

2022年4月4日

厚生労働大臣 後藤茂之 殿

MSD 株式会社 代表取締役 カイル・タトル 殿

ラゲブリオ（モルヌピラビル）の使用一時中止を求める要望書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4

AM ビル 4 階

TEL.03-3350-0607 FAX.03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

第1 要望の趣旨

ラゲブリオカプセル 200mg（一般名モルヌピラビル）について、厚生労働省および MSD 株式会社に対して以下のとおり要望する。

- 1 使用を一時中止し、通常の承認審査を改めて行うこと。
- 2 市販直後調査における死亡例 9 件を含め副作用の詳細について公表すること。

第2 要望の理由

1 はじめに

ラゲブリオ®カプセル 200mg（一般名モルヌピラビル、以下本薬という）は、米国メルク社が開発した新型コロナウイルス感染症治療薬である。新型コロナウイルスの RNA の複製にエラーを起こさせ、ウイルスの増殖を阻害することで、重症化リスク因子を有する軽症または中等症 I の患者の重症化を予防する効果があるとして、MSD 株式会社が承認申請し、2021 年 12 月 24 日、

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会（以下、第二部会という）で審議後、即日特例承認された^{1,2}。

厚生労働省の「経口抗ウイルス薬「ラゲブリオ」の都道府県毎の発注状況について（2022年3月15日時点）」によれば、2022年3月15日現在で191,964人分（医療機関73,811人分、薬局118,153人分）が発注されており³、MSD社の市販直後調査によると、2022年3月18日までに推定121,940人に投与されている⁴。

しかし、市販直後調査の結果、販売開始後わずか85日間で9名が死亡していることが明らかになっている⁵。

また、有効性については、後述するように、中間解析で一定の重症化を防止する効果が認められたものの、最終結果においては効果が減少しており、本薬が無効であった可能性も示されている。そのため、海外でもフランスでは発注が取り消されたと報じられており⁶、米国のNGOパブリック・シチズンは政府による緊急使用許可に疑義を呈し⁷、BMJには「モルヌピラビルの認可は時期尚早であった」という論説が掲載されている⁸。

さらに、適切な同意取得が可能かという問題や、厚生労働省の審議会において、利益相反のために本来は審議に参加してはならない委員が参加するなどの問題も生じている。以下、詳述する。

2 安全性への懸念

(1) 発売後85日間で9名の死亡を含む副作用

本薬は、海外の承認データに基づいて特例承認されたものであり、しかもその海外の承認自体がレムデシビルの場合と同様、緊急の場合に適用される例外的な使用許可によるものである。

従って、日本人のデータは極めて乏しいばかりか、海外における有効性と安全性の検証も十分ではない。医薬品リスク最小化計画に基づいて市販直後調査が義務付けられているのは当然である。その最新の報告（2021年12月24日～2022年3月18日分）によると、発売後85日間に、約121,940人の患者に投与された結果、1,526人に2,246件の副作用報告があり、うち282件が重篤であった。また、9例の死亡報告（約13,549人に1人）があったが、死亡

した患者の詳細は一切発表されていない。

副作用報告の 46%にあたる 1,034 件は「使用上の注意から予測できない副作用」で、うち 247 件が重篤であった⁹。

(2) 催奇形性

本薬は催奇形性の懸念がある。本薬のリスク管理計画書 (RMP)¹⁰では、催奇形性を重要な潜在的リスクとした理由として、以下のように述べている (MOV はモルヌピラビル、NHC は N-ヒドロキシシチジン)。「妊娠ラットの器官形成期に MOV を投与した実験において、ヒトに MOV 800 mg を 12 時間間隔で投与したときの NHC の臨床曝露量の 8 倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死を含む発生毒性が、3 倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められた。(中略)本剤の臨床試験では、妊娠している女性は組み入れ対象から除外されており、また、妊娠可能な女性は NHC の全身曝露期間中は避妊することとしていたことから、妊娠中の本剤の使用に関する臨床データはない。」

上記のような懸念があるため、本薬は妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされている。

新型コロナウイルス感染症治療薬をめぐっては、「観察研究」の名のもとで 15,000 人以上の患者に投与されたアビガンがあるが、これにも強い催奇形性が疑われている。入院による使用が前提とされていたが、審査報告書において、妊娠の検査を事前にするものの困難さや、感染時には全身の消耗が激しく同意書などを的確に把握できる能力が落ちていること等から「実際の運用は非常に困難」と指摘され、現に、妊娠検査薬が偽陰性だったために結果的に妊婦が服用した事例が発生している。

外来でも投与可能な本薬では、より管理が難しく、残薬がインターネット等で売買されるようなことになれば、催奇形性による重大な危険が生じる可能性がある。

3 有効性への疑問

(1) 治験第Ⅲ相試験、中間解析後の有効性の低下

本薬は、重症化リスク因子を有する軽症ないしは中等症 I の患者に対し、発

症後5日以内に投与することによって、入院又は死亡といった重症化を予防する効果があるとされている¹¹。

そのことを確かめる国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（MK-4482-002 試験）第Ⅲ相パートでは、中間解析（762例）で、無作為化29日目までの理由を問わない入院又は死亡が認められた割合（以下、重症化率という）が、本薬群では7.3%であるのに対し、プラセボ群14.1%であり、6.8%ポイントの群間差があったため、本薬に一定の有効性が認められると判断され、その時点で新規登録が中止された¹²¹³。

ところがその後、登録されたすべての被験者（1,433例）についての分析をした結果（以下、治験最終結果という）、本薬群とプラセボ群の重症化率の群間差は3.0%ポイントに縮まり、群間差の95%信頼区間は最大-5.9%、最小-0.1%¹⁴と、統計的有意差がぎりぎりある程度に過ぎなかった。このことは中間解析時点以降に組み入れられた被験者における重症化予防効果が明らかに低かったことを意味する。

そこで、最終の被験者から中間解析までの被験者を控除して、中間解析以後の被験者を見ると（表1）、その数は本薬群324例、プラセボ群322例であり、それぞれの重症化率は、本薬群は6.2%、プラセボ群は4.7%であり、本薬群の方が重症化率が高く、本薬が無効である可能性があるという成績であった。

表1 本薬治験第Ⅲ相パートでの重症化（入院又は死亡）率²⁰

	本薬群	プラセボ群	群間差 (対プラセボ)
中間解析	7.3% (28例/385例)	14.1% (53例/377例)	-6.8% CI (-11.3 to -2.4)
治験最終結果	6.8% (48例/709例)	9.7% (68例/699例)	-3.0% CI (-5.9 to -0.1)
上記の差 = 中間解析以後の被験者	6.2% (20例/324例)	4.7% (15例/322例)	+1.5%

()内は、(重症患者数/被験者数)

この点について、英国医学雑誌 BMJ の 2022 年 3 月 3 日発行号に掲載され

た論説 ‘Molnupiravir’s authorisation was premature’¹⁵（「モルヌピラビルの認可
は時期尚早であった」）では、本薬の治験最終結果で本薬群とプラセボ群の重
症化率の群間差が－3.0%ポイント（95%信頼区間－5.9～－0.1）と中間解析結
果に比べて低下していたことに関して、群間差の 95%信頼限界の上限がゼロ
に近づくと統計的有意性はボーダーライン上になり、少数の誤判定でさえも
有意性を覆す可能性がある、と指摘されている。

またこの論説は、早期に中断された臨床試験では、最後まで計画通りに行わ
れた臨床試験よりも有効性が過大評価されやすい傾向があり、特にイベント
数が 200 未満の臨床試験においては、その傾向が顕著であることが最近の研
究¹⁶で明らかになっていることも指摘している。

またウェブメディア Bloomberg の 2021 年 12 月 23 日の報道によると、フ
ランスの保健大臣は本薬治験第Ⅲ相パートの最終結果が良くなかったことを
理由に本薬の発注を取り消したとされる¹⁷。

さらにアメリカの NGO パブリック・シチズン健康調査グループのマイケ
ル・A・キャローム博士は、本薬の緊急使用許可に関するアメリカ FDA の諮
問委員会で、本薬治験第Ⅲ相パートで、中間解析後に有効性が低下しているこ
と等を指摘し、より安全で有効な薬が登場した場合には早急に本薬の緊急使
用許可の撤回を検討すべきだとの意見を述べた¹⁸。

（2）新型コロナウイルスへの抗体をすでに持つ患者への有効性の疑問

また治験第Ⅲ相パート中間解析結果の部分解析によると、ベースラインで
抗 SARS-CoV-2 抗体を持つ患者については、本薬が無効である可能性を示す
データもあった。SARS-CoV-2 抗体有無別に、無作為化から 29 日目の理由を
問わない入院または死亡の割合（重症化率）を比較したのが表 2 である。

表 2 本薬治験第Ⅲ相パート中間解析での重症化（入院又は死亡）率¹⁹

ベースラインの抗 SARS-CoV-2 抗体の有無	本薬群	プラセボ群
あり	2.9%	2.9%
なし	7.7%	17.1%

ベースラインで抗体「あり」の被験者については、本薬群の重症化率もプラセボ群の重症化率も 2.9%であり、まったく変わりがなかった。この点については、前述のパブリック・シチズンも指摘しており、新型コロナワクチン接種完了者については投与対象から除外すべきとしている。

12歳以上の新型コロナワクチン2回以上接種者の割合が約8割に達し、もともと重症化リスクが比較的低いとされているオミクロン株が流行している現在の日本で、本薬の有用性には疑問がある。

4 投与にあたって患者への適切な情報提供が可能か

冒頭に述べたように、本薬は特例承認薬であり、通常の承認審査を受けた医薬品に比べ、有効性・安全性に関するデータが少ない。このため添付文書の但し書きには「本剤の使用に当たっては、あらかじめ患者又は代諾者に、その旨並びに有効性及び安全性に関する情報を十分に説明し、文書による同意を得てから投与すること」と明記されているが、MSD社が示した患者向け説明文書のひな型には、市販直後調査で得られた投与後死亡や使用上の注意からは予測できない副作用のうち頻度の高いものについての記載がない。

また医薬品添付文書には、中間解析時のデータが表付きで掲載されている一方で、治験最終結果については本文中に記載されているのみであり、新型コロナウイルスへの抗体をすでに持つ患者に対して有効性に疑問があるという事実も記載されていない²⁰。

MSD社が示したひな型の説明文書や医薬品添付文書の内容に加えてどのような説明が行われるかは、現場の医療機関の裁量に任されているのが現状であり、本要望書で指摘したような「安全性への懸念」及び「有効性への疑問」を含め、適切な情報提供がすべての患者に行われるかどうか疑問がある。

5 承認審査過程への疑問

(1) 反対票の存在

本薬の特例承認審査にあたっては、第二部会において上記「有効性への疑問」で指摘したような問題点が委員からも出て、結果的に1名の委員が議決において特例承認に反対票を投じている。

薬事・食品衛生審議会の審議にあたって部会の委員が反対票を投じるということは極めて異例なことである。第二部会での審議において、委員の中からも本薬の有効性に対して疑問が呈されていたことは重大な事実として指摘しておきたい²¹。

(2) 利益相反のある委員の審議参加

さらに本薬の特例承認審査にあたって、第二部会の大曲貴夫委員は「申請資料作成関与者である委員等は、当該品目についての審議又は議決が行われている間、審議会場から退室する」という薬事分科会審議参加規程第5条によって、本来審議に加われない立場であったが、清田浩部会長が「SARS-CoV-2による感染症に関する治験の実施経験がある大曲委員の意見は参考になるのではないかと思います。当部会として、大曲委員には、御出席いただき、御意見を述べていただいておりますが、皆様、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。」と述べて薬事分科会審議参加規程第5条のただし書きにしたがって審議に参加させた²¹。

安全性や有効性に関してさまざまな疑問がある本薬の特例承認審査にあたって、利益相反のある委員が最後まで審議に参加していたことは、その審議結果の中立性や公正性に疑問を生じさせるものである。

7 結論

以上の理由により、薬害の未然防止のため、本薬の使用を一時中止し、改めて通常の承認のための手続きを始めるべきである。また、市販直後調査で得られた9例の死亡例及び、使用上の注意からは予測できない副作用の頻度や症状の詳細についても公表すべきである。

以上

¹厚生労働省「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録」(2021年12月24日)
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_23485.html

²厚生労働省「新型コロナウイルス治療薬の特例承認について」(2021年12月24日)
<https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000872747.pdf>

³ 厚生労働省「経口抗ウイルス薬「ラゲブリオ」の都道府県毎の使用状況について(2022年3月15日時点)」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000919032.pdf>

⁴ MSD「市販直後調査における副作用収集状況のご報告(2021年12月24日～2022年3月18日)」

<https://www.msconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/04/lagevrio-list-side-effects.pdf>

⁵ 同上

⁶ NHK「メルクのコロナ飲み薬 欧州で対応分かれる 厚労省あす承認審査」

<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20211223/k10013401361000.html>

⁷ Michael A. Carome, M.D. Public Citizen's Health Research Group, "Testimony Before the Food and Drug Administration's Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Regarding the Emergency Use Authorization Request for Molnupiravir for Treatment of COVID-19"

<https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2610.pdf>

⁸ James M Brophy, "Molnupiravir's authorisation was premature," *BMJ* 2022;376:o443

<https://www.bmj.com/content/376/bmj.o443>

⁹ MSD「市販直後調査における副作用収集状況のご報告(2021年12月24日～2022年3月18日)」、前掲注4

¹⁰ ラゲブリオ®カプセル200mgに係る医薬品リスク管理計画書

https://www.msconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/01/rmp_lagevrio.pdf

¹¹ 日本感染症学会「COVID-19に対する薬物治療の考え方第13.1版」(2022年2月18日)

https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_220218.pdf

¹² Angélica Jayk Bernal, et al, "Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients," *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):509-520.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914868/>

¹³ 厚生労働省「ラゲブリオ審査結果報告書」(2021年12月24日)

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211223001/170050000_30300AMX00467000_A100_2.pdf

¹⁴ 同上

¹⁵ James M Brophy, “Molnupiravir’s authorisation was premature”、前掲注8

¹⁶ Dirk Bassler, MD, et al, “Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis,” *JAMA*. 2010;303(12):1180–1187. doi:10.1001/jama.2010.310
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/185591>

¹⁷ Bloomberg 「フランス、メルクのコロナ経口薬発注を取り消しファイザー製に変更」（2021年12月23日）
<https://www.bloomberg.co.jp/news/articles/2021-12-23/R4JMSUT0G1L601>

¹⁸ Michael A. Carome, M.D. Public Citizen’s Health Research Group: Testimony Before the Food and Drug Administration’s Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Regarding the Emergency Use Authorization Request for Molnupiravir for Treatment of COVID-19、前掲注7

¹⁹ 「ラゲブリオ審査結果報告書」、前掲注13

²⁰ MSD 「ラゲブリオ®カプセル 200mg 添付文書」
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/170050_62500B6M1020_1_03

²¹ 「薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録」、前掲注1