

「臨床研究倫理指針」不適合に関する
調査及び再発防止に関する報告書

令和3年4月30日
地方独立行政法人 神戸市民病院機構
神戸市立医療センター中央市民病院

目 次

1. はじめに	1
2. 概要	
(1) 事案経過	1
(2) 対象研究概要	1
(3) 疑義概要	2
3. 調査・審議結果	
(1) 臨床研究調査チームによる調査結果及びヒアリングの実施	2
(2) 臨床研究調査委員会による審議結果	3
4. 本事案発生の背景・原因	
(1) 背景・原因	5
5. 再発防止策	
(1) 再発防止策	6
6. 本事案を踏まえた対応	
(1) 被験者への対応	6
(2) 研究者への対応	7
(3) 公表方針	7
7. おわりに	7

1. はじめに

この度は、神戸市立医療センター中央市民病院（以下「中央市民病院」という。）脳神経外科において、平成 22 年 5 月から平成 26 年 3 月まで実施していた研究について、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日厚生労働省告示第 415 号。以下「旧倫理指針」という。）に対する重大な不適合により、臨床研究にご協力いただいた皆様及び関係者の方々に、ご迷惑やご心配をおかけしたことを、心よりお詫び申し上げます。

本事案が発生したことを中央市民病院として、厳粛に受け止め、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ご報告いたします。

2. 概要

(1) 事案経過

令和元年 12 月 4 日に、厚生労働省より地方独立行政法人 神戸市民病院機構（以下「市民病院機構」という。）法人本部に対し、中央市民病院が過去に実施した臨床研究（以下「対象研究」という。）の被験者からの問い合わせを受け、疑義が生じているため、対象研究関連資料の提出依頼があり、中央市民病院より提出を行った。

令和 2 年 1 月 24 日に、厚生労働省より中央市民病院に対して、具体的な疑義の指摘と調査及び結果の報告について依頼があった。

(2) 対象研究概要

① 脳血管内治療における血小板反応性計測の臨床的意義に関する研究（以下「単施設研究（PLANET）」という。）実施期間：平成 22 年 5 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

② 脳血管内治療における血小板反応性計測の臨床的意義に関する多施設共同研究（以下「多施設研究（PLANET-M）」という。）実施期間：平成 23 年 12 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

- ・対象は待機的脳血管内治療を予定している患者、これに加え②はクロピドグレル（抗血小板剤）を服用している（もしくは予定している）患者
- ・研究の区分は、①②ともに処置や治療などを行わない非侵襲的かつ介入のない観察研究
- ・血小板活性を調べるための血液検査（②は遺伝子多型計測を含まず）を行うとともに、使用薬剤、周術期合併症（脳梗塞、心疾患、重篤な出血等）等の情報を診療録より収集し、関連性を調査
- ・②は中央市民病院の他 8 施設において同様の研究を実施する多施設共同研究
- ・①②ともに研究責任医師（主任研究者）は、A 医師
- ・①②の症例数計 329 例（中央市民病院における実施症例）

(3) 疑義概要

① 同意前採血の疑い

研究用の採血を研究同意を得ず又は研究同意前に行っていなかったか。

② 適格基準逸脱の疑い

研究に組み入れる被験者の適格基準が正確に守られていたか。特に、問い合わせを受けた被験者からは、選択基準である脳動脈瘤に対してコイル塞栓術ではなくステント留置術を施術されており、対象ではなかったのではないかとの主張があった。

③ 適正な倫理審査

研究開始・変更（同意説明文書の統合等）にあたっては、適切に倫理審査を受けた上で行われていたのか。

3. 調査・審議結果

(1) 臨床研究調査チームによる調査及びヒアリングの実施

① 対象研究の研究責任医師（主任研究者）・分担者以外の医師、薬剤師、臨床検査技師、CRC、事務局職員などからなる臨床研究調査チーム（以下「本調査チーム」という。）を立ち上げ、全症例調査を実施した（実施期間：令和2年1月28日～同年3月16日）。

② 対象研究の被験者をリストアップし、電子カルテ等の情報から診療（手術）同意日・研究同意日・採血日・治療（手術日）等及びカルテに記載された記事内容を確認し、同意前採血症例の有無について全症例（329例）の確認を行った。

③ 診断名・術式やその他対象研究の研究計画書に示されている選択基準及び除外基準に記載された各項目に関して適格基準の逸脱症例がなかったか全症例（329例）の確認を行った。

④ 研究倫理審査の状況については、申請書及び研究計画書・同意説明文書・委員会議事録等の内容の確認を行った。

⑤ 本調査チームによる調査結果

<同意前採血の疑い>

採血後の同意日記載 8例

<適格基準逸脱>

選択基準（頸動脈ステント留置術、未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術を施行予定の患者）に合致しない症例 20例

【その他】計34例

・選択基準（クロピドグレルを服用中あるいは治療前に服用予定の患者）に合致しない症例 25例

・除外基準（1年以内の血小板数が10万/ μ l以下もしくは45万/ μ l以上）に抵触する症例 3例

・除外基準（ワーファリンの服用者）に抵触する症例 6例

<適正な倫理審査>

- ・単施設研究 (PLANET) 臨床研究倫理委員会審査3回 (うち変更審査2回)
- ・多施設共同研究 (PLANET-M) 臨床研究倫理委員会審査2回 (うち変更審査1回)

⑥ 当事者ヒアリング

令和2年3月19日に研究責任医師 (主任研究者)、同月24日に副研究責任医師 (副主任研究者) に対し、病院長によるヒアリングを実施した。

(2) 臨床研究調査委員会による審議結果

対象研究の疑義項目について、本調査チームによる調査結果の報告を受け、公正中立的な立場から旧倫理指針に則して調査審議し、その結果を中央市民病院長へ答申することを目的として臨床研究調査委員会 (以下「本調査委員会」という。) を設置した。本調査委員会委員構成に関しては、過半数を外部委員として、外部委員は中央市民病院と利害関係を有さない医師 (脳神経外科)、一般の立場の者、法律の専門家、生命倫理の専門家等とした。また、医師については対象研究の研究責任医師 (主任研究者) と共同研究を行っている医師を除き複数名とした。

本調査委員会は令和2年6月から同年12月までの間に3回開催され、調査審議結果をまとめた報告書が令和3年2月12日に病院長へ提出された。

以下は、その審議結果である。

<疑義事項1 (同意前採血の疑い) >

- ① 旧倫理指針では「人体から採取された試料等を用いる場合、研究者等は、文書により説明し、文書により同意を受ける方法により、被験者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。ただし、試料等の採取が侵襲性を有しない場合には、文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成することができる。」と規定されており、対象研究はこれに該当し、文書説明・文書同意又は口頭説明・口頭同意及び同意に関する記録がカルテ等に記載されていることが必要となる。なお、対象研究の研究計画書では、文書説明・文書同意が定められている。
- ② 本調査チームによる調査結果から同意前採血の疑い症例が8例報告されているが、このうちの2例についてはカルテに研究用採血日前の口頭説明・口頭同意の記録があるものの、研究計画書に違反している。
- ③ 他の6例については、事後同意の可能性は否定できず、倫理的に問題があった。なお、研究同意がなかったものは認められなかった。
- ④ 同意前採血疑いのある8例と次にあげる適格基準逸脱症例のうち「頸動脈ステント留置術、未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術」以外の施術をした20例に関しては、重複した症例はなかった。このことから厚生労働省へ問い合わせをした被験者については、同意前採血はなかったと判断される。

<疑義事項 2 (適格基準の逸脱)>

- ① 対象研究の研究計画書における選択基準では「頸動脈ステント留置術、未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術」に術式を限定しており、この術式以外の施術をした20例に関しては逸脱していると認められる。当該術式以外の症例を対象研究へ登録したことは通常の逸脱の範囲を超えると判断される。
- ② その他の逸脱症例34例〔3.(1)⑤本調査チームによる調査結果に記載〕は、間接的には統計的な差が生じ、研究結果の統計学的な有意性が落ちるといふ抽象的な不利益があったと考えられる。なお、本研究は介入や侵襲性のない観察研究であり、逸脱そのものにより研究対象者の安全性が損なわれることはなかったと判断される。
- ③ また、適格基準逸脱症例は臨床研究における解析手法として、除外して結果をまとめなければならないが、平成26年5月の国際学会において発表した結果ではこれらの症例を含んで解析を行っていた。ただし、論文投稿までは行っていない。

<疑義事項 3 (適正な倫理審査)>

- ① 単施設研究 (PLANET) は平成22年4月の臨床研究倫理委員会にて承認され、その後2度の変更審査を受けている。多施設共同研究 (PLANET-M) は平成23年11月の同倫理委員会にて承認され1度の変更審査が行われている。同意説明文書の統合にあたって同倫理委員会の審査を受けており、適切に倫理審査を受け実施されていることを確認した。
- ② 対象研究は年に1度の継続審査申請がなされ、臨床研究倫理委員会へ実施状況の報告が行われているが、研究の終了に際して書面での終了報告が提出されておらず、手続き面での不備があった。
- ③ 当時の臨床研究倫理委員会は、委員数15名(時期によっては16名)のうち外部委員は2名(医学・医療の専門家、法律の専門家)で構成され旧倫理指針に規定する委員構成は満たしていたが、継続申請に対しては、実施状況の詳細な確認等、十分な審査ができていないと言えない状況であった。

<旧倫理指針に対する不適合の程度>

「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「現倫理指針」という。)のガイダンス(平成27年2月文部科学省・厚生労働省)では、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る例示として、①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、②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、③研究内容の信頼性を損なう研究結果のねつ造や改ざんが発覚した場合の3項目があげられている。当該3項目は、旧倫理指針においても不適合な項目であると考えられ、対象研究は上記②に該当すること及び研究計画書に対して通常の逸脱の範囲を超える症例があることから、本委員会としては、旧倫理指針に対する「重大な不適合」があったものと判断された。

4. 本事案発生の背景・原因

(1) 背景・原因

① 研究管理・支援体制

研究分担医師の中に、適格基準の確認や被験者への説明及び同意取得等の手続きについて十分理解していなかった者がおり、研究責任医師（主任研究者）の管理も不十分であった。また、研究実施中における同意取得の状況及び適格基準等の確認など実施状況を把握し、必要な指導・助言を行う体制も整備されておらず、これらの状況から結果的に倫理指針違反に該当する事態を招いた。

② 教育・指導

本事案が発生した要因は、研究責任医師（主任研究者）及び研究分担医師の旧倫理指針に対する理解不足があったことは否定できない。また、日頃から指導監督すべき立場にある診療科長の管理監督意識にも問題があった。

中央市民病院においては、研究者への教育として「臨床研究の倫理に関する講習その他必要な教育」を実施し、臨床研究を実施する研究者に対し、受講を義務づけていたが、管理（履行確認）が十分に出来ておらず、対象研究に関わる医師全員が当該研修を受講していたのかは不確実であった。また、研究の一般的な知識の周知等に留まった年度もあり、当時の研修の効果が十分でなかった。

③ 倫理意識

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。本事案の問題点として、倫理指針に記載されている基本的な原則を十分理解せずに臨床研究を実施していたことが考えられる。

<対象研究実施時期以降の中央市民病院における取り組み>

① 研究管理・支援体制の整備

平成 24 年 4 月に「治験・臨床試験管理センター」を設置し、治験・臨床研究管理・支援業務の一体的な運用及び専従薬剤師の配置による体制整備を行った。また、平成 29 年 11 月の先端医療センター病院との統合時に「臨床研究推進センター」を設置し、管理体制を充実し、定期的に研究者への啓発や注意喚起及び随時相談等を実施している。

② 倫理教育

中央市民病院においては、現倫理指針に基づき「研究に関する倫理等の教育・研修」を毎年度複数回開催しており、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。平成 31 年 1 月より e-ラーニング研究倫理教育プログラムの導入による受講環境の整備とともに、管理（履行確認）を行い、未受講の研究者に対しては、受講を促している。

③ 研究審査体制の充実

倫理委員会については、外部委員を 2 名（医学・医療の専門家、法律の専門家）か

ら平成 30 年度には 7 名（医学・医療の専門家 3 名、倫理学・法律学の専門家 2 名、一般の立場の者 2 名）に増やして、体制の充実を図り、各専門的な視点から綿密な審査を実施している。

5. 再発防止策

(1) 再発防止策

本調査委員会からの報告書及び審議内容等を踏まえ、中央市民病院において、旧倫理指針に対する「重大な不適合」があったと判断し、この再発防止のため、以下の事項に取り組んでいく。

① 臨床研究に関する倫理教育の充実・強化

臨床研究に関する研修は、当時においても毎年度複数回開催し、倫理指針の内容についての説明も行っていたが、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。

今後は、本事案等過去の倫理指針不適合事例を取り入れた研修の実施とともに、先に導入していた e-ラーニング研究倫理教育プログラムに別のプログラム（ICR 臨床研究入門）を加えて複数の教育プログラムにより受講しやすい環境を整備し、受講の徹底を図り、未受講者には研究に携わらせないこととした。

なお、令和 2 年度の研究倫理研修では対象者全員（368 名）が受講した。

② 臨床研究に関する体制のさらなる強化

本事案においても、モニタリングの実施又は研究を管理する事務局等が実施状況を確認することにより防止又は速やかに改善できた点が多数あったと考えられる。

研究責任医師（主任研究者）は適切な時期に適切な方法でモニタリングを実施させ、研究の実施状況を随時把握し必要に応じて是正または再発防止策を講じるとともに、事務局等は実施されている研究の同意取得状況等やモニタリング実施状況及び結果の確認・支援を通じて、研究実施の管理を組織的かつ体系的に行うことが重要である。

以上を踏まえ、臨床研究推進センター内にモニタリング（品質管理）を専任で行う部門を設置するとともに監査体制の整備及び審査体制を充実するため臨床研究監査・審査室を令和 3 年 4 月より新設した。また、研究者の負担を軽減するため、臨床研究に対する支援を行う人員を同日より 2 名増員し更なる体制の充実を図っている。

6. 本事案を踏まえた対応

(1) 被験者への対応

中央市民病院ホームページへ報告書等を掲載するとともに、被験者のうち同意前採血の疑いのある 8 名及び適格基準逸脱のうち選択基準（頸動脈ステント留置術、未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術を施行予定の患者）に合致しない症例 20 名に対しては、本事案概要を記した謝罪文書を個人あて送付する。

(2) 研究者への対応

同意前採血の疑いのある8症例及び選択基準（頸動脈ステント留置術、未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術を施行予定の患者）に合致しない20例を担当した医師10名並びに対象研究の副研究責任医師（副主任研究者）は退職している。研究責任医師（主任研究者）については、令和3年3月31日付でA職の任を解き、さらに指導監督不適正として、本報告書の厚生労働大臣への報告にあわせ市民病院機構において懲戒処分を行った。

(3) 公表方針

本事案の報告及び関係者への謝罪のため、病院ホームページにおいて報告書等を掲載するほか、神戸市を通じて報道機関に公表する。

7. おわりに

中央市民病院として、本事案を厳粛に受け止め深く反省するとともに、院内職員へ本事案の周知を図り、再発防止策として示した研究に携わるすべての医療従事者に対して、教育研修を開催し、研究者等の意識を改め、倫理指針に則った研究を実施するよう徹底いたします。

また、臨床研究監査・審査室及び品質管理を専任で行う部門を新たに設置するなど臨床研究に対する支援・管理体制のさらなる拡充を図り、研究者の負担軽減につなげるとともに再発防止に万全を期すよう尽力してまいります。

参考

<臨床研究調査委員会>

委員長 平井みどり（国立大学法人 神戸大学名誉教授）
委員 伊達 勲（国立大学法人 岡山大学脳神経外科教授）
委員 都築いく子（健康こうべ21 市民推進員）
委員 羽田 由可（弁護士）
委員 丸山 英二（国立大学法人 神戸大学名誉教授）
委員 村山 雄一（東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座主任教授）
委員 内藤 泰（中央市民病院 副院長兼耳鼻咽喉科部長）
委員 橋田 亨（中央市民病院 院長補佐兼薬剤部長）
委員 一安 顕昭（中央市民病院 事務局長）
以上9名（外部委員6名、内部委員3名）
事務局
中央市民病院事務局総務課（臨床研究審査担当）

【開催状況】

第1回（令和2年6月18日）委員8名出席
※当初同年4月30日に開催を予定していたがコロナ禍状況等により延期
第2回（同年9月3日）委員9名出席
第3回（同年12月3日）委員9名出席

<臨床研究調査チーム>

チームリーダー 内藤 泰（副院長兼耳鼻咽喉科部長・医師）
副チームリーダー 尾原 信行（脳神経内科医長・医師）
調査員 室井 延之（薬剤部部長代行・薬剤師）
調査員 江藤 正明（臨床検査技術部技師長・臨床検査技師）
調査員 岩崎 誠（事務局担当課長・事務職員）
調査員 松永 京子（医事課課長補佐・事務職員）
調査員 小前 哲治（情報企画課長・技術職員）
調査員 小田 稔彦（薬剤部主査・薬剤師）
調査員 江見 美和子（臨床研究推進センター主査・CRC）
調査員 島田 由美（総務課主任・事務職員）

以上10名

【調査実施期間】

令和2年1月28日～同年3月16日