

「臨床研究に関する倫理指針」違反に関する
調査報告ならびに再発防止策

2013年12月25日
独立行政法人・国立成育医療研究センター

「臨床研究に関する倫理指針」違反に関する
調査報告ならびに再発防止策

I	はじめに.	2
II	本事案の概要と調査の経緯.	2
	1 本事案の発端.	2
	2 本事案の調査の経緯.	2
	(1) 倫理委員会における審議.	2
	(2) 調査部会の設置.	2
	(3) 調査部会の開催.	2
	(4) 調査結果等.	3
	1) 本研究の概要.	3
	2) 調査結果.	3
	① 倫理委員会の承認の有無について.	3
	ア) 1999年研究について.	3
	イ) 2006年研究について.	3
	② 被験者からの同意の有無について.	4
	ア) 研究参加に関する同意の取得について.	4
	イ) 検体の送付について.	4
	ウ) その他.	5
	③ 本事案事案に係る指針違反の内容.	5
	④ 本事案発生の背景.	5
	ア) 診療科内の体制の問題.	5
	イ) 教育体制の問題.	5
	(5) 倫理委員会における最終報告の取りまとめ.	5
III	本事案への対応、再発防止への取り組みについて.	6
	1 本事案に対する対応.	6
	2 再発防止に対する対応について.	6
	(1) 倫理研修の充実.	6
	(2) 倫理申請の合理化と実施中の研究に関する情報の共有化.	7
	(3) 臨床研究の適正性に関する確認体制について.	7
	(4) 処分等について.	7
IV	終わりに.	7

「臨床研究に関する倫理指針」違反に関する 調査報告ならびに再発防止策

I はじめに

この度は、独立行政法人国立成育医療研究センター（以下、当センター）小児外科による「臨床研究に関する倫理指針」の違反により、患者様ならびにご家族にご心配をおかけしましたこと、研究責任者をはじめとした研究関係者にご迷惑をおかけしましたことに対し、謹んでお詫び申し上げます。

当センター小児外科が関与した「臨床研究に関する倫理指針」に対する違反について、その違反が倫理指針第2の3「臨床研究機関の長の責務」（9）厚労大臣への報告②に定義された「臨床研究に関する倫理指針に適合していない程度が重大である場合」に該当するものと当センターおよび倫理委員会が判断し、指針に従って可及的速やかな調査と対応を進めて参りました。

以下にその調査結果と、今後に向けた再発防止策について報告申し上げます。

II 本事案の概要と調査の経緯

1 本事案の発端

本事案は、2013年6月13日、小児外科医長Aが当センター倫理委員会事務局に「小児肝臓に対するJPLT-2治療プロトコル 臨床第Ⅱ相試験」に係る倫理審査状況の調査を依頼したところ、倫理審査が行われていないことが判明したことにより認識された。総長は、小児外科医長Aに対し、今回の調査依頼に至った経緯について報告を求めるとともに、内部調査・検討を進め、また、倫理委員会に調査を依頼した。小児外科医長Aからの報告では以下のことが判明した。すなわち、小児外科医長Aは2011年5月に赴任したが、JPLT-2研究事務局からこれまでに登録した症例の追加情報送付の依頼が複数回来たものの、事務担当医師に確認しても対応する患者が特定できないという事案が重なったため、小児外科医長Aは当センターでJPLT-2研究が倫理審査を受けていないのではないかと疑問を感じたことが発端である。

2 本事案の調査の経緯

(1) 倫理委員会における審議

2013年6月28日に開催された第5回倫理委員会で、本事案について第1回目の審査を行い、継続審査とした。

(2) 調査部会の設置

総長は、本事案が「臨床研究に関する倫理指針」の重大な違反に相当する可能性があるとの認識のもとに、2013年7月8日倫理委員会規程を改訂し調査部会の設置について規定した。同日、倫理委員会のもとに調査部会が設置された。

(3) 調査部会の開催

調査部会は3回開催され、当該臨床研究に関連する資料の収集・確認、及び関係者（小児外科医長A及び小児外科前医長、症例担当医師、広島大学研究責任者）からの事情聴取等を行った。さらに調査結果を踏まえ、今後の対応と再発防止に向けた取り組みについて検討した。

第1回調査部会（平成25年7月17日）

- ・小児外科医長Aからのヒアリング
- ・センターで保存されているカルテ等をもとに関連症例の情報の確認等
- ・関係者から聴取すべき項目の検討

第2回調査部会（平成25年8月2日）

- ・小児外科前医長、症例担当医師、研究責任者から聴取した情報の分析・確認
- ・事実関係のとりまとめ
- ・今後の対応及び再発防止策（案）の検討

第3回調査部会（平成25年8月16日）

- ・調査報告書の検討

（4）調査の結果

1）本研究の概要

日本小児肝臓研究グループ（JPLT）は、小児肝臓に対する標準的治療法の確立を目指し、化学療法と外科的切除を組み合わせた治療プロトコルを作成し、症例を収集・分析するため、1999年に「小児肝臓治療プロトコル JPLT-2」（以下、「1999年研究」とする。）を開始した。この研究計画は2006年に改訂され「小児肝臓に対する JPLT-2 治療プロトコル 臨床第Ⅱ相試験」（以下、「2006年研究」とする）となった。

2006年研究は、治療法は1999年研究と同一であるが、国の臨床研究に関する倫理指針の策定等を受けて、1）施設の倫理委員会の承認のもとに行うこと、2）患者または代諾者からの同意取得のもとに臨床試験を行うこと、3）患者または代諾者からの同意取得のもとに患者検体の研究利用を行うこと、が明記されるとともに、4）検体を用いた研究には肝臓関連遺伝子解析研究が含まれた。なお、2006年研究は2013年3月で終了している。

2006年研究は、治療プロトコルに基づく治療を行うものの、そのプロトコルは専門家集団により標準的な治療と考えられるものであること、また症例の状態に応じて治療プロトコルから逸脱した治療を行うことを妨げていない研究計画となっていること、さらに、被験者を2群以上のグループに分けて比較する研究にも該当しないため、介入研究としなかった。

2）調査結果

2006年研究は臨床研究に関する倫理指針が施行された後のものであるため、倫理委員会の承認を得ていないこと、試験への参加ならびに検体の提供について同意を得ていなかったことは指針に対する違反に相当する可能性があるため、違反に相当する事実確認とともにそれらが発生した背景について調査することに重点を置いて調査を行った。

①倫理委員会の承認の有無について

ア）1999年研究について

1999年研究は、千葉大学を登録センターとして1999年11月から開始され、センター（当時は国立小児病院）は、JPLTの世話人として当初より研究に参加していたと考えられるが、倫理審査はなされておらず、被験者からの同意書も取られていない。しかし、国において臨床研究に関する倫理指針が策定されたのは、2003年7月のことであり、本研究は当該指針が施行される以前に開始された研究であることから適用されないため、今回の調査対象外とした。なお、1999年研究には、2002年に2例登録されており、同意文書の保管はないが、研究に関する説明と同意を取得した旨、カルテに記載されていた。また、広島大学研究責任者に確認したところ、2例について研究事務局から北海道大学、千葉県がんセンター及び埼玉県立がんセンターに検体が送付されていた。

イ）2006年研究について

2006年4月に研究計画が改定され、研究計画上、各施設において倫理委員会の承認を得ることとなっていたが、センターでは倫理委員会に申請がなされておらず、従って承認は得られていなかった。

本研究の施設責任者は、2006年研究開始当時の小児外科医長C（在任期

間 2002 年 3 月 1 日～2009 年 1 月 31 日)、2010 年当時の小児外科医長 B (在任期間 2009 年 2 月 1 日～2011 年 2 月 28 日)、2011 年以後の小児外科医長 A (在任期間 2011 年 5 月 1 日～現在に至る) の 3 名であった。

倫理委員会への申請がなされなかったことについては、2006 年当時の小児外科医長 C へのヒアリングの結果から、当初は本研究への参加の意思を研究事務局に示していたと思われるが、必ずしも研究計画にある治療プロトコルにそった治療を行うとは限らないと考えたこと等から、本研究に症例登録を行わないこととしたためであることが判明した。2010 年に初めて 2006 年研究の症例登録がされているため、その経緯について 2010 年に着任した小児外科医長 B にヒアリングをすべきであったが、当該医長は病氣療養のために 2011 年に退職し、現在も療養中であるためヒアリングを実施していないため、情報収集できなかった。研究事務局への症例登録については、小児外科医長 A 及び症例担当医師へのヒアリングの結果、症例担当医師がいわゆる小児がん患者の症例登録と考え、検体送付に対する意識が低く、臨床研究としての認識がないまま症例を登録したことが明らかとなった。また、小児外科医長 B の退職が病氣療養であったこと、小児外科医長 A の赴任が小児外科医長 B の退職後から 2 か月後だったことの原因から 2006 年研究の申し送りがされなかった。なお、広島大学研究責任者に確認した結果、倫理委員会承認書及び同意書の事務局への送付は、1999 年研究の事務局であった千葉大学研究事務局の頃から義務づけていなかった。

なお、ここで言う 2006 年研究への症例登録と小児がん患者の症例登録の違いは、前者が治療への参加を前提とした登録であり臨床研究に関する倫理指針を遵守して登録を行うのに対し、後者は小児がんの関連学会等が行う疫学的な研究であり疫学研究に関する倫理指針を遵守して行うという違いがある。後者の場合、必ずしも被験者からの同意を必要としない場合がある。

②被験者からの同意の有無について

ア) 研究参加に関する同意の取得について

倫理委員会の承認を得ていなかった 2006 年研究において、当施設から研究事務局に登録した症例は、2010 年～2012 年までの 5 例であった。2010 年に登録された 1 例は小児外科医長 B が、2011 年に登録された 2 例および 2012 年に登録された 2 例は小児外科医長 A が責任者となって登録を行っていた。5 例のうち 3 例 (2010 年登録 1 例と 2011 年登録 2 例) については、研究に関する患者の同意を取得しており、同意書が保管されていた。2012 年に登録された 1 例については、担当医師へ確認したところ研究に関する同意は取得していないことが判明した。残る 2012 年に登録された 1 例については、担当医師が退職しているためヒアリングは実施しておらず、同意の取得がカルテ上で確認できなかったため同意取得の有無は不明であった。なお、本研究は、患者・家族への説明と同意のもとに治療を行うものであり、治療に関しては、全ての症例で患者・家族の同意を得ていた。また、治療の過程で、効果が十分でない場合、あるいは合併症や副作用が生じた場合には、本研究計画の治療法に必ずしも準拠せず他の治療法を試みるなど、適切に治療を行っていた。

イ) 検体の送付について

本研究では、小児肝臓の正確な病理診断や特性を解析する等のため、病理標本や組織検体 (腫瘍組織と正常組織) 及び血液検体を研究事務局に送付することとなっており、5 症例全てにおいて検体が研究事務局に送付さ

れていた。なお、広島大学研究責任者に確認した結果、検体の解析はすべて研究計画に記載された解析のみを行っており、他施設へ検体が提供された症例はなかった。

ウ) その他

なお、他施設で登録を受け、センターで治療した症例が2例あったが、センターへは診療の一環として紹介されたものであり、センターから研究事務局に患者情報、検体は送付されていなかった。

③本事案に係る指針違反の内容

本事案に関し臨床研究に関する倫理指針に照らし合わせると、当センターの小児外科医長は研究者等に相当するため、研究者等の責務等に関する第2条第1項(3)、第4条第1項および第2項に違反している。また、臨床研究機関の長の責務については、第2条第3項(1)および(4)に違反している。

④本事案発生の背景

本事例が発生した背景として調査部会は下記を指摘した。

ア) 診療科内の体制の問題

本研究の施設責任者であった2006年当時の小児外科医長が本研究に参加する意思がなかったため、倫理委員会への審査申請を行わなかったが、そのことが当該医長の異動の際に後任に適切に引継ぎがされておらず、現在に至った。

また、2010年以後の症例登録においては、当時の小児外科医長が倫理委員会の承認の有無を確認せず、症例担当医師に本研究の症例登録を指示しており、その医長の意識の低さにも起因している。

診療科内でどのような研究が倫理委員会において承認され、許可実施されているかについて、情報を共有する体制が十分ではないと判断された。

イ) 教育体制の問題

研究者(小児外科医長A、症例担当医師)は、本研究が標準治療を確立するための臨床研究であるという認識を欠いていた。また、研究者の一部には研究計画書について熟知していなかった者もいた。

さらに、治療に関する同意は取得していたものの、臨床研究に関する同意文書を取得せずに症例を登録し検体を送付した症例があったが、被験者の保護の観点からも認識すべきであった。

臨床研究の実施にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)に基づき、同指針に該当する研究において、倫理に関する研修を受講することを必須としており、センターにおいて毎年倫理に関する研修を開催している。当該期日以降に本研究に関わった小児外科医長及び症例担当医師は、倫理に関する研修を受講しているが、本事案が発生したことから、研修の効果が十分ではなかったことが指摘された。また、1名については、倫理に関する研修の受講歴が確認できなかった。

(5) 倫理委員会における最終報告の取りまとめ

2013年8月30日に開催された第7回倫理委員会にて、調査部会の報告書を含めて本事案に関する審議が行われた。経緯は以下の通り。

第7回倫理委員会(平成25年8月30日)

- ・調査部会からの報告書を審議し、若干の修正の後に承認
- ・今後の対応及び再発防止策に係る意見を添えて最終報告書を取りまとめ総長宛の報告書を提出(平成25年9月11日)

Ⅲ 本事案への対応、再発防止への取り組みについて

1 本事案に対する対応

倫理委員会からの指摘に基づいて以下の対応を行った。

- (1) 2006年研究事務局に対し、当センターを「小児肝臓に対する JPLT-2 治療プロトコル 臨床第Ⅱ相試験」の研究参加施設からの削除、研究事務局に登録された患者の個人情報を含むすべての情報の削除、ならびに当センターから登録された患者の検体の廃棄処分を依頼した。2013年10月25日に広島大学の研究代表者から登録抹消および検体廃棄完了の報告を受けた。
- (2) 本研究の対象となった患者5名ならびにその保護者に対して、担当者より2013年9月18日に本事例について説明し謝罪した。
- (3) 当センターが関わっている臨床研究について、倫理委員会の承認を得ずに行われているものがないかを部長等を通じて調査を実施した。
また、倫理委員会の承認を得て実施中の研究のうち患者・家族の同意が必要な研究について、同意書の取得・保管の確認調査を実施した。
- (4) なお、本事案については、2013年7月24日に「小児肝臓に対する研究について」と題して既にホームページ上で緊急に公表したが、本報告書を厚生労働大臣に提出後、全文をホームページで公表する。

2 再発防止に対する対応について

本事案が発生した背景を十分に反省し、このような事案が再び発生しないよう、倫理委員会の報告書の指摘に従い以下の各事項を実施する。

(1) 倫理研修の充実

- ① 総長は本事案の重大性を認識し、医長以上の病院医師全員に対し、8月から9月にかけて緊急の倫理研修を行なった。また、各診療科の現場の医師に周知徹底させるよう指示した。
- ② 医師や研究者のみならず研究に参加するコメディカルも含めて倫理研修受講を必須とし、受講歴は本年度より3年の更新制とする。そのために本年度中に倫理研修を複数回実施する。
- ③ 現在は、介入研究に関して研究代表者及び共同研究者全員に対して倫理研修受講を倫理委員会申請の必須条件としているが、今後は、倫理審査が必要となるすべての研究に対して研究者全員の倫理研修受講を必須条件とする。
- ④ 新任の職員を対象として、毎年4月に実施される初期研修に倫理研修を組み込み、全員に聴講を義務付ける。
- ⑤ 平成26年3月に実施される電子カルテ等の電子システムの変更に合わせてe-learningによる自主学習環境を整備する。
- ⑥ ポータルサイトへの倫理指針の掲載、医局等への倫理指針集や臨床研究専門書等の整備を本年度中に実施し、研究に携わる者がいつでも閲覧出来るようにする。

(2) 倫理申請の合理化と実施中の研究に関する情報の共有化

- ① 申請者の負担軽減や倫理委員会事務局での確実な把握・処理を目的として、平成26年3月の電子システム変更に合わせて、倫理申請の電子化を実施する。
- ② 上記の電子化された情報をもとに実施されている臨床研究の情報を診療科内で共有できるサイトを本年度中に構築する。それらを活用して診療科内での研究の情報の共有や人事異動の際の情報の引継ぎを確実にする。

- ③ 同意書の保管を確実にするために、同意書を電子カルテに取込む体制を平成 26 年 3 月の電子システム変更に合わせて整備する。
 - ④ 研究計画書を研究参加者がいつでも閲覧できるように、研究計画書の医局や病棟への整備や電子カルテへの掲載などを本年度中に実施する。
- (3) 臨床研究の適正性に関する確認体制について
- ① 現在年度末に実施している研究進捗状況報告書の内容を見直し、同意書保管状況の記載や有害事象の報告等を充実させる。本年度末の報告から実施する。
 - ② 研究計画の進捗状況を自己モニターする体制を構築するとともに、異なる診療科の医師同士による相互モニターや第三者によるモニター実施体制を本年度中に整備し、本年度数件で実施する。
- (4) 関係者への対応等について
- 本事案の当事者である小児外科医長に対する関係者への対応分等については、当センターの懲戒規程や訓告等に関する規程に鑑み、総長から文書による厳重注意を行った。

IV 終わりに

本臨床研究に、ご同意をいただいた患者さまならびにご家族の方々、また、ご同意も得ずに症例登録が行われた患者さまならびにご家族の方々に改めて当センターとしてお詫び申し上げます。

また、厚生労働省をはじめとする諸機関からの支援の下で臨床研究の推進に関して指導的役割を期待されてきた当センターにおいて、本事例のような違反が生じたことは誠に遺憾であります。臨床研究の指導・監督が十分でなかったことにつきまして、今回の事態を機に深く反省し、各関係部署と一致協力のもと、再発防止に万全を期し、国際水準の倫理性・科学性を担保した臨床研究が遂行されるよう尽力して参ります。再発防止策については既に実施・検討を開始し、今後は計画に則って可及的速やかに徹底を進めて参ります。

臨床研究が医療の進歩の礎であることを踏まえ、高い倫理性・科学性を担保した臨床研究を遂行していく所存です。