

## 第6章 サリドマイド薬品公害

黒田記美江

### はじめに

サリドマイド薬害が問題となり始めたのは1962年頃のことだという。私は、小学生のときにテレビの画面を通して、当時「サリドマイド児」と呼ばれた腕が極端に短く手指が欠損した、あるいは肩から直接2,3本ほどの短い指がついている新生児の痛ましい姿を目にした。それは、衝撃的な映像として私の脳裏に焼きついたのである。

しかしながら、衝撃的な姿の印象であったにもかかわらず、しばらくの間、この「サリドマイド児」に関して思い起こすことなどはなかったのだが、この度の講義の中でサリドマイド薬害に触れ、これを機に、かつての衝撃映像が思い出され、サリドマイド薬害について考察してみたいと思ったのである。

### 薬害について

薬害とは、本来、病気を持つ人を治療する目的で使用される薬が、有害となって別の病気を引き起こしてしまうという悲劇である。戦後、社会問題化したおもな薬害問題をたどれば、ペニシリン、サリドマイドによる四肢奇形、キノホルムによるスモン、血液製剤によるエイズの発生など50件以上あるとされている。これらに共通していることは、使用される薬に危険の可能性があるにもかかわらず、また危険だと知りつつ薬の製造・販売を続けた企業、および国・行政の対応の甘さや無策ぶりに対する責任が問われていることである。

#### 1. サリドマイドとは何か

##### 1-1 サリドマイドの誕生

サリドマイドは初め、1953年にスイスのチバ製薬でグルタミン誘導体として製造・開発された薬である。しかし、薬理作用がないということで開発が中止された。その後、ドイツの製薬企業グリュネンター社で抗てんかん薬として開発されていたのだが、鎮痛作用があることが判明したことにより「コンテルガン」という名で1957年10月1日、睡眠剤・精神安定剤として発売された。

当時、サリドマイドは副作用が少ない安全な薬としてもはやされ、喘息・高血圧・片頭痛薬などに配合される一方、一般用医薬品としても販売されていた。また、「妊婦にも安全」と宣伝されたことにより、特に妊娠時のつわりの治療薬としても使用されたのである。

サリドマイドはアメリカを除く世界 46 カ国で販売・使用され、日本では 1958 年 1 月 20 日、大日本製薬（株）から「イソミン」という名で催眠剤として発売された。さらに、1960 年 8 月には、「プロバンM」の名で胃酸過多・胃炎・消化性潰瘍治療剤として発売されたのである。この他、セイセイ薬品は睡眠薬「新ナイト S」を発売するなど、14 社からそれぞれ異なる商品名でサリドマイド系の医薬が販売されている。

## 1-2 サリドマイドの構造、有効性と副作用

「サリドマイドの正式名称は 3-(N-フタルイミド) グルタルイミドである。分子の中にひとつ不斉炭素を持ち、R 体と S 体の鏡像異性体がある。サリドマイドを合成するときには R 体と S 体の混ざったラセミ体として生成される。製薬が開発された当時これを分離することは難しくラセミ体のまま発売された。後に、R 体は無害であるが S 体は非常に高い催奇性をもっており、高い頻度で胎児に異常をひき起こすこと、さらに流産防止作用もあることが判明した。R 体が無害ならば、それのみを服用すればよいと思うかもしれないが、R 体は徐々に体内で S 体に変化することがわかっている（ウィキペディア，HP）



サリドマイド構造式

(出典：ウィキペディア，HP)

サリドマイドの有効性として、ハンセン病にともなう皮膚症状の改善（1965 年）、腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の阻害作用（1989 年）、抗炎症作用や免疫調節作用、エイズに有効（1993 年）であることが報告されている。また、「血管新生阻害作用」（1994 年）が確認されたことにより、癌細胞への毛細血管の成長を阻害する作用に癌治療効果が望まれる。

サリドマイドの副作用は、直接作用として多発性神経炎・中枢神経刺激症状などの神経系の障害がみられる他、便秘・食欲不振・白血球減少および薬を服用した妊婦から重度の四肢欠損症（無肢症・海豹肢症・奇肢症・母指三指節症）や耳の障害（難聴・無耳症・小耳症）などを生じる。さらに、最近では血栓塞栓病が報告されている。サリドマイド不使用時と比較して 18～23 倍、血栓症が起りやすいとの報告がある。

## 2. サリドマイド事件への経緯と被害

### 2-1 サリドマイド事件

前述のように、サリドマイドは「妊婦にも安全」と、その安全性が当時の最大の特徴とされた。しかし、妊娠した動物実験を行っていなかったために薬が持つ強力な催奇性が見逃されていたのである。

サリドマイドには、血管が新しく作られるのを防ぐ「血管新生阻害作用」がある。この作用は、癌治療に有効とされる一方、短肢症の原因ともなる。つまり、胎児に手脚ができる段階に、サリドマイドの作用によって血管造成が抑制されると、その部分に十分に栄養が行きわたらず、手脚が成長できないのである。妊娠初期のサリドマイド服用により、手脚が成長できずに生まれた新生児はアザラン肢症またはサリドマイド児と呼ばれ、また、耳の障害などを持つ先天性異常児の発生もみられた。その被害は世界中に及び、政府や企業の対応の遅れなどを理由に、被害者数は拡大した。

この薬害がいわゆる「サリドマイド事件」といわれるものであり、薬害としては世界最大規模である。では次に、日本の場合についてみてみたい。

### 2-2 日本における販売と販売中止までの主な経緯

日本では1958年1月20日、大日本製薬が独自の製法を開発し、「イソミン」の商品名で発売した。さらに1959年8月22日、大日本製薬が胃腸薬「プロバンM」にサリドマイドを配合し販売する。これは特に妊婦のつわり防止に使用され、この頃から奇形児の発生報告されるようになる。

1961年11月18日、ハンブルク大学小児科医ウィデュキント・レンツ博士が、サリドマイドと奇形児発生の因果関係について学会で研究報告するとともに警告を発し、政府、グリュネンタール社に対して直ちに薬を回収し販売を中止すべきとした。この警告を受けたグリュネンタール社は、一端は拒否したものの新聞報道されるにおよび、同26日には「コンテルガン」の回収に踏み切ったのである。西ドイツで回収措置が行われた後、イギリス、デンマーク、スウェーデンなどヨーロッパ諸国でもその3週間以内にサリドマイド剤の製造・販売を中止し、製品を回収した。

一方、レンツ博士の警告が発せられてから、わが国の動きはどうであったか。同12月5日、大日本製薬はグリュネンタール社からの勧告を受ける。この旨を厚生省に報告、翌6日厚生省とレンツ警告について協議したが、「有用な薬品を回収すれば社会不安を引き起こす」との理由から販売続行が決定された。このとき、サリドマイドの動物実験を行いその副作用について確認することが決められ、厚生省は、2人の大学教授にその実験を依頼している。そして、製薬会社は西ドイツに研究員を派遣するなどして情報収集を始めたにもかかわらず、科学的な実証に基づいていないと製造を続け、厚生省では1962年2月21日、亜細亜製薬のサリドマイド剤「パングル」に製造許可を付与していた。

このように、一向に製造・販売の停止を実行しない大日本製薬に対し、グリュネンター

ル社はその後、1962年3月29日と4月25日の2度にわたり警告の書簡を発送している。大日本製薬がグリュネンタール社からの強い呼びかけを受けていながらも、厚生省は依然として積極的な対応策をとらなかったのである。そして、1962年5月17日、朝日新聞が西ドイツでサリドマイドと先天性異常を関連付けたとの内容を報道したことにより、報道による混乱を防ぐためようやく大日本製薬が製薬の出荷を停止したのである。

大日本製薬は「イソミン」の出荷停止の公告を出す一方、「イソミン」と「プロバンM」の出荷停止を厚生省に申し入れた。同24日にはサリドマイド剤メーカー5社が同様の申し入れをした。そして同年9月13日、他の4製薬会社とともに回収・販売停止を発表し、同18日、販売停止と製品の回収を開始した。これはドイツでの回収開始から294日後のことであるが、一部の製剤はその後も市中で出回り使われ続けていた。回収が完了したのは1963年も半ばになってからのことであり、最初の警告からおおよそ2年が経過していた。こうした対応の遅れが更なる被害拡大に繋がったことはいうまでもない。

以上、サリドマイドの日本における薬害の経緯をみてきたが、サリドマイドの被害は人々に甚大な被害を与えたことが理解できよう。また、世界において認定されている被害者数は3,900人、死産(30%)を含めると約5,800人にも及ぶという。そのうち日本の認定被害者数は309人であるが、被害の大きさは、西ドイツの3,049人に次いで2位である。

このサリドマイド事件を機に、各国で医薬品の安全性に対する制度が確立されることとなったのである。

### 2-3 サリドマイド裁判

このような状況下、当然のことながら被害者家族の怒りは、次第に被害者組織の結成とメーカーの責任追及へと向かっていった。

1962年末までに広島、京都などで、被害者が「イソミン」と「プロバンM」の製造許可に対し法務局に人権侵害を訴えたが、翌5月13日、法務省人権擁護局は「侵害の事実なし」と結論を出した。翌1963年6月28日、大日本製薬を被告として最初の損害賠償請求が名古屋地裁に提訴されるに至った。そして10数年後の1974年10月13日、全国サリドマイド訴訟統一原告団と国および大日本製薬との間で和解の確認書を調印、同年10月26日には東京地裁で製薬会社及び国との和解が成立し、同年11月12日までに全国8地裁で順次和解が成立したのである。そして、同年12月、このときの和解確認書により、サリドマイド被害者のための福祉センター「財団法人いしずえ」を設立した。

## 3. 諸外国における被害

サリドマイドはアメリカを除く世界中の諸国で販売・使用された。特に被害が大きかったのは西ドイツで、日本はこれに次いで第2位となっている。他に、イギリスでは201人、カナダでは115人、スウェーデンでは107人、ブラジル99人、イタリア86人である。

サリドマイドの薬害が明るみになり、1961年、アメリカでは薬事法が改正され、1967

年にはイギリスで、1976年には西ドイツで新しい薬事法が制定された。

サリドマイドによる被害は、アメリカを除いた諸外国で発生している。先進国であるアメリカになぜ、被害が及ばなかったのでしょうか。

アメリカでも FDA（食品医薬局）に 1960 年 9 月、ナショナル・ドラッグ会社系のメレル社からサリドマイド剤発売の許可申請が出されていた。しかし、当時、FDA の新薬部門担当官であったフランシス・ケルシー女史は、過去の経験からサリドマイドの毒性・副作用に疑問を抱き、「安全性の根拠が十分でない」との判断から結論を見送っていたのである。申請の保留が続く中、1961 年のレントツ警告を受け、FDA は「胎児の安全性が確認されていない」との理由によりメレル社からの申請を却下した。

女史が資料の不備を指摘し、様々な圧力にも屈せず、医薬品として承認しなかったことが幸いし、治験段階に数名の被害者は出ているものの、アメリカ国内におけるサリドマイド被害を未然に防ぐことができたのである。

#### 4. サリドマイドの現在

現今、サリドマイドが再び注目され始めている。かつて大きな薬害をもたらした販売が中止されたサリドマイド剤だが、現在、さまざまな有効性が明らかとなっているのである。

##### 4-1 サリドマイドの復活

1965 年、イスラエルの医師により、ハンセン病にともなう皮膚炎（結節性紅斑）に対する効果が偶然にも発見された。さらに、1989 年ロックフェラー大学のギラ・カプラン氏により、腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の免疫系内での生成を抑制する作用が報告された。その後研究が進められ、1993 年アメリカでエイズに有効であること、1994 年血管新生抑制作用をもつことが判明、癌や炎症性疾患への治療効果の期待が高まっている。

1998 年 7 月 16 日には、アメリカ FDA でハンセン病に伴う皮膚炎の治療薬として販売が承認された。さらに、同年、多発性骨髄腫の治験薬としてとしても承認され、現在、多発性骨髄腫の標準的な治療法として用いられている。日本においても 1994 年以降、特に骨髄腫の患者に医師を通じて個人輸入し、広く用いられるようになってきている。

主な治療効果を挙げてみると、

- ・ハンセン病の合併症としての皮膚病変の治療（結節性紅斑）
- ・骨髄移植を受けた患者に診られる移植片対宿主病（GVHD）の治療
- ・結核やエイズ患者の急激な体重減少の抑制
- ・試験管内での HIV-ウィルスの増殖抑制
- ・糖尿病網膜症と黄斑変成症の予防（アメリカ失明二大要因）
- ・腫瘍の増殖抑制
- ・ベーチェット病の潰瘍の治癒

（出典：ishizue homepage, HP）

などがある。この他、50 種以上の病気を抑制する可能性があるという。

アメリカではサリドマイドの使用にあたり、Systems for Thalidomide Education and Prescribing Safety、略して STEPS、「サリドマイドの教育と安全な処方のための教育システム」という次のような管理体制を義務づけられ、医薬品としてはかつてないほど厳しい管理が行われている。

- ①関与するすべての医師、薬剤師のFDAへの登録義務
- ②患者本人に対するインフォームドコンセントの実施
- ③許される処方帰還は 28 日まで
- ④処方箋有効期限は 7 日
- ⑤服用しなかったすべてに錠剤の返還義務
- ⑥女性に対する 2 種避妊法と毎月の妊娠テスト義務
- ⑦男性に対するコンドーム使用の義務
- ⑧調査への参加義務

(出典：BS 病薬アワー，HP)

#### 4-2 ハンセン病とサリドマイド

サリドマイドは先天性異常の関連が明らかとなり、世界中で製造・販売中止となったが、1964 年イスラエルの医師が、サリドマイドのハンセン病に対する効果を確認したことにより、ハンセン病が蔓延しているブラジルでは、その後もハンセン病救済のため、政府が資金を出してサリドマイドを製造し続け、これを無料で配布しているのである。その際、妊婦の使用を禁止するために、万国共通の禁止記号を使用しているにもかかわらず、貧困層の識字率が高くないことが背景にあるため、この記号が胎児を中絶する薬であるとの誤解を招き、誤った服用による胎児障害が増加しているという。ここにきてまた再び、忌まわしい薬害問題が顕在化しているのである

#### 4-3 日本におけるサリドマイド使用実態

現在、わが国においては、サリドマイドの製造販売は承認されていない。そのため、医師の薬監証明に基づいた個人輸入により入手しなければならない。この際、アメリカでは、「サリドマイドを処方する医師と薬剤師は米食品医薬品局に登録」することを義務付け、薬剤についても「服用せず残った薬を返却する」などの厳重な管理の下で使用されている。

日本では、個人輸入されたサリドマイドに対し、薬事法の規制がされておらず、医師に副作用の報告義務もなく、薬剤使用に関するモニタリングも不十分であるため、医療現場に混乱を招いているのが現状である（サリドマイド，HP）。

このような状況の下、個人輸入量は 2000 年の 3 万 9000 錠から 2002 年にはその 12 倍にあたる 36 万 9000 錠と急速に増加している（BS 病薬アワー，HP）。そのうち、飲み残しのサリドマイドを回収しているのは 4 割にすぎない。

こうした輸入量の増加や不適切な薬の使用に対して、「多発性骨髄腫の患者らが作る「日

本骨髓腫患者の会」(東京都小金井市)では2002年10月28日、厚生労働省に対して「サリドマイドを承認申請するように国から製薬会社に働きかけて欲しい」との要望書を提出した」(サリドマイド/難病, HP)。

多発性骨髓腫の患者団体がサリドマイドの承認を求める一方、薬害の被害者団体はサリドマイドによる新たな薬害を防ぐための規制を求めている。こうした中で、2004年12月、日本臨床血液学会が「多発性骨髓腫に対するサリドマイド適正使用ガイドライン(平成15・16年度厚生労働省関係学会医薬品等適正事業推進事業)」をまとめた。このガイドラインには、現時点において骨髓腫患者に限り治療の対象とすることとしている。未承認薬としては異例の対策である。また、厚生労働省・食品衛生審議会は、2005年1月12日、藤本製薬の申請を受けて、サリドマイドを「オーファンドラッグ(希少疾病用医薬品)」に指定した。そして、同年8月から、藤本製薬がサリドマイドを多発性骨髓腫の治療薬として、治験を開始すると明らかにした((ウィキペディア, HP)。

2006年1月30日付毎日新聞には「厚労省がインターネットを活用して『サリドマイド使用登録システム(SMUD)』を5月から運用することを受けて、サリドマイド被害者らでつくる財団法人「いしずえ」は30日、厚労省に対し、サリドマイドを個人輸入している医師に、SMUDへの登録を義務的に促すことなどを求めた要望書を提出した」との報道があったが、一刻も早く、登録の義務化を推し進めることが急務ではないか。そして、臨床試験の結果を鑑み、国の承認を得て、薬事法に基づいた厳重な監視下において、より安全に使用できるようになることが望まれているのである。

おわりに

サリドマイドに限らず、医薬品には一定の作用・影響から、有効性と有害性の二面性を併せ持つ。後者の有害性を薬品公害、いわゆる「薬害」という。サリドマイドの製造・販売停止からおおよそ40年経過した今日、新たなサリドマイドの有効性に着目して様々な研究がアメリカなどで行われ、一部の難病治療薬として使用されている。しかし、前述のとおりサリドマイド使用において危惧されることは先天異常以外の副作用がまだ十分に解明されていないことである。まだまだ危険なのである。

そういった中、国内の個人輸入によるサリドマイド使用も急速に増加してきている現況を踏まえて、日本医薬品情報学会会長山崎幹夫氏は、「私はサリドマイドの使用は、一刻も早く、十分な情報の提供と収集を行うことができる万全の管理体制をつくり、その体制のもとに行われるべきであると考えます」と述べ、薬害を防止するリスク管理システムの早急な確立についても言及している(BS病薬アワー, HP)。

一方、今年1月27日付産経新聞には驚くべき次のような調査記事が掲載されている。「昭和三十年代に重い胎児奇形を起こす薬害を招いたサリドマイドを個人輸入で使用をしている医師の28%が、妊娠可能な女性患者に使用する際、「妊娠検査を実施するか未定」としていることが27日、厚生労働省の調査で分かった。同日の医薬品等安全対策部会の調査会に

報告された」

調査は昨年7月から12月までに個人輸入した医師355人を対象に実施され、約半数から回答を得ている。ちなみに、平成16年12月に日本臨床血液学会が使用ガイドラインを策定した妊娠検査について「検査している」「検査することになっている」が71%、「検査していない」が1%と答えているのである。

やはり国は、野放し状態ともいえる個人輸入に歯止めをかけるべきである。医師に対して承認検査を経たうえでの使用条件を明記し、加えて服用患者への教育・啓蒙を徹底し、確かな理解を得るなど二重の防御策を作成し、早急にアメリカ以上の管理体制をしくことが望ましいと考える。そうしなければ薬害による悲劇はなくなるのである。

#### 参考文献・参照 HP

- ・川名英之, 1994, 『ドキュメント日本の公害 第3巻 薬害・食品公害』緑風出版.
- ・ishizue homepage/thalidomide サリドマイド事件とは  
: <http://www02.so-net.ne.jp/~ishizue/thalidmd.html>
- ・サリドマイド-Wikipedia  
<http://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%B5%E3%83%AA%E3%83%89%E3%83%9E%E3%82%A4%E3%83%89>
- ・サリドマイド/難病 : <http://www.naoru.com/saridomaido.htm>
- ・サリドマイド被害  
: <http://www.mi-net.org/yakugai/dacases/thalidomaid/thalidomaidmain.html>
- ・サリドマイド復活の日  
: <http://www1.accsnet.ne.jp/~kentaro/youki/thalidomide/thalimide.html>
- ・サリドマイド事件 (日本の薬害・公害)  
: <http://www.akimasa21.net/yakugai/thalidomide.htm>
- ・筑波学園病院薬剤部くすりばこ サリドマイド  
: <http://www.gakuen-hospital.or.jp/yakuzai/kb/KB50.pdf>
- ・BS 病薬アワー サリドマイドを考える  
: <http://medical.tampa.co.jp/Jshp/menu/2003.html>
- ・Yahoo!ニュース-産経新聞 - 妊娠検査「未定」28% サリドマイド使用の医師  
: <http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20060127-00000033-san-soci>