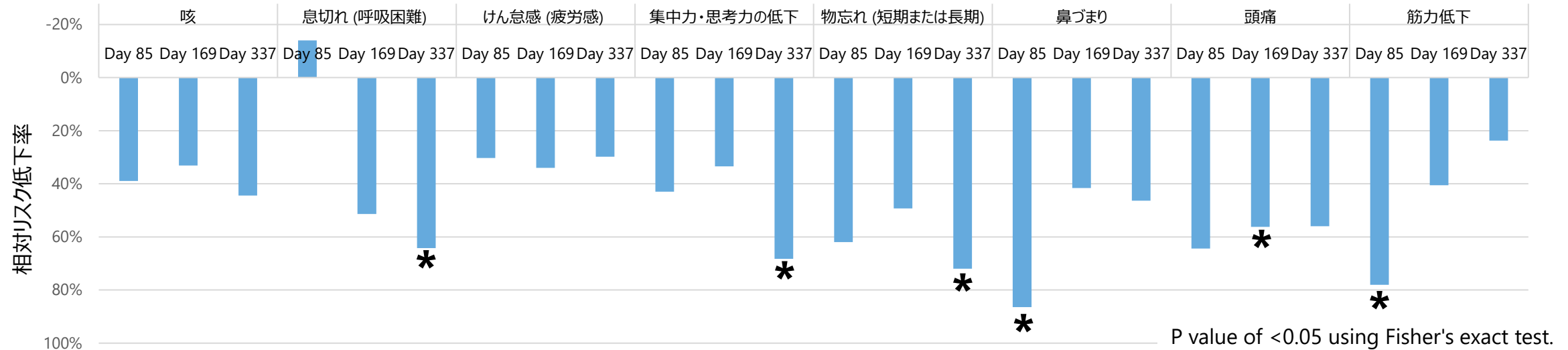
BMI ≥ 25 kg/m²

ベースラインの14症状合計スコアが中央値以上（9以上）



- 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

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）



	咳			息切れ (呼吸困難)			けん怠感 (疲労感)			集中力・思考力の低下			物忘れ (短期または長期)			鼻づまり			頭痛			筋力低下		
	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337
125mg	9/240	11/331	7/319	6/240	9/331	6/319	11/240	19/331	14/319	9/240	13/331	6/319	4/240	12/331	5/319	1/240	9/331	9/319	3/240	9/331	6/319	3/240	11/331	8/319
placebo	14/228	16/322	12/304	5/228	18/322	16/304	15/228	28/322	19/304	15/228	19/322	18/304	10/228	23/322	17/304	7/228	15/322	16/304	8/228	20/322	13/304	13/228	18/322	10/304

- 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%

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**

Appendix

Demographics and baseline clinical characteristics

Background information on the patients who completed the PASC questionnaire for at least one timepoint in the Intention-To-Treat (ITT*) population

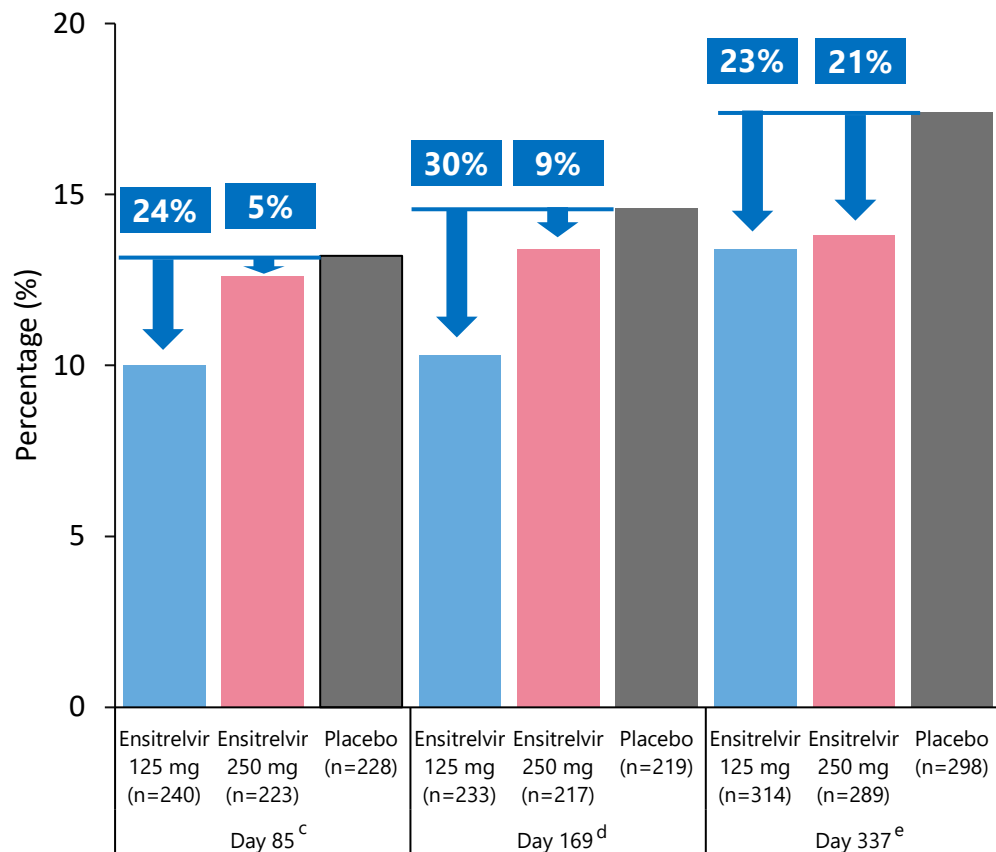
	125 mg N = 341	250 mg N = 317	Placebo N = 333
Male sex (%)	54.8%	53.3%	58.3%
Age (years)	36.4	36.5	35.6
BMI (kg/m ²)	23.3	23.0	22.8
SARS-CoV-2 vaccination received	91.5%	92.1%	92.8%
Total score of 14 symptoms ^a at baseline			
N	334	309	326
Median (range)	9.0 (1–30)	8.0 (0–30)	9.0 (2–28)

* Intention-to-treat (ITT) : All subjects who were randomly assigned to the trial intervention and had a SARS-Cov-2 infection based on RT-PCR. 1,798 subjects excluding 23 subjects that were PCR negative at baseline (from 1,821 subjects)

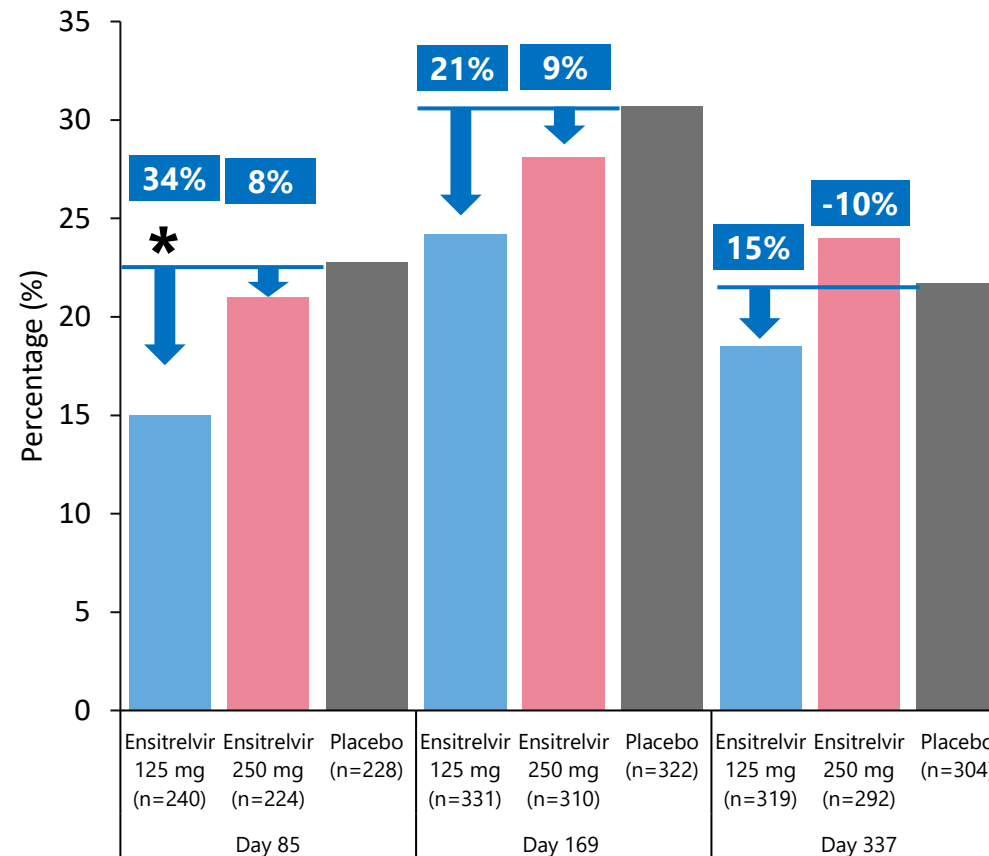
^a Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, loss of smell, and loss of taste. Each symptom was self-assessed using a 4-point scale of 0 to 3 (3-point scale of 0 to 2 for loss of smell and loss of taste). BMI, body mass index; range, minimum-maximum

Proportion of patients with Long COVID and risk reduction versus placebo [presence of at least one symptom, with a self-judgment of its relationship to COVID-19]

Patients with any of the 14 COVID-19 symptoms^a



Patients with any of the 4 neurological symptoms^b



Data are summarized for patients who completed the PASC questionnaire for at least one timepoint in the ITT population.

^a Stuffy or runny nose, sore throat, shortness of breath, cough, low energy or tiredness, muscle or body aches, headache, chills or shivering, feeling hot or feverish, nausea, vomiting, diarrhea, loss of smell, or loss of taste. ^b Difficulty with concentration and thinking, difficulty reasoning and solving problems, memory loss, or insomnia.

^c Patients who perceived any of the symptoms at both last observation in the follow-up period (e.g., Day 21) and Day 85. ^d Patients who perceived any of the symptoms at both Day 85 and Day 169.

^e Patients who perceived any of the symptoms at both Day 169 and Day 337. * P value of <0.05 using Fisher's exact test.

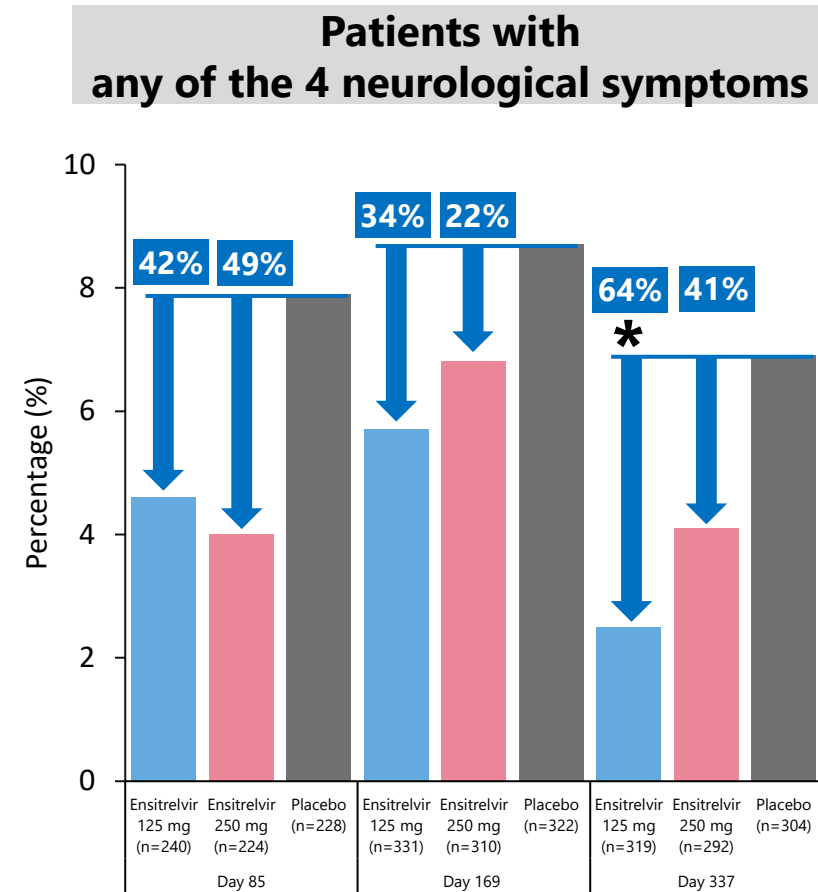
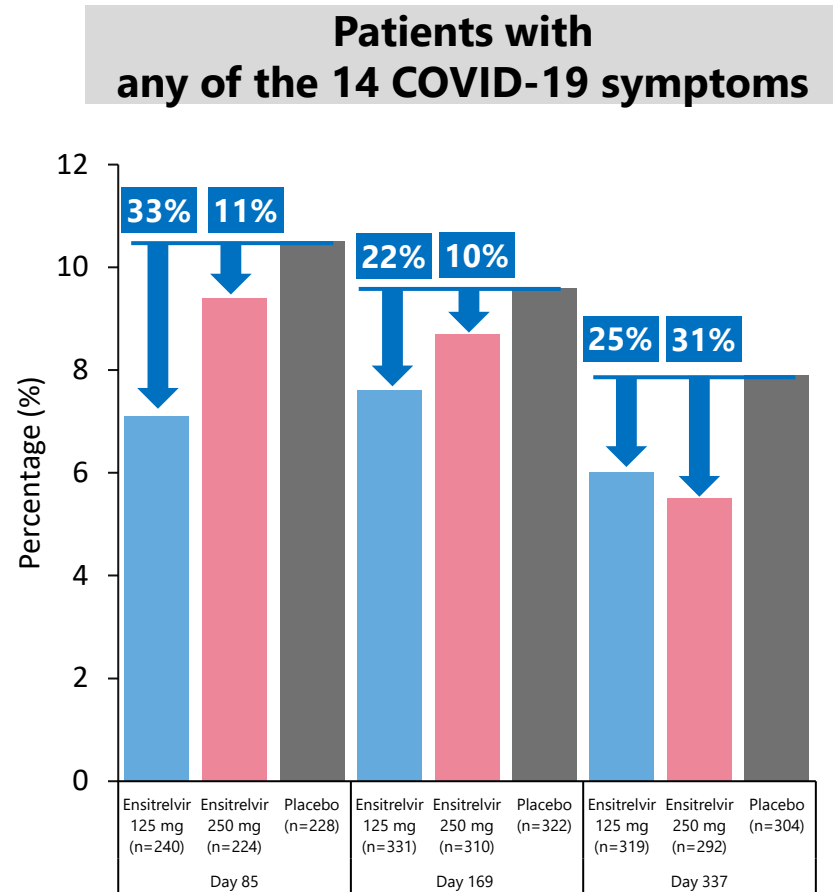
Proportion of patients who answered not returned to usual (pre COVID) health

	Endpoint	125 mg N = 379	250 mg N = 345	プラセボ群 N = 362
Day 85	Not returned to usual health ^a	7.5% (18/240)	9.8% (22/224)	11.8% (27/228)
Day 169	Not returned to usual health ^a	7.6% (25/331)	8.7% (27/310)	10.2% (33/322)
Day 337	Not returned to usual health ^a	6.0% (19/319)	6.5% (19/292)	8.2% (25/304)

Data are summarized for patients who accepted to participate in the exploratory period in the ITT population and are presented as percentage (proportion).

^a Patients who answered "No" to the question "Have you returned to your usual (pre-COVID) health?".

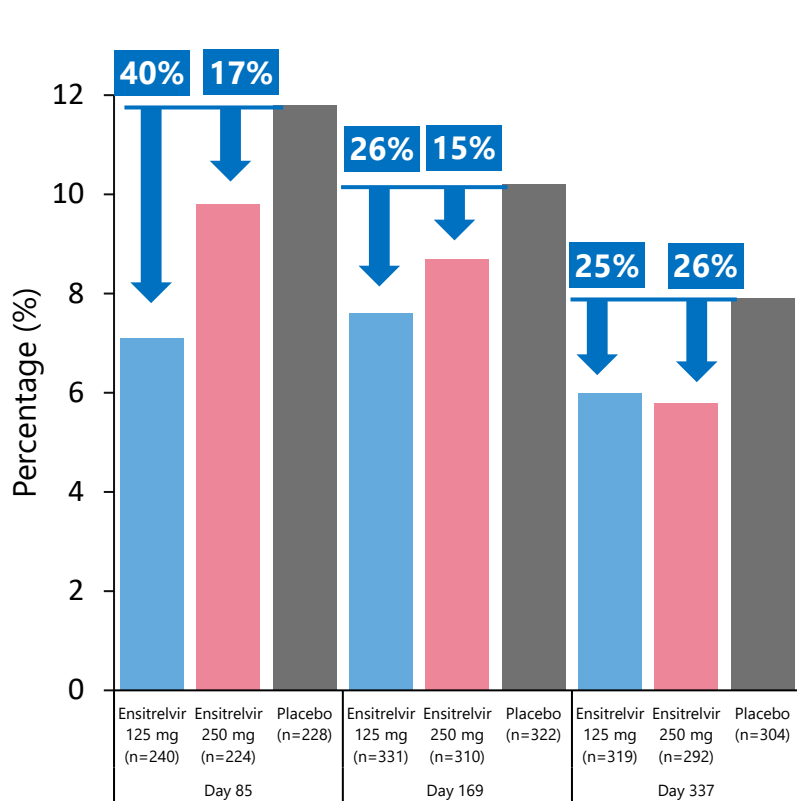
Proportion of patients with Long COVID (14 COVID 19 and 4 neurological symptoms) and risk reduction versus placebo at least one symptom and not returned to usual (pre COVID) health



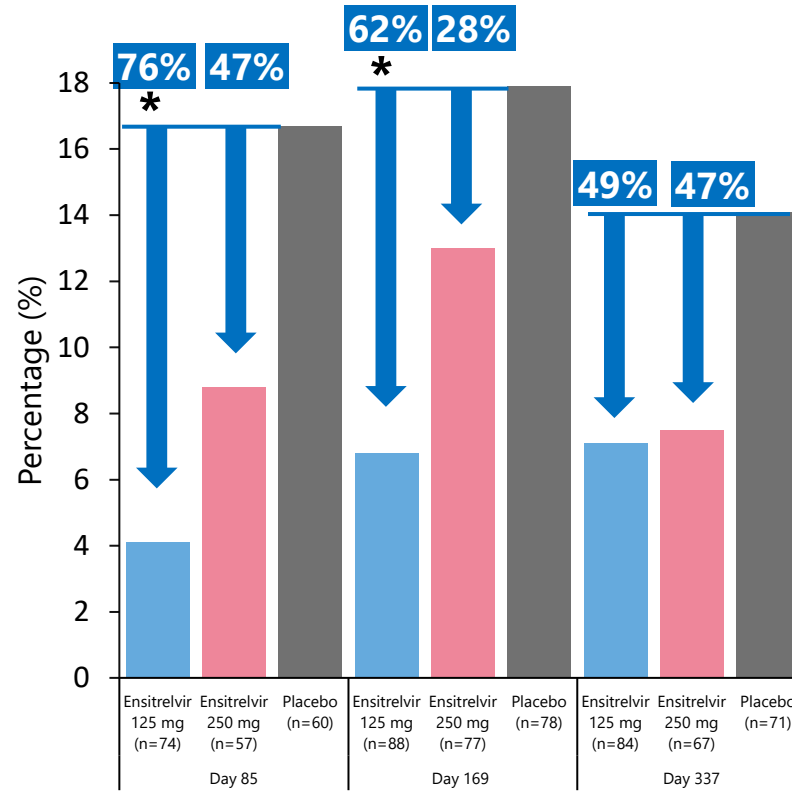
Data are summarized for patients who completed the PASC questionnaire for at least one timepoint in the Intention-To-Treat (ITT) population.
 25 *P value of <0.05 using Fisher's exact test.

Proportion of patients with Long COVID and risk reduction versus placebo [presence of at least one symptom (among all 27 symptoms^a), not having returned to usual health]

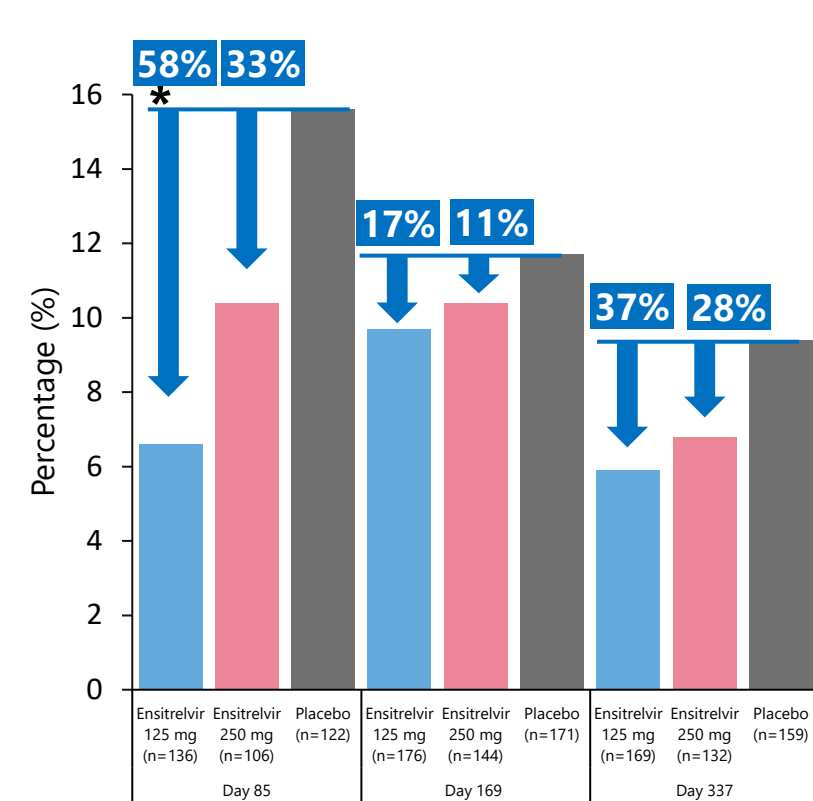
Overall population



Patients with BMI ≥25 kg/m²



Patients with median or higher symptom scores at treatment initiation^b

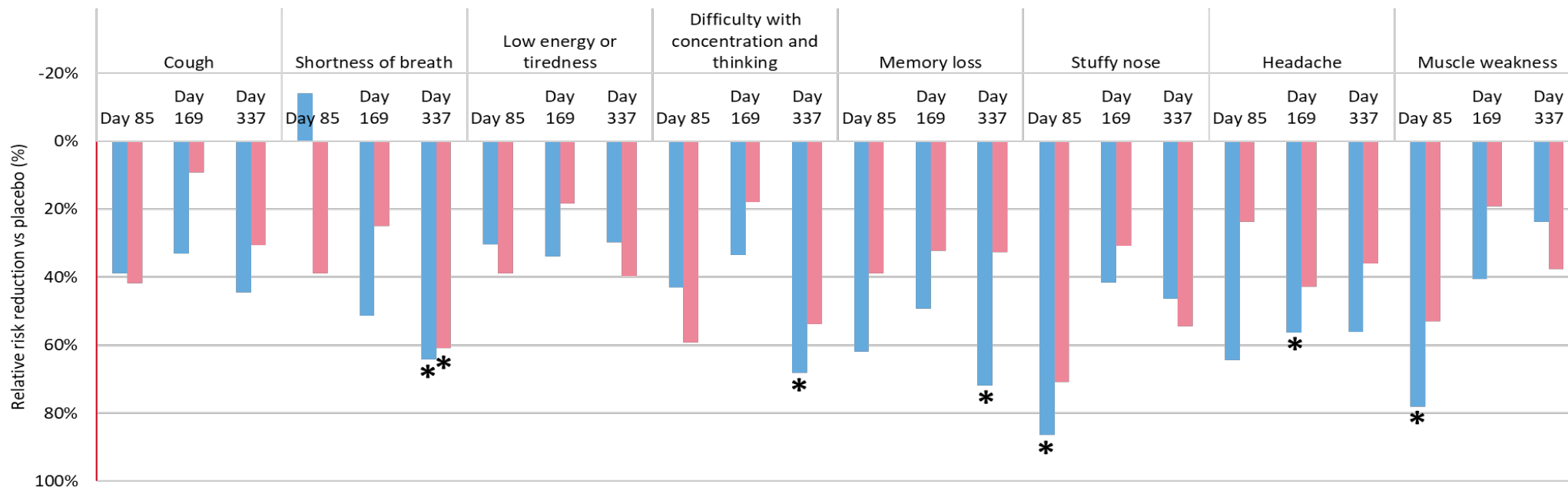


Data are summarized for patients who completed the PASC questionnaire for at least one timepoint in the Intention-To-Treat (ITT) population. * P value of <0.05 using Fisher's exact test.

^a Cough, Shortness of breath or difficulty breathing, Feeling feverish, Chills, Fatigue (low energy), Body pain or muscle pain or aches, Diarrhea, Nausea, Vomiting, Headache, Sore throat, Nasal obstruction or congestion (stuffy nose), Nasal discharge (runny nose), Muscle weakness, Insomnia, Hair loss, Smell disorder, Palpitations or fast heart beat, Joint pain, Decreased appetite, Taste disorder, Dizziness/balance issues, Chest pain, Skin rash, Difficulty with concentration and thinking, Difficulty reasoning and solving problems, Memory loss (short or long term)

^b The total score of 14 symptoms at baseline of ≥ 9. BMI, body mass index

Relative risk reduction of individual Long COVID symptoms in the overall population [a breakdown of each key individual symptom reported ($\geq 5\%$)^a as not having returned to usual health]



	Cough			Shortness of breath			Low energy or tiredness			Difficulty with concentration and thinking			Memory loss			Stuffy nose			Headache			Muscle weakness		
	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337	Day 85	Day 169	Day 337
Ensitrelvir 125mg	9/240	11/331	7/319	6/240	9/331	6/319	11/240	19/331	14/319	9/240	13/331	6/319	4/240	12/331	5/319	1/240	9/331	9/319	3/240	9/331	6/319	3/240	11/331	8/319
Ensitrelvir 250mg	8/224	14/310	8/292	3/224	13/310	6/292	9/224	22/310	11/292	6/224	15/310	8/292	6/224	15/310	11/292	2/224	10/310	7/292	6/224	11/310	8/292	6/224	14/310	6/292
Placebo	14/228	16/322	12/304	5/228	18/322	16/304	15/228	28/322	19/304	15/228	19/322	18/304	10/228	23/322	17/304	7/228	15/322	16/304	8/228	20/322	13/304	13/228	18/322	10/304

Data are summarized for patients who completed the PASC questionnaire for at least one timepoint in the Intention-To-Treat (ITT) population.

27 ^a Long COVID symptoms seen in at least one time point with an incidence of $\geq 5\%$ in placebo group were shown.

将来の見通しに関する注意事項

- 本資料において提供される情報は、いわゆる「見通し情報」(forward-looking statements) を含みます。これらの文言は、現在における見込み、予測、リスクを伴う想定、実質的にこれらの文言とは異なる現実的な結論・結果を招き得る不確実性に基づくものです。
- それらリスクや不確実性には、一般的な業界ならびに市場の状況、金利、通貨為替変動といった一般的な国内および国際的な経済状況が含まれます。
リスクや不確実性は、特に製品に関連した見通し情報に存在します。製品のリスク、不確実性には、技術的進歩、特許の競合他社による獲得、臨床試験の完了、製品の安全性ならびに効果に関するクレームや懸念、規制機関による審査期間や承認取得、国内外の保険関連改革、マネジドケア、健康管理コスト抑制への傾向、国内外の事業に影響を与える政府の法規制など、新製品開発に付随する課題などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。
- 承認済みの製品に関しては、製造およびマーケティングのリスクがあり、需要を満たす製造能力を構築する能力を欠く状況、原材料の入手困難、市場の受容が得られない場合などが含まれますが、これに限定されるものではありません。
- 新しい情報、将来の出来事もしくはその他の事項により、見通し情報に更新もしくは改正が望ましい場合であっても、それを行う意図を有するものではなく、義務を負うものではありません。
- 本資料には、医薬品（開発中の製品を含む）に関する情報が含まれておりますが、その内容は宣伝広告、医学的アドバイスを目的としているものではありません。
- 本資料は国内外を問わず、投資勧誘またはそれに類する行為を目的として作成されたものではありません。
- 本資料の利用にあたっては、利用者の責任によるものとし、情報の誤りや瑕疵、目標数値の変更、その他本資料の利用の結果生じたいかなる損害についても、当社は一切責任を負いません。