

提 言

わが国の医学研究者倫理に関する現状分析と信頼回復へ向けて

平成29年(2017年)7月20日

一般社団法人 日本医学会連合 研究倫理委員会

この提言は一般社団法人日本医学会連合でのもと、加盟学会の意見を参考に以下の日本医学会連合研究倫理委員会委員によって作成されたものである。

一般社団法人日本医学会連合研究倫理委員会

- | | | |
|-----|-------|-------------------------------------|
| 委員長 | 市川 家國 | 信州大学医学部特任教授 |
| 委員 | 中山 和久 | 京都大学大学院薬学研究科教授 |
| | 代田 浩之 | 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学教授 |
| | 仁尾 正記 | 東北大学大学院医学系研究科発生・発達医学講座
小児外科学分野教授 |
| | 近藤 尚己 | 東京大学大学院医学系研究科健康教育・社会学分野准教授 |
| | 大前 和幸 | 慶應義塾大学名誉教授 |

はじめに

科学技術の発展とそれに伴う研究者間の競争の激化に伴って、わが国発の研究にも不正の事案が少なからず発見され、科学技術立国を自認するわが国にとって極めて憂慮すべき状況が生まれている。こうした状況の改善に向けてこれまで、産官学のそれぞれの立場から倫理指針・ガイドラインの策定および更新、臨床医学研究に関しては法制化が進められてきた。

また、これまで日本医学会に日本医学雑誌編集者組織委員会および利益相反委員会が設置されていたが、平成26年4月に日本医学会が法人格を有する一般社団法人日本医学会連合となるに伴い、本研究倫理委員会が設置されるに至っている。

本委員会はその役割に鑑み、現状分析を真摯に行うとともに、わが国の医学研究が国民および海外からの信頼を回復し、更には彼らの期待に存分に応えることができるよう強く望んで、ここに加盟学会および医学研究者に向けた提言を行うこととした。

提 言

(一般社団法人日本医学会連合から加盟学会および医学研究者に向けて)

- 1) 医学研究者は、国際的な研究倫理規範とその対応法について精通し、研究結果の再現性と客観性を確保するために必要な最新の知識を常に習熟しているべきである。
- 2) 医学研究者は、研究の規模によらず、関連するガイドラインを遵守して研究を計画し実施する。公表に際して、その内容とオーサーシップの妥当性の担保に努めるべきである。ネガティブデータを含め、研究の再現性と客観性を確保する上でもその内容を十分に開示すべきである。
- 3) 医学研究者は、企業支援のもとに行う研究に生じがちなバイアスを看過すること、企業による研究結果の選択を看過することは、守るべき規範から逸脱することになるものと認識しなければならない。
- 4) 各医学研究者は、自分自身の研究だけでなく、当該分野全体の信頼や発展に寄与する責務を担っていることを自覚し主体的行動が求められる。
- 5) 日本医学会連合を構成する各学会は、研究発表を行う会員に対し研究倫理に関する基本事項と対応法を予め学修することを義務付けることを考慮すべきである。
- 6) 日本医学会連合は、多くの学会が認定できる共通の学修機会を研究発表の資格要件の一つとして速やかに設定できるよう各学会を支援する。一方、学会によっては研究領域に特殊性を有するため、それに対応する追加の学修内容を設けることが必要である。

現状分析

わが国の研究不正の実態

わが国に限らず研究不正は近年、科学研究の大きな影の部分として広く認識されている(1)。一般の話題ともなったいわゆる STAP 細胞事件は、世界の注目を浴びるに至ったが(2)、それ以外にも、撤回された研究論文をいち早く伝える情報サイトには、撤回に至るまで最も頻りに引用された論文の著者としてわが国の生命科学系の研究者が複数挙げられている(3)。一個人による撤回論文数の世界記録の保持者として挙げられている日本人研究者もいる(4)。さらに、米国の研究公正局(Office of Research Integrity)のホームページには、研究不正抑止を意図して、政府資金を使って行われた研究における不正事例が年間 10 件余り一般公開されているが、その最近のリストには複数の日本人研究者の名も見られる(5)。

複数の研究機関が関わった大規模な不正も発生した。ノバルティス社の降圧薬バルサルタン(商品名:ディオバン)をめぐる事件(いわゆるディオバン事件)は、複数の研究集団、数多くの研究チームが関わったため、日本の臨床研究のシステム的問題として国際的な批判にさらされている(6)。

不正の頻度を国際比較する際に用いられる論文撤回率について、わが国は英仏独といった他の研究先進国の数倍となっているというデータがある(7,8)。論文の撤回は研究の信頼性を揺るがし、内外の研究者に対しては多大な時間の浪費、市民に対しては多大な資産の浪費をもたらす。わが国は研究先進国としてこれらの浪費の抑止に向けて他国以上に努力すべき立場にあるといえよう。

倫理規範を常に刷新し続けるシステムの構築が急務

わが国では、医学研究倫理規範を研究者に周知する仕組みが不十分であったため、これまで複数の研究不正が発生してきた。ディオバンに関する論文撤回の直接の原因は、統計解析の委託先が研究結果に対して直接の利害関係を持つディオバン発売元企業の社員であったということに加え、論文著者としてその社員の身分を隠したという点にあった。欧米の学術誌には、20 世紀末の時点で利益相反に関するガイドラインが示されていた。一方、ディオバン研究が始まった 2002 年ごろのわが国では、“Conflict of Interest”の概念は周知されていなかった。その後も、臨床研究の不正事件がわが国で相次いで表面化している。最近では、JAMA 誌に 2005 年に発表された論文が、同誌の指摘で 11 年後の 2016 年 6 月に撤回されている(9)。

現在複数の医学研究指針が示されているが、各研究者や研究組織がそれを習得し、具体的に行動するための教育機会や不正の監視をする仕組みは十分とはいえない(10, 11)。欧米では、研究者の行動規範に抵触した者を実名公表するとともに、一定期間、研究遂行におけるペナルティを与えた後、研究倫理の再教育機会を提供するといった動きがある。諸外国での研究規範管理の仕組みに学び、わが国においても、研究者が自主的

に管理する仕組みづくりを進めることが急務である。

動物実験等の非臨床研究の質と透明性の確保に向けて

臨床試験の前段階として実施される諸研究の再現性の低さが問題視されている。国際的にみても、臨床試験の土台となった動物実験の再現性の低さが指摘されている(12, 13)。研究者の主張に都合の良い結果が出るまで実験をやり直したり、データ採取後に統計方法を選択したり、パラメーターの選別をしたり、さらには当初の仮説を変更して発表したりするような行為が常態化している可能性がある。

結果の公表に関するルールのあいまいさも課題である。人を対象とした臨床試験についてはわが国でも UMIN Clinical Trial Registry といった登録制度によりネガティブデータの未公表による出版バイアス増加を予防する取り組みが進んでいるが、動物実験等については手付かずの状況である。結果の公表の在り方についての教育機会の提供やルール作りも求められる。ある特殊な条件下でのみ得られたポジティブデータを、他のネガティブデータを伏せることによって普遍的な現象として発表したり、すぐにでも臨床応用できそうな注目事項として発表したりする場合や、他の研究者が再現実験や確認実験ができないように研究の詳細を公表しないような場合もある。

米国国立衛生研究所(National Institutes of Health, NIH)をはじめとした、海外の機関が前臨床研究における研究計画の立て方やその実施の仕方についての指針や教育機会の提供をしているが、わが国では十分普及していない。(14,15)。これらを習熟することは学術誌への論文掲載上必須条件である。(16,17,18)。習熟不足は論文の査読への対応に苦慮したり、発表後に思わぬ告発を受けて撤回せざるを得なくなるなど、不幸な帰結を生む可能性があることを認識するべきであろう。

不完全で限界の多い研究であっても、標準的な手続として十分な情報開示を行えば学術的な貢献を果たしうる。読者側が不完全な面を十分に認識できるよう、情報公開を徹底すべきである。各学会は当該分野におけるガイドラインを遵守した論文執筆に関する学びの場を提供するなどの努力をするべきである。

大学と個々の研究者が担う社会的責任

撤回されたわが国の論文にしばしば見られる特徴として、研究規範に対する認識が最も必要とされる研究責任者にそれが欠けていたという点を挙げることができる(12, 13, 19)。James Keenan は近著“University Ethics”の中で、「大学では上の地位の者ほど研究倫理的素養に欠ける」と指摘している(20)。大学等が研究倫理教育に割く予算と時間に関し、わが国は欧米に比べて極めて貧弱だという現実がある。一方、今日の欧米では、研究者は自身の研究の健全性だけでなく、科学研究全体の健全性に向けた社会的責任を認識し、他の研究者の研究の質に対して目配りすることを要求している点は注目に値する。身近な専門家による相互チェックは、医療過誤の防止対策等と同様に、研究不正の防止にとっての最後の砦である。大学等は単に告発等に対応する機能を持つだけでなく、研究者に社会的責任の意識を涵養するカルチャーを育てることが必要である。

研究者は研究者として企業の販売促進活動に関与すべきではない

今日の商業化社会にあつては、製薬企業等のマーケティング部門が自社製品の販売促進を目的にして、「研究助成」や「奨学寄付」の名目で多くの研究者に対して資金供与しているという現実がある。このような企業資金に支えられる研究においては、研究の計画、実施、発表に企業の直接的な関与が無い場合であっても、研究者が継続的な支援を望むことや企業人との親交が深まることなどの理由によって、研究者が企業に利するバイアスを伴った発表をすることがあるということはデータが示している(21)。したがって、広い読者層を持つ国際誌のなかには、著者に対して、企業との経済的な関わりを額によらず全て開示するように求めるものや(22)、団体や個人との経済的なもの以外に関する利益相反についても開示を求めるものがある(23)。さらには、研究者が経済的な利益相反の問題を伴う製品に関する研究論文を原則的に取り扱わない学術誌もある(16)。そこでは、研究対象となる製品の販売元とは利益相反が無くても、類似の効果をもつ競合製品を販売する他の企業との間に利益相反がある場合にも、著者に対してその開示を求めている。

一方、企業が、企業支援により行われた研究の成果の中から自社製品の販売促進につながるものを抽出したり、処方する立場にある医師を集めて研修会と称して研究当事者に講演させたりすることが常態化している(24)。このような場合に、利益相反を抱えながらデータのバイアスを伴った選択を行うのは研究者でなく企業であるが、それに加担するのは研究者である。日本医師会は、このような広告活動に加担することは、「医師のモラル上の問題である」として警告を行っている(25)。

研究者の倫理観の涵養と国際基準に沿った行動規範習得の機会を

既述のように、わが国の論文撤回の背景にしばしば見られるのは、研究上の規範に対する研究者の認識不足である。わが国発の研究が国際的な信頼性を回復するためには、研究者が研究に関する最新の国際規範に精通し、それにより自らの行動を律していく必要がある。政府による法的規制のみでこれを達成することは現実的ではなく、自由な研究活動の萎縮を招くことにもなりかねない。そのため、研究者自身の倫理観の涵養と主体的な行動が求められる。日本医学会連合およびその加盟学会は、会員に向けたそのための学修の機会を積極的に提供していくべきである。

結語

本提言に至った背景には、科学技術立国を目指すわが国の現状に対する憂慮もさることながら、論文が掲載を却下されたり、後日撤回に追い込まれたりするような不幸を研究者に味わわせたくないというわれわれの強い願いがある。研究者個人に単に「××すべきである」といった指摘をするだけでは、研究活動の質の向上をめざす学会集団の提言としての意義はない。研究に関する国際的な規範の学修を各学会の会員に義務付けることが有効であり、そのためには効果的な学修機会が設定されていなければならない。ただし、研究者が様々な研究機関に散在し、複数の学会に所属している現実を鑑みれば、多くの学

会が会員に提供できる共通の学修機会を速やかに設定し、その中で、各学会の研究内容の特殊性に対処するための学修内容を追加することが望ましいであろう。

わが国の医学研究の信頼回復に向けて、医学研究者自身が研究の健全性を確保し、社会的責任を認識して、適切な対応をとれるための行動を起こす必要がある。政府主導の規制に先んじて日本医学会連合および加盟学会が連携してこれを進めていくべきである。

参考資料

1. ESF-ORI First World Conference on research integrity: fostering responsible research. (Assessed November 8, 2016 at <http://www.esf.org/index.php?id=4479>)
2. The Top 10 Retractions of 2014. A look at this year's most memorable retractions. Adam Marcus and Ivan Oransky. The Scientist | December 23, 2014. (Assessed November 3, 2016 at <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/41777/title/The-Top-10-Retractions-of-2014/>.)
3. Top 10 most highly cited retracted papers. Retraction Watch (Assessed November 3, 2016 at <http://retractionwatch.com/the-retraction-watch-leaderboard/top-10-most-highly-cited-retracted-papers/>.)
4. How the Biggest Fabricator in Science Got Caught: Yoshitaka Fujii falsified 183 papers before statistics exposed him. by Adam Marcus (Assessed November 3, 2016 at <http://nautil.us/issue/24/error/how-the-biggest-fabricator-in-science-got-caught/>.)
5. Office of Research Integrity. Case Summaries. (Assessed November 3, 2016 at http://ori.hhs.gov/case_summary.)
6. Japan investigations allege misconduct in large-scale clinical studies. Nature, News Blog August 13, 2013. (Assessed November 3, 2016 at <http://blogs.nature.com/news/2013/08/japan-investigations-allege-misconduct-in-large-scale-clinical-studies.html>.)
7. 松澤隆明わが国の研究不正の特徴と国際比較 (Assessed November 3, 2016 at http://www.chiba-u.ac.jp/general/approach/project/files/tenure_20140306.pdf.)
8. Ana J, Koehlmoos T, Smith R, Yan LL. Research misconduct in low- and middle-income countries. PLoS Med. 2013;10(3):e1001315.
9. Bauchner H, Fontanarosa PB. Notice of Retraction: Sato Y, et al. Effect of Folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: A randomized controlled trial. JAMA. 2005;293(9):1082-1088. JAMA. 2016;315(22):2405. doi:10.1001/jama.2016.7190. (Assessed November 3, 2016 at <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2526501>)
10. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針. 文部科学省, 厚生労働省. 平成2

- 6年12月22日 (Assessed November 3, 2016 at http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf.)
11. 臨床研究の実施の適正化等に関する施策の推進に関する法律案(Assessed November 3, 2016 at http://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_gian.nsf/html/gian/honbun/houan/g19005056.htm)
 12. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature Biotech* 32:40-51, 2014
 13. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nature Rev. Drug Disc.* 10, 712–713 . 2011.
 14. Principles and Guidelines for Reporting Preclinical Research. (Assessed November 3, 2016 at <https://www.nih.gov/research-training/rigor-reproducibility/principles-guidelines-reporting-preclinical-research>.)
 15. Frequently Asked Questions. (Assessed November 3, 2016 at <http://grants.nih.gov/reproducibility/faqs.htm#48>.)
 16. The New England Journal of Medicine. Author Center. New Manuscripts. (Assessed November 3, 2016 at <http://www.nejm.org/page/author-center/manuscript-submission>)
 17. Nature Cell Biology. Statistical Check List (Assessed November 3, 2016 at <https://www.google.co.jp/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=nature+cell+biology+checklist>.)
 18. Reproducibility and Reliability of Biomedical Research. The Academy of Medical Sciences, United Kingdom. (Assessed November 3, 2016 at <http://www.acmedsci.ac.uk/viewFile/56314e40aac61.pdf>.)
 19. 分子細胞生物学研究所・旧加藤研究室における論文不正に関する調査報告(最終) (Assessed November 3, 2016 at <http://www.u-tokyo.ac.jp/content/400007786.pdf>.)
 20. University Ethics. How Colleges can Build and Benefit from Culture of Ethics. *by* James F. Keenan. Rowman & Littlefield. 2015
 21. Dwan, K., Gamble, C., Williamson, P.R., Kirkham, J.J., and the Reporting Bias Group (2013). Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias — An Updated Review. *PLoS ONE* 8(7): e66844. doi:10.1371/journal.pone.0066844
 22. Conflicts of Interest and Financial Disclosures. Instructions for Authors. The JAMA Network. (Assessed November 3, 2016 at <http://jamanetwork.com/journals/jama/pages/instructions-for>

authors#SecConflictsofInterestandFinancialDisclosures)

23. Declaration of interest. Statements, permissions, and signatures. Information for Authors. The Lancet. (Assessed November 3, 2016 at <http://www.thelancet.com/lancet/information-for-authors/statements-permissions-signatures>.)
24. Ichikawa I, Clayton EW. Doping Doctors: The Influence of the Marketing Departments of Pharmaceutical Companies on Physician and Researcher Behavior in Japan. Account Res. 2016;23(4):245-53. doi: 10.1080/08989621.2016.1144478. (Assessed November 3, 2016 at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829657>)
25. 日医ニュース vol. 1290 2015.6.5 日本医師会 (Assessed November 3, 2016 at <https://www.med.or.jp/nichinews/n270605a.html>)