

リウマチ性疾患をはじめ多くの疾患の治療に使用されている非ステロイド抗炎症薬には、主な副作用として重症消化管障害がある。1999年より、副作用が少ない非ステロイド抗炎症薬として、標的分子であるシクロオキシゲナーゼ（COX）の内、炎症部位特異的に発現が増加するCOX-2を選択的に抑えるCOX-2阻害薬セレコキシブとロフェコキシブが発売され、臨床上で広く利用されていた。しかし、2004年9月30日、ロフェコキシブを製造している米国メルク社は、ロフェコキシブの服用で心筋梗塞発症のリスクが増加することを理由に販売を中止することを表明した。本件に関する研究論文は2005年2月25日にウェブ版のNew England Journal of Medicine誌に発表された。この新たな副作用が、ロフェコキシブだけのものか、COX-2を強く阻害する薬物に共通のものかは議論されている段階である。新しい作用メカニズムをもつ薬物に対しては、市販後も、新たな副作用が起こり得る可能性を考えて臨床研究などを通じた十分なモニタリングが重要である。

トピックス / 新しい非ステロイド抗炎症薬「COX-2阻害薬」に予期しない副作用

非ステロイド抗炎症薬（NSAID）は、リウマチ性疾患をはじめ多くの疾患の治療に使用されているが、主な副作用として胃や十二指腸、さらに小腸や大腸などの消化管に潰瘍を引き起こすことがあり、それによる大出血や腸管の穿孔などによる死亡例もときに見受けられる。その欠点を補うべく登場したのが、非ステロイド抗炎症薬の標的分子であるシクロオキシゲナーゼ（COX）の中で、炎症部位特異的に発現が増加するCOX-2を選択的に抑える薬物である。このようなセレコキシブとロフェコキシブという2つの選択的COX-2阻害薬が、1999年に米国で、その後他の国でも市販された。これらは、副作用の重症消化管障害は明らかに少ないということがわかり、臨床で広く使われるようになった。日本ではセレコキシブが承認申請中である（ロフェコキシブは日本では未承認）。

ところが2004年9月30日に、ロフェコキシブを製造している米国メルク社は、世界的に年間3,000億円売れているこの薬物を市場から撤退させると発表した。これは、テキサス大学M.D.アンダーソン癌センターのBresalier博士等とメルク社等による研究により、ロフェコキシブの服用者に心筋梗塞の発症リスクが高いことがわかったからである（New England Journal of Medicine, vol.352, 1092-1102, 2005）。この研究をまとめた論文はウェブ版では2005年2月25日に発表された（雑誌では3月17日号発表）。

実はロフェコキシブの服用者に心筋梗塞が多いことについては、既に2000年の従来薬の非ステロイド抗炎症薬であるナプロキセンとの比較研究で有意差が出ていた。それにも関わらず発売中止にな

らなかったのは、ロフェコキシブのリスクを考慮するよりも、比較相手のナプロキセンが心筋梗塞を防ぐ作用をもつと考えたことによる。今回の研究では、プラセボとの比較で、有意にロフェコキシブ服用者に心筋梗塞が発症していたことが示されたため、市場からの撤退を余儀なくされた。迅速な対応のように思われるが、発売中止の発表後には、「副作用の臨床試験データが既に蓄積されていたのに対応が遅かった」との批判が臨床系の多くの学術誌で展開された。

この新たな副作用はロフェコキシブだけのものか、COX-2を強く阻害する薬物に共通のものかの議論が盛んである。しかし、COX-2のみを抑える薬には予想できる副作用であることから、程度の差はあるとしてもロフェコキシブのみの副作用であるとする議論は分が悪い。実際、同じく2月25日付のウェブ版のNew England Journal of Medicineには、セレコキシブもプラセボに比べて心筋梗塞の発症例が多かったとする臨床試験の結果も発表されている。さらに、4月7日にはファイザー社は米国医薬品局（FDA）の要請を受け入れ、同様な副作用を示した別のCOX-2阻害薬の発売中止を発表した。

このことは、新しい作用メカニズムをもつ薬物に対しては、市販された後も、新たな副作用が起こり得る可能性を考えて、臨床研究などを通じてモニタリングを十分にすることが重要であることを示している。また、副作用などの知見が得られた時には、発売中止などの迅速な対応を取り得るシステムを備えていることが必要である。

参考文献: New England Journal of Medicine, vol.352, 1092-1102, 2005 (東邦大学 医学部教授 川合眞一氏のご投稿より)