

2022年11月21日

厚生労働大臣 加藤勝信殿

塩野義製薬の新型コロナウイルス治療薬ゾコーバの緊急承認に反対する

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>

1 はじめに

厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の薬事分科会と医薬品第二部会の合同会議（以下「合同会議」という）は、本年11月22日、塩野義製薬の新型コロナウイルス感染症治療薬候補・ゾコーバ錠 125mg（一般名：エンシトレルビル フマル酸、以下「本剤」という）の緊急承認について審議する。

本剤については、本年7月20日の合同会議においても審議されているが、そこでは、第Ⅱ相試験において、主要評価項目である12の臨床症状の改善について、プラセボ群と比較して有意差を示せなかったことから、緊急承認の要件である「有効性の推定」をするには不十分とされ、緊急承認には至らなかった。

ところが、その後、塩野義製薬は、臨床試験の主要評価項目を12症状ではなく5症状に減じた第2/3相臨床試験 Phase 3 part を行った結果の速報においてプラセボ群と比較して有意差が得られたとして、改めて緊急承認を求めている¹。

当会議は、本年6月に本剤の緊急承認に反対する意見書を公表しているが²、今回の主要評価項目を変更した後の緊急承認についても強く反対する。

本剤を現時点で緊急承認することは、以下に述べるとおり、臨床試験・薬事

承認に関する大原則に背く行為であるとともに、緊急承認制度の本質を歪め、今後の制度のあり方を危うくするものと言わざるを得ない。

2 後付けの多重解析を追認することの問題点

- (1) 塩野義製薬は、7月の合同会議において、既にオミクロン株に特徴的な症状とする5症状（鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、息切れ（呼吸困難））の改善については、プラセボ群との間に有意差が出ていると主張していた。
- (2) しかし、この主張に対して、PMDAの藤原理事長は、以下のように指摘して痛烈に批判していた³。

「これは今回、事後解析といって塩野義さんは後から何度も何度も解析しているのですが、生物統計学的には、山口先生とか佐藤先生に後から説明してもらったほうがいいかもしれませんが、何度も何度も解析するとバイチャンスで有意になるというのはよくあるのですね。例えばpが0.05だったら、20回に1回は間違った結果になるというのは自明の理でして、そんなに繰り返して統計解析するときには有意にするp値はすごく小さくするとか、これが先ほど事務局が多重性の調整というように言っていましたけれども、そういうことをちゃんとやらないといけないのですが、それをやらずに何度も何度も解析して、どこかで有意差が出たからいいのではないのと言っているのが塩野義さんかなと私は理解しております。」

- (3) ところが、塩野義製薬の2022年9月28日の「第2/3相臨床試験 Phase 3 partにおける良好な結果について（速報）」と題するプレスリリースによると、本剤の第2/3相臨床試験 Phase 3 partでは、主要評価項目を「医学専門家や厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国食品医薬品局（FDA）等の規制当局との協議を経て、その科学的かつ医学的妥当性を踏まえた上で設定しました」とした上で、上記7月の合同会議で有意差を主張して批判された5症状（鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、息切れ（呼吸困難））と類似した（5症状のうち4症状が一致している）5症状（鼻水または鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っ

ぼさまたは発熱、けん怠感（疲労感）を、新たに主要評価項目にしたとしている。そして、それらの症状の消失までの期間がプラセボ群に比較して統計的に有意に短縮されたとして「良好な結果」を得たとしているのである。

仮にこれが真実であるとすれば、後付けの多重解析と批判された後に、治験の途中に、統計的有意差が得られそうなものに主要評価項目を変更することによって有効性を証明するという臨床試験における禁じ手が使われたことになり、さらにこのような禁じ手の使用に日米の規制当局が協力したということになる。

このようなことがなぜ許されるのか、理解に苦しむ。

3 臨床的に意味のある有意差なのか疑問である

上記プレスリリースによると、申請用量の本剤投与により、主要評価項目の 5 症状消失までの時間の中央値は 167.9 時間となり、プラセボ群の 192.2 時間に比べ約 24 時間短縮され、統計的に有意な症状改善効果が確認された ($p=0.04$) という。

しかし、武漢株に比べて重症化率、致死率のいずれも低いとされるオミクロン株の、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、咳、熱っぽさ又は発熱、けん怠感（疲労感）といった 5 症状の消失までの時間が約 24 時間短縮されるだけの本剤に、承認制度の重大な例外である緊急承認制度を適用するほどの臨床的な意義があるのかどうか、疑問である。

4 緊急承認制度を適用する要件がない

(1) 緊急性がない

緊急承認制度は、「国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するため緊急に使用されることが必要な医薬品」であることを要件としている（薬機法 14 条 2 の 2、第 1 項 1 号）。

緊急承認制度は、承認制度の重大な例外であるから、パンデミックや原子力事故やバイオテロなどの「緊急な事態」によって、国民の健康が著し

く脅かされる場合を予定しており、その要件は厳格に解釈されなければならない。

従って、パンデミックの場合は、現に致死性の高いウイルス等の感染が急速に拡大し、緊急事態宣言の発出や緊急事態措置等がとられており、医療が切迫している場合、あるいは、海外の感染拡大状況、感染経路の特定困難等に照らし、日本における急速な感染拡大や医療の切迫が強く予測される状況にあるなど、緊急性が高いことが必要である。

2022年5月20日付医薬品審査管理課長通知「緊急承認制度における承認審査の考え方について」⁴も、「感染者の急速な増加の確認、感染経路の特定が困難であることや医療提供体制のひっ迫状況等を踏まえ、国民生活及び国民経済に及ぼす甚大な影響を回避するために当該医薬品を使用する必要があるか勘案することとなる。」と記載している。

この点、現在は、感染者が増加傾向にあるとはいえ、まだ全国的には医療供給体制のひっ迫は起きておらず、行動制限等も行われていない。また全国旅行支援が実施され、海外からの観光客さえ受け入れている状況なのであり、国民生活及び国民経済に及ぼす甚大な影響を回避するために本剤を使用する必要性を認めるだけの緊急性はないと言わざるを得ない。

(2) 代替性に関する要件を満たさない

緊急承認制度は例外的な制度であるから、同様の効能効果を有する他の医薬品が既に承認されているときには適用できず、「代替性がない」という要件を満たす必要がある。

しかし、本剤は、新型コロナウイルス感染症に対する経口抗ウイルス薬としてはラゲブリオ、パキロピッドパックに次いで3番目、メインプロテアーゼ阻害剤としてもパキロピッドパックに次いで2番目であり、代替薬が現に存在している。

前述の医薬品審査管理課長通知では、「承認されている医薬品等がある場合であっても、当該医薬品等と比較して、極めて高い有用性又は安全性が見込まれる」場合には代替性が認めうることとなっているが、本剤には、併用禁忌薬が複数ある上、催奇形性リスクが指摘されている反面、その効

果は上述のとおり鼻水又は鼻づまりといった臨床症状の消失が約 24 時間早まる程度に過ぎないのであるから、既存薬に比べて「極めて高い有用性または安全性が見込まれる」とは到底言えない。

この点についても、前記 7 月の合同会議で、日本医師会の神村委員から、以下のように指摘されている⁵。

「先ほど自己紹介のときに内科医ですと申しあげましたけれども、私、女性の医師ですので、女性の患者さんがたくさんいらっしゃいます。若い女性もいらっしゃいます。その中で、例えば妊娠の可能性のある方には禁忌という場合に、これが大変。妊娠しているかどうか分からないとなると、とても怖くて使えない。また、同じような薬効のお薬、既にパキロビッドパックというものが錠剤の大きさと飲みにくいとかそういうことがありますけれども、既にあるものと、薬効ほとんど作用機序が同じとなったならば、なぜそちらでは駄目なのかというように考えております。当然ながら、私が臨床の外来で、この程度の呼吸器症状の有効性の差が出たと言われても、とても使いたくはないなというようなのが、申し訳ないのですけれども、私としてはそのように素直に感じました。また、実際の CYP3A の阻害作用が強いということ、これを考えればやはり慢性疾患でかかってらっしゃる高齢の患者さんたちにも使えないとなると、非常に使える幅が狭くなってきて、第Ⅲ相のはっきりした結果が出るまではちょっと手を出せないというように思っております。」

(3) 通常承認手続で審議すべき

緊急承認制度は、緊急事態において、第Ⅲ相試験の結果を待っている、国民生活及び国民経済に及ぼす甚大な影響が生じることを回避するために、第Ⅱ相試験の結果による「有効性の推定」によって承認を与え、後日、第Ⅲ相の検証的臨床試験の結果の提出を求める制度である。

ところが上記プレスリリースによると、本剤については、現時点で、既に日本、韓国、ベトナムで 1,821 例を登録した第 2/3 相臨床試験 Phase 3 part の結果の速報値が得られているとのことである。

緊急性がないことは既に述べたとおりであるが、既に第Ⅲ相試験が終了しているのであれば、正式な最終解析結果を提出させた上で、通常承認手続によって審査すれば足りるはずである。第Ⅲ相試験を終了した本剤を緊急承認制度の下で審議することは、法の予定するところではない。

5 おわりに

緊急承認制度については、第208回国会でさまざまな課題が議論され、衆参両院において、不当な適用の拡大がなされないようにする観点からの附帯決議も行われている⁶。

ところが、塩野義製薬は、本剤について、当初は、本来は臨床試験の実施が困難な希少疾患のための例外的制度である条件付き早期承認制度の適用を求めて申請し、後に、緊急承認制度の申請に切り替えた。さらに治験の途中で12症状の改善という主要評価項目が達成できないとみるや、後付け解析と批判された5症状に類似した別の5症状に主要評価項目を変更した。そして、この間の一連の経過においては、閣僚経験者に対してプロモーションコードに違反したトップセールスが行われたことが強く疑われる⁷事態まで生じている。

こうした塩野義製薬の一連の対応は、臨床試験・薬事承認の大原則に背く行為であるとともに、条件付き早期承認制度や緊急承認制度といった例外的な承認制度の本来の趣旨を逸脱するものである。

また、緊急性の要件が乏しいことが想定されるのに、承認前(7月19日)から、本剤の承認後に100万人分の購入契約を締結⁸した政府の対応も問題である。

以上により、臨床試験に関する大原則に背き、緊急承認制度の本質を歪め今後の制度のあり方を危うくする、本剤の緊急承認に反対する。

以上

¹ 塩野義製薬プレスリリース

<https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2022/09/20220928.html>

-
- ² 薬害オンブズパーソン会議「塩野義製薬の新型コロナウイルス感染症治療薬の緊急承認に反対する意見書」
https://www.yakugai.gr.jp/topics/file/20220620%20shionogi_shingata_koronayaku_kinkyuushounin_hantai_ikensho.pdf
- ³ 2022年7月20日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会（薬事分科会・医薬品第二部会（合同開催）を含む） 議事録
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_27328.html
- ⁴ 緊急承認制度における承認審査の考え方について（令和4年5月20日薬生薬審発第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000940766.pdf>
- ⁵ 前掲注3
- ⁶ 衆議院附帯決議
https://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_rchome.nsf/html/rchome/Futai/kourou6C3DDC46184DAAE04925882500304CF5.htm
参議院附帯決議
https://www.sangiin.go.jp/japanese/gianjoho/ketsugi/208/f069_051201.pdf
- ⁷ 甘利明氏2022年2月4日ツイート
https://twitter.com/akira_amari/status/1489434639555248130
- ⁸ 令和4年7月22日閣議後会見
https://www.mhlw.go.jp/stf/kaiken/daijin/0000194708_00465.html