

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の不適合事案について

1. 事案の概要

【整形外科医師Aの事案】

真生会富山病院（以下、「当院」という。）において整形外科医師A（以下、「医師A」という。）が令和3年4月から令和4年8月に実施した研究4件につき、倫理審査を経ずに研究を実施した「倫理指針不適合」が発覚し、その程度は重大であると判断した。

【視能訓練士Bの事案】

当院において視能訓練士Bが令和2年4月から令和4年5月に実施した研究1件につき、倫理審査を経ずに研究を実施した「倫理指針不適合」が発覚し、その程度は重大であると判断した。

2. 研究の実施体制

【医師Aの事案】

研究実施体制は、4件すべて医師Aを研究責任者とし、研究者1名、統計解析担当者1名。実施内容は、以下のとおり。

【事案A1】

研究課題名：腱板大断裂に対する Graft Augmentation 法の工夫

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、症例集積研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：11例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名、統計解析担当者1名

【事案A2】

研究課題名：上方関節包再建術におけるグラフトサイズと術後成績

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：90例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者2名、統計解析担当者1名

【事案A3】

研究課題名：鏡視下上方関節包再建術のラーニングカーブ

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、症例集積研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：100例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名、統計解析担当者1名

【事案 A 4】

研究課題名：鏡視下上方関節包再建術の術後 2 年の臨床成績

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、症例集積研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：49 例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者 A、研究者 1 名、統計解析担当者 1 名

【事案 A 1】

<提出された研究計画書>

研究課題名：腱板大・広範囲断裂に対する大腿筋膜を用いた上方関節包再建術と大腿筋膜補強法の鏡視下手術の比較検討

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：40 例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者 A、研究者 1 名、統計解析担当者 1 名

<医師 A がサブ解析と主張する実際におこなわれた研究（演題発表）の概要>すなわち<研究計画書が存在しないと倫理審査委員会が判断した演題発表)>

演題名：腱板大断裂に対する Graft Augmentation 法の工夫

【目的】当院では、腱板大断裂に対し大腿筋膜のグラフトを用いた手術を行っている。大結節のフットプリントを内側化することで術中、棘上筋腱が大結節内側に届く場合 Graft Augmentation (以下 GA)法による補強を行っている。今回、当院における GA 法 2 年の術後成績について検討した。

【対象と方法】術後 2 年以上経過観察可能であった GA 法 11 例を対象とした。平均年齢 65 歳(50-73 歳), 男 8 例女 3 例, 術後経過観察期間は平均 45(24-61) ヶ月であった。検討項目は術前後の JOA スコア, UCLA スコア, 自動挙上角度, 下垂外旋, 内旋角度, 筋力, 肩峰骨頭間距離(acromio-humeral-distance 以下: AHD), 筋力は MMT(manual muscle test)を用いた。術後の MRI での cuff integrity の評価は菅谷分類を用い Type4 と 5 を再断裂とした。グラフトとして採取する大腿筋膜はいずれも二重にて GA 法では縦横 3×3cm, 厚さは平均 6mm であった。残存腱板を大結節上で suture bridge 法にて修復を行ない, 更にグラフトも suture bridge 法の追加にて補強(double suture-bridge 法)を行った。

【結果】JOA スコア, UCLA スコア, 自動挙上角度, 下垂外旋角度, 内旋角度, 筋力および AHD いずれも術前後で有意差をもって改善が見られた。JOA スコア, 自動挙上角度については 6 ヶ月, 12 ヶ月, 24 ヶ月で経時的にも改善が見られた。再断裂はみられず, cuff integrity は Type3 が術後 3 ヶ月で 1 例に見られたが, 6 ヶ月以降では全例 Type3 以上であった。

【考察】腱板大断裂に対する GA 法の術後成績は良好であった。術中に棘上筋腱が内側化して大

結節内側に届く場合、修復後 GA 法にて補強する double suture-bridge 法での術式は再断裂を防ぐ有効な方法であると思われた。

【事案 A 2】

<提出された研究計画書>

研究課題名：腱板大・広範囲断裂に対する大腿筋膜を用いた上方関節包再建術と大腿筋膜補強法の鏡視下手術の比較検討

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：40例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名、統計解析担当者1名

これを主として、複数の研究計画のサブ解析であると医師Aは主張。

<医師Aがサブ解析と主張する実際におこなわれた研究（演題発表）の概要>すなわち<研究計画書が存在しないと倫理審査委員会が判断した演題発表）>

演題名：上方関節包再建術におけるグラフトサイズと術後成績

【目的】腱板大・広範囲断裂に対し、当院では大腿筋膜をグラフトとした鏡視下上方関節包再建術(以下 ASCR)を施行している。今回、グラフトサイズ毎の術後成績について検討を行った。

【対象と方法】当施設では、2010年より三幡らの方法に従って ASCR を始めた。ASCR の適応は腱板大・広範囲断裂に対し、十分なモビライゼーションを行なって、断裂腱板の断端が約 1cm 内側化した大結節に届かない場合に一次修復困難例として ASCR を選択した。1年以上経過観察可能であった 90 例を対象とした。グラフトの厚さが 4~6mm であったもの 24 例を A 群、6~8mm であったもの 42 例を B 群、8~10mm であった 24 例を C 群とした。各群における術後成績、グラフト断裂について検討した。術後の臨床成績は JOA スコア、UCLA スコアを用いた。Cuff integrity は長谷川らの分類で Type4 と 5 をグラフト断裂とした。

【結果】JOA スコアは C 群は A 群、B 群に比べ有意差が見られた。またグラフト断裂は A 群が 41.2%、B 群が 21.2%、C 群が 11.1%であった。

【考察】グラフトを厚くするほど、グラフト断裂率は低下傾向を示した。また、臨床成績の向上につながった。

【事案 A 3】

<提出された研究計画書>

研究課題名：広範囲腱板断裂に対し腱板部分修復に上方関節包再建術を併用した術後成績の検討

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：40例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名

研究課題名：一次修復困難な腱板広範囲断裂に対する上方関節包再建術とリバース型人工肩関節置換術の術後成績の比較検討

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：60例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名

研究課題名：腱板広範囲断裂に対する上方関節包再建術の成績および再断裂症例についての検討

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：35例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名

研究課題名：70歳未満の一次修復不能な腱板断裂のSCRの治療成績

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：16例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名

研究課題名：腱板大・広範囲断裂に対する大腿筋膜を用いた上方関節包再建術と大腿筋膜補強法の鏡視下手術の比較検討

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：40例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名、統計解析担当者1名

<医師Aがサブ解析と主張する実際におこなわれた研究（演題発表）の概要>すなわち<研究計画書が存在しないと倫理審査委員会が判断した演題発表）>

演題名：鏡視下上方関節包再建術のラーニングカーブ

【目的】我々は一次修復不能な腱板大・広範囲断裂に対して、大腿筋膜を用いた鏡視下上方関節包再建術(以下ASCR)を行っている。技術的に難易度の高い手術であり、習熟に時間を要する。本研究の目的は当院におけるASCRの手術時間を分析しラーニングカーブを定量化することである。

【方法】2010年4月から2021年9月まで一人の術者によって施行したASCR100例を対象とした。平均年齢71.6(45-90)歳、男性67人女性33人である。全例肩峰下除圧を行い、使用アンカーは肩甲上結節、大結節内側、外側に各2個ずつ合計6個用いた。31例に肩甲下筋腱の修復を

行った。学習曲線は手術時間を指標とした。手術件数の推移は1年毎の件数で調査した。対象100例を20例ごとの5ブロックに分け、各ブロックでの手術時間の比較を行った。また各ブロック毎のグラフトの厚さ、グラフト断裂率の推移が学習曲線と手術件数に与える影響についても検討した。グラフトサイズの違い、肩甲下筋腱修復の有無、助手によるグラフトの作成等、今回はまとめて評価した。

【結果】手術時間については、1例毎の手術時間について相関はなかった(スピアマンの順位相関係数 $p=-0.176$)、隣り合う2群間について行った多重比較法では、第3ブロック(平均266分)と、第4ブロック(平均226分)の間で、有意差を認めた(一元配置分散分析で $p=0.0172$)。手術件数は、44例前後で増加(Welchのt検定, $p=0.025$)を認めた。また、グラフト断裂率は第1ブロックが41%、第2ブロックが32%、第3ブロックが13%、第4ブロックが18%、第5ブロックが11%で第3ブロックから10%代に低減した。

【結論】症例数を重ねることでグラフトの厚さが増し、手術時間の延長につながったが、グラフト断裂率は低下した。手術時間、症例数、グラフト断裂率、から当院でのラーニングカーブは40-60例であったと思われる。

<医師Aが「演題名：鏡視下上方関節包再建術のラーニングカーブ」のもとであると主張する研究計画>

【事案A4】

<提出された研究計画書>

研究課題名：腱板広範囲断裂に対する上方関節包再建術の成績および再断裂症例についての検討
研究デザイン：侵襲なし、介入なし、後ろ向きコホート研究、既存試料・情報を用いた研究
目標症例数：35例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者A、研究者1名

<医師Aを筆頭著者とする学術論文の概要>

学術論文名：鏡視下上方関節包再建術の術後2年の臨床成績

【概要】我々は一次修復困難な腱板断裂に対し、大腿筋膜を用いた鏡視下上方関節包再建術(以下ASCR)を行っている。今回術後2年以上経過観察可能であった49症例の臨床成績について検討した。検討項目として術前後のJOAスコア、UCLAスコア、自動挙上角度、下垂外旋内旋角度、筋力(MMT)、AHD(肩峰骨頭間距離)、術後のgraft integrityは、長谷川らの分類による5段階評価を行った。偽性麻痺肩の有無による群間比較も行なった。また術前の仕事復帰までの期間を調べた。JOAスコア、UCLAスコア、関節可動域、筋力、AHDすべて改善がみられた。MRI上術後2年でのグラフト断裂は49例中5例10%に見られた。偽性麻痺肩の有無による臨床成績に差はなかった。術前の仕事復帰率は93%であった。術後2年のASCRの臨床成績は良好であり、一次修復不能な腱板断裂に有効な術式であると思われる。

【視能訓練士Bの事案】

視能訓練士Bを研究責任者とし、研究者2名。

実施内容は、以下のとおり。

【事案B】

研究課題名：篩状板欠損と choroidal microvasculature dropout の関連性

研究デザイン：侵襲なし、介入なし、横断研究、既存試料・情報を用いた研究

目標症例数：33例

インフォームド・コンセントの方法：オプトアウト

研究実施体制：研究責任者B、研究者2名

3. 事案の経緯

【医師Aの事案】

令和4年9月24日の日付で、学術集会の演題発表の届け出（当院の定める「研修願い」）が、医師Aから当院教育委員会（以下、「教育委員会」という。）に提出された。最近、医師Aから研究倫理審査の申請が提出されていないことを不審に思った教育委員会の委員長C（当院研究倫理審査委員会（以下、「研究倫理審査委員会」という。）の長を兼任（以下、「委員長C」という。))が、「研修願い」の演題発表の内容を医師Aに問い合わせをしたところ、2件の臨床研究の成果に関わる発表であることが判明した。医師Aに対し、委員長Cが、研究倫理審査を経ているか、事実確認を行った。医師Aの回答は「研究倫理審査委員会による倫理審査を経て承認を得た研究のサブ解析である」との趣旨であった。

そこで、委員長Cは当院の倫理審査を経て承認・許可された、直近3年間の医師Aが関わる臨床研究の計画書を、当該学術集会の演題の内容と照らし合わせて確認をしたが、今回の演題発表の内容はそれらの研究計画書に記載された内容とは異なっており、研究計画が存在せず、倫理審査も経ていない「倫理指針不適合」の可能性があることが判明した（事案A1・事案A2）。

この2件に対応中、令和4年10月22日に医師Aより演題発表の届け出が新たにあったが、先の2件と同じ理由により、倫理審査を経していない「倫理指針不適合」であることが疑われた（事案A3）。

当院学術推進室・学術チーム（研究を支援する役割を担うチーム）の助言を仰ぎつつ研究倫理審査委員会が精査を進め、令和4年10月27日に開催された審査会合において、すでに承認を得た研究のサブ解析であるとする医師Aの主張は認められず、医師Aの3件の事案はいずれも倫理審査を経していない研究で倫理指針不適合事案であり、その程度は重大であるとの結論に至った。同日、委員長Cはこれを研究機関の長である理事長（以下、「理事長」という。）に報告した。

また、11月初めころに、医師Aより筆頭著者である学術論文に対する学術奨励金の申請書類が提出されたが、先の3件と同じく「倫理指針不適合」であることが疑われたため、研究倫理審査委員会は令和4年11月に開催された審査会合において、申請書類の内容は承認された研究計画書

と大きく逸脱しており、倫理審査を経ていない「倫理指針不適合」であり、その程度は重大であるとの結論に至った（事案A 4）。

11月14日、医師Aに対し、「倫理指針不適合」の通知（事案A 1～3）を理事長名の書面にて行った。この通知に関して、医師Aと委員長Cが対面で質疑応答を行った。医師Aから理事長へ事案報告が行われた。事案A 4については、通知内容が事案A 1～3と同一であったため、書面の発行は行わず、委員長Cが理事長の委託を受けて、12月に医師Aに口頭で通知を行った。

【B視能訓練士の事案】

令和4年12月、視能訓練士Bが学術雑誌に投稿し、令和4年5月に受理された研究論文につき、視能訓練士Bから教育委員会に学術奨励金の申請がなされた。最近、視能訓練士Bから研究倫理審査の申請が提出されていないことを不審に思った委員長Cが、視能訓練士Bに問い合わせと並行し、研究倫理審査委員会事務局において、視能訓練士Bが申請した倫理審査を調査した。複数の倫理審査の申請を視能訓練士Bが行い、承認・許可を得ていた記録が事務局に保管されていることを、委員長Cは事務局からの報告により確認した。事務局が保管している記録と、今般、視能訓練士Bが公表した研究内容を研究倫理審査委員会で精査したところ、研究目的や研究対象者に大きな相違点が存在することが判明した。この精査結果を委員長Cが視能訓練士Bに伝えたところ、視能訓練士Bは倫理審査の申請を行っていなかったことを認めた。研究倫理審査委員会は令和4年12月14日、倫理審査を経ていない「倫理指針不適合」であり、その程度は重大であるとの結論に至った。視能訓練士Bから理事長へ事案報告が行われた。

4. 事案が発生した要因

医師Aの事案については、当院研究倫理審査委員会の承認を得た医師Aの研究計画は存在したものの、実際に行った研究は、計画内容から大きく逸脱していた。研究計画に関する正確な情報を提示・説明し、それを研究対象者が理解した上での同意が必要であるとするインフォームド・コンセントの基本を、医師Aが遵守しなかったところから発生したものと考えられた。この背景には、ある研究に対する研究対象者の同意が、将来において計画される研究においても有効であるとする、いわゆる「白紙同意」のような誤った認識を、医師Aが持っていたのではないかと推察された。

研究倫理審査委員会については、研究者において、「サブ解析」などの拡大解釈がなされ得ないような研究計画書、すなわち具体的かつ詳細を明記した研究のみ、承認すべきであったという反省点が挙げられる。

視能訓練士Bの事案については、ある学術集会で成果を発表することを見据えて研究計画書を作成しようとしていたところ、コロナウイルス感染拡大防止のために学術集会が中止となった。また、研究計画書が完成に至ることはなかった。コロナ禍の混乱が長引く中、研究計画書が完成しておらず、したがって、倫理審査も経ていないところ、倫理審査で承認を得たとの思い込みが視能訓練士Bにあった。視能訓練士Bは当時、複数の臨床研究について倫理審査申請を行ってお

り、倫理審査を経た研究と、経ていない研究を混同し、承認を得たとの思い込みが生じたことが、視能訓練士Bに対して研究倫理審査委員会が行った聞き取りから推察された。

組織の要因については、1年以上継続して実施する研究は、研究責任者が研究倫理委員会に中間報告を行うと定めているが、研究計画書のとおり実施されていることを十分に確認する体制に未整備の部分があった。

投稿した論文の査読において、査読者から指摘された内容に研究責任者が対応するために、研究計画書に記載していないカルテ情報を使用する必要がある場合があるが、査読者への回答期限によっては、研究責任者が研究計画の変更申請を倫理審査委員会に提出し、審査を経て承認されるまでに至らないことが予想される。これに対しては別途、当院の研究倫理審査の規程を改訂し、倫理審査が形骸化しないように慎重に、かつ柔軟に対応していくこととした（令和5年9月現在、規程の改訂を進めている）。

5. 事案が発生したことへの対応

令和4年11月17日、当院において倫理指針不適合事案が発生したことを研究倫理審査委員会より全職員にメールで通知し、注意喚起を行った。

医師Aの4件ならびに視能訓練士Bの1件に対して当院研究倫理審査委員会にて後付けの倫理審査を行うこととした。

医師Aが研究倫理審査委員会に【事案A1】～【事案A4】の研究計画書の変更申請を提出した。研究倫理審査委員会の承認を経て、理事長の許可と同時に研究終了とした。

医師Aの事案と異なり、視能訓練士Bは、今回の事案について、倫理審査にて承認され、理事長の許可を得た研究計画のサブ解析であるといった主張は行っておらず、倫理審査の申請を失念していたことを自ら認めた。計画書の変更ではなく、新規の研究として研究倫理審査委員会に【事案B】の研究計画書を提出した。研究倫理審査委員会の承認を経て、理事長の許可と同時に研究終了とした。

これらの後付け審査は、令和4年11月から令和5年3月に行った。

医師Aは、当該演題発表を行った学術集会の運営事務局ならびに当該論文が掲載された学術雑誌の編集委員会に対し、当該研究が「倫理指針不適合」であった旨、報告を行った。

視能訓練士Bは、当該論文が掲載された学術雑誌の編集室に対し、当該研究が「倫理指針不適合」であった旨、報告を行った。

教育委員会は医師Aおよび視能訓練士Bより倫理指針不適合との報告を受け、医師A、視能訓練士Bの今回の論文について、学術奨励金の対象外とし、支給しないこととした。研究対象者への対応については、今回の5件は、いずれも既存の試料・情報を用いた研究であり、研究対象者に健康被害が生じたり、直ちに身体的・精神的負荷を生じたりするものでないため、現時点では行っていない。今後、病院Webサイトにて、事案の公表ならびに研究対象者への謝罪文を掲載する予定である。

6. 再発防止策

●研究倫理教育

学術チームが倫理指針の遵守に関する動画を作成した。視聴対象は、潜在的に臨床研究を行う可能性がある職種とした。具体的な対象は以下のとおり。

- ・ 医師
- ・ 歯科医師
- ・ 看護師
- ・ 准看護師
- ・ 放射線技師
- ・ 薬剤師
- ・ 臨床検査技師
- ・ 管理栄養士
- ・ 視能訓練士
- ・ 臨床工学技士
- ・ 理学療法士
- ・ 作業療法士
- ・ 言語聴覚士
- ・ 管理栄養士
- ・ 公認心理師（臨床心理士）
- ・ 歯科衛生士
- ・ 医療秘書課職員

※上記が視聴を必須と定めた職種。上記以外の視聴は任意

視聴期間：令和4年12月13日から令和5年1月31日まで。

継続した研究倫理教育として、年度初めの入職者研修において、研究開始前に計画書を作成し、倫理審査を経る必要があることを周知し、学術チームが作成した倫理指針の遵守に関する動画の視聴を推進することとした。年度途中の入職者に対しても、入職時または次年度の入職者研修において周知することとした。

当法人は、研究を開始する前に学術チームの開催する臨床研究講習会あるいはそれと同等とみなされる講習を受講し、継続して研究を行う場合は年1回の受講を必須と定めていることを、全職員に対して改めて周知を図った。

●研究倫理審査委員会

研究者において、サブ解析でない研究を「サブ解析」と主張するなどの拡大解釈が行われることを防止するため、計画の具体的な数値、医学用語、どの調査項目をどのように使用するか、といった詳細を明記した研究申請のみ承認することを委員会の共通認識とした。研究者の同意を研究者が拡大解釈できる余地を残さないために、倫理審査において、研究責任者に明確な説明と計画書への記載を求めることとした。

計画書に記載された研究期間が1年以上にわたる研究は、既存の試料・情報のみを使用する研究であっても、モニタリングを行う者を研究責任者が指名することを必須とする。また、人為ミスを軽減するため、臨床研究支援システムの導入を検討する。

●研究支援の強化

法人において「倫理指針」が遵守されるために、「倫理指針」の定めるところの倫理審査を要する研究に該当するか判断に苦慮する場合の法人内の問い合わせ先を全職員に周知した。

7. 総括

この度、医療法人真生会 真生会富山病院において、令和2年4月から令和4年8月に実施した複数の研究について、「人を対象とする生命科学・医学系臨床研究に関する倫理指針」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厳粛に受け止め、本事案に関する調査結果を踏まえた再発防止策を遂行することに努めます。

以上