

申請医療機関からの報告について(杏林大学医学部附属病院)

[有害事象報告とそれに伴う対応]

1. 事実関係(詳細については確認中)

- 『告示番号B60 アキシチニブ単剤投与療法 胆道がん(切除が不能と判断されたもの又は術後に再発したものであって、ゲムシタビンによる治療に対して抵抗性を有するものに限る。)]において、アキシチニブ投与終了30日以内の早期死亡が、合計5症例認められ、うち2, 3, 4, 5症例目について、平成29年8月16日付けで、重篤な有害事象として第一報が事務局宛に報告された。(1例目は平成28年7月26日付けで報告されている。)本試験は目標症例数32症例で、平成29年8月24日現在、19症例登録されている(現在、症例組入れは一時停止中)。
- それぞれの症例の死亡時の症状は以下の通り。
 - 1例目:局所再発し消化管に浸潤した腫瘍からの出血。
 - 2, 3, 5例目:腹水の急激な増加。
 - 4例目:現時点では詳細不明(明らかな腹部膨満はなかったとのこと)。
- 申請医療機関は当初、原病の増悪で死亡したと判断していたが、腹水の増加が3例続き、平成29年8月11日に効果安全性委員会から「症例登録を中止し、因果関係の有無について検討するよう」指示されたことから、今回の報告に至ったとのこと。(倫理審査委員会にはいずれの症例も報告されていなかった。)
- 2例目以降の4症例は、いずれも平成29年5月から7月に死亡されており、発生を知った日より7日以内に届け出ることを定めた、課長通知(厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて)に違反している可能性がある。

また、試験計画書に「治療関連死が3名となった時点で、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を検討する」とされていることから、現在その検討の必要のある状況である。しかしながら申請者によると、アキシチニブの中止により腹水のリバウンドを引き起こしている可能性も考慮されることから、新規症例の登録一時中止は適当であるもの

の、現在プロトコールに基づいて治療中の患者について、適切なリバウンド防止策の検討のないまま、内服を急に中断することは危険である可能性が考えられる。

2. 現時点での対応状況

- 現時点で最も重要なのは、プロトコール治療を継続中の患者への今後の対応（治療の継続の可否、中止する場合には中止に伴うリバウンドを適切に管理する方法等）であると考え、できる限り早急に倫理審査委員会を開催し、中止基準の再検討や、中止時の慎重な観察の必要性なども含め迅速に検討するよう8月17日に指示をした。（倫理審査委員会は8月28日開催予定とのこと。）

なお、同様の有害事象が発生していないか、市販後の安全性情報との総合的な検討も必要になる可能性があるため、現在、アキシチニブの提供元のファイザー株式会社にも情報を求めながら、対応を継続している。

<5症例の投与終了から死亡までの日数>

- 第1症例：投与終了2日後
- 第2症例：投与終了30日後
- 第3症例：投与終了7日後
- 第4症例：投与終了17日後
- 第5症例：投与終了30日後

他の14症例について状況を照会したところ、調査は終了していないものの、1症例が投与終了37日後に死亡されているとのこと。