

(2022.1.28号)

『薬のチェック』速報版 No202

COVID-19 用経口剤 モルヌピラビル (商品名ラゲブリオ) 効力の確証なし 糖尿病など高リスク者に無効

薬のチェック編集委員会

まとめ

- 重症でない COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) に対する飲み薬モルヌピラビル (商品名ラゲブリオ) が、日本でも特例承認されました。主に軽症で、何らかのリスク因子を持つ入院前患者を対象にしたランダム化比較試験 (RCT) の中間解析で、入院のリスクを半減したと報告されたためです。
- しかしこのよい結果は、トリックによる可能性が濃厚です。中間解析では、重要な重症化リスク因子の糖尿病や腎臓病、慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)、活動性のがんの合計が、プラセボ群 (28.4%) よりもモルヌピラビル群 (19.4%) に有意に少なかったのです ($p=0.003$)。COPD は3分の1以下、単独でも差は有意でした($p=0.0046$)。
- そして、リスク因子別の解析では、糖尿病、心臓病を有する人には無効でした。肥満者や女性には有効とのデータもリスク因子の偏りが影響した可能性があります。
- モルヌピラビルはレムデシビルやファビピラビルとよく似た物質です。ウイルス (SARS-CoV-2) 遺伝子に変異をもたらし増殖できなくします。ヒトの細胞分裂も抑制します。ヒトに使う濃度の半分をイヌに1か月使って不可逆性の全血液細胞障害 (骨髄抑制) が認められているため、毒性も心配です。
- 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。それまで使用すべきではありません。

結論：モルヌピラビルの効力は証明されていない

糖尿病、腎障害、呼吸器障害の人には無効、使ってはいけない

はじめに

2021年12月24日、重症例以外の 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]。主に軽症で、何らかのリスク因子を持つ入院前患者を対象にしたランダム化比較試験 (RCT) の中間解析の結果、入院または死亡のリスクを半減したことが根拠とされています。

適切な情報入手が困難でしたが、2022年1月22日現在、添付文書[1]や審査報告書[2]、査読済み論文[3]も公表されていることが判明したので、それらを点検しました。

特例承認の根拠となった「入院または死亡のリスクを半減した」との結論は、試験データに「トリック」ともいうべき重大な欠陥があるため、信用できません。レムデシビル[4,5]やバリシチニブ[6]と同様です。

モルヌピラビル、ウイルス RNA の合成阻害剤

モルヌピラビルも、レムデシビルやファビピラビルなどと同様、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の偽物として働きます。そのため不完全な（あるいは変異した）ウイルス RNA 鎖を作り、正常なウイルスの合成を阻害するとされています[7-10]（註）。

註：モルヌピラビルは、体内で N-ヒドロキシシチジン（NHC）に変換されて活性体（MTP または、NHC-TP）となります。これは、シトシンやウラシルという DNA や RNA などの原料になる核酸塩基に似た物質です。これが偽物の原料となりウイルス（SARS-CoV-2）の RNA の複製の際に読み違いを生じ、遺伝子変異を起こすと同時に、正常な修復機転も阻害して変異を固定するとされています[9]。それと同時に動物やヒトの細胞分裂をも抑制します[9]。

英国政府に提出された MSD 社の文書（MSD 文書）[11]では、ヒトに使う濃度の半分以下（0.4 倍）をイヌに投与すると 1 週間で全血球系の抑制（骨髄抑制）が生じています。14 日間の投与までは一応可逆的とされていますが、計画通りの 28 日間投与では 22 日までに不可逆的になっていました。無毒性量（NOAEL）は、ヒト用量のわずか 0.13 倍でした。日本の、添付文書ではすべて可逆的であったかのような記載になっていますが、事実を伝えていません。

遺伝子毒性も指摘され、胎児の発生への影響のない無毒性量はヒト用量より低いことが英国の情報に記載されています[11]。したがって毒性も大いに心配です。

第 2 相では無効であった

第 2 相試験[2]では、モルヌピラビル 800mg 群 74 人、同 400mg 群 77 人、同 200mg 群 74 人、プラセボ群 74 人の 4 群で、開始から 29 日までの入院または死亡が比較されました。その結果、それぞれ 3 人、3 人、1 人、4 人でした。そして、上記のうち、悪化リスク因子が 1 つでもあり、発症から 5 日に開始した例では、それぞれ 31 人中 1 人、38 人中 2 人、38 人中 1 人、34 人中 4 人でした。

この結果から、800mg が有効ではないかと考えられて、この用量で第Ⅲ相試験が実施されました。

第 3 相試験の中間解析結果はよすぎる

第 2 相の結果をもとに、症状発現から 5 日以内で、悪化リスク因子（表 1）少なくとも 1 つある COVID-19 患者を対象にプラセボ対照ランダム化比較試験（RCT）が実施されました。目標人数は 1500 人、最終的に 1443 人が解析の対象になりました。

表 1：第 3 相試験の対象となった悪化リスク因子

1. 61歳以上
2. 活動性のがん
3. 慢性腎臓病
4. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)
5. 肥満(BMI 30kg/m²以上)
6. 重篤な心疾患(心不全、冠動脈疾患又は心筋症)
7. 糖尿病

しかし、ほぼ半数についての解析が可能になった時点で、中間解析が実施され、入院または死亡を半減させた、という結果が大々的に報道されました[12]。

添付文書[1]にも、この結果が大きく書かれています。

表2：第3相試験の中間解析の主要評価項目の結果

	モルヌピラビル 800mg群 (385例) 例数 (%)	プラセボ群 (377例) 例数 (%)	割合の群間差† (95%信頼区間)	P値†‡
無作為化29日目 までの理由を問 わないすべての 入院又は死亡§	28 (7.3%)	53 (14.1%)	-6.8 (-11.3, -2.4)	0.0012
入院	28 (7.3%)	52 (13.8%)		
死亡	0 (0%)	8 (2.1%)		
不明	0 (0%)	1 (0.3%)		

† SARS-CoV-2による感染症の症状発現から無作為割付け日までの期間（3日間以下／3日間超）を層別因子とした層別Miettinen and Nurminen法。試験全体の有意水準は片側2.5%で、中間解析による仮説検定の多重性の調整方法としてGamma family型 ($\gamma=-1$) の消費関数を用いた（有意水準片側0.0092）。

‡ 片側P値。

§ 病院又は急性期治療施設（例、救急救命室）において24時間以上の急性期治療を行った場合と定義した。

|| 無作為化29日目の状況が不明な被験者は、有効性解析において、入院又は死亡としてカウントされた。

注：無作為化29日目までに死亡したすべての症例は、入院後の死亡であった。

オッズ比は 0.48（95%信頼区間：0.30, 0.78, $p=0.0024$ ）ですから、このデータだけをみれば、割付から 29 日目までに入院または死亡を半減させた、といえそうです。そのカラクリは後述します。

第3相試験の最終結果では効果減少

ところが、1433 人の全対象例を用いた解析で、入院または死亡はモルヌピラビル群は 709 人中 48 人（6.8%）、プラセボ群は 699 人中 68 人（9.7%）であり、オッズ比は 0.67（95%信頼区間 0.46, 0.99, $p=0.044$ ）とモルヌピラビル群に少なく、かろうじて有意でした。

中間解析と最終解析のヒトでは悪化傾向

中間解析には入れられず、その後最終解析で入れられた対象者でどうなったかを見てみましょう。29 日目までに入院または死亡した例は、モルヌピラビル群は、324 人中 20 人（6.2%）、プラセボ群は 322 人中 15 人（4.7%）でした。オッズ比は、1.35（95%信頼区間：0.68, 2.68）でした。有意ではないものの（ $p=0.395$ ）、モルヌピラビル群に逆に入院や死亡が多くなっています。なぜこのようなことが起きたのでしょうか？

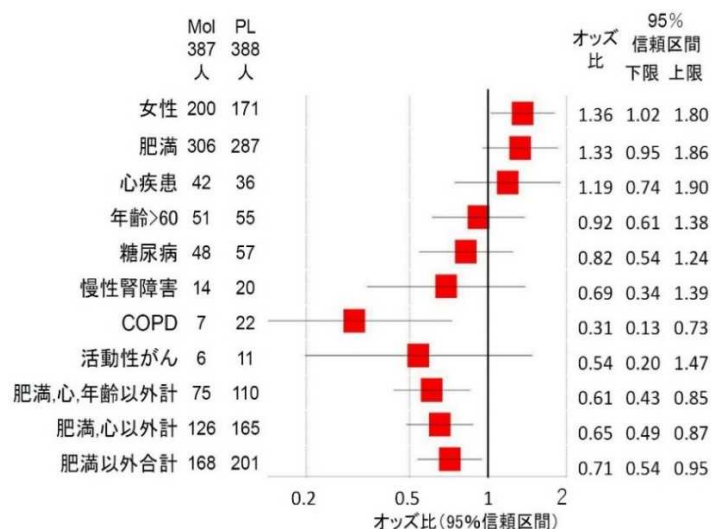
鍵は背景の悪化リスク因子の割合の大きな違い

そのカギは、背景因子の大きな違いにあります。査読され公表された論文[3]は、2021年12月16日に公表されたはずですが、一般的に、このような論文の検索は、PubMedという最も一般的な文献検索ツールで、ランダム化比較試験制限をかけて“COVID-19 molnupiravir”で検索するとヒットするはずですが、この検索で検出されたのは3件だけ検出され、査読論文[3]は検出できませんでした。何も制限をかけない“COVID-19 molnupiravir”で検出した88件を丹念にみてようやく発見することができました。今までに経験したことがなかった現象です。

この論文には、補充資料 (Supplementary appendix) として、中間解析で用いた対象例についても、背景因子の割合が掲載されていました。この情報は、モルヌピラビルの審査報告書[2]や、添付文書[1]、MSD 文書[11]、米国のFDAの文書[13]などでは公表されていないデータです。

この背景因子の割合を、図1に示します。モルヌピラビル群に割合が多い背景因子のうち、女性(オッズ比 1.36、 $p=0.034$)は有意に多く、肥満(オッズ比 1.33、 $p=0.94$)は有意に近い差でした。逆に、慢性閉塞性呼吸器疾患(COPD)(オッズ比 0.31、 $p=0.0046$)の割合はモルヌピラビルに有意に少なく、慢性腎障害(オッズ比 0.69)、糖尿病(0.82)、活動性のがん(0.54)で少ない傾向がありました。これら4つの要因を合計した割合は、モルヌピラビル群が19.4%、プラセボ群28.4%で、オッズ比 0.61 ($p=0.0034$)と有意でした。このようなことが偶然起こることは、200回から300回に1回しか起こらないということを意味しています。きわめて深刻な偏りであり、意図的な操作が加えられない限り起こらないことです。

図1：背景因子の割合比較（中間解析集団）



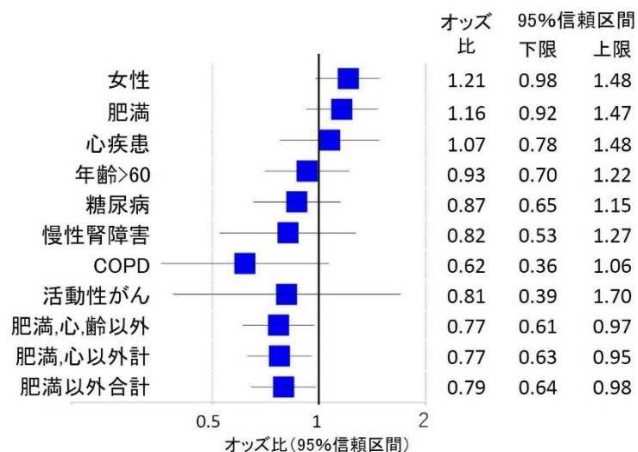
Mol:モルヌピラビル、PL:プラセボ、COPD:慢性閉塞性肺疾患 文献[3]データより著者作成

対象者全員では、背景因子の違いは縮小

次に対象者全員の背景因子についてみてみましょう[3]。図2に示します。おおむね同じ傾向がみられますが、全般的にその差は小さくなっています。しかし、肥満以外

の COVID-19 悪化要因を合計した割合は、モルヌピラビル群に、やはり有意に少なかったのです。モルヌピラビル群にこれら悪化要因が少なかったことが見かけのよい結果に影響したといえます。

図 2：背景因子の割合比較（最終解析集団）

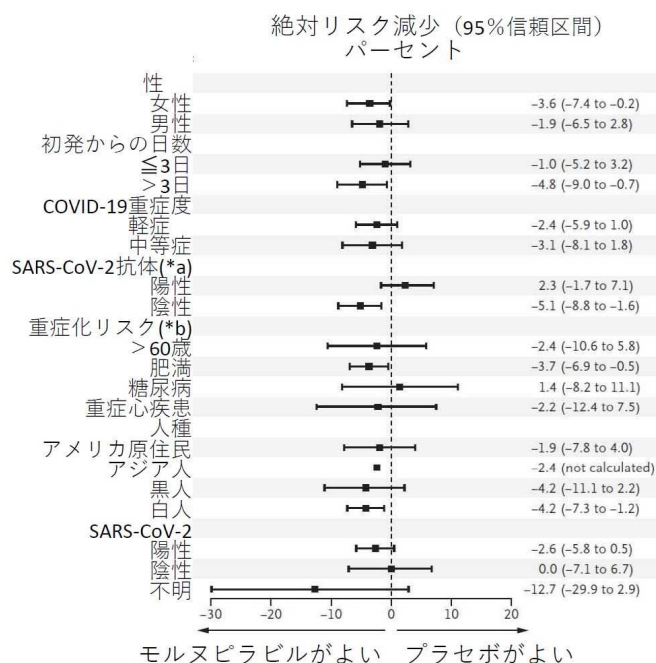


文献[3]データより著者作成

肥満者と女性への効果も疑問

では、モルヌピラビルが有効であった人はいるのでしょうか。査読論文として公表された文献[3]のデータも不完全ですが検討してみましょう。

図 3：各種要因別のサブグループ解析結果まとめ（最終解析）



文献[3]の Figure 3 より抜粋

*a: SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドに対する抗体が陽性であること。つまりワクチンでできる「スパイクたんぱくに対する抗体」ではなく SARS-CoV-2 ウイルス本体に対する抗体であり、既感染者を意味する。

*b: 慢性腎障害、COPD、活動性のがんについてのサブグループ解析結果は、Supplementary appendix にも報告されていない。

各種の要因別のモルヌピラビルの入院/死亡への効果（絶対リスク減少%）については、対象者全体については公表論文[3]に（図3）、中間解析についてはMSD文書[11]に報告されていました（図4）。

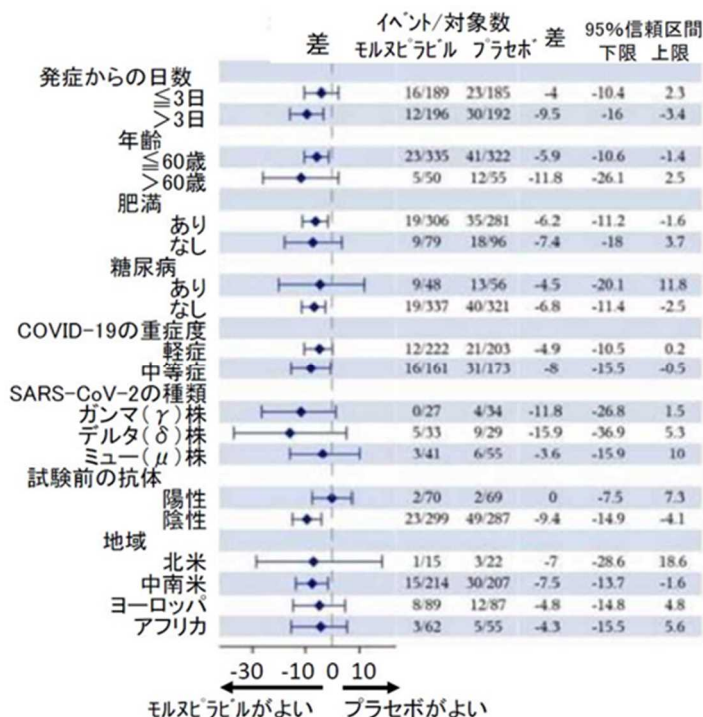
図3の結果は、肥満の要因以外の重症化リスクのうち糖尿病や重症心臓病がある人に対して、モルヌピラビルは入院や死亡を減少させないことを示しています。慢性腎障害、COPD、活動性のがんのある人については、データは示されていませんでした。

図3の結果を単純に解釈すると、肥満者と女性で効果が認められている、と読めそうです。しかし、全体の半数を占める女性の中には当然、COPDや慢性腎障害、糖尿病、活動性のがんの人が含まれるので、モルヌピラビル群に少ないことがあり得ます。また、重症化リスク因子の保有者を合計すると、モルヌピラビル群（923人）は対象者の1.29倍、プラセボ群（944人）は対象者の1.32倍に上ります。したがって、重症化リスクを複数有する人がいるわけで、対象者の4分の3を占める肥満者中、モルヌピラビル群に重症化リスクが有意に少ない可能性はやはりありうるでしょう。

しかし、女性中、あるいは肥満者中の、肥満以外の重症化リスク因子保有者の両群の違いに関するデータは示されていませんし、各要因別の入院/死亡の割合差のデータ（図3）は、重症化リスク因子の有無で調整されたものではありません。したがって、肥満者と女性への効果についても疑問と言わざるを得ません。

これらを総合すると、背景因子でこれら重症化危険因子を持っている人がモルヌピラビル群に有意に少なかったことが、全体的にも、また因子別サブグループ解析で効いているように見える女性や肥満者においても、モルヌピラビル群に有利に働いたと考えられます。

図4：各種要因別のサブグループ解析結果まとめ（中間解析）



文献[11]より引用

繰り返しますが、試験開始時に慢性腎障害や COPD、活動性のがんをもっていた対象者についてのサブグループ解析結果は報告されていませんでした。また、中間解析のサブグループ解析結果が、MSD 文書[11]にありましたが、対象者全体の要因別解析結果よりも、強い傾向がみられた他、特別新たな情報は得られませんでした（重症度別のサブグループ解析の問題点は後述）。

日本からは 8 人が参加しただけ

審査報告書によれば、日本からは 8 人（モルヌピラビル群 5 人、プラセボ群 3 人）が組み入れられ、7 人（5 人と 2 人）が試験製剤を 1 回以上服用したとのことです。このうち、モルヌピラビル群の 1 人が入院し、重篤な有害事象もモルヌピラビル群に 1 人いた、と報告しています。中間解析に入れられた人はいませんでした[2]。

中間解析での良い結果は背景の偏りのため

中間解析で特にモルヌピラビルの効果が顕著であった最大の理由は、背景因子の偏りがより大きかったためでしょう。

最終解析で、糖尿病や慢性腎障害、COPD、活動性のがんをもっていた対象者が有意に ($p=0.026$) モルヌピラビル群に少なかったことは、公平なランダム割り付けがなされなかった可能性を示唆します。さらに、中間解析における COPD の顕著な偏り（3 分の 1 以下で、 $p=0.0046$ ）は、中間解析の対象者の選択において、遮蔽が外れていて恣意的な選択がなされた可能性を強く示唆します。

遮蔽が外れ、モルヌピラビル群でよい結果の人を優先的に中間解析に組み入れ、プラセボ群で入院した人を優先的に中間解析に組み入れたのではないかとの疑いも生じうるほど、不自然な結果でした。

臨床試験総括報告書が開示され、公に厳密な検討がなされなければならないでしょう（後述）。

なお、日本では、BMI が 30 以上の人は人口の 4.5%しかいません。したがって、仮に肥満者では本当に効果があったとしても、そのデータは、日本にはほとんど当てはまりません。

中等症～重症者では無効なため試験中止

モルヌピラビルの臨床試験についてのシステマティックレビュー[8]があります。これによると、3 件の第 3 相試験が、試験の途中で有効性を証明できる可能性がなくなったことが判明したために、試験を中止したとのことです。

中等症を対象にした 2 件、重症患者を対象にした試験が 1 件でしたが、いずれも公表論文はないとされています。

MSD 文書[11]では、中間解析のサブグループ解析で、軽症例は有意の改善ではなかったけれども、中等症が有意に入院/死亡を減らした（絶対リスク差 $= -8.0\%$ 、95%信頼区間： $-15.5, -0.5\%$ ）とされています（図 4）。

しかしこの結果は、2 件の RCT が効力を証明できる可能性がないと判断されて途中で中止となったことと、著しく矛盾するものです。この点からも公表されたモルヌピラビルの試験結果[3]は信頼できません。

情報開示による再解析が必要

COVID-19 の治療用の抗ウイルス剤として現在、レムデシビル[4,5]やバリシチニブ[6]が特例承認されています。しかし、これらの薬剤もそうでしたが、今回検討したモルヌピラビルも、トリックともいふべき手法を用いなければ有効との結果を出せないものでした。

公表データでは効力も安全性も確証がなかったオセルタミビル（タミフル）などノイラミニダーゼ阻害剤については、試験総括報告書がヨーロッパの規制当局への請求で開示され、システマティックレビューが可能になりました[14]。その結果、インフルエンザウイルス減少効果はなく、症状改善効果はわずかで、精神神経系、腎、糖尿病誘発などの害があることが判明しました[14-16]。

COVID-19 治療用の抗ウイルス剤についても、総括報告書が開示され、それを検証する必要があります。それが示され、再解析がなされるまで使用を中止すべきと考えます。

結論

特例承認されたモルヌピラビルの根拠となった臨床試験では、COPDをはじめ、糖尿病、慢性腎障害、活動性のがんなど重症化リスクを持つ人がモルヌピラビル群に少なく、その差は有意でした。中間解析でその傾向がさらに大きくなったために、中間解析で特に顕著なよい結果が出たと考えられました。BMI 30 以上の人や女性に有効に見えるサブグループ解析の結果も適切な解析がなされていないために、信頼できません。

抗ウイルス剤の臨床試験には矛盾が多すぎます。モルヌピラビルを含め、開示情報で再解析して本当に効果があり、安全なのか再検討が必要です。それまで使用すべきではありません。

参考文献

- 1) 厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000872747.pdf>
- 2) モルヌピラビル審査報告書、下記 URL を「モルヌピラビル」で検索：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 3) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al. (MOVE-OUT Study Group) Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021 Dec 16;NEJMoa2116044. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Online ahead of print. PMID: 34914868
- 4) 薬のチェック編集委員会、レムデシビル：COVID-19 に無効の可能性が大きい、薬のチェック 2020：20（90）：76-79.
- 5) 同、レムデシビル：WHO 試験で効果を認めず、薬のチェック 2021：21（93）：13-14.
- 6) 同、COVID-19 の治療用剤バリシチニブ：データに深刻な矛盾あり、信頼できない。薬のチェック 2021：21（96）：82-85.
- 7) MSD 株式会社、ラゲブリオカプセル 200 mg に関する資料
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211223001/index.html>
- 8) Singh AK, Singh A, Singh R et al. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. Diabetes Metab Syndr. 2021 Nov-Dec;15(6):102329. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34742052
- 9) Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nat Struct Mol Biol. 2021 Sep;28(9):740-746. doi: 10.1038/s41594-021-00651-0. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34381216
- 10) Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. J Biol Chem. 2021 Jul;297(1):100770. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100770. Epub 2021 May 11. PMID: 33989635
- 11) Merck Sharp & Dohme (UK) Ltd. Public Assessment Report National Procedure Lagevrio 200mg hard capsules (molnupiravir) https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1042560/Lagevrio_Public_Assessment_Report.pdf
- 12) 医療維新、経口薬「切り札に」モルヌピラビル特例承認、入院等リスク 48%減：
<https://www.m3.com/news/iryoishin/996570>

- 13) 米国 FDA Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting November 30, 2021 資料
<https://www.fda.gov/media/154422/download>
- 14) Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014 Apr 10;2014(4):CD008965. Doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- 15) Hama R, Bennett CL [The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir](#). Acta Neurol Scand. 2017 Feb;135(2):148-160. doi: 10.1111/ane.12629. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27364959
- 16) Hama R. [The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir](#). Infect Dis (Lond). 2016 Sep;48(9):651-60. doi: 10.1080/23744235.2016.1189592. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27251370