

厚生労働大臣  
後藤 茂之 殿

国立研究開発法人国立循環器病研究センター  
理事長 大津 欣也

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」不適合事案の概要と対応状況にかかる調査報告

標記の件につきまして、当センターにおける予備調査委員会及び第三者調査委員会等での審議結果を踏まえ、下記のとおり取りまとめましたので、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、報告いたします。

記

1 経緯

(1) 事案の概要

平成 30 年 3 月 29 日に、研究倫理審査委員会事務局による研究終了報告の成果物確認において、研究者 A による平成 25 年度（5 年前）の研究課題について、倫理審査承認日より論文受理日が前であることが発覚した。同年 4 月 5 日に理事長に報告され、研究計画の責任者（論文の筆頭著者と同一）に対し、本論文の詳細な事実関係を調べて、研究倫理審査委員会に報告することを求めた。研究責任者が留学中であり、また雑誌編集者とのやり取りの経緯を明らかにして確認するために時間を要し、同年 11 月に該当論文の責任著者（第二著者）から研究倫理審査委員会に経緯が報告されたが、研究倫理審査委員会は経緯の報告に対して、雑誌編集局との間での確認では科学的に不十分と判断した。

また、同年 10 月 15 日に、研究倫理審査委員会事務局管理業務担当者が相談業務として成果物の確認を行う中で、研究者 B による平成 30 年度の研究課題に該当する英語論文について、同じく当該論文の投稿受理日及び雑誌電子版掲載日が当該課題の倫理審査承認日より前であることを発見し、追加して倫理審査承認前に研究を開始した疑いが研究倫理審査委員会事務局に報告された。

他方、同年 11 月 6 日、研究者 C から自身が行っている観察研究<sup>\*1</sup>のオプトアウト<sup>\*2</sup>文書が当センターホームページに掲載されていないとの問い合わせがあった。当センターにおける掲載の手続きは、研究倫理審査委員会においてオプトアウト同意手続きの妥当性及び公開する文書の内容につき審査後、理事長の承認を受けた上で、研究者が自ら広報係に文書の掲載を別途依頼する手続きが必要となる。しかし、研究者 C は、掲載を依頼する手続きを行っていないため、オプトアウト文書が掲載でき

ていなかったことが判明した。これを受けて同年12月3日から翌平成31年1月15日にかけてオプトアウトの実施状況について研究倫理管理業務担当者から全ての研究者に自己点検の報告を求めたところ、同様の未掲載課題が申告された。

厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」からの逸脱が疑われるこれらの観察研究について、平成31年1月25日に研究倫理審査委員会において審議を行い重大な指針不適合に該当すると判断がなされ、同日中に厚生労働省へ状況を説明し、徹底した事実確認、事案に対する適切な対応、再発防止策の構築について相談を行った。

## (2) 発覚後の対応

平成31年2月25日に当センターのコンプライアンス室長である弁護士を委員長とし、研究所において本事案に関わりのない部長・室長（研究倫理の専門家を含む）からなる「倫理指針不適合に係る予備調査委員会」を設置し、内部調査を開始した（令和元年10月4日まで）。調査においては、上記の重大な指針不適合に該当する研究だけでなく、当センターにおける介入研究を含む全ての現行研究につき、法令・指針の遵守が行われているか、研究者からの自己申告のなかった研究についても研究が適切に行われているかどうか確認するとともに、申告された観察研究についてもオプトアウトという手段が適切であったのかどうかを含めて確認を行った。また、調査対象は、病院の医師だけではなく、看護師及び薬剤師等の研究を行う医療従事者、研究所の研究者など、多職種・多部門の職員を対象として行った。「倫理指針不適合に係る予備調査委員会」は、令和元年5月28日に内部調査の結果を取りまとめた。

また、上記2つの論文については、論文の倫理審査に関する記載について、平成31年2月25日に「不正行為調査委員会予備調査委員会」が設置され、同委員会は平成31年3月11日に、初投稿が研究倫理審査委員会承認後であることを著者が証明できないことから、虚偽記載に当たると判断し、撤回が必要と判断され、現在、両論文とも、著者が撤回の手続きを行っている。

さらに、平成31年3月25日に、患者の自己決定権に関わる内容であることを踏まえて、弁護士、患者の立場を代表する者、倫理研究専門家及び疫学の専門家を含む外部有識者4名からなる第三者調査委員会を設置し、内部調査の結果も踏まえて、令和元年10月8日、本事案に関する事実認定と評価、原因分析、再発予防の提言を頂いた。

この間、令和元年5月30日に「倫理指針不適合に係る予備調査委員会」での調査の結果及び再発防止策等について、記者会見を行い公表するとともに、同年6月7日に開催された社会保障審議会医療分科会<sup>※3</sup>において、当センターの特定機能病院の名称の承認にかかる審査が行われた際、同内容について報告を行った。

※1 観察研究：通常診療の転帰や予後等の診療情報を収集する研究のこと。診断及び治療のための投薬、検査等の有無及び程度を制御する介入研究と区別される。

※2 オプトアウト：観察研究で例えば侵襲や介入がなく、人体から取得された試料を用いず、既に通院していない過去の診療情報などの情報のみを用いて行う場合等、一人ずつから直接同意を得ることが困難な場合に、研究倫理審査委員会の承認のもと、あ

らかじめ研究に関する情報を公開することにより、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する方法。

※<sup>3</sup> 社会保障審議会医療分科会：

社会保障審議会令（平成 12 年政令第 282 号）第 5 条に基づき設置され、医療法（昭和 23 年法律第 205 号）の規定により、特定機能病院や臨床研究中核病院の承認に関する答申等を行う、厚生労働大臣の諮問機関である。

### （3）倫理指針不適合の内容等

「倫理指針不適合に係る予備調査委員会」にてセンターの内部調査を行った結果、次の事実が確認された。

#### ① オプトアウト手続未履行の研究課題

先述の通り、平成 30 年 12 月 3 日から平成 31 年 1 月 15 日に行ったオプトアウトの実施状況調査で未掲載と申告された課題が 190 であった。

そのうち、11 課題は、必要なオプトアウト又はインフォームド・コンセントを受ける手続きが研究計画書の記載どおり行われていることを確認した。

うち 143 課題は、指針上オプトアウトが必要であり、研究倫理審査委員会にオプトアウト文書を添付して承認を受けたが、オプトアウト文書の国循ホームページへの掲載が行われていなかった。

うち 36 課題は、オプトアウト又はインフォームド・コンセントを受ける手続きが実施されていたが、研究計画書の記載どおりの実施方法ではなかった。

※なお、これらの研究課題すべてについて、既に平成 31 年 2 月 6 日までに国循ホームページにオプトアウト文書を掲載している。

※また、これらの研究課題のうち、論文発表済のもの取扱いについては、「倫理指針不適合に係る予備調査委員会」による倫理指針不適合の調査結果と第三者調査委員会の調査結果をもとに、論文の撤回を含めて研究倫理審査委員会において検討を行うこととした。

#### ② 研究倫理審査委員会未審査の研究課題

2 つの研究課題について、研究責任者の判断で研究倫理審査委員会の審査を受けずに研究を行い、論文を投稿し、投稿後に倫理審査を受けたことが確認された。

掲載されたそれぞれの学術誌に論文の撤回を依頼済である。

#### ③ 上記①及び②の研究課題の内容及び倫理指針不適合による健康被害の有無

上記①及び②の研究課題は、すべて観察研究であり、すなわち、患者を異なる治療法や予防法などで 2 つ以上のグループに分けて効果を検討する介入研究ではなく、通常の診療を行いながら経過を見る研究や通常の診療で取得した情報や検体を用いての研究であり、研究に登録されたことによる診療内容の変更や患者の身体又は精神に傷害又は負担が生じるような研究目的での侵襲行為は行われていないことから、当該研究の実施による被験者への健康被害はないことが確認された。

#### ④ ①及び②に関係する研究者の教育・研修受講状況

①及び②に関係する研究者は、平成 28 年度から平成 30 年度までに実施したコンプライアンス研修（平成 28 年 4 月、平成 29 年 4 月及び平成 30 年 5 月）を全員受講している。また、倫理審査が必要な研究に参加する研究者は事前に必ず倫理研修

を受講することとされており、①及び②に関する研究者は全員受講している。(倫理審査申請時に研究者名と講習修了者を研究倫理審査委員会事務局において突合して確認している。)

#### (4) 他の不適合案件の調査結果

##### ① 他のオプトアウト手続未履行の研究課題の有無

センターにおいて、平成 25 年度 (2013 年度) 以降に研究倫理審査委員会で承認され、研究計画書中にオプトアウトを行うことが記載されているすべての研究課題について、オプトアウト掲示がなされていたかどうかを網羅的に確認した。

確認の具体的な方法としては、研究倫理審査委員会が保有する平成 25 年度 (2013 年度) 以降に研究倫理審査委員会で承認されたすべての研究課題について、オプトアウト文書掲載実施の有無、実施ありの場合は、文書の掲載の方法 (院内掲示板、国循HP、他のHP等の別)、掲示の有無や掲示の方法の現時点における確認手段、実施なしの場合はその理由を記載させ、調査結果の記載を他の診療科の部長が確認した。

その結果、前記 (3) ①に記載した 143 課題とは別に、オプトアウト手続未履行の課題が 13 課題あることを確認したが、その後の精査で 4 課題については該当しないことが判明したことから、結果として 9 課題が追加調査で判明した。

##### ② 他の研究倫理審査委員会未審査の研究課題に係る投稿論文の有無

当センターでは、研究倫理審査委員会が審査を行った研究に関する審査資料を当該研究の終了について報告された日から最大 5 年間保管することとしていることから、センターにおいて、平成 25 年度 (2013 年度) 以降に公表された、センター職員が著者 (筆頭著者だけではなく共著者も含む。) となっているすべての査読のある原著論文 (邦語・英語を問わない。) を対象に、投稿前に研究倫理審査委員会の審査を受けたかどうかを網羅的に確認した。

確認の具体的な方法としては、まず、センターの業績集編集委員会が毎年度取りまとめて公表している「業績集」(当該年度に公表されたセンター職員が著者となっている論文を網羅的に掲載したリスト) の平成 25 年度 (2013 年度) 以降のものに記載されたすべての査読のある原著論文を抽出した。さらに、入念的に、医学中央雑誌及び PubMed で平成 25 年度 (2013 年度) から現在までのセンターの論文を検索してリストを作成し、作成したリストと上記業績集のリストを比較し、業績集のリストに掲載されていない論文がないかを確認し、見つかった場合は対象に追加した。こうして作成した論文リストに掲載された各論文がどの研究倫理審査委員会の了承を得た研究課題に対応するか、及び各論文の初回投稿受理日とその論文に対応する研究課題の理事長決済日のリストを作成して網羅的に確認した。

その結果、前記 (3) に記載したもの以外に未受審論文はないことを確認した。

##### ③ 法律・指針違反の有無

個人情報保護法等の改正により、個人情報等の取扱いが一部厳格化されたこと等によるオプトアウト手続等の変更が「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の一部を改正する件」(平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号) で告示された。オプトアウト未履行の原因が、改正後の指針に準拠できていないことによると

考え、指針の一部改正が行われた平成 29 年 2 月 28 日以降に実施されていた研究課題について、全ての部長に対し、以下の法律及び指針についてメールによる調査を行った結果、違反又は不適合はないと平成 31 年 4 月 3 日に回答を得た。

(確認した法律及び指針)

- ・医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律
- ・再生医療等の安全性の確保等に関する法律
- ・臨床研究法
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- ・遺伝子治療等臨床研究に関する指針
- ・ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針
- ・疫学研究に関する倫理指針
- ・臨床研究に関する倫理指針

## 2 発生の要因

### (1) オプトアウト手続未履行の研究課題

- ① 当センターでは、オプトアウトが必要な研究について研究倫理審査委員会の審査を受ける際に、当該研究者は研究計画書に添えてオプトアウト文書も必ず提出し、この文書の内容も含めて研究倫理審査委員会から承認を得ている。

オプトアウト文書の国循ホームページへの掲載手続きについては、研究倫理審査委員会の承認後に研究者が広報へ依頼することが、所内ネット掲示板（ガルーン）に掲載されている「観察研究計画書テンプレート」（ひな形）の中に記載されている。

しかし、研究者の一部には、研究倫理審査委員会の承認を受けた段階で自動的に事務職員がオプトアウト文書を国循ホームページへ掲載するものと誤解し、文書掲載に至るまでの一連のプロセスを理解していなかった者がいた。この結果として、研究参加への拒否権という患者の権利を軽視する結果に繋がった。

- ② 当センターで研究を行う全職員が必修の研究倫理に関する研修において、オプトアウト文書に記載すべき内容や倫理審査のプロセスに関する詳しい説明を受けるが、オプトアウト文書を国循ホームページへ掲載するにあたっての手続きに関する具体的説明は行われていなかった。
- ③ 特に若手医師・研究者が実務責任者となる場合において、上司である診療部長が自科の研究者に対して内容の指導を行っていたが、オプトアウト文書掲載手続きの指導が十分行き届いていなかった。
- ④ 研究倫理審査委員会から承認を得た研究に関して、当該研究者は年 1 回進捗状況を委員会に報告する義務がある。しかし、この報告時にオプトアウト文書が掲載開始・継続されていることを確認するプロセスが存在しなかった。

### (2) 研究倫理審査委員会未審査の研究課題

研究倫理審査を受ける研究については、

- ・介入研究は臨床研究開発部で事前に研究内容をチェックし、
- ・観察研究は疫学研究部で事前に研究内容をチェックし、ブラッシュアップした後に研究倫理審査委員会に提出することとなっていることから、研究倫理審査を受ける研究計画については一定の質の担保が図られているが、今般以

下の課題が明らかとなった。

- ① 論文の共著者である上司が、観察研究の論文に関わる倫理審査に必要な手続きが確実に行われているかの確認が不十分であった。
- ② また、研究倫理審査委員会事務局の体制と機能が不十分であったことなどから、研究倫理指針等の遵守状況や研究の進捗状況等を定期的に確認・監査する仕組みも設けられていなかった。
- ③ さらに、研究倫理審査委員会委員には、専門的な見地から研究計画の妥当性を審査する能力を重視して、医師である内部委員を多く充てていたため、研究倫理面のアドバイスやチェックを行う機能が十分ではなかった。
- ④ また、研究者 B および C は、診療情報等を将来の研究に用いる旨のインフォームド・コンセントを診療時に受けたので研究倫理上の必要な手続きは行っていると考え、観察研究結果をまとめた論文を投稿してから採択されるまでの間に研究倫理審査委員会で当該研究が承認されるものと推測して、論文を投稿しても差し支えないだろうという意識であり、研究者としての倫理指針遵守の基本方針・責務・手続きの理解等が不十分であった。

**なお**、研究倫理審査の申請を行わないものについては、その手続きでは発見することができないため、発生を防ぐためには、同じ部に属する上司等による日常的な確認や、研究室の外部の者による定期的な確認・監査の実施が必要である。

### (3) (1) 及び (2) 両課題共通

#### ① 研究倫理審査に関する研修

研究倫理審査や研究倫理審査手続に関する研究者への周知は、研究者が必ず受けなければならない倫理研修において説明を行うほか、所内ネット掲示板(ガルーン)や研究者全員へのメール、部長会議での口頭での説明及びその各部内での伝達などにより重層的に行われていた。

研究倫理に関する研修は、臨床研究倫理の基礎的な内容、研究倫理に係る制度改正の内容や各時点のトピックを主な内容として、各年度2回実施している。

[研究倫理に関する研修の過去3年度の研修内容]

##### ○平成28年度

28年6月27日「臨床研究倫理の基礎」・「医学系研究と個人情報保護 改正個人情報保護法との関連から(動向)」

29年2月2日「改正個人情報保護法に基づく指針改正の方向」・「臨床研究倫理の基礎」、

##### ○平成29年度

29年6月20日「臨床研究倫理の基礎」・「我が国における今後の臨床研究の規制について」

30年3月6日「倫理審査の申請について」・「臨床研究倫理の基礎」・「他機関との試料・情報の授受について」

##### ○平成30年度

30年6月1日「臨床研究倫理の基礎」・「臨床研究と利益相反」

31年4月24日「臨床研究倫理の基礎」(大阪北部地震の影響により繰り延べ開催)

研修の対象者については、医師や研究所所属の研究者だけではなく、看護師及び薬剤師等の研究を行う医療従事者を含めて、研究を行う者及び行う予定がある者はすべて対象として実施している。

研修の機会の確保については、新規採用者が倫理研修を受講するために、倫理研修の機会を春に設定し、これを e-learning の教材としている。中途採用者に対し

ては、倫理研修を受講するために、研修講義の動画映像の視聴や e-learning により採用後速やかに受講できる体制を整えている。

また、研修の受講については、当センターにおいては、倫理研修の認定期間は原則として当該終了年度及び次年度の2年間としており、研究を行う者全体における研修受講率は過去3年度とも100%であった。平成25年度の倫理審査未受審の論文著者（平成27年度に退職している）も平成25年度の倫理研修は受講していた。

しかし、研修の内容をみると、どのような研究の場合にオプトアウトが必要なのかについては研修内容に含まれていたが、オプトアウトの方法としてセンター内掲示やセンターホームページへの掲載を選んだ際の具体的なセンター内の手続については3年間一度も含まれておらず、オプトアウト文書の掲載による患者の権利保護という観点からみると、研究者への指導が不十分であった。

また、倫理指針において、「研究期間中も適宜継続して教育・研修を受けなければならない。」とされており、倫理指針ガイダンスでは「指針中の『適宜継続』は、少なくとも年に1回程度は教育・研修を受けていくことが望ましい。」とされているが、毎年1回の教育・研修の受講を義務づけるような仕組みにはなっていなかった。

## ② 研究倫理審査に関する研修の周知

研修参加の採用者への周知徹底については、新規採用者には、採用時のオリエンテーションで倫理審査の申請や倫理研修の受講について説明し、研究に参加するためには、受講義務がある者全員が受講しなければならないことを周知している。中途採用者には問い合わせがあった際には速やかに受講するよう説明している。しかし、中途採用者へ配布する書類やオリエンテーションの中には説明が含まれていなかった。

## ③ 研究者における患者の権利擁護や研究の倫理的妥当性の確保の意識

研究者は、その基本的責務として、①で述べた研究に関する倫理等に関し教育・研修の受講義務のほか、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など研究対象者に配慮するとともに、法令、指針等を遵守し、研究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するなど研究の倫理的妥当性を確保しなければならないこととされている。

しかし、当センターの研究者において、研究対象者である患者が有する、研究に参加しないという自己決定権を最大限尊重し、患者の権利行使のための環境を整えなければならないという意識や、研究倫理審査委員会の審査を受けることが研究の倫理的妥当性の確保につながるという意識が欠如していた。

## ④ 研究機関としての管理・責任体制の構築

研究機関としての管理・責任体制を確立するため、研究機関の長はその責務として、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い、最終的な責任を負うとともに、研究の実施のための体制・規程の整備、研究に関する情

報の適切な公表、研究の指針適合性の自己点検及び評価、研究に関する教育・研修機会の確保及び適当な者への権限の委任等を行わなければならない、また、研究責任者は、研究の進捗状況の管理・監督や有害事象等の把握・報告を行わなければならないこととされている。

しかし、当センターにおいては、研究倫理指針に則した研究が行われるようにするために必要な、管理・責任体制に関する規程の整備、研究倫理審査室等の実施組織・臨床研究監査室等の監査組織の整備及び職員の配置が不十分であり、センター内の管理職員間の職務分担と責任の所在もあいまいであった。

### 3 社会保障審議会医療分科会（令和元年6月7日）における指摘事項

- (1) 国立研究開発法人国立循環器病研究センターの組織体制についてガバナンスの観点から再検討するべきではないか。具体的には、今回のような事案に対応する責任者の所在を明確にするなど、病院長、研究所長等の役割と権限を整理すべきではないか。
- (2) 病院の管理及び運営を行うための合議体について、部長会議は人数が多く、実質的な議論が難しいと考えられるため、病院長の判断をサポートするような体制とするよう検討が必要ではないか。

### 4 第三者調査委員会（令和元年10月8日）報告における指摘事項

#### (1) 理事長の指揮・監督

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

##### ① 倫理審査未審査事案に対する対応

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。

##### ② オプトアウト不実施事案に対する対応

(令和元年5月30日記者会見資料では)「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。

#### (3) 研究倫理審査委員会

センターにおいては（倫理指針の）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つては、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。

## 5 再発防止策等の対応

### (1) 再発防止策

#### ア 組織的な対応

##### ① 研究実施体制の見直し・ガバナンスの改善

i) これまで医学倫理研究部の研究者及び研究医療課の事務職員が併任で行っていた研究倫理審査委員会事務局業務を、今回、研究全般にかかわる事務的業務を行っている事務部門の研究振興部に移管するとともに、同部に倫理審査事務係を新設し、申請課題の電子管理・研究倫理審査委員会の事務（研究開始時の倫理指針を遵守する手続き（オプトアウト手続き）を含む。）を行うために必要な人員数である職員2名を専任で配置して体制を強化した。【令和元年4月1日から】

ii) 臨床研究の品質の保証、臨床研究法、研究倫理指針等の遵守状況、1年間の研究の進捗状況等を監査するため臨床研究監査室を新設した。【令和元年4月1日から】

iii) 臨床研究の研究計画の倫理と医学の両面を強化するために、研究倫理審査委員会での審査の前に研究内容の確認を行う臨床研究開発部に観察研究の専門家と事務職員を配置するとともに、倫理面のサポートを行う医学倫理研究部にも臨床研究倫理を専門とする研究者を配置した。【令和元年7月1日及び9月1日から】

iv) 臨床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・研修の実施、臨床研究の指針適合性の確保及び研究課題ごとの毎年の進捗状況の確認については、病院長の責務とし、臨床研究業務を担務とする副院長の指示の下で、

- ・ 臨床研究推進センターが臨床研究に関する倫理に関する教育・研修の企画・実施を行い、
- ・ 臨床研究開発部が研究者・研究責任者に対する知識及び技術に関する教育・研修の企画・実施を行い、
- ・ 臨床研究監査室が臨床研究の指針適合性を点検及び評価を行うとともに、研究課題ごとの毎年の進捗状況を管理する。

病院長は、教育・研修の受講や知識の習得、研究の指針適合性等に不十分な点が見られる研究者・研究責任者に対して、自ら又は副院長・診療部長等を通じて指導など適切な対応を行うとともに、副院長及び関係部署の上記の業務の実施状況を把握・評価し、必要な場合は改善を指導し、定期的に実施状況等を理事長に報告する。

理事長は、病院長の業務実施状況を監督し、必要な場合は対応策を講じるこ

とを指示する。【以上、令和元年7月以降順次実施】

v) 研究倫理審査委員会の構成員として、従来は医学の専門的内容への判断能力を重視し、センター職員である内部委員（医師）を多く充てていた。

今後は、医学研究倫理面の判断をより重視するため外部委員を増員することとした。【令和元年7月17日から】

vi) 今回、調査委員会の設置までに時間を要したことに鑑み、特定研究不正以外の不適切事案に対応する調査委員会を速やかに立ち上げるため、指針に適合していない可能性のある事象を把握した際の対応（研究責任者の対応、研究機関の長の対応、具体的な対応手続）を定めた規程を整備した。【令和元年10月1日から】

※特定研究不正については、研究不正調査委員会規程が制定されている。

vii) 研究倫理審査委員会規程の改正等により、平常時及び緊急時におけるガバナンス体制を再構築し、今回のような事態が二度と発生しないような体制とした。具体的には、

- ・ 平常時の対応として、職員増を図ったうえで、病院に関する研究倫理審査委員会の事務を病院長の下に位置付けるなど、病院長等が研究倫理審査委員会の管理運営に直接関わる一方で、倫理指針等の適合性について、令和元年10月に策定した標準実施手順書に従い、理事長が臨床研究監査室に指示し、おおむね3年に1回程度は定期的に監査を行う体制を整備した。
- ・ 緊急時の対応として、令和元年10月に、「倫理指針に対する不適合事案への対応等に対する規程」を新たに制定し、指針不適合事案が発生した場合の緊急時の対応として、理事長の指揮の下に、調査等による事実認定を行う体制を整備した。【令和元年10月1日から】

なお、令和元年12月の医療分科会で事前にいただいていた委員指摘事項を踏まえ、研究倫理審査委員会規程第7条第1項第3号の規定「研究対象者の観点も含めて、一般の立場から意見を述べることのできる者が含まれていること（なお、センターの現職員・元職員はこれに該当しない。）」のカッコ書きに「その家族」を追加した。【令和2年1月】

viii) 病院長の判断をサポートする体制として、令和元年9月に病院部長会議を病院運営会議に改組し、構成員も全診療部長から各診療部門の代表者に変更した。

これにより、活発な議論が進んでいる。【令和元年9月から】

ix) 若手研究者へのきめ細かな指導體制の構築

教育・研修にかかわる関係者へのアンケートや提案、他機関の取り組み等を踏まえ、関係者が一堂に会してより一層の強化策について議論した。その結果、新たに「国立循環器病研究センターにおける臨床研究指導體制に関する要領」を制定し、各部門若しくは診療科の部長又は診療科で指名されている直接の研究指導者（中堅医師等）が、研究倫理を含む若手研究者への研究指導を行う体制を整備するとともに、その際に必要な確認事項を定めた。【令和2年3月】

具体的には、

- ・ 研究指導者や部長が、若手を研究指導する際に、あらかじめ定められたチェックシートに沿って研究内容及び手続を確認することとした。

- ・ 若手研究者等が研究を行う際にあらかじめ提出する事前申請書類の承認について、部長が確認の上行わなければならないこととした。

## ② 個別の再発防止策

### i) オプトアウト手続き等について

オプトアウト手続きが確実に行われるよう、当センターとしてオプトアウトが必要な研究全てについてセンターホームページに掲載することとした。この掲示方法以外に、研究者が自主的に施設内への印刷物の掲示や各研究独自のホームページへの説明書掲載を行うことは、従来どおり容認される。

その方法としては、

- オプトアウトが必要な研究について研究倫理審査委員会の審査を受ける際に、従来から、当該研究者は研究計画書に添えてオプトアウト文書も必ず提出しているが、これまで、このオプトアウト文書の書式は自由であったところ、今後は国循ホームページ掲載用の書式を統一して、それに沿った文書を提出することにする。
- 委員会事務局は、当月の委員会で承認された研究課題の一覧及びホームページに掲載する資料を広報担当者に登録し、広報担当者は、ホームページ掲載を行う。
- 広報担当者は該当する研究者に、ホームページに掲載された旨を連絡し、確認を依頼する。
- 当該研究者は掲載を確認後、広報担当者及び研究倫理審査委員会事務局に確認した旨を連絡する。
- 研究倫理審査委員会事務局は、委員会においてオプトアウト掲載が必要とされた研究すべてについて、当該研究の研究者から掲載を確認した旨の連絡があったことを臨床研究監査室とともに最終確認し、確認できないものについては、理事長に連絡し、研究中止を指示する。

これらの一連の手続きを導入し確実に履行することにより、オプトアウト漏れを確実に防止する手順とした。【令和元年8月から実施】

- オプトアウト文書掲載の手続きについて、分かりやすいフローチャートを作成し、研究を行う全職員に改めて周知した。また、研究を行う全職員が必修の研究倫理に関する講習における具体的説明内容に加える。【令和元年7月から】

### ii) 研究倫理審査委員会未審査について

- 研究倫理審査委員会未審査での論文投稿を防ぐため、論文投稿の際には、当該研究者（筆頭著者）は、倫理委員会審査を受けた上で理事長の承認を得た証明として「理事長の承認番号」を論文中に明記し、上司である診療部長等はそれを確認することをそれぞれ義務化した。【令和元年10月8日から】
- 研究倫理審査委員会未審査での研究実施を防ぐため、上司である診療部長等が職員に対して、審査が必要な研究の類型、審査の事務手続きの必要性やその手続き等を日常的に説明・指導しやすいように、研究倫理審査委員会事務局が分かりやすい指導用のマニュアルを作成して配布した。【令和元年10月から】
- 研究倫理審査委員会未審査での研究実施を防ぐため、研究倫理審査委員会の審査の事前に、研究の質の向上のために臨床研究開発部による計画書内容への指

導を受けることを義務付けた。臨床研究開発部で指導・確認された研究のみが研究倫理審査委員会での審査を受け、理事長の承認後に研究を開始することを徹底した。【令和元年10月1日から】

- d 研究倫理審査委員会未審査での研究実施を防ぐため、臨床研究監査室において、毎年、1年間の研究の実施・進捗状況や、実施中の研究で研究倫理審査委員会の審査を受ける必要があるものが受審したかどうか等を監査する。【令和2年3月から】

## イ 教育・研修の強化及びセンター職員の意識改革

- ① 病院及び研究所の幹部職員、診療部長、研究部長全員を対象として、理事長から今回の事案について改めて猛省を促すとともに倫理指針遵守・コンプライアンス遵守を徹底する旨の訓示を行った上で、「職員の倫理規範 コンプライアンスとは何か」、「医学系研究に対して社会が求める規範性と姿勢」について研修を行った。当該研修については、今後も毎年継続的に行うこととする。【令和元年3月11日から】

また、当該幹部職員から部下職員全員に対し、訓示及び研修内容に関する伝達の実施を求めた。【令和元年3月11日】

- ② 研究者の研究倫理意識の向上を図るため、病院の診療部長、看護部門、薬剤部門等医療従事者の各職場長、研究所・オープンイノベーションセンターの部長を集め、理事長より、オプトアウトの重要性を含む臨床研究を行う上で必要となる心構え等について訓示した。【令和元年4月24日】

上記以外の臨床研究を実施する可能性のある全ての職員に対しても同様の理事長訓示を行う。【令和元年5月15日及び7月4日】

また、令和元年11月28日に、理事長から事務職を含む研究に関わる可能性のある全職員を対象として、改めて、第三者委員会の報告書の趣旨の説明及び研究倫理の徹底についての訓示を行った。

さらに、令和元年12月に社会保障審議会医療分科会で審議され、令和2年2月に示された指摘項目等について周知するため、全職員に対して理事長訓示（e-ラーニング）を行った。【令和2年3月26日】

- ③ 毎年、新規採用職員を対象として実施しているオリエンテーションのプログラムに新たに研究倫理研修を組み入れた。【令和2年4月から】

- ④ これまでも研究倫理研修や講習会の受講を義務化しているが、それでも今回の事案が発生したため、各研修等に特に倫理審査やオプトアウトの必要性、オプトアウトの事務手続きに重点を置いた内容を盛り込んだ。【令和元年7月から】

令和2年7月からスタートした令和2年度の臨床研究セミナーのプログラムでも、令和元年度と同様に、倫理審査やオプトアウトの必要性、オプトアウトの事務手続きに重点を置いた内容を盛り込むこととしたほか、研究倫理講習会も引き続き行っていく。

また、研究倫理研修の有効期間を原則として1年間とし、毎年1回必ず倫理研修を受講しなければならない制度に改めた。【令和元年10月1日から】

今まで中途採用者には問い合わせがあった際に速やかに受講するよう説明していたが、採用者への書類配布及びオリエンテーションの中に組み入れ周知を行っ

た。【令和元年10月から】

⑤ 倫理研究室（研究倫理の相談窓口）職員が毎月1回順次各研究責任者（診療部長等）を訪問し、Face to Faceで研究倫理に関する研究者の意識や指導方法等の課題について、意見を交換する場を設けた。【令和元年7月から】

⑥ 研究倫理にとどまらず、法令遵守（コンプライアンス）意識全般の向上を図るため、従来から年1回で行っているコンプライアンス研修（全職員必須受講）を様々な観点からのテーマを取り上げ年2回行うこととした。【令和元年10月21日及び令和2年2月から】

令和2年度の1回目のコンプライアンス研修は、令和2年7月に実施。

⑦ 今回のオプトアウト手続未履行為発生する背景として、医療職と事務職員あるいは事務系職員間でのセクショナリズムの傾向が強く、円滑な意思疎通・情報交換や、業務達成のための自己の持ち場を越えた協働が行われにくい組織風土があるのではないかと考えられることから、組織風土改革のための取り組みとして、医療職と事務職員との間のFace to Faceでの意見交換会などに取り組む。【令和元年6月4日から】

⑧ 研究倫理に関する相談コーナーの設置

臨床医等が、研究倫理に関して専門家により一層相談しやすくするために、定期的に医局近くに研究倫理に関する相談コーナーを設けるなど、臨床医が気軽に相談できる体制を作ることとした。【令和2年8月12日から】

## (2) 患者への対応

本事案に係る研究の対象者に対しては、研究対象者全員に個別に対面又は書面で説明を行うことを基本の方針とする。具体的には、

① オプトアウト未実施で研究を開始した研究については、研究対象者のうち連絡可能な患者（すでに亡くなられた方については、当センターで所在を把握している当該研究対象者の遺族）計16, 236名に対してお詫び及び問合せ先を記載した手紙文書を作成し、これを郵送した。【令和元年11月22日までに実施】

患者、家族から手紙内容への問い合わせがあった場合は丁寧に対応する。

これに加えて、近日中に外来受診が予定されている方に対しては、上記の手紙を用いて、外来受診の際にも対面で説明する。また、宛先不在等の理由で手紙が返送された場合で、まだ当院への通院が続いておられる方にも、同様に、受診時に口頭で説明する。【以上、令和元年11月19日以降適宜実施】

② 倫理審査未審査であることが判明した2研究のうち、不整脈患者を対象とした研究は、研究計画書に基づく資料保存期間を経過しており既に症例登録票を廃棄したため、該当被検者の完全な同定は困難であるが、登録時期や登録基準から該当患者を推定でき、この推定される該当患者のうち生存されている方は、現在も当院不整脈科のデバイス外来に通院されているため、これらの患者に対しては、同デバイス外来受診時に、対面にて事案の説明とお詫びを行った。あわせて、不整脈科受診患者が気づきやすい院内の掲示場所に、事案の説明とお詫びを文書掲示した。【令和元年6月19日から実施】

また、新生児を対象とした研究は、本研究の代表者（筆頭著者）である医師が5月

17日に、生存している患児の保護者全員に電話で直接連絡を取り、事案の説明とお詫びを行った。

上記の2研究の研究対象者のうち既に死亡された方については、遺族に対して電話で連絡し、又は説明の手紙文書を作成して郵送し、問い合わせがあった場合は丁寧に対応した。【令和元年10月7日から】

- ③ ただし、上記①・②の研究の中には、宛先不在等の理由で手紙が返送され、通院も途絶えておられる場合や、登録した患者の同定ができない場合があり、これらの場合は個別に説明又は通知することが困難であるため、研究課題ごとに問合せ先を設け、各オプトアウト文書に問合せ先を明示してセンターホームページに掲載しており、問い合わせがあった際には丁寧に対応していく。【適宜実施】

また、研究対象者からの一般的な相談窓口を臨床研究推進センターの普及啓発・相談支援室に設置しており、その旨をセンターホームページに記載した。【令和元年11月20日】

### (3) 内部通報制度の運用

職員からの法令違反行為の通報については、内部通報事務手続規程に基づき相談・通報に対応する窓口を設置している（通報窓口は人事課長、また、人事課長に通報しづらい場合のための窓口として、外部の弁護士）。過去3年間の相談・通報は1件であった。

通報者の保護については、秘密の保持とともに相談又は通報をしたことを理由として、いかなる不利益な取扱いも受けない旨を規定している。

内部通報制度をより早期に、より躊躇なく通報がなされる仕組みに改善すれば、早期に対応が可能となり業務改善に効果的であることから、通報の活発化を図るための見直しを行った。【令和元年8月15日から】

具体的には、相談窓口の周知については、職員情報共有システムに掲示しているが、掲示内容や掲示場所が分かりにくい。相談窓口の一層の周知を図るため、掲示内容を、より分かりやすい内容に見直すとともに、外部の弁護士も相談・通報の窓口になっていることを強調して掲示し、システム内の分かりやすい場所に掲示場所を変更した。

【令和元年8月15日から】

また、コンプライアンス研修時には必ず内部通報の説明及び相談窓口の周知を行った。【令和2年2月から】

### (4) 本件事案を踏まえた処分等

当センターの関係規程を踏まえ、関係者に対して厳正な処分等を実施するとともに、当センターとして、適正な研究実施のための体制整備が不十分だった点が今回の事案の要因の一つであった点を重く受け止め、ガバナンスの最高責任者として理事長が自主的な措置を行った。【令和元年12月】

<処分等の内容>

戒告 1名

文書厳重注意 54名

<給与の自主返納>

理事長 給与の10分の1 1か月分

また、退職者への措置について、在職者に対する措置内容を踏まえ、以下のとおり措置を行った。【令和2年1月】

戒告相当 1名  
文書厳重注意相当 9名

なお、研究倫理指針審査委員会未審査の2課題にかかる論文については、すでに撤回済みである。また、オプトアウト未実施事案にかかる論文については、出版社に対し今回のような事実があったことを伝えた上で、撤回を求められた場合には、適切に対応する。

## 6 令和元年12月19日の社会保障審議会医療分科会での指摘及びその対応

令和2年11月16日に開催された社会保障審議会医療分科会において、以下のとおり報告を行った。

(1) 研究倫理に関して、審査プロセスと、組織図は分けて整理し、職員等に説明すべきではないか。

(対応)

- ・ 当センターのイントラサイトのトップページの重要事項に、研究倫理審査に係る流れ図と研究倫理関係組織図を分けて整理した資料を掲載するとともに、分科会からのご指摘とその対応方針を示すために行った全職員に対する理事長の訓示においても、その点に言及し、職員等に対し、研究倫理に関する審査プロセス及び組織図についての周知徹底を図った。【令和2年3月】
- ・ 今後とも、開催される各研修等でも周知していく予定である。

(2) 今後、インフォームド・コンセントの文書（以下、「IC文書」という。）等、患者向けの文書については、事前に患者の立場のものに確認を求めるなど、患者の立場に立った、丁寧でわかりやすい内容にするよう取り組んでいただきたい。

(対応)

研究にかかわらず、広く病院の診療部門におけるIC文書については、病院倫理委員会に、新たに患者の立場を代表する委員2名に就任いただき、以下の仕組みを構築した。【令和2年3月】

- ① 今後、新たに作成するIC文書については、事前に、必ず、病院倫理委員会の患者代表委員に確認をいただくこととした。
- ② すでに作成済みのIC文書についても、順次、患者代表委員にご確認いただくこととし、まずは、侵襲性の高い手技である手術及びカテーテル治療の全IC文書から取り組みを開始することとした。

※ なお、臨床研究及び治験における被験者への説明文書等については、すでに研究倫理審査委員会及び治験審査委員会に患者の立場を代表する委員が所属しており、委員会の審議の中でご確認いただくこととしているが、さらに、今般のご指摘を研

究倫理審査委員会等に報告し、留意していただくこととなっている。

(3) 今回の事案による教訓も踏まえ、病院としての改善を行い、改善状況について病院としてのとりまとめを行った際には、医療分科会にも内容を共有いただきたい。

(改善状況について)

ア オプトアウト文書の審査件数と適正な手順の確保

オプトアウト文書の当センターホームページへの掲載については、研究者、研究倫理審査委員会事務局、広報担当の緊密な連携により、すべて遺漏なく適切に実施しており、今後とも引き続き対応する。

イ 監査の実施

臨床研究監査室において、令和元年度は、内科系・外科系を含む3部門における実施中の研究について、

- ① オプトアウトや同意取得手続きの実施状況
- ② データ・対応表の管理が計画どおり適切になされているか
- ③ 定期報告が適切になされているか

など、研究が倫理指針や計画に沿って適切になされているかの監査を行い、その結果を理事長に報告した。3部門とも適切に実施されており、特段の問題点は認められなかった。なお、令和2年度は、8部門について同様の監査を行うこととしており、すでに着手している。

さらに、今回の再発防止に係る各種システムについても適切に運営されているか監査を行った。

① 事前審査の実施及び改善についての取組み

臨床研究開発部ですべての研究計画書を確認し研究者の教育と指針適合性の確認をダブルチェック体制で行うとともに、研究倫理審査委員会での指摘事項を事務局との定期会合を介してその都度フォーマットや指導に反映している。

② 研究に関する教育及び指導

実施される研究の質の向上を図るため、臨床研究開発部にて作成した SOP に沿って、法令・指針等の遵守、研究の科学的妥当性、実行可能性等の観点から意見を述べ、研究者を指導している。特に、知識の習得や研究の指針適合性等に不十分な点がみられる研究者・研究責任者に対しては、研究計画書作成の最初から指導することとしている。

臨床研究推進センター（臨床研究管理部、データサイエンス部、臨床研究開発部）として開催している研究倫理セミナーにおいて、今般の倫理指針不適合事案を踏まえ、着実に研究倫理について教育・周知している。また、セミナー開催・受講状況等について定期的に理事長に報告している。

③ オプトアウト文書の適切性の確認

臨床研究開発部ですべてのオプトアウト文書の事前審査を実施しており、その際にオプトアウト文書の体裁、不備の有無、掲載内容等について確認している。

④ オプトアウト文書未掲載防止策の実施

令和元年8月に作成されたオプトアウト確認手順に則り、確実にオプトアウト文

書が掲載されていることを確認している。

以上のおり、今般の倫理指針不適合事案を踏まえた再発防止策によって構築された各種システムについては、各部門が協働して着実に実施している。

#### ウ 内部通報制度の運用

倫理指針不適合等に関する内部通報窓口を運用し、令和元年度は1件の通報を受け付けた。本事案は、同意取得等の実施者が倫理指針に適合していない可能性の相談であったが、その後、本人が事実確認を行っていく中で、そのような事実がないことが判明したとの報告を受けている。

今後とも、各種研修等で内部通報制度の周知を繰り返し行う。

#### エ 研究者の意識の醸成と改善状況について

令和元年夏から秋にかけて、倫理研究室と各研究責任者（診療部長等）が、face-to-face の形で、研究倫理に関する研究者の意識や指導方法についての意見交換を行ったところであるが、令和2年に入り、一連の再発防止策の取組状況や関連する教育・研修の成果を評価する一環として、各部門に研究者の意識の動向や意見交換後の新たな取組み等についてアンケート調査やヒアリングを行った。【令和2年3月】

その結果、多くの部長等が自らや部内で研究倫理に関する意識の醸成が進んでおり、指導・対応を行っていると回答した一方、一部に研究に対する委縮も生じていると指摘された。その他、様々な要望や意見もいただいております。これらについては関係部署とも共有し、必要な改善策に活かしていきたい。

なお、今後も、引き続き、定期的な face-to-face での意見交換を行う予定。

#### オ 今回のオプトアウト未実施事案にかかる研究対象者への対応

令和元年11月に研究対象者に送付した謝罪文書に対し、令和2年5月29日までに429件（令和2年3月6日以降は年度末まで問い合わせがなかったため、専用電話から代表電話での受付に変更し、その後4月23日及び10月20日に各1件あった）の電話での問い合わせがあり、丁寧な対応に努めた。なお、この中で、データ使用の拒否の申し出が11件あり、当該研究対象者のデータを削除する対応を行った。これとは別に、外来受診される機会のある研究対象者に対しても、その機会に説明文書を用いて説明を実施した（令和2年5月29日時点で計162件（うち令和元年12月の医療分科会で報告したのは令和元年12月13日時点で112件））。

## 7 今後の対応

これまでの取組みにより、倫理指針不適合事案の再発防止のための体制を構築できたことから、今後、以下の取組を行い、新たな体制が実効性をもった形で機能するようにする。

### (1) 新たな規程等で定めた内容及び研究倫理に関する審査プロセスや組織図の周知徹底（研究倫理に関する研修及びコンプライアンス研修の継続的实施）

今回規程等で定めた組織的な対応が軌道に乗るよう、その内容等について、病院運営会議をはじめとする当センターの各種会議、センター内の研究倫理に関する研修、コンプライアンス研修、臨床研究セミナーの場、4月のオリエンテーション、中途採用者への書類配布等を活用して、わかりやすい形で、繰り返し周知徹底を図る。

- (2) 研究者、研究倫理審査委員会事務局及び広報担当によるオプトアウト文書掲載に係る適切な実施
- (3) 実効ある監査の実施  
実施中の研究で研究倫理審査委員会での審査を受ける必要があるものが受審したかどうか確認するため、今後の監査計画において、内部監査を実施する複数の診療科を定め、実施中の研究について監査を行う。
- (4) 部門横断意見交換会及び病院運営会議の開催  
今後も原則として月1回開催する。
- (5) 病院倫理委員会におけるIC文書の確認
- (6) 内部通報制度の周知徹底  
今後も、機会をとらえて、内部通報制度及び窓口について周知徹底を図る。
- (7) 医学倫理研究部と各研究責任者（診療部長等）による定期的なface-to-faceでの意見交換
- (8) 研究倫理に関する相談コーナーの設置  
今後も、臨床医等が、研究倫理に関して専門家により一層相談しやすくするために、定期的に医局近くに研究倫理に関する相談コーナーを設けるなど、臨床医が気軽に相談できる体制を作る。
- (9) 研究対象者への丁寧な対応  
今回の事案についての研究対象者からの相談、問い合わせ等に対しては、今後とも引き続き丁寧に対応する。

## 8 終わりに

当センターでは、研究に対する信頼と公正さを確保し研究の更なる進展を図るため、研究倫理の意識向上を図ってきたところであるが、我が国の循環器分野の医学研究を主導し、国際水準の倫理性・科学性を担保した研究の実施が求められる当センターにおいてこのような事案が生じたことは誠に痛恨の極みである。

研究に協力いただいた患者の皆様及び家族の皆様をはじめ、関係の皆様に対し、ご心配をおかけし、信頼を損なうことになったことを心から深くお詫び申し上げます。

センターとしては、今回の事態を真摯に受け止め、研究倫理のより一層の徹底と更なる再発防止策の構築と公正な研究活動の確保に努めていく所存である。