

すべての革新は患者さんのために



中外製薬



中外製薬株式会社

抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体「ロナプリーブ点滴静注セット」説明会

2021年8月26日

イベント概要

[企業名]	中外製薬株式会社
[企業 ID]	4519
[イベント言語]	JPN
[イベント種類]	その他の発表
[イベント名]	抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体「ロナプリーブ点滴静注セット」説明会
[決算期]	
[日程]	2021 年 8 月 26 日
[ページ数]	74
[時間]	14:00 – 15:48 (合計：108 分、登壇：64 分、質疑応答：44 分)
[開催場所]	電話会議
[会場面積]	
[出席人数]	
[登壇者]	3 名 代表取締役社長 CEO 奥田 修 (以下、奥田) ロナプリーブ ライフサイクルリーダー 相田 智志 (以下、相田) 東邦大学医学部 微生物・感染症学講座 教授

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



舘田 一博 (以下、舘田)

[アナリスト名]*	JP モルガン証券	若尾 正示
	大和証券	橋口 和明
	モルガン・スタンレーMUFG 証券	村岡 真一郎
	シティグループ証券	山口 秀丸

*質疑応答の中で発言をしたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体 「ロナプリーブ™点滴静注セット」説明会



本日のプログラム

進行：中外製薬 広報IR部長 笹井 俊哉

1. COVID-19治療薬開発の取組み

中外製薬 代表取締役社長 CEO 奥田 修

2. ロナプリーブの概要

中外製薬 ロナプリーブ ライフサイクルリーダー 相田 智志

3. COVID-19との対峙 ～With・Post コロナ時代をどう描くか～

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座 教授 舘田 一博 先生

4. 質疑応答

1

笹井：本日はご多用の中、新型コロナウイルス感染症の新規治療薬でございます、ロナプリーブの製品説明会にご参加いただきまして、誠にありがとうございます。私は本日の司会進行を担当します、広報 IR 部の笹井と申します。どうぞよろしくお願い申し上げます。

本日は新型コロナウイルス感染症拡大のため、電話会議形式にて実施いたします。

本日の会次第は WEB 画面、およびプレゼンテーション資料の 2 枚目にお示ししております。こちらの内容にそってご説明申し上げます。

本日は特別講師として、東邦大学医学部、微生物・感染症学講座教授、舘田一博先生をお招きしております。皆様には本日のプレゼンテーション資料とともに、舘田先生のご略歴をお送りしておりますので、この場での先生のご略歴の紹介は割愛させていただきます。

ご質問はプレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。

それでは社長の奥田より、中外製薬の COVID-19 治療薬開発の取組みについて、ご説明申し上げます。

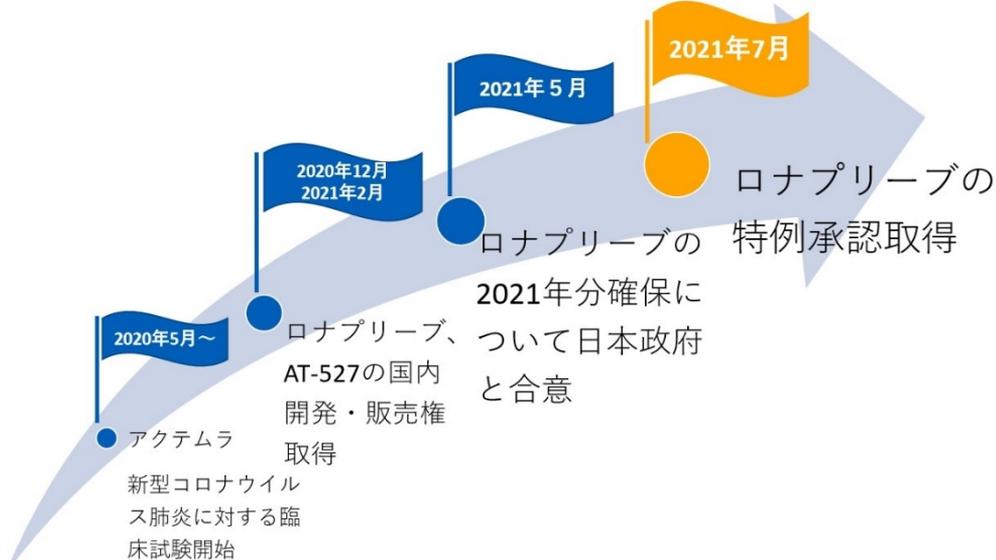
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



COVID-19に対する国内開発における主要マイルストーン

COVID-19流行初期段階から迅速に活動を開始し、治療薬の開発、供給に向けた複数の取組みを推進



3

奥田：皆さん、こんにちは。社長の奥田でございます。本日はご参加くださり、誠にありがとうございます。

まず最初に、私のほうから中外製薬が取り組んできております、新型コロナの感染症に対する治療薬の開発の取り組みの全体像について、お話を差し上げたいと思います。

最初にこれまで国内での開発における、主要マイルストーンをお示ししております。

最初に着手したのは自社創製品のアクテムラでございます。これについては20年、去年3月からロシュ主導でグローバル治験 COVACTA を開始して、それとほぼ同時期、5月に日本国内では国内単独のフェーズIII試験、J-COVACTA というものを開始いたしました。

さらに昨年12月、抗体カクテル療法ロナプリーブ、そして今年の2月に入って経口の抗ウイルス剤、AT-527。これについてはロシュの戦略アライアンスの下、日本国内の開発、販売の権利を獲得いたしました。

その後、5月にはロナプリーブについて、2021年分のサプライを確保することについて、政府と合意をいたしました。そして6月29日になりますと特例承認の適用を希望して、薬事承認の申請をして、3週間という異例の審査スピードで7月19日に特例承認を取得したわけです。

ロナプリーブについては国内の開発、販売権を取得してから約半年間という非常に短期間で、日本の患者さんにこのお薬を届けることができたということでございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

COVID-19に対する治療薬3剤の概要

	ロナプリーブ	アクテムラ（未承認）	AT-527（未承認）
創製	リジェネロン	中外製薬	アテア・ファーマシューティカルズ
作用機序	SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質を認識し、SARS-CoV-2の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制 ¹	免疫の制御、炎症などに関与しているIL-6という細胞間の情報伝達物質（サイトカイン）を阻害することで、COVID-19による過剰な免疫・炎症反応を抑制 ^{2,3}	RNAウイルスの複製に必要なウイルスRNAポリメラーゼを阻害 ⁴
適応症/ 予定適応症	SARS-CoV-2による感染症*	COVID-19肺炎	COVID-19
投与経路	静脈内投与 	静脈内投与 	経口投与 
開発ステージ (国内)	承認済み（特例承認）	国内P3試験（J-COVACTA）終了	P3試験（MORNINGSKY）進行中
製造・提携先	リジェネロン/ロシュ	中外製薬/ロシュ	ロシュ

1. Science. 2020 Aug 21; 369(6506):1010-1014. 2. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848. 3. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J med virol.* Published online May 29, 2020. 4. Shannon et al. *Biorxiv* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.23.436564> Accessed August 2021.

*現状は、安定的な供給が難しいことから、当面はこれらの患者のうち、重症リスクのある者として入院治療を要する者を対象患者として配分を行う（出典：令和3年7月20日付、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部 事務連絡より）

それではこの中外が取り組んでいる新型コロナ治療薬、3剤について概要を簡単にご説明いたします。

まず最初に左のロナプリーブ、これは米国のリジェネロン社が創製して、ロシュが導入した抗体カクテル療法です。原因ウイルスであります SARS-CoV-2 のスパイクタンパクを認識して、このウイルスの宿主細胞への侵入を阻害することで、ウイルスの増殖を抑制いたします。2種類の抗体を同時に点滴静注するというので、抗体カクテル療法と呼ばれています。製造に関してはロシュとリジェネロン社が担っております。

米国では既に緊急使用許可、そして日本では先ほど述べましたように特例承認を受けているところであります。

そして真ん中のアクテムラ、これは中外が創製して、関節リウマチと複数の適応症で世界各国で承認されて、使われている抗体医薬品になります。ロシュとの戦略アライアンスで、最初にグローバルで共同開発を進めた製品になります。

免疫の制御、そして炎症に関与する IL-6 というサイトカインを阻害することで、新型コロナ、COVID-19 による過剰な免疫応答、炎症反応を抑制することが期待されています。

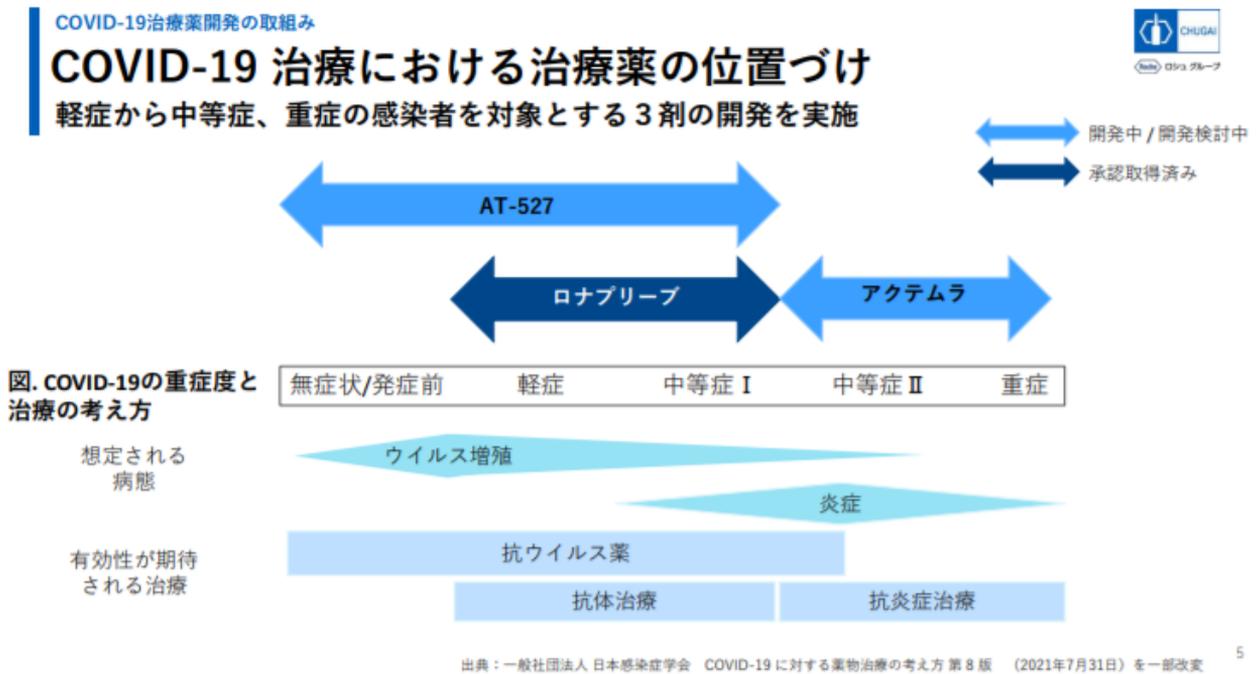
国内外で複数の臨床試験、あるいは医師主導の臨床研究が実施されてきております。これも静脈内に投与する注射製剤でございます。米国では緊急使用許可が下りているところです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

そして三つ目の薬剤、一番右ですね。AT-527。これは米国のアテア社という会社が創製した、ウイルス依存性のRNAポリメラーゼ阻害剤です。低分子医薬品でありまして、当初はC型肝炎を予定適応症として開発していたのですが、COVID-19にも効果が期待されるということで、アテア社が生物試験を開始いたしました。ロシュがこの権利を導入して、グローバルの生産を担っています。

現在、軽症から中等症の患者を対象としたフェーズIIIの試験、右にありますがMORNINGSKYという試験が実施中でありまして。



この中外が取り組んでいる3剤の治療薬、COVID-19感染症の治療全体の中での位置づけについて、少しご解説を差し上げたいと思います。

この下の図は日本感染症学会が7月の終わりに出した、COVID-19に対する薬物治療の考え方、これを一部改変してお示ししています。

ご存じのように新型コロナは感染後、ウイルスの増殖に伴いまして、無症状から発症して、軽症、中等症、重症とたどっていきます。ここでは進展していく病態、重症度によって、有効性が期待される薬剤が定義されるとされています。

ウイルスの増殖が進む無症状から軽症にかけては、抗ウイルス薬の有効性が期待されます。すなわち今回で言うとAT-527が当てはまります。

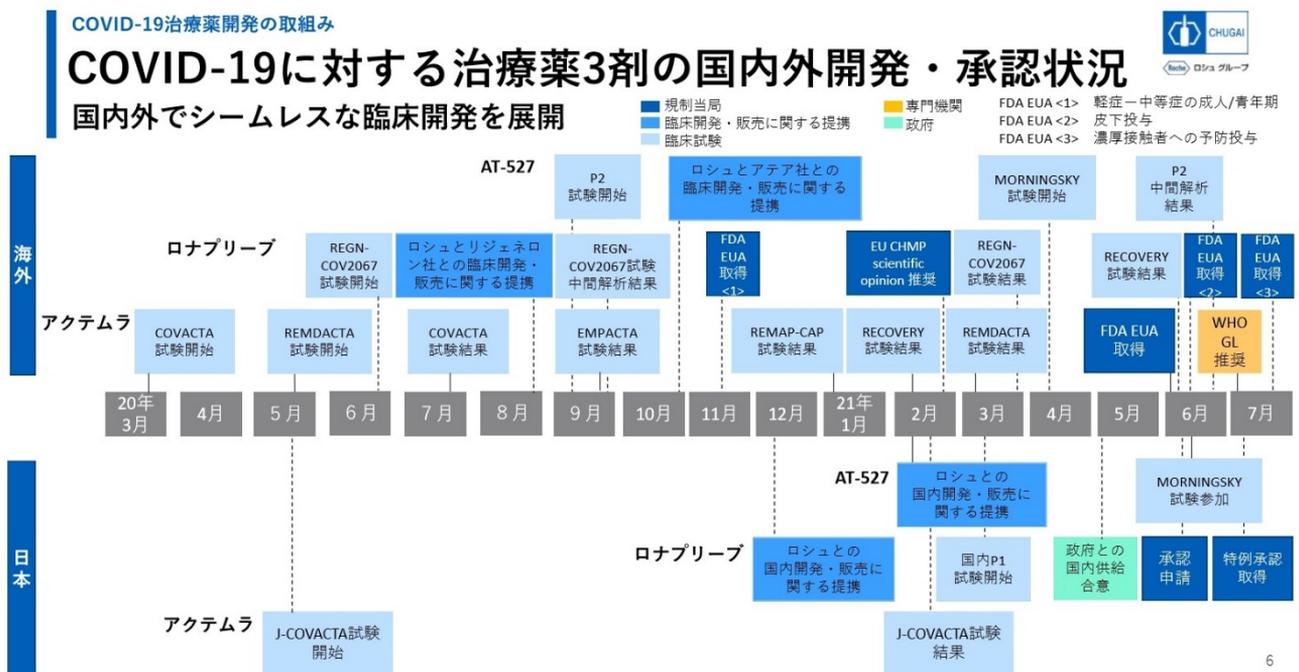
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

そして症状が少し進行した軽症から中等症の域、これは酸素投与がまだ必要になっている状態の前ですが、ここでは抗体治療の有効性が期待されています。すなわちロナプリーブがここに該当するわけです。

そして炎症が起きてくる中等症以降では抗炎症治療が期待されて、ここではアクテムラの投与が効果が期待されることとなります。

こういうふうに見てみますと、中外が開発しておりますAT-527、ロナプリーブ、アクテムラは軽症から中等症、重症まで幅広い症例を網羅して、COVID-19 全般治療に貢献できると考えています。



次にこの3剤の、国内外の開発・承認状況についてお示しします。

若干ビジーなスライドで見にくいので、簡潔にお話をしたいと思います。上半分が海外の状況。下半分が日本の状況を示しております。

最初にロナプリーブを説明しますが、オリジネーターのリジェネロン社が複数の臨床試験を2020年、去年開始しております。そのうちの一つの試験、入院していないハイリスクのCOVID-19の患者さんを対象にした試験。これはREGN-COV2067試験、2067試験というのですが、これの中間解析の結果をもとにして、FDAより昨年の11月に緊急使用許可が取得されています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



これと並行して実施してきた臨床試験の結果をもとにして、アメリカではその後、皮下注の投与、それから濃厚接触者に対する予防投与についても、今年の6月と7月に緊急使用許可を取得しています。

日本について、このグローバル試験には参加していませんが、今年3月から日本人の健常人を対象にしてフェーズⅠ試験を開始いたしまして、これと海外のデータを合わせて6月に承認申請を行って、先ほど説明した7月の特例承認に至ったわけです。

二つ目のアクテムラ。これは海外のほうを見ていただくと、たくさんの試験が並んでおりますが、昨年のCOVACTA試験、それからレムデシビルとの併用のREMDACTA試験等々、ロシュ主導の下、複数のグローバルの比較試験を実施してきています。並行して英国で行われた大規模な医師主導臨床試験、RECOVERY試験等々も実施されました。

これらの複数の試験の統合解析の結果から、重症のCOVID-19、入院患者の死亡リスクを低下させる、そして退院までの期間を短縮する、人工呼吸器が必要な割合を減らす効果が明らかになってきています。

これらの結果に基づきまして本年6月にFDAのほうで緊急使用許可を承認しまして、WHOでは7月に治療ガイドラインの中でアクテムラを推奨することに至りました。

正式な薬事承認は世界の各国で受けてはいませんが、実臨床においてアクテムラが重症COVID-19の患者さんに対して、多く処方されているのが実情でございます。

そしてAT-527。これはアテア社が先ほど説明したフェーズⅡの試験、重症化リスクを持っている患者さんで入院しているか要する、中等症の患者さんを対象にして、PⅡ試験をしています。

この中間解析の結果が出ていまして、AT-527の投与群はプラセボ投与群と比べますと、投与2日目でウイルスの減少が平均80%大きかったというデータが出ています。この試験では中間解析の段階で、新たな安全性上の所見が認められていないということでございます。

先ほど言いましたように、グローバルのフェーズⅢ試験、MORNINGSKY試験。これが今年の4月に始まりまして、日本からも中外製薬が参加しております。この結果については今年の後半、下半期に出てくる見込みでございます、22年の申請を目指しております。

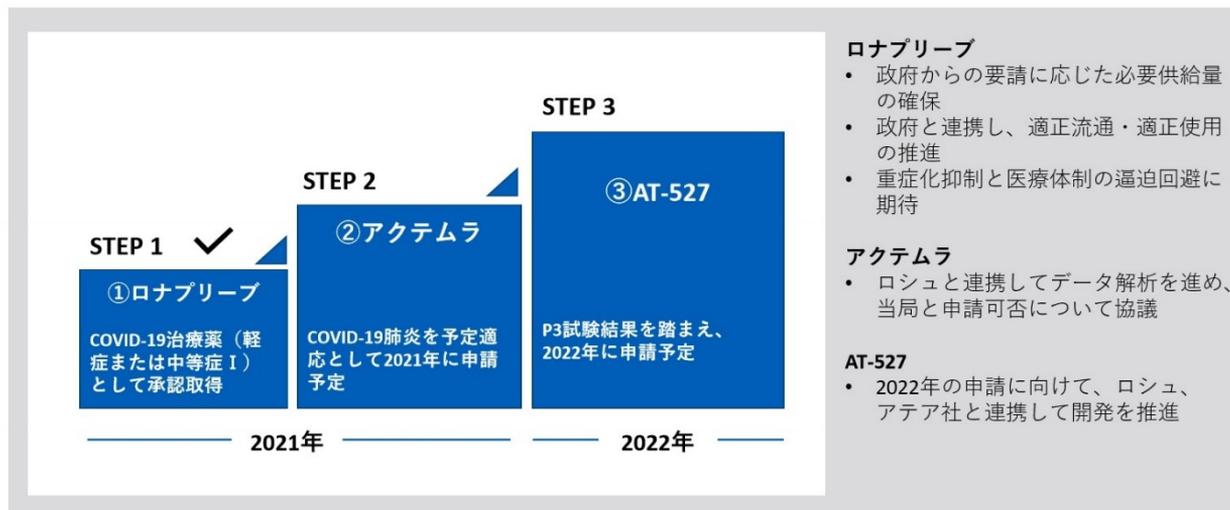
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



今後の活動

ロナプリーブの国内供給量確保・適正使用、アクテムラの承認申請、AT-527の開発と承認取得に向けた活動を推進



7

最後に今後の活動について、簡単にご紹介します。

ロナプリーブ。デルタ株が蔓延していく中で、治療薬の需要が世界的に高まっています。これに対して日本の政府からの要請に応じて、必要供給量を確保していく。そして政府を含めた関係各所と連携しながら、適正な流通、そして適正な使用を推進していきます。

重症化の抑制、そして現在見られている医療体制の逼迫の回避に期待しているところでございます。さらに濃厚接触者に対する予防投与の適応拡大、そして皮下投与の用法の追加申請等も見当していきます。

アクテムラについてはデータ解析、統合解析を進めて、当局と申請可否について引き続き協議をしてまいります。重症 COVID-19 の患者さんの予後改善に期待しております。

そして AT-527。先ほど言いましたように、今のグローバル PIII 試験の結果が後半に出てきますので、2022 年の申請に向けてロシュ、アテア社と連携して、開発を進めていきます。これは経口剤でございますので、軽症例に対して早期治療を実現することで、重症化予防に期待してございます。

中外が取り組んでいる 3 剤について、簡単にご紹介を差し上げました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

製品概要

製品名・一般名：

注意 - 特例承認医薬品

日本標準商品分類番号 87625

抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体
生物由来製品、処方箋医薬品²⁾

薬価基準未収載

ロナプリーブ™ 点滴静注セット 300、1332
RONAPREVE®

カシリビマブ(遺伝子組換え)注/イムデビマブ(遺伝子組換え)注
注)注意-医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果：SARS-CoV-2による感染症

効能又は効果に関連する注意：

- 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。
- 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。
- 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。



RONAPREVE™
casirivimab and imdevimab

9

笹井： 続きまして中外製薬ロナプリーブ ライフサイクルリーダーの相田より、ロナプリーブの概要についてご説明申し上げます。

相田： 中外製薬、ロナプリーブ ライフサイクルリーダーの相田と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

ロナプリーブですけれども、製品名がロナプリーブ、そして一般名としましてはカシリビマブ/イムデビマブとなっております。右下には写真を示しておりますが、カシリビマブとイムデビマブ、それぞれがバイアルに入っておりまして、これを混ぜて使うことから抗体カクテル療法と呼ばれております。

効能または効果は SARS-CoV-2 による感染症、そしてその中でも SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、また酸素投与を要さない患者さんを対象に投与することとなっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

開発の経緯

- 2020年2月 リジェネロン社により抗体取得開始
- 2020年4月 2種類の治療抗体を選択
- 2020年6月 COVID-19外来患者対象海外第I/II/III相臨床試験（COV-2067）開始
- 2020年11月 米国緊急使用許可
- 2021年3月 国内第I相臨床試験（JV43180）開始
- 2021年6月 国内承認申請
- 2021年7月 国内特例承認（当局による薬事承認として世界初）

10

COVID-19: SARS-CoV-2による感染症



開発の経緯をお示しいたします。

昨年の2月に、リジェネロン社におきまして抗体の取得を開始しています。その2カ月後、2種類の治療抗体を選択しており、そのさらに2カ月後にはこの海外第I/II/III相試験を開始しております。

そのわずか5カ月後、このフェーズI/II試験の結果をもちまして、アメリカで緊急使用許可を得ております。

また日本におきましては、今年の3月にフェーズI試験を開始しております。そしてその6月の末に国内での承認申請を行い、3週間後の7月の19日に国内の特例承認を得ております。

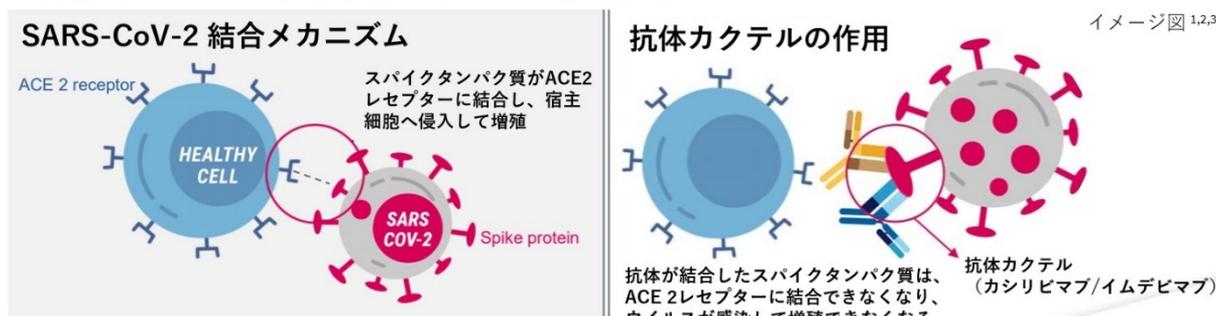
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



ロナプリーブの作用機序

- SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入を阻害することにより、ウイルス増殖を抑制すると考えられている (*in vitro*)¹
- 2つの抗体がスパイクタンパク質の受容体結合部位に非競合的に結合することで、スパイクタンパク質に変異を持つウイルス株に対しても効果を示した (*in vitro*)^{2,3}



リジェネロン社のIRコール発表資料 (2020年11月6日) 2. Science. 2020 Aug 21;369(6506):1014-1018

1. Science. 2020 Aug 21;369(6506):1010-1014 3. Cell. 2021 Jul 22;184(15):3949-3961

※ 1~3の名論文の執筆者にはリジェネロン社の社員が含まれます。

RONAPREVE[®]
casirivimab and imdevimab

ロナプリーブの作用機序について簡単にお示しします。

この左の図では、SARS-CoV-2 の結合メカニズムを示しております。SARS-CoV-2 のウイルスと、私たちの持っている細胞がこちらに示されております。

SARS-CoV-2 上に発現しておりますスパイクタンパク質というタンパク質が、私たちの細胞に発現しています ACE2 というタンパク質と結合することにより、SARS-CoV-2 ウイルスが細胞に感染し、細胞に感染した場合にウイルスがどんどん増えていくという作用機序が知られております。

そしてこのロナプリーブになりますが、このロナプリーブはこのスパイクタンパク質に結合することにより、ウイルスが細胞内に侵入するのを防ぎます。それにより、ウイルスの増殖を抑制すると考えられております。

このカクテル療法としまして、二つの抗体を使っています。それぞれの抗体単独におきましても、この相互作用、スパイクタンパク質と ACE2 の結合を抑えることができますが、この二つを同時に投与する意味としましては、様々なウイルス変異株に対しても効果を示すことのために、カクテル療法として使われております。

変異はよく、このスパイクタンパク質上の結合する部位に変異が入りますけれども、もしも変異が入った場合に、片方の抗体が結合能をなくしたとします。その場合にでももう一つの抗体の活性が残っているということで、この効果を全体としては保持することが分かっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

変異株に対する中和活性 (in vitro)

表中の懸念すべき変異株・注目すべき変異株への中和活性を保持していることが示唆された

Sタンパク質の変異を伴う変異株	最初に蔓延が確認された地域	主な変異	活性低下の割合	
B.1.1.7	アルファ	イギリス	N501Y ^a	No change ^d
B.1.351	ベータ	南アフリカ	K417N, E484K, N501Y ^b	No change ^d
P.1	ガンマ	ブラジル	K417T, E484K, N501Y ^c	No change ^d
B.1.427/B.1.429	イプシロン	カリフォルニア州	L452R	No change ^d
B.1.526 ^e	イオタ	ニューヨーク州	E484K	No change ^d
B.1.617.1/B.1.617.3	カッパ	インド	L452R+E484Q	No change ^d
B.1.617.2	デルタ	インド	L452R+T478K	No change ^d

a 全長Sタンパク質を発現するpVSV-SARS-CoV-2-S偽粒子を評価した。変異株に見られるWTウイルスとの相違箇所は、del69-70、del145、N501Y、A570D、D614G、P681H、T716I、S982A、D1118H
b 全長Sタンパク質を発現するpVSV-SARS-CoV-2-S偽粒子を評価した。変異株に見られるWTウイルスとの相違箇所は、D80Y、D215Y、del241-243、K417N、E484K、N501Y、D614G、A701V
c 全長Sタンパク質を発現するpVSV-SARS-CoV-2-S偽粒子を評価した。変異株に見られるWTウイルスとの相違箇所は、L18F、T20N、P26S、D138Y、R190S、K417T、E484K、N501Y、D614G、H655Y、T1027L、V1176F
d No change：活性低下の割合が2倍以内
e ニューヨーク発起源とするB.1.526系統分離株のすべてがE484K変異を持っているわけではない（2021年2月現在）

試験概要：目的の変異を有するSタンパク質を発現するpVSV-SARS-CoV-2-S偽粒子に対する本剤の中和活性を評価した。得られた変異体に対するIC50値を、基準ウイルスに対するIC50値で割ることで活性の相対変化を算出した。基準ウイルスとしては、野生型（WT）及びSタンパク質のD614G変異体を用いた。
試験方法：本剤をpVSV-SARS-CoV-2-S偽粒子と30分間ブレインキュベートした後Vero細胞に添加し、通常の細胞培養条件で24時間処理した。Vero細胞への感染に対する抗体の中和能を蛍光焦点形成ユニット（FFU）試験で評価した。

Antiviral Resistance (Section15) (2021年7月改訂版、FDA FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EUA OF REGEN-COV (casirivimab and imdevimab))

12 REGN10933及びREGN10987のスパイクタンパク質に対する中和試験 (2021年7月承認、CTD4.2.1.1-5)



実際に変異株に対する効果を、次のスライドでお示いたします。

こちらではアルファ変異株、そして今流行っておりますデルタ変異株に対する、そのほかの変異株に対する効果を示しております。

活性定価の割合としましてこちらに示しております。カクテル抗体として投与することより、in vitroの結果にはなりますけれども、活性が落ちないことが分かっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



ロナプリーブが目指す治療への貢献

治療対象：重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者

COV-2067試験における重症化リスク因子

50歳以上・肥満（BMI 30 kg/m²以上）・心血管疾患（高血圧を含む）・慢性肺疾患（喘息を含む）・1型又は2型糖尿病・慢性腎障害（透析患者を含む）・慢性肝疾患・免疫抑制状態

事務連絡において例示された資料

- COV-2067試験の組み入れ基準
- 診療の手引き（第5.1版）
- 米国のEUA

軽症・中等症 I の患者が対象

重症度	酸素飽和度	臨床状態
軽症	96%以上	肺炎所見なし
中等症 I	96%未満 93%超	肺炎所見 呼吸困難
中等症 II	93%未満	酸素投与
重症		ICU入室 人工呼吸器

新型コロナウイルス感染症COVID-19 診療の手引き第5.2版（厚生労働省）

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部による事務連絡（令和3年7月20日）

13



次にロナプリーブが目指す治療への貢献ということで、治療対象についてお話ししたいと思います。

治療対象としましては一番最初にお話ししましたように、重症化リスク因子を有し、酸素投与を要さない患者さんとなっております。この重症化リスク因子について、まず初めにご説明したいと思います。

COV-2067 試験、先ほどありましたフェーズ I / II / III の有効性を見ている試験になります。それにおける重症化リスク因子としましては、こちらに示すようなものがあります。年齢 50 歳以上、肥満、心血管疾患、慢性肺疾患、糖尿病、慢性腎疾患、慢性肝疾患、免疫抑制状態となります。

このほかにも厚生労働省から出ております事務連絡におきましては、ここにお示ししている組み入れ基準、そして承認時にありました診療の手引き 5.1 版、今は 5.2 版に載っております。

またアメリカの緊急使用許可における投与基準、これらを基準としまして、的確な患者さんに投与していただくことになっております。

また酸素投与を要さない患者さんについては、右の表でお示ししております。上から順に軽症、中等症、重症となっております。酸素投与が必要となってくるのは中等症 II 以降の患者さんとなっております。酸素投与を要さない患者さんが対象となっておりますことから、この軽症、中等症 I の患者さんに投与していただいております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

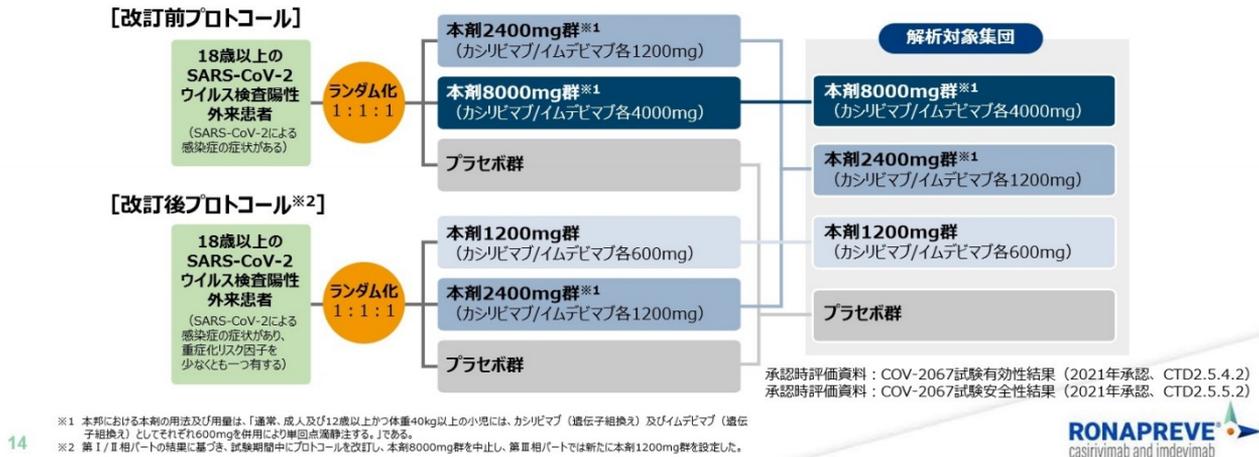


この中でも軽症に関しては今まで治療薬がなかったセグメントになっており、このロナプリーブが初めて、軽症者を対象とした薬剤として承認されております。

海外第I/II/III相ランダム化プラセボ対照比較試験 (COV-2067) データ (海外データ)

主要評価項目：投与29日目までに認められたSARS-CoV-2による感染症での入院または理由を問わない死亡の割合

重要な副次評価項目：SARS-CoV-2による感染症の症状消失までの期間



続きまして、先ほどありました COV-2067 試験の試験デザインについて、お示しいたします。

この試験におきましては、試験のフェーズIIIの途中でプロトコールの変更をしております。改定前のプロトコールとしましては、2,400 ミリグラム群と 8,000 ミリグラム群が置かれておりましたが、フェーズI/IIの結果から 2,400 ミリグラム、そして 8,000 ミリグラムの有効性に関してあまり変わりがないことが分かっておりました。

したがいまして、この途中で1個下の 1,200 ミリグラムという群と 2,400 ミリグラム、その二つの群に変更して試験を行っております。また変更時には、重症化リスク因子を有する患者さんということの規定するようにしております。

この後、有効性、そして安全性のデータをお示ししますが、それはここで示しています承認を取っております、1,200 ミリグラムのデータを中心にお話をしていきたいと思っております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

海外第I/II/III相ランダム化プラセボ対照比較試験 (COV-2067) データ (海外データ) 解析計画

解析対象集団の定義

- modified Full Analysis Set (mFAS) 集団4057例 (本剤8000mg群625例、本剤2400mg群1355例、本剤1200mg群 736例、プラセボ群1341例) : ランダム化時の鼻咽頭スワブを検体とした中央測定RT-qPCR検査で、SARS-CoV-2陽性であったランダム化された患者、かつベースライン時に少なくとも一つの重症化リスク因子を有する患者の集団
- 安全性の解析対象 (SAF) 集団5531例 (本剤8000mg群1012例、本剤2400mg群1849例、本剤1200mg群827例、プラセボ群1843例) : SARS-CoV-2による感染症の症状を有するランダム化された患者のうち、治療薬を少しでも投与された患者

<有効性>

- 第III相パートでは、第I/II相パートに基づき、試験期間中にプロトコルを改訂し、本剤8000mg群を中止し、新たに本剤1200mg群を設定した。有効性の評価においては、本剤2400mg群の評価は全期間 (プロトコル改訂前および改訂後)、本剤1200mg群の評価はプロトコル改訂後に登録された患者で実施した。
- 第III相パートは検証を目的としているため、解析および検出力の設定は第II相パートと独立して行うこととした。臨床的有効性、ウイルス学的有効性および症状に関する評価項目はmFAS集団で解析した。主要評価項目であるSARS-CoV-2による感染症での入院または理由を問わない死亡の割合は、地域を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。リスク比、相対リスク低下率の95%信頼区間 (CI) は、Farrington-Manning法を用いた。
- 重要な副次評価項目及び中間解析を含めた試験全体の両側有意水準を0.05以下とするために定めた検定手順を以下に示す。
 - 本剤2400mg群の主要評価項目に有意差が認められた場合、本剤1200mg群の主要評価項目について、本剤2400mg群の主要解析時点で中間解析を両側有意水準0.01で実施することとした。なお、この有意水準はランダム化される患者数の 想定から、 $\gamma=-4$ の γ 型 α 消費関数を用いて算出した。中間解析で本剤1200mg群に有意差が認められた場合、投与4日目から29日目までのSARS-CoV-2による感染症での入院または理由を問わない死亡の割合、SARS-CoV-2による感染症の症状消失までの期間の順番に、本剤2400mg群及び本剤1200mg群について両側有意水準0.05で階層的に検定を実施することとした。

15

承認時評価資料 : COV-2067試験有効性結果 (2021年承認、CTD2.5.4.2)



まず初めに解析計画になります。

大変ビジーなスライドで申し訳ありません。簡単に内容をお話ししたいと思います。

有効性に関しましては本剤投与群 736 例と、プラセボ投与群 748 例だと思いますけれども、その患者さんの群で解析をしております。また安全性のデータにつきましては、1,200 ミリグラム投与群 827 例、そしてプラセボ投与群 1,843 例で見えております。

また統計解析に関しましては、主要評価項目のみならず副次的な評価項目につきましても、対照性を考慮した統計解析を実施しております。それについて、下に詳しく書かれております。

サポート

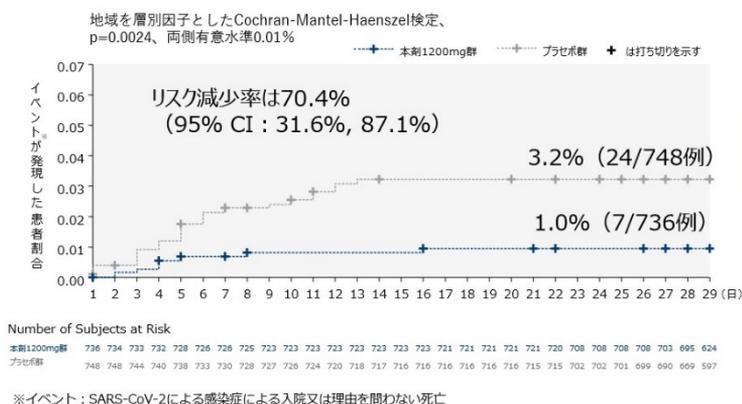
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



海外第I/II/III相ランダム化プラセボ対照比較試験 (COV-2067) 有効性データ (海外データ)

投与29日目までに認められたSARS-CoV-2による感染症での入院または理由を問わない死亡の割合 (主要評価項目)

症状消失までの期間 (副次的評価項目)



	本剤 1200mg	プラセボ
中央値	10.0日 (95% CI : 9.0, 12.0)	14.0日 (95% CI : 13.0, 16.0)

地域を層別因子とした層別log-rank検定、p<0.0001

16

承認時評価資料：COV-2067試験有効性結果 (2021年承認、CTD2.5.4.2)



有効性データについて、お話ししたいと思います。

主要評価項目は投与 29 日目までに認められた、SARS-CoV-2 による感染症での入院、または理由を問わない死亡の割合となっております。

左の図の縦軸におきましては、この入院、そして死亡のイベント数。そして横軸では投与からの日数を示しております。このイベントが起こると、だんだん、だんだんこの曲線は上に上がってくる図となっております。

灰色で示していますプラセボ群になりますけれども、全体の 3.2% の患者さんでこのようなイベントが起こったのに対し、1,200 ミリグラム投与群は青で示しておりますけれども、1% の患者さんでこのようなイベントが起こっております。したがって 70%、この入院、そして死亡のイベントのリスクを抑えた結果となっております。

右手は副次的評価項目としまして、症状消失までの期間を示しております。

プラセボ投与群におきましては 14 日間かかっているのに対しまして、本剤 1,200 ミリグラム投与群におきましては 10 日間となっております。このように 4 日間の短縮が見られております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



海外第I/II/III相ランダム化プラセボ対照比較試験 (COV-2067) 有害事象の概要 (海外データ)

有害事象	本剤1200mg群 (n=827)	プラセボ群 ^{※1} (n=1843)
観察期間中に発現又は悪化した有害事象^{※1}		
有害事象	59例 (7.1%)	189例 (10.3%)
グレード3又は4の有害事象	11例 (1.3%)	62例 (3.4%)
重篤な有害事象 (重篤な過敏症、infusion reaction)	9例 (1.1%)	74例 (4.0%)
投与中断に至った有害事象	1例 (0.1%)	0
試験中止に至った有害事象	0	1例 (<0.1%)
死亡	1例 (0.1%)	5例 (0.3%)
観察期間中に発現又は悪化した特に注目すべき有害事象^{※2}		
特に注目すべき有害事象	17例 (2.1%)	51例 (2.8%)
特に注目すべき重篤な有害事象	1例 (0.1%)	6例 (0.3%)
投与4日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction	2例 (0.2%)	0
投与29日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応	0	1例 (<0.1%)
投与29日目までに発現した医療機関を受診する原因となったCOVID-19と関連のある有害事象	15例 (1.8%)	47例 (2.6%)
投与29日目までに発現した医療機関を受診する原因となったCOVID-19と関連のない有害事象	0	5例 (0.3%)

※1 観察期間中 (本剤又はプラセボ投与から最終来院時まで) に発現したベースライン時になかった事象又は既存の症状の悪化
 ※2 特に注目すべき有害事象: 投与29日目までに発現したグレード2以上の過敏症反応、投与4日目までに発現したグレード2以上のinfusion reaction、又は投与29日目までに発現した医療機関を受診する原因となったCOVID-19との関連を問わない有害事象

17

承認時評価資料: COV-2067試験安全性結果 (2021年7月承認、CTD2.5.5.2)



続きまして安全性の有害事象に関するデータについて、お示ししたいと思います。

左側では本剤 1,200 ミリグラム投与群、そして右側ではプラセボ投与群についてのデータを示しております。

まず初めに有害事象になりますけれども、本剤投与群では 7%、そしてプラセボ投与群では 10%程度となっております。プラセボ投与群のほうが多くなっておりまして、COVID-19 による病状の悪化、その分が高くなっていると考えております。

また下の部分では注目すべき有害事象としまして、投与 4 日目までのグレード 2 以上の infusion reaction。投与 29 日目までのグレード 2 以上の過敏症反応。そして投与 29 日目までに発現しました医療機関受診の原因となるような有害事象、これをお示しておりますが、これらの注目すべき有害事象に関しましても、本剤投与群が 2.1%、そしてプラセボ投与群が 2.8%となっております。

特に注目すべきこの infusion reaction、過敏症反応の発現は、このようなデータになっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	SARS-CoV-2による感染症
効能又は効果に関連する注意	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと。 高流量酸素又は人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。 本剤の中和活性が低いSARS-CoV-2変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。
用法及び用量	通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注する。
用法及び用量に関連する注意	SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与すること。臨床試験において、症状発現から8日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

18

2021年7月作成（第1版）添付文書より作成



効能または効果、用法および用量についてお話をします。

この SARS-CoV-2 による感染症、また重症化リスク因子を有する酸素投与を要さない患者さんを対象とすることということに関しては、一番初めに申し上げました。

高流量酸素または人工呼吸器を要する患者において、症状が悪化したとの報告があるという記載をさせていただいております。これは別の試験になりますけれども、COV-2066 試験という入院患者さんを対象とした試験におきまして、本剤の投与とは因果関係は不明ではありますが、このような患者さんがあったということで、注意喚起をさせていただいております。

また本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては、本剤の有効性が期待できない可能性があるため、最新の流行株の情報を踏まえ、本剤の適切性を検討することと注意喚起をさせていただいております。

現在までに同定されております変異株に対しての効果は、先ほどのスライドでお示しましたように、まだ活性が落ちるような状況になるような変異株は、同定されていない状況になっています。しかしながら今後、どうなるか分からないということがありまして、このような注意喚起をさせていただいております。

用法および用量ですけれども、カシリビマブおよびイムデビマブ、それぞれを 600 ミリグラム、トータルで 1,200 ミリグラムの投与となっております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



用法および用量に関する注意となりますが、SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから、速やかに投与することとさせていただいております。この COV-2067 試験におきましては、症状発現から 7 日目までの患者さんを対象に治験を実施しております。したがって、8 日目以降の患者さんを対象とした有効性のデータが取られていないこともありまして、このような注意喚起をさせていただいております。

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部からの事務連絡

令和3年7月20日 付「事務連絡」

新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬「カシリビマブ及びイムデビマブ」の医療機関への配分に関する依頼

2 本剤の効能・効果は「SARS-CoV-2 による感染症」であり、添付文書において「SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者を対象に投与を行うこと」などとされています（以下参照）。
本剤は、現状、安定的な供給が難しいことから、当面の間、これらの患者のうち、重症化リスクのある者として入院治療を要する者を投与対象者として配分を行うこととします。よって、本剤の配分を受けられる医療機関は、投与対象者を入院患者として受け入れている病院又は有床診療所（以下「対象医療機関」という。）とします。
※ 「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 5.1 版」（令和 3 年 7 月 5 日）において、「リスク因子のある患者は入院の対象となる」とされている。

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部による事務連絡 令和3年7月20日(令和3年8月13日一部改正)

19

RONAPREVE[®]
casirivimab and imdevimab

承認後になりますけれども、厚生労働省様から事務連絡が出ております。対象患者さんとしましては、SARS-CoV-2 による感染症、そして重症化リスク因子を有し、さらに酸素投与を要さない患者さんということで定義させていただいておりますが、この事務連絡の中では入院治療を要する者を投与対象者とすると規定をされております。

どんどん今、環境が変わっておりまして、その後 8 月の 13 日には短期入院の患者さん、または宿泊療養施設での療養をされている患者さんへの投与も開始され、また昨日の事務連絡では外来の患者さんへの投与も可能であるという事務連絡が得られております。

今後、このロナプリーブが投与されるような患者さんが、増えていくのではないかと考えております。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

SCRIPTS
Asia's Meetings, Globally

承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、医師に対して要請すること。
3. 医薬品医療機器等法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第41条に基づく資料の提出の猶予期間は、承認取得から起算して2カ月とする。また、提出された資料等により、承認事項を変更する必要が認められた場合には、薬機法第74条の2第3項に基づき承認事項の変更を命ずることがあること。

20

2021年7月作成（第1版）添付文書より作成



承認条件について、お示しいたします。

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施することということで、次のスライドにおきまして医薬品リスク管理計画について、簡単に述べたいと思います。また、文書による同意を得てから投与するようという承認条件も得られております。

リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
アナフィラキシー等の重篤な過敏症	なし	なし
Infusion reaction		
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 個別症例の収集・評価 研究報告：文献等収集及び評価 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価 有害事象（死亡を含む）のデータマイニング手法等によるシグナル検出及び評価 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有するSARS-CoV-2による感染症患者を対象とした特定使用成績調査 		通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 添付文書の作成（改訂） 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 投与に際しての患者への説明と理解の実施（同意説明文書，患者ハンドブック）
出典：ロナプリーブ点滴静注セット300 ロナプリーブ点滴静注セット1332 に係る医薬品リスク管理計画書（2021年7月作成）		
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
なし		

21



サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



リスク管理計画については、こちらになります。

重要な特定されたリスクとしましては、アナフィラキシー等の重篤な過敏症、また infusion reaction を示しております。

またさらに市販直後調査、または特定使用成績調査などを行い、副作用の情報等も今後、集めていきます。

ご説明は以上になりますが、この国難ともいえるような感染の状況におきまして、ロナプリーブの治療で少しでも医療に貢献をしたいと考えております。

ご清聴ありがとうございました。

中外製薬株式会社
新型コロナウイルス感染症 新規治療薬
「ロナプリーブ™点滴静注セット」説明会
2021年 8月26日

出典: 米国立アレルギー・感染症研究所

COVID-19 との対峙

～ With・Post コロナ時代をどう描くか ～

東邦大学医学部微生物・感染症学講座
教授 舘田 一博

笹井： 続きまして、東邦大学医学部、微生物・感染症学講座教授、舘田先生より、COVID-19 治療におけるロナプリーブの臨床的位置づけについてご説明申し上げます。

舘田： ご紹介いただきました、東邦大学の舘田です。

新型コロナウイルス感染症、なかなか収束が見えない難しい状況が続いています。最近では第5波、1日2万人を超える感染症患者が続いている状況の中で、本当に厳しい、まさに災害医療を余儀なくされるような、そういった地域も出てきているところかと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

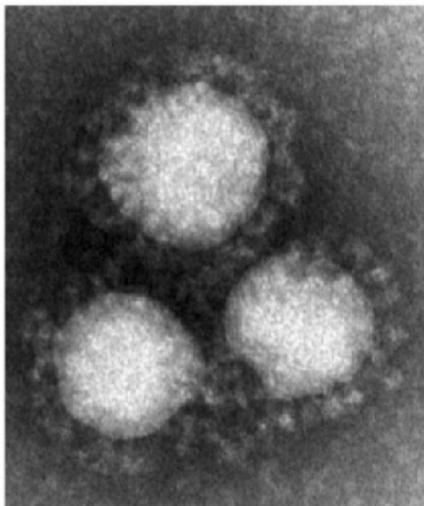


そんな中で、明るいニュースもいくつか出てきました。

その一つはワクチン。世界で初めてのメッセンジャーRNA ワクチンというかたちでこれが開発されましたけれども、非常に高い有効性が報告されてきています。日本でも約 40%の人が 2 回の接種を終えているということで、とにかくこれを 1 日でも早く、望む人たちに接種を進めていかなければいけないということです。

もう一つは今日のテーマである新しい治療薬として、抗体カクテル療法、ロナプリーブが承認されて、そしてその有効性が確認されてきていることです。これに関しましても、非常に大きな期待がある。臨床の先生方から、本当に多くの期待が寄せられてきているところでもあります。その機序、そしてその使い方等に関しても、少しお話をしてみたいと思います。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)



- ・ 風邪のコロナウイルスとして4種類
- ・ 2002年 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV)
- ・ 2012年 中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV)
- ・ **2020年 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)**
- ・ コウモリ、爬虫類、ラクダ、イヌ、ネコなどに感染・生息
- ・ ウイルス表面に王冠様構造 (Corona = Crown)
- ・ RNAウイルス (ゲノムサイズ: 30kb)

[コロナウイルスとは\(国立感染症研究所\)](#) (アクセス日: 2021年8月23日) 24

さて、このコロナウイルス感染症です。

コロナウイルスというと、これは基本は風邪のウイルス。そして今までに風邪のウイルスとして 4 種類が知られていたわけですが、それに加えて新型ということで、2002 年に SARS が、そして 2012 年には MERS が出てきた。

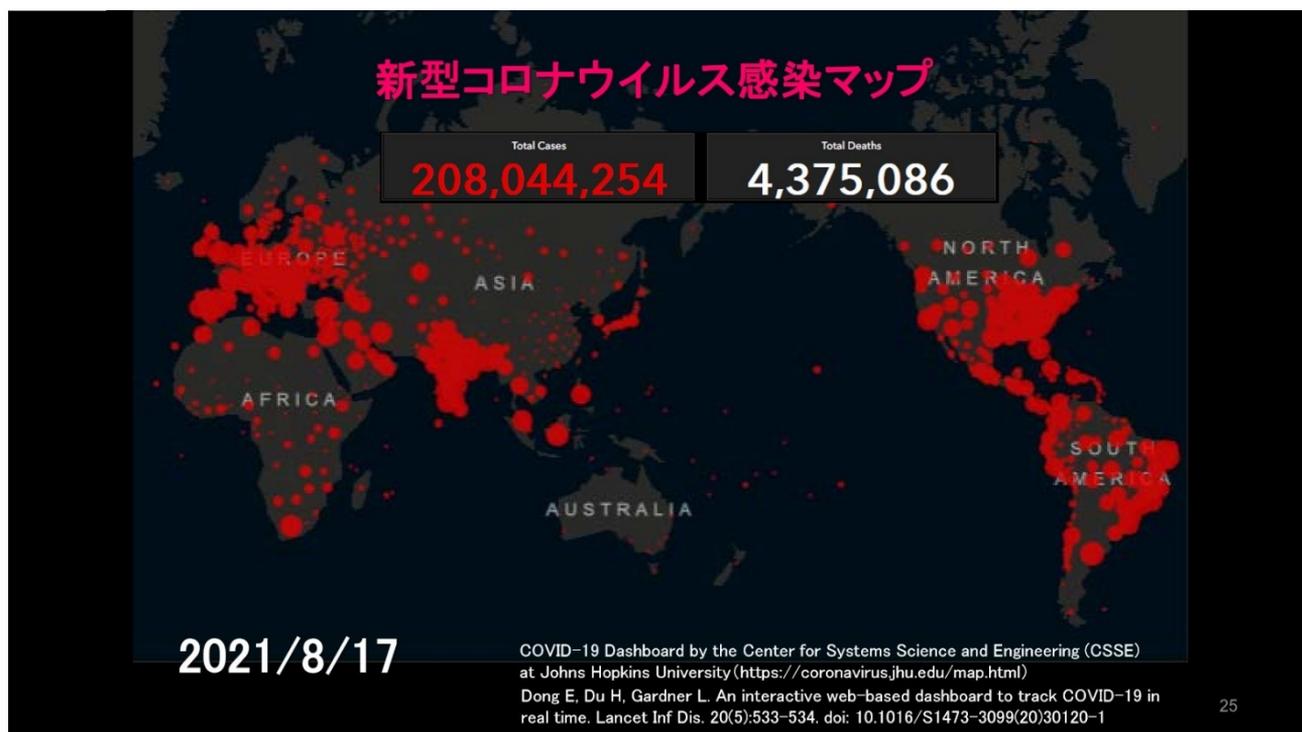
こういう予兆があったわけですが、そんな中で 2020 年、あるいは 2019 年の終わりから、新型のコロナウイルス感染症が中国で、そしてそれが世界に広がり、大きな問題となってきたわけですね。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

このコロナに関しましては、コウモリや爬虫類やラクダや犬、ネコ、動物に感染し、そしてそこから人にも感染を起こすような、そういう特徴が知られているわけです。

形態的に、左にありますようにこの王冠、クラウン、コロナのようなその特徴から、コロナウイルスと名前が付けられているところです。

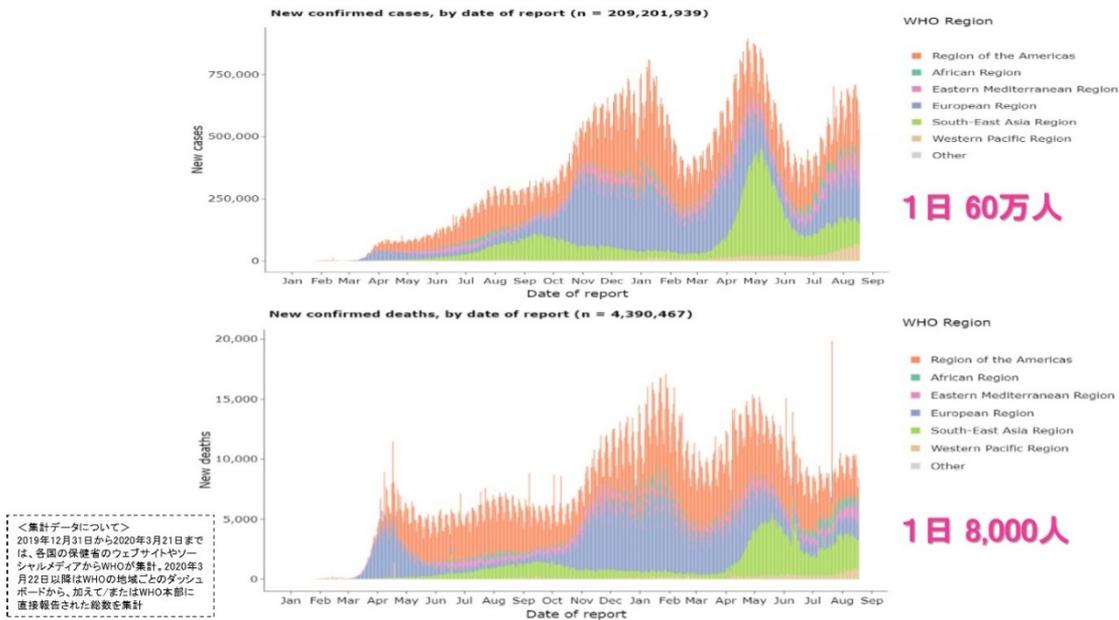


それが世界中で2億人を超える感染症患者さんが出て、残念ながら400万人を超える方がお亡くなりになっているということが報告されています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

1日当たりの感染者数および死亡者数の推移（世界）

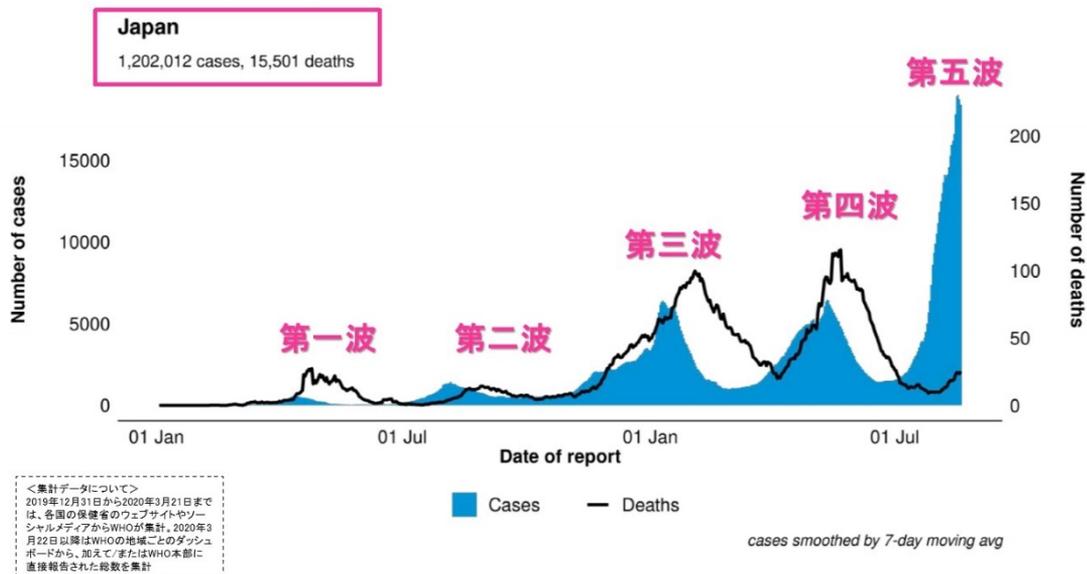


WHO COVID-19 Explorer. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/> (last cited: [August 20, 2021]).

26

今でも 1日 60万人以上の感染症患者さんが出て、1日 8,000人以上の方がお亡くなりになっているという状況が続いています。

1日当たりの感染者数および死亡者数の推移（日本）



WHO COVID-19 Explorer. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/> (last cited: [August 20, 2021]).

27

日本は第5波、その真っ只中で、そのピークが見えないような状況であります。非常に今、混乱している状況の中で、日本では130万人を超える感染症患者さんが出て、残念ながら1万5,000人を超える方がお亡くなりになっていることが報告されているわけです。

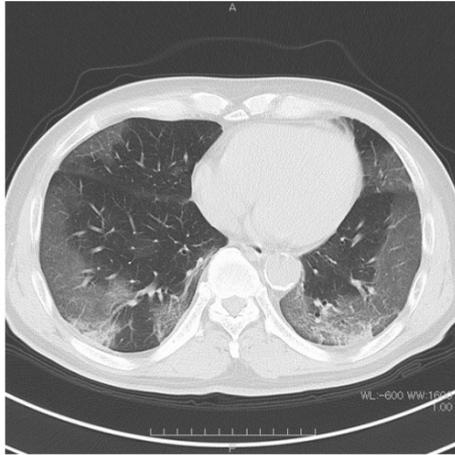
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

ここで示しますように、この黒い棒線が死亡者の推移になるわけですが、ピークから少し遅れるかたちで死亡者が出てくる。第5波のピークが見えない中で、どれだけの方がお亡くなりになるのかということは、非常に心配される場所かと思えます。

症例B: 70代 男性

初診時 CT



3日後(入院時) CT



**両側・胸膜直下のすりガラス様陰影 …… なぜ？
ACE-2の分布？ 吸入する粒子のサイズ？ 自分で排出したマイクロ飛沫を吸入？**

東邦大学医療センター大森病院症例

28

これは東邦大学で私たちが去年初めに、最初に経験したコロナ感染症の患者さんの胸部 CT 画像です。今見るとまさに典型的、左の画像にありますように、両側の胸壁に接するすりガラス様陰影ということになるわけです。今見ると誰でもすぐ分かるような、そういった特徴があるわけです。

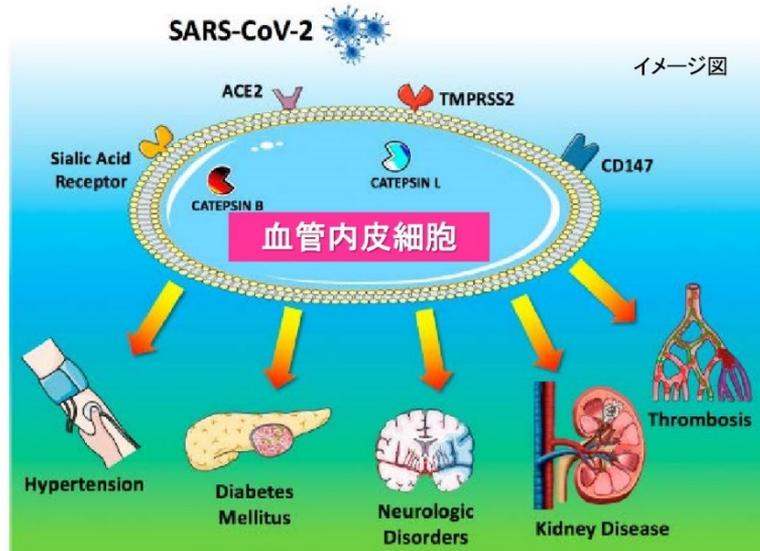
しかし、なぜこのような画像の特徴を示すのか。このウイルスのレセプターの ACE2、その局在なのか、吸入する粒子のサイズなのか。あるいは最近では自分の咽頭、唾液に存在するものを吐き出す、それを吸い込むことによって、まさに実験で得られるようなこういった肺炎ができあがるのではないかということも、考えられているところかと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

新型コロナウイルスと血管内皮細胞への影響

Sardu C et al. J Clin Med May 11, 2020



29

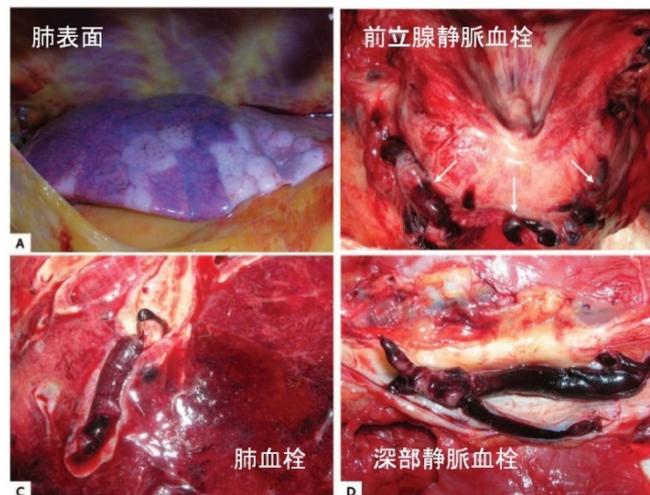
さらに最初は肺炎でしたけれども、この感染症は血管の内皮細胞に存在する ACE2 受容体に感染し、血管内皮細胞の障害を引き起こす。それがいろいろな臓器の障害を引き起こし、そして重症化、あるいは後遺症にかかわっていることが明らかになっています。

そしてその重症化のメカニズムとして血栓、血液を固まらせてしまう。これが非常に重要であることも報告されています。

新型コロナウイルスによる血栓形成(海外データ)

Wichmann D et al. Ann Internal Medicine 173: 268. 2020

- ・生前には疑われなかった12人中7人(58%)で深部静脈血栓を確認
- ・4人において肺血栓症が直接の死因と推定される

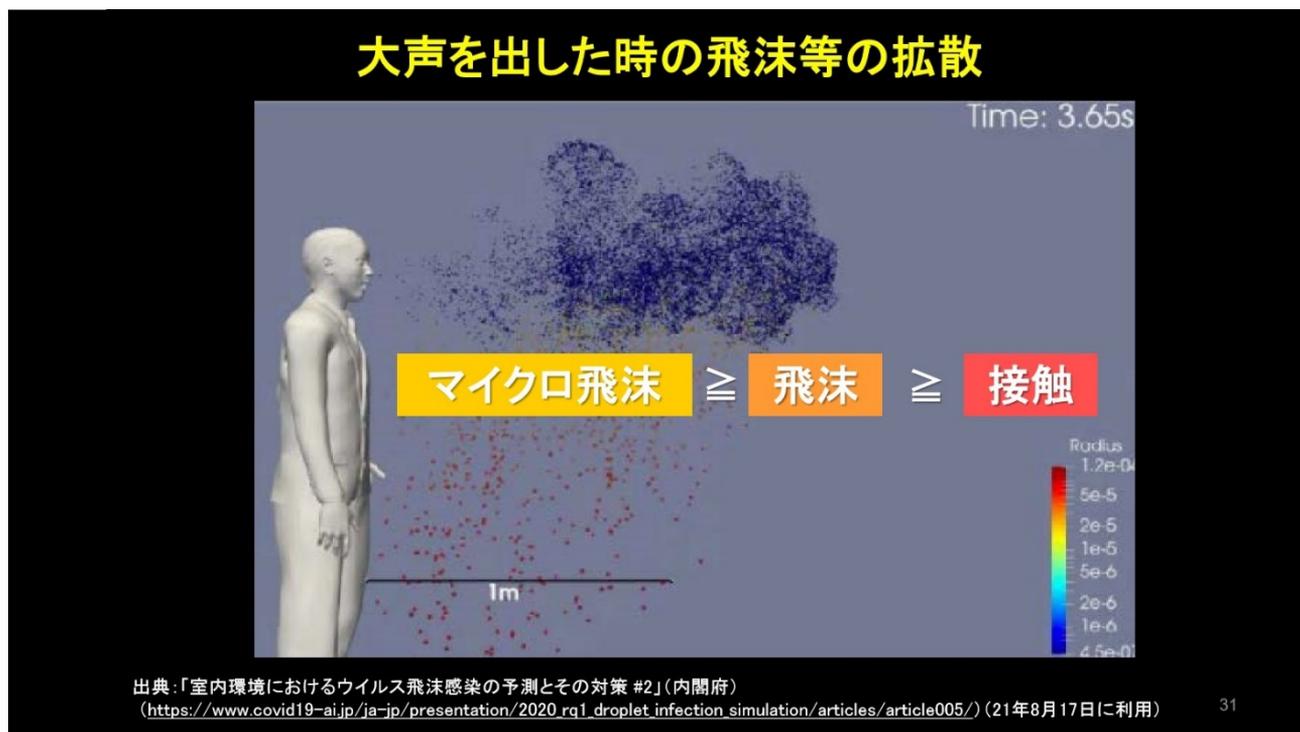


30

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

左の上、亡くなられた方の肺の表面がモザイク形に見えて、左の下、肺の血栓、そして右の上、前立腺血栓。さらに右の下では、深部静脈血栓が見られていることがお分かりいただけるかと思います。私たちが考えている以上に、重症例において、この血栓の形成が重要であることが明らかになってきました。



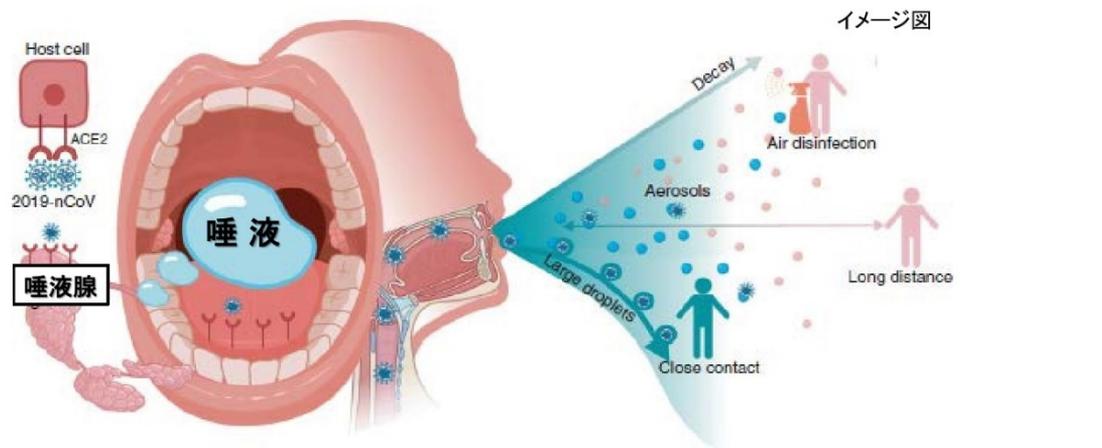
さらにこれもある意味、驚きでした。感染症はインフルエンザと同じように、飛沫感染や接触感染が中心で広がっていくんじゃないかということが考えられてきたわけですが、

明らかになってきたのは会話、おしゃべりのときに出てくるマイクロ飛沫が近くの人に感染を引き起こす。これがマイクロ飛沫感染。これが非常に重要であることが明らかになってきて、それに対して不織布のマスクが非常に効果的であることも明らかになってきたのは、ご存じのとおりかと思っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

唾液を介した新型コロナウイルスの感染伝播、唾液を用いた診断



Xu R et al. Int J Oral Sci. Apr 17, 2020

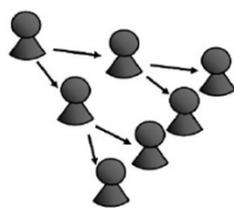
32

唾液、唾液腺に感染を起こし、そしてその中に高濃度に存在し、そしておしゃべりのときに出てくるマイクロ飛沫。それを吸い込むことによって感染が広がる事実。

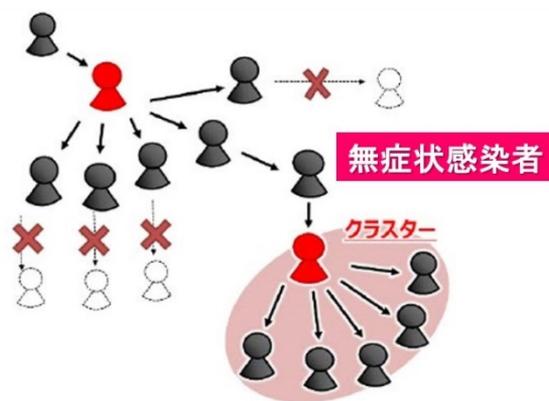
一方でこの唾液を使った検査、PCR、あるいは抗原検査ができるようになって、診断法に関しても大きな前進があったこともご承知のとおりかと思えます。

新型コロナウイルス感染症の伝播の特徴

・インフルエンザの場合



・新型コロナウイルスの場合



厚生労働省 新型コロナウイルス感染症対策専門家会議
「新型コロナウイルス感染症対策の状況分析・提言」(令和2年5月29日)

33

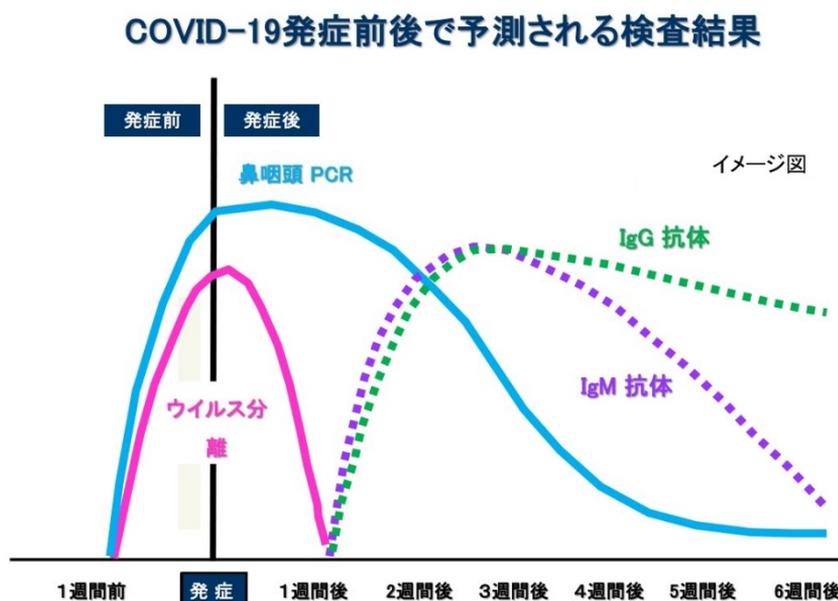
サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

そしてこの感染症、インフルエンザとよく比較されますけれども、インフルエンザは潜伏期間が1日から3日で、1人から2人、2人から4人、8人、16人というかたちで面で広がっていくことによって、すぐに学級閉鎖を起こしてしまう。

一方で新型コロナウイルス感染症は、1人から5人に感染を起こすかもしれないけれども、そのうちの4人は感染につながらない。1人の人が無症状でウイルスを持って、そしてその人がたまたま3密の状態のところにいる。そういう環境の中で感染を広げる、クラスターが出てきてしまう。

すなわち無症状の人が感染を広げるリスクがあることが、この感染症の非常に大事な特徴であり、難しさの一つの理由になっていると思います。



Sethuraman N et al JAMA. 323:2249, 2020.

34

そしてこの感染症の診断、これにおける難しさもここに示されています。すなわちこの感染症、今お話ししたように症状が出る、発症する前から、生きたウイルスが排出されているわけですが、その生きたウイルスは大体1週間もすると消えてしまう。

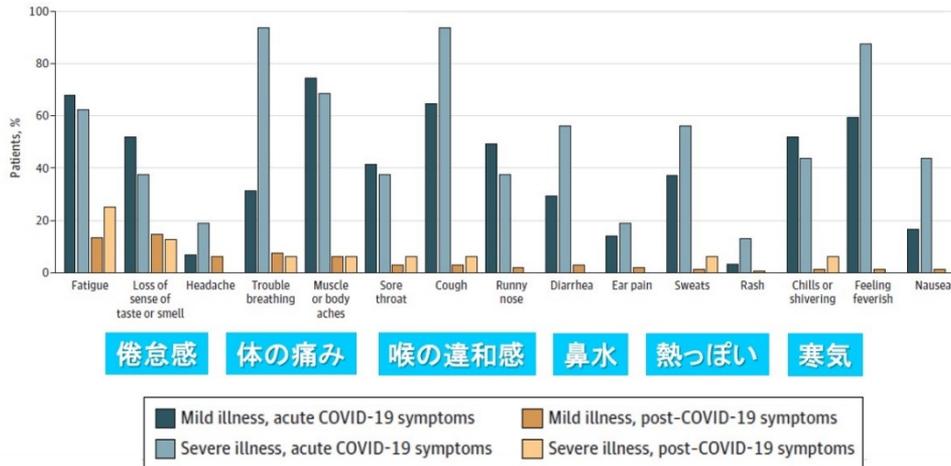
しかしPCR検査はその後、何週間にもわたって陽性を持続することが明らかになっている。すなわち、私たちが見ているPCR陽性の方の多くは、感染性のないPCR陽性であるということであり、その感染性の有無をどうやって見分けるのか。おそらく一つは特異抗体、中和抗体ができているかどうか、大事な診断法になってくるのではないかとということが、考えられているところかと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

無症状者から広がるCOVID-19

軽微な症状からどのようにCOVID-19を疑うか？



倦怠感 体の痛み 喉の違和感 鼻水 熱っぽい 寒気

■ Mild illness, acute COVID-19 symptoms ■ Mild illness, post-COVID-19 symptoms
 ■ Severe illness, acute COVID-19 symptoms ■ Severe illness, post-COVID-19 symptoms

<試験概要・評価方法>
 海外における177人のSARS-CoV-2感染者 (Mild illness: 150人、Severe illness: 16人、症状なし: 11人)の観察結果。
 観察期間の中央値は、症状発現から169日 (31~300)

JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e210830.

35

さらにこの無症状者が感染を広げる事実。どうやって防げばいいのかということになるわけですが、できるだけ発症の早期、かかっているかかかっていないか、分からないような軽微な症状からコロナを疑い、検査を行うことが大事。

そういう意味では、非常に倦怠感であったり、体の痛みであったり、あるいは喉の違和感であったり、鼻水がちょっと出るとか。あるいは熱っぽいとか、それから悪寒があるとか、軽い風邪、そういった症状を診たときに、これは今鑑別が付きません。

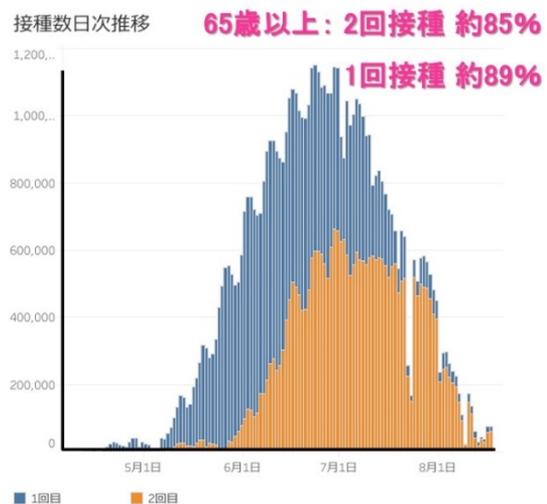
そういう意味では、できるだけ早く検査を受けて、そしてそれを除外していく。あるいは陽性になったら隔離されていくことが重要になるわけです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



COVID-19ワクチン接種状況(2021年 8月17日)



内閣官房 IT総合戦略室、https://cio.go.jp/c19vaccine_dashboard
2021年8月18日アクセス

36

そしてワクチン、その有効性に関して。これは政府も1日100万回を打つというかたちで推奨しているわけです。最初は無理だと思われていた100万回ですけれども、やっぱりこれは日本の医療従事者、そして一般の人たちの協力をいただいて、100万回が到達できるようなことが証明されてきています。

残念ながら最近はワクチンの調達がなかなか難しい状況の中で少し減っていますが、うまく入るようになればまた100万人を超えるような接種が進んでいくのではないかと。全年齢で2回接種が40%、1回接種が50%を超えるような状況。65歳以上では2回接種が85%。そして1回接種ではもう90%を超えますよね。そういう高い接種率が得られていることも、ご承知のとおりです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

ワクチンの有効性に影響を与えると考えられる要因

1. ワクチンの種類による有効性の差 (mRNA、ベクター、DNA …)
2. 発症阻止、重症化阻止、感染阻止
3. ワクチン忌避 (Vaccine Hesitancy)
4. ワクチン接種者にみられる感染 … “Breakthrough Infection”
5. ワクチン効果の持続と減弱 Duration and Waning
6. 変異ウイルスの出現 Variants of Concern (VOC)

37

ワクチン。非常に有効性の高いワクチンであることが証明されてきているわけですが、その有効性に影響を与える因子としては、ワクチンの種類。特に日本ではメッセージRNA ワクチンとベクターワクチンが使われている。発症阻止、重症化阻止とともに、感染そのものを抑える作用もあることが示されてきている。

ただ、ワクチン忌避という問題。ワクチンを受けたくない、受けられない人たちがいらっしゃることも事実であり、ワクチン接種者に見られる感染、いわゆるブレイクスルーインフェクションというものも今、問題になってきているのもご存じのところかと思えます。

そしてワクチンに誘導される抗体、その持続と減弱、減衰も見られることも報告されているわけで、こういったことに関しても十分注意しながら見ていかなければいけない。

それからもう一つは変異ウイルスの出現。デルタ型のウイルスの出現と蔓延が今、日本の中、世界中で、これが問題となっているのはご存じのとおりかと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

主な新型コロナウイルスワクチンの開発状況

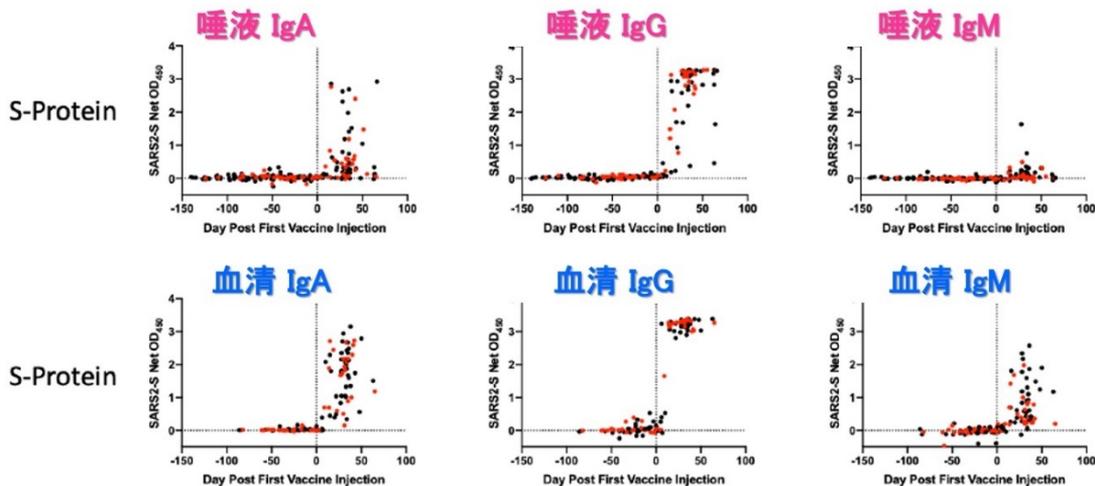
国	企業/アカデミア	ワクチンの種類	進行状況
米独	ファイザー/ビオンテック	mRNA	海外: 米・英・EU等で接種開始 国内: 薬事承認 (2021/2/14)
米	モデルナ	mRNA	海外: 米で接種開始 国内: 薬事承認 (2021/5/21)
英	アストラゼネカ/オックスフォード	ウイルスベクター	海外: 英で接種開始 国内: 薬事承認 (2021/5/21)
米	ジョンソンエンドジョンソン	ウイルスベクター	海外: 米で接種開始 国内: 承認申請 (2021/5/24)
仏	サノフィ	組換えタンパク (GSKの ジュバント AS03を使用) ^a mRNA ^b	^a 第III相臨床試験予定。2021年第4 半期に実用化の見込み ^b 2021年3月から第I/II相臨床試験を 実施中
米	ノババックス	組換えタンパク質	海外: 米英で第III相臨床試験、米英欧で 2021年第3四半期に申請予定 国内: 武田薬品が製造販売予定、治験中

一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会、COVID-19 ワクチンに関する提言 (第3版)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2106_covid-19_3.pdf (アクセス日: 2021年8月17日)

38

見にくいスライドになりますが、ワクチンの開発状況ということで、上からファイザー、そしてモデルナがメッセンジャーRNA ワクチン。そしてアストラゼネカがベクターワクチンということで、この三つが日本の中で中心的に、ワクチン接種として使われているものであります。

mRNAワクチンで誘導される抗体 (海外データ)



mRNAワクチンによる粘膜免疫応答

<試験概要・評価方法>
 海外における95例のSARS-CoV-2 mRNAワクチン接種者中、抗体産生が確認
 できた69例のデータ。赤がモデルナ製、黒がファイザー製ワクチンの接種者。

Ketas TJ et al. Pathog Immun. 2021 Jun 7;6(1):116-134

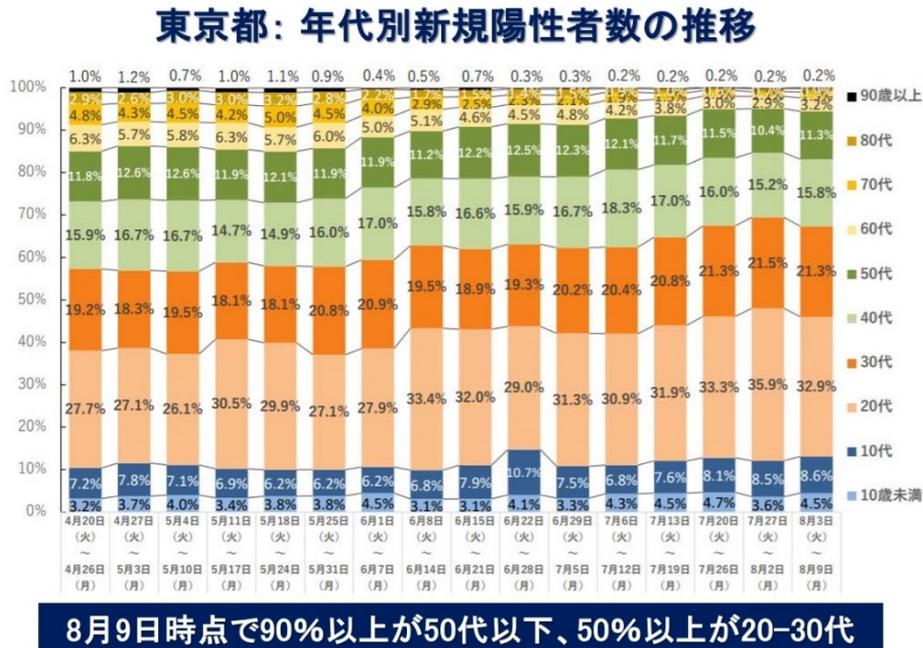
39

このワクチンを接種することによって、血液中のIgAやIgGやIgMだけではなく、唾液中のIgAも誘導されてくる。すなわち唾液腺、あるいは唾液中に存在するウイルスを中和するカタチで、唾

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

液のIgAが誘導されてくるということで、感染そのものをこのメッセンジャーRNAワクチンは抑える可能性が、示されてきているところかと思えます。ある意味、ワクチン開発のゲームチェンジャーになり得る。そういう特徴ともいうことができるかと思えます。



40

そしてそのワクチン接種が進むことによって、特に高齢者においてこれは東京の新規の陽性者数ですけれども、この深い緑色が50代です。それより上が60代以降、以上の人たちになるわけです。この高齢者の感染者が非常に減ってきて、そしてこれは50代以下が90%以上を示し、そしてこれは20代と30代が50%以上を占めている、そういった感染症に変化してきていることが重要になります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



東京都: 入院患者数の推移



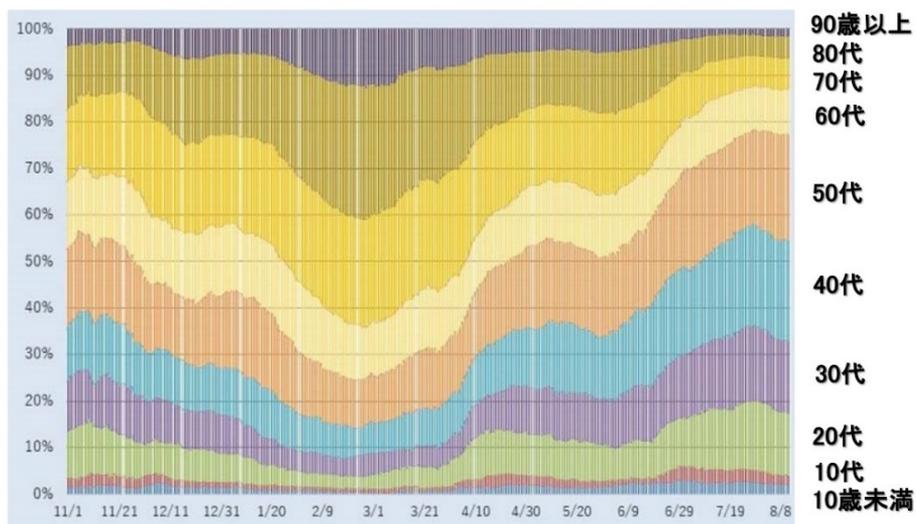
東京都福祉保健局ホームページ(アクセス日:2021年8月16日)
 東京都福祉保健局ホームページ新型コロナウイルス感染症の療養者の状況(アクセス日:2021年8月17日)

41

東京都の入院患者数の推移です。

これは8月の16日の時点では3,800人ですけれども、今日の時点で4,000人を超えるようなかたちで、東京で第5波で入院患者さんの数が止まらない。入院させたくてもさせられないような人が自宅待機になってしまっているといった厳しい状況があることもご存じのところかと思います。

東京都: 年代別入院患者数の推移



8月11時点で入院の70%以上が“50代以下”

東京都福祉保健局ホームページ(アクセス日:2021年8月16日)

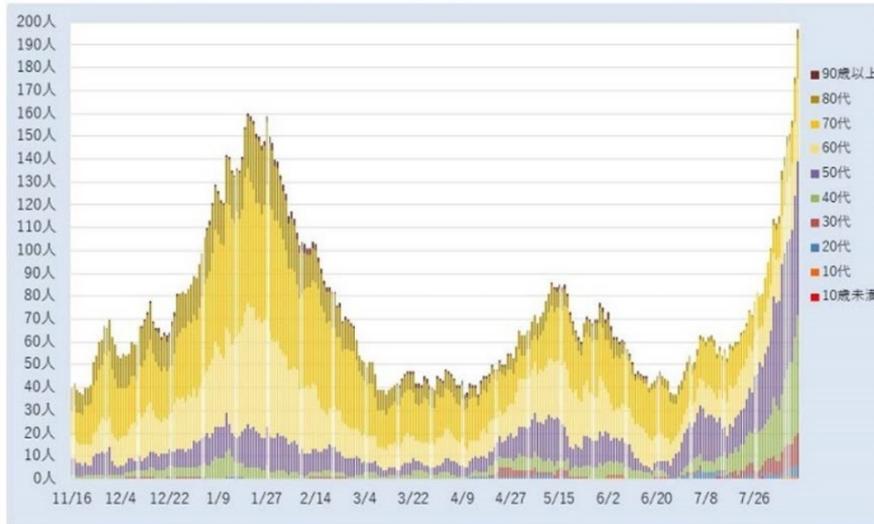
42

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

そしてこれは年代別に見た入院患者数ですけれども、50代、40代、30代、20代の人たちがこんなにたくさん入院を余儀なくされていることが報告されていて。

東京都：年代別重症患者数の推移



8月11日時点で重症者の60%以上が“50代以下”

東京都福祉保健局ホームページ(アクセス日:2021年8月16日)

43

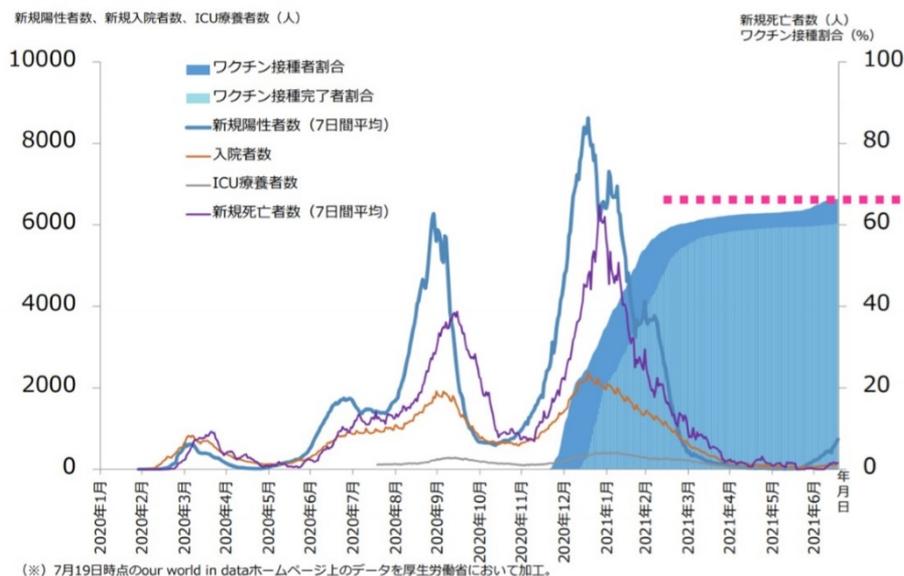
さらに重症例においては、これは直近では重症例、東京で270人を超える方が重症。

これは、重症というのは人工呼吸器が必要、あるいはエクモが必要ということで、いつお亡くなりになってもおかしくない人になるわけですけれども、紫が50代、紫よりも下の人たちは50代以下の人たちですから、50代、40代、30代の人たちがまさに重症として入院していることが、お分かりいただけるところかと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

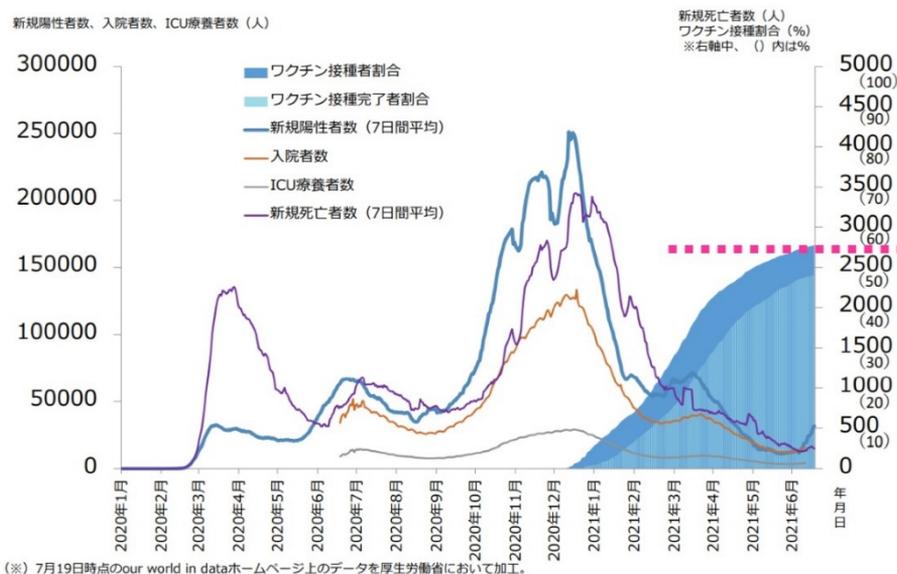
感染およびワクチン接種状況（イスラエル）



厚生労働省 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料（アクセス日：2021年7月） 44

さらにワクチンの有効性を左右する要因としての、ワクチンの接種率の問題があります。ワクチン接種の先進国といわれるイスラエルで、残念ながらその接種は60%ぐらいのところまで頭打ちになってしまうことが報告されている。

感染およびワクチン接種状況（米国）



厚生労働省 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料（アクセス日：2021年7月） 45

同じような現象がアメリカでも、50 から 60%のところまで頭打ちになってしまっている。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

どうやってこの接種率を高めていくのかということが、非常に大事なテーマであり、インセンティブをつくり出してとか、それぞれの国が工夫しながら、これを進めているところかと思います。

“ワクチン忌避(vaccine hesitancy)” という問題

～ 若い世代のワクチン接種率をどうやって上げるか ～

1. 教育・啓発（重症化率とともに後遺症の問題、集団防御効果）

2. ワクチン関連の偽情報に対する対策

政府・自治体・アカデミア・メディアの連携

3. 接種率向上のためのインセンティブの創出

接種できない(しない)人に対する配慮とともに

46

ワクチンの忌避という問題に対して、特に若い世代のワクチン接種率をどうやって上げるのか。教育、啓発が非常に重要であり、若い人でも重症化することがある、あるいは後遺症が大きな問題となっていること。集団防御免疫、自分だけではなく家族や大事な人を守るという、そういう視点でのワクチンの接種。

そしてワクチン関連のニセ情報、デマに対する対策ですけれども、これは政府や自治体やアカデミアだけではなくて、今日ご参加のメディアの方たちのご協力、正しい情報を伝えて、そしてワクチン接種率を上げていくといった取り組みが、非常に重要になってくるころかと思います。

そして接種率の向上のためのインセンティブの創出ということになると、これは全員、ほとんどの人にワクチン接種が行きわたるような状態になったときに、さらにワクチン接種を進めるときに、ワクチン接種の証明書であったり、どうかたちでインセンティブをつくり出しながら、それを進めていくのかということになりますし。

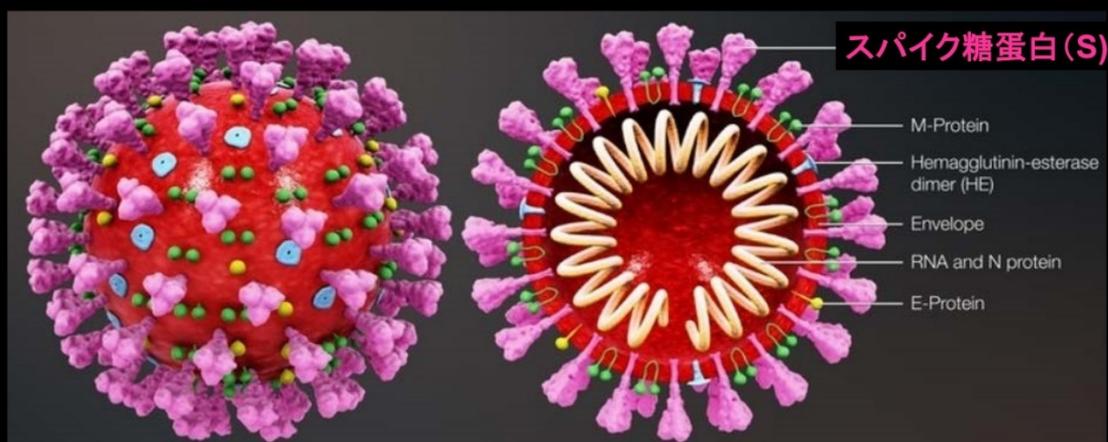
一方でワクチンが接種できない人がいらっしゃるし、接種しない選択肢を示す人たちもいらっしゃいます。そういう人たちに配慮する。差別や偏見につながらない、そういった対策が重要になってくるころかと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



変異ウイルス (VOC) の問題



Wu D et al. J Clin Med. Jun 16;9(6):1885, (2020)

47

さて、もう一つの問題が変異ウイルス。先ほどもご紹介がありましたけれども、このウイルスのスパイクタンパク。そこの部分を介して生体の細胞に感染を起こすわけで、そこの部分の変異によって変異ウイルスが出てきて、感染性、あるいは病原性が変わることが報告されているところです。

新型コロナウイルスにおける変異株

α型 : **N501Y**、A570D、P681H、T716I、S982A、
D118H、Δ 69-70、Δ 144/145

β型 : **N501Y**、**E484K**、L18F、D215G、R264I、
K417V、A701V

γ型 : **N501Y**、**E484K**など17カ所に変異

δ型 : **E484Q**、**L452R**変異株
ワクチン効果減弱 + 感染性亢進

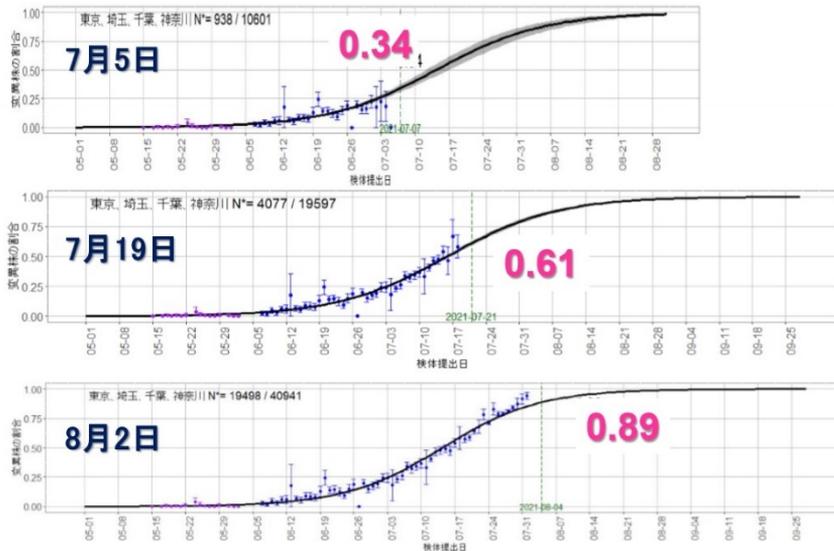
48

例えばアルファ型、ベータ型、ガンマ型という変異ウイルス、それに次いで今はデルタ型が日本、そして世界中で広がり、大きな問題となっているのはご存じのところでは。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

陽性検体に占めるL452R変異(デルタ型)の割合(首都圏)



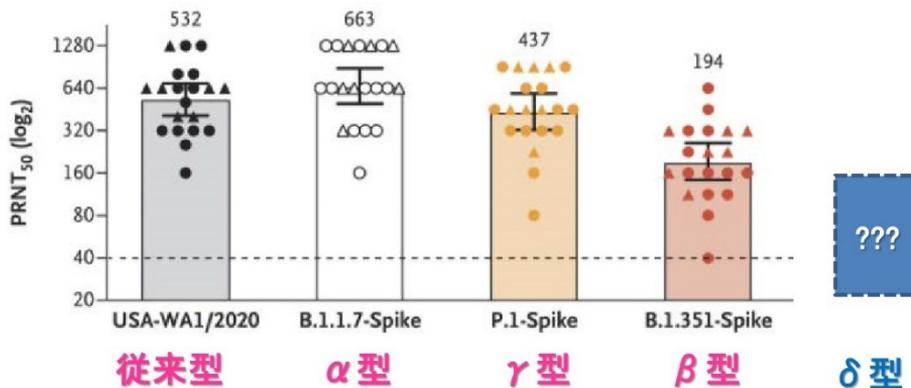
厚生労働省 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザーボード資料 (第42、44、46回、アクセス日:2021年8月18日)

49

日本におけるこのデルタ型の広がりに関しましては、7月の5日の時点では34%ぐらいだったのが、半ばには60%を超え、8月の初めには約90%。今ではほとんどがこのデルタ型の変異ウイルスに変わってしまったことが、報告されているところです。

ファイザー mRNA ワクチン BNT162b2 接種後に得られる 抗体の変異ウイルスに対する中和活性

Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum



<試験概要・評価方法>
ファイザーmRNAワクチンのピボタル試験の参加者15名から得られた20の検体を用いて、血清に含まれる抗体のSARS-CoV-2の変異ウイルスに対する中和活性を評価。グラフ中の、エラーバーは95%信頼区間を表示

Liu Y et al. NEJM Apr 15, 1466-8 (2021)

50

サポート

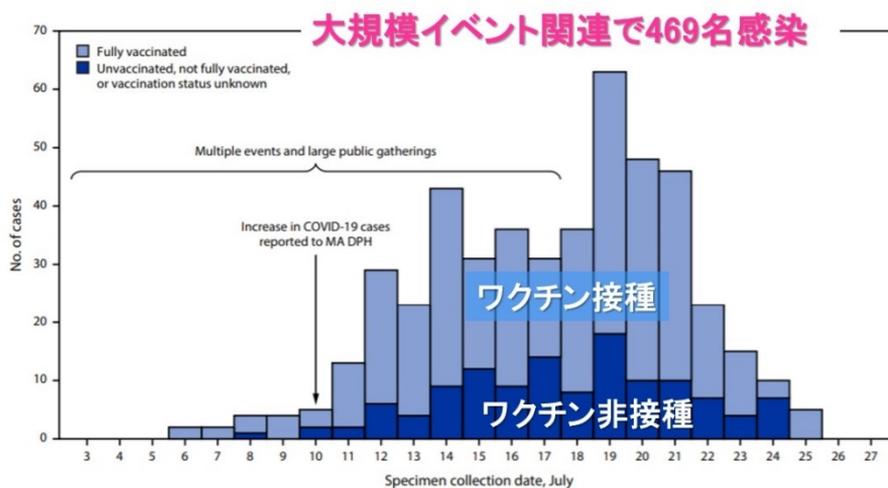
日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

そして変異ウイルスに対するワクチンも、その有効性に関しましては幸いなことに、従来型に対する有効性と、アルファ型、ガンマ型、ベータ型においては少し有効性が下がりますが、確実にその有効性が保持されていることが報告されています。

デルタ型に関しましてはワクチン、少しその有効性が下がる報告もありますけれども、確実にその有効性はあることが大事な事実になろうかと思えます。

米国マサチューセッツ州 “ブレイクスルー集団感染事例”

MMWR Vol 70, No 31, August 6, 2021



51

そんな中でまた一つ懸念される現象、事例が報告されてきました。

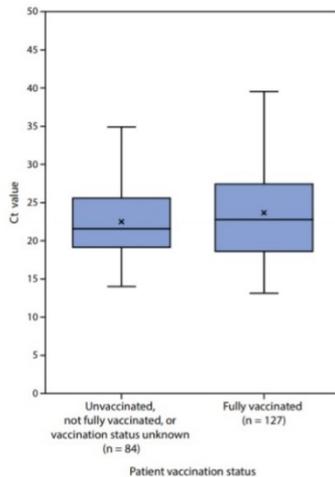
ブレイクスルーインフェクションということで、アメリカでワクチン接種した人、していない人が一緒になって大規模イベントに、まさにこれはこの7月ですね。そして8月に報告されてきたわけですが、大規模イベント関連で400名を超える感染者を出してしまったとき、そのうちの半分以上がワクチン接種者であったこと。これが非常に大きなインパクトで報道されてきたわけです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

米国マサチューセッツ州 “ブレイクスルー集団感染事例”

MMWR Vol 70, No 31, August 6, 2021



- ・ 2021年7月に大規模イベント関連で469名感染
- ・ 346名(74%)がワクチン接種者
- ・ ゲノム解析の結果 89% (119/133)が**デルタ株**
- ・ ワクチン接種後感染者の 79%が無症状
- ・ ワクチン接種者と非接種者で Ct値に差なし

デルタ株の高い感染性とワクチン抵抗性

52

そのときの詳細を見てみると、74%がワクチン接種者であって、その多くはデルタ株であったこと。ただワクチン接種者における症状、無症状者が約8割だったという事実。一方でウイルス量に関してはこちらに示しますように、ワクチン接種した人もしていない人も、同じぐらいのウイルス量があることが報告されているわけです。

ワクチン接種した人は感染するかもしれないけれども、無症状が多い。しかしウイルスの量は同じくらい多い。すなわち症状が軽い中で、その人たちが感染を広げるドライビングフォースになるような、そういった新しいリスクも出てきているところかと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

ウイルスの変異と進化の方向性

1. “2 週間に1回” の頻度で変異が発生
2. どこに変異が入るかはランダム
3. “S” の受容体結合部位に変異が入ると感染性変化のリスク
4. 感染性と病原性は必ずしも一致しない
5. 一般的に、“広がりやすく、弱毒“ になることが進化の方向性

1) 国立感染症研究所 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のゲノム分子疫学調査

https://www.niid.go.jp/niid/images/research_info/genome-2020_SARS-CoV-MolecularEpidemiology.pdf (アクセス日: 2021年8月16日)

3) Nat Commun. 2021 Feb 8;12(1):848

53

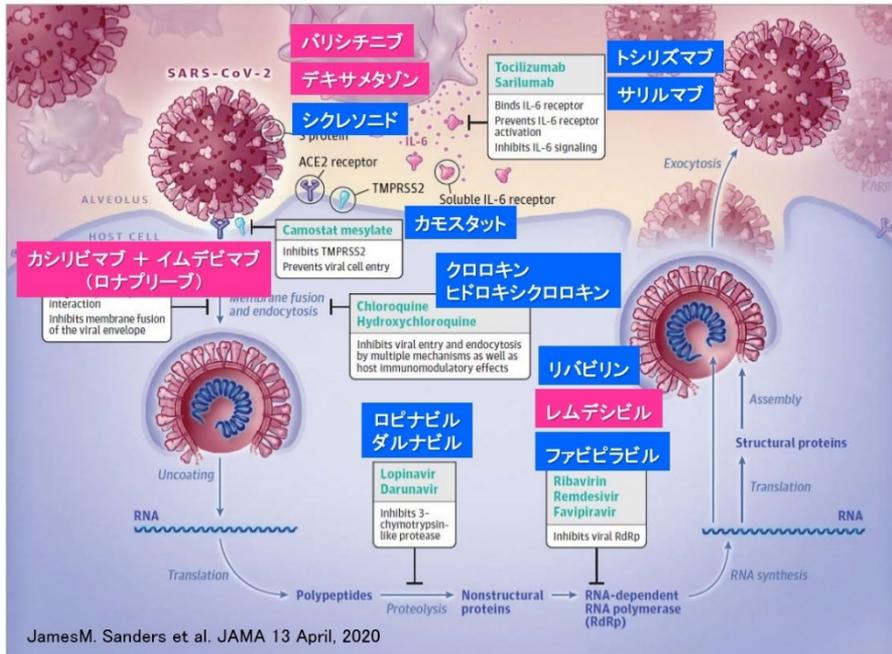
ウイルスの変異と進化の方向性に関しまして、いろいろな事実が明らかになってきています。

このウイルスは2週間に1回の頻度で変異が発生する。どこに変異が入るかはランダム。先ほどのS、スパイクタンパクの受容体結合部位に変異が入ると感染性変化のリスクがあるけれども、感染性と病原性は必ずしも一致しない。長い目で見たときには一般的に広がりやすく、弱毒になることが進化の方向性の進化でありますけれども、今回この新型コロナウイルス感染症の中でどのくらいの時間がかかって、そういう状態になるのかは、なかなか予測が難しいところだと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)



54

さて、治療に関しましても、いろいろな新しい方向性が出てまいりました。

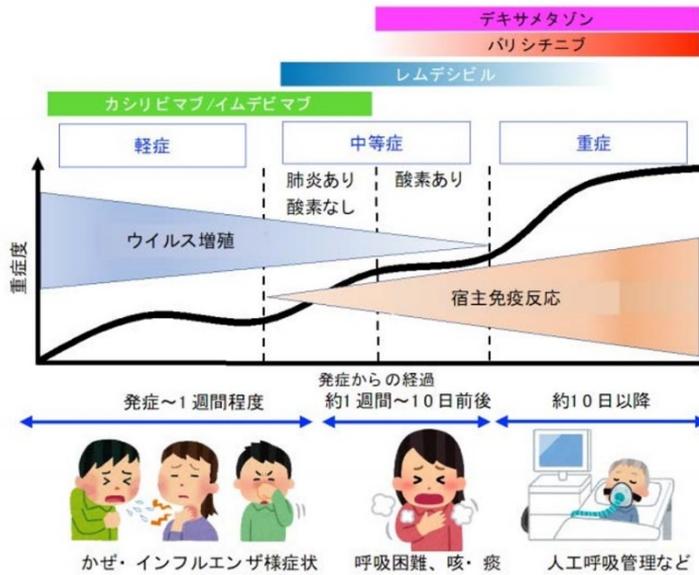
ウイルスが感染してから遺伝子の複製、それを抑える薬としてのレムデシビルが承認され。

そしてウイルスが出てきてから過剰な炎症反応を起こす、サイトカインストームと呼ばれるような状態ですけれども、それを抑えるバリシチニブ、あるいはデキサメタゾン。免疫抑制に働くような薬が承認され、そしてさらに今回、ウイルスが生体細胞にくっつくところ、このスパイクタンパクに抗体がくっつき、そして感染を抑えるロナプリーブ、カシリビマブ/イムデビマブ。その抗体カクテル療法が承認されてきたわけです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com

COVID-19の重症度と治療の考え方



日本感染症学会 COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 8 版 (2021年7月31日)

55

先ほどもご紹介がありましたけれども、これは感染症学会のホームページに載っている薬剤治療の考え方のテーマの一つです。この感染症においては初期の段階ではウイルスの増殖がメインであり、後半になってくると、それにより引き起こされる免疫応答、サイトカインストームによる病態形成が重要になってくる。

それぞれの病態のときに使われる薬が変わってくるわけで、サイトカインストームが強く見られるような極期から末期に向けては、デキサメタゾンであったり、あるいはバリシチニブが重要になるでしょうし、ウイルスの抑制ということであるならばレムデシビル。そしてさらに初期の段階、軽症の段階でのウイルスを抑える、初期の段階から使える薬として、今回ロナプリーブが承認されてきたことが非常に大事になる。

まさにこの感染から軽症から中等症、重症に向けての薬の選択肢が増えてきていることが、大きな前進ということになるかと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

COVID-19に対する薬物治療

抗ウイルス薬

レムデシビル (RNA合成阻害剤)

+

抗サイトカイン・ストーム治療

デキサメサゾン (免疫抑制剤)

+

バリシチニブ (JAK阻害剤)

抗凝固薬

低分子ヘパリンなど

+

抗ウイルス抗体

カシリビマブ+イムデビマブ (ロナプリーブ)

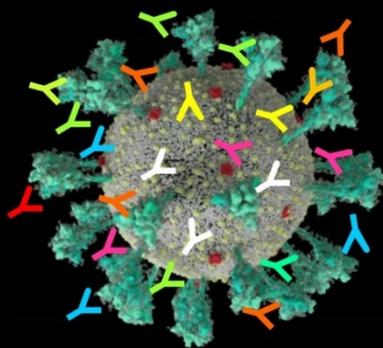
新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き 第5.2版(2021年7月30日改訂)

56

まさに今のコロナに対する薬物治療は、その原則は抗ウイルス薬と、抗サイトカインストーム治療と、抗凝固薬と、それと抗ウイルス抗体、それをいかに使い分けながら、そして効果的に投与していくのか、使っていくのかということが重要になるわけです。

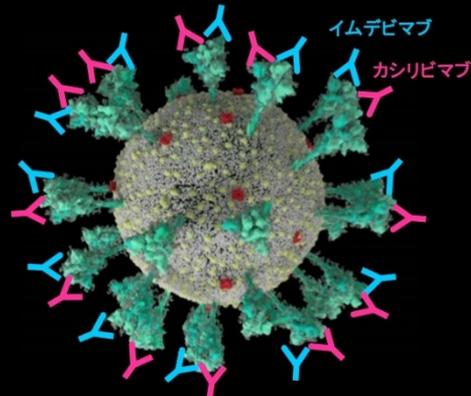
モノクローナル抗体のイメージ

感染により誘導される抗体



多様性・・・大 免疫記憶・・・あり

S蛋白に対するモノクローナル抗体



S蛋白に特異的 大量投与・・・消失

Scudellari et al., Nature 595, 640-4 (2021)

57

ロナプリーブ。モノクローナル抗体のイメージを簡単にここでお示しさせていただきました。

サポート

日本

03-4405-3160

米国

1-800-674-8375

フリーダイヤル

0120-966-744

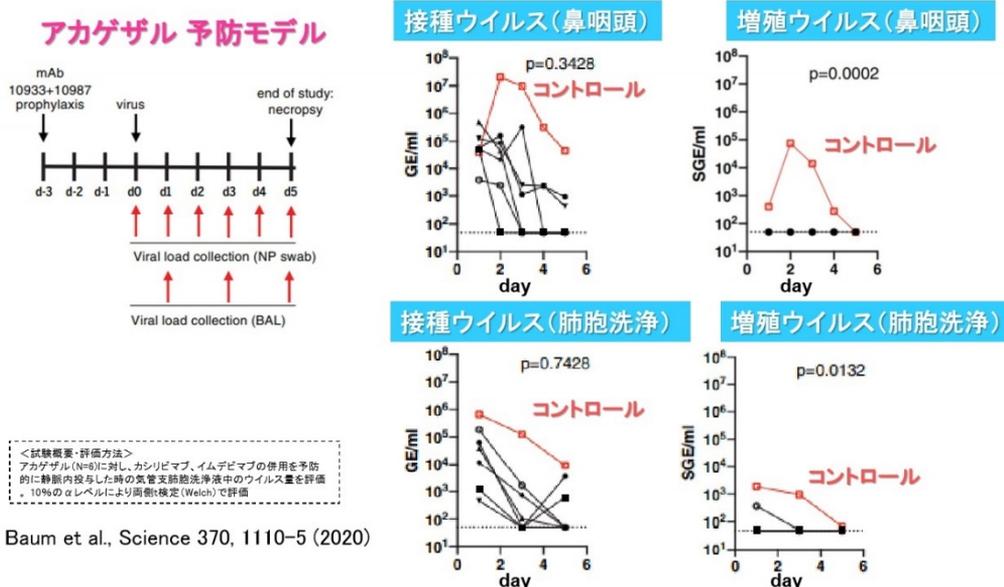
メールアドレス

support@scriptasia.com

左側は、例えば感染した人の体に出てくる抗体。これは抗体がこの赤とか黄色とか緑とかに見られるもの、これですけれども、ウイルスにくっついている。

いろんなところにくっつく抗体が感染の場合にはつくられてくるわけでありましてけれども、モノクローナル抗体はこのSタンパクに対するある特異的な部分にくっつくような、そういう抗体を人工で合成して作り出して、それを投与することによってここに、ウイルスのこういったところに全部くっつけて、そして感染を防ぐ、そういったイメージで考えていただければよろしいかと思えます。

モノクローナル抗体カクテル療法（ロナプリーブ） カクテル抗体によるウイルスの増殖抑制（アカゲザル）



58

このロナプリーブの有効性に関して、様々な実験、そして臨床データが報告されているわけです。これはアカゲザルを用いた予防モデルです。ウイルスに感染する前にこの抗体カクテルを投与した、そういう成績で。

これはウイルス量を見たものです。接種したウイルスが鼻咽頭でどういうふうに推移するか。ロナプリーブを投与するとコントロールに比べて、減少が早い。

そしてさらに面白いことは、この投与したウイルスが肺の中で増殖してくる、鼻咽頭の中で増殖してくるわけですけれども、その増殖に関して非常に強く、この抗体カクテルがそれを抑制する。そういう事実がこの肺胞洗浄液の中でも、これが報告されているわけです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

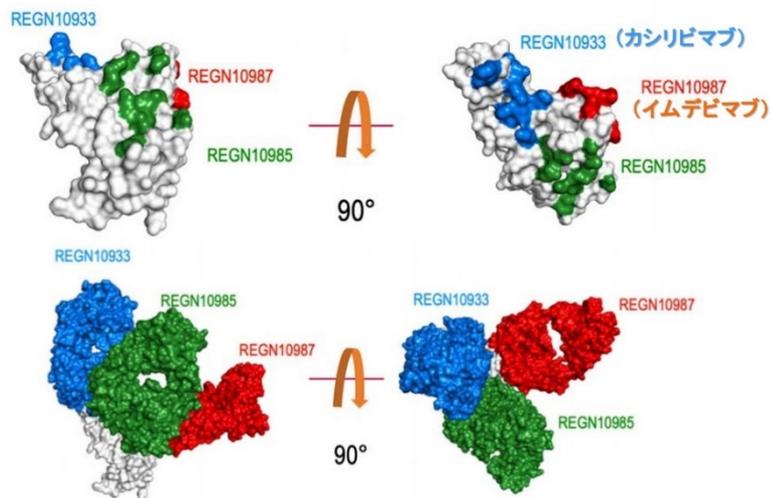
さらにこれは vitro での中で、変異ウイルスに対してこの抗体が、どのくらいそれを中和することができるのかということを見たような成績になるわけです。アルファ株に対して非常に強く、効果的にこれが中和している。

一つ一つの抗体とコンビネーションの三つが、これは同じようにアルファ株に対しては中和しているのに対し、ベータ株では少しカシリビマブの中和活性が下がっている。ガンマ株でも少しカシリビマブの抗体の中和活性が下がっているけれども、コンビネーションに、カクテルにすることによって、それが回復していることがお分かりかと思います。

デルタ株におきましては、このように良好な中和活性を維持していることが報告されているところ
です。

モノクローナル抗体カクテル療法（ロナプリーブ）

ウイルス・レセプター結合部位に対する抗体の結合



Copin et al., Cell 184, 3949-61 (2021)

61

これはシェーマで、この抗体がスパイクタンパクのどこに結合するのかを示したような成績になります。

青の部分がカシリビマブ。そして赤の部分がイムデビマブになるわけです。これが違うところに結合する。これが抗体として結合しているところを見ているわけですが、違う部位に結合することによって、独立したかたちで強い中和活性を変異領域に対しても出す、そういった効果が期待できるという可能性が示されているところです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

モノクローナル抗体カクテル療法（ロナプリーブ）

継代培養による耐性ウイルスの出現 (*in vitro*)

抗体の種類	継代回数											
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	
REGN10933			カシリビマブ									
REGN10985												
REGN10987			イムデビマブ									
REGN10933+REGN10987												
REGN10933+REGN10987 +REGN10985												
CB6												
LY-CoV555												
CB6+LY-CoV555												
COV2-2130												
COV2-2196												
COV2-2130+COV2-2196												
VIR-7831												

<試験概要・評価方法>
SARS-CoV-2のスライクタンパクを発現するモデルウイルスを細胞株に感染させる際に、抗体を単剤または併用で加え、継代培養をする中で耐性ウイルスが出現するかを評価した。

Copin et al., Cell 184, 3949-61 (2021)

62

それを示したのがこの成績になるわけです。

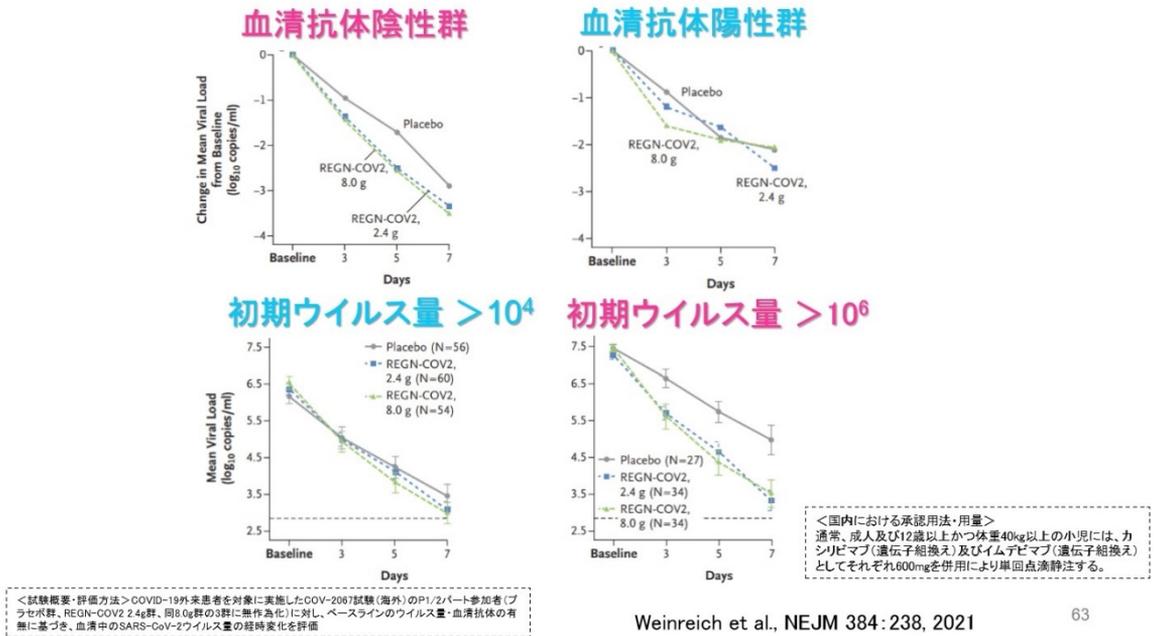
確かにウイルスは試験管の中、細胞の中で培養すると変異ウイルスが出てきて、そして抗体が効きにくくなっていく。カシリビマブ単剤だと2回の継代培養の中で、この抵抗性を示すウイルスが出てくる。イムデビマブにおいても2回の培養の中で、その変異ウイルスが出てくるんだけど、併用すると、カクテルにするとそれが7回の培養になる。

非常に変異ウイルス、抵抗性を示すウイルスが出ていくことが示されているし、さらに実験的にはトリプルにしてあげると、さらにこの抵抗性、変異ウイルスが出るのが減弱することが報告されているわけです。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

ロナプリーブ投与後のウイルス量の変化(海外データ)



ヒトの成績で、これは実際にどういう人、どのくらいのウイルスの減少効果があるのかを見たような成績になるわけです。

予想されるとおり、これは血清の抗体価が、陰性群において強いウイルスの減少効果が見られるし、またウイルス量が多いような人に対して、強いウイルスの減少効果が見られることが報告されているわけです。

ロナプリーブの安全性評価(海外データ)

Event	REGN-COV2			Placebo (N=93)
	2.4 g (N=88)	8.0 g (N=88)	Combined (N=176)	
	number of patients (percent)			
Any serious adverse event	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
Any adverse event of special interest*	0	2 (2)	2 (1)	2 (2)
Any serious adverse event of special interest*	0	0	0	0
Grade ≥2 infusion-related reaction within 4 days	0	2 (2)	2 (1)	1 (1)
Grade ≥2 hypersensitivity reaction within 29 days	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Adverse events that occurred or worsened during the observation period†				
Grade 3 or 4 event	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
Event that led to death	0	0	0	0
Event that led to withdrawal from the trial	0	0	0	0
Event that led to infusion interruption*	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)

* Events were grade 2 or higher hypersensitivity reactions or infusion-related reactions.

† Events listed here were not present at baseline or were an exacerbation of a preexisting condition that occurred during the observation period, which is defined as the time from administration of REGN-COV2 or placebo to the last study visit.

Weinreich et al, NEJM 384: 238, 2021

モノクローナル抗体製剤は臨床応用されている

<試験概要・評価方法> COVID-19外来患者を対象に実施したCOV-2067試験(海外)のP1/2パート参加者(プラセボ群、REGN-COV2 2.4g群、同8.0g群の3群に無作為化)に対し、ベースラインのウイルス量・血清抗体の有無に基づき、血清中のSARS-CoV-2ウイルス量の経時変化を評価

<国内における承認用法・用量>
通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリピマブ(遺伝子組換え)及びイムデピマブ(遺伝子組換え)としてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注する。

64

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasiam.com



一方でロナプリーブの安全性の評価に関しまして。

ちょっと見にくいスライドになりますけれども、これはモノクローナル抗体製剤ということで、これまでそれこそアクテムラや、あるいは抗TNF α 阻害剤というモノクローナル抗体技術を、こちらはウイルス感染症に応用したものであり、特別に強い副反応が見られることはないことが報告されているところが、重要になろうかと思えます。

ロナプリーブの有効性と求められる期待

これまでに報告されている有効性および安全性¹

- ・ 入院および重症化・死亡の抑制（70%以上）
- ・ 症状改善までの期間短縮（約4日）
- ・ ウイルス量の減少（高ウイルス群で抑制効果）
- ・ 安全性プロファイル（重篤な有害事象1.1%（9/827例）、
Infusion reaction 0.2%（2/827例）、過敏症反応 0%）

今後検討されるべき課題

- ・ 外来投与による適応拡大
- ・ 他剤との併用によるさらなる有効性の確認
- ・ トリプルコンビネーション？

1. Weinreich et al., NEJM 384: 238, 2021
承認時評価資料: COV-2067試験有効性結果（2021年承認、CTD2.5.4.2）

65

さて、ロナプリーブの有効性と求められる期待に関して。

これまでに報告されている有効性および安全性は、入院および重症化・死亡の抑制70%以上、そして症状改善までの時間、期間の短縮が約4日、ウイルス量の減少が特に高ウイルス群で抑制効果が強い、安全性のプロファイルにおいて、特に強い懸念は報告されていないことが大事になります。

一方で今後検討されるべき課題としては、これは外来投与による適応拡大と書きましたけれども、これは既にクリアされる状況の中で、まさに使ってほしい人たち、外来あるいは在宅で経過を観察しなければいけないような人たちに、投与ができるようになりつつあることが大きい。

他剤との併用による、さらなる有効性の確認であり、そして先ほどお話ししたようなトリプルコンビネーションの可能性等々に関しても、今後、検討していかなければいけないところかと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

開発中の新規COVID-19治療剤

A. 抗体製剤/血漿療法

1) Bamlanivimab/Etesevimab (イーライリリー社)

北米と中国のCOVID-19回復者血漿より分離された抗体を基に開発された中和抗体

2) Sotrovimab (グラクソ・スミスクライン社)

2003年にSARS回復者から分離された抗体を基に開発された単クローン抗体製剤

3) AZD7442(Tixagevimab:AZD8895/Cilgavimab:AZD1061) (アストラゼネカ社)

COVID-19回復患者が持つ2種類の抗体を組み合わせた長時間作用型抗体製剤

B. 低分子化合物

1) Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2081:MSD社)

RNAポリメラーゼを標的とする経口薬

2) AT-527 (中外製薬/ロシュ社/アテア社)

RNAポリメラーゼを標的とする経口薬

3) PF-07304814/PF-07321332 (ファイザー社)

メインプロテアーゼを標的とする薬剤

4) S-217622 (塩野義製薬)

3CLプロテアーゼを標的とする経口薬

66

現在開発中の新規の COVID 治療薬の概略をお示しました。

上には抗体関連の製剤になりますが、イーライリリーやグラクソ・スミスクライン、あるいはアストラゼネカ。

そして下には低分子、特に経口の治療薬として MSD や、そして先ほどの中外としての AT-527、あるいはファイザー、塩野義などが経口の低分子の化合物による治療薬の開発を進めていることで、1日も早くこういった治療薬が臨床現場に届くようにと期待される場所かと思えます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

With・Postコロナ時代をどう描くか

- ・ 第5波を大きな波にせずはどうやって乗り越えるか
- ・ ワクチン接種率をどうやって上げていくか … 高々60-70%
- ・ ワクチン非接種者を中心に繰り返されるクラスター
- ・ クラスター連鎖、メガクラスター のリスクは減少
- ・ ワクチン証明/検査陰性証明などによる社会・経済の活性化
- ・ 特異的治療薬(内服)の開発
- ・ 第5番目の“かぜコロナウイルス”に …

67

With・Post コロナ時代をどう描くのかに関してですけれども、第5波、残念ながらこれは大きな波をつくってしまいました。それをどうやって収束に持っていくのが大事であり、そしてまた今のこのワクチンの接種率をどうやって日本で上げていくのか。おそらく私は日本だったら、なかなか破れない70%、80%の壁を超えられるのではないかと期待しているところです。

ワクチン非接種者を中心に繰り返されるクラスター。当然これは20%、30%の人がワクチンを打っていない、打てない人が出てくるわけで、そういう人たちの中でクラスターができる可能性はありますけれども、クラスター連鎖、あるいはメガクラスターのリスクは減少してくることが期待される。

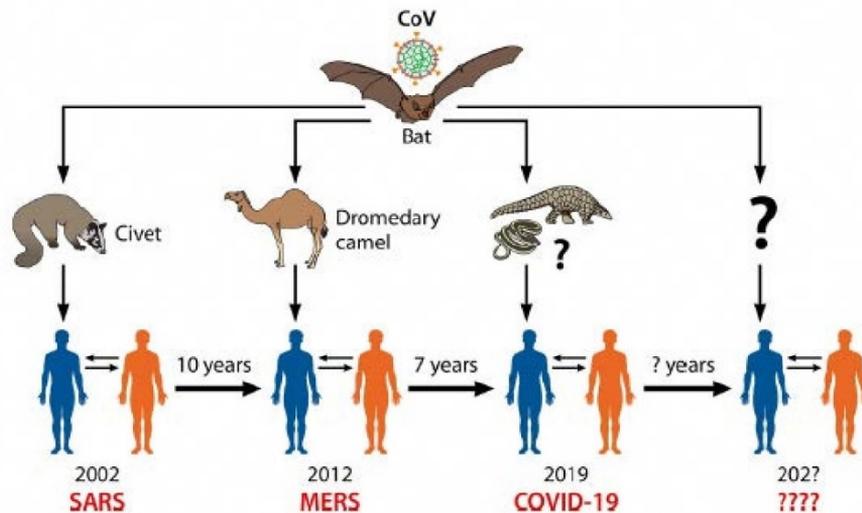
そのときにはワクチン証明、あるいは検査陰性証明などを使って、社会、経済の活性化を速やかに進めていく、戻していくことが大事。

特異的治療薬として抗体医療をさらに進めていくことに加えて、内服での治療薬が出てくると、まさにこれは新型コロナといわれたものが、第5番目の風邪になっていく、そういった将来を描いていかなければいけないんだろうなと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

COVID-19の出現の予兆として ……



Dhama K, Khan S, Tiwari R et al. Clin Microbiol Rev. 2020 Jun 24;33(4)

68

まさにこの新型コロナ、これはある意味、予想しなければいけないパンデミックだったと考えられるのではないかと思います。

先ほどお話ししましたように、2002年のSARSや2012年のMERSが、このコウモリからハクビシンやヒトコブラクダや、あるいは爬虫類からCOVIDが出てきたように、これは過去のこういう事例を見る中で、これからも必ず新型病原体によるパンデミックが起きると考えて、その対策をとり続けていかなければいけないのが、大事な私たちの教訓ということになるかと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
 フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

パンデミック感染症に対する“危機管理”

- ① 有事における司令塔機能（政府＋アカデミア＋ α ）
- ② サージ・キャパシティの確保（検査体制、保健所、病床）
- ③ 地域リーダーの育成と戦略的配置
- ④ 新技術・治療薬・ワクチン開発への継続的投資
- ⑤ “差別・偏見” に対する対応

“感染症に強い社会の構築”

69

最後のスライドです。

パンデミック感染症になってしまったこの COVID-19、それに対して危機管理の重要性を改めて感じるところです。

有事における司令塔機能を、どうこれは準備していくのかという問題。サージ・キャパシティの確保、検査体制、保健所、病床等々に関する問題。地域のリーダーの育成と戦略的な配置、そして何よりも新技術・治療薬・ワクチン開発への継続的な投資が重要であることを、改めて感じているところです。

最後には感染症というと、どうしても差別や偏見が生じてしまう。今でもこれが生じてしまっていることが悲しい事実でありますけれども、この感染症を乗り越えたときには私たちは感染症にもう一つ、強い社会を築いていなければいけないのではないかなと思います。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

質疑応答

笹井：館田先生、どうもありがとうございました。

これより質疑応答に移ります。質疑応答については中外製薬、アクテムラおよび AT-527 のライフサイクルリーダーであります関も同席しておりますので、よろしく願いいたします。

大変恐れ入りますが、より多くの方にご質問いただくため、ご質問は 1 人 2 問までとさせていただきます。ご協力をお願いいたします。

なおご質問内容の音声は、プレゼンテーションとともに後日当社 WEB サイトに掲載させていただきますので、あらかじめご了承ください。なおご質問される際にはお手数ですが、会社名、およびお名前をお伝えくださいますよう、お願いいたします。

それでは最初の質問に移りたいと思います。JP モルガン証券の若尾様、お願いいたします。

若尾：JP モルガンの若尾です。大変分かりやすい説明、ありがとうございました。二つあります。

一つ目がロナプリーブの耐性株に対する考え方と、低分子薬に対する耐性株の考え方について教えてください。

ロナプリーブの耐性株に関しては、in vitro の継代培養で 7 回継代培養しないと耐性株が出てこないということですので、実際そういった変異株が出てくる確率がきわめて低いと考えておいていいのか。

加えて低分子薬の標的となっておりますプロテアーゼですとか、RNA ポリメラーゼ阻害剤の変異の発生頻度、耐性株ができるリスク、どのようにお考えでしょうか。

どちらに関してもランダムに変異が入ることなので、その耐性株が出るリスクを考えておいたほうがよいのか。もしくは RNA ポリメラーゼ等は、ウイルス追跡において重要なタンパクだと思うので、そういった変異が入っても、そういった変異株はそもそもウイルスに影響もしないことが多いので、中外製薬さんをはじめ今現在、開発されている低分子経口薬の耐性株ができるリスクは低いとお考えでしょうか。

館田先生にお答えいただけませんかでしょうか。よろしく願いいたします。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



舘田：ご質問ありがとうございます。ご指摘のように、先ほどお示しさせていただいた成績によると、細胞培養の中で7回継代することによって、耐性ウイルスが出てくるということですが、

ただこれは試験管の中で、そういうものが出てきた。しかしそのウイルスがどれだけ病原性を示すのかということは、また全然別なことになりますし、非常にかなり稀な現象として、ああいった耐性ウイルスが出てくる可能性があることを示しているような成績だと思います。

これは実際のリアルワールドの世界でどうなってくるかということは、もちろん注意深く見ていかなければいけないわけですが、おそらくそんなに簡単にウイルスの変異を起こして、ということは、その二つの抗体に同時に耐性を示すようなものが出てくることは、かなり稀な現象として考えていいんじゃないかなと思います。

もう一つ、RNAポリメラーゼ阻害剤、これに対しての変異ウイルスというもの。当然、生き物は変異をして、そして進化をするものですから、当然変異は出てくるかと思っています。

ただ今ご質問いただいたように、少しお話をいただいたように、そういった変異が出てきてしまったウイルスは、もしかしたら非常に弱くなってしまふかもしれないし、生き延びていくことができないかもしれないと、そういった可能性もあります。

ですから、可能性としては変異は常に考えておかなければいけないわけですが、それがすぐに世界中に広がって、新たな問題になってくると考える必要はないんじゃないかなと思います。

若尾：ありがとうございます。二つ目、中外製薬さん向けの質問だと思うんですが、最初のご説明で日本におけるロナプリーブの供給体制を整えているということでした。

具体的にどれだけの数量を日本に供給できる体制が整っているのか。もしくは整えるプランをお持ちなのかという点と、日本における皮下投与、予防投与が可能となるのはいつ頃でしょうか。適応拡大の開発の時間軸を教えてください。以上です。よろしくお願いします。

奥田：若尾さん、ご質問ありがとうございます。中外の奥田でございます。二つ質問をいただきました。

一つはロナプリーブの供給体制について、二つ目は適応拡大ですね。皮下投与、そして濃厚接触者への予防投与と二つお話がありました。

一つ目につきましては、供給体制を整えていきます。これも日本政府との連携を密にして、できる限り必要な量のロナプリーブを確保していくことが重要だと思っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



5月に発表しました政府との合意によって、21年分のサプライを合意してきたところです。この感染状況を踏まえまして、必要な量を確保していくことを政府との密な連携の下、していきたいということでございます。

それから二つ目の質問に対してなのですが、皮下投与への適応拡大、あるいは予防投与の適応拡大ですが、これにつきましても鋭意資料を作成していて、当局といつ申請するかについて協議を進めているところでございます。今後ということになります。

若尾：ありがとうございます。供給量という観点で、5月に政府と提携、話を詰めた段階と、足元の感染状況って大きく変化していると思うのですが。今の感染状況から考えますと、政府から求められている数量は5月時点よりも増えてきていると考えておいてよろしいですか。

奥田：具体的な数量については、政府との契約秘密保持のところがありますのでお答えできませんが、先ほど説明いたしましたように、状況の変化もでございますので。それに必要な量を確保していくということでございます。

若尾：分かりました。ありがとうございます、以上です。

笹井：続きまして大和証券の橋口様、お願いいたします。

橋口：大和証券の橋口と申します。よろしく申し上げます。

一つ目の質問が館田先生にです。67ページをご説明されている中で、5番目の風邪コロナウイルスに落ちてくるのにあたって、内服の特異的治療薬の開発が重要というようにお話しされていたように理解をしたんですけれども。その内服の治療薬の重要性について、もう少しご解説をいただけないでしょうか。

またそういった治療薬が出てきて5番目の風邪コロナウイルスになった場合に、ワクチンの位置づけはどのようになると先生は見通されていらっしゃるのでしょうか。

館田：ご質問ありがとうございます。

先ほど将来、この新型といわれるこれが、第5番目の風邪のコロナウイルスになるのではないかと。そのときにおそらく例えば診断法が普及して、風邪かなと思ったときに病院に行ったら、すぐに唾液で抗原検査をやって陽性。これは新型コロナだよという診断がつく。そしたらこの薬を3日間飲んでいてねというかたちで、重症化しないで治っていくような、そういった病気をイメージして書かせていただきました。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



今の内服治療薬の開発の方向性で、うまく成功するものが出てきた場合には、そういうことも何年先なのかまだ見えないところがありますけれども、その可能性が出てくるんじゃないか。

そしてそのとき、はたしてワクチンが本当に必要なのか。あるいはそういったときには、もうワクチンは必要なくなるのかもしれない。しかしこれはまだ、なかなか断言することはできない。注意深く1年、2年というかたちで見守っていく必要があるんじゃないかなと思います。

橋口：ありがとうございます。もう1点、中外の方に質問なんですけれども、日本市場向けのロナプリーブの静注において、現状ボトルネックになっていることの一つとして、生産がかなり大変だということがあると理解しています。

現状、中外がつくっていらっしゃらなくて、全量輸入されていると思うんですけれども、供給の制約を改善するために、中外として日本で生産する可能性について、どのようにお考えかということ。

そもそもリジェネロンとかロシュなどの契約上、中外が自分でつくればそれを日本で自分で売ることができるのかどうかということも含めて、コメントをいただければと思います。

奥田：橋口さん、質問ありがとうございます。ロナプリーブの生産あるいは供給について、今はリジェネロンとロシュが製造していると。これは世界的に需要が上がっていく中で、供給をいかに確保するのが重要なポイントだというご指摘です。

ご指摘のようにキャパシティがありますので、いかに確保するのは非常に重要ですし、そういう意味では日本向けに確保することは、その必要量をしっかりと理解して、ロシュ、リジェネロンと協議をしていくことが重要になってきます。

それで契約上のこと、あるいは契約の中身については控えさせていただきますが、例えば中外がロナプリーブを生産することが現実的かということを考えてみますと、抗体医薬品ですので、実際にそれを生産しようと思いますと、まずタンクのキャパシティがあること。それから技術移管等々も必要になりますので、非常に時間がかかることをご理解いただけると、これの可能性についてはご理解いただけるのではないかなと思います。以上です。

橋口：ありがとうございました。以上です。

笹井：続きまして日本経済新聞のミズタケ様、お願いいたします。

満武：ありがとうございます。日本経済新聞の満武と申します。舘田先生と中外製薬さん、それぞれ質問がございます。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



舘田先生はこれまでに先生のご処置で、実際にロナプリーブを治療された例がおありになった場合、これまで何例ぐらい投与されているのか、どのような臨床経過をたどったのかということ。

あとは、これから外来であったり、在宅で投与することを考えたときに、注意すべき点などがありましたらお教えいただけますでしょうか。

舘田：ご質問ありがとうございます。うちの施設ではまだ少ないんですけども、今日の朝、感染対策の会議があって、うちの施設で12例で使わせていただいて、そして大きな副反応もなく、経過を見て順調にいらいますという報告をいただきました。

先ほども説明させていただきましたように、この抗体カクテル療法に関しては、最初は慎重にということで、入院という縛りがありましたけれども、おそらく安全性が確認された今、まさに昨日、これを経過観察がしっかりできるような施設においては、外来でも投与する方向で、それを投与していきましょうということは、認められてきたところです。

そういう意味ではこの有効性に関しましても、多くの先生方からかなり高い効果の感触をいただいているところです。まだそれが数字として、サイエンスとしてお示しすることはできませんけれども、かなりの先生方からその有効性の感触が聞こえてくる状況で。

そういう意味ではおそらくこれは大事なものは、外来で早い段階で陽性になった人たちを中心に、リスクファクターがある場合には50歳以上、あるいはそれ以外のいろんなリスクファクターが一つでもあるような場合には投与して、そして重症化を抑えるような、そういった使い方が重要になってくるんじゃないかなと思います。

満武：ありがとうございます。そうしますと、今ですと発症から7日目までに投与ということだと思えるんですけども、これまでそれに間に合わなかった外来などで、より多くの方で投与できるようになると。実際、今まで見送った例などはおありになるのでしょうか。

舘田：幸いうちの症例では最初から7日以内ということをしかりと守って、やっぱり注意深く使わなければいけないということで、慎重に慎重にというかたちで症例を選ばせていただいています。

大事なポイントをご指摘のように、発症から7日目以内の有効性しか確認できていないと。8日目以降の確認は分からないということになるわけです。

ただやっぱりこの薬の特徴は軽症であって、そこから重症にならないか。そして入院するリスクを高めないと、それを抑えることがこの薬の特徴ですから。そこのところをよく理解していただい

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



て、発症を早期に、そして酸素投与の要らない人に対して、それを使うことが重要になると思います。

満武：ありがとうございます。あと、中外製薬さんに1点ございます。

今回ご説明されたアクテムラなんですけれども、先日ジェネンテックのほうから今後、数週間から数カ月、在庫切れになる見込みという発表をしていますが、日本ではそのリスクがないのか。

あと国内ですと宇都宮工場などでの増産や、さらなる増産の計画、投資などについてご計画がおありになるかというところについて、お聞かせいただけますでしょうか。

関：ご質問いただきまして、ありがとうございます。

グローバルの供給の状況なんですけれども、デルタ株の蔓延に伴いまして、需要は非常に増えているところで、グローバルの供給量が少し追いつかない状況になってきております。

こちらに関しては今、ご指摘いただきましたように数カ月程度、供給のほうに難しい状況はご存じのとおりなんですけれども、こちらに対する対応としては、いくつかロシュと中外製薬のほうで協議を進めながら、対話を進めているところでございます。

具体的な増産等のプランについては、ここでは直接お話しすることはできないんですけれども、いくつかの方策について既に着手しているということで、できるだけインパクトを低減する方向で今、協議しているところでございます。

満武：ありがとうございます。そうしますと、まだ日本での影響というところについては、リスクを回避できる方向で今、着手されているという理解でよろしいでしょうか。

関：ありがとうございます。日本に関しましては、今回のグローバルにおきます供給の不足に関しては、直接は影響を受けないと考えております。

ただ、しかしながら今、日本におきまして感染者数が非常に増えてきておりますので、こちらは今後のアクテムラの点滴静注用の需要については、慎重に注視していきながら、対応を考えていきたいと考えています。

満武：分かりました。ありがとうございます。

笹井：ありがとうございました。続きまして日経BPの久保田様、お願いします。

久保田：ありがとうございます。2点、中外製薬さんに伺いたいのですが。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



1点目はロナプリーブの使用状況についてです。国内では外来でも使えるようになって、広く使われていますけれども、昨年米国でEUAされて以降、一部米国なんかの状況を拝見すると、例えば点滴に時間がかかるといったことがあって、そこまですごい勢いで使われている感触がないんです。

その辺り、米国と、あるいは既に使われているほかの国があるのか分かりませんが比較して、日本と比較するとどういう使用状況なのか、伺わせていただけますでしょうか。これが1点目です。

相田：ご質問ありがとうございました。海外の使用状況と日本の使用状況についてだと思っております。

海外におきましては外来での投与ということで、アメリカではEUAの中で外来患者さんにしか投与ができないことになっております。

したがって、この20分、30分かかる点滴静注、そしてその後で1時間の経過観察の後で帰っていただくことに関して、あまりうまく進んでいないというお話を今まで聞いておりましたが、最近随分投与がされるようになったという話も聞いております。

具体的な数字についてはよく分かっていない部分もありまして、ここではお示しできませんが、だんだん使用量が増えているとは聞いております。

一方、日本におきましては入院患者さんに限定されていたこともありまして、点滴静注で使用可能となっておりますが、それが全くネックになっていないと聞いております。したがって、日本におきましては承認後、使われている量は結構、諸外国と比べても多めだとは認識しております。

久保田：ありがとうございます。もう1点、中外さんに伺いたいんですけれども。

AT-527に絡んで伺いたいのですが、もし今、御社以外にも軽症者向けの経口薬を開発しているところが複数出ています。後期臨床試験に進んでいるところもございます。

仮にそういった臨床試験で主要評価項目が達成された場合の、世界各国での使われ具合です。例えば抗インフルエンザ薬ですと日本だと皆保険で使えるようになっていますが、アメリカとか、特に欧州なんかではそんなに使われていないのが現状だったりしますが。

この辺り、新型コロナはそうではなくても、世界中のあらゆる軽症者に使われそうだとか、その辺り、日本はともかく海外の状況をどう予想されていらっしゃるかを伺えますでしょうか。

奥田：質問ありがとうございます。今、AT-527、あるいは経口の抗ウイルス剤について、インフルエンザの例を紹介していただいて。日米欧、特に日本でたくさん使われて、諸外国ではどうなの

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



かということ、見通しをどうされているかという、非常に難しい質問ですが、関のほうから少し回答させていただきます。

関：ご質問ありがとうございます。

グローバル、ご存じのとおりで、インフルエンザについては非常に日本でよく治療されて、世界ではそれほど治療が進まないところをご存じのとおりかと思います。

今回の AT-527 含めまして、経口薬についてどのように使われるかというご質問です。基本的にはやはり軽症から重症化を防いでいくところが、非常に重要なポイントになってくると思いますので。見通しはなかなか公開するのは難しいんですけども、軽症の患者さんに広く世界で使われるようになるかなと考えております。

そこでやはり重要なのは供給の問題ということになりますので、供給が可能な限りで世界の軽症の患者さんに使われていくところが、われわれとしてもそのようなふうになればいいかなと思っております。

久保田：ありがとうございます。

笹井：続きまして、モルガン・スタンレー証券、村岡様。お願いします。

村岡：こんにちは、モルガン・スタンレーの村岡です。よろしくお願いいたします。

一つ目、館田先生に質問です。ロナプリーブと AT-527、もしくは経口剤、どれくらい実際に足元の状況とかを考えて必要になるのか、先生目から見てどの程度なのかということをお教えください。

まずロナプリーブについては、報道で確か 20 万人ぐらい調達するというのを見たことがあるのですが、年内。今の足元の状況で 20 万人分で足りるのか、外来も使えるようになって。現場のデマンドとしてはどのくらい、例えば年内だけでもほしいのか。

同じく AT-527 等の経口剤ですが、仮に何社かあるうち、皆さん成功したらでもいいんですけども、例えば日本で数百万人単位で来年ほしいのか、もっともっとないとこの状況では収まらないのか。現場の肌感覚と、日本全体を見たときにどれくらいかを、何か指し示していただけるものを教えていただくと助かります。

館田：ご質問ありがとうございます。なかなか難しい推計になるんじゃないかなと思います。まずはこの AT-527 に対する期待。それ以外も経口の薬が開発されていますけれども、その経口薬に対する期待は非常に大きいと思います。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



例えば先ほどもちょっと出ましたけれども、これは診断法に関して今回のパンデミックを経て、かなり遺伝子診断、抗原検査も含めて、いろんなところで速やかにできるような状態が整いつつある。そういう中で、診断がされたらすぐに特異的な治療薬を投与する。

今は選択肢がこの注射剤、ロナプリーブしかないという状況ですけれども、もしも AT-527 が出てきたら、そしてその薬の有効性がどのくらいの強さで証明されてくるのかですよね。それが見えないから、なかなか言えないわけですがけれども。

ただ特異的な治療が可能になって、3日飲めばこのウイルスを排除して、そして症状も落ち着いてくるよという、そういう治療薬としてももしも開発されてくるならば、これはかなり広くこの薬が使われていくことが考えられると思います。

具体的には今の状況で、すぐこれがその有効性で使えるようになったとしたら、例えば日本で1日2万人の人が感染症として報告されてきているようなものですから、すぐにその何百万人分という、あるいは何千万人という量が求められるような薬になってくるんじゃないかなと思います。

ただ、これがいつまでも続くかどうかに関しては、よく分からない。多くの人が感染を起こして、そして自然に集団免疫というものを獲得した。そういうふうになれば、おそらく今のように広がりが見られなくなってくるんじゃないかなとも思います。以上です。

村岡：ありがとうございます。ロナプリーブ20万人分ぐらいといわれている、何か報道の数字に対しては、先生方の需要的にはどうなのでしょう。

舘田：ロナプリーブに関しましては、現場の先生方の期待は非常に大きくて、そして政府、そして自治体との連携の中で、それぞれロナプリーブステーションのようなものをつくりながら、とにかく軽症で、そして重症化するのを抑える、入院を抑えるような治療をしたいという先生方がたくさんいらっしゃいます。

ですから、これはかなりの今から頻度、そしてスピードで使われていくんじゃないかなと思います。

ただちょっと注意しなければいけないのは、こういうときだからこそ慎重に慎重に進めていくという。あまり極端に急激にやると、先ほども言ったように例えば発症してから7日を超えるような症例、あるいは酸素を使わなければいけない、あるいはもう少し重症な症例に対して使うという、そういう症例が重なってくると、予期せぬ副作用が出てくるようなリスクも考えながら。

まずは安全運転で、そしてできるだけ有効に多くの人に使っていただける、そういった方向性を考えていく必要があるかと思っています。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



村岡：ありがとうございます。2 問目、中外さんをお願いします。

経口剤の、やはり数百万人、数千万人単位なのかなと私も思っていたのですが、この御社の場合だと AT-527。これは製造を来年する上で、例えばそういう大きな規模の需要が起きるときに、製造の律速となるような懸念材料。

材料でもいいです、中間体でもいいです。タブレットを打つ機械の数でも何でもいいんですけども、何か製造の、ロシュベースの話かもしれませんが、供給の懸念になるような問題って、感じていらっしゃいますでしょうか。もしあれば、そして解決策が既にあるのならば教えていただければと思います。

関：ご質問ありがとうございます。供給に関するボトルネックに関しては、具体的にこれは申し上げるのは難しいんですけども。

今ロシュとのほうで協議しておりますのが、できるだけ多く生産するような体制をとるところでありますので、どこまで供給ができるかについては、なかなか歯切れよくお答えできないんですけども。できるだけ努力して、生産量を増やしていくところで今、検討しております。

村岡：分かりました。以上です、ありがとうございます。

笹井：続きまして、シティグループ証券、山口様。お願いします。

山口：シティの山口です。ありがとうございます。すみません、お忙しいところ。いろいろ勉強になりました。

一つ目の質問がロナプリーブの現在の IV の使われる場所です。私、在宅で朝から晩までワイドショーを見ていると、救急搬送ができない患者さんですとか、そもそも入院できない患者さんですとか、在宅でコールドクターが診ている患者さんですとか、そういった患者さんがかなり増えていると思います。

今のお話を聞いていると、そういった患者さんにこそロナプリーブが必要で、逆を言うともう入院できるような方は重症化されていて、ロナプリーブを使う時期が過ぎているような、そんな感じに今なっているんじゃないかなと思うのですが。

その場合はロナプリーブを必要な患者さんにいかに届けるかということについては、外来はありましたけれども、あまり外来で治療されているというイメージ、僕、コロナに関してはないんですけども。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



その辺の実際の患者さんのいる場所と薬の使われ方のギャップは、実際にあるのかどうか。ある場合には、どうやってそれを解決していくのかはいかがでしょうか。

舘田：よろしいですか。ご質問ありがとうございます。

まさにその問題をどういうふうクリアしていくのが大事になると思います。おそらく今はそれこそ在宅にいて、入院もできないような人たちがたくさんというかたちになってきてしまっていますから、そういう状態があるわけです。

そういうふうな中で、例えば臨時の医療機関をつくる。野戦病院じゃないけれども、そういうもの。あるいは酸素ステーションとか、それこそロナプリーブセンター、ステーションじゃないけれども、ロナプリーブを投与するための施設も使って。

例えば経過もしばらく観察できる医療従事者もそこにいらっしゃるかたちで投与し、そして副反応がないことを確認した上で自宅待機。そしてその後、しっかりとフォローできるような医療関係等をフォローできるような体制をとっていく、そういう仕組みづくりが大事になってくるんじゃないかなと思います。

だから昨日今日でいろんな動きがありますけれども、いくつかの自治体でそういうことを検討されていることも、報道されているところかと思います。

山口：ありがとうございます。そういった意味ではインフュージョンセンター的なものをつくって、そこに送るというか、連れてきて、そこで打って経過を見て、また元に戻すというような、新しい流れができる可能性があるということですね。

舘田：そうだと思います。

山口：分かりました。あともう1点、お願いします。先ほども開発中とありましたが、SCが出てくると、またこれはこれで俄然使いやすくなると一般的には考えられるんですけども、ロナプリーブのSCが出てきたときは、在宅で打つということも可能になるのでしょうか。

相田：ご質問ありがとうございます。SC投与が可能になったときに、医療環境がどう変化するかという質問かと理解いたしました。

SCの投与に関しましては現在、申請をしようと鋭意努力をしております、速やかにできるように準備を進めております。

一方、そのSCができたときに在宅まで広げられるのかどうかは、別の問題かとは思っております。SCの投与によって外来での投与のしやすさは良くなると思っておりますので、現在外来で

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com



投与できるようになっている部分に関しましては、利便性が増すのではないかと考えております。

一方、在宅での投与に関しましては、まだ経過観察等、いろんな課題が残っていると考えております。それに関しましては当局とも十分相談しながら、検討していきたいと考えております。

山口：ありがとうございました。

笹井：続きまして、テレビ東京のオオクマ様。お願いいたします。

アンドウ：ごめんなさい、オオクマではなくアンドウです。よろしくをお願いいたします。

コロナプリーブの会見で、質問の中でも出ていましたけれども、供給について追加でお伺いさせていただきます。

非常に今のこの感染状況の中で、数については公にお話できないと、お話があったんですけども。現在の状況を見たときに、さらなる輸入増加、多く輸入する動きに進んでいるという認識でいいのでしょうか。その辺りをまずお願いいたします。

奥田：アンドウ様、ご質問ありがとうございます。奥田でございます。

具体的な数字についてはご回答できないのですが、必要な量について政府と協議をしながら、確保していくこととなります。

アンドウ：それはつまり、現時点で7万とか20万とかいう数字が出ていましたけれども、ロシュとのほうで交渉してみるということですか。

奥田：交渉とか契約の内容についてはご説明できないのですが、感染状況の変化等を踏まえて、日本政府の要請とわれわれとの連携によって、必要な量を確保していくということで、ご理解いただければと思います。

アンドウ：ありがとうございます。もう1点です。数を公表していない理由が政府との機密事項であるかと思うんですけども。

実際、昨日、加藤官房長官の会見の中で、全国で3,000ほどの医療機関が使用を求めている、既に20日時点で1,200の医療機関が、およそ5,600人に投与したということも発言されています。

非常に多くの、そして今回外来でも治療が可能というかたちになったことで、非常に多くの量が必要になる一方で、医療機関側から数が分からないことで非常に不安に思っている。確保できるのかという不安の声が出ているんですけども、その点についてはどういう見解をお持ちでしょうか。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



奥田：ご質問ありがとうございます。加藤官房長官が今、ご紹介いただいた数字を発表されたことは承知しております。

それで今後の感染状況につきましては、なかなか見通しが難しい面もございます。もちろん、舘田先生のご説明にもありましたように、ワクチンの接種が進んでいきますし、感染人数については当初、想定していたよりも今の時点では多くなっていることもあります。

今後どのように数が拡大、あるいは縮小、収束していくのかは、非常に予測が難しいところであります。

そういう中で政府と連携をして、必要な量を確保する努力を引き続きしているところでございます。

アンドウ：数が分からないことで医療機関の方々が感じている不安というものについて、数を公にするお考えは今のところないのでしょうか。

奥田：これについては政府との契約、取り決めがございます。その中で数を公表することはしてございませんので、ご理解をいただければと思います。

アンドウ：分かりました。ありがとうございます。以上です。

笹井：ありがとうございます。お時間の関係上、次の質問を最後とさせていただきます。何とぞご了承ください。

続きまして、読売新聞社の辻田様。お願いいたします。

辻田：お世話になります。よろしく申し上げます。読売新聞医療部の辻田と申します。

軽症者の治療薬について、今後の展望を中外さんと舘田先生に、それぞれお伺いします。

今回の抗体治療と抗ウイルス薬は、どのように使い分けているのか。あるいは併用を想定されているのでしょうか、ということが1点です。

流通量ですとかコストに関して度外視すれば、抗体カクテルで軽症者、中等症者まで全て網羅できそうな気もしなくはないですけれども、その辺りはどう考えればよろしいのでしょうか。その辺りを教えていただければ幸いです。

舘田：辻田さん、ありがとうございます。舘田です。

さっきもちょっと出ましたけれども、このAT-527の実力が分からないですね。もしもこの薬が本当に内服で3日間飲んで、そしてウイルスを排除して症状も落ち着いてしまうような、風邪薬と

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



して使えるようにしてしまうような、そういった実力があるとするならば、僕はこの AT-527 に収束していくんじゃないかなと思います。

ただ分かりません。これはまだ僕はこの開発の状況が分かりませんから、とにかく今、私たちはロナプリーブという一つの大事な治療薬を使えるようになったことが、大きな前進で。そして何よりも現場の先生方の、ちょっとだけでも安心感につながるような前進だと思います。

ですからこの薬をいかに効果的に使って、そして重症例を増やさない。入院を増やさないという医療につなげていくことが今、大事なんだろうなと思います。以上です。

辻田：中外製薬さんに関しましても、この流通量ですとかコストのことを考えなければ、最悪今あるロナプリーブで。当然 AT-527 の開発を続けられると思いますけれども、ロナプリーブで治療薬としてもいける、中等症者から軽症者まで全ていける可能性については、どうお考えでしょうか。

奥田：質問ありがとうございます。まず奥田のほうから回答差し上げて、補足があれば相田、あるいは関のほうから追加で説明させていただきます。

COVID-19 に対する治療薬は、1 剤あればすべてカバーできるよと、そういう疾患ではないと理解しています。感染症学会で示されていますように、発症前から軽症、あるいは中等症まで、あるいは重症ということで、いくつかの種類の薬剤がその重症度、あるいは病態にあった薬が必要だとされています。

さらにこのように、例えば経口の RNA ポリメラーゼ阻害剤カテゴリーの中でも、いくつかの薬剤が開発されていますし、抗体カクテルについてもロナプリーブが先行しておりますが、ほかにも開発されている薬があります。

それについてはまだまだ有効性、あるいは安全性について、臨床試験が進んでいくにしたがって、あるいは実臨床で使っていかれるにしたがって、その効果のほど、安全性のほど、あるいは使いやすさのほどが、だんだん蓄積されていきます。

そういう中で、それらの薬剤の治療体系の中での使われ方がだんだん決まっていくというか、そういうようなのが医薬品であります。ですからそういう意味で、われわれはこの 3 剤をしっかり開発して、ご提供できるようにしていくことが重要かなと思っています。

辻田：了解しました。どうもありがとうございます。

笹井：ありがとうございました。以上をもちまして、新型コロナウイルス感染症の新規治療薬、ロナプリーブの説明会を終了いたします。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptsasias.com



お時間の関係でお答えできなかったご質問に関しましては、プレゼンテーションの最後のページに記載されております弊社広報 IR 部まで、お問合せいただければ幸いです。

本日はお忙しい中ご参加くださいます、誠にありがとうございます。これにて失礼いたします。

[了]

サポート

日本	03-4405-3160	米国	1-800-674-8375
フリーダイヤル	0120-966-744	メールアドレス	support@scriptsasias.com



免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用してはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。

サポート

日本 03-4405-3160 米国 1-800-674-8375
フリーダイヤル 0120-966-744 メールアドレス support@scriptasia.com

