



コロナ感染症緊急事態における 治療剤・予防ワクチン開発の問題

寺岡章雄

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (Covid-19) が市民の生活と命を脅かし、これまで経験したことのない公衆衛生上の緊急事態となっています。2020年5月4日、安倍首相は国産の抗ウイルス剤アビガン (一般名ファビピラビル) に関して「5月中の承認をめざしたい」と宣言しました。

また Covid-19 予防ワクチンについては、6月はじめに厚生労働省が東京五輪・パラリンピック開催前の2021年前半から接種が可能となる体制作りをめざすことを国会で明らかにし、6月15日、安倍首相は「年末にはワクチン接種できるかも」と前のめりの発言をしています。

さらに6月17日、大阪府吉村知事が大阪大学と共同でワクチン開発に取り組む製薬ベンチャー「アンジェス」が6月30日から大阪市大病院で治験を開始する、Covid-19 ワクチンの人への投与は全国初で10月には数百人に拡大、年内に20万人分のワクチンが製造可能になるとし、2021年春から秋の実用化をめざす、と話したことが報道されました。

抗ウイルス剤アビガン

アビガンは2014年3月に抗インフルエンザ剤として承認されました。承認薬といっても有効性と安全性が確認されて承認された医薬品ではなく、販売され使用されたデータのある医薬品でもありません。

有効性ではタミフルとの比較で非劣性が示せなかったばかりか、プラセボとの比較では有効性の証明に失敗しました。安全性については強い催奇性が知られています。動物での反復投与毒性試験の無毒性量・死亡発現量が臨床用量に近く、安全域の狭さが臨床応用の危険性を示しています^{1, 2)}。

インフルエンザウイルス感染サルでの薬理試験でも、対照群では死亡例が認められなかったのに対し、アビガンでは高用量群、低用量群ともに死亡例が認められています³⁾。普通であれば承認などありえないところでしたが、備蓄用の医薬品として、一般に流通させないことを前提にして、異例の手続で承認された「医薬品」です。それが科学的根拠のないまま、Covid-19の治療剤として過剰な期待を集めています。

2020年3月7日、安倍首相は、アビガンを臨床試験（介入研究）でなく、「観察研究」の仕組みで希望する患者への使用を可能とすると述べました。5月4日、薬事承認を5月中にはしたいとして、製薬企業の臨床試験が進んでいないため、厚生労働省に一般の企業治験とは違う形の承認手続きを急ぐよう指示しました。

このような科学を無視した政府とそれに追随する厚生労働省の動きに対し、広範な人々から批判が寄せられました。5月1日、薬害オンブズパーソン会議は、医薬品の有効性・安全性は対照群を置いたランダム化比較試験（以下RCT: Randomized Controlled Trial）でないとわからないため、アビガンの臨床試験以外での使用（「観察研究」として行われている適応外使用）や承認申請された場合の対応について、慎重に行うことを求める意見書を厚生労働省に提出しました。

2020年5月12日、厚生労働省は医薬品審査管理課長・医療機器審査管理課長連名の2課長通知を出しました。薬機法では申請前に治験による有効性確認は必須ではないとして、Covid-19に対する医薬品の承認審査について企業治験が完遂できていなくとも、観察研究などのデータで補完し承認につなげられる、公的な研究で一定の有効性・安全性が確認されている場合は、申請添付資料に臨床試験のデータの添付を必要としないとしています。厚生労働大臣は国会で、これらの規定はCovid-19ワクチンにも適用されると答弁しました。

2020年5月18日、日本医師会のCovid-19有識者会議が「新型コロナウイルス感染パンデミック時における治療薬開発についての緊急提言」を出し、科学的根拠の不十分な薬を承認すべきでない、十分な科学的エビデンスが得られるまで、臨床試験や適応外使用の枠組みで安全性に留意した投与を継続すべきと提言しました。この日本医師会有識者会議の声明は、RCTでの有効性安全性を示すことなしには、アビガンの承認ができなくなる状況をもたらす画期的な意義がありました。

その後アビガンは、藤田医科大学などが「特定臨床研究」として行っていたRCTの結果を待つ形になりました。しかし、同大学などは「観察研究」との名目でアビガンそのものを多量に配布したため、RCT参加者の確保が困難になり進展していないと報道されました。2020年7月10日、藤田医科大学は特定科学研究の打ち切りを公表しました。有効性・安全性の実証はできず、アビガン承認の見通しは立っていません。この経過は、販売や多量の未承認薬配布の前に、RCTで有効性を確認する必要性を示しています。

最近の風潮として、そしてとりわけ日本では、医薬品の「条件付き早期承認制度」の法制化に示されるように、医薬品承認に必要な臨床試験（介入試験）をなくし、リアルワールドエビデンス

(観察研究データ)で良いとする方向への傾斜が顕著になりました。

アビガンなどの Covid-19 治療剤の経験を通じて、多くの人々の意識に、医薬品の承認には RCT での有効性・安全性の実証が必要なことが根付きました。EBM(科学的根拠に基づく医療)に反する臨床試験をなくする方向に歯止めがかかった意義は、非常に大きいと考えます。

その他の Covid-19 治療剤

Covid-19 危機のもと、世界ではおびただしい数の Covid-19 治療剤研究が行われ、これまで考えられなかったスピードで論文が公表されています。出版競争のなかで、NEJM(ニューイングランド医学雑誌)、ランセットという有力医学雑誌が掲載した論文を撤去したことが話題を呼びました。これらは医療情報提供会社が世界の医療機関から集めたというデータをもとにした研究でしたが、捏造したデータでないかとの疑惑がもたれています。

Covid-19 治療剤の研究で公表された論文のほとんどが対照群のない小規模の研究です。世界的にも、後述するデキサメタゾン、抗ウイルス剤レムデシビルの経験を通じて、有効性・安全性の実証に RCT を大規模に集中的に実施することの重要性が高まっています。

これには従来からの伝統的な RCT に替えて、複数の候補薬剤を同時に検討でき、中間解析で有効でなかった群を中止し、新たな群を追加するなど、RCT を効率的に行える適応力のあるデザイン(Adaptive design)、Master Protocol、Platform trial などと呼ばれる臨床試験方法の技術的な進歩が寄与しています。デキサメタゾンの結果が得られた英国の RECOVERY Trial、レムデシビルの米国 NIH が主宰した ACCT-1 Trial は、いずれも Adaptive design の公的資金による RCT です。なお、今回の Covid-19 など短期間で評価が可能な疾患では、従来の 2 群並行比較による伝統的な RCT も有用です。

以下、Covid-19 に有効とアナウンスされたデキサメタゾンとレムデシビルの 2 剤について記します。

デキサメタゾン

Covid-19 治療剤の候補薬剤には、大きく分けて Repurposing (再利用)と呼ばれる他の効能で承認された既存薬剤と、他の効能でも未承認の薬剤とがあります。デキサメタゾンは前者を代表する薬剤です。

2020 年 6 月 16 日、英国オックスフォード大学などが行った RECOVERY トライアルの成績が報告されました。デキサメタゾン 6mg(プレドニゾロン換算 20mg)を 1 日 1 回経口または静脈内注射、10 日間投与するデキサメタゾン治療群 (2,104 人)と、標準的治療を行う標準治療群 (4,321 人)を比較しました。

治療開始から 28 日間の死亡率(割合)は、人工呼吸器を装着した患者では 30%、酸素吸入のみの患者では 20%、それぞれ有意に減少しました。呼吸器への治療介入を必要としない患者では有意な減少は見られませんでした。英国政府は同日、同国の NHS (国民医療サービス)でのデキサメタゾンの使用を決定しました。

Covid-19 治療剤の有効性が全生存 (Overall Survival: OS)を指標として RCT で示されたのは初めてのことです。結果のプレスリリースのタイトルは「安価なデキサメタゾンが」で始まっています。例え、高額の新薬で有効性・安全性が実証されてもアフリカなど開発途上国では使え

ず、このランダム化比較臨床試験の価値は大きいと考えます。6月22日、この速報論文が medRxiv(メドアーカイブ)に掲載されています⁴⁾。

抗ウイルス剤レムデシビル

レムデシビルはエボラウイルス感染症の治療薬として開発された未承認薬です。RNA依存性RNAポリメラーゼによる遺伝子複製過程を抑制し、Covid-19ウイルスに対する in vitro での効力が強く注目されています。

2020年4月30日、米国NIHは国際共同治験ACCT-1でのレムデシビル注射剤とプラセボとの比較の二重遮蔽試験成績をプレスリリースしました。低部位気道関与のエビデンスがあるCovid-19入院患者1,063例をレムデシビル1対プラセボ1に割り付けて10日間連続投与しました。主要評価項目は回復までの期間で、この試験は中間解析でレムデシビルが31%有意に早く($p=0.001$)回復がみられたため中断されました。副次的評価項目の死亡率はレムデシビルが8.0%、プラセボは11.6%でしたが、有意差には及びませんでした($p=0.059$)。

5月1日、FDAはこの結果を受けてレムデシビルを緊急使用認可(EUA)しました。これはレムデシビルが開発中の未承認薬という位置づけはそのままで、公衆衛生緊急事態のもとで使用を認可する制度です。一方、日本の厚生労働省は5月7日、薬機法14条3(特例承認)の規定により、レムデシビルを世界で初めて正式承認しました。

このNIHによるレムデシビルがプラセボ対照ランダム化二重遮蔽試験で、回復までの期間をエンドポイントとして有効性が実証されたというプレスリリースは、医学界ですんなりと受け入れられるものとなっていない状況があります。これには次のような原因が絡んでいます。

- ① NIHのプレスリリースがあった4月30日、ランセット誌電子版が中国武漢で行われたレムデシビルのプラセボ対照ランダム化二重遮蔽試験の論文を掲載しました⁵⁾。症状発現から12日間以内のCovid-19入院患者に、レムデシビルまたはプラセボを10日間連続投与して臨床改善までの期間を比較しています。割り付けは2対1でレムデシビル158例、プラセボ79例です。結果はハザード比1.23、95%信頼区間0.87-1.75で有意差がありませんでした。症状持続が10日以内の患者では、レムデシビルは有意ではないが臨床改善までの期間が短い(ハザード比1.52、95%信頼区間0.95-2.43)結果でした。著者たちは大規模なトライアルにおいて、早期に治療開始した患者での確認が必要としています。
- ② 以前NIHがエボラパンデミックのもとで行った同様のRCTの主要評価項目は全生存でしたが、今回は回復までの期間でした。エボラは死亡率が高く病状経過も判明していましたが、Covid-19の死亡率は当初高くなく病状経過が不明な新規の感染症であり、全生存を主要評価項目として試験をデザインできなかった事情があると考えています。そして副次的評価項目としてとられた全生存は $p=0.059$ といま一步有意差に及びませんでした。
- ③ NIHによるプレスリリースがあまりに情報不足で、プラセボとの比較試験が終了したのか継続中なのかについても明確でないなど、混乱をもたらしました⁶⁾。
- ④ レムデシビルの製造企業のギリアドが、対照群を置いたRCTでレムデシビルの有効性・安全性を明確に示すというあるべき態度などに欠けています。

ACCT-1試験は、2020年5月22日、NEJM誌に速報論文が掲載されました⁷⁾。7月10日にはNEJM

誌に、4人の研究者の速報論文に関する Correspondence と、原著者たちの Reply が掲載されました⁸⁾。もっと早くレムデシビル^{レムデシビル}の投与を開始しておれば生存延長がもっと明確に得られたのではないかなどの指摘です。原著者たちはこれらの指摘に合意し、本論文はそれらの指摘に応えるデータと考察を含むものとして執筆中と回答しています。

上にあげた状況も関連して、レムデシビルについては「Covid-19に有効でない」とする見解もみられます。しかし、筆者はレムデシビルが「Covid-19に有効」と考えます。臨床応用にあたっては症状の発現後、可能な限り早く投与を開始することが必要です。さらには静脈内投与ではレムデシビルが気道粘膜上皮細胞に十分到達しないため、吸入剤型の開発とその静脈内投与との併用が重要と考えます。また、エイズや難治性結核克服の前例もあり、Platformデザインでの作用機序の異なる他剤との併用効果を検討する RCT をいっそう推進することも重要と考えます。

主な根拠は次の通りです。

①レムデシビルは抗ウイルス剤で、薬理作用機序はウイルスの複製・増殖の抑制。複製・増殖が進んでからでは有効性が期待しがたい。症状発現後できる限り早急に投与開始が必要、②血管内のレムデシビル濃度が高くとも、気道粘膜上皮細胞は毛細血管から離れた場所にある。血管から拡散しそこに到達するまでにレムデシビルの効力が減弱、③気道を通じレムデシビルを直接気道粘膜組織部位に送り込む吸入投与がその点効果的、④動物試験でレムデシビルを予防投与した場合の効果は大きいですが、治療的投与では効果が減弱⁹⁾。ヒトでは感染して5日ほど経て症状が現れてから投与開始するので、そのあと可及的早い時期での投与が必要。

COVID-19 予防ワクチン

COVID-19 治療剤開発を機に、医薬品の承認には RCT での有効性安全性の実証が重要なことに改めて認識が深まったと書きました。一方、COVID-19 予防ワクチンについては良い状況になく、とりわけ日本国内では非常に良くない状況です。治療剤と異なり、予防ワクチンは多数の正常人を対象とするものだけに、とりわけ安全性に関して慎重な扱いが求められます。しかし、米国でも日本でも政府と製薬企業は「スピード最優先」で開発を進めようとしており、薬害の発生が危惧されます。

米国では、世論がスピード優先に反発し、FDA などの規制庁も世論を受けて科学を尊重して健全な開発を進めることを表明しています。一方日本では、ワクチンは慎重にという声はほとんど表面に出ず、厚生労働省は政権の意向に追随して薬事制度を破壊する通達を次つぎと出しています。

日本国内では、米国の状況はほとんど報道されていないと思われ、まずそのことから書きます。米国でもホワイトハウスと製薬企業が猛スピードで開発を推進しています (Operation Warp Speed)。これは連邦政府がはじめた 2021 年 1 月までに 3 億 doses の COVID-19 ワクチン供給をめざす官民パートナーシップの取り組みです。しかし、世論調査はこのスピードに不安をもつ国民が増えていることを示しており、開発のスピードとワクチンへの信頼は反比例の関係にあります。FDA の生物製剤評価研究センタートップのピーター・マーク氏は、米国人の 3 分の 1 はコロナウイルスワクチンの接種に非常に懐疑的という世論調査を引用し、市民の信頼を得るために科学を尊重した健全な開発を行うのが FDA と他の関係機関の仕事と語っています¹⁰⁾。医学雑誌も、COVID-19 ワクチンの開発をスピード最優先で進めるのは危険¹¹⁾、COVID-19 ワクチンの開発は

Safeguards (安全装置) が必要¹²⁾, などの時宜を得た論説を掲載しています。

一方、日本はどうでしょうか。「ワクチンができるまでの辛抱」という世論形成のもとで、COVID-19 ワクチン開発は慎重にという声はほとんど表面にでていません。2020年7月2日朝日新聞デジタル版の「新型コロナで集団免疫はできない 免疫学者の警告」の記事で宮坂昌之・大阪大免疫学フロンティア研究センター招へい教授が「新型コロナウイルスはワクチンができて、インフルエンザと同じように有効期間は極めて短いものになるのではないかと話しています。ワクチンの内容自体があまり話題にもなっていないなかで、ワクチンの開発が猛スピードで進められていることを、非常に危惧しています。

臨床試験を必要としない医薬品等の「条件付き早期承認制度」はワクチン・予防薬も対象としています。承認申請時に臨床試験データを必要としないとの2課長通達がワクチンにも適用されると国会で答弁しています。別の2課連名通達には、治験届を出して30日間は治験を開始してはならないとのルールが、COVID-19 ワクチン・治療剤には適用されないとあります。

2020年6月30日、大阪大学のベンチャー企業アンジェスによるCOVID-19 ワクチンの治験が大阪市大病院で開始されました。吉村洋文大阪府知事によると、治験は10月には数百人に拡大、年内に20万人のワクチンが製造可能で、2021年春～秋の実用化をめざしています。このワクチンはDNAワクチンというこれまで使用前例のない新たなタイプのワクチンです。

この件では、治験対象となる大阪市大病院の審査委員会の承認を受ける前に、大阪府が治験日程などを公表したことが問題になりました。また、吉村知事が大阪市大の医療従事者が被験者となると話したことも話題になりました。しかし、治験は審査委員会を通過し、予定通り行われています。

動物試験の安全性データや加えられるアジュバントなども公表されないまま、使用前例のないタイプのワクチンのFIH (First in Human) 試験に突入しています。ワクチンは多人数の正常人に用いられるものだけに、このようなスピード最優先の進め方がいいわけがありません。いっそうの注視が必要です。

参考文献

- 1) アビガン審査報告書 p43-45. 申請資料概要 2.6.6.1.2.
- 2) 中西剛明・浜六郎. 薬のチェック 2020; No. 90. p80-82.
- 3) アビガン審査報告書 p66-67.
- 4) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>
medRxiv はBMJなどが2019年から開始した査読前論文に出版識別子DOIを付与し、早期公開するシステム
- 5) [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)
- 6) Schwitzer G. What the public didn't hear about the NIH remdesivir trial. April 30, 2020. <https://www.healthnewsreview.org/2020/04/what-the-public-didnt-hear-about-the-nih-remdesivir-trial/>
- 7) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
- 8) Correspondence (Remdesivir for the treatment of Covid-19 -preliminary report)

July 10, 2020, at NEJM.org

- 9) ベクフルリー承認審査に係る資料 p61 3.1.3.2.1 図 14. P67 図 15.
- 10) Pink Sheet. 2020.6.14.
- 11) Trogen B, Oshinsky D, & Caplan A. JAMA. Published on line May 26, 2020.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766651>
- 12) Lurie N, Sharfstein JM, & Goodman JL. JAMA. Published on line July 6, 2020.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768156>

(てらおか・あきお 医薬情報センターあさひ・東京大学大学院薬学系研究科)