藤本 晶子 他．COVID-19外来患者を対象としたエンシトレルビル投与後の臨床経過に関する単施設後ろ向き観察研究．BIO Clinica 2023:38(12), 1036-1042. ©北隆館 複製を禁ずる

COVID-19外来患者を対象としたエンシトレルビル投与後の臨床経過に関する単施設後ろ向き観察研究

■ 藤本 晶子[1)]・柴田 健太郎[2)]
宮澤 昇吾[3)]・園山 拓洋[4)]

1)医療法人社団とよひら公園内科クリニック
2)塩野義製薬株式会社 メディカルアフェアーズ部
3)塩野義製薬株式会社 データサイエンス部
4)塩野義製薬株式会社 メディカルサイエンス部

藤本 晶子
1986年 順天堂大学 医学部 卒業
1986年 北海道大学大学院医学研究院 呼吸器内科学教室（旧 第一内科）
1986年 JCHO 北海道病院 内科
1987年 北海道中央労災病院 せき損センター 内科
1988年 北海道がんセンター 循環器内科
1989年 北海道対がん協会
2001年 医療法人渓仁会 札幌西円山病院
2004年 医療法人社団とよひら公園内科クリニック 院長（現職）

Key words：新型コロナウイルス，COVID-19，SARS-CoV-2，エンシトレルビル，ゾコーバ

Abstract

医療現場からのエンシトレルビル治療の研究報告はまだ少ない。COVID-19外来患者で本剤を投与した患者を対象に診療データによる後ろ向き観察研究を実施した。主要評価項目は投与開始から6日目までの臨床症状であった。登録された47名は全員軽症で，重症化リスク因子をもつ患者は9名であった。対象患者では，重症化リスク因子の有無を問わず発熱と臨床症状の速やかな改善を認め，重症化した患者はなかった。副作用は軽度の下痢・軟便のみであった。エンシトレルビルは今後のCOVID-19治療の重要な選択肢として期待される。

はじめに

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2，SARS-CoV-2）の感染による新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019，COVID-19）は2020年のパンデミックを経て[1)]，国内では感染症法による「新型インフルエンザ等感染症（いわゆる2類相当）」の分類から2023年5月8日に5類感染症の位置づけとなった[2)]。この変更に伴い，医療提供体制についても幅広い医療機関による自律的な対応に移行している[2)]。以来，COVID-19患者の外来診療の重要性がさらに高まっている。

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 3C-likeプロテアーゼに作用することによりウイルスの増殖を抑制する薬剤で[3)]，軽症～中等症IのCOVID-19の治療薬である。現在，国内で軽症～中等症IのCOVID-19に適応がある経口抗ウイルス薬は，モルヌピラビル，ニルマトレルビル・リトナビル，エンシトレルビルの3剤である[3,4)]。投与時の注意点として，モルヌピラビル，ニルマトレルビル・リトナビルはCOVID-19の重症化リスク因子を有する患者等が対象となるが，こうした制限はエンシトレルビルには設けられておらず，症状を考慮した上で投与を判断すべきとされる[3)]。エンシトレルビルを開発した塩野義製薬株式会社は，SARS-CoV-2に感染した重症化

Clinical outcomes after administration of ensitrelvir fumaric acid in nonhospitalized patients with COVID-19: A single-center, retrospective observational study：Akiko Fujimoto[1)], Kentarou Shibata[2)], Shogo Miyazawa[3)], Takuhiro Sonoyama[4)]
1)Toyohira Koen Internal Medicine Clinic　2)Medical Affairs Department, Shionogi & Co., Ltd.
3)Data Science Department, Shionogi & Co., Ltd.　4)Medical Science Department, Shionogi & Co., Ltd.

©北隆館　複製を禁ずる

リスクの有無に関わらない軽症～中等症患者を対象として同剤の臨床試験を実施し，2022 年 2 月に製造販売承認を申請，11 月に緊急承認を取得し「ゾコーバ®錠 125 mg」として製造販売を開始した[5]。

エンシトレルビルは，2023 年 3 月 31 日の一般流通開始後，3 種類の経口抗 SARS-CoV-2 薬の中での処方割合が約 6 割と報告があるものの[6]，臨床現場からのエンシトレルビル投与に関する臨床経過の報告は限られている。そこで今回，COVID-19 の外来患者を対象に日常診療データを後ろ向きに調査する観察研究を実施し，エンシトレルビル投与患者の臨床経過を報告する。

1．方法

本研究は，エンシトレルビルの緊急承認直後に発生した第 8 波におけるエンシトレルビルの実臨床での使用に関する後ろ向き観察研究であり，北海道札幌市のとよひら公園内科クリニックで行われた。2022 年 11 月～ 2023 年 4 月に当クリニックを訪れた COVID-19 の外来患者のうち，添付文書に定められた適応範囲に基づきエンシトレルビルが投与され，必須データである「SARS-CoV-2 陽性の検査結果」，「エンシトレルビルの服薬開始日・服薬終了日」，「エンシトレルビルの投与開始以降の臨床症状推移」が得られた患者を本研究に登録した。添付文書の適応対象外に該当する，または本研究への参加にあたり拒否の申出をした患者は登録から除外した。医療機関での治療バイアスや報告バイアスを最小化するため，登録した患者全員を解析対象とした。本研究は日常診療データを匿名化して使用する研究であり，研究実施医療機関は研究の情報を掲示し，患者は研究参加を辞退できることを周知することで，研究参加のインフォームド・コンセント取得の代わりとした。本研究開始にあたり研究計画の概要を事前に UMIN 臨床試験登録システムに登録し（UMIN000051461），情報公開した。

研究実施医療機関にて以下の①～④の情報を収集した。③の臨床経過は，エンシトレルビル投与後 6 日間，患者への電話によるフォローアップで収集した。収集したデータは本研究用の ID で管理し，匿名加工化ツールにより匿名化した上で統計解析に使用した。

①患者背景：性別，年齢，COVID-19 発症日，基礎疾患・合併症，SARS-CoV-2 感染に対する前治療薬，後治療薬，併用薬，以前の COVID-19 罹患歴，SARS-CoV-2 ワクチンの接種状況，接種回数，最後に接種した時期，エンシトレルビル投与開始時の重症度

②エンシトレルビル治療内容：用法用量，投与開始日，投与終了日

③臨床経過：体温，症状や徴候，エンシトレルビルの副作用

④ウイルス学的情報：SARS-CoV-2 検査結果（抗原検査，reverse transcription-PCR）

収集した臨床経過のうち，エンシトレルビルについて「投与開始時点から投与開始 6 日目までの各時点における臨床症状」を主要評価項目とし，「投与開始から 6 日目までに起きたあらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候，症状，または病気のうち，治療との因果関係が関連ありと判定されたもの」を副作用とした。統計解析では，患者背景および臨床経過（主要評価項目による有効性，副作用による安全性）を集計した。統計学検定は実施せず図表形式で示す記述統計とした。

本研究は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り，「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」および「同ガイダン

藤本 晶子 他．COVID-19外来患者を対象としたエンシトレルビル投与後の臨床経過に関する単施設後ろ向き観察研究．BIO Clinica 2023:38(12), 1036-1042. ©北隆館 複製を禁ずる

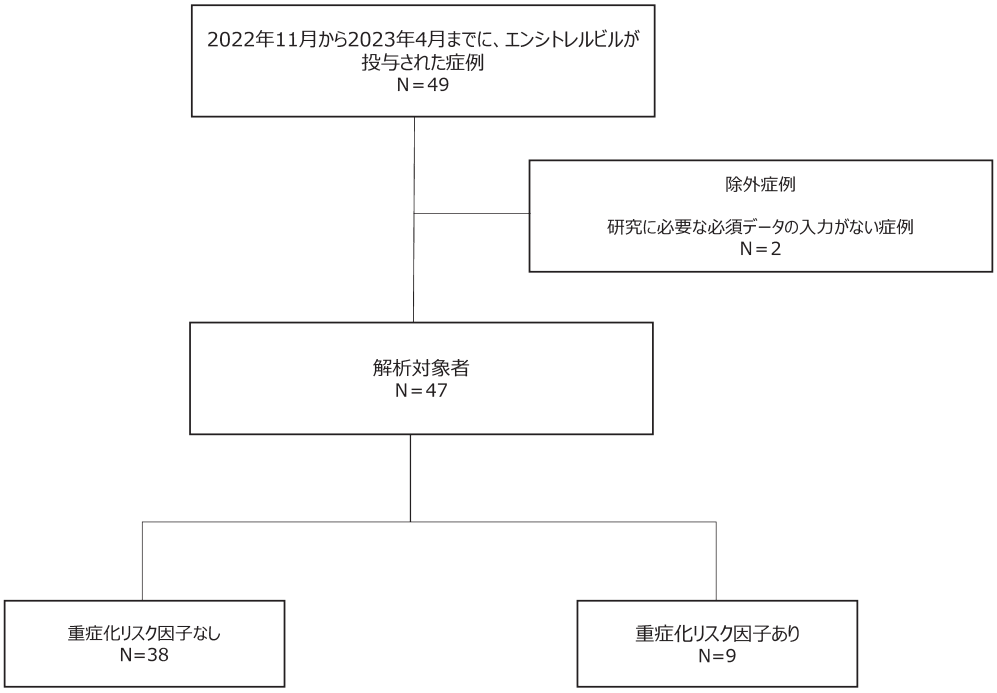

図1　患者の内訳

ス」を遵守し，特定非営利活動法人 MINS 治験審査委員会の承認を得て実施した（整理番号：230217）。

2．結果

エンシトレルビルを投与された患者 49 名のうち適格とされた 47 名を本研究に登録した（図 1）。登録した患者全員で SARS-CoV-2 陽性が確認された。対象患者は，男性が 26 名（55.3%），平均年齢は 42 歳，全員が軽症であった（表 1）。Centers for Disease Control and Prevention による COVID-19 重症化リスク因子[4] をもつ患者は 9 名（19.1%）であった。併用薬としてアセトアミノフェンが投与された患者は 45 名（95.7%）であった（表 2）。

体温の推移は，4 つの区分（37.0 度未満，37.0 度以上 37.5 度未満，37.5 度以上 38.0 度未満，38.0 度以上）で患者割合を集計した。エンシトレルビル投与開始時（1 日目）に発熱（37.0 度以上）のあった患者は全体の 83.0%（39/47 名）であった。全体のうち 38.0 度以上の患者は 1 日目に 51.1%（24/47 名）であったが，2 日目には 2.5%（1/40 名）と大部分で軽快し，3 日目には 0% となった。（図 2A）。このうち重症化リスク因子があった患者では，38.0 度以上の患者は 1 日目に 44.4%（4/9 名）であったが，2 日目には 0% となった。（図 2B）。

主要評価項目であった臨床症状のうち，主な症状である咽頭痛，咳，鼻水，倦怠感，頭痛，悪寒，痰の 7 症状の推移を図 3 に示す。エンシトレルビル投与開始時（1 日目）に最も多く認められた症状は咽頭痛（33 名）であり，次いで咳（29 名），鼻水（24 名），倦怠感（23 名）であった。これ

©北隆館　複製を禁ずる

表１　患者背景

項目	人数，N=47
性別	
男性	26(55.3%)
年齢（歳），平均±標準偏差	42.4±15.2
年齢区分	
0-9	0(0.0%)
10-19	3(6.4%)
20-29	10(21.3%)
30-39	3(6.4%)
40-49	11(23.4%)
50-59	15(31.9%)
60-64	2(4.3%)
65-	3(6.4%)
来院区分	
外来	47(100.0%)
重症度	
軽症	47(100.0%)
合併症	
インフルエンザ A 型	1(2.1%)
ワクチン接種回数（回）	
0	4(8.5%)
1	1(2.1%)
2	10(21.3%)
3	20(42.6%)
4	4(8.5%)
5	2(4.3%)
6	5(10.6%)
不明	1(2.1%)
発症日からエンシトレルビル投与までの日数	
1 日以内	18(38.3%)
2 日以内	16(34.0%)
3 日以内	10(21.3%)
4 日以内	2(4.3%)
5 日以内	1(2.1%)
基礎疾患*	
高コレステロール血症	5(10.6%)
高血圧症	4(8.5%)
気管支喘息	3(6.4%)
慢性胃炎	3(6.4%)
高脂血症	2(4.3%)
糖尿病	2(4.3%)
アトピー性皮膚炎	1(2.1%)
高血圧性心疾患	1(2.1%)
高尿酸血症	1(2.1%)
骨粗鬆症	1(2.1%)
頸肩腕症候群	1(2.1%)
頭部皮膚炎	1(2.1%)
睡眠時無呼吸症候群	1(2.1%)
月経困難症	1(2.1%)
更年期障害	1(2.1%)
慢性肺気腫	1(2.1%)
慢性心不全	1(2.1%)
不眠症	1(2.1%)
C 型肝炎	1(2.1%)
アレルギー（詳細不明）	1(2.1%)

*重複あり

表２　併用薬（COVID-19 に対して投与された薬剤）

薬効分類*と薬剤名	人数，N=47
解熱鎮痛剤，鎮痛剤，鎮咳剤	47(100.0%)
アセトアミノフェン	45(95.7%)
シメトリド・無水カフェイン	44(93.6%)
ジヒドロコデインリン酸塩	44(93.6%)
ジヒドロコデインリン酸塩・dl–メチルエフェドリン塩酸塩・クロルフェニラミンマレイン酸塩	29(61.7%)
抗ヒスタミン剤	18(38.3%)
ルパタジンフマル酸塩	14(29.8%)
ビラスチン	2(4.3%)
デスロラタジン	2(4.3%)
ジフェンヒドラミン	1(2.1%)
去痰剤	44(93.6%)
L-カルボシステイン（シロップ）	44(93.6%)
アンブロキソール塩酸塩	20(42.6%)
L-カルボシステイン	7(14.9%)
抗プラスミン剤	43(91.5%)
トラネキサム酸	43(91.5%)
口腔用剤	33(70.2%)
デカリニウム塩化物トローチ	28(59.6%)
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	26(55.3%)
漢方薬	14(29.8%)
桔梗石膏	14(29.8%)
腸疾患製剤	14(29.8%)
ロペラミド塩酸塩	14(29.8%)
天然ケイ酸アルミニウム	14(29.8%)
タンニン酸アルブミン	14(29.8%)
酪酸菌	13(27.7%)
ラクトミン	2(4.3%)
気管支拡張剤	8(17.0%)
ツロブテロール	7(14.9%)
テオフィリン	5(10.6%)

*薬効分類の人数は，患者重複のため薬剤の合計人数と一致しない場合がある。

©北隆館　複製を禁ずる

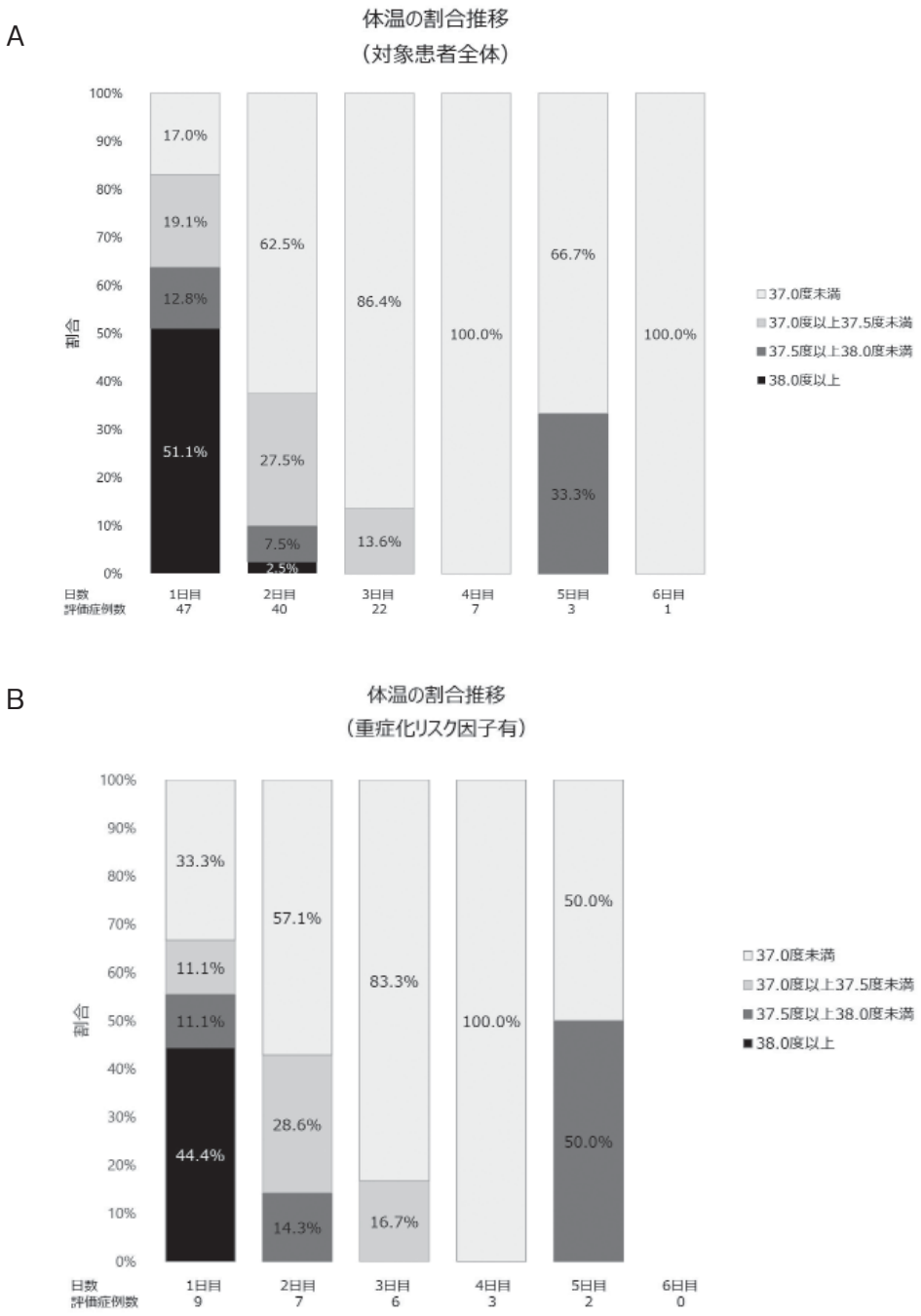

図２　体温の割合推移

A 対象患者全体（47 名），B 重症化リスク因子有（9 名）の結果を示す。時点ごとに評価した患者を体温 37.0 度未満, 37.0 度以上 37.5 度未満, 37.5 度以上 38.0 度未満, 38.0 度以上の 4 つに区分した。エンシトレルビル投与開始日を 1 日目とした。

©北隆館　複製を禁ずる

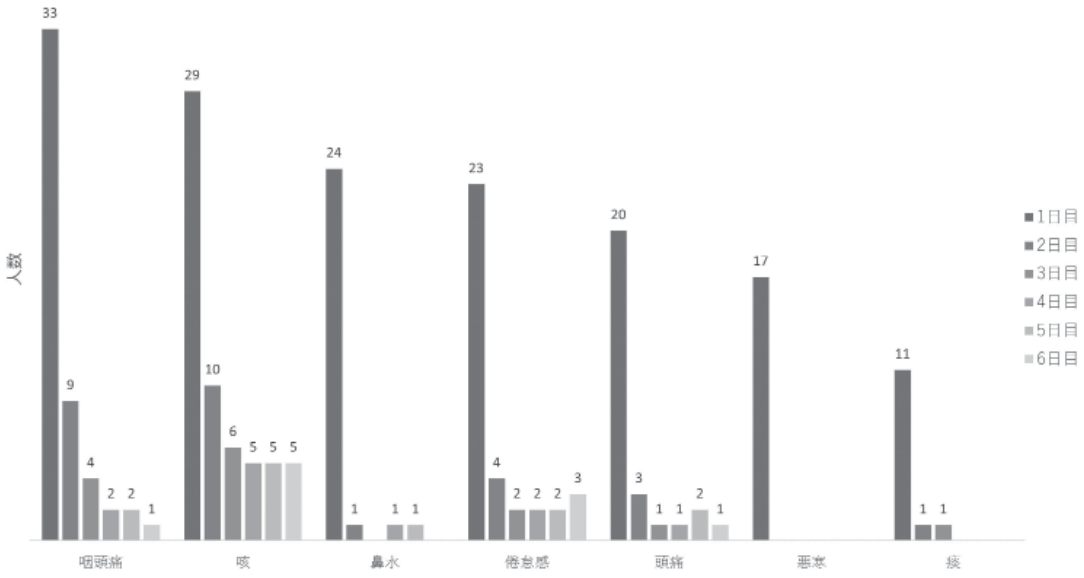

図３　主な臨床症状の報告人数の推移（対象患者 47 名）
各症状について，エンシトレルビル投与開始 6 日目までの時点ごとの報告人数を示す。エンシトレルビル投与開始日を 1 日目とした。

らの症状はいずれも投与開始 2 日目に大部分の患者で改善した。重症化リスク因子の有無によらず重症化した患者はなかった。エンシトレルビルの副作用としては, 6 名の患者に下痢（4 名）または軟便（3 名，ただし患者 1 名の重複あり）が認められたが，いずれも軽度であった。

３．考察

本研究の対象患者はいずれも軽症の COVID-19 外来患者であり，エンシトレルビル治療を受けた対象患者全体に臨床症状の改善を認め，重症化リスク因子の有無に関わらず発熱の軽快が確認された。日本感染症学会による「COVID-19 に対する薬物治療の考え方」[3] では COVID-19 の重症度と治療についてエンシトレルビルは軽症～中等症 I の患者が対象とされており，本研究の対象患者はこの推奨と合致していた。

エンシトレルビルの抗ウイルス作用は複数の非臨床試験 [7,8] と臨床試験 [5] で裏付けられている。また，わが国で承認されている経口抗ウイルス薬の主たる治験で，COVID-19 の臨床症状の改善効果が確認された薬剤はエンシトレルビルのみである。エンシトレルビルの第Ⅱ / Ⅲ試験の第Ⅲ相パートである SCORPIO-SR 試験はオミクロン株流行期に実施され，主たる解析対象（690 名）では，90% 以上の患者にワクチン接種歴があったが [9]，COVID-19 の 5 症状（倦怠感・疲労感，熱っぽさ・発熱，鼻水・鼻づまり，咽の痛み，咳）が快復するまでの時間は，プラセボ群と比較してエンシトレルビル 125 mg 群で統計学的に有意に短かった（Peto-Prentice の層別一般化 Wilcoxon 検定：$p = 0.04$）。中央値はエンシトレルビル 125 mg 群で 167.9 時間，プラセボ群で 192.2 時間であり，その差は −24.3 時間であった [5]。本研究でも本剤投与開始 6 日目ま

藤本 晶子 他．COVID-19外来患者を対象としたエンシトレルビル投与後の臨床経過に関する単施設後ろ向き観察研究．BIO Clinica 2023:38(12), 1036-1042．©北隆館　複製を禁ずる

での良好なアウトカムが確認された。なお，本研究では検討していないが，SCORPIO-SR 試験の探索期での中間報告ではエンシトレルビルによる罹患後症状（Long COVID）の予防効果が示唆されており[10]，この観点からも本剤は治療方針を決める際に重要な選択肢となる可能性がある。なお，本研究で認められた副作用の下痢と軟便は軽度かつ既知の事象であった。

本研究の限界として，対照群を設定していないためエンシトレルビルによる治療の有効性や安全性に関する結論を導くことは難しいこと，臨床経過のフォローアップ期間に制約があり症状が消失しなかった患者のその後を調査できなかったことがあげられる。

おわりに

本研究では重症化リスク因子の有無に関わらず，大部分の患者でエンシトレルビル投与開始 3 日目までに発熱の軽快を認め，良好な臨床経過が確認された。COVID-19 治療においてエンシトレルビルは重要な選択肢になると考えられ，さらなる研究が望まれる。

文　献

1) Helmy, YA., Fawzy, M., Elaswad, A. *et al*. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. J Clin Med 9: 1225, 2020.
2) 厚生労働省 . 新型コロナウイルス感染症の 5 類感染症移行後の対応について . ［https://www.mhlw.go.jp/stf/corona5rui.html］
3) COVID-19 に対する薬物治療の考え方 . 第 15.1 版 . ［https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_230217.pdf］
4) 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き . 第 10.0 版. ［https://www.mhlw.go.jp/content/001136687.pdf］
5) 柴田健太郎 , 有和泰子 . 抗 SARS-CoV-2 剤エンシトレルビル フマル酸錠（ゾコーバ® 錠 125 mg）. 日本病院薬剤師会雑誌 59: 567-569, 2023.
6) ミクス Online（2023/6/13）. 経口新型コロナ治療薬市場 ゾコーバの処方シェア 56% に 国購入品と一般流通品の合計で . ［https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=74914］
7) Uraki, R., Kiso, M., Imai, M. *et al*. Therapeutic efficacy of monoclonal antibodies and antivirals against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 in Syrian hamsters. Nat Microbiol 7; 1252-1258, 2022.
8) Uraki, R., Kiso, M., Iida, S. *et al*. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA.2. Nature 607; 119-127, 2022.
9) Yotsuyanagi, H., Ohmagari, N., Doi, Y. *et al*. Efficacy and Safety of 5-Day Oral Ensitrelvir for Patients With Mild-to-Moderate COVID-19: The SCORPIO-SR Randomized Clinical Trial. medRxiv: (pre-print). ［https://doi.org/10.1101/2023.07.11.23292264］
10) 迎寛 , 四柳宏 , 大曲貴夫 他 . 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 . Precision Medicine 6: 291-299, 2023.

謝　辞

本研究に参加いただいた患者およびその家族に感謝いたします。医療法人社団とよひら公園内科クリニックではデータ集計ツールとして SIMPRESEARCH® を利用しました。データ集計および SIMPRESEARCH® の開発元である株式会社 4DIN に感謝いたします。また，本論文のパブリケーションマネジメントにご協力いただいたカクタス・コミュニケーションズ株式会社，およびメディカルライティングにご協力いただいたスタットコム株式会社に感謝いたします。

利益相反の申告

本研究の実施および結果の公表は塩野義製薬株式会社からの資金提供により実施された。ゾコーバ® 錠は塩野義製薬株式会社が販売する医薬品であり，同社は本研究のデータ収集および集計に関与しなかった。著者の藤本晶子（研究責任者）は塩野義製薬株式会社から講演料の受領があり，柴田健太郎，宮澤昇吾，および園山拓洋は塩野義製薬株式会社の社員である。

☆　☆　☆