

レムデシビル（商品名ベクルリー） COVID-19 に無効の可能性が大きい

薬のチェック編集委員会

まとめ

- レムデシビル（商品名ベクルリー）は、最初、エボラウイルス感染症用に開発が進められていましたが、結局は無効であった抗ウイルス剤です。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対し日本では、申請からわずか3日後に「特例」で、世界で初めて正式承認されました。
- レムデシビルの COVID-19 への効果と安全性を検討したプラセボ対照ランダム化比較試験（RCT）がこれまでに3件実施されています。そのうち査読論文として公表されたのは重症の COVID-19 に使用した2件です。
- 中国武漢の RCT（武漢 RCT）では、レムデシビルはプラセボに比較して症状も死亡も減らしませんでした。
- 米国国立研究所が主導した RCT（ACTT-1）では、試験開始時の重症度が軽症・中等症にも、人工呼吸器装着例など非常な重症例にも症状改善効果はなく、死亡減少効果もありませんでした。酸素吸入を要するけれども人工呼吸器は不要な程度の重症例にのみ有効でした。しかし、この重症例の症状改善と生存率が、プラセボ群で不自然に悪く、レムデシビル群では不自然に良かったため、何らかのバイアスの疑いがありデータ全体に信頼性が乏しい RCT です。
- 5日間使用と10日間使用を比較した SIMPLE 試験では、回復例が、10日間使用群よりも5日間使用群に有意に多いという結果でした。ある治療法が有効な場合には長期間使用のほうが本来は良い結果なのですが、逆の用量 - 反応関係がみられました。
- 日本におけるレムデシビルの特例承認では、武漢 RCT の結果を除外し、SIMPLE 試験の逆用量 - 反応関係も無視し、背景にバイアスのありそうな ACTT-1 の結果のみを根拠としています。

結論：無効の可能性が大きい。使うべきでない。

キーワード：RCT、ACTT1、SIMPLE、用量 - 反応関係、背景因子、バイアス

はじめに

2020年5月7日、申請からわずか3日でレムデシビル（商品名ベクルリー）が「特例承認」されました [1]。5月2日に米国で、正式承認ではありませんが、緊急使用許可（EUA: emergency use authorization）[2] がなされ、「海外でも承認された」と厚労省が解釈したためです。効くという根拠は？ 安全性は？ 検証しましょう。

レムデシビルは、ウイルス RNA の合成阻害剤

レムデシビルはヒトの体内の細胞内で、ウイルスやヒト細胞の複製に必須の遺伝子情報の元になる物質（アデノシン三リン酸 = ATP）の偽物として働きます。そのため不完全なウイルス RNA 鎖ができて途中で複製を止

めてしまい、ウイルス RNA の合成を阻害するとされています。詳しくは添付文書 [3] や、ファビピラビル（商品名アビガン）の記事（80頁）を参照ください。

症状が出る前でないとか効かない？

エボラウイルス [4] やニパウイルス [5] など致死性のウイルスを接種したサルの実験で、感染症の症状が現れる前にタイミングよく、また十分な量のレムデシビルを投与すると、死亡を減らしました。

また、MERS ウイルス [6]、SARS ウイルス [7]、今回の SARS-CoV-2 [8] などの感染症でもサルを使って、症状が現れる前にタイミングよく、また十分量のレムデシビルを投与すると、ウイルスの量を少なくし、症状

を軽くしていました（死亡率の比較は報告されていない。詳細は速報 189 のスライド 3～8 参照）。

しかし、ヒトの感染症治療で重要なのは、何らかの症状が出てから、しかも重症化しそうな状態になってから、薬剤を使って症状を軽くすることができるかどうか、死亡を減らすことができるかどうかです。

ところが、レムデシビル動物実験では、症状が出てから使った実験は報告されていません。これでは、ヒトに使って効くかどうかの予測は不可能です。というより、症状が出てから使ったのでは効かないから実験の報告がないのでは？と推察します。

「エボラ治療薬」ではない

レムデシビルはしばしば、「エボラ治療薬」と誤って表示されることがあり、感染症の専門家でもそのように表現している人がいます。しかし、コンゴ共和国で流行した時に実施されたレムデシビルを3種類のモノクローナル抗体と比較したランダム化比較試験 [9] の結果、レムデシビル群の死亡率がモノクローナル抗体のどの種類よりも高く（53.1%）、うち2種類よりもオッズ比で2倍以上（2.10と2.25）高かった（ $p < 0.001$ ）（速報 No189 スライド 9,10）のです。

つまり、エボラ治療用に開発が進められたが失敗に終わった物質です。

武漢 RCT の結果について

レムデシビルの COVID-19 への効果と安全性を検討したプラセボ対照ランダム化比較試験（RCT）がこれまでに3件実施され、そのうちの2件の査読論文が公表されています。最初に公表された武漢 RCT [10] についてまずみましょう。

①レムデシビル群に症状改善・死亡率減少の効果なし

武漢 RCT [10] は、製造元のギリアド・サイエンシズ（ギリアド社）から独立したプラセボ対照 RCT です。

酸素吸入なしで酸素飽和度が94%以下など、ある程度以上重症で、発症から12日以内の COVID-19 の患者 237 人を対象としました。2月6日に開始し3月12日までに登録された患者を追跡し、4月10日に終了しています。レムデシビル群 158 人、プラセボ群 78 人（1人は使用しなかったのを除外）に分けられて、比較されました。主な評価項目は、発症から28日後の状態を次の6段階に分類したものです。

1. 回復して退院、2. 入院中で酸素吸入なし、3. 一般病棟入院中で酸素吸入あり、4. ICU 入院中、5. ICU 入院中で ECMO や人工呼吸器装着、6. 死亡

最重要項目である「死亡割合」は、レムデシビル群 13.9%、プラセボ群 12.8%でした。背景因子として、発症から10日超の人の割合が、レムデシビル群 54%、プラセボ群 40%と有意にレムデシビル群に多く含まれていた（ $p = 0.037$ ）ので、発症から10日以内か10日超かで分けて、各種の効果指標が比較されています。死亡率についてみてみましょう。

レムデシビル群対プラセボ群の死亡者の割合は、発症から10日以内の人では、11%対15%（ $p = 0.56$ ）、発症から10日超の人では、14%対10%（ $P = 0.51$ ）で、いずれも有意の差はありませんでした。

報告者らの設定した主要評価項目「症状が2段階以上改善するまでの日数」も、レムデシビル群にやや短い傾向があるものの有意の差はありませんでした（ $p = 0.24$ ）。

②症状改善傾向と矛盾する呼吸不全とウイルス消失

両群で（有意差はないが）症状改善傾向があることと矛盾するのが、重い呼吸器系有害事象で試験が中止になった人の割合およびウイルスの消失傾向です。

有害事象は、レムデシビル群 11.6%対プラセボ群 5.1%（ $p = 0.12$ ）とレムデシビルに多い傾向があり、特に、急性肺傷害/急性呼吸窮迫症候群（ARDS）のために試験中止となった人が、プラセボ群 1 人（1.3%）に対して、レムデシビル群 7 人（4.5%）と多い傾向がありました（ $p = 0.20$ ）。急性肺傷害や ARDS は、COVID-19 の重篤化を示す最重要の病態です。呼吸器症状を中心に症状や改善傾向を示している一方で、有害事象は重篤な呼吸器症状がレムデシビル群に多いという傾向は矛盾しており、説明困難です。

そして、レムデシビルは抗ウイルス剤ですから、レムデシビル群のほうがウイルスの消え方は速くなるはずですが、逆の傾向がみられます（有意の差ではないが）。特に、生存者のウイルス消失率が、レムデシビル群 80.4%に対してプラセボ群 89.1%と 8.7%多かった（ $p = 0.16$ ）ことも、説明が難しい現象です。

米国立研究所主導の ACTT-1 試験について

①添付文書にまとめられた情報

国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）が主導するプラセボ対照の臨床試験（登録番号：NCT04280705）の中間解析結果が、5月22日 NEJM 誌 [11] に online 出版されました。この試験の概略は、添付文書 [3] で以下のようにまとめられています。

18 歳以上の SARS-CoV-2 による感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較

試験において、投与初日に本剤 200mg を、2～10 日目に本剤 100mg を 1 日 1 回静脈内投与した。なお、退院した場合は投与を中止することとされた。主要評価項目は、無作為化後 28 日目までにおける回復までの時間であった。1,063 例が 1:1 の割合で本剤群又はプラセボ群に割り付けられ、606 例の回復例が得られた時点で実施された主要評価項目等に関する予備的解析の結果は、回復までの時間の中央値は、本剤投与群で 11 日、プラセボ群で 15 日であった（ハザード比：1.31、95%信頼区間：1.12～1.54、 $p < 0.001$ ）。死亡割合は、本剤投与群で 8.0%、プラセボ群で 11.6%であった（ $p=0.059$ ）。

② ACTT-1 試験中間解析段階での評価

試験開始前の重症度レベル 7（侵襲性人工呼吸器または ECMO 使用例）の割合はレムデシビル群 23%、プラセボ群 28%（ $p=0.059$ ）と有意に近い差でしたが、これ以外に背景因子の大きな違いはありませんでした。

開始時の重症度別に、臨床症状の改善や生存率を比較すると、重症度レベル 4（入院し酸素吸入なし）、6（高流量酸素または非侵襲性人工呼吸器装着）、7（侵襲性人工呼吸器または ECMO 使用例）では、両群に差はなく、レベル 5（酸素吸入が必要）でのみ差がありました（図）。

レムデシビル群のレベル 5 の死亡率（2.4%）はレベル 4（1.5%）とほぼ同じですが、プラセボ群の 5 の死亡率（10.9%）はより重症度の高い 6（15.2%）や 7（11.3%）に近く、著しく高かったのです（図）。

レムデシビルが COVID-19 の重症化防止に有効なら、レムデシビル群とプラセボ群の死亡率が、なぜレベル

5 でだけ差があり、しかも著しいのか、その理由を考えることは困難です。しかし、他の重症度と同様にレムデシビルが無効でも、何らかの大きなバイアスが働いているなら、このような現象は起こりえます。重大なバイアスのうち、最も考えられる可能性は、試験開始時にレベル 5 の 421 人の割り付けが不公平であったのではないかと、ということです。

試験開始時にレベル 5 であったプラセボ群 199 人、レムデシビル群 222 人の背景因子の詳細、例えば、ランダム化直前の酸素分圧ないし酸素飽和度や、クレアチニン値など重症度に関する検査値の分布の比較などが明らかとなり、これらの背景因子に差がないことが確認されない限り、この試験結果は信頼できません。

SIMPLE 試験について

① 5 日間使用が 10 日間使用よりもよい傾向？

添付文書 [3] に引用された 3 件の報告の 1 つ [12] は、単なる使用経験の報告ですので、有効性・安全性の評価をするのは不可能であり、ここでは触れません。

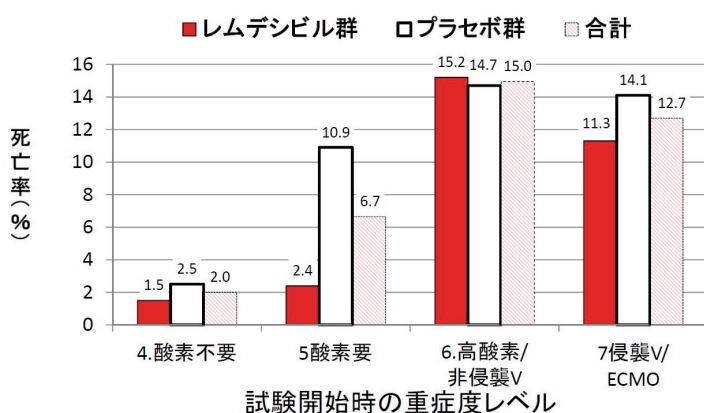
もう一つは SIMPLE 試験 [13,14] で、レムデシビル 5 日間使用（5 日群：200 人）と 10 日間使用（10 日群：197 人）を比較した試験です。プラセボ群や薬剤不使用群を含みません。その査読論文 [13] では、「14 日目までに臨床的改善（2 段階以上の臨床状態スコアの改善）を認めた患者の割合は 5 日群（64.5%）が 10 日群（54.3%）よりも多かったが、試験開始時の重症度が 10 日群で重かった（ $p=0.02$ ）。そこで背景因子を調整した 14 日目の臨床症状の分布を比較したところ、両群で有意の差がなかった（ $p=0.14$ ）ので、結果は似ている（similar）」と報告しています。

しかし、14 日目の「死亡+侵襲的人工呼吸器/ECMO 装着」合計の割合は、16.0%対 27.4%と、5 日群のほうが優れています（未調整オッズ比は 0.50、95% CI：0.31-0.82、 $p=0.006$ ）。試験開始時の重症患者（高流量酸素/人工呼吸器/ECMO 装着）の割合が 10 日群で多かった点（26.5%対 35.0%、オッズ比 0.67、 $p=0.066$ ）を考慮しても 10 日群の悪化の可能性が疑われます。

また、試験開始時に酸素吸入をしていなかった軽症者の割合は 17.0%対 10.7%（ $p=0.07$ ）と両群に有意差はありませんでしたが、回復した患者（生存退院もしくは入院中で酸素吸入なし）の割合は 70%対 58.9%（オッズ比 1.63、 $p=0.02$ ）と有意に 10 日群が少なくなっていました。

症状が回復するまでの期間の中央値の調整危

図：14 日目における死亡率の比較



試験開始時の重症度がレベル 4、6、7 では、レムデシビル群（■）とプラセボ群（□）の死亡率に差はなく、レベル 5 でのみ差があった。レムデシビル群のレベル 5 の死亡率（2.4%）はレベル 4（1.5%）に近く、プラセボ群の 5 の死亡率（10.9%）は 6（14.7%）や 7（14.1%）に近い。レベル 5 のみが、有効となる理由は見出し難く、何らかの大きなバイアスが働いている可能性が強く疑われる。

険度（おそらくハザード比）が NEJM の報告では示されていて 0.79 (95% CI: 0.61-1.01)、p 値は示されていませんが上限が 1.01 と 1.0 に極めて近く、有意に近い差がありました。

本来、効く物質であれば、短期使用よりも長期使用が、よい結果が得られるはずですが、SIMPLE 試験は逆の用量 - 反応関係が認められています。

また、重篤有害事象も 10 日群が 5 日群よりも約 2 倍多く (p=0.003)、特に呼吸不全関連重篤有害事象 (ARDS、急性呼吸不全、敗血症性ショック) の合計は 2.4 倍 (p=0.003) 多く認められています。

この結果も、ACTT-1 試験 [11] の結果と矛盾し、武漢 RCT [10] で、レムデシビル群に急性呼吸障害が多い傾向があったことと、共通しています。

承認の根拠に武漢 RCT は引用されず

特例承認といえども、承認審査には根拠が必要です。承認の根拠となったのは、以上述べてきた添付文書に引用された 3 件 [11-13] です。武漢 RCT [10] の内容は承認審査の根拠に含まれていません。

この点に関して、「Lancet 誌の論文は承知しているが、予定していた症例数が（流行の終息で）組み入れられず、有効性について適切に評価できなかった可能性がある。（今後公開される予定の）審査報告書でも触れている」との医薬品審査管理課の吉田課長の談話 [14] が報じられています。

武漢 RCT [10] はプラセボ対照二重遮蔽試験であり、添付文書で引用された 2 つの試験よりもはるかに価値の高いものです。武漢 RCT と ACTT-1 試験の 2 つのプラセボ対照試験 [10,11] を総合解析した結果で、効力の有無を評価すべきですが、その一つを除外してしまっただけでは、評価は不可能です。「承認する」ことをあらかじめ決め、それに合う結果だけを根拠にした、という疑いが強いと考えます。

害反応にも注意が必要

害反応として、特に注意が必要なのは、腎機能障害が悪化するおそれです。添付文書 [3] の注意「添加物の尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれ」「非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている」と記載されているからです。

腎障害のほか、肝障害や、低血圧（血圧低下）、嘔気、嘔吐、発汗、振戦、各種血液検査値、血液化学検査値などの変化も記載されていますが、これらは、COVID-19 の症状そのものの悪化でも起こりうるこ

であり、レムデシビルによる害なのか、現病の悪化なのか、区別が困難なことが考えられます。

プラセボ対照試験がますます困難になる

英国医師会雑誌 (BMJ) の論説 [15] は「比較のない観察研究で時間を浪費してはいけない」、英国 Nature 誌 [16] も「確固としたデザインで大規模な共同研究を」とプラセボ対照の比較試験の重要性を強調しています。

しかしながら、本稿の冒頭で紹介したように、動物実験には、ヒトの使用状況を再現した実験がありません。適切な動物実験が発表されないのは、ヒトでの使用を模した実験では効果がなかったためではないかと疑います。また、メーカー（ギリアド・サイエンシズ）が出資した 6000 人規模の大規模試験ではプラセボ群はおろか、レムデシビル不使用対照群さえ設けられていません。メーカーは、適切な試験で「無効」と判定されるのを恐れているのではないかと疑います。

結論

レムデシビルの感染動物を用いた実験や、メーカーによる臨床試験のデザインは、いずれも効力証明のために適切に計画されたものでないことから、レムデシビルの COVID-19 に対する効力と安全性が証明される見込みは、今後とも極めて少ないと考えます。

症状発症後にレムデシビルを投与する COVID-19 の感染動物実験で死亡減少が証明されたうえで、厳密に管理された適切な規模のプラセボ対照試験をヒトで実施し、効力と安全性が証明されない限り無効と考え、使用しないようにすべきと判断します。

詳しくは薬のチェック速報版 No189 を参照してください。

参考文献

- 厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/content/000628073.pdf>
- NIH (April 29, 2020) <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
- ベクルリー（レムデシビル）添付文書
- Warren TK et al. Nature 2016;531:381-5.
- Lo MK et al. Sci Transl Med 2019;11:eaau9242.
- de Wit E et al. Proc Natl Acad Sci 2020;117:6771-6.
- Sheahan TP et al. Transl Med. 2017;9(396):eaal3653.
- Williamson BN et al. bioRxiv 2020.04.15.043166. [Preprint.] doi:10.1101/2020.04.15.043166
- Mulangu S et al. Disease Therapeutics 2019; 381 (24): 2293-2303.
- Wang Y et al. Lancet. 2020;395(10236):1569-1578.
- Beigel JH et al. NEJM. 2020 May 22.
- Grein J et al. NEJM 2020 April 10
- Goldman JD et al. NEJM 2020 May 27
- <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/20/05/07/06895/>
- Ferner RE. BMJ 2020; 22 April
- Nature Editorial. Nature 2020; 14 May;