

告示番号 B34「テネクテプラーゼ静脈内投与療法」にかかる
重大な不適合報告について

令和6年9月30日

神戸市立医療センター中央市民病院

病院長 木原 康樹

この度は、神戸市立医療センター中央市民病院（以下、当院）が実施医療機関として参加しております標記先進医療 B の実施において、試験薬過量投与という重大な不適合を発生させ、研究対象者、先進医療技術審査部会ならびに関係する皆さまに多大なご迷惑をおかけしましたことを深くお詫び申し上げます。

当院は本件を臨床研究実施体制の根幹に関わる重大事案として受け止めており、研究対象者の経過確認など安全確保に万全を期すとともに、不適合の発生を防げなかった体制の不備について、根本的要因の究明と対策の検討を行い、適切な再発予防措置を実行する方針です。

以下、現時点で行いました本件対応状況についてご報告致します。

1. 本先進医療技術の概要

（1）先進医療技術名

テネクテプラーゼ静脈内投与療法

（2）適応症

脳梗塞（発症から四・五時間以内のものに限る。）

（3）研究の概要

脳梗塞急性期に対して、血栓溶解薬テネクテプラーゼの有効性と安全性を確立する。具体的には、発症後 4.5 時間以内の脳主幹動脈閉塞による脳梗塞急性期患者におけるテネクテプラーゼの安全性（症候性頭蓋内出血の有無及び凝固線溶系マーカー）を少数例で確認する（安全性検討フェーズ）。その後、比較検証フェーズとして、有効性（脳主幹動脈閉塞の再開通効果）及び安全性をアルテプラーゼを対照として非マスキング無作為化並行群間比較試験にて検討し、主要評価項目である試験薬開始後早期の良好な血管再開通に関するテネクテプラーゼのアルテプラーゼに対する優越性を証明する。

2. 重大な不適合の概要

（1）令和6（2024）年8月20日20時30分頃、研究対象者が倒れ、当院に搬送されました。

左中大脳動脈閉塞（M2 部）が確認され、再灌流療法（血栓溶解＋血栓回収）が決定。家族の同意を得て、同日 22 時 02 分に本試験に登録・割付を行いました。テネクテプラーゼ群に割り付け後、必要量 16.25mg ではなく、誤って 35mg を投与しました。翌8月21日朝、カルテ確認で過量投与が判明しましたが、頭部 CT、MRI と診察で症候性頭蓋内出血は確認されておらず、9月2日の当院退院日までに出血性合併症を含めた薬剤に起因する有害事象は発生していません。

（2）同年8月21日14:40に家族に投与量の過誤について説明し、謝罪しました。研究対象

者の症状は改善傾向ですが、失語症状があり、リハビリテーション継続のため9月2日に他院へ転院されています。研究対象者への詳細な説明については、症状回復があり、外来通院可能となった時点で行います。なお、当該不適合発覚後、当院における新規症例登録を停止しております。

3. 重大な不適合に関わる要因

テネクテプラーゼ（TNK）は国内脳梗塞試験用に輸入された薬剤で、試験薬の箱内に英語添付文書が同封されており、その中には心筋梗塞に対する用量が記載されています。試験薬は試験用の日本語換算表がビニール袋に同封された状態で当院に送付され、当該換算表を基に投与量を決定するように国立循環器病研究センターの中央事務局から指導を受けておりましたが、今回の事例では当院医師が、試験薬の箱に同梱されている英語添付文書に基づいた用量調整を行ったため、過量投与となりました。

また、試験薬の箱内には溶解液入り 8ml プレフィルドシリンジも同封されており、同シリンジには心筋梗塞に対する用量の印字もなされていることもあり、TNK 最大用量 5ml にあわせて当院で添付した別シリンジを用いて投与することとしておりましたが、プレフィルドシリンジを誤使用したことも過量投与の要因と考えております。

4. 重大な不適合に対する再発防止策（別紙に画像添付）

中央事務局からの「注意喚起！」ラベルを試験薬の箱に貼付することに加え、当院では以下の再発防止策の追加を検討致しました。

- ① 換算表を用いた調整を行う注意書きをビニール袋表面と内部の箱にも貼付する
- ② 体重と投与量を複数医師で確認しチェック表に記名する
- ③ 換算表および薬剤投与用の 5ml シリンジを薬剤箱と一体化しビニール袋に同封する
- ④ 院内プロトコルに加え、新たに作成したチェックリストを用いた運用とし、記録保管する
- ⑤ 従来中央事務局から同封で提供されていた換算表と調整用資料に注意事項を追記した物に差し替える

上記、再発防止策を含めまして、令和6（2024）年9月9日、当院特定臨床研究管理委員会は、再開可否について検討し、再発防止策を承認すると共に研究継続の妥当性を確認しました。特定臨床研究管理委員会は、研究代表機関から再開指示を受けた後という条件下で、症例登録を再開することを承認しました。また、重大な不適合の内容および再発防止策を研究責任医師から全研究分担医師に対して周知いたしました。

5. 今後の予定

当院における症例登録再開につきましては、京都大学臨床研究審査委員会及び T-FLAVOR 試験独立安全性委員会からの承認をうけ、研究代表機関である国立循環器病研究センターから再開指示が得られた後となります。

症例登録再開までに、当院の研究責任医師は全ての研究分担医師に対して、今回修正した院内プロトコルとチェックリストを用いた運用を十分理解できるように教育研修実施を予定しております。

以上、現時点における当院の本件対応状況についてご報告申し上げます。

このような事案が発生したことは誠に遺憾であり、改めて関係する皆様に多大なご迷惑をおかけしたことを深くお詫び申し上げます。今後、再発防止にむけて、引き続きご指導ご鞭撻を、何卒よろしくお願いいたします。

以上