

COVID-19 の治療に関する情報を 90 号、91 号、92 号と掲載してきました。今回はそれらの追加情報を解説します。まず、90 号で取り上げたレムデシビルについては、最大規模の WHO の試験で無効であったこと、91 号で取り上げたステロイド補充療法は最大規模の RECOVERY 試験以外を合わせても重症 COVID-19 に救命的であることです。そして大いに問題のあるモノクローナル抗体についても解説します。参考文献は 15 頁にまとめています。(薬のチェック編集委員会)

レムデシビル：WHO 試験で効果を認めず

キーワード： COVID-19、Solidarity 試験、ACTT-1 試験、総死亡リスク

本誌 90 号 [1] で、レムデシビル特例承認の最大の根拠 ACTT-1 試験 [2] は、入院時の 4 段階の重症度のうち 1 つのサブグループのデータが不自然にレムデシビルに有利で、信用できないことを述べました。

大規模の WHO 試験で無効が判明

2020 年 10 月 8 日、世界保健機関（WHO）が実施したレムデシビルを用いた最大規模のランダム化比較試験（RCT：Solidarity 試験）の結果が公表されました [3]。合計 1 万人超の入院 COVID-19 患者をレムデシビルやクロロキン製剤など 4 剤と、標準治療のみの、それぞれに対する対照群とを比較した大規模試験です。

レムデシビル群 2,743 人と、それに対応する対照群（レムデシビルを使わない 2,708 人）で比較されました。主評価項目は、28 日目までの総死亡です。その結果、レムデシビル群の死亡率は 11.0 %、対照群は 11.2 %、リスク比は 0.95（95 %信頼区間：0.81-1.11, $p=0.50$ ）であり、両群に有意差はなく、退院までの日数にも差は認められませんでした [3]。

ギリアド社の批判は当たらない

レムデシビルの製造元ギリアド社は、米国での ACTT-1 試験 [2] がプラセボ対照 RCT で、他の RCT [4,5] も査読済み論文であると強調。他方、WHO の Solidarity 試験がプラセボ対照でないことや、未査読での公表であることを強調し、ACTT-1 試験のほうが信頼性は高いと批判しています [6]。

しかし Solidarity 試験がその論文の考察で述べているように、主な評価項目は

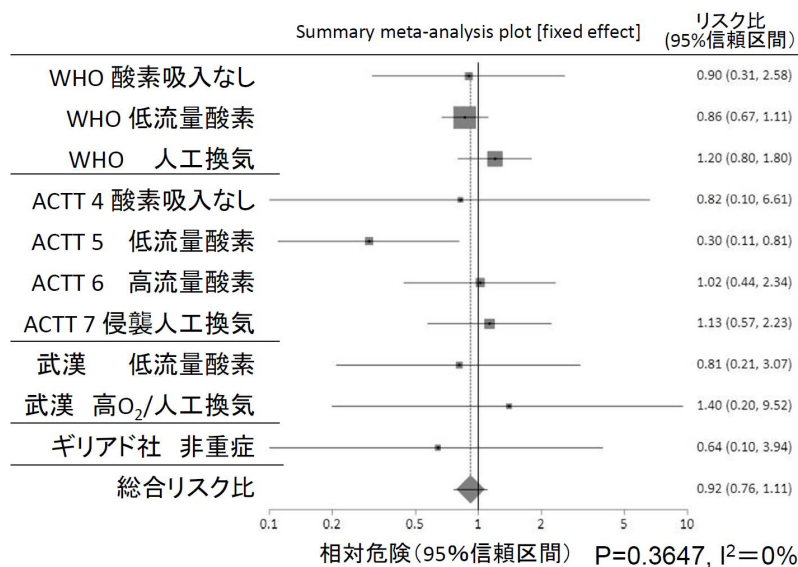
28 日目までの総死亡であり、プラセボ対照でない、つまり割り付けが判明していても、結果の判定に偏りが生じることはまずありません [3]。なお、Solidarity 試験は 2020 年 12 月 2 日、査読論文として公表されました [7]。

4 件の RCT の総合解析で死亡減少効果認めず

また、Solidarity 試験 [3] の考察では、これまでに公表されたレムデシビルのプラセボまたは標準治療と比較した RCT 4 件 [2-4,7] を総合解析して、レムデシビルの総死亡への影響を検討しました。4 件の RCT とは、プラセボと比較した武漢 RCT [7] と ACTT-1 試験 [2] の 2 件、「標準治療」を対照として比較したギリアド社の試験 [4] と WHO の Solidarity 試験 [3] です。

これら 4 件の RCT から、ランダム割り付け時の重症度別の 10 件のサブグループの死亡危険度を総合解析

図 1：レムデシビルと死亡リスク：4 RCT メタ解析



した結果、やはり総死亡を減らす効果は認められませんでした。総合リスク比は元論文 [3] では 0.91 (95% 信頼区間: 0.79-1.05) でした。これらのデータを本誌でも独自に解析しました。その結果、総合リスク比 0.92 (0.76 -1.11, P= 0.3647, I2 =0%) でした (図 1 は本誌の解析結果)。

ACTT-1 試験の第 5 群 (酸素吸入群) のみが、有意の死亡リスク減少を示していて、例外的に見えますが、 I^2 が 0% でしたので (註 1)、Solidarity 試験などと矛盾するものではないことを意味しています。

註 1: I^2 は、各調査間のデータに違いがあるかどうか (異質性) を表す指標。 I^2 が 50% 以上もあると、試験結果に再現性がかかるため、結果の信頼性が乏しくなる。一方、 I^2 が 0%

なら異質性が全くなく、試験間で再現性が高いので信頼性が高い。0~30% は異質性が少ないと判断する [7]。

WHO はレムデシビルを推奨せず

この結果を受けて、WHO は 2020 年 11 月 20 日、レムデシビルが入院患者の生存率をはじめ、その他の転帰を改善するという証拠が現在ないため、重症度に関係なく、入院患者へのレムデシビルを使用しないようにとの勧告をしました。

この勧告は、臨床ケアの専門家 28 人、患者関係者 4 人、それに生命倫理学者 1 人などからなる国際ガイドライン開発グループにより作成されたものです。適切な判断であると考えます。

ステロイド補充：重症例の救命効果あり

キーワード: RECOVERY 試験、Metcovid 試験、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、補充用量

英国の大規模 RCT (RECOVERY 試験) [9] で、重症 COVID-19 患者に対してステロイド補充用量が死亡を減らしたと本誌 91 号 [10] で報告しました。

ところが、この試験の結果に異議を唱える報告ができました [11]。そこで、本誌で検討しました。

Metcovid 試験の結果

COVID-19 で入院した 393 人にメチルプレドニゾン 1 mg/kg/ 日を 5 日間使い、プラセボと比較した RCT (Metcovid 試験) [11] の結果、この報告の著者らは、メチルプレドニゾンとプラセボとで死亡リスクに有意差がなく、RECOVERY 試験 [9] の結果と異なるとしています。しかし、Metcovid 試験の酸素吸入例の死亡のハザード比は 0.82 (95% 信頼区間 0.43-1.56)、人工換気例では 0.81 (0.56-1.18) で、有意差はありませんが、死亡リスクが減少する傾向を示しています。

そこで、RECOVERY 試験と Metcovid 試験を総合解析しました。危険度は 0.77 (95% 信頼区間 0.68-0.86)、 $p < 0.0001$ と有意でした。

つまり、Metcovid 試験 (重症例 321 人が対象) は、RECOVERY 試験 (重症例 4890 人が対象) に比べて、対象者数が 10 分の 1 にも満たない小規模の試験であったために、有意な結果が得られなかった、ということであり、両試験の結果は何ら矛盾しません。

Metcovid 試験は標準量の 2 倍

ただし、多少の違いはあるかもしれませんが。最大の問題点は、Metcovid 試験で用いたメチルプレドニゾン 1mg/kg が、多すぎる点です。

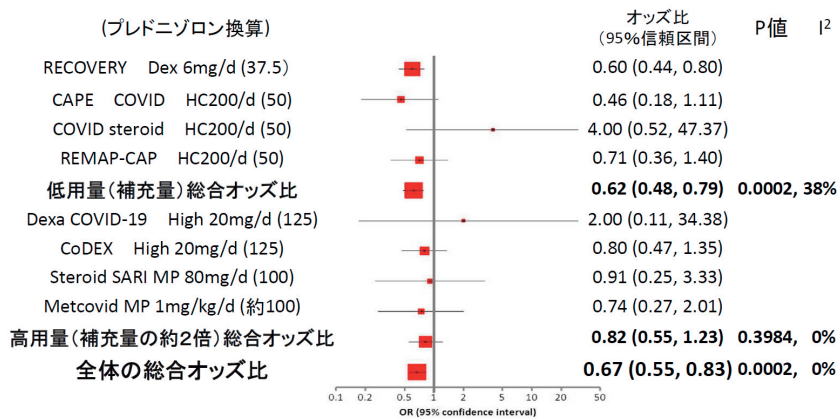
RECOVERY 試験のステロイド (デキサメタゾン 1 日 6 mg) の量は、プレドニゾンに換算して 37.5mg ですが、Metcovid 試験で用いたメチルプレドニゾン 1mg/kg/ 日は、体重 80kg なら 80mg であり、これをプレドニゾンに換算すると 1 日 100mg と 1 日必要量 40 ~ 60mg の約 2 倍に相当する大量です。高用量使用の害で総合的な効果が減弱した可能性があります。

総合解析で高用量の効果は低い

COVID-19 で入院した患者にステロイド剤を用いた RCT を前向きに調査して総合解析した WHO のチーム (REACT) による研究結果が報告されています [12]。この調査では、各研究者から、対象患者の入院時の重症度別、昇圧剤の有無別に、ステロイド群と対照群の総死亡のデータを収集して総合解析しています。

その結果を見ると、RECOVERY 試験や Metcovid 試験以外にも、いくつかの RCT が実施されていることがわかります。そして、ステロイドの用量が、補充用量 (プレドニゾン換算で 40 ~ 60mg) か、高用量かで区別が可能です。

図 2 : 重篤 COVID-19 に対するステロイド剤と死亡



標準的補充用量の試験 4 件と高用量の試験 4 件、合計 8 件を総合解析すると、総合オッズ比 0.67 (95%信頼区間 0.54, 0.83, p=0.0002、I²=0%) でした。

WHO の報告書では用量別の総合解析の結果が図示されていませんでしたので、本誌で独自にステロイドの用量別の総合解析を実施しました。図 2 がその結果です。補充用量の試験 4 件でみると、総合オッズ比は 0.62 (95%信頼区間 0.49, 0.79, p=0.0002、I²=38.3%)。一方、高用量の試験 4 件の総合オッズ比は 0.82 (0.55, 1.23, P=0.3984、I²=0%) でした (図 2)。

この結果をみると、高用量ではむしろ救命効果が減弱するといえそうです。やはり、従来からの知見とおり、重症例にステロイドを使う場合は標準的補充用量 (低用量) とすべきです。

モノクローナル抗体：動物実験で効果の証明なし

キーワード：エボラウイルス感染症、レムデシビル、REGN-EB3、LY-CoV555、LY-CoV016

エボラウイルス感染症用では成功したが

2020 年 10 月はじめに、当時の米国大統領トランプ氏が COVID-19 に罹り、入院して受けた治療で注目されたのが、モノクローナル抗体 (註 2) による療法です。

理論的には、モノクローナル抗体は、ウイルスを血液中中で中和し、細胞内に侵入できないようにするので、ウイルスの増殖を抑制する効果が期待できます。

実際、エボラウイルス感染症用に開発されたモノクローナル抗体 3 種類のうち 2 つは、臨床試験で、レムデシビルを使った場合に比較して、死亡率を半分以下に抑制することができました [13,1]。レムデシビルと死亡率がほぼ同じであったモノクローナル抗体 (ZMapp) でも、動物実験では、症状が出始める感染 5 日後から投与を開始して死亡を防止していました [14] (註 3)。また、死亡率を最も低くすることができたモノクローナル抗体 REGN-EB3 は、プラセボ群 6 匹全例が 5~9 日に死亡したサルの実験で 5 日目から開始した 9 匹は、一部で症状が一時期悪化しましたが、全例回復し 28 日後まで生存しました [15]。もう一つの Mab114 の動物実験でも感染 5 日後に投与して 3 例中 3 例が生存していました [16] (註 4)。

米国規制当局 FDA が最初に承認したのは、上記試験 [13] で死亡率が最も低く、動物実験でも明瞭な効果を示したレジェネロン社のモノクローナル抗体 3 種類を混合した REGN-EB3 (一般名 Inmazeb) です (2020 年 10 月 14 日承認) [17]。妥当な結果といえます。

註 2：抗体を作る細胞は、ウイルスの特定の部品に対する抗体を、1対1で別々に作っている。ヒトの血液中の抗体は、こうしてできた、いろんな部位に対する抗体の混合物である。ウイルスの増殖に最も重要な部分に対する抗体は、ウイルスの増殖を最も効率よく抑えることができるだろう。そこで、その抗体を作る遺伝子を持つ抗体産生細胞だけ (モノ="単一"を意味する) を増殖させて、同じ遺伝子をもつ多数の均一な細胞 (クローン) を多数作る。こうして、モノクローナルな (単一クローンの) 抗体産生細胞から作られた抗体を製剤化したものが、モノクローナル抗体である。

註 3：サルを使った動物実験で、エボラウイルスを感染させると 4~6 日目に症状が出現するが、モノクローナル抗体を投与しない 3 匹は 4~7 日目に死亡。5 日目にモノクローナル抗体 ZMapp を開始した 6 匹は 28 日まですべて生存した [14]。しかし、ヒトではレムデシビルと比較して死亡を抑制しなかった。

註 4：対照群のサルは種々の検査値 (血小板減少、ALT 異常、クレアチニン値上昇、ウイルス血症) の異常が 6 日目には出現し、6~10 日後に死亡したが、5 日目に症状があった

かどうかは不明。また、感染5日後に投与した実験の無処置群（対照群）のサルは9日目に死亡しており、他の検査所見は明瞭でないため、症状が出てから投与して死亡を減らしたかどうか不明。

緊急使用許可の申請直後に臨床試験を中断

COVID-19用に開発されているモノクローナル抗体は、イーライ・リリー社（リリー社）製のもの（LY-CoV555およびLY-CoV016）と、トランプ氏が「治癒した」と絶賛したレジェネロン社の製剤（REGN-CoV2）があります。

リリー社製剤の第3相試験はプラセボを対照に、米国政府機関（国立衛生研究傘下の国立アレルギー感染症研究所：NIAID）の資金で、緊急入院した患者1万人を目標に2020年8月4日から2021年7月までの予定で実施中でした（ACTIV-3試験：NCT04501978）。トランプ氏が絶賛したレジェネロン社の製剤もヒトでの臨床試験の最中であり、いずれの製剤も、正式の報告は未査読論文も含めて未だ全く公表されていません。

そのような状況の中、2020年10月7日、2社ともに、緊急使用許可（EUA）の申請を規制当局に申請しました。

ところが、そのわずか1週間後に、米国政府は「安全性の懸念」を理由にリリー社製剤の臨床試験の一時中断を決定しました。これは、重大な有害事象を理由に、ジョンソン&ジョンソン（J&J）社が開発中のワクチン候補（ウイルスベクターワクチン）の第3相試験の中断を発表した日（10月13日）の翌日でした。

動物実験は予防的に用いただけ

レジェネロン社のREGN-CoV2 [18]と、リリー社製LY-CoV555 [19]については、動物にSARS-CoV-2（いわゆる新型コロナウイルス）を感染させ、それぞれの製剤によるCOVID-19の症状軽減効果を検討した結果が、未査読論文として公表されています。

レジェネロン社は、アカゲザルにSARS-CoV-2を感染させる前、および感染させて24時間後との2回、REGN-CoV2を投与して、ウイルス量を調べています。これでウイルス量は減少し、肺の病変も軽減したと報告しています。しかし、ハムスターでは、ウイルス量の有意な減少は認められませんでした [18]。

リリー社のLY-CoV555では、アカゲザルにSARS-CoV-2を感染させる前にLY-CoV555を投与して、ウイルス量をある程度減少させていますが、肺の病変は報告していません。そして、LY-CoV555の投与は感染前だけで、症状発現後どころか、感染後に投与してウイルス減少させる効果は調べていません [19]。

SARS-CoV-2感染後に症状が出現してからワクチンを使い、症状が軽減することを確認しなければ、ヒトで重症化を軽減し、死亡を減らとは言えず意味がありません。しかし、そうした実験は避けているように見受けられます。効果を期待していないことの表れではないかと考えます。

エボラ感染症では、動物実験で症状出現時期から開始して死亡を確実に減らしていても、ヒトでは効果が認められない製剤もあるくらいです。動物実験で効果が認められなければ、ヒトに使って効果はとて期待できないでしょう。

COVID-19はエボラ感染ほど重症でない

エボラ感染症では、感染者の半数以上が死亡しています [13]。これほどに重篤な感染症に対して、その死亡率を半減させる薬剤が開発されれば、薬剤費がかなり高価であっても使う価値はあるでしょう。

しかし、COVID-19の致死率（症例死亡率）は当初、数%から10%を超える国もありましたが、2020年12月初めには全世界で2%程度に落ち着いてきています。

COVID-19用のモノクローナル抗体の価格がどの程度に設定されるかは不明ですが、すでに承認されているモノクローナル抗体の抗がん剤ベバシズマブ（商品名アバスタチンなど）は1回分が約10万円、ニボルマブ（商品名オプジーボ）は1回約42万円と非常に高価です。COVID-19用モノクローナル抗体の効力は不明です。仮に死亡率を半減することができたとしても、適用症例は限られるでしょう。

参考文献

- 1) 薬のチェック編集委員会、薬のチェック 2020 : 20(90) : 76-79
- 2) Beigel J et al (ACTT-1 Study Group) NEJM. 2020;383:1813-26.
- 3) WHO Solidarity Trial. MedRxiv2020.10.15. 20209817v1
- 4) Spinner C et al. JAMA. 2020;324:1048-57.
- 5) Goldman JD et al NEJM. 2020 383:1827-1837. PMID: 32459919
- 6) Gilead Sciences <https://www.gilead.com/>
- 7) WHO Solidarity Trial Consortium NEJM Dec 2 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- 8) Wang Y et al. Lancet. 2020;395: 1569-78.
- 9) Horby P et al. NEJM doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- 10) 薬のチェック編集委員会、薬のチェック 2020 : 20 (91):114-116
- 11) JeronimoCMP et al. Clin Infect Dis doi: 10.1093/cid/ciaa1177.
- 12) WHO REACT working group JAMA. 2020; 324(13):1330-1341
- 13) Mulangu S et al. NEJM 2019; 381 (24): 2293-2303.
- 14) Qiu X et al Nature. 2014;514(7520):47-53
- 15) Pascal KE et al. J Infect Dis. 2018 ;218(suppl_5):S612-S626
- 16) Corti D et al Science. 2016;351(6279):1339-42
- 17) <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/ebola/89129>
- 18) Baum A et al. Science. 2020 doi: 10.1126/science.abe2402
- 19) Jones BE et al. doi.org/10.1101/2020.09.30.318972