

## 新型コロナ 2学会が推す「新薬候補」を国の審査が退けた理由

2022. 10. 03 谷口恭・太融寺町谷口医院院長 毎日新聞



塩野義製薬が開発した新型コロナの軽症者向け飲み薬について、緊急承認適用の可否を議論する厚生労働省の薬事・食品衛生審議会薬事分科会と専門部会の合同会議＝東京都千代田区で2022年7月20日午後6時5分、矢澤秀範撮影

2022年7月20日、厚生労働省の部会は、新型コロナウイルス感染症の特効薬候補だった塩野義製薬（以下「塩野義」）の「ゾコーバ」（一般名:エンシトレルビルフマル酸）の緊急承認を見送ると決めました。これに対して9月2日、日本感染症学会と日本化学療法学会（双方とも由緒ある大きな学会です）が厚労省に提言を出し、その中で、緊急承認見送りの決定を取り下げて、ゾコーバを緊急承認するように、事実上、求めました。

ここから話はさらに複雑になります。両学会の提言に対し、感染症専門医を含む複数の医療従事者がSNSなどに批判のコメントを載せたのです。「両学会の方針が間違っている＝ゾコーバの承認を現時点で認めるべきではない」という意見が医師の間に多いわけです（詳しくは、医療プレミアの西田佐保子記者の記事「塩野義のコロナ治療薬 承認を求める感染症学会らの提言に疑問の声」をご参照ください）。

### 厚労省、学会、医師たちの見解は一致せず

両学会は批判する医師の声に応じるかたちで「『新型コロナウイルス感染症における喫緊の課題と解決策に関する提言』に関する補足説明」というタイトルの「補足」を発表しました。そこには、「(両学会は) ウェブ会議を8月中に2回行うとともにメールでの意見交換を行いました。意見をふまえて作成した提言案を、さらに両学会の役員(理事・監事)全員にお示ししてご意見を伺いました。いただいたご意見はさまざまでしたが、提言を出すことに対して反対意見はありませんでした」と、役員全員で議論したと書かれてい

ます。

ただし、たとえば感染症学会の評議員を務める岡秀昭・埼玉医科大総合医療センター教授は、この提言に反対の立場で、上述の医療プレミアの記事にコメントを寄せています。つまり「役員の反対はなかった」とはいえ、学会内には反対者もいたのです。

とはいえ、二つの学会が厚労省に提唱したように、ゾコーバの早期承認を求める医師もまた少なくありません。つまり、医師の間で意見が分かれており「承認すべきだ」という意見も「承認すべきでない」という意見もあるのです。

いったい、ゾコーバは新型コロナには効かないのでしょうか。それとも少しくらいは効果があるのでしょうか。まずは客観的な事実を確認していきましょう。

### 審査の結論「改善効果は確認できず」

薬の審査などを行う独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」(PMDA)は、ゾコーバを審査して報告書を公表しました。緊急承認見送りを決めた厚労省の部会では、PMDAの理事長らが報告書の内容を説明しました。

報告書は2ページで「本薬(ゾコーバ)によりウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず、第3相パートの結果等を踏まえて、改めて検討する必要がある」と審査結果をまとめています。さらに63ページでは「臨床症状の改善効果が確認できたとは判断できない」と書いています。

つまりPMDAは「ウイルス量を減少させたことは認めるけれど、使った患者の症状が軽くなったとはいえない。これでは承認するには不十分だ」と言っているわけです。

普通「薬」とは、飲めば症状が改善することが期待できるものです。その期待ができないなら「有効性がない」と言われても仕方なく、承認するわけにはいきません。では「臨床症状の改善効果」の有無は、どうやって判定されたのでしょうか。

その判定基準として塩野義は自ら「有効性の主要評価項目」というものを設定しました。具体的には、症状の程度を数字で示すために、次のような基準を作ったのです。

まず、新型コロナで生じる12の症状、すなわち「倦怠(けんたい)感または疲労感」「筋肉痛または体の痛み」「頭痛」「悪寒または発汗」「熱っぽさまたは発熱」「鼻水または鼻づまり」「喉の痛み」「せき」「息切れ(呼吸困難)」「吐き気」「嘔吐(おうと)」「下痢」について、それぞれの症状の重さを点数(症状が重いほど高い)で表します。そして、その点数をすべて合計した値を、ゾコーバを飲んだ患者と、プラセボ(効果のない偽薬)を飲んだ患者で比べます。ゾコーバを飲んだ患者の合計点の方がはっきり低くなれば、ゾコーバは、「有効」と判断できるはずでした。

ところが臨床試験の結果、ゾコーバを飲んでも飲まなくても、この合計点には大差がなく、統計的な有意差(意味のある差)は出ませんでした。だからPMDAに「臨床症状の改善効果が確認できたとは判断できない」と書かれたわけです。

### 「基準を変えれば有効です」「認めません」

そこで、塩野義は申請にあたり“奇策”に出ました。「データの取り方によっては有効性がある」と主張したのです。12症状のすべてではなく、オミクロン株に特徴的な五つの症状だけ、つまり(1)鼻水または鼻づまり、(2)喉の痛み、(3)せき、(4)息切れ(呼吸困難)、(5)熱っぽさまたは発熱——に限って解析し直すと点数に有意差が出た(有効

性があった)と訴えました。さらに、症状改善までの時間も早くなると主張しました。

しかし PMDA は同社のこの主張を認めませんでした。詳細は先ほどの報告書や、部会の議事録を参照していただきたいのですが、私なりに PMDA の最も言いたいことをかみ砕いて言えば「もともと自分で決めた判定基準を変えて、(都合のいいように) データの解析を後からやり直すことは認められない」となります。入学試験なら「12科目の総合点で合否を決めてください」と言っていた受験生が、合格点に達しなかったので「点数がいい5科目だけみてください」と言い出したようなものです。

一般に、科学者は「データの解析のし直し」を嫌がります。というのは、いろいろと条件を変えて何度も解析し直せば、そのうち「まぐれ当たり」で解析者に有利な数字が出てくるからです。というわけで、塩野義が(都合のいいように)解析し直した主張は認められず、7月20日の審議会で承認が見送られたのです。

この決定に対し、二つの学会は「塩野義の希望を聞いて承認すべきだ!」と厚労省に抗議しました。そして、学会に同意して承認を求める医師は大勢います。しかし、その反対に「有効性が認められないものを承認するのはおかしい」と学会を批判する医師も少なからずいるのです。

今後の臨床試験の結果によってはゾコーバの有効性が認められる可能性は残っていますが、医学的な常識に照らし合わせて考えると、両学会の提言には私自身も大きな違和感があります。

### すでにある二つの飲み薬

もしも「現在新型コロナの薬が一つもなく感染してもなすすべがなく、死亡率が高い」という状態なのであれば「少しでも命が救われる可能性があるのならダメ元で認可すべし」という考えが出てきます。実際、20年の春はそのような状態でしたから、いくつかの薬が「特例」というかたちで、保険診療で新型コロナに使うことができました。

その代表が「イベルメクチン」です。今も通称「イベラー」と呼ばれる「イベルメクチン信者」が少なくなく、実は太融寺町谷口医院(以下、谷口医院)にも(ほぼ)毎日、イベラーからの問い合わせがあります。しかし目下のところ、いくつかの大規模調査でイベルメクチンの新型コロナに対する有効性は確認されていません。そして、新型コロナに対するイベルメクチンの効果を調べようと臨床試験をしていた製薬会社「興和」は9月26日に「有効性を見いだすことができませんでした」と発表しました。

話をゾコーバに戻しましょう。新型コロナの薬がまったく存在しない時代ならともかく、現在はゾコーバの位置づけと同じような薬、つまり「感染初期に使用して重症化を防ぐ内服薬」にはラゲブリオ(モルヌピラビル)とパキロビッドパック(ニルマトレルビル・リトナビル)があります。そして、これらの有効性及び安全性は(かなりの程度)確立されています。しかし、供給が安定しているとはいえず、扱っている薬局が少なく、感染者が増えるとすぐに品切れを起こします。特に、パキロビッドパックの流通は不十分で必要な人に処方できていません。

ならば、ゾコーバの承認を急ぐ前に有効性と安全性が保証されているこれら二つの安定供給にこそ厚労省は力を注ぐべきではないでしょうか。もっと言えば、そもそもこれら二つの薬があるなかでゾコーバの「存在価値」はどれほどあるのでしょうか。ここでこれら三つの薬を比較したいと思います。

医学誌「The LANCET Infectious Diseases」22年8月24日号に掲載された論文「香港のオミクロン BA.2 株の入院時に酸素補給を必要としない新型コロナの入院患者における、感染初期のラゲブリオまたはパキロビッドパックの実際の有効性:後ろ向き研究では、ラゲブリオとパキロビッドパックが比較されています。結論を言えば、どちらも有効なのですが、パキロビッドパックの方がより有効性が高いといえます。死亡するリスクを、ラゲブリオは 52%、パキロビッドパックは 66%低下させ、重症化リスクについては、ラゲブリオが 40%、パキロビッドパックは 43%下げました (いずれも、ラゲブリオもパキロビッドパックも飲まなかった人と比べた数字です)。

双方とも安全性では今のところ大きな問題は報告されていません。ならば、ゾコーバが登場するには、少なくともこれら二つの薬と最低でも同等の成績を示さなくてはなりません。

22年2月7日、塩野義はゾコーバの臨床試験で「ウイルス力価の陽性患者割合をプラセボ群と比較して約 60~80%減少」と報告しました。しかし、この数字だけでは他の2種との比較はできません。

では、現在入手できるデータからゾコーバとパキロビッドパックの「有効性」を比較してみましょう (ゾコーバとパキロビッドパックは同じ系統の薬剤です)。薬を評価するときに使われる指標の一つに「EC50」と呼ばれるものがあります。これは、「50%効果濃度 (half maximal Effective Concentration)」とも呼ばれます。この説明はちょっと面倒なので末尾の注に回しますが、EC50の値を使うと「ある一定の効果を発揮するのに必要な、薬の濃度」を比べることができます。分かりやすく言えば「EC50が小さいほど、低い濃度で効果を発揮する薬であり、その薬の効果は大きい」のです。パキロビッドパックは、その EC50 が 78nM (ナノモル=微量の物質の量を表す単位です) という論文があります。一方、ゾコーバは 370nM という報告があります。この数字で判断するとパキロビッドパックの方が効果が高いこととなります。

### 今ある薬の流通改善を

しかし、パキロビッドパックには欠点もあります。腎機能が低下している人には使いにくく、他の薬との相互作用 (飲み合わせ) が複雑だからです。私が聞いたところによると、パキロビッドパックの処方に消極的な医師がそれなりにいるようです。その理由は「腎機能をいちいちチェックしてられない。自分が飲んでる薬を理解していない患者もいるから相互作用が考えられない」だそうです。「これだけ面倒くさい薬には手を出したくない」という声もあるとか……。

ただし、谷口医院のように、発熱外来は「かかりつけ患者のみ」を診療する (この方式を大阪府では「B グループ」と呼びます) 医療機関であれば、受診者の腎機能や内服薬はあらかじめ分かっていますからこれらの制約は特に障壁とはなりません。

しかし、製品が流通されないのなら元も子もありません。パキロビッドパックは 22年2月1日に 200万人分がファイザー社から日本政府に供給されることが決まりました。厚生労働省が 9月21日に公表した資料によると、このうち、実際に患者に使われた薬は、9月20日時点で 4万 4700人分のみだそうです。つまり、当初の予定の 2.2%しか使われていないのです。

**ゾコーバの承認よりも、パキロビッドパックの流通を安定させることが重要なのはだれ**

の目にも明らかです。

【追記】本稿脱稿後の9月28日、塩野義製薬はゾコーバの第3相試験についてのプレスリリースを発表しました。「鼻水または鼻づまり、喉の痛み、せき、熱っぽさまたは発熱、けん怠感（疲労感）」の5症状が消失するまでの期間が、プラセボを使った患者は8日、ゾコーバを使った患者は7日となり「主要評価項目を達成した」とのことです。ただし「重症化リスク」や「死亡リスク」の低減については明らかでなく、パキロビッドなどとの比較については言及されていません。