

## 〈総説〉

# 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と治療の世界的動向 —イベルメクチン臨床試験の背景を解析する—

八木澤守正<sup>1,3)</sup>・Patrick J. Foster<sup>2)</sup>・花木秀明<sup>1)</sup>・大村 智<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 北里大学大村智記念研究所, <sup>2)</sup> 慶応義塾大学薬学部,

<sup>3)</sup> ルイ・パストゥール医学研究センター

(2023年4月25日受付)

著者らは、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）の発生と世界への拡散（パンデミック）の経緯およびCOVID-19の予防と治療に関するイベルメクチンの臨床研究について、中国湖北省武漢市におけるCOVID-19発生から15か月後の2021年2月に第3波の流行が沈静化するまでの情報を収集・解析して和文および英文の総説を著述し、本誌に発表した。

本総説では、その後の2年2か月間の第4波～第8波にわたるCOVID-19の世界的な推移に加えて、最も感染被害が大きかった米国の状況、各国間で異なる推移が認められた欧州とアジア、独特の推移が認められたインドおよび日本についてデータを収集して解析した結果を著述した。特に、COVID-19の最も顕著な特徴である変異株の出現と多種多様な亜型株への交代の様相、それら変異株および亜型株の病原性と感染性の強弱の相違を詳細に解析して記述した。

COVID-19は流行の波が進むにつれて、感染力が強まり罹患者数が増大した半面で感染病態は軽度となる傾向があり、検査頻度の増加による罹患者発見の迅速化と多種の治療薬の導入による患者管理の改善が認められた。ワクチン接種の普及は極めて迅速であったが、SARS-CoV-2の変異が速く、ワクチンによる感染拡大の防止効果は認められなかった。また、SARS-CoV-2表層のスパイクタンパク質を標的とするモノクローナル抗体医薬は、標的が変異したことにより効果が減弱した。新規の治療薬の開発が進められており、COVID-19治療法は一層発展することが見込まれている。

COVID-19パンデミックは鎮静化する傾向にあり、米国や日本では2023年5月には緊急事態への対応体制を解除した。世界各国で感染対策が緩和されつつあり、WHOもパンデミック宣言の年内終了を見込んでいる。今後、新たな変異株による流行の波が来襲しないことが望まれる。

なお、本総説は、著者らによるイベルメクチンの臨床試験に関する次の総説の背景となる世界のCOVID-19の状況と治療薬の現状を解析したものである。

## はじめに

著者らは、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症 (COVID-19) の発生と世界への拡散 (パンデミック) の経緯およびCOVID-19の予防と治療に関するイベルメクチン (ivermectin) の臨床研究について、中国湖北省武漢市におけるCOVID-19発生から15か月後の2021年2月に第3波の流行が沈静化するまでの情報を収集・解析して和文および英文の総説を著述し、本誌に発表<sup>1,2)</sup>した。

同総説の執筆時には、2020年9月に英国で最初に検出されたSARS-CoV-2アルファ変異株 (系統名: B.1.1.7) が、同国内で97%を占めると共に世界に拡散し始めており、米国で流行していたイオタ変異株 (B.1.526) およびイプシロン変異株 (B.1.427/B.1.429) や日本で流行していたB.1.1.214亜型株などと置き換わり始めていた<sup>3)</sup>。その一方で、南アフリカではベータ変異株 (B.1.351) が99%、ブラジルではガンマ変異株 (P.1) が70%の比率を占めており、インドではデルタ株 (B.1.617.2) が出現するなど、COVID-19の起炎ウイルスの多様性<sup>4)</sup>が顕著になり始めていた。

その時点では、既に、世界の220以上の国/地域に拡散していたCOVID-19の罹患者総数は1億人以上、死亡者は220万人以上に達していた<sup>5)</sup>が、最も厳しい状況であった米国において、新規感染者数と死亡者数が急速に減少しており、世界的なCOVID-19パンデミックは2020年10月から2021年2月の間に記録された3峰性の第3波流行の収束をもって沈静化すると楽観視されていた。そのような楽観視の背景には、COVID-19ワクチンの普及と、米国医薬品食品局 (FDA) により緊急時使用許可 (Emergency Use Authorization; EUA)<sup>6)</sup>を受けた抗ウイルス薬のレムデシビル、モノクローナル抗体配合薬であるカシリピマブ/イムデピマブなどや、ステロイド薬のデキサメタゾンな

どによる治療により、軽症から中等症の患者の重症化を抑制し、重症患者の救命が可能になるなど、COVID-19患者の管理体制の進展があった。

ところが、COVID-19パンデミックは予測に反して継続し、本総説において詳説するように、2021年5月末までは、英国から欧州全域に拡がり米国においても猛威を奮ったアルファ変異株<sup>7)</sup>と、南アフリカから欧州、アジア、オセアニアに拡がりながらも大規模な流行には至らなかったベータ変異株<sup>8)</sup>、ブラジルから南米・中米全域にかなり大きな流行を起因したガンマ変異株<sup>9)</sup>による流行の波が認められた。

一方、インドにおいては流行の様相が異なっており、2020年5月初旬から2021年1月末の9か月にわたって、他国の流行株とは異なる変異株 (B.1.1.32, B.1.1.8, B.1.113など) が起因<sup>10)</sup>し、9月17日に1日の新規感染者数が9万6千人のピークを示した緩やかで大きな第1波が来襲していたが、その後の英国起源のアルファ変異株による世界的な第3波の大流行の伝播は免れていた。しかしながら、2021年3月10日頃よりデルタ変異株<sup>11)</sup>による感染例が急増して、5月6日に41万人を超える新規感染者のピークを記録し、6月末に5万人以下に収まるまでの第4波の大きな流行が認められた。なお、インドにおける流行株 (B.1.617.2) がWHOによりデルタ変異株と命名されたのは5月31日であった。デルタ変異株のインドから世界各国への拡散は速く、米国と英国を中心とする第5波は8月6日の約82万人をピークとして10月中旬まで続いたが、日本においても東京オリンピック・パラリンピックの開催時期に重なってデルタ変異株による第5波の流行が認められた。

その後の、2021年11月中旬のジンバブエ/南アフリカに始まるオミクロン変異株 (B.1.1.529)<sup>12)</sup>による第6波流行の襲来から、オミクロン変異株の各種の亜型株による第7波から第8波への変遷については本総説の本文中に詳細に記述するが、

アルファ変異株やデルタ変異株による流行とは様相が異なり、感染病態は軽症例が主となりながらも、感染力が強化されており、一日の世界の新規感染者が400万人を超えるほどの大流行となっていた。

WHOは2020年3月11日にCOVID-19がパンデミックの状態に至ったことを宣言したが、その後2年6か月が経過した2022年9月14日には、宣言の解除が近いと予測される状態までCOVID-19が沈静化傾向にあることを公表<sup>13)</sup>した。しかしながら、その第7波が収束傾向中の時点における世界の新規感染者数は1日に約50万人であり、その後は横這い状況が続き、11月初旬に1日の新規感染者数が35万人以下まで減少したが再び増加傾向に転じて第8波の流行が始まったことにより、パンデミック宣言の解除には至らなかった。そして、2022年～2023年冬季にはオミクロン変異株の各種の亜型株による第8波の流行が季節性インフルエンザの流行と同時に進行しており、世界の感染拡大は予断を許さない状況となった。さらに、小児および易感染性の成人にはRSウイルス感染症の同時発症も警戒する必要がある、ウイルス性呼吸器感染症3疾患の同時流行を“tridemic”や“triple threats”と称して感染予防策の徹底が啓発された。WHOは2023年1月27日に国際保健規則に基づくCOVID-19緊急委員会を開催してパンデミック終結宣言の可否を諮ったが、起因ウイルスが変化を繰り返していることや、死亡者が多いことなどの理由から、終結宣言までには数か月の監視が必要であるとの結論<sup>14)</sup>が出された。

COVID-19流行は3年余りを経過し、その感染拡大予防と治癒に向けて抗原検査、ワクチン接種、抗ウイルス薬治療、抗体治療、ステロイド剤治療など広範で真摯な努力が続けられてきており、一定の効果が得られている。しかしながら、弱毒化したと考えられているオミクロン変異株による罹患患者においても4.5%に後遺症 (post-COVID/long

COVID) が認められており<sup>15)</sup>、社会的な問題となっている。

COVID-19のパンデミックの様相と推移に関しては、WHO<sup>16)</sup> や米国 Johns Hopkins 大学のデータベース<sup>17)</sup> などの専門の情報源が存在するので、本総説で詳述する必要は無いかも知れないが、著者が目的とする「COVID-19に対するイベルメクチンの臨床試験の状況」を解析する上での背景として、SARS-CoV-2の病原性と感染力の推移は多大な影響を及ぼす要因であるので、COVID-19治療薬の許可・承認および新規治療薬の開発状況と併せて解析し、本総説に記述することとする。

## 1. 世界のCOVID-19の動向

中国湖北省武漢市で2019年11月に発生したCOVID-19の起因ウイルスは、以前に発生した重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome: SARS) および中東呼吸器症候群 (Middle East respiratory syndrome; MERS) と同じコロナウイルス科のベータコロナウイルス属のSARS関連コロナウイルス種に属するSARSコロナウイルス2株であると同定され、武漢ウイルス (Wuhan Virus) と呼ばれた。しかしながら、世界保健機関 (WHO) では感染症や病原体に人名や地域名を付すことは、差別や偏見を生む可能性があるとして禁止しており、2020年1月7日に武漢ウイルス (米国ではChinese Virusと呼称した) を暫定的に2019 novel coronavirus (2019-nCoV) と命名した。それを受けて、我が国の国家機関や報道機関では“新型コロナウイルス”と呼ぶようになったが、国際ウイルス分類委員会は同年2月11日に同ウイルスをSevere Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) と正式に命名<sup>18)</sup>した。同日、WHOはSARS-CoV-2感染症をCoronavirus Disease 2019 (COVID-19) と命名<sup>19)</sup>した。

SARS-CoV-2は、ゲノムとしてプラス鎖の1本

鎖RNAを持つエンベロープウイルスであり、ゲノムサイズは約3万塩基であってRNAウイルスとしては極めて大きく、変異が生じやすいウイルスである。変異株の命名法については、SARS-CoV-2の全ゲノム配列を共有情報として提供している国際組織GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data) が提起した8つの国際的分岐群(global clades)<sup>20)</sup>と英国の研究グループが開発したPANGO (Phylogenetic Assignment on Named Global Outbreak lineages) 命名法<sup>21)</sup>により割り当てられる国際的系統名(global lineages)が用いられているが、WHOは2021年5月31日に変異株をギリシャアルファベットで表示(label)する簡便な命名法<sup>22)</sup>を公表し、「注目すべき変異株(variants of interest: VOI)」および「懸念される変異株(variants of concern: VOC)」を提示した。変異株の疫学や分子生物学研究ではPANGO系統名やGISAID分岐群名が使用されており、WHO簡便表示名と対照したリスト<sup>23)</sup>が公表されている

### 1) SARS-CoV-2変異株によるCOVID-19流行波

世界におけるCOVID-19の第1波～第8波の流行の経緯について、1日当たりの新規感染者数および死亡者数の推移を、WHOのCOVID-19ダッシュボード<sup>16)</sup>に基づく英国Global Change Data Lab (GCDL)のデータベース<sup>24)</sup>を用いて図1に示すが、3年3か月間の推移を俯瞰するために7日平均の数値を示している。

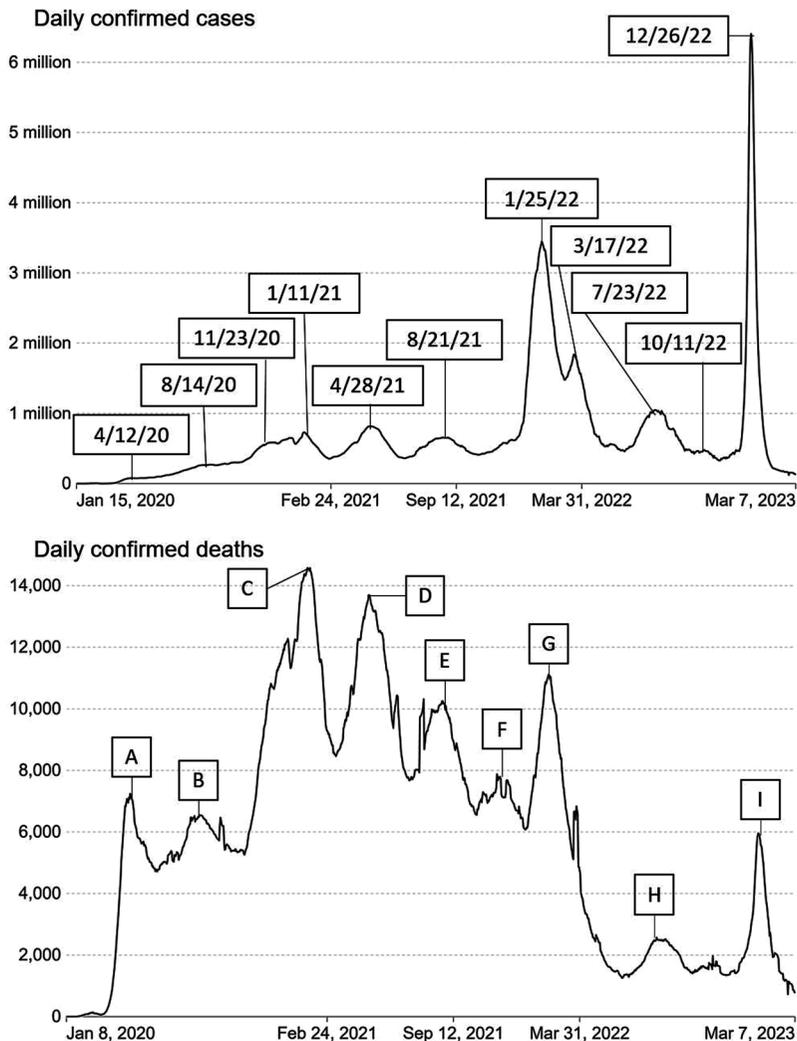
新規感染者数の推移をみると、第1波のピークであった2020年4月12日から第5波のピークの2021年8月21日までは85万人以内で収まっていたが、2022年1月25日の第6波の第1峰では急激な増加のピークとして344万人に達しており、感染爆発と表現された。ピークを過ぎた後は急速に下降したが、再び上昇に転じた3月17日の第6波の第2峰においても181万人に達していた。その後、5月初旬に50万人まで低下して第6波は鎮静

化する様相を呈したが、6月初旬には再び増加に転じて第7波が襲来した。第7波の感染者増加は急激であり、第1峰のピークの7月23日には110万人を記録したが、下降も急激であって9月22日には45万人以下となっていた。その後、10月11日に第2峰の48万人の小さなピークを示し11月5日に32万人にまで下降したが鎮静化には至らず、再び上昇傾向を示して12月1日には45万人を超えて第8波が襲来した様相を呈し始めた。

この第8波は、12月19日に約59万人のピークを示した後に緩やかな下降傾向を示し収束に至るよう予測された。ところが、WHOから指摘を受けた中国が12月8日以後の感染者数と死亡者数について2023年1月14日に公表したため、図1のグラフでは12月26日が新規感染者数のピークとなっており、そのスケールも中国の588万人を含む600万人以上となっている。さらに、中国では2023年1月9日をもって毎日の新規感染者数および死亡者数の情報公表を中止したため、図1のグラフは著しく急激な下降を示しているが、この急峻なピークは極めて人為的なものであり、科学的な意味は全く無いものと見なされる。

GCDLのデータベースでは、新規感染を起因するSARS-CoV-2変異株について国別に検討することが可能である。著者らの2021年の総説<sup>1)</sup>の発表時に認められた第3波の第3峰(2021年1月11日のピーク)は、主として米国におけるイプシロン変異株(B.1.427, B.1.429)およびイオタ変異株(B.1.526)<sup>25)</sup>の流行と、英国由来のアルファ変異株(B.1.1.7)の欧州各国における流行ならびにブラジルにおけるガンマ変異株(P.1)の流行に因るものであった。その後の、4月28日をピークとするシャープな第4波は、インドにおけるデルタ変異株(B.1.617.2)の流行<sup>26)</sup>によるものであり、7月から10月の間の8月21日をピークとする緩やかな第5波は、米国においてデルタ変異株の複数の亜型株が猛威を奮った経緯を示している。その

図1. 世界のCOVID-19新規感染者数と死者数の推移 (7日平均)



後の11月から12月にかけての小さなピークは、米国とドイツ、フランス、英国など欧州の数か国においてデルタ変異株の複数の亜型株が小さな流行を起因した形跡である。

第5波に続く小さなピークが収束しきらないうちに、南アフリカにおいて11月中旬に最初に検出された感染性が著しく強いオミクロン変異株 (B.1.1.529)<sup>27)</sup> による爆発的な第6波の大流行が、米国および英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、デンマークなどの欧州諸国で発生し、さらには、2022年1月早々からインド、マレーシ

アや日本などのアジア諸国、ブラジルやメキシコなどの中南米諸国にオミクロン変異株による大流行が拡散した。第6波の流行の拡散は著しく急激であり、2022年2月28日には世界のCOVID-19累積感染者数が4億3,700万人に達し、累積死者数は599万人に達している。

この第6波には2つの峰が認められているが、1月25日にピークに達した第1峰はオミクロン変異株BA.1亜型株が主要な起因株であって、表1に示すように世界全体の342万人の罹患者のうち米国が20.1%に相当する68万6千人、フランスが

表1. COVID-19第6波および第7波の国別罹患患者数

流行 国名	第6波第1峰* <sup>1</sup> 新規患者数 (比率)	第6波第2峰* <sup>2</sup> 新規患者数 (比率)	第7波第1峰* <sup>3</sup> 新規患者数 (比率)	第7波第2峰* <sup>4</sup> 新規患者数 (比率)
全世界	3,420,000 (100.0)	1,810,000 (100.0)	1,030,000 (100.0)	475,223 (100.0)
米国	685,958 (20.1)	32,771 (1.8)	126,397 (12.3)	39,868 (8.4)
フランス	344,581 (10.1)	72,184 (4.0)	83,365 (8.1)	55,765 (11.7)
イタリア	173,006 (5.1)	57,732 (3.2)	79,077 (7.7)	41,180 (8.7)
ドイツ	121,886 (3.6)	219,774 (12.1)	90,221 (8.8)	103,449 (21.8)
英国	105,469 (3.1)	77,491 (4.3)	16,618 (1.6)	9,547 (2.0)
日本	44,806 (1.3)	52,220 (2.9)	125,970 (12.2)	31,294 (6.6)
ベトナム	15,785 (0.5)	254,060 (14.0)	650 (0.1)	878 (0.2)
韓国	7,125 (0.2)	387,279 (21.4)	60,681 (5.9)	21,008 (4.4)

\*<sup>1</sup> ピーク：1/25/22, 主要な流行株：BA.1 亜型株

\*<sup>2</sup> ピーク：3/17/22, 主要な流行株：BA.2 亜型株

\*<sup>3</sup> ピーク：7/23/22, 主要な流行株：BA.5 亜型株

\*<sup>4</sup> ピーク：10/11/22, 主要な流行株：BA.5 亜型株+BQ.1+BA.2.75

10.1%に相当する34万4千人であったが、イタリアやドイツおよび英国は3.1~5.1%であり、日本は1.3%、ベトナムは0.5%、そして韓国は0.2%という構成比率であった。一方、3月17日にピークを示した第2峰はBA.2亜型株<sup>28)</sup>が主要な起因株であり、181万人の罹患患者のうち韓国が21.4%に相当する38万7千人に急増しており、ベトナムが14%に相当する25万4千人、ドイツが12.1%に相当する22万人と増加していたのに対して、フランスは4.0%に減少しており、イタリアは微減、英国と日本は微増であったが、米国は1.8%に相当する3万3千人と著しく減少しており、第1峰とは構成比率が全く異なっていた。

ところが、7月23日にピークを示した第7波の第1峰はオミクロン変異株BA.5亜型株<sup>29)</sup>が主要な起因株であり、世界全体の103万人のうち米国は12.3%に相当する12万6千人と再び増加していたが、日本が12.2%に相当する12万6千人にまで急増しており世界を驚かせた。フランスとイタリアは微増傾向が認められた。その一方で、韓国は5.9%に相当する6万1千人、ベトナムは0.1%に相当する650人に激減しており、ドイツと英国

も減少傾向を示した。そして、10月11日にピークを示した第2峰は世界全体の罹患患者数が47万5千人と少数になっていたが、起因株はBA.5亜型株に加えてBQ.1亜型株とBA.2.75亜型株が混在していた。国別にみると、ドイツが21.8%に相当する10万3千人、フランスが11.7%に相当する5万6千人となっており構成比率が上昇したが、米国と日本は構成比率が低下し、韓国も減少傾向を示していた。このように、オミクロン変異株の流行では、多種の亜型株が交代し、主要な流行国が変わって行く様相が認められた。

上述した第1波から第8波の各々の流行期間とピーク時の新規感染者数の推移を表2に示したが、中国湖北省武漢市起源のB.1原株による第1波のピーク時の新規感染者数を1.00とすると、英国起源のアルファ変異株による第3波第3峰は7.64、インド起源のデルタ変異株による第4波は9.69であり、感染力(拡散力)が次第に強化されてきた経緯が認められている。そして、南アフリカ起源のオミクロン変異株による第6波第1峰は40.11と爆発的な感染拡大が認められており、オミクロン変異株は感染力が著しく強化されていた。その

表2. 世界のCOVID-19流行の経緯

流行	時期 (開始 - 終結) (月/日/年)	ピーク (月/日/年)	ピーク時 の新規 感染者数* <sup>1</sup>	倍率* <sup>2</sup>	流行株
第1波	3/18/20 - 4/30/20	4/12/20	85,270	1.00	B.1 (武漢株)
第2波	5/1/20 - 8/25/20	8/14/20	267,040	3.13	
第3波第1峰	10/2/20 - 11/26/20	11/23/20	596,706	7.00	
第3波第2峰	11/28/20 - 12/28/20	12/20/20	651,381	6.23	
第3波第3峰	12/30/20 - 2/19/21	1/11/21	744,205	7.64	B.1.1.7 ( $\alpha$ 変異株)
第4波	3/3/21 - 6/21/21	4/28/21	826,676	9.69	B.1.617.2 ( $\delta$ 変異株) インドでの流行
第5波	7/2/21 - 10/17/21	8/21/21	657,846	7.71	B.1.617.2 ( $\delta$ 変異株) インド以外の流行
第6波第1峰	11/4/21 - 2/28/22	1/25/22	3,420,000	40.11	B.1.1.529 ( $\omicron$ 変異株)
第6波第2峰	3/2/22 - 5/8/22	3/17/22	1,810,000	21.23	$\omicron$ 変異株 BA.2 亜型株
第7波第1峰	5/28/22 - 9/17/22	7/23/22	1,100,000	12.90	$\omicron$ 変異株 BA.5 亜型株 日本・韓国等の流行
第7波第2峰	9/18/22 - 10/30/22	10/11/22	482,838	5.66	$\omicron$ 変異株 BQ.1 亜型株 米国・欧州での流行
第8波* <sup>3</sup>	11/6/22 -	12/19/22	588,412	6.90	各種の亜型株の流行

\*<sup>1</sup> 新規感染者数：7日平均\*<sup>2</sup> 倍率：第1波のピーク時の新規感染者数を1.00とする\*<sup>3</sup> 第8波：ピークの12/19/22は中国の症例を含まない集計のピークを示す

中国の症例を含む場合のピークは12/26/22の641万人であった

後の、第6波第2峰以後の倍率が低くなっている原因としては、第6波第1峰の大流行までに世界人口の6%に相当する5億人近くがCOVID-19に罹患しており、特に米国や欧州では後述するように国民の25~60%が罹患している状況に至っている状況であるので、集団的な感染免疫が成立しており、感染拡大が鈍化していることが考えられる。

## 2) COVID-19による世界の死亡者の推移

図1下段にCOVID-19による世界の死亡者数の推移のグラフを示すが、上段の新規感染者数の推移のグラフとパターンが著しく異なっている。新規感染者数の増減と死亡者数の多少が相関していないのである。その相違は、各々の流行の波を起

因する変異株の感染力の強弱と病原性(毒性)の強弱の違いによるものと考えられるので、各波の死亡者数のピーク日における新規感染者数に対する死亡者数を致死率として解析した結果を表3に示す。武漢株による第1波(グラフ中の表示A)では8.7%と著しく高い致死率であったが、英国起源のアルファ変異株が主であった第3波の第3峰(表示C)では2.5%に低減しており、インド起源のデルタ変異株が主であった第4波(表示D)では1.7%にまで低下した。そして、南アフリカから世界に拡散したオミクロン変異株の爆発的な流行の第6波第1峰(表示G)では0.4%と著しく低い致死率となっている。これらの新規感染者数と死亡者数を比較すると、最初に流行した原始的な武漢株の特徴が感染性は低いが死亡に至るような病

表3. 世界のCOVID-19による致死率の推移

流行	死亡者数のピーク	ピーク日 (月/日/年)	死亡者数/罹患者数* <sup>1</sup>	致死率 (%)
第1波	A	4/13/20	7,376/84,864	8.7
第2波	B	8/10/20	6,397/263,009	2.4
第3波の第3峰	C	1/26/21	14,859/585,853	2.5
第4波	D	4/29/21	13,926/825,914	1.7
第5波	E	8/27/21	10,157/656,075	1.5
第5波の余波	F	12/5/21	8,120/624,817	1.3
第6波の第1峰	G	2/10/22	10,896/2,520,000	0.4
第7波の第1峰	H	8/9/22	2,543/928,037	0.3
第8波* <sup>2</sup>	I	1/8/23	5,963/1,560,000	0.4

\*<sup>1</sup> 罹患者数は死亡者数のピーク日の新規感染者数

\*<sup>2</sup> 第8波の死亡者のピーク日(1/8/23)は、中国の症例を含めたデータ

原性(毒性)が著しく高いものであったのに比して、2022年1月早々から世界的な大流行を起因したオミクロン変異株は、感染性が著しく高いながら毒性は著しく低いことが特徴であったという相違が認められると言うことができる。

### 3) 世界各国のCOVID-19感染状況

2022年12月31日の時点における世界のCOVID-19累積罹患者数の上位20カ国の罹患率と累積死亡者数および致死率を表4に示す。世界全体では累積罹患者数が約6億6,500万人となっており、罹患率は全人口約80億人のうちの8.3%に相当すると算出された。累計死亡者数は約670万人となっており、致死率は1.0%と算出された。なお、この集計はWHOの指摘に応じて中国が罹患者数と死亡者数を修正して公表した時点(2023年1月14日)よりも以前の数値に基づいているので、中国を除く世界の状況の解析であると理解する必要がある。

世界で最多の罹患者数を記録している米国では、国民約3億3,500万人の30.7%に相当する1億人を超える罹患者数であり、死亡者数は約112万人となっており、致死率は世界平均を超える1.1%

になっている。第2位のインドでは罹患者数が4,400万人を超えているが、人口が14億人を超えているので罹患率は3.2%と低値となり、死亡者数は53万人であるので致死率は1.2%と算出された。それに比して、第3位のフランスは罹患者が3,930万人であるが人口は6,550万人であるので罹患率は世界で最も高い60%と算出された。このようにして算出すると、罹患率が25%を超えている国は表4の脚注に示す韓国、オランダ、ドイツなど10か国に上り、致死率はメキシコの4.6%、インドネシアの2.4%、ブラジルとイランの1.9%など、世界平均を超える国が8か国認められた。

#### i) 米国における感染者数と死亡者数の推移

米国はCOVID-19による健康被害を最も激しく受けており、その感染者数と死亡者数の推移を図2に示すが、2020年1月11日に中国政府からWHOに対して武漢市におけるアウトブレイクが報告された10日後には、米国内で中国からの帰国者の発症が報告され、4月12日の第1波流行のピーク時には1日に3万人を超える世界で最多の感染者が認められていた。世界の流行の第2波、第3波の第1～第3峰、第5波および第6波第1峰

表4. 世界のCOVID-19の状況

[2022年12月31日まで (20位まで)]

	国名	人口	累積感染者数	罹患率 (%)	累積死亡者数	致死率 (%)
1	米国	334,805,269	102,681,777	30.7	1,118,441	1.1
2	インド	1,406,631,776	44,679,905	3.2	530,707	1.2
3	フランス	65,584,518	39,331,022	60.0	162,042	0.4
4	ドイツ	83,883,596	37,369,865	44.5	161,465	0.4
5	ブラジル	215,353,593	36,357,101	16.9	693,949	1.9
6	日本	125,584,838	29,299,459	23.3	57,513	0.2
7	韓国	51,329,899	29,116,800	56.7	32,219	0.1
8	イタリア	60,262,770	25,143,705	41.7	184,642	0.7
9	英国	68,497,907	24,135,084	35.2	198,937	0.8
10	ロシア	145,805,947	21,803,547	15.0	393,762	1.8
11	トルコ	85,561,976	17,042,722	19.9	101,492	0.6
12	スペイン	46,719,142	13,684,258	29.3	117,095	0.9
13	ベトナム	98,953,541	11,525,284	11.6	43,186	0.4
14	オーストラリア	26,068,792	11,131,707	42.7	17,052	0.2
15	アルゼンチン	46,010,234	9,963,697	21.7	130,171	1.3
16	台湾	23,888,595	8,872,744	37.1	15,273	0.2
17	オランダ	17,211,447	8,569,228	49.8	22,989	0.3
18	イラン	86,022,837	7,561,213	8.8	144,688	1.9
19	メキシコ	131,562,772	7,234,467	5.5	331,099	4.6
20	インドネシア	279,134,505	6,720,181	2.4	160,619	2.4
	全世界	8,008,468,000	665,273,651	8.3	6,698,268	1.0

Worldometer: COVID-19 Cononavirus Pandemic (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>)

罹患率が25%以上の10カ国：フランス、韓国、オランダ、ドイツ、オーストラリア、イタリア、台湾、英国、米国、スペイン

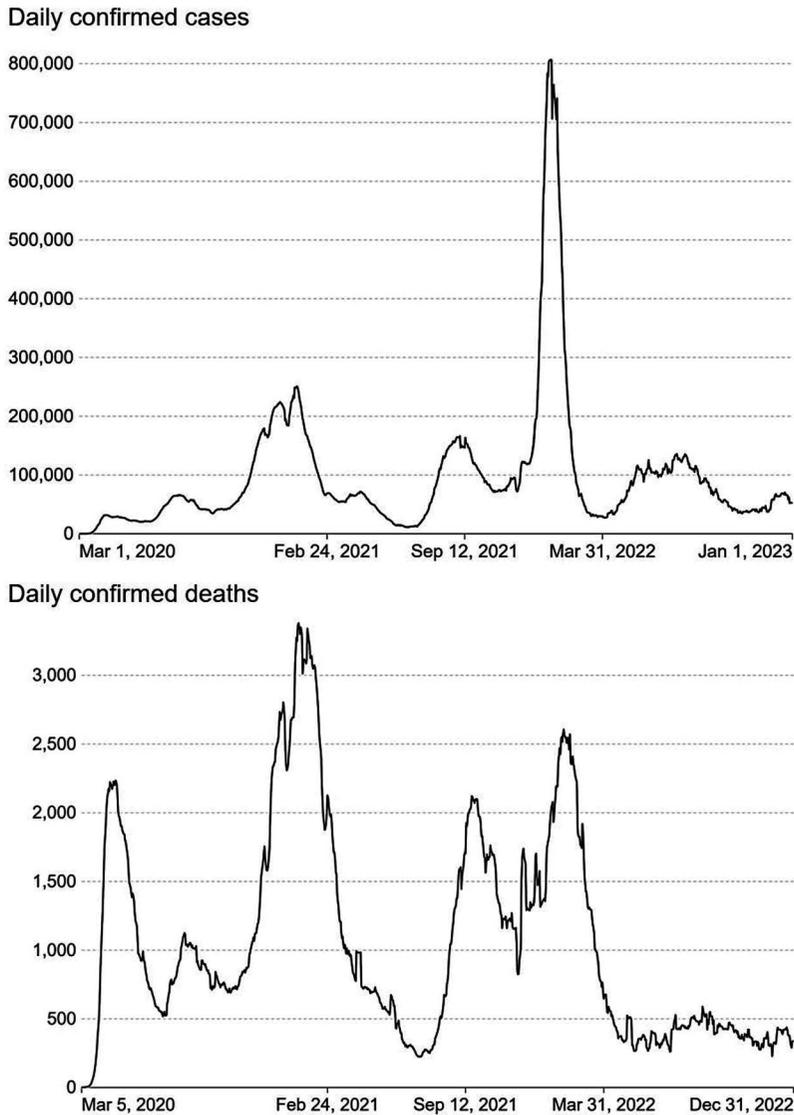
致死率が1%以上の8か国：メキシコ、インドネシア、ブラジル、イラン、ロシア、アルゼンチン、インド、米国

において米国は最多の感染者数を記録しており、特に第6波第1峰のピークに近い2022年1月12日には1日に127万人の新規感染者（7日平均では1月17日の81万人）が認められていた。

米国において、COVID-19の各流行時の新規感染者数のピーク日から7~20日遅れて死亡者数のピーク日が認められるが、表5に死亡者のピーク日の死亡者数を新規感染者のピーク日の新規感染者数で除して算出した致死率と各流行波における流行変異株との関連を解析した結果を示す。第1

波の死亡者のピークは2020年4月15日の2,624人であり、新規感染者のピークの4月9日の新規感染者は3万6,022人であったので致死率は7.3%であった。第2波は8月5日の死亡者1,422人と7月24日の新規感染者74,944人で致死率1.9%、最多の死亡者が記録されたのは第3波第3峰の2021年1月20日の4,389人であり、1月8日の新規感染者が302,978人であったので致死率は1.4%と算出された。その後の第5波では、9月16日の死亡者3,493人、9月3日の新規感染者23万5,250人で

図2. 米国における新規感染者数と死亡者数の推移 (7日平均)



致死率1.5%，第6波第1峰は2022年1月28日の死亡者4,091人，1月12日の新規感染者127万人で致死率は0.3%，第7波第1峰では6月8日の死亡者1,174人，6月1日の新規感染者22万8,960人で致死率は0.5%となっていた。このような推移から，第1波の流行を起因したオリジナルの武漢株 (B.1) の感染力は低いが毒性が著しく強く，第4波のアルファ変異株，第5波のデルタ変異株は感染力が高くなっていたが毒性が弱化しており，

第6波第1峰を起因したオミクロン変異株のBA.1亜型株は著しく感染力が高くなっていたが，毒性はさらに弱くなっており，第7波第1峰の起炎ウイルスBA.2.12.1亜型株および混在するBA.2亜型株，第2峰の起炎ウイルスBA.5亜型株<sup>28)</sup> および混在するBA.4亜型株も毒性が減弱していたと考えられる。

米国では，BA.2.12.1亜型株が主であった第7波第1峰のピークを過ぎた後は新規感染者数が急速

表5. 米国における新規感染者数と死亡者数の推移

流行	新規感染者のピーク日 (月/日/年)	ピーク日の新規感染者数	死亡者のピーク日 (月/日/年)	ピーク日の死亡者数 (人)	致死率 (%) *1	米国内の主な流行変異株*2
第1波	4/9/20	36,022	4/15/20	2,624	7.3	B.1 (武漢原株)
第2波	7/24/20	74,944	8/5/20	1,422	1.9	
第3波の1	11/20/20	210,214	12/3/20	2,908	1.4	B.1.429 (ε)
第3波の2	12/18/20	246,521	12/30/20	3,856	1.6	B.1.526 (ι)
第3波の3	1/8/21	302,978	1/20/21	4,389	1.4	
第4波	4/9/21	84,418	4/19/21	733	0.9	B.1.1.7 (α)
第5波	9/3/21	235,250	9/16/21	3,493	1.5	B.1.617.2 (δ)
第6波の1	1/12/22	1,270,000	1/28/22	4,091	0.3	B.1.1.529 (ο)
第6波の2	2/28/22	96,900	3/12/22	1,295	1.3	BA.1
第7波の1	6/1/22	228,960	6/8/22	1,174	0.5	BA.2.12.1+BA.2
第7波の2	7/27/22	240,132	8/3/22	1,055	0.4	BA.5 + BA.4

\*1 ピーク日の死亡者数 / ピーク日の新規感染者数

\*2 米国疾病予防管理センター (CDC) の資料に基づく

に減少し、流行が収束するのに伴ってBA.5亜型株の派生株であるBF.7亜型株とBQ.1亜型株が増加傾向を示し始めた。その後、第7波第2峰に移行し始めた9月中旬にはBQ.1.1亜型株やBA.2亜型株から派生したBN.1亜型株および派生株間のハイブリッドであるXBB亜型株が混在<sup>30,31)</sup>する様相を呈していたが、新規感染者数は増加せず1か月ほどの小康状態が続いていた。11月初旬より流行株の構成比の大きな変化が認められるようになり、BA.5変異株が50%以下となるのに伴ってBQ.1およびBQ.1.1亜型株の和が25%を超え、BF.7亜型株やBA.4.6亜型株が6~8%、BA.5.26亜型株やXBB亜型株およびBN.1亜型株が2%程度混在する状況を経て、12月初旬にはBQ.1およびBQ.1.1亜型株の和が50%を超え、BA.5亜型株の構成比<sup>30)</sup>が25%以下となった。

米国内ではほぼ全ての規制が解除され、11月下旬には1日の新規感染者数が4万人以下となって通常の生活に戻っていたが、12月を迎えると再び増加に転じており第8波の来襲が認められる状況となった。12月下旬には1日の新規感染者数は7

万人程度となっていたが、その流行株はBQ.1およびBQ.1.1亜型株の和が60%を超え、新たに出現したXBB.1.5亜型株が18%、XBB亜型株とBA.5亜型株がそれぞれ5%、BN.1亜型株とBF.7亜型株がそれぞれ3%混在するという複雑な様相を示していた。

欧米では、人智を超える事象に神話や伝説上の怪物の名前を付す習慣があり、亜型株BA.2.75にはケンタウロス (Centaurus: ギリシャ神話; 馬の首から上の人間の上半身に置き換わった半人半獣の怪物) という呼称が付されているが、その感染性はBA.5亜型株の3倍以上であるとされており、怪物と見做されることは相応かも知れない。そのBA.2.75亜型株とBA.2.10.1亜型株とが交雑して生じたハイブリッドのXBB亜型株にはグリフォン (Griffin: ギリシャ神話; 鷲の翼および上半身とライオンの下半身を持つ怪物) という呼称が付されているが、ギリシャ神話の神々 (ゼウスやアポロン) の車を牽く迅速で獰猛な半鳥半獣の怪物の名に相応しい流行株かも知れない。XBB.1.5亜型株にはクラークン (Kraken) の呼称が付されてい

るが、これは北欧の海の怪獣の名前であって巨大なタコ又はイカと見做されており、近代の存在するダイオウイカであるとする説もある。平穏な航海の途次に、突如として客船ごと深海に引き込んでしまう怪物である。その他、BQ.1.1 亜型株にはケルベロス (Cerberus: ギリシャ神話; 冥界の番犬である犬の怪物で、三つの犬の頭部と三つの蛇の尻尾を有する) の呼称が付されており、多様な変異が蓄積された派生ウイルス株を彷彿とさせる呼び名かも知れない。また、2023年1月上旬に出現した後に世界各国に拡散し、インドなどでは主要な流行株となっている XBB.1.16 亜型株には、怪物の名前ではなく、うしかい座 $\alpha$  恒星のアークトゥルス (Arcturus) の名前が付されている。

## ii) 欧州5カ国とロシアにおける感染者数の推移

欧州においては、COVID-19の第1波における死亡者が著しく多く、イタリアやスペインでは死亡者を収める棺の不足が報道されていた。英国、フランス、イタリア、スペイン、ドイツの欧州5カ国とロシアの新規感染者数の推移を図3に示す。国ごとの感染者数を示す縦軸の数字が異なることに留意する必要があるが、2021年2月24日以前の第3波と9月12日頃の第5波周辺の様子が国によって異なっており、第6波第1峰の来襲に日付的なズレがあり、第6波第2峰の有無や強弱の相違が顕著に認められる。第7波第1峰と第2峰の有無や強弱も顕著な相違がある。同じEUに属する国家であっても、COVID-19に関するワクチン接種状況、患者隔離状況、外食許容状況、マスク着用状況などが異なっており、通勤・通学の制限や医療機関の受け入れ状況などの相違が影響して、流行の波の様相が異なっていたと考えられる。

第7波と第8波の流行において、各国間でかなりの相違が認められるようになってきているが、その背景には、第6波を起因したオミクロン変異株の

病原性(毒性)が弱いことが確認され、経済的な損失を補う施策も加わり、国民に対する行動規制が緩和され国内外の人の動きが活発になったことに伴い、欧州以外の地域で流行していた変異株や亜型株が移入されたと考えられる。ロシアに関しては、2022年1月の第6波来襲以後の状況が正確に把握されているか疑問であり、第7波や第8波に関する詳細な情報は得られていない。

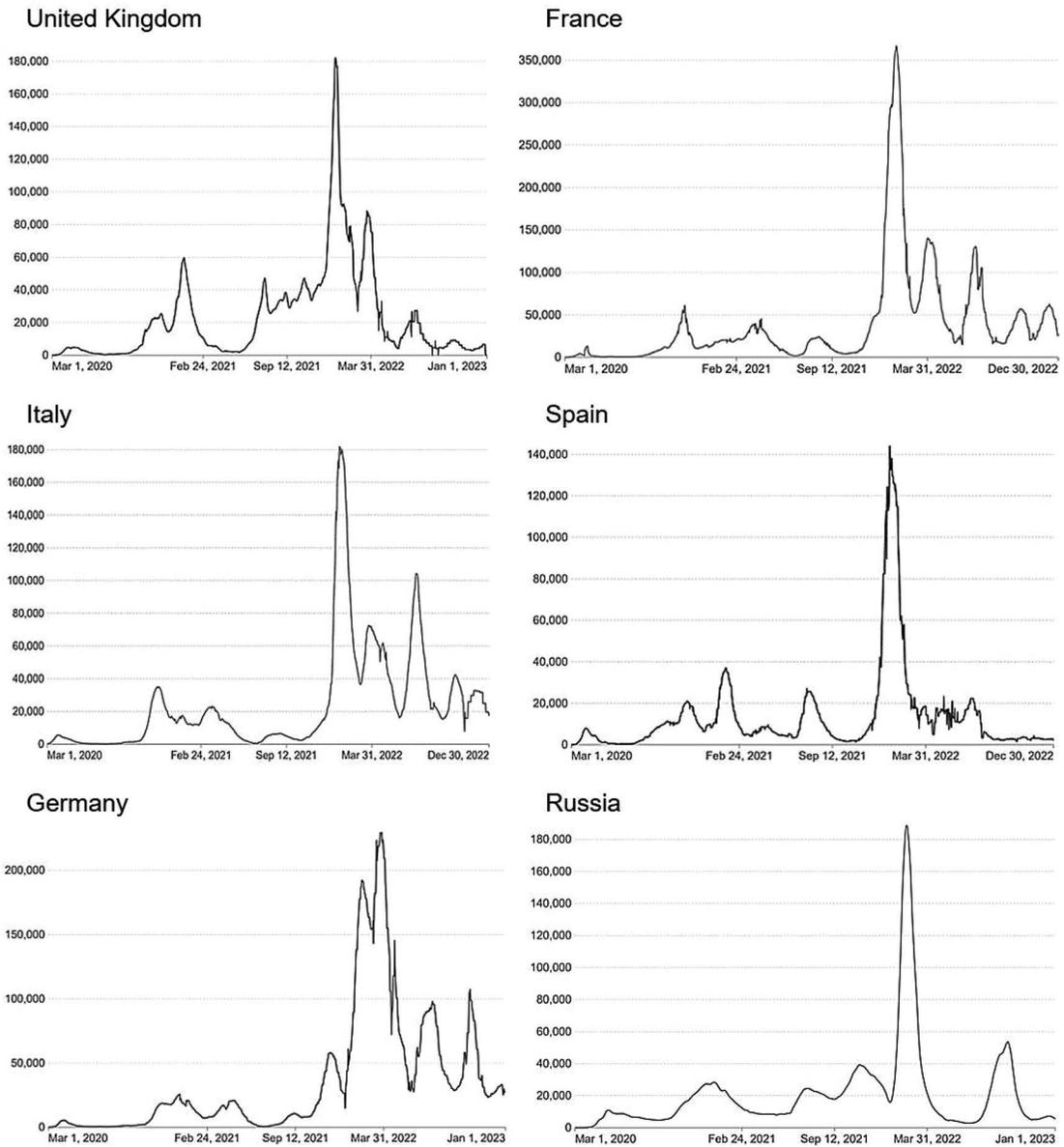
## iii) インドにおける感染者数と死亡者数の推移

インドは14億人の人口があり、広大な領土の北部中央のUttar Pradesh州、中部西側のMaharashtra州、南部東側のTamil Nadu州などの地域によってCOVID-19の流行の様相が大きく異なり、州によって対策も相違しているため、一概に解析することは不適切であるかも知れないが、本総説ではインド1国として取り扱い、新規感染者数と死亡者数の推移を図4に示す。

インドでは、世界のCOVID-19の第1波の影響は受けず、第2波から第3波第2峰に相当する2020年6月中旬から12月中旬の6か月間にわたり、9月中旬をピークとする緩やかな流行の波が記録された。その間の流行株は、上述したように他国と異なるB.1株の派生株(B.1.1.32, B.1.1.8, B.1.113など)とB.4株およびB.6株であったが、12月下旬になり英国由来のアルファ変異株や南アフリカ由来のベータ変異株が混在するようになった。しかしながら、10月初旬から2021年2月中旬にわたる世界の第3波の3峰性の流行は免れており沈静化していた。

2021年3月初旬よりカッパ変異株(B.1.617.1)による感染症例が増加し始め、4月中旬よりデルタ変異株(B.1.617.2)に置き換わり、感染者は急激に増加して5月6日に41万2千人の新規感染者のピークを記録し、以後急速に下降して6月下旬に沈静化して4万人台に落ち着いた。その後、デ

図3. 欧州5か国およびロシアにおける新規感染者数の推移（7日平均）



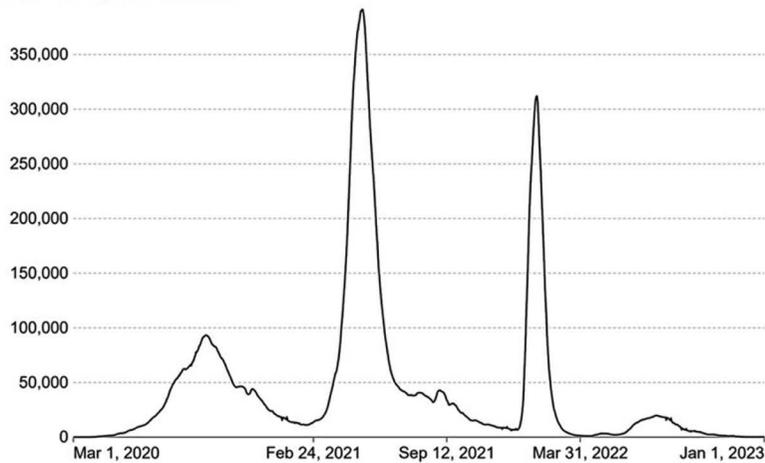
ルタ変異株が世界に拡散し、8月21日に世界的な第5波のピークを記録した時期のインドでは1日に3~4万人の新規感染者で落ち着いており、11月下旬には1万人以下となっていた。12月中旬から新規感染者が急激に増加したオミクロン変異株BA.1亜型株による世界の第6波第1峰において、インドは2022年1月21日のピーク時に33万8千

人の新規感染者を記録したが、その後の3月の第2峰では2千人以下となっており沈静化していた。第7波第1峰では7月20日に2万人の新規感染者を記録したが、10月初旬の第2峰では2,500人以下となっており、11月以後の第8波では500人以下の新規感染者数に落ち着いている。

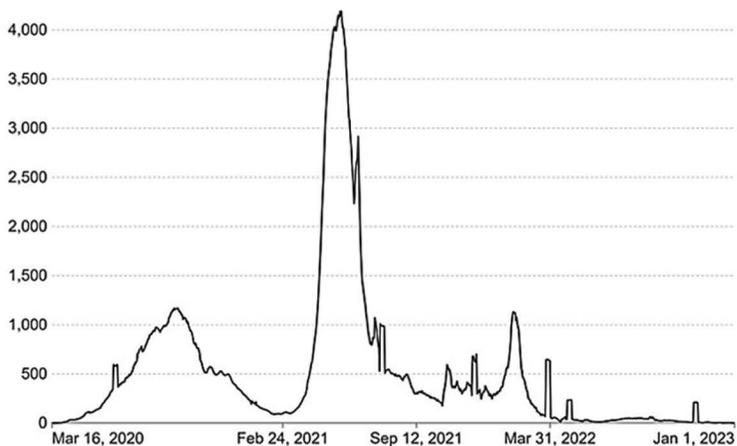
インドにおけるCOVID-19による死者数は新

図4. インドにおける新規感染者数と死亡者数の推移 (7日平均)

## Daily confirmed cases



## Daily confirmed deaths



規感染者数の推移と相関しているが、2020年9月15日の1,290人の死亡は新規感染者9万123人の1.4%であって世界の致死率2.4%に比して低率であった。インドが主であった第4波のピークであった2021年5月18日の4,529人の死亡は新規感染者26万7,334人の1.7%、第6波第1峰であった2022年2月1日の1,733人の死亡は新規感染者16万1,386人の1.1%と極めて低い致死率であった。

インドにおける新規感染者数と死亡者数の推移は、州政府による感染拡大阻止策の施行の有無な

どにより、北部中央で最多の人口が集中する Uttar Pradesh州と中部西側の工業地帯の Maharashtra州などでは大きく相違している。インドの特殊な事情については、著者らの本総説に続く総説<sup>32)</sup>において解析する。

著者らは、駐日インド大使の Mr. Sajay Kumar Verma と面談する機会があったが、インドが14億人の人口を抱えながら、2021年5月のデルタ変異株による大流行で大きな被害を受けた後は、2022年1月の世界的なオミクロン変異株による大流行の時点では米国のピーク時の新規感染者が約136

万人に達したのに比してインドでは約34万人であって、人口100万人当たりの新規感染者数は米国の4,004人に対してインドは238人となっており16分の1以下であるなど罹患率は低く、その後も1日の新規感染者数は2万人以下に抑えられている状況について説明を受けた。

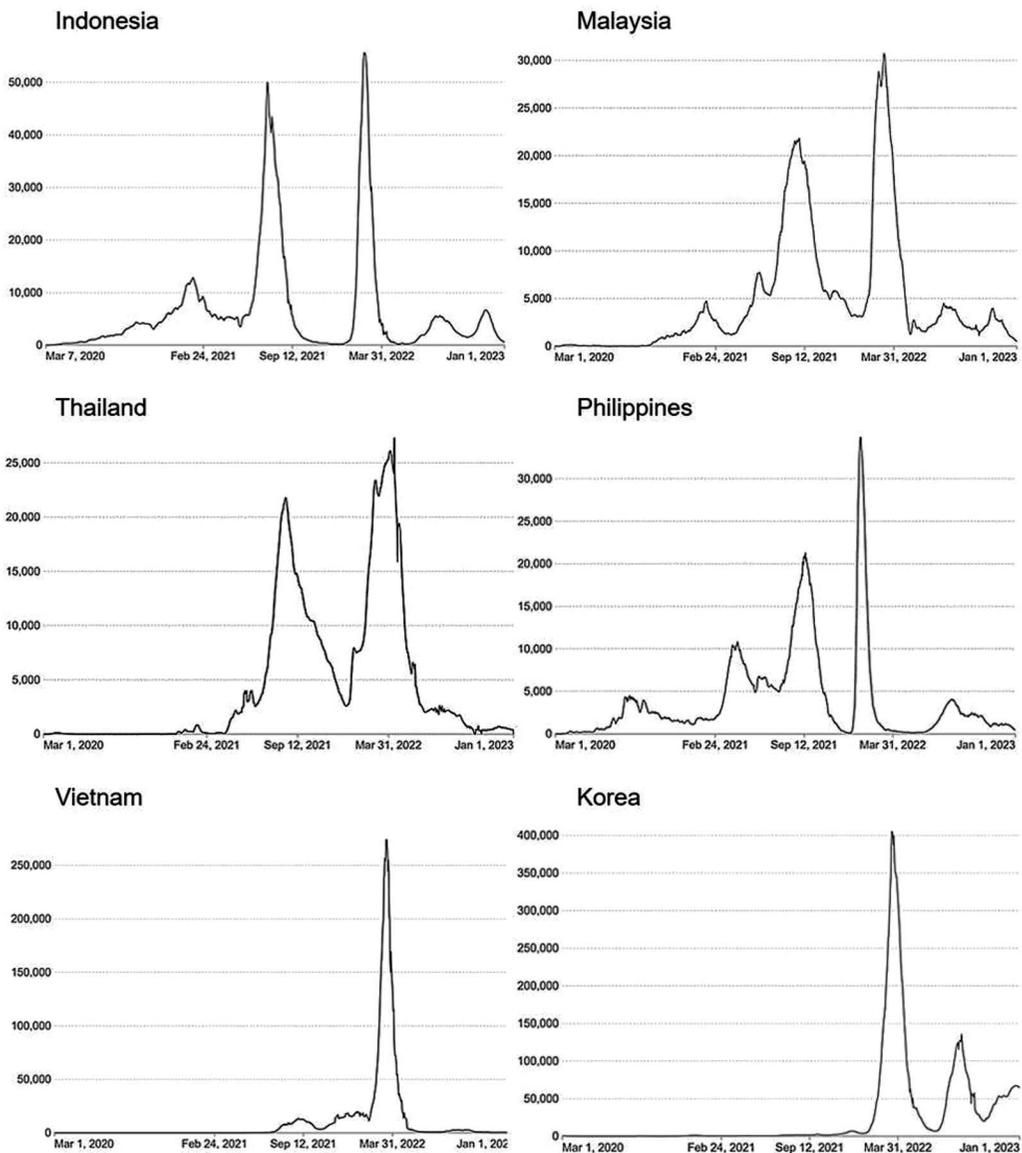
なお、インドにおいては、感染制御対策の緩和に伴い2023年3月以後の新規感染症例の増加が

認められており、1日に1,900人近くの感染が記録されているが、その流行株はオミクロン変異株XBB.1.16亜型株が90%以上を占めており、WHOは同亜型株を4月17日に注目すべき変異株(VOI)に指定<sup>33)</sup>した。

#### iv) アジア6カ国における感染者数の推移

インド以外のアジアの状況について、インドネ

図5. アジアの6カ国における新規感染者数の推移 (7日平均)



シア、マレーシア、タイ、フィリピン、ベトナムおよび韓国におけるCOVID-19新規感染者数の推移を図5に示す。ベトナムと韓国のグラフでは、縦軸の数値が1桁大きいことに留意する必要があるが、比較的近距离に位置している国の間で各波の流行の有無と来襲した時期が相違していることが認められる。これらのアジア各国の流行の波の相違は起炎ウイルスの推移と関連している。

インドネシアは世界4位の人口約2億8千万人を擁しているが、世界の第1波の影響は免れ、第2波の小流行の後に2021年2月1日に約1万3千人の新規感染者をピークとする第3波があった。その後、インドから約2か月遅れてデルタ変異株による第4波が来襲し、7月19日に約4万9千人のピークが認められた。世界の第5波の影響は免れ、オミクロン変異株BA.1亜型株による第6波のピークは、世界の第1峰より1か月遅れの2022年2月20日に約5万6千人の新規感染者が認められた。その後、BA.5亜型株による第7波のピークが8月10日に認められたが、新規感染者は約5,500人と少数であり、11月22日に6,645人のピークが認められた第8波はBA.5 (21%)とBQ.1 (24%)およびXBB (46%)の亜型株が混在して起因していた。

マレーシアは人口が約3,300万人であるが、世界の第1波と第2波の影響は免れ、第3波は2021年2月3日に約4,700人のピークがあり、第4波はアルファ変異株とベータ変異株に拠る約7,700人の小さなピークが6月4日に認められた。デルタ変異株に拠る第5波は8月30日に2万1,800人のピークを記録したが、第6波はオミクロン変異株BA.2亜型株に拠る3万500人のピークが2022年3月10日になって認められている。その後、BA.5亜型株による第7波が7月22日に4,300人のピークを示し、第8波は11月9日にBA.5 (26%)とBA.2.75 (26%)およびXBB (38%)の亜型株が混在して3,900人のピークを示していた。

タイは人口約7,200万人であり、COVID-19流

行はマレーシアと極めて類似する経緯を辿っているが、デルタ変異株による第5波は8月18日に約2万2千人のピークを示した。第6波は5峰に分かれた複雑な流行となっており、第1峰は2021年1月15日にBA.1亜型株による7,900人の小ピーク、第2峰は3月2日に2万3,400人、第3峰は4月5日に2万6,000人、第4峰は4月24日に1万9,131人、第5峰は5月25日に6,497人の何れもBA.2亜型株による新規感染者数のピークを示した。第7波は6月中旬から10月下旬までの3か月半にわたってBA.5亜型株による1日2,000人程度の緩いピークを示したが、第8波はBA.2.75亜型株により最大で1日700人程度の新規感染者が認められている。

フィリピンは人口約1億1,390万人であり、世界の第1波は免れたが、第2波は2020年7月20日～10月25日の3か月間にわたって最大で1日4,400人程度の緩やかなピークを示し、第3波は免れたが、デルタ変異株による第4波は2021年4月15日に1万800人の第1峰、6月10日に6,500人の第2峰が認められた。第5波もデルタ変異株が起因して9月12日に2万1千人のピークを示した。第6波は2022年1月17日にBA.2亜型株による3万4,800人の鋭いピークが認められ3月5日には1,000人以下に下降した。第7波は8月11日にBA.5亜型株による4,000人の第1峰、9月27日にBA.2 (48%)とBA.5 (47%)亜型株による2,300人の第2峰のピークが認められた後は、11月初旬から12月10日頃までBA.2 (37%)とXBB (50%)亜型株による1日1,000人程度の新規感染者数の緩いピークが続いていたが、それ以後は鎮静化している。

ベトナムと韓国は、世界の第1波～第4波までの影響は著しく少なかったが、ベトナムでは第5波と第6波、韓国では第6波と第7波および第8波の感染拡大が顕著である。ベトナムは人口約9,800万人であり、デルタ変異株による緩やかな第5波が2021年9月3日の1万3千人のピークを示し、

その後11月中旬から2022年2月初旬までデルタ変異株による1日の新規感染者1万~2万人が続く緩いピークの感染状況が継続していた。そのような状況の下、急遽、第6波の爆発的な感染拡大が起き、3月17日にBA.2 (89%) とBA.1 (8%) 亜型株による新規感染者27万3,400人のピークが認められた。その急峻なピークは、5月5日にBA.2亜型株による4,000人にまで沈静化した後は、世界の第7波の時期はBA.5亜型株による1日2,000人程度の新規感染者数に収まっており、その後はBA.2やBA.2.75亜型株が一定頻度出現しているが、第8波は認められていない。

韓国は人口約5,100万人であり、中国武漢市におけるCOVID-19の発生に対して早期に防疫体制を敷き、PCR検査の徹底と高いワクチン接種率により世界のパンデミックの第1波から第4波の影響を免れていたが、2021年7月中旬頃より1日1,000人以上の新規感染者が認められるようになった。遅れて来襲したデルタ変異株による第5波は12月16日に6,850人の小さなピークを記録した。第6波は2022年1月中旬に来襲して急速に拡散し、3月17日にBA.1 (43%) とBA.2 (56%) 亜型株の混在による40万5千人の急峻なピークを記録し、6月24日にBA.2による約7,000人の新規感染者数まで下降した。その直後にBA.5亜型株による第7波が来襲し8月22日に新規感染者13万5,300人のピークを示し、10月11日にBA.5 (91%) とBA.2.75 (4%) 亜型株による2万人まで下降した。その後、再び増加に転じて12月23日には、BA.5 (45%) とBA.2.75 (38%) およびBQ.1 (13%) 亜型株の混在による6万7,300人のピークを示した第8波が記録された。

図5に示したアジアの6カ国のうちの韓国以外の5カ国は、相互に近接しておりながら、そのCOVID-19流行の様相が著しく異なっている。COVID-19流行に対する拡散防止政策の相違や、医療体制の相違、ワクチン接種状況の相違などが

大きく影響していることが考えられるが、検疫体制の強化等の水際作戦による欧米やインドなどのCOVID-19流行国からの伝播の有無や程度の相違も要因の一つとして考えることができる。特に、ベトナムにおいては、アルファ変異株とデルタ変異株の流行は免れたが、オミクロン変異株の流行は他の国々に比して著しく多数の新規感染者が認められるという特異的な経緯があり、さらに、ベトナムでは第7波は来襲していないが、他の国々では第7波と第8波が来襲しているという相違が認められている。

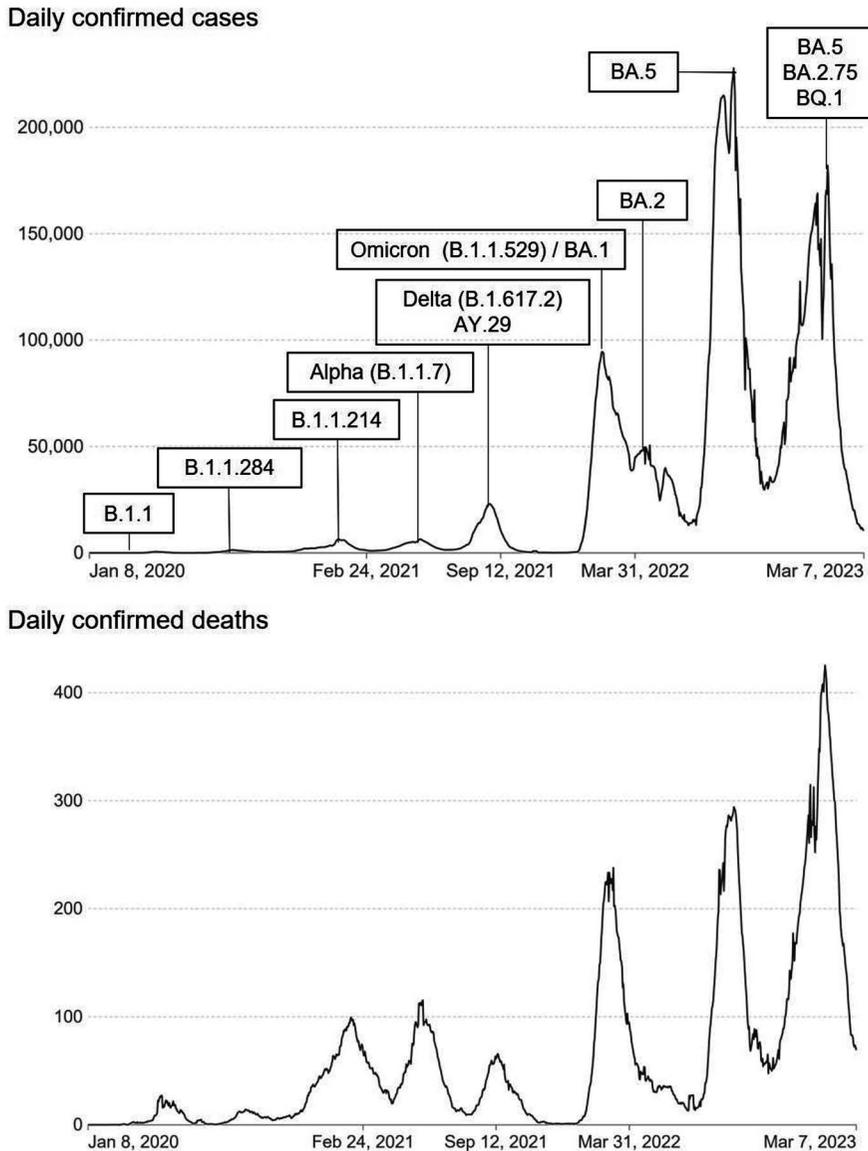
韓国は、世界に先駆けてPCRによるCOVID-19検査を徹底して疫学強化を図り、ワクチン接種率も世界の主導的な位置におり、さらにCOVID-19治療薬に関しては国家レベルでの確保と使用管理を行うことにより、アルファ変異株やデルタ変異株の拡散を制御していた。ところが、オミクロン変異株による流行は制御することが出来ず、1日に40万人を超える新規感染者を記録するような第6波の来襲があり、その後の第7波・第8波でも多数の新規感染者が記録されている。

#### v) 日本における感染者数と死亡者数の推移

日本におけるCOVID-19の新規感染者数と死亡者数の推移を図6に示す。それらの推移を世界の流行の波と比較解析すると、日本の感染対策が独自であったことを反映して、かなりの相違が認められる。世界の第3波第3峰のピーク日の2021年1月11日には日本国内でも主としてB.1.1.214変異株により約4,900人の新規感染者が認められ、48人の死亡者が記録されているが、インドにおけるデルタ変異株の爆発的な感染拡大を反映した世界の第4波のピーク日の4月28日には、日本国内では主としてアルファ変異株による約5,800人の新規感染者と51人の死亡者であり、小規模な流行の記録となっている。

日本国内の第5波は東京オリンピックとパリリ

図6. 日本における新規感染者数と死亡者数の推移 (7日平均)



ンピックの開催時期に重なり、デルタ変異株により1日に1万人を超える新規感染者が発生し、パラリンピック開会の4日前の8月20日に1日に約2万6千人の新規感染者のピークを記録したが、以後、急速に減少して10月初旬には沈静化した。この増加と減少の急峻なピークについて、日本のCOVID-19対策が功を奏したとの論評がなされたが、実際は起炎ウイルスが変異したことに因る感

染拡大の収束であった。この第5波はデルタ変異株のAY.29亜型株が主要な流行株であったが、同亜型株に至る突然変異の積み重ねの結果として、ウイルスの生存(増殖)に不利な変異を修復する酵素の遺伝子が損傷を受けたために、同亜型株にさらなる変異が起きると死滅することが解明された。すなわち、AY.29亜型株はウイルスが変異を重ねて進化して行く系統(lineage)の末端であっ

たと考えられている。

日本のCOVID-19対策が功を奏したとの論評が誤っていたことは、2022年1月初旬から始まるオミクロン変異株BA.1亜型株による急激な第6波の新規感染者数の増加により認識された。第6波第1峰のピーク日の2月3日には1日の新規感染者が10万4千人を超えており、3月22日には約2万人まで下降したが、再び上昇して4月13日にBA.2亜型株を主とする第2峰のピーク約5万7千人、5月11日には第3峰のピーク約4万6千人を記録した。その第1峰のピークに対応する死亡者のピークは2月22日の322人であるが、第2峰のピークに対応する死亡者のピークは4月26日の65人、第3峰のピークに対応する死亡者のピークは5月18日の50人であり、新規感染者数に対する死亡者数の比率が減少しており、COVID-19起炎ウイルスの毒性（病原性）が経時的に減衰していることが推測された。

第6波の鎮静化は、起因する亜型株の交代や複雑化（BA.2.12.1の混在など）により第2峰や第3峰が認められ緩徐であったが、6月20日には新規感染者が1万人を下回って流行は収束したと見なされた。ところが、7月初旬より再び急速な新規感染者の増加が認められ、8月10日に約25万人のピークを示した第1峰と8月19日に約26万人のピークを示した第2峰を記録する過去最大の第7波が来襲した。この第2峰のピーク時では、日本の新規感染者数が世界で一番多く、韓国は約13万人で二番目、米国が約7万8千人で三番目という状況となった。日本が世界で最多の罹患者を記録したことに驚かされたが、新規感染者が1日に25万人ということは、国民の0.2%が罹患するという非常事態であり、憂慮された。幸いなことに第7波を起炎したBA.5亜型株の感染力は著しく強くなってはいたが、その感染症状は主として咽喉頭の炎症に止まっており、第4波のアルファ変異株や第5波のデルタ変異株のように下気道の炎

症による呼吸困難などの重篤な症状を起こすことは稀であり、重症化する患者は少なかった。

日本におけるCOVID-19流行の第1波から第7波第2峰までのピーク時の新規感染者数とピーク時の死亡者数から各波での致死率を算出して表6に示す。それぞれの流行波を起因した主たる変異株・亜型株を参照すると、SARS-CoV-2の原株であった武漢株B.1による第1波では致死率が4.1%と著しく高率であり、アルファ変異株が88%を占めていた第4波でも3.0%と高率であったが、デルタ変異株が92%を占めていた第5波では致死率が10分の1の0.3%となっていた。以後、オミクロン変異株のBA.1亜型株が96%を占めていた第6波第1峰では0.3%の致死率であったが、BA.2亜型株が主となっていた第2峰・第3峰およびBA.5亜型株が主となっていた第7波第1峰・第2峰の致死率は0.1%であり著しく低率であった。しかしながら、新規感染者数が著しく増加している状況であるので、致死率は低くても1日当たりの死亡者数が300人を超えていることが懸念されていた。特に、それらの死亡者の死因が、呼吸器症状の悪化等のCOVID-19自体の重症化ではなく、患者が従来患っていた疾患の悪化による場合が多く、COVID-19罹患による全身的な体調不良であることが重要視されている。

第7波の流行は急速に収束し、10月10日には新規感染者数が約1万3千人まで低下した。ところが、10月下旬より再び新規感染者数が増加傾向を示し始め、11月中旬には1日に10万人を超える新規感染者数を記録して再び世界で最多となり、韓国が2位を占める状況となって、明らかな第8波来襲の様相が認められた。第8波の起炎ウイルスはBA.5が主ではあるが、BA.2.75やBQ.1が10%程度混在しており複雑な様相を示しているが、12月28日に約21万人の新規感染者数のピークを示した後に減少傾向を示している。

世界のCOVID-19の感染拡大に対する防止対策

表6. 日本におけるCOVID-19流行の波の推移

流行	期間 月/日/年 – 月/日/年	ピーク 月/日/年	ピーク時の 新規感染者数	ピーク時の 死亡者数 (ピーク日)	致死率*1 (%)	流行ウイルス 変異株・亜型株
第1波	3/23/20 – 5/13/20	4/11/20	701	29 (5/1/20)	4.1	武漢株 (B.1)
第2波	6/22/20 – 9/23/20	8/7/20	1,605	20 (8/28/20)	1.2	B.1.1.284
第3波	11/2/20 – 2/22/21	1/8/21	7,957	121 (2/10/21)	1.5	B.1.1.214
第4波	3/15/21 – 6/21/21	5/8/21	7,238	216 (5/18/21)	3.0	アルファ (88%)
第5波	7/5/21 – 10/18/21	8/20/21	25,992	89 (9/8/21)	0.3	アルファ/デルタ (8%/92%)
第6波 第1峰	1/4/22 – 3/22/22	2/3/22	104,442	322 (2/22/22)	0.3	BA.1/BA.2 (96%/2%)
第6波 第2峰	3/22/22 – 5/2/22	4/13/22	57,666	65 (4/26/22)	0.1	BA.1/BA.2 (26%/74%)
第6波 第3峰	5/2/22 – 6/20/22	5/11/22	46,398	50 (5/18/22)	0.1	BA.1/BA.2 (5%/94%)
第7波 第1峰	6/27/22 – 8/15/22	8/5/22	253,392	343 (8/23/22)	0.1	BA.2/BA.5 (3%/95%)
第7波 第2峰	8/15/22 – 10/11/22	8/29/22	326,090	350 (9/2/22)	0.1	BA.5 (98%)
第8波	10/17/22 – 2/28/23	12/27/22	281,599	503 (1/15/23)	0.2	BA.5/BA.2.75/BQ.1 (78%/9%/11%)

\*1 致死率：ピーク時の死亡者数/ピーク時の新規感染者数

は、医療体制や流行の様相の違いにより各国で相違しているが、日本では「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(略称「感染症法」)<sup>34)</sup>の規定する感染症の分類において、重篤度が高い「二類感染症」に相当する「新型インフルエンザ等感染症」<sup>35)</sup>として取り扱われてきた。その結果、表6に示すような当初の武漢株 (B.1変異株) による4.1%という高い致死率の状況における多岐にわたる対策と規制が、第7波流行株 (BA.5亜型株) による0.1%という低い致死率の状況においても継続して施行されており、過度な対策や規制による医療機関の疲弊や経済的な損失が問題視されている。

現在のCOVID-19は、「感染症法」における重篤

度が低い季節性インフルエンザ等と同等の「五類感染症」に相当する、一般的な感染症として取り扱うべき時期を迎えているとの論議<sup>36)</sup>がなされ、2023年5月8日からCOVID-19は感染症法上の「新型インフルエンザ等感染症」に該当しないものとして、五類感染症に位置づけることとされた。しかしながら、第8波は2022年10月半ばから2023年2月末まで1日の新規感染者が最多で28万人を超える大きなピークを示しており、3月末に至っても1日に5千人以上の新規感染者が発生しているCOVID-19は変異しやすく、軽視してはならない感染症であることを国民全体で認識しておかなければならない。

#### vi) 世界のCOVID-19動向調査の妨害

米国John Hopkins大学やWHOなどにより、世界のSARS-CoV-2各種変異株および亜型株の流行状況やCOVID-19罹患者の動向がリアルタイムで集計され、情報提供されており、各国政府は感染制御政策を決定する上での貴重な指標として活用してきた。しかしながら、COVID-19の起源国であり世界最多の人口を擁する中国が2022年12月7日に、それまでの“ゼロコロナ政策”を転換して、都市封鎖（ロックダウン）や移動制限などの厳しい封じ込め規制を解除した<sup>37)</sup> ため膨大な人流が生じた結果、1日に480万人の新規感染者と2万5千人の死亡者が発生<sup>38)</sup> したと推測されるほどの爆発的で深刻な感染拡大が起きていた。ところが、中国政府の公式の発表では新規感染者数は3,000~4,000人で死亡者は1~5人とされており、実態との乖離が著しい状態が続いていた。政府の感染制御政策の失態に対する批判を避ける目的で実態を隠蔽していると推測されていたのであるが、世界の感染状況と桁違いの感染実態を正確に公表していないため、他の国の感染実態を詳細に解析する意味が全く無くなってしまった。世界の大国を自負するのであれば、そのような重大事の隠蔽が世界の嘲笑的となり、信頼失墜の根源となることを知るべきであり、全てを正確に公表して世界との協調による感染制御を図る責任があることを知るべきである。

中国における桁違いの新規感染者数に対して、世界各国は中国からの渡航者の入国に対して当然のことながら検査を厳密化した。そのような措置に対して中国政府は非科学的であるという異議を呈しており、本末転倒と言わざるを得ない。世界の国々では、中国からの渡航者が自国内に持ち込むSARS-CoV-2変異株が如何なる亜型株であるかを的確に判定して、国内での拡散を防止する必要があり、厳密な検査が必須である。中国のCOVID-19対策に対して寛容な姿勢を保っていた

WHOも、中国政府からの実態と乖離した公表に対して過小評価を非難する声明<sup>39)</sup> を発出した。その声明に応じて、中国政府は12月7日以後の死亡者の合計数を38人から約6万人に変更<sup>40)</sup> したのである。如何なる理由があるにしても、非難声明を受けたことにより政府からの公式発表による死亡者数が1,600倍に膨れ上がることは科学的に許されることではない。

さらに、北京大学の研究者は12月7日の“ゼロコロナ政策”の中止以後に中国国民の64%がCOVID-19に感染したとの推計を発表したが、これは9億人の感染者数に相当する。本総説の表4に示すように、12月末までの全世界の累積感染者数は6億6,500万人であるので、その総数の約1.35倍の罹患者数を一挙に加えて論議しなければならなくなってしまった。そして、さらに理不尽なことに、中国疾病予防制御センター（CCDC）の担当者が、実際の罹患者は国民の80%に相当する11億人余であり、死亡者は1月の1週間に約1万2千人に上ると公表したのである。

CCDCの公式サイトで2023年1月25日に発表<sup>41)</sup> された内容では、PCR検査結果の陽性者のピークは前年の12月22日の1日当たり694万人であったものが、1月23日には1万5千人まで低下したとされていた。発熱外来受診者もピークの12月23日には1日当たり286万7千人であったが、1月23日には6万3千人まで減少し、入院患者も1月5日の162万5千人をピークとして、1月12日には24万8千人まで減少したとのことである。重症患者数は、1月5日の12万8千人から23日の3万6千人に減少し、入院患者で死亡した患者数は1月4日の1日当たり4,273人から1月23日の896人まで減少したことが報告された。また、同センターの発表では、中国における流行株はオミクロン変異株BA.5.2亜型株とBF.7亜型株であり、新たな変異株・亜型株は見出されていないとのことである。

一方、英国の健康データ研究機関の Airfinity が 1月17日に発表した推計<sup>38)</sup>では、中国のCOVID-19流行の波は既にピークを迎えているが、1日に480万人の新規感染者が発生しており、1日当たり死亡者は1月26日に最大の3万6千人に達すると推測されるとした。2022年12月1日以降に9,950万人が罹患して60万8千人が死亡したと推計している。上述のCCDCの公式発表との乖離が大きく、何れの信憑性が高いか論議が交わされているが、世界のパンデミックに関わる重要な数値であるので、正確な実態の把握と的確な公表が求められており、現在の段階では何れの数値も米国John Hopkins大学やWHOなどの集計に加えることが不可能である。

人類史上で最大のパンデミックであるとされるCOVID-19の正確な動向調査が、感染者数と死者数が世界で最も多くなると予想されている中国の実態の隠蔽により妨害されることとなり、それまでに慎重に集計されてきた貴重な感染症疫学資料が全く意味の無い記録の集積となってしまう、世界のCOVID-19の第8波流行の実態を論じることや将来の流行を予測することが不可能となってしまったのである。

## 2. COVID-19治療薬の動向

### 1) COVID-19治療薬の状況

米国、欧州および我が国においてCOVID-19の治療に供される医薬品の承認状況並びにWHOによる推奨の状況を表7に示す。米国は早い時期から新規感染者数も死者数も最も深刻であったため、保健福祉省 (U.S. Department of Health Human Service; HHS) が“公衆衛生上の緊急事態 (PHE) 宣言”を発出<sup>42)</sup>し、それに対応してFDAが管掌するEUA措置品目<sup>6)</sup>として早い時期から多数の治療薬が許可されてきた。わが国は、米国に追従してEUA品目の特例承認を行ってきた経緯が読

み取れるが、2022年11月にエンシトレビル (ensitrelvir) を独自に緊急承認した。欧州医薬品庁 (EMA)<sup>43)</sup>は、WHOやFDAとは異なる判断基準でCOVID-19治療薬を審査・承認しているように見受けられる。

### i) レムデシビル (remdesivir)

レムデシビルに関しては、WHOが2020年11月20日刊行のCOVID-19治療ガイドライン<sup>44)</sup>において、症状の重篤度に拘わらず、入院患者の治療に対して極めて限定した条件付きで使用を推奨するとした。その理由は、WHO自体が実施したSolidarity Trial<sup>45)</sup>と他の3件のRCTにおいてレムデシビルは致死率、人工呼吸器の必要性、臨床症状改善、その他の重要な臨床成果に関して推奨に値する証拠が得られなかったことを説明している。それに反して、米国FDAでは製造会社のGilead Science社からのデータ提供を受けて、同年10月22日に、それまでのEUA措置から正式なNDA承認取得品目へと取り扱いを変更した。この変更により、レムデシビルはCOVID-19が制圧されて米国の「EUA品目」の適用が終了した後も承認医薬品として製造販売と臨床使用が可能となっている。また、2022年1月21日には、適用対象が従来の重症な入院患者に加えて、入院していない軽症～中等症の成人患者および12歳以上で体重40kg以上の小児患者への投与が承認された。

欧州においては、2020年4月に治験薬の「人道的使用 (compassionate use)」として臨床使用が行われ、5月中旬には欧州医薬品庁 (EMA) が審査を終了して、6月25日に欧州共同体 (EC) に対して承認を勧告した。同勧告を受けて、ECでは酸素供給を必要とする成人および12歳以上の青少年のCOVID-19肺炎に対するレムデシビル治療を7月3日に仮承認した。同年11月20日にWHOがレムデシビルの使用への反対を表明したが、EMAとしての最新情報を公表して承認の妥当性を説明

表7. COVID-19治療に供する医薬品の承認／許可状況

医薬品名	米国FDA	厚生労働省	欧州EMA	WHO
ヒドロキシクロロキン	EUA (2020/3/28) 取消し(2020/6/16)	使用に反対	臨床試験以外推奨 せず(2020/4/1)	使用に反対 (2020/12/17)
レムデシビル	EUA (2020/5/1) NDA (2020/10/22)	特例承認(2020/5/7) 適応拡大(2022/3/18)	仮承認(2020/7/3) 承認(2022/8/8)	反対(2020/11/20) 条件付き推奨 (2022/4/22)
モルスビラビル	EUA (2021/12/23) 改訂(2022/10/27)	特例承認(2021/12/24)	審査中(2023/3/13)	条件付き推奨 (2022/3/3)
ニルマトレルビル/ リトナビル	EUA (2021/12/22) 改訂(2022/10/27)	特例承認(2022/2/10)	仮承認(2022/1/28) 承認(2022/7/6)	推奨(2022/4/22)
エンシトレルビル		緊急承認(2022/11/22)		
バムラニビマブ	EUA (2020/11/9) 取消し(2021/4/16)			
バムラニビマブ/ エトセビマブ	EUA (2021/2/9) 停止(2022/1/24)		申請取り下げ (2021/11/2)	
カシリビマブ/ イムデビマブ	EUA (2020/11/21) 停止(2022/1/24)	特例承認(2021/7/19) オミクロン株には不適	許可(2021/11/12) 通知(2022/12/9)	使用に反対 (2023/1/13)
ソトロビマブ	EUA (2021/5/26) 停止(2022/2/23)	特例承認(2021/9/27) オミクロン株には不適	承認(2021/12/17) 通知(2022/12/9)	使用に反対 (2023/1/13)
チキサゲビマブ/ シルガビマブ	EUA (2021/12/8) 停止(2023/1/26)	特例承認(2022/8/30) オミクロン株には不適	承認(2022/3/25) 通知(2022/12/9)	
ベブテロビマブ	EUA (2022/2/11) 停止(2022/11/30)			
レグダンビマブ			承認(2021/11/12) 通知(2022/12/9)	
トシリズマブ	EUA (2021/6/24) 承認(2022/12/21)	適応拡大(2022/1/21)	適応拡大承認 (2021/12/10)	推奨(2021/7/6)
サリルマブ		適応外使用		推奨(2021/7/6)
バリシチニブ	EUA (2020/11/19) 改訂(2021/7/28)	適応拡大(2021/4/23)	適応拡大申請取り下げ (2022/12/7)	推奨(2022/1/14)
デキサメタゾン*1	承認適応範囲内	承認適応範囲内	承認申請(2020/9/2)	推奨(2020/9/2)
ファビピラビル	臨床試験中	適応外使用 臨床試験中止		
イベルメクチン	臨床試験以外使用 禁止(2021/3/5)	適応外使用 臨床試験終了	臨床試験以外推奨 せず(2021/3/21)	臨床試験以外推奨 せず(2021/3/31)
アナキンラ	EUA (2022/11/8)		適応拡大(2021/12/20)	
フルボキサミン				臨床試験以外推奨 せず(2022/7/14)

\*1 WHOでは全身投与とコレステロイドとされている

EUA: 緊急時使用許可、NDA: 新薬承認申請

した。その後、2021年8月より限定的である承認内容の見直しが行われ、2022年1月には酸素供給を必要としない重症COVID-19に対する適応拡大が検討され始め、8月8日に酸素供給必要性の

有無を問わず、成人および体重40kg以上の小児に対する使用が正式に承認された。なお、WHOでは2022年4月22日のガイドライン改訂において、レムデシビルの使用を“反対”から“条件付

き推奨”に変更した。

日本国内では2020年5月7日に特例承認され、酸素投与を必要とする中等症以上の患者への投与が行われていたが、2021年1月7日に酸素投与を必要としない中等症患者への投与も認められた。世界的に供給量の制限があり厚生労働省が買い上げて医療機関への配分を行っていたが、同年8月12日には保険適用とされて、10月18日から一般流通が行われている。SARS-CoV-2による肺炎を有する成人および体重40kg以上の小児には初日は200mg、2日以後は100mg、体重3.5kg以上40kg未満の小児には、初日は5mg/kg、2日目以後は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。なお、総投与期間は10日までとされている。レムデシビルは、2021年8月5日に薬価収載されたが、100mg含有の1瓶に63,342円の薬価が付されており、通常の治療は5日間とされているので1症例に総量600mg投与されることとなり、その薬剤費は約38万円となる。

## ii) モルヌピラビル (molnupiravir)

米国Merck社が開発したモルヌピラビル<sup>46)</sup>は、SARS-CoV-2のRNAポリメラーゼを阻害するヌクレオシドの $\beta$ -D-N4-hydroxycytidineに経口吸収性を与えたプロドラッグの抗COVID-19薬であり、2021年10月11日に米国FDAにEUA申請が提出された。同申請は、COVID-19の確定診断を受けた発症後5日以内の、軽度から中等度の入院していない成人外来患者を対象に実施された国際共同第3相試験(NCT04575597)の中間解析結果に基づくものであり、当初の1,550例を対象とする計画の中間解析(775例対象)を8月5日に行い、モルヌピラビル投与群はプラセボ投与群に比較して、入院や死亡のリスクを約50%低下させたと発表した。日本の3施設を含む15か国78施設で実施された同試験の中間解析では、主要評価項目の29日後の入院+死亡の発生率は、プラセボ群で

14.1% (53例/377例)であったのに対し、モルヌピラビル群では7.3% (28例/385例)と有意( $p = 0.0012$ )に低率であったとされており、有害事象はプラセボ群で40%、モルヌピラビル群では35%に認められたとされている。

この結果を踏まえて、独立データモニタリング委員会が試験の早期中止を勧告したことにより、Merck社はこの段階でEUA申請を行ったと公表されている。ところが、11月30日にFDAの審議会に提出された同試験の最終成績では、中間解析で50%とされていた主要評価項目の有効率が30%まで低下していた。この成績により、当初の“game-changer”という期待は外れてしまい、審議会におけるEUA特例措置の採決では賛否が13対10という僅差での許可となり、そのEUA許可日はPfizer社から遅れて申請されていたニルマトレルビル/リトナビル配合剤の許可の1日後の12月23日とされた。米国立衛生研究所(NIH)は、2022年2月24日に改定したCOVID-19治療ガイドライン<sup>47)</sup>の中で、本薬はオミクロン変異株に対しても有効性が期待できるとしながらも、有効性が低いことを勘案して、他の治療法が適応できない場合に限りて使用することを勧告している。

米国におけるモルヌピラビルのEUA特例許可措置に関しては、永年にわたって築き上げられてきた世界の新規医薬品承認審査体制を崩壊させた事例として、厳しい批判がなされている。同薬のEUA申請は2021年10月11日であったが、その申請に使用された臨床試験の中間解析が行われた8月5日の2か月前の6月9日付の米国保健福祉省(HHS)の報道発表<sup>48)</sup>では、同薬に対してFDAがEUAまたは通常の承認を与えた場合には、HHSが国家予算により同薬170万症例分を12億ドル(同日の為替レートで1,314億円に相当)で購入することを先行予約したとのことであった。この報道発表は、同薬の承認審査を行うFDAの上部官庁であるHHSが審査実施以前に発表することに

より、FDAによる公正な審査に対して強い圧力を掛けることとなり、審査上のバイアスを誘発するものであるという批判が巻き起こった。科学的でなければならない医薬品承認審査が、政治目的のために根底から覆されてしまった事例である。

モルヌピラビルは、日本を始めとしてインド、タイ、フィリピンなどアジアの10か国および南アフリカなど世界の30か国で承認または使用許可を得ていると発表されているが、世界各国の対応が異なっており興味深い。欧州のEMAでは、2021年10月25日からモルヌピラビルに関する情報を収集し、11月19日に未承認の医薬品としてEU域内で使用される場合の注意事項を発売しており、11月23日に承認申請を受けている。12月14日に新たなデータを受領して審査を行っており、2023年3月13日現在で未承認である。その一方で、英国では、2021年11月4日に規制当局が迅速許可したと伝えられたが、12月24日のReuters電によると、フランス政府はモルヌピラビルを先行予約していたが、その臨床効果が当初の報告より低いことが判明したことに因り、先行予約を取り消して購入をキャンセルしたとのことである。

日本では2021年11月12日に、岸田首相が合計160万症例分を約1,370億円で先行予約したことを発表、1症例分の価格は約8万5千円となった。12月24日の審議会での特例承認を目指しており、12月27日からの臨床使用を予測して既に輸入済ということであったが、審議会では予定通り承認され、厚生労働省は即日特例承認したことを発表した。承認審査が行われている最中に製剤輸入が行われているなど、全てが異例の措置であり、日本においても従来の新規医薬品の承認審査の原則やルールは全て反故にされた事例となった。国家が非常事態宣言を发出するようなパンデミックへの対応であり、国民の命を守るための国家危機管理の上では、従来の原則やルールは遵守する必要が無いとの判断がなされたと考えられる。

承認されたモルヌピラビル200mgカプセル剤は、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、同剤の投与が必要と考えられる18歳以上の患者に、1回4カプセルを1日2回、5日間経口投与することとされている。妊婦及び18歳以下の小児には使用できない。日本国内ではMSD株式会社が製造販売元であり、杏林製薬株式会社がプロモーション提携会社となっているが、COVID-19が感染症法上の二類感染症に指定されていて、その治療費用は全額が国庫負担となっており、モルヌピラビル（商品名「ラゲブリオカプセル200mg」）は厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部より配布されることとされたが、2022年1月15日の時点で、全国約1万3千の医療機関と1万2千の薬局が配布先として登録された。

厚生労働省の公表資料<sup>49)</sup>によると2021年12月27日の臨床投与開始の時点から2022年9月15日までに政府確保分のモルヌピラビルが投与された症例数は61万9,621例に達していた。同カプセルは2022年8月18日に薬価基準に収載され、9月16日以後は一般流通品が医療機関および薬局に納入可能となったことから、登録センターを通じて行われていた国庫購入分の配分は終了となった。薬価基準に収載された薬価は1カプセルが2,357.8円と定められたので、成人用量（1回800mg1日2回）の1日薬価は18,862.4円、5日間治療の薬剤費は94,312円となっている。9月16日以後の同カプセルの一般流通による投与症例数は公表されていない。なお、残存している国庫購入分その他機関への譲渡や廃棄は認められていない。

韓国は、2021年12月27日にモルヌピラビルを24万2千人分の先行予約したことを公表している。モルヌピラビルの承認に関しては11月10日から審査を行っていたが、オミクロン変異株症例の激増という非常事態に対応するため、2022年3月23日にEUAが発出された。オーストラリアは

30万症例分、ニュージーランドは6万症例分を購入したと伝えられている。何れの国でも通常の承認制度を逸脱し、自国の規制当局による有効性と安全性の評価を待たずに政治的な判断により、他国よりも先に自国分を確保するための先行予約を行っており、既存の医薬品承認制度は破綻している状況である。フィリピンでは、2021年12月22日にモルヌピラビルの最初のEUAがFaberco Life Sciences社に対して発出され、その後、2022年1月14日、24日、28日にそれぞれ1社ずつ、1月31日には2社に対してEUAが発出された。

Merck社は、2021年10月に、世界の低～中所得国へのモルヌピラビルの供給を加速する目的で、後発品の製造を希望する製薬企業が現地の規制当局の緊急承認を得た場合には非独占的な特許使用契約を結ぶことを公表している。同社はインドのCOVID-19パンデミックの熾烈さに鑑みて、インド国内の製薬企業がモルヌピラビルを製造することを許しており、その取り扱いをMedicines Patent Pool (MPP) に一任した。Merck社はMPPを通じてインド国内のCipa Limited, Dr. Reddy's Laboratory, Emcure Pharmaceuticals, Hetero Healthcare LabsおよびSun Pharmaceutical Industriesの5社と契約を結んでいた。そして、インド国内では同年5月～6月に国産のモルヌピラビルを用いてCOVID-19に対する第3相臨床試験（対象患者1,200名規模）が3件開始されたが、いずれも対照群はイベルメクチン12mgを5日間連続して投与する治療法であり、インドにおいてはイベルメクチンがCOVID-19の標準治療法とされていることが確認された。

インド国内では、同年12月にモルヌピラビルがEUA承認されているが、国内は複雑な状況となっている。例えば、New Delhiに所在のBiophore India社は2022年1月22日にMPPより製造用原薬 (API) の製造に関してライセンスを得ており、インド国内のみならず他国に対してもAPIの供給を行うことを公表した。現在のインド国内では

Merck社と契約した5社以外のOptimus Pharma, Zenith, Natco Pharma, Azista Industries など10社以上がモルヌピラビルカプセルを製造しており、500製品以上が数十社の医薬品会社より販売されている。200mgカプセルの1箱40カプセル入りの価格が2,400ルピー（約3,800円）で販売されており、処方箋なしでも購入し服用することが可能となっている。日本における1症例分（200mgカプセルを40カプセル）は上述のように約9万4千円であり、インドでの価格の約25倍である。

一方、インドにおけるCOVID-19治療のガイドラインを作成しているICMRのNational Task Force for COVID-19は、モルヌピラビルの安全性の懸念からガイドラインに含めることに反対する声明2022年を1月13日に発出しており、同ガイドライン<sup>50)</sup>はインド全国に影響を及ぼしているため、モルヌピラビルはインドでは使用されなくなる可能性が高くなっていった。ところが、事情は変わり、同年2月16日付のCovid Guidelines Indiaにおいて「リスク因子の無い軽症～中等症のCOVID-19患者に対するモルヌピラビルの使用には強く反対する。モルヌピラビルは、重症化するようリスク因子（特に肥満）を有していて、ワクチン未接種で在宅の軽症～中等症のCOVID-19患者に対してのみ、選択肢の一つとして条件付きで使用を推奨する」との推奨が公表された。

Merck社からの2022年2月3日の公表によると、短時日の中に米国政府への310万症例分（HHSは2021年11月9日に140万症例分を10億ドルで追加予約した）を含めて、世界の25か国以上に400万症例分以上のモルヌピラビルを出荷する予定であるとしていた。また、Merck社は2022年の前半に世界の低～中所得国100か国に対してUNICEFを通じて300万症例分を供給することとしており、2022年末までにモルヌピラビル3千万症例分を製造する予定であることを公表していた。

WHOでは2022年3月3日に発出したCOVID-19

治療薬ガイドライン改訂版<sup>51)</sup>においてモルヌピラビルの章を設け、重症ではないCOVID-19患者(妊婦、授乳中の婦人と小児を除く)で入院するリスクが著しく高い場合に限り治療に用いるように示唆すると記述している。また、同月14日に、低・中所得国においてモルヌピラビルの軽症～中等症COVID-19治療における安全性の調査研究を行うことを公表した。

### iii) ニルマトレルビル／リトナビル併用 (nirmatrelvir/ritonavir)

ニルマトレルビル [nirmatrelvir, 治験コード：PF-07321332 (Pfizer社)]<sup>52)</sup>は、SARS-CoV-2のゲノムRNAから翻訳されて形成された前駆体ポリタンパク質の、グルタミン残基の後ろを切断して複数の機能するタンパク質を生成する、メインプロテアーゼと呼ばれる3CLプロテアーゼを阻害する、フッ素を含むペプチド類似化合物である。機能するタンパク質が生成されないために、SARS-CoV-2の複製が抑制される。ニルマトレルビルが体内でCYP3Aにより分解されることを阻止する目的で、既存の抗HIV薬に配合されているリトナビル (ritonavir) を同時に服用する。

同薬の効能・効果はSARS-CoV-2感染症とされており、用法・用量は重症化リスク因子を有する等、同薬の投与が必要と考えられる成人および12歳以上かつ体重40kg以上の小児に対して、ニルマトレルビル300mgおよびリトナビル100mgを同時に1日2回、5日間経口投与することとされている。患者用の製剤としてニルマトレルビル2錠とリトナビル1錠を1組とした「パキロビッドパック®：Paxlovid」が提供されている。

米国においては、2021年7月13日から実施された第3相試験 (NCT04960202) の中間解析 (目標2,246例中の1,379例) で発症3日以内の軽症～中等症の患者の入院または死亡を89%軽減 (P<0.0001) させたという結果が11月5日に発表され

た。その結果に基づいて、11月17日にFDAに対してEUA申請がなされ、先に申請が出されていたモルヌピラビルよりも1日早く、12月22日にFDAはEUA許可を発出<sup>53)</sup>した。NIHは、12月30日改定のガイドライン<sup>54)</sup>の中で、本併用薬がオミクロン変異株による症例にも有効性が期待できることを述べると共に、CYP3Aを阻害するリトナビルは多種多様な医薬品との相互作用に留意する必要があることを強く勧告している。なお、米国Biden政権は本併用薬に関してもモルヌピラビルと同様に、Paxlovidの1,000万症例分を53億ドル(当日の為替レートで換算すると6,000億円)で購入することをEUA申請の翌日の11月18日に発表した。

欧州EMAは2022年1月10日に条件付きの販売許可申請 (AMA) を受け取り、1月27日にECに対して販売許可を勧告し、1月28日にEU全域に有効な販売許可が発出された。英国医薬品局は2022年1月1日にPaxlovid (パクスロビッド) の使用を承認し、備蓄が開始されていると伝えられている。オーストラリアからは、50万症例分の予備注文がなされているとのことであった。韓国では、Paxlovidを36万2千人分先行予約したことを2021年12月27日に発表した。批判を恐れて、急遽5日間の審査の末に、同日に食品医薬品安全省が緊急承認を発出した。このように、世界各国でPaxlovidの確保が政権の重要課題となっており、日本においても岸田首相が200万症例分を国庫購入分として先行予約したことを緊急報告するなど確保に懸命であったが、2022年1月14日に特例承認申請が提出され、2月10日に「ニルマトレルビル／リトナビル (販売名：パキロビッド®パック)」がCOVID-19治療薬として特例承認された。

国庫購入分については、2月28日から全国の医療機関への配分が開始され、4月22日以後は厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部より登録センターを通じて医療機関および薬局へ配

分され、院内および院外処方により入院患者や宿泊・在宅療養中の患者の治療に供されることとなり、投与後に定期的なフォローアップが行われることとされた。特に、本剤は併用禁忌および併用注意する薬剤が多数あることから、処方時には患者ごとに服用中の全ての薬剤を確認する必要がある。厚生労働省の公表資料<sup>49)</sup>によると2022年2月10日の特例承認以後2023年3月15日までに本剤が投与された症例数は10万1,464例に達しており、3月20日付の事務連絡<sup>55)</sup>において本剤は薬価収載されたことにより3月22日より一般流通が開始されることに伴い、政府確保分(国購入品)の医療機関および薬局への配分は行われないことが通知された。

ニルマトレルビルは、ペプチドミメティックスによる創薬研究の成果であり、SARS-CoV-2が感染後の細胞内で産生するポリプロテイン前駆物質から複数の活性型タンパク質を切り出す3CLプロテアーゼ(3CL<sup>PRO</sup>)の阻害薬である。その創薬研究の端緒は2003年のSARS-CoVの3CL<sup>PRO</sup>の構造解析研究<sup>56)</sup>に遡ることができるが、既にCOVID-19を起因するSARS-CoV-2の3CL<sup>PRO</sup>が結晶化されており、活性中心となるシステイン残基に既存のGC373およびプロドラッグのGC376が不可逆的に結合して阻害活性<sup>57)</sup>を示すことが示されていた。ニルマトレルビルは、GC373が3CL<sup>PRO</sup>のシステイン残基と共有結合するアルデヒド基をニトリル基に置換した類似化合物であり、優れた阻害活性を示す。ニルマトレルビルは経口投与後に生体内でCYP3A4による代謝を受けるが、同時に服用するリトナビルによりニルマトレルビルの代謝は阻害され、ニルマトレルビルは血漿中に活性型で存在することが確認されている。なお、リトナビルには抗SARS-CoV-2活性は認められないが、CYP3A4の阻害するために各種の医薬品の血中濃度が上昇する恐れがあり、併用禁忌や併用注意とされている数十品目の医薬品があるので、基礎疾

患を有している患者への投与に際しては、対象患者が日常服用している医薬品の服用を中止するなどの対応が必要である。

#### iv) エンシトレルビル (ensitrelvir)

塩野義製薬は、北海道大学人畜共通感染症国際研究所と共同開発した3CLプロテアーゼ阻害薬S-217622の第1相臨床試験<sup>58)</sup>を2021年7月22日に開始し、9月27日に第2/3相試験<sup>59)</sup>を開始した。軽症患者または無症状感染者を対象として、1日1回、5日間の経口投与による有効性と安全性についてプラセボを対照として検討する試験である。なお、S-217622のオミクロン変異株に対する抗ウイルス活性の検討を12月8日から進めており、その結果が12月20日に発表されたが、既存の変異株と同様に優れた活性が確認されたことであった。

塩野義製薬は2022年2月7日に、実施中のS-217622の第2/3相臨床試験のうち、Phase 2a part(目標症例69例)の解析が終了したことを報告<sup>60)</sup>した。S-217622はCYP3A4の阻害活性があるので、同じ3CLプロテアーゼ阻害薬であるニルマトレルビルとは異なり、CYP3A4を阻害するリトナビルと配合する必要はなく、単一の医薬品として経口投与されている。抗ウイルス効果は、同薬の投与により、プラセボと比較して速やかにウイルス力価およびウイルスRNA量を減少させたことにより、有意に優れる抗ウイルス作用が証明されることが説明された。3回投与後(4日目)には、ウイルス価がプラセボ群と比較して60~80%減少した。臨床症状に及ぼす影響としては、同薬投与によりCOVID-19に特徴的な臨床症状の改善傾向が確認され、同薬投与後に入院あるいは入院に準ずる療養が必要となる重症化患者の発生は認められなかったことが報告された。安全性については、同薬による高度、重篤ならびに治験中止の原因となるような有害事象は認められていない。

塩野義製薬は、2月25日に厚生労働省にS-217622の国内における製造販売承認申請<sup>61)</sup>を行った。申請に際して、同社では「条件付き早期承認制度」の適応を希望していたが、5月20日に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）」<sup>62)</sup>が改正され、新たに「緊急承認制度」が創設されたことに伴い、同制度による緊急の承認を求めた。同薬にはエンシトレルビル（ensitrelvir）の一般名が付され、そのフマル酸塩の錠剤「ゾコーバ錠125mg」について6月22日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における審議を経て、薬事分科会と医薬品第二部会による7月20日の合同開催会議において承認の可否が審議された。ところが、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による審査では、同薬投与によりウイルス量が減少する傾向が認められているが、申請効能・効果に対する有効性が推定されるとは判断できないとの結論であり、同部会で有効性の推定をするのは不十分と結論付けられて、同薬は「審議継続」とされた。

この合同開催会議における審議においては、「緊急承認制度」の創設にも拘わらず、同薬の承認の可否について従来の審議方針に基づいて従来の審議会委員による審議が行われた結果、本来の抗ウイルス薬に求められるウイルス量の減少は認められていながら、従来の臨床評価方法による効能・効果に対する有効性が推定されないと理由で承認されなかった。そのような状況に関して、「緊急承認制度」の創設の意味が反映されていないとの論議がなされたが、日本感染症学会と日本化学療法学会では、国内におけるCOVID-19第7波の厳しい感染状況の下に、医療体制の整備や新規抗ウイルス薬の緊急承認に関する両学会理事長名による提言<sup>63)</sup>を、9月2日に厚生労働大臣宛に提出し、軽症例に対して使用可能な経口薬の緊急承認を促した。

審議継続とされたエンシトレルビルは、臨床試

験第3相における有効性の主要評価項目を(1)倦怠感または疲労感、(2)熱っぽさまたは発熱、(3)鼻水または鼻づまり、(4)のどの痛み、(5)咳の5症状が快復するまでの時間とした。その試験の速報結果は、プラセボ群が192.2時間であったのに対して、同薬投与群では167.9時間であり、時間の短縮効果が認められた。審査を行ったPMDAでは、有効性を有すると推定するに足る情報が得られたと結論付けて、11月22日に開催された薬事・食品衛生審議会薬事分科会と医薬品第二部会の合同部会に上程し、審議の結果同薬剤の緊急承認<sup>64)</sup>が認められた。

エンシトレルビルは、軽症患者が使える初めての経口治療薬であり、重症化リスクの無い患者も服用が可能である。日本政府は塩野義製薬と、同薬が承認された場合には100万人分を購入する契約を結んでいた。同薬の緊急承認に伴い、厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部では、同省が所有権を有する同薬剤の医療機関および薬局への配分について通知<sup>65)</sup>を发出し、院内処方と院外処方の何れについて、同省が委託して開設する「ゾコーバ登録センター」に登録された“パキロビッドの処方実績”がある医療機関および薬局に対してのみ配布することとした。厚生労働大臣は12月13日の閣議後に、同薬100万人分を追加購入する契約を締結したことを公表しており、国内では200万人分の備蓄が整ったとされている。厚生労働省の公表資料<sup>49)</sup>によると、同薬は承認後から2023年3月15日の時点までに、全国の3,459病院と9,159薬局を通じて3万7,198症例に投与されている。なお、塩野義製薬のプレスリリース<sup>66)</sup>によると、同薬は3月15日に薬価基準に収載され、3月31日から一般流通が開始されたが、薬価は125mg錠が1錠7,407.4円とされており、1日目は3錠、2日目から5日目までは1錠を服用するので、1症例分の薬価は5万1,851.8円となる。ただし、その薬剤費は当分の間は国庫負担

となるので、個人負担は生じないこととされている。

一方、塩野義製薬はS-217622の国際開発に着手しており、米国NIHが進めるACTIV-2dプログラムに組み入れた(SCORPIO-HR試験)ことを公表<sup>67)</sup>した。日本で行われた第2/3相試験の成績に基づき、米国FDAにより同試験実施が了承されたことを報じているが、同試験はSARS-CoV-2陽性者で重症化するリスク因子を1つ以上有する患者に発症から5日以内に投与を開始して、5日間の投与により重症化を防ぐ効果を評価することとされている。欧州、北米、南米、アフリカ、アジアより約1,700人の患者登録を予定しており、無作為化二重盲検比較試験でS-217622投与群とプラセボ対照群に2:1の比率で割り付けられることとされている。また、COVID-19患者の同居家族を対象とする発症予防効果試験にも着手しており、2023年9月までに日米で2千名程度の症例を集める予定であることが公表されている。

#### v) モノクローナル抗体医薬品等

COVID-19の治療法として、起因ウイルスSARS-CoV-2の表面に存在するスパイクタンパク質に特異的に結合する中和抗体により、ウイルス粒子の宿主細胞への侵入を阻止する方法が開発された。既に確立している抗体医薬製造法により、複数の製薬企業においてモノクローナル抗体が産生され臨床試験が行われた。

米国FDAが最初に許可した米国Eli Lilly社のバムラニビマブ(bamlanivimab)は、2020年7月17日より行われた第2/3相試験(NCT04427501)における、同薬単体とエトセビマブ(etesevimab)との併用<sup>68)</sup>の2つの試験群とプラセボ対照群の3群比較試験の中間解析の成績を用いて10月6日にEUA申請が提出され、11月9日に特例措置が許可された。ところが、上述したように米国内では多種の変異株がCOVID-19を起因しており、バ

ムラニビマブ単一成分のみでは対応ができなくなり、FDAは2021年2月9日にバムラニビマブとエトセビマブの併用投与療法にEUA許可を発出した。なお、バムラニビマブ単剤のEUAは4月16日に取り消されている。併用療法は、成人および体重40kg以上の小児にバムラニビマブ700mgとエトセビマブ1,400mgを同時に点滴静注することとされており、ウイルスに曝露後の発症予防にも使用することができるとされていた。しかしながら、NIHは12月23日に改定のガイドライン<sup>69)</sup>において、オミクロン変異株はスパイクタンパク質が変異しており、この併用療法の効果が期待できないとの理由で使用に反対する勧告を発出したため、FDAは2022年1月24日にEUAを停止した。

EMAでは、2021年3月より、酸素供給を必要としない高リスクのCOVID-19患者の重症化予防の目的でバムラニビマブとエトセビマブの併用投与療法を応用することを審査していたが、品質上の問題と上市後の市場規模の問題から、Eli Lilly社は同年11月2日に欧州での開発を断念し、申請を取り下げた。

第二のモノクローナル抗体は米国Regeneron社が開発したカシリビマブ/イムデビマブ(casirivimab/imdevimab)<sup>70)</sup>であり、2020年6月11日に臨床試験が開始され、中間解析の成績を用いてFDAに対して10月8日にEUAの申請が行なわれ、11月21日に許可された。欧州では、2021年2月1日に販売許可申請が提出されてEMAでの審査が開始され、11月11日にECに対して許可勧告が発出されて11月12日に販売許可された。

日本では抗体カクテル療法と呼ばれて、2021年3月から日本人成人における安全性・忍容性と薬物動態を評価する試験が行われ、6月29日に特例承認の申請がなされた。7月19日に特例承認され、成人および12歳以上で体重40kg以上の小児の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(軽症から中等症の)

患者に、それぞれ600mgを併用により単回点滴静注することとされている。特例承認後、本剤は中外製薬から厚生労働省に提供され、厚生労働省に帰属のもと、「ロナプリーブ登録センター」を通じて全国の対象医療機関に配分され、投与対象となる患者への治療に使用された。さらに、国内における感染拡大に対応するために医療提供体制の拡充が求められるなか、2021年10月11日には海外で実施されたCOV-2069試験及びCOV-20145試験の結果を基に、「SARS CoV-2による感染症の発症抑制」と「単回皮下注射」の医薬品製造販売承認申請が行われ、11月に新たな「効能又は効果」・「用法及び用量」が特例承認された。

しかしながら、この併用療法もNIHのガイドラインにおいて使用に反対する勧告が出されたためにFDAは2022年1月24日にEUAを停止した。日本国内では、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」の第7.0版（2022年2月28日発行<sup>71)</sup>）の薬物療法の章の「中和抗体薬」において、「本剤はオミクロン株に対する中和活性が低下しているという報告があり、本変異株に感染していることが明らかな場合やその蓋然性が高い場合には推奨されない」と記述されているが、8月25日に発出された厚生労働省告示において「感染症法」の規定に基づいて厚生労働大臣が定める8品目のCOVID-19に対する薬剤の中の第一番目に掲載されており、中和活性の低下に関する注記もなされていない。厚生労働省から発出される手引書と告示の間で、明らかな齟齬が生じており、有効性が低下している薬剤の取り扱いに関して厳密さの欠如が懸念されている。

第三のソトロビマブ (sotrovimab)<sup>72)</sup> は、英国 GlaxoSmithKlein 社が2003年のSARS（重症急性呼吸器症候群）に感染した患者から得られた抗体を基にして創製したスパイクタンパク質中和抗体であり、SARS関連コロナウイルスの中で高度に保存されている抗原決定部位（エピトープ）を認

識する。そのエピトープは、オミクロン変異株の変異部位とは重ならないので中和抗体活性は低下していないとされていた。欧州EMAでは、2021年5月7日から審査を開始し、11月18日よりの審議会での検討を経て12月16日に販売許可を発出するよう勧告を出し、ECは12月17日に許可した。米国FDAでは同年5月26日にEUAを発出しており、12月22日にはオミクロン変異株への適応を含むEUAの改定が行われている。日本では2021年9月27日に特例承認されており、成人および12歳以上で体重が40kg以上の小児の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（軽症から中等症の）患者に500mgを単回点滴静注することとされている。

ソトロビマブはNIHガイドラインにおいて、オミクロン変異株に対する中和活性の低下は認められないとされており2022年1月24日以後もEUAが継続されていた。ところが、米国内の主な流行株がBA.2亜型株に変化したことにより中和活性の低下が認められたため、FDAは2月23日にソトロビマブについてもEUAを停止した。日本においては、ソトロビマブについても8月25日の告示の中で厚生労働大臣が定める薬剤として第三番目に掲載しており、その後の対応はなされていない。

第四の中和抗体薬は英国AstraZeneca AB社が開発したチキサゲビマブ／シルガビマブ (tixagevimab/cilgavimab)<sup>73)</sup> であり、米国FDAは2021年12月20日にEUAを発出した。本薬剤の臨床開発においては、アレルギー体質であるためにCOVID-19ワクチンの接種を受けることができない5,000人以上の成人を対象とするプラセボ対照の感染予防試験で有効性が認められており、そのEUAではSARS-CoV-2に曝露後の発症予防の適応が初めて許可された。欧州では2021年10月14日よりEMAによる逐次審査 (rolling review) が開始され、品質・安全性・臨床薬理・臨床試験成績など整った

データの審査が逐次行われて、2022年3月24日にEMAが販売許可を勧告した。日本においては、国際共同第3相試験成績と国内第1相試験成績に基づいて6月9日に特例承認を申請し、8月29日にCOVID-19に対する治療とSARS-CoV-2曝露前の発症予防の適応が特例承認<sup>74)</sup>された。

2022年6月29日のFDAによるEUA改定の時点では、本薬剤のオミクロン変異株のBA.2, BA.2.12.1, BA.4およびBA.5の各種亜型株に対する中和抗体活性の低下は認められておらず、臨床使用が続けられていたが、2023年1月6日には米国内でのXBB.1.5亜型株の増加が問題となり、同亜型株に対する本薬剤の中和活性が低下していることが指摘された。FDAでは調査の結果、本薬剤に非感受性ウイルスが90%以下になるまでは、EUAに拠る使用許可を停止することを1月26日に通知<sup>75)</sup>した。

米国FDAでは、第五の中和抗体薬として2022年2月11日にEli Lilly社のベプトロビマブ (bebtelovimab)<sup>76)</sup>にEUAを発出した。欧州EMAに対する販売許可申請および日本の厚生労働省に対する特例承認申請は行われていない。本薬剤は、当初はオミクロン変異株に対する中和抗体活性の低下は認められていなかったが、米国内の流行株が変化し、BQ.1亜型株やBQ.1.1亜型株の比率が増加するに従い、本薬剤のウイルス中和活性が低下し、治療効果が期待できなくなった。それに伴い、FDAでは11月30日付のアップデート<sup>77)</sup>において、本薬剤のEUAは継続しながらも、使用については許可しないことを通知した。その結果、米国内においては、COVID-19に対する全てのモノクローナル抗体医薬品の使用が停止されているが、今後の流行株の中和抗体に対する感受性が回復された場合には、再び使用が許されることがされている。

欧州EMAでは、2021年10月14日にチキサゲビマブ/シルガビマブの販売許可の逐次審査を開始

する一方で、同年2月24日から審査を進めていた韓国Celltrion社のレグダンビマブ (regdanvimab)の審議会における検討を10月4日より開始し、11月11日にECに対して販売許可の勧告を行ない、翌11月12日に販売が許可された。同薬剤は、米国FDAによるEUA申請および日本の厚生労働省に対する特例承認申請は行われていない。

欧州EMAは、EU全域に拡散しているオミクロン変異株の各種亜型株 (BA.4.6, BA.2.75.2, XBB, BQ.1, BQ.1.1など) に対して既承認のモノクローナル抗体4薬剤 (カシリビマブ/イムデビマブ, レグダンビマブ, ソトロビマブ, チキサゲビマブ/シルガビマブ) の中和活性が低下していることから、2022年12月9日に緊急時作業部会からの警告<sup>78)</sup>として、現在のCOVID-19の治療にはモノクローナル抗体が無効である可能性を述べ、抗ウイルス薬 (ニルマトレルビル/リトナビル, レムデシビル) を使用することを推奨した。

一方、トシリズマブ (tocilizumab) はインターロイキン-6 (IL-6) の受容体に対するモノクローナル抗体であり、既に米国および日本において関節リウマチの治療薬として承認されている。COVID-19の病態が、発症初期はウイルス感染症状であるが、病期が進むと免疫反応が異常に亢進しサイトカインストーム様症状を呈することが認められており、早くからIL-6の働きを阻害する本剤の適応外使用が試みられていた。米国FDAでは2021年6月24日にEUAを発出<sup>79)</sup>し、2022年12月21日に入院患者 (成人) の治療に用いることを承認した。日本においては2022年1月21日にSARS-CoV-2による肺炎への追加適応が承認されたが、酸素投与や人工呼吸器管理または対外式膜型人工肺 (ECMO) 導入を要する患者を対象として入院下に投与を行うこととされており、その用法および用法は、成人に副腎皮質ステロイド薬との併用で、トシリズマブ (遺伝子組換え) として1回8mg/kgを点滴静注することとされている。症

状が改善しない場合には、初回投与から8時間以上の間隔をあけて、トシリズマブ（遺伝子組換え）として8mg/kgを1回追加投与するとされている。

トシリズマブと同様にIL-6受容体に対するモノクローナル抗体であるサリルマブ（sarilumab）は、日本国内において関節リウマチの治療薬として臨床使用されているが、トシリズマブの点滴静注製剤がSARS-CoV-2による肺炎に対する適応拡大が承認されたことに伴い、適応外使用される場合がある。ただし、サリルマブは皮下注製剤のみが市販されており、トシリズマブの皮下注製剤にはSARS-CoV-2による肺炎に対する適応は承認されていないので、サリルマブ皮下注製剤の適応外使用は推奨されていない。しかしながら、WHOはトシリズマブとサリルマブの双方を区別せずに“IL-6受容体ブロッカー”として重篤なCOVID-19の治療に強く推奨<sup>80)</sup>しており、米国FDAや欧州WMAおよび日本の厚生労働省の治療指針と相違している。

バリシチニブ（baricitinib）は、関節リウマチの治療薬として米国Eli Lilly社が開発し、日本国内では2017年9月より臨床使用されているヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬である。本薬の抗炎症作用は、COVID-19に関連した炎症亢進状態およびサイトカインストームの軽減作用が期待されることから、SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）にレムデシビルとの併用による効能が米国FDAでは2020年11月19日に追加承認<sup>81)</sup>され、2021年7月28日にバリシチニブ単独投与（レムデシビルと併用しない）による治療が認められている。日本では2021年4月にSARS-CoV-2による肺炎の適応が追加承認された。用法・用量としては、レムデシビルと併用して成人に4mgを1日1回経口投与するが、総投与期間は14日間までと規定されている。欧州EMAは、酸素吸入を要する入院患者に対するバリシチニブの適応について2021年4月29日に評価を開始し

たが、2022年12月7日に申請は取り下げられた。

#### vi) 米国における「緊急事態（PHE）宣言」の終了

米国保健福祉省（HHS）は、2020年1月27日に公衆衛生事業法に基づきCOVID-19の感染拡大を「公衆衛生上の緊急事態（PHE）」であると宣言したが、2023年3月2日付けの通知<sup>82)</sup>において、同宣言は5月11日をもって終了することを公表した。COVID-19の治療薬とワクチンは、PHEへの対応としてFDAが「緊急時使用許可（EUA）」した措置品目であり、EUA品目から通常の承認（NDA）品目に移行したレムデシビルを除いて、同宣言終了後は使用が許可される根拠が消失することとなる。

FDAは同宣言に基づいて発出してきた68件のガイドラインについて、22件は同宣言の終了と同時に廃止し、22件は終了後180日間は有効とした後に廃止し、24件は180日間の有効とする期間中に継続するための改正を検討するという3つのカテゴリーを設ける方針をFederal Registerに公示<sup>83)</sup>した。EUA措置品目に関するガイドラインを第3のカテゴリーに含めることにより、COVID-19治療薬とワクチンは6か月間は現状のままで存続し、その後は改正される新たな規定の下に使用されることとされた。

日本においては、レムデシビル、モルヌピラビルおよびニルマトレルビル／リトナビルの3品目の抗ウイルス薬とカシリビマブ／イムデビマブ、ソトロビマブおよびチキサゲビマブ／シルガビマブの3品目のモノクローナル抗体薬がFDAのEUA措置を根拠として特例承認されており、同措置が5月11日から180日後の11月8日以後に継続されない場合は、それらの特例承認の見直しが求められることとなる。

## 2) 新規COVID-19治療薬の臨床開発

既存のCOVID-19治療薬の有効性と安全性に関し

表8. 開発中の抗COVID-19薬

【抗ウイルス薬:33品目】	
細胞侵入阻害	Alunacedase alfa (P-2), Apabetalone (P-2/3), Bemcentinib (P-2), Brilacidin (P-2), Ensovibep (P-2), Nafamostat (P-3), Niclosamide (P-2/3), PA-001 (P-1), PJS 539 (P-2), Proxalutamide (P-3), SLV213 (P-2), TXA127 (P-2/3), Upamostat (P-2/3)
複製阻害	Azvudine (P-3/4), Bemnifosbuvir (P-3), Clevudine (P-2), Deuremidevir (P-3), Masitinib (P-2), Nitazoxanide (P-3), Opaganib (P-2/3), Pentarlandir (P-2), Plitidepsin (P-2), Sabizabulin (P-3), Silmitasertib (P-2), Zotatifin (P-1)
3CL-プロテアーゼ阻害	EDP 235 (P-2), GST-HG171/Ritonavir (P-2/3), PF-07817883/Ritonavir (P-1), Simnotrelvir-Ritonavir (P-2/3), Tafenoquine (P-2)
その他(殺ウイルス等)	Efesovir (P-2), GLS-1200 (P-2), Voxvogonan (P-2)
【抗炎症/免疫調節薬:33品目】	
抗炎症作用	Fluoxetine (P-3/4), Fluvoxamine (-2/3), Metformin (P-2/3), Mitoquinone-Mitoquinol (P-1/2), Mosedipimod (P-2), Sabizabulin (P-3), Zegocractin (P-2)
免疫調節作用	Abivertinib (P-2), AD17002 (P-2/3), Asapiprant (P-2), Dapansutrile (P-2), Fenretinide (P-2/3), MP1032 (P-2), OP-101 (P-2), Plerixafor-Tacrolimus (P-2), Rintatolimod (P-2), Vidofludimus (P-2/3)
肺機能保護作用	Bexotegrast (P-2), Bucillamine (P-3), Deupirfenidone (P-2), Ebselen (P-2), Fostamatinib (P-2/3), Isuzinaxib (P-2), Nezulcitinib (P-1), Olitigaltin (P-3), PUL-042 (P-2), SP16 (P-1/2), TF-0023 (P-2), TM5614 (P-2), Tradipitant (P-3), Zenuzoloc (P-2)
血管機能保護作用	Ambrientan (P-2/3), AV-001 (P-2)

【臨床開発状況】P-1: 第1相, P-1/2: 第1/2相, P-2: 第2相, P-2/3: 第2/3相, P-3: 第3相, P-3/4: 第3/4相

て世界各国で様々な検討が行われているが、その一方で新規治療薬の臨床開発が行われており、開発状況について精力的な総説が公表<sup>84~87)</sup>されている。

著者らが検索したところ、66化合物が開発品目 (pipeline) とされており、それらの品目を COVID-19 に対する治療・予防の作用機序別に整理したものを表8に示す。なお、同表にはワクチン、抗体、生薬その他の生物学的製剤は含めていない。特に、モノクローナル抗体は、数十品目の臨床試験が行われてきたが、既に上市されており広範に使用されていた製品の全てが、標的であるウイルスの変異により効果が期待できない状況になっていることから、新たな製品を開発しても短期間のうちに効果が失われることが懸念されて、殆どの品目の開発が中断されている。

また、表8に示す化合物は、COVID-19に対する臨床効果が試験された約350物質の中で、第2相・第3相試験の臨床開発を続行することとされた候補品目である。極めて多数の品目が、2021年末頃

より開発中断や終了とされているが、その主な原因はCOVID-19を起因するSARS-CoV-2が感染力は強いが病原性が低い変異株に交代したために、罹患者の症状が軽く短期間で回復するようになり、比較試験においてプラセボ対照群と治験薬投与群との間で症状改善の差を示すことが困難もしくは不可能となったことである。それに加えて、ワクチンの接種率が上昇し、さらに接種回数が増えたことにより、治験薬の臨床効果が示し難くなっている。また、症状が軽く短期間で回復する傾向であるため、治験に参加する志望者も激減し、治験の継続が断念された開発候補品目も多数存在する。

新規COVID-19治療薬として開発中の品目を作用機序により分類すると、抗ウイルス薬は細胞侵入阻害物質が13品目、複製阻害物質が12品目、メインプロテアーゼ阻害物質が5品目、その他の作用を示す物質が3品目の合計33品目であり、炎症反応や免疫関連の薬剤は、抗炎症作用を示す物質が7品目、免疫調節物質が10品目、肺機能保護

作用を示す物質が14品目、血管機能保護作用を示す物質が2品目の合計33品目となっている。

抗ウイルス薬は、SARS-CoV-2が感染し増殖している72～96時間の間に投与することにより本来の作用が発揮されるが、増殖が終わった後に投与しても、本来の抗ウイルス効果を評価する事は不可能である。実際のCOVID-19に対する臨床試験において、感染から72時間以内に被験薬の投与が完了した治験は稀であり、96時間以内に完了した治験も極めて限定的である。それ故、抗ウイルス薬の効果を確認するには、感染患者の病態の推移ではなく、感染患者の家族などの濃厚接触者の発症予防効果を評価することが適切であると考えられている。ただし、発症予防効果の評価に際しては、対象者のワクチン接種状況が大きく影響することを考慮する必要がある。

一方、炎症反応や免疫関連の薬剤の評価は、COVID-19の病態が進展して、肺炎などの下部気道障害や免疫異常亢進状態が認められる患者を対象に行われることとなり、重篤症例が多く、ICU入室率や致死率が判定基準となることが多い。また、post-COVIDやlong-COVIDと呼ばれる後遺症は、免疫異常亢進状態に因ることが推定されており、後遺症の治療効果により新規抗COVID-19薬を評価することも行われている。

## おわりに

著者らは、COVID-19のパンデミック宣言から1年後の2021年3月末、世界的な第3波流行が収束しつつあった時期に著述し、本誌に掲載された総説の続編を、さらに1年後の2022年3月に公表する計画で著述を進めていたが、同年初頭より拡散したオミクロン変異株による第6波は日毎に様相が変化し、世界の状況を正確に把握する事が困難であったために、総説として纏めることが出来なかった。その後、パンデミック宣言から2年6か月

が経過した2022年9月14日には、WHOが宣言の解除が近いと予測される状態までCOVID-19が沈静化傾向にあることを公表<sup>13)</sup>したが、世界の新規感染者数は減少しきれず第7波から第8波へと移行した。特に第7波は、日本における新規感染者数が世界で最多を記録し、韓国がそれに次いで多数であり、米国は著しく減少して世界で3位となったが、その後再び増加に転じる様相を示すなど、その経緯を見極めることが難しい状況であった。

しかしながら、WHOや米国Johns Hopkins大学のデータベース<sup>16,17)</sup>などを参照すると、2022年12月末を区切りとして総説の続編を著述することが妥当であると判断されたので、草稿の纏めに取り組んだ。ところが、2023年1月14日に中国がWHOの指摘に応じて修正した罹患者数と死亡者数を公表したことにより、草稿を再び書き直す必要が生じた。中国の公式発表は、何と、中国国民の64%がCOVID-19に感染したとの推計であり、これは9億人の感染者数に相当する。それまでのWHO等のデータによる世界の累計感染者数が約6億7千万人であったので、中国の公式発表数を加えると約2.4倍の累計患者数となり、論点を全面的に変更する必要が生じた。さらに、中国疾病予防制御センター (CCDC) の担当者が、実際の罹患者は国民の80%に相当する11億人余であり、死亡者は1月の1週間に約1万2千人に上ると公表したことにより、1月14日の中国の公式発表の内容の信憑性が疑われた。それ故、本総説の著述が中国の信憑性に乏しい罹患者数や死亡者数に惑わされるよりも、中国のデータは含めずに総説の著述を完結することが妥当であるとの結論に至った。

パンデミックの流行が第1波から第3波、第4波と推移するに連れて致死率が下降した理由として、PCR検査の普及とワクチン接種率の上昇に加えて、抗COVID-19薬による治療の進展が挙げられる。抗ウイルス薬と抗体医薬による直接的な治療とステロイド剤や免疫調節薬による抗炎症治療により、

重篤化した感染患者も救命されるようになり、さらには、人工呼吸器や体外式膜型人工肺 (ECMO) による呼吸管理で救命に成功する症例が増加した。

しかしながら、そのような治療成功の一方では、抗体医薬のように流行ウイルス株が変異することにより効果が減弱し、その対応策として使用を中断する事態に陥っており、抗ウイルス薬による治療では、一旦は症状が治まりながら再発/再燃が認められる症例が散見されている。また、COVID-19治療薬の中には他の疾患の治療に用いる多種多様な医薬と相互作用が起きるために、併用禁忌の指示がなされているものもある。それ故、安全性が高く有効性が期待される新規抗COVID-19薬の開発研究が旺盛に行われており、現在、60品目以上の候補品目の臨床評価が進められている。それらの候補品目では、臨床試験第3相にある品目が多く、開発が順調に進んで異なる機序に基づく多様な治療薬が臨床使用可能となることが望まれる。

一方、COVID-19ワクチンの進展は大きく、WHOの集計によると2022年12月末までに世界で130億回の接種が行われたとされているが、これは全世界の人口の80億人が平均して1.6回の接種を受けたこととなり、壮大な社会免疫が達成されたこととなる。しかしながら、ワクチンによる免疫の継続期間が短く、また対象となるSARS-CoV-2ウイルスが短期間のうちに変異を起こすために、ワクチン接種による感染防御が不完全となり感染拡大が繰り返されてきた。ワクチンによる感染防御は期待できないが、ワクチン接種により症状の悪化は防止できると言われてきた。

ウイルス感染症の予防には、ワクチンが第一義であることは言を待たない。COVID-19感染予防の目的で、起因ウイルス粒子の表層に存在してヒト細胞との結合 (感染性) と病原性に関与するスパイクタンパク質を標的抗原として、その遺伝情報をコードするmRNAを用いるワクチンが創製された。弱毒ウイルスや不活化ウイルスなどを抗原

とする従来のワクチン製剤とは全く異なる原理によるワクチンであり、本来であれば安全性と有効性の確認のために長期間にわたる大規模な臨床試験が求められるのであるが、WHOによりパンデミック宣言がなされたCOVID-19に対しては、早急に感染予防対策を講じる必要に迫られたため、世界各国においてmRNAワクチンが緊急承認され、各国のワクチン接種率や接種回数が競われた。

COVID-19を起炎するSARS-CoV-2の変異株は、mRNAワクチンの標的抗原であるスパイクタンパク質が変異しており、当初の武漢株を対象とするmRNAワクチンの有効性が低下したため、第3波や第4波の流行株であったアルファ変異株やデルタ変異株の変異したスパイクタンパク質を標的とするmRNAワクチンが開発され、さらにはオミクロン変異株のBA.4亜型株やBA.5亜型株のスパイクタンパク質をもカバーするmRNAワクチンが供給されるようになった。ワクチンによる免疫の継続時間が短いために、8か月ごと、または6か月ごとのブースター接種が行われ、ワクチンの4回/5回接種経験者が増加している。その一方で、スパイクタンパク質が生体内で病的な作用を示すことが解明されつつあり、スパイクタンパク質疾患と呼ばれる心機能障害や神経系の障害に関する検討が進められている。COVID-19に対するワクチンの開発経緯、普及状況、その安全性と有効性について論じるには膨大な資料の要約が必要であるので、その解説は他の総説に譲り、本総説においてはワクチンに関する記述は割愛する。

WHOは2023年1月30日の事務総長声明<sup>88)</sup>において、中国から拡散されている新型コロナウイルス感染症に対してWHOが2020年1月30日に発出した「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」(Public Health Emergency of International Concern; PHEIC) 宣言は、3年経過した現状においても、1年前のオミクロン変異株による流行のピークに比べて改善されているとは言え、未だに

8週間に世界で17万人の死亡者が出ており、後遺症は高頻度で深刻な症状であり、起炎ウイルスが変異を続けている状態であるので、解除する状況に至っていないことを表明した。同声明の最後にWHO事務総長からの今日的な推奨事項として、ワクチン接種の促進、各国におけるサーベイランスのWHOへの報告の改善、長期にわたる医療対応の維持など7項目を挙げている。さらに、3月17日の記者会見における事務総長の冒頭発言<sup>89)</sup>では、COVID-19パンデミック宣言から3年が経過し約700万人が死亡したが、現在の状況は今までで最も良くなっていることを述べ、今年中にCOVID-19パンデミックの終焉を迎えると確信していることを表明した。そして、パンデミックの始まりに関して疑問が解決されていないが、中国CDCが2020年初頭に武漢の華南市場で採取したサンプルに関するデータが提供されたので国際グループで分析を行ったことを述べ、その重要なデータは3年前に共有すべきであったが隠蔽されたことを残念に思い、中国に対してデータの透明性が高い共有と必要な調査の実施と結果の共有を、引き続き求めていくことを表明した。

WHOの事務総長の冒頭発言の纏めとして発せられた言葉は、本総説の結語とするのに相応しいとおもわれるので、以下に引用する。

「パンデミックがどのように始まったかを理解することは、道徳的・科学的に必要なことであり、我々はこのパンデミックの始まりを振り返りながら、将来の伝染病やパンデミックに対する世界の防御を強化するために、前を向き続けて行かなければならない。これは、各国が一緒にやらなければならないことであり、どの国も一国のみでできることではない。我々は、連帯と公平性への共通のコミットメントに基づく共通の対応によってのみ、共通の脅威に立ち向かうことができる。それが、現在各国が交渉しているパンデミック協定であり、疫病やパンデミックに備え、対応する

ために、各国が競争ではなく、協力して取り組むという協定である。この協定は、WHOがどの国に対しても政策を決定する権限を与えるものではなく、国による協定となる。WHOの役割は、各国が合意した事項の実施を支援することである。このパンデミックで直面した全ての課題を捉えた合意事項は、世界がこのパンデミックで犯した過ちを繰り返さないために不可欠である。同じ過ちを繰り返せば、自分たちも許せず、子や孫も許してくれないであろう。我々は、このパンデミックを一刻も早く終わらせる義務がある。」

我が国では、COVID-19を厳密な規制を伴う二類感染症から規制の緩やかな五類感染症に移行<sup>35)</sup>しており、米国では5月上旬に“公衆衛生上の緊急事態宣言”<sup>42)</sup>が解除されている。欧州においても、英国やフランスの種々の制限解除が報じられており、アジアではインド、ベトナム、韓国などにおいても規制解除されている。WHOの事務局長は、2023年5月5日に行われた記者会見において、前日に開催されたCOVID-19パンデミック緊急委員会における審議の結果を受けて、現在のCOVID-19の状況は、もはや、国際的な健康上の緊急事態 (PHEIC) の要素となっていないと判断したことを述べ、緊急事態の終了を宣言した<sup>90)</sup>。WHOによるパンデミック宣言が終了した後には、COVID-19の新たな流行の波が来襲しないことを望む次第である。

## 謝辞

本総説の寄稿を許し著述を励まされた公益財団法人日本感染症医薬品協会の岩田敏理事長並びに機関誌The Japanese Journal of Antibioticsの石和田稔彦編集長に深甚の感謝の意を表します。本総説の掲載に際しては、WHOや米国CDC等の膨大なデータを正確かつ詳細に記録に書き留めるために、多くの誌面を割いて戴いたことを感謝致します。

## 利益相反自己申告

申告すべきものなし。

## 参考文献

- 1) 八木澤守正, Patrick J. Foster, 花木秀明, 大村智: イベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験の世界的動向. *Jpn J Antibiot.* 2021; 74(1): 1–43.
- 2) Yagisawa M, Foster PJ, Hanaki H, Omura S: Global trends in clinical studies of ivermectin in COVID-19. *Jpn J Antibiot.* 2021; 74(1): 44–95.
- 3) Global Change Data Lab: Our World in Data; Coronavirus Pandemic. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- 4) Centers for Disease Control and Prevention: COVID-19; Variants of the virus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/index.html>
- 5) Worldometer: COVID-19 Coronavirus Pandemic; Reported cases and deaths by country or territory. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- 6) U.S. Food and Drug Administration: Emergency Use Authorization (EUA). <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>
- 7) Walker AS, Gethings O, Pritchard E, *et al.*: Tracking the emergence of SARS-CoV-2 alpha variant in the United Kingdom. *N Engl J Med.* 2021; 385: 2582–85. DOI: 10.1056/NEJMc2103227
- 8) Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, *et al.*: Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv Preprint*, December 22, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>
- 9) Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, *et al.*: COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med.* 2021; 27: 1230–38. DOI: 10.1038/s41591-021-01378-7
- 10) Potdar V, Vipat V, Ramdasi A, *et al.*: Phylogenetic classification of the whole-genome sequences of SARS-CoV-2 from India & evolutionary trends. *Indian J Med Res.* 2021; 153: 166–74. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_3418\_20
- 11) Vaidyanathan G: Coronavirus variants are spreading in India—What scientists know so far. *Nature* 2021; 593(7859): 321–2. DOI: 10.1038/d41586-021-01274-7
- 12) Centers for Disease Control and Prevention: COVID-19; Omicron variant: What you need to know. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/omicron-variant.html>
- 13) UN News: The end of the COVID-19 pandemic is in sight: WHO. September 14, 2022. <https://news.un.org/en/story/2022/09/1126621>
- 14) World Health Organization: Statement on the fourteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. January 30, 2023. [https://www.who.int/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
- 15) Antonelli M: Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022; 399: 2263–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2
- 16) World Health Organization: WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. <https://covid19.who.int/table/>
- 17) John Hopkins University & Medicine, Coronavirus Resource Center: New COVID-19 cases worldwide. New COVID-19 Cases Worldwide—Johns Hopkins Coronavirus Resource Center ([jhu.edu](http://jhu.edu))
- 18) World Health Organization: Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- 19) World Health Organization: WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who>

- int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020
- 20) Alm E, Broberg EK, Connor T, *et al.*: Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(32): pii=2001410. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.200
  - 21) Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, *et al.*: A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 1403–7. DOI: 10.1038/s41564-020-0770-5
  - 22) World Health Organization: WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 variants of interest and concern. News, 31 May 2021. WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern
  - 23) World Health Organization: Update on SARS-CoV-2 variant nomenclature. The latest on the COVID-19 global situation & the main drivers of transmission. *Coronavirus Update* 60. 9 June 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/update-60-sars-cov-2-nomenclature-variants>
  - 24) Global Change Data Lab: Our World in Data. COVID-19 Data Explorer. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
  - 25) Centers for Disease Control and Prevention: COVID-19; Variants of the virus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/index.html>
  - 26) Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, *et al.*: Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22: 35–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8
  - 27) Karim SSA, Karim QA: Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 398: 2126–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6
  - 28) World Health Organization: Statement of Omicron sublineage BA.2. February 22, 2022. <https://www.who.int/news/item/22-02-2022-statement-on-omicron-sublineage-ba.2>
  - 29) Malato JM, Ribeiro RM, Leite PP, *et al.*: Risk of BA.5 infection among persons exposed to previous SARS-CoV-2 variants. *N Engl J Med.* 2022; 387: 953–4. DOI: 10.1056/NEJMc2209479
  - 30) Cobar O, Cobar S: What we know about BQ.1, BQ.1.1, BF7 and XBB, the new Omicron sublineages. ResearchGate, October 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.21575.57761
  - 31) Centers for Disease Control and Prevention: COVID Data Tracker; Variant Proportion. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>
  - 32) 八木澤守正, Patrick J. Foster, 花木秀明, 大村智: イベルメクチンのCOVID-19に対する臨床試験の世界的動向—その2. *Jpn J Antibiot.* (投稿準備中)
  - 33) World Health Organization: XBB.1.16 Initial risk assessment, 17 April 2023. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/21042023xbb.1.16ra-v2.pdf?sfvrsn=84577350\\_1](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/21042023xbb.1.16ra-v2.pdf?sfvrsn=84577350_1)
  - 34) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律。平成10年法律第114号。 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=410AC0000000114>
  - 35) 新型インフルエンザ等対策特別措置法の一部を改正する法律。令和2年法律第4号。 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=424AC0000000031>
  - 36) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部: 新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけの変更等に関する対応方針について(情報提供)。事務連絡令和5年1月27日。
  - 37) The Lancet Editorial: The COVID-19 pandemic in 2023: far from over. *Lancet* 2023; 401: 79. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00050-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00050-8)
  - 38) Airfinity Limited: What are the current COVID-19 infection and death numbers in China? <https://www.airfinity.com/articles/airfinitys-covid-19-forecast-for-china-infections-and-deaths>
  - 39) Reuters: WHO says China data underrepresents COVID surge and deaths. Geneva, January 4, 2023. <https://www.reuters.com/world/china/whos-tedros-concerned-by-china-covid-surge-calls-again-data-2023-01-04/>
  - 40) Reuters: China reports huge rise in COVID-related deaths after data criticism. January 15,

2023. <https://www.reuters.com/world/china/air-travel-recovers-china-amid-covid-infection-worries-2023-01-14/>
- 41) 中国疾病予防管理センター：全国新型コロナウイルス感染の流行状況；2023年1月25日；日本語訳。 [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_230131.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_230131.pdf)
- 42) U.S. Department of Health & Human Services: Public Health Emergency Declarations. <https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/default.aspx>
- 43) European Medicines Agency: COVID-19: latest updates. Overview. Human regulatory. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>
- 44) WHO: Therapeutics and COVID-19. Living Guideline, 20 November 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>
- 45) WHO Solidarity Trial Consortium: Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021; 384 (6): 497–511.
- 46) Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, *et al.*: Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022; 386: 509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
- 47) National Institutes of Health: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. March 24, 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- 48) U.S. Department of Health & Human Services: Biden Administration announces U.S. government procurement of Merck’s investigational antiviral medicine for COVID-19 treatment. For Immediate Release: June 9, 2021. <https://www.hhs.gov/about/news/2021/06/09/biden-administration-announces-us-government-procurement-mercks-investigational-antiviral-medicine-covid-19-treatment.html>
- 49) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症治療薬の使用状況（政府確保分）について。 [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00324.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00324.html)
- 50) AIIM/ICMR-COVID-19 National Task Force/ Joint Monitoring Group (Dte.GHS); Ministry of Health & Family Welfare, Government of India: Clinical Guidance for Management of Adult COVID-19 Patients. Revised 14/01/2021. [https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/COVID\\_Clinical\\_Management\\_14012022.pdf](https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/COVID_Clinical_Management_14012022.pdf)
- 51) World Health Organization: Therapeutics and COVID-19. Living Guideline. 3 March 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2>
- 52) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, *et al.*: Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022; 386 (15): 1397–408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
- 53) U.S. Food and Drug Administration: Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first oral antiviral for treatment of COVID-19. FDA News Release. December 22, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>
- 54) National Institutes of Health: What’s new in the guidelines. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. December 30, 2021. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/archive/covid19treatmentguidelines-12-30-2021.pdf>
- 55) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部：新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（パキロビッド®パック）の薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（その3）（周知）。令和5年3月20日事務連絡。 <https://www.mhlw.go.jp/content/001075432.pdf>
- 56) Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R: Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003; 300 (issue 5626): 1763–67. DOI: 10.1126/science.1085658
- 57) Vuong W, Khan MB, Fischer C, *et al.*: Feline coronavirus drug inhibits the main protease of SARS-CoV-2 and blocks virus replication. *Nature Com.* 2020; 11: 4282. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18096-2>
- 58) 塩野義製薬株式会社：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬S-217622の臨床試験開始について—経口抗ウイルス薬の国内第

- 1 相臨床試験開始—。プレスリリース2021年7月26日。 <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2021/07/210726.html>
- 59) 塩野義製薬株式会社：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療薬S-217622の国内第2/3相試験の開始について。プレスリリース2021年9月28日。 <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2021/09/210928.html>
- 60) 塩野義製薬株式会社：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療薬S-217622の第2/3相臨床試験Phase 2a partの結果について。プレスリリース2022年2月7日。 <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2022/2/20220207.html>
- 61) 塩野義製薬株式会社：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療薬S-217622の国内製造販売承認申請について。プレスリリース2022年2月25日。 <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2022/2/220225.html>
- 62) 医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律。昭和35年法律第145号。 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC0000000145>
- 63) 一般社団法人日本感染症学会理事長四柳宏, 公益社団法人日本化学療法学会理事長松本哲哉; 厚生労働大臣加藤勝信殿; 新型コロナウイルス感染症における喫緊の課題と解決策に関する提言。令和4年9月2日。 [https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/news/2209\\_covid\\_teigen.pdf](https://www.chemotherapy.or.jp/uploads/files/news/2209_covid_teigen.pdf)
- 64) 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課：審議結果報告書。[販売名] ゾコーバ錠125mg。令和4年11月22日。 [https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220719001/340018000\\_30400AMX00205000\\_A100\\_4.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220719001/340018000_30400AMX00205000_A100_4.pdf)
- 65) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部/医薬・生活衛生局総務課：新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬 (ゾコーバ錠125mg) の医療機関及び薬局への配分について。事務連絡令和4年11月22日。 <https://www.mhlw.go.jp/content/001015921.pdf>
- 66) 塩野義製薬株式会社：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療薬ゾコーバ®錠125mgの一般流通開始について。プレスリリース, 2023年3月31日。 <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2023/3/20230331.html>
- 67) 塩野義製薬株式会社：塩野義製薬とACTGによる新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療薬S-217622のグローバル第3相臨床試験の実施について。プレスリリース2022年3月16日。 <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2022/03/20220316-2.html>
- 68) Dougan M, Nirula A, Azizad M, *et al.*: Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1382–92. DOI: 10.1056/NEJMoa2102685
- 69) National Institutes of Health: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: December 23, 2021. <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/archive/covid19treatmentguidelines-12-23-2021.pdf>
- 70) Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, *et al.*: REGEN-COV; antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385: e81. DOI: 10.1056/NEJMoa2108163
- 71) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症診療の手引き第7.0版。2022年2月28日。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000904136.pdf>
- 72) ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group: Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2021. Published online December 23, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9)
- 73) AstraZeneca: Evusheld (formerly AZD7442) long-acting antibody combination authorized for emergency use in the US for pre-exposure prophylaxis (prevention) of COVID-19. December 8, 2021. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-authorized-for-emergency-use-in-the-us-for-pre-exposure-prophylaxis-prevention-of-covid-19.html>
- 74) 厚生労働省：新型コロナウイルス治療薬の特例承認について。Press Release。令和4年8月30日。 <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000982472.pdf>
- 75) U.S. Food & Drug Administration: Emergency Use Authorization 104. January 26, 2023. <https://>

- www.fda.gov/media/154704/download
- 76) Eli Lilly & Company: Lilly's bebtelovimab receives Emergency Use Authorization for the treatment of mild-to-moderate COVID-19. Press Release, February 11, 2022. <https://investor.lilly.com/node/46666/pdf>
  - 77) U.S. Food and Drug Administration: FDA updates on bebtelovimab. November 30, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-bebtelovimab>
  - 78) European Medicines Agency: ETF warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2. News, December 9, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2>
  - 79) U.S. Food and Drug Administration: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA authorizes drug for treatment of COVID-19. News Release, June 24, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-treatment-covid-19>
  - 80) World Health Organization: Therapeutics and COVID-19. Living Guideline. 6 July 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342368/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2-eng.pdf>
  - 81) U.S. Food and Drug Administration: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA authorizes drug for treatment of COVID-19. News Release, November 19, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19>
  - 82) U.S. Department of Health & Human Services: Fact Sheet: COVID-19 Public Health Emergency transition roadmap. For Immediate Release, February 9, 2023. <https://www.hhs.gov/about/news/2023/02/09/fact-sheet-covid-19-public-health-emergency-transition-roadmap.html>
  - 83) Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration; Guidance documents related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). Federal Register/88(48)/Monday, March 13, 2023/Notices: 15417–22. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2023-03-13/pdf/2023-05094.pdf>
  - 84) Lei S, Chen X, Wu J, Duan X, Men K: Small molecules in the treatment of COVID-19. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7: 387. DOI: 10.1038/s41392-022-01249-8
  - 85) Oliver JC, Silva EN, Soares LM, *et al.*: Different drug approaches to COVID-19 treatment worldwide: an update of new drugs and drugs repositioning to fight against the novel coronavirus. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2022; 10: 1–22. DOI: 10.1177/25151355221144845
  - 86) Lee R K-L, Li T-N, Chang S-Y, *et al.*: Identification of entry inhibitors against Delta and Omicron variants of SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 4050. DOI: 10.3390/ijms23074050
  - 87) Ledford H: A deluge of new drugs for COVID. *Nature* 2022; 603: 25–7. DOI: 10.1038/d41586-022-00562-0
  - 88) World Health Organization: Statement on the fourteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Home/News/Statement, 30 January 2023. [https://www.who.int/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
  - 89) World Health Organization: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing —17 March 2023. 17 March 2023. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---17-march-2023>
  - 90) World Health Organization: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing —5 May 2023. 5 May 2023. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>

# Global trends in novel coronavirus infection (COVID-19) and its treatment

## —Analyses of the background of ivermectin clinical trials—

Morimasa Yagisawa, Ph.D.<sup>1,3)</sup>, Patrick J. Foster, M.D.<sup>2)</sup>, Hideaki Hanaki, Ph.D.<sup>1)</sup>  
and Satoshi Ōmura, Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Kitasato University Ōmura Satoshi Memorial Institute

<sup>2)</sup> Keio University Faculty of Pharmacy

<sup>3)</sup> Louis Pasteur Center for Medical Research

The authors collected and analyzed information on the details of the outbreak and global spread (pandemic) of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection (COVID-19) and clinical studies of ivermectin for the prevention and treatment of COVID-19. The time period covered was until the third wave of the epidemic stabilized in February of 2021, which was 15 months after the COVID-19 outbreak in Wuhan, Hubei, China. Review articles were published, in Japanese and English, in this journal.

This review describes the results of data collection and analysis of the global trends of COVID-19 from the fourth to the eighth wave in the ensuing two years and two months. The situations in the United States (most severely affected), Europe and Asia (where different trends were observed among countries), and India and Japan (where unique trends were observed), are also described. In particular, the emergence of variants, the most prominent feature of COVID-19—including subsequent transitions to various lineages, which strongly influence differences in the virulence and infectivity of mutant and subtype strains—is analyzed and described in detail.

As the COVID-19 epidemic progressed, both the infectiousness of COVID-19 and the number of patients increased. However, the pathological course of clinical patients tended to become milder, and the disease prognosis less severe, as patient management improved with the introduction of various therapeutic agents, along with rapid detection and increased frequency of testing. Although vaccination of the population progressed rapidly, SARS-CoV-2 mutated just as rapidly, rendering the vaccines less effective in both the prevention and spread of infection. In addition, monoclonal antibody drugs targeting the spike proteins on the surface of SARS-CoV-2 became less effective due to ongoing mutations involving the target receptors. Novel therapeutic agents continue to be developed, and further improvements in COVID-19 therapy are expected.

The COVID-19 pandemic is currently on a downward trend, and the United States and Japan lifted their emergency pandemic response alerts in May of 2023. The WHO expects the pandemic declaration to be terminated by the end of this year. It is hoped that no new pandemic waves will appear in the future.

This review provides the necessary background information for the next review by the authors on the clinical trials of ivermectin, by analyzing the status of COVID-19 worldwide and the current status of therapeutic agents being used.