

COVID-19 用剤 モルヌピラビル (商品名ラゲブリオ)

入院半減は本当か？

薬のチェック編集委員会

まとめ

- COVID-19 の治療用に経口抗ウイルス剤モルヌピラビル (ラゲブリオ®) が日本でも特例承認されました。感染した患者の入院リスクを半減したという中間解析の結果が承認の根拠です。しかし、その結果は信頼できるのでしょうか。
- 最終解析をみると、入院リスク減少は 30%に過ぎず、中間解析に入れられず最終解析で集計された人では入院リスクはむしろ増えていました。なぜ、このような矛盾する結果が生じたのでしょうか。
- COVID-19 重症化のリスク因子として 7 種類あげられていますが、そのうち重要な 4 因子の割合を合計すると、中間解析では、プラセボ群 (28.4%) よりもモルヌピラビル群 (19.4%) のほうにリスクのある患者が有意に少なく、特に慢性閉塞性肺疾患は 3 分の 1 以下でした。最終解析でもリスク因子の偏りは有意でした。
- 臨床試験の最初のランダム化や、中間解析への組み入れが恣意的に行われた可能性が濃厚です。中間解析で入院リスクが半減したとの結果や、中間解析とそれ以降での入院リスクの矛盾した結果は、そのために生じたと考えられます。
- サブグループ解析の結果では、糖尿病や心臓病を有する人にはモルヌピラビルが無効だったことも、上記の指摘を支持します。
- モルヌピラビルはウイルス遺伝子に変異をもたらして増殖できなくしますが、同時に哺乳動物の細胞分裂をも抑制します。ヒト用量の 0.4 倍をイヌに 22 日間投与して不可逆性の全血液細胞障害 (骨髄抑制) が認められています。軽症や中等症の患者に多用することは、ウイルスの変異やヒトへの毒性試験が大いに問題となります。
- 抗ウイルス剤の臨床試験には矛盾が多すぎます。開示情報で再解析して本当に効果があるのか、安全なのか、再検討が必要です。

結論：使うべきではありません。

キーワード：中間解析、最終解析、高リスク、糖尿病、COPD、肥満、入院、死亡

中間解析では入院リスク半減というが

2021 年 12 月 24 日、軽症・中等症の COVID-19 (いわゆる新型コロナウイルス感染症) の治療用剤として、抗ウイルス剤のモルヌピラビル (商品名ラゲブリオ、MSD 社) が「特例承認」されました [1]。「入院患者数を半分に減らした」と、赤いカプセルの映像がニュースやネットで流れていたのが記憶している人は多いでしょう。

特例承認の根拠は、重症化のリスク因子を 1 つ以上

有する軽症・中等症の COVID-19 患者を対象としたランダム化比較試験 (RCT) で、1433 人が割り付けられた時点の中間解析で、開始から 29 日目までの入院または死亡 (入院 / 死亡) を半減したこととされています [1-3]。

開始から 29 日目までの入院 / 死亡が、プラセボ群は 377 人中 14.1% (53 人)、モルヌピラビル群は 385 人中 7.3% (28 人) と添付文書にも書かれています。その差は - 6.8% で、中間解析の際に割り当

てられた有意水準(片側 p 値 0.0092)を下回る p 値(片側 p=0.0012)を示しました(註)。

この時点で新たな対象者の採用は中止となりました。オッズ比を計算すると 0.48(両側検定で p=0.0024)でした。この通りなら確かに半減です。

リスク因子というのは、肥満(BMI ≥ 30)、61 歳以上、糖尿病、慢性腎障害、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、重篤な心臓病、活動性のがんの 7 種類です。

本誌では、添付文書 [1] や審査報告書 [2]、査読済みの論文 [3] など [4-9] を詳しく点検し、本当に「半減した」といえるのかどうかを検討しました。

註:「差はない」との仮説を立て、偶然起こる確率(p 値)を計算し、ある値未満なら仮説を捨てて差があると考え。有意水準は p=0.05 が一般的。しかし、今回の中間解析ではさらに小さい有意水準(上記では 0.0092)をとり、これを下回っていたら有意とし、最終結果は変わらないはずと考えて、その後は新たな対象者を組み入れないようにした。片側検定と両側検定の説明は割愛。

中間解析以降の対象者では悪化傾向

ところが割り付けられた 1433 人全員の最終解析 [3] では、入院/死亡はプラセボ群 699 人中 9.7%(68 人)、モルヌピラビル群 709 人中 6.8%(48 人)、ハザード比 0.69(95%信頼区間 0.48 - 1.01)と、入院/死亡の減少は約 3 割減であり、有意とは言えませんでした。

図 1 に、入院/死亡の減少が半減したとされる中間解析には入れられず、最終解析で集計された対象者の入院/死亡の割合を計算して示します。すると、プラセボ群よりもモルヌピラビル群のほうが逆に多くなっていました(4.7%対 6.2%)。この逆転はなぜ起こったのでしょうか。

重症化リスク者の割合に重大な偏り

カギは RCT とは言えないような対象者の偏りにあると考えます。図 2 を見てください。肺炎などが重症化しやすい慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)の人が、中間解析対象者のモルヌピラビル群では 22 人、プラセボ群は約 3 分の 1 の 7 人でした(オッズ比 0.31、p=0.0046)。

重要な重症化リスクを加えた 4 因子、すなわち糖尿病や腎臓病、COPD、活動性のがんのある人の割合を合計すると、

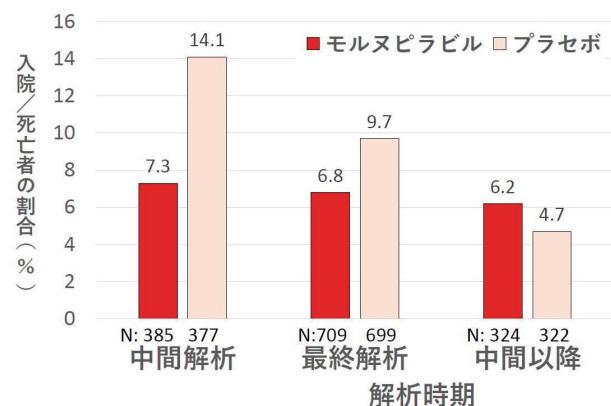
プラセボ群(28.4%)よりモルヌピラビル群(19.4%)に有意に少ないのです(オッズ比 0.61、p=0.0034)(図 2)。肥満以外の重症化危険因子を合計した場合でもオッズ比 0.71(p=0.019)でした。

最終解析対象者で、これら 4 因子保有者の割合を合計すると、プラセボ群の 30.4%に対して、モルヌピラビル群 25.1%、オッズ比 0.77(0.61-0.97、p=0.026)、肥満以外の重症化危険因子の合計でもオッズ比は 0.79(p=0.031)と、やはり有意にモルヌピラビル群のほうが少なかったのです(図は速報 202 図 2 参照)。

良すぎる結果はデータ操作による可能性

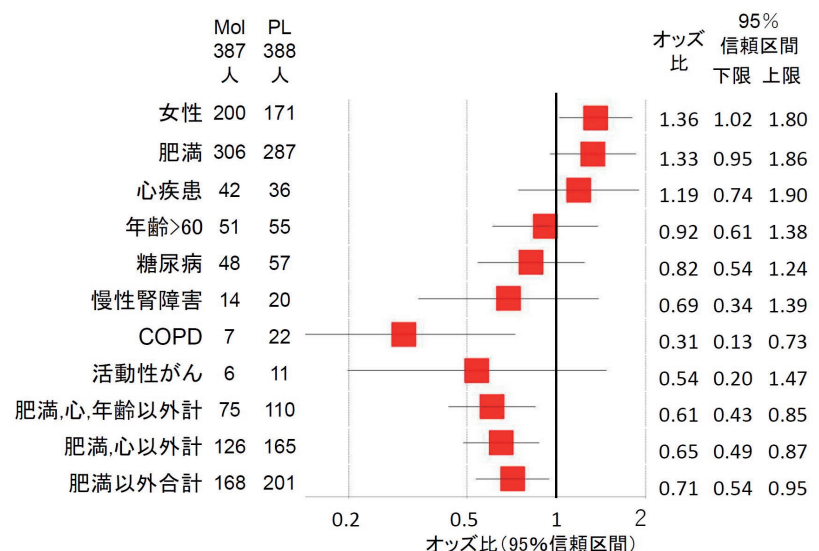
最終解析において、これら 4 因子、または肥満以外の危険因子の合計の割合がモルヌピラビル群に有意に

図 1 : 入院または死亡の割合(解析時期別)



中間以降の人数と入院/死亡者数は最終解析と中間解析の差。

図 2 : 背景因子の割合比較(中間解析集団)



Mol: モルヌピラビル群, PL: プラセボ群

少なかったことは何を意味するのでしょうか。これは、臨床試験の対象者を両群に割り付ける作業が公平に行われなかった可能性を、強く示唆しています。

また、中間解析で前記4因子（糖尿病や腎臓病、COPD、活動性のがん）のさらに著しい偏りがあり、中でも、重症化に大きく関係する呼吸器疾患 COPD は単独で有意な偏りがありました。そして、さらには中間解析前後での結果が逆転するという、きわめて不自然な現象が認められました。

これらの事実は、中間解析の前に、目隠し（遮蔽）が外されて、担当医師に割り付けが分かっしまい、中間解析への組み入れが恣意的に選択された可能性を強く示唆しています。

重症化リスク因子保有者では無効

性別や重症度別、重症化リスク因子別に実施されたサブグループ解析では、糖尿病や重症心臓病を有する人にはモルヌピラビルは無効でした。慢性腎障害やCOPD、活動性のがんの因子を保有するか否かで分けた入院 / 死亡の割合は報告されていません。

また、背景因子の偏りを調整した解析は、性別に関してしか実施されていません。サブグループ解析で見かけ上、肥満者や女性に有効との結果が出ていますが、他のリスク因子の偏りが影響した可能性が大きいいため、その結果でさえ信頼できません。

骨髄毒性やウイルスの変異に要注意

モルヌピラビルは、ファビピラビル（アビガン®）やリバビリンなどの抗ウイルス剤とよく似た物質です。ウイルスの遺伝子情報である RNA の原料になる物質によく似た偽物を RNA の合成に利用させるようにします。

そのため、ウイルス遺伝子に変異をもたらす増殖できなくするのですが、同時に、ヒトなど哺乳動物の RNA の合成の際にもモルヌピラビル（の活性体）が間違えて利用されるため、正常の細胞分裂も抑制します [1,2,6,7]。ヒトに使う濃度の 0.4 倍をイヌに 22 日間使っただけで、不可逆性の全血液細胞障害（骨髄抑制）が認められています [8]。ヒトでも毒性が生じる可能性が大いにあると考えます。

中等症で中止となった試験がある

中間解析のサブグループ解析で、中等症であった人は、有意に入院 / 死亡が改善したと報告されています

[8]。しかし、システマティックレビュー [5] によれば、中等症の COVID-19 患者を対象とした別の RCT 2 件が、中間解析で無効と判定されたため試験を中断しています。大きく矛盾する結果がなぜ起こったのか、この点についても検証が必要です。

情報開示と再解析が必要

COVID-19 用に特例承認されたレムデシビル [10,11] やバリシチニブ [12] などの抗ウイルス剤の試験も矛盾だらけでした。

オセルタミビル（タミフル） [13,14] などのシステマティックレビュー [15] の際には、開示請求によって入手した総括報告書を総点検して、さまざまな新たな事実が判明しました。

これと同様に、レムデシビルやバリシチニブとともに、モルヌピラビルについても総括報告書を開示させ、検証が必要です。

実地診療では

COVID-19 に対するモルヌピラビルの効力は証明されていません。また、ウイルスに変異を起こす危険性があり、ヒトで骨髄（血液細胞）に対する毒性の危険性があります。使わないように。

★詳細は薬のチェック速報版 No202

<https://www.npojip.org/sokuho/220128.html> 参照

参考文献（簡略）

- 1) 厚労省 <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000872747.pdf>
- 2) モルヌピラビル審査報告書
- 3) Jayk Bernal A et al. NEJM 2021.12.1.6
- 4) MSD <https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211223001/index.html>
- 5) Singh AK et al. Diabetes Metab Syndr. 2021 Nov-Dec;15(6):102329
- 6) Kabinger F et al. Nat Struct Mol Biol. 2021 Sep;28(9):740-746.
- 7) Gordon CJ et al. J Biol Chem. 2021 Jul;297(1):100770.
- 8) MSD (UK) Ltd. Molnupiravir, Lagevrio_Public_Assessment_Report
- 9) 米国 FDA 資料 <https://www.fda.gov/media/154422/download>
- 10) 薬のチェック編集委員会、薬のチェック 2020 : 20 (90) : 76-79.
- 11) 同、薬のチェック 2021 : 21 (93) : 13-14.
- 12) 同、薬のチェック 2021 : 21 (96) : 82-85.
- 13) Hama R et al Acta Neurol Scand. 2017 Feb;135(2):148-160.
- 14) Hama R. Infect Dis (Lond). 2016 Sep;48(9):651-60.
- 15) Jefferson T et al. Cochrane Database Syst Rev 2014 Apr 10;2014(4):CD008965. Doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.