

Information from Industry



エンシトレルビル フマル酸によるCOVID-19 罹患後症状 (Long COVID) 抑制の可能性

Ensitreivir fumaric acid potential for reduction of COVID-19 post-acute symptom (Long COVID)

むかえ ひろし よつやなぎ ひろし おおまがりのりお
迎 寛¹⁾ ・ 四柳 宏²⁾ ・ 大曲 貴夫³⁾
Hiroshi Mukae Hiroshi Yotsuyanagi Norio Ohmagari

どい ようへい やまと まさや
土井 洋平⁴⁾ ・ 倭 正也⁵⁾
Yohei Doi Masaya Yamato

つげ ゆうこ さかぐち ひろき
柘植 優子⁶⁾ ・ 坂口 弘樹⁶⁾
Yuko Tsuge Hiroki Sakaguchi

いまむら たくみ ふくし あきまさ
今村 拓夫⁶⁾ ・ 福士 剛純⁶⁾
Takumi Imamura Akimasa Fukushi

いちはし げんき うえはら たけき
市橋 健樹⁶⁾ ・ 上原 健城⁶⁾
Genki Ichihashi Takeki Uehara



迎 寛
1985年 長崎大学 医学部 第二内科医員
'93年 宮崎医科大学 第三内科助手
'97年 カナダブリティッシュコロンビア大学
Pulmonary Research Laboratory 研究員
2001年 長崎大学 医学部 第二内科 兼任講師
'03年 長崎大学 医学部・歯学部附属病院
呼吸器内科講師
'07年 長崎大学大学院 医歯薬学総合研
究科 感染免疫学講座 准教授
'09年 産業医科大学 医学部 呼吸器病学
教授
'15年 長崎大学大学院 医歯薬学総合研
究科呼吸器内科学分野 教授
'19年 長崎大学病院 副病院長

Key words COVID-19, エンシトレルビル,
COVID-19 罹患後症状, Long COVID

- 1) 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野 (第二内科)
Department of Respiratory Medicine
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- 2) 東京大学 医科学研究所附属病院
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
- 3) 国立国際医療研究センター 国際感染症センター
Disease Control and Prevention Center
National Center for Global Health and Medicine
- 4) 藤田医科大学 医学部 微生物学講座・感染症科
Departments of Microbiology and Infectious Diseases
Fujita Health University School of Medicine
- 5) りんくう総合医療センター 感染症センター
Infectious Diseases Center, Rinku General Medical Center
- 6) 塩野義製薬株式会社 医薬開発本部
Drug Development and Regulatory Science Division, Shionogi & Co., Ltd.

Abstract

軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染患者を対象としたエンシトレルビルの第3相パートの探索的評価として患者の罹患後症状を調査し、Day 169 までの中間解析を実施した。

プラセボ群と比較してエンシトレルビル 125 mg および 250 mg 群では、COVID-19 急性期症状において 25%、10%、罹患後神経系症状において 26%、9%の Long COVID 発現リスク低下が見られた。その傾向は治療開始時の COVID-19 症状合計スコアが高値であつ

た集団で顕著であり、125 mg 群で急性期症状 45%、神経症状 33%の低下が見られた。

本解析によりエンシトレルビルによる急性期の COVID-19 治療が Long COVID 発現を抑制する可能性が示唆された。



はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 患者では、急性期症状が数ヶ月持続したり、急性期症状消失後に新たな症状が出現したりす

る場合がある。WHO は、COVID-19 の持続する症状を「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に罹患した人にみられ、少なくとも2ヵ月以上持続し、他の疾患による症状として説明がつかないもの」と定義している¹⁾。また、厚生労働省の『新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント』ではこれを罹患後症状と呼んでいる²⁾。国内外で罹患後症状に関する多くの報告があり、対象集団や評価方法はそれぞれ異なるが、罹患後半年～1年が経過しても10～70%の患者に何らかの症状を認められている²⁾。代表的な症状に疲労感・倦怠感、息切れ、思考力や記憶への影響があるが、その機序は不明な点が多く、対処法も十分に確立されていない。

エンシトレルビル フマル酸 (以下、エンシトレルビル) は、SARS-CoV-2 の3CL プロテアーゼを選択的に阻害することで、ウイルスの増殖を抑制する経口抗ウイルス薬である³⁾。本剤の第2/3 相臨床試験の第3 相パートは、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、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、ベトナムで患者を登録し実施された。重症化リスク因子の有無やワクチン接種の有無にかかわらず、12～69歳の軽症/中等症のSARS-CoV-2感染が確認された患者を対象とし、エンシトレルビルを1日1回、5日間経口投与した際の有効性及び安全性を評価した。エンシトレルビルは主要評価項目であるCOVID-19症状消失までの時間をプラセボに対して有意に短縮した⁴⁾。この結果により日本国内では2022年11月22日に緊急承認制度に基づいて製造販売承認がなされた。この第3 相パートでは探索的な評価として発症120時間以内に本剤の服用を開始してから1年後まで罹患後症状の有無を患者アンケートにより追跡調査している。本論文では、Day 85, 169 (治療開始後3ヵ月, 6ヵ月) における罹患後症状の中間解析結果を報告する。

1. 方法

軽症/中等症のSARS-CoV-2感染患者を対象としたエンシトレルビルの第2/3 相試験における第3 相パートの治療期・追跡期 (Day 1～28) の有効性評価を完了した患者の探索期 (Day 85～337) の罹患後症状調査を実施した。

1) 調査方法

被験者は治療期・追跡期のDay 1～10まで1日2回、Day 11～21まで1日1回被験者日誌を入力した。その後の探索期に、被験者はDay 85, Day 169に罹患後症状調査票の電子入力を行った。治験医師および被験者には投与薬情報は知らされてない。なお、Day 337のデータは現在集積中であり、本解析対象には含まれない。

被験者日誌は典型的なCOVID-19の急性期14症状項目、罹患後症状調査票は大項目と症状項目で構成されており、大項目は「過去4週間におけるCOVID-19症状の有無」、「過去4週間における身体的健康状態 (5段階)」、「罹患前の健康状態への回復の有無」、各症状項目は、被験者日誌で収集した14症状に加え、罹患後症状として報告がある12症状である (図1)⁵⁾。

2) 罹患後症状 (Long COVID) の定義

罹患後症状 (Long COVID) はCOVID-19罹患後に感染性SARS-CoV-2ウイルスの鼻咽腔からの排出がないにもかかわらず、急性期から持続する症状や経過途中から新たに生じて持続する症状全般とされている^{2) 6)}。このような背景を踏まえ、本中間解析では、COVID-19の急性期14症状、及びそれ以外の12症状について、Long COVID発現をそれぞれ解析し、その結果を踏まえ以下の通り定義した。21日間の治療期・追跡期から探索期にも継続して収集したCOVID-19の急性期14症状は、急性期から発症し得る症状であることから症状の持続性が重要と考え、「被験者日誌の最終観測時点 (e.g., Day 21) から罹患後症状調査票の

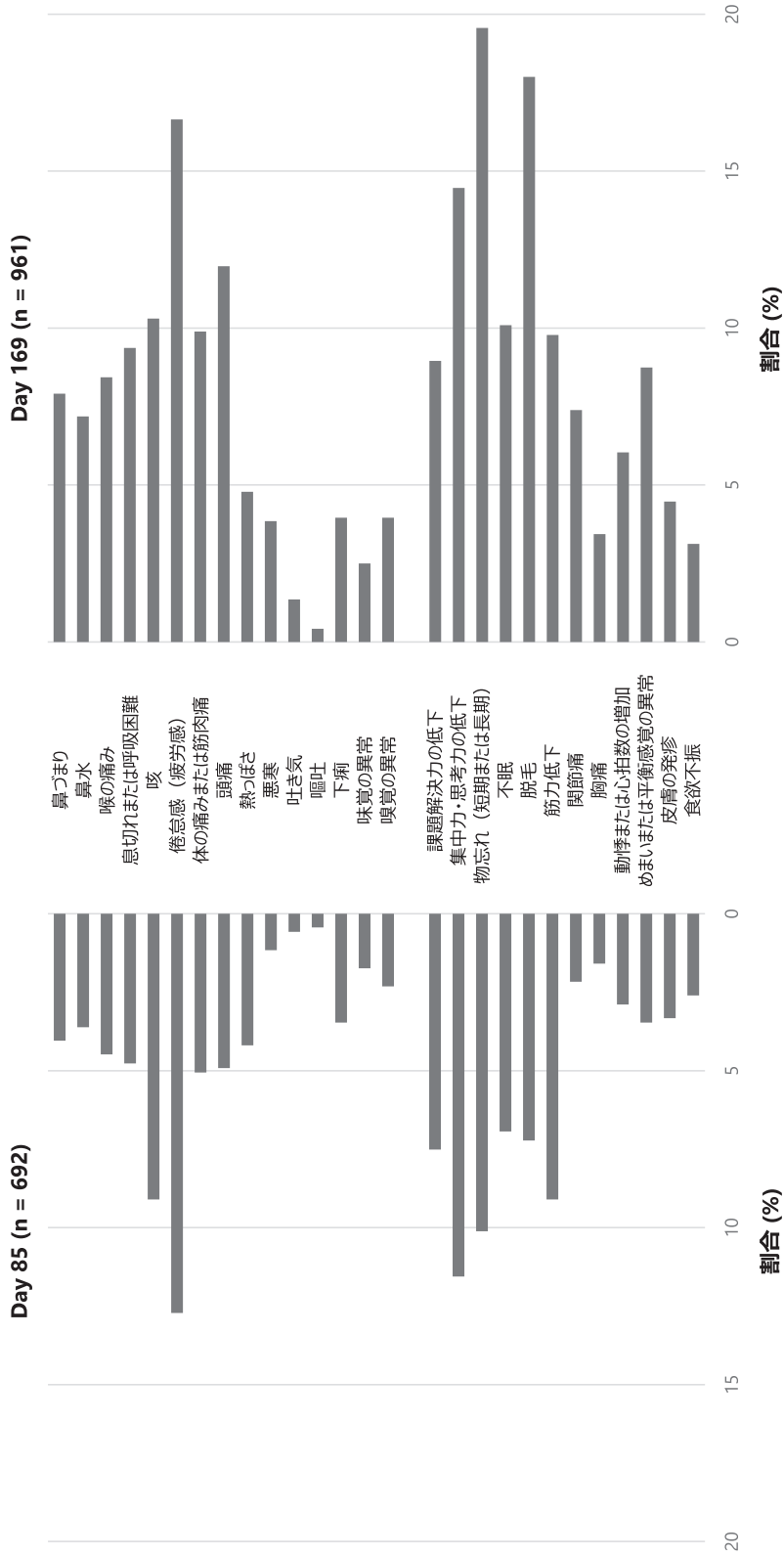


図 1 罹患後症状調査に回答があった被験者における軽度以上の各症状割合
重症度：COVID-19 との関連が “有” あるいは “分らない” と判断された軽度以上

Day 169 までに2時点以上連続して同一の症状が発現する」と定義した。一方、罹患後症状調査票の症状のうち、COVID-19の急性期14症状以外の症状は、経過途中から新たに生じる症状と考え、「Day 85 または Day 169 の少なくとも1時点で症状が発現する」と定義した。

また、罹患後症状調査票で報告があった症状（COVID-19の急性期14症状を含む）は、被験者自身がCOVID-19と関連がある、または関連不明と判断した軽度以上の症状の報告をLong COVID発現と判定した。

3) 統計解析

探索期の調査に進んだ治療期・追跡期の有効性評価対象患者のうち、罹患後症状調査票への回答があった被験者を罹患後症状に関する解析の解析対象集団とした。

Long COVIDを発現した被験者の例数、及びその割合を投与群ごとに集計した。加えて、プラセボ群に対するエンシトレルビル各用量群の相対リスク低下率(%)を推定し、Fisherの直接確率検定を用いてエンシトレルビル各用量群とプラセボ群の発現率を比較した。

2. 結果

第3相パートの探索期評価に進んだ被験者のうち、Day 85あるいはDay 169の罹患後症状調査票への回答があった被験者は986名

であった(表1-1)。各群の回答割合は125 mg群89.2%、250 mg群91.9%、プラセボ群91.4%であり偏りは見られなかった。Day 85の回答率が60%強とDay 169の90%弱に比べて低かった。各群で、評価対象集団の平均年齢は30代半ば、ワクチン接種割合は90%超、COVID-19急性期14症状のベースライン合計スコアの平均は約9であり、群間の偏りは見られなかった(表1-2)。

Day 85あるいはDay 169で、罹患後症状調査票の大項目にあるCOVID-19症状が過去4週間に渡り見られたと回答した被験者の割合は、125 mg群で16.6%、250 mg群で15.1%、プラセボ群で16.6%、同様にCOVID-19罹患前の状態に戻っていない被験者の割合は10.9%、12.9%、15.1%であった(表2)。

Day 85あるいはDay 169でCOVID-19と関連がある、または関連不明と回答された軽度以上の症状として多くみられた症状は、COVID-19の急性期症状のうち、倦怠感が両時点で10%超、次いで咳、鼻水、鼻づまり、喉の痛み、息切れまたは呼吸困難といった呼吸器症状であった(図1)。その他の罹患後症状としては、課題解決力の低下、集中力・思考力の低下、物忘れ、不眠といった神経症状が5~20%であった(図1)。

プラセボ群と比較してエンシトレルビル両投与群でLong COVID発現リスク低下傾向が見られた。COVID-19の急性期症状に対するLong

表 1-1 探索期の調査に進んだ治療期・追跡期の有効性評価対象患者のうち、罹患後症状調査に回答のあった被験者数と割合

	Ensitrelvir 125 mg (n=379)	Ensitrelvir 250 mg (n=345)	Placebo (n=362)
Day 85	240 (63.3%)	224 (64.9%)	228 (63.0%)
Day 169	330 (87.1%)	310 (89.9%)	321 (88.7%)
Day 85 or Day 169	338 (89.2%)	317 (91.9%)	331 (91.4%)

表 1-2 罹患後症状調査に回答があった被験者の背景

		Ensitrelvir 125 mg N = 338 n (%)	Ensitrelvir 250 mg N = 317 n (%)	Placebo N = 331 n (%)
性別	男性	185 (54.7)	169 (53.3)	192 (58.0)
	女性	153 (45.3)	148 (46.7)	139 (42.0)
登録時の年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	36.3 (12.7)	36.5 (12.6)	35.6 (12.1)
BMI (kg/m ²)	平均値 (標準偏差)	23.28 (4.26)	23.00 (3.93)	22.80 (3.65)
人種	アジア人	338 (100.0)	316 (99.7)	331 (100.0)
	ハワイ先住民もしくは 太平洋諸島住民	0	1 (0.3)	0
発症からランダム化までの 時間	72 時間未満	191 (56.5)	185 (58.4)	195 (58.9)
	72 時間以上	147 (43.5)	132 (41.6)	136 (41.1)
SARS-CoV-2 ワクチン接種	有り	309 (91.4)	292 (92.1)	307 (92.7)
	無し	29 (8.6)	25 (7.9)	24 (7.3)
投与開始時点の症状スコア ^a	例数	331	309	324
	平均値 (標準偏差)	9.5 (4.3)	9.3 (4.6)	9.2 (4.2)
	< 9	151 (44.7)	161 (50.8)	149 (45.0)
	≥ 9	180 (53.3)	148 (46.7)	175 (52.9)

a COVID-19 急性期 14 症状合計スコア。投与開始時点の症状スコアが観測された症例を対象に集計した。

表 2 罹患後症状調査票の大項目に対する回答結果

	Ensitrelvir 125 mg N = 338 n (%)	Ensitrelvir 250 mg N = 317 n (%)	Placebo N = 331 n (%)
Day85 または Day169 において, 過去 4 週間に COVID-19 の 14 症状あった	56 (16.6)	48 (15.1)	55 (16.6)
Day85 または Day169 において, 通常 (COVID-19 罹患前) の状態に戻っていない	37 (10.9)	41 (12.9)	50 (15.1)
Day85 または Day169 において, 過去 4 週間の身体的健康状態が良好でない	13 (3.8)	3 (0.9)	15 (4.5)

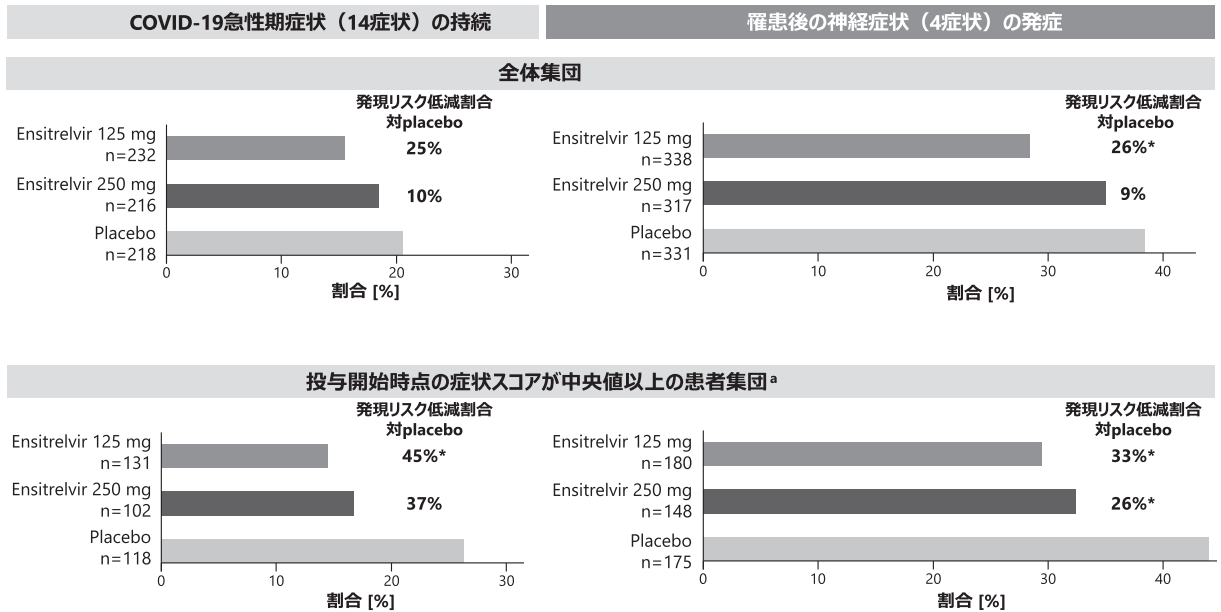


図2 Long COVID が発現した被験者の割合

* : Fisher の直接確率検定 $p < 0.05$ a 投与開始時点での 14 症状合計スコア ≥ 9 (中央値以上)

COVID の発現割合はプラセボ群で 20.6% であり、これに対する相対リスクは国内承認用量である 125 mg 群で 25% の低下が見られた。罹患後神経症状については、日常生活、職場への復帰、就学・就労の妨げに繋がり、社会に与える影響が大きいと考え、課題解決力の低下、集中力・思考力の低下、物忘れ、不眠を本中間解析で取り上げることとした。プラセボ群の発現割合が 38.4% であった罹患後神経 4 症状においてはエンシトレビル 125 mg 群で 26% の低下が見られた(図 2)。この傾向は治療開始時の COVID-19 の急性期 14 症状合計スコアが 9 以上と高値であった被験者集団で顕著であり、14 症状のいずれかについて Long COVID 発現を認めた患者の割合は、プラセボ群の発現割合が 26.3% に対してエンシトレビル 125 mg 投与群で 45%、250 mg 群で 37% の相対リスク減少が見られた。罹患後神経 4 症状についても同様の傾向が見られ、プラセボ群の発現割合が 44.0% に対してエンシトレビル 125 mg、250 mg 投与群でそれぞれ 33%、26% の

相対リスク減少が見られた。

治療開始時の COVID-19 急性期 14 症状合計スコアが 9 以上と高値であった被験者集団において、エンシトレビル投与群で COVID-19 の 14 症状のうち 13 症状、および罹患後神経 4 症状全てにおいて、Long COVID 発現リスクの数値的な低下が見られた(図 3 および表 3)。

3. 考察

COVID-19 の罹患後症状について国内の入院歴のある患者についての診断後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月追跡調査で見られた症状として、多い順に倦怠感・疲労感、呼吸困難、筋力低下、集中力低下、睡眠障害、記憶障害などが報告されている²⁾⁷⁾。本中間解析と調査方法や時期が異なるものの、倦怠感・疲労感が最も多かった点、咳、息切れ・呼吸困難などの呼吸器症状、集中力低下、物忘れなどの神経系症状が多かった点は類似しており、本試験で使用した Long

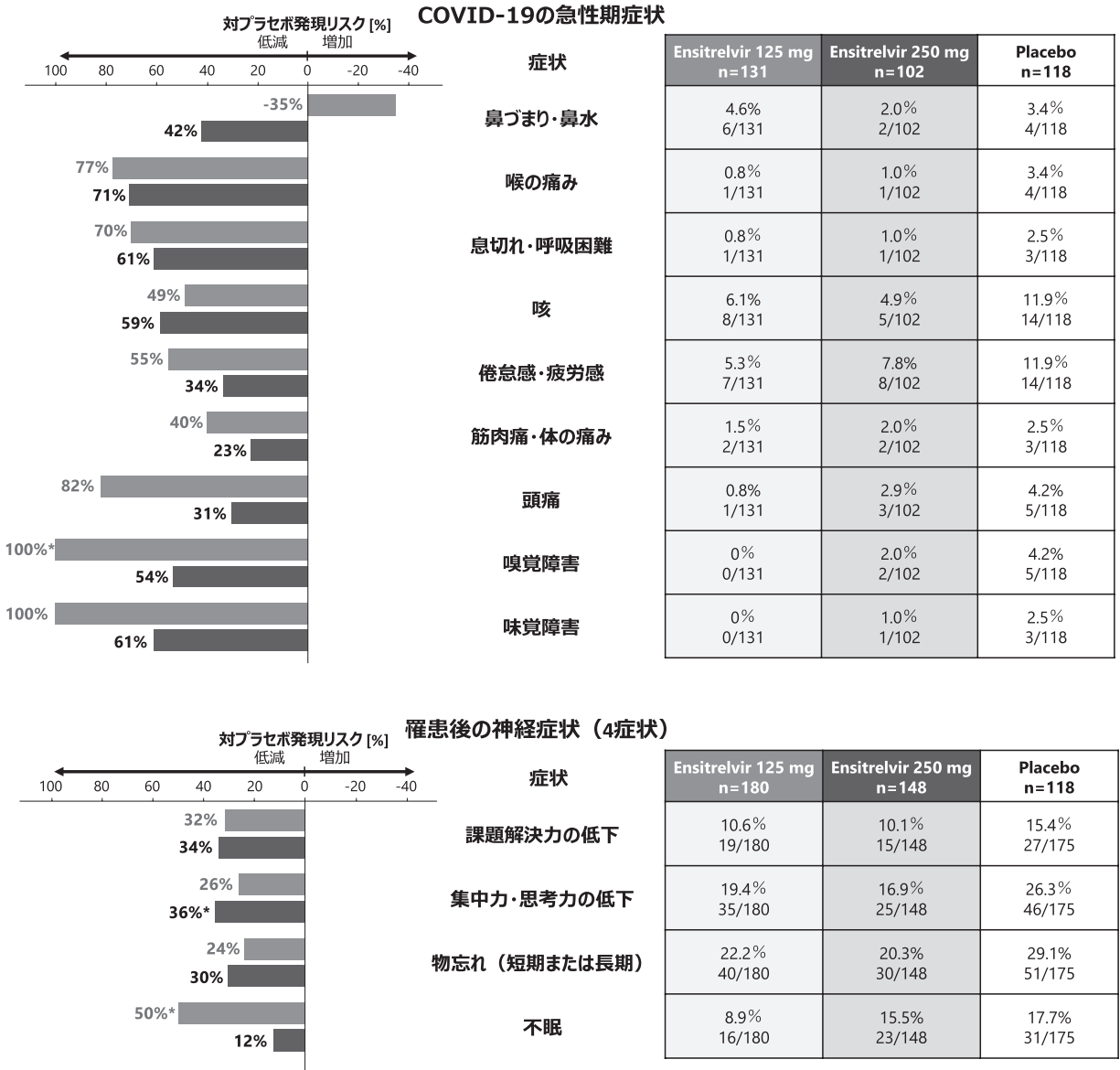


図3 Long COVID 発現リスクに対する影響
 ~投与開始時点の症状スコアが中央値以上の患者集団^a,
 プラセボ群での観測が3例未満のCOVID-19の急性期症状~

COVIDの定義が妥当だったことが伺えた。
 Long COVID 発現抑制効果については、ワクチン接種および抗ウイルス薬ニルマトレルビルのDB研究で示唆されており、その効果はワクチン接種単独で30%程度、ニルマトレル

ビル投与で30%弱の抑制であった⁸⁾⁹⁾。本解析ではエンシトレルビルが投与された被験者全体で10~25%程度、治療開始時のCOVID-19の急性期14症状合計スコアが高値であった被験者集団で26~45%の抑制効果が見られて

表 3 Long COVID 発現リスクに対する影響

～投与開始時点の症状スコアが中央値以上の患者集団^a,
プラセボ群での観測が3例未満の COVID-19 の急性期症状～

COVID-19 の急性期症状

	悪寒	熱っぽさ	吐き気	嘔吐	下痢
Ensitrelvir 125 mg	0% 0/131	0.8% 1/131	0% 0/131	0% 0/131	0.8% 1/131
Ensitrelvir 250 mg	0% 0/102	0% 0/102	0% 0/102	0% 0/102	0% 0/102
Placebo	0.8% 1/118	1.7% 2/118	1.7% 2/118	0.8% 1/118	1.7% 2/118

a 投与開始時点での 14 症状合計スコア ≥ 9 (中央値以上)

おり、COVID-19 に罹患したワクチン接種者に対しても効果がある可能性が示された。

Long COVID 発現率は罹患時の COVID-19 症状が重い患者や女性で高いことが国内外から報告されている^{7) 10)}。また、本試験のプラセボ群を対象に、被験者の性別、ワクチン接種、発症から無作為化までの時間、重症化リスク因子、およびベースライン時点における、SARS-CoV-2 中和抗体価、COVID-19 の急性期 14 症状合計スコア、ウイルス量 (ウイルス RNA/ウイルス力価) を説明変数とする多変量ロジスティック回帰モデルを用いて Long COVID 発症に関わる影響因子を探索した。これまでの報告と同様に、ベースライン時点の COVID-19 の急性期 14 症状合計スコアが高い被験者で Long COVID 発症リスクが有意に高いこと、及び女性で発症リスクが高い傾向が示された。

本解析は、抗ウイルス薬投与患者における Long COVID 発現リスクを評価した初めてのプラセボ対照前向き調査の報告であり、被験者に投与薬情報が知らされていない状態での調査であるという特長がある。一方で、試験に参加した被験者が各群 300 名程度と調査規模が大きくない、Day 85 の回答率が 60% 程度

と低い、被験者による自己報告のみで症状を判断しているため正確性が担保できていない、SARS-CoV-2 再感染や同様の症状が見られる感染症の罹患を否定できないなどの限界がある。

おわりに

エンシトレルビルによる COVID-19 急性期の治療が Long COVID 発現を抑制する可能性があることが示唆された。特に治療開始時点で症状スコアが中央値以上で比較的 COVID-19 症状が重かった患者に対して Long COVID 発現リスクを半減させる可能性があることが示された。

調査は現在も継続しており、治療開始から 12 カ月後までの Long COVID 発現リスク、Long COVID 発現期間への影響、その他の罹患後症状へのエンシトレルビル投与の効果を改めて包括的に最終報告予定である。

文献

- 1) Post COVID-19 condition (Long COVID), WHO 7 Dec 2022. [<https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>]

- 2) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント (第2.0版). [<https://www.mhlw.go.jp/content/001001502.pdf>]
- 3) Tachibana *et al.* : J Med Chem. 65 (9) : 6499-6512, 2022. [<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00117>]
- 4) 迎寛 他 : 第 92 回日本感染症学会西日本地方会学術集会・第 65 回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第 70 回日本化学療法学会西日本支部総会 合同学会, 情報提供講演 2022 年 11 月.
- 5) Long COVID or Post-COVID Conditions, CDC 16 Dec 2022. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>]
- 6) Nalbandian *et al.* : Nat Med. 27 : 601-615, 2021. [<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>]
- 7) Subramanian *et al.* : Nat Med. 28 : 1706-1714, 2022. [<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>]
- 8) Marra *et al.* : Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2(1) : e192, 2022. [<https://doi.org/10.1017%2Fash.2022.336>]
- 9) Xie *et al.* : medRxiv (pre-print). [<https://doi.org/10.1101/2022.11.03.22281783>]
- 10) Morioka *et al.* : Public Health 2023, 216, 39-44. [<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2023.01.008>]

謝辞

本論文の作成に協力頂いた塩野義製薬株式会社の長谷川 貴大氏, 武田 陽介氏, 吉田 真奈美氏, 小嶋 悟史氏に感謝する。

利益相反の申告

本試験は, 塩野義製薬株式会社の出資により実施された。迎寛は本試験の医学専門家であり, 四柳 宏, 大曲 貴夫, 土井 洋平は本試験の調整医師であり, 倭正也は本試験の分担医師である。迎寛, 四柳 宏, 大曲 貴夫, 土井 洋平, 倭正也は, 本剤のアドバイザーボードメンバーである。柘植 優子, 坂口 弘樹, 今村 拓未, 福士 剛純, 市橋 健樹, 上原 健城は, 塩野義製薬株式会社の社員である。

