調査報告書

J-ADNI 研究に関する第三者調査委員会

委員長 伊 東 卓 委員 境 田 正 樹 岸 郁 子 同 良 手 向 聡 同 同 貫 名 信 行 萩 原 弘 同

目次

(∄	格語表	₹)	- 6 -
第	1 訓	問査に至る経緯	- 9 -
	1 間	問題指摘の経緯及び関係機関による内部調査等の概要	- 9 -
	2 第	5三者調査委員会の設置	- 9 -
第	2 訓	周查体制	10 -
	1	冬員会構成メンバー等 -	10 -
	2 季		10 -
第	3 訓	問查内容	11 -
	1 訓	問查期間	11 -
	2 訓	間査事項(調査の範囲)	11 -
	3 訴	間查方法 -	12 -
第.	4	周査結果	17 -
第	4 – I	J-ADNI 研究の概要	17 -
	1 J	-ADNI 研究とは	17 -
	(1)	J-ADNI 研究とは	17 -
	(2)	研究の目的	17 -
	(3)	J-ADNI 研究の背景について	18 -
	2 4	×件 J-ADNI 研究の経緯	19 -
	(1)	研究開始の端緒	19 -
	(2)	プロトコル策定	20 -
	(3)	予算	21 -
	(4)	J-ADNI 研究開始に向けた準備	23 -
	(5)	J-ADNI 研究の現状 -	24 -

(6)	全体の予算及び決算について	25 -
3 プ	゜ロトコル等について	26 -
(1)	当初の「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」について	26 -
(2)	プロトコルの変更	27 -
(3)	J-ADNI 手順書	27 -
4 研	- 突組織	27 -
(1)	プロトコル上の研究組織	27 -
(2)	研究実施医療機関	30 -
(3)	バイオテクノロジー開発技術研究組合	31 -
(4)	データセンター	32 -
(5)	臨床判定委員会	34 -
5 J-	ADNI 研究におけるデータベースシステムについて	37 -
(1)	ADNI VER.1	37 -
(2)	ADNI VER.2 への移行	39 -
(3)	ADNI VER.2.5 への更新	39 -
6 手	順書について	40 -
(1)	被験者登録について	40 -
(2)	選択基準・除外基準・中止基準について	42 -
7 J-	-ADNI 研究において行われていた実際の研究実施の手順について	44 -
(1)	実際に行われていた研究実施の手順について	44 -
(2)	被験者登録及び各 Visit における手順	50 -
(3)	東大報告書について	52 -
第4-Ⅱ	(調査事項 1.) について	54 -
1 今	回問題となっている「データ」とは	54 -
(1)	本調査において問題となる「データ」について	54 -
(2)	データ修正の履歴について	54 -
2 デ	ータセンターが研究実施施設に対して行うデータに関する問合せや修正	E依頼
の根	拠	55 -
3 デ	ータセンターにおけるデータチェックのあるべき姿	56 -
4 J-	ADNI データセンターにおけるデータチェック体制の実態	57 -
(1)	データセンターの構成	- 57 -

(2)	データセンターの職員	58 -
(3)	被験者登録開始当初のデータチェックについて	58 -
(4)	データセンターにおけるデータチェック基準の形成	59 -
(5)	その後のチェック基準	60 -
(6)	データセンター内でのチェック基準の位置付け	60 -
(7)	データチェックについて研究代表者らに求められた役割	62 -
5 テ	ータセンターが研究実施医療機関に対し行った修正依頼に不正と評価	西される
べき	点があったか、あるいは、研究実施医療機関が行った修正自体に不正	Eと評価
さわ	るべき点があったか	63 -
(1)	実際に確認された「データの修正」の内容	63 -
(2)	スクリーニング時の適格性判断に影響を与えうる修正	65 -
(3)	適格性判断に影響する修正のうち、MMSE、WNS-R の点数修正に	ついて-67 -
(4)	GDS の点数の修正	73 -
(5)	再検査による点数修正について	79 -
(6)	検査結果記載欄の直後再生終了時間、遅延再生開始時間の修正につい	ハて-80-
(7)	WMS-R 論理的記憶検査におけるワークシート上で、施行された B \mathbb{R}	問題の結
果	- 削除について	83 -
(8)	選択基準該当性の判断には影響しないが、他に問題のある修正あるい	いはデー
タ	'センターによる修正指示があったか	84 -
6 M	[CI の症状の記載におけるデータ修正について	103 -
(1)	MCI の症状の記載の修正とは	103 -
(2)	問題の所在	103 -
(3)	当委員会の調査結果	105 -
(4)	結論	108 -
7	「改ざん」がなされたか	109 -
第4一Ⅲ	[調査事項 2. 適格性について個別の判断が必要となる被験者等の研究	开究参加
の適否	<u></u>	111 -
	題の所在一例外申請の実態	
(1)	「適格性」と「例外申請」	
(2)	例外申請に対する判断権者	112 -
(3)	例外申請判断の実態	112 -

2	2	当委員会の見解	- 113 -
ę	3 7	不適切に行われた例外申請の承認について	- 114 -
4	1 (CDR の評価違いによる選択基準違反という指摘について	- 119 -
第4	1 − I	IV 調査事項 3. 被験者からの同意手続きの適否について	121 -
]	L	同意書取得に関するルール	121 -
2	2	当委員会の調査	122 -
ę	3	美原記念病院における調査結果	122 -
4	1 4	今後の対応等について	124 -
第4	1 — `	V 調査事項 4. 厚生労働省からのデータ保全要請後のデータ修正の適召	ਜੌ- 125
]	L	調査対象内容	125 -
2	2 1	NEDO の調査内容	125 -
	(1)	NEDO の調査対象	125 -
	(2)	NEDO の調査結果	126 -
į	3	当委員会の調査	127 -
第4	1 — V	VI 調査事項 5. その他更なる調査・検証が必要と思われる事項	128 -
]	L	臨床・心理データに対する臨床コア(ないし PI)、心理コア(ないし PI)	の権
	限.		128 -
4	2 ‡	製薬会社からの出向者がデータセンターに関与したことについての問題・	142 -
第5	5 á	結論(評価)·	144 -
]	L	調査事項に関する結論	144 -
2	2 7	本研究における問題点とその原因	146 -
	(1)	本研究における問題点	146 -
	(2)	(1)の問題点が生じた原因	146 -
3	3]	東大報告書について	152 -
	(1)	東大報告書の内容と結論の異なる点	152 -
	(2)	結論の異なった理由	159 -
4	1 J	責任の所在及び再発防止策	- 160 -
	(1)	責任の所在について	- 160 -
	(2)	再発防止策について ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	- 160 -

(略語表)

J-ADNI 研究	J-ADNI に関する厚労科研費事業、NEDO 事業等の総称
NEDO	新エネルギー・産業技術総合開発機構
厚労科研費事業	厚生労働省科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)の対象となった、「アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床研究: J-ADNI コアスタディ」(研究期間 2007 (平成19) ~2009 (平成21) 年度)及び「J-ADNI コアスタディ: 画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立」(研究期間 2010 (平成22) 年度から2012 (平成24) 年度)
NEDO 事業	NEDO のバイオテクノロジー・医療技術開発部が行った(健康安心プログラム)に係る「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発」の委託先公募にて採択された事業「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト:根本治療の実現に向けて」
バイオ組合	バイオテクノロジー開発技術研究組合
横河	横河電機株式会社(現横河ソリューションサービス株式会社)
マリーン	マリーンシステムアソシエイツ株式会社
日鉄日立	日鉄日立システムエンジニアリング株式会社。
認知症関連6学会	日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会及び日本老年精神医学会
プロトコル	試験実施計画書。臨床試験の目的、デザイン、方法、統計学的な考察及び組織について記述した文書。研究実施前に作成し、倫理審査委員会で承認を受ける。臨床研究はプロトコルに準拠して行われ、研究途中で変更が必要となった場合は、その都度倫理審査委員会による承認が必要とされる。
PI	Principal Investigator の略。で責任医師、研究責任者

CRC	Clinical Research Coordinator の略。臨床研究コーディネーター。J-ADNI 研究では研究実施医療機関に置くことが求められている。
NL	健常高齢者
MCI	軽度認知機能障害患者
AD	アルツハイマー病患者
Visit	手順に定められた検査のための来院
QC	Quality Check の略。本報告書ではそのまま、クオリティチェックとした。
CRF	Case Report Form の略。症例報告書。各被験者に関して、試験実施計画書において報告することが規定されているすべての情報を記載するために印刷された又は工学的もしくは電子的な記録様式に記録するもの
CTW	Cognitive Test Worksheet の略。認知機能検査用紙
CDR	Clinical Dementia Rating の略。臨床認知症評価法
GDS	Geriatric Depression Scale の略。老年期うつ尺度検査
MMSE	Mini Mental State Examination(精神状態短時間検査、Folstein ら,1975) の略であるが、本報告書では、MMSE-J(日本版訳著杉下守弘)を指す。
WNS-R	WMS・R は、Wechsler Memory Scale-Revised(ウエクスラー記憶検査法)の略であるが、本報告書では、この検査の下位検査 Logical Memory I・II(論理的記憶検査 I・II)を指す。
データセンター 職員	バイオ組合から雇用され、データセンターでデータチェック作業に従事して いた者

紙ベース (での やりとり、・・ での依頼等)	データセンターと研究実施医療機関とのやりとりは、手順書上では、本来データベースシステム上でオンラインで行われることとされていたが、データベースシステムが改良された 2010 (平成 22 年) 年 1 月ころまでは、これをシステム上で行うことができず、「修正依頼・問い合わせ一覧」をワードファイルで作成し、メール等で研究実施医療機関に送付する方法がとられていた。このやりとりを、データベースシステム上のオンラインでのやりとりに対し、「紙ベース」のやりとりと表現した。
紙ベースデータ のファイル	データセンター内に保管されていた 段ボール箱 6 箱の中に存在したA4横組みの2リングファイル (全36冊)。基本的には、各被験者ごと、検査来院 (Visit) ごとの「修正依頼・問い合わせの一覧」と、そのもととなったチェック手控え (システムからプリントアウトしたCTW用紙にチェック内容を記載したもの) が綴じられていた。
東大報告書	2014 (平成 26) 年 6 月 20 日、東京大学が、厚生労働省大臣官房厚生科学課長宛てに行った「J-ADNI 研究に関する調査について」と題する報告。医学系研究科 J-ADNI 調査委員会の平成 26 年 5 月 20 日版最終報告書をもとにした特別調査委員会が審議を行った結果を報告するもの

第1 調査に至る経緯

1 問題指摘の経緯及び関係機関による内部調査等の概要

2014 (平成 26) 年 1 月 10 日、新聞報道 (朝日新聞朝刊「臨床データ改ざんか」) 等により J-ADNI 研究に関する疑義が公にされたことから、同年 1 月 29 日、厚生 労働省は、東京大学に対して調査を依頼し、同年 2 月 3 日、東京大学は特別調査委員会を設置するとともに、同日、医学系研究科へ同調査を指示した。

また、同年2月5日、経済産業省は、新エネルギー・産業技術総合開発機構(以下、単に「NEDO」という。)に対して調査を指示し、同年7月31日、NEDOは「「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクトに関する調査」及び「「脳画像・臨床・ITの融合によるアルツハイマー病超早期診断と先制医療の実現」に関する調査」について(最終報告)」を提出した。

同年5月20日、医学系研究科 J-ADNI 調査委員会は、「J-ADNI 試験に関する調査委員会 最終報告」を特別調査委員会に提出し、特別調査委員会は、東京大学に対し、「J-ADNI 研究に関する調査について(報告)」を提出した。同年6月20日、東京大学は、厚生労働省大臣官房厚生科学課長宛てに、「J-ADNI 研究に関する調査について」と題する報告を行った。同報告書は、「疑義が報道されたデータの書き換えについて悪意のある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があったものと考えられる」としたうえで、「疑義が指摘されているデータについて第三者で構成される委員会によるクリーニングを行い、広く利用可能な研究データとして提供すべきである」と指摘した。

2 第三者調査委員会の設置

上記東京大学特別調査委員会の報告書に記載されているとおり、科学技術及びこれに関わる者に対する信頼性を確保し、研究成果に疑念や疑義が生じないようにするために、外部の委員会による専門的・学術的観点からの更なる調査・検証が必要と考えられたことから、2014(平成26)年8月29日、東京大学は、厚生労働省からの要請に基づき、第三者である弁護士を含む第三者委員会「J-ADNI研究に関する第三者調査委員会」(以下「当委員会」という。)を設置して、本件に関する調査・検証を委託した。

当委員会の調査・検証の対象事項は後述のとおり。

第2 調査体制

1 委員会構成メンバー等

当委員会は、J-ADNI 研究に関与していない外部の有識者である以下の委員(委員長及び委員5名)により構成する。

委員長 伊東 卓(弁護士・新四谷法律事務所)

委員 境田正樹 (弁護士・四谷番町法律事務所・東北大学医学部客員教授)

岸 郁子(弁護士·四谷番町法律事務所)

手良向聡(医学博士·京都府立医科大学医学研究科生物統計学教授)

貫名信行(医学博士·順天堂大学大学院医学研究科客員教授)

萩原弘一(医学博士·埼玉医科大学呼吸器内科教授)

※アドバイザー US-ADNI ミカエル・ワイナー (カリフォルニア大学サンフランシスコ校教授)

また、当委員会は、2014(平成26)年9月12日、花井ゆう子(弁護士・新四谷 法律事務所)及び澤井裕(弁護士・山田二郎法律事務所)を補助者に選任した。

2 委員の第三者性・中立性について

以下の通り、第三者委員会を構成する委員については、第三者性、中立性、独立 性が確保されていることを確認した。

(1) 弁護士委員について

委員長伊東、委員境田、委員岸は弁護士であり、J-ADNI 研究とは独立・中立した第三者であり、利益相反関係もない。但し、委員境田については、東北大学医学部客員教授でもあるが、同大学では主に東北メディカル・メガバンク機構の倫理・法令面を専門に扱っており、同大学内の J-ADNI 研究に関与したこと、および J-ADNI 研究に関連する研究費、謝金等の授受はない。

(2) 委員手良向について

委員手良向は、生物統計専門家として 2002 (平成 14) 年 4 月から 2013 (平成 25) 年 3 月京都大学医学部附属病院探索医療センター、同年 4 月~2014 (平成 26) 年 5 月金沢大学附属病院先端医療開発センター、同年 6 月からは京都府立医科大学において勤務してきた。

いずれも J-ADNI 研究に参加している医療機関であるが、J-ADNI 研究を行っているグループとは独立した組織に所属し、J-ADNI 研究に関与したこと、および J-ADNI 研究に関連する研究費、謝金等の授受はない。

(3) 委員貫名について

委員貫名は、J-ADNI 研究の心理コア PI 杉下守弘、同研究代表者岩坪威と同じく、 東京大学医学部神経内科出身である。

1997 (平成 9) 年から 2012 (平成 24) 年理化学研究所チームリーダー、同年 10 月以降は順天堂大学寄付講座神経変性疾患病態治療探索講座の客員教授である。

認知症研究者として、主としてハンチントン病、アルツハイマー病の研究を行ってきたが、主に分子病態の研究で、J-ADNI研究と直接の関連性はない。

岩坪とは 1990 年代に共著論文が和文 1 報 (同一症例に関与)、英文 2 報 (関連、 病理標本を提供、関連細胞の供与を受ける) があるが、その後の共著はない。

順天堂大学はJ-ADNI 研究に参加している医療機関であるが、J-ADNI 研究を行っているグループとは独立した組織に所属し、J-ADNI 研究に関与したこと、および J-ADNI 研究に関連する研究費、謝金等の授受はない。

なお、2010(平成 22)年に NEDO 橋渡し促進技術開発評価の評価委員として、 J-ADNI を含む NEDO プロジェクトの評価を行っている。

(4) 委員萩原について

委員萩原は、東京大学医学部出身であるが、岩坪とは専門分野も異なり、これまで面識はない。

東京大学卒業後、東北大学医学部附属病院を経て、2003 (平成 15) 年から埼玉 医科大学医学部教授(呼吸器内科)を務めている。

埼玉医科大学は、J-ADNI 研究に参加している医療機関であるが、J-ADNI 研究 と関連する神経内科、脳卒中内科、精神科との関連、共同研究等は行っていない。 J-ADNI 研究の主要研究者と共同研究を行ったり論文を共同執筆したこともない。 J-ADNI 研究に関して研究費、謝金等の授受もない。

第3 調査内容

1 調查期間

2014 (平成 26) 年8月29日から同年12月19日

2 調査事項(調査の範囲)

- (1) 論理的記憶検査の検査時間及び MCI (軽度認知機能障害患者) の症状の記載におけるデータの「改ざん」の有無
- (2) 適格性について個別の判断が必要となる被験者等の研究参加の適否
- (3) 被験者の同意手続きの適否

- (4) 厚生労働省からのデータ保全要請後のデータ修正の適否
- (5) その他更なる調査・検証が必要と思われる事項

3 調査方法

関係者からの開示資料の調査、現地調査及び関係者のヒアリング等を実施した。

- (1) 開示資料
 - ① J-ADNI研究に関するプロトコル、手順書等
 - ② データベースシステム上のデータ
 - i) 現データベースシステム (J-ADNI VER.2.5) 上のデータ
 - ii) J-ADNI VER.1 のシステム上にアップロードされた認知機能検査用紙
 - iii) J-ADNI VER.2.5 データベースシステムから復元したデータ
 - ③ データセンターに保管されていた資料
 - i) データセンターミーティング議事録(2010(平成22)年3月31日から2011年5月31日まで)
 - ii) データセンターから研究実施医療機関に送った「修正依頼・問い合わせー覧」及びその補助資料(最初のものは2008年8月6日検査にかかるもの、 最後のものは2010年2月2日付検査にかかるもの)
 - ④ システム関連の仕様書、契約書等
 - ⑤ 厚労省科研費申請書、報告書等
 - ⑥ NEDO 事業申請書、報告書等
 - (7) 東京大学特別調査委員会作成の報告書及び添付資料
 - ⑧ NEDO による「「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクトに関する調査」及び「「脳画像・臨床・IT の融合によるアルツハイマー病超早期診断と先制医療の実現」に関する調査」について(最終報告)」
 - ⑨ ヒアリングの際にヒアリング対象者から提供を受けた資料
- (2) ヒアリング対象者 30名
 - ① J-ADNI 研究者 7名
 - ② それ以外の学識経験者 2名
 - ③ 医療機関関係者 5名
 - ④ データセンター関係者 6名
 - ⑤ データベースシステム開発関係者 5名
 - ⑥ バイオ組合関係者 3名

- (7) NEDO 関係者 2名
- ⑧ その他関係官庁担当者

(3) 研究実施医療機関に対する照会及び調査

厚生労働省は、2014(平成26)年8月29日、J-ADNI研究に参加する医療機関に対し、本委員会による調査・検討に協力を要請する文書を発出した。

当委員会は、これに基づいて、同年9月9日、上記医療機関のすべてに対して書面による照会を行い、当委員会が、J-ADNI データセンターの管理する被験者データ・資料等を閲覧すること、当医療機関の管理する被験者データ・資料等を閲覧すること、当医療機関の研究担当者等から直接聞き取り調査を行うこと、その他必要な調査に協力するための体制が整った旨の回答を得た。また、当委員会が、認知症関連6学会(日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会及び日本老年精神医学会)に対し、学術的な観点からの意見を求めることがあることについての了解も得た。

上記のほか、必要に応じて医療機関に対して個別に照会して回答を得、現地を訪問して調査した。

(4) 認知症関連6学会(日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会及び日本老年精神医学会の6学会。以下「認知症関連6学会」という。) に対する協力依頼

厚生労働省は、2014(平成26)年8月29日、認知症関連6学会に対し、本委員会による調査・検討に協力を要請する文書を発出し、当委員会は、これに基づいて、同年10月5日から同月11日にかけて、順次、認知症関連6学会に対し、適切な者を指名し、学術的な観点からの評価を行うことについて協力を求め、認知症関連6学会に学術的観点から評価を行うことが必要な事項について意見を求めた。

(5) アドバイザーに対する US-ADNI に関する照会

当委員会は、アドバイザーであるミカエル・ワイナー教授(カリフォルニア大学 サンフランシスコ校、US-ADNI 研究代表者)に対し、US-ADNI に関連する事項 を照会し、回答を得た。

(6) 開示資料に関する補足説明

上記(1)開示資料② 現データベースシステム上のデータ、及び③ データセンタ

ーに保管されていた資料について補足する。

ア (1)② 現データベースシステム上のデータについて

上記(1)② i) 現データベースシステムとは、ADNI VER.2 移行後のシステムを指す。ADNI VER.2 に移行した際、ADNI VER.1 上の臨床・心理データ(PDFファイル形式でシステムにアップロードされた検査用紙等)は、最新のもの(修正がなされている場合には修正後のもの)のみデータ移行された。

そのため、当委員会は、データ移行されなかった旧システム(ADNI VER.1) 上のデータ(PDF ファイル)を旧サーバから復元し、内容を確認した。

また、現データシステム(ADNI VER.2.5)では、データセンターと研究実施 医療機関とのやりとりについては、データベース上の「クリーニングメモ」に「用紙 QC コメント」(データセンター側のコメント)及び「CRC コメント」(研究実施 医療機関側のコメント)を書き込む方法で行われる。

当委員会の調査の過程で、この各コメントについて、上書き可能であり、上書きによって上書き前のデータが削除されてしまうことが確認された。そこで当委員会では、過去に登録されていた「クリーニングメモ」のデータ復元・抽出を指示し、上書きされる前のコメントも含め、2011 年 4 月 1 日以降のコメントを確認した。

イ (1)③ ii)データセンターから研究実施医療機関に送った「修正依頼・問い合わせ一覧」及びその補助資料について

当委員会は、データセンター内に保管されていた¹段ボール箱 6 箱の中に、次のファイルを確認した。

(ア) A 4 横組 2 リングファイル 36 冊であり、ファイルの背表紙には研究実施医療機関名と被験者 ID の下 2 桁が記載されている。

綴じられた資料は、基本的には、各被験者ごと、検査来院(Visit)ごとにまとめられ、各 Visit 一番上の用紙にインデックスラベルが貼付されている。インデックスラベルには、「① SC」等と記載されているが、「①」の数値は、被験者 ID の下一桁あるいは下二桁の番号、「SC」はスクリーニング来院時の資料であることを意味する。また、スクリーニング来院時の資料とベースライン

^{1 2014}年1月16日、厚労省老健局認知症対策室長より研究代表者に対し、「データ保全要請」が出たあと、データセンター関係者がデータセンター内に保管されていた資料を段ボール箱6箱に入れ、段ボール箱の上にビニールシートをかぶせる等して、保全していたもの

時の資料は基本的にまとめて綴じられているが、6M以降の来院については、 色を変えた別のファイルに綴じられている(同じように背表紙に研究実施医療 機関名と被験者IDが記載されている)。

(イ) 各検査来院ごとの資料は、基本的には次のように構成されている。

まず、おおむね最初に、データセンターが作成したと思われる「修正依頼・問い合わせの一覧」が綴じられている。「修正依頼・問い合わせの一覧」には、(冒頭に、修正・追記方法について、記入間違いはその上に2本線を引いて識別できるようにし、隣に修正データを記入すること、消しゴムまたは修正液を用いないことなどを注記した上で)、表形式で、「シート名」「項目①」(検査項目の大項目等)「頁」「項目②(検査名)」「問い合わせ内容」が記載されている。

「修正依頼・問い合わせ内容一覧」のあとに、PDFファイル形式でアップロードされた各検査用紙(スクリーニング時であれば、CRF、MMSE及び論理的記憶、CDR-J、GDSの各検査用紙等)がプリントアウトされたものが綴じられている。プリントアウトされた検査用紙には、データセンター職員の手書きのチェックやメモが記入され、一番上の用紙に、チェックした者の氏名及びチェックした日が記載されている。チェック者は複数であり、チェック者ごとに異なる色のペンが用いられている。検査用紙には、チェック者が疑問に思った点や研究実施医療機関に問い合わせすべき内容等のコメントが記載されており(その付近にも、チェック日、チェック者のイニシャルが記載されている)、内容によっては、さらにこれに対する他のチェック者のコメントも記載されている。

(ウ) J-ADNI 研究における最初の被験者登録は、後述するように 2008 年 8 月に 始まったが、当初のデータベースシステムでは、臨床・心理データに関するデータセンターと研究実施医療機関とのやりとりをシステム上で行うことができなかった。

そのため、研究実施医療機関が検査後の用紙をデータシステムに PDF ファイル形式でアップロードしたものを、データセンターにおいてプリントアウトし、修正・問い合わせ箇所をチェックしたうえで、「修正依頼・問い合わせ一覧」をワードファイルで作成し、メール等で研究実施医療機関に送付するという方法がとられていた(以下、この「修正依頼・問い合わせ一覧」によるやりとり、依頼等を、「紙ベース」でのやりとり、「紙ベース」での依頼等という。なお、2010年1月頃から、データシステム上の「クリーニングメモ」において、修正・問い合わせのやりとりを行うことが可能となった)。

上記段ボール6箱の中のファイルは、「クリーニングメモ」でやりとりできるようになる前の、データセンターと研究実施医療機関のやりとりを保管したものであると考えられた。(このファイルを以下、「紙ベースデータのファイル」という。)

第4 調査結果

第4-I J-ADNI 研究の概要

1 J-ADNI 研究とは

(1) J-ADNI 研究とは

"AD Neuroimaging Initiative (ADNI)"とは、日本語に訳すると、**日本におけるアルツハイマー病の、脳画像診断を用いた、先導的研究(観察研究)**である。**J-ADNI**研究は、米国が始めた **US-ADNI** 研究を世界 4 極(米国、ヨーロッパ、オーストラリア、日本)で統一して行うという試みの一環として行われた、日本版の研究である。

アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト(東京大学研究倫理審査申請 書及び NEDO 事業)、あるいは、アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立 のための多施設縦断臨床研究: J-ADNI コアスタディ(厚労科研費事業)などとも 表現されているが、以下、本報告書では、「J-ADNI 研究」ということとする。

J-ADNI 研究は、最終的に全国の 38 施設が参加することとなった多施設共同臨床研究であり、健常者、軽度認知機能障害患者 (MCI)、早期 AD 患者計 600 名 (当初予定)の対象者に対して、MRI・PET 検査、脳脊髄液・血液の採取、神経心理検査等を行いながら、2~3 年にわたって検査所見の変化などを追跡し、アルツハイマー病の病態を忠実に反映する指標の基準値を作成するための研究である。

(2) 研究の目的

研究の目的については、2007年度厚労科研費申請書に、次のような記載がある。「高齢化社会の本格化と共にアルツハイマー病(AD)予防・治療の必要性が高まる一方、ADの病態が解明されるにつれワクチン療法、セクレターゼ阻害剤などの mechanism-based な根本的治療法 (disease-modifying therapy) が開発され、国外ではすでに臨床治験も開始されている。ADの根本治療薬の評価を臨床症状に依拠して行った場合、データのばらつき、進行の緩徐さから、必要とされるサイズ・期間は増大し、なおかつ判定は不確実となる。このため根本治療の実現には、病態の本質を忠実に反映するサロゲートマーカーを見出し、臨床的評価と組み合わせ、発症・進行予測と、治療介入時の効果判定を可能とする標準的方法の確定が強く望まれる。この目的で、ADに進行する率の高い健忘型軽度認知障害 (aMCI)と軽症 AD を対象、健常者を対照とし、1.5T MRIによる精密な脳容積測定、FDG-PET に

よる脳糖代謝画像、 β アミロイド・イメージングなどの画像マーカーと脳脊髄液、血液などの体液生化学マーカーを統一プロトコールにより定期的に検索し、臨床・神経心理学評価を組み合わせて AD の発症・進行モニター法を策定しようとする "AD Neuroimaging Initiative (ADNI)"が米国、ヨーロッパ、オーストラリアと本邦(J-ADNI)を含む世界 4 極で開始されようとしている。

J-ADNI は厚労省と NEDO による省庁間橋渡し多施設・縦断的・臨床観察研究として計画され、全国約25の主要認知症診療施設が参加し、2007年秋から被験者募集が開始される予定であるが、その実現には臨床・画像・生化学マーカーの統一的評価、データ蓄積・解析システムの構築、施設間・産官学・国際間の情報交換などの研究体制作りを先導的かつ集中的に行う必要がある。このように本研究班は、厚労省主導の規範的先導研究として J-ADNIコアスタディを行う。」

(3) J-ADNI 研究の背景について

J-ADNI 研究の背景について、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」には、次のような記載がある。

「Alzheimer's Disease (以下 AD と略称) は、人間らしく生きるための様々な認知機能を奪い取る重篤な病である。AD の制圧のため、世界各国で AD 治療薬の開発が進んでいる。一方で、AD 臨床治験の実施には長い時間と莫大な費用がかかることが指摘されている。

・・・今後開発が予定されている AD の進行を遅延或いは停止させる薬剤 (disease-modifying drugs) は、<u>速効</u>的な効果を期待できるものではないため、その薬効を確認するには少なくとも 18 ヶ月の治験期間が必要になると推定される。・・MCI を対象とした臨床治験では、一層長い治験期間を要することが推定される。・・・一般の高齢者集団を対象とした一次予防のため臨床治験を計画すると、統計的な有意差を得るためには、3000-6000 人をリクルートして 5-7 年間追跡する計算となる。このような長期にわたって多額の費用を要する臨床治験となるのは、ADAS-Cog などに代表される Cognitive measures (認知機能検査の指標)のばらつきが大きいことに由来する。・・形態 (画像) 計測の方が認知機能評価よりバラツキが小さいので、時間軸に沿った変化というものをより鋭敏に反映する指標と言える。これらの指標は、現時点では疾患の病理像を忠実に反映しその進行を追えるようなサロゲートと考えられるが、従来のような認知機能検査に依存するシステムと比較して大きな優位性が期待できる。

・・・従って、MRI や PET などの画像サロゲートマーカーの長期的変化に関する一定の 基準値を作成するとともにその妥当性を証明するために認知機能検査データ、血液・脳脊髄 液サンプルなどを並行して収集する研究が不可欠となる。これが、米国で 2005 年から開始 された Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) と呼ばれているプロジェクトである。J-ADNI は E-ADNI (ヨーロッパ ADNI) や A-ADNI (オーストラリア ADNI) とともに世界 4 極で相次いでスタートする AD 研究の一翼を担うものである、将来の根本治療薬開発臨床試験における国際共通標準の構築に役立てるものである。」

このように、J-ADNI 研究は、ADNI 研究に続いて世界 4 極 (米国、ヨーロッパ、オーストラリア、日本)で統一して行うという試みに基づく日本版の研究であるが、米国では US-ADNI 研究の前に、1999 年、米国 AD 臨床研究のコーディネーション・データセンターである「ADCS」(AD cooperative study) が MCI 研究を実施していた。

この研究は、軽度認知障害のうち臨床症状が記憶障害のみに限定される Amnestic MCI 患者を対象とするもので、ドネペジル、ビタミンEなどの効果を評価するため、6 ヶ月間隔で 3 年間追跡するものであった。被験者数は 769 名、研究実施施設は全米とカナダで合わせて 65 施設、2004 年 1 月に最後の患者が治験を終了し、4 月にはデータベースが固定された。

この ADCS-MCI 研究において、MCI を共通の臨床基準で診断し、長期間追跡することが可能であることが確認されたため、米国では、画像診断やバイオマーカーを加えた追跡(前向き観察)研究である US-ADNI 研究計画を 2004 年から 2005 年の間に策定し、2005 年から被験者登録を開始した。

2 本件 J-ADNI 研究の経緯

(1) 研究開始の端緒

2004 (平成 16) 年から 05 (平成 17) 年にかけて US-ADNI 関係者から、後に J-ADNI 研究の顧問となる井原康夫 (以下、単に「井原」という。)、研究代表者と なる岩坪威 (以下、「研究代表者」あるいは「岩坪」という。)、臨床コア PI となる 荒井啓行 (以下、「臨床コア PI 荒井」あるいは「荒井」という。) らに、個別に、日本における ADNI 研究実施を勧める話があった。

2004 (平成 16) 年秋には、国際アルツハイマー学会に際し、US-ADNI 生化学コア PI の Trojanowski 教授を岩坪、荒井が訪問し、US-ADNI の構想と準備状況につき説明を受けた。

日本版 ADNI 研究実施の必要性は明らかであったため、2006 (平成 18) 年 4 月、 岩坪が米国 San Diego を訪れた際、米国 ADNI 運営会議において情報収集を行った。 その後、同年 6 月、J-ADNI 設立のため、井原、後に臨床コア PI となる朝田隆 (以下、単に「臨床コア PI 朝田」あるいは「朝田」という。)、荒井、岩坪、後に MRI コア PI となる松田博史(以下、単に「MRI コア PI 松田」あるいは「松田」という。)、後に PET コア PI となる伊藤健吾(以下、単に「PET コア PI」あるいは「伊藤」という。)が会合し、運営方針が協議された。その時点では、井原が総括主任、朝田、荒井、岩坪が臨床・運営主任(うち岩坪が準備事務局の役割を務めた)、松田が MRI 主任、伊藤が PET 主任という立場であった。

同年7月の国際 AD 学会(MADrid)では、J-/US-ADNI 合同会議が開催され、ADNI 研究代表者 Weiner、臨床主任 Thal, Petersen, MRI 主任 Jack, 生化学主任 Trojanowski らと日本側関係者約 30 名が意見交換、米国 ADNI から全面的支援の確約を得た。

また、2007 (平成19) 年9月には、後に心理コアPIとなる杉下守弘(以下、単に「心理コアPI」あるいは「杉下」という)が、心理検査の実態を調査するために、ジョンズ・ホプキンス大学の調査に行っている。

(2) プロトコル策定

一方で、2006(平成18)年ころには、荒井、岩坪、朝田、井原らが、J-ADNI研究プロトコル策定のため、US-ADNI研究のプロトコル翻訳を開始した。

J-ADNI のプロトコル策定は、すなわち、US-ADNI のプロトコルを翻訳し、日本の法規制、倫理指針にあわせ日本版にカスタマイズする作業であった。

前述のとおり、ADNI 研究は、米国、ヨーロッパ、オーストラリア、日本の世界 4 極で、MRI、FDG-PET による脳糖代謝画像、 β アミロイド・イメージングなどの 画像マーカーと、脳脊髄液、血液などの体液生化学マーカーを統一プロトコルにより定期的に検索し、臨床・神経心理学評価を組み合わせて AD の発症・進行モニター法を策定しようとする研究であったため、J-ADNI 研究においても、先行する US-ADNI とそのプロトコルをできる限り同一にする必要があった。

荒井、岩坪、朝田、井原らは、US-ADNI のプロトコルの翻訳のあと、2006(平成 18)年 8 月 14 日に第 1 版プロトコル案を策定、その後、同年 8 月 27 日にこれを改訂し、初回 J-ADNI 総会に、その骨子の内容を諮っている。

初回 J-ADNI 総会は、2006 (平成 18) 年 10 月の日本認知症学会(広島) に際して開催された(但し、2007 (平成 19) 年 3 月 5 日の東京での総会を第 1 回とする記録もある)。

同総会には、すでに研究実施施設として候補となっていた 22 施設の担当者が出席し、プロトコル骨子に関し協議がなされた。

その前後、研究代表者である岩坪は、2007(平成19)年9月19日に初回、同年11月7日に2回目、同年11月28日に最終的な研究倫理審査申請を、所属する東京大学医学部倫理委員会宛に提出し、同年11月29日、倫理委員会から承認の通知を受けた。

その後、後述するように、最初の被験者登録に先立ち、2008(平成20)年5月に も、プロトコルを(軽微)改訂し、東大の倫理委員会の承認を得ている。

(3) 予算

ア ADNI 研究実施のための予算については、2006(平成18)年夏頃から厚労省と の協議が開始された。

また、2006 (平成 18) 年末ごろから、2007 (平成 19) 年度に公募開始が決定されていた、NEDO 橋渡し研究への応募と、厚労省研究との連携の可能性についても、協議が開始された。

イ その結果、まず2007(平成19)年3月8日、厚生労働科学研究長寿科学総合研究事業「アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床研究: J-ADNI コアスタディ」につき、平成19年度厚生労働科学研究費補助金の申請がなされている。

その内容は以下のとおりである。

研究組織・研究者:岩坪威 研究の統括

井原康夫 研究の指導

朝田隆 臨床研究の実施

荒井啓行 同

山田正仁 同

松田博史 MRI データ解析

佐藤典子 MRI 解析・database 構築

伊藤健吾 PET による評価、解析

桑野良三 バイオマーカー評価

研究内容(要約):「アルツハイマー病(AD)の根本治療法の確立に向けて、健忘型軽度認知障害(aMCI)から AD の発症を予測するサロゲートマーカー(surrogate marker)の策定を目的とし、ANDI 統一基準を用いて aMCI 被験者の MRI 脳容積測定、PET などの画像マーカーと体液生化学マーカーを断続的に検索し、臨床指針(AD の発症と進行)と

対比・解析する。NEDOの支援により全国二十数施設で施行予定のJ-ADNIグローバル研究に先行するコア研究として本研究により規範的な研究体制を構築、世界4極同時研究としてのJ-ADNIを遂行する」

なお、2007(平成19)年11月の厚労科研費の変更申請、2008(平成20)年度の継続申請の際には、研究者に、その後心理コアPIとなった杉下守弘(以下、単に「杉下」という)が、「神経心理学バッテリーの作成と検証」という役割で加わった。

その際、「本研究においては臨床研究の推進とともに、神経心理学的検査の標準化、研究管理体制の確立に関する手法論の確立と実践にも重点を置く。」とされ、研究方法として、「(7) 臨床所見と神経心理学的検査 (American National ADult ReADing Test, MMSE, WMS-R Logical Memory I and II, Digit Span, Category Fluency, Trails A & B, Digit symbol, Boston Naming Test, Auditory Verbal Learning Test, Geriatric Depression Scale, Clock drawing, Neuropsychiatric Inventory Q, ADAS-CogJ, CDR Scale)を行う。このうちMMSE, ADAS-CogJ, CDR については杉下により国際版とのcompatibility 確保のための改訂作業と被験者におけるバリデーションを続行する。」という項目が加わっている。

ウ 他方で、2007(平成19)年6月、NEDOのバイオテクノロジー・医療技術開発部が、(健康安心プログラム)に係る「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発」の委託先公募を行った。

同委託事業は、少子高齢化が進む中、成人性疾患等に関する新たな医療技術の開発のためには臨床研究機関の多様な要素技術や研究成果を、創薬、解析ツール、診断技術、医療機器等の開発に応用する必要があり、そのためには民間企業と臨床研究機関が一体となって研究開発を行うことが重要であるとし、橋渡し研究、先導研究、レギュラトリーサイエンス支援のための実証研究という各フェーズに応じた研究開発テーマ(創薬技術、診断技術、再生・細胞医療技術、治療機器)を公募方式によって募集・選定し、委託研究開発を実施するというものである。岩坪ら研究者らは、この NEDO 橋渡し研究の公募に、バイオテクノロジー開発技術研究組合(その概要等は後述する)を事業主体として応募し、審査を経て採択が決定、同年11月20日、NEDOとバイオ組合が19年度業務委託契約を締

その契約内容の概要は以下のとおりである。

と実施するとされている。

業務 開発項目「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発/

結した。なお、この契約に基づくプロジェクトは、上記厚労省の事業と連携のも

アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト:根本治療の実現に向けて」

金額:5億9999万1000円(消費税込み)

2007 (平成 20) 年度 2億 9999 万 2350 円

2008 (平成 20) 年度 2億 9999 万 8650 円

研究実施期間:平成19年9月11日から21年3月20日まで

事業内容:①AD 臨床評価の標準化研究(J-ADNI 臨床研究)

②J-ADNI 画像解析ソフトウェア開発研究

③AD、MCI 診断マーカーに関する技術開発

④総合調査研究

研究体制:岩坪をプロジェクトリーダーとして、バイオ組合に企業(製薬産業コンソーシアム9社、画像関連企業コンソーシアム7社、診断関連企業コンソーシアム4社、IT 企業1社)が結集し、AD 臨床研究には、J-ADNIコア・スタディグループ9施設を含む全国のJ-ADNIグローバルスタディ施設が参加し、また、バイオマーカー開発には4研究機関が参加して共同研究を展開する。

具体的には、①AD 臨床評価の標準化研究(J-ADNI 臨床研究)については、 岩坪、荒井、朝田、松田、伊藤、千田、石井、佐藤元らのほか、画像関連企業 7 社が研究開発責任者として挙げられ、②J-ADNI 画像解析ソフトウェア開発研究 については、当初 IT コア PI となった佐藤典子と、横河電機株式会社が研究開発 責任者として挙げられている。

(4) J-ADNI 研究開始に向けた準備

2007 (平成 19) 年 10 月 18 日、大阪の日本認知症学会場にて、第 2 回 J-ADNI 総会が開催された。

出席者は、J-ADNI 臨床施設代表や各コアメンバーのほか、J-ADNI 製薬企業コンソーシアム(J-ISAB)、J-ADNI 画像企業コンソーシアム、NEDO アルツハイマー病総合診断体系プロジェクト・メンバー等で、J-ADNI 研究体制の概要と現況及び倫理審査・研究契約・今後の行動予定(岩坪)、J-ADNI 被験者のエントリーと倫理的問題(朝田)、J-ADNI における神経心理学検査(荒井・杉下)、MRI 撮像の実際と評価体制(松田)、PET 撮像の実際と評価体制(伊藤・千田)、アミロイドイメージングについて(石井賢二)、バイオサンプルの収集・送達の実際(桑野良三)、エントリー・臨床/画像情報のオンライン登録の実際(A、佐藤典子)などがそれぞれ報告された。

その後、2008(平成20)年1月6日、キックオフ会議として、「臨床判定・神経

心理学講習会」が筑波大学大塚地区で開催されたあと、2008(平成20)年1月27日、臨床判定・神経心理学講習会(東京大学薬学部西講義室)、同年2月16日、画像講習会(先端医療センター研究所(神戸))を経て、2008(平成20)年4月6日、再度 J-ADNI 総会(砂防会館)が開催された。

プロトコルについては、2008 (平成 20) 年 5 月 7 日付プロトコル改訂がなされ、 最終的なプロトコルが確定した。

被験者登録や継続に必要な CRF や各種認知機能検査用紙、手順書等については、 プロトコルの確定の後、同年8月に、国立精神・神経医療センターで全国初の被験 者登録が行われるまでの間に整えられた(なお、後述する手順書第1版は、同年8 月 29 日付であるから、初の被験者登録とほぼ同時にようやく手順書が完成したと いう状況であったことがわかる。)

データベースシステムの構築、データマネジメント体制の構築については、別項 で述べる。

また、最初の被験者登録後であるが、臨床心理テストの方法や評価を全国的に標準化するため、CDR と ADAS-Cog の検査に関し、杉下らによって、「心理検査講習・認定会」も開催されている。

その第1回目は2008 (平成20) 年10月4日、東京大学で、CDRとADAS-Cogについてのビデオ研修 (US 作成のビデオに翻訳をつけたもの)を行い、認定試験が行われた。

その後も、同講習会は、次のような日程で、継続されている。

2008 (平成 20) 年 10 月 26 日 (大阪)

2008 (平成 20) 年 11 月 22 日 (仙台)

2009 (平成 21) 年 1 月 25 日 (東京)

2009 (平成 21) 年 4 月 29 日 (東京)

2010 (平成 22) 年 4 月 4 日 (東大)

(5) J-ADNI 研究の現状

2011 (平成 23) 年度に被験者登録が終了し、スクリーニング件数 715 件に対し、 最終的に被験者として 545 人が登録された。

2014 (平成 26) 年 3 月時点では、途中で検査を中止した被験者を除き、463 名 について全検査を終了し、残り来院 (Visit) が 21 件という状況であった (同年 4 月 1 日以降の検査は中止されている)。

被験者の登録数は、次のとおりである。

2008 (平成 20) 年度:100 例

2009 (平成 21) 年度: 252 例

2010 (平成 22) 年度: 129 例

2011 (平成 23) 年度:64 例 (合計:545 例)

(6) 全体の予算及び決算について

J-ADNI 研究には、最終的に次のような予算がつき、実行された。

①厚生労働科学研究費補助金 (認知症対策総合研究事業)

i アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床研究: J-ADNI コアスタディ(研究期間 2007(平成19)~2009(平成21)年度)

2007 (平成 19) 年度 2900 万円

2008 (平成 20) 年度 1992 万円

2009 (平成 21) 年度 4000 万円

ii J-ADNI コアスタディ:画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制 の確立(研究期間 2010(平成22)年度から2012(平成24)年度)

2010 (平成 22) 年度 5200 万円

2011 (平成 23) 年度 4149 万 9000 円

2012 (平成 24) 年度 3461 万 9000 円 (交付額未確定)

②NEDO 事業

2007 (平成 19) 年度 2億 9999 万 2350 円

2008 (平成 20) 年度 2億7942万8100円

2009 (平成 21) 年度 6 億 356 万 8350 円

(うち機械装置等費が3億4086万9000円)

2010 (平成 22) 年度 3 億 5199 万 9900 円

2011 (平成 23) 年度 3億 7621 万 7100 円

2012 (平成 24) 年度 1 億 6999 万 6100 円

③JST 契約

J-ADNI 研究は、科学技術振興機構(JST)の「統合化推進プログラム」(平成 23 年~平成 25 年の 3 年間)の支援も受けている。

研究開発課題は「ヒト脳疾患画像データベース統合化研究」であり、次の予算

が下りた。

2011 (平成 23) 年度 2500 万円 (東大 700 万円、バイオ組合 1800 万円) 2012 (平成 24) 年度 2500 万円 (東大 500 万円、バイオ組合 2000 万円) 2013 (平成 25) 年度 2430 万円 (東大 460 万円、バイオ組合 1970 万円) 総計 7430 万円 (東大 1660 万円、バイオ組合 5770 万円)

3 プロトコル等について

(1) 当初の「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」について

ア 「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」は、第 1 版が 2007 (平成 19) 年 9 月 18 日に作成され、その後同年 11 月 7 日に改訂 (第 2 版) されているが、それぞれ同年 9 月 19 日、同年 11 月 7 日に、岩坪が、所属する東京大学大学院医学系研究科・医学部の倫理委員会に研究倫理審査を申請している。

同倫理委員会からは、同年11月14日付で、

- ・「健常者及びMCIに対して、有害事象が生じたときの補償及び賠償についての 措置を講じること」
- ・「製薬企業協議会がデータベースにアクセスできることは問題のあることであると考えているが、アクセスを認めるのであればその理由書を提出すること」
- ・被験者・介護者への説明資料中で腰椎穿刺について「有害事象として起こりうるものとして感染、血腫及び神経麻痺の説明を加えること」

という指摘事項が通知され、岩坪が、同年 11 月 28 日付で、同倫理委員会に対し、 健常者及び MCI に対して有害事象が生じたときの補償及び賠償についての措置、 製薬企業協議会のデータベースアクセス権を認めないこと、腰椎穿刺の有害事象 についての説明の追加を回答した結果、2007(平成 19)年 11 月 29 日、倫理委 員会での承認がなされた。

イ その後、2008(平成20)年5月7日に再度「J-ADNI臨床研究・実施計画書」 が改訂され、2008(平成20)年5月12日、岩坪から同倫理委員会に対し、軽微 な修正があったとして追加審査の申請がなされて、翌5月13日、軽微な変更と して倫理委員会で承認された。

2008 (平成 20) 年 5 月の変更点としては、神経心理検査に WAISIIIの一部 (知識、積み木模様、符号) が追加されるとともに、選択基準のうち Wechsler memory

scale-R (WMS-R) 論理的記憶検査 II の点数に関し、健常高齢者については教育年数 16 年以上の場合、8 点 $\rightarrow 9$ 点以上とし、MCI と早期 AD については教育年数 16 年以上の場合、7 点 $\rightarrow 8$ 点以下とすることなどがある。

(2) プロトコルの変更

その後、2010 (平成 22) 年 6 月 29 日に、プロトコル変更が申請され、2010 (平成 22) 年 7 月 5 日、倫理委員会で承認されている。

その変更も軽微なもので、表記の統一、参加施設数や名称の変更、研究実施期間の変更(被験者組入に遅延が生じていることを理由に 2012 (平成 24) 年 9 月 30 日を 2014 (平成 26) 年 9 月 30 日に改められた)などがなされている。

(3) J-ADNI 手順書

J-ADNI 研究の実施手続は、プロトコルのほか、J-ADNI 手順書に詳細が規定されている。

J-ADNI 手順書は、第 1 版が、2008(平成 20)年 8 月 29 日に作成され、2012 (平成 24) 年 8 月 6 日に第 2 版に改訂されている。

手順書の内容と「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」の内容との間には差違が存するが、この点については後述する。

4 研究組織

(1) プロトコル上の研究組織

ア 2007 (平成 19) 年 11 月 28 日付東京大学倫理審査申請書における「研究計画書」(以下、単に「研究計画書」という)中には、次の記載がある。

「J-ADNI の研究組織は全国 33 の大学病院等の医療機関において、認知症を専門とする診療科の医師により構成される(資料 1、2)。主任研究者・岩坪は全研究を統括し、その指揮下に東京大学・精神神経センターに設置される「研究推進事務局」が専任担当者により研究管理を行う。

(中略)

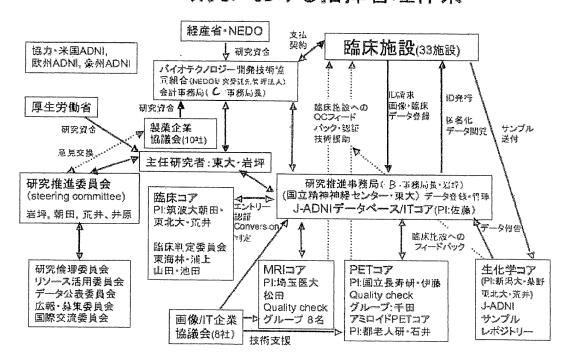
臨床研究は東北大学・荒井、筑波大学・朝田、MRI 画像研究は埼玉医大・松田、PET 研究は長寿医療センター・伊藤、生化学・遺伝子研究は新潟大・桑野、東北大・荒井、同志社大・井原が統括する。データベースは国立精神神経センターに設置し佐藤が IT (情報)

コアを統括する (組織・指揮体系を資料1に図示)。」

ここで、資料 1 とは、『J-ADNI 臨床研究参加施設(全 33 施設)』と題する資料で、33 施設の施設名、診療科、代表者職・氏名のほか、バイオ組合のメンバーとして J-ADNI 臨床研究に参加し、研究醵金を行う企業の一覧として製薬会社 10企業が記載され、さらに「J-ADNI 研究における指揮管理体系」という図も掲載されている。資料 2 は、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」である。

資料1の指揮管理体系の図は次のとおりである。

J-ADNI研究における指揮管理体系



これによると、J-ADNI の組織は、データ登録・管理を行う研究推進事務局及び J-ADNI データベース/I Tコアを中心に、研究推進事務局及び J-ADNI データベース/IT コアに対し臨床施設から ID 請求、画像・臨床データ登録を行う矢印が、研究推進事務局及び J-ADNI データベース/I Tコアから臨床施設には ID 発行、匿名化データ閲覧の矢印が出ている。

また、研究推進事務局及び J-ADNI データベース/IT コアを中心に、バイオ組合、主任研究者(研究代表者)、臨床コア 臨床判定委員会、MRI コア、PETコアが双方矢印で結びつけられ、うち、臨床コア 臨床判定委員会との双方矢印

には「エントリー認証 Conversion 判定」との役割が記載されているが、他の 双方矢印が何を意味するのかは不明である。

また、生化学コアから、研究推進事務局及び J-ADNI データベース/IT コアに 単方矢印が出て「データ報告」と記載され、画像/IT 企業協議会(8 社)から研 究推進事務局及び J-ADNI データベース/IT コア及び PET コアに対し、技術支援と記載された単方矢印が出ている。主任研究者(研究代表者)に関しては、研 究推進委員会と双方矢印で結ばれている。

各コアについては、臨床コア PI として朝田、荒井、MRI コア PI として松田、PET コア PI として伊藤、生化学コア PI として桑野、荒井、IT コア PI として佐藤の名前が記載されている(J-ADNI 臨床研究参加施設の説明箇所にも同様の記載があるが、さらに、アミロイドイメージングコア PI として、石井賢二の名前も記載されている)。

さらに、臨床判定員会については、「東海林・浦上・山田・池田」というメンバー、研究推進委員会については、「岩坪、朝田、荒井、井原」というメンバーの記載があり、研究推進事務局については、「(B 事務局長・岩坪)」と付記がある。

イ 次に、東大倫理審査申請に添付された資料 2「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」においては、研究組織として、次のように記載がある(2008(平成20)年5月7日時点。但し、2007(平成19)年11月時点のものもほぼ同様の記載である。)

「主任研究者 岩坪威(東京大学医学系研究科神経病理学)

研究推進委員 朝田隆(筑波大学精神医学)

荒井啓行 (東北大学老年科)

井原康夫 (同志社大学生命医科学部)

MRI コア主任 松田博史(埼玉医大)

PET コア主任 伊藤健吾 (国立長寿医療センター)

生化学コア主任 桑野良三 (新潟大脳研究所)

IT コア主任 佐藤典子 (国立精神神経センター)」

ウ 2008 (平成 20) 年 8 月 29 日手順書第 1 版では、研究推進委員ではなく臨床コア PI として朝田及び荒井が記載され、さらに臨床コアの心理コア PI として杉下守弘が記載されている。また、PET コアの PET QC PI として千田道雄、統計学コアとして佐藤元も記載されている(2010(平成 22)年の第 2 版では、IT コア

が岩坪威に変更になっている。)。

エ 各 PI ないし各コアの役割について

各コアの役割・地位について、プロトコル上は、指揮管理体系の図で示された もの以外、明確な記載はない。

オ PI 会議

各コア PI らは、J-ADNI 総会の都度、PI 会議を開催して意見情報交換を行っていたほか、総会開催以外の機会にも必要に応じ PI 会議を開催していた(総会開催以外の機会では、少なくとも 2010 (平成 22) 年8月1日にも開催されていることが確認できている)。

(2) 研究実施医療機関

ア 「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」

J-ADNI 研究における研究実施医療機関の立場は、まず、2007 (平成 19) 年 11月の倫理委員会に提出された資料「J-ADNI研究実施医療機関における手続き」に記載がある。

実施に先立ち、実施医療機関の責任医師は、臨床研究実施計画書の内容を確認 し、「臨床研究実施計画書合意の記録」に主任研究者(総責任者)、実施医療機関 の責任医師が、それぞれ記名押印または署名することとされている。

その後、実施医療機関の倫理委員会の承認を得て、実施医療機関の長が研究実施を了承した後、NEDOプロジェクトの委託先となる「バイオテクノロジー開発技術研究組合」(以下、単に「バイオ組合」という。)と実施医療機関との間で、研究の契約を行うものとされている。

イ 手順書

手順書には、研究実施医療機関研究実施体制として、研究実施医療機関には、施設代表医師、施設協力医師、研究コーディネーター、心理評価者、Clinical Dementia Rafing (CDR) 評価者、放射線部門担当者などを置くことが定められている。

そして、これらの全てのスタッフは、「J-ADNI 参加前に必要な資格認定を取得する必要がある」とされている(但し、この認定資格の内容はあいまいで、後述

するように、最初の被験者登録後になって、CDR と ADAS-Cog 検査に関しては「心理検査講習・認定会」が開催され、認定試験が行われている。)。

ウ J-ADNI 総会

J-ADNI 研究では、少なくとも年に1回、研究実施医療機関の代表医師等を集めた総会が開催され、その時点の情報交換、意見交換等が行われていた。

2007 (平成 19) 年8月の被験者登録後、総会については、次のような日程で開催されている。

2008 (平成 20) 年 10 月 11 日 (群馬)

2009 (平成 21) 年 4 月 19 日 (東京)

2009 (平成 21) 年 11 月 21 日 (仙台)

(2009 (平成 21) 年 11 月 22 日~23 日 ADNI 国際会議)

2010 (平成 22) 年 4 月 18 日 (東京)

2010 (平成 22) 年 11 月 6 日 (愛知)

(2011 (平成 23) 年春は震災のため中止)

2011 (平成 23) 年 11 月 13 日 (東京)

2012 (平成 24) 年 4 月 22 日 (東京)

2012 (平成 24) 年 10 月 28 日 (茨城)

2013 (平成 25) 年 4 月 21 日 (東京)

2013 (平成 25) 年 11 月 10 日 (長野)

(3) バイオテクノロジー開発技術研究組合

ア バイオテクノロジー開発技術研究組合(以下、「バイオ組合」という。)は、1981 (昭和56)年9月2日鉱工業技術研究組合法に基づいて設立(経済産業大臣認可)された組合であり、バイオテクノロジーに関する研究開発およびこれを協力して推進するために必要な事業の実施を目的とする。

組合員は29社(2014(平成26)年4月現在)で、これまで、受託研究開発事業や自主事業等として、バイオリアクター(1981-1988)、細胞大量培養技術(1981-1989)などに始まり、20を超える研究開発事業を行っているが、2007年からはJ-ADNI研究について、NEDOやJSTからの委託を受けるほか、自主事業として研究を実施している。

イ J-ADNI 研究における役割としては、公募の際に提出した提案書には、

「バイオ組合のプロジェクト事務局は、プロジェクトリーダー (注:岩坪)の下でプロジェクト内外の研究情報交換の基盤となり、研究開発の一体的な運営による効率的な研究開発を促進する。

また、本プロジェクトが、US-ADNI、EU-ADNI との連携の元に推進されることに鑑み、 国内外において的確な情報収集、情報交換を行うと共に、研究成果を積極的に公表していく。」 とされており、具体的には、各機関との連携と治験実施を目的として、大学や研究機関と共同研究契約を締結、さらには全国 31 カ所にわたる臨床機関と臨床開発等の契約を結び治験を依頼して実施すること、事業化研究開発を担う各企業の共同体組織として機能し、研究の基礎から産業化までプロジェクト枠組みを構築することとされ、そのほか、プロジェクト内における情報交換の推進、プロジェクト外部との連携、国内外での研究の最新情報調査を行うものとされている。

そして、実際にも、研究実施に必要な契約(各研究実施医療機関との契約、システムに関する外部企業との契約等)の締結と費用の支払、データセンターの設置(現独立行政法人国立精神・神経医療研究センターの施設の一部を賃借するとともに、データセンター職員を雇用し、また、バイオ組合職員〔製薬会社からバイオ組合に出向していた職員〕を1名、データセンター事務局として常勤させていた)、J-ADNI総会その他主要な会議の設営などを行っていた。

(4) データセンター

ア 研究における地位、役割

データセンターについては、「研究計画書」、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」 及び「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」上には記載がない。したがっ て、データセンターについては、プロトコル上、その組織上の地位や担うべき役 割は明確にされていない。

なお、研究計画書には、研究代表者の指揮下に「研究推進事務局」が設置され、専任担当者により研究管理を行うものとされており、同研究計画書の前記「J-ADNI 研究における指揮管理体系」(図)では、研究推進事務局として「(B事務局長・岩坪)」という記載が付されている。しかし、同体系図には「J-ADNIデータベース/ITコア (PI:佐藤)」も並記されており、研究推進事務局がデータセンターを指すのか、研究の事務部門担当一般を指すのかは不明である。

実際のところ、データセンターには、データセンターにおけるデータチェック

等を統括し、管理し、データチェックについて最終責任を負うデータマネジャーの役割を果たす者はおらず、データチェックのためのチェック基準やマニュアルのようなものも整備されていなかった。この点については後述する。

イ 手順書に記載された役割

手順書には、データセンターの次のような役割が記載されている(が、それ以上の記載はない)。

①スクリーニング来院時のデータセンターによるデータチェック

J-ADNI データセンターは、J-ADNI への適格性に関してスクリーニング来 院のデータをチェックする。この中には被験者の MRI 適否の確認が含まれる。 データセンターは J-ADNI 研究管理システムを通じ、研究参加施設にオンラ インで、疑義事項への回答または修正を依頼する。

なお、MRI 画像については、MRIQC チームがチェックすることになっているから、データセンターがチェックを行うのは、それ以外のシステム入力データと、アップロードされた検査用紙の PDF データである。

疑義事項が解決するとデータセンターが被験者を承認し、施設代表医師にメールで通知する。

②スクリーニング脱落時

データセンターはスクリーニング脱落のデータをチェックし、研究参加施設 へ疑義事項への回答または修正を依頼する。

③ベースラインから最終来院まで

データセンターが来院データをチェックし、研究参加施設へ疑義事項の回答 または修正を依頼する。

④入力データと原資料との整合性チェック

J-ADNI データセンターは、J-ADNI 全被験者のスクリーニング来院の入力 データと原資料を電子化したものを照らし合わせて完全にチェックし、被験者 の研究への適格性を確認する。また、全来院を通して併用薬・有害事象および 重篤な有害事象をチェックする。加えて、診断移行が報告された時の来院を含む、全ての CDR 得点のチェックを行う。記入の間違いがあった場合、修正を 指示する。

ウ 構成員

上記のとおり、データセンターの組織上の地位、役割、責任者等は不明確であ

り、データセンターの構成員についても、どこまでを構成員と見るか不明確な点 はあるが、基本的には、バイオ組合から雇用された職員がデータセンターにおい てデータチェック等を行っていた(以下、バイオ組合から雇用され、データセン ターでデータチェック作業に従事していた者を「データセンター職員」と表現す る)。

また、(3) で述べたように、データセンターには、製薬会社からバイオ組合に 出向していた職員が 1 名常勤していた。この職員は、2012(平成 24)3 月末に Bから E に交代となっている。

(5) 臨床判定委員会

ア プロトコル上の役割

「研究計画書」に掲載された前記「J-ADNI 研究における指揮管理体系」(図)には、臨床コアと並んで臨床判定委員会の名称が記載されており、エントリー認証、コンバージョン(Conversion)判定を行うような記載がある。

ところが、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上は、例外的に被験者の登録あるいは除外を認める判断機関としてしか記載がない。

「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」上でも、臨床判定委員会が、仮登録された被験者の仮登録票と MRI 画像の内容を確認して、J-ADNI 研究の対象疾患、選択基準及び除外基準などの適格性に合致することを確認した場合に、被験者が正式登録されるものとされている。

イ 手順書上の役割

手順書上では、臨床判定委員会は、適格性の判断と、MCI から AD にコンバートしたかどうかの審査を行う機関として明記されている。(なお、手順書によれば、正常から MCI、MCI から AD への移行率の追跡は、J-ADNI 研究の主要な評価項目であるとされている。)

手順書上、臨床判定委員会については、次のような役割が記載されている。

① 適格性の判断の場面

・「被験者が基準に合致しないものの、研究参加施設が例外として認められると 判断した場合」、例外申請につき、「臨床判定委員会が上記申請の承認・拒否を 検討」すること

- ・スクリーニング時の MRI 画像についても、J-ADNI MRI QC チームが臨床 判定委員会と共同で被験者の適格性を判断すること
- ・スクリーニングの診断カテゴリー (NL。MCI、AD の群分けのことと思われる) 変更についても、施設代表医師か施設協力医師が、新たな診断カテゴリーの選 択基準に合致すると判断した場合、臨床判定委員会からメールで承認を得て新カテゴリー下で再スクリーニングを行うこと
- ・被験者登録後において、被験者が併用禁止薬を開始する場合には、研究参加施 設は臨床判定委員会に報告し、例外申請を行うこと(被験者登録後については、 併用禁止薬の開始の場面においてのみ、臨床判定委員会への報告という形で臨 床判定委員会の関与が定められている)

② コンバージョンの審査

コンバージョンの審査においては、研究参加施設の担当医師から診断移行の報告があると、まず J-ADNI データセンターがその来院時の CDR をチェックし (施設代表医師と協議し、診断移行が不正確な場合は、移行を元に戻すように指示する)、その後、臨床判定委員がデータをチェックし、得点に関して疑義事項があればデータセンターに問い合わせをして、コンバートしたかどうかの審査を行うという手順が定められている。

ウ構成員

臨床判定委員会の構成については、上記のとおり「研究計画書」の「J-ADNI 研究における指揮管理体系」(図)において、臨床判定委員会のメンバーとして、 東海林・浦上・山田・池田という氏名の記載がある。

それ以外には、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上も「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」上も、手順書上も、構成員の記載はない。

但し、2008(平成20)年度の厚労科研費申請書(2007年11月)において、「経過中にaMCIからADへの進展が疑われる例については、荒井、朝田、山田にグローバルJ-ADNIの東海林、浦上、池田学を加えた「臨床コア委員会」の合議により判定を行う。」ものとの記載がみられ、後に、これが臨床判定委員会になったのではないかと思われる。

J-ADNI 研究においては、臨床判定委員会は、2010 (平成22) 年4月18日になって初めて開催され、その第1回議事録が残っている。

出席者は、岩坪、荒井、朝田、池田(代理:兼田)、浦上、東海林、山田、杉下、A、B(臨床推進事務局)、F(ADNIデータセンター)であった。

この際、「臨床判定委員会 手順書(案)」が配付された(なお、(2008)(平成20)年8月1日第1版とされているが、実際の作成日はそれより遅く、第1回臨床判定委員会開催より少し前のようである)。

そこには、委員の氏名と構成について、「プロジェクトリーダーである東京大学 医学部岩坪威教授が指名した下記7名の委員により構成される」とされ、

弘前大学医学部附属病院 神経内科 教授 東海林 幹夫 岩手医科大学附属病院 神経内科・老年科 准教授 高橋 智 東北大学加齢医学研究所 加齢老年医学分野 教授 荒井 啓行〈臨床コアPI〉 筑波大学附属病院 精神神経科 教授 朝田 隆〈臨床コアPI〉 金沢大学医学部附属病院 神経内科 教授 山田 正仁 鳥取大学医学部保健学科 生体制御学 教授 浦上 克哉 熊本大学医学部附属病院 神経精神科 教授 池田 学 らの氏名が記載されている。

但し、この臨床判定委員会の手順書は資料として配付されたのみで、正式に承認されたという記録はない。議事録には、冒頭、臨床判定委員会の設置とその目的について説明がなされたとあり、その説明の際に用いられたものと思われる。また、この手順書には構成員として記載がないが、心理コア PI は、第1回目から毎回、臨床判定委員会に出席している。

エ 臨床判定委員会の開催

第1回委員会開催の後、臨床判定委員会は、下記のとおり開催され、有害事象 の確認のほか、コンバージョンの判断が行われている。

第2回 2010 (平成22) 年5月21日

(出席者:荒井、朝田、東海林幹夫、高橋智、山田正仁、浦上克哉、岩坪威、杉下守弘、A(バイオ組合)、B(バイオ組合)、D、F、G(J-ADNIデータセンター)

第3回 2010 (平成22) 年11月6日

(出席者: 荒井啓行、東海林幹夫、高橋智、山田正仁、浦上克哉、岩坪威、杉下守弘 、 (バイオ組合) A、B、C、F、G)

第4回 2011 (平成23) 年11月13日

(出席者:朝田隆、荒井啓行、杉下守弘、岩坪威、東海林幹夫、高橋智、浦上克哉、(バイオ組合) A、B、F)

第5回 2012 (平成24) 年4月22日

(出席者:朝田 隆、荒井啓行、杉下守弘、岩坪 威、東海林幹夫、浦上克哉、 池田 学、山田正仁、(バイオ組合) D、E、F、H)

第6回 2012 (平成24) 年10月28日

(出席者:荒井啓行、杉下守弘、岩坪 威、東海林幹夫、浦上克哉、(バイオ組合) E、F)

第7回 2013 (平成25) 年4月21日

(出席者:朝田 隆、荒井啓行、杉下守弘、岩坪 威、東海林幹夫、浦上克哉、岩田 淳、井原涼子、(バイオ組合) E、F)

第8回 2013 (平成25) 年11月10日

(出席者:朝田 隆、荒井啓行、杉下守弘、山田正仁、浦上克哉、岩田 淳、井原涼子、(バイオ組合) E、F)

5 J-ADNI 研究におけるデータベースシステムについて

(1) ADNI VER.1

ア 2007 (平成 19) 年 3 月厚労科研費申請には、臨床データベースは、東大・岩 坪が構築する旨の記載があるが、2007 (平成 19) 年 11 月 7 日付倫理審査申請書 では、「データベースは国立精神神経センターに設置し佐藤が IT (情報) コアを 統括する」とされている (11 月 28 日付も同様)。

その後、2007 (平成 19) 年 11 月 20 日付で NEDO とバイオ組合との契約が締結されたが、そこでは「②J-ADNI 画像解析ソフトウェア開発研究」事業として、バイオ組合の組合員である横河電機株式会社(以下、単に「横河」という。)が研究分担先、国立精神・神経センターが共同実施先となり、データベース構築を行うものとされた。また、研究開発責任者としては、最初の IT コア PI の佐藤典子と、横河が挙げられている。

同 J-ADNI 画像解析ソフトウェア開発研究の内容をみると、

- 1) 大規模脳画像データベースの構築
- 2) 複数時点間・脳画像差異抽出・脳画像解析ソフトウエア開発

を行うものとされ、データベース構築事業のなかに、「画像/臨床データセンター、 臨床サイトの IT 基盤の設計、開発、構築」「画像データベース、臨床データベー スの検討、設計、開発」が挙げられている。そこでは、J-ADNI 大規模観察研究 ワークフロー、倫理規定、セキュリティポリシーに基づいた基本設計、機能設計 を行い開発すること、国立精神・神経センターに画像データベース、臨床データベースを中核とした安全なデータセンターを構築すること、臨床サイトとデータセンターは、光をベースにした VPN (Virtual Private Network)を介して接続可能な設計を行うこと、被験者登録時、J-ADNI ID をデータセンターシステムで発行して、臨床サイトで発生するデータは、臨床サイトの端末で J-ADNI ID に付替え、匿名化した上でデータセンターにオンラインで送信可能とすることなどが明記されている。

さらに「US-ADNI システムとの連携およびデータペース活用のためシステムの検討、設計、開発」も事業として記載されており、実際にもデータベース構築の過程で、US-ADNI のシステムをそのまま日本語に翻訳して導入することも検討されたようであるが、日本語へのカスタマイズ等が必要であり手間がかかることなどを理由に、US-ADNI のデータベースシステムが導入されることはなかった。

- イ 実際のデータベース構築においては、当時精神・神経センターでデータ解析などを行っていた A が J-ADNI 側の担当者として、データベースの開発、構築を担当した。なお、A は、もともとは臨床コア PI 朝田の研究室に所属しており、朝田が J-ADNI 研究への参加・協力を要請したのであるが、その後は、A は基本的には、佐藤、岩坪の指示の下で J-ADNI 研究に関与している。
- ウ 横河のデータベースシステムの構築には、初年度 2007 (平成 19) 年度には、1 億 600 万円(但し、開発費は 5200 万円程度であり、その余はサーバ等機材の購入費)が投じられたが、被験者登録を開始した 2008 (平成 20) 年度には 2500 万円程度 (累計額 1 億 3000 万円程度)、2009 (平成 21) 年度には 950 万円程度 (累計額 1 億 4000 万円程度)の予算が投じられた。
- エ Aが横河と協議を行い、横河が構築した当初データベース(以下、「ADNI VER.1 システム」という。)は、画像データベースがメインで、臨床データのデータベースとしては不十分なものであった。

ID の発行、スケジュールの登録まではできても、それ以降の臨床データについては、実施施設からシステムにアップロードされる CRF 等の症例報告書や心理検査等の検査用紙が PDF 形式で保存されるのみで、検査結果等を入力するシステムも備えられていなかった。

その理由としては、最初の被験者登録までの時間が不足しており、そもそもどのようなデータを入力するかという仕様自体、定まらなかったことなどがあった。前述のように、2008(平成 20)年 5 月の「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」改訂で、新たな心理検査が追加されるような状況であり、被験者登録開始までの間に、入力システムをも含むデータベースの構築はできなかった。

そのため、被験者登録後、データセンターにおいては、アップロードされた検査用紙等の PDF をチェックするという形での、臨床データチェックのみが行われた。そして、データセンターと研究実施医療機関との間の記載内容の不備や誤記等についての追加・修正のやりとりは、手順書上では前述のように「データセンターは J-ADNI 研究管理システムを通じ研究参加施設にオンラインで、疑義事項への回答または修正を依頼する」とされているにもかかわらず、電話やメール等で行われることとなった(「紙ベース」でのやりとり、「紙ベース」の依頼)。

(2) ADNI VER.2 への移行

ADNI VER.1 の下でも、被験者登録後、システム上にデータを入力するシステムが開発される予定であったが、その機能不足や、仕様についての認識の不一致などから、被験者登録後まもなく、システムをリニューアルすることとなった。

そこで、2008(平成20)年12月、バイオ組合が新たにマリーンシステムアソシエイツ株式会社(以下、単に「マリーン」という)と契約して、新たなシステム(以下、「ADNI VER.2 システム」という。)が開発されることとなった。

ADNI VER.2 システムへは、2009 (平成 21) 年秋ころに移行し、2010 (平成 22) 年1月には、データセンターと研究実施医療機関とのやりとりは、紙ベースではなくシステム上で行うことが可能となった。

マリーンへの開発費用の支払額は、8500万円程度であった。

(3) ADNI VER.2.5 への更新

しかし、ADNI VER.2 システムも不具合が多く、研究実施施設からのバグの指摘も多かった。

そのため、2010(平成22)年1月には、日鉄日立システムエンジニアリング株式会社(以下、単に「日鉄日立」という)と契約して、ADNI VER.2.5~のバージョンアップを図ることとなった。日鉄日立は、当初、保守運用という形でADNI VER.2システムに関わり、その後、2010(平成22)年5月には、日鉄日立によるバージョンアップ版(以下、「ADNI VER.2.5システム」という)が導入されるに

至った。

日鉄日立は 2012 (平成 24) 年度ころまでの間にデータベースシステムの機能改良を完了させ、その後は小規模の修正を経て現在に至る。

但し、ADNI VER.2.5 においても、手順書にある電子認証システム、ロジカルチェックの機能などは導入されていない。

日鉄日立への支払額は、保守運用費用も含め2億1200万円程度であった。

6 手順書について

2008 (平成 20) 年 5 月 13 日付で東大倫理委員会の承認のあった 2008 (平成 20) 年 5 月 7 日付「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」、「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」と、2008 (平成 20) 年 8 月 6 日付手順書では、大きく、次のような内容や表現の違いが存する。

(1) 被験者登録について

ア 被験者登録の流れについて

「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」においては、実施医療機関の責任医師又は臨床研究分担医師(「責任医師等」と略されている)は、スクリーニング検査・観察等を実施した後、「仮登録票」に必要事項を記入の上、研究推進事務局に送信・登録するものとされている。MRI などの画像も、I Dを付与し匿名化処理を行った上で研究推進事務局(データベース)に送信される。

研究推進事務局は、責任医師等から送付された仮登録票を MRI 画像とともに 臨床判定委員会に回付するものとされ、臨床判定委員会が、その内容が本研究の 対象疾患、選択基準及び除外基準などの適格性に合致することを確認した場合、 研究推進事務局は被験者を本試験に登録する、とされている。

これに対し、手順書では、次のような手順とされている。

まず、プレスクリーニング(来院もしくは電話でも可)において、診断、投薬 及び最新の MMSE スコア等を確認し(既存のデータを利用するなどの方法によ る)、被験者候補を特定し、脳 MRI 撮像に問題のないことを確認する等する。そ の上で、スクリーニング来院とベースライン来院のスケジュールを定める。

その後、「J-ADNI 研究管理システム」にログインし、新規登録を行い、CRF (Case Report Form)、心理検査及び CDR 検査用紙を含む報告用紙一式をシ

ステムの個人ページから印刷する。

スクリーニング来院時は、まずは文書による同意を得、スクリーニング来院における検査を実施し、検査が終了したら(スクリーニング来院後7日以内に)、データを全てJ-ADNI研究管理システムに入力し、エラーがあれば解決する。ワークシートも全て専用スキャナを通してPDF化し、データセンターに転送する(転送の方法については「J-ADNI研究管理システム操作マニュアル」を参照するものとされている)。

各研究参加施設は当該被験者が全ての選択基準/除外基準を満たすか否か判断する。被験者が全ての基準を満たし適格と判断された場合、施設協力医師または施設代表医師が、被験者が適格であることを確認する(施設代表医師か施設協力医師が、当該被験者が選択基準に合致していることを確定する電子署名を行う)。

電子署名後、スクリーニング来院データの最終提出を行い、これを行うと J-ADNI データセンターに自動的に通知され、来院データのチェックが行われる。 スクリーニング来院のいずれの時点においても、被験者が選択基準に合致しな いことが判明した場合、来院を中止する。

被験者が基準に合致しないものの、研究参加施設が例外として認められると判断した場合、オンラインで選択基準/除外基準の例外申請を行う。

イ 選択基準に該当しない場合であっても、登録を認める場合の例外申請について「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上では本文には明記されておらず(逆に、除外基準として、「その他、臨床判定委員会が認定した場合」が記載されており、登録不可とする範囲を広げる方向での臨床判定委員会の判断がありうるものとされている)、除外基準の表中の「臨床判定委員会の判断」の項で「臨床判定委員会の判断により case-by-case に例外的に登録(除外)を認める」との記載がある。

「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」においては、上記のとおり、臨 床判定委員会は、被験者の適格性に合致することを確認する機関として記載され ている。

以上に対し、手順書では、スクリーニング手順中、来院時に、「被験者が基準に合致しないものの、研究参加施設が例外として認められると判断した場合、オンラインで選択基準/除外基準の例外申請を行う。臨床判定委員会が上記申請の承認・拒否を検討」するとされている。

(2) 選択基準・除外基準・中止基準について

ア 老年期うつ尺度検査(GDS)について

プロトコル上は、検査項目の項に「正常:1-5、うつ:6-15」と記載があるのみで、選択基準上では、健常高齢者群及び MCI 群の選択基準として「Depression でないこと」(早期 AD の選択基準にはこの文言はない)とあり、また、除外基準として、「過去 1 年以内に大うつ病や双極性障害」の既往がある場合が挙げられているが、健常者群及び MCI 群に関しても、GDS の点数が 6 点未満であることは明示されていない。

これに対し、手順書上は、健常者群、MCI群、早期AD群を問わず、「老年期うつ尺度(GDS-J)が6点未満であることが選択基準として明記されている。

また、これを受けて、スクリーニング時に臨床施設が記載すべき CRF の選択 基準該当性のチェック欄に、「被験者の GDS-J は 6 未満ですか?□はい □いい え」という項目があり、一つでも「いいえ」があった場合、「主任研究者の例外 承認なしに被験者を研究に参加させることはでき」ないとされている。

イ 他の治験への参加という点について

プロトコル上は、本文で「新規 AD 治療薬の治験に参加している場合」が除外 基準とされている。また、プロトコルの選択基準の表において「治験薬の服用」 については「Screening の時点から遡って 4 週間より、全観察期間を通して禁止」 とされ、除外基準の表において「他の治験への参加」について「すでに他の治験 への参加している場合は除外(原文ママ)」とされている。(なお、除外基準の表 では省略して記載されているが、「治験」は「新規 AD 薬の治験」と読み替える のが自然とも思われる。)

ところが、手順書上では、選択基準として「他の臨床試験または治験に登録していないこと」が明記されている。

さらに、スクリーニング時に臨床施設が記載すべき CRF (Case Report Form) では、選択基準ではなく除外基準該当性のチェック欄に「被験者は1年に1回以上神経心理検査を行う臨床研究に参加して」いるか否かをチェックすることとされている。

ウ 中止基準について

「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」では、中止基準として次の項目が記載され

ている。

- 「1)被験者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 4) 有害事象により試験の継続が困難な場合
- 5) 試験全体が中止された場合、その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合
- 6) 有害事象発生による中止の場合は、研究期間中可能な限り長期間にわたりフォローする。」

これに対し、「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」では、次の場合、中 止脱落と扱う(正式登録までの間に該当した場合は、正式登録は行わない)とさ れている。

- 1)被験者、代諾者または介護者から中止の申し出があった場合
- 2) 介護者の条件が変更され、十分な代替/監視がない場合
- 3) アルツハイマー型認知症等に対する治験や他の臨床研究に参加した場合
- 4) 除外基準の項目に抵触するようになった場合
- 5) その他、責任医師等が不適当と判断した場合

さらに、正式登録前には、

6) 臨床検査の結果から除外すべきであることが判明した場合 も挙げられている。

手順書には、次のものが挙げられているが、中止「基準」としてではなく、「研究中止の理由」として記載されており、その場合、早期脱落/中止の理由についての詳細は、早期脱落/中止フォームに入力することとされている。

- 「1. 有害事象:被験者に研究参加施設の医師の見解により早期中止が必要と される有害事象が発生した場合。これには、臨床検査値の異常、臨床的に 重大な MRI 所見、その他の重篤な有害事象が含まれる。
- 2. 死亡
- 3. 安全上の問題:研究期間中いずれの時点でも、安全上の問題(ペースメーカー又は頭部への動脈瘤クリップ設置など)を持つ全被験者
- 4. プロトコル違反:被験者が選択基準に合致していないか、プロトコル逸 脱があった場合

- 5. 不適格:被験者が研究手順の実施に不適格である場合。下記の理由により MRI 検査ができない場合。1) 体内の金属又は機器、2) 重度の閉所恐怖症、3) 能力的に MRI 検査ができない場合、4) 1.5 テスラ MRI 2 回以上の失敗
- 6. 施設代表医師の判断:施設代表医師が被験者にとって研究参加を中止した方がよいと判断した場合
- 7. 同意撤回:施設代表医師が病気の治療のため止むを得ないと判断した場合ではなく、被験者本人が研究参加中止を望んだ場合
- 8. 研究全体の中止:主任研究者(東大 岩坪威)の判断又はデータ安全性 モニタリング委員会(当面、臨床判定委員会が本委員会を兼ねる)の勧奨 により研究を中止する場合。
- 9. スタディパートナーがいなくなった: 重要なデータである被験者の認知機能の評価(CDR) および日常生活に関する情報の提供者であるスタディパートナーがいなくなってしまった場合。ただし、上記情報を同様に提供可能な代理の者がスタディパートナーを引き継ぐことができる場合、その限りではない。
- 10. 追跡不能:被験者と連絡が取れなくなった場合」

エ その他

その他、選択基準中の MMSE-J の点数について、手順書にのみ「臨床判定委員会の裁量により、被験者の教育年数が8年以下の場合には例外を認める」と明示されている。

7 J-ADNI 研究において行われていた実際の研究実施の手順について

(1) 実際に行われていた研究実施の手順について

J-ADNI 研究では、基本的には 6. で述べた手順書に従って被験者登録、検査、 データ登録、データチェック等が行われていたと言えるが、手順書どおりでないと ころもある。

まず、J-ADNI 研究における研究の流れは、大きく次のとおりである。

ア プレスクリーニング

MRI 撮像上問題がないか、その他、選択基準に合致すると思われ、かつ、研究

に関心を有する被験者の選別を行う。

イ スクリーニング

同意手続を経た上で、次の検査を行う。

- ・MRI(1.5 テスラ)100%(全症例)
- ・被験者背景情報、家族歴の聴取、の取得
- バイタルサイン
- ・スクリーニング用血液・尿検査
- ・ApoE (同意が得られた被験者のみ)
- ・ 服薬中の薬の確認
- ・有害事象のチェック
- ・CDR-J の検査
- ・MMSE-J の検査
- · WMS-R 論理的記憶 I & Ⅱ
- ・老年期うつ尺度 (GDS-J)
- ・被験者への支払の確認

ウ ベースライン

- ・MRI (3 テスラ) (25%の症例)
- ・FDG-PET (50%の症例)
- ・アミロイド PET (25%の症例)
- 腰椎穿刺 50%
- ・バイタルサイン
- ・バイオマーカー採取(採血・採尿)
- · ApoE
- ・ 服薬中の薬の確認
- ・ 有害事象のチェック
- ・診断サマリー
- · ADAS-Cog-J
- 時計描写/時計模写
- · WAIS-Ⅲ 符号
- ・WAIS-Ⅲ 積木模様
- ・WAIS-III 数唱(順唱・逆唱)

- · WAIS-Ⅲ 知識
- 言語性流暢
- ・トレイルメイキングテストA&B
- ボストン呼称テスト
- Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q-J)
- ・日常生活動作(FAQ-J)
- ・被験者への支払の確認

エ 6ヶ月通院 (Visit)

- ・MRI (1.5 テスラ) (全症例)
- ・MRI (3 テスラ) (25%の症例)
- ・バイタルサイン
- ・スクリーニング用血液・尿検査
- ・バイオマーカー採取(採血・採尿)
- ・服薬中の薬の確認
- ・ 有害事象のチェック
- ・診断サマリー
- ・CDR-J の検査
- ・MMSE-J の検査
- · ADAS-Cog-J
- 時計描写/時計模写
- · WAIS-Ⅲ 符号
- ・WAIS-Ⅲ 積木模様
- ・WAIS-III 数唱(順唱・逆唱)
- · WAIS-III 知識
- 言語性流暢
- ・トレイルメイキングテストA&B
- ボストン呼称テスト
- Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q-J)
- ・日常生活動作(FAQ-J)
- ・被験者への支払の確認

オ 12 ヶ月通院 (Visit)

- ・MRI (1.5 テスラ) (全症例)
- ・MRI (3 テスラ) (25%の症例)
- ・FDG-PET (50%の症例)
- ・アミロイド PET (25%の症例)
- 腰椎穿刺 (50%の症例)
- ・バイタルサイン
- ・バイオマーカー採取(採血・採尿)
- ・服薬中の薬の確認
- ・有害事象のチェック
- ・診断サマリー
- ・CDR-J の検査
- ・MMSE-J の検査
- · WMS-R 論理的記憶 I & Ⅱ
- · ADAS-Cog-J
- 時計描写/時計模写
- · WAIS-Ⅲ 符号
- ・WAIS-Ⅲ 積木模様
- ・WAIS-III 数唱(順唱・逆唱)
- · WAIS-III 知識
- 言語性流暢
- ・トレイルメイキングテストA&B
- ボストン呼称テスト
- ・老年期うつ尺度 (GDS-J)
- Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q-J)
- ・日常生活動作(FAQ-J)
- ・被験者への支払の確認

カ 18ヶ月通院 (Visit)

- ・服薬中の薬の確認
- 電話連絡

キ 24 ヶ月通院 (Visit)

・MRI (1.5 テスラ) (全症例)

- ・MRI (3 テスラ) (25%の症例)
- ・FDG-PET (50%の症例)
- ・アミロイド PET (25%の症例)
- ・バイタルサイン
- ・バイオマーカー採取(採血・採尿)
- ・服薬中の薬の確認
- ・有害事象のチェック
- ・診断サマリー
- ・CDR-J の検査
- ・MMSE-J の検査
- · WMS-R 論理的記憶 I & Ⅱ
- · ADAS-Cog-J
- 時計描写/時計模写
- · WAIS-Ⅲ 符号
- ・WAIS-Ⅲ 積木模様
- ・WAIS-III 数唱(順唱・逆唱)
- · WAIS-Ⅲ 知識
- 言語性流暢
- ・トレイルメイキングテストA&B
- ボストン呼称テスト
- ・老年期うつ尺度 (GDS-J)
- · Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q-J)
- ・日常生活動作(FAQ-J)
- ・被験者への支払の確認
- ク 30ヶ月通院(Visit)
 - ・ 服薬中の薬の確認
 - 電話連絡
- ケ 36 ヶ月通院 (Visit)
 - ・MRI (1.5 テスラ) (全症例)
 - ・MRI (3 テスラ) (25%の症例)
 - ・FDG-PET (50%の症例)

- ・アミロイド PET (25%の症例)
- ・バイタルサイン
- ・バイオマーカー採取(採血・採尿)
- ・服薬中の薬の確認
- ・ 有害事象のチェック
- ・診断サマリー
- ・CDR-J の検査
- ・MMSE-J の検査
- ・WMS-R 論理的記憶 I & Ⅱ
- · ADAS-COG-J
- 時計描写/時計模写
- · WAIS-Ⅲ 符号
- ・WAIS-Ⅲ 積木模様
- ・WAIS-III 数唱(順唱・逆唱)
- · WAIS-III 知識
- 言語性流暢
- ・トレイルメイキングテストA&B
- ボストン呼称テスト
- ・老年期うつ尺度 (GDS-J)
- · Neuropsychiatric Inventory Q (NPI-Q-J)
- ・日常生活動作(FAQ-J)
- ・被験者への支払の確認
- コ 最終的に J-ADNI データシステムに入力されるデータは、次の数となった。 (() 内の件数は SC 脱落の被験者の件数を除いたもの)
 - (1)MRI
 - 1.5T MRI 2625 件 3.0T MRI 258 件
 - ②PET

FDG-PET 1410 件 アミロイド-PET 610 件

③被験者症例報告書(CRF) 3884 件(3726 件)

- ④認知機能検査 (CTW) 3259 件 (3111 件)
- ⑤CDR 2721 件(2573 件)
- ⑥GDS 1993 件(1832 件)

(2) 被験者登録及び各 Visit における手順

① まず、手順書にあるとおり、研究実施医療機関の責任医師あるいは協力医師は、 プレスクリーニング(来院もしくは電話でも可)を行い、診断、投薬及び最新の MMSE スコア等を確認し(既存のデータを利用するなどの方法による)、被験者 候補を特定する。被験者候補は、研究実施医療機関の責任医師あるいは協力医師 の患者である場合もあれば、J-ADNI 登録を希望して来院する者である場合もあ る。

責任医師あるいは協力医師は、脳 MRI 撮像に問題のないこと(撮像可能であること)を確認等した上で、選択基準に合致すると思われ、研究に関心を有する被験者及びスタディパートナーについて、スクリーニング来院とベースライン来院のスケジュールを定める。

- ② その後、スクリーニング来院時までに「J-ADNI 研究管理システム」にログインし、新規登録を行い、CRF (Case Report Form)、心理検査及び CDR 検査用紙を含む報告用紙一式をシステムの個人ページから印刷する。
- ③ スクリーニング来院においては、まずは文書による同意を得、スクリーニング 来院における検査を実施する。
- ④ 検査が終了したら、CRF等の検査用紙を記入する。被験者が選択基準に合致するか否か、除外基準に該当しないか否かの研究実施医療機関側のチェックは、CRFのチェック項目に担当医師がチェックを入れ、CRFに署名を行うことで行われる。データベースシステム上の電子署名システムは備えられていない。
- ⑤ その後、J-ADNI 研究管理システムにデータを入力するとともに、検査用紙等も全て専用スキャナを通して PDF 化し、システム上にアップロードする。 なお、手順書上、システムへの入力は7日以内、MRI 撮像データは24時間以内にアップロードすべきものとされているが、検査用紙のアップロードなどは、これより遅れてなされる場合もあった。

- ⑥ MRI 画像データについては、MRI のQCチームがすぐに画像をチェックし、 再撮像の必要があればこれを指示する。
- ⑦ それ以外の CRF など認知機能検査データについては、データセンターがこれをチェックし、研究実施医療機関に疑義事項を問い合わせ、修正等の対応を依頼する。また、追加コメントを申請すべき場合にはその対応も依頼する。

なお、データセンターでのデータチェックは1件につき複数の者がチェックする体制で行われていた。

但し、データセンターには責任者はおらず、データチェック体制についても規則やマニュアルのようなものが予め策定されてはいなかった。(後述するように、被験者登録が開始されてから2年近く経過した2010(平成22)年7月、8月になって、データセンター職員により、一応のチェックマニュアル的なものが作成され、共有されるようになった。)

- ⑧ データセンターから問い合わせを受けた研究実施医療機関は、データセンター の指摘する内容を確認し、必要あれば誤記等の修正を行うが、必要がなければそ の理由を付して、データセンターの疑義に答える。
- ⑨ 研究実施医療機関が修正の必要があると判断した場合には、検査用紙と入力データ双方の修正を行い、検査用紙については修正した用紙を再度アップロードする。(この場合、修正を行うのはあくまでも臨床施設である。データセンターの運用の変更により、途中から、システムへの入力自体はアップロードされた用紙の記載に従いデータセンターにおいて行うとされた箇所も生じているが、検査用紙の修正は必ず研究実施医療機関自身が行っている)。
- ⑩ データセンターのチェック過程で、疑義が生じた場合、すなわちエラーか否か、 あるいは手順書に従ったものか否か等、迷う事案については、臨床コアあるいは 研究代表者等に問い合わせないし相談をして対応していた。

但し、東大報告書にあるように、「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」という手順や規則のようなものは存在せず「臨床コア・心理コアなど必要な部署へ問い合わせする体制が構築されていたはず」とする体制も、全く構築されていなかった。この点については後述する。

① 被験者の適格性に問題があることがわかった場合、研究実施医療機関が当初から適格性に問題があるが被験者として登録すべきと考えた場合には例外申請を行う。研究実施医療機関がこれを見落とし、データチェックの過程で適格性の面で問題があることが判明した場合には、研究実施医療機関に例外申請を促す。

- ② 例外申請については、被験者登録開始まもなくのころから、研究代表者、臨床 コア PI 朝田、臨床コア PI 荒井の 3 人で判断することとなっていたが、そのうち 研究代表者のみで判断が行われるようになった(この手続については後述する)。
- ③ 以上のデータチェックを経て、被験者の適格性に何ら問題がなければ、当該被験者はそのままスケジュールに従い、ベースライン Visit (Visit)、6 ヶ月 Visit の検査を継続してゆく。
- ④ 各 Visit 毎に同様のデータチェックを行い、各 Visit 毎のデータチェックが完了 した場合、システム上データを「固定」する(一次固定)。一次固定後は、「固定 解除」という手順をとらないとデータの修正は物理的にできなくなる。

(3) 東大報告書について

ここで、東大報告書には、データチェック体制について次の指摘があるため、こ の点について触れる。

ア 「データセンター事務局が作成した登録の流れによると(資料 10)、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す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による問題のある修正指示が登録施設に対して発信されていた。」

この点について、データセンター事務局が作成したのは、「データと記載内容確認の流れ」であり、被験者登録の流れとは区別されるものである。また、後述するように、データセンターには、本来必要とされた DM(データマネジャー)は存在せず、DM が誰を指すのかは不明である。

データと記載内容確認、すなわちデータチェックは、本来は手順あるいはマニュアルに従って機械的になされるものと考えられ、修正すべき箇所など疑義がない限りは当該データがそのまま固定されるのは当然である。

これに対し、疑義が生じた場合、上記のとおり、「臨床コア・心理コアなど必要な部署へ問い合わせする体制」は構築されていたとはいえず、事実上、データセンター職員が研究者らに問い合わせながら、対応せざるを得なかったというのが実態であった。他方、その意味では、データセンター職員では対応できない臨床上や心理検査等の専門的な問題が生じた場合には、実際に臨床コア PI や心理コア PI への確認がなされていた。(但し、臨床コア PI に関しては、後述する臨

床判定委員会の例外申請の承認判断と同様、当初は、臨床コア PI 及び研究代表者に質問等が投げかけられ、疑義が解決されていたが、臨床コア PI が多忙等の事情から、やがて回答が滞りがちになり、事実上、研究代表者が一人で疑義事項に関する質問に回答し、対応していくような実態になった)。

データセンターが行った研究実施医療機関に対する修正指示等について、データセンター職員が独自に判断したという事実は確認できなかった。

「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、サイトの臨床コア 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 の荒井氏、朝田氏の 3 名で対応することとなった。

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」のような修正指示が出されていた」

Case report form (CRF) の疑義について、臨床判定委員会が判定することになっていたという点について、そのようなルール、マニュアルは確認できなかった。東大報告書の指摘する内容は、適格性を有しない被験者の登録にかかる「例外申請」についての指摘と思われ、例外申請の承認の実態については後述する。

また、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とあるが、そのような決まりや手順の存在も確認できなかった。実際に確認できた手順は、研究実施医療機関とのやりとりはデータセンターが行うという手順のみであった。

第4 調査結果

第4-Ⅱ (調査事項1.)について

データセンターが研究実施施設に対して行ったデータに関する問合せや修正依頼、 あるいは研究施設が実際に行ったデータの修正における問題(記憶再現検査の検査時 間及び MCI の症状の記載におけるデータの「改ざん」の有無)

1 今回問題となっている「データ」とは

(1) 本調査において問題となる「データ」について

本調査において問題となる「データ」について概念を整理する。

今回問題となっているのは、MRI等の画像データではなく、被験者情報、被験者の臨床データや認知機能検査の結果等のデータである。

また、このデータの中にも、いずれ公表されることになるデータシステム上のデータ(数値等)と、公表はされないが、データシステム上のデータの裏付けとなる、データシステム上に PDF 化してアップロードされた用紙(CRFやCTW など)の記載内容(データ)がある。

本調査で問題となっているのは、この PDF 化してアップロードされる用紙の記載内容 (データ) の修正である。

以下、データの修正という場合には、この用紙に記載された内容の修正を指すものとする。

なお、J-ADNI 研究において PDF ファイル化してアップロードされる用紙には、CRF (Case Report Form、症例報告書)、CTW (Cognitive Test Worksheet、認知機能検査用紙)、GDS (Geriatric Depression Scale、老年期うつ尺度検査)、CDR (Clinical Dementia Rating、臨床認知症評価法)があるが、特に、本調査において問題となるデータは、その中でも、CTW (認知機能検査用紙)あるいは GDS (老年性うつ尺度検査の用紙)である。

(2) データ修正の履歴について

J-ADNI 研究のデータベースシステム上では、これらの用紙記載データの修正履歴については、基本的にすべて確認できるシステムとなっている。

前述のように J-ADNI 研究のデータ入力手順では、臨床施設で各 Visit における 検査を行った場合、まず臨床施設がその結果をシステムに入力し、さらにもととな った用紙を PDF 形式でアップロードすることとされている。

また、手順書上、研究実施医療機関が用紙の記載を修正する場合には、「原資料」の修正として、消しゴムや修正液は用いず、修正すべき記載の上に二本線を引いて識別できるようにし、隣に修正データを記入するものとされ、研究実施医療機関が一度アップロードした用紙を、その後修正した場合には、修正後の用紙を再度アップロードすることとされている。

ADNI VER.2 への移行後は、再度アップロードされた用紙は、以前にアップロードされた修正前の用紙と一体化され、一つの PDF ファイルとしてデータシステム上に保存されるようになった。

したがって、ADNI VER.2 に移行後は、基本的にアップロードされた PDF 上に、 その修正履歴がすべて残されることとなる。

これに対し、ADNI VER.1 にアップロードされたデータについては、ADNI VER.2 に移行時の最新版 PDF のみデータ移行されたため、ADNI VER.2 には修正後の PDF しか保存されていない。

とはいえ、修正は上記のとおり二重線を引いて行われるから、修正履歴自体は PDF 上に残っており、また、第3、3、(1)で述べたとおり、当委員会の調査の過程で、ADNI VER.1 から ADNI VER.2 に移行されていない当初の PDF データについても、サーバから取り出せることが判明し、内容を確認できている。

2 データセンターが研究実施施設に対して行うデータに関する問合せや修正依頼の 根拠

前記 I-4-(4)のとおり、J-ADNI 研究の手順書によれば、(MRI 画像については、MRI QC チームがチェックを行うが)、その他の臨床データ、認知機能検査データについては、J-ADNI データセンターがデータをチェックし、研究参加施設へ疑義事項への回答または修正を依頼するとされている。

したがって、データセンターに、データチェックを行い、疑義について研究実施 医療機関に問い合わせや修正依頼を行う権限があることは明らかである。

また、臨床研究を行う上で、エラーをなくすために、データセンターがデータチェックを行うのは当然のこととも言える。

但し、何をどこまでチェックするかについては、通常は、予めチェックマニュアルが定められ、その記載内容に従うものと考えられるが、J-ADNI研究では、そのチェックを行うためのチェック基準やマニュアルが定められていなかった。

また、手順やマニュアルを定めるべき責任及び権限を有し、データセンター全体

を統括するようなデータマネジャーも存在せず、チェックマニュアルも長期間にわたり作成されなかった。

そのため、何をどこまでチェックするかを示すデータチェックの運用方針やマニュアルについては、データセンター内でチェック作業を進めてゆく中で、データセンター職員同士が協議を行い、心理コア PI、臨床コア PI、研究代表者等の確認を得ながら自ら定めてゆくことが行われていった。

3 データセンターにおけるデータチェックのあるべき姿

ところで、臨床研究におけるデータマネジメントとして理想的な体制としては、 日本臨床試験研究会(臨床研究推進ワーキンググループ)が公表した「臨床研究推 進ガイドライン」(2012(平成 24)年7月1日)が参考となる。

その内容は、次のとおりである。

① 「データマネジメントの目的は、臨床研究によって収集されるデータの品質管理であり、 ①臨床研究の実施に際し、正確なデータを収集し、そのデータの品質を保証すること、②正 確なデータを迅速に統計解析者に引き渡し、統計評価に資するデータの品質を確保する」 ことにある。

「ガイドラインにおいては、試験開始前に規定した方法に基づき、データマネジメントを 実施しその記録を残すことを推奨する。しかしながら、そのデータマネジメントの方法は 必ずしも治験におけるレベルで実施する必要はなく、その試験の特性に応じて検討するこ とが重要である。」

② データマネジメントの方法としては、

「臨床研究の規模、形態によって異なるが、概ね次の2つの機能を適切なバランスで組み合わせることにより実施する。

- セントラルデータマネジメント機能 主として、当該臨床研究を企画した実施医療機関が、参画する全医療機関で収集されたすべてのデータを一元的に管理する方法。症例間のデータの質を均一にするため、データの採否取り扱い等を決定する場合が多い。
- ローカルデータマネジメント機能 各医療機関において、各症例の品質を確保するため、医療記録からの転記内容の妥当性を中心に当該症例データが研究計画書の要求に従って正しく CRF に記載されていることを保証する。 □
- ③ 「試験開始前に規定した方法に基づき、データマネジメントを実施」すること

が推奨されているが、その「**データマネジメント計画書**」の例としては、次の点が指摘されている。

「データマネジメント計画書は、臨床研究により得られたデータの品質を確保するために 実施するデータ管理の方法を記載すべきである。

すなわち、次の項目を満たしている必要がある。

- データマネジメントを実施する臨床研究名
- 更 データマネジメント委託者名
- データマネジメント受託者名
- 指名されたデータマネジャの所属と氏名
- データマネジャとして当該臨床研究の品質を確保するために実施する事項
- データの品質確保の方法
 - ▶ 登録手順(登録がある場合)
 - ➤ データ収集 (CRF回収) 手順
 - ▶ データチェック仕様 ◆ 目視チェック仕様
 - ◆ ロジカルチェック仕様
 - ▶ データベースシステム ♦ データベース定義
 - ◆ データ入力手順
 - ◆ 電子データの入力手順
 - ▶ データの修正 ◆ DCF (Data Clarification Form) 発行手順
 - ➤ CRFレビュ手順
 - ▶ プロトコル違反の分類
 - ▶ データベース固定手順 ♦ 固定の条件
 - ◆ 固定の解除手順
 - ▶ エラー率
 - ◆ プライマリエンドポイントとそれ以外に分けて設定する
- データマネジメント委託者への報告方法 (データマネジメント報告書) など」
- 4 J-ADNI データセンターにおけるデータチェック体制の実態

(1) データセンターの構成

前述のように、データセンターは、国立精神・神経医療センター(現独立行政法 人国立精神・神経医療研究センター)内の施設をバイオ組合が賃借した中に設けら れている。

そのスタッフは、データセンターが立ち上げられた 2007 (平成 19) 年当初は、 製薬会社からバイオ組合に出向していた常勤職員のほか、バイオ組合から雇用され ている職員が2名 (システム担当と事務担当) であった (但し、当初は、国立精神・ 神経医療センターで勤務するスタッフも協力も得られたようである)。

被験者登録が開始された 2008 (平成 20) 年には、用紙 QC (クオリティチェック) 担当として、臨床心理士の有資格者を含む 2 名が加わり 4 人の体制となった。 2009 (平成 21) 年にはさらに 1 名が加わり 5 名の体制となった。

2010 (平成 22) 年 4 月、臨床心理士の有資格者が退職することとなり、退職に 先立つ 2010 (平成 22) 年 1 月に一人追加雇用されたほか、2010 (平成 22) 年 4 月には臨床心理士の有資格者 1 名ほか数名が追加雇用されて、総勢 9 名となった。 被験者登録数がピークとなった翌年の 2011 (平成 23) 年には派遣社員等も含め 10 数名の体制となり、その後は再び減少し、2012 (平成 24) 年は 12 名程度、2013 (平成 25) 年は 7 名程度の人数となった。

(2) データセンターの職員

データセンターの職員は、バイオ組合に雇用されているとは言っても、バイオ組合は、労働契約を締結し労務管理は行うものの、データチェックに関する指揮監督権限をもっていなかった。

前述のように、データセンターには、製薬会社からバイオ組合に出向していた職員が1名常勤していたが、この常勤職員の立場も曖昧で、データセンターを統括する権限及び責任を有するデータマネジャー的な立場にはなかった。

データセンター職員の中には、データチェックのために正規雇用(任期付)で雇用される職員、派遣職員やパート職員のほか、データセンター職員ではあるが「心理コア」に属しその指揮監督に服すると考えている者などが混在し、指揮命令系統は全く整っていなかった。

(3) 被験者登録開始当初のデータチェックについて

前述のように、J-ADNI 研究においては、被験者登録開始以前に、データマネジメント計画の主要な点が全く策定されていなかった。すなわち、データチェック基準・マニュアルはあらかじめ策定されておらず、データセンターを統括する権限及び責任を有するデータマネジャーは、プロトコル上も事実上も存在しなかった。

データセンターにおけるデータチェックに際し疑義が生じた場合、基本的にはデ

ータセンター職員が研究代表者や臨床・心理コア PI に個別に問い合わせ、相談を 行って解決していた。

データセンター職員の人数も少ないうちは、生じた疑義案件に関し、解決結果を 共有することも容易であったのではないかと思われる。しかし、被験者数やデータ 数が増大すると、個別の疑義照会では対応しきれなくなり、データチェックも滞り がちになった。そのため、データセンターでデータチェックに従事する職員を増加 せざるを得なくなったこともあり、データセンター内でのデータチェックに共通し たルールの必要性が認識されるようになった。

(4) データセンターにおけるデータチェック基準の形成

データセンター職員内部での統一したマニュアルが必要という共通認識を前提に、データセンターでは、まずは内部ミーティングにおいて、職員間でデータチェックの流れについて協議を行ったり、臨床・心理等のデータチェックについて中心となるべきものを決めるなど、チェック手順を確認し、また、個別に生じた認知機能検査上の問題について、全員が認識を共有できるようにするなどしていた。

2010 (平成 22) 年 3 月ころからは、データセンター内のミーティング内容を議事録という形で残し、議事録を共有することによって、文書による「決め事」を形成していった。

そして、2010 (平成 22) 年 7 月、データセンター内部で事実上 CRF チェックの中心的立場にあった者が、それまでの疑義事項とそれに対する解決内容を CRF の用紙に落とし込んだ、CRF 用紙チェックのマニュアルを作成した。

それに1ヶ月遅れて同年8月、認知機能検査(心理検査)チェックの中心的立場にあった者が、心理コア PI の確認を経て認知機能検査用紙(CTW)チェック項目を策定し、これを CTW の用紙に落とし込んだ CTW 用紙チェックマニュアルを作成した。

これにより、単純な疑義事項は、マニュアルの記載内容で解決され、データチェックも統一化されるようにはなった。

なお、チェックマニュアルに記載された内容は、上述のとおり、CRF については それまでに生じた疑義事項とそれに対する解決内容をもとに策定されており、基本 的には、臨床コア PI や研究代表者らに問い合わせたり相談した結果、結論が出さ れたことが内容となっているものと考えられる。また、CTW 用紙については、チェック項目について心理コア PI の確認をとって策定されたものである。いずれも、 データセンター職員が研究者らに相談もせず勝手に内容を定めたものではない。

(5) その後のチェック基準

基本的なチェックマニュアルが作成されたとはいえ、その内容はデータチェックの基本的事項を記載したものであり、その後も、具体的データのチェックにおける 疑義等は当然生じた。

特に認知機能検査(心理検査)に関しては疑義等が多く、そのため、2009(平成21)年9月には、認知機能検査(心理検査)チェックの中心的立場にあった者により、心理コア PI にも相談の上で、「心理検査クリーニング時の手順・留意点等」という文書が配付され、言語流暢性検査の QC 基準・手順、WAIS 知識 QC 基準なども作成、配付された。

また、「季節」に対する回答の正誤評価について、MMSE と ADAS-Cog では評価基準が異なることを前提に、それぞれの検査について正答とされる範囲を表にして配付するなどの工夫も行われた。

さらに、認知機能検査(心理検査)については、中心的立場の者が、過去の疑義 事案をすべて表に一覧できる形にまとめていたから、疑義が生じる都度、表を確認 する形で、ある程度統一的チェックが可能な状況も形成されていた。

(6) データセンター内でのチェック基準の位置付け

データセンターにおけるチェックは、ヒューマンエラーを除いて、おおむねデータセンター内部で示された基準に沿う形で行われていた。また、基準の策定あるいは変更があった場合、過去には遡って修正は行わず、将来的に適用してゆくということも了解、合意されていた。

しかしながら、これらのデータチェック基準は、組織上権限ある者によって与えられた基準ではなく、研究実施医療機関にも基準として周知されているものでもなく、データセンター内部で、職員がチェックの際に従うことに決めた合意事項という色合いが強いものであった。

また、データセンターの稼働開始時からその内容が確定されたものではなく途中で定まったものであることから、特に認知機能検査(心理検査)のチェック基準については、基準の形成前後で必ずしも整合性のある処理がなされるとは限らないという問題が生じた。すなわち、基準の形成された前後によって、心理検査の正誤評価が異なる場合が生じたということである。

さらに、一見して誤りとはいえない研究実施医療機関の行った正誤評価について、 基準に従えばデータセンターの指示でその修正を求めることになるような結果も生 じた。例えば以下のようなことである。 ① ADAS-Cog(スクリーニング時には行われない)と MMSE 検査には、同じ「見当識」があるかを確認するテストがあり、同じ「(今の)季節は何ですか」という質問がある。この正誤評価について、ADAS-Cog 検査の検査用紙には、「春が $3\sim5$ 月、夏が 6 月 ~8 月、秋が 9 月 ~11 月、冬が 12 月 ~2 月」と記載され、「季節の変わり目に近い場合、1週間以内にやってくる季節または 2週間以内前の季節でもよい」とされている。

これに対し、MMSE 検査における同様の質問には、「二つの季節の移行期(前後半月)も正答とする」という基準が定められ、この基準を形式的にあてはめれば、「春」という回答が MMSE では正答とされても、ADAS-Cog では誤答とされる時期が生じてくることとなった。

また、北海道の施設で行われた検査において、3月を「冬」という回答について研究実施医療機関が正答としたものを、基準に照らせば誤答であるとして、修正指示を出さざるを得なくなった。

- ② 言語流暢性テスト (1 分間の間にできるだけ多くの野菜の名称を言うテスト。スクリーニング時には行われない)の正誤評価の基準は、ナノハナやハスは野菜ではないとされ、他方でイチゴは野菜であるとされるというものであった (総務省が公表する基準が用いられたようである)。その結果、地域性、方言等が考慮されず、研究実施医療機関の臨床心理士が地域性・方言等も踏まえ、総合的に正答と評価した回答であったとしても、データセンターの指示で、誤答と変更させざるを得なくなった。
- ③ MMSE の見当識の項目で、「この建物の名前あるいは種類はなんですか」 という質問があり、「病院」という回答については、時期によって、データセンターの対応(正誤評価)が異なった。

質問内容は、上記のとおり、「この建物の名前あるいは種類はなんですか」というものであるが、検査用紙には、「病院の名称については、「医院」や「病院」などの一般的名称を除き、正しい名称であれば正答とする」と明記されており、病院という一般的名称の場合は誤答とすべきようにも読める(質問文との間に矛盾が存するようにも思われる)。

この「病院」という回答につき、2010 (平成 22) 年 8 月にできたマニュアルにおいては、「反応」と「正誤」の整合性のチェックについては「決まっ

ていない」とされていた。

ところが、その後、「病院」という回答は「誤答」であるとされ、研究実施 医療機関の正答という評価が、データセンターの指示で、誤答と修正された 時期が存した。

その後再度、データチェック方針が変わり、研究実施医療機関の正誤評価を尊重することになって、「正答」であっても「誤答」であっても研究実施医療機関における評価が維持されるようになった。(いずれの方針も、遡って適用はされないものとされた)

そのような変遷の結果、データセンターの職員の指示にも混乱がみられた2。

(7) データチェックについて研究代表者らに求められた役割

なお、本来であれば、心理コア PI、臨床コア PI、あるいは主任研究者には、研究開始前にデータチェック体制の構築(データチェック基準の策定、データセンター職員の教育等を含む)を行い、データセンターにおいて適切なチェックが行われるよう、主導的な役割を担うことが期待されていたものと考えられる。研究開始後であっても同様である。

しかし、これら研究者らは、上記のとおり、データセンターからの具体的な疑義 事項の問い合わせに回答する程度であり、データチェック体制の構築に関しては、 主導的積極的に行うものはいなかった。

² この点、杉下守弘が日本版訳著者である「精神状態短時間検査-日本版(MMSE-J)」(2012(平成24)年2月10日,日本文化科学社。但し、現在発売が一次停止されている)によると、「建物の名前や種類(例えば、記念病院、外来、自宅)」、「『建物の名前や種類』の問題で、『病院』や『医院』と答えた場合は正答とする。また、『病院』や『医院』と回答した場合は、『病院の名前』あるいは『医院の名前』を聞いて、その回答を記録しておく。MMSEの1975年版では、『建物の名前は種類』の問題の代わりに『病院の名前』を聞く問題が使用されているので、本検査(2001年版)と1975年版を比較することができる。」とされており、古いヴァージョンでは病院の名称を回答させる質問であったようであり、古いヴァージョンでの採点基準が、J-ADNI研究におけるMMSE検査の検査用紙にそのまま持ち込まれてしまったようにも想像できる。

また、これによれば、同検査については「環境に適切であり、そして、だんだんと正確さが増すような『場所に関する代わりの単語』で代用してもよい。例えば、『市あるいは町』は県に代用されるかも知れないし、市の一部あるいは町野一部が『市/町』の代用になることがある。また、もし、検査が受検者自身の家で行われているなら、台所あるいは寝室のような部屋のタイプが"建物の階"の代わりになるかも知れない。」とされており、質問の内容や回答も臨機応変に変更できるような指摘もある。

5 データセンターが研究実施医療機関に対し行った修正依頼に不正と評価されるべき点があったか、あるいは、研究実施医療機関が行った修正自体に不正と評価されるべき点があったか

新聞報道等では、「臨床データ改ざん」の疑いを指摘されているが(別紙2参照)、 東大報告書でも、データセンターにおいて「不適切な修正」が行われた結果、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(「不適切な症例 が登録」)とされている。

当委員会は、被験者の登録(症例の登録)とデータの修正(患者情報の修正)は 別の問題であると考えられ、ここでは、データの修正あるいは修正依頼上の問題を 検討する。

とはいえ、データの修正を検討する上でも、被験者登録、すなわち、登録時の被験者の適格性の判断に影響が生じる可能性のある修正と、そうではない修正とをわけて考えるのが妥当と考えられるため、以下、これをわけて検討することとする。

(1) 実際に確認された「データの修正」の内容

検討に際し、まずは、実際にどのようなデータの修正がなされているかという点 を概観する。

ア 確認された修正の内容

当委員会においては、スクリーニング来院時の CTW のデータについての修正 履歴を確認したところ、おおむね次のような修正が見つかった。

- ・評価日、評価者の修正
- ・正誤判断の修正(正答を誤答に、誤答を正答にする修正)
- ・ 点数の修正(正誤判断の修正に伴うほか、加算間違い等もあり)
- ・WMS-R 論理的記憶検査における検査結果記載欄の直後再生終了時間、遅延再 生開始時間の修正
- ・WMS-R 論理的記憶検査におけるワークシート上の直後再生終了時間、遅延再 生開始時間、正答誤答の修正
- ・WMS-R 論理的記憶検査におけるワークシート上で、施行された B 問題の結果 削除

イ 単純な誤記の修正

修正の中には、単純に誤記を修正したと思われるものも多かった。例えば次のようなものである。

(MMSE について)

- ・「今年は何年」という質問に対する「2012年」という回答を、正答から誤答に 修正したもの(検査日は2011年)
- ・「今日は何曜日」という質問に対する「月曜」という回答を、正答から誤答に 修正したもの(検査日は木曜)
- ・シリアル 7 (100 から 7 を引算し、その答えからさらに 7 を引き算してゆく計算を 5 回続ける検査。正しい回答は $100 \rightarrow 93 \rightarrow 86 \rightarrow 79 \rightarrow 72 \rightarrow 65$ となる。)において、一度誤答があっても、次にそこから正しく 7 が引き算できていれば正答となるはずが、上記正答 $100 \rightarrow 93 \rightarrow 86 \rightarrow 79 \rightarrow 72 \rightarrow 65$ の数字と回答が一致していないことをもって誤答としたため、これを正答と評価しなおしたもの(数が多い。例えば、93-86-79-71-65 との回答につき、65 を \bigcirc × に修正したり、93-86-79-73-66 との回答につき、66 を× \rightarrow ○に修正したものなど)。

(WMS-R について)

- ・直後再生の正答数の記入欄に誤って遅延再生の正答数を記入したもの
- ・ワークシート上の正答数を数え間違えたもの
- ・ワークシート上の点数を CTW 検査用紙に転記ミスしたもの 中でも、時間の修正は多く、
- ・遅延再生開始時間「16」という記載を「16:51」と修正(検査当日)
- ・直後再生終了時間「100:42」という記載を「10:42」と修正(検査当日)
- ・直後再生終了時間「100:14」という記載を「10:14」と修正(検査当日)
- ・直後再生終了時間「99:54」という記載を「9:54」と修正(検査当日)
- ・直後再生終了時間「10□:41」という記載を「10:41」と修正(検査当日)
- ・遅延再生開始時間「?4:55」という記載を「14:55」と修正(検査当日)
- ・遅延再生開始時間「015:12」という記載を「15:12」と修正(検査当日)
- ・遅延再生開始時間「11130」という記載を「11:30」と修正(検査当日)
- ・遅延再生開始時間「15:5」という記載を「15:50」と修正(検査当日)

- 遅延再生開始時間「35:00」という記載を「15:00」と修正(検査当日)
- ・「2:04」「2:35」という記載を「14:04」「14:35」に修正(検査当日)
- ・直後再生終了時間「15:10」、遅延再生開始時間「14:40」を、直後再生終了時間「14:40」、遅延再生開始時間「15:10」と修正(逆に書いてしまったもの。検査2日後の修正)

(2) スクリーニング時の適格性判断に影響を与えうる修正

(1)の修正履歴のうち、スクリーニング時の適格性判断に影響しうる修正としては、次のものが存する。

まず、修正の結果、認知機能検査の点数が選択基準に合致する結果となるような点数修正がある。

- ① スクリーニング時の MMSE の点数修正
- ② スクリーニング時の WMS-R 論理的記憶検査の点数修正
- ③ スクリーニング時の GDS 点数修正
- ④ 再検査による点数修正

(問題となるプロトコルの記載)

- ア MMSE 及び WMS-R について
- i 選択基準
 - 「4 研究対象〈選択基準〉」においては、
 - 「4-5 健常高齢者の Criteria」として、

「MMSE は 24 点から 30 点」

「教育年数を考慮した Wechsler memory Scale-R/Logical memory II でカットオフ値以上。

教育年数 0-9年: 3点或いはそれ以上

教育年数 10-15年;5点或いはそれ以上

教育年数16年以上;8点或いはそれ以上」

「4-6 健忘型 MCI の Criteria」として、

「MMSE は 24 点から 30 点」

「教育年数を考慮した Wechsler memory Scale-R/Logical memory II でカットオフスコア以下。

教育年数 0-9年; 2点或いはそれ以下

教育年数 10-15年; 4点或いはそれ以下

教育年数16年以上;7点或いはそれ以下」

「4-7 早期 AD の Criteria」として、

「MMSE は 20 点から 26 点」

「教育年数を考慮した Wechsler memory Scale-R/Logical memory II でカットオフスコア以下。

教育年数 0-9年; 2点或いはそれ以下

教育年数 10-15年; 4点或いはそれ以下

教育年数16年以上;7点或いはそれ以下」

とされている。

ii 観察項目

「5-1 観察、検査、評価項目の詳細 5-1-2 神経心理検査 」の項目では、各検査について次のような説明がなされている。

・MMSE について、

「従来も AD 治療薬の治験にスクリーニングテストとして使われてきた。場所の見当識、時間の見当識、3 単語の即時再生、注意 (Serial-7)、遅延再生、言語 (呼称、復唱、読文、書字、理解) と視覚構成 (Interlocking Pentagon) によって成り立っている。30 点満点で得点の高いほどよい。」

・WMS-R 論理的記憶検査について、

「25 の意味文節からなる「StoryA」を検査者は読み上げ、自由に(順不同に)再生してもらい、25 文節から思い出せた文節数を得点とする。30-40 分後にもう一度再生してもらう。」

iii 来院ごとのまとめ

ベースライン以後の来院について、「以下の心理検査を行う。」として、心理検査が列 記され、「(規定通りの順番で施行)」するものとされている。

イ GDS について

健常高齢者及び健忘型 MCI の選択基準として、「Depression ではないこと」が挙げられ、観察項目として GDS を行うものとされている(「GDS:6-15 うつ」という記載もある)

また、手順書に記載された選択基準においては、健常高齢者、健忘型 MCI 及び AD いずれの被験者群についても、「老年期うつ尺度 (GDS-J) が 6 点未満」という基準が記載されている。

また、上記以外に被験者の適格性判断の関係で問題となりうる修正として、次のような修正もある。

⑤検査結果記載欄の直後再生終了時間、遅延再生開始時間の修正

これは、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」の「観察項目」の WMS-R 論理 的記憶検査の項目に「30-40 分後にもう一度再生してもらう」との記載がある ことから問題となりうる。

⑥ WMS-R 論理的記憶検査におけるワークシート上で、施行された B 問題の結果削除

「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」の「観察項目」の WMS-R 論理的記憶検査の項目で、「StoryA」を読み上げると説明されており、B を読み上げることにはなっていないこととの関係で問題となりうる。

(3) 適格性判断に影響する修正のうち、MMSE、WNS-Rの点数修正について

適格性判断に影響する①スクリーニング時の MMSE の点数修正、②スクリーニング時の WMS-R 論理的記憶検査の点数修正及び修正指示に不正がないかどうか検討する。

修正事項の重要性から、ここでは実際に確認された修正について、個別に検討する。

具体的事例としては、次のものが確認されたが、いずれも研究実施医療機関の判断による正誤評価や点数の修正であり、データセンターの修正指示に基づく修正で

はなかった。また、修正自体も誤記を修正したものに過ぎず、選択基準に合致するよう、事実と異なる修正が加えられたとは認められなかった。

ア MMSE に関するもの

①「書字」のテストに対する「なん頭が痛い」との回答

当初誤答としたものを、正答と修正したことにより、MCI 登録予定の被験者の MMSE が 23 点から 24 点となり、選択基準を満たすことになった。データセンター関与の記録はなく、検査日当日の修正である。但し、もともとの検査評価者と修正者のイニシャルは異なる。

書字のテストの正答については、検査用紙に、「採点:文が理にかなった文で、主語と動詞を備えている場合、1点を与える。」「文法、漢字、送り仮名及び句読点は正しい必要はなく、採点の対象にならない。文に主語はないが、主語を暗に示す文(例えば、「ドアを閉めてください」という文は主語が書かれていないが、主語として「あなた」が考えられる。)は正答とする。」と記載がある。

誤答を正答とした理由について、当委員会から当該検査を行った研究実施医療機関に照会したところ、次のような回答であった。

文脈から「なんか頭が痛い」と書きたかったと推察されるが、「か」の字が抜けたことで当初は誤答と採点したと思われるが、その後に他の検査員と討議するなどして、単なる書字ミスとして正解と訂正したことと思う。 MMSE のこの作文課題については、非常に微妙な回答がなされることが頻回にあるため、J-ADNI 以外でも検査員の中で討議することが多々あり、このケースも同様で、100%の文章ではないとはいえ意味の通じない文章とはいえず、採点直後にこれでいいかどうかの確認をしたものだと思う旨の回答であった。

このように、当該修正は、研究実施医療機関の担当者の判断で誤答から 正答と評価しなおしたものであり、修正自体にも問題があるとはいえない。 また、データセンターの修正指示の有無については、実施医療機関自身 がこれを否定している上に、修正は検査日当日の修正であり、修正前の PDF がシステム上にアップロードされてもいないことから(同検査は 2010 (平成 22) 年9月に行われており、システムが ADNI VER.2.5 に移 行した後の検査である)、修正に関し、データセンターの関与はなかったものと考えられる。

② 逆唱(「セカイチズ」という単語を逆唱させる検査。正答は「ズチイカセ」) ズ、チの2つの反応を誤答と評価し、その後正答と修正したことにより、 MCI 群に登録予定の被験者の点数が22点から24点となり、選択基準を満 たすことになった。

評価日と同一日に修正されており、評価者と修正者も同一人である。 被験者の反応自体回答が「ズ」「チ」であったのであれば正答であり、誤答という評価が誤りで、正しい修正が行われたこととなる。

修正の経緯について、当該検査を実施した医療機関に照会したところ、「3 年以上前のことで、詳細な経緯までは覚えていないが、被験者とのやりとりと同時に採点を行う中で、流れで 0 点と記載してしまったが、当該セッション中に誤りに気が付いてその場で記載を訂正したと思われる。検査終了後に訂正したわけではないと思う。点数修正に当たって検査担当者以外の者が何らかの形で関与した形跡は認められない」、という回答であった。

この修正についてのデータセンターの関与については、研究実施医療機関もこれを無かったとしている上に、修正は検査日当日の修正であり、修正前の PDF がシステム上にアップロードされた形跡もなく(同検査は2011 (平成23) 年5月に行われており、システムが ADNI VER.2.5 に移行した後の検査である)、データセンターの関与はなかったものと考えられる。

③ 逆唱

被験者の反応が、ズチイカ「イ」からズチイカ「セ」に修正され、その結果、MCI 登録予定の被験者のMMSE 点数が $23\rightarrow 24$ となり、選択基準に合致することとなった。

評価日当日に修正されており、評価者と修正者も同一である。

被験者の反応がズチイカ「イ」であれば誤答であるが、ズチイカ「セ」 であれば正答となるところ、被験者の反応自体が修正されているケースで ある。

この修正の経緯について、当委員会から実施医療機関に照会をしたとこ

ろ、「被験者が誤った回答をしたが、すぐに正しい回答に自己修正したため、 正答とした。得点の修正は計算間違いによる」、という回答であった。 データセンターの関与も、上記①②同様、何ら窺われない。

④ 単純な点数の修正

誤答を正答とした修正履歴はなく、単なる合計点数のみ修正されている。 その結果、AD 登録予定者の MMSE 点数が $18\rightarrow 22$ 点とされて、選択基準 に合致することとなった。

評価日と修正日、評価者と修正者は一致している。

当委員会において当該検査用紙を確認し、点数を改めて数えたところ(上記のとおり、誤答を正答とするような修正はなく)22点で間違いがなかった。

念のため、当委員会から当該検査を実施した医療機関に照会したところ、「正答数の数え間違いである」旨の回答であった。

この修正自体に問題はなく、データセンターの関与も窺われない (なお、本事例では、検査当日に、シリアル7の正誤評価も修正されているが、これにもデータセンターの関与は窺われない。)

⑤ 見当識の検査で季節の質問

12月に行われた検査において「季節は何ですか」という質問に対する被験者の「秋から冬、冬だね」という反応を、当初誤答としたが正答に修正した結果、AD 群に登録予定の被験者の MMSE の点数が 19 点から 20 点にとなり、選択基準に合致することとなった。

検査日と修正日は同一であり、評価者と修正者も同一である。

12月の検査で季節を「冬」とする回答は正答であり、誤答のチェックを正答に修正する修正自体は、なんら問題はない。

この修正の経緯について、当委員会から実施医療機関に照会をしたところ、「検査者が正答を誤って誤答と判断したのではなく、正答と評価したにもかかわらず誤答にチェックしてしまうチェックミス(誤記)と思われる(評価日の12月は通常「冬」という回答を正答としている)、正答と気がついた時期ときっかけについては、当日、1回目の採点直後に気づいたという記憶である、通常、心理士は何度も採点ミスがないか見直すので、その過程で気がつく」、旨の回答が得られた。

また、誤記修正の日付が当日であること、データセンターからの問合せ に応じた記録もないことから、データセンターからの問合せによって修正 した可能性はない旨の回答もあった。

⑥ 見当識の検査で曜日の質問

「今日は何曜日ですか」という質問に対し、「月曜」という反応を正答から 誤答に修正した結果、AD 群に登録予定被験者の MMSE の点数が 27 点か ら 26 点となり、選択基準に合致することとなったもの

検査日と修正日は同一であり、評価者と修正者も同一である。

当委員会において、検査日とされている日の曜日を確認したところ木曜日であった。

したがって、月曜との回答を正答から誤答に修正したこと自体には何ら 問題はなく、データセンターの関与も窺われない。

イ WMS-R 論理的記憶検査に関するもの

- 再検査結果値に修正したもの
 この例は2例あり、後述する((5))。
- ② 教育年数 13 年の MCI 群に登録予定の被験者(選択基準は 4 点以下)につき、点数が 6 点から 4 点に修正されたもの(点数の修正のみで正誤評価の修正はない)。

検査日と修正日は同一であり、評価者と修正者も同一と思われる。

当委員会において、同検査のワークシート(同シートに被験者の反応を その場で記載し、点数を算定した後、正式な検査結果用紙に転記するため のシート)を確認したところ、被験者の反応と「4 点」という評価が記載 されており、検査結果用紙への転記ミスであることが窺われた。

念のため、当委員会から実施医療機関に照会をしたところ、採点用紙に は得点4と記載しており、6点が誤記である旨の回答であった。

したがって、この修正には何ら問題はない。

③ 教育年数6年のAD群に登録予定の被験者(選択基準は2点以下)につき、直後再生の点数が2点から3点に、遅延再生の点数が1点から9点、さらに再び1点と修正されたもの。

検査日は 2009 (平成 21) 年 4 月であるが、直後再生については 2010 (平成 22) 年 3 月に、遅延再生は 2010 (平成 22) 年 6 月に修正されている。但し、評価者と修正者は異なる。

この点、当委員会において、同検査のワークシートを確認したところ、 直後再生の点数は当初3点、遅延再生の点数は1点とされていた。システム上のクリーニングメモを確認したところ、データセンターから施設に対し

「被験者様の反応に『たべるもんがないから』とありますので、『親子は何も食べていなかった』は正答になります。5段目の『得点』を1にし、『物語A得点』を3点に修正してください」

という指示が出ており、直後再生の点数の修正はこの指示に基づくものと 考えられた。他方で、直後再生の点数の修正に関しては、データセンター の指示は確認できなかった。

念のため、当委員会から実施医療機関に照会をしたところ、「当初の用紙について直後再生2点、遅延再生1点であった」が、「当時の担当者が退職しており、修正の経緯については確認できない」、とのことであった。

修正の経緯は明確ではないが、問題となる遅延再生の点数について、「9点」と修正する根拠は全く見あたらず、1点が9点に修正され、さらに再び1点に戻されていることからすれば、9点に修正したことが誤りで、正しくは1点であったものと考えられる。したがって、この修正にも何ら問題はない。

また、データセンターの指示についても、上記直後再生の点数について 修正指示はあるが(選択基準の適格性への影響がない)、遅延再生の点数に つき、選択基準に適合するように、事実と異なる点数に修正するような指 示はなかったと認められる。

④ 教育年数 13年の MCI 群に登録予定の被験者(選択基準 4 点以下)の遅延再生の点数につき、評価者の「苦労していた」という反応を正答から誤答に修正した結果、点数も 5 点から 4 点に修正され、選択基準に合致する結果となったもの。

評価日の11日後に修正されている。

この修正の経緯について、当委員会から実施医療機関に照会をしたところ、「担当した臨床心理士が、物語にある「食べていなかった」という単語に対する「苦労していた」という反応を正答と評価したが、担当医師が結果を見直す過程で、「食べていなかった」と「苦労していた」は同義ではなく間違いであることに気がつき、誤答に修正した」、という回答であった。

この点、杉下守弘訳著「日本版ウェクスラー記憶検査法(WMS-R)」(2001年,日本文化科学社)によると、「親子は何も食べていなかった」の採点基準としては次のように記載されている。まず「一般的法則」として、「子供たちあるいは家族に食べ物がなかったということを示す表現があること」とされており、「1点の例」として、「親子は食物なしで過ごした/親子はお腹が空いていた/食べ物がなかった/子供(たち)は食べる物がなかった/(彼女は)子供たちに食べさせることができなかった」という例が挙げられている。また、「0点の例」として、「たくさん食べ物がなかった/少ししか食べ物がなかった/(彼女は)食べなかった/食べ物を買うお金がなかった」という例が挙げられており、少なくとも正答とされるには「食べ物」に関する表現が必要であり、「食べ物」に関する表現があっても誤答とされる可能性があることがわかる。

したがって、上記施設の修正は何ら問題のあるものではない。 また、同修正はデータセンターの指示によるものではない。

(4) GDS の点数の修正

GDS の点数の修正については、検査日当日に修正された 4 件と、検査日翌日以降修正された 4 件について、選択基準に適合するよう修正したのではないかという指摘がなされている。

この修正の経緯について、当委員会から実施医療機関に照会したところ、次のような回答であり、いずれも、研究実施医療機関において独自に評価を変更したもので、データセンターの関与はないという回答であった。

① 質問 6. 「あなたに、何か悪いことが起ころうとしているのではないかと、 心配ですか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、質問 14. 「あな たの状況は絶望的だと、思いますか?」に対する回答を「はい」から「いい え」へ、それぞれ修正した結果、得点が 7 点から 5 点に修正されている。

評価日と修正日は同一、ワークシートに修正者の記入が無いが、検査当日の 修正であるため、評価者と修正者は同一と推察される。

(研究実施医療機関の回答内容)

「GDS は 15 項目の質問があるが、似たような傾向の質問が多く、該当の 6 番目と 14 番目の質問を見るとそれぞれ似た系統となっている。質問文はもちろんそのまま読み上げるが、それだけでは被験者様の回答を的確に得ることは難しいので、別の言い回しを付け加えるなどしていた。修正の経緯としては、おそらく 14 番目の質問の際の会話の中に 6 番目の回答を修正する内容があったのだと思う。また、質問文を読み上げた段階で肯定しても、掘り下げて聞いてみるとそうでもなかったということも多々あり、本件もそのパターンだったのではと思う。全てきっちり聞いた後に清書する形で採点できれば一番良いのだが、被験者と様々に会話しながら採点していたため、本件に限らずこのような修正が非常に多いかと思う。」

② 質問 12.「あなたは、現在のありのままのあなたを、かなり価値がないと感じますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、質問 14.「あなたの状況は絶望的だと、思いますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、それぞれ修正した結果、得点が 7 点から 5 点に修正されたもの。

評価日と修正日、評価者と修正者は一致している。

なお、当該被験者は、診察の結果、脱落とされている。

(研究実施医療機関の回答内容)

「プロトコールに従い、GDS7点のため、担当医師に上申した結果、再検討を行い 5点と修正している。但し、同日の診察で、画像診察を待たずに前頭側頭型認知症と診断し除外した。」

③ 質問 8.「あなたは、しばしば無力であると感じていますか?」に対する回

答を「はい」から「いいえ」へ、質問 10. 「たいていの人よりも、記憶が低下していると思いますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、質問 12. 「あなたは、現在のありのままのあなたを、かなり価値がないと感じますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、質問 13. 「あなたは、元気一杯ですか?」に対する回答を「いいえ」から「はい」へ、それぞれ修正した結果、得点が 7 点から 3 点に修正されたもの。

評価日と修正日、評価者と修正者は一致している。

(研究実施医療機関の回答)

「当時の心理検査結果を確認したが、スクリーニング時の正しい心理検査結果は3点であった。最初に心理士が7点と暫定判断したが、そのうち4項目で境界判定(被験者の「はい、いいえ」の回答が不明瞭)が含まれていたため、それらを同一日の医師の診察で再確認し、最終的に心理士とも再確認のうえ3点と修正した。」

④ 質問 8.「あなたは、しばしば無力であると感じていますか?」に対する回答を「いいえ」から「はい」へ、質問 12.「あなたは、現在のありのままのあなたを、かなり価値がないと感じますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、質問 14.「あなたの状況は絶望的だと、思いますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、それぞれ修正した結果、得点が 6 点から 5 点に修正されたもの。

評価日と修正日、評価者と修正者は一致している。

(研究実施医療機関の回答)

「単純なミスの修正である。」

イ 検査日の翌日以降に修正がなされたもの

⑤ 質問 4.「しばしば、退屈になりますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、質問 12.「あなたは、現在のありのままのあなたを、かなり価値がないと感じますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ、それぞれ修正した結果、得点が7点から5点に修正されたもの。

検査翌日の修正、評価者と修正者は異なる。

(研究実施医療機関の回答)

「検査を行った翌日に診察を行ったが、その診察の結果修正となった。」

⑥ 質問 5.「あなたは、たいてい、機嫌がよいですか?」に対する回答を「いいえ」から「はい」へ修正した結果、得点が 6 点から 5 点に修正されたもの。 検査 8 日後の修正、評価者と修正者は同一である。

(研究実施医療機関の回答)

「GDS 6 点であるが、以前外来で施行した GDS の回答での失点箇所がかなり異なり、心理士のコメントでも『検査中・検査前後とも慢性的なうつ状態を思わせるような印象は全くなく、物忘れを気にしており物忘れのことで二者択一と言われればこのようになった』とのことで、修正をした。」

⑦ 質問 13.「あなたは、元気一杯ですか?」に対する回答を「いいえ」から「はい」へ修正した結果、得点が6点から5点に修正されたもの。

検査2週間後の修正、評価者と修正者は一致している。

(研究実施医療機関の回答)

「GDS が 6 点でギリギリで選択基準に合致しなかったために、いくつか患者の回答内容に疑念が残る部分について、再度本人に電話をして確認して、その上で 5 点に相当すると判断して修正した。」

⑧ 質問 9.「外出して新しいことをするよりも、自宅にいるほうが良いと思いますか?」に対する回答を「はい」から「いいえ」へ修正した結果、得点が 6 点から 5 点に修正されたもの。 検査 2 週間後の修正、評価者と修正者は一致している。

(研究実施医療機関の回答)

「主治医との再考、或いは、単純な誤記いずれかである。」

ウ GDS 検査について

GDS検査は、老年性うつ尺度検査であり、次の質問について、被験者から「はい」あるいは「いいえ」で回答してもらうもので、質問によって、「はい」あるい

は「いいえ」のいずれかの回答が「うつ」を暗に示すものとなっている。

異なる感度と特異度が諸研究を通じて得られているけれども、臨床目的としては、6 点以上の時は「うつ」を示唆しており、追跡面接(一般診療)をしなければならないとされている検査である。これに対し11 点以上は、ほとんど常に「うつ」であるとされている。

(質問内容)

- 1. あなたは、あなたの人生に、ほぼ満足していますか?
- 2. これまでやってきたことや、興味があったことの多くを止めてしまいましたか?
- 3. あなたは、あなたの人生は空しいと感じていますか?
- 4. しばしば、退屈になりますか?
- 5. あなたは、たいてい、機嫌がよいですか?
- 6. あなたに、何か悪いことが起ころうとしているのではないかと、心配ですか?
- 7. たいてい、幸せだと感じていますか?
- 8. あなたは、しばしば無力であると感じていますか?
- 9. 外出して新しいことをするよりも、自宅にいるほうが良いと思いますか?
- 10. たいていの人よりも、記憶が低下していると思いますか?
- 11. 現在、生きていることは、素晴らしいことだと思いますか?
- 12. あなたは、現在のありのままのあなたを、かなり価値がないと感じますか?
- 13. あなたは、元気一杯ですか?
- 14. あなたの状況は絶望的だと、思いますか?
- 15. たいていの人は、あなたより良い暮らしをしていると思いますか?

前述のように、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上では、選択基準として、スクリーニング時の GDS 検査の結果が 6 点未満であることは明示されておらず、手順書にこれが定められている。「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上では、GDSの点数ではなく、健常高齢者及び MCI 群の被験者に関しては「Depression ではないこと」が選択基準として示されている。

また、データセンター内で作成されたチェックマニュアルによれば、スクリー

ニング時の GDS が 6 点以上であればデータセンター係内で検討し、脱落とするか、再検査をする(再検査後、組入となることもある)ものとされ、6 点以上であり、かつ、「研究参加適格性」が『はい』の場合、A に報告、要検討ともされている。

エ 研究実施医療機関が自らの判断で行った GDS の点数修正が不正なものか否か アで指摘した修正は、すべて研究実施医療機関自らの判断で、多くは検査直後 に行った修正であり、データセンターの介入はない。

そうであるとしても、研究実施医療機関が自らの判断で行った GDS の点数修正が不正なものではなかったかという疑問は存するものと考えられるので、念のため検討する。

この点、ウで述べたとおり、GDS の点数が 6 点以上であっても、「うつ」が示唆されるに過ぎない。「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」で「Depression」を除外するとしていても、選択基準に適合する GDS 検査の点数を明示していないのも、そのためとも考えられる。

また、イの研究実施医療機関の回答にもあるように、GDS の 15 項目の質問には似たような傾向の質問が多く、質問文をそのまま読み上げても回答を的確に得ることは難しく、「はい」と「いいえ」の境界線上の回答である場合も少なくないと思われる。この境界線上の回答について、どちらの評価を行うかによって、GDS の点数にも大きな差が生じる可能性がある。

このような GDS は、通常は、診断指針として、患者のうつの程度を評価し、 今後の追跡(一般診療)の必要性を判断する検査として用いられているものと思 われる。そして診断の場面においては、点数は医師の診断の参考となるに過ぎず、 境界上の回答があってもいずれかを決する必要もない。

ところが、J-ADNI 研究においては、これをうつか否かの評価判定基準として使用するため、境界上の回答についても、はい、いいえ、いずれであるか決せざるを得ない。

そうすると、GDS を評価判定基準として用いる場合の判定方法に関しては、当然ながら何らかの明確な基準、マニュアルのようなものがあるわけではなく、GDS 検査の、はい、いいえの評価については(「何曜日ですか」の質問に対する回答の正誤評価のように)単純明快に決められるものでもない以上、「はい」と「いいえ」の境界線上の回答については、当該被験者を現実に診察あるいは観察した実施医療機関の担当者が、当該被験者の反応や精神状態を全体として把握し

ながら、いずれの回答かを評価し決するしかないものと思われる。その評価を第 三者が覆すことはできず、実施担当者の評価が尊重されるべきといえる。

したがって、研究実施医療機関が自らの判断で行った修正には、なんら不正な 点はないというべきである。

(5) 再検査による点数修正について

当初の認知機能検査では選択基準を満たさなかったため、再検査を行い、その結果選択基準を満たすことになった事例(再検査の結果のとおり、点数、評価日等が修正されている事例)も存する。

再検査には、初回検査による学習効果を排除できるかという問題が存するものと 思われ、再検査は許されるべきではない(再検査の結果、組入を行うことはプロト コルに違反する)という指摘もあるところである。

しかしながら、プロトコル上は、再検査を認めないという記載はない。逆に、再 検査をしてもよいという手順の記載もない。

再検査について、プロトコルの評価はない以上、当委員会としては、認知機能検査の一般慣例、常識に従い、再検査の可否を判断するほかないと考え、後述(II — 3-(4))のとおり、認知症関連 6 学会に意見を求めた。

(6) 検査結果記載欄の直後再生終了時間、遅延再生開始時間の修正について

ア「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上、遅延再生については、「30-40 分後にも う一度再生してもらう」との記載がある。

そのため、30-40分という時間の範囲を外れて遅延再生を開始した場合にはプロトコル違反となり、このプロトコル違反を隠すため、プロトコルに合致した検査であるように時間の記載を事実と異なる内容に修正したのであれば問題であり、改ざんにあたるのではないか、という疑問も生じる。

この点については、まずは30分-40分という時間設定に逸脱した場合、これがプロトコル違反にあたるか否か、さらに、プロトコル違反にあたる場合、当該被験者の適格性が否定されることとなるのか(選択基準に合致しないこととなるのか)という点を検討する必要がある。

イ この点、当委員会としては、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書 5-1-2 神経 心理検査」における WMS-R 遅延再生の 30 分-40 分以内の施行という記載につ いて、厳格に従うべき基準として定めたものとはまで解することができず、同記 載は、一般的な検査方法を指摘・紹介したに過ぎないものと考える。

したがって、遅延再生が、直後再生終了後の 30-40 分以内に開始されなかったとしても、プロトコル違反とは言えず、またスクリーニング時の WMS-R で時間範囲外の検査が行われた場合にも、当該被験者が選択基準に該当しなくなるわけではないものと考える。

その理由としては、次のとおりである。

- ① 前述したデータセンター内のマニュアルにおいては、遅延再生は、直後再生の終了時間と比較し、「20分未満/40分以上の時間間隔がある場合」は問い合わせるとされているもののほか、「20分以下/50分以上であれば問い合わせ」と明記されているものなどがあるが、「30分-40分」とされているものはない。また、データセンターにおけるデータチェックの運用としても、遅延再生の開始時間が範囲から外れた場合には、コメント申請をするようにという指示がデータセンターから出ているが、それは、20-40分を超えた場合とされている。
- ② 「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」の「来院ごとのまとめ」においては、各 心理検査については「規定通りの順番で施行」するものとされている。

そして、12ヶ月来院時の認知機能検査用紙では、検査順序として、直後再生の終了後、WAIS-Ⅲの 4 検査(符号、積木模様、数唱、知識)、言語流暢性課

題、トレイルメイキングテスト A&B、ボストン呼称テストを行うものとされている。これらの心理検査を規定の順番で施行すると、直後再生の終了後、遅延再生までの間に実施すべき検査に時間がかかった場合には、遅延再生の開始までの時間が 40 分を超える場合が当然生じ得る (③で述べるように、実際にもそのような事態が生じていた)。

この場合、40分以内の施行という記載を重視すれば、検査順番を変更して遅延再生の開始を繰り上げて行う必要が生じるが、そうすると「規定通りの順番で施行」という記載には反することとなる。

いずれの記載にも従うべきとすると、心理検査を順番通りに行い遅延再生を 直後再生終了後 40 分以内に開始すべきということとなるが、そのような研究 実施医療機関における検査実態、心理検査施行の実際とかけはなれた形式的・ 機械的な規範(プロトコル)が定められていたとは考えがたい。

③ 誤って30分-40分の範囲外で遅延再生を開始した場合に、その被験者データを除外する必要がある場合には、そのような基準あるいは手順があらかじめ明記されている必要がある。また、そこまで至らなくとも、時間の逸脱が研究上問題なのであれば、その旨コメント申請する等の手順があらかじめ定まっているはずである。しかしながら、J-ADNI研究におけるいかなる手順を確認しても、そのような明確な手順は定められていない。

手順に定められていないだけではなく、30 分-40 分の時間の間隔を遵守するようにという指示は、研究開始後しばらく経った時点でも、研究実施医療機関には周知徹底されていなかった。

すなわち、当委員会において、過去のクリーニングメモを確認したところ、 データセンターと研究実施医療機関との間の、次のようなやりとりが確認され た。

2011 (平成23) 年3月ころ、データセンターと施設とのやりとりのなかで、

直後再生実施と遅延再生実施の間に「検査 5 (WAISIII) \sim 11 (ボストン呼称テスト)を実施しており、それらにかかった時間が、LM I と II の間の時間になっています。30 分経過した時点で項目 12 (II A) を繰り上げて実施する手順になっていたのでしょうか」

という質問が研究実施医療機関から発せられている。

これに対し、データセンター側は、

「ご連絡ありがとうございました。只今事務局で確認しておりますので今しばらくお待ちください」

と回答し、その後、おそらく約2ヶ月半後になって、

「返答が遅くなり申し訳ありません。直後再生につきまして心理コアより回答がありましたのでお知らせいたします。遅延再生は直後再生の約30分(前後10分程度)後に施行頂きたくお願い致します。間に設定された検査の施行に時間を要する場合は、約30分(前後10分程度)を経過した時点で繰り上げて、遅延再生を施行して下さい。この際、同一検査(4種類)内では分割せず、各種検査間に設定頂きますようお願い致します。(*WAISは4つの下位検査がございますが、ひとまとまりとみなして下さい)約30分(前後10分程度)後に、施行不能であった際には、再生への影響として、その間の行動(設定された検査の施行、休憩、食事等)を遅延理由として記録して下さい。貴施設におかれましては、いずれも設定された検査の施行による遅延とのこと。その旨、論理的記憶II・A得点表(J-ADNI版)の余白に記録願います。併せまして追加コメント申請にてその旨申請して下さい。」

とのコメントが出されている。

2011 (平成 23) 年のやりとりの時点では、直後再生が終了してから 30 分経 過した時点で、遅延再生を繰り上げて実施すべき否かの手順自体、データセン ター内部でも、研究実施医療機関でも明確になっていなかったことがわかる。

- ④ WNS-R の直後再生終了時間及び遅延再生開始時間については、本 J-ADNI 研究においては、そもそもデータベースに入力すべきデータとされていない (アップロードされた PDF に記載があるデータに過ぎない)。
- ⑤ 当委員会において、US-ADNIにおける、遅延再生の開始時間が所定の時間の範囲を超えた場合の扱いを調査したところ、次のような回答であった。

(US-ADNI の回答)

「通常、US-ADNIでは、遅延再生試験の前の時間間隔を事細かに追跡することはしていない。なぜなら、この間隔が得点に重大な影響を与えることはないと信じるからである。この点についてエラーが生じた少数の例が記録にあるが、スコアを無効とした例は一例もない。」

ウ なお、30-40分という時間の範囲を外れて遅延再生を開始しても、プロトコル違反にはあたらないとしても、この時間の修正が不正な修正ではないといえるのかという疑問は残る。この点については後述する。

(7) WMS-R 論理的記憶検査におけるワークシート上で、施行された B 問題の結果 削除について

ア 「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上は、「StoryA」を読み上げることになっており、Bを読み上げることにはなっていない。

そのため、A問題のみならずB問題も読み上げた場合、さらにA・B問題ともに再生させた場合には、プロトコル違反となるため、プロトコルに合致した検査であるように、B問題の施行結果を削除したのではないかという指摘がある。

この点について、まず、修正との関係では、修正がなされても修正を行った事実自体は、システムにアップロードされた PDF 上から明らかとなってしまうから (B問題の施行結果が二重線で削除されるだけである)、B問題の削除したその修正自体を問題視する必要はないと考える。

問題はB問題の読み上げ・再生も施行してしまった場合、これがプロトコル違反にあたるか否か、さらに、プロトコル違反にあたる場合、当該被験者の適格性が否定されることとなるのか(選択基準に合致しないこととなるのか)ということである。

イ この点、当委員会としては、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書 5-1-2 神経 心理検査」における WMS-R 遅延再生の「StoryA」を読み上げるという記載に ついて、Bを読み上げ再生させた場合にはプロトコル違反とまで解釈することは できないものと考える。

その理由は(6)で述べたことと同様であり、手続き上、誤って B 問題を施行した場合には、その被験者データを除外する必要がある場合には、そのような手順があらかじめ定まっているはずであるし、除外する必要まではなくとも、プロトコル違反として問題となるのであれば、少なくとも、誤施行の旨をコメント申請する等の手順が定まっているはずである。

ところが、プロトコルにも手順書にも、そのような手順は全く記載がない。

データチェックの実態を見ても、B問題の誤施行が確認された場合には、データセンターから施設に対し「B問題の施行は不要」である旨がシステム上のクリーニングメモによって連絡されていたのみである。

このような実態からすると、B問題の施行をプロトコル違反とまで評価することはできず、B問題の誤施行があっても、当該被験者を除外する必要はないと考えられる。

(8) 選択基準該当性の判断には影響しないが、他に問題のある修正あるいはデータセンターによる修正指示があったか

ア WMS-R 論理的記憶検査の直後再生終了時間又は遅延再生開始時間の修正について

(ア) 問題の所在

少なくとも「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」には、30 分-40 分という記載があるため、これに合わせるべく事実と異なる内容への修正、あるいは修正依頼があり、これは「改ざん」ではないかという疑問が指摘されている(なお、前述のように、30 分-40 分という時間の逸脱はプロトコル違反ではなく、また、直後再生終了時間、遅延再生開始時間いずれも、公表されるデータベース上には記載されない。)。

(イ) 件数結果

当委員会では、スクリーニング時検査に限らず、全 Visit (12M、24M、36M) における WMS-R 論理的記憶検査の時間修正を確認した。

その結果、33研究実施医療機関について、合計114件あった。

(ウ) 確認された問題のある修正指示

当委員会において、研究実施医療機関からの申告内容と時間修正のあった検査に関するクリーニングメモ(上書きされ削除されたメモを含む)を確認したところ、データセンターと研究実施施設との間に、次のようなやりとりがあったことが判明した。

2010 (平成 22) 年8月に実施された WMS-R 検査の遅延再生開始時間について、当初遅延再生開始時間が12:33と記載されていたが、検査の翌年の3月に「12:23」、その後さらに翌年の8月に「12:33」に修正がなされている事例についてのやりとりである(なお、直後再生開始時間は11:45で修正はない)。その修正経過について、クリーニングメモを確認すると、

「[修正依頼3]【用紙(p.48)】「開始時間」を修正して下さい。(「遅延再生」は「直後再生」から30~40分後に実施して頂くよう、お願いします。)」

という修正依頼が出され、施設側から「済み」との回答がなされている。 研究実施医療機関からの申告によると、この指示は2011(平成23)年3月 10日より少し前に出され、データセンターに電話で、実施時間は12:33に間違いないが修正の必要があるのか(事実ベースでデータを採用するのではないのか)質問したところ、他の研究実施医療機関でも同様の対応をしているとの理由で修正を強く要求されたとのことであり、修正を余儀なくされたとのことであった。

ところがその後、データセンターから、再修正依頼として、2012 年(平成 24) 年9月ころ、

「[再修正依頼 3] 【用紙(p.48)】《論理的記憶-IIA(WMS-R下位検査)》 K追「開始時間」: [修正依頼 3]では間違った依頼をしてしまい申し訳ありません。実際に施行された時間は当初お書きいただいた時間でございましたでしょうか。その場合は再三お手数をかけ恐縮ですが、実際に施行された時間(12:33)に修正頂きます様、お願い致します。遅延再生は直後再生の約30分(誤差前後10分程度)後に施行頂きたくこととさせていただいております。当該検査におかれましては、『48分後』の施行となっておりますので、約30分(前後10分程度)後に、施行不能であった際には、再生への影響として、その間の行動(設定された検査の施行、休憩、食事等)を遅延理由として記録して、その旨、論理的記憶 II・A 得点表(J-ADNI版)の余白に記入をお願いいたします。併せまして、追加コメントにてその旨、申請して下さい。〈追加コメント申請方法〉「被験者情報」ページ内またはデータ入力画面内の下部にあります、「各種申請」ボタンから「追加コメント」選択にてお手続きをお願い致します。」

とクリーニングメモ上で指示が出された。

その結果、研究実施医療機関において再度「12:33」に修正し、遅延理由(全検査影響のため)を追加コメントとして発行した。

(エ) 「開始時間を修正してください」という指示

- (ウ)で指摘した例では、「開始時間を修正してください」という指示が出され、実際の開始時間と異なる記載を求める指示と読める。
- (ウ)の事例は、研究実施医療機関がその指示に従って修正した後、再修正 指示が出ているが、他に、同様の指示がなされ、事実と異なる修正がなされた 事例、さらに誤った修正がそのまま放置されている事例がないかどうか、当委 員会で調査を行った。

その結果、まず次の 5 例で、「開始時間を修正してください」という指示が 出されていることが確認されたため、当委員会において、さらにその経緯を調 査した。 ① 直後再生「14:13」(修正なし)、遅延再生「14:35」を「14:45」 に修正した結果、修正前は22分後、修正後は33分後となり、30分-40分後という時間設定に合致することとなったもの。

修正日は検査の約 11 か月後、修正者については、評価者イニシャルと修正者印の頭文字が一致するため同一人とも思われる。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には、遅延再生の時刻の記録欄に「14:45」と記載があり、単純な誤記の修正と思われた。

また、当該事例は、データセンターの研究実施医療機関に対する指示が「紙ベース」で行われており、指示の経緯については、データセンター内に保管されていた「紙ベースデータのファイル」で確認できた。。

「紙ベースデータのファイル」中のチェック手控え(プリントアウトした CTW 用紙)には「書き間違いとのこと。『開始時間』を修正してください。」との修正コメントが記載されており、データセンターが実施医療機関に対し、電話等でワークシート原本との記載のずれについて確認したところ、当該実施医療機関から「書き間違い」(ワークシート原本から検査用紙への転記間違い)との回答を得たことがわかり、そのやりとりを前提に、「開始時間を修正してください」という修正依頼が発せられたものと考えられた。

したがって、単なる誤記の修正をデータセンターが依頼したものであり、不正な指示とも不正な修正とも考えられないものであった。

② WMS-R 遅延再生が直後再生終了の 3 分後に開始されているかのような記載(直後再生「13:17」(修正なし)、遅延再生「13:20」)につき、遅延再生を「13:50」に修正した結果、修正後は遅延再生開始が33 分後となり、30 分-40 分後という時間設定に合致することとなったもの。

修正日は検査の約11か月後、修正者は、評価者イニシャルと修正者 印の頭文字が一致するため、評価者と同一人かとも思われる。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本

には、遅延再生の時刻の記録欄に「13:50」と記載があった。

また、①と同様、データセンターに「紙ベースデータのファイル」が残っており、これを見ると、「記入間違いとのこと。『開始時間』を修正してください。」とのコメントが記載されていることから、データセンターが実施医療機関に対し、ワークシート原本との記載のずれについて確認し、当該実施医療機関から「記入間違い」(ワークシート原本から検査用紙への転記間違い)との回答を得て、修正依頼がなされたものと考えられた。

- ①と同様、不正な修正指示あるいは不正な修正とは考えられない。
- ③ 直後再生「16:22」(修正なし)、遅延再生が「17:22」か「ら17:02」に修正された結果、40分内という時間設定に収まったもの

修正日は評価日の約 2.5 ヶ月後であり、修正者は評価者と同じである。

この事例でも紙ベースで「開始時間を修正してください」という指示が出されており、「紙ベースデータのファイル」も残されていた。

ため、その内容を確認すると、検査日の約3週間後にデータセンターから研究実施医療機関に電話をしたというメモと、4週間後に返答予定であるというメモが記載されており、その後電話をした日から1 $_{7}$ $_$

念のため、当委員会において、修正の経緯を研究実施医療機関に直接 照会を行ったところ、「データセンターから CRC に連絡が入り、その後 CRC が担当心理士にその指摘をした際に、心理士は、遅延再生の開始 時間ではなく遅延再生の終了時間を書いていたことに気づいたので時間を訂正した」という回答であった。

同様に、不正な修正指示あるいは不正な修正とは考えられないものであった。

④ 直後再生「13:09」(修正なし)、遅延再生「13:53」から「13:43」に修正されたもの

当該事例では、ワークシート(被験者の反応をそのまま記す用紙)に遅延再生終了時間が記載されており、「13:43」とされている。

また、当該事例でも紙ベースで『「開始時間」を修正してください(「遅延再生」は「直後再生」から30~40分後に実施していただくよう、お願いします。)』との指示が出されているが、、「紙ベースデータのファイル」には、「何に修正するんだっけ?修正なら原本も修正必要?」とメモがあり、これに対し矢印が引かれ、矢印の先には別の筆跡で「電話で確認し、記載を間違えたとのことだったので「修正して下さい」になってるそうです。向こうの人には伝わると思うのでこのままにします」とメモが残されている。

念のため、当委員会から施設に直接照会を行ったところ、やはり「単なる写し間違い」という回答であった。

なお、当該事例は、スタディパートナーの体調不良から、結局スク リーニング脱落となっている。

⑤ 2009 (平成 21) 年 11 月に実施された検査について、施設が直後再生終了「14:15」、遅延再生開始「14:57」と記載した PDF をアップロードしたところ、システム上のクリーニングメモで、データセンターから研究実施医療機関宛に

「[修正依頼 3] 【用紙 (p.48)】「開始時間」を修正して下さい。(「遅延再生」は「直後再生」から 30~40 分後に実施して頂くよう、お願いします。)」

とのコメントが出され、その後、遅延再生「14:55」と修正がされた もの。

上記データセンターのコメントに対し、当初、施設から、

「42分後で実施も不適格なのでしょうか??」

との質問があり、その後、当初データセンターから出たコメントが上書き削除されて、再度データセンターから(研究実施医療機関によると 2010 年 10 月下旬)、再度、次のコメントが出ている。

「[修正依頼 2]【用紙 (p. 48)】[修正依頼 1]につきまして、「直後再生」 実施 30 分後に行なって頂くことになっておりますが、「遅延再生」の実施がそれより 11 分以上遅れた場合はデータの信頼性を高めるため、同一ページのあいているスペースになぜ30分後に行なえなかったのかの理由を一筆お書き添えいただけますようお願いいたします。お手数をお掛け致しますがご協力お願いいたします。」

これに対し、研究実施医療機関が、システム上で

「以前の詳細確認したところ、時間誤差があったため、修正いたします。 該当ページのみのアップロードで問題ないでしょうか。」

とコメントし、遅延再生の開始時間を 14:55 に修正した PDF をアップロードしている。

なお、さらに、その後、上記データセンターのメモが次のように修正 され、このメモが現在も残っている。(波下線部分が修正されている)

「[修正依頼 1]【用紙 (p. 48)】[修正依頼 1]につきまして、「直後再生」 実施 30 分後に行なって頂くことになっておりますが、「遅延再生」の実施 がそれより 11 分以上遅れた場合はデータの信頼性を高めるため、同一ページのあいているスペースになぜ 30 分後に行なえなかったのかの理由を一筆お書き添えいただけますようお願いいたします。お手数をお掛け致しますがご協力お願いいたします。」

この修正について、研究実施医療機関は、担当心理士が状況を確認した結果の修正であるとしている。

当該事例は、上記(ウ)で指摘した事例と同じ研究実施医療機関の事例であり、(ウ)での対応や、当初の「開始時間を修正してください」という指示にもそのまま応じてはいないことを考えれば、本事例の修正は、事実に沿った誤記修正と考えられる。

(才) 結論

「開始時間を修正してください」と指示された例は、以上のとおり、(ウ)の 事例のほかは5例確認されたが、いずれも問題のある修正指示あるいは問題の ある修正とは認められないものであった。

なお、他にも遅延再生の開始時間あるいは直後再生の終了時間につき、デー

タセンターが関与の上で修正されている事例は多数存したが、他の事例では、 例えば次のような表現で、研究実施医療機関の確認を促しており、指示を命ず るような内容ではなかった(下記の例では、いずれも、データセンターからの 連絡を受けて、研究実施医療機関が誤記であることを確認し、修正を行ってい る)。

「遅延再生「開始時間」が(『●:●』)、直後再生「終了時間」(『●:●』)よりも前の時間になっています。ご確認の上、いずれかを修正して下さい。」

「11:53 で間違いございませんでしょうか。当検査は「直後再生」実施後に行って頂くこととなっておりますが、前後 10 分以上の誤差がある場合には、データの正確さを確保するため検査用紙の空きスペースに実施が遅れた理由等をお書き頂きたいと存じます。」

「遅延再生は直後再生の約30分(前後10分程度)後に施行いただくことになっております。13分後の施行になっておりますので、13分後の施行の理由を追加コメントで申請してください。」

「直後再生の終了時間は「12:05」、原本:直後再生の終了時間は「12:50」となっております。 ご確認頂き、お手数をおかけ致しますが、正しい直後再生(終了時間)を申請して下さい。」

- (カ) 時間の記載方法についての一般的指示の有無
 - 以上の調査に加え、当委員会では、ヒアリングの際、
 - ・事実と異なり 30 分で行ったように記載するようにという一般的な指示が出ていた(但し、当該指摘においても、誰が、いつそのような指示を行ったかについては、具体的に示されなかった)、

あるいは

- ・問題のあるクリーニングメモを自ら削除修正したという指摘を受けたため、次の調査を行った。
- i) まず、クリーニングメモ、あるいは残された「紙ベースデータのファイル」 に記載された指示の内容を確認したが、そのような一般的な指示は発見されな かった。
- ii) クリーニングメモについては、2010(平成 22 年)年 1 月ころから 2011 (平成 23)年 3 月までのクリーニングメモのうち、上書され削除されてしまっ

たメモの復元ができなかったことから、改めて 38 全施設に、次の内容の照会を行った。

(照会事由)

第1. 論理的記憶試験について

1. 論理的記憶試験 (WMS-R 検査) において、直後再生の「終了時間」、遅延再生の「開始時間」について、実際の時間と異なる時間を記載するよう (具体的には間隔が 30分となるよう)、データセンターの担当者から貴施設の担当者に指示がされたことはありましたか。

もしも、指示があった場合、その方法(メール、電話、クリーニングメモなどシス テム上)についてご回答ください。

- 2. 上記の場合において、貴施設の担当者が、データセンターの担当者の指示にしたがい、実際の時間と異なる時間に修正したことはありましたか。
- 3. 上記 2. の場合、その後、正しく修正されましたか。

第2. 検査等の実施日について、

1. これまで、CRF (case report form) や心理検査用紙の実施日について、実際に行われた検査日と異なる日付を記載するよう、データセンターの担当者から貴施設のご担当者に対し指示がされたことはありましたか。

指示があった場合、その方法(メール、電話、クリーニングメモなどシステム上)に ついてご回答ください。

2. 上記の場合において、貴施設の担当者が、データセンターの担当者の指示にしたがい、実際の時間と異なる日付を記載したことはありましたか。

第3. その他について

その他、データセンターの担当者から貴施設の担当者に対し、実際のデータと異なる データを記載するよう指示が行われ、その指示にしたがって、データが入力されたこと がありましたらご回答頂ければ幸いです

これに対し、第1及び第2の照会事由については、上記(ウ)の施設からは(ウ)及び(エ)⑤で述べたような内容の回答があったほかは、いずれの研究実施医療機関からも「ない」との回答であった。

また、第3の照会事由については、1研究実施医療機関の1担当者(同研究

実施医療機関からは2名の担当者から回答があった)から、CRF および心理検査において、入力したデータの修正を求められ変更したことがある、一貫性のない修正依頼および理に適っていない修正依頼に対し、修正を拒否したことや抗議したことがある、回答期限との関係で全てのケースを確認することが出来ないため詳細は記載できないが、そのようなことが複数件あったことのみ回答する、旨の回答があった。

そこで、同研究実施医療機関とデータセンターとのやりとりを調査したところ、クリーニングメモも多数残されており、例えば次のようなやりとりが確認された(いずれも抜粋である)。

下記のようなやりとりの結果、当該研究実施医療機関においては、修正されるべきところが修正され、そうでないところはそのまま固定になっているものと考えられ、当該研究実施医療機関において、事実と異なる不正な修正があったとは認められない。

- ①データセンター;「《言語流暢性 動物》: "ハクビシン" のことでよろしいでしょうか。ハクビシンではない場合は被験者様の回答(その土地独特の言い回し等)をご教示いただけますと幸いです。」
- →研究実施医療機関;「被験者さまに検査当日ハクビシンのことかと問うたところ、「そうです」との回答があったため正当としました。こちらで○○弁かどうか調べる時間がありません。どのように処理なさるか、そちらで決めてください」
- ②研究実施医療機関;「言語流調性野菜:ウリとツケウリについて検査後被験者様に違いをうかがったところ、ウリは、マクワウリのことで、黄色く甘いもの。ツケウリは、緑色で漬物用のもの。同義語としてよいものかどうかご判断ください。念のため、その他で計上してあります」
 - →データセンター;「CRC 欄およびワークシートへのメッセージありがとうございます。杉下先生と○○様(注:研究実施医療機関のCRC)のお話し合いの結果に従い、同義語の評価に迷われた反応につきましては、本症例のようにワークシートにメモを残して頂けましたら、そのまま一次固定させて頂きます。最終的な評価・判定は、全体の症例が出そろった時点でなされることとなっております。」
- ③データセンター;「《言語流暢性検査 カテゴリー"動物"》:恐れ入りますが、「正答数」を"19"に、「侵入数」を"1"に修正して下さい。(『12.ツチノコ』は架空の動物となるので「侵入数」となります。)」

「《言語流暢性検査 カテゴリー"野菜"》: 恐れ入りますが、「正答数」を"12"に、「侵入数」を"1"に修正してください。(『5.ハス』は花に該当するため、「侵入数」となります。)」

→研究実施医療機関;「つちのこ」はウィキペディアによれば未確認動物ですが○○近辺では胴体の太い蛇のようなものを「つちのこ」と呼んでいるそうです。方言として、正答とします。」

「ハスは他の被験者さまでも侵入への修正依頼を拒否しています。全国的(北海道~山口県を調査)にレンコンをハスとも呼んでいます。方言どころではなく全国的に使われています。日常的に使用されている呼び名ですので、修正を拒否します。語彙の少ない多いは年代や地域・環境によって異なるかもしれませんが、全国的に使われている言葉が通らないのであれば根拠をお示しください。ちなみに、はすの場合は、お花としては、蓮の花、蓮の実、蓮の葉、と呼んでいます。食用としては、蓮の根の部分はレンコンが正式名称のようですが、ハスとしても日本中で使われています。酢バスはハスを酢で料理した御節の代表料理です。このことからもハスという呼び名が日本中で使用されていることがお分かりかと思います。レンコンは熊本の辛しレンコンなどでしょうか。」

→データセンター;「このまま固定させて頂きます」

iii) さらに念のため、時間の間隔がちょうど 30 分になるような修正のなされている複数の施設に対し、修正の経緯ぴったりに修正のあったいくつかの施設につき、修正経緯を問い合わせたところ、いずれも「誤記」を修正したものという回答であった。

以下に回答例を紹介する。

・(直後再生「14:00」(修正なし)、遅延再生開始を「14:40」から「14: 30」に修正した例について。検査当日の修正であり、ワークシートも同 様に修正されている)

「誤記による訂正と思われる。この誤記が発生した理由は、当時、検査 を実施した部屋に備え付けられていた時計と検査者の腕時計にずれが 生じていることに気付かず、開始時間を手元の時計の時刻で記入し、 終了を部屋の時計の時刻で記入したことによって生じた。記入後、時 計に 10 分の時間のずれがあることに気付き修正したと記憶している。」

・(直後再生「14:10」(修正なし)、遅延再生開始「14:16」から「14: 46」に修正した例について、検査から 21 日後の修正)

「本部から開始時間が早すぎるのではないかと指摘を受け、検査者が改めて確認して誤記と判断した、メモ等の記録はないが、検査者は同じ検査をそれまで2回実施しており、30分のインターバルが必要であることは理解していたため、30分のインターバルをおいた14:46を記載した。」

・(直後再生につき「14:35」 \rightarrow 「14:05」、「14:37」 \rightarrow 「14:07」、「14:41 \rightarrow 「14:14」 と修正した 3 例について)

「いずれも誤って遅延再生開始時間を記載した。検査用紙に正しい時間 が記載されている。データセンターからの指示はない。」

・(直後再生終了時間が「11:25」から「11:35」に、また、遅延再生開始時間についても、ワークシート上で「12:10」を「12:05」に、それぞれ修正されていることについて)

「直後再生の時刻は転記ミス (誤記入),遅延再生の時刻は時計の見間違いである。」

以上のとおり、当委員会の調査の結果、データセンター職員が「一般的に、 事実と異なり 30 分で行ったように記載するよう」施設に指示を出した事実は 確認できなかった。

iv) その他当委員会に指摘があった点について

その他、当委員会に WMS-R の時間修正について「改ざん」ではないかと具体的に指摘があった事例もあったので、その調査結果を別紙にまとめた(別紙1)。

いずれも改ざんでもなく、不正な修正とも考えられないものであった。

イ 認知機能検査(心理検査)の点数の修正について

次に、適格性判断に影響しうる修正ではないが、認知機能検査(心理検査)の 点数修正が行われている事例につき、不正な修正あるいは不正な修正指示がなかったか否かを検討した。

(ア) J-ADNI 研究においてなされる認知機能検査(心理検査)の種類や回数は 非常に多いため、当委員会では、その中でも、スクリーニング時に行われた認 知機能検査(心理検査。MMSE と WMS-R)の点数修正に関し、内容を調査 した。

その結果、スクリーニング時の認知機能検査で、点数修正がなされていた件数は、171件(30施設)であった。

(イ) 点数の修正が不正といえる場合とはどのような場合か

点数に関しては、正誤修正を伴わない、集計(加算)結果の誤りを修正する場合と、正誤修正に伴うものが存する。

正誤修正を伴わない修正は、集計(加算)の間違いであり、不正な修正にも 改ざんにもあたらないと考えられる。

問題は、正誤修正を伴う点数修正である。これは、WMS-R 検査における直後再生終了時間や遅延再生開始時間のような、事実の記載の修正とは異なり、被験者反応について正答を誤答に、あるいは誤答を正答にという評価を変更することを意味する。

データセンターによる「正誤評価への介入指示」という指摘もされていると ころである。

この点に関しては、

- ① そもそも、データセンターが正誤判断の誤りを指摘し、判断(評価)の変 更を求めることが許されるかという問題と、
- ② 一定の場合にこれが許されるとした場合にも、実際に行った指摘(及びその結果行われた修正(評価の変更))が適切であったかという問題がある。
- (ウ) データセンターが正誤判断の誤りを指摘し、判断(評価)の変更を求める ことが許されるか

まず、データセンターが正誤判断の誤りを指摘し、判断(評価)の変更を求めることが許されるかという問題についてであるが、既に述べたとおり、通常

は、データセンターが、データのどのような点をチェックし、どのような場合 に修正依頼を行うべきかは、最初に、データチェック基準やマニュアルで定め られるべきものである。

ところが、J-ADNI 研究においては、この基準が策定されないまま研究が開始されてしまった。

基準がない以上、どのような修正も許されないのか、あるいはどのような修正でも許されると解してよいとするか、いずれも疑問であり、整理して検討する。

「正誤判断の誤り」の中にも、一般的には、①一見して誤りとわかるもの、②一定の基準がありその基準に照らせば正誤評価に誤りがあると判断できるもの、③明確な基準ないまま、当該担当者の判断その他に基づき正誤判断に誤りがあるとしたもの、などに区別できるものと思われる。

この点、①の場合にも、データセンターが誤りの指摘をできないとすること は妥当ではないと考えられる。

他方②についても、合理性のある一定の基準がある以上は、その基準に基づき、データチェックを行い、修正依頼を出すことも許容される(あるいは、基準の規範性によってはそれを行うことが職責である)とも考えられる。

これに対し、③については問題であり、正誤評価に、データセンター職員の個人の主観が反映されることは、避けられるべきと考えられる。

- (エ) 以上の検討を踏まえて、具体的修正について検討する。
 - i) まず、①の例として、既に指摘したように、MMSE の見当識「今日は何曜日ですか」という質問について、正答は木曜日であったが、被験者の反応が月曜日であったにもかかわらず、正答とされたような場合(何年ですか、何月ですか、などの質問についても同様)がある。この修正について「不適切」とは評価できない。
 - ii) 他方、②の例としては、まず、WMS-R 検査については、採点基準が公表(公刊)されており、これに従った正誤評価の誤りの指摘がある。 例えば、次のようなものである。

- ・(お金を)「奪われたと」の再現について、「盗まれた」「金をとられた」 は正答であるとして、誤答としたものを正答ではないかと指摘したも の(複数あった)。
- ・公表された採点基準では「幼い子供がいて」という言葉の再現において、「子供」という言葉が出ていれば正答とされているが、これを誤答とした評価を正答ではないかと指摘して修正させたもの(複数あった)。
- ・「寄付金を集めた」という言葉と「寄付をした」という反応は同義ではなく誤答とされため、これを正答とした評価を指摘し誤答に修正させたもの
- ・「交番に」と言う言葉の再現について、「おまわりさんのところ」という反応は、基準でいうところの「警察官のいるところを表す言葉」であるから正答であるとして誤答を正答に修正させたもの(他方で、エラーチェックで見落とされ、誤答のままとされている事例も存した)。
- iii) これに対し、MMSE については、MMSE 自体は以前から検査としてあったものを、本研究にあたって、MMSE-J という形で翻訳し直している。そのため、明確な正誤判断基準は存在しない。

但し、そもそもの検査用紙の中に、採点基準が掲載されているものもある。 既に指摘した見当識についての「病院」という回答の例や、書字について「文 が理にかなった文で、主語と動詞を備えている場合、1点を与える」「文に主 語はないが、主語を暗に示す文・・は正答とする」という記載などである。 実際に MMSE については、次のような修正が確認された。

(書字:被験者に、「文をかいてください」と教示して、鉛筆で書かせる 検査について)

・「晴れの日」と書いた回答につき、研究実施医療機関は「正答」と評価したが、データセンターの指示で「誤答」と修正させたものがある。 データセンターから施設に対し 「主語と述語を伴う文章を書いていませんので、誤答ではないでしょうか という質問が発せられ、その結果、施設が誤答と判断して修正を行っ ている。

・「梅雨の中の検査」という回答につき、施設は正答と評価したが、デー タセンターが

「被験者様の回答した文章の中に動詞がありませんでしたので、事務局では 「誤答」と判断しますがいかがでしょうか?」

と指摘したのを受けて、誤答と修正されている。

(見当識一場所等について)

・何地方という質問に対し、「多摩地方」と回答したものにつき、施設が 誤答としたものを、データセンターの指示

「多摩地方は正答となりますのでチェックを正答に修正してください」 に基づき、施設において正答に修正している。

・場所の質問で、「○○医大」という回答につき、研究実施医療機関の誤答という評価が正答に修正された。

(見当識一季節について)

•5 月の検査における見当識の質問で、季節を問われ「初夏」と回答したものにつき、施設が当初正答とし、即日誤答と修正したものを、データセンターの指示

「5月は初夏と答えても正答となります。正答に修正してください」 に基づき、再度正答と修正された。

・3 月の北海道における検査で、見当識で季節を訊く質問で「冬」という回答につき、施設が正答と評価したものを、データセンターの指示「冬との回答の場合、誤答となります。ご確認いただき、反応欄もしくは正誤評価の修正をお願いします」

を受け、誤答と修正している。

・2 月後半の京都における検査で、見当識で季節を訊く質問で「春」と の回答につき、施設が誤答と評価したのに対し、データセンターの指 示

「MMSE の基準では「春」は正答となります。正答へ修正をお願いいたします」

を受け正答と修正している。

・8月大阪における検査で、見当識で季節を訊く質問で、「初夏」との回答につき、施設が「正答」と判断したものを、データセンターの指示「反応欄に「初夏」とご記入がありますので「誤答」となります。ご確認の上修正をお願いします」

を受け、誤答と修正している。

(エ) 当委員会の見解

いずれについても、データセンターの指示が不正なものとは評価できない。 前述のように、データセンターにおいては、そもそもデータチェック基準が ない中で、データセンター職員が、統一的かつ正確なデータチェックを行おう と、心理コア PI にも確認をしながら、データチェックの合意事項を策定し、 それに従った修正指示を行っており、上記修正指示も、そのような合意事項に 基づいていたと考えられる。その修正指示を不正のものとは到底評価できない。 特に、季節については、例えば、3 月に北海道で行われた季節を尋ねる質問 で「冬」という回答を誤答と修正させることが妥当か否かなど、疑問の余地の ある修正も存する。

しかし、前述のように、データセンター内部には、MMSE の季節(「季節は何ですか」という質問)については、心理コア PI も確認の上で、「春が $3\sim5$ 月、夏が6月 ~8 月、秋が9月 ~11 月、冬が12月 ~2 月」とするが、二つの季節の移行期(前後半月)であれば正答とするという基準が存しており、この基準に従って修正させた以上は、その修正を不適切と評価することは妥当ではない。

- ウ 日付の修正について (記載内容を統一ようにとの指示の有無)
- (ア) 当委員会がヒアリングを行っていく中で、データセンター職員が、研究実施医療機関に対し、CRFや心理検査用紙の実施日について、実際の実施日にかかわらず統一した年月日を記載するよう指示を出していた、という指摘を受けた。

そして、2011(平成23)年12月、データセンター職員から、研究実施医療機関に対し、「お詫びとお願い」と題するメールが送られたとして、そのメール内容に関し資料の提供も受けた。

そのメールの内容は、「データセンターで過去用紙 QC を担当していた者(データチェック担当者)が、過去に問題のある指示を出していたことが判明」したとするもので、過去の指示とは「CRF や心理検査用紙の実施日について統一した年月日を記載下さい」とお願いしたことを指しており、「今後、実施日について、実際に行われた年月日を記載願いたくお願い」するものとなっている。

(イ) 当委員会は、当該研究実施医療機関に対し、①過去の指示が、どのような内容であったのか(時期、内容、指示をした者等)、②その結果、誤った修正を行ってしまったとすれば、どのような修正を行ったのか、③その後上記メールを受けて、再度修正をしたのか、したとすればどのような修正をしたのかを照会したところ、次の回答が得られた。

すなわち、古いメールであり当該「お詫びとお願い」と題するメールは復元できなかったが、検査の記録と記憶から回答するとした上で、被験者は 1Visitにつき 2~4 回来院していた、検査だけの来院や、投薬チェックについては「お薬手帳」を忘れたなどで後日になったり、担当医の診察が必要な診断サマリーでの来院などいろいろあり、CRF 調査用紙の日付についても、「来院日」「バイタル」「徴候チェック」「投薬状況」「サマリー」等々様々な日付を記入する必要があったため、事務局に確認したところ、日付を統一して欲しいとの回答だったと記憶している、そのため、その後はなるべく実施日が同一日となるようスケジュール調整をしていた、しかし 2 人の被験者の各 1Visit で来院日が別となり、用紙の日付は診断サマリーの日付に統一した、その後、クリーニングメモで修正依頼があり最終的には実施日の日付に戻した、という回答であった。

(ウ) この回答を受けて、当委員会では、改めて回答のあった2被験者について

クリーニングメモを確認したところ、「日付を統一して欲しい」との明確な指示は確認できなかったが、日付について次のようなやりとりが確認できた。

i) まずデータセンターから、システム上のクリーニングメモによる「修正 依頼」として、

「《登録》「記入日」: この日付は来院日を記入頂いています。予約は"2011/05/31"ですが、実際の来院は『2011/05/09』でよろしいですか?ご確認の上、必要であれば用紙を修正して下さい」

という依頼があり、これに対し、研究実施医療機関が『5月31日』に修正している。

その後、データセンターから再度、併用薬の「聴取日」について、

「度重なる依頼で大変恐縮ですが、[修正依頼 1]の依頼(注:記入日についての依頼)で修正頂けませんでした。実際の聴取日は『2011/05/09』でよろしいですか?ご確認の上、必要であれば用紙を修正して下さい。」

という依頼があり、これに対し研究実施医療機関から

「併用薬の聴取日は 5/9 です。**以前診断サマリーの日付と同じにすること**、とあったのは1ページの《登録》の用紙だけでよいのでしょうか?」

という質問が出ている。

これに対し、データセンターから改めて、クリーニングメモに

「***記入日についてお詫びとお知らせ***○○様にはいつも本調査においてご協力と細やかなご対応を頂き、厚く御礼申し上げます。以前の「診断サマリーの日付と同じにすること」との DC からの誤った指示により《記入日》について混乱をされてしまったことについて深くお詫び申し上げます。《記入日》については、実際に被験者様なが当該の検査を受けた日付(来院日)をご記入頂いております。また《診断サマリーの記入日》についても、医師が診断サマリーを記入された日付をご記入下さい。CRFにておいてはほかにも採血日等、項目毎に日付をご記入頂きますが、いずれも基準日から生むり4日以内に施行されておりましたら問題ございません。但し基準日から生14日を超えて場合は各々追加コメントを申請して頂くことになります。また、代表日(p.1登録の来院日)から見て、各項目の検査日、診断サマリー記入日等のいずれかが生14日を超、た場合も追加コメントを申請して頂くことになります。ご対応よろしくお願いいたし度ます。修正が必要な個所がございましたら、お手数ですが CRC 欄にてお知らせ下さい。再アップロード依頼をかけさせて頂きます」

というコメントが出されている。

データセンターからの「確認依頼」として、記入日についての依頼が再度 出され、さらにその後、研究実施医療機関側から、クリーニングメモにおい て「診断サマリー以外は 5/9 ですので、修正いたします。再アップロード依 頼お願いいたします」という依頼が出ている。)

ii) また、もう一人別の被験者に関しては、研究実施医療機関からの

「用紙検査は一日で出来ませんので、何度か来院していただいております。CRF に関しましてはなるべく診断サマリー記入日に合わせておりますので 8/22 (注:2011年)となりますが、今後はサマリー記入日を来院日としたほうがいいのでしょうか?」

という質問に対し、データセンターから、「《記入日》について」として、

「ご連絡ありがとうございます。お問い合わせ頂いた件について、事務局 (B) からお詫びのメールを送らせて頂きましたが、重ねてお詫び申し上げます。つきましては、改めて記入日についてお知らせをさせて頂きます。《記入日》については、実際に被験者様が当該の検査を受けた日付(来院日)をご記入頂いております。また《診断サマリーの記入日》についても、医師が診断サマリーを記入された日付をご記入下さい。CRFにおいてはほかにも採血日等、項目毎に日付をご記入頂きますが、いずれも基準日から±14日以内に施行されておりましたら問題ございません。但し基準日から±14日を超えた場合は各々追加コメントを申請して頂くことになります。また、代表日(p.1登録の来院日)から見て、各項目の検査日、診断サマリー記入日等のいずれかが±14日を超えた場合も追加コメントを申請して頂くことになります。今回《診断サマリーの記入日》に合わせているとのことですので、お手数ですが被験者様が当該の検査を受けた日付に《記入日》の修正をお願いします。修正した部分に修正者名、修正した日付(年月日)を記入して下さい。(再アップロード:該当ページのみのアップで結構です)ご対応よろしくお願いいたします。」

のコメントが出されている。

(エ) クリーニングメモの記載は、研究実施医療機関からの回答内容を裏付ける もので、結局誤った日付の記載は、他のデータセンターの職員が気づいた場合, すぐにデータセンターから研究実施医療機関に指示が出され、実際の実施日に 修正されていることがわかる。

そうすると、統一した日付を書くようにという指示は、データセンターにおけるデータチェックの運用方針に基づくものではなく、一職員の何らかの誤解

に基づく誤った指示(ヒューマンエラー)であったと考えるのが自然である。 当委員会に当該不合理な指示があったと指摘した者も、不合理な指示がデータ センターのデータチェック方針に基づくものであるとは言っておらず、一部職 員が不合理な指示を出していることを問題視する発言であった)。

- (オ) また、前述のとおり、全施設への照会の結果、他の研究実施医療機関には同様の不合理な記載の指示はなされていないことも確認されている。
- (カ) したがって、確かに当委員会への指摘のとおり、データセンター職員から一研究実施医療機関に対し、日付の記載方法につき問題のある指示があったようであるが、これはデータセンターにおけるデータチェック運用の混乱の中で生じたヒューマンエラーの一つと捉える方がふさわしく、データセンター全体の方針として、日付を実際の実施日にかかわらず統一するよう指示を出していた実態はないと考えられる。
- 6 MCI の症状の記載におけるデータ修正について

(1) MCI の症状の記載の修正とは

ベースライン来院以降の来院時に作成される CRF の「診断サマリー」の項には、「軽度認知機能障害 (MCI) ですか」という質問に、「□はい □いいえ」のチェック項目があり、「はい (MCI) の場合、当てはまるものにチェックをして下さい」として

- 「□ 記憶障害あり
- □ 記憶以外の認知機能障害あり」

のチェック項目が設けられている。

「改ざん」として指摘されているのは、CRF (用紙)上、一旦双方にチェックされたものが、その後いずれか一方のみのチェックに修正されているケース、さらにはその後、再度、双方にチェックするように修正されているケースである。

(2) 問題の所在

MCIには、記憶障害のみの single-domain 型と、記憶障害に加えて他の認知機能障害も明瞭な multi-domain 型がある。さらに、記憶障害がないが、他の認知機能障害がみられる non-amestic MCI も稀に存する。(なお、MCI のほとんどは

single-domain 型とも言われている (米国の場合 93~95%))。

以上を前提とすると、multi-domain 型の場合、上記 CRF 上は、「□ 記憶障害あり」と「□記憶以外の認知機能障害あり」の双方にチェックする場合が正しいようにも思われる。

しかしながら、J-ADNI 研究のデータベースシステム上にこのデータを入力する際には(前述のとおり、データベース上にシステム入力が可能となったのは 2009年秋ころである)、いずれか一方しかチェックが入らず、双方にチェックを入れることができない仕様となっていた。

そのため、データセンターには、multi-domain 型の場合のデータベースへの入力をどうしたらよいかという問い合わせが来るようになり、2010年(平成22年) 11月25日のデータセンターのミーティングにおいて、心理コアPIの杉下の指示で、CRFの用紙はそのままで(双方チェックのまま)、入力においては multi-domain型の場合も「□記憶障害あり」のみにチェックを入れ、記憶障害のない MCIの場合にのみ「□記憶以外の認知機能障害あり」にチェックするという運用が決定された。

それ以降、データセンターでは、上記の入力方針に従い、multi-domain型の場合には、「□記憶障害あり」のみにチェックを入れて次のような追加コメントを研究実施医療機関に求める方針となった。

- ・「「記憶障害あり」と「記憶以外の認知機能障害あり」共に該当:両方に該当する場合は、 用紙は両方にチェックを、入力画面は「記憶障害あり」にチェックを入れて下さい。 また、「追加コメント」を次の文言にて申請下さい。"診断サマリー「3. 医師の診断」: 記憶障害と記憶以外の認知機能に障害のある MCI"」
 - ・「「記憶障害あり」と「記憶以外の障害あり」の両方にチェックがありますので確認を お願いします。両方に該当する場合には追加コメント申請となります。入力画面では 「記憶障害あり」のみにチェックがありますので、もしこちらが正しければ用紙の修 正をお願いします。修正した部分に修正者名、修正した日付(年月日)を記入して下 さい。(再アップロード:修正等のある該当ページのみのアップでも結構です)」
 - ・「「記憶障害あり」と「記憶以外の認知機能障害あり」の両方にチェック:18M 来院と同様に、『CRF (p。16) において、本症例は「記憶障害あり」と「記憶以外の認知機能障害あり」の両方に該当するが、システム上両方チェックができないため、「記憶障害あり」のみのチェックとした。』との内容で「追加コメント申請」をお願い致します。

問題は、データの入力が開始されてから上記運用方針が決定されるまでの間の処理及び上記方針がデータチェックにおいて徹底されなかった場合である。 multi-domain 型のケースで、CRF の用紙において一方にのみチェックをするように修正された事例があり、これが改ざんではないかと指摘されているものである。

(3) 当委員会の調査結果

当委員会において、ベースライン時以降の CRF の該当箇所 (チェック欄) を修正した事例を確認したところ 19 例存した。

ア うち下記9例は、実際には single-domain 型であったにもかかわらず、誤って 双方にチェックをしてしまったもので、修正には何ら問題のないケースであった。

- ① 2009 年 2 月の検査当日に、双方チェックから「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されているもの
- ② 2009 年 8 月の検査当日に、双方チェックから「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されているもの
- ③ 2009年11月の検査当日に、双方チェックから「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されているもの
- ④ 2010年1月の検査当日に、双方チェックから「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されているもの
- ⑤ 2010年2月の検査当日に、双方チェックから「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されているもの
- ⑥ 2010 年 4 月の検査当日に、双方チェックから「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されているもの
- ⑦ 2011年7月の検査日の翌日に、双方チェックから「□記憶障害あり」の みのチェックに修正されているもの
- ⑧ 2011年8月の検査の5日後に、双方チェックから「□ 記憶以外の認知機能障害あり」のみのチェックに修正されているもの
- ⑨ 2012年9月の検査当日に、双方チェックから「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されているもの

- イ次に問題が確認された例として、次のものがある。
- (ア) データセンターの指示で、再修正されたもの
 - ⑩ 2010年6月の検査で双方にチェックをしたが、11月に「□記憶障害あり」のみのチェックに修正された。しかしその後、上記2010年11月のデータセンターでの方針決定を受け、データセンターからの謝罪とともに、CRFの用紙をもとに戻すよう再度指示がなされ、翌2月に元に戻す修正がなされている。

この例では、元に戻す(双方にチェックを入れる)修正が行われており、最 終的に正しく修正がなされている。

- (イ) 上記データセンターの方針に従えば、本来双方チェックのままにすべきだったところ、誤って修正されたもの
 - i) データセンターの方針決定前の修正
 - ① 研究実施医療機関において、2009 年 8 月の検査でチェックをしないまま CRF データをアップロードしたあと、2 ヶ月弱後、データセンターから、用紙上チェックがないのでチェックを入れるよう指示を受け、双方にチェックをした。ところが入力画面で一方にしかチェックが入らなかったため、入力画面では「□ 記憶以外の認知機能障害あり」にチェックを入れた(「記憶以外の認知機能障害"も"あり」と解釈)。

その後、データセンターから、multi-domain 型の場合は「□記憶障害あり」にチェックを入れるよう指示があったため、データベース上の入力データだけではなく、用紙も含め、「□記憶障害あり」のみにチェックを入れる形に修正を行った。

② 2009 年 9 月の検査で、当初双方にチェックが入れられたが、その後 データセンターから、「□ 記憶以外の認知機能障害あり」のチェックを 消すよう依頼があった。しかし、研究実施医療機関の判断で、「□ 記憶 以外の認知機能障害あり」のみのチェックに修正された。

評価者は、当時、multi-domain 型の場合にどちらにチェックを入れるのか、自分の中で混乱があったとしている。

- ③ 2009 年 11 月のベースライン検査で双方にチェックを入れて CRF データをアップロードしたが、データセンターから multi-domain 型の場合は「□記憶障害あり」にチェックを入れ、その他は削除するよう指示があったため、データベース上の入力データだけでなく、用紙も含め、「□記憶障害あり」のみにチェックを入れる形に修正した。
- ④ データセンターにおける方針決定後であるが、③と同じ被験者について、同様に 12M の Visit (2010 年 12 月) でも、当初担当医師が「□ 記憶以外の認知機能障害あり」にもチェックを入れていたのを、「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されている。
- ⑤ 2010年1月の検査当日に、双方チェックから「□記憶障害あり」の みのチェックに修正されているもの

担当医師が、一旦は双方にチェックをしたが、「□ 記憶以外の認知機能障害あり」のチェックは、multi-domain型でも single-domain型でもない場合に付けるチェック欄なのではないかと考え直し、「□ 記憶以外の認知機能障害あり」のチェックを削除した。

⑥ 2010年8月の検査当日に、双方チェックから「□ 記憶以外の認知機能障害あり」のみのチェックに修正されているもの

担当医師が、双方にチェックを入れた後、multi-domain 型の場合には「□ 記憶以外の認知機能障害あり」にチェックをすべきではないかと考え直し、そのように修正をしたもの

ii)データセンターにおける方針決定後

上記③4と同じ研究実施医療機関であるが、1342とは別の被験者、別の評価者の例で、2012年8月の検査当日に、当初双方にチェックを入れ上ていたところ、「□記憶障害あり」のみのチェックに修正されているもの記実際には multi-domain型の被験者であるが、上記③、44で生じた誤解 ③が修正されなかったものと思われる。

 $\widehat{14}$

® 上記③④と同研究実施医療機関で、③④とは別の被験者、別の評価者同の事例で、2011年5月の検査当日に双方チェックを入れたあと、当日にじ「□ 記憶以外の認知機能障害あり」のみのチェックに修正し、さらに当日研に再び、双方チェックに修正したもの

究 これは評価者自身による誤記の修正とみることができる。念のため復実元されたクリーニングメモを見ると、データセンターでは、クリーニン施グメモ上で誤って「□ 記憶以外の認知機能障害あり」のチェックを削除医するよう指示をしかけたが、誤りに気がつき同指示をクリーニングメモから削除し、結局指示は出されなかった。このような経緯からしても、修正は、評価者自身による誤記の修正と思われる。

(ウ) その他

2010年7月の検査当日に、双方チェックされたが、双方が削除されている ものも存するが、当該 Visit で MCI から AD にコンバージョンが認定されて おり、MCI ではなくなったことによる削除と思われる。

(4) 結論

当委員会の調査結果は以上のとおりであり、不正な修正指示や誤った修正指示、改ざんは行われていない。

当委員会は、上記修正にみられる混乱は、もともとのデータベースシステムの設計ミス (multi-domain 型の場合に、双方チェックができないシステムであったこと)、さらには CRF の記載自体の曖昧さ不明確さ (multi-domain 型の場合、どの項目にチェックするのか、読む者によって評価が分かれるような内容であったこと)を原因として、正しい被験者情報が CRF にも記載されず、入力システムにも反映されなくなったという問題であると考える。

CRF にどのように記載するか、さらにどのようにシステムに入力するかについて、研究実施医療機関の担当者にも一義的に判断がつかず、さらにデータセンターでも 2010 年 11 月までチェック方針が決まらなかったというのであって、最終的に決定 された方針から遡ってみると、方針に従わない修正、方針に従っていない記載自体 があっても、これを、不正な修正、あるいは、不正な修正指示という評価をするの は適切ではない。

但し、データベースを公表する際には、被験者が single-domain 型であったか multi-domain 型であったかについて正しく修正するか、データベースを用いる解析者にもわかるよう、上記混乱があるという点を付記すべきではないかと思われる。

7 「改ざん」がなされたか

(1) データセンターが研究実施施設に対して行ったデータに関する問合せや修正依頼、あるいは研究施設が実際に行ったデータの修正に、問題のある点があったか否か(記憶再現検査の検査時間及び MCI の症状の記載におけるデータの「改ざん」の有無)という点について、当委員会の調査の結果は以上のとおりである。

まずは、スクリーニング時に、本来は適格性を満たさない被験者に関し、適格性 を満たすよう認知機能検査等の点数が不適切に修正された、あるいはその修正指示 がデータセンターから出されたという事実は確認できなかった。

また、プロトコル違反を隠すための修正あるいは修正指示も確認できなかった。 他方で、一部のデータセンター職員が、一部の研究実施医療機関に対し、WNS-R 検査の時間について、事実と異なる記載をするような誤った指示を出したり(1件)、 検査の実施日について事実と異なる日であっても統一した記載をするよう誤解を与 える指示を出した(2件)事実が確認されている。

この指示は、データセンター全体の方針に基づくものとは認められず、データセンターにデータチェック基準が整備されず、十分なデータチェック教育がなされない中で、知識不足の職員の混乱から生じたミスであり、ヒューマンエラーの一つとしてとらえられる。

実際に、データセンターのデータチェック基準ないし方針に沿わないものであったために、後日データセンター職員により訂正されて、正しい記載に戻されている。

以上のとおり、J-ADNI 研究においては、ヒューマンエラーによる誤った修正指示は確認できたが、組織的なあるいは不正な修正や「改ざん」というものがなされた事実は認められなかった。

ただし、データセンター職員に対し、J-ADNI研究者が誰も適切な基準を示さず、 データチェックについて責任ある監督を行わなかったことによって、データセンタ ー職員のデータチェックや研究実施医療機関とのやりとりには、いろいろな混乱が 生じた事実が認められ、これは J-ADNI研究におけるガバナンス欠如の問題である と考えられた。この点については後述する。

第4-Ⅲ 調査事項 2. 適格性について個別の判断が必要となる被験者等の研究参加 の適否

1 問題の所在一例外申請の実態

(1) 「適格性」と「例外申請」

一般に、プロトコル上、被験者登録時に、被験者が選択基準に該当し、かつ除外 基準に該当しない、いわゆる「適格性」を満たすことが必要とされるのは当然のこ とである。

これに対し、被験者登録後に、被験者が併用禁止薬を開始するなど、選択基準に合致しないか除外基準に該当するような事情が生じた場合について、当該被験者をどう扱うかという点は、当該研究の研究方針によって扱いが異なるものと思われる。 J-ADNI 研究における扱いについては、次のように定められている。

「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」では、中止基準として、「2)登録後に適格性を満足しないことが判明した場合」が明示されている。

「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」においても、「4)除外基準の項目に抵触するようになった場合」には、中止脱落とすると記載がある。

手順書には、「中止の理由」として、「4. プロトコル違反:被験者が選択基準に 合致していないか、プロトコル逸脱があった場合」が挙げられている。

「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」及び手順書を読むと、被験者がいつの時点で 適格性を満たしていることが必要か(登録時に適格性を満たさないことが登録後に 明らかになった場合を中止とするのか、登録時には適格性を満たしていてもその後 適格性を満たさなくなった場合も中止とするのか)が不明確であるが、「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」の記載をふまえると、登録時には適格性を満た していても、登録後に満たさなくなれば中止となるように解釈できる。

但し、以上については、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上、臨床判定委員会が、 例外的に被験者の登録あるいは除外を認めることができるような記載がある。

そして、手順書では、「被験者が基準に合致しないものの、研究参加施設が例外と して認められると判断した場合」には、例外申請を行うという手順が定められてい る。

- J-ADNI 研究においては、実際にも、
- ①スクリーニング時に選択基準等に合致しないときの例外申請
- ②スクリーニング後、ベースライン検査実施までの間隔が 28 日を超えた場合の 例外申請 (「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上では、ベースラインの $2\sim4$ 週

間前にスクリーニングを行うものとされており、手順書では、スクリーニング 来院後 28 日以内にベースラインを実施すべきで、これにはずれた場合には例 外申請するものとされている)

③登録後の併用禁止薬の開始等の事情による例外申請 などがなされている。

(2) 例外申請に対する判断権者

例外申請については、上記のように、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上は、臨 床判定委員会が登録あるいは除外を認めると記載があり、また、手順書上でも、例 外申請については「臨床判定委員会が上記申請の承認・拒否を検討」することとさ れている。

ところが、前述のように、J-ADNI 研究において、臨床判定委員会が初めて開催 されたのは 2010 (平成 22) 年 4 月である。

被験者登録が始まったのは 2008 (平成 20) 年 8 月であり、それ以前に既に例外申請は多数申請され、承認・拒否も判断されていた。

(3) 例外申請判断の実態

J-ADNI 研究について、どのように例外申請の判断がなされていたかについては次のとおりである。

被験者登録が開始されてまもなくの2008年10月、例外申請についてその都度臨床判定委員会を開催することが不可能ではないかと考えたデータセンターのAから、研究代表者に対し、MRIQCでも問題が指摘されたような事例以外は、例外申請は基本的には承認することとし、臨床判定委員会で判断するのではなく、研究代表者、臨床コアPI朝田及び臨床コアPI荒井にメールで報告するという手順にしてはどうかという提案がなされ、Aと研究代表者との間で、そのような運用方針が一旦は決められたかのようである。

とはいえ、その後も、併用禁止薬の使用にかかる例外申請やAD以外の他の疾患が疑われるような案件については、データセンターのみでは判断できなかったためか、データセンターからの「報告」ではなく、上記3名に対しメールで問い合わせ、判断を仰ぐなどのことがなされていた。

その中で、研究者らのメールでの回答が遅いなどの事情もあり、併用禁止薬の使用案件については、システム上で例外申請されていれば基本的に研究実施医療機関側の判断を尊重して研究継続と扱うが、研究実施医療機関側が見落とした併用禁止

薬の使用については臨床コア PI と研究代表者がその都度判断するというルールなども提案され、承認されていった。

但し、この研究代表者と臨床コア PI 2 名での協議体制については、特に、病院での診察業務がある臨床コア PI らのメールへの反応が遅れがちであったり、あるいは明確な反応がないなどの事情から、岩坪とデータセンターとのやりとりで方針が決定されるような実態も事実上存した。

他方、MRI QC で問題が指摘されるような例外申請については、上記3名のほか、山田、井原、池田、高橋等の臨床判定委員会構成員も加えたメンバー間のメールで検討がなされることもあったが、例外申請についての判断を行うための会議が開催されることはなかった。

2010 (平成22) 年4月の第1回臨床判定委員会では、前述のように臨床判定委員会の手順書案が配付されているが、そこには、

「①組み入れ時 MRI QC チームにより不適格と判断された場合 ※頻度低

朝田先生、荒井先生、岩坪先生にメールで通知。施設にも MRI で問題が見つかり審議中の旨を通知(その後の来院をキャンセルする可能性があり早めに知る必要があるため)。 朝田先生、荒井先生の合議により最終決定。

②施設から選択除外基準例外申請があった場合(MMSE-J が範囲外など) ※頻度低 朝田先生、荒井先生、岩坪先生にメールで通知。朝田先生、荒井先生の合議により最終決 定。」

と記載されている。

これは、以上のような臨床判定委員会、例外申請についての判断の運用実態を前提としたものと考えられる。

このような体制でスクリーニング時の例外申請が承認となった事例はJ-ADNI研究全体で、11 例ある(但し、それ以外に、スクリーニング後に判明した事情あるいはスクリーニング後に生じた事情による登録後の例外申請は多数存する)。

他方で、スクリーニング脱落事例も多く、最終的にスクリーニングの結果脱落となった事例は170事例存した。

2 当委員会の見解

以上のような例外申請についての判断の実態については、プロトコルに従ったものとは言えず、問題のある処理と言わざるを得ない。

確かに、臨床判定委員会の構成員自体も曖昧なところではあるが、少なくとも「研究計画書」記載の「J-ADNI研究における指揮管理体系」という図では、臨床判定

委員会として、東海林・浦上・山田・池田等の記載があるのであって、岩坪、荒井、朝田の3名のみで判断するという実態は、明らかにプロトコルには反する。

但し、この点、平成 22 年 4 月の第 1 回臨床判定委員会では、臨床判定委員会の 役割として、例外申請の判断とコンバージョンの判断があることが確認されたにも かかわらず、その時点で既に生じているはずの例外申請につき正式な臨床判定委員 会が開催されていないとの疑問は呈されていない。また、当日配付された手順書案 には、例外申請については、臨床判定委員会を開催するのではなく、メールにて朝 田、荒井が判断するとされているが、これに対する異議があったことなども確認で きていない。さらに、実際にその後に開催された臨床判定委員会では、有害事象の 確認とコンバージョンの判断のみが行われ、例外申請の承認は何ら議題にのぼって いない。

このような臨床判定委員会の運営の実態からは、例外申請の判断については、臨 床判定委員会から研究代表者あるいは臨床コア PI も含めた 3 名に一任するような 黙示の承諾があったか、あるいは、初回臨床判定委員会においてそのような黙示の 合意が形成されたという法的評価も可能と思われる。

とはいえ、例外申請についての判断は、特にスクリーニング時の適格性判断の重要性に鑑みると、臨床判定委員会が判断するのでなければその旨のプロトコルの変更等を行うべきであったともいえ、黙示の承諾や合意によって、事実上プロトコルの変更がなされるようなことは妥当とは言えない。

当委員会は、その意味で、上述のとおり、例外申請の実態について、「不適切であった」と評価するものである。

3 不適切に行われた例外申請の承認について

当委員会は、実際に行われた例外申請の承認について、その当不当を改めて検討すべきと考え、認知症関連6学会及びUS-ADNIに事案の照会を行った。

US-ADNI に照会を行ったのは、J-ADNI 研究が、米国が始めた US-ADNI 研究を世界 4 極(米国、ヨーロッパ、オーストラリア、日本)で統一して行うという試みに基づく日本版の研究であり、プロトコルや手順等についても、米国の考え方が参考になるものと考えたためである(なお、US-ADNI を参考にするという考え方が妥当か否かについても、後述するとおり、当委員会から認知症関連 6 学会に意見を求めている。)

(1) 問題の整理

当委員会が、認知症関連 6 学会及び US-ADNI に具体的事例を照会するにあたって、例外申請について、次のような整理を行い、プロトコル上不明確な例外申請に関する扱いについても照会を行った。

すなわち、例外申請を行うべき事由については、次の①~③に整理ができるところ、J-ADNI 研究者の間では、特に②及び③の扱いについてどのように考えるのか、その方向性について意見が異なるように思われたため、この扱いについても意見を照会すべきと考えた。

(問題整理)

- A ①登録時(スクリーニング時)の被験者の適格性の問題(選択基準・除外基準 の該当性の問題)
- B 登録後に、登録時に定められた適格性を満たさない事由が生じ、あるいは発見された場合の当該被験者の扱い(中止基準・脱落基準における適格性の問題) この中にも、②登録時に存した事由が見落とされ、登録後に発見された場合と、 ③登録後に事由が生じた場合とがある。
 - ②、③に該当する場合に、当該被験者について、
 - i 遡って登録を取り消すのか、
 - ii 登録を遡及的に取り消すことはないが以後の来院検査等は継続しない(中 止とする)
 - iii 以後の来院(検査等)に影響させない(継続する) という3つの扱いのいずれを採用するか。
- C 上記②に該当した具体的事例及び③に該当した事例において、被験者の来院検 査を継続するとした扱いの適否

このうち、Aに関しては、登録時(スクリーニング時)に適格性を有しない(選択基準に合致しないかあるいは除外基準に該当する事由が1つ以上存する)以上、本来であればスクリーニング脱落とすべきこととなると思われる。しかしながら、研究実施医療機関が例外として登録を認めるべきと判断して「例外申請」を行った結果、例外申請が承認された被験者の例が複数例存するため、その承認(被験者登録)が適切であったか否かを検討する必要がある。

他方、Bについては、プロトコル上では、中止基準として、「2)登録後に適格性 を満足しないことが判明した場合」が明示されているものの、それが、②の場合を 指すのか③の場合を指すのか不明確である。もっとも、「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」においては、「4)除外基準の項目に抵触するようになった場合」には、中止脱落とすると記載があり、③を指すものとも思われるが、その場合、②をどう扱うのかが不明である。

他方で、関係者からヒアリングをしたところ、US-ADNIでは①のみ例外申請で 承認・不承認を判断するが、②③については、その旨コメントを残すのみで以後の 検査を中止することはないという話もあった。

そこで、まずは、②③について、上記 i ないしiiiのいずれの扱いが妥当なのかを 意見照会すべきと考えた。

その上で、C すなわち、②③について具体的被験者の扱いの適否を検討すべきと考えた。

また、US-ADNIに対しては、例外申請について、誰が、どのように(基準の有無等)判断を行うのかについても照会を行った。

(2) 被験者の取扱についての US-ADNI の回答

上記②及び③の各場合について、US-ADNIの回答は、「iii」(以後の来院(検査等)継続に何ら影響を与えない)というものであった。

また、US-ADNIにおける例外申請の判断については、研究代表者と臨床コアの 共同責任者が検討するが、判断基準ないし指針のようなものはなく、個別に検討し ている、スクリーニング基準範囲の例外を承認する場合もしばしばあり、服薬が安 定していない場合も、研究における判定に影響を与えないと判断される場合には、 多くは許容する、通常認めないのは、研究手法の適用が困難な場合(例としてはペ ースメーカー)、あるいは進行中の治療薬の治験に参加している場合などが挙げら る、との回答であった。

(3) 認知症関連6学会の見解

認知症関連 6 学会の意見も、J-ADNI の目的(4 極の統一研究)からすれば、US-ADNIの扱いに従うべきであり、②及び③の各場合について、被験者の来院を中止したり、当該被験者を脱落させる必要はないというものであった。

なお、その際、ADNI 研究は結局のところ、治験と異なり、「データベースの構築」を目的とする前向きの観察研究であり、一旦登録した被験者については、可能な限り前向きの観察を継続し、途中併用禁止薬を開始する等した場合にも、中止・脱落させて被験者数を減らすより、その旨コメントを付して観察を続けた方が、

有用なデータベースが構築できるという指摘もあった。

- (4) 以上の US-ADNI 及び認知症関連 6 学会の考える「妥当な取扱」に照らせば、 J-ADNI で例外申請が行われているもののうち、
 - ①スクリーニング時に選択基準等に合致しないときの例外申請 以外の、
 - ②スクリーニング後、ベースライン検査実施までの間隔が 28 日を超えた場合 の例外申請 (「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上では、ベースラインの 2~4 週間前にスクリーニングを行うものとされており、手順書では、スクリーニング来院後 28 日以内にベースラインを実施すべきで、これにはずれた場合には例外申請するものとされている)
 - ③登録後の併用禁止薬の開始等の事情による例外申請

については、除外、中止する必要はなく、以後の来院を継続して構わないという ことになるものと思われる。また④スクリーニング時に適格性を満たさない事由が 見落とされた事例も同様である。

(5) 個別事例についての US-ADNI 及び認知症関連 6 学会の見解

以上を前提に、当委員会は、US-ADNI 及び認知症関連 6 学会に、特に上記①の意味での例外申請がなされこれが承認された事案と、④のスクリーニング時に適格性を満たさない事由が見落とされた事例も含め、どのような扱いをすべきであったか意見を照会した。

その結果は次のとおりである(なお、下記アとイに関しては、認知症関連6学会には、具体的事情を説明するとともに、可能な限り資料等も示して意見照会を行った)。

ア US-ADNI 及び認知症関連6学会への照会事例

- (ア) 照会事例
 - ① スクリーニング時に選択基準等に合致せず、あるいは除外基準に該当する ことが明らかであった被験者について組入をした例
 - ・併用禁止薬、併用制限薬の服用例 4例
 - ・他の治験への参加 1例
 - ・血液検査の結果異常値があった例(ベースライン時には正常) 1例
 - ・MMSE の点数が選択基準を満たさなかったが、21 日後に再検査した結果

基準を満たす点数が出た例 1例

- ・WMS-R の点数が選択基準を満たさなかったが、13 日後に再検査した結果 基準を満たす点数が出た例 1 例
- ② スクリーニング時に選択基準等に合致せず、あるいは除外基準に該当する 事由が存したにもかかわらず、これが見落とされ、正式登録後にこれら事由 が存することが明らかになった次の被験者について、スクリーニング脱落としなかったこと、あるいは見落としが判明したあとの検査を中止しなかった 例
 - ・併用禁止薬の服用例 4例
 - ・年齢基準を超える被験者を登録した例 1例

(イ) 結論

US-ADNI からの回答は、いずれについても、組入可との結論であった。 これに対し、認知症関連6学会の結論も同様であったが、データベースには 次の事情も具体的に付記した上でデータベースを公表すべきという意見であ った。

- ・併用禁止薬、併用制限薬の服用について、その事実や服用している薬の量、 あるいは併用禁止薬を止めてからスクリーニングまでの期間が所定の期間よ り1週間短いこと等
- ・併用禁止薬の使用の場合の量
- ・他の治験への参加との関係で、2 $_{7}$ 月のみの間隔で2回同じ心理検査を受けたこと
- ・心理検査の再検査事例については、再検査の結果の事例であること及び再検 査に至った事情、再検査を行うことを判断した事情等

イ 認知症関連6学会のみに照会した事例

- (ア) 照会事例(再スクリーニング、再検査事例)
 - ・併用禁止薬の仕様が判明したため、4 週間後に再スクリーニングを行い、 MMSE等の検査も再検査した例 1例
 - ・GDS の再検査例 4 例
- (イ) いずれも、再検査の結果をもって組入可であるが、再検査、再スクリーニングとなった具体的事情をデータベース上に付記すべきという意見であった。

- ウ 以上とは別に、認知症関連6学会に資料は示さなかったものの、具体的事案を 説明して、組入の結論に異論が出なかった事例も存する。
 - ・合併症として高脂血症があったということで例外申請がなされた事例(高脂血症は除外基準に含まれていない) 1例
 - ・主治医が MCI 群でエントリーする予定だったところ、スクリーニング検査で 心理検査の結果が低く MCI の選択基準には該当しなかったが、既に AD にコ ンバート済みと判断して、AD として組み入れられた事例 2 例
 - ・併用制限薬の使用の記入もれがあっただけだが、例外申請がなされた事例(例 外申請は本来不要) 1例
 - ・病歴欄等に、除外基準に該当する可能性のある病歴等の記載があった事例(但し、いずれも担当医は、当該病歴あることを前提に、問題ないものとして被験者登録を行っている) 3例
 - ・健常者が併用制限薬を服用していた事例 1例

4 CDR の評価違いによる選択基準違反という指摘について

当委員会の調査の過程において、心理コア PI から、一定の被験者につき CDR の評価が誤っており、本来であれば AD、MCI、健常高齢者のいずれの分類にも該当せず、研究対象から外すべき被験者が組み入れられているという指摘を受けたため、この点について検討する。

当委員会において、CDR 用紙を確認したところ、用紙から客観的に判断できる 採点方法等には特に誤りがなく、再度心理コア PI に確認したところ、次のような 見解が示された。すなわち、データベース上のデータのうち心理データと臨床デー タは、固定が済んでいるだけのデータであり、今後「質的チェック」が行われなけ ればならない、「質的チェック」については、それぞれのコアの PI が行うことにな っており、これは研究分担による公的な手続である、心理データについては心理コ ア PI の役割である。心理コア PI が CDR について「質的チェック」を行った結果、 AD (CDR が 0.5 または 1) あるいは MCI (CDR が 0.5) として組み入れられてい る一部被験者の記憶の得点は「0」(論理的記憶は障害ありの得点) とするのが正し い評価である。その結果、当該被験者の分類は AD や MCI ではなくどの分類にも 相当しなくなり、分類外れとして研究対象から外すべきこととなる、というもので ある。

しかしながら、後述するとおり(後記V-1.)、心理コア PI には、J-ADNI 研究

において、CDR を含む認知機能検査につき、その検査結果を修正する権限まで与えられているとは見ることができない。

したがって、心理コア PI が研究実施医療機関が行った CDR の評価を誤りである と判断したとしても、それは評価見解の相違に過ぎず、当該被験者の適格性には何 ら影響を与えないものと言わざるを得ない。

第4-Ⅳ 調査事項3. 被験者からの同意手続きの適否について

1 同意書取得に関するルール

本研究における被験者からの同意手続の適否に関して検討する前提として、まず、 J-ADNI研究に対して適用されるルールについて検討する。

J-ADNI 研究は、薬事法規制対象となる臨床研究ではないため、法令による規制は受けず、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)の適用を受けることとなる。

臨床研究倫理指針においては、「被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続」について以下のとおり定められている。

第4 インフォームド・コンセント

- 1 被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続
 - (1) 研究者等は、臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、当該臨床研究との関わり、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険、必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、臨床研究に伴う補償の有無その他必要な事項について十分な説明を行わなければならない。
 - (2) インフォームド・コンセントを受ける手続については、臨床研究の多様な形態に配 慮し、以下の方法によることとする。
 - ① 介入を伴う研究の場合

研究者等は、被験者が(1)の規定により文書により説明した内容を理解している ことを確認した上で、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受けなけ ればならない。

また、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」(平成 19 年 9 月 18 日作成)にも以下の 記載がある。

7. 被験者に説明し同意を得る方法

各施設の倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭 による十分な説明を行い、被験者の自由意志による同意を文書で得る。

さらに、「J-ADNI 研究実施医療機関における手続き」(平成 19 年 10 月 30 日作成)においては、以下の記載がある。

1.2.2 被験者、代諾者ならびに介護者の同意

責任医師等は研究の開始(対象としての適格性判断のための検査の実施を含む。)に先立ち、少なくとも付録1に示す医薬品の臨床試験の実施時に盛り込まれる18項目を準用して説明し、研究の参加について対象患者およびその代諾者から試験参加について自由意思による同意を文書で得る。

2 当委員会の調査

当委員会は、上記ルールに則り、被験者からの同意書取得手続きが適正に行われているかについて、以下のとおり調査を行った。

- (1) 当委員会より J-ADNI 研究に参加する全 38 施設に対して、「ご依頼書」(平成 26 年 9 月 9 日付け)と題する書面を送付し、当該医療機関の長の責任のもとで、被験者等に関する同意書の取得の有無、同意を得た年月日、事後取得にあたらないかどうかの調査として各検査等の初回実施日(同意書取得日と検査日が同一の場合は、時間的に事後取得にあたらないかどうかも含む)、同意撤回書の有無とその年月日についての調査を行い、その調査結果を所定の回答書(別紙 3 参照)により回答するよう依頼した。
- (2) 全38 施設から回答書を回収した後、当委員会は、全例について、回答書の報告 漏れのケースがないかの確認を行うとともに、回答書の内容が正確であるかどうか についての確認作業、具体的には、データセンターで保管されている「Case Report Form」(スクリーニング来院) に記載されている文書同意取得日及び検査日の日付 と上記回答書の日付との間で齟齬がないかについての確認作業を行った。

そのうえで、疑義のある事例、問題のある事例については、各施設に照会を行い、 あるいは、直接施設を訪問し調査を実施するなどの方法により事実関係の確認を行った。

その結果、研究開始前に同意書を取得しないままに研究が開始された事例は、合計 14 件、そのうち、事後に同意書が取得された事例は 9 件、同意書が取得されなかった事例は 5 件あることが判明した。

3 美原記念病院における調査結果

上記のとおり、同意書取得に問題のある事例は合計 14 例であったが、そのいず

れも同一施設(美原記念病院)で起きたものであった。

そこで当委員会は、平成 26 年 10 月 18 日、同病院を訪問し、担当医師及び看護師等から、同病院で行われた全検査に関する検査日、検査内容、同意書の有無、同意書を取得しなかったケースにおける事後対応、倫理委員会の審査内容等について調査を実施した。

- (1) まず、14例の詳細は次のとおりである。
 - ① 検査実施後に同意書取得(組入)
 - ② 検査実施後に同意書取得(組入)
 - ③ 同意書取得できず(脱落)
 - ④ 同意書取得できず(脱落)
 - ⑤ 同意書取得できず(脱落)
 - ⑥ 同意書取得できず(脱落)
 - (7) 検査実施後に同意書取得(組入)
 - ⑧ 検査実施後に同意書取得(組入)
 - ⑨ 検査実施後に同意書取得(組入)
 - ⑩ 検査実施後に同意書取得(組入)
 - ① 検査実施後に同意書取得(脱落)
 - ② 検査実施後に同意書取得(組入)
 - ③ 同意書取得できず(脱落)
 - (4) 検査実施後に同意書取得(組入)

同病院においては、上記 14 件について、全て同病院内の倫理審査委員会に報告 していること、また、該当する被験者(被験者との連絡がとれない場合は近親者) に対しは、既に事実関係の報告と謝罪は行っていることが確認された。

また、担当医師によれば、検査実施前に同意書を取得しなかったケースにおいて も、検査前に、被験者から口頭での同意確認は得ているとのことであった。

- (2) さらに、同病院において、14 例の同意書取得の手続違背が生じた原因として、以下の問題点があったことが確認できた。
 - ① J-ADNI 研究に関わる担当者(医師、心理士、看護師等)の間で、検査前に同意書を取得しなければならないとの認識が明確に共有されていなかったこと。
 - ② 同意書の取得を担当する医師が非常勤となり、検査が隔週土曜日にしか行われなかったため、先に木曜日に心理検査を実施してから診療に回すという形で検査

がアレンジされることが多くなったこと。

③ 検査実施後は、CRF が速やかにデータセンターPDF の形で送られるため、本来であれば、データセンターの側でも、同意書取得の有無や事後取得になっていないかについてのチェックが行われるはずであったが、データセンター側でもマンパワー不足等の理由により、適切なチェックが行う体制が構築されていなかった。

4 今後の対応等について

上記のとおり、今回の調査において、美原記念病院においては、全18件中14件において同意書取得の手続に問題があったこと、また、最初の登録が行われてから約4年間にわたって、組織として是正策が講じられなかったこと、さらに、本件問題がマスコミで報道されたのは平成26年1月初旬であるが、その後、全容を解明するまでに約8カ月の時間を要したことなどが判明した。

本来であれば、同意書手続違背問題が発覚すれば、直ちに全件調査を実施し、事実関係を解明するとともに、原因と責任の追求、」さらに事後対応策を講じるべきであったことは言うまでもない。

これは、研究機関の長及び倫理審査委員会も本来果たすべき職責を果たさなかったことの証左でもあり、同病院は、臨床研究における組織ガバナンス体制に重大な ケ陥があったと評価せざるを得ない。

今後は、同病院は二度と本件のようなルール違反を犯すことのないよう、組織を 挙げて再発防止策を講じるべきである。

また、当委員会としては、同意書を事後に取得した被験者のデータについて、今後、データベースに登録を行うことの可否については、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会の審査を経るべきであると思料する。

さらに付言すれば、同意取得が適正に取得されたか否かについては、データセンターの側でもチェック可能であったわけであるから、データセンターの側にも一定の落ち度があったということができる。今後は、データセンターにおいても二度とこのような問題の起きることのないようチェック体制を再構築すべきである。

第4-V 調査事項4. 厚生労働省からのデータ保全要請後のデータ修正の適否

厚労省からのデータ保全要請後に、データセンターにおいて不適切なデータ修正 等が行われたかどうかについての当委員会の調査結果は次のとおりである。

1 調査対象内容

2014年1月16日、厚労省老健局認知症対策室長より主任研究者に対し、「東京大学による内部調査に備えて、以後は、データベースを保全するように」との指示があり、これを受け、同日、主任研究者は、「従来登録済みのデータの変更・改ざんが絶対なされないように確実な保全を行うが、通常業務、新規例データの登録は、通常どおり行う」との回答を行っている。

そこで、当委員会では、データ保全要請後にデータ登録や修正等が行われたケースについて、不当な改ざんや意図的な修正等が行われたケースがないか、つまり通常の登録業務の範囲に含まれないケースがないかについての調査検証を行った。

2 NEDO の調査内容

まず、本件調査事項については、当委員会の調査に先立ち、2014年(平成26年) 2月5日に経済産業省よりNEDOに対し、「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクトに関する調査」及び「脳画像・臨床・ITの融合によるアルツハイマー病早期診断と先制医療の実現に関する調査」について調査指示があり、これを受けたNEDOが、データ保全要請後にデータが修正等がなされた全件についての調査を実施している。

当委員会が NEDO の調査担当者から受けた報告内容は以下のとおりである。

(1) NEDO の調査対象

現在稼働している J-ADNI のシステム (ADNI VER.2.5) においては、ユーザがシステムにアクセスした履歴は、すべてアクセスログに記録され、かつそのアクセスログは事後的に修正ができない構造となっているため、NEDO の調査は、データ保全要請後のすべてのアクセスログを抽出し、それぞれに紐づくデータ修正履歴等を確認することによって行われた。

ところで、アクセスログは、①データを入力する場合と、②PDFをアップロードする場合に記録されるが、さらに保全要請前後に検査が実施されたかどうかによって、次のように分類できる。

①— i 保全要請前の検査が行われ、保全要請後にシステム上に新規検査データ

を登録したもの、及びデータ補正を入力したもの

- ①一ii 保全要請後に検査が行われ、システム上に新規検査データ登録をしたもの、及びデータ補正を入力したもの
- ②— i 保全要請前に検査が行われ、保全要請後に新規検査データの PDF をアップロードしたもの、及びデータ補正を行い PDF をアップロードしたもの
- ②一ii 保全要請後に検査が行われ、新規の検査データの PDF をアップロード したもの、及びデータ補正を行い PDF をアップロードしたもの

そして NEDO の調査によれば、新規検査データのシステム入力件数、PDF アップロード件数については合計 230 件 (①— i が 17 件、①— ii が 100 件、②— i が 17 件、②— ii が 96 件)、固定前データの補正のシステム入力件数、PDF アップロード件数については合計 313 件(①— i が 126 件、①— ii が 35 件、②— i が 112 件、②— ii が 30 件)であった。

なお、固定前のデータ補正の件数については、システム入力、PDFアップロードの回数を1件として算定しており、仮に1回のシステム入力で複数の修正箇所があったとしても、システム入力回数やアップロード回数が1回であれば1件として算定している。

(2) NEDO の調査結果

NEDO の調査担当者は、データ保全要請後のすべての修正履歴等について、該当する PDF データの修正前と修正後を比較し、またシステム上に入力された内容を確認することにより、いかなる理由により修正がなされたかについての確認を行い、 疑義があるケースはデータセンターの担当者へのヒアリング等も行った。

その結果、データセンターにおいて、修正がなされたケースは、たとえば被験者の ID を間違えたケース、Visit を間違えて検査用紙をアップロードしたケース、修正者のイニシャルが漏れていたケース、チェックボックスのチェック漏れがあったケース、CTW 検査に関し、ADAS-Cog の正答数と誤答数の数え方が間違っていたケースなどで、いずれも通常のクオリティチェックとして行われたものであり、意図的なデータ改ざんや不適切な修正等は確認できなかったとのことであった。

3 当委員会の調査

既述のとおり、NEDO の調査は、PDF データ、システム入力データ、担当者へのヒアリングを中心に実施されたが、各施設とデータセンターとの間でいかなるやりとりがなされたか記録するクリーニングメモの全修正履歴の確認作業は行われていなかった(クリーニングメモの全履歴の復元時期が NEDO の報告書の提出後であったため)。

そこで、当委員会では、NEDO が調査対象のうち、上記②-i と②-i (142件) に絞って、クリーニングメモの全履歴と照合することにより、サンプリング調査を行った。

具体的には、上記の②—iと②—ii に記載されている全施設を対象とし、各施設毎に、アップロード回数が一番多い ID を特定し、その ID について、クリーニングメモの全修正履歴を閲覧の上、修正の経緯を確認し、不当な改ざんや意図的な修正等が行われたものがないかの確認を行ったが、すべて通常のクオリティチェックとして行われていることが確認できた。

また、データ保全後のクリーニングメモの更新については、上記サンプリングした事例以外のものも履歴を確認したが、問題とすべき研究実施医療機関とのやりとりは確認できなかった。

以上のとおり、当委員会の調査によっても、データ保全要請後に行われたデータ 補正等については、いずれも通常のクオリティチェックとして行われたものであり、 データ改ざんや不自然な修正が行われたケースは1件もないことが確認できた。

第4-VI 調査事項5. その他更なる調査・検証が必要と思われる事項

- 1 臨床・心理データに対する臨床コア(ないしPI)、心理コア(ないしPI)の権限
- (1) 東大報告書における臨床コアPI、心理コアPIの権限、役割

前述のように、東大報告書は、

「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、問題のある症例が登録されたり、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。」とする。

臨床コア PI 朝田、心理コア PI は、当委員会に対し、データベース上のデータの うち心理データと臨床データは、固定が済んでいるだけのデータであり、今後「質 的チェック」が行われなければならない、「質的チェック」については、それぞれの コアの PI が行うことになっており、これは研究分担による公的な手続である、と の認識を示している。東大報告書は、この臨床データ及び心理データについて、それぞれの PI が「質的チェック」を行う権限を持つという両 PI の認識を前提とした ものとも思われる。

そこで、J-ADNI における以下、臨床コア、心理コアの権限を検討する。

(2) プロトコルと「質的チェック」について

ア プロトコル及び手順書では、MRI 及び PET 画像データについては、MRI コア 及び PET コアの関与が定められている。

すなわち、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」においては、MRI 撮像プロトコル及び PET 撮像プロトコルが具体的に定められ、さらに、手順書にも、MRI 撮像手順と PET 撮像基準が独立した項目として記載されている。

さらに手順書においては、「MRI 検査及びデータの流れ」「PET 検査及びデータの流れ」が図示され、MRI 画像のクオリティチェックとして、MRI QC チームが画像チェックを行うこと、チェック内容としては、疾患のチェック(臨床的に重大な所見が発見された場合、被験者は脱落となるとされている)、撮像プロトコルの遵守(撮像手順に問題があった場合、撮像修正(再撮像)あるいは MRI 検査からの脱落となる)が挙げられている。

PET 検査については、クオリティチェックの内容について文章で明示されてはいないが、図のなかで、PET QC コアが、撮像プロトコルの遵守、遵守していない場合の修正の可否、修正不可の場合の再撮像の可否(被曝量のチェックを含む)などが記載されている。

前述のように、J-ADNI 研究は、アルツハイマー病の発症を予測する、MRI や PET などの画像サロゲートマーカーの長期的変化に関する一定の基準値を作成 することを目的とするものであり、MRI や PET 検査は研究のコアとなる検査で あるためと思われる。

イ これに対し、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」上も手順書上も、前述のように、 臨床コア PI, 心理コア PI の権限は何ら記載がなく、臨床データ、心理データの クオリティチェックについても、何ら記載されていない。データセンターにおけ る用紙チェックが記載されているのみである。

心理コア PI は当委員会に対し、「手順書では、心理データと臨床データの取扱いに関し、臨床判定委員会がデータを見て、MCI コンバージョンについて審査を行うこと (34 ページ) や、例外申請の承認・拒否を検討すること (16 ページ)、除外基準を扱うこと (21 ページ) などが規定されている。心理・臨床の責任者である杉下や朝田が臨床判定委員として上記の権限を行うことに異論はな」いと指摘する。

しかしながら、臨床判定委員会の権限は各コア PI の権限とは当然異なるもので、臨床判定委員会に権限があることをもって各コア PI にも同様の権限が存することにはならない。なお、前述のとおり、書面上は、臨床判定委員会のメンバーに心理コア PI も含まれているという記録はどこにもない。

ウ 当委員会としては、前述のように、事実上データセンターにおいては、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に、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に問い合わせをしていた運用実態もあり、その意味で、臨床コア PI、心理コア PI には、データセ

ンターに適切な助言を行うこと、さらにデータチェック基準を策定するなどのデータチェック体制を構築することが「期待されて」はいたものとは考えるが、それ以外に、明確な権限があることをプロトコル上、すなわち J-ADNI 研究において確認することができなかった。

(3) J-ADNI 研究者間における了解事項

しかし、上記指摘とは別に、実際に、研究者間では、少なくとも 2011 年ころには、データの早期公開を実現するという目的から、心理コアと臨床コアのチェックを経た後に最終データが固定され、データベースが公表されるという手順が了解事項として生じていたことも確認されている。

その結果、各コア PI に、データシステム上の心理・臨床データへのアクセス権限も与えられていたことも確認できている(それまではアクセス権限は与えられていなかった)。

(4) 心理コア PI の考える「質的チェック」の内容

そこで、(3)における「了解事項」の内容を検討する必要があるが、その前提として、心理コア PI の考える質的チェックの内容について検討する。

この点、心理コア PI からは次のような認識が示されている。

「心理検査とは何かと言うと、問題の教示、回答時間など施行法が決められており、さらに その検査を適切な集団に施行し、そのデータから検査の正答誤答基準を作り厳密な採点法を 決める。また、信頼性と妥当性を証明する。施行法の決定、正答誤答基準、厳密な採点法の 決定、信頼性・妥当性の証明などをまとめて標準化という。通常の心理検査は標準化がなさ れている。なお、標準化の一部、すなわち、施行法及び大まかな採点法のみが決められてい る検査を研究版という。」

「米国の ADN I では 15 の標準化された心理検査が使われている。日本の ADN I では 15 のうちの 13 の心理検査を使うことにした。したがって、これら 13 の英語の検査を日本語に翻訳と翻案(翻訳と翻案については 1 を参照。引用者注;後掲する)し、「標準化した 13 の日本版」が日本の ADN I にとって必要であった。ところが、標準化された日本版は 13 のうち 3 つしか存在せず、一部のみ標準化〔施行法の決定と大まかな採点法の決定〕した「日本版の研究版」が 2 つあるだけであった。そこで、残りの 8 つの検査については新たに翻訳・翻案と部分的標準化〔施行法の決定と大まかな採点法の決定〕をして「日本版の研究版」を作成した。そして、10 の「日本版の研究版」と 3 つの日本版を使って、データをとりはじめ、10 の「日本語版の研究版」については約 2-3 年間のデータから正答誤答基準を作成するな

どの標準化を行い、「標準化された 10 の日本版」を作成することとした。したがって、データセンタにある心理検査データは大部分が研究版のデータであり、標準化された検査のデータではなく、しかも空欄や簡単な誤りを修正するだけの固定段階のデータであって、このままでは公表できないデータである。

杉下や朝田が固定後のデータの質的チェックを行い、正答誤答基準を作成し、厳密な採点 法を行って修正し、信頼性と妥当性を証明しつつあり、これが完了しなければ公表できない のである。さらに不正なデータや問題のあるデータが 2 割程度あり、このままでは発表でき ない。なお、標準化は著作権者から杉下と朝田に許可されており、研究プロジェクトで承認 されていることであって(後項参照。引用者注;上記(3)の指摘である)、他の研究者が行 うことができないことは前項で説明したとおりである。」

さらに、この標準化作業、特に正答誤答基準、厳密な採点法の決定については、「心理検査が始めて作られた時の版を原版という。原版は色々な言語でつくられるが英語の原版が大部分を占めている。原版を他の言語圏で使う場合は原版の翻訳・翻案版が作られる。この場合、原版の言語を翻訳するだけでなく、原版が作成された国の文化と他の言語圏の文化の違いを考慮に入れた翻案が必要である。たとえば、100 から 7 を引き算する問題があったとすると、日本の場合、米国人よりずっと計算能力が高いので、この問題は原版と同じ扱いはできないのでやめるかあるいは別の問題を作るなどの翻案が必要である。翻訳・翻案が出来上がった後、原版と同じように標準化を完了してはじめて、翻訳・翻案版が完成する。翻訳・翻案に翻訳・翻案する言語や文化圏を冠して、たとえば、日本版あるいは日本語版という。日本版で施行法及び大まかな採点法しか決められていない検査は「日本版の研究版」と言う。なお、原版の著者は原著者と呼ばれ、翻訳・翻案版の著者は、たとえば、日本の場合なら、日本版著者、日本語版著者などと呼ばれる。

原版の正答誤答基準はだれがいつ作るかと言うと、原著者が適切な集団を検査したデータから作る。翻訳・翻案版の正答誤答基準はどうするかというと、原版の正答誤答基準で間に合うものは原版の正答誤答基準を使用し、原版の正答誤答基準で間に合わないもの、たとえば、日本文化に関係があるものや日本語に関係するものについては、日本語版の著者に任されるか、原著者と日本語版の著者の協議できめるのが普通のやり方である。原著者が著作権者でない場合(出版社が著作権者の場合が多い)は、原著者、著作権者、日本版著者の三者の協議で決める。」

「言語流暢性検査については、原著者は南カルフォルニア大学のギルフォード教授で、「日本語版の研究版」の著者は杉下である。したがって、菜の花が正答か誤答かなど日本語特有の正答誤答の基準は杉下と原著者が決める事になる。なお、言語流暢性検査の正答誤答の基準の詳細はまだ作成していない。データの固定が遅れているのが遅延の主な理由である。私

が正答誤答の基準をきめる場合は、日本での野菜の定義などを調べたり、カテゴリー想起実験の結果を参照したりして決定するのであって恣意的に決めるのではない。」

「言語流暢性検査以外の検査の正答誤答基準は誰が決めるのかというと、MMSE、CDR、ADAS-COG、論理的記憶検査などの日本語版の作成と標準化は著作権者から杉下にまかされているので、日本語特有のものの正答誤答の基準は杉下が著作権者と協議して決める事になる。GDSの日本語版の作成と標準化は著作権者から杉下・朝田にまかされており、NPI-QPIの日本版の作成と標準化は朝田・杉下にまかされているから、これらの検査の「日本語特有のものの正答誤答の基準」は朝田と杉下か、あるいは著作権者と協議して決める事になる。

原著者及び著作権者が不明のため日本版の作成及び標準化の許可が取れなかった検査(トレイルメイキング検査、時計模写・描画検査)および許可申請中の検査(ボストン呼称検査)については、J-ADNI 心理コア責任者である杉下が日本語特有のものの正答誤答の基準を決定するのが妥当であると考える。数唱検査、積み木検査、符号検査については杉下、朝田以外の者が日本語版著者である。認知症患者に関する正答誤答の基準がないので、杉下がこれらの検査の日本語版著者及び著作権者と協議して決めるのが妥当と考える。」

(5) 臨床コアの考える「質的チェック」の内容

臨床コア PI における質的チェックについて、臨床コア PI 朝田へのヒアリングの際にその内容を確認したところ、例えば次のようなチェックを行っているとのことであった(あくまでも一部の例示にすぎない)。

- ・被験者の登録時の適格性についての調査(例外申請すべきだった事情が見落とされていないか、適格性を満たさない被験者が組み入れられていないか等)
- ・同意書が適切に取得されているか
- ・個人情報が漏れないような修正(生年月日、職業、会社名、さらには学校名など が出ないように修正)
- ・服薬中の薬について、一般名と商品名の記載の統一
- ・数字等の文字の半角、全角の統一

(6) 了解された心理コア PI による「質的チェック」の内容

(4)で述べたとおり、心理コア PI は、J-ADNI 研究において、被験者に心理検査を施行し、そのデータから検査の正答誤答基準を作り厳密な採点法を決め、これを用いて J-ADNI 研究における心理検査の正誤評価を修正し、正答誤答基準や採点方法の信頼性と妥当性を証明して初めて「質的チェック」が完了するという認識を有している。

しかしながら、当委員会としては、研究者間で被験者登録開始後に、心理コア PI にある程度の「質的チェック」を任せることの了解が生じていたとしても、心理コア PI が上記内容の「質的チェック」を行わなければ、データ公表できないというルールが存在したとは認めることができないと考える。すなわち、心理コア PI の考える権限が、心理コア PI に与えられていたとは考えられない。

その理由は、次のとおりである。

① 上記心理コア PI のいう「質的チェック」には、認知機能検査、心理検査等について一旦なされた正答誤答評価を覆し、その点数等のデータを修正することも含まれると考えられる。しかしながら、プロトコル上、あるいは手順書上、心理コア PI に、データ修正を行う権限までは認められていない。

プロトコル上も手順書上も、心理コア PI の権限は何ら記載されていないが、研究実施医療機関の行った検査結果に関し、心理コアが一方的にこれを修正できるという権限は、研究において極めて重大な権限であり、そのような権限が存在するならば、プロトコルあるいは少なくとも手順書上に明示されていると考えられる。その記載がない以上、上記の権限は心理コア PI に付与されていないと考えるのが妥当である。また、手順書上では、心理検査等の用紙を修正するのは、データセンターではなくあくまでも研究実施医療機関とされており、このことからすれば、データ修正権限は専ら、研究実施医療機関にのみ与えられているものと解するのが相当である。

この点、心理コア PI は、MRI コアあるいは PET コアにクオリティチェック 権限がある以上、心理コア PI にも同様の権限がある旨も指摘していると思われるが、上記のとおり MRI 及び PET 検査に関するクオリティチェックは、手順書上明示された手続である上に、MRI 及び PET 検査のクオリティチェックにおいても、チームあるいはコアに認められているのは、画像やプロトコル遵守をチェックした上で、研究実施医療機関に修正(再撮像)を指示するか、被験者を脱落させるという判断を行うことのみである。

この場合も、画像データの修正はすべて研究実施医療機関において行うものと されている(非現実的かも知れないが、プロトコル遵守がない場合、コアの属す る医療機関で改めてプロトコルに従い撮像するという設定も不可能ではないは ずであるが、そうしていない)。

クオリティチェックが明記されている MRI 検査、PET 検査においても、各コアの権限はその程度のものであるところ、心理コア PI に、プロトコルの変更も

なく、研究実施医療機関の了解もなく、データを一方的に修正できる権限が研究 者間の了解のみで与えられたと解することは到底できない。

② また、検査のうち、CDR 及び ADAS-Cog については、被験者登録が開始された後であるが、研究実施医療機関の担当者に対する認定講習会と試験を行うという認定制度を導入して、検査結果の質的統一が図られている。

このことからは、心理コア PI が後日、CDR や ADAS-Cog の評価を変更することが予定されていたとも考えがたい。

③ 心理コア PI は、厚労科研費の申請書の記載を調査するよう指摘する。

確かに、心理コア PI が関与するようになった際の科研費申請には、前述のように、「本研究においては臨床研究の推進とともに、神経心理学的検査の標準化、研究管理 体制の確立に関する手法論の確立と実践にも重点を置く。」とされ、研究方法としても、

「(7) 臨床所見と神経心理学的検査 (American National ADult ReADing Test, MMSE, WMS-R Logical Memory I and II, Digit Span, Category Fluency, Trails A & B, Digit symbol, Boston Naming Test, Auditory Verbal Learning Test, Geriatric Depression Scale, Clock drawing, Neuropsychiatric Inventory Q, ADAS-CogJ, CDR Scale) を行う。このうち MMSE, ADAS-CogJ, CDR については杉下により国際版との compatibility 確保のための改訂作業と被験者におけるバリデーションを続行する。」という項目を加えている。

これによれば、神経心理学的検査の標準化、被験者におけるバリデーションは、研究の中で当然予定されていたかのようにも思われる。

しかしながら、これに対しては、心理コア PI 自身が、次のとおり、厚労省に対し分担研究報告を行っている。

すなわち、厚労省に対する報告では、J-ADNI 研究で用いた心理検査が研究版である等の指摘は一切されておらず、逆に、国際プロジェクトに十分対応できる心理検査が作成済みであるとの報告がなされている。

すなわち、科研費申請書に記載された標準化は既に終了していると心理コア PI が考えていると解するのが妥当である。

・2007(平成 19)年分担研究報告書

研究要旨抜粋

「アルツハイマー病発症の客観的評価法確立のためには、健常、軽度認知障害の診断 テストについての世界的なコンセンサスが求められる。アルツハイマー病の前駆症

状である MCI を明確にとらえることが本研究では不可欠である。米国で基準にされている Logical Memory、MMSE、および CDR の原版に厳密に対応する日本語版を整備することができたので、国際プロジェクトとして十分に後見できる体制を確立でいたと考えられる。

また MCI の概念を強化するために、ADAS-COG の厳密な日本語版が用意できたので、諸外国の MCI にかんする ADAS-COG を使用した研究にも日本は貢献が可能になったといえよう。」

本文抜粋

「MMSE の日本語版は数種あるが、版(引用者注;原版か?)より難しい傾向があったり、原版と異なる項目があったりするものが(あ)り、それは本研究のような国際プロジェクトでの使用には耐えない。しかし、杉下の日本語版は原版に厳密に対応していた(杉下、2007)。これにわずかな改訂を加えれば十分 MCI の基準として使用しうるので、改訂を加え本研究で用いることとした。」

・2008 (平成 20) 年分 分担研究報告書

研究要旨抜粋

「昨年度、米国で基準にされている認知症テストである MMSE、CDR、ADAS-COG、GDS、FAQ、NPI-Q など 6 つのテストについて原版に厳密に対応する日本語版テストを作成することができた。本年度はさらに以下の 3 点について研究を推進した。

1. 認知症テストの改訂

日本の ADNI で使用される認知症テスト-日本語版について改訂を行い、原版との等価性を高め、米国と日本の検査データが同じになるように試みた。また、本年度になり、地球規模の治験がはじまった。日本語版テストが ADNI という国際プロジェクトだけでなく、地球規模治験にも対応できることが望ましいと考え、地球規模治験のテストを参考にした改訂を行った。改訂は症例の導入に間に合うように8月までに改訂した。

2. 認知症テストの検査者の認定

認知症検査をはじめ心理テストでは、検査実施者の検査能力が低いと、テスト得点が低くなったり、高くなったりすることが知られている。このため、米国の ADNI では、CDR と ADAS-COG について、検査実施者の認定試験を行い、この試験に合格した者のみに認知症テストの検査を行わせている。日本のADNI では当初、米国のような認定制度を日本で作ることは難しいと考え、実施する計画はなかった。ところが、8月になって、内外から、認定制度を作り、

検査実施者の能力を一定以上にしておかないと、テストデータの質が保障されず、国際プロジェクトが成功しないという声があがったので、急遽、認定制度を日本でも作ることにした。米国の認定制度と同じ認定ができるように、日本語版のビデオと試験問題を作成した。そして、10月から本年2月までに4回の認定会を開き、105名を認定した。この企ては検査の領域における画期的なことといっても言い過ぎでないと思われる。

3. 知能とエピソード記憶の比較による MCI 及びアルツハイマー病の症状基準の 検討

(以下略)」

本文抜粋

「J-ADNI の認知症テストの改訂」として「症例の検査が大規模に始まるのは9月なので、それまで認知症テストの改訂を行い、より良いテストになるよう努力した。」 「本研究の日本語版テストが ADNI という国際プロジェクトだけでなく、地球規模治験でも使用できるようにすることが必要とかんがえ、地球規模治験のテストを参考にして、昨年度の日本語版テストの改訂を行った」

「(1) **CDR-J** について

情報提供者用の地域社会の業務、家庭および趣味、身の回りの世話、被験者 用の記憶、見当識、判断力と問題解決の6項目について、質問を分りやすくし たり、語句を変更したりした。たとえば、地域社会の業務項目では、「必要な品 物を買おうと一人で店を見て回ることができますか?」を「必要な品物を自分 で買うことが出来ますか?」に直した。

また、家庭および趣味項目では、「多くの指導のもとでのみ」というのを「たくさんの指図を受けられる時のみ」に直したなどの改定をおこなった。

(2) GDS-S-J について

GDS-S-J の 15 項目のうち、第 3、8、9、11、12 、14 項目の 6 項目について改定した。たとえば、第 8 項目では、「…無力感を感じますか?」を「…無力であると感じますか?」に直した。第 11 および第 12 項目では、「今」を「現在」に直した。GDS-S-J については、検査の内容および作成について論文として発表した。(杉下、朝田 高齢者用うつ尺度短縮版―日本版(Geriatric Depression Scale-Short Version-Japanese、GDS-S-J) の作成について 2009、認知神経科学、11 (1) 印刷中)。

(3) MMSE-J について

地球規模治験の MMSE は 2001 年の改訂版を用いている。 日本の ADNI で

は 1975 年版を用いていたが 2001 年の改訂版を用いることにした。このため、 2001 年版を用いた杉下による MMSE-J 日本版を採用した。改訂の主なものは 以下の通りである。

見当識の課題 10 題のうち、3 題を改訂した。日付けを聞く問題を「今日は何日ですか」に直し、病院の名前を聞く問題を「この建物の名前あるいは種類は何ですか」、ここは「何という国ですか」という問題を「ここは何地方ですか」に直した。

記銘課題では 3 つの単語のうち「草」を「桜」に変えた。「草」は分かりに くいからである。

注意・計算課題では「カタツムリ」を用いていたが、難しいので、「セカイ チズ」に改めた。

「100-7 課題」を地球規模治験では使用しているので、これを採用した。ただし「100-7 課題」を採点に入れる場合と入れない場合の採点が出来るようにした。

(4) ADAS-COG-J について

日本のADNIでは、ADAS-COG-日本版(杉下一本間版)を使用予定であった。しかし、地球規模治験では、新しいマニュアルを用い、検査としても、迷路課題と数字消去課題が加わっている、杉下の新版が使われることになった。そこで、日本のJ-ADNIでも杉下の新版のADAS-COGを用いることにした。」

· 2009 (平成 21) 年分 分担研究報告書

研究要旨

「Mini Mental State Examination (MMSE) は最も広く使用されている認知症スクリーニング検査のひとつである。MMSE については、すでに数種の日本版が公表されている。2006 年新たに、MMSE-の日本版 (MMSE-J) を作成したのは、原版に忠実な日本語訳はなかったからである。また、MMSE は検査項目の一つである 100-7 課題を施行する 100-7 版と 100-7 を施行せず単語の逆唱を行わせる逆唱版があり、前者は治験で用いられることが多く、後者は研究で使われることがあった。この 2 つの版を同時に行える日本版が必要と考えた。

2006 年、日本で国際プロジェクト「アルツハイマー病神経画像戦略」(ADNI) が始まり、原版に忠実な日本語訳で原版と等価性の高い日本版の使用が要請された。そのよ

うな日本版として MMSE-J が採用された。また、MMSE-J は、それだけでなく国際的 治験でも用いられている。

MMSE-Jには注意の検査項目とした、100-7課題と単語の逆唱課題があり、どちらも施行するようになっている。そして、2つの課題のうち 100-7課題のみを採点して合計点を出した 100-7版(なお、100-7課題が零点の場合は逆唱課題の得点を採用)と、二つの課題のうち逆唱課題のみを採点して合計点を出した逆唱課題版がある。本研究はMMSE-Jの得点と性別、年齢別、遺伝子型別、教育歴別などとの関係、100-7版と逆唱版の関係、妥当性、信頼性および内部一貫性について検討したので報告する。

J-ADNI に参加した健常者 71 名、MCI (軽度認知症障害患者) 47 名 AD (アルツハイマー病患者) 24 名の合計 142 名を対象として、100-7 版と逆唱版の関係を検討した。 両者の相関係数は高く、スクリーニング時に 0.89 であり、六か月後の再検査時には 0.92 であった。

MMSE-J の妥当性は J-ADNI に参加した健常者 107 名、MCI 135 名、AD 53 名の合計 295 名を対象として検討した。認知症を専門とする 38 医療施設の医師が被験者 295 名を、健常者、MCI および AD に分類した結果と、その後、MMSE-J の検査を行い、MMSE-J の得点による 2 分類を比較して、予測的妥当性を検討した。100-7 版の予測的妥当性は、感度 0.87、陽性的中率 0.61 であった。逆唱版の予測的妥当性は、感度 0.88、陽性的中率 0.71 であった。

健常者 71 名、MCI47 名、AD24 名の合計 142 名について、J-ADNI および ADNI がおこなっている 4 つの心理テスト (MMSE, CDR, Logical Memory および GDS) をもとにした分類 (健常者、軽度認知症患者、アルツハイマー患者の 3 つに分類) と MMSE-J の得点による 2 分類 (23 点以下を認知症の疑いありとし、24 点以上を認知症の疑いなし)を比較して、予測的妥当性を検討した。逆唱版の予測的妥当性は、感度 0.90、 陽性的中率 1.0 であった。

信頼性を検討するため、健常者 71 名、MCI 47 名、AD24 名の合計 142 名について、MMSE-J のスクリーニング時の検査成績と、6 カ月後の相関係数を算出した。

test-retest の相関係数は 100-7 版で 0.81、逆唱版で 0.77 であった。MMSE-J の内部 一貫性をみるため、アルファー係数は上に述べた 142 例を対象として計算した。100-7 版 0.58、逆唱版 0.47 であった。以上のデータは MMSE-J が認知症のスクリーニング検査として十分に使用可能であることを示している。」

④ さらに、心理コア PI が、当初より、(3) で指摘するような標準化を J-ADNI 研究において行おうと考えていたのであれば、それに見合う質的チェック体制を

当初から確立するなどして、速やかな作業実施を考えたはずである。

実際、MRI の QC に関しては、被験者登録開始前に 8 人の医師に依頼しチェックについて当番制を定めるなどの QC 体制を確立しており、被験者登録後には何ら滞りなく QC が行われている。

ところが既述のように、心理検査を含む用紙データのチェック体制は、全く確立されていなかった。被験者登録開始後も、心理コア PI が自らデータチェック体制確立に向けて動いた事実はなく、データセンター職員が自ら基準作成に乗り出さざるを得なかった。

また、心理コア PI は、質的チェックが遅れている理由として、データセンターにおける用紙チェックが完了して一次固定されてからでないと質的チェックはできないと説明しており、このような状況を前提とすると、心理コア PI が研究開始当初から、当委員会に説明する「質的チェック」を行う体制を構築しようとしたとは到底考えられない。

⑤ J-ADNI 研究者の了解事項としても、心理コア PI にそこまで重大な「質的チェック」を行うことを容認していたとまで考えることはできない。

確かに、心理コア PI が指摘するとおり、PET コア会議においては、心理コア が標準化を行いながら心理検査のクオリティチェックをしていること、CDR に ついてチェックの誤りがあり、登録者の Normal、MCI、AD の分類を変えなければならない例があることなどが報告されており、出席する PET コア PI や研究 代表者などから、当該報告に異議を述べられた形跡はない。

しかしながら、心理コア PI に「質的チェック」を任せるに至ったのは、それをしないとデータ公表ができないという心理コア PI 等の強い主張を受け、データの早期公開を実現するためであり、心理コア PI の「質的チェック」も、早期データ公表が実現する限りで肯定されたに過ぎない。

現に、心理コア PI が指摘する PET コア会議でも、心理コア PI の全チェックを待たずに仮固定のような状態で、データ公開ができないかどうか等の意見も出されている。

冒頭で述べたように、J-ADNI 研究は、US-ADNI にならった ADNI 研究を日本でも早期に実施すべく開始されたものであり、US-ADNI のデータ公表は全被験者の検査終了後まもなくなされていることなども、J-ADNI 研究者らの共通認識であったと思われ、US-ADNI と J-ADNI との違いはあっても、心理検査のクオリティチェックのために、公表を遅延させる結果となることを了解していたと

は考えられない。

⑥ 心理コア PI の見解は、J-ADNI 研究の性格とも相容れない。

J-ADNI の臨床研究としての特質は、アルツハイマー病につながる脳の老化に関する「自然経過の観察研究」であって、医薬の効果を検証する試験(いわゆる「治験」)とは異なり、組み入れ群を用いて薬効や副作用などを判定しようとするものではない。

予め定められた条件に従い、臨床現場の診断に基づいて組み入れを行った結果のデータベース構築が研究の第一段階であり、その後データベースを用い、最新の画像診断とどのように一致し、あるいは食い違うのかを検討したり、その組み入れ条件のもとで、現段階で全体としてどのような傾向が認められるのかを、多くの研究者が多方面から解析するとともに、次世代のデータベース構築の改善の条件を探ることが目的とされる。

従って、心理コア PI の述べるような心理検査の標準化、あるいは心理検査結果と画像との対比は、データベース公開後の解析段階で検討されるべきものであり、また、様々な条件下の被験者につき、どの条件の被験者を研究・解析対象とするかという点は、データベースを用いる研究者の判断に任せられるべきことがらである。

J-ADNI 研究においては、予め定められた基準に従って、臨床施設が収集した データを公開することが、臨床研究として求められているものと言える。

心理コア PI の「質的チェック」は、データベースの公開以前に、得られた結果をもとに特定の立場で患者を選び直す、あるいはデータに修正を加えることを意味するが、これは逆にデータのバイアスを生じさせるもので、J-ADNI 研究の目的を損なうものとも考えられる。

(7) 臨床コア PI による「質的チェック」について

前述のように、J-ADNIのプロトコル上には臨床コア PI のデータに関する権限も何ら定められていない。

また、実際の被験者登録開始時点のデータチェック体制において臨床コアのチェック体制が定められていなかったこと、データへのアクセス権限自体与えられていなかったことからも、当初から、臨床コア PI にデータの質的チェック権限があったとは考えられない。

臨床コア PI は、被験者登録が開始され、登録被験者数が増えてゆくに従い、デ

ータセンターにおけるデータチェックが滞留する状況に鑑み、自らデータチェックすることを研究代表者らに求めた事実が確認されたが、被験者登録開始前に自らチェックする体制を確立するための準備を行ったり、そのような体制構築を求めた事実は確認できなかった。また、被験者登録が開始された後も、データチェック体制の確認(自らの役割や、チェックするのであればどのような形でデータセンターとやりとりするか等)は行わず、疑義事例に関するメールに回答をしていただけであった。

但し、上述のように、少なくとも 2011 (平成 23) 年ころには、データの早期公開を実現するという目的から、心理コアと臨床コアのチェックを経た後に最終データが固定されるという手順が、J-ADNI の研究者間で了解事項として生じ、その結果、各コア PI に、データシステム上の心理・臨床データへのアクセス権限も与えられた。

そして、前述のように、臨床コアにおいては、

- 適格性を有しない被験者が登録されていないかのチェック
- ・同意書が適切に取得されているかのチェック
- ・個人情報が漏れないような修正(生年月日、職業、会社名、さらには学校名など が出ないように修正)
- ・服薬中の薬について、一般名と商品名の記載の統一
- ・数字等の文字の半角、全角の統一

などの質的チェックを行ってきたとのことである。

臨床コアには、データの早期公開を実現するという目的に沿う限りで、上記レベルでの質的チェック権限は、研究者間の了解事項としては与えられたものと解してよいと考える。しかしながら、それ以上の権限があるとは認められない。

2 製薬会社からの出向者がデータセンターに関与したことについての問題

製薬会社よりバイオテクノロジー開発技術研究組合へ出向した者がデータセンターでの業務に関与したことについて、利益相反の観点から問題があるとの指摘が一部の研究者よりあったため、当委員会はこの疑義事項についても調査を実施したが、利益相反の観点からは特に問題はないことが確認できた。

具体的には次のような事実が確認された。

(1) 製薬企業協議会の参加企業によるデータベースへのアクセス権

2007年(平成19年)11月7日改訂された「J-ADNI臨床研究・実施計画書」において、以下のとおり定められていた。

「17. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

プライバシーを守秘しいかなる個人情報も外部に漏れないよう配慮する。データ管理責任者は研究代表者とする。データベースへのアクセスはユーザーID 及びパスワードによりセキュリティ管理のもとに、予め登録・許可された研究グループ内の研究者のみが可能であり第三者のデータ閲覧は不可能とする。許可範囲は研究コア・品質管理グループ・臨床サイト・製薬企業協議会・画像企業協議会のメンバー内を原則とする。」

しかしながら、2007年(平成19年)11月14日に主任研究者が所属する東京大学大学院医学系研究科・医学部の倫理委員会から、「製薬企業協議会がデータベースにアクセスできることは不適切であると考えているが、アクセスを認めるのであればその理由書を提出すること。」との指摘があったため、主任研究者は、この指摘にしたがい、2007年(平成19年)11月28日に改訂された「J-ADNI臨床研究・実施計画書」では、製薬企業協議会へのアクセスについての記述を削除した。

当委員会の調査によっても、製薬企業協議会を構成する製薬会社が、これまでに J-ADNI のデータベースにアクセスした形跡は一切見当たらなかった。

(2) J—ADNI 研究の性質

J-ADNI 研究は、被験者の疾患進行経過の観察を行い、その客観的なデータをもとにデータベースを構築することを目的とした研究であり、組み入れ群を用いて薬効や副作用などを判定しようとする臨床試験ではない。

したがって、製薬会社が、自社に有利な誤った情報をデータベースに入れるということは、研究の性質上そもそも考えがたい(具体的医薬も定まっておらず、何が自社によって有利な情報かも不明の段階である)。

またバイアスがかかった情報をデータベースに入れてしまい、その情報をもとに

誤った診断基準が確立してしまうと、自社の薬剤の有効性を評価する上で直接的に 支障をもたらすばかりでなく、開発した製品の信頼性も損なわれることになり、製 薬会社自身にとっても、不利益を被ることになってしまうであろう。

なお、「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」でも、研究資金及び利益の衝突について以下のような記載がある。

「24. 研究資金及び利益の衝突

本研究は、厚生労働省長寿科学研究「アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床試験: J-ADNI コアスタディ」、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト」委託研究費、ならびに後者の委託先となる「バイオテクノロジー開発技術研究組合」に共同研究者として加盟した製薬企業10社から研究費として寄託された研究金の3者を充当する。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在せず、および研究の実施が被験者の権利・利益をそこねることはない。」

実際、データセンターにおいても、データセンター職員の恣意的あるいはバイア スのかかったデータ修正等は行われていないことは既述のとおりである。

(3) 利益相反委員会

2014年(平成26年)3月1日付けで、バイオテクノロジー開発技術究組合のなかに利益相反委員会が立ち上げられ、その後、定期的に利益相反委員会が開催されている。

同委員会においては、組合に所属する社員から利益相反管理自己申告書を提出させるなど、現在では、利益相反マネジメントが適切に実施されていることが確認できた。

(4) 以上のとおり、製薬会社よりバイオテクノロジー開発技術研究組合へ出向した者 がデータセンターでの業務に関与したことに関して、当委員会が調査した結果、利 益相反の観点からは特に問題はないことが確認できた。

第5 結論(評価)

- 1 調査事項に関する結論
- (1) 当委員会の調査の結論は次のとおりである。

ア 記憶再現検査の検査時間及び MCI (軽度認知機能障害患者) の症状の記載におけるデータの「改ざん」の有無

当委員会としては、この事項について、「データセンターが研究実施医療機関に対し行った修正依頼に不正と評価されるべき点があったか、あるいは、研究実施 医療機関が行った修正自体に不正と評価されるべき点があったか」という点及び データの「改ざん」があったか否かという点を検討した。

報道等で指摘されている事実や東大報告書の指摘に関し、具体的に調査を行ったが、結論としては、既に述べたとおり、データセンター職員による誤った指示と、それに基づく誤った修正が3件確認されたが、誤った指示はいずれも、ヒューマンエラーの範疇に属するもので、「改ざん」指示というようなものでははない。また、その後データセンターから適切な再修正指示が出ており、結局は正しいデータに戻されている。

また、MCIの症状に関しては、入力データや用紙データの記載要領の不備・不明確さから、統一されていない記載や修正、あるいは修正指示があったことは確認されたが、そもそもこれは、入力データや用紙データの記載要領の不備によるものであり、これを誤った指示であるとすることも、「改ざん」と評価することも不適切である。

以上のデータセンター職員による誤った指示や統一性のない修正は、データベースシステム自体、あるいはデータセンターにおけるデータチェック体制、データセンター職員に対する教育体制等が構築されていない中で生じたヒューマンエラーであり、これを構築して来なかったという問題はあるものの、J-ADNI研究の組織やデータセンターの方針として誤った修正が行われたり、主任研究者等による恣意的な修正が行われていた事実は何ら認められない。

イ 適格性について個別の判断が必要となる被験者等の研究参加の適否

本来臨床判定委員会が判断すべき被験者の適格性についての判断が、臨床判定委員会ではなく、一部の研究者によって判断されていた事実が認められ、この手続が臨床判定委員会や研究者間で黙認されていた実態はあるものの、手続的にはプロトコル違反といえる。

但し、実際に行われた適格性の判断は、そのまま維持できる妥当性あるもので あった。該当する当該被験者のデータを遡って除外する必要はない。

ウ 被験者の同意手続きの適否

当委員会が被験者からの同意書取得手続に瑕疵がないか否かについて調査を実施した結果、研究開始前に同意書を取得しないままに研究が開始された事例は合計14件、そのうち、事後に同意書が取得された事例は9件、同意書が取得されなかった事例は5件あることが判明した。なお、上記14件はいずれも美原記念病院で行われていたケースであった。

同病院においては、上記 14 件について、全て同病院内の倫理審査委員会に報告しており、また、該当する被験者(被験者との連絡がとれない場合は近親者)に対しては既に事実経過の報告と謝罪を行っていることが確認された。

エ 厚生労働省からのデータ保全要請後のデータ修正の適否

2014年1月16日に厚労省から研究代表者に対しデータ保全の要請があった後に、データセンターにおいて、不当な改ざんや意図的なデータの修正等が行われたかどうかについて調査を行った。なお、厚労省からのデータ保全要請後も、データセンターにおいて通常のデータのクオリティチェック作業を行うことは認められていた。

当委員会による調査の結果、厚労省からのデータ保全要請後にデータ登録や修正等が行われたケースは、いずれも通常の品質確認作業の一環で行われたものであり、不当な改ざんや意図的な修正等が行われたケースは確認できなかった。

オ その他更なる調査・検証が必要と判断した事項

- (ア) 心理コア PI のデータ修正権限(「質的チェック」) について 心理コア PI は、心理検査の正誤評価基準を、検査施行後に改めて策定し、 これを既におこなわれた心理検査に当てはめ、正誤評価を修正できる権限を有 する旨述べるが、研究実施医療機関の行った心理検査の結果を新たな基準を用いて変更するような重大な権限が心理コア PI に与えられているとは認められない。
- (イ) 製薬会社からの出向者がデータセンターに関与したことについての問題 製薬会社よりバイオテクノロジー開発技術研究組合へ出向した者がデータ センターでの業務に関与したことに関しては、利益相反の問題はない。

(2) データの公表について

以上のとおり、当委員会としては、J-ADNI研究の臨床及び心理データには、「改 ざん」といえるデータや、「不適切に修正」されたデータは存せず、登録された被験 者の適格性の判断についても何ら問題は存しないものと考える。

データについては、適格性や組入には影響しない手順の逸脱等についてデータベース上付記したり、MCIの症状など不正確な情報が記載されている可能性をデータベース上で指摘するなどの配慮をした上で、このままデータ公表を行っても問題ないものと考える。

2 本研究における問題点とその原因

(1) 本研究における問題点

本研究に関しては、上記5-1に指摘したような

- ・倫理指針違反(同意手続きに関する問題)
- ・プロトコル違反 (同意手続きに関する問題及び例外申請に関する手続) が認められた。

さらに、データセンターのチェック体制に混乱があったため、データセンター職員による誤った指示(ヒューマンエラー)があり、これが「改ざん」であるかのような指摘を受ける事態にも至った。

その原因として、あるいは研究全体として、次のような問題点が把握された。

(2) (1)の問題点が生じた原因

ア 本研究の大きな問題点として、研究開始にあたっての準備不足という点が挙げられる。

くり返し述べたが、研究開始時点におけるデータセンターにおけるデータチェック体制の不備等、データセンターに対する指揮監督系統の不整備のみならず、プロトコルの不明確さや手順書との矛盾、研究全体における指揮管理体系の不備、意思決定体制の不備など、プロジェクトマネジメント上の様々な未熟さが存し、データセンターにおけるデータチェック上の混乱、研究者間での意思の不統一による混乱等が生じた。

その背景には、プロジェクト開始までの時間不足に加え、中心となった研究者

らのプロジェクトマネジメントの重要性に対する認識不足も存したものと思われる。

- イ 改めて具体的な問題点をまとめると次のとおりである。
- (ア) 前述のように、J-ADNI 研究は 2006 年ころから準備が開始され、2007 年 3 月には最初の予算申請、2007 年 9 月には最初のプロトコルの倫理審査申請が 行われ、2007 年 11 月 29 日に東京大学の倫理審査委員会でプロトコルが承認 されている。

しかし、同プロトコルは、研究の「大枠」、大まかな道筋を示したものに過ぎず、同時点では、認知機能検査・心理検査の内容自体決まっていなかった。(当初の「J-ADNI 臨床研究・実施計画書」では、観察項目として、「アメリカでは実施されているが、日本では施行しない予定」の心理検査まで、そのような付記をした上で記載されていた。)

認知機能検査・心理検査の内容(どのような心理検査を行うか)が決まったのは、前述のとおり、2008(平成20)年5月のプロトコル改訂の時点である。

すなわち、この時点では、必要な認知機能・心理検査用紙の内容も全部は固 まっていなかったことを意味する。

さらに、この時点では、データベースシステムの仕様(どのような項目を入力するか等)も固まっていなかったことがわかる。

(イ) また、研究手順についても、最初の被験者登録がなされたのは、前述のように 2008 年 8 月であり、検査の手順を示す手順書ができたのも同月 29 日であった。ようやくこの時点で、研究の手順が明確にされたということである。

なお、この手順書の内容には、倫理審査で承認されたプロトコルの内容と異なる点があるが、手順書に合わせたプロトコルの改訂はなされていないことも前述のとおりである。

(ウ) 以上のような状態(手順も定まっていない状態)であったため、データベースシステムに関しても、被験者登録開始までの間に、プロトコル上あるいは 手順書上に求められているような内容のシステムは到底構築できなかった。

データベースシステムの不備に関しては、被験者登録後2008年秋ころには、 横河のADNI VER.1をやめマリーンにADNI VER.2の開発を依頼する方向で 検討され 12 月に契約締結されるなど、本来求められる機能を備えたものにすべく、改良に向けた検討が続けられた。

但し、データベースに入力可能な ADNI VER.2 に移行できたのは、2009 年 秋ころであり、被験者登録から 1 年以上経過してからであった。

(エ) また、検査用紙や研究手順の準備が上記のような状況であったから、データセンターにおけるデータチェック体制、データチェック基準などは、被験者登録開始時までに、全く整備されなかった。

また、研究者らの、臨床データに関するデータマネジメントに関する意識の低さと研究開始後に日々生じる問題等への対処に追われたこともあったためか、被験者登録開始後も、研究者らにこれを整備する動きは見られなかった。そのため、データセンター内部で、統一したデータチェックを行うべく、内部の会議が幾度となく持たれ、2010年7月及び8月(最初の被験者登録から2年経過したころ)に、ようやくデータチェックマニュアルが策定された。

しかしながら、それまでの間に既に、データチェックにおける混乱が生じていた上に、データセンター職員間にも、データチェック方針等の意見の対立を前提として人間関係の軋轢が生じ、深刻な不和、グループ毎の対立に発展していた。

データチェック方針に関する意見の対立とは、例えば、大きくいえば、基準として画一的なものを設けてチェックすべきという考え方と、気候や方言などの地域性を前提としできる限り各研究実施医療機関の評価者の判断を重視するという考え方の対立などもあったように窺われる。データセンター職員全員のヒアリングができたわけではないが、データセンター職員は総じて、遅延してゆくデータチェックを正確かつ統一的に行おうと考えていたことも窺われた。

結局のところ、データセンターにおいて生じた混乱や、人間関係の不和・対立は、データチェック基準や、人間関係の対立を責任をもって収めるべき責任者の不在が大きな原因の一つになっている考えられた。

(オ) 主要な研究者らのデータチェック体制整備に関する認識の甘さは、次のようなことからわかる。

研究代表者においては、疑義事案等について、データセンターとやりとりが 多かったが、その都度の回答を行うのみであり、データセンターにおける意見 の対立、人間関係の不和は把握しても、それがデータチェック体制が整備されていないこと、権限あるデータマネジャーが存しないことによるものという明確な問題意識と、これを改善する意識までは有していなかったと思われる。

臨床コア・心理コアに関しても、まず心理コア PI は、被験者登録開始後は、 データセンターからの疑義事案には回答する中で、後々まで混乱を生じさせた 心理検査のチェック内容、正誤判断に関して、問題が生じていることは把握し ても、早期に統一的な対応ができるような基準の策定はせず、個々の問題に解 答を与えるのみであった。

前述のように、心理コア PI は、最初の被験者登録が開始されて相当期間が経過してから、「質的チェック」という心理コア PI の権限(正誤評価の統一を、検査後に図り、心理データを修正する権限)を主張しはじめているが、既述のように、心理コア PI には「質的チェック」権限まではないと考えられる。一方で、心理コア PI の専門性は、データセンターのデータチェックの場面において、データチェック基準策定という形で実現されることが期待されていたと言えるが、これはなされなかった。

また、臨床コア PI に関しても、臨床コア PI 朝田から提出された資料を見ると、臨床コア PI が研究代表者に対し、データチェックの遅れを指摘して、臨床コアでデータチェックを行うことを強く求めた事実は認められるものの、そのような要求が行われたのは 2011 年に入ってから(最初の被験者登録から 2~3 年後)であった。同時点では、被験者登録はほぼ完了しており、データチェック体制もある程度確立されてしまっていたから、新たに、臨床コア PI によるチェックという別のデータチェック体制を構築することは非現実的であったものと思われる。また、臨床コア PI 朝田の主張するような権限の要求は、もう一人の臨床コア PI である荒井からは出ていない。

臨床コア PI 朝田は、それ以前から何度か研究代表者に働きかけていた旨述べるが、本来であればそのような働きかけは 2008 年の被験者登録時にはあってもおかしくはなかったはずであるが、そのようなことがなされた事実は確認できない(むしろ、例外申請の審査すら、臨床コア PI である朝田、荒井は対応しきれず、研究代表者が単独で行う場合も生じていたことは前述のとおりである。)。

(カ) 研究実施医療機関に対する研究手順の周知徹底等も十分になされなかった。

- (キ) 被験者登録開始後に、上記ウ、エ、オのような問題点が存することが判明しても、問題が生じた場合の処理体制、責任管理体制、指揮命令系統が組織上整っていれば、事後的にも問題に対処できた可能性はあったが、J-ADNI研究においては、そのような組織体制が全く整っていなかったため、研究代表者とPI等の意見が異なった場合に、J-ADNI研究として統一的な意思決定を行うことは不可能であった。
- (ク) 以上のような研究開始にあたっての準備不足、その背景にある J-ADNI 研究の主要研究者らの認識不足を原因として、上記指摘した
 - ・倫理指針違反(同意手続きに関する問題)
 - ・プロトコル違反(同意手続きに関する問題、例外申請についての判断) という問題と、データセンター職員による誤った指示(ヒューマンエラー)と これに基づく修正について、「改ざん」であるかのような指摘を受ける事態に も至ったものと考えられる。

とはいえ、結論で述べたように、データセンター職員による独自のデータ基準策定や、真摯なデータチェックの結果、データチェックにヒューマンエラーはあっても、それ以外の「改ざん」と評価されるような介入は認められず、また、例外申請の判断(被験者の組入)についても、結果として妥当性を欠くような組入は行われなかった。

ウ 求められていた準備や認識

具体的に研究代表者らに、どのような準備や認識が求められていたかを検討する。

倫理指針違反に関しては、事前に、各研究実施医療機関に対し、研究の手順や検査方法、プロトコル遵守等について、十分な周知活動を行うべきであったが、これが十分になされなかった。なお、十分な周知活動が必要だったのは、心理検査の方法についても同様であり、記述のように、被験者登録がある程度進んでから、WMS-R 検査の遅延再生の基本的手順に関し、データセンターに質問が出るというようなこともあった。同様の心理検査のやり方や CRF の記載方法等をめぐる施設とデータセンターとのやりとりは、他にも確認された。

また、同意書の取得については、データセンターで厳格にチェックすべきであったところ、データセンターも、チェック遅れ、あるいは事後取得が判明してからも、追加コメントを申請するようにと指示するのみであり、データセンターに

おけるチェック体制も十分ではなかった。

プロトコル違反については、プロトコルの記載を整備し、手順書との記載との間に矛盾がないようにするのは臨床試験を行うにあたっては当然必要な作業であるが、これが行われてこなかった。

以上の準備や手続が、研究上軽視されてしまった原因として、多施設で大規模に行われる臨床研究を実施するにしては、その事務局体制が脆弱にすぎ、研究代表者など一部の研究者やデータセンターの事務局に、負担が集中しすぎたということが挙げられる。事務局体制に対する予算配分も十分ではなかったものと思われる。

研究の規模からすれば、本来であれば、これをチェックする役割の者、すなわち実質的なプロジェクトマネジャーを置いて、プロジェクト全体を管理監督すべきであり、プロジェクトマネジャーを置かないとしても、研究全体を管理監督する組織を作り、実際に機能させるべきであった。

知識不足等による誤った修正指示等、データセンターにおけるヒューマンエラーの発生については、その発生自体は、本研究のようにデータの数が多くなればなるほど、避けられないものと思われる。しかしながら、J-ADNI 研究においては、繰り返し述べたように、データセンターのデータチェック体制やデータシステムに明らかな未熟さがあり、これがヒューマンエラーを生じさせ、助長した原因とも考えられる。

3 東大報告書について

J-ADNI 研究の問題点については、当委員会の当調査報告書に先立ち、東京大学の特別調査委員会の報告書と医学系研究科 J-ADNI 調査委員会の平成 26 年 5 月 20 日版 最終報告書とがある。

これらの報告書と本調査報告とでは、問題点の把握等共通するところも多いが、事実関係の把握や評価について、結論が異なる点が存する。

この点について、以下若干説明を行う(以下、後者の医学系研究科の最終報告書を「東大報告書」という。)

(1) 東大報告書の内容と結論の異なる点

東大報告書の内容と結論の異なる点は次のとおりである。

ア 東大報告書(特別調査委員会が審議を行うもととなった医学系研究科の最終報告)が「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」と 指摘する点について

東大報告書は、「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」として、次の3点を指摘する。

いずれも、当委員会も同様に考えているが、細部において当委員会の見解と異なる点が存する。

- 「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充分に把握・評価できていなかった。」 東大報告書の指摘する上記①及び③の点はそのとおりである。

しかしながら、東大報告書は、②について、既に述べたように、次のように報告する。

「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。」

「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。」

この点、当委員会は、東大報告書の指摘する臨床コア・心理コアの権限は、プロトコル上も手順書上も、どこにも記載がなく、他方でデータセンターにはデータチェック権限が定められていることを確認した。

したがって、「臨床コア・心理コアの領域外で」「修正(依頼)が行われた」と しても、プロトコル上は問題がない。

また、実際には、臨床・心理データ上の疑義については、基本的にはデータセンターが各コアか研究代表者に問い合わせ回答を得た上で行っていたので、「不適切な患者情報の修正」が行われた事実も認められなかった。

症例の登録については、臨床コア・心理コアが判断すべき問題ではなく、臨床 判定委員会が判断すべき問題であることは前述したとおりである。

さらに、「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」とある点について、バイオ組合職員は確かに、労務管理、データセンターの施設管理などは行っていたが、データセンター職員のデータチェックについて、これを管理統括する権限まではなく、逆にそのような権限を有する者がデータセンターにいなかったことが本件における大きな問題であったと考える。

「メールなどでやりとり」という点については、ADNI VER.2 が導入されるまでは、研究実施医療機関とデータセンターとのやりとりはメール等でやらざるを得なかった事情が確認されている。

イ 「2. 研究開始時の手順が整わないまま研究が開始された。」と指摘する点について

東大報告書は、研究開始時の手順が整わないまま研究が開始されたとして、次 の7点を指摘する。

- 「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充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充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。」
- (ア) まず、「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充分に整備されていなかった。」とする点について、東大報告書は、

「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(資料 8)が作成されたが、その後の手直しは行われず、バイオ組合大村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(資料 9)、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。」

とする。

この点、当委員会の調査の結果、研究開始当初のやり取りの多く(紙ベース

のやりとり)は、データセンター内でファイル化されて保管されており、修正の経緯の多くが確認できた。また、「修正の履歴」自体は、現システムにアップロードされた用紙上に残されており、修正前の用紙も ADNI VER.1 時代にアップロードされた PDF を確認することができた。

また、手順書は確かに平成24年8月6日付けで改訂しされたが、改訂前の手順書と比べ、手順に大きな変更はなかった。したがって、「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。」という指摘はあたらない。

さらに、「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」という点について、手順書には心理認知検査の評価基準は記載されていない。他方で、CDR、ADAS-Cog については認定制度まで設けられたから、東大報告書の指摘はあたらないし、それ以外の心理検査については、評価基準自体不明確なところも多かった。

「チェックリストは膨大なものが準備された」という点について、これは、データセンターの職員が、データチェック統一のために、自ら策定していったリストであり、J-ADNI研究者が作成した手順書とは異なるものである。

さらに、「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」という指摘もあたらない。

(イ) 「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充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。」 という点について、東大報告書は、

「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の判定を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。」とする。

「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。」という点について、くり返し述べたように、そもそも研究開始当初は、臨床コア・心理コアにこれらの権限があったわけではなく、データへのアクセス権限もなかった。後日、各コア PI の要求を受けて、アクセス権限が与えられたに過ぎない。

(ウ) 「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」という点について、「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」という点はそのとおりであり、「研究開始当初から、実力のある IT 企業が関与」していることも望ましいことであった。

しかし、本研究では、研究の手順自体、被験者登録直前まで確定せず、どのデータを入力項目とするかもなかなか確定しなかったという問題が根本にあったから、実力ある IT 企業の関与のみで解決できたとも考えられない。

(エ) 「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」

という点については、既にくり返し述べたとおりである。

東大報告書が、「Case report form(CRF)の疑義については臨床判定委員会(研究代表者、臨床コア PI2 名、サイトの臨床コア 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研究代表者、臨床コア PI の荒井氏、朝田氏の 3 名で対応することとなった」とするのは、例外申請についての判断に関する指摘ではないかと思われる。そうだとすると、「しかしながら、荒井氏が多忙のため、新規の疑義案件でない限り、研究代表者が 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」という点もおおむねそのとおりである。

しかしながら、

「常時数名から多い時で 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(資料 10)、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す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「○○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「○○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」の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」であると考えられる。」

という点については、当委員会の結論とは異なる。

当委員会は、臨床コア・心理コアの了解のないデータ修正依頼が「不適切」であるとすることは妥当ではなく、データセンターが行ったデータチェック及び修正依頼は、心理検査の評価基準が徐々に整えられていったことによる評価違い等や、もともとデータチェック体制が整っていないことによるヒューマンエラー等は確認されたものの、基本的に適切になされていた。

(オ) 「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。杉下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、研究代表者と 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。」

この点については、既に述べたように、選択基準に合致しない被験者につ

いて、データを不正に修正して選択基準に合致する形にして組み入れられた 事例は1件も存しなかった。例外申請についての判断が、臨床判定委員会で 行われなかったという問題はあるが、それ以外の指摘はいずれも当委員会の 結論とは異なる。

また、

「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道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拡げても良い、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」

という指摘について、当委員会の調査で、被験者登録時の被験者の適格 性判断について、「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 もよい」とまで考えていた研究者は確認できなかった。実際にも、一定の数 の被験者がスクリーニング脱落とされている。

他方で、被験者登録時の適格性判断は厳格に行うが、登録後に、適格性に合致しない事由が生じたとしても、当該被験者への検査は中止せず、被験者のデータも除外しないという考えを有する者は確認できた。US-ADNIや認知症関連6学会の意見もこの見解に賛同するものであった。

ウ 「3. データベースの不具合が多く見られた。」という点について

データベースが研究開始当初から整備されていなかった事実は既に述べたとおりである。

しかしながら、次の①~③の事実については、詳細には触れないが、曖昧あるいは不明確、不正確な指摘も多く、当委員会の結論と異なる点も多い。

「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。」

(2) 結論の異なった理由

東京大学の調査では、サーバ内に保管されているデータも、段ボール箱で保管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ないこと等から、データセンターに保管されたデータの検証は行われなかった。東京大学の調査においては、臨床コア PI 朝田、心理コア PI から提供を受けたデータ、研究代表者から提供を受けたデータを基に、関係者からの聞き取りを踏まえ、その問題点などを検証することで、評価が行われた。

これに対し、当委員会においては、現在のデータベースシステム上のデータに加え、システムから復元したデータを確認したほか、研究実施医療機関への照会等も行っている(当委員会の調査方法は、第3、3に記載したとおりである)。東京大学の調査とは調査方法が大きく異なっており、結論が異なったのはそのためと考えられる。

4 責任の所在及び再発防止策

(1) 責任の所在について

J-ADNI 研究において、新聞報道で指摘されたような「改ざん」等の不正が行われた事実は認められず、ここでいう責任とは、判明した問題点に関して、誰がどのような責務を負っていたかということを意味する。 まず、J-ADNI 研究にみられた体制の不備について、そもそも、研究開始に先立ち、様々なマネジメント体制を整えるべきであった責任も、第一義的には研究代表者にあったものと思われる。

しかしながらまた、他の研究者においても、J-ADNI 研究を実施継続するにあたり、研究代表者を補助、支援等してこなかったこと等につき、一定の責任があるものと考える。

特に、今回の問題の多くは、心理データや CRF 等の臨床データのチェックをめ ぐって生じており、心理コア PI、臨床コア PI にも、研究代表者を補助し、あるい は自らが主導的に、当初のデータマネジメント体制の構築を行わなかったこと、そ の後生じたデータセンターのデータチェックにおける混乱を収めることができなか ったことについて、責任があることは否定できない。

(2) 再発防止策について

今回、当委員会が調査を行った J-ADNI 研究は、既に最終段階にあるが、調査の 過程で、多施設大規模臨床研究における様々な課題が浮き彫りとなった。

そこで、当委員会としては、今後、多施設大規模臨床研究を実施するに際して 留意すべきポイントについて、以下のとおり再発防止策としてとりまとめた。

ア データ信頼性確保のための体制

現在、我が国においては、臨床研究の国際基準である GCP (Good Clinical Practice) は治験(医薬品医療機器等法に基づく医薬品・医療機器等の製造販売 承認を得るための臨床試験)にのみ適用され、治験に該当しないその他の臨床研究 (J-ADNI 研究もこれに含まれる)には GCP は適用されない。

GCP 準拠の臨床研究においては、被験者の保護とともに、データの信頼性の保障が厳格に求められることから、専門的知識及び経験を有する者(例:データマネジャー、生物統計家、プロジェクトマネジャー、臨床薬理学者、研究倫理の専門家等)の確保や、さらに、モニタリング、監査という品質管理・保証の仕組みを整備することも必須となる。

上記のとおり、J-ADNI 研究において今回の事態が引き起こされた主な原因が、データセンターのプロジェクト内での責任・権限の不明瞭さ、データマネジメント責任者の不在による指示命令系統の不統一、データマネジメントシステム設計・構築の不備、データマネジメント手順書・チェックリスト等の不整備・不統一など、プロトコルの不明確さや手順書との矛盾、研究全体における指揮管理体系の不備、意思決定体制の不備などにあったことに鑑みれば、もし、本研究が GCP 基準に則って行われていれば、今回の事態が起きなかったであろうと推察される。

もちろん、我が国で行われている全ての臨床研究がすべて GCP 基準で行われることが望ましいことは言うまでもないが、他方、全ての GCP 基準を充足するためには、多額のコストや多くの専門人材が必要となることに照らせば、その実現は容易ではなく、現実的な選択肢とは言えない。

しかしながら、J-ADNI 研究のように、多額の国費が投入される大規模多施設臨床研究においては、GCP 基準の趣旨を踏まえ、データマネジャー、生物統計家、プロジェクトマネジャー、臨床薬理学者、研究倫理の専門家等を確保し、さらに、モニタリング、監査という品質管理・保証の仕組みを整備すること、研究事務局と呼ばれる機能(中央において全施設をマネジメントする機能を有し、データセンターとは独立して研究内の各グループ間の調整を行ったり、中央組織と各施設との調整業務を行う事務局)を備えることなど、データの信頼性を確保するための体制を整備することを研究実施の要件とすべきである。

イ ガバナンス体制

現在、我が国における臨床研究は、既述のとおり、治験を除き「臨床研究に関する倫理指針」が適用されるが、臨床研究倫理指針は、すべての臨床研究が同一の基準で実施される建前であり、研究の規模や予算の規模に応じて多元的な基準を設けているわけではない。

しかしながら、単一施設で実施される小規模臨床試験と、J-ADNI 研究のように、多額の国費が投じられ、また多数の研究機関が参加し、さらに多数の企業が参画する多施設大規模臨床研究とでは、その求められる社会的責任の程度は異なって然るべきで、多施設大規模臨床研究の場合は、より高度のガバナンス体制の構築が求められると考えられる。

たとえば、会社のなかでも、株式を上場している上場企業と非上場企業とでは、 それぞれ求められるガバナンス体制は異なり、また、株式会社のなかでも資本金 5億円以上または負債額 200 億円以上の大会社とその他の株式会社とでは、それぞれ求められるガバナンスが体制は異なるが、これと同様の理由である。

今回のケースで、既述のとおり、J-ADNI 研究において生じた混乱の主な原因が意思決定体制、意思決定手続、研究代表者の権限の範囲が明確に定められていなかったこと、チェック機能が十分に働かなかったことに起因することに照らせば、たとえば、多施設大規模臨床研究の場合には、代表研究者の役割と責任を明確に定めること、意思決定体制と意思決定手続を明確に定めること、業務執行をモニタリング・監査する機関を設置することを求めるべきである。

また、モニタリング・監査の実施対象は、各施設で実施される研究を含むことはもとより、多施設大規模研究における研究代表者の執行内容そのものも含めるべきである。

さらに、特に研究代表者には、プロジェクト全体を統括する役割が求められるべきで、この役割を実効的に果たすために、研究代表者を補佐する組織を設置しておくことが望ましい。

以上のとおり、今後、多額の国費が投入される多施設大規模臨床研究において は、その社会的責任を踏まえ、より高度のガバナンス体制を構築することを検討 すべきである。

以上

(別紙1)

① 直後再生「9:50」を「9:30」、遅延再生「10:20」を「10:00」に修正した結果、修正前及び修正後は共に直後再生終了時間から30分後であるから、30分-40分後という時間設定に合致している。

修正日は検査の約3か月後、評価者と修正者はイニシャルが一致するため同一人 と思われる。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には、直後再生の時刻の記録欄に「9:30」遅延再生の時刻の記録欄に「10:00」と記載があり、また、データセンターが保管する修正メモには、「終了時間と開始時間が原本と異なっているため問い合わせしました。長いのでここには追記しません。元データを確認してください」との修正コメントが記載されている。

上記のとおり、ワークシートの原本は、直後再生及び遅延再生において、修正後の時間と一致していることから、データセンターから当該実施医療機関から「書き間違い」(ワークシート原本から検査用紙への転記間違い)との回答を得たため、ワークシート原本の記載に従って誤記を修正するよう依頼したものと解される。また、修正前及び修正後共に時間設定の範囲に収まっていることから、改ざんの動機がそもそも見当たらない。

したがって、ワークシートの原本の記載に従って、誤記を修正するようデータセンターが依頼することは、実際の記載内容(事実)に合致するように修正するものであるから、改ざんには当たらず、何ら問題のあるものとも言えない。

② 直後再生「13:36」(修正なし)、遅延再生「13:06」を「14:06」に修正した 結果、修正前は(直後再生より)30分前、修正後は30分後となり、30分-40分 後という時間設定に合致することとなったもの。

修正日は検査の約2か月後、評価者と修正者は異なる。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には、遅延再生の時刻の記録欄に「13:06」と記載があり、修正前の時刻と合致している。一方、データセンターが保管する修正メモには「14:06ではありませんか。ご確認の上修正をお願いします。」との修正コメントが記載されている。その後、データセンターの指摘を踏まえ、実施医療機関が確認し、実施医療機関の判断により、「14:06」に修正されたと考えられる。

修正前の遅延再生の開始時刻では、直後再生より 30 分前に行われたことになっ

てしまい、およそ不合理である。むしろ、実施医療機関が、直後再生の 30 分後として書くべきことを、誤って直後再生の 30 分前として記載してしまった可能性が高い。従って、データセンターによる問い合わせは、実施医療機関側の不合理な記載事項を指摘したものに留まり、何ら修正を指示したものではない。加えて、最終的には実施医療機関側の判断より修正がなされている以上、改ざんには当たらず、何ら問題のあるものとも言えない。

- ③ 時間の修正はなく、直後再生「13:58」、遅延再生「14:56」で約1時間程度の時間間隔があるのみであるもの。
- ④ 直後再生「14:07」(修正なし)、遅延再生「14:16」から「14:46」と修正した結果、修正前は9分後、修正後は39分後となり、30分-40分後という時間設定に合致することとなったもの。なお、ワークシート原本についても、検査用紙と同じ日に、遅延再生につき「14:46」へ修正がされている。

検査用紙の修正については、評価日と修正日は約1ヶ月後、評価者と修正者はイニシャルが一致しているため同一人物と思われる。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、データセンターが保管する修正メモには、「遅延再生の開始時刻は14:16でよろしいですか。必要であれば修正してください。」との修正コメントが記載されている。

修正前の時間では、直後再生から6分後に遅延再生のテストが行われたことになり、遅延再生は、通常直後再生から30分後に行われるとされている以上、不合理である。そして、検査者自身が、ワークシート及び検査用紙を修正していることから、単純ミスであると判断し、修正したものと解される。

従って、データセンターは「必要であれば修正して下さい」とのみ記入するだけで、実施医療機関の判断に介入しておらず、改ざんとは言えない。また、単なる誤記を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

⑤ 直後再生「14:39」(修正なし)、遅延再生「14:56」から「15:10」と修正した結果、修正前は17分後、修正後は31分後となり、30分-40分後という時間設定に合致することとなったもの。

修正日は検査日から約2週間後、評価者と修正者は同一イニシャルのため、同一 人物と思われる。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、データセンターが保管する修

正メモには「必要であれば入力画面と用紙の修正をお願いします。」との修正コメントが記載されている。これに対し、当該実施医療機関からは「時間誤記のため修正しました」とコメントが入力されている。 ワークシート原本は、当該検査用紙の修正日に「15:10」と修正されている。

データセンターからの指摘に基づき、検査者自身が誤りに気が付き、遅延再生の 開始時間には誤記があったものとして、修正したものと解される。

データセンターによる問い合わせは、実施医療機関側の不合理な記載事項を指摘 したものに留まり、修正は、実施医療機関の判断によるものであるから、データセ ンターによる改ざんがあったとはいえない。また、単なる誤記を修正するものであ るから、何ら問題のある修正とは言えない。

⑥ 直後再生「11:54」を「11:24」、遅延再生「11:55」(修正なし)と修正した 結果、修正前は1分後、修正後は31分後となり、30分-40分後という時間設定に 合致することとなったもの。なお、ワークシート原本についても、直後再生の時刻 の記録欄欄外に記載された「54」を削除する修正がされている。

検査用紙の修正については、評価日と修正日、評価者と修正者は一致している。 ワークシートの修正については、検査の約8か月後、評価者と修正者は異なる。 当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には、直後 再生の時刻の記録欄に「11:24」と記載があることから、検査者自身が検査用紙へ の転記の誤りに気が付き、ワークシート原本の時刻の記録欄の記載に基づき直後再 生の終了時間を修正したものと解される。

同修正には、データセンターは介入しておらず、また、単なる誤記(転記の誤り) を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

① 直後再生「9:25」、遅延再生「9:55」(検査用紙の時刻欄に修正はなく、ワークシート原本のみ、遅延再生時間を修正したもの)。

評価日と修正日、評価者と修正者は同一である。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本の遅延再生の時刻記録欄が検査日当日に修正されており、検査者自身が誤記をその場で修正したものと解される。

同修正には、データセンターは介入しておらず、単に誤記を修正するものであるから、何ら問題のある修正とは言えない。

⑧ 直後再生「13:15」を「12:45」、遅延再生「13:15」(修正なし)と修正した 結果、修正前は0分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に 合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は同一である。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には、直後再生の時刻の記録欄には時刻の記載がないものの、欄外に「12:45」と記載があることから、検査者が直後再生の終了時間欄に誤って遅延再生の開始時間を記入したのち、検査者自身が誤りに気が付き、ワークシート原本の欄外の記載に基づき直後再生の終了時間を修正したものと解される。

同修正には、データセンターは介入しておらず、また、単なる誤記(転記の誤り) を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

⑨ 直後再生「14:35」を「14:05」、遅延再生「14:35」(修正なし)と修正した 結果、修正前は0分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に 合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は同一である。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には、直後再生の時刻の記録欄には「14:05」と記載があることから、検査者が直後再生の終了時間欄に誤って遅延再生の開始時間を記入したのち、検査者自身が誤りに気が付き、ワークシート原本の記載に基づき直後再生の終了時間を修正したものと解される。また、これについて当委員会において実施医療機関に照会したところ、「誤って遅延再生開始時間を記載した。検査用紙に正しい時間が記載されています。データセンターからの指示はなし。」との回答を得た。

同修正には、データセンターは介入しておらず、また、単なる誤記(転記の誤り) を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

⑩ 直後再生「14:22」(修正なし)、遅延再生「14:48」を「14:52」に修正した 結果、修正前は26分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定 に合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は同一である。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には、遅延再生の時刻の記録欄にはいったん「14:48」と記載されたものの、同日「14:52」と修正されていることから、検査者自身が時間の誤りに気が付き、ワークシート原

本の記載を修正のうえ、ワークシート原本の記載に基づき遅延再生の開始時間を修正したものと解される。同修正は、実際の開始時間に合致するようにワークシートを修正するものであるから、何ら問題のある修正とは言えない。

① 直後再生「10:45」を「11:45」、遅延再生「12:15」(修正なし)と修正した 結果、修正前は1時間30分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は異なる。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には、直後再生の時刻の記録欄にはいったん「12:15」と記載されたものの、同日「11:45」と修正されていることから、検査者がワークシート原本の直後再生の時刻の記録欄に誤って遅延再生の開始時間を記入したのち、検査者自身が誤りに気が付き、ワークシート原本の直後再生の時刻の記録欄の記載を修正したものと解される。さらに、ワークシート原本の記載の修正に伴い、検査用紙に直後再生の終了時間を転記したところ、ワークシート原本から検査用紙への転記間違いを生じたため、ワークシート原本の記載に基づき直後再生の終了時間を修正したものと解される。これについて当委員会において実施医療機関に照会したところ、直後再生の時刻の記載欄に遅延再生の開始時間を記入したものと思われる点については、「その通りです。」との回答を得、また検査用紙の直後再生終了時間を修正した経緯については、「単に時間を書き間違えた誤記です。修正日は当日であり、その日に書き間違いに気づいて訂正したものと思われます。」との回答を得た。

同修正には、データセンターは介入しておらず、また、単なる誤記(転記の誤り) を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

② 直後再生「10:44」(修正なし)、遅延再生「10:44」を「11:14」と修正した 結果、修正前は0分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に 合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は同一である。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には「11: 14」とあることから、検査者が遅延再生の開始時間欄に誤って直後再生の終了時間 を記入したのち、検査者自身が誤りに気が付き、遅延再生の開始時間欄の記載を修 正したものと解される。

修正には、データセンターは介入しておらず、改ざんとはいえない。また、単な

る誤記(転記の誤り)を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

③ 直後再生「16:37」(修正なし)遅延再生「16:35」を「17:07」と修正した結果、修正前は直後再生の2分前、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は同一である。

修正前の遅延再生の開始時刻では、直後再生終了時間より2分前に行われたことになってしまい、およそ不合理である。検査者が遅延再生の開始時間欄に誤って直後再生の終了時間を記入したのちすぐに、検査者自身が誤りに気が付き、遅延再生の開始時間欄の記載を修正したものと解される。

同修正には、データセンターは介入しておらず、検査者自らの訂正によるもので 改ざんとは言えない。また、単なる誤記を修正するものであるから、何ら問題のあ る修正とも言えない。

④ 直後再生「14:05」を「13:32」と修正し、遅延再生は「14:05」(修正なし)。 修正前は0分後、修正後は33分後となり、30分-40分後という時間設定に合致す ることとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者はイニシャルが同一であるため同一人物と 思われる。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本には「13:32」とあることから、検査者が直後再生の終了時間欄に誤って遅延再生の開始時間を記入したのち、検査者自身が誤りに気が付き、直後再生の終了時間欄の記載を修正したものと解される。

修正には、データセンターは介入しておらず、改ざんとはいえない。また、単なる誤記(転記の誤り)を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

⑤ 直後再生「14:06」(修正なし)、遅延再生「14:36」(修正なし)。検査用紙の時刻欄に修正はなく、ワークシート原本のみ、検査当日に遅延再生「14:06」を「14:36」と修正している。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本のみ修正で あるため、検査日当日に検査者がその場で修正したものと推察され、ワークシート 原本の遅延再生の時刻の記載欄に誤って直後再生の終了時刻を記入した後、検査者が誤記に気が付き、遅延再生の開始時間欄の記載を修正したものと解される。

同修正には、データセンターは介入しておらず、また、単なる誤記を修正するものであるから、何ら問題のある修正とは言えない。

⑩ 直後再生「14:37」を「14:07」、遅延再生「14:37」(修正なし)と修正した 結果、修正前は0分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に 合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は同一。

修正前の直後再生時間と遅延再生時間が同じになっていることから、検査者が直 後再生の終了時間欄に誤って遅延再生の開始時間を記入したのち、検査者自身が誤 りに気が付き、直後再生の終了時間欄の記載を修正したものと解される。また、こ れについて当委員会において実施医療機関に照会したところ、「誤って遅延再生開始 時間を記載した。検査用紙に正しい時間が記載されています。データセンターから の指示はなし。」との回答を得た。

修正には、データセンターは介入しておらず、また、単なる誤記(転記の誤り) を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

① 直後再生「14:44」を「14:14」、遅延再生「14:44」(修正なし)と修正した 結果、修正前は0分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に 合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は同一である。

修正前の直後再生時間と遅延再生時間が同じになっていることから、検査者が直後再生の終了時間欄に誤って遅延再生の開始時間を記入したのち、検査者自身が誤りに気が付き、直後再生の終了時間欄の記載を修正したものと解される。また、これについて当委員会において実施医療機関に照会したところ、「誤って遅延再生開始時間を記載した。検査用紙に正しい時間が記載されています。データセンターからの指示はなし。」との回答を得た。

同修正には、データセンターは介入しておらず、また、単なる誤記(転記の誤り) を修正するものであるから、何ら問題のある修正とも言えない。

® 直後再生「13:13」(修正なし)、遅延再生「13:43」(修正なし)。検査用紙の時刻欄に修正はなく、ワークシート原本のみ、直後再生「13:23」を「13:13」と修

正した結果、修正前は20分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に合致することとなったもの。

修正日は検査日当日、評価者と修正者は同一である。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、ワークシート原本に検査者自身による「誤記訂正」との検査当日の書き込みがあることから、検査者が誤記に気が付き、直後再生の終了時間欄の記載を修正したものと解される。

同修正には、データセンターは介入しておらず、単に誤記を修正するものである から、何ら問題のある修正とは言えない。

(9) 直後再生「10:35」(修正なし)、遅延再生「11:05」(修正なし)。検査用紙の時刻欄に修正はなく、ワークシート原本のみ、遅延再生「10:35」を「11:05」と修正した結果、修正前は0分後、修正後は30分後となり、30分-40分後という時間設定に合致することとなったもの。

当委員会において当該検査用紙を確認したところ、修正箇所に修正日及び修正者の記入がないものの、ワークシート原本の修正であるため、検査日当日に検査者がその場で修正したものと推察され、遅延再生の時刻の記載欄に誤って直後再生の終了時刻を記入したのち検査者が誤記に気が付き、遅延再生の終了時間欄の記載を修正したものと解される。

同修正には、データセンターは介入しておらず、また、単なる誤記を修正するものであるから、何ら問題のある修正とは言えない。

1. 改ざんの疑いとの指摘

- (1) 論理的記憶試験の時間間隔
 - 1)『一定の時間を経た後に記憶を確かめる検査で時間を書き換えたり、不都合な症状を削除したりしていた疑いがある。』 【1/10(金) 朝日朝刊】
 - ・京都府立医大が・・数ヶ月後にデータセンターが「検査時間を修正して下さい。 30~40 分後に実施していただくようお願いします。」と文書で要請。 同医大担当者が検査時刻を 20 分繰り上げて午後 6 時 2 分に書き直した。
 - 2) 『高齢者の一部の面談検査データについて実施の時間や症状を書き換えたこと が朝日新聞の報道で明らかになった。』 【1/10(金) 朝日夕刊】
 - 3) 『30 分後に記憶を再生・確認する検査で、1 時間後に行ったとの記載を、後に、 40 分後に検査したことに書き換えるケースがあったとしている。』

【1/10(金) 読売夕刊】

- 4)『検査時間を書き換えたり、不都合な症状を削除したりした改ざん疑惑』 【1/11(土) 朝日朝刊】
- 5)『改竄が指摘されたのは、患者らに物語を聞かせた直後と30~40分後にそれ ぞれ内容を覚えているかを確認する検査。京都府立医科大が担当した2件につ いて、当初は「1時間後に行った」などと報告された検査の開始時刻が、後に 規定時間内に収まるように書き換えられていた。』 【1/11(土) 産経朝刊】
- 6) 『京都府立医大の件は、2009 年 8 月の検査記録について、2 ヶ月半後に J-ADNI 事務局側から「(国際的な検査手順に合うように)検査時間を修正して下さい」と指示されて直したものだ。 【1/18(土) 朝日朝刊】
- 7) 福岡大病院は、データセンター職員から検査の7ヶ月後に記憶力検査の開始時刻の修正の指示を受けた。 【2/14(金). 朝日朝刊】

2. 基準違反の患者組み入れ及び無効例の長期試験継続

- 1)『不都合な症状を削除したりしていた疑いがある。』
 - ・『改ざんに加え、健康状態などが臨床試験に適さない人も含まれており分かっているだけで2割近くが使えないデータ』 【1/10(金) 朝日朝刊】
- 2)『アルツハイマー病以外が原因の認知症の患者や、病気の症状から実際には研究に参加できない条件の患者などが少なくとも80人含まれていた。』

【1/10(金) NHK Web】

- 3)『調査に協力した患者ら少なくとも80人のデータに不適切な扱いがあり、病気の症状から実際には研究の条件を満たさない患者が含まれている可能性がある。』
 - 【1/10(金) 日経夕刊】
- 4) 『これはデータの改ざんだ。他にも条件に合わない患者の登録が多数行われており、研究の信頼性を損なう。一杉下元東大教授ー』 【1/10(金) 読売夕刊】
- 5) 『約80人は、薬を服用するなど研究に適さない可能性がある。-朝田教授-』

【1/10(金) 每日夕刊】

6) 『約80人分について、病気の症状から本来は研究の条件を満たさない患者のデータが含まれていたり、データの記録が変更されたりしていたという。』

【1/11(土) 日経朝刊】

- 7)『約80人分で不適切な処理があり、6人については、本人や家族の同意を得ないままデータを集めいていた疑いがある。』 【1/11(土) 朝日朝刊】
- 8)『被験者としての条件を満たさない高齢者が約80人いる可能性がある。』
 - ・内訳は、認知症の状態が調査票と異なる人が約50人、認知機能に影響する薬を飲んでいるなど被験者として相応しくない人が20人、被験者としての同意を得ていない人が6人。 【1/11(土) 読売朝刊】
- 9)研究代表者が独断で基準に合わない人を被験者として認めたり、臨床検査を 行う病院が睡眠薬を服用後に検査する等の手順に違反しているとみられる事例 が相次いで記録。 【1/18(土) 朝日朝刊】

3. 論文の撤回提案

1) J-ADNI の臨床研究データに基づいて米国学会誌で発表した論文について杉下氏が データの 14%に改ざんを含む不適切な例があったとして共同筆者に論文撤回を 呼びかけた。今月 17 日に J-ADNI の改ざん疑惑を調べている東大の調査委員会に 撤回を訴えた。

【3/21(金)朝日朝刊】

4.【参考:改ざん報道等に否定的な記載】

1) 改ざんではない。データ処理技術など研究班に未熟な点あり。

【1/11(土) 読売朝刊:朝田教授の談話】

- 2) 改ざんではないが、不適切な処理あり。データ検証のための委員会を設置すべき。 【1/11(土) 日経朝刊:研究チーム臨床部門責任者の談話】
- 3) データ処置体制が未熟。 【1/11(土) 日経朝刊:朝田教授の談話】
- 4) 朝日新聞の報道では、J-ADNI の面接検査データに改ざんの疑いありとしているが、おそらく時制をあいまいに書いているせいで改ざんと言えるのかよく分からない。

科学研究で「改ざん」が決定的になるのは、査読付き論文誌に発表した論文でデータに偽りがあったことが示された場合。Retraction Watch は「このケースは論文取り下げの対象になりそうだけど、その論文があまりない」と評している。 【1/15(水) 日経バイオテク ONLINE】

5) 入力エラーが疑わしいものに対する一般的な発表前のチェック。 改ざんではなくデータエラーの修正。

研究基準に合致しない患者が含まれているのはヒューマンエラー。 朝日新聞の主張は誤解に基づいたものである。【1/27(月) Science Insider】

(別紙3)

J-ADNI研究に関する第三者調査委員会 委員長 伊東 卓 殿

回答書

J-ADNI被験者ID;	S	

1. 【同意の有無の確認】

	文書の表題	同意の内容	意・撤回)の記	同意書の日付		は
承諾 1 - 2	同意書	参加		年	月	Ħ
承諾1- 3	同意書	スタディパートナーの参加		年	月	日
承諾2	回答書	アポリポ蛋白E遺伝子の多型検査				
承諾2	回答書	IBMRI検査				
承諾2	回答書	脳ブドウ糖PET画像検査		_		_
承諾 2	回答書	脳アミロイドPET画像検査		牛	Я	日
承諾 2	回答書	腰椎穿刺による脳脊髄液検査				
承諾2	回答書	血液・尿・脳脊髄液液体の保存と研究活 用				
	同意撤回書	提供した生体試料の使用(本研究の解析研究への使用)				
	同意撤回書	生体試料の保存、将来の医学研究におけ る使用		年	月	H
	遺伝子解析研究への 協力の同意文書	説明を受け理解した項目へのチェック (全項目へのチェックの有無)				
	遺伝子解析研究への 協力の同意文書	生体試料の本研究への使用のみ同意		年	月	日
	遺伝子解析研究への 協力の同意文書	生体試料の長期保存、将来の医学研究に おける使用について同意				
	研究協力への同意撤 回書	生体試料の本研究への使用について同意 撤回		L -		
	研究協力への同意撤 回書	生体試料の長期保存、将来の医学研究に おける使用について同意撤回		年	Ħ	日
	2 承諾1-3 承諾2 承諾2 承諾2	承諾1 - 同意書 承諾1 - 同意書 承諾2 回答書 「同意撤回書 「同意撤回書 「同意撤回書 「同意撤回書 「同意放子の同解析文研文書のの協力の子の同解析文子の同が完ます。の協力の同意撤回書 「のないのの同意撤回書)のの同意撤回書	承諾1 - 同意書 参加 承諾1 - 同意書 スタディパートナーの参加 承諾2 回答書 アポリポ蛋白E遺伝子の多型検査 承諾2 回答書 脳MRI検査 承諾2 回答書 脳アミロイドPET画像検査 承諾2 回答書 腰椎穿刺による脳脊髄液検査 承諾2 回答書 腰椎穿刺による脳脊髄液検査 「同意撤回書 提供した生体試料の使用(本研究の解析研究への使用) 「同意撤回書 生体試料の保存、将来の医学研究における使用 遺伝子解析研究への協力の同意文書 と体試料の表研究への使用のみ同意 遺伝子解析研究への協力の同意文書 生体試料の長期保存、将来の医学研究における使用のみ同意で書となっていて同意 遺伝子解析研究へのおりの同意で書とない。 遺伝子解析研究へのおりの同意で書とない。 遺伝子解析研究へのおりの同意で書とない。 遺伝子解析研究へのおりの同意で書とない。 遺伝子解析研究へのおりの同意で書とない。 遺伝子解析研究へのおりの同意で書とない。 遺伝子解析研究へのおりの同意で書とない。 遺伝子解析研究へのおりの同意を受け理解した項目へのチェックのを通りの同意で書とない。 遺伝子解析研究へのおりで表別の同意を受ける使用について、同意を表別である。 はは、対象の表別である。 はは、対象の表別に対象の表別である。 本体試料の本研究への使用のみ同意を表別である。 本体試料の表別である。 本体試料の本研究への使用について、同意を表別である。 本体試料の表別保存、将来の医学研究によれて、特別に対象の表別に対象を表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象を表別に対象の表別に対象を表別に対象の表別に対象を表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象の表別に対象を表別に対象の表別に対象を表別に対象を表別	文書の表題 同意の内容 意・撤回の記載の有無 (O/×) 承諾1 - 2 同意書 参加 承諾1 - 同意書 スタディパートナーの参加 承諾2 回答書 アポリポ蛋白 E遺伝子の多型検査 承諾2 回答書 脳MRI 検査 承諾2 回答書 脳ブドウ糖PET画像検査 承諾2 回答書 脳アミロイドPET画像検査 承諾2 回答書 腰椎穿刺による脳脊髄液検査 直営書 血液・尿・脳脊髄液液体の保存と研究活用 同意撤回書 提供した生体試料の使用(本研究の解析研究への使用) 同意撤回書 生体試料の保存、将来の医学研究における使用ののチェックの有無) 遺伝子解析研究への協力の同意文書 生体試料の長期保存、将来の医学研究における使用について同意を対ける使用について同意を対ける使用について同意を対しる使用について同意を対しるでありのの意識を対しる使用について同意を対しるでは対しる使用について同意を対しるであり、の使用のみの同意を対している。 研究協力への同意撤し書 生体試料の本研究への使用について同意を対しるのでは対しるであり、のでは対しる使用について同意を対しるでは対しる使用について同意を対しるでは対しるであり、将来の医学研究に対しるが対しているのできが発しているのでは対しるでは対しるでは対しるでは対しるでは対しるでは対しるでは対しるでは対しる	大富1	文書の表題 同意の内容 意・敬回)の記 同意書の目付(あるい報の有無(○/ K)) 承諾1 - 同意書 参加 年月 承諾1 - 同意書 スタディパートナーの参加 年月 承諾2 回答書 脳MRI検査 年月 承諾2 回答書 脳MRI検査 年月 承諾2 回答書 脳ブドウ糖PET画像検査 年月 承諾2 回答書 脳ブドウ糖PET画像検査 年月 承諾2 回答書 機・原・脳脊髄液・尿・脳脊髄液検査 年月 同意撤回書 提供した生体試料の使用(本研究の解析可究への使用) 中京への使用) 同意撤回書 生体試料の保存、将来の医学研究における使用のみ可意文質は、のチェックの有無) 年月 遺伝子解析研究への協力の同意文書 生体試料の本研究への使用のみ同意を開たっいて同意を開いる。 おける使用について同意を開いる。 と体試料の表別保存、将来の医学研究における使用について同意の書物、 関係のの可能を関係を受け現保存、将来の医学研究における使用について同意を開いる。 と体試料の本研究への使用について同意できた。 また試料の本研究への使用について同意できた。 また試料のを開保存、将来の医学研究におけるを用について同意できた。 また試料の本研究への使用について同意できた。 また状料の表別保存、将来の医学研究に

2. 【初回検査実施日の確認】

-: 10000		и	HILY A								
実施内容	日付				再スクリーニングを 実施していた場合	日付					
初回スクリーニン グ実施日		年	月	日	再スクリーニング実施日		年	月	日		
血液採取		年	月	日						_	
尿採取		年	月	日	以上の調査結果に間違い	ありま	せん。	•			
腰椎穿刺		年	月	日	回答日;		年		月		日
脳MRI		年	月	月	施設名;						
脳ブドウ糖PET		年	月	日	回答確認者						
脳アミロイト、PET		年	月	日	役職;						
					氏名;					印	