

2008年8月26日

医薬品の催奇形性による被害の再発防止のための要望書
サリドマイド製造販売承認申請の審査および
レナリドマイドの催奇形性をめぐって

厚生労働大臣 舩添要一 殿

財団法人 いしずえ

理事長 佐藤 嗣道

〒153-0063 東京都目黒区目黒 1-9-19

TEL 03-5437-5491 FAX 03-5437-5492

サリドマイド被害者の福祉センターである財団法人いしずえ（以下、「いしずえ」という）は、標記の件について、厚生労働大臣に対し、以下のとおり申し入れる。

要望の趣旨

サリドマイドの被害者は、医薬品の副作用によって先天的に重篤な被害を受け、長期にわたる裁判を経て、国から、サリドマイド訴訟の和解確認書において「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」との約束を取り付けた。

したがって、厚生労働大臣におかれては、この被害者との約束に従い、サリドマイドが過去に国（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ことを想起し、これを再び医薬品として認可するからには、胎児の健康被害の防止に関して申請企業が作成したサリドマイドのリスク管理プログラムの案が、胎児の健康被害を確実に防止し得るものであると同時に患者がサリドマイドによる治療を受けることを不必要に妨げるものでない、と判断する基準をあらかじめ明確に示したうえで審査を行う責務がある。

ところが、厚生労働省は、これまでのところ、いしずえの再三の要望にもかかわらず、依然として、リスク管理プログラムの適切性を判断する基準を設けることなくサリドマイドの承認審査を行っていると思受けられる。

いしずえは、厚生労働省が「サリドマイド被害の再発防止のための安全管理に関する検討会」を設置し、この会議を公開で開催する機会に、本書面をもって、厚生労働省がサリドマイドの安全管理に関する責任にかんがみ、リスク管理プログラムの適切性を判断する基準を策定して明示するように、強く要望する。

さらに、サリドマイドの類似体である「レナリドマイド」について、最近、ヒトの胎児に奇形を起こす可能性がサルの実験により強く示唆され、この薬がサリドマイドと同様に個人輸入により国内で医薬品として使用されている実態があることから、レナリドマイドの使用による胎児の被害発生が懸念されるに至った。

したがって、レナリドマイドの催奇形性による被害の発生を未然に防止する必要があると考えられる。厚生労働省は、各地方厚生局長あての通知*（薬食安発第0410001号、薬食監麻発第0410006号、平成20年4月10日）を發出して、レナリドマイドを個人輸入する医師にレナリドマイドの厳重管理と適正使用の遵守を求めたものの、これまでのところ、この通知を広く一般に入手可能な形で公表することをせず、またレナリドマイドの個人輸入と使用を一元的に管理するための施策を全く講じておらず、これは極めて遺憾である。

*この通知は、いしずえホームページ(<http://www008.upp.so-net.ne.jp/ishizue/frame.html>)および日本骨髄腫患者の会のホームページ(<http://www.myeloma.gr.jp/index.html>)から入手可能

いしずえは、国に対し、サリドマイド及びレナリドマイドの催奇形性による被害が再び起きることのないよう、申請企業にリスク管理プログラムを構築させるにとどまらず、サリドマイドの危険性を医療関係者・学生はもとより広く国民に教育し啓蒙すること、および公的な先天異常モニタリング制度の確立を含めた、総合的な被害の防止策を主体的、積極的に講じることをもって、その責任を果たすことを強く要望する。

なお、「サリドマイド被害の再発防止のための安全管理に関する検討会」で検討されるという藤本製薬株式会社（以下「藤本製薬」という）によるサリドマイドの安全管理プログラム（T.E.R.M.S.）については、第1に、それが果たして、胎児の被害を確実に防止できるものであるか否か、第2に、サリドマイド

による治療を必要とする患者や医療現場の実際に即しており、患者の治療に真に役立つものであるか否かの2点について検討する必要があることを強調し、これらの点について十分な検討の機会を保障するように要望する。

要望事項

1 厚生労働省は、サリドマイド剤の承認審査を行う前提として、いしずえが提出した2006年12月20日付「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）」（別添1。以下、第6回要望書）における要望事項に示した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）と同等の基準を早急に設置し、国民に公表すること。

2 サリドマイドのリスク管理プログラムの結果を評価する第三者評価機関の設置については、製薬会社による恣意的な選択を排除するため、国の責任においてその選定に関与するとともに、第三者評価機関に対し、厚生労働省が費用の一部を負担して評価を委託すること。

3 厚生労働省が開催する「サリドマイド被害の再発防止のための安全管理に関する検討会」においては、申請企業が計画しているリスク管理プログラム（TERMS）が上記の基準を満たしているかを検討するとともに、その実行可能性について関係者（患者・医師・薬剤師等）の意見・要望を聴取した上で吟味し、改善すべき点についてとりまとめること。また、新たな被害防止の観点から、サリドマイド事件の歴史とこの薬の危険性を広く国民に周知し教育するために国が実施すべき施策についても検討し提言すること。

4 厚生労働省は、サリドマイドを含む医薬品等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。

5 厚生労働省は、万が一、新たなサリドマイド被害児と思われる例が発生した場合に、その子供がサリドマイド胎芽病か否かの鑑別診断が的確に行えるよう専門医の養成に努めること。

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全般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、看護師等）に関する国家試験にサリドマイドの危険性およびサリドマイド薬害事件と薬害の歴史を出題すること。

7 レナリドマイドがヒトの胎児に奇形を起こす可能性がサルの実験により強く示唆されたことを、それに関連して発出した厚生労働省の通知とともに、厚生労働省のホームページに掲載するなどして広く国民に知らせること。

8 サリドマイドの個人輸入とそれによるサリドマイドの使用を一元的に把握し管理するため、サリドマイド使用登録システム（SMUD）を早期に稼働させるとともに、レナリドマイドの個人輸入についても SMUD を活用した一元的管理を実施すること。

9 サリドマイドやレナリドマイドを薬監証明の取得なしに違法に輸入・販売するなどの悪質な輸入代行業者については、刑事告発を速やかに実行するなどして徹底した取締りを図ること。

10 サリドマイドとともにレナリドマイドについても、その個人輸入の数量、輸入元などに関する情報を明らかにするとともに、その情報を厚生労働省のホームページに掲載するなどして公開すること。

11 レナリドマイドの承認申請をしようとする製薬企業がある場合には、申請時の資料としてレナリドマイドのリスク管理プログラムに関する資料を添付させること。また、レナリドマイドの承認審査にあたっては、サリドマイドについていしずえが要望したのと同様の基準を設定して審査を行うこと。

要望に至る経緯と理由

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

サリドマイドが医薬品として再び使用されることについての被害者の思いは、これまでの要望書で既に述べたとおりであるので、再説しない。

この点については、いしずえが先に提出した「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）」（2006年12月20日付）（別添1。第6回要望書）ならびに「サリドマイド製造販売承認申請の審査等に関する要望書」（2007年11月30日付）（別添2。以下、第7回要望書）において詳述したので、ぜひ、参照されたい。

2 新たなサリドマイド被害の防止に関するいしずえの要望書と厚生労働省の対応

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。

1999年に、サリドマイドが多発性骨髄腫に対して効果があることが報告され、以後、日本においても、個人輸入によりサリドマイドが再び使用がなされるようになった。厚生労働省は、この個人輸入による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法的規制を何ら行っていない。そこで、いしずえは、新たな被害者の発生を懸念し、これまで厚生労働大臣あてに、数次にわたり、以下の要望書を提出してきた。

「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」第1回（2002年9月25日付）

同要望書第2回（2002年12月20日付）

同要望書第3回（2004年12月10日付）

同要望書第4回（2005年3月30日付）

同要望書第5回（2006年1月30日付）

いしずえが上記要望書で指摘した問題等に関して、厚生労働省は、平成14年度厚生労働科学研究報告書「未承認薬の個人輸入による使用実態及び適正使用のあり方に関する調査研究（主任研究者：清水直容）」の公表（2003年9月18日）や、日本臨床血液学会に対し依頼した「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」（以下、「ガイドライン」という。2004年12月10日）の

公表、及び厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知（平成16年12月14日付医薬監麻発第1214001）による個人輸入を行う医師に対するガイドラインの周知などの対応をしてきた。

ガイドラインには、対象疾患を多発性骨髄腫に限定しているなどの限界はあるものの、いしずえが新たな被害防止の観点から提出した意見が相当程度反映されており、安全性確保のための規定が一通り盛り込まれている。しかし、患者の登録、医療機関の倫理委員会の承認、責任薬剤師による管理、担当医師による患者の日本臨床血液学会への登録、サリドマイドの服用記録簿の作成、残薬の回収などが必ずしも遵守されていない実態が判明し、ガイドラインによるサリドマイドの安全管理の限界が明らかとなった。

そこで、個人輸入によりサリドマイドを使用する全患者の登録を目指し、平成18-19年度厚生労働省研究班「個人輸入による未承認薬の医療機関における安全対策に関する研究」（主任研究者：久保田潔）において、サリドマイド使用登録システム（SMUD: Safety Management system for Unapproved Drugs）が大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）のWeb上に構築されるに至った。SMUDは、患者の登録がイニシャルに限定されているため、患者本人に直接注意を喚起することや患者から直接情報を得ることが出来ないなどの限界が存在するものの、個人輸入によりサリドマイドを使用する患者数や医療機関における安全対策の実態を把握することが可能であり、SMUDの稼動によりサリドマイド使用の一元的管理の実現が期待されていた。しかし、大変遺憾なことに2007年4月に予定されたUMIN上でのSMUDの本格稼動開始は実現せず、SMUDを永続的に運用可能な運営母体によって運用する方向で検討がなされることとなった。その後すでに1年以上が経過したが、厚生労働省にはSMUDを本格稼動させようとする姿勢が見られず、個人輸入されたサリドマイドの一元的な安全管理はいまだ実現されないまま今日に至っているのである。

いしずえ及び関係者は、サリドマイドによる被害の再発を未然に防止するため、渾身の努力をしてきたが、遺憾ながら、厚生労働省の対応は、未だ極めて不十分であるといわざるを得ない。

そもそも、厚生労働省はサリドマイドの個人輸入量に関する統計データすら、いしずえの要望がない限り開示しようとはせず、またそれらのデータを一般に公表してこなかった。

これまでマスメディアで報道されたサリドマイドの個人輸入量に関する統計データは、いしずえが厚生労働省に要望書を提出する度に要請し厚生労働省から開示されたものを、いしずえが記者会見等でマスメディアに公表したものである。本来、サリドマイドの個人輸入量の実態については、いしずえからの要

請の有無にかかわらず、厚生労働省自身が公表し、その対策を国民に示すべきである。

厚生労働省は、個人輸入によるサリドマイドの安全管理についても、公衆衛生上の重要性に照らし、被害の万全な防止策を講じる責務を有するのであって、いしずえが要望しない限り積極的な対策を講じようとする同省の姿勢は甚だ怠慢としか言いようがない。

サリドマイドの個人輸入は医師に限定され、医師が薬監証明を取得した場合に限り認められるにもかかわらず、薬監証明を取得せずにサリドマイドの個人輸入を違法に仲介する悪質な輸入代行業者が存在する。いしずえは、インターネットの検索等により、そのような違法な個人輸入を行っていると思われる輸入代行業者のリストを作成し、それを厚生労働省に提出し取締りを求めてきた。厚生労働省は輸入代行業者に対し指導はしたものの、一部の輸入代行業者は一時的にホームページを削除または改良した後、再び違法な個人輸入代行のサイトを掲載することを繰り返している。厚生労働省は、このような輸入代行業者に対しては刑事告発等の法的措置を執り、徹底した取締りを行うべきである。

このような状況がある一方で、2006年8月8日、サリドマイド剤の製造販売承認の申請が藤本製薬株式会社（以下、「藤本製薬」という）から厚生労働省に提出された。いしずえは、藤本製薬に対し、米国のリスク管理プログラムであるS.T.E.P.S.（System for Thalidomide Education and Prescribing Safety）を参考に、サリドマイドの厳格な安全管理システムを構築するよう要望し、サリドマイドの危険性に関する教育や安全管理のあり方に関する具体的な提案などをしてきた。しかし、藤本製薬が非公式に提示したリスク管理プログラムは、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。そこで、いしずえは、厚生労働省に対し、第6回の要望書として、「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）」（2006年12月20日付）（別添1）を提出した。この「要望と照会」において、いしずえは、厚生労働省が、自ら厳格な安全基準（「リスク管理体制」構築の基準）を設定することを求めたが、厚生労働省の回答は、S.T.E.P.S.が海外の多くで標準的に採用されていることを認めたものの、厳格な安全基準の設置については何ら言及せず、製薬会社に対し必要な指導をするというきわめて消極的な対応に止まるものであった。

最も問題なのは、厚生労働省が、サリドマイドの製造販売承認申請の審査をする際に、いかなる基準によって、その安全性を審査しているのかが不明であることである。サリドマイドは薬害の原因物質であり、過去に承認が取り消された薬である以上、今般の製造販売承認の申請を審査し製造販売を許可することの可否を判断するための明確な基準が事前に設定されていなければならないはずである。安全性の確保に関する判断基準がないまま漫然と審査を行うのは

国の責任の放棄であって、今後もこれまでと同様に明確な判断基準を設けないまま審査を行うとするならば、新たなサリドマイドの被害の発生を防止すべき国の姿勢と審査能力を疑うものである^{注)}。厚生労働省は、速やかに厳格な安全管理の基準を設定しなければならない。

注) 第6回要望書(別添1)で紹介したように、米国では、2005年に食品医薬品局(FDA)が、リスク最小化行動計画(RiskMAP)の作成と使用に関する企業へのガイダンス(Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Action Plans)を公表している。その後、2007年9月に成立(2008年3月に発効)したFDA修正法(the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007)(FDAAMA)により、RiskMAPのガイダンスの内容をベースに、FDAが必要と認めた新薬についてはリスク評価とリスク軽減の方策(risk evaluation and mitigation strategy)(REMS)をFDAに提出し実行することが製薬企業に義務付けられた。欧州連合(EU)においても、欧州医薬品庁(EMA)が、ヒトに用いる医薬品等のリスク管理システムに関するガイドライン(Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use)を2005年に公表している。これに対し、わが国では、このようなガイドラインが全く示されておらず、医薬品のリスク管理に関する日本の厚生行政の取り組みは相当に立ち遅れている。

3. 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。

このためには、先天的な異常をもって生まれた子供の障害がサリドマイドによるもの(サリドマイド胎芽病)か否かを的確に鑑別診断できる医師の存在が不可欠である。しかし、サリドマイド事件の発生から既に40数年が経過しており、現在、そのような医師はいしずえの顧問医師等を除けばほとんどいないと言っても過言ではない。

厚生労働省は、万が一、新たなサリドマイド被害児が発生した場合においては、サリドマイドの製造販売企業とともに何らかの形でその責任を負うべき立場にあることを認識すべきであり、その場合にはサリドマイド胎芽病の鑑別診断を的確に行ったうえで適切な補償をするべきである。

いしずえは、公的な先天異常モニタリング制度とサリドマイド胎芽病の鑑別診断を可能とするような体制(例えば、厚生労働科学研究費を用いてサリドマ

イド胎芽病の鑑別診断の基準・方法等を整理することや、サリドマイド胎芽病を含む先天異常の鑑別診断の専門家からなる委員会を学会等のなかに組織するなどが考えられる)が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。

4. 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。

5. レナリドマイドによる胎児の健康被害の防止

レナリドマイドはサリドマイドと化学構造が類似した薬で、米国の Celgene 社によって催奇形性がないことを期待して開発された。しかし、2008年4月に Celgene 社の日本法人であるセルジーン株式会社(以下「セルジーン社」という)からいしずえに対して行われた説明によれば、サル(カニクイザル)の実験で、妊娠初期にレナリドマイドを投与された雌ザルの胎児に奇形が発現したとのことである。セルジーン社によれば、この実験データは暫定的な中間データであり、実験は継続中とのことであるが、サルの実験で奇形が発現した以上、レナリドマイドはヒトに対して催奇形性があることが強く疑われる。レナリドマイドは米国とEU諸国では多発性骨髄腫などを適応として承認されているが、日本では承認されておらず、セルジーン社によって治験が行われている一方で、個人輸入によりレナリドマイドが使用されている実態がある。

厚生労働省は、サルの実験の暫定中間データにもとづき、2008年4月10日付で医薬食品局安全対策課長と監視指導・麻薬対策課長による通知「医師等のレナリドマイド個人輸入の取扱いについて（依頼）」を発出した。いしずえは、薬害防止の観点から、これらの事実をレナリドマイドを使用する医師と患者はもとより広く一般に知らせる必要があると考え、厚生労働省の通知とともにこの事実をいしずえのホームページ（<http://www008.upp.so-net.ne.jp/ishizue/frame.html>）に掲載した。これに対して、医薬品の安全性を確保する責務を有する厚生労働省は、この事実を広く国民に周知するための措置を何一つ行っていないのである。

レナリドマイドは、サリドマイドと同様に胎児に重大な危険を及ぼす可能性があり、医師の判断により治療上やむを得ない場合にのみ使用するとともに、この薬を個人輸入する場合には、厚生労働省の通知にもとづき、医師が薬監証明を取得した上で行うことが必要である。しかし、レナリドマイドについても聞くところによると、悪質な輸入代行業者による違法な個人輸入の実態があるという。厚生労働省は、レナリドマイドの個人輸入とその使用についても、サリドマイド使用登録システム（SMUD）と同様のシステムを構築し、その一元的管理を行うべきである。また、レナリドマイドの違法な個人輸入を仲介している業者に対しては刑事告発等の強制的な措置を発動すべきである。

現在、セルジーン社によってレナリドマイドの治験が行われているが、いずれ、この薬の製造販売承認申請が出されるものと思われる。厚生労働省は、レナリドマイドの申請を受け付けるにあたっては、レナリドマイドのリスク管理プログラムに関する資料を添付させることはもちろん、リスク管理プログラムに関する資料に含まれるべき具体的な項目をあらかじめ提示すべきであり、それらの項目に関する資料が欠けている場合には、申請を受理すべきではない。また、レナリドマイドの承認審査にあたっては、サリドマイドと同様に、胎児の健康被害発生を確実に防止することが可能な、レナリドマイドの製造・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）を設置し、国民に公表したうえで審査を行うべきである。

以上