

外部で起きた重大な不適合事案について： 近年の事例から

九州大学病院 ARO次世代医療センター
倫理ユニット

河原 直人

E-mail: kawahara.naoto.985@m.kyushu-u.ac.jp
TEL : 092-642-4775 (直通)



九州大学

1

はじめに：倫理指針における重大な不適合の例

下記に例示するような場合、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、大臣に報告し公表する必要があるとされる。

- 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
- 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
- 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
- 研究に関連する情報の漏えい等の報告を受けた場合

参考：重大な不適合の考え方の例（JCOG）

1) 適格性に関する重大な不適合

違反登録

- 適格規準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録した
- 必要なインフォームド・コンセントを行わずに患者登録をし、プロトコル治療を実施した
- 適格性を判断するための原資料が確認できない（同意書の紛失も含む）

2) プロトコル違反

登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- 重大な適格規準・除外規準違反
- 患者の安全性を脅かす中止規準違反
- 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- 故意または系統的なプロトコル規定の不遵守など

3) その他の重大な不適合

- 認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した
- 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した
- 研究不正（データの捏造、データの改竄等）と判断されるもの
- 個人情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

出典：JCOG プロトコルマニュアルver. 3.6（2021.10）, http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_14.pdf

近年の事例から



特定臨床研究「人工股関節全置換術における表面酸化処理ジルコニウム合金（OXINIUM）の耐摩耗性に関する多施設共同研究」
研究診療科：整形外科
研究期間：2019年3月14日～2022年11月30日

同意文書の保管ならびに同意取得の不備

2021年11月24日に実施したモニタリングにおいて、8例について同意文書の保管が確認できなかった。
このうち2つの症例番号については症例毎のファイルが作成されていなかったため、症例番号と被験者の紐づけもできていない。

【対応】

被験者からの適切なインフォームド・コンセント取得の事実が文書によって確認できないことは、被験者の人権に影響を及ぼす重大な不適合と判断される。
当該試験においては、症例毎のファイルを作成し、整形外科外来の施錠可能な棚に保管している。
また、同意書も原則スキャンをすることとしていたが、今回同意書が確認できなかった8症例についてはファイルへの原本保管とスキャンが行われていなかった。
当時担当した医師が異動しており、当該症例のみ保管ができていなかった詳細な経緯は不明であるが、早期に把握できなかったことについては、研究期間内のモニタリングを含む、確認不足が原因と考えられる。

再発防止策として

今後他の試験においても同様の不適合を予防するため、研究責任医師は今回の重大な不適合を診療科内で共有し、研究の実施・管理が行える体制の改善を検討。

同意取得時のカルテ記載、同意書原本の保管、スキャンを担当医のみでなく、同研究グループ内の複数人で確認を行うこととする。

確認時期は研究内容によって異なるが「登録から〇日以内」「登録〇例ごと」等目安を決めて研究グループ内で共通認識のもと行っていく。
また、モニタリング・監査以外でも、定期的に自己点検を行い、必要書類の保管状況やカルテの記載を確認していく等

出典：横浜市立大学次世代臨床研究センター「3. 不適合事案」
<https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ynext/research/disclosure/>

お知らせ 2022/09/09

長崎大学病院で行われた臨床研究の不適合について

本院にて過去に実施した臨床研究において、研究責任者より不適合が報告され、長崎大学病院臨床研究倫理委員会にて審議した結果、軽微とはいえ問題がありましたので、以下のとおり公開いたします。

不適合の概要

- 研究責任者、研究分担者以外による研究内容の同意説明、同意取得
- 同意説明、同意取得に関する記録の不備、同意書の紛失
- モニタリングの未実施

本学は今回の事態を深く反省し、研究倫理の再教育等、再発防止に向けた取り組みを強化徹底するとともに、研究対象者を含む関係の方々には多大なるご迷惑をおかけしたことを、改めて心よりお詫言申し上げます。

出典：長崎大学病院「長崎大学病院で行われた臨床研究の不適合について」
<https://www.mh.nagasaki-u.ac.jp/kouhou/topics/2022/9/3/index.html>



「臨床研究法」に対する重大な不適合に関する調査報告及び再発防止策について

横浜市立大学附属病院の臨床腫瘍科において行われている臨床研究について、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「臨床研究法」への重大な不適合が判明しました。

<重大な不適合事案の概要>

- > (1) 適格基準の不遵守
 - ・研究計画書で規定される研究対象者の選択・除外基準が守られていなかった。
- > (2) 症例数の超過

切除不能神経内分泌腫瘍に対するカペシタビン、テモソロミド併用化学療法（CAPTEM）の安全性、有用性に関する検討〔臨床第二相試験〕
 研究診療科：臨床腫瘍科
 目標症例数：30例
 研究期間：2015年2月1日～2023年1月31日（登録期間 ～2020年1月31日）

(1) 適格基準の不遵守

選択基準違反3症例と除外基準違反5症例
 > 研究計画書で規定される研究対象者の選択・除外基準が守られていなかった。

(2) 症例数の超過

研究計画書では目標症例数30例と予定していたが、35例の患者が登録されていた。
 > 研究計画書で定めていた症例数を超過していた。

(3) 研究体制・登録手続きの不備

研究計画書に定められている登録票、症例登録確認通知書・登録確認票が確認できなかった。
 > 研究計画書に従った研究体制の構築及び手続きが実施されていなかった。

(4) 診療録等への未記載

研究責任医師等は研究データの基となる必要な情報を診療録等に記録していなかった。また、通常の診療と同様な記録内容であり研究に対する認識が希薄であった。その他、説明同意文書の版違いの疑い等。

(5) モニタリングの不備

研究実施時のモニタリングの重要性について、研究責任医師等は十分理解できておらず、モニタリングが研究計画書に記載のとおり実施されていなかった。モニタリングによる逸脱等の早期発見ができていれば不適合の発生を予防・改善できる可能性があった。

調査報告書：

研究責任医師等が臨床研究はエビデンスのある医療を提供する日常診療とは異なり、患者に害を与える可能性がある行為であるという認識が欠如していた点に言及。

研究責任医師等は、通常の診療で行なっている説明同意と同様の意識のもと、通常診療と同様のプロセスで研究への参加説明をしていたことから臨床研究と通常診療の違いが十分に理解されていなかったこと、研究者が臨床研究を実施するに当たって、臨床研究法や倫理指針に基づいて作成された研究計画書を遵守するという認識不足も明らかになった。その他、研究支援組織体制の問題なども指摘。

出典：横浜市立大学次世代臨床研究センター「3. 不適合事案」
<https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~ynext/research/disclosure/>

2023年9月13日

北海道大学病院



この度、北海道大学病院で実施している下記の特定臨床研究において、重大な不適合事案が発生いたしましたので、ご報告いたします。

今回の違反の内容は、研究の進捗に影響を及ぼすものに該当するもので、臨床研究法における臨床研究の利益相反管理が適切に行われていなかったものがあります。このことによる研究対象者の方々への健康被害はございませんでしたが、今回の事態を厳粛に受け止め、病院長から関係者に厳重注意を行いました。

今後このようなことがないよう十分注意して参ります。

研究課題名	関節リウマチ患者における寛解達成後のメトトレキサートおよび/またはバリシチニブの減量の有効性と安全性の検討（RA-BE-LEAVE study）
研究責任医師	リウマチ・腎臓内科 加藤 将

出典：北海道大学病院「特定臨床研究に係る重大な不適合事案について」
<https://www.huhp.hokudai.ac.jp/research/tokutei-info202303/>

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

トピックス

観察研究に係る研究倫理指針不適合事案について（資料掲載）

このたび、当センターによる調査の結果、一部の観察研究について、発生要因の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が定めている。研究開始時に、当該研究の情報をホームページなどに掲載して患者の皆様が研究参加を拒否できる機会を保障する手続きを行わずに研究を実施していたことが明らかとなりました。このような事案が生じたことについて、深くお詫言申し上げます。

センターとして今回の事案を深く反省し、是弊に即ち止め、二度とこのような事案を起こさぬよう、研究倫理の徹底と、研究禁止条の徹底と実施、公正な研究活動の確保に努めています。

関係する資料、報告書について、以下のとおり公開いたします。

〔1〕2019年（令和元年）5月30日（木）に開かれ、観察研究に係る研究倫理指針不適合事案の概要及び今後の対応について」の記録として取りまとめた資料

資料① 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

資料② 倫理指針不適合に係る倫理審査委員会調査報告書

一部の観察研究について、研究開始時に、当該研究の情報をホームページなどに掲載して患者が研究参加を拒否できる機会を保障する手続きを行わずに研究を実施していた。

① オプトアウト手続未履行の研究課題

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、143課題が、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産ホームページへの掲載が行われていなかった**ことなどが判明。

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。**



調査報告書：

発生要因の一つとして「**研究倫理審査委員会への年1回の進捗状況の報告時に、オプトアウト文書が掲載開始・継続されていないことを確認するプロセスが存在しなかった**」点に言及。

※オプトアウト：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方々の過去の診療情報などの情報のみを用いて行う場合であったり、一人ずつから直接同意を得ることが困難な場合、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で研究実施又は継続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。

出典：国立研究開発法人国立循環器病研究センター、観察研究に係る研究倫理指針不適合事案について（資料掲載）
https://www.ncvc.go.jp/topics/190531_press/

大阪大学医学部附属病院
Osaka University Hospital

お知らせ

● 研究活動上の特定不正行為ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」不適合に関する大臣報告について 2021年12月23日

既に令和2年8月18日付で公表しました。当院にて発生した論文不正と臨床研究について、厚生労働大臣、文部科学大臣への報告を行いましたので、お知らせします。

大阪大学医学部附属病院元医師が発表した学術論文において研究活動上の特定不正行為が疑われるとどうなるかあり、論文執筆者に所属していた大阪大学および国立循環器病研究センターで調査を行った結果、5編の論文に不正（データのねつ造、改ざん）が見つかった。そのうちの2編は、本院で実施された以下の研究になります。令和2年8月11日に調査委員会から特定不正行為の認定がなされ同年8月18日に公表した上で、速やかに研究機関の長への報告を行い、同年9月9日の観察研究倫理審査委員会に事業の報告を行いました。同委員会において、本事業は、医学系指針に規定された「重大な不適合」に該当すると認定されましたので、令和3年12月20日に厚生労働大臣、文部科学大臣への報告を行いました。

不正認定された研究はカルテより既存情報を抽出して行う観察研究であり、健康被害などが生じることはありませんが、研究に参加いただいた患者さんのご厚意に報く事業に望まれましたことに対し、深くお詫言申し上げます。引き続き、本院では大阪大学大学院医学系研究科と連携して、論文不正の再発防止対策に努め、皆様安心して医療を受けていただけるよう努力してまいります。

令和3年12月23日
大阪大学医学部附属病院
院長 土岐祐一郎

大阪大学医学部附属病院元医師が発表した学術論文において**研究活動上の特定不正行為が疑われるとする告発**があり、論文執筆時に所属していた大阪大学および国立循環器病研究センターで調査を行った結果、**5編の論文に不正（データのねつ造、改ざん）が見つかった。そのうちの2編は、同院で実施された研究であった。**

不正認定された研究はカルテより既存情報を抽出して行う観察研究であったが、同院を研究代表施設とする臨床研究「非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期 hANP（ハンブ）投与の多施設共同ランダム化第Ⅱ相比較試験（JANP study）」の計画書に参考論文として用いられていた。

この不正により、**肺がん手術の際に試験薬を投与する上での安全性判断の基礎となるデータに疑問が生じることになった。**

➤ **JANP study の中止、先進医療の取り下げが決定されることになった。**



再発防止策として、

- 研究活動により得られたデータの共有、保存に関する組織としての体制整備
- 研究倫理に関する教育、指導の徹底
- 共同研究実施機関における適正な臨床研究実施支援体制の強化、等が示された。

出典：大阪大学医学部附属病院、研究活動上の特定不正行為ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」不適合に関する大臣報告について（2021年12月23日）、<https://www.hosp.med.osaka-u.ac.jp/topics/detail.php?id=496>