

政策シンクネット主催シンポジウム
「医療イノベーションと大学の役割」

- 「我が国の臨床研究における法的・倫理的課題について（J-ADNI研究を題材として）」
 - 東京大学理事（研究倫理・コンプライアンス担当）
 - 境田正樹

J-ADNI研究について

1 J-ADNI研究の概要

- "Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)"は、アルツハイマー病の人等の検査所見(画像診断等)の変化を数年間にわたって追跡し、アルツハイマー病の病態を反映する指標を作成することを目的としたもの。
- J-ADNI研究とは、米国のUS-ADNI研究を世界4極(米国、欧州、豪州、日本)で統一して行う研究の日本版。38施設が参加する多施設共同臨床研究。
- 研究代表者は東京大学の岩坪教授で、厚生労働省から平成19~24年度で約2.2億円補助。NEDO橋渡し促進技術開発事業から約21億円の補助。

2 これまでの報道等で指摘された疑義等への対応

- 平成26年1月10日 J-ADNI研究に対する疑義の報道(朝日新聞朝刊「臨床データ改ざんか」等)
- 1月29日 厚生労働省が東京大学に対し、自主的な調査を文書で依頼
- 6月20日 東京大学から厚生労働省に対し、「J-ADNI研究に関する調査について」を報告(報告結果)
- ・「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」
 - ・「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」
- 8月29日 厚生労働省から、東京大学に対し、本研究に関与していない外部の有識者から構成される外部の委員会による更なる調査・検証を文書で依頼
⇒東京大学は、「J-ADNI研究に関する第三者調査委員会」を設置して、調査・検証を委託

1 第三者委員会の調査結果

○第1 調査内容

1. 調査期間 平成26年8月29日～12月19日

2. 調査事項

- ①記憶再現検査の検査時間及びMCI(軽度認知機能障害)の症状の記載におけるデータ改ざんの有無
- 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被験者から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

3. 調査方法(調査対象)(但し、主要なもの)

(1)ヒアリング対象者 30人

(2)調査した資料

- 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
 - ・現データベースシステム(J-ADNI VER.2.5)上のデータ
 - ・J-ADNI VER.2.5データベースシステムから復元したデータ
 - ・J-ADNI VER.1のシステム上にアップロードされた臨床・心理検査用紙
- ③ データセンターに保管されていた資料
 - ・データセンターミーティングメモ
- 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 東大報告書及び添付資料
- ⑧ その他、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

調査・検証項目

調査・検証結果

①記憶再現検査の検査時間及びMCI(軽度認知機能障害)の症状の記載におけるデータ改ざんの有無

・データセンター職員による誤った指示の結果、誤った修正等がなされた事実は認められたが、いずれも、ヒューマンエラーの範疇に属するもので、その後データセンターの適切な指示で、適切に修正がなされている。「改ざん」といえるような修正はない(p136)

※ MCIの症状に関しては、そもそも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も、「改ざん」と評価することも不適切。(p136)

※ 但し、データベースを公表する際には、被験者がsingle-domain型(注)であったかmulti-domain型(注)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。(p103)

注 single-domain型は記憶障害のみの、multi-domain型は記憶障害に加えて他の認知機能障害も明瞭なMCI

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

・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、手続的にはプロトコル違反が認められる。(p136)

・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。(p136)

※ 第三者調査委員会は、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、認知症関連学会及びUS-ADNIに事案の照会を行った。(P108)

③被験者からの同意手続きの適否

・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。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えることができる。(p116,117)

※ 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。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。(P116, 137)

※ 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。(P117)

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。(P137)

⑤その他

・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PIIに与えられているとは認められない。(P137)

・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、利益相反の観点からは特に問題はない。(P137)

J-ADNI研究に関する第三者調査委員会調査報告書要旨

1 調査結果

- 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。
- 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。
- ①倫理指針違反(同意手続きに関する問題)、②プロトコル違反(例外申請についての判断手続きの問題、同意手続きに関する問題)、③データセンターの職員による誤った指示(但し、ヒューマンエラーの域を脱するものではなく、その後データは正しく修正されている)が認められた。

2 問題の要因・責任の所在

- 研究開始に当たっての準備不足とその背景にあるJ-ADNI研究の主要研究者らの認識不足を原因として、プロジェクトマネジメント上の様々な不備が存し、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。
- 研究開始に先立ち、マネジメント体制を整えるべき責任は、第一次的には研究代表者(注3)。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PIIにも、研究代表者を補助し、あるいは自らが主導的に研究代表者の不備を補わなかったことについても、一定の責任があることは否定できない。

3 再発防止策

- (1) データ信頼性確保のための体制について
- 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: データマネージャー、生物統計家、プロジェクトマネージャー、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。
- 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。

3 再発防止策

- 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、データマネージャー、生物統計家、プロジェクトマネージャー、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。

3 再発防止策

- (2) 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。
- 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・監査する機関の設置することを求めるべきである。

3 再発防止策

- 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。

•

•

4 研究不正行為に対する政府方針の見直し

- 「研究不正行為への実効性ある対応に向けて」(平成26年9月19日 第4回総合科学技術・イノベーション会議)

→これを受けた各省庁による取組

- 文部科学省：「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」(H26/8/26)
- 警察庁：科学警察研究所における研究上の不正への対応に関する規程
- 総務省：情報通信分野における研究上の不正行為への対応指針
- 消防庁：消防防災科学技術研究推進制度における研究上の不正行為への対応指針
- 厚生労働省：厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン
- 農林水産省：農林水産省における研究活動の不正行為への対応
- 経済産業省：研究活動の不正行為への対応に関する指針
- 国土交通省：競争的資金等に係る研究活動における不正行為への対応指針
- 環境省：競争的研究資金に係る研究活動における不正行為への対応指針

4 「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」について(平成26年8月26日 文部科学大臣決定)

- 「対象とする研究不正行為」(第3節1(3))
 - 「本節で対象とする不正行為は、故意又は研究者としてわきまえるべき基本的な注意義務を著しく怠ったことによる、投稿論文など発表された研究成果の中に示されたデータや調査結果等の捏造、改ざん及び盗用である。」
 - ・「捏造」 → 存在しないデータ、研究結果等を作成すること
 - ・「改ざん」 → 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ならないものに加工すること。
 - ・「盗用」 → 他の研究者のアイデア、分析・解析手法、データ、研究結果、論文又は用語を当該研究者の了解又は適切な表示なく流用すること
- 「特定不正行為か否かの認定」(第3節4-3(3))
 - 「特定不正行為に関する証拠が提出された場合には、被告発者の説明及びその他の証拠によって、特定不正行為であるとの疑いが覆されないときは、特定不正行為と認定される。
 - また、被告発者が生データや実験・観察ノート、実験試料・試薬等の不存在など、本来存在すべき基本的な要素の不足により、特定不正行為であるとの疑いを覆すに足る証拠を示せないときも同様とする。

4 「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」について(平成26年8月26日 文部科学大臣決定)

- 「特定不正行為に係る競争的資金等の返還等」(第4節1③(イ))
- 「特定不正行為が確認された研究活動に係る競争的資金等において、配分機関(文科省、文科省が所管する独法)は、研究者及び研究機関に対し、事案に応じて、交付決定の取り消し等を行い、また、当該競争的資金等の配分の一部又は全部の返還を求める。」
- 「競争的資金等への申請及び参加資格の制限」(第4節1③(ウ))
- 「配分機関等は、上記(ア)の措置の対象となる研究者に対し、事案に応じて、競争的資金等への申請及び参加資格等を制限する。」

4 「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」について指摘すべきポイント(※)

- (1) 「研究不正」の定義について
 - 同ガイドラインは、実験や調査データを用いる研究には当てはまるが、
 - 法学分野など他の学術分野にも当てはまるか疑問である。
 - 「研究」にも、被験者に対する侵襲性の高い臨床試験、基礎医学研究、法学研究など様々な研究領域があり、それぞれの研究において「研究不正」の
 - 定義は異なるはずであるのに、ガイドライン上はこれが明確でないため、研究者にとって不意打ちとなる可能性が高い。
 - たとえば、そもそも外国文献を翻訳すること自体が特定の解釈を前提としており「加工」に当たる作業であり、これが「改ざん」とどのように異なるのかの基準が明確ではない。
 - また、定義が簡潔に過ぎ、従来は不正に当たらないとされてきた行為を大幅に包含しうる表現である点も問題である。
 - たとえば、「盗用」の定義に「アイデア」の流用が挙げられるが、研究とは、複数の研究者間でアイデアを交換し合うことで進展する面があり、アイデアの由来を逐一明らかにすることは不可能でもある。

4 「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」について指摘すべきポイント

- (2) 研究不正の定義に、故意に加え、新たに重大な過失の類型が加わった点
 - 被処分者に不意打ちとなる可能性があり、法的には憲法違反ともなり得る。
 - 不正行為認定における証明責任が被告発者(不正が疑われる者)に転換されている点は、法の一般原則「疑わしきは被告人の利益に」に反する。
- (3) 研究不正の告発があった場合の調査、認定、措置等は専ら研究機関が担うこととされている点
 - 多くの事案においては、被告発者への適正手続を保障したうえで、事実関係の調査及び認定を行うことは容易ではなく、また、膨大な時間と費用がかかるため、研究機関にとっては甚だ大きな負担となることについて配慮すべきである。

※「研究不正と法の考え方——科学研究に対する法規制の基本思想」 『科学』 2015年2月号 VOL.85 NO.2

• (著者:米村滋人東京大学法学研究科准教授)