

平成14年度厚生科学研究費補助金

(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

目 次

総括研究報告

研究要旨	1
A．研究目的	2
B．研究方法	3
C．研究結果	4
D．考察	12
E．結論	17
F．健康危険情報	18
G．研究発表	18
H．知的財産権の出願登録状況	18

参考資料

(参考資料1) 使用の実態に関する調査結果(アンケート調査結果)	19
(参考資料2) 施設長宛アンケート調査票	119
(参考資料3) 使用経験医師宛アンケート調査票	131
(参考資料4) 参考文献	151
(参考資料5) 団体よりの要望書(写)	155

総括研究報告

【研究要旨】

わが国においては未承認の医薬品は原則として使用できないこととされているが、その一方、個別の医療を行う上で必要な選択肢として個人輸入により使用されている実態がある。本研究は、その現況と使用及び管理の実態を調査することを通じて、今後の方向性について提言を行うことを目的とした調査研究である。なお、本研究の実施のきっかけがサリドマイドの医師等による個人輸入及び臨床使用であったため、本研究は主にサリドマイドを対象としたケーススタディとして検討した。

調査研究の方法としては、国立病院・療養所、国立高度専門医療センター及び特定機能病院の施設長宛に対し、主として管理的な事項を中心にアンケートを行い（アンケート）、また、サリドマイド使用経験医師宛にはこれらに加え、有効性・安全性評価など患者の立場を反映した使用実態事項についてアンケートを行った（アンケート）。

双方から得られた回答を集計・分析した結果、施設長及びサリドマイド使用経験のある医師において、使用ガイドラインの整備、医師（研究者）主導型治験の必要性、薬事法に基づく承認に関する要望があることがわかった。しかしながら、使用経験のある医師からの意見としては、患者への使用に与える影響を考慮して、治療に影響を及ぼさない範囲での安全確保を求める声が多かった。

使用実態としては、施設内の各種委員会（審査委員会、倫理委員会）の審査・チェックは多くの施設が受けているが、薬剤の保管及び未使用品の回収等については完全に徹底されているといえる状況にはなかった。

サリドマイドは、現時点では、特異かつ重篤な副作用をもつ一方で、薬理作用として抗腫瘍効果（あるいは抗炎症効果）が期待されている状況にあるが、サリドマイドの安全性に関するこれまでの経緯からみて、使用・管理が不十分な状態で無制限に臨床適用されるべきでないことは言うまでもない。特にがん領域における化学療法は有効性に関する知見が蓄積・発表されるに従い、医療現場における臨床使用が加速することが多い。したがって、サリドマイドについては現段階において使用・管理の方法を見いだすことにより、不幸な歴史を繰り返すことを避けるべきである。

今回の調査結果を踏まえると、サリドマイドの使用及び保管に関するガイドラインが必要となるが、ガイドラインの作成にあたっては行政のみならず関係学会等がサリドマイドを使用・保管する当事者として積極的に関与すべきであり、自らがガイドラインの作成に関する中心的役割を果たすことによって、ガイドラインの実効性を確保すべきである。

本来、医薬品は原則、国内において薬事法上の承認を取得したうえで販売され、使用されるべきであり、未承認薬の使用は代替品がなく、かつ予後の悪い疾患に対して、使用目的が厳格に限定した形で例外的に使用されることが望ましい。特に、未承認薬は国内における有効性や安全性について科学的な評価を十分に得ていない場合が多いことから、患者による個人輸入は避けるべきであり、個人輸入にあたっては医師が必ず介在すべきである。また、その場合であっても、未承認薬の保管管理を徹底するとともに、臨床使用の際に必要な情報の確保に努める必要がある。さらに、使用にあたっては対象患者の選定や説明方法などについても標準化を図る必要がある。

現状、未承認薬と呼ばれるものには、薬事法上の承認を取得するために必要な有効性や安全性等を示す科学的データの収集や承認の下に供給したいとする企業があらわれないかぎり、薬事法上の承認が取得することが困難なものが多い。しかしながら、使用医師や学会などによって臨床使用成績が集積されることにより、国内開発を行う企業があらわれ、いずれは薬事法上の承認取得に至ることも想定される。

そのため行政は、承認への道筋をつくるための手段の一つとして、治験制度の枠組みを活用することにより、サリドマイドを臨床使用する医師及び使用対象患者を適正に管理するとともに、使用にあたって必要な情報の収集や施設内での保管管理を図るべきである。治験制度に取り込むことによって、医師と患者との間の倫理面にも管理が行き届くことになる。

また、使用する医師、医薬品を管理する薬剤師、使用対象の患者、関係業界及び行政などにおいて、サリドマイド使用の現状に対する相互理解と各関係者による安全確保を図るため、定期的に情報交換する機会を確保すべきである。

なお、以上のような対応が整備され実行されるまでの対策としては、個人輸入の通関手続き上、医師の関与を確認するとともに、当該医師によるサリドマイドの使用について所属施設における手続きを経ていることを点検することが望ましいと考える。

今回の調査研究は主にサリドマイドを中心に提案を行ったが、他の未承認薬における適正使用のための方策としても活用されることを切望する。

【A . 研究目的】

サリドマイドは、わが国において昭和 32 年の承認取得以降、催眠鎮静剤として使用されていたが、その催奇形性により世界的な規模で副作用被害が発生し、昭和 37 年 9 月に販売が中止された薬剤である。サリドマイドによる副作用被害は、医薬品の副作用として催奇形性の存在を世界的に知らしめた問題であり、これを契機に医薬品の安全性に対する問題意識が高まり、各国において薬事行政の見直しが行われるようになったと言っても過言ではない。

医薬品の製造・輸入、販売等については、薬事法において品目ごとに厚生労働大臣によ

る承認を得なければ行えないこととされており、サリドマイドは国内において承認取得者が存在しないため、製造業者等による業としての製造及び販売は行われていない。しかしながら、わが国において薬事法の承認のないサリドマイドが、数年前から医師個人によって輸入され、多発性骨髄腫をはじめとするがん治療薬として特定の医師により臨床使用されている実態が明らかになった。厚生労働省の調べでは、個人の医師一人ひとりによって平成 13 年度において、英国、メキシコ、ブラジル、ドイツ、アルゼンチン等からの輸入量が約 15 万錠に及んでいるという。これらの輸入及び使用は薬事法の規制の枠外であり、医師と患者との間の取り決め等に委ねられている実態を踏まえ、関係者から様々な意見や声明が出されている。具体例としては、サリドマイド患者の団体である財団法人いしずえからは、使用実態の調査や輸入・販売・管理・使用に関する法的規制等を求める意見があり、薬害オンブズパースン会議からは、厳格な管理下での使用に関する要望があった。さらに、サリドマイドを使用する患者が参加する日本骨髄腫患者の会からは、治験の早期実施及び早期承認等を求める声が上がった。

本研究は、これらの要望への対応を含め、使用実態の調査を行うとともに、国民の健康に対してより良い管理下での使用方法を探究することを目的としており、サリドマイドの催奇形性による健康被害を繰り返さないためにも重要なものである。

【B . 研究方法】

サリドマイドをはじめとする未承認薬について、安全な使用のための方策を検討するにあたり、サリドマイドを主たる対象として、以下の方法により研究を行った。

1) 医師個人による輸入の実態について

医師個人による輸入の実態を把握するため、臨床使用の実態を調査するためのアンケート調査において、輸入して使用したサリドマイドの販売名、剤型、会社名、輸入先国及び1回の輸入量等を加えることにより、サリドマイドを個人輸入したことのある医師に対して調査することとした。また、平成 13 ~ 14 年度の個人輸入の実績については、厚生労働省から個人輸入の実績に関する統計値を入手することとした。

2) 医師による臨床使用の実態について

薬監証明により国内にサリドマイドを輸入した医師、及び日本骨髄腫患者の会の協力によりサリドマイドを使用していることが明らかとなった医師に対してアンケート調査票()を送付することにより、サリドマイドの臨床使用の状況を調査した。

また、国立病院、国立療養所、国立高度専門医療センター及び特定機能病院を対象として、サリドマイドに限らず、わが国における未承認医薬品について調査するため、各施設の長に対して、アンケート調査票()及び未承認医薬品に関するアンケート調査票 [アンケート調査票()] を送付した。

なお、アンケート調査の回答にあたっては、回答内容について施設や個人が特定されない形で活用するとして了解を得ている。回答項目ごとに整合性のない場合はブランクを含む「未回答」に分類し、また、判読できない場合を含め内容の照会は行っていない。

調査項目は以下のとおりである。

施設長を対象としたアンケート調査の項目

- A 施設における未承認薬の個人輸入及び使用について
- B 施設におけるサリドマイドの輸入及び使用について
- C 未承認薬の輸入および使用の規制等について
- D コメント（自由記載）

サリドマイドの使用医師を対象としたアンケート調査の項目

- A 回答者自身のこと
- B サリドマイドの催奇形性について
- C サリドマイドの使用経験について
- D サリドマイドの使用理由と用法用量
- E サリドマイドの入手方法
- F サリドマイドの使用目的
- G 使用の手続きおよび患者への説明と同意
- H サリドマイドの使用環境と管理体制
- I 副作用への対処方法
- J サリドマイドに関する論文の公表について
- K コメント（自由記載）

3) 適正な管理下での使用のための方策について

サリドマイドについて、輸入及び臨床使用の実態を踏まえて、催奇形性の副作用を回避して使用するための方策について考察した。

また、分担研究者の土屋文人先生（東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長）によって、実際に薬剤師がサリドマイドの管理を行っている医療機関2施設に対する実地調査が行われた。この調査を通じて、関係者に直接実情を尋ね、今まで管理を行ってきた際に問題となった点等を調査することにより、アンケート調査と実地調査において確認された事象について、それらの問題が生じる背景を検討するとともに、それらの問題を克服するための方策について検討を行った。

【C．研究結果】

1) 医師個人による輸入の実態について

サリドマイドを個人輸入している医師126名に対するアンケート調査を行った結果は、以下のとおりであった（ - C - 7 ）。

輸入先国としては、メキシコが最も多く、2銘柄について65件（51.6%）の輸入実績があり、イギリスからの輸入が57件（45.2%）でそれに続いた。

1回あたりの輸入量としては、「100以下」から「1,000以上」まで多岐にわたり、その件数も分散していた。

平成14年1月から平成15年2月までの約1年間における輸入量は、のべ258回の輸入回数において合計20万6,232錠（加°㌔）であった。

なお、平成13年12月以前にあっては、のべ75回の輸入回数において合計6万3,050錠（加°㌔）であった。

回答のあった医師1人当たりの輸入回数としては、「1～2回」が最も多く53件であった。

これらを単純計算すると、1回の輸入あたり約800錠（加°㌔）となる。また、本設問の回答者（126名）一人当たりでは、輸入回数が約2回、輸入数量が約1,600錠（加°㌔）となる。

しかしながら、これらにはハンセン病への使用分が含まれていることから（ - イ - 4 参照）、今回の調査研究の主目的である多発性骨髄腫をはじめとする悪性腫瘍に関する輸入実態としては、そのまま捉えることは困難であり、単純に計算した値よりも小さくなると推察される。

サリドマイドの入手方法については、サリドマイドの使用経験を有する医師126名のうち、72名（57.1%）が個人輸入の手続きを輸入代行者に依頼しており、自らが全ての手続きを行っている医師は12名（9.5%）であった（ - E - 1 ）。

製品の入手にあたって医師の多くは、安全性情報（110名、87.3%）及び有効性情報（119名、94.4%）を入手していたが、品質に関する情報について入手している医師は半数に満たなかった（51名、40.5%）（ - E - 2 ～ 7 ）。

また、平成13年度及び平成14年度における個人輸入の実績について、厚生労働省が発給する薬監証明に基づいて集計した結果によると以下のとおりであった。

剤型別輸入量

単位：錠（加°㌔）

剤 型	平成13年度	平成14年度
200mg	0	270
100mg	123,000	369,366
50mg	10,500	52,318
25mg	23,100	18,500
合計	156,600	440,454

製造国別発給件数（輸入先国）

単位：件

製造国	平成 13 年度	平成 14 年度
イギリス	145	884
メキシコ	112	223
アルゼンチン	1	2
ドイツ	1	1
ブラジル	5	0
アメリカ	1	0
合計	265	1,110

厚生労働省の集計結果によると、平成 14 年度において、輸入量は平成 13 年度に比べて 2.8 倍増加していた。発給件数は平成 13 年度が 265 件であったのに対して、平成 14 年度は約 4 倍増加し 1,100 件であり、輸入先国としては、平成 13 年度に比べてイギリスやメキシコ等が増加し、ブラジル及びアメリカからの輸入実績はなかった。

2) 医師による臨床使用の実態について

アンケート調査票の発送数

274 施設に対してアンケート調査票（ ）及び調査票（ ）を発送した。施設の内訳は、国立病院が 53 施設、国立療養所が 126 施設、国立高度専門医療センターが 16 施設及び特定機能病院が 79 施設である。

また、アンケート調査票（ ）については、薬監証明に基づきサリドマイドを輸入し、使用していることと考えられた医師（表中「輸入者」）86 名に、日本骨髄腫患者の会の協力による紹介を受けた医師（同「患者の会紹介者」）69 名を加えた計 155 名に対して発送した。

その結果、アンケート調査票（ ）は 274 施設、アンケート調査票（ ）は 429 施設にそれぞれ送付したことになる。

アンケート調査票の返送数

全体の返送数は 216 件であり、送付数（429 件）に占める割合は 50.3%（216/429）であり、そのうち 3 件は住所不明であった。

このうち、施設長からの未承認医薬品全般に関する調査であるアンケート調査票（ ）については 131 件の返送があり、発送数に対する割合は 47.8%（131/274）であった。

また、サリドマイドの使用及び管理の実態に関する調査であるアンケート調査票（ ）については 170 件の返送があり、発送数に対する割合は 39.6%（170/429）であった。それ

ぞれの調査票は無記名の返送であったが、個人の医師 155 名に宛てた分については、調査票発送にあたりあらかじめアンケート調査への協力について了解が得られた医師又は骨髄腫患者の会を通じて協力をいただいた医師であることから、返送数を把握することができ、154 名（99.4%）の医師からアンケート調査票（ ）が返送されたことがわかっている。したがって、今回のアンケート調査票の返送状況については、調査研究においてサリドマイドの使用医師における実態を考察するに十分なものであると考えられた。

アンケート調査の発送・返送の状況

	発 送	返 送	返送率
アンケート調査票（ ）	274	131	47.8%
----- 国立病院等の施設長あて	(274)	(131)	
アンケート調査票（ ）	429	170	39.6%
----- 国立病院等の施設長あて	(274)	-	-
個人の医師 輸入者	(86)	-	-
患者の会紹介者	(69)	-	-
合 計（のべ数）	703	301	42.8%

アンケート調査の結果について

国立病院、国立療養所、国立高度専門医療センター及び特定機能病院の施設長に対して行ったアンケート調査、及びサリドマイドを使用した経験を有する医師に対して行ったアンケート調査の結果については、参考資料 1 のとおりである。

ア 施設長あて調査

- ア - (1) 施設における未承認薬の個人輸入・使用の実態について

国立病院、国立療養所、国立高度専門医療センター及び特定機能病院 274 施設のうち、過去 4 年間（平成 11 年度～13 年度、及び平成 14 年度）に未承認薬の臨床使用の経験がある施設は、回答者の約半数（50.4%）にあたる 65 施設であった（ - A - 1 ）。

また、未承認薬を臨床使用するにあたって院内の規定を設けている施設は、48 施設（回答者の 37.2%）であった（ - A - 2 ）。臨床使用した経験のある 65 施設と院内の規定を設けている 48 施設との関連について直接的な調査を行っていないが、少なくとも臨床使用した経験がある施設の全てにおいて、臨床使用の際、院内の規定を設けているわけではなかった。しかしながら、「規定がない」と回答した 79 施設の中には、倫理委員会が関与している施設も含まれており、また、現在は規定がないものの近い将来規定を設ける予定がある施設が 7 施設あった（ - A - 5 ）。

未承認薬の保管・管理の状況としては、未承認薬の使用経験がある施設の約3分の1が、治験薬の取扱いに準じて保管しており、一般の処方薬と同程度の取扱いをしている施設が7件(10.8%)存在した(- A - 9)。

未承認薬の保管場所としては、院内の薬剤部(科)、治験管理室及び病棟等で管理していることがわかったが、その他として回答のあった施設の中には、医師個人や患者等の一定の制約がききにくい場所に保管されていた(- A - 10)。また、医師が管理していると回答した施設が31件(47.7%)あった(- A - 11)。

1施設(1.5%)を除き、未承認薬の使用にあたって、患者への説明及び同意の取得を行っていた(- A - 15)。

- ア - (2) サリドマイドの個人輸入・使用の実態について

過去4年間(平成11年度～13年度、及び平成14年度)にサリドマイドの臨床使用の経験がある施設は、回答者の約60%にあたる78施設であった(- B - 1)。

また、サリドマイドを臨床使用するにあたって院内の規定を設けている施設は17施設(40.5%)であり(- B - 4)、回答施設の約76%で臨床使用する医師を特定していた(- B - 5)。また、サリドマイドの臨床使用にあたっては、回答のあった42施設のうち32件(76.2%)において、施設内の倫理審査委員会あるいは治験審査委員会等において審査を行っていた(- B - 6)。

- ア - (3) 未承認薬の輸入及び使用の規制等について

未承認薬を臨床使用している施設の約85%の施設から、未承認薬の使用に関するガイドラインが必要との回答を得た(- C - 1)。また、未承認薬の使用にあたって、医師主導の治験として実施することについて、約62%の施設から必要との回答を得た(- C - 2)。

一方、サリドマイドについては、約88%の施設から臨床使用に関するガイドラインが必要との回答を得た(- C - 3)。また、約78%の施設から、薬事法上の承認を取得して使用すべきとの回答が寄せられ(- C - 4)、承認取得にあたっては医師主導の治験を実施する必要があるとの回答が約64%を占めた(- C - 5)。

イ サリドマイドの使用医師あて調査

- イ - (1) サリドマイドの催奇形性についての認識

サリドマイドの使用経験がある医師 126 名のうち、124 名 (98.4%) の医師が催奇形性について知っているとは回答したが、よく知らないとは回答した医師が 2 名 (1.6%) いることもわかった (- B - 1)。

- イ - (2) サリドマイドの使用経験

サリドマイドの販売が中止された 1962 年以降、サリドマイドを使用した医師は 126 名であり (- C - 1)、その多く (77.8%) がはじめて使用した時期として平成 12 年以降と回答していた (- C - 2)。

また、最近 1 年間に使用実績のある医師は 109 名 (86.5%) であり (- C - 4)、使用対象患者数は 10 人以下が大勢 (91.7%) であった (- C - 5)。

- イ - (3) 輸入の状況

輸入先国としては、メキシコが最も多く、2 銘柄について 65 件 (51.6%) 輸入しており、イギリスからの輸入が 57 件 (45.2%) でそれに続いた (- C - 7)。

1 回の輸入量は「100 以下」から「1,000 以上」まで多岐にわたり、その件数も分散していた。平成 14 年 1 月から平成 15 年 2 月までの約 1 年間における輸入量は、のべ 258 回の輸入回数において合計 20 万 6,232 錠 (加[°]ℓ) であった。

これらを単純計算すると、1 回の輸入あたり約 800 錠 (加[°]ℓ) となる。また、本設問の回答者 (126 名) 一人当たりでは、輸入回数が約 2 回、輸入数量が約 1,600 錠 (加[°]ℓ) となる。

しかしながら、これらにはハンセン病への使用分が含まれていることから (- イ - 4 参照)、今回の調査研究の主目的である多発性骨髄腫をはじめとする悪性腫瘍に関する輸入実態としては、そのまま捉えることは困難であり、単純に計算した値よりも小さくなると推察される。

- イ - (4) 使用理由 (使用対象疾患)

多発性骨髄腫を使用対象疾患としてサリドマイドを使用する医師が 102 件 (81.0%) と最も多く、その他の骨髄腫を含めると 105 件 (83.3%) となる。また、骨髄腫以外の悪性腫瘍と回答した医師を含めると、悪性腫瘍の治療等に用いる場合が 116 件 (92.1%) に達した。また、ハンセン病への使用は 10 件 (7.9%) であった (- D - 1)。

- イ - (5) 入手方法

サリドマイドの使用経験を有する医師 126 名のうち、72 名 (57.1%) が個人輸入の手続きを輸入代行者に依頼しており、自らが全ての手続きを行っている医師は 12 名 (9.5%) であった (- E - 1)。

製品の入手にあたって医師の多くは、安全性情報(110名、87.3%)及び有効性情報(119名、94.4%)を入手していたが、品質に関する情報について入手している医師は半数に満たなかった(51名、40.5%)(- E - 2 ~ 7)。

- イ - (6) 使用の手続き、患者への説明と同意

使用にあたっては、院内の倫理審査委員会の許可を得ているほか、病院長や医局長の許可など、何らかの手続きをとっている医師がほとんどであったが、特に手続きを取っていない場合が5件(4.0%)あった(- G - 1)。

また、患者への主な対応については、以下のとおりであった。

(i) 患者の閉経及び妊娠の有無を確認していない医師が、それぞれ5名(4.0%)及び11名(8.7%)いた(- G - 2 ~ 3)。

(ii) 患者への説明については、説明の方法として、文書による説明を行っている医師が110名(87.3%)、口頭のみ説明を行っている医師が14名(11.1%)おり、説明の内容としては、使用の目的、効果・副作用等であった(- G - 7)。

(iii) 患者からの同意に取得については、文書による同意が107名(84.9%)、口頭による同意が17名(13.5%)であった(- G - 9)。

- イ - (7) 保管・管理の体制

サリドマイドの保管・管理の状況としては、一般の処方薬の取扱いに準じて保管している場合が15件(11.9%)存在した。また、その他として回答のあった中には、患者又はその親族が管理している場合が7件(5.6%)あった(- H - 2)。

保管場所としては、院内の薬剤部(科)、治験管理室及び病棟等(69名、54.8%)のほか、35名(27.8%)の医師が自らの机またはロッカー等で保管していた。また、その他として回答のあった中には、患者又は親族が管理しているとの回答が含まれていた(3名、2.4%)(- H - 3)。

管理者としては、自らが管理していると回答した医師が、「その他」としての回答を含めて56名(44.4%)いた。また、患者又は親族に管理させている医師が5名(4.0%)いた(- H - 4)。

患者が死亡した場合等において患者の手元に残ったサリドマイドについて、患者全員から回収していると回答した医師は55名(43.7%)であり、回収していないと回答した医師は15名(11.9%)であった(- H - 9)。

- イ - (8) 副作用への対処方法

サリドマイドの使用にあたり、あらかじめ副作用が発生した場合の対処方法について「考えている」医師は103名(81.7%)であり、17名(13.5%)の医師が考えていないと回答した(- I - 1)。

また、患者への補償問題について患者と事前に話をしている医師は30名(23.8%)で

あり、89名(70.6%)の医師が事前に話をしていないと回答した(- I - 3)。

- イ - (9) サリドマイドに関する論文の公表の有無

サリドマイドの使用経験を有する医師のうち、28名(22.2%)の医師がサリドマイドに関する論文を公表したことがあった(- J)。

- イ - (10) 健康被害の防止策について

サリドマイドの使用経験を有する医師にとって、サリドマイドによる新たな被害を防止するためには、「服用する患者への教育・啓蒙」が必要と回答した場合が最も多く100件(79.4%)であった。「管理・保管方法を厳格にする」が83件(65.9%)で続き、「使用する場合の届出」及び「使用医師の制限」はそれぞれ69件(54.8%)及び52件(41.3%)であった(- H - 12)。

また、ガイドラインの必要性については、97名(77.0%)の医師が「必要」と回答し、「必要でない」と回答した医師は9名(7.1%)であった(- H - 13)。

薬事法上の承認を取得して使用されるべきと回答した医師は103名(81.7%)であり、承認を取得して使用するべきと思わない医師は5名(4.0%)であった(- H - 14)。また、61名(59.2%)の医師が医師主導の治験が必要と回答した(- H - 15)。

分担研究者による実地調査の結果

分担研究者が行った医療機関2施設を対象とした実地調査によって、以下のことが明らかになった。

(1) 両施設ともに、サリドマイドの管理は治験薬と同様に厳格に行われていた。1施設においては、患者から薬剤部がサリドマイドを預かる形で管理が行われ、もう1施設においては、医師から薬剤部が預かる形で管理が行われていた。

(2) 患者から預かる形態においては、当該患者が使用しなくなった場合の「物」の処理の仕方や、少数使用を行った時点で副作用等が発生して結果的に使用が中止になった場合の患者の費用負担と当該医薬品の管理をどのように行うかが問題となっていた。また、患者個人単位の管理を厳格に行っているため、他の患者において、輸入が遅れた場合や試用したい場合があっても、当該患者用のサリドマイドがないため、直ちに使うことができない悩みを有していることがわかった。

(3) 一方、医師から預かる形式での管理方法の場合であっても、一括管理はせず、実際は患者個人単位でカードを作成して薬剤管理を行っていることから、患者数が増加した場合には、患者から預かる形態をとっている施設と同様の事態が発生することへの危惧があることがわかった。

(4) 安全性情報の収集については、両施設とも薬剤部で積極的に実施していたが、各施

設における使用例数に限度があるため、副作用情報等について複数施設等で情報を共有できるならば、医師や患者への情報提供がより一層向上するとの見解を有していることが明らかになった。

【D．考察】

(1) はじめに

わが国で使用される医薬品は、原則として薬事法第14条の規定に基づき、その臨床上の有効性、安全性及び品質が確認され、かつ安定的に供給される担保を得ることで製造又は輸入販売がなされる状況にある。すなわち、薬事法上の承認を取得すること及び当該製品を製造・販売する製造業者等が存在することがその要件となる。当該製品にかかる製造業者等の存在は、安定的供給のみならず、医療機関等への販売にあたって安全性をはじめとする情報の提供が付随するため、医師等が臨床使用する際にあらかじめ知り得た副作用等の情報を考慮のうえ、適正使用を図ることを可能にしている。また、使用した際に発現した副作用等の情報について収集し、それらを医療関係者に提供するというサイクルを繰り返すことにより、患者における医薬品による健康被害を防ぐ環境（体制）が整備されることになる。

現状、国内で薬事法上の承認を取得していない、いわゆる未承認薬を個別の医療における必要性等により臨床使用する場合には、輸入及び使用にあたって全ての責任と権利は当事者である医師及びその周辺領域における個別対応に委ねられている。具体的には、患者に使用しようとする医師が、厚生労働省から販売等を目的としないことの確認を受けたうえで、個人として通関（輸入）手続きを行っており、また、通関した当該製品の保管も医師ないし当該医師が所属する医療施設が行っている。さらに、患者への臨床使用及び副作用等に関する安全確保についても、使用する医師と患者との間の取り決めに基づく場合が多い。

今回の調査研究において未承認薬の国内における使用状況を把握したが、その中でも、催奇形性による世界的な副作用被害の発生により1960年代に販売が中止されたサリドマイドについては、近年、サリドマイドが有する血管再生阻害作用に着目した臨床的な使用が検討・実施されており、わが国でも昨年秋頃に、がん患者を中心とした有効性への期待とサリドマイド被害者を中心とした安全確保への懸念とが相まって大きな話題となった。

このサリドマイドの事例からみてもわかるとおり、未承認薬の臨床使用は他の治療方法によって十分な治療効果が期待できない患者及び担当する医師にとっては必要な選択肢であると考えられるため、例えば未承認薬の臨床使用を一律に禁止することは、患者の利益を考える上でも困難である。

本研究は、そのような特別な状況下において使用される未承認薬の安全な使用を図るた

めの方策を示す目的で厚生労働科学研究費補助金事業として、厚生労働省が実施を決定したものである。したがって、本研究事業を取りまとめるにあたっては、サリドマイドの使用の際の安全確保に主眼を置くこととした。

本研究事業においてとりまとめたサリドマイドに関する提案については、他の未承認薬の適正使用のための方策としても適用可能であると考えられるため、今後広く活用されることを切望するものである。

(2) アンケート結果を踏まえた具体的な現状改善方策

今回、本研究班では未承認薬の使用状況についてアンケート調査を行ったが、特に今回の研究班に求められるサリドマイドの安全な使用のための方策については、サリドマイドを使用した医師を対象とした調査結果（アンケート調査票）及び分担研究者による実地調査結果から導くことができる。

使用医師による情報収集及びその活用

サリドマイドを臨床使用する医師は、使用目的である傷病の治療のみならず、サリドマイドの使用にあたって、患者への説明と理解等の促進、副作用への対処、誤飲・誤用の防止等が求められる。したがって、使用医師は、1950年代から1960年代にかけて発生した副作用被害問題やサリドマイドの有効性や安全性に関する情報収集を行い、患者に対する治療方針の策定等に役立てるべきである。

使用医師による品質を考慮した輸入の推進

治療効果に期待を寄せる患者自らによる個人輸入は、不適正使用及びそれに伴う副作用被害の発生を防止する観点から避けるべきである。したがって、個人輸入は必ずサリドマイドを実際に患者に使用する医師によって行われるべきであり、個人輸入の手続きにおいても使用医師又は医療機関による輸入であることを確認すべきである。

また、品質が確保されていない製剤の輸入及び患者への使用は、有効成分の含量や製剤としての溶出性のバラツキに起因する投与量のバラツキとして、副作用被害の発生につながるおそれがある。したがって、サリドマイドを臨床使用する医師は、輸入手続き等を輸入代行者に依頼するか否かにかかわらず、輸入の際、有効性及び安全性に関する情報はもとより、品質情報についても入手に努め、その内容を十分考慮すべきである。

患者への使用基準の設定及び施設内手続きの実行

サリドマイドの安易な使用は、副作用被害の発生に直結する。特に、患者からの強い要請等によってサリドマイドの使用について客観的な判断を行うことが困難な場合が想定される。また、未承認薬であるサリドマイドの使用の妥当性や倫理的配慮等については、医師個人ではなく医療機関としての客観的な手続きを経て、はじめて担保されるものである。したがって、サリドマイドを臨床使用する場合は、サリドマイドの臨床使用及び管理を行

うために適切な使用基準を設けることで使用の判断を客観的に行うべきである。また、設定した使用基準の適用にあたって、サリドマイド使用の妥当性や倫理的配慮等について客観性を担保するため、施設内の治験審査委員会や倫理審査委員会等の手続きを実行すべきである。

なお、サリドマイドを漫然と使用することを避けるため、治験審査委員会等における院内審査は通常の治験薬等の場合よりも短い周期で継続的に行う必要がある。

患者等への説明と理解及び同意取得の実施

医師から患者及びその家族への説明は、患者等においてサリドマイドの有効性や安全性等に関する知識を向上させるだけでなく、医師等からの説明に基づいて患者が行う薬剤の保管管理や飲み残し分の回収等にも大きくかわる問題である。したがって、使用医師は患者等に対して使用目的や効果・副作用に関する説明にとどまらず、胎児へのリスクに関する説明や避妊指導、さらには居宅での保管管理指導等も行うべきである。

また、患者等からの同意の取得については、最終的には医師と患者との間の問題であるが、原則として文書による取得をするよう努めるべきである。

閉経・妊娠の有無等への注意の徹底

サリドマイドは、1960年代に催奇形性による世界的な規模で副作用被害が発生していることを踏まえて例外的に使用されなければならない。したがって、患者が女性の場合のもとより、男性であってもパートナーの問題にまで配慮し、使用にあたっては検査等を行うことにより患者又はそのパートナーにおける閉経及び妊娠の可能性について最大限注意をはらうべきである。

また、使用の際は、患者側への十分な説明を前提とした患者側の希望への配慮も必要である。

患者等における適正管理のための説明・理解及びその実行

サリドマイドを患者に交付した後の問題として、患者居宅において患者以外の家族等が誤用することは避けなければならない。そのためにはサリドマイドの安全性や品質等に関する情報が使用医師等と患者及びその家族との間で共有されていなければならない。したがって、使用医師は、患者等が居宅にサリドマイドを持ち帰る際に、収集した情報に基づき適正管理のために必要な「サリドマイド」である旨、「保管の方法」及び「用法・用量」等の情報を薬袋等の表示として書き込むか又は文書として提供すべきである。

また、治療効果をあげるためには患者自らが適正に服用する必要があることから、患者等への服薬指導を積極的に行う必要がある。

さらに、患者に交付されたサリドマイドについて、患者が使用しなくなった場合には、患者又はその家族の手元に無用に残ることによる誤用のリスク及び他の患者への譲り渡し等を回避しなければならない。したがって、サリドマイドが使用されなくなった時点で患者等から使用医師への速やかな回収がなされるよう、使用医師は患者等への説明とその趣旨の理解の向上に努めるべきである。

取り違い防止のための保管管理の徹底

サリドマイドは未承認薬でありかつ催奇形性にかかる重篤な副作用が発現するものであるため、日常の診療において使用する他の処方薬等との取り違いによって、誤って他の患者に使用されることは避けなければならない。また、使用する医師自身による保管管理はときに管理が杜撰になるおそれを内在しているため、使用医師自らによる保管管理は行わず、施設内の第三者的な部門における一元的な保管管理が必要である。したがって、サリドマイドは施設内において特定の患者群に対して限定的に使用するものとして、他のいかなる処方薬とも区別して保管するとともに、治験薬等と同様に院内の第三者部門として薬剤部門を活用する等によって、サリドマイドの保管管理を徹底すべきである。なお、取り違い防止のため、患者への交付時において処方時の指示の内容を確認するとともに、使用対象患者であること等の確認を徹底しなければならない。

なお、現状、輸入後の保管管理方法として、使用医師が輸入したサリドマイドを「患者があらかじめ必要量を購入し、使用医師が患者から預かる」形態と「院内部門が使用医師から預かる」形態がとられている。両者には、ともに、残余分に関する費用負担の問題や他の患者への使用が制限される問題があることが明らかになったが、本来、薬剤の購入は、患者の治療に必要なものとして使用医師又は医療機関として行われるものである。したがって、サリドマイドの個人輸入は、たとえ在庫量の不足により直ちに患者に使用することが困難になったとしても、使用医師が使用の都度、必要量を見極めたうえで必要最小限の輸入にとどめるべきである。その際発生する費用についても使用医師が負担することによって、必要量以上の輸入を回避することにつながることを期待される。

副作用の発生に対応するための体制の整備

サリドマイドの使用にあたり副作用の発生を防止することが望ましいことから、副作用の発生を防ぐことに努めるべきである。それとともに、副作用発生時にいかに迅速かつ確かな対応をとるかが副作用による被害の大小を左右することになる。したがって、あらかじめサリドマイドによる副作用が発生した場合に対応するため、あらかじめ副作用の治療方法を熟知するとともに、施設内の副作用報告システム等を整備すべきである。

また、補償の問題を含め、患者とのコミュニケーションを十分とるべきである。

情報の共有化及び適正使用のための枠組みの構築

現状でのサリドマイドの臨床使用は、使用する医師一人ひとりと使用対象の患者との間の限られたグループにおける使用であり、副作用被害の防止のための安全確保策についてもそれぞれのグループごとに行われているものと考えられる。仮に、あるグループで発現した副作用症例に関する情報が他のグループに提供されれば、提供を受けた側としては、自らのグループ内で副作用の発現が認められなくとも適正使用に努めることが可能になる。したがって、国内でサリドマイドを使用する医師の間で情報を共有し、限りあるサリドマイドに関する情報の効率的な利用を図るための枠組みを構築すべきである。具体的には、関係学会が中心となって使用医師の枠組みへの参画を促し、その枠組みに患者団体、製薬業界及び行政の参画を可能にすることにより、適正使用を図るための方策等について適宜意見交換を行うことが望ましい。

安全な使用のための行政対応の実行

本報告書に基づき、行政は、以上の ~ の提言を実効あるものにするため、使用医師等の関係者に対する指導を行うとともに、今後とも必要な対応をとるべきである。

(3) サリドマイドの適正使用のための環境(体制)について

サリドマイドの安全な使用を図るためには、薬事法上の承認を取得することが望ましい。このことはサリドマイドに限ったことではなく、わが国で用いられている「医薬品」のすべてが薬事法上の承認を取得することにより、その承認された範囲内において患者に有用性をもたらすものとして使用されていることから自明である。

一方、サリドマイドが薬事法上の承認を取得した「医薬品」として必要な医療に対して使用されるためには、有効性、安全性及び品質が確認されるだけでなく、突如として患者への使用が困難にならないよう、安定的な供給体制が求められる。そのため、薬事法上の承認は、製造又は輸入販売を行うことが可能と判断された製造業又は輸入販売業の許可を有する者に対して与えられている。

したがって、サリドマイドについて、現在、国内において薬事法上の許可の下製造又は輸入販売する者が存在しない状況にあって、直ちに薬事法上の承認を取得することは困難であるが、薬事法上の承認取得の前段階である治験として、十分な管理の下で使用されることは可能と考えられる。したがって、本研究報告をとりまとめるにあたり、サリドマイドについて薬事法上の承認を取得したうえで使用されること又は治験制度の下で使用されることが適切であるという前提にたって、以下の取組が今後必要となる。

行政による製造・輸入業者発掘のための働きかけ

行政は、サリドマイドの有効性や安全性等に関する状況を考慮しつつ、可能なかぎり製造又は輸入する者を発掘することに努めることが望ましい。

製薬業界による積極的貢献

一方、製薬業界にあっては、サリドマイドの安全な使用を図るための取り組みの第一歩として、採算性に関する問題を抱えるとしても、今回の調査結果において承認に向けた開発の着手が期待されていることに最大限応える努力をすべきであり、サリドマイドについて治験の実施又は承認の取得に取り組む者が存在することを期待する。

治験制度下での使用の推奨

国内において製造又は輸入する者が発掘された場合であっても、薬事法上の承認取得には科学的評価のためのデータの収集が必要になるため一定の期間を要する。したがって、薬事法上の承認取得を念頭において、製造又は輸入する者を中心となって、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。

直ちに薬事法の規定による製造業又は輸入販売業の許可を有する者によって治験を実施

することが困難な場合は、本年7月30日から施行される改正薬事法に基づく医師主導の治験として、サリドマイドの安全な使用及び保管管理を図ることが適当である。

なお、医師主導の治験制度の下でサリドマイドを使用する場合、医師は、患者及び自らの利便性よりも、患者の安全確保を第一に考えるべきであり、サリドマイドに関する標準的な使用ガイドラインを定めることにより、医師主導の治験が標準的なプロトコールにより行われることが望ましい。

安全な使用のための標準的ガイドラインの整備

サリドマイドの使用にあたっては、使用医師が安全性や有効性等に関する情報を入手したうえで患者に十分な説明を行うこと等を通じて安全な使用を図ることになるが、各医師ごとで入手する情報には限界があり、また入手する情報量に個人的格差が生じるおそれがある。また、安全な使用を図るためには、サリドマイドの使用に関する治療水準を一定レベル以上に確保することも必要である。そのため、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。

【E．結論】

今回アンケート全回収率は全体としては約50%であったが、使用経験医師からの回収率は良く、発送対象の155名中154名から回答があったことは重要である。

使用経験医師からは多発性骨髄腫に対するサリドマイド使用に関する回答が殆どの内容であるが、ハンセン病の治療が先駆例であろう。

使用法は施設内審査委員会などできちんに行われていると考えられるが、保管、使用後の回収については問題があると思われる。また、要望された意見としては、行政の早急な対応を望むものが多いと言える。

これらを考慮して本研究班としては、当面、今回とりまとめた方策に基づく限定的な使用、使用時の副作用の把握、医師主導治験による日本人の成績確保に努め、最終的に薬事法上の承認取得へとつなげるべきと考えた。その際、安定供給のための製造業者等の存在も必要となる。

また、サリドマイドを入手するための個人輸入については、現状、当該薬剤を使用する患者あるいは医師等の能動的な意見や個人的判断のもと、当該薬剤を限定的に入手する方法として行われる行為であることから、個人の自由選択に重きを置いた自由な自己決定権として意義ある施策とも言える。原則的には使用できないとの理念の下、不特定多数の者による安易な使用は避けられるものと考えられる。

しかしながら、個人輸入は手続きを経れば一定量輸入が可能になることから、サリドマイドについて個人輸入する者は、サリドマイドを使用しなければならない患者に使用する医師に限定すべきと考えられた。

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」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。また、厚生労働省は、今般の薬事法改正に伴い平成14年7月に「医師主導の治験の実施の基準のあり方に関する研究」を終了したところである。サリドマイドによる治療に一縷の望みを託すがん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個人輸入し、施設内の手続きを経た計画書に基づき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になる。本研究は輸入及び使用の実態を踏まえた適正な管理下での使用のための方策について研究するものであり、サリドマイドはその一例である。今回とりまとめた内容は、他の未承認薬の適正使用のための方策としても適用可能なものであり、そこに期待することは、患者への情報提供(説明)の方法、副作用等に関する情報収集の方法、安全性に関する啓蒙活動の効果的方法、未承認薬を適正な管理の下とする方策、である。

本研究の成果は、医薬品における個人輸入の実態について、特にサリドマイドを中心に明らかにし、そのよりよい方向への対策についてアンケート調査の結果をもとに、患者の立場に重点をおいた提言を行った。真にサリドマイドを必要としている患者の安全性に配慮した使用に向けた展望が開けるものと期待している。

なお、サリドマイドの使用により1例でも使用及び保管の管理が不適切な事例があってはならないため、本報告書では、多数の意見か少数の意見かにかかわらず、回答内容を原則すべて掲載した。

最後に、本研究の実施にあたり、アンケート調査にご協力いただいた先生方をはじめ、全ての関係者の方々にお礼を申し上げます。

【F．健康危険情報】

なし。

【G．研究発表】

なし。

【H．知的財産権の出願登録状況】

なし。