

# 倫理指針不適合に係る第三者調査委員会

## 報告書

令和元（2019）年 10 月 12 日

### 第一 第三者調査委員会について

#### 1 設置の経緯

平成 31 年 1 月 25 日、国立研究開発法人国立循環器病研究センター（以下「センター」という。）が設置している研究倫理審査委員会（以下「研究倫理審査委員会」という。）は、センターにおいて実施された又は実施されている 192 の研究（倫理審査未審査が疑われる 2 つの研究及びオプトアウト不実施が疑われる 190 の研究）について倫理指針への不適合の程度が重大であると判断した。これを受け、同日、センターは厚生労働省に第一報を伝えた。

上記不適合事案（オプトアウト不実施事案）の研究は、センター所属の研究責任者が実施した又は実施しているものであるところ、研究倫理審査委員会を構成する内部委員の殆どが不適合事案の研究の研究責任者であったことから、センターは、研究倫理審査委員会とは別に、その事実関係、直接ないし間接の発生原因等の調査を行い、再発防止策を提言する倫理指針不適合に係る予備調査委員会（以下「予備調査委員会」という。）を設置した。また、倫理審査未審査が疑われる 2 つの事案（倫理審査未審査事案）については、それぞれの研究成果を公表した論文中に倫理審査済みとの記載があったことから、センターは、倫理指針不適合という問題とは別に論文への虚偽記載についての調査を行うため、不正行為調査委員会予備調査委員会を設置した。更に、センターは、センター及びセンター関係者と利害関係を有さない、専門的知見を有する第三者によって、予備調査委員会の調査結果を検証する必要があると判断し、倫理指針不適合に係る第三者調査委員会（以下「本委員会」という。）を設置した。

#### 2 本委員会の目的

本委員会は、その設置要綱第 2 条各号が定める事項（一 倫理指針への重大な不適合の事実関係の解明その他の事実認定に関すること、二 倫理指針への重大な不適合の再発防止策等の提言に関すること、三 前 2 号に定めるもののほか理事長が必要と認める事項）について、センターから独立した公正中立な立場から調査審議し、その結果を調査報告書にまとめ、理事長に答申することを目的として設置された。本委員会はそれに基づいて、平成 31 年 1 月 25 日に研究倫理審査委員会において倫理指針への不適合の程度が重大と判断された 192 研究及び後記第二 1（2）ウ（5 頁）に掲げる 13 研究について、当該不適合の事実関係、その発生の原因と背景、再発防止策の提言に関する予備調査委員会の調査報告が妥当なものであるかを検証するとともに、可能な範囲で独自の調査と検討を行った。本報告書はそれらの結果をとりまとめて答申するものである。

#### 3 本委員会の構成

##### （1）委員

本委員会の委員は、表 1「委員会の構成」に記載のとおりであり、いずれもセンターと特別な利害関係を有していない。なお、本委員会の設置要綱は、原則として、「企業等不祥事における第

三者委員会ガイドライン」(日本弁護士会)に準拠してセンターにより作成された。

表1 委員会の構成

委員長	丸山英二(神戸大学名誉教授)
副委員長	高坂佳郁子(弁護士)
委員	林朝茂(大阪市立大学大学院医学研究科都市医学講座・産業医学教授)
委員	井上恵子(認定NPO法人ささえあい医療人権センター コムル COML 委員バンク登録会員)

## (2) 事務局

本委員会は、センター研究振興部を事務局として調査を実施した。なお、研究振興部は研究倫理審査委員会の事務局も所管している。

## 4 本委員会の調査

### (1) 予備調査委員会が保持する資料の提出とその精査

調査にあたって、予備調査委員会から以下の資料の提出を受け、内容を精査した。

- ア 本件事案に関して予備調査委員会が調査した資料
- イ 予備調査委員会調査報告書
- ウ 研究倫理委員会事務局が実施した調査資料

### (2) 口頭説明の聴取

本委員会は、第1回会合においてセンター理事長から、及び第2回会合において予備調査委員会委員長から、それぞれ口頭による説明を聴取した。口頭説明の聴取は、基本的に本件事案及びこれに関連する事項について、任意の説明を受け、質疑応答を行う形で実施した。

### (3) その他

- ア 組織規定等センター組織に関する資料
- イ その他本件事案に関する調査に必要とされる資料

## 第二 調査結果

### 1 事実関係の認定と判断

#### (1) 倫理審査未審査事案の事実関係

##### ア 倫理指針の規定

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)(本報告書において「倫理指針」という。)において、「研究者等は、法令、指針等を遵守し、倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可を受けた研究計画書に従って、適正に研究を実施しなければならない。」(第4・2(1))と規定されている。また、倫理指針ガイダンスにおいて、「倫理審査委員会の審査又は研究機関の長の許可を受けずに、研究を実施した場合」は「研究の内容にかかわらず、不適合の程度が重大であると考えられ」(第6・4(1)に関する説明2 [54頁])とされている。

イ Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with inotrope-dependent class IV end-stage heart failure. Journal of Arrhythm. 2013 Dec;29(6)342-346 (強心薬依存性終末期心不全患者における心臓再同期療法の効果の検討(後ろ向き観察研究)について)

当該論文は、平成 25 年 5 月 9 日に医学誌に投稿されているが、当該論文に対応する研究課題の研究倫理審査委員会への申請日は平成 25 年 6 月 13 日であり、論文投稿が倫理審査申請に対し先行していることは客観的に明らかである。

平成 31 年 3 月 13 日の不正行為調査委員会予備調査委員会において、連絡著者も当該論文について研究倫理審査委員会の審査及び理事長の許可を受けずに研究を実施したことを認めている。

以上により、本委員会は、当該論文に対応する研究は倫理審査委員会の審査を受けずに実施されたものであると認定し、倫理指針への不適合の程度は重大であると判断する。

ウ Primary draining vein stenting for obstructive total anomalous pulmonary venous connection in neonates with right atrial isomerism and functional single ventricle improves outcome. Pediatr Cardiol. 2018 Oct;39(7):1355-1365 (狭窄性総肺静脈還流異常を伴う、機能的心室の新生児に対する総肺静脈還流異常修復術と還流静脈ステント留置術の転帰の比較研究)について

当該論文は、平成 30 年 1 月 9 日に医学誌に投稿されているが、当該論文に対応する研究課題の研究倫理審査委員会への申請日は平成 30 年 5 月 1 日であり、論文投稿が倫理審査申請に対し先行していることは客観的に明らかである。

平成 31 年 3 月 13 日の不正行為調査委員会予備調査委員会において、筆頭著者も当該論文について研究倫理審査委員会の審査及び理事長の許可を受けずに研究を実施したことを認めている。

以上により、本委員会は、当該論文に対応する研究は倫理審査委員会の審査を受けずに実施されたものであると認定し、倫理指針への不適合の程度は重大であると判断する。

## (2) オプトアウト不実施事案の事実関係

### ア 倫理指針の規定

倫理指針において、「研究者等は、研究対象者の生命、健康及び人権を尊重して、研究を実施しなければならない。」(第 4・1(1))、「研究者等は、研究を実施するに当たっては、原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けなければならない。」(第 4・1(2))、「研究責任者は、研究計画書に従って研究が適正に実施され、その結果の信頼性が確保されるよう、当該研究の実施に携わる研究者をはじめとする関係者を指導・管理しなければならない。」(第 5・1(5))と規定されており、具体的に研究対象者への負担・リスク(侵襲の程度や介入の有無等)に応じてインフォームド・コンセントを受けるとの手続等が定められている。そして、「いずれの手続を選択するかについては、一義的には研究責任者が研究計画書の作成に当たって判断し、その判断の妥当性を含めて倫理審査委員会の審査を受ける必要がある。」と倫理指針ガイダンスに記載がある(84頁)。

倫理指針及び倫理指針ガイダンスによれば、自らの研究機関において保有している既存試料・

情報を用いて研究を実施する場合のインフォームド・コンセントとして、人体から取得された試料を用いない研究の場合は以下の手続によるとされている（第12・1(2)イ）。

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、次の(ア)から(ウ)までのいずれかに該当していなければならない。

(ア) 当該研究に用いられる情報が次に掲げるいずれかに該当していること。

- ① 匿名化されているもの（特定の個人を識別することができないものに限る。）であること。
- ② 匿名加工情報又は非識別加工情報であること。

(イ) 当該研究に用いられる情報が(ア)に該当しない場合であって、その取得時に当該研究における利用が明示されていない別の研究についての研究対象者等の同意のみが与えられているときには、次に掲げる要件を満たしていること。

- ① 当該研究の実施について、必要な事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
- ② その同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

(ウ) 当該研究に用いられる情報が(ア)又は(イ)のいずれにも該当しない場合であって、学術研究の用に供するときその他の当該情報を用いて研究を実施しようとすることに特段の理由があるときは、次に掲げる要件を満たしていること。

- ① 当該研究の実施について、必要な事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
- ② 研究が実施又は継続されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。

オプトアウト不実施事案で問題となったオプトアウト手続の要件を定めるのは上記の(ウ)の規定である。また、倫理指針ガイダンスにおいて、「必要なインフォームド・コンセントの手続を行わずに研究を実施した場合」は「研究の内容にかかわらず、不適合の程度が重大であると考えられ」とされている（54頁）。

#### イ 190の研究について

研究倫理審査委員会事務局から各研究責任者に対して依頼した自己点検調査において、190の研究について、研究責任者から、研究計画書では倫理指針第12・1(2)イ(ウ)に定める要件を満たすオプトアウト手続をすと記載していたにも関わらず、公開の要件を満たしていなかった又はその状況が不明との回答を得た。

予備調査委員会において、当該190の研究について、各研究課題の研究計画書の精査、各研究責任者に対するヒアリング、倫理指針の適用除外に該当するか否かの調査等が行われ、11の研究は、センター内に設置されているバイオバンクからの提供を受けた情報のみを用いた研究であったところ、バイオバンクにおいてオプトアウト手続が履行されていたなど指針不適合はなかった

こと、36の研究は倫理指針上オプトアウト手続を履行せずに研究を実施することが可能であったが、当該研究計画書にオプトアウト手続を履行すると記載し、かつ、研究計画書に記載したとおりにオプトアウト手続を履行していなかったこと、残りの143の研究については、倫理指針上オプトアウト手続を踏むことが必要であったが、オプトアウト手続が履行されていなかったことが確認されている。本委員会は、第一 4に掲げた方法による精査を行い、その結果、予備調査委員会の確認が妥当なものであると判断した。

以上により、本委員会は、143の研究については、オプトアウト手続が履行されず、倫理指針の定めるインフォームド・コンセントの要件が満たされないまま研究が実施されたもので、倫理指針への重大な不適合があったことを認定する。その責任は全研究者にあるが、とりわけ研究責任者の責任は重いものであると判断せざるを得ない。また、36の研究についても、研究計画書に従って研究が実施されていない点で倫理指針への不適合があると認定し、その責任が研究責任者にあるものとする。なお、11の研究課題については、上述の通り、倫理指針に適合していたものと認定する。

#### ウ 13の研究について

予備調査委員会は、その後、令和元年8月5日に委員会を開き、平成25年度以降に公表された研究課題を対象に、倫理審査委員会の承認及び理事長の許可の要件充足の有無ならびにオプトアウト掲示の実施の有無についてセンターが実施した追加調査の結果、オプトアウト掲示未履行為判明した13研究課題に関して調査・検討することを決定し、その結果を収めた追加調査報告書を同10月4日にとりまとめた。

本委員会は、追加調査報告書を受け、同10月8日に委員会を開催し、第一 4に掲げた方法による精査を行い、その結果、追加調査報告書第3に記載された予備調査委員会の調査結果が妥当なものであると判断し、13課題のうち9課題については上記143の研究同様、倫理指針への重大な不適合があったことを認定する。

## 2 発生原因と再発防止策

予備調査委員会調査報告書には、「第5 本件が発生した原因及び背景について」、及び「第6 再発防止策と今後の取組に関する提言」の記載があり、その内容は概ね妥当なものと考えられる。また、その後に提供された「観察研究に係る『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』の不適合事案の概要及び今後の対応について」（令和元年5月30日記者会見資料）において記されている研究対象者（患者）への説明及び再発防止策が円滑に実施されることが期待される。

なお、本件における理事長の指揮・監督、倫理指針不適合自体に対する対応、研究倫理審査委員会の体制整備に関して、予備調査委員会調査報告書が多言していないところについて指摘しておきたい。

### （1）理事長の指揮・監督

倫理指針は、研究機関の長の責務について以下のような規定を置いている。

## 第6 研究機関の長の責務

### 1 研究に対する総括的な監督

- (1) 研究機関の長は、実施を許可した研究について、適正に実施されるよう必要な監督を行うとともに、最終的な責任を負うものとする。
- (2) 研究機関の長は、研究の実施に携わる関係者に、研究対象者の生命、健康及び人権を尊重して研究を実施することを周知徹底しなければならない。[以下略]

### 2 研究の実施のための体制・規程の整備等

- (1) 研究機関の長は、研究を適正に実施するために必要な体制・規程を整備しなければならない。[中略]
- (3) 研究機関の長は、研究結果等、研究に関する情報が適切に公表されることを確保しなければならない。
- (4) 研究機関の長は、当該研究機関における研究がこの指針に適合していることについて、必要に応じ、自ら点検及び評価を行い、その結果に基づき適切な対応をとらなければならない。
- (5) 研究機関の長は、研究に関する倫理並びに研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を当該研究機関の研究者等が受けることを確保するための措置を講じなければならない。また、自らもこれらの教育・研修を受けなければならない。

第一 4(2)で述べたように、本委員会は第1回会合においてセンター理事長から口頭で説明を受けたが、遺憾ながら、これらの規定が研究機関の長に求める研究の適切な実施に対する強い指導性は窺えなかった。もとより時間が限られる中、規定されたところをすべて自ら行うことは難しいが、研究倫理を遵守した研究の実施が強く求められる国立高度専門医療研究センターの長として、センター理事長には、強い指導力を発揮して、適正な研究実施のための体制整備を図り、研究が適切に実施されるよう必要な監督を行うことが求められる。今回の不祥事への対応を機に、理事長には、センターの職員を適切に指揮・監督し、倫理指針が求める機関の長の責務を確実に履行するとともに、研修の受講等を通して研究倫理の涵養を図り自ら研究者として範を示すため努力を重ねることを求めたい。

### (2) 倫理指針不適合自体に対する対応

#### ア 倫理審査未審査事案に対する対応

倫理審査未審査事案として掲げられた研究による論文は、2019年6月17日時点においてもインターネット上で閲覧しダウンロードすることが可能な状態になっていた。その後、発覚から5か月近くを経た6月26日時点においては、論文それ自体のダウンロードは可能であるが、RETRACTEDの表示が付されるものとなっている。これらの事案は倫理審査委員会の承認を得ないにも関わらず、それを得ているとの虚偽の表示をしたものであり、その罪責は軽くない。本来であれば、著者らの行為の悪質性に鑑み、迅速な撤回を確保するため、著者らを職員として雇用した／するセンターが、(1)で掲げた理事長の指揮・監督のもと、より迅速に論文の撤回手続を進めるよう著者らを強く指導するべきであったと考える。

## イ オプトアウト不実施事案に対する対応

第二 1 (2) でも指摘したように、倫理指針は「研究者等は、法令、指針等を遵守し、倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可を受けた研究計画書に従って、適正に研究を実施しなければならない。」(第4・2(1))と定めている。これに違反して実施された研究で得られた試料・情報は基本的に解析に使用することは許されない。研究倫理審査委員会では、オプトアウトの仕組みが実効性を有していないとする理解の下、オプトアウト手続未履行の研究課題について、オプトアウト手続を履行すれば既に得ている資料・情報を利用して研究を継続して良いとの判断がなされているようであるが、その判断は妥当とはいえない。オプトアウトの仕組みが実効性を有していないとする理解は、今日の倫理指針におけるインフォームド・コンセントの要件の基本的枠組を否定することになる。

他方、上にも引いた「観察研究に係る『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』の不適合事案の概要及び今後の対応について」(令和元年5月30日記者会見資料)には、「倫理指針が定める手続に則らず、オプトアウト文書の掲載等を行わないこと等により、研究が実施又は継続されることについて研究対象者等が拒否できる機会を保障しなかったことは重大な問題と考えており、本事案に関係する全ての研究対象者(患者)へ、書面、電話又は対面での説明と謝罪を行うこととしている。」との対応が示されている。この方法がどれだけ誠意を持って実施されるか注目されるところである。

### (3) 研究倫理審査委員会

倫理指針において、「倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者は、審査及び関連する業務に先立ち、倫理的観点及び科学的観点からの審査等に必要な知識を習得するための教育・研修を受けなければならない。また、その後も、適宜継続して教育・研修を受けなければならない。」

(第11・1(6))、「倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者が審査及び関連する業務に関する教育・研修を受けることを確保するため必要な措置を講じなければならない。」(第10・2(4))と定められているが、研究倫理審査委員会の内部委員のほとんどが本件事案の該当者であったことや、本件事案の該当者でない委員からもオプトアウト手続未履行による倫理指針不適合の程度は重大でないとの発言があったことなどに照らすと、センターにおいてはこれらの規定が実効的に遵守されてはいなかったと考えられる。この点の改善のための抜本的な措置が望まれるところである。

とりわけ、研究倫理審査委員会の内部委員にあっては、センターにおける指導的な研究者であることから、「法令、指針等を遵守し、倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可を受けた研究計画書に従って、適正に研究を実施」(倫理指針第4・2(1))することにおいて他の研究者に範を示すことができるよう一層の努力を求めたい。

## 第三 終わりに

本委員会としては、今後センターにおいて倫理指針等に収められた研究倫理規範が遵守されることにより、「人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られる」こと、そのためのし

っかりとした体制が構築されることを求めるものである。すでに改革の方向性は、予備調査委員会調査報告書及び「観察研究に係る『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』の不適合事案の概要及び今後の対応について」（令和元年5月30日記者会見資料）に示されている。研究倫理規範の成立と実践は不適切な研究実施の反省から得られたものが少なくない。本件事案の調査結果とそれに対する反省及び適切な対応を出発点として、センター研究者の意識改革が図られるとともに体制の定期的な点検・評価が定着することを期待するものである。