台湾の COVID-19 死亡者 8,446 例のデータから

---成人死亡者の 1/3 はワクチン 3 回以上接種済

台湾では、2022 年 4 月から爆発的なオミクロン株(主に BA.2)流行にみまわれた ¹。香港第 5 波 (2019 年年末~、BA.2) に続き、過去に COVID-19 流行が抑えられていた地域で「with コロナ」移行にともなう爆発的流行が発生したこと、民族的に日本人と近いことから、流行への対応のヒントがあると考え、台湾 CDC の死亡例発表データを集計した。

また、最近の中国本土の COVID-19 流行状況、中国国産 COVID-19 経口治療薬アズブジン錠の認可についてもまとめた。日本の先生方の参考になれば幸いである。

2022.8.16 吉川淳子(中国執業医師 南京市)

1. 台湾の COVID-19 死亡者 8,446 例のデータから

台湾(人口は日本の 1/5 弱の 2,320 万人)では、2022 年 4 月初旬からの、爆発的なオミクロン株流行により、4.1~8.12 の 4 か月あまりで累計感染者は 482 万 3,108 名、8,520 名の死亡者を出した。

表1 香港、台湾の2022年オミクロン株(主にBA.2)流行状況

	人口 (人)	流行期間 (本表集計期間)	感染者数 (人)	死亡者数 (人)	感染者 /人口	死亡者 /感染者	死亡者 /人口
香港	740万	2021.12.31~2022.8.12 (223日間)	1,394,104	9,346	18.84%	0.67%	0.13%
台湾	2,320万	2022.4.1~2022.8.12 (133日間)	4,823,108	8,520	20.79%	0.18%	0.04%

※ 症例数は香港衛生署、台湾CDC発表データによる。

① 新規確定症例数と死亡者数の推移

図1に見るように、新規感染者数(確定症例数)は5月27日の94,855人をピークに減少傾向に向

 $^{^1}$ 8月8日台湾 CDC 発表によると、これまで発見された新しい変異ウイルスは、BA.4 が 71 例、BA.2.75 は 2 例(いずれも輸入症例)、BA.5 は輸入症例 468 例+輸入症例以外 23 例である。 https://www.cdc.gov.tw/En



当日死亡者数は、台湾 CDC 発表の 2022.8.13 までの死亡者リストから集計。今後遅れて発表される分を追加する必要がある。

かい、当日死亡者数(死亡発表日ではなく、実際の死亡日を集計)は5月30日の188人がピークであるが、減少程度は感染者数よりやや緩慢である(今後遅れて発表される分を加味する必要がある)。

台湾大学公衆衛生学院の陳秀熙教授によると、重症者の回復率は、5~6 月時点の 6%から、7 月には8%に上昇し、重症者の死亡率も顕著に低下した。その主な要因は抗ウイルス剤の可及的早期投与であり、台湾全体の抗ウイルス剤の有効率は 61%に達する 2。しかし今後ウイルスが BA.5、BA.2.75 等に置き換わることにより中等症、重症患者 3が再度増加するのではないかと懸念を示した。

陳教授はまた、今年の台湾の推計超過死亡率は、5月が18%、6月が43%、7月が28%、8月が22% (7~8月分は見込み値) にのぼることを紹介し、6月の超過死亡率のうち63%はCOVID-19 による死亡、それ以外の37%は医療が受けられないことによる間接的な死亡であるとした4。

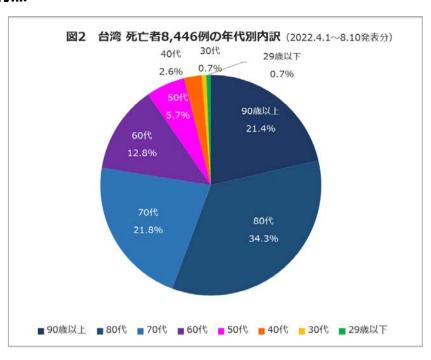
² 台湾 BA.2 感染数少 专家忧 BA.4、5 兴起后恐增中重症风险 2022.7.27 中時新聞網 https://www.chinatimes.com/cn/realtimenews/20220727002451-260405?chdtv

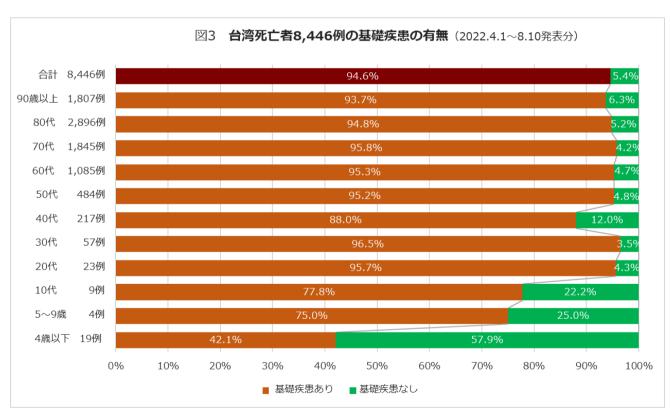
³ 台湾、香港、中国本土の中等症、重症、重篤は、それぞれ日本の中等症 1、中等症 2、重症に相当する。

⁴ 『超额死亡難下降 陈秀熙: 応重视癌症、慢性病患照护』2022.7.20 中時新聞網 https://www.chinatimes.com/cn/realtimenews/20220720002454-260405?ctrack=mo_main_rtime_p01&chdtv

② 死亡者の年代と基礎疾患の有無

死亡者を年代別に見ると、70歳以上が6,548名で77.5%を占める(図 2)。基礎疾患の有無では、図3にあるように、基礎疾患を持つ者が全年齢層合計の約95%を占める一方、10代以下では基礎疾患のない者の割合がほかの年代より多いことがわかる。40代では基礎疾患のない者の割合が12.0%とやや多い。





③ 死亡者の COVID-19 ワクチン接種歴

図4のように、成人死亡者の40~50%がワクチン未接種であり、小児では未接種の割合がより高い。 成人の半数以上はワクチン接種済であるが、中でも3回以上接種済の者が約1/3にのぼることは注目に値する。4回接種完了後の死亡者は40代以上の63名であった。また、基礎疾患なしでワクチンを3回以上接種していたにもかかわらず死亡した者も137名おり、表2にその内訳をまとめた。

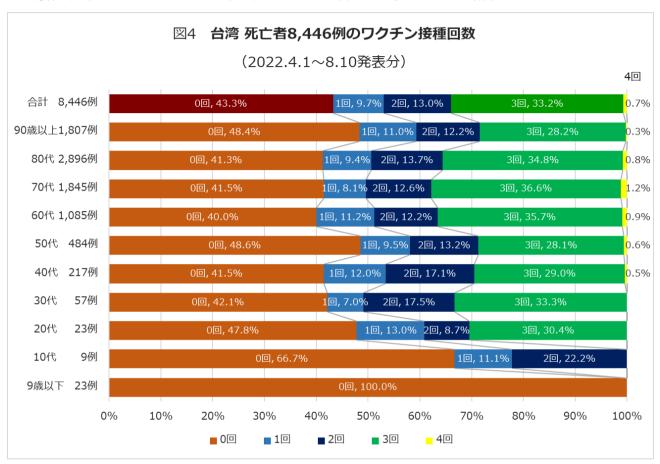


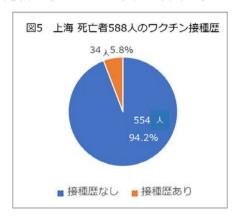
表2 基礎疾患なしで 3回以上接種済の死亡者数 (2022.4.1~8.10発表分)

	3回接種	4回接種		
90歳以上	22 例	0 例		
80代	50 例	0 例		
70代	23 例	1 例		
60代	19 例	0 例		
50代	8 例	0 例		
40代	12 例	0 例		
30代	1 例	0 例		
29歳以下	1 例	0 例		
合計	136 例	1 例		

「重症化や死亡を防ぐ」と言われる 3 回以上接種済の者が死亡者の 1/3 を占めているのはなぜだろうか。CDC の死亡例報告にはワクチン接種時期や銘柄の記載がないこともあり、今回は原

因が究明できなかった。今後解明していく必要がある。

ちなみに 2022 年 4~5 月 上海の BA.2 流行では、全死亡 者 588 人の 94.2%が未接種 (図 5、上海の接種は大部分が



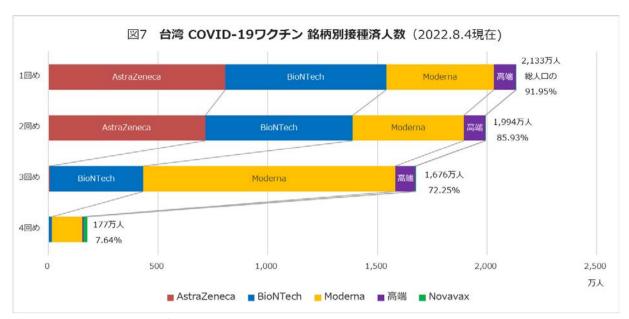
中国製不活化ワクチン) 5、香港第 5 波の高齢死亡者では未接種が 70%前後で、3 回以上接種した死亡者の割合は 10%台である 6 (図 6、香港の接種は中国製不活化ワクチン CoronaVac と BioNTech 製)。



⁵『データでみる上海での BA.2 の流行と、台湾の 10 代以下死亡例』 吉川淳子

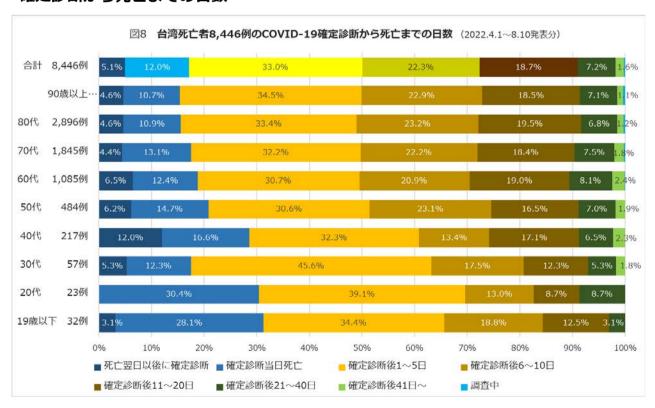
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_shanghai_220630.pdf

⁶ 香港衛生署 2022.8.15 https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/5th_wave_statistics.pdf
https://www.covidvaccine.gov.hk/pdf/5th_wave_statistics.pdf



台湾のワクチン接種率と銘柄の状況について、8月4日CDC発表内容を図7に示す。1回目91.95%、2回目85.93%と接種率は高く、3回目は総人口の72.25%が接種済である(3回目の接種率が高いことが3回接種済の死亡者が多い要因の一つであろう)。なお、台湾では12歳以上の免疫不全者は2回目接種28日以降に「基礎強化剤」を接種でき、8月4日までに約19万人が接種しているが、本グラフでは通常の接種と合わせ3回目接種として数えた。高端(MVC)は、台湾製組み換え蛋白ワクチンである。

確定診断から死亡までの日数



オミクロン株流行では感染者数が膨大になるため、自宅療養を採用する国や地域が多いが、感染判明から何日ごろに重症化し、何日ごろに亡くなることが多いのかを把握してフォローすることが必要になる。 台湾 CDC の死亡例報告では、発症日やサンプル採取日の記載が途中から省略されたため、今回は COVID-19 確定診断日を起点として、何日で亡くなったのかを図8 に集計した。

「死亡翌日以後に確定診断」は、「死後陽性が判明」例を含み、医療がフォローできなかった感染者である。「確定診断当日死亡」は、搬送や受診の際陽性が判明し当日急変、または死亡日のうちに陽性が判明したケースを含み、やはり適切な時期に医療が介入できなかった患者である。この2つで死亡例の15~20%を占めているが、20代以下と40代では30%前後にのぼる。医療逼迫の回避とともに、若くても急変の可能性があることをふまえた自宅療養システムの構築が必須である。

死亡者全体の33.0%が確定診断後1~5日で、22.3%が6~10日で亡くなっており、病状の進展がきわめて速い。できるかぎり早期の感染の発見、早期の医療介入が死亡を防ぐ要であるといえる。

付 台湾のワクチンの副反応疑い案件

台湾 CDC が 8月 11 日に公表した COVID-19 ワクチン副反応報告資料 7は以下のとおりである。

	接種総数	副反応 累計期間	接種後副反応	重大な 副反応	重大な副反応疑い			
メーカー					小計	死亡 ^a	アナフィラキ シー疑い ^b	その他の 重大な 副反応疑い c
合計	60,005,237	2021.3.22~ 2022.8.11	20,313	9,946	10,367	1,540	44	8,783
AstraZeneca	15,296,678	2021.3.22~ 2022.8.11	8,523	4,171	4,352	849	25	3,478
Moderna	18,505,868	2021.6.8~ 2022.8.11	5,328	2,300	3,028	506	11	2,511
高端	22,976,682	2021.8.23~ 2022.8.11	814	415	399	57	5	337
BioNTech	2,972,281	2021.9.22~ 2022.8.11	5,638	3,055	2,583	127	3	2,453
Novavax	253,728	2022.7.8~ 2022.8.11	10	5	5	1	0	4

表3 **台湾 COVID-19ワクチン副反応集計** (2022.8.11発表分)

【台湾 CDC による注釈】

a 2022年8月11日に新規発生した副反応疑い案件: Novavax 製ワクチン接種後3日目に84歳女性が死亡した案件

[・]これまでに COVID-19 ワクチン接種後に 1,540 例(男性 913 例、女性 627 例)の死亡案件が発生し、そのうち 697 例は 75 歳以上の高齢者で、最高齢は 103 歳、死亡日は接種当日から 342 日目までであった。

⁷ 台湾 CDC COVID-19 ワクチン接種後副反応報告 https://www.cdc.gov.tw/Category/MPage/Q8n9n-Q4aBpRrGnKVGFkng

- ・台湾薬物副作用報告センターが 7 月 27 日までの報告値と背景値(O/E analysis)での安全性シグナル検出を分析した結果、銘柄か個別銘柄かを問わず、各年齢層、男女の死亡案件報告数(報告値)は、予期された死亡案件数(背景期待値)を上回っていなかった。
- b 台湾薬物副作用報告センターの『COVID-19 ワクチン副反応案件報告資料』(8月3日分までを集計)によると、アナフィラキシーの定義に合致する案件は46件で、そのうち2件は副反応による死亡案件であると同時にアナフィラキシー疑い案件にもあたるが、本表では死亡案件として集計した。
- c 2022 年 8 月 11 日のその他の重大な副反応疑いのある新規案件(死亡やアナフィラキシーの疑いによる案件、臨床上 重要な意義のある報告を除外したもの)
- ・AstraZeneca 製ワクチン接種後 6 日目に発生した 43 歳女性の案件
- ・Moderna 製ワクチン接種後 15 日目に発生した 72 歳女性の案件
- ・BioNTech 製ワクチン接種翌日に発生した 46 歳の女性案件
- ・Novavax 製ワクチン接種後 15 日目に発生した 34 歳女性の案件

2.中国本土の感染状況と、中国国産経口治療薬アズブジン錠の認可

① 中国本土とマカオの感染状況

マカオの 6 月中旬からの BA.5.1 流行は 8 月から基本的にゼロ化を実現した。中国本土では、北京、 上海を含め大都市ではほとんど感染例は出ておらず、甘粛蘭州、広西、山東などの流行は収束した。現在 感染が報告されているのは下記の地域などが主である。

新疆ウイグル自治区 ウルムチ (輸入性 BA5.2) 7.30~14 の感染者 2,198 例。

特徴:4つの感染チェーンがあり、無症状者が多い。8.10からウルムチ市中心部を静態管理中。

海南省 三亜 (輸入性 BA.5.1.3)8.1~14 の確定症例 3,305 例、無症状感染者 4,006 例。

感染源:境外の漁民と交易した漁民。特徴:旅行客8万人が一時足止め後段階的に住所地に戻って隔離。

チベット自治区 ラサ (輸入性 BA.2.76) 8.1~14 の確定症例 99 例、無症状感染者 848 例。

特徴: チベットは今回まで感染者がほとんどいなかった地域。高原で酸素濃度が低く、人口も分散しており再検査に時間がかかるため、1度でも陽性が出れば感染者とした。

② 中国国産 COVID-19 経口治療薬アズブジン錠の認可

・7 月 25 日中国国家薬品監督管理局が COVID-19 中等症 ³ 成人患者の治療薬としてアズブジン錠

Azvudine (FNC) 8 、中国語名:阿茲夫定片)を条件付き緊急批准した 9 。8月9日には臨時措置として医療保険を適用する通達が出された(中国の 6 COVID-19治療はこれまで自己負担はない)。

アズブジン錠開発の経緯

- ・常俊標(Chang Junbiao) 鄭州大学教授が発明し、河南真実生物科技、鄭州大学、河南師範大学、河南 省科学院高新技術研究センター等が共同研究した、抗 HIV ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)。
- ・HIV 治療薬として 2013 年から臨床試験、2021 年 7 月に販売開始。
- ・2020年2月にCOVID-19治療に適用できることを発見。
- ・第Ⅲ相試験:中国 2020 年4月、ロシア 2021 年1月、ブラジル 2021 年3月批准。中国とロシアの第Ⅲ相試験はすでに終了 10。



第Ⅲ相試験結果の要旨(河南真実生物科技公表 ¹¹)

(1) 臨床症状を顕著に改善

COVID-19 患者の症状改善時間を顕著に短縮し、臨床症状改善患者の比率を高め、臨床上すぐれた結果を得た。

・初投与後 7 日目に臨床症状が改善した者は、アズブジン投与群で 40.43%、プラセボ投与群で 10.87% (p < 0.001) であり、臨床症状改善までの時間の中央値は、アズブジン投与群とプラセボ群で統計学上 有意な差異があった(p < 0.001)。

¹⁰揭开国产首个新冠口服药的神秘面纱:发明人首谈阿兹夫定 2022.08.15 财联社 科创板日报 https://m.thepaper.cn/baijiahao_19458344

https://mp.weixin.qq.com/s? biz=Mzg2ODE3MTgxMO=&mid=2247484226&idx=1&sn=585a36da79f04abae57851a477e3058f&chksm=ceb12a0ef9c6a3184e80f24a1aa65c18ba8dd24b5785c6e9d65c724b36ee2583c8cf1435015e&mpshare=1&scene=1&srcid=0815KJUj1CiRBSuoZluYxmbx&sharer_sharetime=1660540581427&sharer_sharetid=a2bb477f200f09149d246ce40f13a55&exportkey=A6Aes6s%2BFA0DqMAM1MVkaWA%3D&acctmode=0&pass_ticket=PcB5CkfDMbFxTEIjMXYb%2FMZpHswfpEbYb1f%2BSzfQq8JvrzZFvjYquprgEsH%2BqGX8&wx_header=0#rd

⁸China approves first homegrown COVID antiviral 2022.7.26 nature https://www.nature.com/articles/d41586-022-02050-x

¹¹ 阿兹夫定片治疗新冠肺炎适应症注册Ⅲ期临床试验主要疗效指标达到预期 2022.07.15

- (2) SARS-CoV-2 阻害作用: アズブジンは SARS-CoV-2 の活性を阻害し、ウイルスクリアランスの時間は5日間前後である。
- (3) 安全性:アズブジンは忍容性が良好で、有害事象の発生率はアズブジン投与群とプラセボ群で有意 差はみられず、臨床試験参加者のリスク増はなかった。

第Ⅱ相、第Ⅲ相試験について

- ・蒋建東(Jiang Jiandong)中国医学科学薬物研究院院長(薬理学)が本年 2、3 月の学術会議でアズブジンの COVID-19 治療効果について報告 12 。
- ・第Ⅱ相試験は3~400例、第Ⅲ相試験では800例以上の臨床試験を実施。

「臨床効果」

- ・大多数の症例では、経口投与後3~4日でPCR 陰性になった。
- ・平均投与期間は6~7日。
- ・平均退院日数は9日。
- ・重症患者と軽症患者の結果は似通っていた。
- ・ほかの薬物を一定期間使用して改善しなかった患者にも有効であった。

[薬理的特徴]

- ・RdRp 阻害剤。
- ・活性型薬剤を胸腺に集中させ、SARS-CoV-2 複製を効率的に阻害する。
- ・胸腺で 3 度のリン酸化を完成して胸腺のウイルスを取り除くとともに、免疫系統を保護し、免疫系統 も抗 SARS-CoV-2 作用を持つようになる。
- ・アズブジンの体内での分布は胸腺が最多。血液中に存在する時間は短く、分解して三リン酸の形で細胞に入り、CD4/CD8の細胞に留まる。細胞内の半減期は160時間+である。

[中国医学科学院 協和病院による A+B 方案]

・アズブジンと、広域スペクトル抗菌薬 Carrimycin 13の併用療法。細菌感染などによる合併症を防ぐ。

「安全性」

・HIV 治療では、3mg/日を48週投与後の死亡例は出現していない。

・COVID-19 治療では投与量は 5mg/日であるが、重大な有害事象は出現していない。

¹²蒋建东院士:阿兹夫定(治疗新冠)非常有效 2022.3.22 中国医薬創新促進会 http://www.phirda.com/artilce_27130.html

¹³ Carrimycin (中国名 可利霉素、商品名 必特):中国が開発した抗感染薬で、広域スペクトル抗菌薬として 2019 年に中国国家薬品監督管理局が批准。COVID-19 治療薬としては、アメリカで第Ⅲ相試験の患者を組み入れ中。

・時に ALT、AST の上昇がみられることがあるが、最高で基準値の 3 倍程度であり、投与中止後には通常に戻る。

新型コロナウイルス肺炎診療ガイドライン(試行第9版)に追加収載された内容 14

- 一、薬品名称 アズブジン錠
- 二、適応症 COVID-19 中等症成人患者の治療に使用する。
- 三、用法用量 1日1回、1回5mgを空腹時に経口投与し、総投与期間は14日を超えないものとする。
- 四、注意事項 妊娠中、授乳中の投与は避けるべきである。

中度から重度の肝機能、腎機能障害のある患者には慎重に投与する。

アズブジン錠説明書 ¹⁵ (抜粋)

「慎重に投与する患者〕

- ・中度から重度の肝機能、腎機能障害のある患者
- ・過去に膵炎を発症した患者
- ・ウイルス性肝炎罹患中の患者
- ・日和見感染や感染関連腫瘍、比較的重篤な慢性疾患、代謝性疾患(糖尿病など)、神経・精神疾患など の患者はこれまでの臨床研究の対象としておらず、これらの患者にアズブジンを投与した場合の安全 性が検証されていないため、投与はきわめて慎重に行ない、病状悪化を招かないようにする。
- ・本薬剤またはその他の逆転写酵素阻害剤での治療を受けている (HIV) 患者は、継続して日和見感染や、その他の HIV 感染合併症を発症する可能性があるため、専門的経験のある医師が患者をていねいに臨床観察する必要がある。 CD4⁺T 細胞数 <200/µL の患者では、重篤な日和見感染を引き起こすことが多く、さまざまな機序による大量の抗感染薬物を使用する可能性があるが、本薬剤と抗感染薬物との相互作用の研究は不十分であるため、当該患者への投与は慎重に行なうべきである。
- ・妊娠中、授乳中の女性、小児、高齢者への投与についての研究を実施していないため、投与は避けるべきである。

¹⁴ 关于将阿兹夫定片纳入新型冠状病毒肺炎诊疗方案的通知 2022.8.9 国家衛生健康委員会弁公庁 国家中医薬局弁公室 http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-08/10/content_5704788.htm

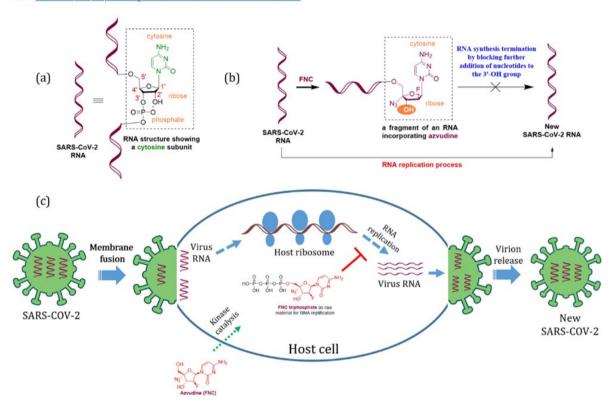
 $^{^{15} \}underline{\text{https://www.baidu.com/bh/dict/ydyp_16496230117550192765?contentid=ydyp_16496230117550192765}} \\ \underline{\text{4 ydery} = + & \text{f_ref=search\&sf_ch=ch_search_5713\&from=dicta}}$

アズブジンの特長と薬価

- · Paxlovid 等と違い、投与が感染早期に限られることがない。
- ・投与量が5mg/日と少ない。Paxlovidと違ってリトナビル含有による併用禁忌がない。
- ・包装と薬価:1錠1mg、1瓶(35錠入り)270元。7日分(1瓶)の費用は5,400円(1元=20日本円で換算)で、ほかのCOVID-19抗ウイルス薬に比べ安価である。
- ・上海復星医薬グループの復星医薬産業が国内外での販売を行なう。

nature "signal transduction and targeted therapy" 掲載論文 ⁷のアズブジン説明図

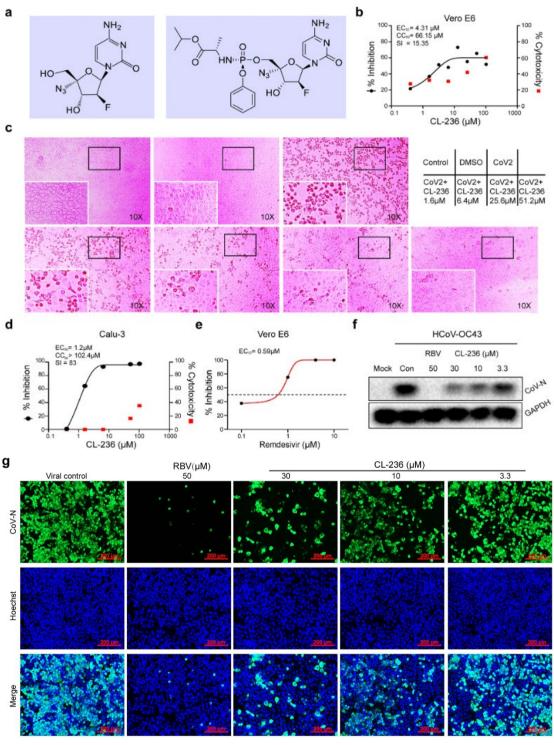
Fig. 1
From: Azvudine (FNC): a promising clinical candidate for COVID-19 treatment



Nucleoside-based anti-HIV clinical candidate azvudine (FNC) for COVID-19 treatment. **a** SARS-COV-2 RNA structure showing a cytosine subunit; **b** A diagram showing the RNA replication process of SARS-COV-2 blocked by FNC; **c** Proposed mechanisms of FNC for inhibiting the activity of SARS-COV-2

Fig. 1

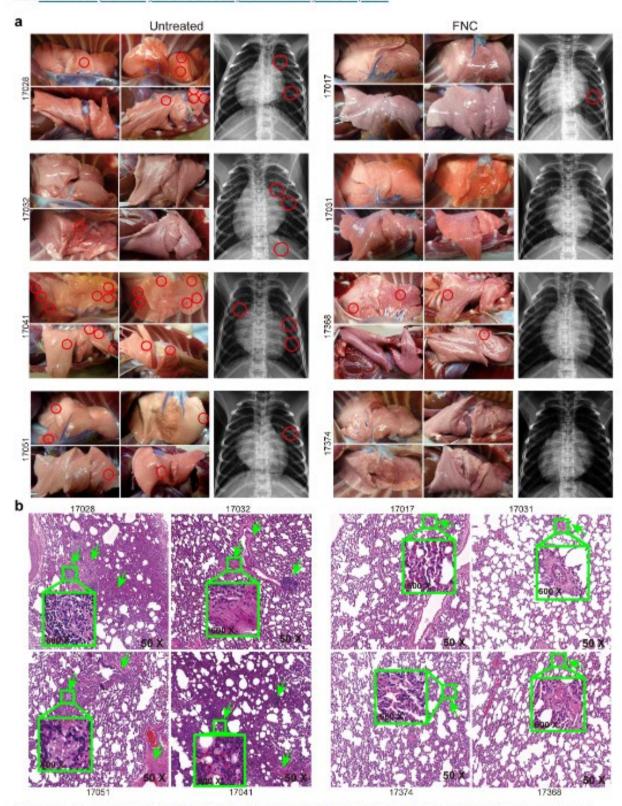
From: Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients



Anti-coronavirus activity of FNC analog CL-236 in vitro. Vero E6 cells and Calu-3 cells were pre-treated with the different doses of CL-236 for 1 h. SARS-CoV-2 (MOI = 0.05) was subsequently added to cells, followed by 1 h incubation. Then, the virus-drug mixture was removed and cells were further cultured with a fresh drug-containing medium for 48 h. Anti- SARS-CoV-2 efficacy of CL-236 was evaluated by measuring SARS-CoV-2 viral RNA copy numbers via qRT-PCR and CPE evaluation. For the antiviral test against HCoV-OC43, H460 cells were infected with HCoV-OC43 (MOI = 0.05). Then, various concentrations of CL-236 were added at the same time for 48 h incubation and then the CoV-N protein was analyzed using immunofluorescence analysis or determined by Western blot. a Chemical structure of FNC (left) and CL-236 (right). b CL-236 inhibited SARS-CoV-2 RNA replication in Vero E6 with EC₅₀ of 4.3 µM; CC₅₀ of 66.15 µM (qRT-PCR, 48 h). c CL-236 protected Vero E6 cells from SARS-CoV-2 infection caused CPE in 48 h. d CL-236 suppressed SARS-CoV-2 RNA replication in Calu-3 with EC₅₀ of 1.2 µM; CC₅₀ > 102.4 µM (qRT-PCR, 48 h). e Remdesivir inhibited SARS-CoV-2 in Vero E6 cells (48 h). f CL-236 decreased expression of HCoV-OC43 CoV-N protein in H460 cells (immunofluorescence, 48 h). RBV ribavirin

Fig. 4

Front Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients



FNC protected lung from SARS-CoV-2 infection. **a** left. FNC reduced petechial spots (red circle) in lung of virus (+) monkeys. **a** right. Chest X-ray images clearly showed the ground-glass shadows or light shadows in the untreated monkeys (red circle), but much less in the FNC-treated virus (+) monkeys. **b** HE staining of the lung tissues was done and evaluated. Lesions in the lung of the untreated virus (+) monkeys included intensitial infiltration of neutrocytes or monocytes or macrophage, thickening of alveolar septae and vessel wall, blood effusion, edema, and fibrin with hyaline membranes as well as damage in cell structures (see green arrows); treating the monkeys with FNC substantially reduced the lesion described above