

東大研研発第26号
平成26年6月20日

厚生労働省大臣官房厚生科学課長 殿

東京大学理事・副学長
松本 洋一郎



J-ADNI 研究に関する調査について（報告）

平成26年1月29日付科発0129第1号で依頼のありました標記のことについて、
別紙のとおり報告します。

1. 調査の経緯

平成 26 年 1 月、国が主催する J-ADNI 研究において研究データの取扱いについて改ざんの疑いがあるとの報道がなされた。同月 29 日、厚生労働省から本学に対し、本事案に関し専門的・学術的な観点からの調査を大学の自治に基づき自主的に実施する旨の依頼文書が発出され、本学として J-ADNI 研究の調査に着手した。

J-ADNI は、厚生労働省を中心とする国の研究事業であり、J-ADNI には本学を含め 38 の施設が参加しており、本学には他の施設に対する調査権限はないが、大学として厚生労働省の依頼に応えるため、同省の協力を得て可能な限りの調査を実施した。なお、改ざんの疑いが報道された個々の研究データは J-ADNI のデータセンター業務を担うバイオテクノロジー開発技術研究組合の管理下にある。

2. 調査経過

本学としては、上記厚生労働省からの依頼を受け、医学系研究科に調査委員会を、大学本部に委員長（理事・副学長）及び委員 4 名（うち学外 3 名（弁護士を含む。)) で構成される特別調査委員会を設置した。調査は、まず医学系研究科において調査委員会により行い、その調査結果に基づき本特別調査委員会において審議を行った。本特別調査委員会の開催状況は、次のとおりである。

- (1) 第 1 回特別調査委員会（平成 26 年 2 月 20 日）
 - ・医学系研究科における調査の概況
- (2) 第 2 回特別調査委員会（平成 26 年 3 月 28 日）
 - ・医学系研究科における調査の中間報告
- (3) 第 3 回特別調査委員会（平成 26 年 5 月 20 日）
 - ・医学系研究科における調査の最終報告
 - ・岩坪教授からの聞き取り調査
- (4) 第 4 回特別調査委員会（平成 26 年 6 月 9 日～11 日メール審議）
 - ・特別調査委員会報告とりまとめ

3. 事実関係

事実関係の詳細は、別添医学系研究科の調査委員会による「J-ADNI 試験に関する調査委員会最終報告」（以下「医学系研究科報告」という。）のとおりである。本特別調査委員会は、医学系研究科報告における本事案に係る種々の事実の認定に関し、主任研究者からの聞き取り調査を含め専門的かつ客観的に審議を行ったが、医学系研究科報告の認定に不合理な点はないと判断する。

(1) 被験者の同意等について

臨床研究においては、被験者の保護が最重要であることはあらためて言うまでもない。本事案において、同意書の未取得の被験者の存在が確認されたことは遺憾である。既に被験者に対し謝罪がなされ、適切に対処されたことは確認できたものの、他にも

同意書の未取得又は取得時期の遅延の可能性のある被験者の存在が懸念され、可及的速やかな検証及び適切な対処がなされるべきである。

(2) データの改ざんについて

J-ADNI においてデータの改ざんがあったとする疑義について、医学系研究科報告においては、データセンターの修正指示に基づき行われた修正は、悪意のある改ざんではなく、不適切な担当者による不適切な修正であると結論づけられている。修正指示は、試験初期のものを除き修正履歴が確認できること、また、強制する趣旨で発信されたものではなかったことが確認されている。特に記憶検査の遅延再生時間に関する実施時間の修正について、今回の調査で確認できた範囲では、データセンターの担当者は実施施設と疑義のある実施時間の確認のため連絡を取り、最終的な修正は各施設で行われることとなっており、実際に各施設で修正されていたが、疑義のあるデータに対し「〇〇を修正して下さい」と直接的な指示と受け取られかねない連絡もあった。本来は疑義のあるデータについて専門家の判断が行われるべきであるが、各施設の担当者は実際の実施時間を知っていてもデータセンターの担当者は実際の実施時間を知る立場になく、このようなやり方の修正について本特別調査委員会としては、医学系研究科報告のとおり改ざんとは断定できず、不適切な担当者による不適切な修正とするのが妥当と思料する。また、修正方法についても、本来データセンターに備えられるべき業務手順書やマニュアルなどが研究開始時にほとんど整備されておらず、CRF (Case report form) の疑義につき判定すべき臨床判定委員会が実際には十分機能しなかった結果、研究者でない DM (データマネージャー) が、独自に判断し、又は主任研究者と協議して判断するといった、定められた手順と異なる方法により、データの修正を行い、又は施設に修正を行わせるという不適切な方法による修正があったものと考えられる。

(3) 被験者の組入れについて

被験者の組入れに関する研究者間におけるコンセンサスが不足し意思疎通が十分でなかったことも指摘しておきたい。本特別調査委員会が実施した聞き取り調査において、主任研究者は、被験者の組入れについては、US-ADNI と同様の考え方により境界領域の被験者も例外措置として幅広く組み入れ、研究途上でこれら被験者が脱落しても研究上重要な示唆が得られ、研究を継続していくうちに被験者のあり方は洗練されていく旨を述べている。他方、J-ADNI に携わる研究者の一部からは、被験者の組入れは基準に従い厳格に行われるべき旨が主張されており、両者の考え方には大きな隔たりがあるが、科学的にはどちらの考え方にも正当性があり、一方の考え方が他方の考え方より優位であると本特別調査委員会では判断することはできない。ただし、J-ADNI の研究開始の前にどちらの考え方を採用するのか決定し、決定された考え方に従うべきであったと思料される。薬を服用している被験者の組入れについて、本来は臨床判定委員会において審議すべきであるが、同委員会を頻繁に開催することができず、医

学系研究科報告のとおり登録施設の関係者に事情を聴取し主任研究者が DM と協議し判断せざるを得なくなっていた。

(4) データベースシステムについて

データベースシステムの不備により、平成 20 年に登録が開始されたにもかかわらず、確実なデータ管理ができるようになったのは平成 23 年 7 月と遅れた。当初のシステムは、大学院生とメーカーとで構築されたものであったが、約 1 年後にはデータの増加により対応不能となった。次に、システムの改良を別のメーカーに委託したが、数百件以上のバグを修正することができず、使用に耐えられるものを構築できなかった。現在のシステムは、さらに別のメーカーに引き継がれ、多くの SE が導入された結果、支障なく稼働できる状態になったものの、こうなるまでに登録開始から 3 年を要した。このようなシステムの不具合により、入力されたデータに随時アクセスすることができなかつたため、約 1~2 年もの間心理コアにより一部の被験者のデータの確認を行うことができず、被験者全体についてデータの確認が可能な状態にならなかった。同様に、24 時間以内に臨床コアによって行われるべきであった疑義のある被験者組入れなどの様々な判断も、一部の被験者について行うことができなかった。

(5) データ保全が要請された以降にデータの書き換えがあったとする疑義について

5 月 23 日、厚生労働省から主任研究者に対してデータ保全の要請が行われて以降にデータの書き換えが行われた疑いがあるとの新聞報道があり本特別調査委員会は主任研究者から聞き取り調査を行い、その事実関係を確認した。主任研究者によれば、来院間隔の例外的な取扱いについては、本来「例外申請」欄に記載されるべきところが「追加コメント」欄に記載されたものがあったため、内容そのままに「例外申請」欄に記入箇所を移行したものであって、研究内容に係るデータそのものには全く触っておらず、バックアップも含めてデータは確実に保全しているとのことであった。今回指摘された疑義について、研究内容に係るデータは修正されておらず、研究内容に係るデータに附属しているデータの修正であり、研究内容に関係しないデータの誤りを放置しないで修正したものであり、研究成果に影響はないと判断する。本特別調査委員会としては、主任研究者の説明には不合理・不自然な点はなく、研究成果に影響のあるデータの書き換えがあったものとは認められないと考えられる。新聞で報道された 613 件のデータの更新記録については具体的な内容が不明であり、本学の調査権限から学外の施設に調査に立ち入るには限界があり、データ更新の有無等は確認できなかった。

4. 総括

(1) 本事案の原因等について

これらの状況を考慮すると、原因として、J-ADNI の立ち上げの際、研究組織としての役割分担、指揮命令システムの整備が不完全のまま研究が開始されたという研究組織体制の未熟さがあったことが挙げられる。研究開始時において、主任研究者及び中核となる研究者との間で考えを一致共有させ、研究を適切に実施していくために必要な体

制が整備されていなかったものと言うことができ、このことが本事案の根本的な原因であると考えられる。この点、J-ADNI の研究計画の策定、計画に基づく適切な研究の実施について責任を有する主任研究者及び中核となる研究者は、適切に研究を遂行できなかったことに関し、その監督責任は免れないと言うべきである。

当初、J-ADNI は 5 年計画であったが、2 年間延長している。38 もの多くの施設が参加する大規模プロジェクトの場合、事業の実施に支障が生じないように準備等に十分な時間をかけることが望まれる。事業主体者は、臨床研究の現場の状況を把握した上で、必要な場合には計画の変更や一時的な停止を求め、臨床研究の改善のための措置を講ずることも考えられる。

(2) 被験者の保護及びデータクリーニングについて

本事案においては、被爆を伴う PET 検査や侵襲のある脳脊髄液検査といった被験者負担を伴う検査が行われている。このような臨床研究においては、被験者の保護を最優先に取り扱うべきである。J-ADNI においては、当初、600 例のデータを集める計画であり、これらのデータの組入れに対し、データの適格性に瑕疵を指摘する者とデータの適格性に瑕疵は認められないとする者があり、両者の意見は大きく食い違っている。本特別調査委員会としては、どちらの意見が正しいと判断することは困難である。いずれにせよ、疑義が指摘されているデータについては、神経科学の専門家等の第三者で構成される委員会によるクリーニングを行い、J-ADNI として了承を得たデータを公表すべきであると思料する。J-ADNI として研究成果を公表し、広く利用可能な研究データを提供することが、検査に負担を強いられた被験者に対して報いることになる。と考える。

(3) 大規模臨床研究におけるモニタリングについて

既に述べたように、本事案に対する主任研究者及び各コアの要となる研究者の監督責任は免れないが、38 もの施設が参加する大規模臨床研究の監督責任を数名の主要な研究者に負担させると、監督責任から生じる業務量が受入可能な業務能力を上回り、十分な監督責任を果たせない事態となることが想像される。このような大規模臨床研究の実施においては、研究内容を熟知した専門家が、研究の進捗状況を把握し、臨床研究に支障が生じないように助言できるモニタリング機能を有した外部の委員会を設置することが望まれる。

以上

【添付資料】

1. 東京大学特別調査委員会名簿
2. J-ADNI 試験に関する調査委員会 最終報告（平成 26 年 5 月 20 日版 医学系研究科 J-ADNI 調査委員会）

東京大学特別調査委員会名簿

委員長	松本 洋一郎	東京大学理事・副学長（平成26年4月～）※1
委員	糸山 泰人	国際医療福祉大学副学長
	河上 裕	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所所長
	三宅 弘	原後綜合法律事務所弁護士
	山口 厚	早稲田大学大学院法務研究科教授 ※2

（敬称略・五十音順）

※1 平成26年1～3月は、大和裕幸（本学前理事・副学長（本学現副学長））が委員長を務めた。

※2 平成26年3月まで本学大学院法学政治学研究科長

J-ADNI 試験に関する調査委員会 最終報告

平成 26 年 5 月 20 日版

医学系研究科
J-ADNI 調査委員会

【目次】

【事案・調査結果の要旨】

I. J-ADNI 試験の概要	- 2 -
II. 事案の概要と調査委員会設置に至る経緯	- 2 -
III. 調査の方法について	- 2 -
IV. 調査結果の概要	- 2 -
V. 調査委員会の結論	- 4 -

【事案・調査結果の詳細】

I. J-ADNI 試験の概要	- 5 -
II. 事案の概要と調査委員会設置に至る経緯	- 5 -
III. 調査経過	- 5 -
IV. 事実関係	- 6 -
V. 調査委員会の結論	- 13 -
VI. 臨床研究の信頼性確保・データ管理に関する対策	- 14 -

【事案・調査結果の要旨】

I. J-ADNI 試験の概要

本邦における認知症患者数は増加の一途をたどり、現時点で 200 万人に達している。その多くを占めるアルツハイマー病（AD）に対する根本的な治療薬の開発は急務であるが、AD 治療薬の薬効評価基準の最適化を行うためには、AD の病態を忠実に反映する指標を定めておく必要がある。その基準を作成するためにアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクトである J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が、全国で 33 施設（後に 38 施設）の多施設共同臨床研究として計画された。研究対象は、健常高齢者、軽度認知機能障害患者（MCI）、早期 AD 患者であり、計 600 名の対象者に対して、心理認知検査、MRI、PET、脳脊髄液検査、採血・採尿などを行いながら、2～3 年間にわたって心理検査所見、画像などの検査所見の変化などを追跡し、これら指標の基準値を作成するものである。

II. 事案の概要と調査委員会設置に至る経緯

J-ADNI の実施に際して、被験者の組み入れ、データ管理などに問題があるとして、平成 25 年 11 月 18 日に、本研究を所管する厚生労働省認知症・虐待防止対策推進室に情報提供(公益通報)があった。その後、本年 1 月 10 日付け朝日新聞にて、「J-ADNI におけるデータ改ざん疑惑」が報道され、東京大学副学長（科学研究行動規範担当）に対して、平成 26 年 1 月 29 日付けで厚生労働省大臣官房厚生科学課長より「J-ADNI 研究に対する調査依頼」が発信され、引き続き担当理事より医学系研究科長へ平成 26 年 2 月 3 日付けで同調査の指示が出された。一方併行して、本年 2 月 3 日付けで、J-ADNI 臨床コア（心理学 PI）である B 氏から、厚生労働大臣、経済産業大臣、文部科学大臣、東京大学総長宛に要請書が提出され、東京大学に対しては、J-ADNI におけるデータ改ざん、基準違反の患者組み入れ、無効例における長期試験継続などの問題に対する調査ならびにその公開、が要請された。

III. 調査結果の概要

調査は、本研究のデータセンターがある国立精神・神経医療研究センターへのサイトビジットを含む関係者(主任研究者 A 氏を含め計 7 名)に対する聞き取り調査、ならびに提供された資料の検証を中心に調査委員会は活動した。検証すべき資料が膨大であったとともに、すべてのデータの検証を実施する権限を有していないため、事案を確認するための必要な検証がすべて終了した現時点で最終報告を行うものである。

IV. 調査結果の概要

1. 成熟した研究組織体制を構築するための時間的猶予がなかった
 - ① 全体の組織体制、各コアの役割分担とその指示命令系統が完全に整備される前に研究が開始された。
 - ② 特に臨床コア・心理コアとデータセンターの間の連携が悪く、役割分担と指示命令系統が未熟であった。

- ③ 客観的な外部評価委員会が研究実施体制を十分に把握・評価できていなかった。
2. 研究開始時の手順が整わないまま研究が開始された。
 - ① 研究実施計画書は作成されていたが、データセンターとしての標準業務手順書、マニュアルならびにチェックリストが十分に整備されていなかった。
 - ② 被験者の組み入れ基準に関する研究者間のコンセンサスが十分に得られていなかった。その結果、研究途中で脱落する被験者の組み入れが一部に見られた。
 - ③ データベースのシステム構築が完成する前に研究が開始され、被験者情報の確認が十分にできる体制になる前に研究が開始された。
 - ④ 被験者組み入れの可否を検討する臨床コア・心理コアへ一部の疑義症例が届かず、データマネージャー（以下 DM）レベルによる不適切な修正が行われた。
 - ⑤ その結果、登録時においても組み入れ基準を満たさない被験者が一部組み込まれたとともに、被験者の群分けにも支障が生じた。
 - ⑥ On-line 入力と CRF の PDF ファイル間で齟齬の見られる項目（軽度認知機能障害患者の病型分類）が存在し、データ解析に支障が生じた。
 - ⑦ 現在は手順書、チェックリストなども適切に用意され、客観的な登録がほぼ可能となっている
3. データベースの不具合が多く見られた。
 - ① データベースの不具合により、データ管理に支障を来していた。部分的な情報の抽出や解析はできたものの、全体的なデータ管理が可能になったのは平成 23 年 7 月であった。
 - ② その間に組み入れられた被験者では、登録時における不適切な修正が見られたとともに、同意書のない被験者の組み入れなども、データ解析時に明らかとなった。
 - ③ この間、経過途中で脱落した被験者に対しても、侵襲的な検査などが実施された可能性がある。
 - ④ データベースの完全なシステムが準備されていない状況が長期間放置された。
 - ⑤ 現在はシステムもかなり改善され、一般業務上は支障なく機能している。
4. 現時点で残された課題
 - ① すでに固定されたデータに対して一部の修正が引き続き行われており、関係者による検証が必要である。
 - ② 疑義のあるデータの一部が含まれている可能性のある論文が 3 編発表されており、これら論文に対して修正や取り下げを行うべきか否かについては、関係者によるさらなる検証が必要である。
 - ③ 同意書未取得のまま組み入れられた一部の被験者に対して、適切な対処が行われていない可能性がある。
5. 臨床研究の信頼性確保・データ管理に関する対策
本研究ならびに併行して進捗中の J-ADNI 2 を今後も継続していくためには、下記の検討が必要と考える。

- ① 各コアの責任者クラスによるコンセンサス会議を充実させ、十分に連携し機能する研究体制をあらためて再構築すること。
- ② データベースシステムをさらに改良すること。
- ③ 可及的早期にデータベース管理のあり方について検証すること。
- ④ 研究全体を俯瞰する外部評価委員会をさらに機能させること。
- ⑤ データベースセンター職員・登録施設職員を含む、研究者全員の継続的な研究倫理の教育を行いマニュアル通りの対応を実施すること。
- ⑥ データ解析・論文作成・データ公開にあたっては、使用できるデータを再検証し、科学的、客観的な発信を行うこと。

V. 調査委員会の結論

現時点においても解明されていないAD発症にいたる経路を明確にするためには、幅広い被験者組み入れを行い、その臨床所見ならびに画像診断結果を科学的根拠に基づいて検証し、そのデータを公開することが必要である。また、我が国と諸外国のAD病の実態を比較検討するためには、米国で先行しているUS-ADNIと同様の被験者組み入れ基準を採用することも重要と思われる。しかしながら本研究においては、被験者の組み入れに関する議論が不十分なまま研究が始まった。研究期間に余裕がなかったとはいえ、研究開始当初の研究体制の構築が未熟な状態、すなわち各コア間の連携が十分でなく役割分担や指示命令系統が明文化されていない状況で研究が開始されたことは遺憾である。研究開始時点では、データセンターの標準業務手順書・マニュアル・チェックリスト等の整備も不十分であった。参加施設に対しても、研究手順の遵守を十分に徹底できていなかった。そのような準備不足の状況に加え、未完成のデータベースシステムを用いて被験者情報の登録が始まったため、臨床コアや心理コアの専門家による登録情報の検証が完全に受けられないまま研究に組み入れられた被験者が後になって判明した。個々の被験者のデータ修正に関しては、「悪意のある改ざん」ではなく「不適切な担当者による不適切な修正」が見られた、と結論づける。十分な準備の下、特に被験者の組み入れに関する全研究者の合意が得られたあとで、主任研究者をはじめとする中核研究者とデータセンターの連携が確実に機能し、かつ大規模臨床研究に必須なデータセンター機能として、適切なデータベースシステム、データ管理の方法、モニタリング機能などが備わっていれば防ぎ得た事案であったことから、今後行われるであろう本研究の取りまとめの解析作業にあたっては、データの洗練性に留意するとともに、疑義のある被験者情報にはタグを付し、透明性を担保する形にしなければならない。

【事案・調査結果の詳細】

I. J-ADNI 試験の概要

本邦における認知症患者数は増加の一途をたどり、現時点で 200 万人に達している。その多くを占めるアルツハイマー病（AD）に対する根本的な治療薬の開発は急務であるが、AD 治療薬の薬効評価基準の最適化を行うためには、AD の病態を忠実に反映する指標を定めておく必要がある。その基準を作成するためにアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト J-ADNI（Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative）が、厚生労働省長寿科学総合研究事業、新エネルギー・産業技術総合開発機構の橋渡し研究として、東京大学 A 教授を主任研究者として計画された。全国で 33 施設（後に 38 施設）が参加する多施設共同の医師主導臨床研究であり、平成 19 年 11 月 12 日より平成 24 年 9 月 30 日（後に 2 年間延長）にかけて実施された。製薬企業（11 社）から研究費の支援がなされ、また、バイオテクノロジー開発技術研究組合（以下、バイオ組合）がデータセンター業務に携わった。研究対象は、健常高齢者、軽度認知機能障害患者（MCI）、早期 AD 患者であり、計 600 名の対象者に対して、心理認知検査、MRI、PET、脳脊髄液検査、採血・採尿などを行いながら、2～3 年間にわたって心理検査所見、画像などの検査所見の変化などを追跡し、AD へと進行する病態における様々な指標の基準値を作成するものである。

II. 事案の概要と調査委員会設置に至る経緯

J-ADNI の実施に際して、被験者の組み入れ、データ管理などに問題があるとして、平成 25 年 11 月 18 日に、本研究を所管する厚生労働省認知症・虐待防止対策推進室に情報提供（公益通報）があった。その後、本年 1 月 10 日付け朝日新聞にて、「J-ADNI におけるデータ改ざん疑惑」が報道され、その後本年 2 月 3 日付けで、J-ADNI 臨床コア（心理学 PI）である B 氏から、厚生労働大臣、経済産業大臣、文部科学大臣、東京大学総長宛に要請書が提出された。東京大学に対しては、① B 氏が管理していた被験者資料一式の返還、② J-ADNI におけるデータ改ざん、基準違反の患者組み入れ、無効例における長期試験継続などの問題に対する調査ならびにその公開、が要請された。資料の返還は東京大学に権限がないことより、東京大学は指摘事項②に対する調査を中心に対応することとなった。

III. 調査経過

① 特別調査委員会の設置

B 氏からの要請書が発出される以前の平成 26 年 1 月 29 日に、東京大学副学長（科学研究行動規範担当）に対して、厚生労働省大臣官房厚生科学課長より「J-ADNI 研究に対する調査依頼」が発信され、引き続き担当理事より医学系研究科長へ平成 26 年 2 月 3 日付けで同調査の指示が出された。本事案の調査は、東京大学科学研究行動規範に対する違反事項の調査ではないことより、大学内に特別調査委員会が設置された。並行して医学系研究科内に調査委員会が設置され、調査委員会は特別調査委員会より調査項目、今後の予定などについて指示を受けた

上で、今回の調査にあたった。

② 調査委員会の開催

1. 第1回調査委員会（平成26年2月16日(日)13:00～14:40)
 1. 調査委員会設置の経緯と目的（研究科長）
 2. 調査委員会委員の紹介と役割の確認
 3. 調査委員の利益相反の開示
 4. J-ADNI 事案の概要説明と今後の進め方の確認
2. 第2回調査委員会（平成26年2月24日(月)17:00～19:55)
 1. 特別調査委員会からの指示の確認
 2. 主任研究者A氏からの聞き取り調査
 3. B氏、C氏に対する聞き取り調査依頼の手順について
 4. 今後の進め方について
3. 第3回調査委員会（平成26年3月3日(月)15:50～19:10)
 1. 国立精神・神経医療研究センター（以下NCNP）へサイトビジット
 2. NCNP内J-ADNIデータセンターの管理体制確認
 3. 関係者に対する聞き取り調査
 - ① バイオ組合 D氏
 - ② 心理コア E氏
 - ③ ITコア F氏、G氏
4. 第4回調査委員会（平成26年3月17日(月)19:30～22:20)
 1. B氏からの聞き取り調査
5. 第5回調査委員会（平成26年3月18日(火)18:30～20:45)
 1. C氏からの聞き取り調査
6. 第6回調査委員会（平成26年3月21日(金)10:00～12:55)
 1. 主任研究者A氏からの再聞き取り調査
7. 第7回調査委員会（平成26年3月21日(金)13:25～15:10)
 1. 調査委員会中間報告書取りまとめ
8. 第8回調査委員会(平成26年5月13日よりメール審議)
 1. 調査委員会最終報告書取りまとめ

IV. 事実関係

同一案件の聞き取り調査であっても、対象者により回答に明らかな食い違いがあった。本事実関係の記述は、調査委員会が多角的な視点で客観的な資料と議論のもとに合意に至った事案についてのみ述べることとする。

1. 成熟した研究組織体制を構築するための時間的猶予がなかった
 - ① 全体の組織体制、各コアの役割分担とその指示命令系統が完全に整備される前に研究が開始された。

本研究顧問のH氏(元東京大学医学部教授、現同志社大学生命医科学部教

授)と主任研究者A氏が本研究を企画立案した。臨床コア、MRI コア、PET コア、IT コアなどの Principal investigator (PI) に全国の著名な神経内科医・放射線科医などを配し、バイオ組合職員(エーザイ社より出向)がデータセンター専任として配属され、全国 33 施設(後に 38 施設)の協力を得た多施設共同研究であった。5年間の計画期間、600例の被験者の組み入れ、各被験者に対して3年間の経過観察、データの解析と公開を考えると、研究計画は大変時間的に厳しいものがあった。とはいえ、各コア間の役割分担と連携、臨床コアならびに心理コアとデータセンターの連携など、研究開始時に指示命令系統などが十分に周知・徹底されなかったことは遺憾である。

- ② 特に臨床コア・心理コアとデータセンターの間の連携が悪く、役割分担と指示命令系統が未熟であった。

被験者の臨床情報や心理情報は、各登録施設からデータセンターに報告される。報告された内容に明らかな不備があれば、データセンターのDMが対応するが、Case report form (CRF)内の医学的判断を伴う内容については臨床コアが、心理認知検査について専門的判断を伴う場合は臨床コア内の心理コアが適切に検討を行うことになっていた。また、被験者登録の際には、必要に応じて臨床判定委員会が判定することになっていた。しかしながら、データセンターの責任体制が不明確、かつ業務手順が定められていなかったため、臨床コア・心理コアの領域外で、DMの判断によって、不適切な症例が登録されたり、不適切な患者情報の修正が加えられたりしていた。これらの対応は、データセンター専任のバイオ組合職員の管理の下で行われていたが、臨床コア・心理コアと連携せずにメールなどでやりとりが行われていたことが判明している。これらの点については、データベースの不具合も大きな原因であり後述する。

- ③ 客観的な外部評価委員会が研究実施体制を十分に把握・評価できていなかった。

NEDO が関係している本研究は、研究全体を俯瞰する外部委員会として、外部委員、行政関係者などで構成された研究開発委員会が組織され、年に2回、各コアからの進捗報告が実施されていたが、研究組織の管理・運営などについての監視は特段行われていなかった。

2. 研究開始時の手順が整わないまま研究が開始された。

各施設からの患者情報はNCNP内に設置されたデータセンター(NCNP1階に設置され、本年1月までは、2階の心理コア研究室と同居していた)に送付される。サーバ本体はバイオ組合の本部、新橋のオフィスでK社が管理している。

- ① 研究実施計画書は作成されていたが、データセンターとしての標準業務手順書、マニュアルならびにチェックリストが十分に整備されていなかった。

現在は、DMが修正履歴を残す手順を踏んでいるが、研究開始当初は、電話でのやり取り、あるいはワードで作成した修正をメールで添付して指示など、個々のDM、登録施設の状況などに応じて、様々な方法でデータの修正が行わ

れていた。修正履歴を残す手続きは取られておらず、記録が残っていない修正が多いため、この時期のデータのすべての検証は困難である。研究実施計画書は作成されていたが、データセンターとしての標準業務手順書、マニュアルならびにチェックリストの類いが、研究開始時にほとんど整備されていなかったことが問題点として挙げられる。

1 例目が登録される頃の平成 20 年 8 月 29 日付けで、研究参加施設向けの J-ADNI 手順書が作成されたが、その後の手直しは行われず、バイオ組合 D 氏がデータセンターに着任後、データセンターの作業を再確認する中で、修正が必要な部分について平成 24 年 8 月 6 日付けで改訂した。この手順書の内容、特に遵守すべき基準が研究者に正確に伝わっていなかったばかりか、周知のための特別な機会は準備されなかった。特に、被験者の群分けに関する心理認知検査の評価基準の理解が不十分であったと思われる。チェックリストは膨大なものが準備されたが、上述のように研究開始当初は様々な方法で DM による修正が実施されており、臨床コア・心理コアが医療関係者と質疑応答して決定すべき確認が適切に実施されていなかったと考えられる。

- ② 被験者の組み入れ基準に関する研究者間のコンセンサスが十分に得られていなかった。その結果、研究途中で脱落する被験者の組み入れが一部に見られた。

被験者の組み入れに関する基準について、研究者間で十分な合意が得られないまま研究が開始された。被験者の組み入れ基準を、後の手順書に沿って厳格に組み入れるべきとする研究者もいれば、US-ADNI と同様に、境界領域の被験者も組み入れ、研究を進めながら適切な対応をしていく、その中には途中で脱落する被験者が含まれていても良いとする研究者も存在した。この組み入れ基準に対するコンセンサスが得られる前に、研究が始まった。また、参加施設から報告された被験者データ、特に被験者を組み入れるか除外するかを判断するための一部のスクリーニングデータが、後述するようにデータベースの不備という理由により、適切な時期に検討がされなかった。被験者組み入れの可否を検討する臨床コア・心理コアへこれら一部の疑義症例が届かず、DM レベルによる不適切な修正が行われた。全データの検証が関連するコアによって開始されたのは平成 23 年 7 月であった。

- ③ データベースのシステム構築が完成する前に研究が開始され、被験者情報の確認が十分にできる体制になる前に研究が開始された。

データベースシステムの構築は、後述するように極めて脆弱な環境のもとで開始された。研究開始当初から、実力のある IT 企業が関与していれば避けることができた事案であり、遺憾である。

- ④ 被験者スクリーニングの確認を行う部門（臨床コア、心理コア）内でも、被験者組み入れ基準に関する基本的考え方が異なっていたとともに、臨床コアに疑義症例が周知されず、DM による不適切な修正が繰り返された。

Case report form(CRF)の疑義については臨床判定委員会(主任研究者、臨床コア PI 2 名、サイトの臨床家 5 名で成立)が判定することになっていたが、

年に 2 回の開催では対応が困難であり、多くの疑義については主任研究者、臨床コア PI の I 氏、C 氏の 3 名で対応することとなった。しかしながら、I 氏が多忙のため、新規の疑義案件でない限り、主任研究者が DM ならびに登録施設の関係者とやりとりを行い、判断を下すことが日常化していた。臨床判定委員会が充分機能を果たせていなかったと言える。常時数名から多い時点で 10 名近くのデータセンター所属の DM が一次チェックを行っていた。データセンター事務局が作成した登録の流れによると、疑義のない被験者はそのまま登録へ進み、疑義があっても専門的判断を伴わないものについては DM が施設に対して確認の上で修正を行い、被験者登録を行う。一方、専門的判断を伴う疑義が存在する場合には、臨床コア・心理コアなど必要な部署へ問い合わせる体制が構築されていたはずであるが、実際には問い合わせはほとんど行われず、DM による不適切な修正指示が登録施設に対して発信されていた。疑義データに対して「〇〇を修正して下さい」という表現で問い合わせが発信されていた。本来であれば、問い合わせを行い、検査結果の検証が必要な案件であれば、関係する専門家によって専門的判断が行われるべきである。しかしながら、たとえば、記憶検査 (Wechsler 検査) の遅延再生時間の異常値に対して、DM から直接「〇〇を修正して下さい」という文言を用いて Web 上で修正指示が出され、一部の施設で「強制的」という誤解を招いた感は否めない。さらに本来であれば疑義案件に対しては、その都度登録施設と担当コア間でやりとりが行われる手順になっていたが、DM あるいはデータセンター管理者から直接、各施設に対して「△△は□□にして下さい」というような修正指示が出されていたことを確認している。これらの修正指示は、試験初期のものを除けば、修正担当者による修正履歴が一応確認できること、また強制的に発信されたものではないことは了解されているので、「改ざん」ではなく「不適切な担当者による不適切な修正」と考えられる。

- ⑤ その結果、登録時においても組み入れ基準を満たさない被験者が一部組み込まれたとともに、被験者の群分けにも支障が生じた

「例外申請」と判断された症例が一定数登録されている。選択基準に合致しているかどうか判定する臨床判定委員会へ疑義が回らないまま、DM からの修正指示により基準をクリアした被験者が、そのまま登録施設が申請した群分けにしたがって登録されていた。B 氏らが言う心理認知検査の組み入れ違反などの手順書上の選択基準違反(以下選択基準違反という)と考えられる被験者も最終的に登録され組み入れられたが、これらの判断は、主任研究者と DM 間で行われていたものと推察される。前述の組み入れ基準の考え方の相違によるものと思われた。例外申請の一部について、実際の修正履歴を確認した。悪意のある意図的な改ざんではないが、「不適切な担当者による不適切な修正」であると考えざるを得ない登録は少なからず確認できた。

1. 心理 PI の B 氏からの疑義指摘症例は

- ① 組み入れ時に心理基準に合わないもの・20 例 GDS 数値の不適切な修正や登録時の併用禁止薬の服用など正規の例外申請を経ずに組み

入れられたと思われる被験者が多数存在する。

- ② 論理的記憶検査の時間違反・・・31例 Wechsler 検査の遅延再生における開始時間の基準違反など
 - ③ 選択基準・除外基準に反した被験者・・・6例
 - ④ 検査データの改ざん例・・・5例
2. 臨床コア PI のC氏からの疑義指摘症例は、上述のB氏の被験者と一部重なりがあるものの
- ① 同意書の確認できない症例・・・8例
 - ② 選択基準違反・・・15例
 - ③ B氏らの言う除外基準違反(以下除外基準違反という)・・・7例
 - ④ 検査実施違反・・・5例 検査が定められた日程内で施行されていないなど
 - ⑤ CIの入力ミス・・・1例であった。

本研究では、被験者の心理認知機能などの臨床所見と各種画像・検査所見を連結して、ADの診断基準・指標を策定するのが主たる目的であるため、対象である被験者の研究参加時(遡りも含む)の群分けが極めて重要である。この点に関して、心理コアの専門家がその群分け基準を、研究参加時より極めて厳格に遵守すべきと主張する一方で、検査結果を柔軟に対応し組み入れる被験者の範囲を多少広げても良い、結果的に除外する被験者になる可能性はあるものの、ADと鑑別すべき辺縁疾患も今後の研究の発展のために被験者として一旦組み込む、最終的に研究参加時の群分けが正確にできれば良い、と主張する研究者も存在した。後に、登録された被験者の確認が開始された時点(平成23年7月以降)で、この両者間の考え方の違いがあらためて明らかとなり、研究者間の信頼・連携体制が後退し、データ解析に支障が生じた。

- ⑥ On-line 入力と CRF の PDF ファイル間で齟齬の見られる項目(軽度認知機能障害患者の病型分類)が存在し、データ解析に支障が生じた。

軽度認知機能障害(MCI)者の病型分類に関しては、記憶障害単独のもの(single-domain: Ds)と記憶障害ならびに記憶障害以外の認知機能障害(言語障害、視覚認知機能障害など)も有する(multi-domain: Dm)が区分されるが、データベースの電子入力システムでは、DmはDsを包含するため両ボックスにチェックが必要であったが、DsあるいはDmのチェックボックスのいずれかしかチェックが入れられない構造になっていた。一方、PDFの記録用紙上では、両者にチェックが入られるため、同一被験者において入力に齟齬が生じ、解析時に支障が生じた。

- ⑦ 現在は手順書、チェックリストなども完備され、客観的なデータ管理が実施できている。

以前の体制で行われた修正が適切であったか不適切であったかについては、B氏・C氏が疑義を指摘した多数の被験者データについて今後精査されれば明らかとなる。組み入れられてはならない被験者が組み入れられたまま解析され、論文や学術集会などで報告されぬよう、あらためての検証が必要であ

る。

3. データベースの不具合が多く見られた。

- ① データベースの不具合により、データ管理に支障を来していた。部分的な情報の抽出や解析はできたものの、全体的なデータ管理が可能になったのは平成23年7月であった。

平成20年に登録が開始されているにもかかわらず、データ管理ができるようになったのは平成23年7月であった。データベースの構築は、研究開始当初は、筑波大学大学院生J氏がL社と協同で構築したシステムで始まった。J氏は、ITの知識は豊富であったが大規模臨床データベースの構築に至れず、その結果、被験者情報の登録、抽出、修正などの作業に関して、データが増加した約1年後に対応不能となった。次にM社にデータベースの改良を委託したが、ドキュメントなしの研究管理システムであったとともに、つぎはぎの多いプログラムで数百件以上のバグが修正できず、使用に耐えられるものは構築できなかった。その後、現在のN社へ引き継がれ、多くのSEが導入された結果順調に稼働できるようになったものの、現時点でも時にエラーが発生している。

- ② その間に組み入れられた被験者では、登録時における不適切な修正が見られたとともに、同意書のない被験者の組み入れなども、データ解析時に明らかとなった。

上述のデータベース不具合により入力されたデータに随時アクセスできず、心理コアによる全被験者の確認を1～2年間行うことができなかった。また、24時間以内に行わねばならない臨床コアによる様々な判断も一部の被験者で行えなかった。平成23年になってようやく関連コアの専門家による確認が開始されたが、この時点で、不適切な修正による選択基準違反、除外基準違反などの疑義症例、同意書のない被験者の組み入れなどが一定数明らかとなった。この間、各コアの関係者などは、いくつかの対処法を検討したが、最終的には、現在のデータベースを維持・改良することとなった。

- ③ この間、経過途中で脱落した被験者に対しても、侵襲的な検査などが実施された可能性がある。

データ管理が問題なく遂行できるようになるまでの約3年間の間に登録された一部の被験者は、専門家によるデータの適切な確認を受けることができなかったため、3年後に解析が始まった時点ですでに様々な侵襲的検査を受け、各登録施設で半年ごとの経過観察に入っていた。これらのうち、組み入れ時点での選択基準違反が疑われた症例の一部は、その後の解析に用いられなかったため、不必要な侵襲的検査を受け入れていた可能性がある。これらに関しては、今後詳細な検証が必要である。

- ④ データベースの完全なシステムが準備されていない状況が長期間放置された。

このような事態を招いた理由は、研究組織の指示命令システムの欠如、研究開始時点で適切なデータベースが準備されなかったこと、手順書・マニュアル・チ

ェックリスト等を事前に準備した上で DM の作業が行われなかったこと、であるが、さらに、研究体制の監視などの外部評価機能が準備されていなかったことも大きな原因である。

- ⑤ 現在はシステムもかなり改善され、一般業務上は支障なく機能している。

N社の SE チームによってデータベースは再構築された。バグが出ることもあるが、十分な人数の SE が常駐していることで、現在はおおよそ順調に機能するようになった。現在までに集積された大量の臨床データの解析ならびに公表が待たれる。

4. 現時点で残された課題

- ① すでに固定されたデータに対しても、修正が引き続き行われており、関係者による検証が必要である。

現在、被験者組み入れは完了し、約 50 例の経過観察が残っているのみとなった。研究計画では、あと数ヶ月で研究終了を迎えることになっているため、集積されたデータの解析、公表の時期に来ている。その一方で、今回のヒヤリング中、約 2 年前にすでに固定されたデータの一部が、現在もデータセンサーで修正中である、との報告があった。これについて、主任研究者、IT コアの関係者、データベースの責任者による検証が必要である。

- ② 疑義のあるデータの一部を解析して発表された論文が 3 編あり、これら論文に対して修正や取り下げを行うべきか否かについては、関係者によるさらなる検証が必要である。

平成 26 年 3 月 21 日付け朝日新聞にて、本研究者の一部から、すでに報告された学術論文の取り下げの提案が報道された。本論文は、PET コア・心理コアが中心になって発表した論文であるが^{*1}、上述した疑義のある被験者が含まれている懸念が表明されたものである。この論文は、すでに関連するコアで検証を受けた被験者を対象に解析されたものであるが、修正や取り下げの必要があるかについては、関係者間で検証が行われねばならない。

※1 Yamane T, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Ishii K, Kato T, Ito K, Silverman DH, Senda M, Asada T, Arai H, Sugishita M, Iwatsubo T; J-ADNI Study Group. Visual-Statistical Interpretation of 18F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. Am J Neuroradiol. 2014 Feb;35(2):244-9. doi: 10.3174/ajnr.A3665. Epub 2013 Aug 1.

- ③ 同意書未取得のまま組み入れられた一部の被験者に対して、適切な対処が行われていない可能性がある。

登録時に承諾書を取得しないまま検査が開始され、検査を完了する前に研究脱落になった被験者が 4 例確認されている。すべて同一の施設の被験者であり、本年 1 月に同施設の倫理委員会、東京大学医学系研究科倫理委員会、血液・遺伝子サンプルの検査を担当している新潟大学倫理委員会に主任研究者から届け出が出され、かつ被験者には同施設の主治医を介して謝罪がなさ

れている。この 4 症例以外にも、同意書未取得あるいは同意書取得時期の遅延の可能性のある被験者の存在が懸念されており、可及的早期に検証を行う必要がある。

V. 調査委員会の結論

調査委員会では、指摘されたデータの修正などに対して、データセンターに保管されている膨大な量のすべてのデータをあらためて検証することは行わない。その理由として、サーバ内に保管されているデータも段ボール箱で保存されている紙媒体のデータも、ともに外部(J-ADNI 研究班)のものであり、調査委員会が検証する権限が無いこと、ならびに全データの検証には膨大な人員と時間を要することによる。それゆえ、B氏・C氏から提供を受けたデータ、A氏から提供を受けたデータを基に、関係者の聞き取りを踏まえ、その問題点などを検証することで今回の評価を行った。その結果、B氏・C氏・E氏の説明と、A氏・D氏の説明では食い違いが多く、行われた事実が一つであるにもかかわらず、解釈が大きく異なることが確認された。これら食い違いの多い調査結果を、調査委員会では多角的・客観的に検討し、下記の結論を導き出した。これら関係者の食い違いの主因は、AD 病に至る過程を、どのような被験者を用いて検証するか、という本研究の責任者クラスにおける被験者の組み入れ時点でのコンセンサス不足によるものと考えられた。すなわち、軽度記憶認知機能障害者からのコンバージョンを正確に評価するため、被験者の群分けについては厳格に評価して研究を進めるべき、と主張する研究者もいれば、US-ADNI と同様の考え方で、AD 病の境界領域の被験者も幅広く組み入れ、研究途上でこれら被験者が脱落しても AD 病研究にとっては重要な示唆が得られるため、被験者選択基準はゆるめで良い、研究を継続していく内に被験者のあり方は洗練されていく、対象となる被験者基準が同じであるため諸外国との比較検討が容易である、と主張する研究者もいた。このコンセンサスが研究者間で十分に共有されていなかったこと、研究実施母体の現場の施設の研究者に周知徹底できていなかったこと、臨床コアとデータセンター間で情報が共有できていなかったことが、本事案の根本的な原因と考えられる。

なお、本事案の概略がおおよそ把握できたことから、平成 26 年 5 月 20 日版として最終報告を行うものである。以下、本調査委員会の結論を述べる。

1. 研究組織に関する結論

研究組織の立ち上げに際しての準備不足が確認された。執行部間の連携が悪く、研究組織全体での役割分担や指示命令系統が研究開始時に明文化されていなかった。特に、データセンターの業務範囲と責任体制が明確でなく、データセンターと一部の臨床コアの連携の悪さが際立っていた。研究開始後も中核となる研究者間の協議体制が十分でなく、調整のための連絡会が十分に行われておらず、その結果、主任研究者がかなりの範囲にわたって判断を行使する必要があった。また、研究全体を監視する外部評価機能が十分発揮されていなかったことも反省点である。

2. 被験者登録を含むデータ入力・修正に関する結論

被験者登録基準に十分な合意が得られないまま研究が開始された。また、被験

者データの管理に関する詳細な手順が決まっておらず、おおよその概略の共有のみで各施設からの被験者登録が開始された。データセンターにおける修正方法、修正の権限、修正履歴の保存法などが確定していなかった。電話口頭やメールによる修正確認を経て、不適切な修正が一部の被験者で行われた。その結果、データセンターの自主性が強くなり、本来なら各コアの専門家が対応すべき案件についても、すでに同様の事案の経験がある場合には、DM が修正を行った。また、臨床判定委員会、臨床コア責任者、主任研究者が合議で審議する案件についても、指示命令系統が徹底されていなかったため、データセンターと主任研究者の判断で決定されてしまう事案が増加した。

3. データベースシステムの不具合に関する結論

登録開始時点で、データベースが構築されていなかったことは遺憾である。データベースが順調に機能するまでに、3年間という時間が必要であった。この間、不完全なデータベースゆえに、被験者情報の一部が、各コアの専門家に必要時に届かず、確認を得られなかったことが、本事案のもう一方の大きな原因である。

4. 現在の課題に関する結論

あと数ヶ月で終了する本臨床研究は、今後、各コアが全力を挙げてデータ解析、公表、さらに本研究班の最終目標であるデータの公開を行わねばならないが、すでに発信された英文論文に対する疑義が発生していることから、報告された論文内の対象被験者の適格性について検証すべきである。

5. J-ADNI 2 を見据えた本研究のこれからに関する結論

ADNI 研究は、本 J-ADNI 1 をあと半年で終え、現在併行して進捗している次のステップである J-ADNI 2 に大きな期待が寄せられている。欧米で同様の ADNI 研究が進められているが、日本人を対象としたアルツハイマー病の臨床研究がさらに発展することは極めて重要であり、これらの研究成果から、治療さらには予防に対する創薬・新薬治験へと進んでいくことが切望されている。産学連携の研究体制を維持するのみならず、厚生労働科学研究や NEDO などによるさらなる支援が不可欠と考える。そのためにも、前述した様々な指摘事項を真摯に受け止め、客観的・科学的な研究体制を再構築・進展させる必要がある。

VI. 臨床研究の信頼性確保・データ管理に関する対策

本研究ならびに併行して進捗中の J-ADNI 2 を今後も継続していくためには、下記の検討が必要と考える。

1. 各コアの責任者クラスによるコンセンサス会議を充実させ、十分に連携し機能する研究体制をあらためて再構築すること

研究組織全体の見直しを行う。まず各コア（臨床コア、心理コアを含むすべてのコア）の役割をあらためて明確化し、有機的な連携が取れるよう再検討を行う。その上で、指示命令系統を再確認し、統一された共通ルールの下で作業を行う。

2. 可及的早期にデータベース管理のあり方について検証すること

データ管理体制を見直し、疑義のあるすべての症例について再検証を行う。現時点で個々に検証されているデータは限られているが、可能な限りデータの検証

を行い、必要な手続きを行う。

3. 選択基準を満たさない被験者の組み入れ、中止基準を満たす被験者の途中脱落などの問題を再検証して、倫理的に適切な対応を施す。
4. 被験者の同意取得に関してあらためて検証する。
5. データベースシステムをさらに改良すること
6. 研究全体を俯瞰する外部評価委員会をさらに機能させること
7. データベースセンター職員・登録施設職員を含む、研究者全員の継続的な研究倫理の教育を行いマニュアル通りの対応を実施すること
8. データ解析・論文作成・データ公開にあたっては、使用できるデータを再検証し、科学的、客観的な発信を行うこと