

COX-2阻害薬Vioxxの 市場撤回をめぐる(2)

水谷民雄

4. Vioxx の市場撤回をめぐる各誌の論評

Vioxx の市場撤回をうけて、医学専門誌や *Science* 誌はこの問題をめぐる論評^{2, 14-20})をいっせいに掲載した。2004 年末までの 3 か月間に掲載された Vioxx 問題にかかわる論評記事の主なものは表に示すとおりである。

これらの論評の主な論点は、①メルク社および FDA の Vioxx 問題への対応の検証、②Vioxx 問題からの教訓と医薬品安全対策への提言、③ほかの COX-2 阻害薬の安全性、などにまとめることができる。本章では、これらの論点ごとに整理して各誌の主張を紹介する。

4.1. 各誌の論評—メルク社および FDA の Vioxx 問題への対応をめぐる

NEJM 誌²⁾および *Lancet* 誌¹⁸⁾に掲載された論評は、それぞれその全文を費やして Vioxx 問題におけるメルク社と FDA の対応を検証し、この両者に手厳しい批判を加えている。ちなみに *NEJM* 誌の「展望」の著者 Topol は、2001 年 8 月以来、COX-2 阻害薬の心血管リスクについて警告を発し、これを評価する臨床試験の実施が必須であるとの主張を行ってきたことで知られる心血管専門医である。また、*Lancet* 誌の「コメント」は、Vioxx の心血管リスクに関する Jüni らの研究論文(注 1)が同誌に掲載されたことを受けて書かれたものである。

表 Vioxx の市場撤収をめぐる各誌の論評記事

日付	掲載誌	タイトル
2004/10/09	<i>Lancet</i> ¹⁴⁾	Vioxx : 安全性と有効性の不平等な関係 (論説)
10/15	<i>Science</i> ¹⁵⁾	医薬品の安全性. Vioxx は COX-2 阻害薬全般に影を落とす (ニュース)
10/16	<i>Brit Med J</i> ¹⁶⁾	Rofecoxib 市場撤収の教訓
10/21	<i>N Engl J Med</i> ²⁾	公衆衛生の不履行—rofecoxib, メルク社, FDA (展望)
10/21	<i>N Engl J Med</i> ¹⁷⁾	Coxib 類と心血管疾患 (展望)
11/05	<i>Lancet</i> ¹⁸⁾	メルク社の内部崩壊と FDA への余波 (コメント)
12/01	<i>JAMA</i> ¹⁹⁾	市販後監視—安全監視の欠如, 信頼の欠如 (論説)
12/03	<i>Science</i> ²⁰⁾	臨床試験と公衆の信頼 (論説)

ここでは、これら 2 つの論評をほぼ全文にわたって紹介する。

NEJM 誌 : 公衆衛生の不履行—Rofecoxib, メルク社, FDA (展望) ²⁾

2004 年 9 月 30 日, メルク社は rofecoxib (商品名 : Vioxx ; 1999 年 5 月 21 日承認) を心筋梗塞と脳卒中の過剰なリスクを招くという理由で市場から撤収した。これまで既に 8,000 万人以上の患者がこの薬を飲んでおり, その年間売り上げは 25 億ドルを超えていた。これは, 処方箋薬の撤収事例としては史上最大規模のものとなる。しかしここに至るまでの多くの警告的なサインに注意が払われていたら, このような大失態は避けることができたはずである。

ここ 5 年半の間の出来事において, 2 つの有力組織—メルク社と FDA—のいずれもがその公衆に対する責任を全うしなかった。8,076 人の関節リウマチ患者が参加した rofecoxib の主臨床試験では, rofecoxib の消化器毒性が naproxen より低いことが確認された。1999 年, rofecoxib は FDA への提出データに基づいて承認されたが, このデータは, 翌年までピア・レビュー付きの学術誌に投稿されず, 出版されたのは市販承認の 1 年半後 (2000 年 11 月 23 日) であった。この論文の心血管系に関するデータは不完全なものであった。その理由の一部は, この臨床試験の計画と実施にあたって, 心血管有害事象の発生を予測していなかったことにある。2001 年 2 月 8 日に至り FDA 関節炎諮問委員会が rofecoxib によると思われる心血管リスクについて検討する会議を開いた。FDA がこの会議を開くまでに, なぜ rofecoxib の審査・承認後 2 年も費やしたのかは明らかでない。2001 年 8 月 22 日, われわれは諮問委員会が公表したデータを精査し, rofecoxib と celecoxib に関する全データの分析結果を報告した。われわれは, rofecoxib による心筋梗塞の明白な増加と, celecoxib による心筋梗塞の増加傾向 (統計的には有意でない) が認められる事実をふまえて, 「これらの薬剤のベネフィットと心血管系リスクとを特別に評価する臨床試験の実施が必須である」との結論に至った。このような試験を, 冠動脈疾

患をもつ患者について行う必要があった。冠動脈疾患患者は、しばしば投薬を必要とする関節炎を合併しており、心血管イベントが上乘せして発生するリスクが最も高い。冠動脈疾患と関節炎が頻繁に合併する事実を前提にすると、rofecoxib を処方された患者集団のなかで冠動脈疾患をもつ患者グループが最大の部分を占めているかも知れない。動脈の炎症が心筋梗塞や脳梗塞の基礎であるという見方と、rofecoxib が CRP のような炎症バイオマーカーの生成を抑制し、血管内皮の機能を改善するという事実を考慮すると、このような臨床試験は rofecoxib のベネフィットを探る見地からも魅力的であったはずである。もしこのような臨床試験が実施されていたら、心血管イベントの発生を予見できたはずである。

不幸なことに、このような臨床試験が行われることはなかった。FDA は臨床試験の実施を命令する権限をもっていたが、そのイニシアティブをとろうとしなかった。メルク社は、この臨床試験を実施しなかっただけでなく、2001 年 5 月 22 日の新聞発表を皮切りに、「メルク社、Vioxx の心血管系への安全性を再確認」と題する出版物を執拗に出し続けた。またこれを補って、同社の研究員などからピア・レビュー付き医学誌へ多数の論文が報告された。また同社は、学会で無数の医学“教育”シンポジウムのスポンサーとなり、心血管イベントへの懸念を取り除くことに努めた。大腸ポリープ患者 2,600 人（心血管障害をもつ患者は除外されていた）を対象とした臨床試験（APPROVe 試験）において、まったく偶然に、心筋梗塞または脳卒中の発生率が、プラセボ投与群では 1.9%なのに、rofecoxib 投与群では 3.5% ($P < 0.001$) となることを見いだされた。その結果この臨床試験は中断を余儀なくされ、rofecoxib の使用中止が決定された。

5 年半の間、多数の疫学研究によって rofecoxib と関連した心筋梗塞その他の重篤な心血管イベントのリスクに関する懸念が示され、増幅されてきた。これらの研究では 140 万人にのぼる大集団が検討の対象とされ、さまざまな NSAID 類や coxib 類（注 2）の使用による有害事象のリスクを評価するための追跡調査が行われた。これらの研究が報告されるたびごとに、メルク社からはありきたりでくどくどした反応が返ってきた。メルク社は、「これらの研究には不備があり、リスクが存在するかどうかを決められるのは無作為化比較試験のみである」と主張した。しかし、メルク社が適切な試験を行おうとせず、FDA がその実施を求めなければ、どうして真実を知ることができるのであろうか。

一方では、メルク社は DTC 広告（注 3）のために年間 1 億ドル以上を使ってきた。DTC 広告は、年間 10 億ドル超の売上をもつ「超大型」医薬品の地位を築くうえでの決定的なメカニズムでもある。ここ数年間、米国だけで毎月 1,000 万枚を超える rofecoxib の処方せんが出されてきた。FDA は、メルク社に対していつでも DTC 広告の利用を差し止めることができたはずである。心血管毒性が無視できない問題であり、複数の研究によってかなりの程度まで確証されていたという背景事情を考えれば、なおさらである。FDA がとった唯一の重要なアクションは、メルク社に対して添付文書に心血管リスクに関する使用上

の注意を加えるよう指示した (2002 年 4 月 11 日) ことであった。

rofecoxib を服用してきた何千万人という患者を考慮すると、われわれは非常に大きな公衆衛生上の問題を扱っていることになる。重篤な心血管リスクがほんの 1% だけ超過発生するとしても、それは莫大な数の被害患者の発生を意味するであろう。APPROVe 試験に参加した心血管疾患のない低リスク患者における観察一患者 1,000 人について 16 人の心筋梗塞または脳卒中患者の発生一を前提にすると、rofecoxib に起因する重大な有害事象に見舞われた患者は何万人にもものぼる可能性がある。

このケースについては議会での全面的な検証が必要である。メルク社首脳と FDA の幹部は適切な行動をとらなかったことと、公衆衛生に対する責任の自覚を欠いていたことに対して、共同の責任を負うべきである。嘆かわしいことに、rofecoxib の売り上げに関するメルク社の営業上の関心は、明らかに、この薬剤の心血管毒性への関心を凌駕していた。もしも同社が、安全性よりも売り上げに重きを置くことがなければ、DTC 広告によるキャンペーンに充てた費用の一部を費やしてでも、適切な臨床試験を迅速に開始することができたはずである。多くの研究者が rofecoxib の心血管毒性について有意義な研究を行ったが、行動を起こす権限を与えられているのは FDA だけであった。問題の兆候が認められ、多数の患者が暴露を受けているという事実を考えるなら、データが自然に生じるのを待つという FDA の受動的な姿勢には受け入れがたいものである。さらに言えは、このケースで、生命にかかわる重篤な合併症とのからみで利害得失の天秤にかけられたのは関節炎の対症療法薬であり、これには代替できる薬物が多数あった。FDA とメルク社との間の直接のやりとりなど、われわれが内情に通じていない事実が多くあるに違いないが、このような薬害を将来にわたって回避するために、すべての事実が議会で精査されなければならない。

Lancet 誌 : Vioxx, メルク社の内部崩壊と FDA への余波 (コメント) ¹⁸⁾

本誌は今週号で、Vioxx (rofecoxib) の受け入れ難い心血管リスクが、少なくとも 2000 年 (メルク社による市場からの撤収より 4 年前) には明白であったことを示す累積的メタ分析の結果を発表する。この発見は、FDA の規制監督における致命的な弱点とともに、メルク社内部の市販後監視システムの驚くべき欠陥を示すものである。

われわれは最近の論説で、Vioxx の安全性に関する新しい知見に直面した際に素早く対応したとしてメルク社を称賛した (注 4) が、われわれの称賛は時期尚早であった。同社が APPROVe 試験のデータに基づいて時期遅れの対応を図るよりずっと以前に、Vioxx が重大な有害事象を起こすというエビデンスは明白であった。Jüni らによる今週の報告は、Vioxx によって被害を受けたと信じる患者による進行中の対メルク社訴訟に重要な負担を加えるであろう。

これらの調査結果は、メルク社が実際には 2000 年までに Vioxx の潜在的なリスクを十分に認識していたことを示唆する新しい事実の暴露に引き続いて明らかになった。ウォールストリート・ジャーナル誌の調査によって、メルクの経営者が Vioxx の心血管副作用プ

ロファイルを知っていたことを確証する e-メールの存在を明らかにした—ある首席研究員によればリスクは「明らかに存在した」。メルク社のマーケティング資料のなかには、Vioxx についての質問にどう答えるかを論じた医薬情報担当者向けの文書があり、それには「ドッジボール Vioxx」というラベルが張られていた。この当惑させる矛盾—メルク社自身が Vioxx の本当のリスク・プロファイルを知っていたという事実と、当時の公式声明ではそのリスクをうまく言い逃れようと試みた事実—を目の前にして、メルク社の最高経営責任者 R Gilmartin が、最も重要な顧客である公衆の信頼をつなぎ止めることは難しい。

FDA のポジションもこれに劣らず快適である。公衆は、規制当局が不当な被害から患者を守るために努力し、Jüni らが報告したような研究を仕上げることを期待している。しかし FDA は、製薬業界を強い規則が必要とされている社会の一部門として見るのではなく、あまりにもしばしば、その顧客—活動のための資金源—として見てきたし、いまもそう見ている。

さらに悪いことには、FDA の医薬品安全室 (Office of Drug Safety) は、新薬を認可するために製薬企業と最も緊密に連携して働く FDA の部局である新薬室 (Office of New Drugs) と同じく、医薬品評価研究センター (CDER) の下に置かれている。いったん新薬が承認されると、CDER の自身の利害のために最初の決定を擁護しようとするのは自然なことである。もし CDER による承認判定が、いつもそれ自身のスタッフによって批判されていたら、CDER の評判には傷が付くであろう。異議申し立てを思いとどまらせる、この分からぬでもないが危険な傾向が、CDER 内で新薬室に比べて低い位置づけにある医薬品安全室を弱体で無力なものにしている。新薬の承認が安全評価より優先される体質は、FDA の複雑な規制システムにおける重大な欠陥である。

FDA は、Vioxx に関して、2001 年の臨床試験が「心筋梗塞の明白な超過発生」を示唆したのち、さらなる安全性試験の実施を指示するよう強く求められていたが、そうはしなかった。重大な臨床上の懸念への関与を拒絶したという事実は、FDA の先天的な機能麻痺、すなわち抜本的な組織改革をもって対処すべき窮状を示すものである。

2004 年 11 月 2 日、FDA は最近完了した Vioxx の安全性に関する観察研究の予報 (注 5) をそのウェブサイトで公表して、その色のあせた評判にテコ入れしようとした。報告には、それが「FDA の十分な評価を得たものではなく、FDA の公式見解を反映するものではないかもしれない」という注意書きがついてきた。FDA の研究者たちは、1999—2003 年の間に米国で、27,000 例以上の急性心筋梗塞と心臓突然死が超過発生したと推定している。彼らによれば、「もし rofecoxib の代わりに celecoxib が使われておれば、これらのケースは避けられたであろう」といわれる。この研究論文は現在 *Lancet* 誌で審査中である。FDA が、なぜ十分に吟味された論文が、科学的なピア・レビューの基準に従って、精査、修正されたうえで出版されるのを待てなかったのかは明らかでない。独立したピア・

レビューを回避しようとしたことから、激しい世評の風圧を受けている FDA の狼狽ぶりがうかがえる。そして、それにもかかわらず再びこの研究の完全性を損なうような決定をしたことも、FDA の幹部が厳密な科学（的検証）よりうわべの見かけに関心を寄せていることを示すものである。

明確な有害性の証拠があるにもかかわらず、Vioxx を承認し、その使用を続けてきたことは、公衆衛生上のカタストロフィーであった。この論争は Vioxx の撤収で終わらないであろう。メルク社への訴訟請求は 100-150 億ドルと予想される。同社の収入と株価は低落し、財政的な困難に陥るとともに、その評判は地に落ちた。メルク社がこの増大するスキャンダルから生き残れるかどうかは確かでない。

しかし、このエピソードの最も重要な遺産は、公衆衛生機関が経験するであろう継続的な信頼の浸食である。リスクのシグナルに対して決定的な行動をとらないことによって短期的には規制当局への政治的批判や会社の最高経営責任者に対する株主の不安を最小限に止めることができるかも知れない。しかし長期にわたってごまかしが続くと、製薬会社と規制当局が本当は誰の利益を代表しているのかということに対する公衆の疑念が、時の勢いとなる。

何人かの医学研究者が私に言ったことだが、「製薬企業は、明確なリスクの証拠を目の前にしていても、その製品を擁護するためならどんなことでもするというのを覚悟しておくべきだ」と言っても意味がない。また、「規制担当者は有害性と有効性とのバランスをとるといってほとんど不可能に近い仕事をしているのだ」と言ってみても、役に立ちそうもない。現在の医薬品規則制度を擁護する人びとは、「Vioxx の大失態への非難は、むしろ自分が処方している薬についてもっと厳しく疑問を投げかけないといけなかった、だまされやすいとされている専門家の上に降りかかってくる」と主張している。Vioxx を研究していた臨床研究者たちは、なぜ関心を高めるためにもっと努力しなかったのか、これは解明されなければならない公正な質問である。しかし、そうすることによって、われわれは社会が力のある企業団体と行政機関との間で確立してきた信頼の契約の重要性を低めてはならない。なぜなら、メルク社と FDA は Vioxx に関して、冷酷で、近視眼的、かつ無責任な私利に動かされて行動をしたのであるから。

Lancet 誌は、上に紹介した「コメント」に先立つ 10 月 9 日付けの「論説」¹⁴⁾でも、「メルク社は、rofecoxib 問題というジグソーパズルの最後のピースをはめ込む際には良好な反応を示した。しかし、心血管リスクの実像はかねてから明白になっており、同社がこれまでにこの薬を積極的に擁護してきたことは明らかに間違いであった。仮に rofecoxib の危険性が立証されていなかったとしても、存在したデータからすると、それは確かに考えられることであり、実際に起こりうることですらあった。したがってこの危険性の確認を、新しい適応の開発を目的とした小規模な臨床試験（注 6）にゆだねておくべきではなかった」と述べ、Vioxx の心血

管リスクの検証におけるメルク社の不作為を批判している。

4.2. 各誌の論評—Vioxx 問題からの教訓および医薬品安全対策への提言

Lancet 誌 10 月 9 日付けの「論説」¹⁴⁾は、Vioxx 問題から学ぶべき医師および規制当局への教訓としてそれぞれ次のように述べている。

医師は、新しく承認された医薬品に関する安全性・有効性データはきわめて暫定的な性格のものであることをいっそう十分に認識しておく必要がある。rofecoxib に関しては、当初の安全性データはおよそ 5,000 人の患者から得られた結果に基づくものであった。これは、先週までこの薬を服用してきた 200 万人の人々と比べて、きわめて小さい数である。この数字を見れば、どうして重要な副作用が見落とされ、薬に対する間違っただ信賴が生まれるのかということがうなずけるであろう。すべての新薬にとって、安全性の確かさは条件付きのものでしかあり得ない。

規制当局は新薬の承認に必要な安全性と有効性の基準を再検討しなくてはならない。これは明らかに、非常に複雑な、とりわけ治療の対象となる疾患、既存の治療法、確認された新薬の利益・危険比較などに関わる、方程式となる。Vioxx のストーリーは、メルク社によるやみくもに攻勢的なマーケティングと、しばしば繰り返されてきた医薬品規制当局の自己満足のエピソードとがない交ぜになったものである。われわれは、この遺憾な事件のすべての当事者から、学ぶべき教訓についての明確なステートメントを得る必要がある。将来、いっそうの緊張感をもった医薬品規制が行われなければ、医師はミスリードされ続け、患者の生命は危険にさらされ続けるであろう。

また *BMJ* 誌の論評¹⁶⁾は、Vioxx の市場撤収からの教訓として、医薬品承認前の安全対策に関して次の 5 項目にわたる提案を行っている。

- ・ 製薬企業がすべてのランダム化比較試験を事前に登録するよう法的に義務づけること。
- ・ 製薬企業が臨床試験で得た重篤な有害事象に関する全データを、研究終了直後に、一般に公開するよう法的に義務づけること。
- ・ ランダム化比較試験および観察研究から得られた公刊および未公刊データに基づいて有害事象のシステマティック・レビューを絶えず更新すること。
- ・ 医薬品の承認を決定する前に、(製薬企業から) 独立した、大規模な、ランダム化比較試験に新しい規制を段階的に導入すること。
- ・ システマティック・レビューと臨床試験を担当する研究者と製薬企業との間の資金関係を明確に遮断すること。

これと同様に、*JAMA* 誌の「論説」¹⁹⁾でも、

合衆国における現在の医薬品と生物学的製剤の承認プロセスは、とりわけ産業界からの影響に対する懸念から、強い詮索の的となっている。例えば、1992 年処方せん薬ユーザーフィー法（製薬企業に「負担金」をチャージすることによって、FDA の予算を増大させた法律）の採択以来、1993 年度から 2001 年度までに、FDA は製薬企業から負担金としておよそ 8 億 2,500 万ドルを受け取った。この間、標準的な（優先審査を受けない）医薬品の審査期間（中央値）は 1993 年の 27 か月から 2001 年の 14 か月にまで短縮した。しかし早期承認の不可避的な結果として、承認後の医薬品のリコールが 1993-1996 年の 1.56%から、1997-2001 年の 5.35%にまで増加した。加えるに、FDA の 18 の諮問委員会の調査によると、これらの委員会メンバーの半数以上が、自らが評価し、推薦している医薬品あるいはトピックと直接の資金上の利害関係を持っていたことが明らかになっている。

と述べ、企業寄りの承認システムの問題点を指摘している。しかし他方では、「これらの事柄には注目すべきであるが、それも現在の不十分な市販後監視システムの欠点と比較すると影が薄くなる」として、医薬品に対する信頼性を回復するためには、市販後監視システムの改革が基本になるとの認識を示している。

JAMA 誌¹⁹⁾はこの認識に立って、米国における市販後監視システムの問題点を示すとともに、その改善策について、バイエル社による cerivastatin（注 7）の市場撤収およびメルク社による Vioxx の市場撤収という 2 つの事件を踏まえたいくつかの提案を行っている。この提案の中心は、医薬品の市販後監視を監督する独立した行政機関（部局）の設立にあるが、そのあらまじは以下のとおりである。

市販後監視システムは、新薬が広範囲に使用されるようになったときに有害事象や副作用を検出して、新薬の危険への公衆の暴露を制限するように意図されたものである。

安全性を確保するうえでの市販後監視システム（副作用の自発的報告を受動的に集める FDA の MedWatch 計画）の不十分さは、よく知られており、次のような問題点が含まれる。

- ・ 医師または他の医療従事者からの自発的な報告に依存していること。
- ・ 寄せられた報告の質の低さ。しばしば資料的裏づけと記述の詳細を欠く。
- ・ 実際に発生した有害事象のごく一部しかとらえていない有害アウトカムの過少報告。
- ・ 有害事象発生率の算出が困難なこと。分子となる有害イベントデータの不十分さと、分母となる暴露に関するデータの不確かさによる。
- ・ 因果関係を確立するうえでの自発的報告の限界。
- ・ 有害事象が薬物によるものか、治療の対象としている疾病によるものかを決定するうえでの困難。

そのうえ、薬物療法の安全性を保証するうえでの現行システムの主要な問題は、主として製薬企業が、自らの製品の市販後調査データを集め、評価し、報告することに責任を負っているということである。このアプローチには多くの固有の問題がある。例えば、製造

業者が承認の条件として着手することを約束した市販後調査のうち完了したのは半分以下で、多くは始められさえしなかったように思われる。さらに、FDA の市販後安全報告規制の適用を受けている企業にとって義務的な有害事象報告システムであるにもかかわらず、製薬企業は、重大なリスクの可能性を示唆している手持ちのデータを隠そうとするかも知れない。ある場合には、FDA と製薬企業はその情報に対して行動せず、潜在的なリスクを調べるための適切な研究を厳格かつ速やかに実施しないかもしれない。

市販医薬品の安全性をモニターするうえで必要な施策を改善するためには、医薬品承認のプロセスを市販後監視システムから切り離さなくてはならない。医薬品の承認と表示に責任を負う同じ政府機関が、それ自体が間違いであったことを証明するエビデンスを積極的に探すことにも専心する（医薬品承認の決定をあとから誤りであったとする）と期待するのは当を得たことではない。十分考慮する価値のある選択肢のひとつは、他の人たちが提案しているように、医薬品と医療機器の市販後監視を監督する独立した医薬品安全委員会、あるいは独立した安全性担当部局を設立することである。この部局は、規制の遵守を保証する全面的な権限と、有害事象データのモニタリング・収集・分析・報告のための前向き・包括的・かつ系統的なアプローチを行う効果的な全米的監視システムを確立するのに十分な資金を与えられるべきである。とりわけ、政府機関は製薬企業、バイオ企業、医療機器メーカーの影響から完全に独立していなければならない。

市販後安全性システムの有効性を強めるために、いくつかのガイドラインが考慮されなければならない。製薬企業は、すべての新薬に対して安全を評価する臨床的研究の実施を要求されるべきである。新薬の発売に際して強化された市販後調査のプロトコルが義務化され、この調査は新薬の発売後少なくとも2年以内に終了しなければならない。これらの調査の実施と進捗状況は独立した医薬品規制機関によってモニターされることになる。これらの調査データは、調査を行った研究者によって、重篤な副作用に関するすべてのデータとともに、迅速また直接に独立機関に報告される必要がある。医薬品承認の前後に行なわれたすべての研究を含めて、データを抑えたり隠したりする企業は、法律上の罰則を受けるであろう。さらに、もし副作用が、特に市販後早くに検出されるなら、たとえ低頻度であっても、製薬企業は、それらの副作用についての情報を医薬品の表示や添付文書に記載し、医師その他の医療専門家に直接伝達し、DTC 広告を含むすべての販売促進材料に明記するなどして、広く知らせることを要求される。

Science 誌の「論説」²⁰⁾でも、臨床試験データへのアクセシビリティ、臨床試験データへの企業の影響力、製薬企業の影響力に対するFDAの感受性など、現行の新薬供給システムが抱える問題点の指摘に続いて、その改善のための提案を行っている。上記 *JAMA* 誌¹⁹⁾の提案では、医薬品の市販後監視を監督する新行政機関の設立が前提とされているのに対して、*Science* 誌の提案では既存機関の機能を充実させることに力点を置いたものとなっている。そのあらましは以下のとおりである。

若干の批評家は、状況が非常に悪いので、企業から提供された資金を使って、すべての臨床試験の実施に責任を負う新しい行政機関が必要であると強く主張した。それはひとつの解決であるかもしれない。しかし当面は、そのための政治的な盛り上がりは大きくないであろう。一方、可能な短期的な手直し策がある。地域あるいは全米の IRB（治験審査委員会）はもっと良い仕事ができるかもしれないのに、各施設は、引き受けても良さそうな責任が増えるという理由で、IRB を活用することに乗り気でない。より良いのは、多分、既存の IRB を増強するための資金を提供することだろう。第2には、すでに上市された医薬品の承認外使用の試験も含むすべての後期臨床試験を、すべての結果が（ネガティブなものも含めて）公表される登録システムに登録するよう要求することである。それがいま上院で検討中の法律に含まれる提案を越える一步となる。

最も重要な仕事は、1 つの本質的な手段を提供することである。FDA の責任によるものではなくて、合衆国はすでに上市された医薬品に関して事態が悪い方へ向かうのをチェックできるシステムを欠いている。医師は自発的な報告を要請されており、製薬企業は問題を見つけたとき FDA に報告することを要求されている。しかし、このいずれにもそのインセンティブがない。さらに、ある医薬品がどれだけ使われているかを知るための集中的に管理された手段がない。すなわち分母がないために、有害事象の発生率を算出することができない。しかし、それがきちんとできないというわけではない。健康保険の大手組織 Kaiser Permanente は電子化患者記録を維持しており、ここの医師たちは問題点を報告している。彼らは副作用の疫学な研究を行うことができる（Kaiser での研究が早い時期に Vioxx 問題を発見した）。有害事象を全米的に効果的に報告・分析する機能が欠如していることには困惑する。FDA について不平を言う代わりに、議会は FDA に資金を供給し、医師の報告を奨励するために必要な権限と、処方せん監査の手段を備えた実効性のある医薬品安全室をサポートするべきである。

4.3. 各誌の論評—他の COX-2 阻害薬の安全性

COX-2 阻害薬が心血管リスクをもたらす可能性については、主として理論的考察（注 8）と動物実験の結果に基づいて、早くから一部の研究者によって指摘されてきた。Vioxx の市場撤収を導いた APPROVe 試験によってその心血管リスクのエビデンスが明白になったことを受けて、各誌の論評の多くはあらためて COX-2 阻害薬全般の心血管リスクに対する懸念を表明している。

例えば、「Vioxx の撤収は COX-2 阻害薬全般に影を投げかける」とのタイトルを掲げた *Science* 誌の「ニュース」記事¹⁵⁾は次のように述べている。

Vioxx 撤収の規模は前例を見ないものであり、メルク社に影を落とすとともに、COX-2 阻害薬全体に対する疑念を深めた。…しかし、この疑念は容易に払いのけることができない。Vioxx はその化学構造に特有な欠陥のために破綻したのか、それともほかの COX-2 阻害薬も同じ運命を辿ることになるのだろうか。

…Vioxx が心臓発作と脳卒中を引き起こす性質は完全には解明されていない。しかし一部の専門家は Vioxx の大切なメカニズム—とりわけ、炎症を仲立ちする限られた分子種だけを阻害する性質—がその転落の原因となったと考えている。(分子) 標的薬は大流行しているが、多くの研究者は、この特殊なターゲティングが血液凝固を抑制している微妙なバランスを狂わせる可能性があることを懸念している。

…製薬企業は、先週、その COX-2 阻害薬製剤に関して人びとを安心させようとした。…ファイザー社は大胆な手法を取り、新聞の全面広告で Cerebrex の安全性に関する主張を宣伝した。しかし、FDA に提出されたこれらの阻害薬の試験期間は Vioxx の APPROVe 試験ほど長くなかった。Vioxx の試験では、18 か月以内には重大な問題は見られていない。

また、COX-2 阻害薬による心血管リスクの可能性を早くから指摘してきた DA FitzGerald による *NEJM* 誌の「展望」¹⁷⁾では、

APPROVe 試験の結果が公表されるまでは、VIGOR 試験と TARGET 試験における coxib 類の消化器への利益の科学的エビデンスは、心血管リスクのエビデンスを補ってなお余りあるものと思われた。FDA は注意深い政策を追求し celecoxib と rofecoxib に CLASS 試験 (注 9) と VIGOR 試験の結果を反映した表示を行った。しかし、APPROVe 試験は挙証責任を転嫁した。われわれは今、心血管リスクが増加することの明確なエビデンスを手にしており、このリスクはすべての coxib 類に適用しうるメカニズムの説明と一致する形で現れた。FDA にとっては、この新しい事実を反映するよう、患者と医師に対する指示を緊急に訂正すべき時であると思われる。

…最終的には、心血管リスクがクラス効果であるか否かを決定することが不可欠である。いま、挙証責任を負っているのは、これが rofecoxib についてだけの問題であり、ほかの coxib 類に及ぶものではないと主張する人びとである。われわれは、エビデンスの不在をもって問題の不在のエビデンスとすべきでないことを銘記する必要がある。

と述べている。このほかにも、*Lancet* 誌の「論説」¹⁴⁾では、

…このほかの疑問のひとつは、今日盛んに売り込まれている他の COX-2 抑制薬の安全性に関するものである。2004 年 8 月に *Lancet* 誌に発表された TARGET 試験 (今までの最大規模の COX-2 臨床試験) では、lumiracoxib と、naproxen あるいは ibuprofen との間で、心血管副作用に関する統計学的に有意な相違を見いだすことはできなかったが、lumiracoxib を服用している患者の方により多くの心筋梗塞が発生している。

と述べ、*BMJ* 誌¹⁶⁾は

われわれには3つの関心事がある。第1に、“Vioxx 事件”は、rofecoxibの心血管作用がすべてのCOX-2選択的阻害薬に適用可能なクラス効果であるかどうか、—そしてもしそうであるならCOX2阻害がどれぐらい選択的であるとその副作用を示すのかを、緊急に決定する必要があることを示している。第2に、われわれは、現在、非炎症性の痛みに対してNSAIDが広範囲に使用されていることを、再考する必要があると考える。…

と論評している。

なお、以上に紹介してきた各誌の論評記事のあとを追う形で、2004年12月9日には、FDAが選択的COX-2阻害薬Bextra（一般名：valdecoxib）について、冠動脈バイパス術後の使用を禁忌とする警告表示を追加した。最近終了した臨床試験で、冠動脈バイパス術後にBextraを投与された患者群では、プラセボ群に比べて、心筋梗塞、脳卒中などの心血管リスクの増加が観察されたためである。また、12月17日、米国NIHはCOX-2選択的阻害薬Celebrex（一般名：celecoxib）の大腸がん予防効果に関する臨床試験の中断を決定した。Celebrex投与群では、プラセボ群に比べて、心血管リスクが2.5倍以上増加することが判明したためである。このように、上記各誌の論評がVioxx以外のCOX-2阻害薬の心血管リスクに対して表明した懸念は、短時日のうちに根拠のある事実として確認されつつある。

このような状況を受けて、2005年1月19日付JAMA誌は「関節炎治療薬と心血管イベント—“Coxibの家”」と題するTopolの「論説」²¹⁾を掲載し、Coxib類の存在意義はいまや“カードの家（砂上の楼閣）”のように崩れ去ろうとしていると論じている。この論説の詳細は稿を改めて紹介したい。

注1：この論文については本稿（1）（新しい薬学をめざして2005;34:1-8）第3章で紹介した。

注2：COX-2選択的阻害薬の別称。

注3：Direct-to-Consumer Advertisement；医療用医薬品の患者・市民への直接広告。

注4：Lancet誌がVioxx問題に関して掲載した最初の論評¹⁴⁾にある「先週メルク社は、… rofecoxibを市場から撤収せざるを得ないと判断した。最新の臨床試験APPROVeによってrofecoxibの心血管副作用が明らかになったためである。メルク社が、新しい安全性問題に直面して、このように素早い行動をとることは称賛に値するものであり、責任ある製薬企業の行いの範となるべきことである」との記述を指している。

注5：本稿（1）第2章で紹介したGrahamらの報告メモを指す。

注6：APPROVe試験のことを指す。

注7：スタチン類に属する脂質低下薬のひとつ。1997年に上市されたが、横紋筋融解症の発現率が高いために2001年に市場から撤収された。

注8：プロスタサイクリンは血小板の生成と細胞の凝集を妨げ、血管を拡張するが、トロンボキサンは血小板の凝集を促進し、血管を収縮させる。COX非選択的阻害薬はプロス

タサイクリンとトロンボキサンの双方を減少させるが、COX-2 阻害薬はプロスタサイクリンの生成のみを特異的に阻害するため、トロンボキサン優位にバランスが傾き、恐らくは血液凝固を起こりやすくするとの考え方。

注9: celecoxib の大規模臨床試験。

文 献

- 文献 1-13) は本稿 (1) (新しい薬学をめざして 2004;34:1-8) を参照のこと。
- 14) Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy (Editorial). *Lancet* 2004;364:1287-1288.
 - 15) Cousin J. Withdrawal of Vioxx casts a shadow over COX-2 inhibitors (News). *Science* 2004;306:384-385.
 - 16) Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Juni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *Brit Med J* 2004;329:867-868.
 - 17) FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease (Perspective). *N Engl J Med* 2004;351:1709-1711.
 - 18) Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA (Comment). *Lancet* 2004;364:1995-1996. Published online November 5, 2004 [http://image.thelancet.com/extras/04cmt396web.pdf]
 - 19) Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance—Lack of vigilance, lack of trust (Editorial). *JAMA* 2004;292:2647-2650.
 - 20) Kennedy D. Clinical trials and public trust. *Science* 2004;306:1649-1650.
 - 21) Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events—”House of Coxibs” (Editorial). *JAMA* 2005;293:366-368.