

2006年12月20日

サリドマイド製造販売承認申請の取り扱いに関する要望ならびに  
副作用被害の防止策(リスク最小化方策)の検討状況について(照会)

厚生労働大臣 柳澤 伯夫 殿

財団法人 いしずえ  
理事長 中川久嗣

〒153-0063 東京都目黒区目黒 1-9-19  
TEL 03-5437-5491 FAX 03-5437-5492

財団法人いしずえ（以下「いしずえ」という）は、サリドマイドが個人輸入等により国内で大量に使用されていることに加え、藤本製薬株式会社（以下「藤本製薬」という）が2006年8月8日付けでサリドマイド剤の製造販売承認申請を行ったことから、サリドマイドによる被害が再び生じることを強く憂慮する。

すなわち、サリドマイドは過去に国（厚生省）の落ち度により甚大な被害をもたらした悲惨な薬害の原因物質であり、その承認が取り消された薬であるから、国がサリドマイドの製造販売承認申請の審査を行うにあたっては、副作用、とくに胎児の成育阻害に関する万全な防止策（リスク最小化のための方策）を構築することが不可欠である。

国は、上記承認申請案件を審査するについて、被害者等の意見を聞くほか、外国における厳格な取り扱い規制とその運用の実態等を調査研究して、副作用の防止策に関する最も厳格な安全基準（リスク最小化のための基準）を設定して、審査を行うべきである。

いしずえは、上記のとおり強く要望し、かつ現段階におけるこの点の検討状況を明らかにされたく本書面をもって照会する。具体的には、以下の事項について、その速やかな実施と検討状況についての回答を、本書面提出の日から1ヶ月以内を目途に、求めるものである。

## 要望ならびに照会事項

1. 厚生労働省は、サリドマイドの製造、販売、輸入ならびに使用に伴う深刻なリスク（胎児が被害を受ける危険性）を管理するため、適切なリスク管理プログラムを構築し、その運営に責任をもって関与するとともに、そのために必要な情報の収集、研究の実施、法制度の整備および財政的措置等を講じること。

2. 厚生労働省は、サリドマイドの製造販売に関する承認申請に対応するため、国の責任において、サリドマイドによる胎児の健康被害発生を確実に防止することが可能な、サリドマイドの製造・販売・流通・管理・処方・調剤・使用・廃棄に関する厳格な安全基準（「リスク管理体制」構築の基準）を設定して、慎重に審査するとともに、その基準が充足されない場合には、製造販売承認をしないこと。

（1）上記リスク管理体制（これを「リスク管理プログラムを含むリスク最小化行動計画」という）を構築する基準としては、以下の諸点を考慮すること。

① リスク最小化行動計画の目標（ゴール）は、「サリドマイドの使用に伴う胎児の健康被害<sup>#1</sup>を1例も発生させないこと」とすること。

#1. 健康被害とは、先天異常を伴う出生のみならず、自然流産、人工妊娠中絶、死産を含む。

② リスク管理プログラムは、サリドマイドについて世界標準となりつつある米国のS.T.E.P.S.<sup>®</sup> (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) <sup>文献1)</sup>以上の確実性をもって、サリドマイドによる胎児の健康被害発生を防止できるものであること。すなわち、日本におけるリスク管理プログラムを提案する場合には、そのプログラムの構成要素をS.T.E.P.S.<sup>®</sup>のそれと比較した結果、S.T.E.P.S.<sup>®</sup>と同程度かそれ以上の確実性をもって胎児の健康被害発生を防止できることの根拠を示すことが必要である。

③ 製薬企業がサリドマイドを供給する医療機関を極端に限定するなどにより、サリドマイドを真に必要とする患者がこの薬を利用することを不必要に妨げることがないように、あるいは患者に薬のベネフィットが行き渡ることを妨害することがないように配慮すること。

④ リスク管理プログラムは、「サリドマイドの使用に伴う胎児の健康被害を

1例も発生させない」という目標が達成されたか否かを示す適切な指標となる数値（例えば、「妊娠中にサリドマイドを使用した人の数がゼロであり、かつサリドマイド使用中または使用后4週間以内のサリドマイド使用患者およびそのパートナーの妊娠がゼロである」など）を得ることができるシステムを含むこと。すなわち、リスク最小化行動計画に、目標達成の指標となる数値（例えば、「妊娠中にサリドマイドを使用した人の数」および「サリドマイド使用中または使用后4週間以内のサリドマイド使用患者またはそのパートナーの妊娠数」など）を得るための具体的な方法が記述されていること。

⑤ リスク管理プログラムは、中央のセンターがサリドマイドを処方する医師、調剤する薬剤師、および使用する患者を一元的に管理し、医師・薬剤師・患者がサリドマイドの処方・調剤・使用を適切に行っているかを評価できるものであること。具体的には、サリドマイド使用に先立ち、処方する医師、調剤する薬剤師、および使用する患者の登録を義務付け、薬の処方・調剤・使用を登録された医師・薬剤師・患者に限定すること。また、医師、薬剤師、患者から必要な時期に必要な情報の報告を求め、安全性確保上の問題がある場合には可能な限りリアルタイムに胎児の健康被害を未然に防止するための必要な介入（処方・調剤・使用の停止・薬剤の回収など）を行うことができるシステムであること。

⑥ サリドマイド服用中の妊娠と妊娠中のサリドマイド服用を防止するには、サリドマイドを使用する患者自身が必要な避妊を確実に実施し薬剤を家庭で適切に管理することがもっとも重要であることから、サリドマイドを使用する患者がこの点を理解し、避妊と薬剤の管理に関する責任を負うことを自覚するための教育プログラムが用意されていること。また、避妊の実施と薬剤の家庭での管理の状況を中央で一元的に把握するため、「中央のセンターが患者本人に直接注意を喚起し、サリドマイドの安全な使用を支援するシステム」を、リスク管理プログラムに必ず含めること。

⑦ サリドマイド剤の紛失等による事故を防止するため、製品の製造・保管・販売、医療機関への配送、および医療機関における管理が適切になされるよう製造販売企業、配送業者、および医療機関が実施すべき事項を定めること。また、個々の錠剤をコード管理するなど、その結果をトレースできる有効な手段を講ずること。

⑧ サリドマイドの商品名を、成分がサリドマイドであることが明確にわかるよう「サリドマイド」(thalidomide)を含むものとする。また、パッケージ

ジのほかヒートシールやカプセル等にも薬剤名を日本語と英語の両方で明記すること。

⑨ リスク最小化の手段（ツール）の各々の有用性を、リスク最小化行動計画の目標達成とは別に評価できるようにすること。すなわち、リスク最小化行動計画に、個々の手段（ツール）の有用性を評価する方法・プランが記述されていること。

⑩ 計画されたリスク最小化行動計画を承認前に評価し必要な改善を行うため、承認前に、安全性確認試験を実施するなどして、しかるべき期間をかけてリスク最小化行動計画を試行すること。

⑪ リスク最小化行動計画を評価し必要な改善を行うため、製薬企業から独立した第三者機関を国の責任において設置し、この第三者機関による評価のプランをリスク最小化行動計画に明記すること。評価プランには、次の点に関する評価を含むこと：[a]リスク最小化行動計画の目標が達成されたか、[b]リスク最小化のために用いたリスク管理プログラムその他の手段（ツール）の各々が有用であったか。この第三者機関を運営するため、製造販売企業および厚生労働省を代表する者に加え、関係学会、医師、薬剤師、サリドマイドの適応疾患の患者会（日本骨髄腫患者の会）、サリドマイド被害者団体（いしずえ）、医薬品の安全性評価やリスク管理の専門家等からなる運営委員会を設けること。

（2）上記審査の過程で、製造販売承認にかかるサリドマイドが販売された後のリスク管理体制のあり方を検討するために、厚生労働省に審議会ないしは検討会等の必要な機関を特別に設置し、そこにサリドマイド被害者団体（いしずえ）および患者団体等を正式なメンバーとして参画させること。この審議会ないしは検討会の審議は公開とすること。

（3）製造販売承認の審査手続に供するため、申請を行う製薬企業に対し、リスク管理プログラムを含む包括的なリスク最小化行動計画を企画立案させ、その全容を裏付ける資料を添付させること。また、それを一般に開示してパブリックコメント等により広く意見を求めること。

3. 厚生労働省が、サリドマイドの製造販売に関する承認をした場合には、サリドマイドによる胎児の健康被害発生を確実に防止するためにサリドマイドの管理について厳格に監視し、製薬企業において製造許可承認の条件を維持できないときは、警告、承認の取り消しなどの必要な措置を速やかに講ずること。

4. 厚生労働省が、サリドマイドの製造販売に関する承認をした場合には、サリドマイドの個人輸入を全面的に禁止するか、承認後のリスク管理プログラムと同等の基準を用いてサリドマイドの個人輸入と使用を一元的に管理・規制すること。

5. 厚生労働省は、サリドマイドによる胎児の健康被害発生について監視するため、公的な先天異常モニタリング制度を国の責任において確立し、それをサリドマイドのリスク管理プログラムと連動させること。

6. 厚生労働省は、サリドマイドの危険性とサリドマイド薬害事件の歴史を広く国民に周知させるための広報を行うこと。また、学校教育（小学校、中学校、高等学校、および医学・薬学・看護学・介護学等の医療・福祉系の高等専門教育）においてサリドマイドの危険性とサリドマイド薬害事件及び薬害の歴史についての教育が必ずなされるよう文部科学省に対して要請するとともに、医療従事者の免許付与（医師、歯科医師、獣医師、薬剤師、看護師）に関する国家試験にサリドマイドの危険性とサリドマイド薬害事件及び薬害の歴史を出題すること。

## 要望及び照会に至った経緯と理由

### 1. サリドマイド事件とサリドマイド復活に対する被害者の思い

サリドマイドは、1957年に西ドイツで催眠・鎮静薬として開発され1961年（日本では1962年）までヨーロッパをはじめ世界の多くの国で使用されたが、胎児に奇形を起こす副作用（これを催奇形性という）のため、数千人から一万人と推定される胎児が重篤な副作用被害を受けた。被害の内容は、手や足が短いフォコメリアなどの四肢の障害、聴覚障害および顔面神経麻痺、内臓奇形、流産、死産など、妊娠中の薬の服用時期に応じて多岐にわたる。日本では1958年に大日本製薬が睡眠薬（商品名「イソミン」）としてサリドマイド剤を発売し、その後胃腸薬（商品名「プロバンM」）にも配合して販売した。また、ほかにいくつかの製薬会社がサリドマイド剤を販売した。わが国では、これらの製品が医療用のほか大衆薬としても広く販売され、この際、「安全」「小児・妊産婦などどなたにもおすすすめ願える」等の文言を用いた宣伝が行われた。この当時の科学水準に照らせば、サリドマイドのような化学物質が胎児に障害をもたらす可能性を十分予測できたにもかかわらず、厚生省は、胎児に対する安全性の確認を行わないままサリドマイド剤の製造を許可し、製薬会社は上記の宣伝のもとに

薬を販売した。米国の食品医薬品局（FDA）が、胎児への安全性が確認されていないことを理由に、この薬を認可しなかったのとは対照的である。

この当時、医薬品を妊娠中に服用すると胎児に影響を及ぼすことがあることは一般の人々にはほとんど知らされていなかったため、妊婦は医師や薬局が勧めるままに危険性について何も知らずに薬を服用した。とくにサリドマイドは妊娠に気づく頃か気づく前の妊娠初期に胎児に重大な障害をもたらすことから、妊娠を自覚しない時期に薬を服用した場合も少なくない。また、サリドマイドが胃腸薬に配合されたことにより、つわりの症状のためにこの薬を服用した妊婦も多く、被害をいっそう拡大させた。

1961年11月、西ドイツのレント博士が、奇形の原因としてサリドマイドが疑わしい旨の警告を公表し、ヨーロッパをはじめ世界各国では速やかにサリドマイド剤の販売停止と回収がなされた。しかし、わが国では、その後10ヶ月間にわたりサリドマイド剤の販売が続けられ（被害者はこれを未必の故意と主張した）、その間に被害児の数が倍増した。厚生省は、レント警告を知らず何らの対策を講じなかったばかりか新たに別の製薬会社にサリドマイド剤の販売を許可した。大日本製薬は、レント警告後に睡眠薬「イソミン」の新聞広告を止めたが胃腸薬「プロバンM」の広告を増やして販売を促進した。1962年9月、わが国でもサリドマイド被害児が生まれていることが新聞報道されるに到って、サリドマイド剤はようやく販売が停止され、製剤の回収が発表された。しかし、実際には製剤の回収は十分になされず、さらに被害が拡大した。わが国での被害者数は死産等を含めて約千人と推定され、現在までに西ドイツ、英国に次いで世界で3番目に多い309人が被害者として認定されている。

サリドマイド被害児とその家族は、被害を受けて以来、障害者への差別・無理解と貧困な社会福祉政策の中にあつて、筆舌に尽くし難い様々な苦痛や屈辱に耐えて一日一日の生活を闘うことを余儀なくされた。にもかかわらず、国と製薬企業はサリドマイド剤と胎児の障害との因果関係と責任を否定し、被害児とその家族の精神的・肉体的苦痛や経済的負担に対する救済措置を講じなかった。サリドマイド被害者・家族は、このような薬害を繰り返してはならないという強い思いをもち、障害が薬によることを認めることと被害に対する補償を求めて裁判を起こした。国と製薬会社は、裁判でも10年余にわたり因果関係と責任を否定し争い続けたが、1973年によりやくこれまでの事態を反省し因果関係と責任を認めて和解することを申し出たことから、被害者・家族は1974年に裁判を和解により終結することに合意し、被告が責任を認め損害賠償金を支払う等の内容を含む和解確認書が締結された。

この確認書において、厚生大臣は、「本確認書成立にともない、国民の健康を積極的に増進し、心身障害者の福祉向上に尽力する基本的使命と任務を改めて

自覚し、今後、新医薬品承認の厳格化、副作用情報システム、医薬品の宣伝広告の監視など、医薬品安全性強化の実効をあげるとともに、国民の健康保持のため必要な場合、承認許可の取消、販売の中止、市場からの回収等の措置をすみやかに講じ、サリドマイド事件にみられるごとき悲惨な薬害が再び生じないよう最善の努力をすることを確約」した。

このサリドマイド事件を契機に、わが国を含む世界各国で新薬承認の基準が厳格になり、また副作用モニタリング制度が導入されるなど薬事行政の改善がなされた。このように、サリドマイド事件は、現代社会に警鐘を鳴らすとともに医薬品に関わる人々にとって大きな教訓を残した。

ところが、サリドマイドは、1965年にハンセン病の症状緩和に効果があることが報告され、以後ブラジルなどで再び使用されるようになった。ブラジルでは危険性の情報が国民に知らされないまま薬が使用された結果、ブラジル・サリドマイド被害者協会（ABPST）によれば1965年以降に100人を超える新たなサリドマイド被害児が生まれている。その後、ベーチェット病などの重篤な皮膚疾患、エイズやがんなどに対する効果を期待する研究報告がなされ、その使用は世界各国に拡大していった（注：ただし、エイズやがんに対する効果を証明する報告は現在までなされていない）。わが国では、ハンセン病療養所において年間10人ほどの患者さんにサリドマイドが処方されてきたと報道されている。米国では、患者グループがサリドマイドをブラジルから持ち込んで使用するケースが急増したことを背景に、1998年、史上もっとも厳格なリスク管理プログラム（S.T.E.P.S.）の構築を条件に、サリドマイドをハンセン病の治療薬として認可した。

1999年にサリドマイドが難治性・再発性の多発性骨髄腫に対して効果があることが報告され、以後、サリドマイドは多発性骨髄腫に対する治療薬として位置づけられるようになってきた。わが国でも、2000年頃から個人輸入によりサリドマイドが多発性骨髄腫などの患者に使用されるようになった。サリドマイドは、1962年に販売が停止された後の1971年に承認整理という形で承認が取り消された薬であるが、厚生労働省は、個人輸入によりわが国で再び使用されるようになったサリドマイドを未承認薬として扱い、他の未承認薬と同様に現在までその使用に関する規制を何ら行っていない。

このような事態に関して、いしづえがサリドマイド被害者に対してアンケート調査（2002年）を行った結果、回答した187人（回答率187/291=64%）のうち、63人（34%）は「使用の全面禁止」を求め、108人（58%）は「厳しいルール作り」を求めた。サリドマイド被害者は、「この薬がなければ私たちは被害を受けることはなかった」がゆえに、「このような恐ろしい薬を二度と使ってほしくない」という率直な気持ちを持っている。しかし、サリドマイドが再び使わ

れることに対する胸の痛みを持ちながらも、5割以上の被害者が使用禁止ではなく厳しいルール作りを求めているのは、薬害による障害を負う身であるからこそ命や健康の尊さを思い、病いのつらさを実感し、「サリドマイドにより救われる人がいるなら誤りなく使用されることを念じる」という気持ちを同時に持つからである。

厚生労働省は、サリドマイドが個人輸入によりわが国で再び使用されており、またこの薬の製造販売承認申請が出されている事態において、このような被害者感情に配慮するとともに、和解確認書の「サリドマイド事件にみられるごとき悲惨な薬害が再び生じないよう最善の努力をする」という約束を誠実に守る義務がある。

## 2. これまでにいしずえが行った要望

いしずえは、ご承知の通り、サリドマイド薬害裁判の和解確認書に基づいて設立された財団法人（サリドマイド福祉センター）であり、サリドマイドの催奇形性による副作用被害を経験し、その恐ろしさをもっとも痛切に知る被害者によって運営されている。

いしずえは、サリドマイドが個人輸入によりわが国で何らの使用規制がないまま再び使用されていることから新たな被害者の発生を懸念し、またサリドマイドの治験が実施されるとともに厚生労働省がサリドマイドを「希少疾病用医薬品」に指定するなど承認に向けた動きがあったことから、先に厚生労働大臣あてに「日本での新たなサリドマイド被害の防止に関する要望書」（以下「要望書」という）を5回に渡り提出した（第1回 2002年9月25日付、第2回 2002年12月20日付、第3回 2004年12月10日付、第4回 2005年3月30日付、第5回 2006年1月30日付）。これらの要望書で要望した事項のうち、既に厚生労働省により実施されているものもあるが、未だ「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の遵守が確保されていないなど、胎児の健康被害を確実に防止するための対策は十分講じられているとは言えない。

## 3. 厚生労働省による「希少疾病用医薬品」の指定と藤本製薬による製造販売承認申請

厚生労働省は、2005年2月8日、サリドマイドを「希少疾病用医薬品」に指定した（薬食審査発第0208001号）。「希少疾病用医薬品」の指定は、国がサリドマイドの開発に対して補助金を支出するものであるから、国は治験を行う製薬企業とともにサリドマイドのリスク管理プログラムを含むリスク最小化行動計画の作成に対して責任を負うものである。したがって、厚生労働省は、サリドマイドの製造・販売・流通・管理・処方・調剤・使用・廃棄に関する厳格



な安全基準（「リスク管理体制」構築の基準）を設定・公開して製薬会社に示した上で、サリドマイドのリスク管理プログラムを含むリスク最小化行動計画を製薬会社に作成させるべきである。

わが国でサリドマイドの製造販売承認を申請したのは藤本製薬（2006年8月8日付けで申請）であるが、同社は未だサリドマイドのリスク管理プログラムを含むリスク最小化行動計画の具体的な内容を公表するに至っていない。いしずえは同社が検討中のサリドマイドのリスク管理プログラムの概要について同社から非公式に説明を受ける機会を得たが、そのプログラムには米国の S. T. E. P. S. ®における重要な構成要素のいくつかが欠落していた。したがって、本要望と照会の提出の段階において藤本製薬が検討しているプログラムでは新たな被害を確実に防止できるとは言い難い。

そもそも、「リスク管理体制」の検討はサリドマイドの承認の可否を検討する上での必須事項であるにもかかわらず、厚生労働省は今日に至るまでサリドマイドの「リスク管理体制」構築の基準すら検討していないのである。厚生労働省および医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）は、サリドマイドを「希少疾病用医薬品」に指定した2005年2月以降、サリドマイドの「リスク管理体制」構築の基準について検討し、その結果をサリドマイドの治験段階で当該の製薬企業に示すことが出来たにもかかわらず、実質的な検討を何ら行わないまま、藤本製薬による製造販売承認申請を受理した。厚生労働省は、サリドマイドが過去に甚大な被害をもたらした副作用をもつがゆえに承認が取り消された薬であることを踏まえ、この薬を再承認することが正当化される要件と具体的な「リスク管理体制」の基準をあらかじめ公表すべきであった。さらに、承認申請の受け付けに当たっては、その基準を満たした「リスク管理プログラムを含む包括的なリスク最小化行動計画」を添付することを製薬企業に求めるとともに、その基準を満たしていない場合には申請を受理すべきではなかったのである。

いしずえは、サリドマイドの製造販売承認申請の準備段階において、厚生労働省および総合機構が藤本製薬に対して「リスク管理体制」に関する指導を行ったのか、また今後適切に行う予定があるのかについて強い疑念を抱かざるを得ない。したがって、いしずえは、サリドマイド薬害裁判の和解確認書に基き、厚生労働省に対して、胎児の健康被害発生を確実に防止することが可能なサリドマイドの製造・販売・流通・管理・処方・調剤・使用・廃棄に関する厳格な「リスク管理体制」構築の基準の設定を強く求めるものである。この基準が設定され、それを満たした「リスク管理プログラムを含む包括的なリスク最小化行動計画」が製薬企業から提出されない限り、厚生労働省はサリドマイドの承

認審査を行うべきではないのであり、これらの点が満たされない状態での承認審査をいしずえは断固として容認できない。

#### 4. 米国のリスク管理プログラム S. T. E. P. S. ®

現在、サリドマイドは米国をはじめオーストラリア、ニュージーランド、トルコ、イスラエル、タイ、韓国などの国々で承認されているが、米国では、食品医薬品局（FDA）が、サリドマイドの承認条件として製造販売元であるセルジーン（Celgene）社に対し厳格なリスク管理プログラムの構築を求めた。そして2年間にわたる検討を経て、1998年の承認時に、セルジーン社に置かれたセンターがサリドマイド使用者全員を一元的に管理する「S. T. E. P. S. (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety)」が構築された。

S. T. E. P. S. では、サリドマイド使用に先立って、処方する医師、調剤する薬剤師、および使用する患者の生年月日、性、氏名、住所、電話番号などの個人情報登録が義務付けられており、薬の処方・調剤・使用は登録された医師・薬剤師・患者に限定される。医師は、サリドマイドの処方ごとに、電話による音声自動応答システム（the interactive voice response system: IVR システム）を介してセンターに処方内容や妊娠検査の結果を報告することが求められ、内容に問題がないと判断された場合に限り、処方ごとに異なる“Dispensing Number”（調剤番号）が発行される。医師は、この“Dispensing Number”を取得しない限り処方できない。

S. T. E. P. S. の特徴の1つとして、患者が避妊と妊娠の可能性について、医師を通じてではなく、直接センターに報告する点をあげることができる。すなわちサリドマイドを使用する患者は、IVRシステムによりサリドマイドの安全な使用に関する質問に定期的に答えることが義務づけられており、義務を怠るとサリドマイドの使用は許されない。患者は、あらかじめ男性/女性、大人/子供（18歳以上/未満）、および妊娠の可能性により6つのリスク・カテゴリーに分類され、IVRシステムでセンターに避妊の実施状況や妊娠の有無の可能性を報告する時間間隔はカテゴリーにより異なる。また、IVRシステムで患者が回答すべき質問内容も、この6つのカテゴリーに応じて異なる。例えば妊娠可能な女性は、性交渉を全くしない場合を除き、2種類の避妊法（うち1つは確実性の高い方法）を用いているか、サリドマイドの使用開始4週間前から避妊を行っているか、使用開始24時間前に妊娠検査が陰性だったか、治療開始後は定められた間隔で（最初の1ヶ月は毎週、その後は毎月。生理不順の場合は2週間おきに）妊娠検査を受けているか、などがIVRシステムにより確認される。IVRシステムでの患者の回答に問題がある場合には、センターのオペレーターが直接電話口に出て詳細を確認する。薬剤師は調剤のたびに、IVRシステムでこの薬の安全な使用

に関する医師の回答と患者の回答の間に不整合がないことを確認した後に患者にサリドマイドを渡す。

S.T.E.P.S. は、第三者機関による評価がなされ、それをもとに改善が行われてきた。その一つは、妊娠検査の結果を医師に IVR システムで報告することを求め、問題があればサリドマイドの処方を変更するなどリアル・タイムでの介入を可能としたことである（2001 年）。2004 年までは独立した評価機関としてボストン大学スローン疫学センターが電話による患者調査を行ってきたが、2005 年以降は” Covance” という受託会社（CRO）がセルジーン社の委託を受けて S.T.E.P.S. の評価を行っている。

このプログラムは、アメリカのほか、オーストラリア、ニュージーランド、トルコ、イスラエル、タイ、韓国でも実施されている。ヨーロッパ（EU）では、サリドマイドの承認申請のための準備として、S.T.E.P.S. と同様のリスク管理プログラムの導入が検討されている。このように、S.T.E.P.S. は海外においてサリドマイドのリスク管理のための標準的なプログラムとなっている。

最近、発表された論文<sup>文献 1)</sup>によれば、1998-2004 年に 124,000 人をモニターした結果、妊娠可能な女性 6,000 人（5%）のうち 72 人（1.1%）で妊娠検査の結果が陽性であった。この 72 人中 69 人は擬陽性で、残る 3 人のうち 2 人については実際の使用前に S.T.E.P.S. が発見しサリドマイドは使用されなかった。しかし、1 人はサリドマイド使用中に妊娠し、後日流産した。

史上もっとも厳格なプログラムと言われる S.T.E.P.S. のもとで、1 人とはいえサリドマイド使用中の妊娠例が発生したことは、S.T.E.P.S. によっても新たな被害を防ぎ得ない可能性があることを示している。したがって、わが国においては、S.T.E.P.S. の長所と問題点を十分に研究した上で、S.T.E.P.S. 以上の確実さをもってサリドマイドによる胎児の健康被害発生を防止できるリスク管理プログラムを構築する必要があるのである。

サリドマイドの厳格なリスク管理プログラムをわが国において確立するためには、世界標準となりつつある米国の S.T.E.P.S. について調査することが必要であり、とくに、「中央のセンターが電話で患者本人に直接注意を喚起し、サリドマイドの安全な使用を支援するシステム」の実際、および第三者機関の役割について調査することが重要である。

## 5. 米国 FDA によるリスク最小化行動計画（RiskMAP）のガイダンス

米国 FDA は、医薬品の市販後のリスク最小化行動計画（Risk Minimization Action Plan: RiskMAP）を製薬企業が作成するためのガイダンスとして、2005 年に” Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Action Plan” を公表した<sup>文献 2)</sup>。これには、このような指針が作成されていない

わが国においてリスク管理プログラムを含むリスク最小化行動計画を構築する上で示唆に富む指針が記されており、厚生労働省および製薬企業は、この内容を十分に検討すべきである。このガイダンスには、「リスク最小化のゴールは、製品のベネフィットを保つと同時に、リスクを最小にすることである」、「FDA は、薬の利用を妨げることなく、あるいは患者に薬のベネフィットが行き渡ることを妨害することなく、リスクを最小にするよう... 勧める」とした上で、リスク最小化行動計画を検討するための指針が記されている。本要望と照会においても、要望事項の2 (1) ①から⑩の事項はこの内容を参考にした。ガイダンスのうち、とくに以下の記述は重要である。

- ・リスク最小化行動計画とは、特定のゴールと目的に合わせてデザインされる戦略的な安全性プログラムを意味する。リスク最小化行動計画は、あるゴールに的を絞り、ゴール達成のために一つまたは複数のツールを用いる。
- ・ゴールは、リスク最小化行動計画の理想的な結果を述べたものである（例、胎児が薬Zに曝露されることが起こってはならない）。
- ・リスク最小化行動計画のゴールを、プログラムの実際的で、特定の、測定可能な目的に置き換えることを勧める。
- ・改善すべき点がある時点で明らかにするために、リスク最小化行動計画、その要素である目的、およびツールをモニターし評価しなければならない。
- ・リスク最小化行動計画のゴールの評価とツールの有用性の評価を区別することが重要である（ゴールの達成とツールのパフォーマンスはリンクしないかもしれない）。
- ・リスク最小化行動計画を実施する前に、ツールを評価するための事前のテストを行う。

## 6. 男性患者の避妊の必要性

サリドマイドは、この薬を服用した男性の精液中に存在することが、ウサギを用いた動物実験およびヒトでの試験で明らかになっている。サリドマイドは、精子を取り巻く精液だけでなく精子の内部にも認められる。また、サリドマイドを長期間投与された雄と交配した雌のウサギから生まれた子供のウサギに先天的な異常が認められたとの報告がある。精液中のサリドマイドの影響はヒトでは必ずしも明らかでないが、胎児の健康に影響を与える可能性は否定できない。したがって、サリドマイドを使用する男性患者は、この点に十分配慮し、コンドームなど精液が女性の体内に取り込まれない方法を用いて適切に避妊を行わなければならないのである。「リスク管理プログラムを含むリスク最小化行動計画」の構築に当たっては、このことに留意し、サリドマイドを使用する男性患者について、十分な教育がなされること、性交渉がある場合には適切に避妊を行っているかをモニターすること、および男性患者のパートナーが妊娠した事例が発生した場合には速やかにこれを把握できることを保証するシステムの構築を含めるべきである。

## 7. 公的な先天異常モニタリング制度確立の必要性

公的な先天異常モニタリング制度によりサリドマイドの使用に伴う胎児の健康被害発生の有無をモニターし、その結果とサリドマイドのリスク管理プログラムから得た結果とを合わせて精査しないかぎり、サリドマイドによる胎児の健康被害の有無を確実に監視することは不可能である。関係各機関において、サリドマイドによる先天異常についてその全数、全容を確実に把握可能な体制が構築されなければ、「サリドマイドの使用に伴う胎児の健康被害を1例も発生させない」という目標が達成されたかを評価できない。いしずえは、そのような体制が厳格に確立されるのでなければ、サリドマイドの製造販売承認を容認できない。

## 8. サリドマイドの危険性と薬害事件に関する教育の必要性

サリドマイドの使用に伴う胎児の被害を防止するためには、サリドマイドを扱う医療従事者、患者のみならず、患者の家族や服薬介護に従事するものを含む関係者全てがサリドマイドの危険性とサリドマイド薬害事件の歴史について十分に知り、適切な行動をとることが必要である。また、一般市民もこうした問題の存在を十分認識していることが重要である。このためには、サリドマイドを使用する医療従事者と患者への教育プログラムを用意するだけでは不十分であり、学校教育の段階からあまねく教育を行うことが必要である。しかし、サリドマイドの危険性と薬害事件についての学習は、教師あるいは児童、生徒、学生の自発的な意志によるものが散見されるのみであり、国として教育すべき事柄として位置づけられていない。すなわち、こうした学習内容は、学校教育（小学校、中学校、高等学校、および医学・薬学・看護学・介護学等の医療・福祉系の高等専門教育）のカリキュラムにこれまで含まれておらず、医師・薬剤師・看護師等の国家試験に出題された例もいしずえの知る限りほとんどない。このような教育の現状のもとでは、危険性を十分認識しないままこの薬が扱われる可能性があり、それが重大な事故につながりかねない。したがって、いしずえは、サリドマイドの危険性と薬害事件についての教育が国の責任において広く行われたい限り、サリドマイドの承認を容認することができない。

以上1から8の経緯と理由をもって、この要望と照会をここに提出するものである。

文献

1) Uhl K, Cox E, Rogan R et al.. Thalidomide Use in the US. *Drug Safety* 2006; 29: 321-329.

2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Action Plans. March 2005.

[<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm#min>]