

調査対策委員会 第1回議事要旨

日時：2025年11月24日 16:35～19:18

場所：埼玉県立小児医療センター会議室

参加者：委員長、病院長、院内委員10名、外部専門委員3名

1. 開会の挨拶・委員紹介（委員長）

今日は大変お忙しい中、埼玉県立小児医療センター第1回調査対策委員会にお集まりいただき感謝する。現在、当該患者さんは重篤な状態にありまして、ご家族も大きな不安とご心痛の中にある。まずは患者さんの回復を心から願うとともに、ご家族への配慮を最優先に本委員会を進めて参りたい。

本調査対策委員会の目的は、今回の事案について事実関係を正確に整理し、医療の各過程を多角的に検証することにある。加えて医学的、学術的な観点から、今回の事象がどのような背景や要因によって生じ得たのかを検討し、医学的知見の整理にも努めたいと考えている。本委員会は、特定の個人の責任を追及することを目的とするものではなく、組織として改善すべき点を明らかにし、再発防止と医療安全の向上につなげるために設置された。

委員の皆様には、公平かつ中立の立場から忌憚のないご意見を賜りながら、透明性をもって議論を進めていきたい。

（委員紹介）

今回、髄注後に非常に稀な合併症が複数発生したため、病院としてはただいま髄注を完全に中止して、管轄のさいたま市の保健所の方にすでに届けており、今後新しい情報があれば報告することになっている。独立行政法人の医薬品医療機器総合機構（PMDA）にも、副作用報告をあげている。

2. 事案発生の概要報告（血液・腫瘍科）

(1) 事案の経過・患者背景など

当施設では20年以上前から髄腔内投与を実施しており、年間約70名の患者に対し延べ400～500件程度の髄注を行っている。一般的な合併症としてはメトトレキサート関連白質脳症が知られているが、多くは可逆性であり、重篤な不可逆的神経障害はこれまで経験されていなかった。

しかし2025年1月以降、髄注後に神経症状を呈した症例が5例確認された。そのうち3例では重篤な脳脊髄障害が生じ、人工呼吸管理を要する状態となった。症例4では下肢麻痺を認めるものの一部改善傾向がみられ、症例5では別の基礎疾患を背景に下肢麻痺が認められた。

5症例の主な特徴は以下の通りである。

- ・症例 1～3：髄注後 1～4 日以内に急速に進行する神経症状が出現。

呼吸障害を含む重篤な神経障害を呈し、改善なし。

- ・症例 4～5：発症まで約 2 週間前後と比較的遅い経過。

症例 4：下肢麻痺を認めるが部分的回復あり。

症例 5：基礎疾患を有する症例であり、同一病態かは検討中。

症例 3 と症例 4 はメトトレキサートとプレドニゾロンは同日に同じバイアルを希釈して調剤したものを分けたことが確認され、さらに同じものを投与した別の 2 症例が存在し、その 2 症例は神経症状がでていないという説明があった。

MRI では全例に馬尾神経の造影効果が認められ、重症例では大脳・小脳・脊髄に広範囲の障害が確認された。

(2) 患者・家族への説明状況、家族の反応・要望

症状を認めている 5 症例のご家族に対して髄注中止決定直後に看護師同席で医師から説明を行ったことが報告され、不安や不信感を訴えられた方もいらしたが最後にはご理解いただいた。

髄注の中止に伴い、他医療機関で髄注治療を受ける必要がある該当者患者は計 28 名、ご協力いただき治療は遅延無く実施する事ができている。ご家族は、全員髄注再開後は当センターでの診療継続を希望された。転院に伴う入院生活や、教育を受けられるのかの不安や不便が聴取された。同じフロアに入院中の患者様 32 名のご家族にも順次説明している。

(3) 各症例の症状と考察

髄注に伴う重篤な脳脊髄神経症状について、血液・腫瘍科では症例ごとに詳細な検討を行ってきた。髄注以外の要因、例えば、併用した抗がん剤を含む薬剤による脳症の可能性についても慎重に検証した。シタラビンによる脳症は報告があるものの、既報におけるシタラビン関連脳症の多くは可逆的経過を示しており、本事象とは臨床経過が一致しにくいと判断した。また、通常、髄注後に発熱を認めることはあまり無いが、全例で発熱がみられたこと、さらに脳神経症状を呈した 3 例がいずれも下位神経症状から上行性に進行した点を総合すると、発熱は病態と関係し、髄注が病態形成に関与した可能性が高いと考えられた。

症例 3 および症例 4 では、髄注施行後それぞれ 5 日目、19 日目に髄液中 メトトレキサート濃度を測定したが、いずれも検出感度未満であった。大量メトトレキサート療法における メトトレキサートクリアランスについても、症例 3 は数日の輸液負荷を要したものの、日常診療で経験する範囲内であった。血中葉酸値およびビタミン B12 値は全例で正常範囲内であった。

症例ごとの臨床像は Post-intrathecal chemotherapy-related paraplegia syndrome (PIPS) に合致する点が多いものの、PIPS は報告上きわめて稀であり、多くは限局性症状を呈し、大脳症状を示す例は約 5%に留まるとされる。この点を踏まえると、当センターにおいて 10 か月の間に複数例

が連続して発生し、そのうち大脳症状を呈した症例が3例、下位に限局した症例が2例あったことは、発生頻度、重症例の割合ともに高い。

現時点で当科における髄注手技や運用に明確な問題点は確認されていないが、本調査でご指摘をいただいた場合には速やかに改善を図る所存である。また、今回検証が十分にできていない「異物混入」の可能性を考慮し、使用物品の変更ならびに薬剤ロットの変更を行う方針とした。保存髄液および同一ロット製剤の調査、さらに保存髄液検体に対する質量分析の実施を強く希望する。

3. 調査対象症例の選択、学術的背景、論点の整理—放射線画像からの検討（放射線科）

5症例の頭部脊髄MRI画像について、大脳及び小脳の拡散強調画像での拡散制限、T2延長、萎縮、脊髄のT2延長及び馬尾の造影効果の有無を時系列順に評価した。

5例全例で馬尾（脊髄の末端の脊髄円錐から神経根、脊髄神経だけになった部分）の造影効果を認め、症例1～3では、大脳・小脳・脊髄全体および馬尾までの広範な障害を認めた。症例5のように馬尾のみが造影される所見の場合には鑑別診断が多岐にわたるため、他の疾患が含まれている可能性を完全に否定することは困難である。このため、画像所見のみからすべての症例を単一の病態として説明できるかどうかについては慎重な検討が必要であると考えられた。

既知の化学療法関連中枢神経障害として、メトトレキサート（MTX）関連脳症が知られている。MTX関連脳症では、拡散強調画像において白質に対称性あるいは片側性の拡散制限を示す病変が出現する。また、posterior reversible encephalopathy syndrome（PRES）様の画像パターンとして、後頭葉優位あるいは分水嶺領域に病変を呈することも報告されている。しかし今回検討された5症例の画像所見は、これらの典型的なパターンのいずれにも一致しないと考えられた。

脊髄における化学療法関連の神経障害では、脊髄後索の障害が比較的良好に知られている。これはビタミンB12欠乏症においてみられる後索障害と類似した画像所見を呈することがあり、化学療法関連症例では血中ビタミンB12値が正常であっても同様の所見が認められることがあるとされている。しかし本症例群では、脊髄後索に限局した病変ではなく、脊髄全体の腫脹を伴う広範な障害が認められた点が特徴的であった。このような脊髄全体の腫脹を伴う病変は既報の化学療法関連神経障害と比較しても非典型的であり、本症例群の重要な特徴と考えられた。

画像所見からの鑑別診断としては、炎症性疾患、感染症、免疫関連神経障害、血管障害など複数の可能性が挙げられる。しかし、髄腔内化学療法施行後という臨床経過および時間的関連を踏まえると、現時点では「post-intrathecal chemotherapy-related paraplegia syndrome」という病態概念が最も説明しやすいと考えられた。

ただし、既報では、馬尾神経や脊髄後索の障害が中心となる例が多く報告されている。一方、今回の症例1～3では馬尾神経のみならず、脊髄全体、さらに小脳や大脳にまで及ぶ広範な中枢神経系病変が確認されており、このような広い範囲の障害分布は文献上きわめて稀と考えられる。

以上の検討を踏まえ、放射線科としては臨床経過および画像所見の総合的判断により、暫定的に chemotherapy-related paraplegia syndrome という枠組みで整理した。しかしながら、最終髄腔内投与後に今回のような時系列で画像変化が進行することを明確に示した既存の報告は現時点では確認されておらず、本症例群の病態を完全に説明する十分なエビデンスは存在しないと考えられた。

委員より臨床症状より呼吸中枢の画像所見について質問があり、最初の段階ではとらえられていないが、後には二次的な変性による所見の可能性もあり、画像からの判断が難しいとの説明がされた。

4. 調査対象症例の選択、学術的背景、論点の整理 — 神経学的検討（神経科）

(1) 症例のまとめ

神経科による臨床的評価では5症例に以下の共通点が確認された。

- ・発熱（ただし、症例5に関しては、好中球減少に伴う発熱の可能性も考慮される）
- ・下肢弛緩性麻痺および膀胱直腸障害
- ・下肢神経伝導検査異常
- ・各種培養検査は陰性、Filmarray（PCR法を利用した複数の細菌やウイルス、真菌などの迅速検査）は陰性

5例とも腰部脊髄L2レベル以下の神経根症と考える。症例1～3は神経根症から上行性に脊髄症＋脳症に進展した。

最終評価時も症例1～3は人工呼吸管理が必要で、症状の改善を認めない。症例4は、両下肢弛緩性麻痺が緩徐に改善している。症例5は症状の改善を認めない。

自己抗体は、抗中性糖脂質(lactosylceramide: LacCer)抗体が症例1と2で血清/髄液で陽性であったが、病態との関連は不明である。

髄腔内メトトレキサート投与による急性の神経症状は薬剤の直接的影響が考えられている。血管障害による遅発性障害もある。よく知られている（MTX大量投与による）MTX関連脳症は、一般に大脳白質が障害される。

(2) 既報告のまとめ

- 1) 髄腔内メトトレキサート投与による急性の神経症状は薬剤の直接的影響が考えられている。血管障害による遅発性障害もある。よく知られている（MTX大量投与による）MTX関連脳症は、一般に大脳白質が障害される。

2) 文献レビュー

文献レビューでは、髄注関連神経障害は報告されているものの、本症例のような広範囲かつ重篤な症例の連続発生は極めて稀である。

PubMedで“intrathecal methotrexate neurotoxicity”で検索すると219本の論文が該当。さらにAgeでChild: birth- 18 yearsのフィルターをかけると115本の論文が該当。それに加えハンドサーチで関連があると判断した論文をまとめた。

→ 多数例をまとめた報告では、「白質脳症」と思われる報告が多い。それ以外では、症例数が少ない/症例報告では、脳症、脳脊髄症、脊髄症、神経根症、馬尾症候群がある。これらの報告では、ほとんどが両下肢の神経障害（運動および感覚障害）と膀胱直腸障害を呈し、病変が上行性に広がると脊髄、小脳、大脳の障害を来していた。

機序に関しては、不明とされている。各種自己抗体や感染症は同定されていない。

参考文献① 髄腔内化学療法を行った症例における神経毒性のまとめ Dufourg MN, et al. *Leukemia* 2007;21:238-247

1395 例中 52 例 (3.7%) に神経毒性を認め、そのうち 17/52 例で末梢神経および脊髄神経症を認めた。対麻痺が 10/17 例、四肢麻痺 2/17 例。後遺症は 9/17 例。

参考文献② 血液がん患者における髄腔内化学療法に関連した対麻痺の Systematic review Monnikhof M, et al. *Neurooncol Adv* 2024;7:vdae217

55 本の症例報告 (79 例: 小児 32 例、成人 47 例) と 4 本の原著論文 (37 例: 小児 25 例、成人 12 例) が調査対象となった。治療後約 10 日後に対麻痺が出現した。95%は臍部周囲まででおさまるが、上肢や呼吸筋まで障害され、さらには昏睡状態にいたることもある。発症時の MRI 所見が正常なのは約 60%。約 50%で髄液タンパクが上昇していた。横断性脊髄炎、ギランバレー症候群、自己免疫性神経根炎などと診断されている。ステロイド治療や免疫グロブリン療法が行われているが効果は限定的である。

参考文献③ ビンクリスチン混入 Zeng G, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:1765-70

中国で 2007 年に微量のビンクリスチンが混入した髄腔内メトトレキサートおよびシタラビン投与による対麻痺および対麻痺様症状の報告がある。12 病院全てにおいて、同じ製薬工場で製造された脊髄内メトトレキサートまたはシタラビンが使用され、症状を認めた症例に関連したのは各薬剤の 2 ロットのみであった。

参考文献④ ベンジルアルコール混入 Messinger YH, et al. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020;25:328-331

ミネソタ小児病院および診療所で、2019 年 1 月に急性リンパ性白血病の小児 4 例が 0.07%ベンジルアルコールを含む髄腔内 MTX の 1 回投与を受けた。1 例一時的な全身の筋力低下を、1 例は一時的な両下肢筋力低下を、2 例は無症状であった。

参考文献⑤ 患者側要因 (葉酸代謝) Vagace JM, et al. *Am J Hematol* 2011;86:98-101

亜急性 MTX 神経毒性は脳の葉酸恒常性と関連していると言われているが、その発症の具体的なメカニズムはほとんど不明で、多因子である可能性が高い。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) C677T 一塩基多型 (SNP) などの遺伝子多型が見つかった。

(3) 結論

ここまでのまとめとして、5 症例における病態は以下のように推測した。

MTX や Ara-C の髄腔内投与により、腰部脊髄 L2 レベル以下の弛緩性麻痺が出現し、症例 1~3 は上行性に神経障害が進行した。

この原因としては、(1) MTX や Ara-C の直接的影響、(2) 他の薬剤の混入、(3) 患者側の遺伝的要因などが考えられたが、いずれも推測の域を出ない。

さらにこの 1 年間で同様の症例が発生した原因も不明である。

追加検査としては、(1) 投与薬剤の異物混入の確認（質量分析）、(2) 患者の遺伝子多型の評価、(3) 葉酸やビタミン B12 測定などを提案する。

質問に答えて、症例 1 から 3 では ABR（聴性脳幹反応）にて脳幹の機能を示す基本波形が出現しておらず脳幹障害があり呼吸調整機能の低下が推定されることが説明された。

委員より白血病造血器腫瘍を発症するまでの神経発達は正常かどうかの質問があり、1 名は原疾患があったことが説明された。

委員より MTHFR の多型は、メソトレキセートの感受性が高くなることが知られているが原因としての優先順位は低いと考えるとの意見があった。

5. 髄注後中枢神経合併症発症事例に関する確認事項および聞き取り調査等の進捗状況

医療安全管理室、調査委員会委員による調査では、薬剤ロット、使用器材、調製手順、環境要因などについて明らかな逸脱や異常は認められなかった。

(薬剤部)

(1) 薬剤部における髄注治療薬の作成手順書および髄注治療薬の作成作業の事前に委員全員で確認するために撮影した動画による確認

(2) 前日

- ・指示内容、薬液量等が適切に処方されているか薬剤師 2 名で確認
- ・抗癌剤の取りそろえ：薬剤師 2 名で確認し、患者さんごとに薬と、処方箋をセットにして 1 トレイに入れ、無菌室の中の受け渡しボックスに置く

当日

一番初めに必ず髄注薬の調製を行う

- ・薬剤調製は無菌室で実施
- ・薬剤師をバーコード認証し、重量監査システムを使用して抗がん剤を調製
- ・抗がん剤をまとめて 1 本のシリンジに調製後、閉鎖式の接続器具をつけて患者ラベルを貼付した上で薬剤師 2 名によるダブルチェックを行い、抗癌剤用の袋に入れて払い出し、病棟まで SPD の業者が運搬。

・調剤記録は電子および紙で保存

(3) 病棟での髄注実施の流れ（髄注治療薬確認～髄注～髄注終了まで）の動画による確認

(4) 事例発症時に使用していた髄注物品の消費ロットの確認

消費ロットをSPDに確認し、PMDAやメーカーに使用物品がリコール対象になっていないことを確認

(5) 穿刺針の仕様変更に関する情報収集

穿刺針の仕様変更が行われていたが、製造上の都合による変更であり、実際に薬液が通るルート自体に変化は生じていないことを確認。症例1と症例5は、ロットが変わる前の針を使用。

(6) 薬剤調製に関する聞き取り調査

- ・対象薬品についての確認：今回関係するのは、メソトレキサート、シタラビン、プレドニゾロン、ヒドロコトロン、注射用蒸留水。
- ・薬剤の保管場所：抗癌剤（メソトレキサート、シタラビン、ヒドロコトロン）は施錠可能な専用棚に保管。プレドニゾロンは注射薬の部屋、注射用蒸留水は無菌室内に保管。
- ・オーダー量と調剤量が同一であったかについては、医師と薬剤師で確認済
- ・調剤に使用する物品（シリンジ、注射針、コネクター、フィルター）はすべて無菌室に置いて、使用期限は、毎月確認をしている。
- ・無菌室の清潔環境：自己調査として月に1回パーティクルカウンターで安全キャビネット内外の状況を確認。外部調査は年2回、委託業者による調査報告。安全キャビネット内は排気圧が下がるとアラームが鳴る。
- ・監視カメラは、無菌室を含めて薬剤部の中にはない。
- ・薬剤部の入室管理：セキュリティカードで開錠をするので入室者のログは残る。無菌室自体は施錠していないが、薬剤部に人はおり、不審者の情報は今まで聞いたことがない。

委員より条件を変える場合には、薬剤師は経験を積み対応することができる人がやっているのかという質問があり、対応できているものを入れているとの回答があった。

委員よりロットのトレースについての質問があり、購入履歴、伝票を確認しておそらくこれだろうと考えているが、前後している可能性があるとの説明があった。

委員より一応調査内容について見てみたところ、一般的な方法と全く変わりがなく、手技とか、その他の点については問題ないだろうとの意見があった。

委員より、調剤して全部詰めたものを病棟に届ける際の手順について確認があり、シリンジに閉鎖式の接続器具をつけた状態にしてとれない様にしてパックして運ぶとの説明があった。このパックは開けることはできるが、中の液に何かすることはできないとの説明があった。

委員より、薬剤の調製の都度、クリーンベンチ内の薬剤は全部一応空っぽになるのかという質問に対して、使ったら全部捨てている、廃棄用のビニール袋に入れており、調製ごとに基本的に空っぽになることが説明された。

(7) 病棟での髄注治療薬の確認・髄注実施手順についての聞き取り調査

- ・髄注治療薬については到着後、医師とリーダーナースがダブルチェック、その後、看護師2名でダブルチェックし、外見的に抗癌剤専用のプラスチックバッグの破損、薬剤の色調・量を確認。その後ナースステーション或いは病棟内調剤室に保管。
- ・看護手順（腰椎穿刺）にしたがって、髄注実施（前出の動画参照）。

委員より、髄注を行った場所や髄注時消毒を行った後の布をかけるのか、部屋の空調などについて質問があった。

6. 報告・説明等に対する委員の質問及び意見

委員からは以下の意見が提示された。

委員より、見ている範囲で、手順、それから医薬品について希釈等も含めて、また手技についても、内容について問題があるところはなく、適正に行われていると判断したとの意見があった。オンコビンなどの医薬品を誤って使うような可能性については、ちゃんと認識した上で時間をずらすということをしていることが確認された。他のものが混入されることは、手技的にはないであろうという意見が出された。また、病棟では非常に手厚い人数をつけて安全に対し管理をされているというコメントがあった。

委員より症例123と症例45は違う事象が起きている、違う原因である可能性も考えておかないと、先入観を持ちすぎて原因を見逃してしまう可能性があるかなとの意見があった。また、既知のメトトレキサート神経毒性のみでは説明困難であるとの意見があった。使用した物品が原因であれば、全面交換をすれば今後は起こらないことになるが、環境要因なども考える必要があるとの指摘があった。最後に人的な要因の完全否定は困難であるとの意見があった。

再発防止の観点から、使用している薬剤・器材ロットの全面交換、薬剤調製～投与までのトレーサビリティ確保、工程の監視（カメラ等）導入、薬液サンプル保存による後方検証体制などが提案された。

委員より患者さんやその親御さんもうつらい思いをされていると思うが、髄注の関係者への心理的なケアの必要性について言及があった。偶然が3つ重なったことは考えられず、髄注する直前の、針から出た物を質量分析にかけるなどする必要があるのではないかという意見があった。

議論をまとめると

- ・ 既知のメソトレキサート神経毒性のみでは説明困難
- ・ 症例 1～3 と症例 4, 5 の病態が同一とは限らない可能性がある
- ・ 異物混入の可能性の慎重な検討が必要
- ・ 人的要因の完全否定は困難

再発防止の観点から、以下の対策が提案された。

- ・ 薬剤・器材ロットの全面交換
- ・ 薬剤調製～投与までのトレーサビリティ確保
- ・ 工程の監視（カメラ等）導入検討
- ・ 薬液サンプル保存による後方検証体制

7. 議論の整理

委員長より、本日の議論を踏まえて原因究明については、稀な合併症としての神経根症、脊髄症、脳症について引き続き検討は必要だが、薬剤・異物の混入、患者さんの遺伝的要因としてメソトレキサートの代謝関連の遺伝子多型、網羅的解析による感染症の検索、薬液および髄液の質量分析を行うこと等について説明された。

病院長より委員への謝意が述べられ、今後、平行して必要な薬剤・器材・手順の見直しなどについて検討する再発防止対策検討部会の設置について提案された。

8. まとめ

本事案は、髄腔内投与後に発生した極めて稀で重篤な神経合併症が短期間に複数例発生した事例であり、既存の医学的知見のみでは十分に説明できない可能性がある。

現時点では単一原因の特定には至っていないが、薬剤要因、患者要因、環境要因、異物混入など多角的な観点から調査が継続される予定である。

今後は再発防止策の具体化と安全管理体制の強化を進めるとともに、透明性の高い情報共有と検証を継続していくことが確認された。

以上

調査対策委員会 第2回議事要旨

日時：2025年12月1日 19:00～20:50

場所：埼玉県立小児医療センター会議室

参加者：委員長、病院長、院内委員11名、外部専門委員3名

1. 第1回調査対策委員会議事録確認（委員長）

それでは、第2回院内調査対策委員会を始める。

第1回委員会の方針に基づき、第1回委員会で決定した再発防止対策検討部会にて再発防止策について集中的に検討を進めてきた。本日はその成果をご報告いただき、さらに委員の皆様とともに、実際の運用に向けて優先課題と進め方を確認する重要な会である。

患者さんご家族の思いに応えること、そして同じ事態を繰り返さないことを最優先に、実効性のある対策を本日ここで方向づけたい。ぜひ率直なご意見を賜れば。

第1回委員会の議事録案についての確認依頼がなされた。

2. 調査の進捗状況

医療者の心のケアについては、今回の事案に関係した職員へのヒアリングに際し、心理的負担への配慮が必要であるとの認識が共有された。2025年2月に衛生委員会の下部組織として産業衛生小委員会が設置されており、重大事象発生時のラインケアを担う体制が整備されている。今回の事案についても産業医2名の間で情報共有を行っており、ヒアリング対象者に対しては、つらい場合には産業医へ相談できる体制を事前に周知している。現時点で相談実績はないが、今後精神的ダメージを受けた職員が生じた場合には、同小委員会で対応する方針が示された。

3. 再発防止策検討部会報告

(1) 薬剤部

本事案で使用された髄注関連物品および髄注関連薬剤の同一ロットの他施設への納入状況の調査が行われた。調査した範囲では、他施設においてとくに合併症などの報告はないとのことであった。薬剤調製関連の変更は下記のとおり。

- ・髄注薬調製に使用する物品の変更
- ・抗がん薬（室温・冷所）および無菌診療材料の時間外施錠管理
- ・現行の業務手順説明書に加えて、髄注調製手順書の作成
- ・髄注薬調製は、全日2名以上の体制とし副技師長がサポートに入る。現行の体制では、1日の髄注件数の制限が必要。
- ・処方箋に使用薬剤のLOTを記録。使用薬剤を無菌室内に1か月保存。
- ・真空パックに封入して払い出し。

- ・無菌室および無菌室前室の鑑査エリアへのカメラの設置。

(2) 病棟（医師）

- ・髄内化学療法の手順書の作成
- ・診療録記載のための髄腔内注射および髄腔内注射後の診察についてのチェックシートの作成
- ・神経症状（疼痛、感覚障害、筋力低下、歩行障害、膀胱直腸障害、意識障害）出現時の評価、検査、治療のフローの作成

(3) 病棟（看護部）

- ・髄注器材（穿刺針、エクステンションチューブ、3方活栓、シリンジ、消毒綿球）の変更
- ・髄腔内化学療法（髄注）看護手順書の作成

(4) 医療安全管理室

- ・髄注使用物品同ロット使用施設の調査結果報告

4. 報告・説明等に対する委員の質問及び意見

薬剤調製については、手順書の明確化や手技の見直し、作業におけるダブルチェック体制の強化などについて、短時間で具体的な改善策が検討されている点は評価でき、全体として概ね納得できる内容であるとの意見が示された。また、看護部による薬剤搬送時の配慮についても、分かりやすい説明であったとの評価があった。

一方で、器具等を全面的に変更する方針については、それが最適な選択であるかについて再検討の余地があるのではないかと指摘があり、この点については改めて検討すべきとの意見が示された。

さらに、業務の多忙さを理由として対応が不十分なまま終わることのないよう、短期・中期・長期の段階に分けた具体的な実施計画を整理し、確実に実行していくことが重要であるとの指摘があった。

今回提示された対策について、医療安全の観点からは一般的な基準と比較して相当程度手厚い対応となっているとの印象が示された。一方で、本事案の重篤性を踏まえると、再開にあたってはこれほどの対応を講じることもやむを得ず、関係者の理解を得るためにも一定程度必要な措置ではないかとの意見が述べられた。

また、資材の変更については、すべてのメーカーや種類を変更することが最善の対応であるかについては疑問があるとの指摘があった。物品の特定が困難である場合には、現行で使用しているロットをすべて廃棄し、新しいロットに入れ替えることで安全対策としての説明は可能ではないかとの考えが示された。採用品目自体を変更することが必ずしも最善の安全対策とは限らない可能性もあるため、物品の入れ替え方法については改めて検討することが望ましいとの意見が述べられた。

病棟で使用後の針やシリンジの保管が可能かどうかについて現実的な対応が望ましいとの指摘があった。例えば髄注だけについて一定期間内の物品を保管するなどの方法を検討するなどの案が示された。

看護手順書について、重症になった3名の方が髄注後の安静を保てなかったかどうかの質問があり、その様なことはなかったとの回答があった。

今回提示された対策は再発防止策であると同時に、仮に再発した場合に原因を解明しやすくするための対策という側面が強いのではないかと印象が示された。そのうえで、現時点の対策のみで直ちに再開とすることについては慎重であるべきとの考えが述べられた。

また、今回の事象に関連する可能性のある薬剤や器材について、従来のものと改善後のものとの間で明確な違いが確認できるなど、何らかの異常があったこと、あるいはそれが改善されたことを示すことができれば、再開に向けた理解が得られやすくなるのではないかと意見が示された。

カメラの設置と人を複数置いてダブルチェックを行うことについて、相補的に考えてよいのではないかと指摘があったが、きちんとダブルチェックという事前にミスを防止する体制でもう一度確実なことをしますということをお患者さんに宣言する方がよいという意見が示された。

5. 病院長からのコメント

質量分析による原因究明が困難な場合にどのように安全性を担保して再開を判断するかについては、引き続き委員の意見を伺いながら検討したいとの意向が示された。外の病院で髄注している患者さん方もかなり疲れてきていらっしゃる方もいたりというところがあり、再開の具体的な判断については、改めて院内で検討する方針が述べられた。

病院長より仮に再開する場合には、外部委員の協力を得ながら継続的なモニタリング体制を構築することの必要性について言及があった。具体的には、定めた手順が実際に遵守されているかについて定期的に報告し、外部委員から確認を受ける仕組みを設けることが望ましいとの考えが示された。

また、再開にあたっては直ちに対象患者数を増やすのではなく、手順が適切に運用されていることを確認しながら段階的に進めていくプロセスが必要ではないかとの認識が示された。

さらに、本委員会で示された指摘の中には運営体制に関するものも含まれていることから、本委員会を報告書提出のみで終了とするのではなく、継続的に外部委員の意見を得ながら改善を進めていくことについて、今後改めて相談したいとの意向が述べられた。質量分析の結果を待たないと次の議論には進めないと思うが、引き続き意見交換を近日中に行いたい旨確認された。

以上

調査対策委員会 第3回議事要旨

日時：2025年12月11日 16:10～17:47

場所：埼玉県立小児医療センター会議室

参加者：委員長、病院長、院内委員11名、外部専門委員3名

1. 第1回、第2回調査対策委員会議事録確認

第1回委員会の議事録が承認され、第2回委員会の議事録案についての確認依頼がなされた。

2. 放射線画像についての追加検討

第1回委員会では、画像所見の評価として、大脳・小脳・脊髄といった病変の大まかな分布を中心に整理を行った。

一方で、今回の症例では病変が表層側から出現しているように見える点が特徴的であり、画像診断の観点からは通常の化学療法関連神経障害とは異なる印象があると指摘された。一般にメトトレキサート関連の中枢神経障害では、白質あるいは脳実質を中心とした病変が認められることが多いが、症例1および症例2ではそれとは異なる非典型的な分布パターンが認められており、既報のメトトレキサート関連神経毒性とは一致しない可能性が示唆された。

第1回委員会後、症例3および症例4について追加のMRI撮影が実施された。これらの画像を再評価した結果、放射線科としては症例3は症例1・2と同様のパターン、症例4は症例5と同様のパターンに分類される可能性が高いと考えられた。この分類は臨床経過とも概ね一致していると考えられる。

以上の検討から、症例1・2・3のグループは、従来知られているメトトレキサート関連神経毒性と比較して、病変分布および進行様式のいずれにおいても大きく異なる可能性があると考えられた。

3. 再発防止策検討部会報告

(1) 薬剤部

薬剤部に関連する再発防止策について、薬剤の管理方法、調製体制、作業記録体制などの観点から検討を行った。

1) 使用薬剤および残液の保管方法

調製に使用した薬剤の管理方法について再検討を行った。陰圧室内に設置されている抗がん剤廃棄用ボックスを利用し、髄腔内投与に使用した薬剤の残液、バイアル、アンプル等を患者ごとに抗がん剤専用のプラスチックバッグに入れた状態で保管する方法を検討している。

これらは使用順にコンテナ内へ保管し、最終使用分を含めて1か月間保管した後、コンテナごと他の抗がん剤と同様の手順で廃棄する運用とする案が示された。この方法により、万一の際の後方検証に対応できる体制を確保することを目的としている。

2) フィルターの変更について

調製時に使用しているフィルターについて検討を行った。現在使用しているフィルターは国内医療機関で広く使用されており実績も多いことから、院内での再検討の結果、現行品を継続使用する（ただしロットは変更する）方針とすることが確認された。

3) サポート体制

髄腔内投与薬剤の調製および確認体制の強化として、薬剤部副技師長がダブルチェック担当として関与するサポート体制を検討した。

髄注予定については事前に提出することとし、1か月単位で予定を共有しながら血液・腫瘍科と調整して対応する体制を整備する方向で検討している。

また、将来的には状況に応じて段階的にサポート体制を再検討する可能性についても言及された。

4) 髄注件数の管理および人員体制

髄腔内投与の実施件数については、1日最大3件を上限とする案が示された。

他の抗がん剤調製業務の状況も踏まえ、必要に応じて件数を調整することも検討されている。

また、今後の業務負担を考慮すると、将来的には薬剤師の増員が必要になるとの意見が示された。

5) 調製工程の記録（カメラ設置）

無菌室および払出・鑑査エリアの作業記録を目的として、カメラの設置について検討を行った。

2025年12月初旬に関係者で現地確認を行い、カメラ1台を試験的に設置し、調製工程の録画を実施した。その結果、

- ・抗がん剤バイアル・アンプルの取り扱い
- ・バーコードリーダーによる確認
- ・秤量作業
- ・調製工程全体

を客観的に記録できることが確認された。今後は以下の配置を予定している。

- ・無菌調製室内：安全キャビネット2台に各1台（計2台）
- ・前室の鑑査台エリア：2台

合計4台のカメラを設置し、調製および鑑査作業を客観的に記録できる体制を整備する予定である。記録の保管は1か月。新規カメラの購入後、順次設置を進める予定とされた。

(2) 血液・腫瘍科

血液・腫瘍科からは、髄腔内投与（髄注）の再開に向けた段階的な実施計画、人員配置、使用器材の変更および保管方法、さらに質量分析による原因調査の進捗について報告が行われた。

1) 髄注の再開計画

髄注の再開については、段階的に実施範囲を拡大する方法を基本方針として検討している。再開当初は、当センターで現在治療中の患者のうち、当センターでの髄注再開に同意する患者を対象として限定的に実施することを想定している。この段階で約2か月を目安に状況を評価し、第1回目の見直しを行う予定とした。なお、その期間中であっても、合併症などの理由により他施設での治療が困難な患者については、個別に対応を検討することとした。

第1回見直しにおいて安全性に問題が認められない場合には、新規患者の受入れを段階的に再開することを想定している。新規患者受入れ開始後、4～6か月程度で通常診療に近い体制へ移行する見込みであり、この時点で第2回目の見直しを行う予定である。その後は持続可能な体制への移行を目指し、化学療法委員会（年3回開催）において継続的なモニタリングを行う方針が示された。また、血液・腫瘍科では毎週木曜日にカンファレンスを実施しており、薬剤部も参加する形で髄注の実施スケジュールを事前に確認・共有する体制を整備する予定である。

2) 人員配置

人員配置については、第1回見直しまでの期間において、無菌調製室での調製工程に血液腫瘍科医師も立ち会う体制を検討している。具体的には、副技師長を中心とした薬剤師による調製に加え、血液腫瘍科医師が同席することで、調製手順や無菌室での作業に慣れるとともに、今後のサポート体制の構築につなげることを目的としている。また、薬剤部から病棟への薬剤搬送については、管理者看護師が鍵付きケースを用いて搬送する方法を採用する予定である。髄注の実施時には、医師2名および看護師2名の計4名体制で実施することが検討されている。

第1回見直し以降については、医師が無菌室での確認に継続的に関与する必要があるか、あるいは副技師長不在時のみの対応とするかについて、改めて検討する予定である。また、無菌室に入室する人数の適切な配置や、1日最大3件とする髄注件数の妥当性についても、実施状況を踏まえながら検証していく方針が示された。さらに、薬剤部では髄注製剤以外の抗がん剤調製も多数行っているため、他製剤の調製開始時間や業務全体の運用についても併せて検討する必要があるとされた。

3) 病棟で使用する器材の変更と使用物品の保管について

病棟で使用する器材については、安全性向上の観点から使用する器材を全面的に変更する方針とした。器材選定にあたっては、安全性や操作性に加え、他施設での使用実績やシェア率も考慮し、現在新たな器材への切替準備を進めている。また、使用済みの針や関連物品の保管方法については、1回の髄注で使用した器材一式を専用容器にまとめて保管する方法を採用する。具体的には、1回の髄注ごとに使用物品を専用容器に収納し、実施日および患者識別情報を記載したラベルを貼付して保管する。これらは髄注専用の抗がん剤廃棄用ボックス内に保管し、約1か月経過後に容器ごと廃棄する運用を想定している。

4) 質量分析について

最後に、原因調査の一環として実施予定の質量分析の進捗について報告があった。今週、分析機関との面談を実施し、分析実施に向けて契約締結の手続きを進めている。秘密保持契約を含む契約締結後、検体提出から約1~2か月程度で初回結果が得られる見込みと説明された。解析では、特定物質を対象とする分析に加え、未知物質の検出を目的としたノンターゲット解析も実施する予定であり、追加同定の必要が生じた場合にはさらに時間を要する可能性がある。

提出予定の検体としては、①薬剤：症例3および4で使用されたバイアルと同じロット、②同一ロットのシリンジ、針などの器材で調製した薬剤、③症例1~5の髄液検体で、提出可能なものを整理し、分析対象として検討を進めている。

(3) 看護部

看護部から、髄注に関する看護手順について説明があった。手順自体は前回提示された内容から大きな変更はなく、主に確認事項について共有された。薬剤部から病棟への髄注薬の搬送手順については、鍵付きケースを用いて搬送者がケースを開けられない状態で搬送する運用をする手順としている。髄注実施場所に関する安全対策として髄注を実施する場所には「髄注用抗がん剤のみ」を持ち込み、静脈内投与用抗がん剤は持ち込まないことを明確化する。

1) 医療安全管理室

医療安全管理室から、スパイナル針の仕様変更および納入ロットに関する調査結果について報告があった。

医療安全管理室が調査したところ、今年2月頃から仕様変更されたスパイナル針の納入が開始されており、その納入時期を整理した資料が提示された。その結果、23G×70mmのスパイナル針のロットが、問題となった10月の症例時期と重なる期間に院内へ納入されていたことが確認された。

また、過去に調査した全症例について、同時期に使用されていた可能性のあるロットの物品を院内から回収し、現在は医療安全管理室で保管しており、必要に応じていつでも確認・使用できる状態で管理されている。

4. 報告・説明等に対する委員の質問及び意見

委員からは以下の意見が提示された。

これまでの議論を踏まえた再発防止策について、再度検討が行われ、十分に整理された内容になっているとの評価が示された。各部門の対応についても、変更するものと変更しないものを整理しながら検討されており、妥当であるとの認識が示された。また、髄注薬調製の一日の回数を一定回数（3回）に設定し、医師が関与して進めていく体制は、患者・家族の立場から見ても安全確保への努力が伝わるものであり、適切な内容であるとの意見があった。

質量分析による原因調査で何らかの原因物質が検出された場合には、その結果を踏まえて改めて原因の所在を検討する必要があるとの見解が示された。

さらに、今後同様の事象が発生した場合に備え、保存する試料の適切な採取方法や保管条件について、質量分析を実施する機関の意見をあらかじめ確認しておくことが望ましいとの提案があった。

再開のタイミングについては、質量分析の結果で想定される物質が検出されないことが確認されれば、すでに器材交換等の対策が講じられている状況を踏まえ、最終結果を待たずに再開することも一定の合理性があるとの見解が示された。

また、患者・家族への説明に際しては、特定の医療機関での治療を強く勧めるような説明は事実上の強制と受け取られる可能性があるため、十分な対策を講じた上で同意が得られた場合に治療を行うという、公平で自発的な同意に基づく説明が必要であるとの指摘があった。

さらに、今後症例数が増加した場合には薬剤部の人員体制の見直しも検討が必要であり、短期・中期・長期の区切りで委員会による定期的な検証を行うことが望ましいとの意見が示された。

これまでの検討は丁寧に進められており、現時点で大きな追加指摘はないとの評価が示された。そのうえで、髄注再開の判断プロセスについて、どの段階で誰に情報を共有し、どのような合意形成を経て再開するのかを明確にしておく必要があるとの指摘があった。具体的には、医師・薬剤師・看護師など現場スタッフへの説明や了承、さらに患者家族への説明などを含めたプロセスを整理しておくことが望ましいとされた。

質量分析の結果を待つかどうかについては、一般的な観点から企業側が提示している1～2か月程度の期間は結果を待つ方が望ましいとの見解が示された。その期間を経て原因が特定できなかった場合には、その経過を踏まえて再開を判断することが説明上も妥当であるとの意見が述べられた。

5. 今後の方針について

血液・腫瘍科から、髄注再開に向けた現場の状況について報告があった。

まず、再開に向けた手順や体制の整備については概ね準備が整っているとの認識が示された。一方で、実際に患者・家族へ説明を行う際に、質量分析の結果がまだ出していない段階で再開の説明を行うことは混乱を招く可能性があるとの懸念が示された。

また、現場スタッフの間でも現在の状況が十分共有されておらず、不安を感じている職員が少なくない状況が報告された。髄注治療についての理解度も、経験年数の長いスタッフと、勤務1～2年目のスタッフとで差があることから、まずは現状説明と髄注に関する勉強会を実施し、理解を深める必要があるとの意見が示された。そのような準備期間を確保する意味でも、質量分析の結果が出るまでの1～2か月程度を再開準備期間とすることが望ましいとの考えが示された。

さらに、今回の事象により重症となった患者が現に存在していることから、医師だけでなく、看護師、保育士、院内学級の教員など患者に関わる多くのスタッフが心理的な影響を受けていることが指摘された。再開にあたっては科学的な検討だけでなく、現場の職員が納得できる状況を整えることも重要であるとの認識が共有された。

特に看護師は患者・家族と日常的に接している立場であり、原因が明確でない中で再開することへの不安が強い状況が報告された。家族から保育士など周囲の職種にも情報が共有される中で、様々な情報が現場に入ってきていることも不安の要因となっている可能性がある。そのため、質量分析の結果を待ってから再開を検討する方が現場としては受け入れやすいのではないかとの意見が示された。

病院長から、再開のタイミングについては、本委員会でも医学的検討を行った上で、そのご意見をもとに最終的な再開判断は病院として決定する方針が示された。また、現場の医師・薬剤師・看護師に対しては途中経過を含めた説明を段階的に行う予定であり、検討内容についても複数回の機会を設けて共有する方針が示された。

6. まとめ

議論を通じて、再開にあたっては患者、家族、医療者のすべてが納得できる状況を整えることが最も重要であるとの認識が示された。この観点から、質量分析の結果を待ってから再開を判断する方が妥当であるとの見解が述べられた。もし質量分析によって原因が特定された場合には、その結果を踏まえて混入経路などを検討し、具体的な対策を講じることが可能になる。一方、原因が特定されなかった場合であっても、必要な検査をすべて行い、実施可能な対策を講じた上で再開したという説明が成り立つため、客観的にも理解を得やすいとの考えが示された。

以上を踏まえ、質量分析の結果を待ち、その結果を確認した段階で再開を判断することが適切ではないかとの結論に至った。

以上

調査対策委員会 第4回議事要旨

日時：2026年2月12日 19:00～20:00

場所：埼玉県立小児医療センター会議室（WEBハイブリット開催）

参加者：委員長、病院長、院内委員10名、外部専門委員3名

1. 第3回調査対策委員会議事録承認

第3回委員会の議事録が承認された。

2. 髄注後に神経障害をきたした症例の経過

髄注関連事象の対象症例について、その後の経過が報告された。

症例1

神経症状は固定しており、明らかな改善はない。髄液を用いた詳細な検査（質量分析）については説明済みであり、結果が判明次第改めて来院のうえ説明を行う予定である。

症例2

神経症状は固定しており、明らかな改善はない。髄液を用いた詳細な検査（質量分析）については説明済みであり、結果が判明次第改めて来院のうえ説明を行う予定である。

症例3

神経症状が進行し、一般床から集中治療室に転棟し集学的な治療を継続していたが、その後も状態が悪化し死亡に至った。髄液を用いた詳細な検査（質量分析）については説明済みであり、結果が判明次第、改めて来院のうえ説明を行う予定である。

症例4

下肢麻痺はやや改善傾向にあるが回復に至っていない。

症例5

下肢麻痺は固定し明らかな改善はない。現在は入院し、治療を受けている。

3. 質量分析について

質量分析については、12月に分析機関と契約を締結し、解析を依頼している。依頼した分析は以下の3種類である。

- ・GC-MS：アルコールや可塑剤などの低分子・低揮発性化合物の網羅的解析
- ・LC-MS/MS：ビnkリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン、ビノレルビンなど、指定した薬剤を対象とするターゲット解析
- ・LC-QTOFMS：特定物質を限定しないノンターゲット解析

提出した検体は、

- ・従来の方法で調製した三剤髄注薬を2種類の針に通した薬液検体
 - ・髄液検体（5症例分）
 - ・症例4で使用したPEG製剤
- などである。

当初、1月下旬に結果報告の予定であったが、結果が得られなかったため分析機関に問い合わせたところ、機器の順番待ちや試薬の調達の遅れにより解析が実施できていないとの回答があった。この状況を幹部会に報告した際、新しい方法で調製した三剤髄注薬および2種類の針を通した検体についても追加で解析するべきとの指摘があり、これらの検体についてもGC-MSおよびLC-QTOFMSの解析に追加で提出した。

解析結果報告の予定としては、

- ・GC-MS：2月第3週に速報
 - ・LC-MS/MS：3月中旬
 - ・LC-QTOFMS（ノンターゲット解析）：3月31日までに速報
- がそれぞれ報告される見込みとなっている。

4. 現在他院で髄注治療を受けている症例について

髄注中止時に当センターで髄注治療を受けていた患者については、院外で治療を実施するにあたり、当センターで作成した説明書を用いて患者・家族に説明を行っている。内容としては、この1年間に当センターで髄注に関連すると考えられる脊髄症や神経症状を呈した症例が複数発生したため、髄注を一時中止し調査を実施していることを説明している。患者・家族は概ね冷静に受け止めており、大きな混乱やトラブルなく院外での髄注治療への移行が進められている。

当センターで髄注治療を受けていた患者は35名であり、2つの医療機関に髄注治療を依頼している。依頼先の病院での治療は順調に行われており、髄注に関する大きなトラブルは報告されていない。治療後の神経症状としては、1例で白質脳症が認められたが、通常のリトネキサート関連白質脳症と矛盾しない経過であり、症状は改善した。

患者にとっては通院先が変わることで環境変化や、移動負担が増えている状況がある。大変ありがたいことにこの状況にご理解をいただいている。現在までに35名のうち4名はすべての髄注治療を終了しており、今後予定されている患者は31名である。

ご理解をいただいている一方で、患者・家族は仕事の調整などを行いながら遠方で通院治療を行うことについては、疲労感や負担感は当然生じている。また、これまで大きな問題なく治療を継続できていることについて、治療を受け入れている医療機関への謝意が示された。

5. 再発防止策検討部会報告

- (1) 薬剤部

薬剤部から、髄注再開に向けたマニュアル確認およびシミュレーションの実施状況について報告があった。

まず、1月7日に血液・腫瘍科病棟担当の薬剤師を中心に、髄注調製手順書の内容について改めて確認を行った。続いて1月13日には、看護部作成の髄腔内化学療法（髄注）手順書の手順について、医師・看護師・薬剤部が参加して確認を行うとともに、薬剤部での薬剤受け渡し方法についても検討・確認を行った。

その後、1月15日には薬剤部の無菌室において医師の参加のもと、実際の髄注調製の流れを確認しながら、作業工程およびチェックポイントのシミュレーションを実施した。また1月20日および27日には、髄注調製や払い出しに関与する可能性のある薬剤師を対象として手順書の読み合わせを行い、手順や役割分担について再確認を行った。今後も参加できていない薬剤師を含め、部内で継続的に手順書の共有を進めていく予定である。

さらに、再開に向けた具体的な準備として、鑑査エリアへのカメラ設置および記録媒体の整備を行ったほか、髄注薬調製後に払い出す前の工程として脱気シーラーによる脱気処理を行う運用とし、その機器を整備した。また、無菌室内に使用薬剤の保管用ボックスを設置するなど、再開に向けた環境整備を進めている。

(2) 血液・腫瘍科／看護部

髄注再開に向けた職員の準備状況について報告があった。

まず、髄注製剤の受け渡しから実施までの手順について、1月13日に薬剤部・看護部・医師が参加し机上で確認を行った。この確認には医療安全管理室および調査対策委員会の委員も参加しており、不明点については追加確認を行ったうえで、1月30日に病棟で実演形式のリハーサルを実施した。さらに、この結果を踏まえ追加のリハーサルも実施予定である。

次に、髄注製剤の調製方法については、1月15日に血液・腫瘍科医師と薬剤師が無菌室に入り、実際の調製手順や再開時のチェックポイントについて確認を行った。

また、髄注に関する理解を深めるため、看護師を中心とした勉強会を実施している。2月10日および2月12日に開催し、若手看護師を含むスタッフを対象に、髄注治療の必要性、関連する解剖や役割、今回の改善点などについて説明を行った。参加できていない職員もいるため、2月中にさらに2回の勉強会を予定している。

さらに、髄腔内化学療法の手順書について説明があり、この手順書は看護部が中心となって作成したものであるが、看護手順にとどまらず医師を含めたすべての職種の手順を詳細に記載した内容となっている。手順は非常に細かく、シミュレーション段階では完全に習熟しているとは言えない部分もあるものの、手順書に沿って確認しながら安全に実施する体制は整えられているとの認識が示された。これらの取り組みにより、関係職員が共通の手順を確認しながら安全に髄注を実施できる体制を整えていると報告された。

6. 髄注再開について

(1) スケジュールについて

現場の医師・看護師・薬剤部から、髄注再開に向けたスケジュール案について報告があった。再開の最終判断は本委員会および病院幹部の判断とする前提で、現場としての考えが示された。

これまで再開に向けた準備を進めてきており、質量分析の結果がどのような内容であっても取りうる対策を講じたことから、基本的な安全対策は大きく変わらない可能性が高いとの認識が示された。一方で、現在他院で髄注治療を受けている患者・家族からは調査の進捗への関心や通院負担に関する声もあり、調査状況の説明と予定している対策をご説明したうえで、髄注継続の可否については患者・家族がともに判断できる機会を設けることが提案された。

提案されたスケジュールとしては、調査対策委員会の承認後、まず病院長から院内スタッフへ説明を行い、その後、院外で治療を受けている患者・家族に説明文書を用いて説明する。約2週間の検討期間を設けたうえで、様々な準備が整えば3月以降、同意が得られた患者から順次髄注を再開する案が示された。現時点で同意しない場合でも、質量分析結果がすべて出そろった段階で改めて再開について判断できるものとされた。

また、神経症状を認めた患者についても当然説明が必要であり、限定的再開の方針および質量分析結果が未確定であることは随時説明を行い、最終結果が得られた段階で改めて説明を行う予定とされた。なお、新規症例の受け入れについては現時点では再開せず、質量分析結果がそろった後に改めて委員会で検討する方針とされた。

(2) 転院が困難で髄注が必要な再発急性リンパ性白血病症例についての相談

基礎疾患のため転院が困難な症例の髄注実施に関する特例的対応の可否について相談があった。

本症例は基礎疾患により、転院が困難であり髄注継続ができていない。

しかし現在、髄注再開の時期が明確でない状況であることから、本症例について当センターで髄注を特例的に実施できないかについて検討の依頼が血液腫瘍科より提案された。

なお、本症例に関しても他症例と同様に、当院の現状や不確実性について十分に説明したうえで、ご家族が髄注実施の可否や他院での治療も含めて判断できるよう、公平な形で説明を行う方針である。

7. 報告・説明等に対する委員の質問及び意見

(1) 再開スケジュールについて

委員からは、一定の条件のもとで限定的な再開を検討することは可能ではないかとの見解が示された。これまでの議論でも、想定される原因に対しては現在の対策で対応可能との考えが示されていたが、一方で他の委員の意見を踏まえ、質量分析の結果を待つべきとの判断にも一定の妥当性があるとの認識が示された。

そのうえで、分析結果の遅延のみを理由に安易に再開へ踏み切るべきではないとしつつも、患者・家族が残存するリスクを理解したうえで判断するのであれば、リスクを前提とした限定的再開は選択肢となり得るとの意見が示された。

また、再開理由として医療スタッフの異動など病院側の事情を挙げることは適切ではなく、安全性の観点から説明されるべきとの指摘があった。患者への説明においても「質量分析の結果にかかわらず対応は変わらない」と断定する表現は適切ではなく、未知の原因物質が存在する可能性も含め、現時点で想定できる範囲の対策は講じているものの不確実性は残っていることを率直に説明すべきとの意見が示された。

現在の改善策は現時点で考え得る対策として妥当と評価されたが、質量分析の結果によっては新たな課題が明らかになる可能性も否定できないとされた。そのため、残存する不確実性を含めて十分に説明し、患者・家族の理解と同意のもとで再開を検討することが望ましいとの意見が示された。

また、再開の提案は「安全が確認されたため実施する」というものではなく、他院での治療継続による負担も踏まえ、患者・家族に選択肢として提示するものであるべきとされた。医療者側から再開を強く勧める形ではなく、十分な情報提供のうえで患者・家族が自ら判断できる形を整えることが重要との指摘があった。

(2) 髄注が必要な再発急性リンパ性白血病症例についての相談

本症例については、現在の対策が十分とはいえないことを前提にしつつも、個別症例として十分に説明を行ったうえで再開を検討することはあり得るとの意見が示された。その際、医療者側が再開を前提に誘導せず、慎重に説明することが重要とされた。

また、病院側が一律に実施不可とすることは患者・家族の負担が大きいことから、現状を十分説明したうえで、それでも治療を希望される場合には対応を検討することが望ましいとの意見があった。

説明にあたっては、これまでに重い神経障害や死亡例が生じていることを含め、重篤な転帰の可能性を明確に伝える必要があるとされた。さらに、本症例では家族と相談する時間を確保できる可能性があることから、焦らず慎重に判断するとともに、放射線照射など髄注を行わない選択肢も含めて説明することが重要との意見が示された。

8. 今後の対応について

病院長より、本日の議論を踏まえ今後の対応について整理が示された。

まず転院が困難で髄注が必要な再発急性リンパ性白血病の患者については、重篤な神経障害例や関連が疑われる死亡例が発生していることも含め、可能な範囲で説明したうえで、対策内容と現状を示し、家族の判断に基づいて髄注を検討する方針が示された。

また、その他の患者についても、再開を一方向的に勧めるのではなく、病院側の考え方と現状を十分説明したうえで、選択肢として提示し、希望があれば対応する形で進める考えが示された。再開にあたっては、説明文書の合併症の記載について、関連して亡くなられた患者がいることも含めて説明する必要があり、これまでより踏み込んだ内容に見直す必要があるとの認識が示された。

さらに、質量分析の速報結果が今月 20 日頃に得られる可能性があることから、結果内容によっては委員を含め改めて相談する機会を設けたいとの考えが示された。特に髄液検体の結果については解釈が難しい可能性があるため、再来週頃を目途に追加説明・相談の場を設けたいとの意向が示された。

以上

調査対策委員会 第5回議事要旨

日時：2026年2月24日 17:13～18:43

場所：埼玉県立小児医療センター会議室（WEBハイブリット開催）

参加者：委員長、病院長、院内委員11名、外部専門委員3名

1. 病院長より

病院長より、質量分析に関する分析機関からの第一報が届いたことを受け、本日の会議ではその結果も踏まえて議論を行いたいとの説明があった。

しかしながら、院内で確認したところ、コントロールとして送付した検体について分析機関側で分析が実施されていないことが判明し、結果の解釈が難しい状況となっていることが報告された。これは分析機関側の手続き上の不備によるものであり、このような状況での議論となることについて出席者に対して謝意とともにお詫びが述べられた。

未分析となっている検体については、分析機関に対し速やかな分析を依頼しており、結果は早ければ翌日以降に得られる見込みであるとの説明があった。

結果が十分にそろっていないタイミングでの開催となったことへの遺憾の意が改めて示された一方で、すでに外部委員を含め多くの出席者が時間を確保していることから、現時点で得られている情報をもとに会議を開催し、専門的な意見をいただきたいとの依頼がなされた。

2. 第4回調査対策委員会議事録確認

第4回委員会の議事録案についての確認依頼がなされた。

3. 質量分析の進捗状況報告

(1) ガスクロマトグラフィー (GC-MS) による解析結果の報告

質量分析については、GC-MS、LC-MS/MS、LC-QTOFMSの3種類の解析法で検査を依頼しており、今回はそのうちガスクロマトグラフィー (GC-MS) による解析結果の速報が報告された。

提出した検体は、

- ・従来の方法で調製した3剤髄注薬を2種類のスパイナル針にそれぞれ通した薬液検体 (A:2検体)
- ・患者保存髄液検体 (B:5検体)
- ・症例4で使用したポリエチレングリコール (PEG) 製剤 (C)
- ・新しい方法で調製した3剤髄注薬を2種類の針に通した検体 (D:2検体)

であったが、このうちDの検体については分析機関側の手続き上の不備により今回の解析から漏れており、追加で解析が行われる予定であることが報告された。

GC-MS では、アルコールや可塑剤などの低分子・低揮発性化合物の網羅的解析が行われた。各検体を溶媒で除タンパクしたうえで測定し、ブランク測定のクロマトグラムと比較した結果、アルコールや可塑剤などの低分子化合物は検出されなかった。

髄液検体のうち症例2の検体で特徴的なピークが認められ、ライブラリ検索では Etiracetam / Levetiracetam が候補としてヒットしたが、この症例では集中治療室で Levetiracetam が投与されていたため、臨床的に説明可能と判断された。なお、症例3～5にも同様のピークが検出されたが、キャリアオーバーの可能性があるとの見解が示された。

一方、薬液検体（従来方法で作成したAの2検体）では、PEG製剤では検出されなかったピークが両検体で共通して認められた。ライブラリ検索では 2,4-Dimethylbenzaldehyde が高頻度で候補として挙げられたが、定量評価は困難であり、ピークの大きさは他の雑多なピークと同程度で特に顕著なものではないとのコメントが分析機関から示された。また、ライブラリー一致度が高くても同定が誤っている可能性は否定できないと説明された。

この物質は、化学合成の中間体として知られ、接着剤や医薬品合成化合物、芳香剤などに関連する可能性があるとされている。

今後の検討として、追加解析予定の新しい調製方法によるDの検体で同様のピークが検出されない場合には、新しい方法では検出されないことを踏まえた解釈を行い、髄注再開の判断について検討を進める可能性が示された。

一方、Dの検体でも同様のピークが検出された場合には、委員からの提案を踏まえ、院外で調製された髄注薬などを用いて同様のピークが検出されるかどうかを比較検討する必要があるとの考えが示され、今後の検討課題として提示された。

(2) GC-MSの結果に対する委員の意見

現時点で提示された結果はGC-MSによる解析であり、評価のためには今後予定されているLC-MS/MSなど他の分析結果も確認する必要があるとの見解が示された。現段階のピークの状況については、特段異常と断定できるものではなく、これだけで重大な問題を示唆するとは言い難いとの認識が示された。薬剤部などの専門的知見も踏まえて総合的に判断すべきとしつつ、現時点の結果のみで対策の中止や運用停止を判断する段階ではないとの意見が述べられた。

今回検出された物質については、現時点で明確な神経毒性を示すものではないため、この中間結果のみをもって現在並行して進めている対応や検討を止める必要はないとの見解が示された。また、今後の検討として提案された他施設で同様の環境・物品を用いた再現検討については、実施に協力することは可能ではないかとの認識が示された。ただし、その際には関係施設の薬剤部などの了承を得る必要があるとの指摘があった。

今回の結果については、他の委員と同様に現時点で対応を停止する必要はないとの見解が示された。一方で、今後予定されているDの検体の結果に関して、仮に同様のピークが検出された場合の

追加検討については、まずすべての解析結果がそろってから判断すればよく、現時点で追加調査を急いで開始する必要はないとの意見が述べられた。

4. 治療中の患者に対する調査の進捗状況の説明と腰椎穿刺・髄腔内注射の説明・同意書の改訂案

髄注再開にあたっては、これまでの調査の進捗状況を治療中の患者・家族に説明したうえで、当センターにおける今後の髄注治療の方針を示す予定である。

その際、従来の髄注治療の説明・同意書を見直して改訂した文書を用いて説明を行い、内容を十分に理解いただいたうえで改めて同意を得た場合に髄注治療を実施する方針とする。

髄注治療の説明・同意書の改訂について、従来記載されていた副作用（頭痛、腰痛、感染など）に加え、特に注意すべき有害事象として白質脳症および脳脊髄炎を新たに追記した。また、委員からの指摘を踏まえ、重篤な神経障害が生じる可能性についても説明文に追加している。これらの内容について委員に確認を求め、不足や修正点があれば反映していく方針が示された。

5. 髄注再開について — 報告・説明等に対する委員の質問及び意見

他院での実施が難しく、治療上の必要性が高い基礎疾患を持つ患者については、リスクとベネフィットを踏まえた特例として再開するという前回の議論の整理は妥当であるとの認識が示された。一方で、それ以外の患者家族に対しても状況説明は必要であり、現在どのような議論が行われているかを伝えることは望ましいとされた。ただし、現時点では条件が確定していないため、具体的な再開日などを示す段階ではないとの意見が述べられた。

患者家族への説明を開始すること自体には問題はないが、一般的な再開時期を明確に示すことについてはもう少し待つ余地があるとの見解が示された。現在の GC-MS の結果によって大きく状況が変わるとは考えにくい、説明のしやすさという観点では LC-MS/MS の結果が得られればより理解しやすい材料になるとの意見があった。一方で、必ずしもすべての科学的データがそろって待つ必要はなく、現在講じている安全対策を前提とすれば段階的に再開を進めること自体は可能ではないかとの考えも示された。

他院での実施が難しく、治療上の必要性が高い基礎疾患を持つ患者については、個別審議と十分な説明・同意を前提とした特例的再開は妥当との認識が示された。また、その事実については他の患者家族にも説明できるよう整理しておくことが望ましいとされた。一方で、一般患者への再開については前回の議論で質量分析結果を確認してから再検討することになっていたとの認識が示され、現時点ではガスクロマトグラフィーの結果も完全にはそろっていないことから、現段階で再開の是非を議論するタイミングではないとの意見が述べられた。

6. 今後の方針について

病院長より、委員の意見を踏まえた今後の対応について整理がなされた。

まず、他院での実施が難しく、治療上の必要性が高い基礎疾患を持つ患者については特例として本委員会で審議された結果であることを説明したうえで、今週中に家族へ説明を行う方針とすることについて確認がなされた。最終的な治療実施の判断については家族の意向を踏まえることになるが、まずは委員会での検討内容を説明することとされた。

また、今回のガスクロマトグラフィーの結果を踏まえ、必要に応じて他施設で調製された薬剤との比較検討を行う可能性についても言及されたが、現時点では必ずしも直ちに実施する必要はないとの意見が示されていることが確認された。

一方で、分析機関の手続き上の不備により一部検体の解析が漏れていた件については、当日中に分析が行われており、早ければ翌日に第一報が届き、その後今週中に回答が得られる見込みであると説明された。

これらの結果を踏まえ、今後の対応については、当初12月の委員会で想定していたスケジュールから遅れが生じていることも考慮しつつ、質量分析(LC-MS/MS)の結果を含めた追加データが得られた段階で、改めて委員会で検討を行うことが提案された。

7. まとめ

現在の状況と、再開の時期は未定であるが、再開に向けて議論していることを患者・ご家族に説明していくという結論に至った。

以上

調査対策委員会 第6回議事要旨

日時：2026年3月5日 18:28～19:13

場所：埼玉県立小児医療センター会議室（WEBハイブリット開催）

参加者：委員長、病院長、院内委員11名、外部専門委員3名

1. 第4回、第5回調査対策委員会議事録確認

第4回、第5回委員会の議事録案についての確認依頼がなされた。

2. 質量分析結果および関連文献レビューの結果報告

質量分析結果については現時点では速報段階であり、最終的な評価は正式報告書の提出後に改めて検討する予定である。

(1) LC-MS/MS 解析結果（速報）

今回の解析では、患者保存髄液検体5症例および、事象発生時と同一ロットの薬剤を用いて薬剤部で再現的に調製した3者髄注薬1検体の計6検体を提出した。なお、比較対照として、既に死亡している小児がん患者の保存髄液2検体を倫理委員会の承認を得たうえでコントロール検体として提出した。

LC-MS/MSによる解析では、指定した4剤（ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン）のうち、症例1、2、3でビンクリスチンのみが検出された。それ以外の薬剤については、すべて検出されなかった。

分析機関から、症例4ではビンクリスチンのシグナルは認めず、症例5の微量のシグナルは定量下限未満でどちらも陰性と報告された。

なお、今回の測定はN=1（単回測定）であり、再測定は実施されておらず、再検査を別に行う必要がある。

(2) 測定の信頼性

薬剤部からの質問に対し、分析機関から以下の回答が得られている。

- ・キャリーオーバーの可能性は否定的
- ・スパイク試験を実施済み
- ・検量線および測定精度は適切
- ・測定結果については分析側として信頼性に問題はないとの見解
- ・本解析は対象物質を指定したターゲット解析であるため、メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾロンなどの髄注薬剤については、今回の測定方法では評価対象外であり、検出の有無は確認できない。現在、QTOFによる非ターゲット解析が進行中であり、追加情報が得られる可能性がある。

(3) ビンクリスチンの薬理学的背景

ビンクリスチン（商品名オンコビン）は、ビンカアルカロイド系抗腫瘍薬であり、

- ・微小管形成を阻害
- ・細胞分裂を停止させる

ことにより抗腫瘍作用を示す薬剤である。一方で、髄腔内投与は禁忌とされており、添付文書には誤って髄腔内に投与すると死亡例が報告されていると記載されている。

薬物動態としては、

- ・二相性半減期
 - ・初期分布後も体内に約1週間残存
- が知られている。

(4) 静注後の髄液移行に関する報告

小児急性リンパ性白血病およびリンパ腫患者17例において、ビンクリスチン静脈投与後、血漿および髄液濃度を同時測定した研究では、

- ・血漿では検出
- ・髄液では検出されない

ことが報告されている。

今回の症例ではいずれも同日のビンクリスチン投与は行われておらず、仮に今回の測定値が真の値である場合、本来検出されるべき状況ではないと考えられる。

(5) 髄腔内ビンクリスチン投与例の文献

誤って髄腔内投与された16歳急性リンパ性白血病患者の症例等が報告されている。

臨床経過

- ・2時間：両下肢激痛
- ・36時間：進行性麻痺
- ・4日目：深昏睡
- ・7日目：脳幹機能消失
- ・36日目：死亡

(6) 微量混入による神経障害の報告

中国の製薬会社の製造工程でビンクリスチン製造ラインに、メトトレキサート/シタラビンを製造した際、微量混入が発生した事例が報告されている。

448例中107例に神経症状が発生し、混入量は1.7~48 µgという微量であった。

主な症状

- ・ 下肢麻痺
- ・ 膀胱直腸障害
- ・ 局所神経障害

発症中央値：13日

この研究では極めて微量のビンクリスチンでも重篤な神経障害を引き起こし得ると結論づけられている。

(7) GC/MS 解析結果

GC/MS 解析では、当初評価対象としたアルコール類、可塑剤などの有害物質は検出されなかった。なお、前回報告されたベンズアルデヒドについては、新しい方法で調製した製剤から検出されたことが後に判明した。

ただし、試料容器の違い、保存条件などの影響があり、定量的評価は困難と判断されている。

(8) 患者髄液中のその他の検出物質

患者髄液では、レベチラセタム、アセトアミノフェン、ケタミンなどが検出されたが、いずれも臨床的に使用されていた薬剤であり、今回の事象との関連性は低いと考えられる。

委員長より、本委員会では医学的見地から、今回の分析結果において本来検出されるべきではない薬物が検出されたことと神経合併症との関連性について検討することを主眼として議論を行う旨が示された。なお、薬剤混入の経路や事故性の有無など原因究明に関する事項については現時点では判断を留保し、まず医学的観点から結果の解釈について意見を求める方針が示された。

3. 報告・説明等に対する委員の質問及び意見

薬剤がどのような過程で混入したのかという点についての議論は別として、まず今回の分析結果の医学的解釈について見解が示された。今回の検出は微量であり、かつ単回測定であることから慎重な検討は必要であるものの、患者の症状やこれまでの経過を総合的に考えると、検出されたビンクリスチンが今回の神経合併症の原因である可能性は極めて高く、蓋然性は高いのではないかとの意見が述べられた。また、この結果を踏まえ、今後は当該仮説を前提として対策や追加検討について議論を進めてもよいのではないかとの考えが示された。

ビンクリスチンは極めて少量でも神経毒性を示すことが知られている薬剤であり、今回の結果は重要な問題として検討すべきであるとの意見が示された。そのうえで、科学的観点からは今回の測定が単回測定であることを踏まえ、可能であれば残存検体を用いた再測定を実施することが望ましいとの提案があった。また、必要に応じて他の分析機関に追加解析を依頼することも検討してよいのではないかとの意見が述べられた。

現在進行中の QTOF 解析によりビンクリスチンが検出されれば、異なる分析手法により結果が確認されることになるとの指摘があった。また、追加解析を行う場合には、同時期に髄注を受けたものの症状を呈さなかった患者の髄液を比較検体として解析できるかについて質問があった。これに対し、症状がない場合には通常髄液を保存していないため、同時期の保存検体は存在しない旨の説明があった。

委員の意見のまとめとして、今後質量分析の追加結果が得られる可能性はあるものの、現時点までで得られている情報を総合すると、委員会としての医学的検討は一定の到達点に達しており、今後の対応については病院側の判断に委ねてもよい段階にあるのではないかとの見解が示された。

また、本委員会の役割は、これまでに得られた情報を踏まえ、医学的見地から考えられる原因を検討し、その評価をもとに再発防止策等について助言することにあるとの認識が示された。その観点からは、ビンクリスチンが原因として強く疑われる状況となった時点で、委員会としての医学的検討は一定の整理が可能であり、薬剤がどのような過程で混入したのかといった点については本委員会の所管を超える事項であるため、今後の検討の進め方については病院側に委ねてよいのではないかとの意見が述べられた。

さらに、前回委員会で提示された再開に向けた対応策については、当時は不確定要素があることを前提とした提案であったものの、今回の結果を踏まえるとむしろ状況は整理されつつあり、現行の対策案を基本として進めることは妥当ではないかとの考えが示された。一方で、今回得られた情報をどのような形で患者・家族への説明等に組み込むかについては慎重な検討が必要であり、その具体的な方法については病院側の判断に委ねることが適切ではないかとの意見が述べられた。

また、今後薬剤混入の経路等に関する検討や医学的解釈について外部専門家の助言が必要となる場合には、委員として協力する用意がある旨が付言された。

4. 議論のまとめ

本委員会では、提示された臨床経過、症状の特徴、ならびに髄液の質量分析結果を総合的に検討した。その結果、本来髄液中に存在することが想定されないビンクリスチンが検出されたことは医学的に重要な所見であり、今回の神経合併症の発症との関連性は高い蓋然性を有すると考えられるとの意見が多く委員から示された。一方で、測定が単回解析であること、検体数が限られていることなどを踏まえ、科学的厳密性の観点からは追加解析や他手法による確認が望ましいとの指摘もあった。以上より、本事象については、微量のビンクリスチンが髄腔内に存在したことが神経症状発現の主要な要因となった可能性が高いと考えられるが、その混入経路や発生機序については引き続き検討が必要である。

病院長より、本委員会は医学的見地からの検討を目的として委員の協力を得て設置したものであるとの説明があった。今回得られた質量分析結果については病院としても予想していなかった内容であり、委員のご指摘の様に再検査が必要であるが、今後この結果を院内調査のみで取り扱うことの妥当性については慎重に判断する必要があるとの認識が示された。

また、委員から再検査の必要性について意見があったことを踏まえつつも、現時点では検体数が限られていることや、仮に再測定の結果が異なる場合でも解釈が困難となる可能性があることなどから、本委員会としては今回の議論をもって一度区切りとし、現時点での医学的評価を委員会の結論として整理したいとの提案があった。あわせて、今後、検討の必要が生じた際には引き続き御協力をお願いした。

そのうえで、今後の追加解析や対応の進め方については、本日示された医学的見解を踏まえ、病院として改めて検討していく方針とし、本委員会の結論を今後の対応判断の基礎としたい旨が述べられた。

以上