

Infor-view

医薬品情報学

サリドマイド再承認とリスク管理の課題

東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 佐藤 嗣道

1. サリドマイドの再承認

サリドマイド(製品名: サレド® カプセル 100)の製造販売が、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を適応症として2008年10月16日に厚生労働大臣により承認された。この薬は、かつて鎮静・催眠薬として1958年にわが国で承認され、いわゆるサリドマイド薬害事件が大きな社会問題となった後にその承認が取り消された歴史をもつ。サリドマイドは50年の歳月を経て再び承認されたことになるが、その催奇形性は何ら変わっておらず、新たな胎児の被害を1例も起こすことなく使用が続けられるようリスク管理を行っていくことが課題である。それと同時に、本稿では、サリドマイド治療を必要とする全ての患者が承認されたサリドマイド剤を使用できることを保障することが重要であり、それが被害防止にもつながることを強調したい。

サレド®は2008年12月に薬価収載されたが、販売開始が2009年2月にずれ込み、しかも実際の医療機関への納入は、1~2施設を除いて2009年4月以降に順次行われる見込みだという。サレド®の販売開始後も多数の患者が個人輸入によってサリドマイドを使わざるを得ないという異例の事態が進行している。

2. 米国のリスク管理システム(S.T.E.P.S.)

米国では、1998年にSystem for Thalidomide Education and Prescribing Safety(S.T.E.P.S.)というリスク管理プログラムの実施を条件にサリドマイドが承認された。適応外使用を含む全てのサリドマイド使用を製薬企業のセンターが中央で一元的に管理するシステムで、事前に教育/説明を受け登録された医師/薬局(院外を含む)/患者だけがこの薬を処方/調剤/服用できる。医師は処方ごとに自動応答の電話で妊娠検査の結果(妊娠可能な女性のみ)と説明の義務を果たしたかをセンターに報告し、問題がなければ薬を処方できる。患者は避妊等について定期的に電話でセンターに直接報告する(自動応答の電話かオペレーターに話すかを選択できる)。処方せんを受け取った薬剤師は自動応答の電話でセンターに問い合わせ、医師と患者の回答に問題が

ないことが確認されると調剤が許可される。このシステムは第三者機関により評価され、改良が重ねられてきた。1998-2004年に約12万4千人がS.T.E.P.S.に登録された結果の報告¹⁾によれば、妊娠可能な女性約6千人(5%)のうち1人が治療中に妊娠し自然流産したが、それ以外には胎児への曝露例はなかった。

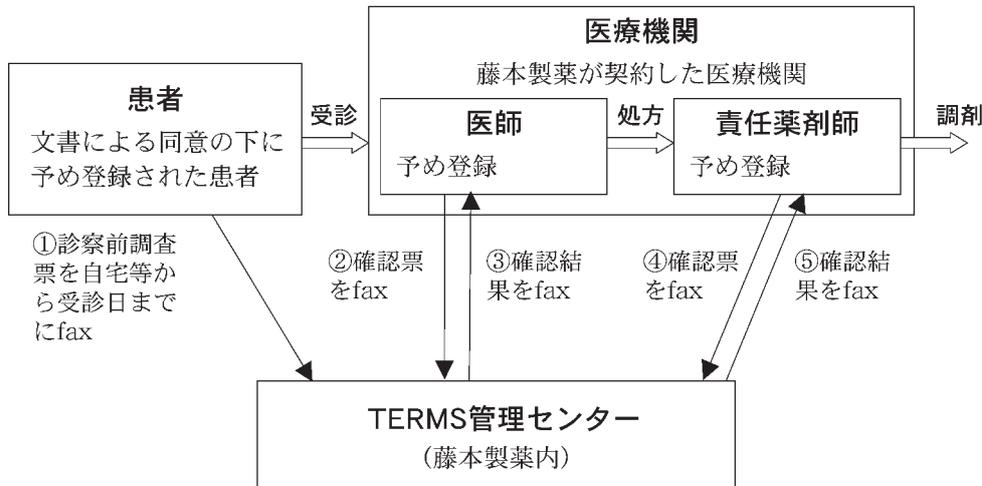
サリドマイドのリスク管理で鍵となるのは、患者自身が家庭で薬を適切に管理し、確実な避妊を必要に応じて行うことである。この観点からみると、センターが患者から直接報告を受けることが、医療機関での妊娠検査の実施とともに、S.T.E.P.S.のもっとも重要な機能と言える。とくに男性が服用する場合には、サリドマイドは精液(および精子)に移行するので、男性患者は(たとえ精管結紮をした場合でも)コンドームを用いて精液を女性パートナーに触れさせないことが重要であり、この点の確認は患者から直接聞き取る以外にない。

3. 藤本製薬のリスク管理システム(TERMS®)

日本では、藤本製薬が作成した「サリドマイド製剤安全管理手順」(Thalidomide Education and Risk Management System: TERMS)²⁾の実施を条件にサリドマイドが承認された。TERMSは、S.T.E.P.S.と同様に、サリドマイドに関する教育の実施と薬の流通・処方・調剤・使用を一元的に管理するシステムからなっている。まず、医師、薬剤師、患者(と家庭内の薬剤管理者)および卸業者に対し、リーフレットの配布、スライドによる患者への説明、教育用ビデオ(サリドマイド被害者がメッセージを話す場面がある)の視聴により、サリドマイド薬害事件の歴史とこの薬の催奇形性についての教育がなされる。

サリドマイドを扱う医師、責任薬剤師、患者および卸業者は、藤本製薬のTERMS管理センターにあらかじめ登録される。医師、責任薬剤師、患者は、図のように、避妊や薬の管理など患者が守るべき事項の実施について処方ごとに確認し、その結果をfaxで管理センターに報告する。とくに、患者からは受診前に医師・薬剤師には見せずに調査票

処方ごとに以下の手順を満たさないと、サリドマイドが患者の手に渡らない



①診察前調査票

患者自身がチェックして送付（医師・薬剤師には見せずに送付）。主な質問項目：自宅での薬の管理（保管、紛失、譲渡、自己廃棄）、避妊と妊娠（妊娠可能な女性と男性患者）。

②医師の確認票

医師が患者と一緒にチェックし送付。主な質問項目：避妊／妊娠／妊婦との性交渉（妊娠可能な女性／男性患者）、薬の共有・譲渡・廃棄。

④薬剤師の確認票

院内調剤に限定。処方医師と同一医療機関の責任薬剤師が患者と一緒にチェックして送付。主な質問項目：自宅での薬の管理（保管、紛失）。

図. TERMS (Thalidomide Education and Risk Management System) における処方ごとの確認
[図の作成責任：佐藤嗣道]

を送信してもらい、医師・薬剤師とは独立に情報を得る。受診時に医師が患者と一緒に確認事項をチェックした後、薬剤師が患者と一緒に確認事項をチェックする。この一連の過程で合計5回のfaxがやり取りされるが、どこかで問題が見つければ再教育など必要に応じた介入が行われ、それでも問題があると判断された場合にはサリドマイドの処方中止される。

4. TERMS の評価と課題

TERMS は、S.T.E.P.S.と同等以上のものが必要との厚生労働省の認識のもとに作成され、S.T.E.P.S.のもつ基本的な構成要素を満たしている点で評価できる。しかし、次の4つの点がS.T.E.P.S.と異なっており、とくにこれらの点に関する実効性を慎重に評価する必要がある：①日本血液学会研修施設か日本血液学会認定血液専門医であることなどの条件により、薬を供給する医療機関と登録できる医師を大幅に制限していること、②原則として適応外使用には薬を提供しないこと、③院外調剤を認めず院内調剤に限って

いること、④電話ではなくfaxを用いて情報を収集することである。筆者は、これら①から④の点に関連して、サリドマイドのリスク管理上、とくに次の点が課題であると思っている。

1) 必要な患者への供給が保障されること

まず、サリドマイド治療を必要とする全ての患者に承認された製剤が提供される体制を確立することが急務であり、少なくとも上記①の供給制限については見直すべきかもしれない。中央社会保険医療協議会（2008年12月3日）で配布された資料によれば、サレド®の使用患者数は初年度231人、3年度（ピーク時）1,036人と予測され、販売後も承認された製剤が使用できない患者が多数いることが予測されている。また、サレド®の薬価は1カプセル（100mg）6,570円であり、自己負担額（3割）1,971円は個人輸入による製剤の価格（1錠/カプセルあたり最高で千数百円前後）より安いとは言えない。少なくとも今後2年間は、サレド®の供給を受けられない多数の患者が個人輸入によ

リサリドマイドを使用せざるを得ないことに加え、高薬価を理由に医療機関や患者が今後も個人輸入を選択し続ける可能性も否定できない。このような事態を招いてまで医療機関を制限する必要があるのだろうか。S.T.E.P.S.ではサリドマイドを扱う医療機関や医師に特別な制限を加えていないが、その理由は登録により医師・薬剤師・患者の行動を確認し必要に応じて介入することが可能だからであり、胎児への曝露を防ぐというリスク管理のゴールに照らせば医師が血液の専門医であることは必須ではないためと考えられる。TERMSにより医療機関や医師が制限され患者が必要な治療を受けられない事態を放置すれば、本来なら延命やQOLの改善が得られたかもしれない患者から治療の機会を奪うことになりかねず人権上大きな問題である。この点について、早急な改善が求められよう。

2) 大多数の医療機関で実施可能なシステムに

S.T.E.P.S.が自動応答の電話を用いるのに対し、TERMSではfaxを用いるが「煩雑である」という意見が既に医療関係者から表明されている。煩雑なために医療機関で逸脱が起こるとしたらリスク管理上大きな問題であり、この点についての評価と必要に応じた改良が必要であろう。TERMSではサリドマイドが処方された医療機関内で調剤が行われることから、合計5回のfaxのうち医師と管理センターとのやり取りについては例えば電話を用いるなどしてfaxの回数を減らすことも検討すべきかもしれない。そもそも、処方ごとの確認が必須なのは妊娠検査の結果を確認することが必要な妊娠可能な女性についてであり、比較的年齢が高い骨髄腫患者の大多数については、処方ごとではなく定期的な確認で十分かもしれない。TERMSが実効をあげるためには、大多数の医療機関で受け入れ可能なシステムでなければならない。

3) 個人輸入による使用の一元管理

TERMSでは原則として適応外使用に対する薬の提供を認めておらず、これまでに使用実態のある固形がんやペーチェット病などに対しては今後も長期間にわたり個人輸入による使用が続く可能性がある。リスク管理の観点からは適応外使用も含めて全てのサリドマイド使用が一元的に管理されることが望ましいが、それが困難なら次善の策としてTERMSとは別に個人輸入による使用を一元的に管理するシステムが必要である。厚生労働省は、平成17年度から19年度の厚生労働科学研究³⁾により、個人輸入によるサリドマイドの使用登録システムとしてSMUD (Safety Management system for Unapproved Drugs) をすでに構築しているが、その稼動開始が延々と遅れている。SMUDの稼動開始は喫緊の課題である。

5. おわりに：第三者評価への期待

TERMSは、大阪大学大学院薬学研究科の那須正夫教授を中心とする第三者評価委員会によって評価される。患者への電話インタビュー（半年に1回）と医師・薬剤師への書面アンケートをTERMSとは別途に行い、TERMS運用上の問題点を把握する予定である。これらの調査結果とTERMSの運用実績をもとに、胎児への被害を防ぐことができたか、あるいは被害発生につながるような不遵守や逸脱がなかったかを評価し、システムの改善について提言することが期待されている。

米国 Food and Drug Administration (FDA) が2005年に発表したりスク最小化行動計画のガイダンス⁴⁾には、「薬のリスクを最小化しながらそのベネフィットを損なわないようにすべき」ことが基本原則であり、次の点を考慮することが勧奨されている：「リスク最小化の条件が満たされるなら、可能なかぎりもっとも幅広い薬へのアクセスを保障すること」、「医師・薬剤師・患者の負担が最小なツールを選択すること」、「薬へのアクセスを妨げて患者がインターネットなど他の手段による薬剤の入手に走るような、意図しない結果を避けるようにすること」。TERMSの運用開始にあたり、この勧奨を十分に咀嚼して必要な改善について検討することが望まれる。

<文献>

- 1) Uhl K, Cox E, Rogan R, et al. Thalidomide Use in the US: Experience with Pregnancy Testing in the S.T.E.P.S. Programme. *Drug Saf* 2006; 29: 321-9.
- 2) 藤本製薬株式会社. サリドマイド製剤安全管理手順. 2008年10月16日.
[http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/TERMS\(Ver.1\).pdf](http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/TERMS(Ver.1).pdf) (2009年2月アクセス).
- 3) 久保田潔(主任研究者). 厚生労働科学研究研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス研究事業「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」平成19年度 総括・分担研究報告書. 2008年3月.
<http://square.umin.ac.jp/pe/smud/smud.htm> (2009年2月アクセス).
- 4) Food and Drug Administration. Development and Use of Risk Minimization Action Plans. March 2005.
<http://www.fda.gov/cber/gdlns/riskminim.htm> (2009年2月アクセス).