

サリドマイド

世界的規模の薬害を生んだサリドマイド。妊娠初期に内服すると、胎児の四肢や耳など様々な部位に「奇形」が発生する。この“サリドマイド胎芽病”の被害者数は世界で1万例以上といわれる。サリドマイドは「悪魔の薬」として葬られたかに見えた。ところが、難病の治療薬としてこの薬は今見直されつつあり、この事実とどう向き合うべきかが問われている。

1. 薬害事件

サリドマイドは、旧西ドイツのグリュネンタール社が開発した催眠・鎮静薬である。「いくら飲んでも自殺できない睡眠薬」などと宣伝され、「完全無毒」のOTC薬として1957年10月に同国で発売された。妊婦にも安全とされ、悪阻にもしばしば用いられた。ところが、やがて末梢神経炎という副作用の報告が相次いだため「無毒」の看板は下ろされ、サリドマイドは要処方薬となる。しかし、この薬の本当の恐ろしさはまだ明らかにはなっていなかった。

1960年10月、両上下肢が「あざらしのように」短い極めて稀な「奇形」の幼児2例がドイツ小児科学会で報告された。同様の「奇形」が急増していることが次第に判明し、西ドイツ各地で調査が開始される。

1961年11月、ハンブルクの小児科医レンツが、ある母親が妊娠中にサリドマイドを飲んだことを聴き出し、これを端緒に、大部分の母親がこの薬を内服していたことが明らかになる。11月16日、サリドマイドを直ちに回収すべきであると、レンツはグリュネンタール社に警告の書簡を送った。いわゆる「レンツ警告」である。会社は抵抗を試みたがついに世論に屈し、同月27日、サリドマイドは西ドイツ国内から回収されることになった。

サリドマイドは世界各国で販売されたが、米国では、安全性に疑問を持ったFDAのケルシー担当官がなかなか承認しなかった。そのうちヨーロッパでの回収が伝わったため市販されずすみ、試用品を飲んだ少数を例外として被害は最小限に抑えられた。

ところが日本では、わずか2時間足らずの審査で1957年に早くも製造許可が下り、翌年1月に発売された。1961年に世界中で回収が始まって、厚生省は「レンツ警告には科学的根拠がない」と受け付けず、サリドマイドは1962年9月まで販売され続けた。この回収の遅れで、新たに500名以上の被害者が出たといわれ、日本の胎芽病被害者数(認定数309名)は旧西ドイツに次いで世界第2位に上がった。

この事件により、各国で薬剤開発の規制が強化され、特に薬物の生殖毒性について詳細なデータが要求されるようになった。

2. サリドマイドの復活

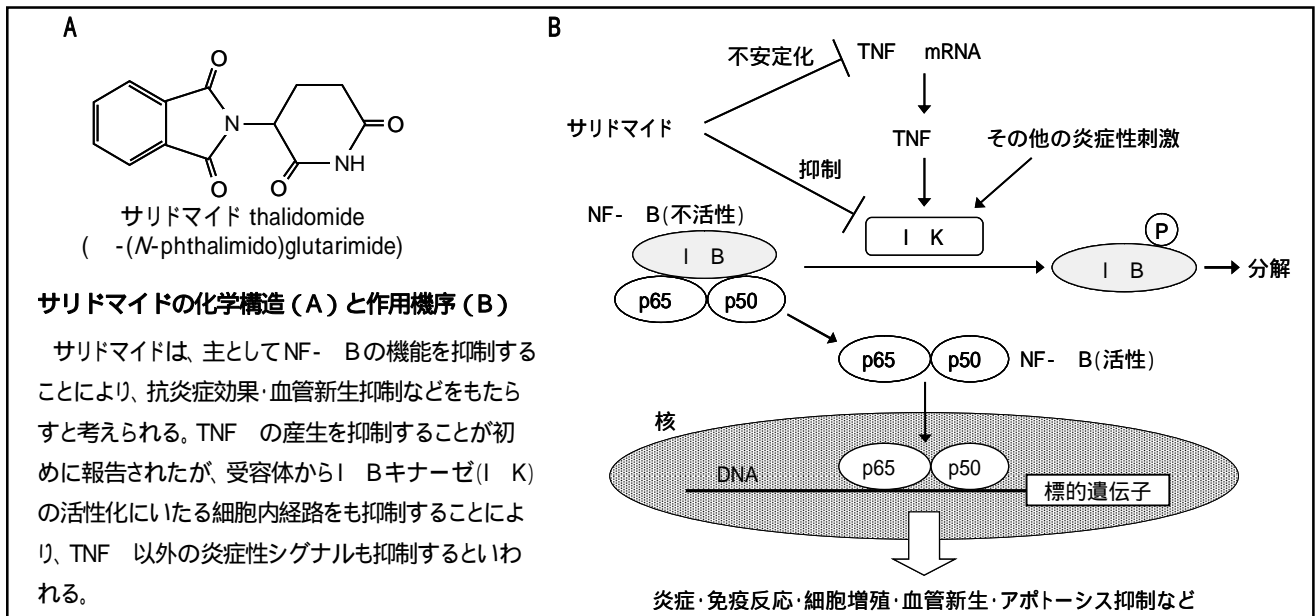
1965年、エルサレム・ハンセン病病院のシェスキングが、癩性結節性紅斑にサリドマイドが著効することを見出した。この発見が正しいことはWHOの臨床試験でも確認され、ハンセン病患者にとっては福音となった。これを受けて南米の中小企業がサリドマイドの製造を始めたが、質・量ともに満足できるものではなく、また、管理・教育の不徹底から南米では胎芽病の発生が後を絶たなかった。

その後、サリドマイドがエイズの症状にも効くことがわかり、1980~90年代、サリドマイドの需要は急増した。米国FDAは闇の流通による胎芽病の発生を危惧し、議論の末、1998年、セルジーン社のサリドマイド製剤を承認した。ただし、「サリドマイド教育と安全な処方のためのシステム」(STEPS)という大変厳しい管理プログラムの下でのみ販売が認められた。医師はセルジーン社に登録し、患者が薬について完全に理解していることを保証しなければならず、患者は、催奇形性について理解したこと、避妊を行うこと、薬を他人に与えないことなどについて文書同意を求められる。

サリドマイドが承認された後、エイズにとってこの薬はそれほど重要ではなくなっていくが、サリドマイドの効果が期待される領域は、自己免疫疾患や悪性腫瘍へとむしる遙かに拡大していた。

3. サリドマイドの科学と新たな応用

サリドマイドの詳細な作用機序は依然不明だが、炎症性サイトカイン、特にTNFの発現を抑制することによって抗炎症効果を発揮することが1991年に示唆され、癩性結節性紅斑以外の炎症性疾患にも試される端緒となった。サリドマイドは、mRNAの不安定化という機序によって単球のTNF産生を抑制する。また、サリドマイドによるNF- κ Bの抑制も様々な細胞で示され、I κ Bキナーゼを抑制することがその機序として示唆されている。



臨床試用の結果、ベーチェット病・エリテマトーデス・壊疽性膿皮症など、皮膚・粘膜の慢性炎症性疾患で高い有効性が示された。有効性は確立されていないが、治療抵抗性の慢性関節リウマチ・クローン病・多発性硬化症などにも試用されている。

ただし、サリドマイドの効果があった患者でも血中 TNF 濃度が低下していないことがあり、炎症性サイトカイン抑制以外のメカニズムも存在する可能性が高い。1998 年、サリドマイドが T 細胞の共刺激シグナル活性化作用を有することが見出されたことから、サリドマイドは少なくとも単純な TNF 産生阻害薬ではなく、複雑な機序による抗炎症・免疫調整薬と考えられている。

一方、サリドマイドが血管新生を抑制することが 1994 年に報告され、がん治療薬としても期待され始めた。臨床試験の結果、治療抵抗性の多発性骨髄腫において高い有効性が示され、今日ではその標準治療の一部となっている。奏効率は単剤でも約 30%、他剤併用ではさらに上昇する。以来、種々の悪性腫瘍で試用され、腎細胞癌・前立腺癌・神経膠腫・悪性黒色腫などで有効性が報告されている。

抗腫瘍効果は主として血管新生抑制によるとされ、骨髄微小血管密度の減少が骨髄腫への効果と関連するといわれる。しかし、T 細胞共刺激による免疫活性化も抗腫瘍効果に寄与する可能性がある。血管新生抑制は VEGF など増殖因子の産生低下によると考えられるが、COX-2 の発現抑制による PGE2 産生低下がこれに関与する可能性が示されている。一方、肢芽の血管形成を抑制することが胎芽病の原因ともいわれたが、催奇形性の機序については他にもいくつかの説があり、確立されていない。

サリドマイドは *S*(-)と *R*(+)の光学異性体から成るグルタミン酸誘導体である。*S*(-)体は抗炎症・血管新生抑制作用が強く、催奇形性を示す。*R*(+)体は鎮静作用をもたらす。しかしこれらは生理的条件下で相互転換される上、CYP2C19 などによって代謝され、生物活性の異なる 20 種類以上の代謝物を生ずる。このような特性がサリドマイドの効果を複雑にしているが、作用機序が解明されるにつれ、重大な副作用が無く、薬効がさらに強力なサリドマイド誘導体の開発が進んでいる。現在、CC5013 が多発性骨髄腫はじめ種々の悪性腫瘍、CC4047 が多発性骨髄腫・前立腺癌を対象として開発中である。

おわりに

サリドマイドほど「薬は両刃の剣」という箴言がよく当てはまる薬は他にない。日本では現在、管理不十分のまま個人輸入されており、放置すれば再び被害者を生みかねない状況にある。安全に使用できる方法を早急に確立する必要があるとともに、重大な有害作用のない誘導体の開発が望まれる。

参考文献

- ・ Bartlett JB, Dredge K, and Dalglish AG (2004) The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 4, 314-322
- ・ Franks ME, Macpherson GR, and Figg WD (2004) *Thalidomide*. *Lancet* 363, 1802-1811