

先進医療・人を対象とする医学系研究に対する金沢大学附属病院の取り組みについて

平成 27 年 6 月 4 日

1) 先進医療「化学療法に伴うカフェイン併用療法」について

金沢大学附属病院では上記に関する諸問題について、調査委員会を設置して事実関係の検証等を行うとともに、再発防止のために各種の対策を講じてきた。同委員会の最終報告(机上資料)では、「必要であれば新たに前臨床試験を実施するなどにより、安全性と有効性に関して信頼できる科学的な評価結果を得るようにし、しかるべき肯定的な評価結果が得られない限り、如何なる形であれ同療法を再開するべきではない」とされた。実施責任医師および当院はこの提言を尊重するものであるが、先進医療(高度医療)の被験者となることに同意をいただいた患者さんのご意思を尊重するため、この結果を真摯に取りまとめることが必要と考え、病院長の責任の下で「先進医療に係る試験結果報告書」(机上資料)を作成した。しかしながら、本療法に関する諸問題のため、データの質が十分に確保されず、また先進医療に参加された被験者のうち一部の解析に留まっており、本療法の安全性や有効性の解明には至っていないと考えられる。

本年 4 月開催の第 28 回先進医療技術審査部会での審議結果に基づき、「先進医療に係る試験結果報告書を作成するにあたっての基本方針」(資料 1)を修正し、安全性の評価に関しては、同意書存在の有無や症例登録の有無を問わず、可能な限り対象集団を広げた。また、試験結果報告書から既存治療との比較に関する記載を削除した。

2) 医学系研究に関するガバナンス体制の取り組み

- ・「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に定める、研究機関の長の権限の委任 (学長⇒病院長)
- ・病院管理者の臨床研究に係る業務執行の状況を監査するための委員会の設置
- ・研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう恐れのある情報を得た場合に告発できる、秘密保持を徹底した適切な窓口の設置
⇒本学の公益通報窓口で対応することを、本年 6 月の院内講習会にて周知
- ・今回の問題発生に至った最大の原因は、平成 18 年 10 月以降の

高度先進医療 ⇒ 時限的先進医療 ⇒ 臨床的な使用確認試験 ⇒ 高度医療評価制度 ⇒ 先進医療 B

という臨床研究制度のダイナミックな変遷に対し、当院病院長以下、研究責任者、研究者、薬剤部、事務部、そして倫理審査委員会 いずれもが適切に把握・対応できなかったという 体制不備にある。これに対し、平成 25 年に設置した当院 先端医療開発センターを大幅に改組し(次ページ参照)、まず 先進医療等の最新の通知等への対応としては、

- (i) 新設のスタディマネジメント部門では臨床研究を熟知した教員が、各診療科から選出されたローカルスタディマネージャーと緊密に連携し、研究相談や倫理審査ヒアリングの段階から関与して、先進医療等に関する最新の情報を共有している。
- (ii) 教育広報部門では研究者・研究支援者を対象に、e-learning(初期研修)に加え、年 6 回以上の講習を企画して、必要な情報の周知に努め、新倫理指針が求める年 1 回以上の継続講習を担保している。
- (iii) 臨床研究管理事務局に臨床研究に特化した事務官を配置し、国から発出された医学系研究に関連する重要通知を遅滞なく研究者・研究支援者等に連絡している。

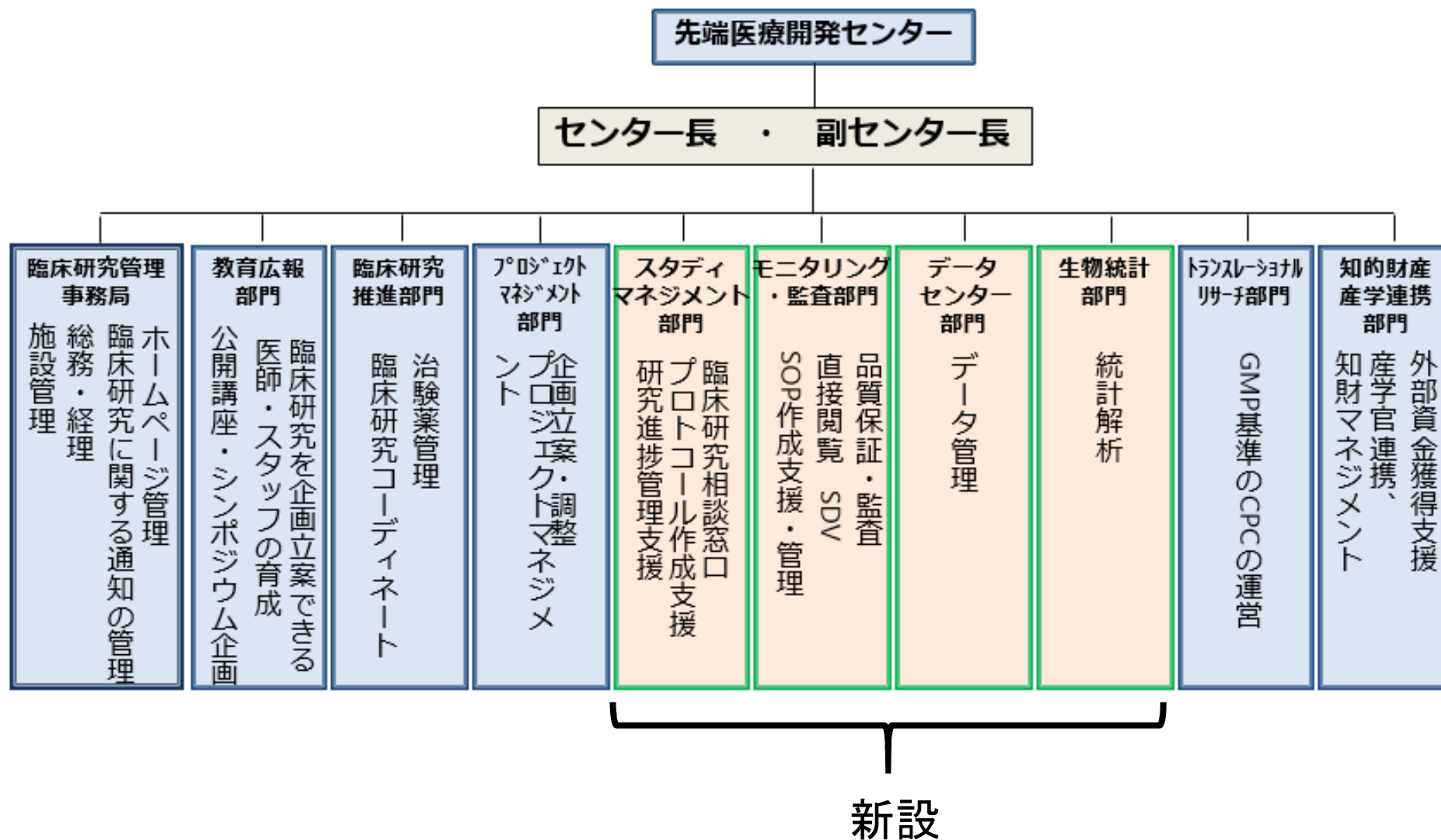
また、先進医療の現場での逸脱の早期発見と対応については

- (iv) 臨床研究推進部門の CRC が臨床の場で研究支援に携わり、先進医療の円滑な実施を推進している。
- (v) 金沢大学が申請医療機関となる先進医療では、新設のモニタリング・監査部門が、多施設モニタリングの実施を推進している。
- (vi) 病院臨床試験審査委員会は今年度委員の任期を迎え、同センターが主体となって、新倫理指針や先進医療の解説なども含めた審査委員への講習を年 3 回以上企画・実施している。

・「化学療法に伴うカフェイン併用療法」の申請医療機関として、協力医療機関に事実関係の検証と再発防止策を要請 ⇒ 各医療機関の対応状況は以下の通り

- (i) 当該先進医療の問題事例について
院内説明会の実施、倫理審査委員会・病院運営会議への報告、臨床研究支援センターによる検証
- (ii) 今後の先進医療の取り扱いについて
研究者向け先進医療説明会の実施、CRC 支援、先進医療に特化した委員会での審査・承認、治験薬管理室での試験薬管理
- (iii) 臨床試験全般の同意書について
同意書の一元管理、倫理審査委員会による自己点検
- (iv) 臨床研究支援センターの再編・拡充(モニタリング部門、データセンターなど)
- (v) その他、教育研修・e-learning の必修化、研究相談・倫理審査事前検討会の導入

平成 27 年度 金沢大学附属病院 先端医療開発センター新体制



3) 当院で実施している他の先進医療/医学系介入研究に関する自己点検状況

・現在当院で実施している先進医療4件について

種類	番号	先進医療名	申請医療機関	登録症例/同意文書保管 (平成24年度以降)		先進医療外での実施	倫理審査委・定期報告へのSAE届出	備考
				自主点検	センター確認			
A	8	経頸静脈肝内門脈大循環短絡術	当院	0/0	0/0	なし	なし	平成27年4月30日 取下げ届出
	14	自家液体窒素処理骨移植 (暫定的先進医療A⇒次年度先進医療Bを目指す)	当院	46/41*	46/41*	なし	なし	平成27年4月9日 責任医師変更届送付
B	5	パクリタキセル腹腔内投与及び 静脈内投与並びにS-1内服併用療法 腹膜播種又は進行性胃がん	東京大学医学部附属病院	1/1	1/1	なし	なし (他施設で17件)	平成26年12月のモニタリングで年齢逸脱
	17	術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法 原発性乳がん	京都大学医学部附属病院	3/3	3/3	なし	なし (他施設で18件)	中央モニタリング

*先進医療同意文書が保管されていない5例について、自家液体窒素処理骨移植の記載を含む手術の同意文書保管は確認済み

・他の医学系介入研究について

当院では平成 23 年度以降、観察研究を医学倫理審査委員会、介入研究を病院臨床試験審査委員会で審査しているが、調査委員会の最終報告に基づき、観察研究として申請されたもののの中に介入研究が混在していないか、倫理審査委員会の許可を得て、平成 24 年度以降に医学倫理審査委員会とゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に新規/変更申請された 1,037 件の研究計画書を、先端医療開発センターの教員が網羅的に調査した ⇒ 31 件が侵襲を伴う介入研究に相当(うち 19 件は初回承認が平成 22 年度以前であり、当時 病院臨床試験審査委員会はなかった)

この 31 試験を含め、平成 24 年度以降に当院で実施された全 316 試験(総登録被験者 3,822 名)について、調査委員会の最終報告に基づき、各診療科・部門で同意文書等の総点検を実施し、先端医療開発センターによる抽出調査により、自主点検の結果を確認した。同意文書の保管率が若干低かった試験・診療科について以下のような事情を聴取し、個別に指導・対策を講じている。

- (i) 海外で実施された試験で、同意文書は現地で保管されていることを本学の教員が現地で確認した(うち一施設は診療録内の同意記載)
- (ii) 研究責任者の所属する検査部門とは別の診療科が患者の治療をしており、試験の同意取得に関する部門間の連絡が不十分だった ⇒ 担当診療科で同意取得を行い、同意文書を確認の上、検査を実施するよう徹底した。
- (iii) 外来主治医と入院主治医の間で、試験の同意取得に関する連絡が不十分だった ⇒ 外来で説明文書を用いて説明し、検査入院時に再度説明し同意文書を受領。治療当日に病棟で同意文書を確認した後に試験治療を行うことを徹底した。

さらに抜本策として新倫理指針の施行を踏まえ、今後はローカルスタディマネージャー(2 ページ)の協力を得て各研究グループのモニタリング担当者が同意文書の個別確認をしていく体制を整備した。現在当院の治験では電子カルテ上で、治験参加中であること、同意取得日、試験期間、同意文書の写し等を確認でき、また診療科/主治医ごとに被験者一覧を参照可能であるが、医学系介入研究についても同様の対応を準備中である。

先進医療に係る試験結果報告書を作成するにあたっての基本方針

1. 症例の解析対象集団への採用について

- (1) 先進医療の実施機関において実施された症例（83 例）を採用し、それ以外の機関で実施された症例（20 例）は採用しない。
- (2) 各機関で共有された臨床試験の試験計画に基づき、平成 20 年 4 月 1 日から平成 22 年 3 月 31 日の症例登録期間中に登録された症例（46 例）を採用し、平成 19 年度以前もしくは平成 22 年 4 月 1 日以降に治療が実施された症例は採用しない。
- (3) 臨床研究倫理指針において、侵襲を伴う研究については文書によりインフォームドコンセントを受けることが義務付けられていることを踏まえ、臨床試験の同意書の所在が確認されている症例（治療開始後に同意を取得した症例や、同意書に医師の署名がない症例を含む）（28 例）を採用し、それ以外の症例（18 例）は採用しない。
- (4) 同意以外の被験者の適格基準やレジメンは、当初の試験計画では別紙 1 の通り定められていたが、臨床試験の開始に先立つ平成 20 年 3 月 15 日に開催された厚生労働科学研究費補助金による研究課題（注 1）の参加研究者の会合で、別紙 2 に掲げる通り変更された。この変更については、改めて倫理審査委員会の承認を得る手続きが行われなかったため、倫理上の問題があるが（注 2）、当初の試験計画で定めた適格基準やレジメンに厳格に照らした場合、採用できる症例が殆ど存在しなくなるため、変更された適格基準やレジメンに適合する症例はさしあたり解析対象集団に採用する。また、前治療歴のある症例も同様に解析対象集団に採用する（注 3）。
 - （注 1）カフェイン併用化学療法は、平成 20 年 4 月の制度改正の際の移行措置として、平成 19 年 11 月 22 日に「臨床的試用確認試験」の実施計画申請書を提出したが、同日付で厚生労働科学研究費補助金の研究課題の申請書も提出された。両者の試験計画は実質的に同一であるが、厚労科研費の研究課題においては、その後、先進医療の実施機関以外の機関で自主臨床試験として実施された症例も加えられて報告書が作成された。
 - （注 2）平成 20 年 7 月 31 日に改正された臨床研究に関する倫理指針では、研究者による試験計画の変更と、変更した場合の倫理審査委員会の意見聴取とが明記されたが、それ以前の指針においてはこれに直接的に相当する規程が存在していなかった。
 - （注 3）これについては別紙 2 のような明示的な形で変更が記録されていないが、前治療歴がある症例に関しても、①抗がん剤治療のコース数が 1～2 回と少なく、②評価病変が明確であり、③評価可能な画像が揃っている症例については症例登録を行うこととされた。
- (5) 逸脱症例（13 例）については除外せずにすべて採用する（ただし臨床試験の同意書の所在が確認できない症例は除外する。）。その際、2 で記す「症例別報告書」に術前化学療法の画像効果の評価が記されている場合は当該評価を採用するが、評価自体が記されていない場合には、「評価不能」として取り扱う。手術が行われなかった症例の病理効果も「評価不能」として取り扱う。

(1) ~ (3) を満たす症例群：黄色マーカー部分

		症例登録期間 (平成 20 年 4 月 1 日 ～22 年 3 月 31 日)	症例登録期間終了後 (平成 22 年 4 月 1 日 ～中止まで)	計
臨床試験として実施 (症例登録票を作成)	金沢大学附属病院 (厚労科研費の 多施設共同研究に参加)	25 (14)	0	25
	福島県立医科大学附属病院 (〃)	3 (3)	0	3
	大阪市立大学医学部附属病院 (〃)	9 (7)	0	9
	宮崎大学医学部附属病院 (〃)	4 (1)	0	4
	愛媛大学附属病院 (〃)	3 (3)	0	3
	国立病院機構大阪医療センター (※平成 21 年度に先進医療の実施機 関となったが、厚労科研費の多施設 共同研究の枠組みには組み込まれ ず、独自に症例登録が行われた。)	2 (0)	1	3
	小計	46 (28)	1	47
臨床試験ではない通常 の治療のような形で実 施 (症例登録票はない)	金沢大学附属病院	12	94	106
	福島県立医科大学附属病院	4	9	13
	大阪市立大学医学部附属病院	17	18	35
	宮崎大学医学部附属病院	4	10	14
	愛媛大学附属病院	0	10	10
	国立病院機構大阪医療センター	0	0	0
	小計	37	141	178
合計		83	142	225

注) 括弧内の数字は、臨床試験の同意書の所在が確認されている症例数で内数

(6)平成 27 年 4 月 17 日に開催された第 28 回先進医療技術審査部会の審議結果に基づき、安全性の評価に関しては、同意書存在の有無や症例登録の有無を問わず、可能な限り対象集団を広げることとする。

2. 「症例別報告書」に基づく作成について

経過観察期間も含めて倫理審査委員会から承認を受けた試験期間が平成 24 年 3 月 31 日を以て終了した後、試験結果の取りまとめのために、金沢大学に所属する先進医療の実施者の手により、症例報告書中の主要なデータを転記するとともに、登録日から 2 年を経過した症例の予後調査等を行い、「症例別報告書」が作成された。作業を効率的に進めるために、上記「症例別報告書」を総括報告書を作成するための原資料として活用する。

なおその際、症例報告書は作成されているが、逸脱扱いとされて「症例別報告書」が作成されていない症例が存在するが(臨床試験の同意書の所在が確認されている症例は 3 例、いずれも金沢大学)、必要な情報は確認可能であるため、これらについても「症例別報告書」を作成し、症例の解析対象集団に含めることとする。

別紙 1

当初の試験計画（臨床的な使用確認試験実施計画）で定めていた 被験者の適格基準及び治療計画

○被験者の適格基準（赤字が別紙 2 に記された訂正箇所）

- 1) 切開生検標本により病理学的に確認された悪性骨腫瘍（骨肉腫、悪性線維性組織球腫）と悪性軟部腫瘍（非円形細胞軟部肉腫）：悪性線維性組織球腫、繊維肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、多形横紋筋肉腫、未分化肉腫）。
- 2) 切開生検標本を用いた組織学的悪性度が FNCLCC（French Federation of Cancer Center）system の **Grade2-3** の高悪性度と診断された症例
- 3) 登録前 28 日以内の最新の画像検査（胸部 CT、局所 MRI）により **T2bN0M0**（AJCC 6th edition: American Joint Committee on Cancer）と診断
- 4) **腫瘍占拠部位は四肢に限られる**（四肢とは、上肢では肩、腋窩、上腕、肘関節部、前腕、手関節、手、下肢では殿部、腓脛部、大腿、膝関節部、下腿、足関節部、足のいずれか）
- 5) MRI 画像横断像にて測定可能病変を有する。
- 6) **切除可能**
- 7) 悪性骨軟部腫瘍の既往がない
- 8) 悪性骨軟部腫瘍に対して未治療で、他の悪性腫瘍に対して化学療法・放射線治療の既往がない。
- 9) **PS (ECOG) が 0-1**
- 10) 本試験への参加について患者本人（患者が未成年の場合は保護者）から文書による同意が得られている。

○治療計画（抜粋、赤字が別紙 2 に記された訂正箇所）

骨腫瘍：シスプラチン（120mg/m²/日×1 日、4 時間）、**アドリアマイシン**（30mg/m²/日×2 日、**24 時間**）、カフェイン（1500mg/m²/日×3 日、24 時間）を静脈内投与もしくは動脈内投与（動脈内カテーテルを留置して投与）を行い、これを 1 コースとする。3 週間ごとに同コースを繰り返し行い、**3 コース**終了後に MRI による画像評価をする。

・有効であれば、同じレジメンで更に **2 コース**施行する。無効であれば、**イホマイド**（3g/m²/日×3 日、**1 時間**）、エトポシド（60mg/m²/日×3 日間、1 時間）、カフェイン（1500mg/m²/日×3 日、24 時間）のレジメンに変更し静脈内投与で **2 コース**施行する。

・術後は、病理学的評価が有効と判断されれば、術前のレジメンと交互にメソトキシレート（12g/m²/日×1 日、5 時間）、ビンクリスチン（1.5mg/m²/日（最大 2.0mg）、1 日、静注）のレジメンを 3 週間ごとにそれぞれ 3 コースすべて静脈内投与で**合計 6 コース**行う。病理学的効果が無効と判断された場合、イホマイド（3g/m²/日×3 日、1 時間）、エトポシド（60mg/m²/日×3 日間、1 時間）、カフェイン（1500mg/m²/日×3 日、24 時間）とメソトキシレート（12g/m²/日×1 日、5 時間）、ビンクリスチン（1.5mg/m²/日（最大 2.0mg）、1 日、静注）のレジメンと交互に 3 週間ごとにそれぞれ 3 コースすべて静脈内投与で**合計 6 コース**治療する。

軟部腫瘍：略

すべての治療期間中のカフェイン投与後 24 時間、48 時間、72 時間後のカフェインの血中濃度を各施設の薬剤師が測定し（すべての施設で測定のための設備が整っている）、**カフェインの血中濃度が 80 μ g/ml を超えないようにモニタリングし適宜投与量を調節する。**

別紙 2

第 1 回の研究実行委員会での決定事項

「高悪性度骨軟部腫瘍に対するカフェイン併用化学療法の臨床使用確認試験に関する研究 平成 19 年度 総括・分担研究報告書」(平成 20 年 3 月)より抜粋

C. 研究成果

本年度は、本研究が厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)として採用されてからすぐに、研究開始の準備を行った。具体的には、実施計画書を作成し第一回の研究実行委員会を開催した(※平成 20 年 3 月 15 日 於金沢大学附属病院)。そのときに、以下の点を確認、訂正した。

- ①対象年齢を、5 歳から 75 歳までとする(原案では、FNCLCC (French Federation of Cancer Center) system の Grade2-3、Performance Status (ECOG) が 0-1 に基づいて判断していた)。
- ②対象症例の腫瘍占拠部位を四肢のみから、四肢、体幹、後腹膜に変更。手術での切除縁の確保のしづらさなどから四肢のみとしていたが、これまでの治療経験から薬剤の有効性には差がないことなどから、プライマリーエンドポイントの解析には影響しないとの判断より。
- ③対象症例の病期を、Stage III:T2bN0M0 (AJCC 6th edition: American Joint Committee on Cancer) までから Stage IV までとすることに。すなわち、初診時に転移を伴う症例でもプライマリーエンドポイントには影響しないとの判断から。
- ④アドリアマイシンの投与速度を 24 時間から 1 時間以上に変更(施設によっては末梢静脈からの投与となるため静脈炎を防ぐため)。
- ⑤イホマイドの投与速度を 1 時間から 3 時間へ変更(症例によっては頭痛などの軽度な副作用を生じることがあるため)。
- ⑥イホマイド投与時のカフェインの投与をイホマイドと同時に開始からイホマイド投与終了後から開始に変更(イホマイドの投与速度が遅くなったことより、イホマイドが作用し始めるまでの時間を待ったほうがよいとの判断にて)。
- ⑦術前化学療法の回数を 5 コースから 3~5 コースに変更(プロトコルの逸脱を最小限にするため。またこれまでの治療経験から化学療法が有効な症例では 3 コースでも、十分効果が得られているため)。
- ⑧術後の化学療法の回数を 6 回から原則 3 コース以上に変更(プロトコルの逸脱を最小限とするため)。
- ⑨治療経過中のカフェイン血中濃度の結果から、72 時間値の目標が 60~80 μ g/ml であるが、48 時間値から、72 時間値がこの値を大きく下回ることが予想されるときは、カフェインを増量することが可能と追記することとした。
- ⑩病理診断は中央判定を行うが、その際未洗標本 10 枚を送付としていたが原則 10 枚に変更した(標本の状態によっては 10 枚作成できない場合があるため)。また、標本の送付時に各施設の病理医の診断を添付することを追記した。

以上を、第一回の研究実行委員会で決定した。