

2018年8月24日

## 臨床研究実施と公表に必要な倫理事項

公益社団法人 日本麻酔科学会

### はじめに

近年、科学者による研究の捏造や、製薬会社の社員による臨床研究データの改竄<sup>ざん</sup>などが発覚し、社会的問題となっている。また、日本麻酔科学会の会員によるデータ捏造、研究あるいは症例に関与していなかった者を学会発表者、論文著者に含める、などの科学不正が相次いで発覚した。

医療に関する研究、および研究結果の公表（学会発表、論文投稿等）は適正に行わないと患者への危害が加わる危険性がある。そのため、国内外において適正な研究、公表を行うためのさまざまな法規が策定されたが、これらを遵守する必要がある。

日本麻酔科学会は、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の回復を図ることを通してその実施を推進し、それにより保健衛生の向上に寄与することを目的に、会員が臨床研究およびその他の医療に関する研究および公表を適正に行うために必要な主な法規の概要をここに示す（詳細については関連法規を参照し、それらを遵守すること）。

### 遵守すべき法規

研究者は人および人由来の試料あるいはデータを対象とする研究をする場合、すべての人の尊厳を尊重し、健康と権利を擁護するための倫理的配慮をする責務がある。臨床研究実施に関する法規の主なものとして、ヘルシンキ宣言、「臨床研究法」、そして「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が挙げられる。

#### (1) ヘルシンキ宣言

ヘルシンキ宣言(Declaration of Helsinki)は、世界医師会(World Medical Association: WMA)が策定したもので、臨床研究の施行および報告をする場合に遵守すべき最重要の倫理規定である。ヘルシンキ宣言は1964年にフィンランドのヘルシンキで

開催された第 18 回 WMA 総会において採択されたのが始まりであるが、その後何度か改訂され、現在のヘルシンキ宣言は、研究計画書の作成、倫理審査委員会の承認の取得の必要性とともに、研究結果の公表の必要性まで、37 項目の詳細な規定で構成されており、これらをすべて遵守する必要がある。

## (2) 日本における法規

日本における臨床研究および動物実験等に関する指針として、以下のものが挙げられる。

- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 遺伝子治療等臨床研究に関する指針
- 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
- 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
- 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
- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
- 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
- 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(文部科学省)

このうち臨床研究は、ヘルシンキ宣言とともに、「臨床研究法」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が主に関与する。臨床研究のうち、特定臨床研究の施行の場合には、「臨床研究法」を遵守する必要がある。特定臨床研究は次のいずれかに該当するものをいう。

- 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究
- 医薬品医療機器等法（薬機法）における未承認の医療品等（医薬品、医療機器、再生医療等製品）
- 医薬品医療機器等法（薬機法）の承認を受けているもの（当該承認に係る用法、用量その他の厚生労働省で定める事項）と異なる用法等で用いる場合（適応外）

特定臨床研究に該当しない臨床研究に対しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が適用となる。この指針は「個人情報の保護に関する法律」の趣旨を踏まえて策定されているが、この法律についても遵守する必要がある。また、国立の研究機関や独立行政法人、国立大学法人などにおける個人情報の保護に関して

は、それぞれ「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」や「独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律」の適用を受けることとなる。

### (3) 研究公表時の勧告、規定など

医学雑誌編集者国際委員会（International Committee of Medical Journal Editors: ICMJE）は、「研究施行およびその公表についての勧告文」(Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals)（前称：統一投稿規定（Uniformed Requirements））（以下のサイトで入手可能：<http://www.icmje.org/>）および利益相反の様式書（<http://www.icmje.org/>）を出しているため、これらとともに各雑誌の投稿規定に従う。日本麻酔科学会における公表の場合、学会および学会機関誌の示す規定を遵守して投稿、発表する必要がある。

## 研究開始前の必要項目

人を対象とする研究を開始する前には次のような項目をあらかじめしておく必要がある。

### (1) 研究者資格の取得

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」は、“研究者等は、研究の実施に先立ち、研究に関する倫理並びに当該研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を受けなければならない。”と規定している。また、“研究期間中も適宜継続して、教育・研修を受けなければならない。”としている。

### (2) 研究者の決定

研究開始前に、予定している研究に関与する研究者を決定し、研究計画書および研究登録サイト（下記）に記載する必要がある。研究者名が、公表時の演者名、著者名と必ずしも一致しなくてもよいが、昨今、公表時の演者、著者の決定の厳格化が謳われているため、研究開始前に適正に研究者名を決めておくべきである。また、人を対象とする医学系研究の場合、研究者資格を取得していない者を研究者に含めてはならない。

### (3) 研究計画書の作成

研究開始前に研究目的とその意義、具体的な研究方法、インフォームド・コンセント取得の際の説明項目、補償の方法などを詳細に記載した研究計画書を作成する必要がある。具体的な記載項目は、特定臨床研究の場合には「臨床研究法」、特定臨床研究以外の場合には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って

策定する。過去には、まず研究を始め、そして得られた結果を見ながらどのような研究にすべきかを定める、ということが行われることがあったようだが、現在ではこのような行為は非倫理的とされている。

#### (4)実施計画書の提出と認可

特定臨床研究に該当する場合、認定臨床研究審査委員会による審査を経た上で、厚生労働大臣に実施計画書を提出する必要がある。臨床研究法施行（平成 30 年 4 月 1 日）前から既に実施している特定臨床研究については、認定臨床研究審査委員会による審査を経た上で、平成 31 年 3 月 31 日までに厚生労働大臣に実施計画書を提出する必要がある。

特定臨床研究以外の臨床研究の場合、原則として倫理審査委員会の審査が必要である。前向きランダム化比較研究のみならず、資料・情報を対象とした研究、すなわち後ろ向き研究であっても、倫理審査委員会の審査を受ける必要がある。ただし、次に掲げるいずれかに該当する研究は、倫理審査委員会の審査は不要とされている。

- 法令の規定により実施される研究
- 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究
- 試料・情報のうち、① 既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報、あるいは② 既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究

症例報告に関しても、人に関する資料・情報が対象となるため、倫理審査委員会の審査が必要となり得る。一般的に数名以上の症例の資料・情報を集計する場合には、審査対象となると考えるべきである。また、「個人情報の保護に関する法律」に基づき、対象者から、公表に関するインフォームド・コンセントを取得する必要がある。

#### (5)研究の登録

ヘルシンキ宣言は、人を対象とする研究を施行する場合には、研究の概要を、すべての人がアクセスできるデータベースへの登録(registration)が必須 (must) としているため、必ず登録する必要がある。

登録が必要な研究は、前向き研究でグループ間比較をする場合、あるいは介入がある場合である。グループ区分は、ランダム区分のみならず、非ランダム区分の研究であっても登録の必要があることに注意すべきである。登録は 2009 年 4 月以降に開始した研究に関して必要である。

研究の登録は、研究開始前、すなわち 1 人目の対象者からデータを収集する前に行うことが必須となっている。登録先データベースは、International Committee of

Medical Journal Editors (ICMJE)基準を満たす登録サイトに限定されているが、日本で行う臨床研究の場合、国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター、そして社団法人日本医師会、の3機関が設定したものに限り、となっているため、これらの3機関のいずれかに登録する必要がある。

特定臨床研究の場合、厚生労働省が整備するデータベース (jRCT:Japan Registry of Clinical Trials) への登録や疾病等報告など、従来とは異なる対応が必要となる。臨床研究法施行後に開始される臨床研究については、jRCT以外の国内臨床研究登録機関のデータベースに重複して登録しないこととなっている。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」等に基づき、既に他の臨床研究登録機関のデータベースに登録している場合は、法令等に従い適切に対応する必要がある。

#### (6) インフォームド・コンセントの取得

人を対象とする医学系研究あるいは人から採取された試料（血液、細胞など）を用いる場合には、原則として研究対象者からあらかじめインフォームド・コンセントを得る必要がある。

インフォームド・コンセントを文章あるいは口頭のどちらにより取得すべきかは、最新の法規を確認して決める必要がある。原則的に新たな試料・情報を取得する場合か否か、侵襲の有無と介入の有無により区別されるが、侵襲を伴う研究の場合、文書によるインフォームド・コンセントが必須となる。

口頭によるインフォームド・コンセントを取得した場合には、患者カルテ、看護記録用紙、救急搬送記録用紙などの病院などの施設が保管する書類に、口頭によるインフォームド・コンセントを得た事実を、取得した日時とともに記し、研究説明者と同席者の両方が署名をしておく必要がある。

症例報告の公表時に個人を特定できる可能性がある場合、研究対象者から書面によるインフォームド・コンセントを取得する必要がある。

#### 得られた資料の保管

特定臨床研究の場合、「臨床研究法」に従い、当該特定臨床研究が終了した日から5年間、研究計画書、実施計画、当該特定臨床研究の対象者ごとに医薬品等を用いた日時および場所、対象者に対する説明及びその同意に係る文書、認定臨床研究審査委員会から受け取った審査意見業務に係る文書、モニタリング及び監査に関する文書、特定臨床研究を実施するために必要な文書などを保管することが義務づけられている（保存すべき書類の詳細は特定臨床研究法で確認のこと）。

特定臨床研究以外の臨床研究の場合、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定に従う。原則として、可能な限り長期間保管すべきとされている。侵襲を伴う研究であって、介入を行う研究の場合、研究に関する資料を研究終了の報告を研究機関の長にした日から5年間、または研究結果の最終の公表の報告を研究機関の長にした日から3年間のいずれかの長い方の期間、最低限保管する必要があるとしている。その他の研究の場合、当該研究の終了について報告される日まで保管する必要がある。

保管対象物の例として、倫理審査委員会承認書類、インフォームド・コンセント関連書類、匿名化対応表（匿名化された情報から、必要な場合に研究対象者を識別することができるよう、当該研究対象者と匿名化の際に置き換えられた記述等とを照合することができるようにする表その他これに類するもの）、試料・情報の提供に関する記録などが挙げられる。また、研究時の研究ノート、データ解析結果、研究計画書など、研究を適正に施行したことを証明できる記録をすべて保管しておく必要がある。

## 研究不正の回避

### 研究上の不正

研究の施行および公表（学会発表、論文投稿等）時の不正は決して行ってはならない。不正の主な例は次の通りである。

- 研究対象者からのインフォームド・コンセントを得ないで研究を施行
- 研究対象者からのインフォームド・コンセントの捏造、改竄
- 研究計画書と違う研究の施行
- ランダム化されたグループ区分の故意的な変更
- 盲検化された投与薬物やランダム区分の情報の確認
- データの削除、変更（データ改竄）
- 虚偽データの作成（捏造）
- 主要評価項目と副次的評価項目の差し替え
- 発生した副作用などの隠蔽

### 公表上の不正

#### (1) 利益相反の非開示

利益相反があるにも関わらず、それを公表しないのは不正行為である。

## (2) 著者に関する不正

著者に関する不正は現在でも横行していると言わざるを得ない。著者の資格は、「医学雑誌編集者国際委員会勧告文」により厳格に定義されており、次の4項目のすべてを満たしている必要がある、としている。

- ① 研究の構想と企画、データ収集、あるいはデータ分析と解釈に十分関与した。
- ② 論文作成あるいは医学知識を要する研究の重要な内容に関して批判的な見直し作業をした。
- ③ 原稿の出版に対して最終的に承認をした。
- ④ 研究のすべての面における正確さと適正さについて調査、確認をし、結果に対して責任を取れることを同意している。

これらの4項目のすべてを満たさない者を著者とするのは不正行為とされている。日本麻酔科学会会員による科学不正が相次いで発覚し、発表者、著者の不適切な選択がその要因となっていたことが明らかとなり、著者選択の厳格化が学会員の責務となっている。特に、主任教授や部長が研究に直接関与していなくても著者に含める行為、あるいは研究者同士が、それぞれが作成した論文にお互いの名前を共著者として追加する（ギフトオーサー）行為などの因習は終了させる必要がある。

また、著者資格のある者を著者に含めない行為も不正である。企業協賛等の研究で、データ解析、論文作成をした製薬会社スタッフを著者に含めない行為（いわゆるゴーストライターの存在）は、利益相反の隠蔽行為となる。日本において、ある薬に関する研究データが製薬会社のスタッフによりデータ改竄された事例があったが、これはその改竄者が著者として挙げていなかったことが、不正発覚を遅らせたとされている。

## (3) 利益相反の隠蔽

利益相反があるにも関わらず、研究の公表時に利益相反を開示しないのは不正行為となる。

## (4) 余剰出版(重複出版)

余剰出版（重複出版）とは、ある雑誌で出版された論文内容を他の雑誌で再び出版されることで、余剰出版の原因となる行為は禁止されている。余剰出版は紙雑誌に限定されず、電子メディアでの出版（オンラインジャーナル）、著書、そしてテレビや新聞などのマスコミ報道で研究結果や図表を発表した場合にも適用される。

## (5) 二重投稿

二重投稿とは、論文をある雑誌に投稿中に、違う雑誌に投稿する行為で、余剰出版の原因となる危険性が高いため、不正行為とされている。また、1つの研究を2

つ、あるいはそれ以上の論文に分けて投稿する行為（サラミ出版）も不正行為である。

(6) <sup>ひょうせつ</sup>剽窃

出版物の文章あるいは図表を論文に無断に使用する行為は剽窃という犯罪行為である。また、雑誌に掲載された過去の自分の論文からのコピー&ペーストも剽窃となり得るため注意すべきである。

### 結語

臨床研究は、患者、すなわち人類の福利厚生の上昇を目的に行われる。そのため、臨床研究に関する不正は、患者の命、すなわちすべての人の福利厚生を脅かすことになるため、決して行ってはならない。また、臨床研究の対象者の同意を得ずに治療をする行為は、過去に行われていた人体実験と同じ非人道的行為ととらえ、避けるべきである。「臨床研究法」が成立したこともあり、今後さらに倫理違反とならないように注意して適正な臨床研究および公表をすべきである。