

## 反論意見書

(J-ADNI 研究に関する第三者調査委員会の調査報告書に対して)

平成27年1月14日

J-ADNI 分担研究者

公益財団法人脳血管研究所

教授 杉 下 守 弘



### 第1 はじめに

- 1 私は、J-ADNI（本研究）の被験者データの改ざんを含むずさんな取り扱いを組織内に問題提起し、何の対応もされなかったことから厚労省認知症・虐待防止対策推進室の新美芳樹専門官にメールで告発したところ、メールは本研究の主任研究者岩坪威教授（主任研究者）に転送された。その後、被験者データへのアクセスが制限され、主任研究者の意を受けたデータセンターの大村和也氏（エーザイ株式会社からの出向従業員）により私が管理する研究室から資料が持ち去られる事態に至り、やむなく実名での告発を行った。

これに対し、主任研究者の所属する東京大学に特別調査委員会が組織され、平成26年6月20日、「不適切な担当者による不適切なデータ修正があった」などとする報告書を取りまとめた。その後、厚労省は東京大学に対して第三者委員会による調査報告を求め、東京大学が第三者委員会を組織し、第三者委員会は調査のうで平成26年12月19日付け調査報告書（本報告書）を取りまとめた。

- 2 本報告書は誤った判断を重ねたものであり、とうてい受け入れることはできないが、その点について指摘する前にまず確認すべきことがある。

本研究がきわめてずさんだったことは明らかである。これは本報告書の指摘だけからも容易に判断できる。

公表されている本研究の組み入れ被験者数は545名であるところ、本報告書では、被験者のスクリーニング時に限定しても、基準に合致せずに例外申請が行われて承認された例が11例、スクリーニング脱落が170例あったと指摘されている（p113）。なお、このような多数のスクリーニング脱落は私に相談もなく主任研究者が勝手に判断したもので、数も知らされていなかった。また、心理検査のうちWMS-R論理的記憶検査の実施時間の修正だけでも33施設で合計114件に及ぶとも指摘されている（p84）。そして、本報告書は、本研究の管理に不備があったことや倫理指針に違反していたこと、例外申請の承認に関してプロトコル違反があったことを指摘し、再発防止策（GCPの準拠、ガバナンス体制の構築）にも言及した。東京大学は、主任研究者を嚴重注意処分とした。

多額の国費が投じられた本研究が極めてずさんだったことはもはや明らかである（付言すれば、スクリーニング時の論理的記憶検査についてだけみても、原データが失われている例は140例もある。）。平成26年7月1日、当時の田村憲久厚労大臣は、ずさんな研究であれば補助金を出すに値しない事業になる可能性があることを述べており、本研究のずさんさは重大な問題である。

また、私のメール転送問題では厚労省の職員2名も国家公務員法違反で処分され

た。本件の経過における厚労省の対応にも問題があったことが明らかとなったのである。

- 3 しかし、東京大学の調査委員会ですら「不適切な担当者による不適切なデータ修正」と認定したことに対して、本報告書は単なる「ヒューマンエラー」として片付け、心理検査や本研究における私の役割について様々に歪曲した解釈を繰り返している。本報告書は、データベースの早期公開という結論が先にありきと評価せざるをえない内容で、私が指摘した諸問題を全く適切に検討しておらず、その判断は全くの誤りである。

以上の点を指摘したうえで、以下、本報告書の誤りについて具体的に指摘する。報告書の内容は多岐にわたるため、本書では、

- ① 改ざんに関する判断の誤り（第2）
- ② プロトコル違反と被験者組み入れに関する判断の誤り（第3）
- ③ 心理コアP I の権限と責任論に関する判断の誤り（第4）
- ④ データベース公開に関する判断の誤り（第5）
- ⑤ 初期のシステム混乱問題について適切な考察を行わない誤り（第6）

という点に絞って誤りを指摘する。

さらに、本報告書の誤りの背景として、第三者委員会の委員の利益相反に関しても指摘する（第7）。

## 第2 改ざんに関する判断の誤り

### 1 本報告書の判断

本報告書において、データ改ざんに関する主な判断内容は、概要、次のとおりである。

- ① MMSE, WMS-R の点数の修正は、すべて検査施設自らの判断で、多くは検査直後に行った修正である（p67～76）。
- ② GDS の点数の修正について、境界線上の回答は担当者の評価が尊重されるべきである（p76～79）。
- ③ WMS-R 検査時間等の修正
  - ・修正は 33 施設で合計 114 件あった（p84）。
  - ・他に「開始時間を修正して下さい」との指示は 5 件あったが、問題ある修正指示ないし修正とは認められない（p89）。
  - ・他にデータセンターが関与した修正例は多数あるが、指示を命ずる内容ではなく、事実と異なる不正な修正があったとは認められない（p92）。
  - ・改ざんを指摘する具体的事例（本報告書別紙 1）についても、改ざんや不正な修正とは考えられない（p94）。
- ④ 一部データセンター職員により「開始時間を修正して下さい」との指示（1 件）、実施日の統一記載に関する指示（2 件）があったが、いずれもヒューマンエラーと考えるのが自然（p102～103, 109）。

## 2 本報告書の誤り

### (1) 改ざんに関する判断の誤り

#### ア 調査事項（データ改ざんの有無）に対する判断を回避したこと

本報告書では、特に問題とされる WMS-R 検査時間等の修正や B 問題検査結果の削除に関して、これらがプロトコル違反にあたらないとの判断を前提として、「プロトコル違反を隠すための」修正やその指示は確認できなかったとして、改ざんは認められなかったとする。

これに対し、「プロトコル違反にあたらない」という判断が誤りであることは後述することとし、ここでは、第三者委員会が、データ改ざんの有無という調査事項に対する判断を回避していることを指摘する。

厚労省「研究活動の不正行為への対応に関する指針」での改ざんの定義は、「研究資料・機器・過程を変更する操作を行い、データ、研究活動によって得られた結果等を真正でないものに加工すること」

であり、それ以上の要件はない。具体的には後述するが、本研究においてプロトコルから逸脱した心理検査が行われ、そのデータがプロトコルに適合するように書き換えられたことは否定できず、これは改ざんである。上述の WMS-R 検査時間等の修正、B 問題検査結果の削除いずれにもそのような書き換え例は認められ、そのこと自体は本報告書も否定していないのである。

なお、同指針では「本指針の対象となる不正行為は、論文作成及び結果報告におけるデータ、情報、調査結果等の捏造、改ざん及び盗用に限られる」とされている。すでに本研究については、補助金交付者に対する各年度の報告もされ、関係論文も多く公表されているから、上記の不正行為としての改ざんであることも認められる。まして、このままデータベースを公開するならば、改ざんを確定させることになる。

以上にもかかわらず、あたかも調査によりデータ改ざんがなかったと確認できたかのような書き方をしている本報告書は誤りであり、不当である。

#### イ 改ざんを否定する根拠を示しえなかったこと

本研究で問題となる被験者データの書き換えは、プロトコル逸脱をなくす方向で修正されていること、検査から相当の時間が経過した後に修正されたものがあること、検査担当者とは別人により修正されたものがあることなどの点からも、改ざんを合理的に裏付けるものである。

ところが、本報告書をみると、照会に対する医療機関側の回答のみでよしとしたものが多く、改ざんを否定する具体的根拠は示されなかった。上記指針では「根拠が示されて故意によるものではないと明らかにされたものは不正行為には当たらない」とされている。そもそも心理検査のデータの書き換えという行為態様からして「故意」が否定されることは考えがたいし、実際にそのような根拠も示せなかったのであるから、改ざんを認めなければならない。

#### ウ 必要な調査を遂行していないこと

第三者委員会のヒアリングにおいて、萩原委員は、データ書き換え指示の実態や意図を把握するため、主要な関係者のメールのやりとりを調査すべきこと

を指摘した。そして、どのメールアドレスを調べるべきか私に報告するように求めたので、私は具体的にメールアドレスを報告した。それにもかかわらず、本報告書 p12 を見れば、第三者委員会はそのような調査を行っていないと認められる。

必要な資料を調査せず、医療機関の回答のみで改ざんを否定した判断が誤りであることは、この点からも明確である。

#### エ 心理検査に対する知識不足

本報告書では、心理検査に対する知識不足による誤った判断もある。

例えば、GDS（老年期うつ尺度検査）の点数の修正について、本報告書では、境界線上の回答は担当者の評価が尊重されるべきであって修正に不正がなかったと述べているが（p76～79）、これは検査を理解していないことによる誤りである。GDS は、いくつかの質問に「はい」か「いいえ」で答えさせて採点する検査であり、担当者の評価を尊重して採点する検査ではない。まして再考、再検査により選択基準に合うように点数を修正することは許されない。

なお、本報告書をみると、この点についても医療機関側の回答のみで、改ざんを否定する具体的根拠が示されておらず、上記イ項で指摘した問題がここでも当てはまる。

### (2) 改ざんの具体例（WMS-R 論理的記憶検査）

#### ア 遅延再生検査の開始時間の書き換え例

検査の約2ヶ月半後に遅延再生開始時間を17:22から17:02に書き換えた例。 直後再生終了時間は16:22。なお、検査評価者イニシャルや直後再生の得点も修正されている（本報告書 p87～88）
--

- ① 本報告書では、第三者委員会からの照会に対し、医療機関から、担当心理士が遅延再生の開始時間ではなく終了時間を書いていたことに気づいたので訂正したとの回答があったことが記載されている（p87）。しかし、遅延再生の終了時間を書いたという根拠は全く示されておらず、たんに施設側の回答をよしとしたにすぎない。
- ② 「遅延再生の終了時間 17:22 を書いていたので開始時間 17:02 に修正した」（遅延再生検査は 20 分間ということになる）という訂正理由の説明は不合理である。遅延再生検査の時間は被験者の回答及び検査者の採点にかかる時間である。本被験者は、「保険婦さんがお金を取られて、警察官がそれに同情して募金を集めたといった話だった。」とすんなりと回答しており、これを 4 点と採点するのも簡単にできる。これらに要する時間は、どう考えても 5 分以内であろう。
- ③ この件について、平成 26 年 1 月 10 日の朝日新聞の記事では、担当者は「検査から時間がたち、覚えていなかったが、手順が違うと指摘され、『私が間違ったと思う』と手順通りの時間にすることがあった」と説明していたことが報じられており、上記第三者委員会への回答とは違っている。それから 1 年近くも後になって、事実合致する修正であったかのような回答がなされて

も、根拠もなくそれを認めることはできない。

- ④ 上記と同じ医療機関で同じ評価者（イニシャルが同じ）によると思われる書き換え例は他にもある（直後再生終了時間が 14:39、遅延再生開始時間が 12 日後に 14:56 から 15:10 に書き換えられた例。本報告書 p164～165）。本報告書では、データセンターからの指摘で検査者が誤記に気づいて修正したものと考えられると記載されているが、上記例と同じく誤記であるとする根拠はなんら示されておらず、それどころか、なぜ誤記といえるのか理由の説明すらもない。
- ⑤ さらに上記と同じ医療機関の同じ評価者で、遅延再生時間に逸脱があるまま書き換えがなされていない例もある。これはデータセンターからの改ざん指示の後、それに気づいた心理コア担当者が指示を取り消したために修正がなされなかったものである。
- ⑥ 以上のとおり、第三者委員会の調査によっても的確に修正の根拠が示されなかったことからすれば、この例については、データセンターからの指示を受けて、実際の検査時間と異なる修正がなされたものと認めるべきであり、改ざんと評価しなければならない。上記④で指摘した同医療機関の例も同じである。

#### イ B 問題の削除例

私の調査では、WMS-R 論理的記憶検査で誤って A、B 両問題を施行し、後に B 問題の検査結果を削除している例が少なくとも 6 例みつかった。これが事実反する書き換えであり、データの改ざんであることは明らかである。

第三者委員会も、修正履歴が残っているから問題視する必要はないと簡単に述べるのみで、事実合致した修正とは認定できなかった（p83）。

A 問題という 1 つの物語を覚えさせるというプロトコルにもかかわらず A 問題と B 問題という 2 つの物語を覚えさせたことは、検査結果にも大きく影響する。本研究結果がデータベースとして公開されれば、データの元となる検査資料は一般に見られず、A 問題のみを行うべきところ A、B 両問題を用いて検査を行ったプロトコル逸脱例であることは分らなくなる。このようなことを考えても、このデータ改ざんは重大な問題といわなければならない。

また、この削除がデータセンターからの指示で行われたことについて、本報告書では何の評価も記載されていないが、改ざんの指示であることは明らかである。

#### (3) まとめ

ア 本報告書は、WMS-R 論理的記憶検査時間、あるいは検査実施日に関してデータセンターからの指示で実際と異なる修正が行われ、その後の訂正指示（データセンターの心理コア担当者）があつて再修正がなされた 3 件について、基準整備や教育が不十分だったことによるデータセンター職員のヒューマンエラーであつたという（p109）。

しかし、検査時間をプロトコルに適合するようにさせる修正指示、実際と異なる検査日への修正指示がヒューマンエラーで起こるとは考えられない。被験

者データの修正によって、プロトコルから逸脱した被験者を本研究に組み入れた行為は、意図的と言わざるを得ない。プロトコルから逸脱した B 問題の検査結果を削除する指示も同じである。プロトコルからの逸脱をなかったことにする意図が明らかにみてとれるのであり、これらが改ざんの指示だったことは明らかである。

イ 第三者委員会の調査でも改ざんを否定する根拠が示されなかったことを含めて考えれば、本研究においてデータの改ざんがあったことはもはや確定した事実としてとらえなければならない。

### 第3 プロトコル違反と被験者組み入れに関する判断の誤り

#### 1 本報告書の判断

本報告書において、プロトコル違反に関して判断されている内容は、概要、次のとおりである。

<例外申請と承認 (p111~114) >

- ・プロトコルから逸脱した例について、プロトコルでは、施設から例外的な組み入れ申請（例外申請）があれば臨床判定委員会で判断することが規定されていた。
- ・実際には臨床判定委員会での判断はなされなかった。朝田氏、荒井氏、岩坪氏の協議体制という方法が提案されたことがあり、主任研究者とデータセンターとのやりとりで方針が決定される事態があった。
- ・臨床判定委員会では例外申請について議論がなかったから、上記3名一任との黙示の承諾ないし合意があったとの法的評価も可能。
- ・プロトコルを変更しなかった点で上記の実態は不適切。
- ・その方法での例外申請の承認は 11 例、スクリーニング脱落は 170 例（スクリーニング時の基準不適合に限定、それ以外は多数）。

<プロトコル違反 (p115~120, 80~83) >

- ・登録時の適格性のみが問題、登録後に判明・発生した場合には試験継続でよい。
- ・スクリーニング時に基準不適合の例外申請例（合計 26 例）は組み入れ可。
- ・CDR 評価違いがあるとの指摘に対しては、心理コア PI に検査結果を修正するまでの権限はなく、被験者の適格性にはなんら影響はない。
- ・論理的記憶検査の再生時間の逸脱や B 問題の施行は、プロトコル違反ではない。

#### 2 本報告書の誤り

##### (1) 例外承認にかかる判断の誤り

この点については、3 名の専門家により例外申請を承認していた実態はなく、私だけでなく、臨床コア PI 朝田氏も外して主任研究者の判断で承認した形がとられていたことを指摘する。臨床や心理試験でのプロトコル逸脱例を例外的に組み入れるかどうかは、当然に心理及び臨床の専門家が入っての判断が必要であり、それらの専門性がない主任研究者が判断した形をとっても認められない。

平成 22 年 4 月の臨床判定委員会の当時、多数のプロトコル逸脱例の存在やデータ書き換え・改ざんといった事態は、主任研究者以外の臨床判定委員には分かっ

ておらず、主任研究者の判断を承認、黙認したと評価されるべき事態も全くない。

本報告書では、主任研究者による例外申請の承認が 11 例あったと述べられているが、そのような承認は認められず、それらの被験者のデータは除外されなければならない。朝田氏からの報告では、例外申請は 11 例ではなく 160 例以上あるとのことである。私の調べたところでも、例外申請はスクリーニングだけでも少なくとも 23 例あり、そのなかには、MMSE 検査が 20-26 点の症例を軽度 AD として組み入れるという選択基準に違反して 19 点の症例を軽度 AD として承認した例、84 歳まで組み入れるという選択基準に違反して 85 歳の症例の組み入れを承認した例、すでに治験に参加中の症例は参加できないという除外基準に違反しているのに組み入れを承認した例、併用禁止薬および併用制限薬を連日服用しているのに元東大教授であるという理由で組み入れを承認した例もある。これらは、あろうことか代表研究者みずから承認している。この状況をよしとしている本報告書は何か大きな勘違いをしているとしか言いようがない。

## (2) 記憶再生の検査時間違反がプロトコル違反ではないとした判断の誤り

ア WMS-R 論理的記憶検査は、被験者に物語を覚えさせ、その直後及び一定時間後にどの程度覚えているかを確認する検査である（Ⅰ直後再生検査、Ⅱ遅延再生検査）。同検査の英語原版では、直後再生検査の終了から「30 分後」に遅延再生検査を開始することとされている。US-ADNI では 10 分の遅れまで許容して遅延再生を「30-40 分後」と定められていたから、本研究でもそれに従い、本研究の実施計画書（プロトコル）で「30-40 分後」と明記されている。よって、遅延再生検査の開始時間が上記から逸脱した場合には、当然にプロトコル違反である。

本報告書では、プロトコル違反を否定する理由として、被験者データ除外等の手順が定められていなかったことなどを指摘する。しかし、本検査は選択基準を構成し、被験者の分類に用いられる重要な心理検査である。そのような検査についてプロトコルに定めた検査方法から逸脱したにもかかわらず、プロトコルに違反しないと評価すべき科学的根拠はない。むしろ科学的観点からは、プロトコルからの逸脱について、被験者から除外しない場合はどうする場合であり、その場合にどのような手順で組み入れるかという手順があらかじめ定められ、それに従った場合に例外的に被験者の組み入れと試験継続を認めると考えるべきである。

また、本報告書では、実施計画書の 12 ヶ月検査の部分で各心理検査を順番に行うとの記載があることをもって、あたかも遅延再生検査の開始時間を超過することがありうるかのように指摘する。しかし、規定の検査時間を守って行うこと、その限りでインターバルに別の検査を行うことは心理検査の常識に属する事柄である。さらにいえば、本件では主としてスクリーニング時のデータの問題を指摘しているところ、スクリーニング時に行うべき心理検査はわずか 4 つであり、本報告書が指摘するような時間超過の問題は生じない。この点でも本報告書は判断を誤っている。

イ なお、本報告書では、遅延再生検査の時間問題について US-ADNI から得た回

答というものを記載している。そのような回答を判断の根拠の一つとするのであれば、質問及び回答を添付するなどして具体的に内容を明らかにしたうえで論ずべきところ、そのような情報は全くない。

私が US-ADNI に「何例くらい遅延再生の時間違反例があったか」を質問したところ、日本の ADNI が手本とした「US-ADNI1」とその関連プロジェクトである「US-ADNI GO」をあわせても、わずか 1 例であるという回答であった。US-ADNI1 に US-ADNI GO のデータ数をあわせると約 3500 例と推定されるので、発現率は 0.03% である。日本の ADNI ではスクリーニング時 545 例のデータのうち、時間違反例は合計 49 例である（時間改ざんのある時間違反例が 14 例、改ざんのない時間違反例が 35 例）。これは発現率 9% にあたり、米国の発現率の 300 倍以上という異常な値である（なお、US-ADNI2 のデータでは、時間違反の発現率は 0.6% 程度と推定される。）。米国の ADNI の遅延再生時間違反はごく少数であるが、日本の ADNI では膨大なので、データの破棄などの対処をしないと研究結果が不正確なままになってしまうことを指摘しておく。

### (3) B 問題の実施がプロトコル違反ではないとした判断の誤り

WMS-R 論理的記憶検査は、被験者に覚えさせる問題として「Story A」（A 問題）、「Story B」（B 問題）の 2 つを用意している。US-ADNI では「Story A」のみを用いて検査を行うことと定められていたから、本研究でもそれに従い、本研究の実施計画書（プロトコル）では、「Story A」のみを用いて行うことが明記されている。これに反して A、B 問題の両方を行うことは、US-ADNI との整合性もとれず、当然にプロトコル違反である。

本報告書では、被験者データ除外等の手順が定められていなかったことなどをもってプロトコル違反を否定するが、前記(2)で述べたことがあてはまり、全くの誤りである。

### (4) CDR 検査の評価違いについて

本報告書では、CDR 検査の評価違いがあるとの私の指摘に対し、心理コア PI に検査結果を修正するまでの権限はなく、被験者の適格性にはなんら影響はないと決めつける。しかし、この点も完全な誤りである。この点については、後記第 4 で反論する。

### (5) まとめ

このように、プロトコル違反及び被験者の組み入れにかんする本報告書の判断は全くの誤りである。遅延再生検査の時間逸脱問題について US-ADNI から得た回答なるものの問題性は前述したが、被験者の組み入れにかんする US-ADNI 及び国内 6 学会の見解という点に至っては、具体的な質問及び回答内容の開示どころか、ほぼ結論しか記載されていない。科学的な正当性のある根拠を示していないのであるから、なんら考慮に値しないというべきである。



## 第4 心理コア PI の権限と責任論に関する判断の誤り

### 1 本報告書の判断 (p128~141, 160)

本報告書において、心理コア PI、すなわち私の権限や責任に関して判断されている内容は、概要、次のとおりである。

- ・心理コア PI が主張するような「質的チェック」の権限はなかった
- ・心理検査の標準化はデータベース公開後に検討されるべきものである
- ・本研究の体制不備の一義的責任は研究代表者にあるが、それを補助せず、あるいは主導的に体制構築を行わなかった心理コア PI や臨床コアの PI にも一定の責任がある

### 2 本報告書の誤り

#### (1) 心理検査に対する知識不足

ア まずもって本報告書には、心理検査の標準化など常識というべき内容に対する知識不足が認められる。

本報告書でも指摘されているとおり、私が日本語版を作成した各心理検査は、まだ日本語版としての「標準化」が行われておらず、本研究を通じて標準化することが予定されており、それは研究費の申請書にも書かれていた (p134)。

心理検査翻訳版の「標準化」とは、適切な集団に検査を一定の方法（教示、施行時間など）で施行してそのデータから正答誤答基準や厳密な採点法を決定し、原版と同様の検査として確立させることである。必要に応じて原著者とも協議し、最終的には論文などの形にするものである。

本研究において心理検査のうち MMSE は先行して標準化の検討を行って予備的研究として論文を執筆したが、その後に本件データ問題が明らかになったために論文は取り下げている。

本報告書では、あたかも本研究の中間報告の記載をもって、私が心理試験の標準化を終えていると考えていたかのように記載しているが (p134)、全くの誤りである。現在のところ、MMSE-J, CDR-J, GDS-J は標準化の論文が公刊されていない。論理的記憶 I および II については、米国と同様、教育年数に関連付けて記憶の障害があるかどうか決めているが、これが妥当であるかどうかの検証は済んでいない。そのほか、本研究で採用している ADAS-COG-J, NPI-Q, Trail Making Test, Boston Naming Test, FAQ-J, 言語流暢性課題、時計描画/模写なども標準化の論文を公刊していない。

イ 本報告書では、心理検査の標準化はデータベース公開後に検討されるべきものであるとも指摘する (p140)。標準化について上述した点から明らかなようにこれも誤りである。

データベース（本件で問題となるのは心理検査結果データ）公開の前提として、研究に用いられた各心理検査の標準化が終了していることが当然に必要であり、公開後のチェックで公開データの修正を行うことは多大な混乱をもたらす。US-ADNI では標準化を終えている英語の心理検査原版を用いて研究を行ったが、日本語版は標準化が終了していないのであるから、公開までに標準化を

終えなければならないことは当然である。

## (2) 質的チェックに関する無理解

本報告書では、心理検査に対する知識不足を前提として、被験者データの質的チェック権限が私にはなく、研究実施医療機関の了解がなければ私がデータの修正をすることができないかのように認定するが、これも完全な誤りである。

心理検査日本語版の標準化を行う権限は私にあり、これは、各被験者のデータが出そろった段階で、各回答を見て正答誤答の基準を作成して最終的な各被験者の心理検査データを確定させる作業を私が行うことを意味する。これは研究の常識に属することであって当然にその前提で本研究は進められていた。

具体的に言えば、データセンターで簡単なデータ整理の済んだデータ、すなわち一次固定したデータが私の所に送られてきて、私は質的チェックを行ってきた。これは2010年から始まっており、はじめにMMSE-Jのスクリーニング時と6カ月後のデータの質的チェックを行った。この質的チェックは、コンピューターシステムに問題があったので、原資料を参照しておこなった。これらのデータをみて、日本の文化的要因を考慮に入れて正答誤答基準を作り、採点をし、データの誤り等を修正した。その後、その得点を基に信頼性と妥当性を計算し、MMSE-Jが認知症検査として十分使用可能であることを示して一応の標準化を終えたのである。2011年からは標準化を終えたMMSE-JのデータをPETグループやMRIコアに提供することを始めた。また、ADAS-COG-Jのデータの質的チェックを2011年から始めていた。

このように、私は各被験者のスクリーニング時のデータの誤り等をただす質的チェックを行っており、施設を訪問してヒアリングするなどの活動もしていた。そのうえで、データの書き換えを初めとする疑問例の扱い（脱落）について本研究の組織内での議論を求めているところ、冒頭で述べたような事態となって現在に至るのである。本研究において私が質的チェックの権限を持っていたことの証左である。

## (3) 私の責任に関する指摘の誤り

本報告書は、本研究の初期においてデータセンターのスタッフが心理検査の正答誤答のマニュアルを作成して施設とやりとりしていたことを前提として、心理コアPIである私が早期に体制を構築しなかったことが問題だったと指摘する。

しかし、そもそも専門家ではないデータセンターのスタッフが検査の専門的内容にわたる修正を指示してはならない。質的チェックと心理検査の標準化に関してすでに述べたことから明らかなように、被験者のデータのうち単純な誤記の修正はともかく、内容にわたる部分については医療機関からのデータをいじることなく、私が全体を検討して質的チェックを行うということが正しいやり方であり、実際に本研究でもそのような方法で進められていた。本来のやり方ではない方法をもって質的チェックを行うことなどはなんら予定されていなかったし、それが計画書に規定されていたことも全くない。ところが、本件においては、私に無断で主任研究者や製薬会社からの出向従業員、主任研究者が管理するデータセンターのスタッフらの多くが勝手に内容にわたる修正を指示するという異常実態だっ

たのであり、それが発覚し、私が繰り返し行った問題指摘にも主任研究者は何の対応もしなかったのである。

本研究はデータベースを適切に構築しないままに研究を開始したこと、上記のような勝手な修正指示が行われたことから大きな混乱を生じていたが、それは、私に相談もせずに独断専行した主任研究者の責任である。研究計画にのっとりた本来のやり方で被験者の心理検査データの質的チェックを行うことを予定していた私に責任を問うことは全くの誤りである。

#### (4) 本研究に関して問われるべき責任

以上述べてきたことから明らかなように、本研究の不正や混乱に関して責任を負うべきは主任研究者である。改正された倫理指針（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針）では研究責任者の責務が強化されており、このような流れとも合致する。

なお、本報告書では、私のほかに臨床コア PI についても一定の責任があると指摘する。しかし、本研究に混乱をもたらしたのが主任研究者であることはすでに指摘したとおりである。主任研究者は、臨床コア PI が被験者データのチェックについての的確な問題提起したことをきらい、臨床コア PI に適切に情報を提供せず、同人を外すような動きもしていた（このことは第三者委員会に資料とともに指摘したが、本報告書では完全に無視されている。）。このようなこともあわせて考えれば、臨床コア PI に責任があるかのような指摘も完全な誤りである。

### 第5 データベース公開に関する判断の誤り

- 1 本報告書では、手順の逸脱や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付記するなどの方法で、このままデータ公表を行っても問題ないと考えられている（p146）。
- 2 これまで述べてきたように、本報告書でのデータ改ざんやプロトコル違反等に関する判断自体が誤りであるから、その判断を前提とした事項を付記すること自体が誤りであって認められない。

その点を横に置いても、問題点を付記してデータベースを公開するという提言自体に非常に大きな問題がある。とくに、「この検査得点は標準化が行われていない検査の得点である」といった付記をしてデータベースを公開した場合、世界中の失笑を買うであろう。また、「この被験者の論理的記憶検査の遅延再生時間にはプロトコルの逸脱がある」、「この被験者の論理的記憶検査には A, B 両問題が施行された」といった付記をしたデータベースを公開することも考えられない。

上記のようなことをすれば、本研究はもとより、日本の臨床研究に対する世界的な信頼が失墜することは必至であり、そのようなことがあってはならない。

### 第6 本研究で起こったシステム混乱状況について適切な考察を行わない誤り

- 1 本報告書 p37 以下では、本研究にかかるデータベースのコンピューターシステムについて、VER. 1 から 2, 2.5 へと更新されたことや不具合のことが記載されている。

しかし、実際は 2008 年の当初から 2011 年ごろまで、本研究のコンピューターシステムはまともに動かなかったのであり、本報告書の認定は全く不十分である。本報告書が結論を誤った前提として、このような点について適切な考察を全くしていないということがあるので、この点についても指摘する。

- 2 US-ADNI1 プロジェクトは、800 例についての臨床データ、心理データのみならず、MRI 画像、PET 画像、血液生化学データ、遺伝子データを集め、3 年間追跡するプロジェクトである。このデータは膨大で、臨床と心理のデータに限っても 3000 項目もある。本研究は米国より 200 ほど数が少なく 600 例を対象としているが、集めるべきデータは米国と同じで臨床データ、心理データから遺伝子データまでである。このような膨大なデータを処理するだけでなく、全国 38 施設からの入力を受け付け、38 施設にデータセンターからデータを送ったり、命令を出すコンピューターシステムを構築したりすることは並大抵のことではない。米国にはもともとロニーという巨大で精密なコンピューターシステムが存在していたので問題はなかった。ところが、本研究では全く無に近いところからこのような巨大で精密なシステムを作らなければならなかった。それなのに、この状況を理解せずに研究を開始し、二度にもわたってシステム構築に失敗したというのが本研究の現実である。

データベースのためのコンピューターシステムについて、何とか動くものができたのは 3 年後の 2011 年になってからであった。それまでは、心理検査の得点を入力しても、その得点を出力させると入力した得点とは違う得点が出るといった状態であった。このため、コンピューターシステムでデータを私たちが見られるようになったのは 2011 年 10 月からであった。したがって、データの解析が著しく遅れてしまった。こうして、新しいコンピューターシステムを構築せざるを得なくなり、このための支出は巨額にのぼったと考えられる。

- 3 このように、本研究で何とか動くコンピューターシステムができたのは 2011 年末になってのことであった。前述の 2010 年からの質的チェックの活動はともかく、本研究の心理・臨床データは 2011 年夏ごろまでまとめられる状態では全くなかったのである。本報告書ではそのようなことを全く適切に考察せず、私や朝田氏の責任をのべるのであるから、その点でも完全な誤りである。

## 第 7 本報告書の誤りの背景（利益相反）

### 1 はじめに

以上のとおり、本報告書は明らかに誤った判断を行った。その判断は、改ざんなどの問題を否定してデータベースを早期に公開させるという結論がまずあったようにもみえる。本報告書を作成した第三者委員に関して以下の指摘をする。

### 2 本研究と他の組織との関係

#### (1) 製薬会社、とりわけエーザイとの関係

本報告書は、バイアスがかかった情報をデータベースに入れることが製薬会社の不利益となるなどと指摘する (p142~143) が、あえて焦点をずらした指摘というべきである。本研究は、アルツハイマー病薬の臨床試験の前提となる早期診断

基準の確立につなげる研究である。データの早期公開に対する製薬会社の利益は大きい。だからこそ、製薬会社各社が参加するバイオテクノロジー開発技術研究組合が事務局を担い、本研究に多額の金銭的拠出もしているのである。

本研究においては、プロトコルを逸脱した多数の被験者の組み入れを主任研究者が独断で承認し、逸脱を修正するような改ざんも多くなされた。いずれも被験者の脱落を防止する方向で操作されていた。これは多数の被験者の脱落により本研究が失敗することを回避しようとする点で主任研究者の利益であるとともに、データベースの早期公開という点で製薬会社の利益につながることである。

とりわけ、アリセプトという主要なアルツハイマー病薬をもち、アルツハイマー病の薬物治療の分野をリードするエーザイ株式会社は、本研究に大きな利害関係があるといえる。その現れとして、エーザイは、子会社エーディア（旧三光純薬）とともに本研究にかかわり、データセンターに出向従業員を配置し、一時期は長洲毅志理事（当時）に IT コア PI 代理という要職を担当させていた。

なお本研究は、経産省（NEDO）と厚労省の補助金の他、文科省から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 4 月からは JST に設置されたバイオサイエンスデータベースセンター（NBDC）が推進）の支援も受けている（本報告書 p25）。上述のエーザイ長洲氏は NBDC の基盤技術開発プログラム研究統括を経て、現在は研究統括の地位にあることを付言する。

## (2) 東京大学ないし東大病院との関係

東京大学は主任研究者の所属機関であり、J-ADNI2 では主任研究者の下で東大病院にデータセンターが設置されている。現在、主任研究者は、東京大学大学院医学系研究科副研究科長・副医学部長の地位にある。

民主党政権時には、医療政策を推進すべく内閣官房に設置された「医療イノベーション推進室」に中村祐輔東京大学医科学研究所教授（当時）が室長、門脇孝東大病院副病院長（当時。現病院長）が次長として加わり、政府の医療イノベーション会議にも松本洋一郎東京大学副学長がオブザーバーとして加わった。そこでの方針をふまえて、厚労省の「早期・探索臨床試験拠点整備事業」、後に「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の拠点に東大病院が順次選定されている。事業の推進のため東大病院に「早期・探索開発推進室」が設置され、本研究の主任研究者岩坪氏が室長に就任している。ここでは、アルツハイマー病の根本治療薬の候補物質について効果を確認するための臨床試験や、バイオマーカーを活用したアルツハイマー病治療薬の臨床評価基準策定のための調査研究など、本研究とも密接に関わる研究が推進されている。

## 3 第三者委員について

### (1) 本研究の実施医療機関からの専門家委員の選定

第三者委員のうち専門家委員の所属機関は、京都府立医科大学、順天堂大学、埼玉医科大学であり、いずれも本研究の実施機関である。しかも、いずれもプロトコル違反など問題例が複数出ている機関である。本報告書では、本研究を行うグループとは独立した組織に属していることが述べられているが、東京大学が、

あえてそのような機関から専門家委員をすべて選任したことには疑問がある。

(2) 専門家委員ないし組織へのエーザイからの金銭提供

本報告書では、J-ADNIに関連する金銭授受に限定したうえで、専門家委員の金銭面での利益相反関係を否定している。しかし、確認したところ、エーザイから各専門家委員ないし組織に対し、以下の金銭提供がなされている（2013年度）。

○ 貫名信行委員（順天堂大学大学院医学研究科客員教授）

貫名委員個人が講師謝金約 39 万円を受け取っている。上記大学の脳神経内科は奨学寄付金 400 万円を受け取っている。上記大学の寄附講座「認知症診断・予防・治療学講座」で奨学寄付金 1000 万円を受け取っている。

○ 萩原弘一委員（埼玉医科大学呼吸器内科教授）

上記大学の呼吸器内科は奨学寄付金 50 万円を受け取っている。上記大学の神経内科は奨学寄付金 200 万円を受け取っている。

○ 手良向聡委員（京都府立医科大学医学研究科生物統計学教授）

上記大学の神経内科は奨学寄付金 300 万円を受け取っている。

(3) 貫名信行委員について

本報告書の「委員の第三者性・中立性」（p10～11）では、専門家委員のうち貫名委員について最も多く記述があり、1990 年代に本研究の主任研究者岩坪教授との共著論文が 3 報あるがその後の共著はないこと、本研究を含む NEDO プロジェクト評価にかかわったことなどが書かれている。しかし、それ以外にも下記の点を指摘する。

ア 脳研究での井原氏、岩坪氏らとの協働関係

貫名委員は、本研究の主要メンバーである顧問井原康夫氏や主任研究者岩坪威氏と、下記のとおり、特に文科省の科研費による研究において 10 年以上にわたって継続的に協働する関係にある。とりわけ下記「包括脳」は、本研究で構築するデータベースとの統合が構想されており、本研究と密接な関連をもつ研究である。

① 「脳科学の先端的研究」（「先端脳」，平成 12～16 年度）

井原氏が代表者を務めていた「先端脳」プロジェクトで、岩坪氏と貫名氏は班員として参加しており、平成 16 年 4 月 3 日の合同ワークショップでも井原氏、岩坪氏、荒井啓行氏（本研究臨床コア PI の 1 人）、貫名委員が参加していた。

② 「脳機能の統合的研究」（「統合脳」，平成 16～21 年度）

このプロジェクトの「領域 5 病態脳」の代表が貫名委員であり、班員には井原氏、岩坪氏が参加していた。

③ 「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」（「包括脳」，平成 22 年度～）

このプロジェクトの包括支援委員会・病態脳科学分野（3 人）の中に岩坪氏、貫名委員がいる。

④ 文科省新学術領域研究「シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成」（平成 22～26 年度）

このプロジェクトの総括班・計画班に貫名委員と岩坪氏が加わっており、

評価委員に井原氏がいる。

イ 井原氏が教授を務める大学院の教授就任

貫名委員は、井原康夫氏が教授を務めている同志社大学大学院脳科学研究科の教授に就任することが決定している。これは、本報告書の完成からわずか 1 週間後の平成 26 年 12 月 26 日にホームページで公表された。

ウ 小括

以上の点、とりわけ井原氏や岩坪氏と長らく脳研究分野で協働しており、本研究と密接な関連性をもつ「包括脳」に岩坪氏とともに参加していることからすれば、東京大学が貫名委員を本件問題の第三者委員に選任したことには疑問がある。

(4) 境田正樹委員について

同様に本報告書では、弁護士委員のうち境田委員について最も多くの記述があり、東北大学医学部客員教授として東北メディカル・メガバンク機構に関わっていることなどが記載されている。しかし、それ以外にも下記の点を指摘する。

ア 国立がん研究センターでの岩坪氏との関係

民主党政権時の平成 22 年 4 月に独立行政法人に改組された国立がん研究センター（嘉山孝正理事長）において、岩坪氏が理事、境田氏が理事長特任補佐に就任しており、理事会等で継続的な関係を持っていた。

イ 医療政策への関与を通じた東京大学との関係

境田委員は、前述の「医療イノベーション推進室」にワーキングチームメンバーなどで関わり、バイオバンク構想や東北メディカル・メガバンクにも関わっている。バイオバンクに関するワーキングチームでは、同推進室の中村祐輔室長、門脇孝次長とともに研究報告書をまとめている。

ウ 小括

弁護士としての立場で第三者委員となる者を選任するのであれば、本研究の関係者や組織とのつながりのない者を選ぶことが十分に可能である。東京大学が、あえて上記のような関係をもつ委員を選任したことには疑問がある。

4 まとめ

以上のとおり、東京大学が選任した第三者委員会の委員については、製薬会社として本研究に主導的に関与してきたエーザイとの経済的関係にとどまらず、本研究の主要メンバーとの協働など密接な関係も認められる。

これまで本報告書の誤りについて指摘したが、かかる誤った報告書となった背景として、この第三者委員の人選があると考えられる。

## 第8 最後に

- 1 本研究では、2013 年 12 月末までにスクリーニングの全データをまとめてデータベースを作る予定で進んでいた。心理データは私がデータセンターの一次固定データに質的チェックを行い、標準化にかかれるところまでできていた。ところが、同年 7 月から心理データの改ざん問題が明らかになり、同年 12 月には、今まで 6 例と言われていた例外申請が 180 例の多きにのぼるらしいという状況になり、さらにクリーニングメモ、修正依頼、メールを介して改ざんが行われていたことが明らかになり、どのデータが有効データであるかわからなくなり、研究は頓挫してしまった。

今なすべきことは、改ざん、ずさん、選択基準と除外基準の違反の隠ぺいであってはならない。そのような不正に時を費やすのではなく、日本の 38 の本研究実施医療機関の協力と 33 億円という巨額の研究費を投じたこの国際研究プロジェクトから、できるだけ成果を上げるよう努力することである。除外すべき不正データをはっきりさせてそれを除外すれば、後に残る作業、すなわちデータ整理と標準化はそれほど多くない。スクリーニングのデータベースを構築することは数か月で可能と考える。

- 2 厚労省、経産省、文科省は、アルツハイマー病にかんする研究の進展のために補助金を交付した者として、また、東京大学は本研究の主任研究者が所属する機関として、日本の臨床研究に対する世界の信頼が失われることのないよう、誤った本報告書に基づいて方針を立てることなく直ちに適切な対応をすべきである。

以 上