

米国医学会誌(JAMA)に掲載されたコロンビアの COVID-19 に対する
イベルメクチンの効果に関する論文に対する一考察

2021 年 4 月 5 日の“論座”に『政治が議論すべきは「公衆衛生の人材不足」という構造的な問題だ』という副題の下に『日本のイベルメクチン狂騒曲に見る危険性』という船戸真史医師の論説が掲載された。船戸医師の経歴を見ると、医学部を卒業後に離島の診療所で診療と公衆衛生に従事した後、米国ハーバード大学公衆衛生大学院で国際保健を専攻して修士課程を修了しており、我が国では数少ない実地医療を知る公衆衛生の専門医として、大きな期待が寄せられていることと思われる。

“論座”に掲載された論説の結論では、『日本では臨床試験に必要な専門家の体系的養成が米国に比べて約 80 年遅れているため専門家数が足りず、質の高い臨床試験を実施する土壌が整っていないことが一因』であり、本来国会で問われるべきは『大規模臨床試験を専門家が主導できていない構造的な問題をどう解決すべきか』であろうと述べており、正論である。我が国の医学界においては、医薬品の臨床試験を行う医師は軽視され、臨床試験成績を報告する論文は学術業績と見做されないような風潮があったために、米国などに比して臨床試験を専門とする医師が極端に少なく、今日の国内において、満足な臨床試験を行うことが不可能であることは、船戸医師の指摘の通りである。我が国で行われてきた医薬品の臨床試験は、ほとんどの場合は製薬企業が企画する新薬の第 2 相・第 3 相多施設共同試験の中の一施設として行なわれたものであり、その成績を論文に纏めた経験がある医師はほんの一握りに限られていたのである。日本における臨床試験の成績が、例えば New England Journal of Medicine (NEJM) や The Lancet という権威ある国際医学雑誌に掲載されることは極めて稀であり、投稿するほどの新規性も有意性もない試験成績しか得られておらず、そのような試験からは真の臨床試験専門家が育ってこなかったという問題があることが指摘されたと理解した。

そのような共感を覚えながら同論説を読み進めていたが、その中間辺りで極めて劣悪な論文が重要文献として引用されていることを知り、愕然とした。恐らく、船戸医師は同論文を読まずに引用したのであろうと思うが、もし、その論文を読んだうえで引用しているのであれば、その見識はハーバード大学の大学院で何を学んできたのかを問われるほどのレベルであり、この“論座”の論説がその程度の見識の下に著述されたのであれば、掲載を取り消すことを推奨しなければならないと考えられた。その劣悪な論文とは、『世界四大医学誌の一角をなす米国医学界雑誌(JAMA)にイベルメクチンの効果に対する否定的な論文も投稿され』として引用されている、コロンビアで行われたランダム化プラセボ対照比較試験成績の報告である。同論文が掲載されて以来、米国の TrialSiteNews をはじめとして、世界の有識者から徹底的な批判が寄せられている問題点は以下の通りであるが、それら指摘されている問題点について、船戸医師は如何なる評価をもって読み進めたのか、全く問題と感じなかったのか、その考えを伺うことが必要であると考える次第である。

問題の論文は、3 月 4 日に JAMA online (doi: 10.100/jama.2021.3071) で速報されたコロンビアの Universidad del Valle, Cali の小児科の Eduardo Lopez-Medina 博士ら 19 名の著者による原著の“Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19, a randomized clinical trial”であり、その論文要旨に記述された結論としては「成人の軽症 COVID-19

患者においては、5日間のイベルメクチン治療はプラセボと比して、症状解消に要する時間という点で顕著な改善は認められなかった。この結果は、「イベルメクチンを軽症のCOVID-19の治療に用いることを支持しない」とされており、そこだけを読めば、船戸医師が指摘するようにイベルメクチンの効果に対する否定的な論文である。

ところが、その論文の内容を読むと、当初のプロトコルの設計ミスと治験遂行中の2つの大きな失敗を繕うために7回のプロトコル修正と4回の改訂を行っており、その途次で盲検性が崩れ、ランダム化も怪しくなっており、さらには、プラセボ対照群の中の多数の患者が被験薬であるイベルメクチンを一般薬局で購入して服用した疑いが生じているような出鱈目な治験であることが歴然としているのである。このような治験の成績をpeer-reviewして採用と判断した論文審査員の能力と見識が疑われており、それを掲載したJAMA誌の編集長に対する批判が高まっている。世界の医学系雑誌の中で、高いインパクトファクターを誇り、営々と築かれてきた権威が一時に失墜した嘆くべき出来事である。

治験が開始された7月14日以後の7回のプロトコル修正の中で、明らかに結論に影響を与えている違反行為は、治験遂行の中間にあたる10月12日の4回目の第一義評価項目の変更である。詳しくは、同論文のサプPLEMENTもしくは米国の治験登録サイト(ClinicalTrials.gov; NCT04405843)を参照されたいが、当初のプロトコルでは症状の8段階評価が2段階悪化するまでの時間を治療群と対照群で比較することとされていた。ところが、対象患者の選択に失敗し、余りに軽症過ぎる患者ばかりを採用してしまったために、治療群及び対照群の何れにおいても症状が2段階悪化する症例が少な過ぎて解析を行うことが不可能となり、治験自体が失敗に終わりそうになってしまったのである。そこで、当初のプロトコルにあった第一義の評価項目を急遽変更して、全ての症状が消失するまでの時間を解析することとした。その症状の消失は、治験に携わった看護師が電話で問い合わせるといった判定方法であり、どう考えても誠実な試験であるとはいえないものとなってしまった。そして、悪化する症例が余りに少なすぎるので、試験の終盤に近い12月1日に、第二義的な評価項目の第14番目に“有熱期間”を加えることにより、僅かでも評価項目を増やそうとしたが、本来、症状が軽すぎる対照群であるので、そのような小手先だけの修正で低レベルの治験を補うことは不可能であった。

明確なプロトコル違反は、治験開始1か月半後の8月31日に、対象患者の中に採用基準に適合しない患者が含まれていることが判明した際に、その患者を除外すべきであるところを、何と、採用基準を変更してしまったという違反である。その採用基準の変更は、発症後5日以内であったところを、7日以内に延長したものであり、一応は取り繕えたように見受けられたのであろうが、その変更が、軽症であって治癒傾向にある患者を多く採用するという結果を招き、治験全体を評価が難しい方向へ導いてしまったのである。さらに、犯してはならないプロトコル違反といえる変更が、治験の最終盤である12月16日に行われている。除外基準の中にあつた、イベルメクチンの前使用の禁止48時間を5日間に延長したのである。すなわち、対照群の中に治験に繰り入れる前の48時間～120時間の間にイベルメクチンを一般薬局で購入して服用していた患者が多数居たので、それらの患者を除外しないために除外基準の日数を延長したのである。これは、治験の途中にキーオープンしていなければ認識できない除外基準違反であったので、盲検性が壊されていたことの裏付けとなるし、コロンビアにおいてはイベルメクチンが一般薬局で容易に入手できたことの証明でもある。

薬業界紙の TrialSite News の編集者たちは、コロンビアの研究者たちが、当該治験に参加した患者に対して、イベルメクチンの名前を伏せており、D11AX22 というコード名を知らせて患者のインフォームドコンセントを得ていたことは規則違反であったと主張しており、その規則違反を黙認した JAMA 編集長に対して厳しい質問状を提示しているが、JAMA はその規則違反の調査を拒んでいると報道されている。ここで何が問題であるかと考えると、コロンビア(及び南米の複数の国々)ではイベルメクチンが一般薬局で OTC 医薬品として容易に入手できることであり、コロンビアの治験における対照群の患者たちが、自らで判断してイベルメクチンを購入して服用していたことが、両群の副作用の解析から推測されることである。当該治験では、通常では考えられないような高用量が設定されており、1 回の投与量が、通常の 1.5 倍である体重 1kg 当たり 0.3mg であり、5 日間の連日投与となっていた。通常は体重 1kg 当たり 0.2mg を 1 回投与するだけであるから、当該治験では常用量の 7.5 倍を投与したことになる。筆者の知り合いでイベルメクチンの副作用に詳しい MIT の研究者は、このコロンビアにおける治験は、イベルメクチンの高用量投与における副作用の検討の上で貴重な資料となるとの皮肉を述べながら、当該試験に関する重大な疑問を提示している。現在、その研究者と筆者を含めた 5 名が共著で OFID 誌に投稿中の Letter に著述しているが、このコロンビアにおける治験の被験薬投与群と対照群の副作用の種類と発生頻度が、完全に類似しており、両群ともイベルメクチンの高用量投与において特徴的に認められる中枢神経系副作用が一定比率で記録されていることである。そのような副作用はプラセボ投与では絶対に認められるものではなく、当該試験においては対照群の患者もイベルメクチンを服用した可能性が著しく高いことである。当該試験が、極めて軽症の患者を対象としており、その対象患者の殆どが在宅療養の状況であって、試験が行われた Valle, Cali の町中の薬局の、当該治験遂行時期における OTC のイベルメクチンの販売量が異常に高かった事実と照らし合わせると、対照群に振り分けられた患者が自らの治療のためにイベルメクチンを購入して服用していたことが推測されるのである。それを否定するには、被験薬群と対照群のイベルメクチンの血中濃度を測定すれば良いのであるが、同論文の著者らが自らの論文の限界として血中濃度の測定を行っていない事を述べているので、対照群患者が自らイベルメクチンを服用したか否かは判らないままである。上述するように同治験の対象患者には被験薬がイベルメクチンであることを知らせていないので、対照群の患者が何ら気にすることなく、ビタミン剤と同程度の理解でイベルメクチンを購入して自ら服用していたとしても、患者には一切の違反性は存在せず、単に、治験のデザインと遂行上の配慮が足りなかっただけの治験の失敗であったことになる。

そのようなプロトコル違反や、思わぬ出来事に加えて、この治験では全く稚拙であって、治験自体を中止すべきであった2つのミスが犯されている。その 2 つのミスは論文中に記述されているので、公衆衛生の専門家である船戸医師であれば、この治験が論文発表に値しない非科学的なものであるとの判断を下されたはずであるが、論文の内容を読まなかったか、斜め読みで気づかなかったかの理由で、論座と言う高レベルの論評の場に稚拙なミスを含む論文を引き合いに出してしまったことと思われる。そのような稚拙なミスというのは、治験を始めてから 1 か月半の間に対照群の 65 名の患者に投与されたプラセボは 5% のブドウ糖液であったことであり、被験薬のイベルメクチンはアルコールとプロピレングリコールの溶液に溶解されていて、本来の苦味が強くなり特徴がある溶液であるので、全く性状の異なる実薬とプラセボとの比較となっていたことである。通常の治験では、実薬とプラセボが外見、味、臭いを含めて完全に見分けがつかない

ように工夫することが求められており、このような稚拙なミスを含む治験成績を掲載した JAMA の見識が問われているのである。当該治験では、被験薬群と対照群の患者の双方が服用する溶液を知っていたので、治験の盲検性は完全に崩壊していたこととなり、それ故、プラセボと気付いた対照群の患者は市販のイベルメクチンを購入して服用していたことが疑われているのである。このプラセボは、8 月 31 日のプロトコル修正により、イベルメクチンを溶解している溶液に変更されたが、5%ブドウ糖を服用した 65 名は除外されることなく、解析対象に含まれているので、何を評価しているのか分からない治験となってしまっている。

もう一つの許されないミスは、論文中に記述されているように、試験の最盛期であった 9 月 29 日から 10 月 15 日の半月余りの間に、被験薬とプラセボとを割り付けていた主任薬剤師のミスにより、対照群患者 38 名にも実薬を割り付けてしまったことが、5 日後の 10 月 20 日になって発覚し、その間の 38 名の対照群患者を除外したが、それと同時に被験薬群からも 38 名を除外してしまったことである。その除外の基準は記述されていないので定かではないが、恐らくは、同時期に割り付けられた患者を除外したと思われる。その除外により、盲検性が壊されることは無かったと述べているが、イベルメクチンの投与を受けた(5 日間連投)上で除外された 76 名に対する倫理的な配慮など、問題が山積している大きなミスとなっている。そして、そこで失われた対象患者 76 名を追加で採用することとなり、ここでもプロトコルを変更して本来の対象患者数 400 名を 476 名へと書き換えたのである。全てのプロトコル修正が、進行中の治験の状況に合わせるように行われており、この治験がプロトコルに従って行われたと認めることができない状況である。

ここで、本来の対象患者数 400 名と述べたが、被験薬群 200 名と対照群 200 名で何らかの試験結果が得られるのは、無治療群において 8 段階評価で 2 段階悪化する患者が約 18%存在するという仮定に基づいており、その率が下がると必要とされる対象患者数が増すことになる。ところが、当該治験においては繰入患者の平均年齢が 37 歳で平均 BMI が 26、肥満者は 20%以下、高血圧者は 15%以下、糖尿病は 5~6%という、極めて若く健康であり、軽症で在宅療養中という対象であったために、対照群の中で悪化した患者は仮定の 18%に対して、僅か 3%にも満たないという結果であり、最終的な対照群 198 名では全く評価不能な状況に陥ってしまった。正確な確率計算を行わなければ分からないが、少なくとも 2,000 名以上の対照群を用いなければ 3%の悪化率における実薬とプラセボを比較する成績は得られないのではないかとと思われる。公衆衛生学を収めた船戸医師におかれては、本来 18%と仮定していた対照群の悪化率が、僅か 3%にも満たなかった治験において、本来の対象患者数からは如何なる結論も導くことは不可能であることをご理解戴けると思う。

さらに、この治験の報告が非科学的であると判断されている点を挙げると、最終プロトコルの第二義評価項目の 9 番目に挙げられているランダム化後 21 日以内の死亡という重要項目で、被験薬群 0%に対して対照群 0.5%であったことや、本来の第一義評価項目であった 2 段階以上の悪化が被験薬群では 2%であるのに比して対照群では 3.5%であったこと、ランダム化後により高度な介護が必要になった症例が被験薬群では 2%であったものが対照群では 5%であったことなど、軽症過ぎるので有意差は認められないながらも、ほとんどの評価項目で被験薬が優れていたことを全く無視して、結論だけは、被験薬投与群と対照群に有意差は無い(数値的には 2 日間の差があるが)ことに無理矢理落ち着かせたことである。論文に付されているサプリメントを熟読すると、どのように読んでも被験薬投与群が優れているのであるが、何故か著者らが下した結論は、有意差が無く、イベルメクチンの使用は支持されないというものであった。

その“何故か”を解決するヒントとなり、本来の治験においては決して許されない事項として、著者らの利益相反問題が一気に浮上した。筆頭著者の Eduardo Lopez-Medina 博士は、小児科医でありワクチンの専門家であって、コロンビアにおける Johnson & Johnson (J&J) 社の COVID-19 ワクチンの治験の責任医師であることが判明し、奇しくも当該論文が JAMA にオンライン掲載された日の 2 日前に、Merck 社が J&J 社のワクチン製造に協力することが一般紙・業界紙に大きく報道されていた。同博士は、当該論文の中の COI 欄に、J&J 社の親会社である Janssen 社の他に Sanofi Pasteur 社と GlaxoSmithKlein 社を挙げており、その他の主要な 3 名の著者も同様な COI を申告しているが、Jose Onata 博士は Merck Sharp Dohme 社からの個人的な収入があることを申告している。JAMA に掲載された当該論文の筆頭著者が研究費及び個人的な収入を COVID-19 関連の医薬品企業から得ていたことは、JAMA の利益相反規定に抵触することを欧米の有識者が問題としており、JAMA の編集者に説明を求めている事態であり、論文の内容と合致しない結論が著述されていることと、この利益相反との関連の説明が待たれるところである。このような利益相反については、著者らが論文の COI 申告欄に記載しているが、公衆衛生学の専門家である船戸医師は、この利益相反関係をどのように判断して、当該論文を重要論文として論座の論説中に含めたのか、その見解を伺いたい次第である。

論座の論説中に、船戸医師ご自身が記述しているように、“注意すべきは、「発表された論文なら正しい」とは限らない”のであり、ましてや、“世界四大医学雑誌の一角をなす”と評価している JAMA においてすら、上述したように下劣極まりない稚拙な誤りを含む論文が堂々と掲載されるのである。留意したい事態である。また、船戸医師は注意すべき点として“治療効果の確認には通常 1,000 人から 1 万人規模の集団が必要”としているが、筆者の抗菌化学療法領域における恩師であった帝京大学の藤井良知名誉教授と北里大学感染制御学府の砂川慶介教授(共に故人)は、常日頃より、“専門家であれば、新規抗菌薬を 20 症例に投与して得られた感触で有効か無効かを判断出来なければならない”と臨床家の教育を行われていた。そのような専門家が少なくなってしまう、1,000 症例とか 1 万症例という数でしか有効性の判断が出来なくなってしまうのであろうか。かつて、世界規模の第 3 相試験において 2 万 4,000 例の成績を集積して承認を得ながら、僅か数年で姿を消した超大型新規抗菌薬があったことを思い出し、数が患者を治すのではなく、専門家が培ってきた経験と知識に基づく治療が患者を治すのであることを改めて思い起こした次第である。

2021 年 4 月 7 日

北里大学大村智記念研究所
客員教授 八木澤 守正
yagisawa2013@gmail.com