

Regular Article

倫理指針下の研究における不適合報告に関するミニレビューと事例調査

森拓也 * (京都大学医学部附属病院倫理支援部)

渡邊卓也 (京都大学医学部附属病院倫理支援部)

小杉眞司 (京都大学医学部附属病院倫理支援部/
医学研究科医療倫理学・遺伝医療学)

Abstract

我が国における行政が規定する倫理指針には、指針からの逸脱を「不適合」として倫理審査委員会に諮ることを求める規定が存在する。これらは被験者保護における重要な課題であり、その重篤性の判断を倫理委員会に委ねられるが具体的な例示等はない。よってわれわれは不適合に関する報告の情報を得ることを目的に、系統的レビューと、任意に抽出した倫理委員会における不適合報告審査の事例を調査した。結果は、系統的レビューにおいて、不適合に関する報告を主旨にした論文は存在しなかった。倫理委員会の事例調査では、大学間で不適合報告の審査についての公表は大きく異なる事、多くて全新規申請計画書の2.2%に不適合が起こることが明らかとなった。本調査結果より、不適合に関する報告の情報は日本国内において非常に数少ない事が明らかとなり、今後、不適合報告に関する情報について、広く共有する必要性が示唆された。

キーワード：倫理指針、倫理委員会、倫理審査、研究倫理、不適合報告

The ethics guidelines stipulated by the government in Japan include provisions that require the ethics review committee to consult with the ethics review committee as "Non-conformity report" for deviations from the guidelines. These are important issues in subject protection, and the judgment of their seriousness is left to the ethics committee, but there is no clear answer such as concrete examples. Therefore, we investigated the systematic review of non-conformity reports and the review status of non-conformity reports by arbitrarily extracted Ethics Committee. As for the results of this study, in the systematic review, there was no paper whose main purpose was to report nonconformity. A multi-case study by the Ethics Committee revealed that the publication of nonconformity report reviews differed significantly between universities, and that at most 2.2% of all new study protocol. From the results of this survey, it became clear that there is very little information on non-conformity reports in Japan, it is suggest that need to activate information on non-conformity reports.

Keywords: Ethical guidelines、 Ethics committee、 Ethical review、 Research ethics、 Non-conformity report

* Corresponding Author (E-mail: mori.takuya.7y@kyoto-u.ac.jp)

1. はじめに

わが国では、多種多様な人を対象とする医学系研究が「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」等の倫理指針に準拠して実施されている¹⁻³⁾。前述の倫理指針に準拠する研究においては、研究実施前に倫理審査を受審し、倫理委員会の承認後、研究者が所属する機関の長の許可を得て研究を開始する。倫理審査で承認を得た後も重要となるのが、研究の適正な実施である³⁾。その研究の適正な実施に係り、近年、研究公正に関しては、幅広く論文が散見され、各国独自の研究不正に対する基準や対策^{4,5)}、各国間の定義の差を検証した報告⁶⁾、日本においても不正事例やメディアでの取り上げ方を発信している⁷⁻¹⁰⁾。このように研究公正は研究全般を捉えた時の諸問題であり、国単位や研究種別に特化した問題視がなされている⁸⁾。

その一方で、研究の適正な実施に係る別の観点として、倫理指針不適合という問題がある。倫理指針において審査された研究計画については、規定された計画から逸脱して研究が実施された場合、倫理指針不適合として、研究者は倫理委員会に対して不適合報告を行うことが義務付けられている^{2, 3)}。これら不適合報告は、被験者保護の観点より作成された倫理指針からの逸脱であるため、被験者保護に直結した研究遂行上の問題として考えることができ、当該事象を問題提起することは非常に重要な課題である¹¹⁾。

現在の倫理指針上の不適合報告の取り扱いに関しては、研究の実施内容にかかわらず、重大な不適合が起こったと判断された場合は、厚生労働大臣へ報告し、公表する義務がある³⁾。それら重大な不適合として厚生労働省が例示しているものは、「倫理審査委員会の審査、または研究機関の長の

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き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捏造や改ざんが発覚した場合」の三つの事例である³⁾。これらの不適合報告の事例は、過去に十分な報告もあり、議論されていることから容易に不適合であると判断がつく¹⁰⁾。

しかし、この例示以外においては、更に次のような文章が倫理指針ガイダンスの中に記載されている。「この指針の対象となる研究は、その内容が極めて多岐に渡ることから『不適合の程度が重大』であるか否かの判断については、研究ごとに倫理審査委員会の意見を聴いて、当該研究の倫理的妥当性及び科学的合理性が損なわれるほどに著しくこの指針から逸脱しているかという観点で判断する必要がある。」(厚労省、2021、pp. 123-124)³⁾これらの記載は、上記の例示以外の不適合が発生した場合、その重篤性の判断を倫理委員会に委ねることを意味するが、その判断の基準について具体的な例示等はない。これら不適合報告は2014年制定の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針以前の指針では存在していなかった倫理指針において被験者保護の重要な役割を担う新たな規定である。そのため制定からの歴史も浅く、情報が不十分である。

そこでわれわれは、日本の不適合報告に対する現状の情報収集を目的に、日本国内で公表された不適合報告を示した学術的論文について、系統的レビューを実施した。また、実際の全国の倫理審査委員会から任意に選出した倫理委員会を対象に、公開議事録を調査し、不適合報告に対する発生件数や情報公表等に関する事例を調査することとした。

2. 方法と対象

本研究は、不適合報告に関連する日本国内の発表に限定した系統的レビューと、厚生労働省により管理される倫理審査報告システムを利用した各大学倫理委員会の議事録により調査を実施した。

1) 系統的レビューの方法

本研究の系統的レビューは、日本独自の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイドライン」の内容に纏わる検索である為、日本国内のデータベースに限定し、更に検索結果の内容の紹介のみとする。これらを本研究ではミニレビューと呼ぶ。検索段階は、網羅的・系統的な文献検索を図る為、和文における系統的レビューに推奨されている医学中央雑誌{<https://www.jamas.or.jp/>}¹²⁾、

国立国会図書館：National Diet Library (NDL) {<https://www.ndl.go.jp/>}¹³⁾、国立情報学研究所(NII) 学術情報ナビゲータ：Citation Information by NII (CiNii) {<https://ci.nii.ac.jp/>}¹⁴⁾、Medical online {<https://www.medicalonline.jp/>}¹⁵⁾の4つの検索エンジンを使用した²⁰⁾。

本研究では倫理指針における「不適合報告」に纏わる学術的な取り扱いをしている情報のみを検索する目的であるため、検索ワードは、「研究」「倫理」「倫理指針」「不適合」「不適合報告」とした。それぞれの検索ワードに対し‘OR’や‘AND’のMESH機能を利用した7条件を検索した(表1)。検索された結果に対し、日本の倫理指針上の不適合報告に関する論文か否かについては、研究者が直接原文を読むことで判定した。それらの判断を含めた結果をミニレビューの結果とした。

表1 不適合報告に関する文献検索結果

Key word	検索エンジン			
	医中誌	NDL	CiNii	Medical online
不適合	11585	1651	2281	5680
不適合 AND(OR) 倫理	14	51	612	32
不適合 AND(OR) 倫理 AND(OR) 研究	6	32	27	19
不適合 AND(OR) 倫理指針	0	6	0	5
不適合報告	0	3	0	7
不適合報告 AND(OR) 倫理	0	0	0	0
不適合報告 AND(OR) 倫理 AND(OR) 研究	0	0	0	0

医学中央雑誌：医中誌、国立国会図書館：National Diet Library (NDL)、国立情報学研究所(NII) 学術情報ナビゲータ：Citation Information by NII (CiNii)。

2) 各大学倫理委員会での不適合報告審査に関する調査

本研究の調査は、「不適合報告」の情報を実働している倫理委員会より事例を知ることが目的としている。本調査は、厚生労働省の管轄である研究倫理審査委員会報告システム (<https://rinri.niph.go.jp/>) を利用した¹⁷⁾。本システムは、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、倫理審査委員会から報告を受けた「委員名簿」「規程・手順書」「会議の記録の概要」がホームページ上で閲覧できるシステムである。今回の調査では「会議記録の概要」を対象とした。調査対象の大学は、臨床研究中核病院を持つ国立大学医学部 2校、国立大学 1校、臨床研究中核病院を持つ私立大学医学部 1校、私立大学医学部 3校の計 7 大学を調査した (表 2)。なお、該当した大学名はアルファベットを振り分け匿名化した。調査期間は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針施行後の 2016 年 4 月から 2020 年 3 月までの過去 5 年度分とした。

評価指標は、5 年度分の議事録より確認された一年ごとの新規審査件数、変更申請件数、不適合報告件数をカウントとし、不適合の発生割合を不

適合報告の件数を新規件数で除する事で数値化した (表 3)。また調査した議事録より内容の記述を頼りに収集できる不適合事案について情報収集したが、議事録に不適合報告の詳細は確認出来なかった。

本研究の倫理的配慮としては、公表された学術論文および、現在ホームページ上に公開されているオープンソースなデータを用いた研究であり、人を対象とする生命科学・医学系指針の適応範囲外である為、倫理審査は受番していない。しかし、本論文を公表するにあたり、調査対象となった大学法人機関などの名称は匿名処理し、公表上の利益、不利益を被らないよう配慮した。

表 2 対象機関の属性

医学部大学機関	国立/私立	臨床研究中核病院保持の有無
A大学	国立	有
B大学	国立	有
C大学	国立	無
D大学	私立	無
E大学	私立	無
F大学	私立	無
G大学	私立	有

表 3 2016 年～2020 年の過去 5 年間に倫理委員会で審議された不適合報告が議事録に記載された件数

	A大学	B大学	C大学	D大学	E大学	F大学	G大学
2020年度	7	10	NA	0	1	NA	NA
2019年度	11	19	NA	0	5	NA	NA
2018年度	4	19	NA	0	1	NA	NA
2017年度	8	5	NA	1	1	NA	NA
2016年度	25	11	NA	0	0	NA	NA
合計	55	64	-	1	9	-	-

表中の欠損値 (missing value:NA) : 議事録での記載なし。

3. 結果

ミニレビューによる結果は表 1 に示す。‘不適合’での検索結果は医中誌 11585 件、NDL1651 件、CiNii2281 件、Medical Online5680 件であり、‘不適合 AND (OR) 倫理’での検索では、医中誌 14 件、NDL51 件、CiNii612 件、Medical Online32 件であった。さらに研究を追加した‘不適合 AND (OR) 倫理 AND (OR) 研究’では、医中誌 6 件、NDL32 件、CiNii27 件、Medical Online19 件であった。ここまでの検索結果の不適合に一致する論文の詳細は「臓器移植による適合、不適合」「血液型に関する不適合」によるものが大半で、倫理指針下の不適合報告での一致は認められなかった。‘不適合報告’での検索では、NDL で 3 件、Medical Online で 7 件であり、その他は 0 件であった。当該の 3 件、7 件の内訳は「血液型に関する不適合」「臓器移植による適合、不適合」に加えて、「ISO 内部監査報

告書」が認められた。これらは文言の一致であり、倫理指針上の不適合とは無関係である。‘不適合報告 AND (OR) 倫理’と‘不適合報告 AND (OR) 倫理 AND (OR) 研究’では、すべての検索エンジンで 0 件であった。これらの結果より、倫理指針下での不適合報告に主題を置いた論文は 0 件である事が認められた。

不適合報告における各大学での調査結果は、7 大学中、3 校で倫理審査議事録内に不適合報告に関する情報が掲載されていない事が認められた (表 3)。不適合報告の記載のあった大学においては、過去 5 年間で A 大学 55 件、B 大学 64 件、D 大学で 1 件、E 大学で 9 件であった (表 2)。過去五年間の新規審査件数に対する不適合報告の割合は、A 大学 1.96%、B 大学 2.20%、D 大学 0.01%、E 大学 0.1%であった (表 4)。

表 4 2016 年～2020 年の過去 5 年間に倫理委員会で審議され議事録に記載された件数

	A大学	B大学	C大学	D大学	E大学	F大学	G大学
新規審査件数	2802	2879	938	904	897	1548	2019
変更申請審査件数	3400	5114	1198	732	661	1321	4371
不適合報告審査件数	55	64	NA	1	9	NA	NA
不適合割合	1.96%	2.20%	NA	0.01%	0.10%	NA	NA

表中の欠損値 (missing value:NA) : 議事録での記載なし。

4. 考察

本調査は、倫理指針下の不適合報告に関する日本国内に限定した系統的レビューと、各大学倫理委員会での不適合報告における審査に関する調査を実施した。

まず、倫理指針下の不適合報告に関する日本国内に限定した系統的レビューの結果を考える。本研究のレビューの結果は、日本国内で不適合報告

に関する論文は 0 本であった。不適合報告は、機関毎で取り扱いや判断基準が公表されていない現状に上乘せし、学術的取り扱いはされていないという結果であった。不適合報告は、研究公正に密接に絡むものもあれば、そればかりではないため、不適合報告の詳細や防止策等について、学術的取り扱いを実施する必要性があると考え。なぜなら、倫理指針上の逸脱とされる不適合報告は、被

験者保護の観点から研究倫理を捉えるうえで、重要な要素となり得る¹¹⁾。各研究機関の不適合報告に対するあり方を再認識し、透明性高く扱われ、研究倫理の重要な1課題として疑義されることを望まれる。また、各施設間での情報の共有や、問題提起の活性化が重要であると考えた。

次に、各機関の倫理審査委員会における不適合報告の情報公開の事例調査では、7大学中、3校で倫理審査議事録内に不適合報告に関する情報が掲載されていない事が確認され、不適合報告が審議され議事録に公表された件数は、総件数で除すと、少なくとも0.01%であり、多くて2.2%である事が確認された。本研究での情報公開は、審査委員会議事録での調査であるため、各大学ごとの不適合報告の倫理委員会での取り扱いに差が生じている可能性が考えられた。それらの公表についての取り扱いの差については、近年「倫理委員会3000個問題」という視点で考えることができる。3000個問題とは、日本で3000以上もの倫理審査委員会が存在しうる問題が発表された¹⁸⁾。その内容では、「情報公開がなされていない」などの透明性が欠如した委員会が多く存在することが問題であり、国が定める審査基準は存在しないため、委員会の集約化と質の向上という課題が指摘された¹⁸⁾。これら3000個問題は人文社会学系の倫理委員会での出来事ではあるが、医学系研究の倫理委員会においても倫理委員会の質の担保が問題視されており¹⁹⁾、併せて、医学系研究に関する倫理委員会の運営に関する属人性については、事務局や委員から古くより問題視されている²⁰⁾。加えて、倫理指針内では重大な不適合報告のみの公表を義務化しているため、非重大な不適合報告は載せないという運用が存在することも理由の一つとして挙げられる。このように、本研究の不適合報告に関する調査で

も明るみになるのが、倫理審査委員会がローカルな運用であるという問題である。ある意味ではローカルな運用であるからこそ、様々な分野の審査が可能となり、各施設の各基準で倫理審査を実施できる利点がある。一方で、研究対象者の不利益に関する不適合報告に関しては、今後実態が明らかになれば、一定の基準作成や倫理教育研修²¹⁾に組み込むことで、不適合報告に関する共通的な意識が作れる可能性が高いと考える。

また、現在扱う、指針上の不適合に関する判断基準は、例えば国際医学協議団体(CIOMS)の制定する人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針における研究の逸脱に対する判断基準(CIOMS、2018、p.836)²²⁾と比較しても、委員会の裁量で判断する事が多いという点もローカルな運用に依存する問題点として挙げられる。これらの知見を踏まえて、われわれは、CIOMSなどのように、少し踏み入った判断基準を倫理指針にも設けるべきであると考え。そうすることで、非重大な不適合報告に対しても判断する一助になり、研究者、倫理審査側ともども有益な指標になると考える。

最後に、不適合に関する報告の取り扱いの重要性について再考するために、本邦の背景でも触れた研究公正と狭義の倫理指針下の研究不正である不適合の事象に関しての解釈を述べる。研究公正上の問題は、研究者の過失により起こるものよりも、故意により発生し問題視されるものである²³⁾²⁴⁾。これについては未然に防ぐことの出来る研究公正上の問題として捉えられ、盗用、改ざん、捏造などが代表的に挙げられる¹⁰⁾。一方で、倫理指針下の不適合事案に絡む研究の不正は、過失による研究計画書内からの逸脱がその大半を占め、特に医学系研究であれば、インシデントと表裏一体で

ある²⁵⁾。そのため、研究の逸脱においても、ハイソリッヒの法則を適応し、なるべく小さい事象でも徹底的に再発予防し、重大な逸脱の発生を回避する必要があり、研究の逸脱事案の透明性の担保とその予防策についての情報が広く共有されるべきと考える²⁶⁾。このように小さな事象からすべて、明るみにすることで、研究者自身のモラルハザードの発生をも防ぐものと考え、不適合報告において広く共通の見解が産まれる事を望む。

本調査の限界点として、今回の調査で示された数字は事例に留まるものであり、一般的な傾向としては扱い得ず、本質的な実態までは言及できないことが挙げられる。

今後、不適合に関する報告書について、1件毎の詳細を検証し、発生要因等から見た防止策の作成や、判断基準についての情報についても十分に検討し、情報公開していく必要があることが考えられた。

5. 結論

本調査では、日本国内の不適合に関する報告の学術的取り扱いに対する調査、各倫理委員会の情報公開について事例調査を実施した。不適合に関する報告について問題提起をした論文は存在せず、公開議事録から調査した不適合報告の審査は各倫理委員会の取り扱いも一定した見解は得られなかった。

これらの結果より今後、非重大の不適合報告においても各倫理委員会が一定した形で情報公開することや判断基準を再検討する事は、不適合報告の共通認識が得られることから、不適合発生防止を促す重要な検討因子である可能性が示唆された。

COI

本調査に対し、筆頭著者および共同著者について開示すべきCOIは存在しない。また本学の研究者は、京都大学利益相反審査委員会、医学研究利益相反審査委員会に定期的に申告し、適切に管理されている。

文献

- 1) 文部科学省, 厚生労働省: 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 2014.
- 2) 文部科学省, 厚生労働省: 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス. 2015.
- 3) 厚生労働省, 文部科学省, 経済産業省: 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス. 2021. P5, P123-124.
- 4) Asplund K. [New Swedish legislation on research misconduct from 2020]. *Lakartidningen*. Dec 16, 2019;116.
- 5) Yi N, Nemery B, Dierickx K. How do Chinese universities address research integrity and misconduct? A review of university documents. *Dev World Bioeth*. Jun 2019;19(2):64-75. doi:10.1111/dewb.12231
- 6) Li D, Cornelis G. Defining and Handling Research Misconduct: A Comparison Between Chinese and European Institutional Policies. *J Empir Res Hum Res Ethics*. Oct2020;15(4): 302319. doi:10.1177/1556264620927628
- 7) 榎木英介. 日本における研究不正の実例とメディアでの取り上げられ方. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2018;138(4):459-464. doi:10.1248/yakushi.17-00181-1
- 8) 文部科学省. 研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン. 2014;

- 9) Rahman H, Anker S. Dishonesty and research misconduct within the medical profession. *BMC Med Ethics*. Mar 18 2020;21(1):22. doi:10.1186/s12910-020-0461-z
- 10) 有信睦弘. 国立研究開発法人における研究健全化の取組み: 理化学研究所の事例. *学術の動向*. 2015;20(12):12_54-12_60. doi:10.5363/tits.20.12_54
- 11) 山内繁. 人を対象とした研究の倫理 I 被験者保護の倫理. *バイオメカニズム学会誌*. 2019;43(3):205-210. doi:10.3951/sobim.43.3_205
- 12) 医学中央雑誌刊行会. *医学中央雑誌*. <https://www.jamas.or.jp/>
- 13) 国立国会図書館. National Diet Library (NDL). <https://www.ndl.go.jp/>
- 14) 国立情報学研究所(NII). 国立情報学研究所(NII)学術情報ナビゲータ: Citation Information by NII (CiNii). <https://ci.nii.ac.jp/>
- 15) 株式会社メテオ. Medical online. <https://www.medicalonline.jp/>
- 16) 眞喜志まり. システムティック・レビューにおけるデータベース検索. *情報の科学と技術*. 2017;67(9):472-478. doi:10.18919/jkg.67.9_472
- 17) 厚生労働省. 倫理審査委員会申告システム. <https://rinri.niph.go.jp/>
- 18) 吉見憲二. 情報社会における倫理審査と倫理審査委員会 3000 個問題. *研究報告電子化知的財産・社会基盤 (EIP)*. 2018;1(2018-EIP-82):1-6.
- 19) 田代志門. 倫理審査の質の向上をどのように実現するか. 第4回 臨床研究・治験活性化に関する検討会資料 3: 2011:1-2. www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001xh31-att/2r9852000001xh81.pdf
- 20) 鈴木美香, 佐藤恵. 研究倫理審査委員会の現状と改善策の提案—ある施設における臨床研究を対象とした平成 18 年度の審査過程の調査及び委員,申請者の意識調査より—. *臨床薬理*. 2010;41(3):113-124. doi:10.3999/jscpt.41.113
- 21) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *Jama*. May 24-31 2000;283(20):2701-11. doi:10.1001/jama.283.20.2701
- 22) 渡邊裕司. 人間を対象とする健康関連研究の国際的倫理指針. *臨床評価* 2018;45(4):745-862.
- 23) 伊東恭, 三山佐, 難波栄. 臨床研究不正事例から学ぶ, 研究公正. *脳と発達*. 2019;51(3):200-201. doi:10.11251/ojjsn.51.200
- 24) 白楽ロックビル. 海外の新事例から学ぶ「ねつ造・改ざん・盗用」の動向と防止策. *情報の科学と技術*. 2016;66(3):109-114. doi:10.18919/jkg.66.3_109
- 25) 安平哲太郎. ヒヤリハット現象の背景と解釈に関する仮説と検証. *情報知識学会誌*. 2011;21(2):226-237. doi:10.2964/jsik.21_16
- 26) 川中普晴, 大谷芳弘, 吉川大弘, 山本皓二, 篠木剛, 鶴岡信治. 自己組織化マップを用いた自由書式インシデント報告からの傾向発見に関する一試み. *医療情報学*. 2005;25(2):87-96. doi:10.14948/jami.25.87
- (2021年10月7日受理/2022年6月17日採択)