

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
「新興・再興感染症のリスク評価と危機管理機能の実装のための研究」
分担研究報告書（令和元年追加交付 令和2年度への繰り越し分）

新型コロナウイルス感染症の治療法の研究

分担研究者 大曲 貴夫 国立国際医療研究センター 国際感染症センター
研究協力者：松永 展明 国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンターセンター
齋藤 翔 国立国際医療研究センター 国際感染症センター

新型コロナウイルス感染症はまったくの新しい疾患であるためその疫学知見は極めて乏しい。加えて新しい疾患であるため治療法も確立していない。そこでこの有事に上記の点について知見を得るために本研究が計画された。

COVID-19への臨床的な知識の取得と、治療薬の開発を行うため本研究を施行した。結果的にレジストリを迅速に構築することが出来た。また医師主導治験の結果2薬剤についてCOVID-19の治療として国内承認を得ることが出来た。しかしこれらの研究の施行には障壁も多く、国内で臨床的な研究開発を行うための環境作りが必須と考えられる。

A. 研究目的

コロナウイルスはエンベロープを持つRNAウイルスである。従来感冒を含む急性気道感染症の原因ウイルスとして4種類のコロナウイルスが報告されていた。これに加えてSARSコロナウイルス (SARS-CoV)とMERSコロナウイルス(MERS-CoV)が存在する。新型コロナウイルス感染症は、2019年12月に中国の武漢市で初めて患者が報告された。その後、新型のコロナウイルスが病原体であることが確認された(1)。今回のアウトブレイクで患者から検出されたコロナウイルスが、Severe acute respiratory syndrome coronavirus, (SARS-CoV) とウイルス学的に類似しているため、SARS CoV-2と呼ばれるようになった。また、WHOは本ウイルスによる感染症の呼称をCoronavirus Disease 2019 (COVID-19)と決定した。

新型コロナウイルス感染症はまったくの新しい疾患であるためその疫学知見は極めて乏しい。加えて新しい疾患であるため治療法も確立していない。そこでこの有事に上記の点について知見を得るために本研究が計画された。

B. 研究方法

1. 新型コロナウイルス感染症に対する治療効果・安全性の評価を行うため、現在効果が報告されている薬剤の医師主導治験を行う。まず米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) と共にレムデシビル等の有効性と安全性に関する医師主導治験を遂行する。
2. 国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) と共にhyperimmune IVIGの有効性と安全性に関する医師主導治験を遂行する。
3. 吸入ステロイドであるシクレソニドについて、プ

ラセボとの効果を比較するランダム化比較試験を特定臨床研究として行う。

4. 新型コロナウイルス感染症の発生動向の調査分析を行うために、新型コロナウイルス感染症の入院患者のデータを登録する全国レジストリを整備する。

C. 研究結果

1. 米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) と共にレムデシビル等の有効性と安全性に関する医師主導治験 (ACTT1) を行い、日本からは15例が登録された。本研究によりプラセボと比較しレムデシビルが回復までの期間を優位に短縮することが示された¹⁾。
2. 米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) と共にレムデシビルに加えてバリシチニブを併用する場合についての有効性と安全性に関する医師主導治験 (ACTT2) を行い、日本からは1例を登録した。NIAIDからはレムデシビルに加えてバリシチニブを併用した場合にはレムデシビル単剤と比較して回復までの期間を統計学的な有意差を持って1日間優位に短縮することが示された²⁾。
3. 米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) と共にレムデシビルに加えてインターフェロンβ 1aを併用する場合についての有効性と安全性に関する医師主導治験 (ACTT3) を行い、日本からは16例を登録した。
4. 米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) と共にレムデシビルに加えてバリシチニブもしくはデキサメサゾン併用する場合についての有効性と安全性に関する医師主導治験 (ACTT4) が行われている。
5. 米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID)

と共にhyperimmune IVIGの有効性と安全性に関する医師主導治験を計画し、治験届けを提出した。日本では国立国際医療研究センターと藤田医科大学との多施設医師主導治験として行い、合計16例を登録した。解析の結果評価項目を達成しなかった事が示された (<https://www.takeda.com/jp/newsroom/newsreleases/2021/20210402-8256/>)。

6. 吸入ステロイドであるシクレソニドについて、プラセボとの効果を比較する特定臨床研究を行い、予定していた89例の患者の登録を修了した³⁾肺炎増悪率は、シクレソニド吸入剤投与群41例中16例 (39%)、対症療法群48例中9例 (19%) であり [リスク差 0.20 (90%信頼区間 0.05-0.36)、リスク比 2.08 (90%信頼区間 1.15-3.75)、 $p=0.057$]、 p 値は両側有意水準10%を下回り、対症療法群と比べてシクレソニド吸入剤投与群の方が有意に肺炎増悪が多いと結論され、シクレソニドの有効性は示されなかった (https://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20201223_1.html)。
7. 新型コロナウイルス感染症の入院患者のデータを登録する全国レジストリを整備し、2020年3月に運用を開始し、2020年度も運用を継続した。

D. 考察

1. ACTT1試験は準備開始から患者登録開始まで約1ヶ月で行った。通常は医師主導治験の準備から開始までには6ヶ月-12ヶ月程度要すると言われている。今回は緊急事態であり時間が無い中で厚生労働省、PMDAにも迅速に対応頂いた。日本でも有事にはこのような迅速な対応が可能であることが示された。本研究の

結果レムデシビルは2020年に日本国内で特例承認を受けた。

2. ACTT2は、ACTT試験そのものが米国側では一連の治験として扱われている。日本側での準備作業として治験届提出などの作業はあったが、ACTT1の準備よりは大幅に省力化されていた。本研究の結果バリシチニブは2021年4月23日にCOVID-19の治療として日本国内で適応拡大された。

ACTT2は日本では初回の緊急事態宣言の発令後に治験時期が重なったため、新規陽性患者数が少なく、本研究への登録は1例のみであったが、ACTT3では、日本からは16例を登録した。治験に十分な数の行者を登録出来るかどうかは、感染症の流行状況に大きく左右されることがわかった。また、今後多施設研究で行う場合には、ブロック毎に参加施設を設けるなど、流行の地域性にも配慮した施設の選定が必要である。

3. ACTT4は、無益性解析の結果、バリシチニブの優位性が示されない可能性が高くなったため、新規の症例登録が中止となった。本研究ではバリシチニブのデキサメサゾンへの優位性を示す観点からサンプルサイズが規定された。しかし治験時期には米国などでワクチンの接種が進み入院患者数が減少したことや、デキサメサゾンが標準治療薬として世界的にある程度確立した結果、この治験への参加を医療従事者が好まず、結果的に患者登録が進まなかった。新興再興感染症の流行時の治験では治療薬の開発状況・標準薬の確立の状況・ワクチンの社会実装の状況などによりこのような要因で患者登録が停滞しうることが明らかと

なった。

4. 米国国立アレルギー・感染症研究所 (NIAID) と共にhyperimmune IVIGの有効性と安全性に関する医師主導治験では、解析の結果評価項目を達成しなかった事が示された。本治験は、製薬企業がコンソーシアムを組んで治験薬を提供し、NIAIDの元で国際共同治験が行われることとなった。治験スポンサーであるINSIGHTからは本研究をICH-GCPに基づいて行う事に関して資金提供があった。しかし日本側では本研究は医師主導治験として行う必要があり、これを当方が受託するためには医薬品開発業務受託機関 (CRO)、治験施設支援機関 (SMO) の支援を得るために国内で競争的研究費を獲得する必要があった。
5. 吸入ステロイドであるシクレソニドについて、プラセボとの効果を比較する特定臨床研究を行っていたが、対症療法群と比べてシクレソニドの有効性は示されなかった。新興感染症の発生時には速やかに治療薬を見いだす必要があるとともに、無効な薬剤を早期に見いだし患者への不利益を防ぐことも重要である。新興感染症の発生時には承認薬の適応外使用等の形式を取って様々な薬剤が治療に用いられる。これは患者にとって有害な事象を起こすリスクも孕んでいる。本研究では有意な結果は出なかったが、新興感染症感染症の発生時の臨床試験の役割を明示的に示した点が重要であったと考える。
6. 新型コロナウイルス感染症の入院患者のデータを登録する全国レジストリを整備した。本レジストリのデータは新型コロナウイルス感染症に関連する厚生労働省の審議会等で複数

回引用された。新興感染症発生時には政策決定の指針とする、研究開発の参考とするなどの理由でレジストリのデータを用いる事が極めて有用であることが示された。今後は有事にレジストリを如何に速やかに構築するか、データの入力を行う現場の負担を如何に低減するか、得られたデータの民間利用も含む利活用の体制をどう整えていくかが課題として残されている。

E. 結論

COVID-19への臨床的な知識の取得と、治療薬の開発を行うため本研究を施行した。結果的にレジストリを迅速に構築し、国内で3万5千人以上のデータを登録することが出来た。また医師主導治験の結果2薬剤についてCOVID-19の治療として国内承認を得ることが出来た。しかしこれらの研究の施行には障壁も多く、国内で臨床的な研究開発を行うための環境作りが必須と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. The New England journal of medicine. 2020;383(19):1813-26.
 2. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. The New England journal of medicine. 2021;384(9):795-807.
 3. Terada-Hirashima J, Suzuki M, Uemura Y, Hojo M, Mikami A, Sugiura W, et al. Efficacy and Safety of Inhaled Ciclesonide in Treating Patients With Asymptomatic or Mild COVID-19 in the RACCO Trial: Protocol for a

Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Trial. JMIR research protocols. 2020;9(12):e23830.

4. Saito S, Asai Y, Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, et al. First and second COVID-19 waves in Japan: A comparison of disease severity and characteristics. J Infect. 2021;82(4):84-123.
5. Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, Asai Y, Tsuzuki S, et al. Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan: Report of the COVID-19 REGISTRY JAPAN. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020.

2. 学会発表

該当無し。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当無し

1. 特許取得

該当無し。

2. 実用新案登録

該当無し。

3. その他

該当無し。