

**臨床研究倫理指針違反に関する
調査及び再発防止策に関する報告書**

平成30年6月13日

北海道公立大学法人

札幌医科大学

目 次

はじめに	1
I 概 要	2
II 端緒研究	2
1 事案の経過	2
2 研究の概要	3
3 調査の方法	4
4 調査の経緯と経過	4
5 調査の結果	5
III 第四内科の臨床研究に対する調査結果 (端緒研究を除く)	9
IV 結 語	10
V 背景と再発防止策	10
1 背景	10
2 再発防止策	12
おわりに	15

はじめに

この度は、札幌医科大学（以下「本学」という。）医学部腫瘍内科学講座及び血液内科学（旧内科学第四講座・腫瘍血液内科学講座、以下「第四内科」という。）で発生した「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30日厚生労働省告示第255号、全部改正平成16年12月28日厚生労働省告示第459号、全部改正平成20年7月31日厚生労働省告示415号。以下「旧倫理指針」という。）に対する「重大な倫理指針違反」により、臨床研究にご協力いただいた皆様のご厚意や、本学附属病院を受診してくださる皆様の信頼を損ねるような事態を招きましたことを心よりお詫び申し上げます。

本事案は、倫理指針に関する研究者の理解及び認識不足により研究が実施されたことで発生したものです。関係者の皆様へご迷惑、ご心配をおかけしたことを深く反省し、「臨床研究が、社会の理解と協力を得て、一層社会に貢献するために、すべての臨床研究の関係者が、この指針に従い研究を適正に実施することが求められている。」とした臨床研究を実施する上での原則に則り、ここに本事案に関する調査結果と、今後に向けた再発防止策について報告いたします。

I 概要

本報告書は、本学第四内科の「臨床研究に関する倫理指針違反の疑義」に関する臨床研究審査委員会調査、研究倫理コンプライアンス推進委員会及び臨床研究に関する有識者委員会での調査結果と再発防止への提言である。

本事案は、平成28年6月、本学へ「臨床研究審査委員会^{注1}（以下「IRB」という。）で未承認の研究が実施された。」とする差出人不明の郵便物が届き、同年8月、厚生労働省へ同様の内容が通報され、同省から確認要請があったことから始まる。

調査対象は、平成24年に学術専門誌に掲載された単施設での非侵襲かつ無介入の観察研究（研究者は准教授を筆頭とする同科の8名）を端緒とし、第四内科の研究計画・申請・実施された期間を同じくする全ての臨床研究について検証した。

端緒研究には、研究活動における特定不正行為（ねつ造、改ざん、盗用）とこれによる競争資金の獲得と使用は認められなかった。

しかし、①研究対象の明確な誤りと、保存試料の使用に関する臨床研究計画書（以下「研究計画書」という。）への記載に不備があった。②研究の対象、検討方法、研究期間、実施数等研究計画から変更に関するIRBへの申請手続きを怠った。③研究者自身による説明承諾の必要性和承諾困難な対象者への説明承諾の方法に関する理解及び認識不足があり、説明承諾に関する文書（以下「同意書」という。）について署名の真正を確認できないなど、適正な説明承諾の実施、取得と保存管理を怠った。

説明承諾の実施と取得は、臨床研究に関して遵守すべき倫理指針の根幹であり、その不遵守は「重大な倫理指針違反」とした。なお、他の臨床研究には重大な違反は確認されなかった。

以上の調査結果を踏まえ、関係者の厳正な処分を行う。

また、再発予防の方策として臨床研究に関する倫理教育の充実・強化、研究に関する体制の見直し、及び報告義務の厳格化と倫理指針遵守の意識付けを図るため、大学として統一された管理方法を確立することとする。殊に、臨床研究を強化、発展するため、「札幌医科大学附属病院 臨床研究支援センター（以下「支援センター」という。）」を設置し、臨床研究を総括し実施の支援を行う体制を整える。

以下に、調査の詳細及び再発防止策について記載する。

II 端緒研究

1 事案の経過

平成28年6月1日、差出人不明の郵便が本学附属産学・地域連携センター及びIRBあてに郵送された。内容は、第四内科に所属する医師が筆頭著者として、平成24年に発表した英語論文には「論文では患者検体を用いているが、本学附属病院（以下「当院」という。）の治験センターや第四内科のホームページを見ても承認を得た形跡がなく、重大な不正行為である。」旨の通報であった。

学内で、事実確認したところ、本研究はIRBの承認を得ており、また、治験センター及び第四内科のホームページでも公表されていることを確認した。なお、本告発は匿名であったため、この時点における事実確認の結果を告発者に対して報告することは不可能であった。

平成28年8月22日、厚生労働省に同様の告発があり、内容確認の要請があった。本事案については翌日、厚生労働省に対し、同年6月に確認した事実を伝えたが、「承認を得た研究計画書と論文に相違がある。」と告発者が主張していたことから、8月31日、当院の病院長からIRBに対し調査の依頼があった。

2 研究の概要

(1) 研究の概略

本件に係る研究の概略は以下のとおりである。

- ① 研究は、平成23年6月9日開催のIRBで承認された「造血器疾患における酸化的DNA損傷および遺伝子発現異常の解析」
- ② 内容は、急性骨髄性白血病（AML）・骨髄異形成症候群（MDS）等の血液悪性腫瘍において骨髄間質細胞^{注2}のHHIP^{注3}低下の意義をDNA障害の機序から明確にし、血液悪性腫瘍の発症進展の過程を検証したもの
- ③ 研究の区分は、新たな処置・治療などを行わない非侵襲的かつ無介入の観察研究
- ④ 研究対象は、当院に入院精査歴のある血液リンパ系腫瘍及びその類縁疾患13名：内訳は11名の血液悪性疾患と2名の悪性リンパ腫
- ⑤ 使用した試料は、診療情報（年齢、性別、診断名、腫瘍関連の変異遺伝型等）と臨床的な診断と治療効果の判定等の必要性のために実施された検討試料（末梢採血液、骨髄穿刺液ないし骨髄生検標本）、うち1名は研究開始後に取得された試料、残る12名は過去に取得された保存試料
- ⑥ 解析項目は、germ-lineを含まない遺伝子・ゲノム情報^{注4}（血液悪性腫瘍では一般的に実施される）と一般検査項目
- ⑦ 実施は、単施設検討で、期間はIRB承認後の平成23年以後のもの

(2) 研究責任者、研究分担者及び所属長

研究責任者、研究分担者、所属長はいずれも本学の第四内科に所属する研究者である。

- ① 研究責任者 准教授1名
- ② 研究分担者 講師2名、助教3名、診療医1名
- ③ 所属長 教授1名

(3) 研究と論文における研究者の役割

各研究者と論文共著者の役割の分担は以下のとおりである。

- ① 研究責任者：研究立案、フローサイトメトリー^{注5}実施、論文執筆
- ② 研究分担者：実験実施と結果分析、診療担当と説明承諾、分析補助
- ③ 所属長：論文執筆と総括

(4) 発表した論文名

公表された本事案に係る論文は、「Stromal cells expressing hedgehog-interacting protein regulate the proliferation of myeloid neoplasms. Blood

Cancer J (2012) 2 ,e87; doi:10.1038/bcj.2012.36.」である。なお、同誌は査読者のある血液腫瘍に関する主要な英文専門雑誌の一つである。

3 調査の方法

本件は、以下の内容で調査・検討を実施した。

(1) 調査項目

- ① 研究本体について
- ② 獲得外部資金について
- ③ 試料と説明承諾の方法・取得・管理について

(2) 調査方法

事前に提出されたIRBへ申請した研究計画書と公表された論文の比較調査、書面調査（研究資料、紙および電子診療情報の照合等）、研究者本人や関係者、一部対象患者へのヒアリング、実験ノートや研究者本人の保存資料（説明承諾書等）の確認、及び論文査読者からのコメントの確認を実施した。

4 調査の経緯と経過

平成28年8月31日、当院の病院長からIRBに対して調査の依頼を行った。なお、各調査チーム・検討会の開催日程および構成員については別紙1に記載した。

平成28年8月31日～同年9月13日に渡り、IRBの第1次調査（予備調査）チームによる調査を実施した。その結果、研究方法の変化と説明承諾のあり方を含めた調査が必要と判断された。平成28年9月20日～同年10月18日にIRBの第2次調査チームによる調査を実施し、事実関係を確認した。平成28年10月26日、厚生労働省に中間報告を行ったが、研究の検討方法の変化についてより詳細に実験ノートから明確にする必要性が生じたため、平成28年10月28日～同年12月2日にIRBの第3次調査チームによる追加調査を実施した。

調査結果は、下記の「研究倫理コンプライアンス推進委員会」^{注6}と「臨床研究に関する有識者委員会」で報告され、それぞれ審議を行った。

(1) 研究倫理コンプライアンス推進委員会（平成28年11月16日）

札幌医科大学における研究活動に関する不正防止プログラムに基づき常置する、研究倫理コンプライアンス推進委員会において、IRBでの調査結果の報告を受け、更なる調査の要否を含め審議した。

委員会は、調査内容を確認したうえで、論文本体にねつ造、改ざん及び盗用、競争的資金の不正受給と使用についての不正はなく、更なる調査は必要ないと判断したが、研究計画書と論文との乖離、同意書の取得・保管・管理については研究倫理に反しており、「他大学の事案も勘案し、再発防止策や本件に係る処分の取扱いについても十分に考え、検討すべき」との意見を付し、審議結果を医学部長から理事長（学長）へ報告した。

(2) 臨床研究に関する有識者委員会

理事長（学長）は、研究倫理コンプライアンス推進委員会からの報告を受け、IRBでの調査結果、至った結論及び再発防止策に関する本学の考え方について、第三者の外部有識者に意見を求めるため、自らの意向により平成28年11月25日、有識者委員会を設置した。委員会では調査内容を再度確認の上、論文本体にねつ造、改ざん及び盗用、競争的資金の不正受給と使用についての不正はないが、研究者の倫理指針への理解は顕著に不足しているとの結論であった。こうしたことを踏まえ、平成28年12月20日、委員会は理事長（学長）に対し、本事案における倫理指針上の問題点を指摘するとともに、再発予防への提言を行った。

以上、審査結果と経緯について、平成29年1月26日、厚生労働省に対し報告した。平成29年3月3日、本事案について、倫理指針との整合性を更に検証するため、委員会において審査と確認を行い、その結果を平成29年3月15日、厚生労働省へ報告した。

5 調査の結果

(1) 研究本体について

ア 研究計画と研究内容の乖離

① 骨髄間質細胞の分離法

論文においては、「磁気ビーズを用いた磁気細胞分離法」を用いると記載されているが、研究計画書においては、プラスチックディッシュ法を用いるとあり双方に乖離があった。

骨髄間質細胞の単離に磁気ビーズ法を採用するに至った経緯については以下のとおりである。

当初、研究計画書どおりにプラスチックディッシュ法で実施されたことを実験ノートで確認した。論文投稿後、平成24年5月11日に査読者から、「primary uncultured stromal cells」を分離し追加検討するよう指示があった。磁気ビーズ法を用いることは具体的には指定されていなかったが、細胞の回収率と簡便さという利点、及び「Blood誌2011年117号:5067-5077頁」でCD271/CD45抗体を用いた「primary uncultured stromal cells」の分離方法が報告されて以来、平成24年当時は磁気ビーズ法が次第に主流となっていたことから本法を採用した。本論文の投稿日は平成24年5月1日であり、再投稿日は平成24年8月1日であった。平成24年6月5日以後、本方法による細胞単離（論文中の図3e）が行われたことを実験ノートで確認した。

② 骨髄細胞採取者

論文では、「healthy adult volunteers (age from 30 to 40), AML and MDA patients」および「lymphoma (stage I or II)」から骨髄を採取したと記載されていた。一方、研究計画書では「造血器腫瘍疾患（骨髄異形成症候群および白血病等）と診断された症例」と記載されているのみで、論文に記載されている「健常人ボランティア」の記載はなかった。

実際には、healthy adult volunteers 由来の骨髄細胞の試料取得について

は実施されていない。研究責任者からの聞き取り調査および実験ノート記載では、健常者由来の骨髄間質細胞は「カナダ All Cells社で販売されている細胞を購入し使用した。」とあった。これらは明らかな論文の誤りであり訂正を要する。

③ 遺伝子発現解析などの検査項目

論文において評価されている検査項目について、論文中の図1でのIL-6, BMP2, GAPDH以外については研究計画書に記載があった。遺伝子発現解析以外の解析について論文での細胞増殖アッセイ^{注7}（論文中の図1）、フローサイトメーター^{注8}（論文中の図2, 3, 4）、ウエスタンブロッティング^{注9}（論文中の図7）、薬剤耐性試験^{注10}（論文中の図2）、shRNA^{注11}導入（論文中の図5）、DNAメチル化^{注12}に関する解析（論文中の図6,7）については、研究計画書に具体的な記載がなかった。しかし、いずれも血液悪性腫瘍の科学的検証において実験実施当時の水準では必須な項目であり、実験ノートでも実施が確認された。

イ 研究の実施方法と乖離

実験ノート等を確認した結果、研究計画書に記載された実施方法から変更されていく過程を、次の事項において確認した。

① 酸化DNA損傷^{注13}の意義の検証

論文筆者は、研究計画立案の段階では「酸化DNA損傷が、骨髄間質細胞のHHIPの発現低下を惹起する。」との仮説を立てた。しかし、検証過程で酸化DNA損傷と骨髄間質細胞のHHIP発現低下の間には関連性が無いことが、以下の3つの理由で推定され、その過程は実験ノートで検証できた。

平成23年7月5日、高危険度MDSと比較して軽症の不応性貧血（RA）では輸血後鉄過剰症は強くなく、よって酸化DNA損傷のレベルも低いと予想された。

平成23年8月15日、患者由来骨髄間質細胞でHHIP発現量を評価した。軽症のMDS病型であるRA由来の骨髄間質細胞で、高危険度MDSおよびAML由来骨髄間質細胞と同レベルまでHHIP発現量が低下していた。

平成24年3月30日、8-OHdgの定量（研究計画書にあるHPLC-ECD法^{注14}により測定）による酸化DNA損傷の評価では、高危険度MDS及びAMLでの酸化DNA損傷が高度であるにも関わらず、RAの酸化DNA損傷が高くなかった。

② DNAメチル化制御への検証変更

実験ノートには、平成24年3月30日、HHIP発現制御に関してDNAメチル化制御について既報（Taniguchi et al. J Pathol 2007;213:131-139）の記載があり、DNAメチル化制御との関連についての検討が行われ、その結果についても確認できた。

以上から、研究計画書に基づき研究を開始したものの、想定した研究結果が

得られず、「酸化DNA損傷が、骨髄間質細胞のHHIP遺伝子の発現低下を惹起する。」との仮説では説明困難となった。これにより、計画した研究方法等の一部見直しが余儀なくされ、結果が顕著に現れたDNAメチル化制御についての論文発表が行われることとなった。結果的に研究の開始時と終了時では、解析方法が乖離した。

研究本体については、研究計画書に記載のない方法で研究が実施されたことは事実であり、変更手続きを怠ったことは、業務手順書に記載されている研究責任者の責務とした「研究計画書を遵守して自主臨床研究を実施すること。」及び「研究責任者又は研究分担者は病院長の事前の文書による許可を得ることなく、研究計画書から逸脱又は変更を行ってはならない。」に反するものである。

(2) 競争的資金等の申請と使用について

研究計画書において、研究資金の調達方法として「文部科学省、厚生労働省などの科学研究助成金で支弁する。」と記載されているが、本研究を実施するにあたり、交付を受けた競争的資金はなかった。

(3) 試料取得と説明承諾について

研究への参加および試料取得とその説明承諾の方法・取得・管理について研究計画書と診療情報等を照査した結果、同意書の取得・保管・管理について不適切な行為及び事実確認ができない部分が認められた。

ア 保存試料について

本事案においては、13名分の検体試料を使用していたが、研究を開始以後に、当院に受診歴のある研究対象者は5名であった。このうち、診療録で新たな試料の採取が確認されたのは1名のみであった。したがって、研究開始以後において受診歴のない研究対象者8名を入れて、13名中12名は過去に採取保存された試料を使用したと判断され、研究責任者への聞き取りでも同様の事実を確認した。

イ 試料の使用に係る説明承諾とその取得について

① 研究開始後、当院に受診歴のある研究対象者5名について

新たに試料の採取がなされた1名については、適正に同意書が取得されていた。保存試料を使用した4名の内、2名については、本人から同意書を取得した事実が確認できた。残り2名は同意書の署名の真正が確認できず、新たに直接提供者に確認したところ、1名は当時の記憶が曖昧であり、入院治療・骨髄検査・本研究の説明承諾の記憶も定かではなかった。もう1名については、遠方在住で直接面談は困難であり、電話聞き取りとなったが、臨床研究について同意された記憶はあるものの、当該研究か否かの記憶は定かではなかった。従って、この2名の同意書については、代諾の可能性も含め署名の真正が確認できないものであったが、2名とも保存試料の臨床研究への使用については、差し支えないとの回答であった。

② 研究開始後、当院に受診歴のない研究対象者8名について

他の医療機関への転院、死亡退院等により、現に当院に受診されていない研究対象者から、本研究に係る同意書を取得することは極めて困難であるが、調査において、研究開始後の日付の同意書が保管されていることが確認された。

研究責任者に聞き取りを行ったが、保存試料分に係る同意書の取得は、自ら実施していなかった。現在及び過去の診療担当者に取得を依頼した可能性があり、関係する医療機関に照会したところ、年数が経過していたことから、担当者の退職や診療記録の廃棄で調査が実施できなかった。

本調査では、保存試料の使用と同意書の取得の過程においては以下の問題点が指摘された。

- a 希少疾患の臨床研究においては、保存試料を用いることは一般的である。
しかし、研究計画書には、検体の大半が保存試料の使用により実施されることが明示されていなかった。加えて、「提供者の同意が得られた場合のみ使用する。」としているが、説明承諾が困難な際の手順について記載していなかった。
- b 保存試料を用いた新規の臨床研究では、IRBでの承認を前提に口頭説明の内容記載なども含めて、説明承諾が必要である。しかし、転院死亡など、現に診療を継続されていない対象では、非連結匿名化、公衆衛生上の研究利用、関連のある研究への同意等の一定の条件下に同意書の取得が免除される。
第四内科では、当該疾患の教育及び研究目的のために保存試料を用いることについて、血液悪性腫瘍の患者さんから書面で同意を得ることとなっており、その説明書には、「あなたと同様の病気の人々の治療等に役立てる」との記載がされていた。
また、本研究については、ホームページ上に公開されていた。しかし、この同意書は診療情報の一部として保存されていたが、法的保存期間を超過していたため破棄されており、調査では確認できなかった。従って、本研究では同意書の扱いについて一定の配慮は認められるものの、免除条項を適切に満たしているとは判断されなかった。
- c 説明承諾は研究倫理の根幹規定であるが、本研究での同意書の取得に関する知識並びに方法の理解については、稚拙と言わざるを得ない。殊に、同意書の取得が困難な提供者からの説明承諾については、研究者自ら実施していないこともあって、代諾の可能性を含めて署名の真正を確認できなかった。
- d 本事案は、同意書は保存試料の提供者全員分が保管されているが、その内容は一部を除き署名の真正が確認できないものであり、保存試料の利用に関する旧倫理指針に反するものである。
- e 署名の真正が確認できない同意書の存在は、旧倫理指針上の研究責任者の責務に反する行為であり、また本学で規定した「自主臨床研究に係る業務手順書」（以下「業務手順書」という。）に記載されている記録の保存責任者である診療科長の責務にも反するものである。

以上、発端となった研究本体と論文には、「ねつ造、改ざん、盗用」といった研究活動における特定不正行為とこれによる資金獲得と使用は認められなかった。

また、被験者への健康被害も認められていない。しかし、以下のような倫理指針の遵守違反が認められた。

① 研究対象に明確な誤りがあり訂正が必要と認められ、研究計画書と論文には研究対象（市販の健常者検体使用）と検討方法（検査項目、骨髄間質細胞の分離法、DNA障害の検証法）に乖離を認めた。変更の理由は科学的には妥当であり、実験ノートなど保管資料によって検証が可能であったが、研究計画書の変更に関するIRBへの申請手続きを怠った。

② 血液および骨髄検体は、ほとんどが診療目的で過去に取得された保存試料を使用した。第四内科では骨髄増殖性疾患での教育および研究目的に保存試料を用いる場合、提供者と書面で同意された試料を使用していた。また、本研究の名称についてはホームページ上で公開していた。よって、取得当時の臨床研究に関わる倫理指針では、この承諾をもって保存検体の使用は可能であった。しかし、過去に取得された保存試料を用いることは、研究計画書に明確には記載されていなかった。また、保存試料の研究使用に関する同意書は診療録に保存していたため、法定保存期間を過ぎている現在、書面の確認はできなかった。

③ 転院等で同意書の取得困難な対象者への説明と取得は、いつ・どこで・誰が説明を行い同意取得をしたのか確認できないことから、署名の真正を確認できなかった。また、適正な説明承諾の実施、取得と保存管理を怠っていた。こうしたことから、研究者の説明承諾に関する理解及び認識不足は明確と判断された。

説明承諾の実施と取得は、臨床研究に関して遵守すべき倫理指針の根幹であり、その不遵守は「重大な倫理指針違反」と認定した。

Ⅲ 第四内科の臨床研究に対する調査結果（端緒研究を除く）

端緒研究での「重大な倫理指針違反」を踏まえ、平成29年1月12日に第四内科の臨床研究の中断と新規申請の中止を勧告した。平成29年2月2日、当該科の関連する臨床研究に対する追加の調査を指示した。なお、各調査チーム・検討会の開催日程及び構成員は同じく別紙1に示した。

調査期間と対象は、平成23年6月の端緒研究論文の審査期間を含む診療記録・研究資料の法定及び推奨保存期間を包含する、平成22年4月1日から平成29年1月12日に、臨床研究として審査された連続150件とした。さらに、発表された28編の研究論文についても調査対象とした。

研究実績のない45件のIRB申請内容は適正であった。研究実績のある105件に「ねつ造、改ざん、盗用」といった研究活動における特定不正行為、競争資金の不正受給と使用、及び「重大な倫理指針違反」は認められなかった。しかし、この内16件では、一部倫理指針の違反が認められた。

16件の内3件は、同意書を書面で確認出来なかった。研究責任者への聞き取りやカルテ上の記載等から、同意書は全例取得されていたが、雑多な資料と共に保管されている等、当人の過誤による不適切な管理体制であった。他に、研究者の移動などで散逸した可能性や、紙の診療録内に保存され法定保存期間を経て破棄された可能性も残ったが、本調査では特定できなかった。

残り13件については、研究期間ないし実施数などに所定の事務的な手続きを怠ったもの、研究対象・検査・獲得資金を研究計画書へ未記載であったもの、保存試料使用について記載漏れであったものが認められた。

その他89件は、臨床研究として適正に申請し実施されていた。

以上、端緒研究以外には、「重大な倫理指針違反」はなかったが、旧倫理指針、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号。以下「新倫理指針」という。）、及び本学の「業務手順書」の遵守違反が認められた。研究倫理に関する知識が、第四内科では全体的にきわめて不足していると言わざるを得ず、また文書管理がずさんである。

IV 結語

端緒研究及び第四内科の臨床研究には、研究活動における特定不正行為（ねつ造、改ざん、盗用）と、これによる競争資金の獲得と使用は認められなかった。しかし、説明承諾の実施と取得は、臨床研究に関して遵守すべき倫理指針の根幹であり、その不遵守は「重大な倫理指針違反」とした。なお、他の臨床研究には、一部に新・旧倫理指針と業務手順書の遵守違反と不適切な文書管理の実体があったが、「重大な倫理指針違反」は確認されなかった。

以上の調査結果を踏まえ、関係者の厳正な処分を行う。また、第四内科に対し臨床研究に関する徹底した再教育を実施し、調査により判明した問題点が適切に整理されるまで、現在行われている研究の保留を継続する。研究は、これらの内容が第四内科に所属する全員が十分理解し、対応したと書面等で確認できた時点で再開することとし、その後も、モニタリングを年複数回実施する等、臨床研究が適正に実施されているか継続的に点検する。

他に、再発予防の方策として臨床研究に関する倫理教育の充実・強化、研究に関する体制の見直し、及び報告義務の厳格化と倫理指針遵守の意識付けを図るため、大学として統一された管理方法を確立するとともに、臨床研究を強化、発展するため「支援センター」を設置し、臨床研究を総括し実施の支援を行う体制を整える。

なお、第四内科に対する教育及び点検等は、当該センターが中心となり実施する。

V 背景と再発防止策

1 背景

(1) 教育の問題

本事案が発生した要因は、研究責任者及び研究分担者の倫理指針に対する理解不

足にあったことは否定できない。また、日頃から第四内科の医師を指導監督すべき立場にある所属長の管理意識にも問題があると言わざるを得ない。

本学ではこれまでも、倫理指針に基づき「研究に関する倫理並びに実施に関する知識等の研修会」を毎年開催しており、臨床研究を実施する研究者に対し、受講を義務づけている。第四内科に所属する医師も当該研修を受講していたが、今回の事案により本研修の効果が十分でなかったことを認めざるを得ない。

(2) 体制の問題

① 相談対応

臨床研究は、研究責任者が中心となり実施している。

研究内容や資料等作成に当たっては、所属長と相談のうえ実施しているが、研究方法が妥当であるか、倫理指針上の問題はないか等、第三者の立場から客観的な意見や助言を研究者が得ようとすると、個人的に外部組織へ依頼するしかない。

本学に研究者の相談窓口がないことが、研究の途中で生じた疑問や問題を、研究責任者等の知識だけで判断し、結果的に倫理指針違反に該当する事態を招いた。

② 事務支援

臨床研究の事務は附属病院の病院課が担っており、当該課では、研究者が提出する申請書及び関係書類の形式的な事前審査を実施している。その作業は、臨床研究の知識がある程度必要であり、数年で異動する事務職員が理解するには期間が短く難しい。

今回、研究計画書に記載すべき内容の未記入が散見されたが、研究者の理解不足のみならず、事前審査における体制にも問題があったことは否めない。研究者が必要とする情報に対し、必要な支援ができる体制整備が必要である。

※ 病院課での対応は、平成30年3月31日までとし、4月1日以降は新設された研究支援課が担う。

③ 研究資料の取得・管理・保管

臨床研究における研究対象者への説明承諾は、極めて重要であり、同意書を得ずに実施した研究は、重大な倫理指針違反として、厚生労働大臣への報告及び公表が必要となる。また、同意書は個人情報であり、その取扱いは極めて慎重に行う必要がある。

今回、署名の真正が確認出来ない同意書が研究資料として保管されていたこと、また、調査の副次的事項として資料の散逸の可能性等が確認されたことは、研究資料や患者情報における取得・管理・保管に問題があることは明らかである。電子記録保存を含めた抜本的な改善が必要である。

④ モニタリング

モニタリングは、平成26年12月公布の「新倫理指針」（平成27年4月から施行（モニタリングは同年10月から施行））から侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴い介入を行う研究については必須事項となった。臨床研究において信頼性の

確保は重要であり、研究が適正に行われていることを確認するモニタリングは、その信頼性を担保する有効な手段である。調査で問題が発覚した研究においても、モニタリングの実施により解消できる案件が多数あった。モニタリングを用いて、臨床研究の実施状況を研究者自ら把握する必要がある。

(3) 倫理意識の問題

倫理指針は、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を目的に臨床研究を実施する研究者等が遵守すべき事項を定めている。従って、研究者等が倫理指針を遵守することは義務であり、そのうえで研究を進めなければならない。本事案の問題点は、倫理指針に記載されている基本的な原則を理解せずに臨床研究を実施していることである。その結果、必要事項の記入漏れや事務手続きの見落としが起こり、倫理指針違反と判断される状態を招いた。

研究者等は、倫理指針が存在する意味、それを遵守する意味を考え、実施する臨床研究が社会の信頼を得て有益なものになるよう適切に対応する必要がある。

2 再発防止策

平成27年4月から施行の「新倫理指針」を踏まえ、以下のとおり再発防止策について記述する。

(1) 臨床研究に関する倫理教育の充実・強化

① 臨床研究に関する倫理研修は、年1回以上、倫理指針の内容について説明を実施してきたが、研究者が十分に理解していなかったことは明らかである。

今回、臨床研究を支援する体制整備の一つとして「支援センター」（詳細は後述する。）が新設されることから、当該センターの協力を得ながら倫理研修の充実を図り、研究者の倫理指針への理解を深める。

② 研究者は、臨床研究を行う上で、倫理研修の受講は義務である。IRBに臨床研究審査申請書を提出する際、研修受講の有無を確認するため、期限が有効な「修了証書」の写しを申請書類に添付させ、無い場合は、申請を受け付けない。

なお、本件は、平成30年4月から実施する。

(2) 臨床研究に関する体制の見直し

① 臨床研究を強化、発展するため、「支援センター」を設置し、本学の臨床研究を総括するとともに、研究者が抱く問題に対応できる体制を整える。

これにより、組織として臨床研究の支援体制が整備され、研究の適正で円滑な推進、及び臨床研究に関する十分な知識を有する研究者の育成が図られる。

なお、「支援センター」は、新設に係る組織機構の改正が了承され、平成30年4月1日から設置する。

② 臨床研究に関する事務の効率化を図るため、「研究支援課」を新設する。

これにより、現状、研究内容毎に複数あった事務部門が一元化され、研究者が必要とする情報をワンストップで提供することができる。また、所属する職員は、

本学で実施される研究が集約されることで臨床研究に関する知見が広がり、事前審査等に対応できる職員の育成が図られる。

なお、「研究支援課」は、平成30年4月1日から設置する。

- ③ 研究に関する情報の管理は研究者の責務である。特に同意書のような個人情報が記載されているものは、より慎重に扱うべきである。

各所属での情報管理については、原本（書面）があるものは必ず原本を保管し、安易に第三者が関与できないよう診療科長の責任のもと、厳重に管理することを徹底させる。また、併せて、同意書等の電子化の仕組みの構築し、大学として統一された管理体制を確立する。

なお、本件は平成30年度中の実施を目指す。

- ④ 侵襲を伴う介入研究がモニタリングの対象となっているが、これを観察研究も含めた全ての研究に年1回以上のモニタリングの実施を義務づける。これにより、研究計画書と実施内容が乖離していないか、確認作業を行う。

なお、本件は平成30年5月から実施する。

- ⑤ 倫理指針は、臨床研究を実施するに当たり研究者等が遵守すべき事項が定められており、この原則を踏まえたうえで臨床研究を実施する必要がある。

倫理指針に精通した研究者を育成するため、各所属に「総括担当者」を配置し、作成された研究計画書等の事前確認や、研究者の指導、相談に対応する。

また、支援センターは、「総括担当者」の知識向上を図るため、教育や研修等を行い研究者の育成に努める。

なお、本件については、平成30年4月から「総括担当者」選出作業を開始する。

- ⑥ IRBでの承認後、研究責任者は、研究の状況を報告するため、「実施状況報告書（1年に1回以上）」、及び「情報公開状況報告書（決定通知から3ヶ月以内）」の提出、研究終了、又は中止の場合は、「研究完了報告書」を提出することになっており、これらに期日を設定する。なお、研究責任者が期日までに報告書を提出しない場合は、IRBにおいて厳格に対処する。

管理を徹底することで、IRBとして、実施する臨床研究が倫理指針に基づき適切に行われているか確認する。

なお、本件は、平成30年4月1日から実施する。

- ⑦ 倫理指針に規定されている研究結果の公表を確認するため、IRBで承認した臨床研究を国内外の学術誌等に発表した場合、IRBへ投稿先や発表概要を報告する。

なお、本件は、平成30年4月1日以降発表する臨床研究から対象とする。

(3) 倫理指針遵守の意識付け

倫理指針に基づき「研究に関する倫理並びに実施に関する知識等の研修会」を毎

年開催し受講を義務付けしていたが、研究者の理解は十分ではなかった。

倫理指針は、研究者として必要不可欠な知識であり遵守すべき内容であることを、支援センター主導の下、研修内容や教育方法を見直す。

また、各所属に配置された「総括担当者」を中心に、倫理指針を意識する環境を整え、重要性を認識させる。

おわりに

札幌医科大学における臨床研究に対し、ご理解、ご協力いただいている患者様並びにご家族の皆様に対し、あらためてお詫び申し上げます。

本学は、今回の事案を真摯に受け止め、再発防止に万全を期すよう尽力して参ります。

既に再発防止策については、速やかな実施を目指すため検討を開始し、一部は本年4月から実施しております。これら対策を行うことで、研究者等の認識を改め、倫理指針に則った研究を実施するよう学内に徹底させます。

臨床研究は、患者様をはじめとする国民の方々の理解や協力なくしては成り立ちません。その皆様の信頼を二度と裏切ることがないように全職員で努力する所存です。

※注

1) 臨床研究審査委員会 (IRB)

本院で実施される医薬品、新医療機器、新術式等に係る医学研究及び臨床応用に関し、倫理的及び科学的妥当性について調査、審議を行う機関

2) 骨髄間質細胞 (stromal cell)

骨髄にあって血液細胞の造血を支持する細胞群である。本来、分化により骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、骨格筋細胞となる。一方、全身に分布し血液細胞の癌化、糖尿病など、種々の疾患発症を制御していることが明らかとなっている。

3) HHIP (hedgehog-interacting proteins)

ヘッジホッグタンパク質とは、主に発生の際に働くタンパク質であり、胚の正常分化等を制御しており、動物の発生と分化に係る主要な仕組みを構成している。また、骨髄間質細胞および体性幹細胞の制御因子として知られ、腫瘍の進展に関係する。今後、このシグナル経路を標的とする抗腫瘍薬の開発が期待されている。

4) germ-line を含まない遺伝子・ゲノム情報

一般に悪性腫瘍に関連する遺伝子・ゲノム情報は腫瘍細胞に局限した異常であり、生殖に関連した遺伝子・ゲノム情報 (germ-line) とは区別される。

5) フローサイトメトリー

血液悪性疾患および免疫疾患などの細胞表面形質を調べる特殊な検査、診断方法の一つ。腫瘍細胞の由来形質を特定して診断と治療に用いられる。

6) 研究倫理コンプライアンス推進委員会

本学の「研究活動に関する不正プログラム」に基づき研究倫理教育責任者と法律の知識を有する外部有識者で構成・常置し、研究倫理教育の企画・実施をはじめ、特定不正行為などに関する本調査の是非等を判断する機関

7) 細胞増殖アッセイ

細胞数を経時的にモニターして、細胞増殖を定量的に評価する手法

8) フローサイトメーター

フローサイトメトリーと呼ばれる分析手法に用いられる分析装置

- 9) ウェスタンブロッティング
電気泳動によりタンパク質を分子量ごとに分離し、特定のタンパク質に特異的に結合する抗体を利用して、細胞における目的タンパク質の量を評価・比較する手法
- 10) 薬剤耐性試験
抗菌薬への微生物の耐性、抗腫瘍薬への耐性などの試験の総称
- 11) shRNA (short hairpin RNA:短ヘアピンRNA)
RNA干渉は目的遺伝子の機能を解析する手法の一つであるが、shRNAは目的遺伝子のRNAを破壊する目的で細胞内に導入されるヘアピン構造を有するRNAである。
- 12) DNAメチル化
DNAを構成する塩基であるシトシンにメチル基が結合すること。DNAメチル化は遺伝子の発現を負に調節することがわかっており、癌を含む様々な疾患との関連が指摘されている。
- 13) 酸化損傷DNA
遺伝情報を担うDNAが、生体内での代謝活動によって生じる活性酸素から受ける損傷のこと。DNA損傷は突然変異などの遺伝子異常を引き起こし、発癌に関与すると考えられている。
- 14) HPLC-ECD法
高速液体クロマトグラフィーと電気化学検出器を用いた分析法

調査チーム名簿、検討会等開催日

1 臨床研究審査委員会（IRB）

(1) 端緒研究

ア 調査担当者

(ア) 第1次調査チーム（予備調査）

札幌医科大学教授：3名

札幌医科大学講師：1名

※調査期間：平成28年8月31日～平成28年9月13日

(イ) 第2次調査チーム

札幌医科大学教授：4名

札幌医科大学講師：1名

札幌医科大学附属病院病院課長

※調査期間：平成28年9月20日～平成28年10月18日

(ウ) 第3次調査チーム（追加調査）

札幌医科大学教授：4名

札幌医科大学講師：1名

※調査期間：平成28年10月28日から平成28年12月2日

イ 検討会開催日

区分	開催日	備考
第1回	平成28年8月31日	
第2回	平成28年9月2日	
第3回	平成28年9月5日	書面開催
第4回	平成28年9月13日	
第5回	平成28年9月20日	
第6回	平成28年9月30日	
第7回	平成28年10月5日	書面開催
第8回	平成28年10月28日	
第9回	平成28年11月10日	
第10回	平成28年11月14日	書面開催
第11回	平成28年11月25日	
第12回	平成28年12月2日	

(2) 当該講座の関連する臨床研究

ア 調査担当者

(ア) 第4次調査チーム

札幌医科大学教授：3名

札幌医科大学准教授：1名

札幌医科大学講師：1名

※調査期間：平成29年4月5日～平成29年6月12日

(イ) 第5次調査チーム

札幌医科大学医学部長

札幌医科大学教授：3名

※調査期間

第1次：平成29年6月12日～平成29年6月21日

第2次：平成29年7月8日～平成29年9月6日

イ 検討会開催日

区分	開催日	備考
第1回	平成29年4月10日	
第2回	平成29年6月9日	
第3回	平成29年7月20日	
第4回	平成29年8月4日	
第5回	平成29年8月31日	
第6回	平成29年9月5日	書面開催
第7回	平成29年9月6日	書面開催

2 研究倫理コンプライアンス推進委員会

(1) 構成メンバー

委員長：医学部長

副委員長：保健医療学部長

医療人育成センター長

外部委員：弁護士

(2) 委員会開催日

端緒研究：平成28年11月16日

当該講座の関連する臨床研究：平成29年12月13日

3 臨床研究に関する有識者委員会

(1) 構成メンバー

外部委員：医師（免疫病理学）

：医師（腫瘍内科学）

：弁護士

学内参加者：理事長・学長（進行）

：医学部長

：副院長

(2) 委員会開催日

区 分	開 催 日	備 考
第 1 回	平成 2 8 年 1 2 月 6 日	
第 2 回	平成 2 8 年 1 2 月 2 0 日	
第 3 回	平成 2 9 年 2 月 2 7 日	書面開催
第 4 回	平成 2 9 年 3 月 1 日	書面開催
第 5 回	平成 2 9 年 3 月 3 日	書面開催
第 6 回	平成 3 0 年 2 月 6 日	