

# ライティング後然草

エグゼクティブ・アドバイザー 林 健一

## 第5回 我々は何に困惑しなければならないのか？

2019年末に新型コロナウイルス(COVID-19)の最初の感染者が報告されてから、世界中に感染が拡大している。こうした状況を踏まえて、米国食品医薬品局(FDA)は重症のCOVID-19感染者に対するレムデシビルの緊急使用を許可し、続いて日本の厚生労働省も製造販売を特例承認した。これらの決定の根拠となったのは、米国立衛生研究所(NIH)が中心となって10カ国で実施したプラセボ対照、ランダム化二重盲検比較試験の中間解析結果である。本試験はこの中間解析結果に基づいて早期に中止され、速報が米国の医学雑誌 New England Journal of Medicine に掲載された<sup>1)</sup>。一方、中国でもプラセボを対照薬としたレムデシビルのランダム化比較試験が湖北省武漢の10施設で実施され、こちらの結果は英国の医学雑誌 Lancet に掲載されている<sup>2)</sup>。

これら2試験の結果に関して、国内では「米国の試験では統計的な有意差が認められたが、中国の試験では有意差がなかった」という論調の報道がなされることが多い。たとえば、2020年5月31日付の朝日新聞デジタル版は「コロナ治療、レムデシビルはゲームチェンジャーになるか」という見出しで記事を配信し、その中に以下の文章を記載している(注:冒頭の「この国際共同試験」は、NIHが中心となって実施した試験を指している。また、下線は筆者が付したものである)。

この国際共同試験が速報された同日に、中国からの237人を対象としたレムデシビルの無作為割り付け試験の結果がランセット誌に掲載された。困惑することに、中国からの結果は、回復にかかる日数、死亡率、さらに経時的なウイルス量の測定結果においても、レムデシビル群と偽薬群との間で有意な差が見られなかった。

しかし、中国の試験の結果は本当に困惑するようなものなのであろうか。2試験のデザインと結果の概要を表にまとめたので、まずは概略をご確認いただきたい。

表. COVID-19 感染者を対象としたレムデシビルとプラセボとのランダム化比較試験の概要

	米国中心の国際共同試験	中国の試験
主要な選択基準	COVID-19 に感染して入院した 18 歳以上の患者	
被験薬の投与量	1 日目に 200 mg, 2~10 日目に 100 mg をそれぞれ静脈内投与	
割り付け比	被験薬:プラセボ=1:1	被験薬:プラセボ=2:1
評価尺度	死亡を 8 点, 活動制限のない退院を 1 点とした 8 段階のスケール	死亡を 6 点, 退院を 1 点とした 6 段階のスケール
主要評価項目	回復 (退院または酸素吸入が不要な入院) に至るまでの日数	臨床的改善 (退院または 2 点以上のスコア改善) に至るまでの日数
評価期間	投与開始後 28 日まで	
解析対象者数	被験薬群 538 人, 対照薬群 521 人	被験薬群 158 人, 対照薬群 78 人
回復 (改善) までの日数の中央値	被験薬群 11 日, プラセボ群 15 日	被験薬群 21 日, プラセボ群 23 日
率比またはハザード比	回復率の比 1.32 95%信頼区間 1.12-1.55	改善発現のハザード比 1.23 95%信頼区間 0.87-1.75*

\*論文には P 値が未記載であるが, 95%信頼区間が 1 を跨ぐため, 統計学的に有意ではない。

2 つの試験を比較して, 最初に気づくのは被験者数が大きく異なることである。仮説検定の検出力は被験者数に依存するため, 被験者数が多い試験ではアウトカムの群間差が統計学的に有意になりやすくなる。したがって, 被験者数が 4 倍も異なる試験を比較して, 統計学的有意差の有無のみから「結果が異なる」と結論するのは適切ではない。

次に気づくのは主要評価項目が異なることである。実は, 両試験とも死亡を最高点とした上で病状の軽快に伴って点数が低くなるスコアを導入し, 回復または臨床的改善に至るまでの日数を群間で比較しているのだが, その評価方法は異なる。具体的には, 米国中心の試験ではスコアが 1 点 (活動制限のない退院), 2 点 (活動制限や酸素吸入が必要な状態での退院), 3 点 (酸素吸入が不要な状態での入院) のいずれかに達した時点を回復としたのに対して, 中国の試験では被験者が退院するか, スコアが 2 点以上改善した場合を臨床的改善としている。このように評価方法が異なるにもかかわらず, 国内では「症状改善までの日数に米国の試験では有意差が見られたが, 中国の試験では有意差が見られなかった」といった記事を見かけることが多い。すなわち, 異なる評価方法を「症状改善までの日数」という言葉でひとまとめにしているのである。これは少々乱暴なやり方である。

しかし, 中国の試験でも 28 日後に「退院または酸素吸入を必要としない入院」に該当した被験者の割合は被験薬群 71% (106/150), 対照薬群 64% (49/77) と, 被験薬群のほうが高くなっている。また, 症状発現後 10 日以内に参加した被験者に限定すると, 臨床的改善に至るまでの日数の中央値 (四分位範囲) は被験薬群 18 (12-28) 日, 対照薬群 23 (15-28) 日と, 被験薬群のほうが 5 日ほど短くなる (ハザード比 1.52, 95%信頼区間 0.95-2.43)。すな

わち、統計学的に有意ではないものの、被験薬の有効性が示唆されているのである。

以上を踏まえると、2 試験の結果は報道されているほど違ってはいないことがわかる。さらに、違いをもたらした原因を推測することも可能であり、結果を見て困惑する必要はない。臨床試験成績を評価する際に必要なのはこうした姿勢、すなわち、統計学的有意差の有無にとらわれることなく、試験デザインや結果を注意深く吟味する姿勢である。残念ながら、国内各紙の報道にはこうした姿勢が欠けているように思われる。

それにしても、と思う。NIH が中心となった試験は被験者のリクルートを 2 月 21 日に開始し、4 月 19 日に終了している。つまり、2 ヶ月足らずで 1,000 人以上の被験者をリクルートしたのである。それだけでなく、4 月末には中間解析も終了している。FDA も負けてはいない。彼らはレムデシビルの緊急使用を審査する一方で、5 月中旬には COVID-19 感染の治療・予防薬の開発に関するガイドラインを 2 つも公表したのである<sup>3, 4)</sup>。研究機関といい、規制当局といい、米国の組織の果敢な行動には驚きを禁じ得ない。

ひるがえって我が国では、5 月に「公的な研究事業により実施された研究の成果で一定の有効性及び安全性が確認されている場合には、臨床試験等の試験成績に関する資料を提出しない合理的理由に該当する可能性がある」という通知が厚生労働省から発出された<sup>5)</sup>。この発出は、ある薬剤を観察研究の結果に基づいて特例承認させようという動きに呼応したものである。しかし、COVID-19 感染者の多くは自然に治癒するため、治療薬の有効性を観察研究で検証することはできず、対照群を設置したランダム化比較試験を実施することが必要である。たしかに COVID-19 の感染拡大には迅速に対処する必要があるものの、それほど承認を急ぐ必要があるのなら、なぜ日本を中心とした多地域共同のプラセボ対照試験を実施しようとならないのであろうか。あるいは、なぜ臨床評価方法に関するガイドラインを通知しないのであろうか。ガイドラインを通知すれば規制上の要求が公になり、個別の品目の審査に外部から介入される余地がなくなる。今回の感染拡大に関して本当に困惑するのは、こうした国内外のサイエンスの基盤の違いである。

#### 参考文献:

- 1) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. N Engl J Med. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- 2) Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395:1569-78.
- 3) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Investigators. COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related

Drugs and Biological Products.

<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information> から入手可能.

- 4) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information> から入手可能.
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び医療機器審査管理課長. 新型コロナウイルス感染症に対する医薬品等の承認審査上の取扱いについて. 令和 2 年 5 月 12 日付薬生薬審発 0512 第 4 号. <https://www.mhlw.go.jp> から入手可能.