

第 21 回先進医療技術審査部会	資料4-1
平成 26 年 9 月 11 日	

金沢大学附属病院における事案について

1. 当該医療技術について

告示番号：1

告示日：平成 20 年 4 月 1 日

医療技術名：化学療法に伴うカフェイン併用療法

適応症：悪性骨腫瘍又は悪性軟部腫瘍

申請医療機関：金沢大学附属病院

協力医療機関：5 保険医療機関

医療技術の概要：骨軟部腫瘍等に対し、通常の化学療法の抗がん薬に加えて、カフェインを併用投与することにより、化学療法の効果を増強させる。

2. 経緯について

金沢大学附属病院が中心になって実施している同療法において、「臨床研究に関する倫理指針」違反などの疑いがあることが発覚したため、同病院は本年 4 月に倫理指針違反の疑いがある旨を公表の上、金沢大学附属病院カフェイン併用化学療法に関する調査委員会を設置して、事実関係の調査等を実施してきた。その結果が報告書として取りまとめたとして、金沢大学附属病院は 9 月 8 日（月）に公表した。

3. 調査結果について

（別紙）のとおり

4. 今後の対応について

- ・ 先進医療 B 告示番号 1「化学療法に伴うカフェイン併用療法」の告示削除の検討
- ・ 金沢大学附属病院に対して試験終了に伴う総括報告の要請

以 上

(別紙)

「カフェイン併用化学療法」に関する諸問題の調査報告並びに再発防止策等の提言
(金沢大学附属病院カフェイン併用化学療法に関する調査委員会)

要 旨

注：資料中の下線・斜体字については説明の都合上、厚生労働省が追記。

1. 一連の問題事象に関する事実関係

(1) カフェイン併用化学療法について

カフェインは強心利尿薬であるが、DNA 修復阻害作用があり、種々の抗がん剤の作用を増強する可能性がある。悪性骨軟部腫瘍に対する抗がん剤治療において、薬事法上の適応外使用に当たる高用量のカフェイン注射剤を併用投与するのがカフェイン併用化学療法であるが、その有効性と安全性に関する評価は未だ確立されていない。

(2) 先進医療制度の改正に対する誤解の発生

同療法は、平成 15 年 12 月に「高度先進医療」（平成 18 年以降は「先進医療」）に承認され、以後、保険診療上適応のないカフェインの投与は患者負担とする一方、抗がん剤の投与等の一般の保険診療と共通の部分は保険給付の対象とすることが認められてきた。

しかし薬事法上の未承認の医薬品や適応外の医薬品を用いる医療技術については、有効性と安全性に関する評価が確立されていないことを前提とした取扱いとすることが必要であるとの観点から、平成 20 年 4 月に先進医療制度の改正が行われた。

これにより同療法は、金沢大学附属病院の倫理審査委員会の承認を受けた臨床試験としてのみ実施することが認められるようになった。しかし当時の大学内の体制の不備もあり、同療法を実施していた整形外科の医師達は、臨床試験の実施が必要なのは認識したが、引き続き先進医療として、試験ではない治療としても同療法を実施できると誤解してしまった。

(3) 問題事象の具体的内容

① 臨床試験の症例登録を行わない患者に対する治療の実施

上記の誤解により、臨床試験として有効なデータを得るために設定した被験者の適格基準を満たさない患者や、臨床試験としての症例登録期間の終了後（平成 22 年 4 月以降）に新たに受け入れた患者に対して、症例登録を行わずに同療法を実施したことが、そのまま先進医療制度からの逸脱となった。

被験者の適格基準には、「悪性骨軟部腫瘍に対して未治療」であることが含まれていたが、同療法の実施を希望して全国から金沢大学附属病院に来院した多くの患者が既に他の医療機関で治療を受けていたこともあり、制度から逸脱した形でカフェイン併用化学療法を実施された患者の方がむしろ多数を占めることになった。

→ 金沢大学附属病院 114 症例、協力医療機関 72 症例、合計 186 症例

② 臨床試験としての適正さに関する問題

先進医療制度の本来の枠組みに則って、臨床試験の症例登録が行われた患者に関しても、倫理審査委員会の承認を得ずに患者の適格基準を変更したことや、臨床試験のための同意書の所在が確認できない症例が存在すること、試験計画で定めた治療レジメン（治療計画）の違反例が存在したことなど、その管理運営に不適切でずさんな点が見られた。

→ 金沢大学附属病院 17 症例、協力医療機関 26 症例、合計 43 症例

③ 不透明な形での治療の再開

上記の問題が顕在化し、平成 25 年末にいったんカフェイン併用化学療法をすべて中止した後、同療法を主導的に実施してきた医師によって、希望する患者に対して、保険診療で許容された投与量の範囲内でカフェインを投与することが開始された。しかし、このような不透明な形での治療の再開は問題であるため、平成 26 年 4 月には病院長の指示により完全に中止がなされた。

→ 金沢大学附属病院 22 症例

2. 今後のカフェイン併用化学療法について

カフェイン併用化学療法は、有効性と安全性に関する評価が確立されていない治療法であり、本来はすべて臨床試験として実施されなければならないものであった。同療法が高度先進医療として承認を受けた平成 15 年には、未だ有効性と安全性に関する科学的エビデンスが現在のように厳格に要請されておらず、また、平成 20 年に開始した臨床試験に関しても様々な問題が存在することが明らかになった。

平成 22 年に同療法を実施されていた患者の一人が死亡するという事態が発生したが、このことに関しても、カフェインが抗がん剤の副作用を増強する未知の作用機序が存在する可能性がないとは言えないのであり、臨床試験において発生した重篤な有害事象と同様に、しかるべき科学的な検証を早急に行うことが必要である。

以上のことから、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。

3. 診療報酬の問題に関する速やかな協議の必要性

臨床試験の試験計画に基づく場合も、そうでない場合も、実施されたカフェイン併用化学療法の内容は同様であるが、後者が先進医療制度の枠組みから逸脱した形で実施されたことは否定できない。このような先進医療制度の枠組みを逸脱した形で実施されたカフェイン併用化学療法に関しても、同制度の枠組みの中で実施されたものと考えて、医療保険から診療報酬を収受しているが、これらの診療報酬をどのように取扱うべきなのか。不透明な形で一時的に再開された治療の問題も含めて、金沢大学附属病院は、速やかに関係機関と協議を行い、その指導を仰ぐことが必要である。

4. 再発防止のための対策の提言

今後金沢大学附属病院において、二度とこのような問題事象が生じることの無いよう、以下の通り臨床研究の実施体制を抜本的に整備する必要がある。

(1) 臨床研究に関する e-learning 受講の義務化

研究責任者及び研究分担者は登録制とし、ICR-web の e-learning の受講を義務付けるとともに、確認試験で一定以上の成績を得た者だけに研究実施を認める。

(2) 専門の事務部門の整備

法令や指針からの逸脱を防ぐため、臨床研究を専門に担当する事務部門を附属病院の先端医療開発センターに整備し、情報の収集・発信等を一元的に行わせる。

(3) 倫理審査体制の強化

新たな臨床研究計画については事前ヒアリングを行う等により審査を強化するとともに、実施中の臨床研究に対しても、実効的なモニタリングと監査とを行える体制を整備し、重大な違反が見つかった場合には倫理審査委員会が速やかに中止を勧告する。

(4) 研究者に対する支援体制の抜本的強化

① スタディマネージメント部門の整備等

先端医療開発センターにスタディマネージメント部門を設置し、臨床研究に関する優れた見識と業績を有する人材を配置するとともに、その下に若手の医師を複数名配置し（スタディマネージャー）、専門的なアドバイスを提供する体制を整備する。また各診療科でのローカルスタディマネージャーの任命を義務付け、現場での初歩的な支援とチェックを担当させる。

② データセンターによる書類の一括管理

臨床研究の症例登録票や同意書はすべて先端医療開発センターのデータセンターで一括管理させ、不適切事例の早期発見と不正防止を確実に行う。

(5) 問題事象に関する総点検の実施

以上の体制整備を行う他、非臨床研究に臨床研究が混在していないか、臨床研究のインフォームド・コンセントが適切に取得されているかの2点について総点検を実施する。

5. 患者に対して講ずべき措置

カフェイン併用化学療法の実施を受けた患者や家族に対しては、隠し立ての無い事実関係の説明と、心からのお詫びとともに、誤解によって徒に健康上の不安を感じることがないように、科学的な堅実性を備えた説明を分かりやすく行うことが重要である。また健康に不安を感じる方のための相談体制を整備するとともに、必要に応じて無償で検査を利用できるようにすべきである。再発防止策の実施状況について積極的に公表することも重要である。