

COX-2阻害薬Vioxxの 市場撤回をめぐる(1)

水谷民雄

はじめに

2004年9月30日、米国メルク社は、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 選択的阻害薬 Vioxx (一般名: rofecoxib) の長期使用による心血管リスクの増加が確認されたとして、同薬を全世界の市場から全面的に自主撤回することを発表した¹⁾。Vioxx は、米国での発売 (1999年) を皮切りに、世界の 80 数か国で販売されてきた (日本では未承認) 売り上げ総額 (2003年) 25 億ドル (約 2,750 億円) の超大型新薬であり、その被処方患者は 8,000 万人を超えるとも見なされている²⁾。

この史上先例を見ない規模の医薬品撤回事件について、欧米諸国では学術誌、マスメディア、インターネットなどをおしてさまざまな報道・論評が行われているが、その多くはこの事態を招いたメルク社と FDA の責任追及を基調としている。たとえば EJ Topol による *N Engl J Med* 誌の論説²⁾では、Vioxx の副作用によって心血管イベントを発症した患者が多数にのぼると予測されることから、この事件をメルク社と FDA の共同責任が問われる公衆衛生上の失態であると見なし、Vioxx の承認から市場撤回に至るすべての経過が、議会において徹底的に検証されるよう求めている。このような動きは、このところ製薬企業と「あまりにも密接すぎる

関係」(米上院財政委員会・委員長)を築き、新薬承認を優先してきたといわれる FDA の姿勢と体制の根本的な見直しをも不可避とする勢いであり、日本における薬害事件への対応とは際だった対照を示しているように思われる。

本稿では、Vioxx の開発から市場撤回に至るまでの経過を跡づけるとともに、市場撤回の直後に発表された Vioxx の心血管リスクに関する 2 つの報告、さらには Vioxx の市場撤回をめぐる主な学術誌の報道・論評などを紹介する。

1. Vioxx の開発から市場撤退まで

Vioxx は Celebrex (一般名: celecoxib ; 1998 年末 FDA により承認) に続く第 2 番目の COX-2 選択的阻害薬として 1999 年に承認された。シクロオキシゲナーゼ (COX) はプロスタグランジン類の生成に必要な酵素であり、少なくとも 2 種類のアイソザイム (COX-1 と COX-2) の存在が知られている。COX-1 は広範な細胞に存在する構成的な酵素であり、消化管では粘膜保護作用をもつプロスタグランジン類の生成に関与している。COX-2 は炎症の局所で誘導的に発現し、炎症反応を仲立ちするプロスタグランジン類の生成に関与している。旧来型 (COX 非選択的阻害型) の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は、その COX-2 阻害作用によって炎症を抑えるが、同時に、その COX-1 阻害作用に基づく消化器粘膜への障害 (潰瘍, 出血) が避けられないと見なされている。したがって、COX-2 のみを選択的に阻害する薬物を開発すれば、抗炎症作用と消化器への副作用を分離できる可能性がある。この考え方に基づいて開発されてきたのが COX-2 選択的阻害作用をもつ抗炎症薬である。

本章では、Vioxx の開発から市場撤回の直後までの経過を、主としてメルク社と FDA の対応を中心に時間を追って紹介する³⁻⁵⁾。

■ 1998 年 11 月

メルク社が Vioxx の新薬承認申請書を提出。この申請には約 5,000 名の患者の治験例が含まれた。治験例の投与期間は、12.5 および 25 mg/day 投与の場合は 1 年またはそれ以上、50 mg/day 投与の場合は 6 か月。これらの試験において心血管副作用の増加は認められなかったという。

■ 1999 年 1 月

Vioxx の VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) 試験の患者組み入れが開始された。この試験は、Vioxx の長期投与 (1 年) における消化器への影響を検証する目的で計画された。対照薬は naproxen (旧来型 NSAID), 被験者は関節リウマチ患者約 8,000 人。

■ 1999 年 5 月 21 日

FDA が Vioxx を承認。適応は変形性関節症, 急性の疼痛, 月経困難症。この承認は、Vioxx の治療上の有用性が高いとして、6 か月の優先審査に基づいて行われたものである。

■ 1999年7月

VIGOR試験の患者組み入れが終了した。

■ 2000年2月

VioxxのAPPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx)試験の患者組み入れが開始された。この試験はVioxxの大腸ポリープ再発予防効果を検証する目的で計画された。プラセボを対照とする試験で、被験者は大腸ポリープの既往歴がある患者約2,600人。試験期間は156週(3年)が予定された。

■ 2000年6月

VIGOR試験の結果が新薬承認申請書の補遺としてFDAに提出された。

■ 2000年11月

VIGOR試験の結果が*N Engl J Med*誌⁶⁾に掲載された。これによると、9.0か月(中央値)の追跡期間中の重篤な消化器イベントの発生率は、Vioxx投与群がnaproxen投与群に比べて有意に低かった(相対リスク:0.5, 95%信頼区間0.3-0.6)。他方、心筋梗塞の発生率は、Vioxx投与群がnaproxen投与群に比べて有意に高かった(相対リスク:5.0, 95%信頼区間1.72-14.29)。この論文では、Vioxx投与群で心筋梗塞の発生率が高値を示すのは、対照薬naproxenが心臓保護作用をもつことの反映であると説明している。ただし、naproxenの心臓保護作用は、理論的に推測されたものであり、実証的な裏づけはなかった。

■ 2001年2月

FDA関節炎諮問委員会はVIGOR試験の結果を検討し、Vioxxの添付文書に心血管リスクの記載を加えること、このリスクについてさらに情報を収集すること、などを勧告した。

■ 2001年8月

Mukherjeeら⁷⁾はCOX-2阻害薬の心血管リスクに関する過去のデータの再分析を行った。その結果、Vioxxによる心筋梗塞の有意な増加、celcoxibによる心筋梗塞の増加傾向などが確認されたことから、これらの薬剤の心血管リスクを評価する臨床試験が必須であり、それまでは心血管系疾患のリスクをもつ患者にCOX-2阻害薬を処方することに注意するよう警告した。

■ 2001年9月

FDAはメルク社に対して、同社が医師に提供したVioxxの心血管リスクについての誤解を招く情報を訂正するよう指示した。

■ 2001年11月

APPROVe試験の患者組み入れが終了した。2004年11月に試験終了の予定。

■ 2002年4月

Vioxx の添付文書が改訂された。2001年の関節炎諮問委員会以後、FDA とメルク社の間で、VIGOR 試験の結果に基づく添付文書改訂についての議論が続いてきた。改訂された添付文書には、①虚血性心疾患患者への投与は慎重に行うこと、②50 mg/day の長期（5日間を超える）投与は勧められないこと、などの記載が追加され、③適応症に関節リウマチが加えられた。

■ 2004年9月30日

メルク社は APPROVe 試験の中間データを考慮して、Vioxx を市場から全面撤収すると発表した¹⁾。APPROVe 試験データの詳細は未発表であるが、試験開始 18 か月を超えると、心筋梗塞および脳卒中など重篤な心血管系イベントの発生率が、プラセボ投与群（1.9%）に比べて、Vioxx 25mg 投与群（3.5%）で有意に増加したとされる。

■ 2004年11月2日

FDA は、同庁のスタッフ DJ Graham らが FDA 宛てに提出した「COX-2 選択的および非選択的阻害 NSAID の投与を受けた患者の急性心筋梗塞および心臓突然死のリスク」と題する研究報告メモ⁸⁾を公表した。これによると、カリフォルニア州の総合マネージド・ケア組織が維持している電子化患者記録を対象とした調査の結果では、25 mg/day 超、または 25 mg/day 以下の Vioxx 投与を受けている患者では、celecoxib 投与を受けている患者に比べて、心臓イベントのリスクが 3.69（95%信頼区間 1.30-10.45）倍に増加する。Vioxx の標準用量投与では、celecoxib 投与を受けている患者に比べて、重篤な心臓イベント（急性心筋梗塞および心臓突然死）のリスクが、それぞれ 3.7 倍、または 1.5 倍に増加するとされている。

この報告メモの性格と内容の詳細については次章で述べる。

■ 2004年11月5日

Lancet 誌オンライン版は、Vioxx の心血管リスクに関するデータの累積メタ分析に関する P Jüni らの報告⁹⁾を掲載した。この報告では、これまでに報告された Vioxx の心血管リスクのデータについて、その都度、累積的メタ分析が実施されておれば、Vioxx の心血管リスクは少なくとも 2000年の時点で明らかになっていたはずであるとの結論を述べている。

この論文の詳細については第3章で紹介する。

2. Vioxx の心血管リスク—Graham らの報告（FDA 発表）

2.1. Graham らの報告メモ公表のいきさつ

先に述べたように、FDA は 2004年11月2日付けで Graham らが FDA 宛てに提出した「COX-2 選択的および非選択的阻害 NSAID の投与を受けた患者の急性心筋梗塞および心臓突然死のリスク」と題する研究報告メモ⁸⁾を公表した。この公表にあたって FDA は、これは FDA の内部文書であり、必ずしも FDA の公式見解を示すものではないが、Vioxx の市場からの撤収という最近の事態を考慮して公表に踏み切ったと述べている。FDA の説明によると、この研究は 2001年

以降マネージド・ケア組織 Kaiser Permanente との共同研究として進められてきたものであり、FDA はこの研究の FDA 側の担当者として Graham を任命し、この研究に対して部分的な資金供与を行ってきたという。

なお米国メディアの報道^{10,11)}によると、Graham は FDA への報告メモを論文にまとめ *Lancet* 誌に投稿し、同誌はその採用を決定したが、同誌電子版への掲載を目前にしてこの投稿を自ら取り下げたという。Graham は、この論文の公表をめぐる FDA から干渉を受け、失職の恐れを感じたためと言明しているという。これに対して FDA はそのステートメント^{12,13)}で、「Graham は、長い間の慣行となってきた社内研究者の論文に対するピア・レビューと決裁の手順を無視してきた」「8 月下旬、彼の上司は、このデータの重要性を考えて報告メモを早期に提出するよう要請したが、報告メモが提出されたのは 9 月 30 日（メルク社が Vioxx の市場撤退を発表した日）であった」などと述べている。これらのいきさつについては現在なお論争の決着を見ていないので、ここではこれ以上の詳細には立ち入らない。

2.2. Graham らの報告メモ「COX-2 選択的および非選択的阻害 NSAID の投与を受けた患者の急性心筋梗塞および心臓突然死のリスク」⁸⁾（概要）

Graham らの報告メモのあらまはは次のとおりである。

VIGOR 試験において Vioxx 投与を受けた患者では、naproxen 投与を受けた患者に比べて、心筋梗塞の発生率が高いことが示され、COX-2 阻害薬の心血管リスクに対する疑問が深まった。米国では COX-2 阻害薬が大量に使用されているので、このグループの薬剤の心血管リスクのわずかな違いも公衆衛生上の影響が大きい。

この研究の目的は、重篤な冠動脈疾患のリスクが Vioxx によって上昇するのか、また naproxen が冠動脈疾患の発生を抑制するのかを明らかにすることである。

調査の対象は、カリフォルニア州の総合マネージド・ケア組織 Kaiser Permanente への加入者で、1999 年 1 月－2001 年 12 月の間に COX-2 選択的または非選択的阻害薬を 1 回以上処方されたすべての患者である。

対象患者の実数は 1,394,764 人（18－84 歳）にのぼり、2,295,168 人・年にわたって観察された。この間に 8,199 件の心臓イベント（入院を要する急性心筋梗塞 6,675 件、心臓突然死 1,524 件）が発生した。

Vioxx の高用量（25 mg/day 超）投与を受けている患者では、何らかの NSAID の投与中止後 60 日以上経過した患者に比べて、心臓イベント（入院を要する急性心筋梗塞または心臓突然死）のリスクが 3.15（95%信頼区間 1.14－8.75）倍に増加する。Vioxx の標準用量（25 mg/day 以下）投与では、心臓イベントリスクの有意な増加は認められなかった。

Vioxx の高用量投与を受けている患者では、celecoxib 投与を受けている患者に比べて、

心臓イベントのリスクが 3.69 (1.30-10.45) 倍に増加する。Vioxx の標準用量投与を受けている患者では、celecoxib 投与を受けている患者に比べて、心臓イベントのリスクが 1.50 (1.02-2.21) 倍に増加する。celecoxib は米国でもっとも汎用されている COX-2 阻害薬である。

得られたデータに基づいて計算すると、Vioxx の投与によって (celecoxib の投与と比べて) 過剰に発生する心臓イベントについての NNH (number needed to harm ; 注) は、Vioxx の高用量投与、または標準用量投与の場合、それぞれ 75、または 397 となる。

一方、1999-2003 年の間に全米で Vioxx の高用量投与、または標準用量投与を受けた患者は、それぞれ 970,453 人・年、または 5,893,650 人・年と推定される。したがってこの間、celecoxib にかわって Vioxx の高用量投与、または標準用量投与を受けたために過剰に発生したと見なされる心臓イベントは、全米でそれぞれ 12,940 例、または 14,845 例、すなわち全体として 27,785 例となるものと推定される。

naproxen の投与を受けている患者では、何らかの NSAID の投与中止後 60 日以上経過した患者に比べて、心臓イベントのリスクが 1.18 (95%信頼区間 1.04-1.35) 倍に増加し、naproxen の投与によって心臓イベントの発生が抑制されることはなかった。

注：NNH は NNT (number needed to treat, 治療必要数) に対応する概念。NNT は 1 つの有効例を得るために何人の患者を治療しなければならないかを示す数値であるが、NNH は何人の患者を治療するごとに 1 例の有害イベントが発生するかを示す数値。

3. Vioxx の心血管リスク—Jüni らの報告 (*Lancet* 誌)

Lancet 誌電子版は、2004 年 11 月 5 日付けでベルン大学 (スイス) Jüni らの「心血管イベントと rofecoxib : 累積的メタ分析」と題する論文を掲載した⁹⁾。

以下に紹介するのはこの論文の概要である。

「心血管イベントと rofecoxib : 累積的メタ分析」⁹⁾ (概要)

最近、COX-2 阻害薬 Vioxx が心血管副作用のために市場から撤収された。2000 年には VIGOR 試験において Vioxx による心筋梗塞のリスクの増加が観察されていたが、これは対照薬 naproxen の心臓保護作用を反映した結果であると説明されてきた。本研究では、無作為化比較試験と観察研究のメタ分析あるいは累積的メタ分析によって、Vioxx の副作用についての明確なエビデンスを 2004 年 9 月 (Vioxx の市場撤退の時期) 以前に得ることができたかどうかを明らかにする。

われわれは文献データベースと FDA のファイルを検索して、慢性筋骨格疾患患者において Vioxx (12.5-50 mg/day) の心血管リスクを他の NSAID あるいはプラセボのそれと比

較している無作為化比較試験 18 を選び出した。また naproxen の心血管リスクを検討したコホート試験あるいは症例対照試験 11 を選び出した。

検討の対象とした無作為化比較試験のメタ分析によると、Vioxx による心筋梗塞の相対リスクは 2.24 (95%信頼区間 1.24-4.02) となり、対照群の違い (プラセボ, naproxen, naproxen 以外の NSAID), 用量の違い (12.5, 25, 50 mg/day), 投与期間の違い (6 か月以上, 6 か月未満) などによる相対リスクの有意な変動は見られなかった。これらの結果は、18 か月以内の投与ではリスクの増加が見られなかった (APPROVe 試験) とするメルク社の発表, Vioxx の心血管毒性は用量依存的であるとする Graham らの報告とは食い違っている。

累積的メタ分析の結果 (図) によると、Vioxx による心筋梗塞のリスクの増加は 2000 年の、14,247 人の患者が試験に組み入れられ、そのうち 44 人が心筋梗塞を発症した時点で明白となった。これ以後、相対リスクの推定値はほぼ一定となり、信頼区間の幅は狭くなっていった。

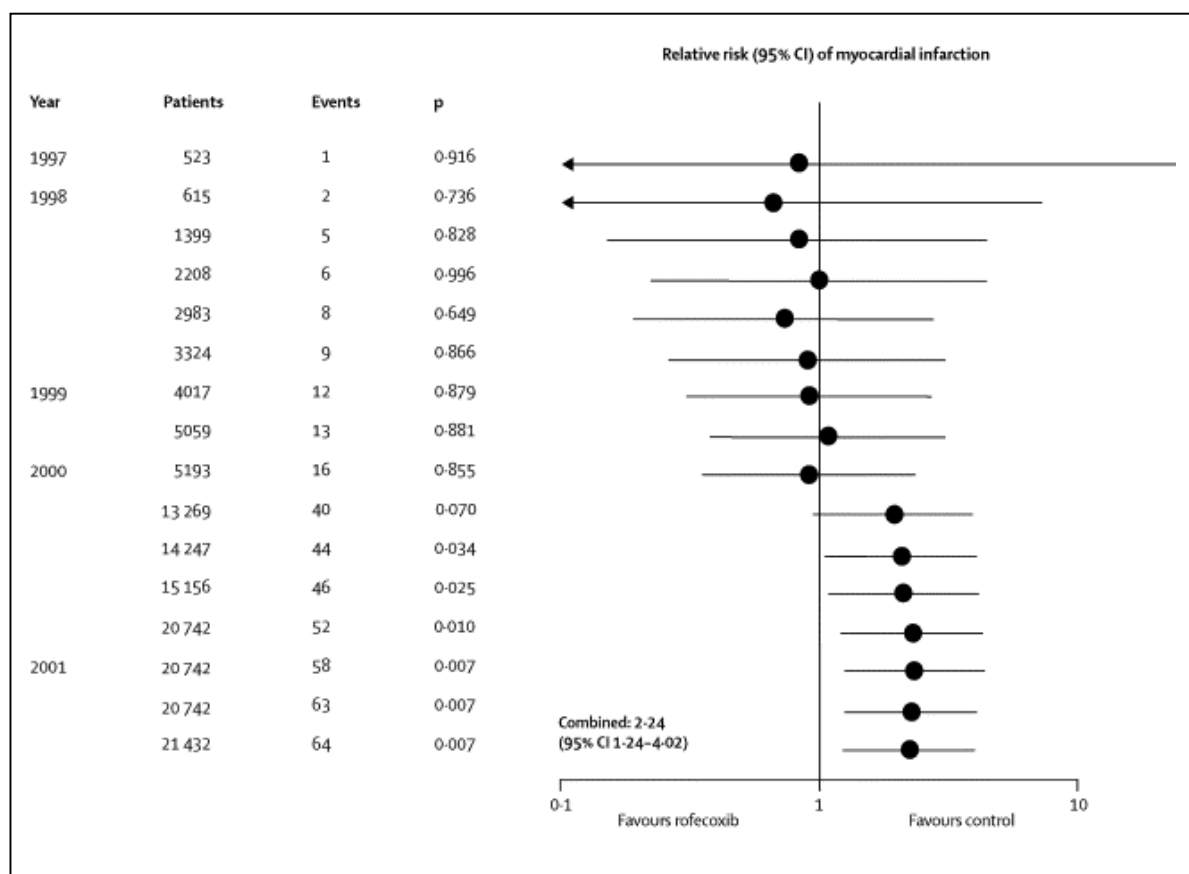


図 Vioxx 群と対照群の無作為化比較試験の累積的メタ分析⁹⁾

11 のコホート試験あるいは症例対照試験について行ったメタ分析によると, naproxen による心筋梗塞の相対リスクは 0.86 (0.75-0.99) となり, naproxen の心臓保護作用は, VIGOR 試験で見られた Vioxx による心筋梗塞のリスクの増加を説明するには小さすぎる。

[次号へ続く]

文 献

- 1) Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX®.
[<http://www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer/index.jsp>]
- 2) Topol EJ. Failing the public health—Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-1709.
- 3) Vioxx timeline.
[http://www.merck.com/newsroom/vioxx_withdrawal/pdf/vioxx_timeline.pdf]
- 4) Kweder SL. Drug regulation in controversy: Vioxx.
[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/Vioxx_Kweder_20041110_files/frame.htm]
- 5) Rubin R. How did Vioxx debacle happen? (Oct 12, 2004).
[http://www.usatoday.com/news/health/2004-10-12-vioxx-cover_x.htm]
- 6) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
- 7) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286:954-959.
- 8) Memorandum from David J. Graham, MD, MPH, Associate Director for Science, Office of Drug Safety to Paul Seligman, MD, MPH, Acting Director, Office of Drug Safety entitled, “Risk of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death in Patients Treated with COX-2 Selective and Non-Selective NSAIDs,” September 30, 2004.
[<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/vioxxgraham.pdf>]
- 9) Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9. [<http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf>]
- 10) Mathews AW. The history of Vioxx (Nov 13, 2004).
{<http://home.hamptonroads.com/stories/story.cfm?story=78030&ran=35453>}
- 11) Rubin R. Scientist says FDA called journal to block Vioxx article (Nov 28, 2004). [http://www.usatoday.com/news/health/2004-11-28-fda-vioxx_x.htm]

- 12) FDA statement on Vioxx and recent allegations and the agency's continued commitment to sound science and peer review (Nov 17, 2004).
[<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01136.html>]
- 13) Statement of Sandra Kweder, M.D. Deputy Director, Office of New Drugs Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration before Committee on Finance United States Senate (Nov 18, 2004).
[<http://www.fda.gov/ola/2004/vioxx1118.html>]