

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）を发出して、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。

①「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）

②同要望書第2回（2002年12月20日付）

③同要望書第3回（2004年12月10日付）

④同要望書第4回（2005年3月30日付）

⑤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し、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しない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)(FDAAA)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（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

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^{#1}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.[®] (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) ^{文献1)}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.[®]のそれと比較した結果、S.T.E.P.S.[®]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り願える」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発表し、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. ⑩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^{文献 1)}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^{文献 2)}。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>]

2007年11月30日

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

厚生労働大臣 舛添要一 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

サリドマイド福祉センター財団法人いしずえ（以下「いしずえ」という）は、サリドマイドが厳然としてヒトに重篤な催奇形性を有する化学薬品であること、及び個人輸入等により国内で大量に使用されていること、しかるに日本では、薬事法等に基づく安全管理を免れ、法令によらず、日本臨床血液学会のガイドラインのみに基づく関係者の取り扱いに委ねられていること、以上の実態にかんがみ、かねてから副作用被害の再発の危険について警鐘を鳴らしてきた。

しかるに今般、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剤の製造販売承認申請がなされたが、先天異常の発生防止等に対する同社の姿勢は極めて微温的であり、同社によってこのまま製造販売がなされるときは、サリドマイドによる悲惨な被害が再び生じる可能性が極めて高いことを強く憂慮している。

周知のとおり、1960年代のサリドマイドによる薬禍が収束を見た後、新たな薬効を期待して、あえてサリドマイドが使用された結果、外国において再びサリドマイドの催奇形性の副作用被害者が生じた例が散見される。のみならず、日本においても、サリドマイドによる薬害と同様の失策に基づく、薬害の例が後を絶たないことは寒心に堪えない。

そこで、いしずえは、国に対し、数次にわたり要望書を提出し、サリドマイドの厳格な安全管理を要請してきた。しかるに、国は医薬品の安全を確保すべき責務を負うのに、現時点においても、サリドマイドについて主体的に厳格な安全管理基準を設置しないまま、承認審査を行っているのである。

国はサリドマイド裁判の和解において、原告団に対し、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確認し、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」と確約したが、サリドマイドが再び使用されている実態に対し、厳格な安全管理体制を構築せず、かつ漫然と製造許可承認を行なうことがあれば、上記確約を誠実に守っていないとの謗りを免れない。

そこで、いしずえは、国に対し、次の要望事項を速やかに実施し、サリドマイド剤の製造販売承認の条件及びサリドマイドの安全管理システムについて、厳格な対応を行うことを強く求める。

要望事項

1 厚生労働省は、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）」における要望事項（別紙参照。以下、「要望と照会」という）中の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、国の責任において、速やかに設置すること。

2 藤本製薬が検討している安全管理プログラムが、前項の基準と同等のものとなるよう指導し、これが満たされない場合には、製造販売承認をしないこと。

特に、避妊の実施と薬剤の家庭での管理の状況を、藤本製薬の責任において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」として、患者から直接アクセスすることのできる方策（たとえば電話など）を備えることを必須の要件とすること。

3 国の業務として、第三者評価機関に対し、サリドマイドのリスク管理評価を委託し、その運営費用の一部を負担すること。このリスク管理評価は、個人輸入されたサリドマイドであるか国内で製造承認されたサリドマイドであるかを問わず、すべてのサリドマイドを含むものとする。

4 前項の第三者評価機関は、次の条件を備えること。

①大学、研究機関又は公益法人など公的な性質の機関であること。

②製薬会社及び医療機関等から独立した立場で評価を行うこと。

③調査権限を充実させること。特に、製薬会社が保有する医師、薬剤師、患者の情報と同一の情報を保有し、これを利用して調査ができるようにすること。そのため、製薬会社が、患者等の同意を事前を取得し、第三者評価機関に対し、これらの情報を提供することができるようにすること。

④安全管理プログラムの評価においては、プログラムの遵守に関する問題

点等を患者から直接聞き取ることがとくに重要であることから、第三者機関による調査方法として、電話等による患者からの聞き取り調査を必ず含めること。

⑤製薬会社及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。

⑥今後、サリドマイドに類似した薬剤（たとえばレナリドマイドなど）が承認された場合には、その薬剤の安全管理プログラムについても同様に評価を行うこと。

5 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。

要望の理由

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、ほかにくつ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発表し、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、レント警告を知らながら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、いしず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 いしずえの要望書の提出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、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。

- ①「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）
- ②同要望書第2回（2002年12月20日付）
- ③同要望書第3回（2004年12月10日付）
- ④同要望書第4回（2005年3月30日付）
- ⑤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存在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た。

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、担当医師の患者のサリドマイドの服用記録、残薬の回収などが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、個人輸入のサリドマイドを使用する全患者の登録を目指し、厚生労働省研究班（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）が考案されるに至った。しかし、このSMUDのシステムは、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という短所が存在し、いしずえの求める厳格な安全管理は、いまだに徹底される状況にはない。

そして、藤本製薬が、2006年8月8日、厚生労働省に対し、サリドマイド剤の製造販売承認を申請したため、いしずえは、藤本製薬に対し、S.T.E.P.S.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、安全管理の具体的な提案などをしてきた。しかし、藤本製薬が検討するリスク管理プログラムは、その説明によれば、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）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。いしずえの懸念のとおり、藤本製薬が検討しているプログラムでは、新たな被害が確実に防止できるとは言い難い。

3 厚生労働省の責任

前記のとおり、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剤であるとともに、和解確認書で、国は、「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」という約束をしたのであるから、この約束を誠実に守る義務がある以上、国の責任において、サリドマイド被害が再び発生しないように取り組み、サリドマイドの厳格な安全管理基準を自ら設定する義務がある。しかし、厚生労働省は、米国 FDA の担当官から、S.T.E.P.S. についての聞き取りをしたとするものの、いまだに自ら安全管理基準を設定しておらず、藤本製薬の検討するプログラムを受動的に評価するに止まっている。

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。サリドマイドが、被害により承認を取り消された薬剤である以上、今般の製造販売承認申請にあたっては、申請を審査及び製造販売を許可するについて、明確な安全性の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、新たなサリドマイドの被害の発生を防止は不可能である。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。

4 リスク管理プログラム

厚生労働省が設定する厳格な安全管理の基準は、いしずえの「要望と照会」が指摘したリスク管理プログラムと同等のものでなければならない。

このリスク管理プログラムは、米国の S.T.E.P.S. と同等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ものでなければならない。特に、現在、藤本製薬が検討中のプログラムの内容に照らし、以下の事項が特に留意されなければならない。

(1) 中央センター

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、調剤をする薬剤師、及び使用する患者を一元的に管理し、処方、調剤及び使用の適切性を評価することができるものである必要がある。特に、患者が、避妊と妊娠の可能性について直接センターに報告することが重要である。その具体的な方法は、S.T.E.P.S. における電話による音声自動応答システム（IVR システム）が確実である。これは、患者の報告に問題がある場合に、センターのオペレーターが直接電話口に出て確認をすることができるものである。

(2) 第三者機関への評価の委託

また、第三者機関によるリスク管理プログラムの評価も重要である。S.T.E.P.S. も、第三者機関による評価により、改善がなされてきている事実からも、第三者機関は、リスク管理プログラムの中で、特に重要な役割を有しているといえる。この第三者機関は、S.T.E.P.S. 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、最初の数年間、電話による患者調査を行っていたことから、製薬会社から独立した機関で、公的な性質の機関であることが望ましい。

製薬会社が第三者機関に委託するのでは、その地位の独立性は担保できず、適正な評価は期待できないので、国の責任において、国の業務として、第三者機関への評価の委託を行うべきである。その際、第三者機関としては、大学、研究機関、公益法人などの公的な機関を選択すべきである。

さらに、第三者機関の調査権限であるが、第三者機関が自ら医師、薬剤師、患者に対し、質問し、調査をすることのできる権限がなければ、十全で適正な評価はできないため、その前提として、第三者機関に、製薬会社が取得し保有する医師、薬剤師、患者の情報（個人情報を含む）と同一の情報を保有する権限を持たせることが必要である。そのためには、製薬会社が、リスク管理プログラムの内容として、事前に、医師、薬剤師、患者から、個人情報を第三者評価機関に対し提供することの同意を得ておく制度を構築しておかねばならない。

そして、第三者機関の評価の対象であるが、製造販売承認されたサリドマイドのリスク管理プログラムの評価に止まらず、個人輸入されたサリドマイドの使用実態を把握し、その安全管理についても評価すべきである。前記のとおり、個人輸入については、未承認薬として、その管理がガイドラインに委ねられているが、この遵守が十分なされていない実態がある以上、安全管理についての適正な評価をしない限り、サリドマイドの被害発生を防止することはできない。もっとも、リスク管理は一元的に行うことで、その実効性が発揮されるのであり、厚生労働省が、サリドマイドの製造販売承認をした場合には、サリドマイドの個人輸入を禁止し、すべてのサリドマイドを厳格なリスク管理プログラムの下で一元的に管理することが望ましい。

第三者機関の運営であるが、サリドマイドの被害を二度と発生させないようにするため、運営委員会を充実させるべきであり、その構成メンバーは、製薬会社及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とすべきである。

近時、サリドマイドと類似した化学構造及び効能を有するレナリドマイドという薬剤についても、国内で治験が実施されているが、将来、レナリドマイドの承認申請がなされた場合においても、この第三者機関がリスク管理プログラムの評価を行うことを前提に審査を行うことが望ましい。

5 T. E. R. M. S. の問題点

藤本製薬が検討しているプログラムは、T. E. R. M. S. というものであるが、藤

本製薬の非公式の説明によれば、主に、次のような問題点があると考えられる（問題点は、以下のものに限定されるわけではない）。

- ① 藤本製薬には、患者及び家族が自らの責任において胎児がこの薬にさらされることのないよう適切な安全管理（性行為を避けるか避妊を徹底する、男性患者の場合は必ずコンドームを使用する、および自宅での適切な薬剤管理）を行っているかを、主治医とは独立にモニターする責任を有するが、これまでに同社から受けた説明からは、同社がこの責任を十分認識して安全管理システムを構築しようとするのか甚だ疑問である。いしずえは、藤本製薬自らの責任において実施する中央センターによるモニタリングにおいて、患者自身が認識した問題点などを受診日とは異なるタイミングで医師を介在しない形で積極的に把握することにより、患者の安全管理のあり方に問題がある場合には、それを速やかに可能な限り漏れなく発見し、遅滞なく適切な介入を実施できるようにするとともに、モニタリング・システムや教育の問題点を把握し必要な改善を行うことが重要であると考ええる。しかし、これまで同社から説明を受けた T. E. R. M. S. 案では、医師・薬剤師が患者から聞き取るのとほとんど同じ質問項目に患者が受診日当日にチェックを入れるだけに止まっており、患者が家庭での避妊や薬の管理に関して感じる疑問や問題などがあっても、それを十分把握できるとは言い難い。
- ② 藤本製薬の内部に設置される中央センターの人員・業務内容が不明であり、中央センターが、T. E. R. M. S. の中でどのような機能を発揮し、サリドマイド被害の発生を防止するのかが明らかとなっていない。S. T. E. P. S. に見るとおり、患者が自動応答の電話ないしはオペレーターの質問に対し直接回答するなど患者にとっての負荷や価値観を尊重した方法でモニターすることにより、患者においてサリドマイドを使用する危険性の十分な認識がなされるという効果があることに十分留意すべきである。さらに、中央のセンターが可能な限り、「患者からの相談や問い合わせに直接親身に応じる」ことができる体制を組むことも必要であると考ええる。
- ③ 医療機関（医師・薬剤師）から中央センターへの処方毎の報告が、日常診療の環境下で医療機関及び医師・薬剤師に大きな負荷をかけることなく実施可能であるのか疑問である。藤本製薬から説明を受けた T. E. R. M. S. 案では、T. E. R. M. S. の条件を満たすことのできる医療機関は相当程度限定されることが予想される。このように医療従事者にとって負荷が大きいシステムは、システムからの逸脱を生みやすく、T. E. R. M. S. が遵守されない危険性が大きくなるとともに、「患者がこの薬を利用することを不必要に妨げる」可能性が懸念される。厳格なシステムであることは望ましいが、システムからの逸脱が生じる可能性につながる不必要な負荷を与えないことも重要である。

④ T. E. R. M. S. を導入してサリドマイドを販売した結果、いしずえが先の「要望と照会」で求めた「サリドマイドの使用に伴う胎児の健康被害を1例も発生させないこと」という目標（ゴール）が達成されたのか、およびT. E. R. M. S. 自身の実効性について、T. E. R. M. S. 本体の中でどのように評価するのか、その具体的方法が示されていない。厚生労働省は、藤本製薬に対し、少なくとも次の点について明確にさせるべきである。

ア) 藤本製薬が「T. E. R. M. S. 導入の結果と実効性について、どのような評価項目を用いて、いつどのような調査を行い、結果と改善策をいつまでに第三者機関および厚生労働省に報告するのか」について、十分明確にさせるべきである。

イ) 上記ア) については、藤本製薬に対し、少なくとも次の点を明記した評価計画書を厚生労働省に提出させ、その評価計画書についても承認審査の対象とすべきである。

[A] T. E. R. M. S. の実施状況に関する調査

【A-1】項目

- ・ T. E. R. M. S. によるモニタリングの対象患者のまとめ（人数、病名、入院・通院の期間、薬剤の使用量と使用期間など）
- ・ T. E. R. M. S. によるモニタリングの件数
- ・ 医療機関がそのために要した人員と時間
- ・ 患者からの報告件数と内容（リスク別に異なる報告を求めるのならそのリスク別の報告件数と内容）

【A-2】調査の実施時期と頻度

[B] 実施した調査結果に関する解析の計画

【B-1】項目

- ・ 医師・薬剤師など医療機関から得た結果のまとめ
- ・ 患者から得た結果のまとめ
- ・ 問題のあるケースの内訳と件数
- ・ 問題のあるケースへの対応状況（問題を認識してからどのくらいの時間内にどのような対応をとったか）。

【B-2】解析実施時期

[C] モニタリングの受容の程度に関する調査（モニタリングのために発生する医療機関・患者の負荷に関する受けとめとモニタリングの有用性に関する認識など）

【C-1】方法（質問票、電話など）

【3-2】時期

【3-3】内容

※受容に関する調査については、第三者機関に依頼することも考えられる。

- ⑤ 事前評価について：厚生労働省は、承認前に「安全性確認試験」などの形で治験の枠組みにおいて T. E. R. M. S. を実際に少数の医療機関で稼働させ、その実効性に関する事前評価を藤本製薬に実施させるべきであり、その結果について上記評価項目に準じた形で評価させ、厚生労働省に提出させるべきである。
- ⑥ 第三者評価機関の設置主体・人員・業務の詳細が不明である。藤本製薬の説明によれば、第三者評価機関は、藤本製薬が委任した機関を想定しているとされるが、医薬品の被害が国民の生命・身体の安全に直接関わり、重大な結果をもたらす可能性があることに鑑みれば、製薬会社が委任し、委任の報酬も製薬会社から交付される状況において、第三者評価機関が、製薬会社に不利益な事項について厳格な評価を行い、有効に機能するとは思われない。
- ⑦ 第三者評価機関による評価の方法は、藤本製薬の説明によれば、患者から郵便で送られてきたアンケートを集計、検討するという極めて受動的な方法を予定しているという。しかし、このような調査では、T. E. R. M. S. の遵守に関する問題点を把握するには不十分であり、T. E. R. M. S. が被害防止に対して十分に機能しているかを評価し、必要な改善を行うことが出来ない。したがって、第三者評価機関が医師、薬剤師、患者に直接質問をすることができるよう調査権限を充実させるべきである。そのためには、第三者機関が、藤本製薬が取得し保有する医師、薬剤師、患者の情報（個人情報を含む）と同一の情報を保有することが必要不可欠である。そして、藤本製薬が、あらかじめ、医師、薬剤師、患者から、個人情報の第三者提供について同意を得て、サリドマイドの販売を行うことを、T. E. R. M. S. のシステムに組み込む必要がある。

以上

2002年(平成14年)10月17日

厚生労働大臣 坂口 力 殿
厚生労働省医薬局長 小島 比登志 殿

サリドマイドに関する 緊急要望書

薬害オンブズパーソン会議
代表 鈴木 利 廣

〒160-0004 東京都新宿区四谷 1-2 伊藤ビル 3 階
電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080
<http://www.yakugai.gr.jp>
e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

第1．緊急要望の趣旨

サリドマイドの輸入及び臨床使用について、直ちに以下のような規制を行うべきである。

- (1) 輸入は登録許可制とし、輸入目的を臨床試験ないし臨床研究とすべきである。
- (2) 使用は施設内研究審査委員会の審査に基づき、臨床試験ないし臨床研究計画書に従って行うべきである。
- (3) 使用者には上記の計画書を貴省に提出させるとともに、貴省としての有効性・安全性確認のための基本方針を定めるべきである。

第 2 . 緊急要望の理由

1 . はじめに

報道によれば、日本において薬事法上の承認のないサリドマイドが、数年前から大量輸入（平成 13 年度は、英国、メキシコ、ブラジル、米国、ドイツ、アルゼンチンからの輸入量が約 15 万錠に及ぶという）されて、癌治療薬として使用されている。

本要望書は、サリドマイドのこのような取扱についての問題点を指摘し、速やかなる改善を求めるものである。

2 . サリドマイド

(1) サリドマイド薬害

サリドマイドは、1957 年から数年間西ドイツ、イギリス、日本、スウェーデンなど約 50 カ国で睡眠・鎮静剤として販売され、7000 人以上のいわゆるサリドマイド児を生んで、大規模な薬害事件に発展し、日本においても販売中止とされた医薬品であった。

(2) 近年の状況

a 米国及びブラジルではハンセン病治療薬として承認されている。米国では多発性骨髄腫やエイズ等で、EU では多発性骨髄腫やハンセン病で、オーファンドラッグ指定（迅速審査等の扱い）を受けているが、多発性骨髄腫を含めて癌の適応で承認された国は存在しない。

なお、EU 加盟 15 ヶ国で承認申請中である。

b ブラジルでは妊婦が服用して新たなサリドマイド児が生まれている。有害作用は胎児障害だけでなく、服用患者本人への肺血栓塞栓症（突然死の原因になる、いわゆる「エコノミー症候群」）も含めて重大な合併症として「血栓塞栓症」が高頻度で現れることが報告（複数）されている。

c 米国と英国では、様々な癌に対する臨床試験が進行している。

なお、米国ではサリドマイドの臨床試験で出産障害を防止するための患者への情報提供を義務づけたり、ハンセン病治療薬としての販売についても厳しい制限をつけたり、適応外使用を含めて処方前登録を義務づけている。

d 日本では、日本骨髄腫患者の会が窓口となって輸入し、また医療機関が輸入したりして、臨床現場で骨髄腫のみならず、肺癌、胃癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌等様々な癌治療に使われているという。

なお、金沢医科大学では、多発性骨髄腫の治療薬として臨床試験計画書案を策定している。

3 . 日本における輸入・使用の問題点

(1) 輸入の現状について

現在、販売を目的としない輸入に関しては薬事法の規制外とされ、「医薬品等輸入監視について(局長通知)」によって規制(厚生労働省の審査)されているにすぎない。そして、患者への使用を目的とする輸入は、同局長通知によって臨床試験に使用する目的の場合と個人用(原則として輸入者自身の個人的な使用に供することを目的とするものをいう)の場合に限定されている。

しかも、「個人用の場合」の輸入実務(いわゆる薬監証明)においては、「昭和61年6月13日付厚生省薬務局監視指導課より輸入者各位あて“お知らせ”」によって前記通知を超えて、「医師個人用として輸入する場合」にも拡大している。

厚生労働省は本年8月28日医薬局長による「個人輸入代行業の指導・取締りについて」(医薬発第0828014号)において受動的な手続代行行為を輸入販売業にあたらないとした。しかし、患者に処方する目的で医師・医療機関が輸入する場合やその輸入代行は、もはや適法な個人輸入の範囲を超えているといわざるを得ない。

さらに、報道によれば、医師個人の輸入のみならず医療機関の輸入まで認められているという。そして、かかる輸入に輸入代行業者が関与しているであろうことは想像に難くない。輸入販売業の許可を受けていない輸入代行業者の仲介によって、大量の未承認医薬品が医療機関に納入されている。日本における臨床試験も経ず、厚生労働省の承認審査も受けずに、医師の責任のみにおいて多くの患者に投与されているのである。

医薬品の輸入販売は薬事法第22条及び第23条によって許可・承認事項とされている。有効性と安全性を審査して保健衛生の向上(患者の健康・生命の保護)を図るためである(薬事法第1条参照)。

薬事法は、外国において承認済の医薬品ですら、原則として改めて日本における臨床試験及び承認審査を経てはじめて販売(すなわち使用)を許している。

日本における近時のかかる事態は、薬事法の脱法行為ともいえるべき状況にある。厚生労働省は、かかる輸入行為を規制し、有効性と安全性確保のための手続を定める必要がある。

(2) 無承認使用の現状について

日本においては、輸出国における承認対象外の癌治療について臨床使用されている。しかし、各種癌への効果については、米国において現在のところ臨床試験やこれに基づく承認審査において有効性と安全性の確認手続

中であり、いまだ承認済の国はない。

米国ではハンセン病治療薬として承認済であるので、癌治療に使用すれば適応外使用であるが、日本ではまったく承認されていない「薬剤」であるために、適応外使用ですらない。

しかし、このような現状の背景には、日本において様々な薬剤が承認対象とされた効能・効果を超えて安易に適応外使用されていることも関連している。過去の薬害事件においても、適応外使用や適応症の安易な拡大が被害を発生させた例もある。

この点については、旧厚生省の特定疾患調査研究班において、「特定疾患にかかる医薬品の適応外使用に関する調査研究」(野崎貞彦班長)が組織され、“適応外使用指針案”(1997年5月)が示され、特定疾患の研究開発として厳格な管理の下に置くべきとされている。しかるに、その後かかる指針の政策化が行われないうちに今日に至っている。

サリドマイドの無承認使用は適応外使用以上に問題であり、いっそう厳格な管理下におくべきである。

厚生労働省は、今般の薬事法改正に伴い本年7月「医師主導の治験の実施の基準のあり方に関する研究」(主任研究者 上田慶二)を発足させ、薬事法上の論点の検討を行っている。そして、「大規模治験ネットワーク懇談会」の中で、サリドマイドは医師主導治験の対象候補薬として挙げられている。

有効性と安全性の確認手続のないまま、薬事法の脱法的行為により輸入・臨床使用が行われている現状は、患者の生命身体への重大な危険も危惧され放置されてよいはずはない。サリドマイドによる治療に一縷の望みを託す癌患者の自己決定権に配慮すべきではあるが、少なくとも臨床試験ないし臨床研究目的で輸入し、施設内研究審査委員会の審査を経た計画書の下で使用されるべきである。そうすることが、サリドマイドの歴史的経過や繰り返された薬害の教訓に応えることでもある。

4. まとめ

厚生労働省は本年10月1日サリドマイドの個人輸入につき詳しい実態を把握する必要があるとして調査に乗り出す旨発表した。もとより調査は重要だが、調査結果を待っていたのでは取り返しのつかない事態が起こらないとも限らないので、緊急の規制が求められる。

よって前記記載の緊急要望に及んだ次第である。

2004年12月22日

厚生労働大臣 尾辻秀久殿

サリドマイドの輸入・使用実態把握のための 体制整備を求める要望書

薬害オンブズパーソン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4 AMビル4階

TEL 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080

yakugai@t3.rim.or.jp

要望の趣旨

厚生労働省は、以下のことを早急を実施すべきである。

サリドマイドの輸入実態を継続的に把握し、不適切な管理や使用に関連した問題事例が予測された場合に迅速な対応をとるための、投与患者を直ちに特定できる体制（個別症例把握のシステム）を整える。

上記に示した個別症例把握のシステムを通して、使用状況や副作用事例等に関する情報を収集・分析し、その結果を公表する。

要望の理由

1 サリドマイドに関するこれまでの経緯

サリドマイドは、1957年から数年間、西ドイツ、イギリス、日本など約50カ国で催眠鎮静剤として販売されたが、その催奇形性のため、世界で7000人以上のいわゆるサリドマイド児を生むという大規模な薬害被害を発生させ、日本では1962年に販売中止とされた薬剤である。

その後、サリドマイドは、米国及びブラジルでハンセン病治療薬として承認され、近年では、多発性骨髄腫の治療薬として海外で注目を集め、2001年には、日本でも個人輸入の形で輸入され、使用が広がっていることが報道された。

しかし、日本ではサリドマイドは依然として未承認薬であり、多発性骨髄腫に対する有効性を証明するに足る国内臨床試験は存在しない。国際的に見ても、サリドマイ

ドの多発性骨髄腫に対する有効性は未確立である。他方、サリドマイドは、胎児障害というきわめて重篤かつ悲惨な副作用があることはもちろん、服用患者本人に血栓塞栓症が高頻度で表れることが報告されるなど、その安全性についてきわめて重大な懸念が存在する。

2 当会議による緊急要望書提出とその後の状況

そのような状況の下で、当会議は、個人輸入によりサリドマイドの使用が広がることには重大な問題があると考え、2002年10月17日、サリドマイドの輸入を登録許可制とし、輸入目的を臨床試験ないし臨床研究に限定することを柱とする「サリドマイドに関する緊急要望書」を厚生労働大臣に対し提出した。

しかし、厚生労働省は、サリドマイドは未承認薬であるため国による規制の対象とはなり得ないことを理由に、何ら効果的な規制を行っていない。

一方、サリドマイドの使用実態の把握のため行われた、厚生労働科学特別研究事業「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」報告書（主任研究者清水直容、以下「清水班報告」という）によれば、サリドマイドの個人輸入量は、平成13年度の15万6600錠から、平成14年度には約44万錠と大幅に増加しており、また多発性骨髄腫以上に有効性のエビデンスの乏しい各種固形癌等にも広く使用されているなど、サリドマイドの使用はさらに大きく広がりを見せていることが明らかとなった。

このような実態をふまえ、清水班報告は、治験制度の下でサリドマイドが使用されることが望ましいとし、また安全な使用のため関係学会を中心としてサリドマイドの使用に関する標準的なガイドラインが整備されることが望ましい、と提言している。

この清水班報告を受けて、先頃、日本臨床血液学会が作成した「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」が公表されたが、この間、何ら具体的な措置が実行されないまま推移した結果、平成15年度の個人輸入量は約53万錠とさらに増加を続けている。

当会議としては、サリドマイドの有効性及び安全性に関する現在の情報を総合的に評価すれば、「サリドマイドに関する緊急要望書」において要望した規制措置がなお必要であると考え、サリドマイド使用がさらに拡大を続けている状況に鑑み、本要望書においては、最低限必要であり、かつ現行法の枠内で実現可能な規制措置を提言し、その速やかな実現を求めるものである。

3 報告制度の必要性

(1) 使用個別症例把握と副作用情報収集体制の必要性

上記のとおり、当会議の2002年緊急要望書はサリドマイドの輸入目的を臨床試

験ないし臨床研究に限定すべきとし、清水班報告も治験制度の下でサリドマイドが使用されることが望ましいとしており、実際に一部で医師主導による治験が行われている。しかし、最近の個人輸入量の大幅な増加は、そのような治験の枠を大きく超えて、サリドマイドの使用が一般臨床医レベルにまで広く及んでしまっていることを示している。

また、前記の通り、日本臨床血液学会が「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」を作成したが、かかる学会ガイドラインにはもちろん法的拘束力はないし、同学会員以外の医師の間でもサリドマイド使用が広がっている現状を考慮すると、その実効性には限界があると考えられる。

このように、日本では、かつて悲惨な薬害事件の原因となった薬剤が、国内臨床試験による有効性・安全性の再確認も行われず、適正使用・管理のための一般的なルールも定められないまま、医師の判断で自由に輸入され、広く臨床使用されているという状況にある。これは、国際的に見てもきわめて異例である。

そのような状況の下で、現在、厚生労働省が、サリドマイドの国内使用状況に関し継続的に収集しうる情報は、薬監証明を通じて得られる輸入医師名、輸入数量等のごくわずかな情報に限られている。これでは、サリドマイドに関する重大な副作用事例の発生が明らかとなった場合に、迅速かつ適切な対応をとることは不可能である。重大な副作用被害の発生が懸念される以上、少なくとも、被害発生時に速やかに実態を把握し、同種被害の再発防止策を実施しうるだけの態勢を整えておく必要があるのであり、そのためには、最低限、サリドマイドの処方を受けた患者を速やかに特定しうるようにしておく必要がある。また、医師、薬剤師等の医療者に対しては、サリドマイドについても承認薬と同様の副作用報告義務があることを確認・徹底し、被害情報を迅速・確実に把握できるようにすべきである。

(2) 脱法的輸入行為の抑止の必要性

現在、厚生労働省は、医師個人による医薬品の輸入は薬事法第22条1項にいう「業として」の輸入にあたらぬとして、これを認めている。輸入に際し薬監証明の取得手続が必要ではあるものの、医薬品輸入代行業者による薬監証明の代行取得サービスも広く行われており、医師であればサリドマイドをたやすく輸入できるのが実情である。このような輸入の容易さが、藁にもすがりたいという各種難病患者の思いと相まって、有効性の不確かな疾患に対するサリドマイドの濫用と野放図な輸入拡大の背景となっているものと考えられる。

しかし、そもそも、医師が医薬品を輸入して患者に有償で譲渡する行為は、「業として」の輸入に該当する疑いが強い。特に、処方する患者を特定せずにあらかじめサリドマイドを輸入して「在庫」しておき、後に「処方」の名の下にこれを患者

に有償で譲渡することは、実質的には輸入販売と異ならず、明らかに「業として」の輸入に該当するというべきである。

医師による個人輸入を認めるとしても、それは、特定の患者に対し医師がサリドマイド処方の必要があると認め、かつ当該患者が処方に同意しているときに、当該患者に処方する目的をもって輸入する場合に限定するべきである。そして、これを担保するためには、誰に投与する予定であるのかを輸入時点で明らかにさせるとともに、実際に当該患者に投与されたことを事後に確認する必要がある。

4 報告制度設置の提案

以上をふまえて、当会議としてはつぎの報告制度を設けることを提案する。

輸入届出にあたり、処方予定の患者の氏名及び住所を報告すること。

輸入後、実際に処方した患者の氏名及び住所を報告すること。

予定に反してサリドマイドを患者に処方せずに廃棄した場合は、その事実を報告すること。

医師、薬剤師、看護師等の医療者は、サリドマイドに関する副作用情報を知りえた場合には速やかに報告すること。

このような報告制度を設けることは、個別症例の把握により、問題事例が発生した場合の迅速な対応が可能となり、また、副作用症例の早期発見につながる。さらに、あらかじめ患者を特定せずにサリドマイドを輸入しておくという脱法的な輸入行為を抑止し、ひいてはサリドマイドの濫用の抑制にもつながるものと期待できる。

なお、報告制度の実施に当たっては個人情報保護の観点からの手続的配慮が必要ないことは言うまでもない。

5 報告制度の法的根拠

なお、前述の通り、厚生労働省は、未承認薬に対しては国の規制が及ばないことを根拠に、これまでサリドマイドに関する規制措置をとることはできないとしてきた。しかし、以下に述べるとおり、現行薬事法において未承認薬に関連する規制が全く不可能とされているわけではなく、要望の趣旨記載の報告制度の実施は現行法下においても可能である。

(1) 「医薬品」の定義

薬事法第2条第1項は、

日本薬局方に収められている物

人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であつて、器具器械（歯科材料、医療用品及び衛生用品を含む。以下同じ。）

でないもの（医薬部外品を除く。）

人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であつて、器具器械でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）

のいずれかに該当するものを「医薬品」と定義している。すなわち、法は、「医薬品」を国内で承認された医薬品に限定していない。したがって、上記 に該当するサリドマイドは、「医薬品」にあたる。

(2) 医師に対する報告命令

一方、薬事法第69条第3項は、

- ） 厚生労働大臣等は
- ） 「必要があると認めるときは」
- ） 「医薬品」を「業務上取り扱う者」に対して
- ） 厚生労働省令に定めるところにより「必要な報告」をさせることができる

旨定めている。

前記の通りサリドマイドは「医薬品」に該当するから、医師は上記)の「医薬品」を「業務上取り扱う者」に該当する。また、上記)「必要があると認めるとき」とは、広く保健衛生上の必要がある場合と解されており、重大な副作用被害の危険性のあるサリドマイドが広く個人輸入されている現状は、副作用被害の発生・拡大防止という措置をとる保健衛生上の必要がある場合に該当する。したがって、厚生労働省令を整備することにより、薬事法第69条第3項に基づく「必要な報告」として、要望の趣旨記載の事項の報告義務を医師に課すことが可能である。

(3) 医療者に対する副作用情報の報告義務

薬事法77条の4の2第2項は、「薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者」に対して副作用報告を義務づけている。副作用報告の対象を「医薬品又は医療用具」としており、前述のとおり「医薬品」には未承認薬も含まれるから、医師、薬剤師らの医薬関係者には、現行法上も、未承認薬についての副作用報告義務が課せられている。

なお、医薬関係者の副作用報告義務については、「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるとき」に限定されている。しかし、サリドマイドについては、国内で十分な臨床試験が実施されず、したがって安全性の十分な検証が行われないまま広く使用されるに至っているから、「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため」には、あらゆる副作用症例を収集・把握する必要がある。

よって、サリドマイドについては、全ての副作用症例を報告するよう、医師、薬剤師らの医薬関係者に指示徹底すべきである。

6 まとめ

以上のとおり、要望の趣旨記載の制度を確立することは、サリドマイドの輸入・使用実態の把握と問題事例発生時の迅速な対応、副作用情報の発見と被害拡大防止策の早期実施、及び脱法的輸入行為の抑止のために必要であるとともに、法的にも十分実現可能である。

よって、要望の趣旨に記載した制度を確立するための、具体的対策の速やかな実施を求めるものである。

2003年9月25日

厚生労働大臣殿

東京都港区愛宕 1-6-7
愛宕山弁護士ビル 306号
社団法人 自由人権協会
代表理事 更田義彦
同 弘中惇一郎
同 紙谷雅子
同 田中宏

医薬品「サリドマイド」の規制に関する提言

自由人権協会は、かつてサリドマイド薬害事件について弁護団を組成しその裁判を支援した経過から、サリドマイドの危険性を熟知しており、近時、国内においてサリドマイドがなんらの規制を受けることなく使用されている事態を看過することができないので、その危険性にかんがみ、以下のとおり、その規制等について緊急に提言する。

第1 提言事項

1 実態調査

現在の我が国におけるサリドマイド輸入・使用状況等の実態につき、以下の事項を調査・公表すること

(1) 輸入実態

近年における各年度の我が国へのサリドマイド輸入量
日本へサリドマイドを輸出している国及び製薬企業名一覧
海外諸国国内におけるサリドマイドに対する法規制の内容
国内ではサリドマイドが承認されていないにもかかわらず海外に輸出している国があるとすれば、その国名

(2) 輸入代行業者

我が国でサリドマイドを取り扱っている輸入代行業者名一覧
サリドマイド輸入代行業者のサリドマイド取扱実績・輸入代行方法

上記輸入代行業者の輸入代行方法の基準適合性につき国ないし自治体で調査した事実の有無及びその調査結果

(3)我が国におけるサリドマイドの使用実態

各医療機関（国立病院、民間病院及び大学病院を含む）における、未承認薬の扱い方法。特に未承認薬の管理についての各病院内における規則の有無及びその内容

医療機関（国立病院、民間病院及び大学病院を含む）でのサリドマイド使用実態

サリドマイド使用実績がある医療機関については、サリドマイド入手量・入手方法、使用の時期・目的・人数・量、処方を受ける者への副作用等のインフォームドコンセントの有無・内容・方法、サリドマイド剤の管理方法

(4)輸入されたサリドマイド剤の品質

海外から輸入されている全てのサリドマイド剤について、有効成分の純度及び不純物ないし添加物の内容・含有率

2 法的規制

サリドマイドの輸入・販売・使用等につき、現行法上可能な下記の規制を直ちに実施すること

(1)サリドマイド剤を「毒薬」に指定すること

(2)公衆衛生上の危険の発生を防止するに足る措置を命令すること

輸入されたサリドマイド全部について、直ちに米国におけるSTEP Sと同程度の準則を作成し、それに準拠した規制をするなど、公衆衛生上の危険の発生を防止するに足る措置（70条）を命令すること

(3)広告・宣伝に関する規制

サリドマイド剤を販売する目的での宣伝広告は勿論、形式上ホームページ等で所属 医師がサリドマイド使用を公開しているとの体裁をとっている場合でも、それが実質上サリドマイド剤の宣伝広告に該当する場合は、薬事法68条、85条に基づいて規制すること

3 その他

(1)広く社会一般に対して、サリドマイドの危険性に関する教育・啓蒙活動を行うこと

(2)医学教育等の中に、サリドマイド胎芽病を含む先天異常教育を位置付けること

(3)新たなサリドマイド被害を一件たりとも出さないとの観点から、被害防止

策及びその履行を継続的に検討するための、厚生労働省・医師・薬剤師・法律家・サリドマイド被害者・患者会等により構成される、監視機能を有する研究班を設置すること

第2 提言の理由

サリドマイドは、1950年代後半ないし60年代初頭にかけて日本でも販売・使用され、その結果、催奇形性等により多くの重大な被害を生んだ。すなわち、妊娠初期にサリドマイドを服用した場合、胎児は毛細血管などの組織の成長が妨げられ、両側性に上肢、前腕が短縮し、あるいは拇指側から手指が欠損または変形するなどの奇形を生じ、或いは聴覚欠損、顔面神経麻痺などの障害、心臓疾患、消化器系の様々な部位での閉塞・狭窄、ヘルニア、胆嚢や虫垂等の欠損等、多岐に渡る内臓障害が発生した。服用した本人にも手足の感覚がなくなる末梢神経炎が起きるなどした。

かかる重大な被害が生じたため、サリドマイドは販売が停止された。

ところで近年、サリドマイドに多発性骨髄腫等に対する一定の治療効果があるとの報告があり、そのため、日本では製造承認されていないにもかかわらず、個人輸入という形で大量のサリドマイドが輸入されている。

過去のサリドマイド事件の経緯に照らし、新たなサリドマイド被害を一件たりとも出さないとの観点から、国には、現行法上可能な被害防止策を直ちに講ずる必要と義務がある。そこで、本提言を行う次第である。

1 実態調査について

上記の通り、現在、個人輸入という形で大量のサリドマイドが輸入されているが、その実態については正確な情報がない。被害防止策を講ずる前提として、まず何よりも現在の我が国におけるサリドマイドの輸入・販売・使用等に関する実態の正確な把握が必要不可欠である。そこで、国において早急に(1)ないし(4)の事項について調査・公表することを提言する。

(1)について

サリドマイド等薬品の輸入に関して、現行制度下では、輸入貨物が薬事法に違反しないことを証明するための薬監証明が必要である。薬監証明の存在により、サリドマイド輸入実態の調査は容易である。

財団法人いしずえが厚生労働省に対して2002年12月20日付で提出した「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2回)」に対する厚生労働省の回答によれば、我が国へのサリドマイドの輸入量に関し、平成13年度分については国会議員からの問い合わせがあったので回答できるがその他は不明である、そもそも薬ごとに分類して集計していない、とのことであった。しかし上記の通り、薬監証明の存在により、サリドマイド輸入実態の調査は容易なのであるから、現在サリドマイドだけを集計していないのであれば、直ちに集計を実行されたい。

(2)について

財団法人いしずえが厚生労働省に対して2002年9月25日付で提出した「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」に対する厚生労働省の回答によれば、サリドマイドの輸入代行を行っている業者のリスト作成、取扱実績、輸入代行方法の調査に関しては、薬監証明には輸入代行業者の名前を記入する欄がない、とのことであった。

しかし、薬監証明に輸入代行業者の名前を記入する欄がないのであれば、早急に薬監証明書に輸入代行業者名の記載欄を設けるように改訂すべきである。上記の通り、薬監証明は、輸入貨物が薬事法に違反しないことを証明するためのものであって、輸入代行業者についても当然にこの趣旨が該当するのだから、そのような書式の改訂には何の問題もない。

(3)について

財団法人いしずえが厚生労働省に対して2002年9月25日付で提出した「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」に対する厚生労働省の回答によれば、医療機関におけるサリドマイドの使用実態に関しては、医師の個人輸入の場合、報告義務がなく調査が困難、とのことであった。

しかし、医師が個人輸入した場合、薬監証明には、個人輸入した医師の氏名が記載されている。従って国立病院のみならず、民間病院ないし大学病院でサリドマイドが使用された場合も、その実態の調査は容易である。この調査も直ちに実行可能であり、早急に実施されたい。

(4)について

現在、厚生労働省は、個人輸入の場合、医師の自己責任であるとの立場をとっているようであるが、厚生労働省自身が輸入されたサリドマイド剤の品質を

調査することは、何ら問題はない。

薬事法70条は、一定の医薬品につき、医薬品等を業務上取り扱う者に対して、廃棄・回収その他公衆衛生上の危険の発生を防止するに足る措置を採るべきことを命ずることが出来る、としている。

この場合、医薬品等を「業務上取り扱う者」の中には、個人輸入した医師も含まれる。即ち「業務上取り扱う者」とは、広くその者の社会生活上の地位に基づいて継続して医薬品を取り扱う者を言い、その業務が営利を目的とするか否か、その業務がその者にとって主たる業務であるか否かを問わない。又、それを取り扱う目的が販売・授与のためか、或いは直接使用するためかも問わない。従って、「業務上取り扱う者」には、輸入販売業者だけではなく、病院等に勤務する医師等も含まれると解すべきである。

そして70条の対象となる医薬品としては、「輸入の承認を取り消された医薬品」も含まれる。現在、サリドマイドは、未承認薬との取扱がなされており、形式的にはサリドマイドは承認取消薬に該当しない。しかし、サリドマイドが未承認薬として扱われているのは、サリドマイドが問題化した1960年代初頭には医薬品の承認取消という制度がなかったため、当時サリドマイドの販売を停止するための苦肉の策として、製薬会社がサリドマイドの承認許可申請を取り下げるといった方法をとったことによる。当時現行制度のように承認取消制度が法制化されていれば、多数の重大な被害を出したサリドマイドの承認が取り消されたことは確実である。かかる法制度上の事情により形式的にサリドマイドを未承認薬として扱うことは妥当でない。従って、現在未承認薬との扱いがされているサリドマイドも、現行法上の承認取消薬に準じて扱うべきであり、70条の規制対象となると解するべきである。よって、70条に基づき公衆衛生上の危険の発生を防止するに足る措置を命ずることは可能であり、その措置を命ずる前提として、海外から輸入されている全てのサリドマイド剤について品質を調査することは、現行法上可能である。

2 法的規制について

サリドマイドの輸入・販売・使用等につき、新たな立法により規制する方法も検討されるべきであるが、現行法下でも提言 a ないし c に記載した規制は直ちに可能であるから、上記提言の規制を直ちに実施すべきである。

(1)について

薬事法44条の「毒薬」とは、「毒性が強いものとして厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定する医薬品」である。具体的には「これが摂取、吸収、外用された場合に極量が致死量に近いと、蓄積作用が強いため、薬理作用が激しいため、人又は動物の機能に危害を与え、又は危害を与えるおそれがあるもの」である。現在、毒薬指定は、急性毒性の強いものに限らず、臨床上副作用の発現率の高いもの又はその程度の重篤なものに対しても行われている。サリドマイド剤は、催奇形性、血栓症等の重大な副作用を有しているのだから、当然、薬事法上の毒物に該当する。然るに、現在、サリドマイドは毒物指定されておらず、放置されたままになっている。

サリドマイドを毒物指定することは、重大な被害の発生を防止するために有効である。即ち、50年代末ないし60年代初頭にかけて、サリドマイドは重大な被害をもたらしたが、既に半世紀近く前の事件でもあり、近年、必ずしも事件の内容やサリドマイドの副作用等について周知されているとは限らない。昨今、個人輸入後医師から処方されたサリドマイドを、患者が別の患者に譲渡したり、処方された患者の妻が睡眠薬として服用した事例などが発生している。これらの事例は、医師が処方の際返却同意書を作成したにもかかわらず発生したものである。このような場合、端的にサリドマイドの直接の容器等に「毒」と表示されていれば、その危険性は一目瞭然であり、万が一違法に譲り受けた場合においても譲り受けた者は注意喚起されて用心するのであり、上記のような事態は相当程度防止できる。

サリドマイドが毒物指定された場合は、上記のような「毒」との表示義務(44条1項)の他、表示しないで販売し、授与し、又は販売・授与目的で貯蔵・陳列することの禁止(44条3項)、販売・授与の際の譲受人からの文書(品名、数量、譲渡年月日、譲受人の氏名・住所・職業記載)交付受領義務(46条1項)、14歳未満の者、安全な取扱をすることについて不安があると認められる者に対する交付制限(47条)、貯蔵・陳列にあたり他との区別、かぎを施す義務(48条)、これらに違反した場合の刑事罰(84条以下)等の多数の規制がある。そのため、毒物指定は被害防止に相当程度有効である。

他方、毒物指定したとしても、骨髄腫の治療に必要であると判断する医師が厳格な管理の下で処方すること自体には何ら支障はない。

従って、現行法上採りうる法的手段として、直ちにサリドマイドを毒物指定すべきである。

(2)について

上記の通り、個人輸入された未承認薬であるサリドマイドについても、承認取消薬に準じて薬事法70条により、公衆衛生上の危険の発生を防止するに足りる措置を命令することが可能である。個人輸入であるから医師個人の責任であるとして厚生労働省が放置することは許されない。

(3)について

未承認医薬品については、薬事法68条により広告等が禁止されている。

財団法人いしずえが厚生労働省に対して2002年12月20日付で提出した「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2回)」に対する厚生労働省の回答によれば、サリドマイドの広告・宣伝に関する規制について、薬を販売する目的のための宣伝行為は薬事法違反だが、ホームページで所属医師がサリドマイドを使用していることなどを公開するのは問題ない、とのことであった。しかしその場合であっても、宣伝広告に該当するか否かは、形式的に判断すべきではない。病院のホームページ等で所属医師がサリドマイド使用を公開しているとの形式を採っている場合であっても、それが実質上サリドマイドの宣伝広告に該当する場合は、規制の対象となると解すべきである。

3 その他について

(1)について

如何なる法規制を行っても、市民一般がサリドマイドの危険性について十分な自覚をしないのでは被害は防げない。特に上記のとおり近年サリドマイドの副作用が周知されていないことを伺わせる事例も生じていることから、広く一般社会に対して教育・啓蒙活動を行うことは必要不可欠である。

(2)について

医師自身が、サリドマイドのリスクを認識できる能力を身につける必要がある。万が一被害が発生した場合、診断に当たる医師が原因を推測し、直ちに適切な対応ができるようにするため、医師への教育が必要である。

(3)について

新たなサリドマイド被害を一件たりとも出さないとの観点から、以上のような実態調査や法的規制を実施し、実効性を持たせるために、被害防止策及びその法的規制の履行を継続的に検討・監視するための、厚生労働省・医師・薬剤師・法律家・サリドマイド被害者・患者会等により構成される、監視機能を有



する研究班を設置することが必要不可欠である。

以上の次第で、提言に及ぶ。

サリドマイドの保険診療薬剤としての早期承認の要望

サリドマイドは 1950 年代後半に睡眠鎮静剤としてドイツで開発された薬剤で、わが国においても不眠症などに対し広く用いられたが、妊娠中に服用した場合、四肢奇形などの重度の先天異常や胎児の死亡を引き起こすことが明らかとなり、わが国では、1,000 名ものサリドマイド被害者(うち認定被害者 309 名)を生む結果となり、社会的に大きな薬害事件となった歴史があります。

サリドマイドは、しかし、その後、TNF- α の産生抑制や血管新生抑制などの薬効が認められ、1998 年、米国においてハンセン病に伴う結節性紅斑に対し、厳密な管理システム (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety :S.T.E.P.S) の下で、薬剤として承認されました。さらに、1999 年頃より多発性骨髄腫に対する臨床効果が明らかとなり、現在、米国などでは多発性骨髄腫の治療薬として承認され、その後の検討で骨髄腫の治療における重要な薬剤となってきています。

本邦では、外国での骨髄腫に対する効果が知られるにつれ、個人輸入により使用が広まり、それぞれの医師の管理下で投与されていました。こうした中で、平成 16 年 12 月 10 日、日本臨床血液学会は「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」を公表し、血液専門医による厳格な管理と投与法の指針を提示し、現在、この指針に沿って使用されています。日本骨髄腫研究会もサリドマイドとデキサメサゾンとの併用療法の臨床共同研究を行い、専門医の注意深い観察を必要とするが、サリドマイドにより骨髄腫に良好な成績を得られることを報告しています。

この度、本邦の藤本製薬で製造されたサリドマイドが治療抵抗性骨髄腫に対する新薬としての臨床治験を終了し、効果と副作用が詳らかにされたことから承認申請が出されています。日本骨髄腫研究会は、サリドマイドが保険診療の枠内で、患者に対する十分な説明と同意の上で、かつ、専門医の慎重な管理下で、多発性骨髄腫の患者に投与できるよう、できる限り早期に保険診療薬として承認されることを要望します。

平成 18 年 11 月 11 日

第 31 回日本骨髄腫研究会総会会長

村上博利

厚生労働大臣

柳澤 伯夫 様