

サリドマイドを 厳重な管理を条件に承認

サリドマイドは、1950年代後半にドイツの製薬会社が開発した医薬品で、催眠・鎮静などの目的で処方され、米国のぞく世界中で幅広く販売された。しかしながら、妊娠中に服用した場合、胎児への重大な障害や死産を引き起こすことが明らかになり、販売の中止と回収が行われた。サリドマイド事件として知られており、被害者は世界中で数千名といわれている。わが国でも300人以上の被害者が出て、1962年には販売が中止となった。

サリドマイド事件は、わが国の薬事制度の根幹を揺るがした大きな薬害事件であり、現在の薬事制度導入のきっかけともなった事件である(第78回、47巻6号(2016)参照)。

■ 多発性骨肉腫の適応で個人輸入が始まる

このような大きな薬害事件を引き起こしたサリドマイドであるが、その後の研究により、1999年には多発性骨肉腫に対する有効性が明らかになり、厳格な安全管理の元で米国やオーストラリア、ニュージーランド、EU(現EC)などで承認された。

わが国においては、このような海外における動きを受けて、2000年頃からサリドマイドが個人輸入の形で輸入され始め、その輸入量は増加しつつあった。サリドマイドのような医薬品が個人輸入され、使用されることは安全管理上の問題も大きく、また、未承認薬の使用には医療保険が適用されないため、薬剤費を含め医療費が全額患者負担となり、わが国での早期導入が求められていた。

一方で、サリドマイド事件の被害者などからは、多発性骨肉腫治療薬としての必要性への理解は得られるものの、同様の被害がまた発生するのではないかと強い懸念が度々示された。しかし、当該製剤をわが国に導入しようと

する企業がなかなか現れずに、厚生労働省が個別製薬企業に開発と承認申請を依頼するという、異例の形でわが国への導入の経緯をたどった。

■ 使用ガイドライン作成で承認への道筋を

2004年、厚生労働省が日本臨床血液学会に委託して「多発性骨肉腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」を作成して公表し、未承認薬としての個人輸入ではあるが、使用施設の限定や使用医師の限定、医療機関や患者における管理の徹底などを求めている。

厚生労働省の要請を受けた製薬企業は国内で治験を行い、2006年8月に承認申請し、優先審査となり、2008年10月に承認された。有効性については欧米で既に承認されていることから、一番の関心事は安全性をいかに担保するかであった。当該製薬企業では、安全管理を徹底するための基準案を米国で実施されているものを参考にしながら、医療関係者、患者団体、薬害被害者団体の関係者などの意見を聞いて作成し、それに従うことを条件として承認された。

承認に際しては、3つの承認条件が付されている。

①本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「サリドマイド製剤安全管理手順(管理手順)」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。

②本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳

格かつ適正な措置を講じること。

③国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施し、定期的に、その結果を公表すること。また、製造販売後の一定期間経過後に、それまでに得られた情報や医学・生物統計学の専門家の意見を踏まえ、適切な臨床試験を実施するなど、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること、である。

■ 流通を含め、医療者から患者と家族までを一元管理

管理手順は、関連組織、情報提供及び教育、登録、中央一元管理、薬剤管理及び妊娠回避の徹底、評価及び改善などについて細かく規定している。

まず、情報提供及び教育については、その対象として、処方医師、医療機関において当該薬剤を管理する責任を担う薬剤師、患者とパートナー（配偶者を含む患者と性交渉の可能性のある者）、当該薬剤の流通に関わる卸売一般販売業者（特約店）で管理上の責任を担う薬剤師、産科婦人科医師、当該管理手順に関わる看護師・薬剤師などとして、MRなどが登録申請前に情報提供を行い、患者や薬剤管理者へは処方医師が教育を行うなどとして、提供や教育すべき情報について細かく規定している。

登録は、サリドマイド製剤の厳重な管理と適正な使用の推進のため、管理手順を理解し、同意した処方医師、責任薬剤師、患者などを登録して企業が一元管理するとしている。とくに処方医師に関しては、日本血液学会研修施設の医師について、同学会の認定血液専門医または、専門医に指導を受けている医師に限定し、それ以外の施設の医師については、管理手順に基づき設けられる委員会が一定条件を満たすことを評価・確認した医師に限定するとしている。

中央一元管理に関しては、サリドマイド製剤の厳格な管

理と適正な使用を推進するため、関係情報、流通を当該企業が一元管理するとしている。そのため、流通などの各段階での確認手続きを細かく定めている。とくに特約店に関しては、譲受・譲渡及び保管などについて厳重な薬剤管理を求めることから、麻薬卸売業の免許を有する卸売一般販売業者に限るとしている。

薬剤管理及び妊娠回避の徹底に関しては、保管場所や数量管理、薬剤の返却・廃棄などについて、医療機関、患者、特約店などの各段階について細かく規定している。また、避妊回避の徹底については、女性患者とその男性パートナー、男性患者について避妊の方法や期間を詳しく定めている。

■ 危機意識の風化を食い止める適正使用への努力

サリドマイドという過去に大きな禍を引き起こした医薬品の再登場ということで、賛否両論があり、わが国への導入が必ずしも円滑には進まなかった。しかしながら、医薬品は適正に使用することが大前提であり、そのための管理条件を定めて承認にこぎつけた方向性は高く評価すべきものである。

過去においては、チガソンのように、サリドマイドと同様に催奇形性を有する医薬品が承認され、麻薬並の管理下で安全に使用されている。一方、大きな薬害事件を起したソリブジンは、一部の抗がん剤との併用さえ避ければ、抗ウイルス剤としては優れた医薬品であり、行政処分においても、承認の取り消しではなく、厳重な管理下での使用を担保できるような承認の一部変更命令が行われた。しかし、承認整理され、医療の場から消えてしまった医薬品もある。

サリドマイドを厳重な管理下で使用可能とした措置は、医薬品のリスクを最小化することによりベネフィットを最大化するという重要な試みであり、安全性管理に緩みが生じないように、危機意識を風化させない努力が求められる。

（土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）

※筆者の土井脩は2019年12月29日に他界しました。この原稿は生前に書き置いたものです。本シリーズは、残されている原稿を継続して掲載いたします。