

2. 臨床研究にかかる倫理的な問題 被験者保護や インフォームド・コンセント等

AMED 関連で、守らなければならない法令や指針としては、例えば厚生労働省所管のものとしては、以下のものがあげられる。

1. 臨床研究法

2. 医学研究に関する指針一覧

A. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

第1章 総則、第2章 研究者等の責務等、第3章 研究計画書、
第4章 倫理審査委員会、第5章 インフォームド・コンセント等、
第6章 個人情報等及び匿名加工情報、第7章 重篤な有害事象への対応、
第8章 研究の信頼性確保

B. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

第1 基本的考え方、第2 研究者等の責務等、第3 提供者に対する基本
姿勢、第4 倫理審査委員会、第5 試料・情報の取扱い等、第6 個人情報の
保護

それ以外にも、

C. 遺伝子治療等臨床研究に関する指針

D. 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方

E. 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本 指針

F. 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針

G. ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針

H. 疫学研究に関する倫理指針

I. 臨床研究に関する倫理指針

J. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
などがある。

各々は、厚生労働省のHP「研究に関する指針について」
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>)
を参考にしていきたい。

ここでは、これまで散見された倫理指針違反の事案を示し、そのポイントを示した。

このような倫理指針違反を起こさないためには、研究者レベル、講座・診療科レベル、病院・大学本部レベルで常に注意を心がけるとともに、違反防止のための教育・研修、システムの構築が必要となる。しかし、これらは、組織の規模で異なることは必然であるので、自分の組織規模での最大限の努力をすることをお願いしたい。我が国の臨床研究を発展させるためにも、各々の立場で道徳観、責任感を持って対応していただけることを望む。そのためにも、本教材を用いて、グループで議論をしていただけたらと考えている次第である。

事例Ⅱ-9 臨床研究に関する倫理指針違反

国の臨床研究に関する倫理指針の策定前に行われた小児肝癌の治療法に関する研究が、倫理指針策定後に新たに、平成 18 年から、1) 施設の倫理委員会の承認のもと行うこと、2) 患者または代表者からの同意取得のもとに臨床試験を行うこと、3) 患者または代表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、4) 検体を用いた研究には肝癌関連遺伝子解析研究が含まれることで、開始された。しかし、A 施設においては、治療プロトコールに基づく治療を行うものの、そのプロトコー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、その症例の状態に応じて治療プロトコー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。そのため、倫理委員会の承認を得ずに、本研究に参加した。すなわち、先進医療のために作成された実施計画書は、A 施設の倫理委員会での審査・承認を得ないまま、平成 22 年 7 月の先進医療開始以降、平成 25 年 2 月まで当該技術が実施された。また、その実施内容においても、現在の先進医療において求められる品質管理及び品質保証に必要な専門家によるデータ管理、モニタリングという点について、適切に実施されていなかった。

【調査方法及び調査結果】

調査部会が開催され、当該臨床研究に関連する資料の収集・確認、及び関係者からの事情聴取等が行われた。その結果、平成 18 年に研究計画が改定され、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、当該施設では倫理委員会に申請がなされていなかった。平成 22 年に初めて症例登録がされたが、担当医師が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、施設責任者の移動など種々の理由から平成 18 年研究の申し送りがなされなかった。

被験者からの同意の有無について 当該施設から事務局に登録した症例は 5 例であったが、5 例のうち 3 例は、研究に関する患者の同意を取得していた。1

例については、研究に関する同意は取得しておらず、他の1例については、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。なお、病理理標本や組織検体及び血液検体は5例全てが研究事務局に送付されていた。

対応としては、当該施設を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、ならびに登録された患者の検体の廃棄処分を依頼した。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する説明および謝罪を行った。本事案について、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した。

【設問】

1. 本事例は、他の施設でも起こりやすい事例と思われるが、なぜ、起こりやすいのか。以下のような観点からはどのような要因が考えられるだろうか。
 - 1) 診療科内の体制からみて
 - 2) 教育体制からみて
 - 3) 臨床研究のタイプからみて
2. 本事例を未然に防ぐ方策として、以下の観点からどのようなことが考えられるだろうか。
 - 1) 倫理研修の立場から
 - 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の点から
 - 3) 臨床研究の適正性に関する確認体制について
3. 所属する組織の調査委員会は、どのようなことに焦点を当てて調査したらいいと考えられるか。
 - 1) 調査対象について
 - 2) 調査方法について
 - 3) 患者及びその保護者、関係者に対する対応について

事例Ⅱ-10 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針違反

平成 24 年、A 大学の B 教員は、「全身麻酔による術後の悪心・嘔吐と遺伝子多型に関する研究」を行うために、倫理審査委員会に承認申請書を提出した。しかし、その承認には時間がかかることより、A 大学附属病院の麻酔科の C 教授の協力を求めた。C 教授は、倫理面での問題がない考え、倫理委員会の承認が下りることを見込んで、患者の同意のもとで採血を開始した。B 教員の直接の上司である D 教授は、当初、このようなことが行われていることを知らなかったが、B 教員が採血を 20 症例収集したところで、倫理委員会の承認前に患者から採血を行っていることに気づき、研究の中止を指導したが、結局は、採血の継続を認めてしまった。その結果、4 月から 6 月までの間に 391 人の同意書を取るとともに、362 人の血液を採取し、検体として保存した。これら収集した試料を用いた遺伝子解析は全く行われていなかった。なお、倫理審査委員会に出された当初の計画案は、5 月 23 日に審査され、条件付で承認されていたが、違反が判明したことで、不承認となった。

【調査方法及び調査結果】

調査委員会では、当該臨床研究に関連する資料の収集・確認、及び関係者からの事情聴取等を行った。その結果、今回の事象は、倫理委員会の承認前に、臨床研究を行った倫理指針違反であるが、当該教員の一部は、臨床研究は、採血後に研究となるのではないという間違った認識のもと、採血を部下に指示していた。さらに、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針では、すべての研究者などは、ヒトゲノム・遺伝子解析研究の実施に当たっては、偽りその他不正の手段により個人情報及び資料などを取得してはならないと明記されていることより、本事案はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針違反にも該当する。

本事案は、研究倫理を指導する立場にある教員の認識の甘さおよび指導能力不足により患者の厚意を無にした行為であることより、関係者の処罰を行うとともに、本研究計画の承認取り消しを行うとともに、本研究で収集した試料及び関連資料の廃棄を行った。また、B 教員の所属する教室のヒト由来試料を用いたすべての研究を一時停止措置とした。患者及び保護者に対しては、文書に

よる説明と謝罪を行うとともに、報告書を文部科学省・厚生労働省・経済産業省に提出後、ホームページで関係者の処分を含め公表した。

【設問】

1. 本事例の問題点を、B 教員、C 教授、D 教授 3 名の関係者の視点から考察した上で、本事例が発生した背景についてはどのように考えられるだろうか。
2. 再発防止のための対策について、どのような事柄が考えられるか。
3. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針について、特に研修が重要となるのはどのテーマだろうか。

事例Ⅱ-11 臨床研究に関する倫理指針違反

A 大学医学部では、B 診療科により、2 つの臨床研究が行われた。(1) 肺癌における末梢血中癌細胞検出に関する臨床研究（平成 21 年 6 月承認、平成 22 年 3 月研究期間終了）、(2) 肺癌における循環癌細胞検出に関する臨床研究（平成 23 年 12 月 26 日承認）。ともに、部門長は C 教授、実施責任者は D 教員であった。違いは後者では、手術を受けた患者からは骨髓液 2ml を合わせて採取することが付け加わった。平成 24 年 1 月、呼吸器外科の手術中における非倫理的行為について指摘があったことより、調査を行い、承認の結果通知を受け取る前に肺癌手術中に肋骨から骨髓穿刺針により骨髓液採取したことが明らかとなった。

【調査方法及び調査結果】

調査委員会では、当該臨床研究に関連する資料の収集・確認、及び関係者からの事情聴取等を行った。さらに、本研究に用いた機器販売会社との利益相反マネジメントの有無について調査を依頼したが、マネジメント違反はなかった。その結果、(1) の研究において、倫理審査で承認された研究期間（平成 22 年 3 月 31 日まで）を越えて臨床研究を続け、90 例の末梢血を採取していた。しかも研究対象 136 例中、同意書の有無が確認できなかったものが、27 例あった。また、(2) の研究において、倫理審査承認通知日（平成 24 年 1 月 11 日）前に、26 名の肺癌患者より、同意書無しで、手術中に骨髓液の採取を行っていた。さらに、コントロールデータが必要という理由から、倫理申請書に記載されていない良性疾患患者 5 名から、同意を得ることなく末梢血と骨髓液を採取した。加えて、D 教員は、倫理申請書の研究組織について、本人の同意を得ることなく他診療科の教員を研究分担者として記載するとともに、個人情報管理者についても、本人の同意を得ることなく、同僚の氏名を記載して虚偽の申請を行った。

本事例が発生した背景として、同意取得は病棟担当医が行い、骨髓液採取は術者または助手が行うという分業体制であり、その間で確認がなされていなかった。C 教授および D 教員が末梢血と骨髓液の採取を指示していた。術者は、指示通りに末梢血と骨髓液を採取しており、同意が得られていなかったことを、

今回の調査で初めて知った。また、研究計画書を含む倫理申請書の情報は、教室内で共有されておらず、研究に関する手順書もなかった。

対処としては、本研究計画の承認取り消しを行い、本研究で収集した試料及び関連資料の廃棄を行った。また、D 教員の所属する教室のヒト由来試料を用いたすべての研究を一時停止措置とした。患者及び保護者に対しては、文書による説明と謝罪を行うとともに、報告書を文部科学省・厚生労働省・経済産業省に提出後、ホームページで関係者の処分を含め公表した。

【設問】

1. 本事案では、具体的にどのような点が問題と考えられるか。複数の側面(観点)を想定したうえで、それぞれの問題点をあげてみよう。
2. 上記の問題が起こった背景と再発防止のための対策として、どのような事柄が考えられるだろうか。

事例Ⅱ-12 臨床研究に関する倫理指針違反（通常の診療業務との誤認）

平成 23 年 11 月 A 大学宛てに、A 大学附属病院職員であることが記された匿名による封書が届き、手術中の麻酔管理をめぐる臨床研究に関し患者の同意を得ず、また、医の倫理委員会の承認なく学会発表を行っていること等が指摘された。そこで、初動調査が行われ、学会で発表された 52 症例のうち、医の倫理委員会において承認された同意書の様式にて同意を取得したものは 8 症例のみであり、その他の 44 症例については、麻酔同意書の確認はできたが、臨床研究に関する同意が取得されていないことが判明した。そこで、調査チームが組織された。

【調査方法及び調査結果】

チームは医師 2 名、看護師 1 名、事務方 2 名で構成されたが、同時並行で「医の倫理委員会」委員長としても調査を行うことになった。

当該研究課題名は「硬膜外麻酔穿刺時における鎮静・鎮痛薬の疼痛軽減および順行性健忘効果の検証」で、麻酔科 B 助教を研究実施責任者として平成 23 年 8 月に倫理委員会迅速審査で承認され、その内容は平成 23 年 11 月学会で発表されたが、倫理委員会承認後に実施した 8 症例以外に、承認前に実施していた 44 症例が加わっていることが判明した。さらに、平成 23 年 5 月、本研究に関し、当該診療科医局長から「問題がある」研究を B 助教が行っていることが、医局会カンファレンスにおいて教授に報告されていたことが確認された。この際、教授から研究は医の倫理委員会の審査を受ける必要がある旨、指導がなされたため、これを受けて、B 助教を研究実施責任者として平成 23 年 7 月倫理委員会に申請がなされたという経緯があった。倫理委員会審査の段階では、記載されていた研究計画そのものには、承認前に実施していた 44 症例のことに一切記載がなく、また委員会席上における概要説明時にも B 助教からの説明もなかった。しかも教授はじめ当該診療科の医師全員が、すでに承認前に実施されていた研究が、「介入研究」であったことから、実施後に「事後的に」倫理委員会の承認を得ることができないことを、認識していなかった。また、倫理委員会で承認した研究実施計画書においては、説明と同意を得るにあ

たり、必ず患者本人が判断できる方のみを対象とするとされていたにも関わらず、承認前 1 名、承認後 1 名、計 2 名の患者に対しては、家族の代理承諾となっていた。B 助教は、今回の研究の内容を「通常の麻酔業務の範囲内で施行されたもの」と認識してしまっていたために、対象の患者から通常の「麻酔同意書」のみを取得しておけば良いという誤った理解をしていた。また、通常の「麻酔同意書」だけでは、今回のようないくつかの薬剤をプラセボも導入して群間比較するという介入研究の場合には倫理指針上、許されないことを理解していなかった。

対処としては、B 助教の処分とともに、ホームページ上に、「倫理指針に違反した臨床研究に関するご報告とお詫び」を公開するとともに、厚生労働省及び文部科学省へ、説明と報告を行った。また、患者及び保護者に対しては、文書による説明と謝罪を行った。

【設問】

1. 今回、B 助教は、通常の診療業務と臨床研究の違いを理解していなかったという主張をしているが、両者の「違い」とは、具体的にどのようなものか。
2. 本研究結果が、同意書のない患者のデータを用いて学会発表されたことについて、発表者本人の責任、共著者特に教授の責任という立場から、どのように考えられるか。
3. 本案件の矛盾の可能性について、その背景としてどのような要因が考えられるか。
4. 上記問題の背景と再発防止のための対策について、検討すべき視点は何か。各視点についての具体策としてどのような事柄が考えられるか。

事例Ⅱ-13 先進医療における倫理指針違反及び実施手順違反

A 大学医学部附属病院において、B 科教授を研究責任者、同科准教授を研究実施の責任者として、薬事未承認薬である化合物を組織蛍光薬として投与し、同じく薬事未承認機器である蛍光カメラを用いて観察することにより、がんの内視鏡手術において、がんの存在領域を明瞭に蛍光させることにより、診断性能を高め、ひいては手術成績を向上させようとする光力学的診断に関する臨床研究を、先進医療として発展させ実施する過程で起こった事例である。平成 16 年及び平成 18 年に倫理委員会の承認を受けて開始した同臨床研究について、先進医療への申請を行い、高度医療評価会議及び先進医療専門家会議の承認を受けて、実施したが、その承認に際し、研究計画は何度も修正を余儀なくされ、先に倫理委員会に提出した研究計画とは異なるものであった。すなわち、以前から実施継続していた臨床研究と、先進医療の実施に際して行われる臨床研究とを混同していたため、先進医療のために作成された新たな実施計画書は、改めて倫理委員会での審査・承認を得ないまま、A 大学医学部附属病院における平成 22 年 7 月の先進医療開始以降、平成 25 年 2 月まで当該技術が、60 件に実施されていた。なお、医療行為に限定すると、研究実施計画に記載された通り、被験者に対する説明と同意取得を経て、適切に行っていた。

【調査方法及び調査結果】

調査は外部委員を含めて、厳密に行われ、本事案は、個別の研究者及び事務担当者による先進医療申請手続き上の軽微な事務的な過失と見るべきではなく、臨床研究を実施する医学部として、未承認診断薬を用いた臨床研究の実施に当たり、何よりもまず被験者保護の大原則に則り、医学部倫理委員会において承認を得るという環境を確保できていなかったという点で問題ありとされた。

【設問】

1. 先進医療を受けたときの費用は、他の医療に関わる医療とは異なり、優遇されている。どこが異なっているのだろうか。
2. 先進医療は、治験と同等の品質管理・保証についても記載された研究実施計画に沿って実施する臨床研究であるという側面を持つことより、本臨床研究では何が足りなかったかを考察してみよう。

事例Ⅱ-14 個人情報漏洩

平成 27 年 2 月に、患者等から預かった問診票、同意書、診療情報提供書等 126 名分を紛失したことが発覚した。その経過は、平成 27 年 2 月における 3 日間に預かった問診票等のうち一部の診療科分が、電子文書として保存する手続を行った後に所在不明となっていることが判明した。直ちに、院内を探索するとともに、関係する職員全員に確認を行ったが、発見できなかった。業務処理の状況から、紛失した書類については、誤って他のごみと共に焼却処分された可能性が高いと考えられる。現在のところ、情報漏えいが疑われる報告・問い合わせ等は確認されていない。

【対応および再発防止策】

紛失して迷惑をかけた患者には個別に書面で知らせ謝罪するとともに関係医療機関に対しては個別に謝罪する。なお、書類は電子文書等として保存してあるため、診療・治療について患者に不利益が生じることは一切ないことも説明する。

書類の受け渡し方法、保管方法等、事務処理プロセスの見直しを行うなどの対策を実施、徹底し、再発防止に努める。

【設問】

1. 個人情報保護の立場からみて、他にどのような漏洩が起こりうるだろうか。
2. 上記の漏洩を防止する方法を、ア 個人としての立場から、イ 組織としての立場から検討するとどのようなことが考えられるか。
3. 個人情報保護違反は、違反時に罰則が制定されているが、直接的損害があった場合の罰則について、個人と病院について、それぞれどのようなになっているか。

事例Ⅱ-15 カルタヘナ法違反

組換え大腸菌を不活化処理せずに廃棄しているところを目撃したという情報提供が A 大学学内からなされた。A 大の教員 B は遺伝子組換え大腸菌の培養液をカルタヘナ法が定める不活化処理をせずに、平成 25 年 4 月から同 28 年 3 月までの 3 年間、平均して月に 1～2 回の頻度で、所属する研究部署の実験室内の実験用シンクに廃棄していた。この一連の廃棄行為はカルタヘナ法違反であることを自覚していたと教員 B は述べている。当該実験用シンクから、大学構内排水路を経て公共下水道に漏出した可能性のある大腸菌は K12 株であるが、これら K12 株は病原性大腸菌とは異なり毒素を産生せず病原性はないと自らが判断していた。

【調査方法及び調査結果】

調査委員会において、教員 B は目撃情報を認める陳述書を提出した。遺伝子組み換え生物の使用規制を定めた「カルタヘナ法」では、遺伝子組み換え生物は高圧滅菌装置などで処理する必要がある、そのまま捨てることは違法行為となることより、当該事案は、カルタヘナ法違反と判断。所管省である文部科学省研究振興局ライフサイエンス課に第一報を行い、その後、学内全ての組換え実験責任者と同従事者、学外を含む当該研究室在籍者のヒアリング調査またはアンケート調査、排水経路の下水サンプリング調査、検証実験等を実施した。その結果、K12 株およびこれら組換え大腸菌が以下の理由で自然界に生き残り周辺環境に影響することはなかったと判断した。1)排水経路上の下水サンプリング検査で、組換え大腸菌は全て陰性であったことを確認した。2)組換え実験に広く用いられている大腸菌 K12 株は毒性もなく、自身が持つプラスミドを他の菌株へ伝達させる能力もない。3)今回の組換え大腸菌は自然界では速やかに駆逐されることが、実験結果から再確認できた。4)最終下水処理場である C 県第二浄化センターの塩素処理濃度で、組換え大腸菌が死滅することを検証実験で確認した。

さらに、文部科学省による現地調査ののち、文部科学省から大学へ文書にて厳重注意処分通知がなされた。

【設問】

1. カルタヘナ法の「拡散防止措置」とは、遺伝子組換え生物等の使用等に当たっての措置が記載されている。それは、どのような措置か。
2. なぜ3年間という長期にわたり、このようなカルタヘナ法違反が行われていたのか。研究者への教育、管理者の責任、研究者の意識などの観点から考えられることは何か。

参考文献

- 1) 慶應義塾大学医学部『「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』、2012. 6. 29
- 2) 高知大学医学部「先進医療における倫理指針違反並びに実施手順違反に関する中間報告書」、2014. 1. 30
- 3) 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』、2013. 12. 25
- 4) 東京医科歯科大学「研究倫理違反について」、2012. 9. 21
- 5) 奈良県立医科大学「本学における遺伝子組換え大腸菌の不適切処理事案の懲戒処分について」、2016. 7. 7
- 6) 宮崎大学医学部「「臨床研究に関する倫理指針」違反事象調査並びに再発防止策に関する最終報告書」、2012. 11. 1