

## サリドマイドの医薬品製造販売承認について」(案)に関する意見

厚生労働省医薬食品局審査管理課 御中

2008年9月10日

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木利廣

〒162-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4階

電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

### 1 承認適応について

[意見内容]

本剤の適応は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」とされているが、「再発」、「難治性」とはどのような範囲(条件)を規定するものか、より明確な記載をすべきである。

[理由]

本剤の適応は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」とされている。「再発」、「難治性」とはどのような範囲(条件)を規定するものか、これだけの記載ではあいまいである。

効能又は効果に関連する使用上の注意に「本剤による治療は少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること」と記載することが、医薬品医療機器総合機構(以下、機構)から申請者に対して指示されているが、本記載はあくまでも「使用上の注意」であり、承認事項とは性質の異なるものである。

承認事項である適応の範囲が明確に規定されていない場合には、その拡大解釈が許容され、承認時において有効性・安全性に関する知見が得られていない対象者にまで使用される可能性が十分危惧される。

そもそも本適応は、国内治験が造血幹細胞移植後の再発又は化学療法抵抗性の患者を対象として実施され、「M 蛋白減少効果」を確認した結果によるものであるが、延命効果や骨痛改善効果は確認されていない。一方米国・EU においては、延命効果を確認したとされるランダム化試験結果に基づいて未治療例に対する適応が承認されている。このようにサリドマイド製剤は、その有効性(適切な対象者と効果)については未だ確立したとは言い難いと考えられ、少なくとも、厳格な適応が求められる。

## 2 承認条件について

[意見内容]

- 1) 承認条件として、「厳格かつ適正な措置」等と抽象的に記載するのではなく、「サリドマイド安全管理基準書 (TERMS)」の具体的内容を適切かつ明確に特定したうえで、同基準書に基づく管理が承認の要素となっていることを明示すべきである。
- 2) 市販後に実施する臨床試験については、承認条件の内容として、その実施時期と報告期限を明示し、かつ承認時まで臨床試験計画書を提出することを必須とすべきである。
- 3) 承認条件が満たされたことを、いつの時点で、かつどのような基準で判断するのか、さらにその手続きを経た結果承認条件が満たされなかったと判断された場合にはどのような措置を講ずるのか、以上の点について明示すべきである。

[理由]

- 1) 審査結果の[承認条件]には、「本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、(中略)文書による同意を得てから始めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じる」とあるが、「厳格かつ適正な措置」等と規定するのみでは抽象的にすぎ、実効性が担保できないうえ、TERMS の内容及び適正な運用の監督・指導についての厚生労働省の責任範囲が不明確である。

そこで、TERMS の具体的内容を適切かつ明確に特定したうえで、同基準書に基づく管理が承認の要素となっていることを明示すべきである。

なお、米国でのサリドマイド製剤の承認において FDA は以下のとおり規定しており、日本においても同様の対処が求められるものである。

「限定的供給プログラムである S.T.E.P.S. は、サリドマイド製剤の認可と不可分なものであり、認可条件として必要不可欠な要素である。S.T.E.P.S. プログラムを変更するときには FDA に追加申請し、変更実施前に許可を得な

なければならない。許可なしに変更した場合には、不正表示又は未承認薬とみなされることがある。」

- 2) 市販後の臨床試験を承認条件と規定しても、実施時期・報告期限が明示されなければ、承認条件としての実効性が危惧される。

審査報告(2)の7) 製造販売後の臨床試験について、の中でも、機構は「申請者が計画する臨床試験の実施可能性に懸念がある」としている。また専門協議においても、「申請者の提示する臨床試験骨子は、対象患者、対照群、主要評価項目等の設定について実施可能性及び科学的妥当性に疑問がある。このことは、承認審査時点で適切で具体的な計画案が提示されていないことを示しており、申請者の医薬品開発者としての姿勢は極めて問題である」と指摘されている。

市販後臨床試験が早期に、かつ適切に実施されるためには、承認条件において、実施時期・報告期限を明確に規定し、承認時までには臨床試験計画書を提出することを必須とすべきである。

この点、イレッサ(ゲフィチニブ)が教訓となる。同剤は、2002年7月に承認されたが、承認時に提出された試験計画は「第 相試験として、外国で実施中のシスプラチン及びゲムシタピン及びパクリタキセルとの併用試験のうち、本剤が優れた有用性を示した試験と同様の試験、またはドセタキセル及びシスプラチンとの併用療法の試験を予定している」という文書のみで(後にこの試験計画はドセタキセルとの比較試験に変更)ようやく患者登録が始まったのは、承認から1年2ヶ月後の2003年9月、試験結果の報告は承認から約5年後の2007年2月となり、しかもプライマリーエンドポイントの延命効果は証明できなかった。

サリドマイドに関する前記専門家協議の指摘等に照らせば、承認条件において、実施時期、期限等を明確にし、承認時までには科学的妥当性をもつ具体的な臨床試験計画書の提出を求めなければ、市販後臨床試験の実施自体が危ぶまれる。

- 3) 承認条件が付されたとしても、それが適正に実施されなければ承認条件としての意味を成さない。承認条件を規定する以上は、その条件が満たされたことを判断する方法(時期および判断基準)を明示すべきことは当然である。また、承認条件は、承認を可とするための要件であるから、その要件が満たされないと判断された場合の措置についても明確に規定されるべきである。

前記イレッサのケースでは、承認条件の市販後臨床試験でプライマリーエンドポイントの証明ができなかったにもかかわらず、承認が見直されることはなく、「承認条件」の意味が問われている。なお、同剤について、FDAでは、承認時に試験内容と報告期限を特定し、延命効果が証明できなかったという期限内の報告を受けて、同剤の新規患者への投与禁止を決定した。

### 3 被害が発生した場合の救済策について

#### [意見内容]

新たなサリドマイド被害（胎児の死亡を含む）が発生した場合には、適切な補償がなされるよう、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用被害救済制度の対象とするなど、予め必要な方策を講じておくべきである。

#### [理由]

本剤は抗悪性腫瘍剤である。抗悪性腫瘍剤による有害事象については、医薬品医療機器総合機構医薬品副作用被害救済制度の対象とならないとされている。本来、抗癌剤にも適用されるよう制度の見直しが図られるべきであると考えるが、とりわけ、サリドマイド被害（胎児の死亡を含む）の場合には、その医薬品としての特殊性を考慮した補償措置が講じられるべきである。

氏名又は担当者名の公表（ 差し支えない ・ 希望しない ）