

平成27年3月26日

杉下守弘氏代理人

弁護士 小池 純 一 殿

東京大学理事・副学長

松 本 洋 一 郎

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）
について

標記のことについて、第三者調査委員会による反論意見書に対する見解を別添のとおり
送付いたします。

なお、反論意見書に対する見解については、厚生労働省、経済産業省、文部科学省にも
報告していることを申し添えます。

平成 27 年 3 月 23 日

反論意見書に対する見解

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

同 岸 郁 子

同 手 良 向 聡

同 貫 名 信 行

同 萩 原 弘 一

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氏（以下、単に「杉下氏」という。）の平成 27 年 1 月 14 日付「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）」（以下、単に「杉下意見書」という。）に対し、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。）は、念のため簡単に、以下のとおり見解を述べる。

第1 「改ざんに関する判断の誤り」という点について

1 「改ざん」という指摘の内容

杉下意見書は、「研究活動の不正行為への対応に関する指針」における「改ざん」の定義である「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」を引用し、J-ADNI 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」とする。

杉下氏は、心理検査結果のデータが修正されたことをもって、「研究活動によって得られた結果等」が「真正でないもの」に加工された、すなわち「改ざん」されたと指摘しているものと思われる。

杉下意見書は、WMS-R 論理的記憶検査の遅延再生検査の開始時間の書き換え、同じく WMS-R 論理的記憶検査において、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たことを、改ざんの例としてあげている。

2 当委員会の調査結果

(1) これに対し、平成 26 年 12 月 19 日付調査報告書（以下、単に「調査報告書」という。）に記載したとおり、当委員会が調査したところ、

①研究実施医療機関において、WMS-R 論理的記憶検査の遅延再生検査の開始時間について事実と異なる修正が行われた事実、さらには、それがデータセンター職員の指示で行われた事実、さらにその後データは再度修正され、研究実施医療機関が開始時間として正しいと考えた時間に直されている事実

② 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がデータセンターから出され、その指示に従って記載された検査日を後日実際の検査日に修正した事実

が確認できたが、当委員会は、データセンターの職員の指示は「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、改ざんにはあたらないと結論付けた。

- (2) ここで、調査報告書でも指摘したように、J-ADNI 研究における「データ」には様々なものがある。

中心となるものは MRI 等の画像データであるが、それ以外にも、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が存する。

そして、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の中にも、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。

杉下氏が「改ざん」があったと指摘するデータは、データシステム上のデータではなく、その裏付けとなる、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)である。

そして、修正といった場合のその方法についても、修正するのは検査を行った研究実施医療機関であり、その方法は、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る。すなわち、修正前の記載と修正後の記載双方が用紙に残る形となる。

また、修正後の用紙はシステム上に PDF ファイルとして再度アップロードされ、システム上には、修正前の用紙(PDF ファイル)と修正後の用紙(PDF ファイル)が双方とも保存されている(ADNI VER.1 のデータは ADNI VER.2 に移行されなかったが、旧サーバ上に残っておりその復元もできている)。

3 「改ざん」があったか

J-ADNI 研究において「改ざん」はなかったとした当委員会の結論は、前記厚生労働省の「研究活動の不正行為への対応に関する指針」(以下、「指針」という。)の定義に照らしても同様であり、この点の説明を補充する。

- (1) まず、上記で指摘した

①研究実施医療機関において、WMS-R 論理的記憶検査の遅延再生検査の開始時間について事実と異なる修正が行われた事実

②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がデータセンターから出され、その指示に従って記載された検査日

については、後日データセンター職員が指示の誤りに気がつき、研究実施医療機関に謝罪の上、新たな依頼を出した結果、研究実施医療機関において正しく再修正が行われている（前記修正方法に従い、二重線を引いて横に正しい記載を記載する方法で修正した後、修正後の用紙がアップロードされている）。

したがって、結果が正しくないものに加工（修正）されてはいない。

(2) それ以外の修正について検討すると、調査報告書にも記載したとおり、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、次のような修正が確認された。

- ・ 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

また、このうち、WMS-R 論理的記憶検査の時間修正については、合計 114 件の修正が確認できた。

杉下意見書は、この多数の修正のうち、WMS-R 論理的記憶検査の遅延再生の開始時間が直後再生終了の「30-40 分後」という範囲内になかった記載を、この範囲内に収まるように修正したものをもって、「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」とする。

しかしながら、杉下氏の「改ざん」という結論付けには飛躍がある。

杉下氏は、修正された後のデータの内容が事実と異なるとし、これをもって「改ざん」と結論付けているものと思われるが、「事実と異なる」という点について、杉下氏は、事実（真実）がどうであったかを確認することなく、修正前の記載こそが正しいという発想・考えを前提に、これが「修正」されたことのみをもって、「改ざん」である（「修正」自体してはいけ

ないものであった)と述べているだけのようと思われるためである。

この点、用紙に記載された内容の「修正」それ自体は何ら間違ったことではなく、現に上記のとおり、J-ADNI 研究の PDF データ上でも、誤記等につき多数の修正が確認されている(杉下氏も、これらの修正がすべて「改ざん」というわけではなく、その一部を「改ざん」であるといっているようである)。

これらを「改ざん」というためには、修正(「改ざん」)された結果が事実と異なることが必要で、それには相当程度の裏付け、根拠が必要と思われる。

杉下氏は、当調査委員会が「改ざんを否定する根拠を示し」ていないとするが、そうではなく、修正された結果(データ)が事実と異なる(杉下氏のいう「改ざん」にあたる)ことにつき、裏付ける事実や根拠を当委員会は見いだせないのである。

また、杉下氏は、「当初の記載こそ正しい」という前提条件に加え、「プロトコルに適合するよう」という動機があったことをもって、「改ざん」

(事実と異なる修正)が行われた根拠とも考えているようであるが、この動機も根拠としては希薄である。特に、杉下意見書は、この動機は検査を実施する研究実施医療機関側ではなく、データセンター職員側にあったとしているようであるが、杉下意見書を読んでも、杉下氏のヒアリングからも、データセンター職員がなぜそのような動機を持ったというのかが不明であり、同氏の想像の域をでない指摘といわざるを得ない。また、そもそも「30-40分」という時間の逸脱がプロトコル違反にあたるという前提自体が誤った認識であることは、調査報告書に記載したとおりである。

要するに、杉下氏は、当委員会も確認した「データセンターの一職員による誤った指示」(ヒューマンエラー)があったことをもって、それがデータセンター全体の意図的なデータ操作であるかのように拡大解釈し、データセンターにおいて組織的な「改ざん」が行われたとの推理を展開しているだけで、それを裏付ける事実、根拠は乏しいといわざるを得ない。当委員会は、事実の裏付けのない想像をもって「改ざん」があったとする杉下氏の見解を首肯することはできない。

なお、当委員会の「動機」という指摘に関し、杉下氏は、聴取の際、指針における「改ざん」というためには故意や動機と言ったものは必要とされないという指摘も行っている。なおのこと、動機と関係なく、「事実と異なる」結果を記載したことの根拠が必要とされるということと思われる。

- (3) データセンター全体の意図的なデータ操作、あるいはデータセンターにおける組織的な「改ざん」はなく、「データセンターの一職員による誤った指示」がヒューマンエラーに過ぎないと当委員会が判断した理由の一つに、データセンター職員のデータチェックに対する姿勢、態度がある。

調査報告書でも指摘したとおり、データセンターにおいては、データチェックの責任者であるべきデータマネージャーがおらず、指揮命令系統も全く整っていなかったために、既に 2010 年 7 月及び 8 月（最初の被験者登録から 2 年経過）ころにはデータチェックにおける混乱が生じ、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。

当委員会では、連絡先が不明であることと時間の関係もあって、当時の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、少なくとも異なるグループに属していたと思われる者からのヒアリングは行った。

その結果、いずれの職員からも、他方グループの行うデータチェックに対する不満や疑義が述べられたものの、自ら行っていたデータチェックに対しては、非常に真面目な姿勢、J-ADNI 研究の重要性の認識、協力する被験者に対する感謝の念など真摯な態度が窺われた。

そして少なくとも、データセンター職員らが、データ操作や組織的な「改ざん」を行うような体制があったこと、そのような意図があったことは全く窺われなかった。

また、杉下氏からは、エーザイからバイオ組合に出向していた職員の意図的な行為なども指摘されている。

しかし、そのような職員にも、同じく、組織的な「改ざん」を行うような意図は窺われなかった。特に、2012 年 3 月まで所属していた職員は、むしろ職員による誤った指示を謝罪した者であった。その後 2012 年 4 月に交代した職員は、データセンター内が特に混乱し、上記「他方グループの行うデータチェックに対する不満や疑義」が述べられた時期にはデータセンターにおけるデータチェックに関与はしていなかった。

なお、杉下氏は、当委員会が、当時の職員らのメール送受信内容を確認していないと指摘するので、この点付言するが、職員の過去のメールの送受信内容は復元できず、当委員会において確認はできなかった。

- (4) 次に、J-ADNI 研究の PDF 化された原資料の作成、修正は、研究実施医療機関がその判断で行っているという点がある。認知機能検査結果（データ）が一見して明らかな誤記である場合にも、データセンターで書き換

えることはせず、研究実施医療機関がこれを修正して、PDF データをアップロードするという仕組みになっている。

ここで、指針の「真正」の意味を考えるに、血液検査の結果などについては客観的な資料が残るのに対し、認知機能検査の結果（被験者の反応や開始、終了時間といったもの）に関しては、性質の違いから、何が事実であったかは検査を行った担当者の報告（メモや記憶に基づくもの）によって確認するほかない。したがって、検査担当者ないし研究実施医療機関自身が、メモや記憶に基づき、その認識に従い自己の判断で記載の誤りを正す修正は、「真正」な修正と解すべきものと思われる。

これに対し、検査担当者や研究実施医療機関が、その認識と異なる内容を事実であるかのように検査用紙に記載したことが明らかであれば別であるが、本件では、前述のように、一旦は事実（検査担当者等の認識）と異なる内容の修正がなされたものがあったものの、その後データセンターの指示で再修正されている。

そして、その他の修正は、検査担当者や研究実施医療機関の認識に基づいてなされたものであることが確認されている。

杉下氏は、修正がデータセンターの修正指示に基づくものであることをもって、事実と異なる内容への修正であり「改ざん」である指摘としているようにも思われるが、杉下氏の指摘は、修正に際しては、この研究実施医療機関側の認識、判断が介在するという点を無視したもので、首肯できない。J-ADNI 研究には 38 もの大規模医療機関が関与しているのであり、その 38 研究実施医療機関がそろってデータセンターの不合理な指示に唯々諾々と従ったかのような指摘は、現実性に乏しい指摘といわざるを得ない。

- (5) さらに、指針のいう「真正でないものに加工」という点に関して、本件で「改ざん」があると指摘されているデータの特殊性を考慮する必要がある。

これは、前述のとおり、データシステム上のデータではなく、その裏付けとなる、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）である。

また、杉下氏が問題視する WMS-R 論理的記憶検査の遅延再生開始時間は、公表されるデータシステム上には載らないデータである。

公表されるデータシステム上に載るデータに関しては、用紙の記載内容を変更することはすなわち公表されるデータ内容の変更につながるため、

変更後の内容が極めて重要となる。しかし、公表されないデータについては、その修正がデータベース上のデータ内容の変更にはつながらず、このようなデータは、公表されたデータの裏付け、背景事情を確認するために有用で、そのために保存されるものと考えられる。したがって、公表されないデータをシステム上に保存する場合、情報として重要なのは、結論ではなく、検査用紙の記載内容それ自体と思われる。

そうすると、研究実施医療機関における修正が、初めから、修正後の結果のみが記載されていたかのように修正するようなものであった場合、例えば当初記載した検査用紙を破棄しシステム上からも消去して、修正された結果が記載された用紙を新たにシステム上にアップロードするようなものであった場合であればともかく、本件では、その修正履歴はすべて PDF ファイル上に残る形になっているのであるから、公表されたデータの裏付けとしてはそれで十分である。

すなわち、検査用紙 (PDF ファイル) を見れば、検査担当者あるいは研究実施医療機関が、当初記載したものを後に誤りと判断してこれを修正したこと、さらにそれを再修正したことなどが、日付・担当者とともにすべて確認できる形になっているのである。

このような修正は「真正でないものに加工」することにはあらず、検査の実態を詳らかにするものとして、そのままの形で保存すればそれで足りるものと考えられる。

- (6) B問題の削除という点についても同様である。J-ADNI 研究においては、B問題を初めから施行しなかったかのような修正は何ら行われておらず、検査用紙 (PDF ファイル) 上からは、「B問題の施行を行ったがそれが誤りであったために訂正線を入れた」という事実が明らかとなるような状態になっている。

杉下氏はこれを「改ざん」というが、B問題を施行した事実は検査用紙 (PDF ファイル) 上から明らかであり、「真正でないものに加工」することは行われておらず、その趣旨は不明といわざるを得ない。

- (7) 以上のとおり、指針に照らしても、本件で「改ざん」があったとは認められない。

4 プロトコル違反と被験者組入について

この点についての当委員会の結論は、調査報告書に記載したとおり「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」というものであり、杉下氏の「この状況をよしとしている」という指摘はあたらない。

杉下氏は、「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」という点について、異論を述べているものと思われるが、この点は見解の相違であり、当委員会の見解は調査報告書に記載したとおりである。

なお、指摘する件数の差について、J-ADNI 研究では、ベースラインビジットの規定範囲外来院(29 日以上後の来院)についても例外申請対象としており、この例外申請の数は非常に多かったが、当委員会ではこれを除外してスクリーニング時の例外申請を検討した点を付言する。

5 心理コア PI の権限について

杉下意見書は、要するに、自己の主張する権限を肯定するよう第三者調査委員会あるいは社会に求めるものである。

当委員会の見解は調査報告書に述べたとおりである。

付言すれば、杉下氏は、クオリティ・チェックを行う権限を有すると言いながら、データ閲覧が可能となりチェックが可能となってから長期間経過するのに、未だにその権限を行使せず、クオリティ・チェックを完了させていない。

多額の国費を投じ、多数の被験者の協力を得て実施された研究の成果が、一人の PI が作業を行わないことを理由に、長年公表できなくなるというような状況は明らかに不合理であり、そのことをもっても、杉下氏に主張するような（プロトコルにも記載のない）権限が付与されたはずがないことは明らかと思われる。

6 データベース公開について

杉下意見書は、データベース公開に際して情報を付記すればよいとする当委員会の指摘について、データ改ざんやプロトコル違反等の誤った判断を前提としており誤りとするが、この点は見解の相違に過ぎず、当委員会の見解は調査報告書記載のとおりである。

さらに、杉下意見書は、「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」などを付記して公開することは、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と指摘する。

この点、当委員会は、「標準化が行われていない検査の得点である」などという付記を行うべきという指摘は行っておらず、標準化については、調査報告書で指摘したとおり、杉下氏自身の厚労省に対する報告で、標準化は終了したとされている。

また、データベースに必要な情報が付記されれば、情報の正確性、緻密性がより確保されることとなり、データベースとしての有用性は高いものとなると思われ、杉下氏の指摘はあたらない。

なお、さらにいえば、本研究で使用した心理検査は心理コアPIである杉下氏がその責任において選択し実施させたものである。その心理検査について、杉下氏は、検査実施後になって「標準化が終了していない」と言いだし、データベースは公開できないものだと言っており、心理コアPIとして極めて不誠実、無責任な態度ではないかとも指摘せざるを得ない。

7 システム状況について

杉下意見書は、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が2011年になってからであり、そのため、杉下氏がコンピューターシステムでデータを見られるようになったのは2011年10月からで、データの解析が著しく遅れ、心理・臨床データをまとめられる状況ではなかったとする。

J-ADNI研究において、データベースシステムの構築が遅れたことは、調査報告書でも指摘したとおりであるが、この構築と、杉下氏のデータベースへのアクセス権は別の事柄である。杉下氏には、当初、質的チェックを行うような権限はなかったため、データベースへのアクセス権限も与えられていなかったに過ぎない。

また、杉下氏は、「データの解析」が心理コアPIの権限ないし義務であったかのように指摘するが、J-ADNI研究は、データベース構築を行う研究であり、データ解析を行う研究ではなく、この点も杉下氏の指摘はあたらない。

また、調査報告書で指摘したとおり、データベースシステムの構築が遅れたことについては、主任研究者のみならず、杉下氏を始め他の研究者にも一定の責任があるところ、杉下氏は、自らにもこの責任があることを省みず、他人事のようにシステム構築の遅れを指摘しており、極めて残念な態度と言わざるを得ない。

8 利益相反について

(1) 杉下氏は、エーザイとの関係を指摘する。

その内容は、データの早期公開に対する製薬会社の利益は大きいことから、利益相反にあたるという内容と思われる。

しかしながら、データの早期公開によって利益を得るのは製薬会社に限らず、J-ADNI 研究に関わる研究者の利益でもあり、さらには日本の医療関係者すべてにとって利益である。

医療の発展、認知症治療の発展という利益があるからこそ研究が行われたのであり、そのような利益を求めるものが研究に関与できないのであれば研究自体不可能である。

東京大学ないし東大病院に関する指摘は、一般論であり、どこに利益相反があるのか、指摘の趣旨は不明である。

(2) 第三者委員について

第三者調査委員会を構成する委員について、第三者性、中立性、独立性が確保されていることは調査報告書で述べたとおりである。

杉下氏はエーザイからの資金授受を指摘するが、そもそもエーザイと J-ADNI 研究との間に利益相反の問題がない以上、何ら問題はなく、また杉下氏は、金銭の授受は単なる講演料の支払いであったり、あるいは第三者委員と無関係な講座への支払にすぎないものを、あたかも第三者委員がエーザイと特別な関係にあることを裏付ける事実であるかのように、想像力を交え拡大解釈して指摘しているに過ぎない。当該金銭の授受が具体的に第三者委員の中立性、独立性にどのような影響を与えるのかは全く不明である。

委員貫名の脳研究における協働関係という指摘も、専門分野を同じくする医師・研究者が同じ研究会に所属することは通常ありうることであり、そのことから利益相反が生じるというのはあまりに論理に飛躍がある。特に「包括脳」は日本の脳科学研究者の主要メンバーがほとんど参画している組織である。

杉下氏の指摘は、例えば同じ弁護士会に所属する弁護士は、利益相反が生じるから相手方代理人にはなれないという指摘に等しいほど、非論理的なものといわざるを得ない。

千代田区有楽町1-6-6

小谷ビル4F

日比谷シティ法律事務所

弁護士小池純一様



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

〒113-8654

東京都文京区本郷7-3-1

部課名: 研究推進部

TEL: 03-5841-

FAX: 03-