

ヒト幹細胞臨床研究に関する報告について

【報告書】

○長崎大学病院

非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いたHIV関連リポディストロフィー
に対する脂肪再生療法についての研究

長大病総第0935号

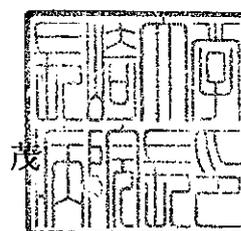
平成24年1月18日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

長崎大学病院長

河 野



長崎大学における「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」に違反する
臨床研究の発生原因、再発防止策の実施と対応について
【最終報告書】

標記について、本学調査委員会によって別添のように総括されましたので御
報告します。

別添

長崎大学における「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」に違反する
臨床研究の発生原因、再発防止策の実施と対応について

長崎大学病院
平成 24 年 1 月 18 日

0. はじめに

本報告書は、今回、長崎大学病院における「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成18年厚生労働省告示第425号、全部改正平成22年厚生労働省告示第380号）」（以下「ヒト幹指針」という。）の理解及び認識の不足によってヒト幹指針に定める手続きに沿わずヒト幹細胞を用いる臨床研究（以下「ヒト幹臨床研究」という。）を実施し患者、国民、関係機関等に多大なる御迷惑をかけたことを真摯に反省し、今後二度と同じヒト幹指針違反を起こさないために原因を究明するとともに、今後の再発防止のための方策等についてとりまとめるものである。

1. 調査の概要

（1）調査検討組織

本件について、平成23年10月19日に長崎大学医歯薬学総合研究科長、長崎大学医学部長、長崎大学病院長、長崎大学医歯薬学総合研究科（医学系）倫理委員会委員長、長崎大学病院臨床研究倫理委員会委員長を委員とする調査委員会を設置し、原因の究明、今後の対応等の検討を行った。

（2）概要

平成23年7月の他機関におけるヒト幹指針違反の報道を受けて、学内で実施している臨床研究に対して調査を行ったところ、同年8月初旬にヒト幹指針の手続きに基づいていないと疑われるヒト幹臨床研究2件が確認された。これらのヒト幹臨床研究に対して実施を中止させるとともに実態把握を行い、人道的使用（Compassionate Use）の観点より患者への医療提供を確保することが必要と判断したことから、早急に適正化をはかることを目的に、ヒト幹指針に基づき研究を継続できる体制を整え、同年8月29日、厚生労働省にヒト幹臨床研究の申請を行うことにあわせて状況の報告をした。その後、より詳細な実態の把握を行うとともに厚生労働省の指導を仰ぎつつ再発防止策を検討し、今回その結果を本報告書としてまとめた。

なお、申請を行ったヒト幹臨床研究については、現状の長崎大学病院における実施能力を改めて検討した結果、実施を継続することは困難との判断に至ったことから、平成24年1月12日に文書による取り下げを行ったところである。今後患者救済の観点から、可能な限り早期に研究計画の申請を行えるよう体制整備を行っている。

2. 経緯

（1）計画立案から倫理審査委員会申請まで

長崎大学における「自己脂肪由来の増殖性及び分化誘導能を持つ細胞」（以下

「脂肪幹細胞」という。)を使用したヒト幹細胞を用いた臨床研究は、倫理審査委員会へ「放射線障害」、「全身性難治性潰瘍を伴う閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）」に伴う慢性難治性潰瘍及び局所脂肪萎縮症状、「HIV 関連 Lipodystrophy（脂肪組織萎縮症）」の治療を対象として平成 20 年 6 月 23 日に申請が行われ、「放射線性消化管障害」、「クローン病に伴う瘻孔」に伴う慢性難治性潰瘍の治療を対象として平成 21 年 7 月 14 日に申請が行われた。

当該臨床研究は、従来の治療法では QOL 改善を得難いと判断された難治性の症状を有する疾患の患者を対象として、ヒト幹細胞を用いる治療方法が少しでも症状の改善することが期待できることをうけて、ヒト幹細胞の人的使用としての実施を前提としていた。ただし、研究的な要素を多分に含む治療であることから、患者に対しては慎重な術前検査を行った上での治療の実施を行うこととした。

対象とした 4 疾患 6 症状に係る概要は次のとおりである。

ア「放射線障害」に伴う慢性難治性皮膚潰瘍、難治性消化管潰瘍及び局所脂肪萎縮症状

がんに対する放射線治療等の合併症として発症する皮膚及び消化管（粘膜）に発生する潰瘍であり、放射線の高線量被ばくによって深達化し、難治性となる。また、放射線照射部位においては脂肪組織の局所的な萎縮が伴うことが知られている。長崎大学病院では、放射線障害に伴う潰瘍及び局所脂肪組織萎縮に対して脂肪組織移植等による治療法の研究開発を行ってきたところである。

イ「全身性難治性潰瘍を伴う閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）」に伴う慢性難治性潰瘍

全身性難治性潰瘍を伴う閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）は、血栓による血管炎及び下肢虚血をきたし壊疽になることの多い疾患であり根治的療法の研究開発が強く求められている難病の一つである。また、疼痛を伴う潰瘍形成を引き起こし、患者が一般生活を送るにあたって大きな障害となることから、根治療法に加えて皮膚潰瘍に対する局所の治療法の確立も患者から強く求められている。バージャー病の治療法として、脂肪幹細胞の局所投与等によって血管組織再生、血管組織活性化等を促すヒト幹細胞を用いた治療法の研究開発が行われていたところである。

ウ「HIV 関連 Lipodystrophy（脂肪組織萎縮症）」

HIV 関連 Lipodystrophy は、HIV 感染症の治療に用いられる Highly active

anti-retroviral therapy (以下「HAART」という。)の副作用として発生する、脂肪再分布(顔面等の局所的な脂肪萎縮及び腹部(内臓脂肪)等の局所的な脂肪沈着)である。HIV 関連 Lipodystrophy は、HIV 患者において身体的な活動を妨げるものではないが、顔面の皮下脂肪萎縮による顔貌変容によって悲壮感が増強し、二次的な抑うつ状態を引き起こし就労、社会活動に重度の支障を来すことが報告されている。当該疾患に対する治療法としては、諸外国を中心に、シリコンなどのポリマーを用いた移植療法が行われていたが、異物反応のほか長期間の治療効果が保てない等のデメリットが報告されており、普遍的な治療とはなり得なかった。また、血管茎を付加した組織移植は一定の有効性を認めることが出来るが、非加熱血液製剤によって HIV に感染した方々にとっては、手術による侵襲の大きさから、HIV 関連 Lipodystrophy の治療法としては課題が残ると言える。このため非加熱血液製剤によって HIV に感染した方々の健全な社会復帰等を目的として、HIV 救済医療を求める原告団においても協議され、早期の解決を必要とすると提言されていた。

エ「クローン病」に伴う肛門周囲瘻孔及び潰瘍

クローン病は、病因不明の疾患であり、浮腫、線維(筋)症や潰瘍を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、口腔から肛門までの消化管のどの部分にも発生(回腸、大腸が好発)し、腹痛、下痢、発熱、体重減少、肛門部病変などを主症状とする難病である。肛門周囲の瘻孔及びそれに伴う潰瘍の形成は、患者の一般生活の大きな支障となるものであり、根治療法の確立に加えて局所的な治療方法の研究開発も強く求められているものである。

このような疾患(症状)への早期の治療法の研究開発と確立が患者から求められていた状況で、脂肪組織細胞中から増殖性及び分化誘導能を持つ脂肪幹細胞が、Zuk ら(Mol Biol Cell. 13: 4279-4295, 2002)により発見された。脂肪幹細胞は、多能性を有する ES 細胞や iPS 細胞などとは異なり、「脂肪」、「軟骨」、「平滑筋細胞」、「心筋」等の中胚葉由来細胞に限定的に分化する特性を有しているものであるが、他の特性としては、分化誘導の機序の一つとしてパラクリン因子の産生によって周囲の細胞等に対しても多様な作用を及ぼすことが考えられている。また、脂肪幹細胞の医療応用では、培養過程を経ず、自家移植が可能であることから、様々な医療分野への応用が研究され始めていた。

当時の臨床応用例として、急性心筋梗塞(APOLLO)や慢性心不全(PRESIGE)に対する脂肪幹細胞の移植治療が諸外国で用いられていたのみならず、乳房切除等による乳がん治療後の乳房組織欠損部位に対する乳房再建治療への応用にも行われていた。その後、脂肪幹細胞の局所応用による潰瘍の治療及び乳房再

建等が諸外国で実施され、一定の効果を得ていることが報告された。

脂肪幹細胞の臨床応用が行われはじめた平成 17 年に Cytori Therapeutics 社（米国カリフォルニア州サンディエゴ市）が、吸引採取された脂肪組織から閉鎖系で無菌的に脂肪幹細胞を含む分画を自動採取する技術（機器）Celution® system を開発し、当該機器を活用して脂肪幹細胞の分離及び移植が実施され始めた。（当該機器（Cytori Therapeutics Inc. Celution® system Celution®800/CRS）は、現時点で ISO10993 を取得し、平成 18 年 1 月 24 日にヨーロッパ CE マークの認定を受けてはいるが、米国 FDA への申請に基づく審議が継続されており、日本でも薬事法に基づく承認申請（平成 22 年 1 月 28 日）がなされたが、両国において未だ承認は得られていない。）

これらの脂肪幹細胞を用いた治療結果から、脂肪幹細胞移植による問題事象についての報告は行われていなかったことから、臨床に用いるに当たりの一定の安全性は確認されているものと判断し、長崎大学病院では、放射線障害及びバージャー病による慢性難治性潰瘍及び局所的脂肪萎縮に対する脂肪幹細胞を用いた新たな治療法の開発を行うことを目的として脂肪幹細胞分離機器（Cytori Therapeutics Inc. Celution® system Celution®800/CRS）を平成 20 年に導入し治療法の研究開発が開始する体制整備が行われた。

Celution® system Celution®800/CRS は、臨床研究に応用が可能であることを前提条件として、入手できる情報（ヨーロッパでの CE マーク承認時のデータ等）及び諸外国における利用実態等から選定を実施した。これらのヒト幹細胞を用いた治療法に係る世界の研究開発及び長崎大学病院における体制整備をうけ、「放射線障害」に伴う慢性難治性皮膚潰瘍、慢性難治性粘膜潰瘍及び局所脂肪萎縮症状、「全身性難治性潰瘍を伴う閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）」に伴う慢性難治性潰瘍並びに「クローン病」に伴う瘻孔及び慢性難治性潰瘍の治療への応用による有効な治療法の検討を行っていたところ、局所的な脂肪組織萎縮症状を呈する放射線障害に加えて、症状が類似している脂肪萎縮を呈する HIV 関連 Lipodystrophy に対する局所的な治療を試みることになった。また、放射線障害と共通する症状（難治性潰瘍）を有するバージャー病における難治性潰瘍治療への脂肪幹細胞の応用についても併せて実施することとした。このようにして、当該臨床研究の対象疾患として共通する症状を有する 3 疾患を選定し、臨床研究の実施に至ったものである。

この対象疾患の追加に伴い、平成 20 年度から厚生労働科学研究費補助金（以下「厚労科研」という。）エイズ対策研究事業に「HIV 関連 Lipodystrophy 克服に向けて」（代表研究者：秋田定伯）の申請を行い、採択された。

さらに、放射線障害及びバージャー病による慢性難治性潰瘍に対する脂肪幹細胞移植による一定の治療効果を確認できたことから、消化管に慢性難治性潰瘍を形成し疼痛等による日常生活への障害となる炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、

クローン病等)及び放射線消化管障害(瘻孔形成)の患者の潰瘍(痔瘻・瘻孔)に対する新たな直接的治療法として脂肪幹細胞移植治療を用いる臨床研究を開始した。

平成20年12月に最初の治療を慢性放射線障害患者に対して実施し、その結果、一定の安全性と有効性の確認が行われた。続いて、HIV関連Lipodystrophy症例に当該手術を行い、症状の改善を認めた。

(2) 倫理審査委員会での審査

学内でのヒト幹細胞を用いた臨床研究に係る調査の結果、脂肪幹細胞を用いた臨床研究に関連する長崎大学医歯薬学総合研究科(医学系)倫理委員会(以下「医学系倫理委員会」という。当時の倫理委員会の委員構成は、「ヒト幹指針」の要件を満たしていなかった。)への申請は、次の2つであった。

- ア 「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた組織再生臨床研究」(申請年月日：平成20年6月23日/研究等責任者：秋田 定伯)
- イ 「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた放射線消化管障害およびクローン病瘻孔治療臨床研究」(申請年月日：平成21年7月14日/研究等責任者：磯本 一)

このうち、「ア」のヒト幹細胞を用いた臨床研究においては、厚労科研への申請書類が添付されており、当該書類の「倫理面への配慮 遵守すべき研究に関する指針等」で「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」がチェックされていた。しかしながら、当該研究では、当初、長期間 HAART を受けていた HIV 感染者である被験者における、皮下細胞の体内分布の容量、3次元 CT 等の画像及び臨床写真・診察データを用いて分布、定量数値データの健常者との比較、脂肪移植等の有用性の実験動物での検討等の実態調査が中心となっていた。また、将来予定されている脂肪幹細胞を用いた移植においても培養過程を経ず、自家移植を行っていることから「ヒト幹指針」で示されている調製操作には当るかどうかを判断することができなかったが、申請時点においてはヒトへの実施は行われなことから、倫理委員会審査時点において「ヒト幹指針」の対象外として審査を行うこととした。ただし、ヒトを対象とした臨床研究であることから倫理委員会においては、「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」等に依拠し臨床研究の審査体制の下で慎重に審議がおこなわれた。

その結果、「ア」については医学系倫理委員会より付託された病院臨床研究倫理委員会が平成20年7月2日に審査を行い、同年7月22日付けで承認をし、「イ」については医学系倫理委員会が平成21年7月29日に審査を行い、同年8月10日付けで承認された。

(3) 厚労科研申請等

研究代表者が厚労科研（エイズ対策研究事業）に提出した計画書では、研究期間は平成20年4月1日から3年間となっており脂肪幹細胞の患者への応用に関しても記載されてはいるが、具体的な実施時期についての記載は行われていなかった。研究の計画では、当初、患者を対象とした実態把握を行う内容となっていることから、当該計画のみで研究初年度から脂肪幹細胞の患者への応用が行われる内容ではなかったことが判断された。

平成22年度の厚労科研計画書は、平成22年1月4日付で提出されており、計画書の本研究事業の進捗状況欄にすでに患者に対する脂肪幹細胞の移植を実施したことを明記したうえで申請を行っている。この申請に対して、厚労科研の評価委員会は倫理性に関して、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針が適用される研究を開始する場合は実施に先立ち厚生労働大臣の意見を求める手続きが必要であり実施に先立ち早めに手続きを進めるよう指摘している。

結果通知について研究者は、厚労科研等を所掌する係（医歯薬学総合研究科に設置。）に提出していたが、長崎大学の組織上医歯薬学総合研究科と病院が別組織となったことから、病院倫理委員会を担当する係と厚労科研等を所掌する係における情報の共有はなされなかった。

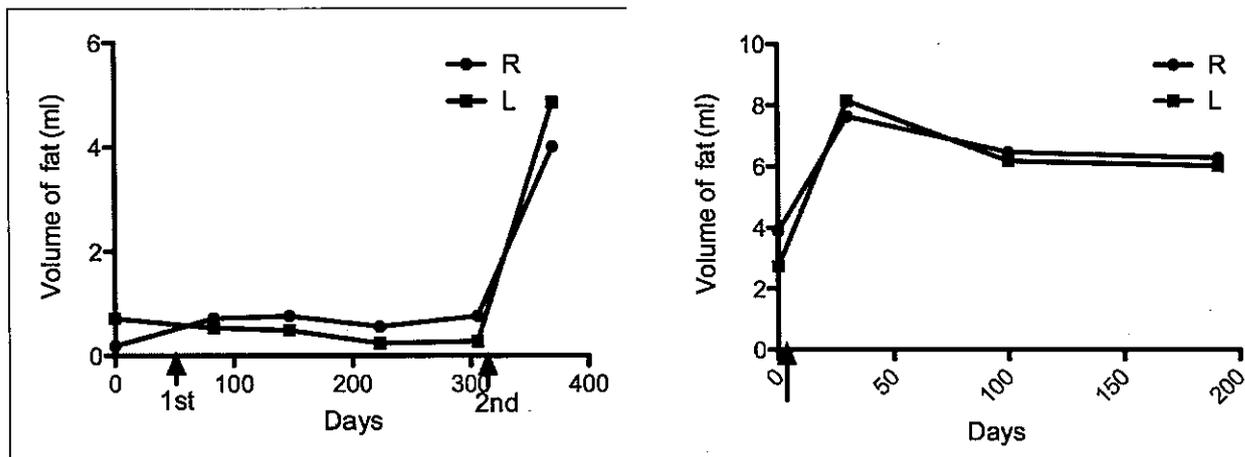
（4）ヒト幹細胞を用いた臨床研究の実施

脂肪幹細胞を用いた臨床研究に関して、治療症例数は17例であり、その内訳は、放射線障害（潰瘍）8名、バージャー病が1名、HIVの患者5名、クローン病に伴う痔瘻が2名、潰瘍性大腸炎に伴う痔瘻が1名であった。長崎大学で実施治療例は全症例ともに移植後の経過は良好であった。

HIV関連Lipodystrophyの第1例は平成21年9月18日であり、本例は自家脂肪組織由来幹細胞移植の全体としての2例目であるが、2回の手術を要した。2回の手術を必要とした原因としては、採取可能な脂肪組織が他の症例に比較して極めて少量であり手技的に採取が難しかったため、精製された脂肪幹細胞の数も少なかったことが考えられた。このためこの患者にとって2回目の自家脂肪組織幹細胞移植を平成22年6月2日に実施し、2回目の手術後1年3ヶ月経過したが、組織の再生増量を臨床像及び、3次元CTで確認している。本患者は2回目の手術後初めて就労されて、社会への積極的な関与をするようになった。他の患者4名は1回の幹細胞移植で全く問題なく経過しておりドナー部位を含めて経過良好である。以下に2回手術した患者（図左）と平成22年2月3日に手術した患者（図右）の3次元CTを用いた移植部位の脂肪容量の変化を記すと（解析、上谷雅孝 放射線科 教授、厚労科研 秋田班 分担研究者）。R＝右頬部、L＝左頬部）術前と比較して、左図は2回目手術後左右頬部共に4倍以上、図右で左右共に2倍以上の組織再生増量を認めている。

放射線潰瘍8名（11回）は全例潰瘍治癒と周囲の拘縮の解除が得られてお

り、関節可動域改善、拘縮による疼痛消失または減弱が得られた。



痔瘻を伴う炎症性腸疾患（クローン病 2 名、潰瘍性大腸炎 1 名）は、痔瘻の疼痛が強く、生活制限があり、内科的治療が奏功せず頻回の痔瘻手術を繰り返すなど、既存の治療法の限界があった症例を対象として実施した。クローン病 1 例には、脂肪幹細胞を痔瘻に直接注入を行い、2 例（クローン病 1 例・潰瘍性大腸炎 1 例）では、痔瘻瘻孔切除術の術後創に脂肪幹細胞移植を実施した。3 例で疼痛の軽快が得られ、痔瘻瘻孔切除術と併用した 2 例（クローン病 1 例・潰瘍性大腸炎 1 例）では、痔瘻の閉鎖が得られ、瘻孔部の上皮化が得られており、術後それぞれ 1 年 5 ヶ月、1 1 ヶ月、8 ヶ月で、順調な臨床経過である。

バージャー病の患者 1 例は、原疾患による下肢の血行障害、冷感、疼痛に対して血行再建を希望したものの適応が無いと判断され、当方へ紹介となった症例である。患者の強い希望により、自家脂肪組織由来幹細胞を用いた足趾の潰瘍治療を実施し、潰瘍は治癒し、疼痛も改善し、術後 1 年 8 ヶ月現在、就業できるまで回復している。

3. 違反発生の原因

(1) 申請者

申請者におけるヒト幹指針違反の要因については、一義的に申請者の「ヒト幹指針」及び「厚労科研」に対する認識と理解不足が原因と考えられる。脂肪幹細胞をヒトに用いる研究を行うに当たって、適切な計画性がなかったことが、実施に係る具体的時期等が計画書、申請書等に記載されていなかったことから判断されるものである。

指針違反に至った間接的な要因としては、①患者からの強い要望があったこと、②病院において既に脂肪幹細胞を用いた臨床研究実施のための機器整備等が行われていたこと、③倫理委員会からの適切な指摘が行われていなかったこ

と、④倫理委員会に対して適切な報告を行わなかったことが考えられる。

(2) 倫理委員会

今回の平成20年7月2日の臨床研究倫理委員会に申請された、脂肪幹細胞を用いた臨床研究に係る審査の問題は、当該倫理委員会委員に「ヒト幹指針」が定める再生医療の専門家等が含まれておらず、組織としての「ヒト幹指針」の認識及び理解不足が考えられる。

間接的には、①定期的な報告を申請者から受けることによって研究の進捗等の把握を行っていなかったこと、②申請書類に記載されていたヒトへの応用について、申請者に対して具体的な実施予定等に係る確認を行わなかったこと、③研究費等の申請事務担当との情報共有が行われていなかったことが影響したものと考えられる。

(3) 研究事務担当

研究事務担当における本件発生の要因は、厚労科研等を所掌する係と倫理委員会を所掌する係が別々の係となっており、この係間及び申請者と評価結果通知等を含む全般的な情報共有が行われる体制が構築されていなかったことであると考える。

間接的な要因としては、①研究計画書、申請書等の書式の確認が研究者任せとなり組織としての機能が不十分であったこと、②倫理委員会、利益相反委員会等における検討との整合性の確認が行われていなかったこと、③関係委員会等との情報共有が十分に行われていなかったことが影響を及ぼしたものと考える。

4. 再発防止のための対応

(1) 短期的対応

国内の大学等において実施されているヒト幹臨床研究がヒト幹指針で定めた手続きに沿わずに行われているとの一連の報道等を受けて、平成23年8月1日に長崎大学において、実施中の臨床研究に対して指針の遵守等に関する調査を行った結果、長崎大学病院で行われているヒト幹臨床研究が、ヒト幹指針に基づく手続きを通過せず厚生労働大臣の意見を得ないまま実施されていることが疑われた。

この調査結果を受けて、対象となる臨床研究を直ちに中止し、ヒト幹指針に沿った手続きを進めるよう担当研究者に指示を行うとともに、既に治療が実施されていた17名の患者に対して重篤な転帰等の発生の有無の確認を行い、健康被害等なく良好な経過であることを確認した。

同年8月2日には、当時審査を行った臨床研究倫理委員会の委員構成がヒト

幹指針の要件を満たしていないことが判明したため、直ちにヒト幹指針を満たす倫理委員会を設置するよう病院長から当時の医歯薬学総合研究科長（事務取扱）宛てに依頼した。

同年8月8日には、長崎大学病院運営会議（長崎大学病院の重要事項を審議・決定する議決機関）の場で本件の病院長から臨床研究倫理委員会のヒト幹指針に対応した見直し指示までの経緯について報告を行った。

同年8月9日には、ヒト幹指針の要件を満たす臨床研究倫理委員会が組織された。

同年8月18日には、2件のヒト幹臨床研究が改めて医学系倫理委員会（ヒト幹指針対応済み）でヒト幹指針の観点から審査され、最終的に同月25日に実施を承認された。課題名についてはより研究内容を明確化するため、それぞれ以下のおり変更されている。また、下記の「ア」、「イ」の両研究ともに「教育・研修未修了の者は、教育・研修修了後、研究に参加すること」を条件とされた「条件付き承認」であったが、8月25日に研究等分担者全員の教育・研修の修了を確認したため、「承認」となった。

ア 「非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた HIV 関連リポディストロフィーに対する脂肪再生療法についての研究」（申請年月日：平成23年8月12日／研究等責任者：秋田 定伯）

イ 「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた難治性消化管障害治療」（申請年月日：平成23年8月12日／研究等責任者：磯本 一）

同年8月22日に、再び病院運営会議で、新たな医学系倫理委員会において、該当となるヒト幹臨床研究の再審査、再承認までの経緯について報告をおこなった。

同年8月29日に厚生労働省にヒト幹臨床研究「ア」を提出した。

同年9月14日開催の長崎大学病院診療科長等会議では、ヒト幹臨床研究は、軽微な研究内容と思われるものであっても、適正に確認を行い対象となるものはいかなるものであってもヒト幹指針の手続きに従って、医学系倫理委員会へ申請し、その後、厚生労働省へ申請を行うよう周知されている。

平成24年1月12日に、ヒト幹臨床研究「ア」は継続した実施が困難なため、申請者と病院長との間で相談の上、厚生労働省より一旦取り下げることとした。

（2）中・長期的対応

今後の再発防止のための対応としては、研究者のみならず倫理委員会への指針の周知体制や申請方法を見直し、個々の研究者の資質向上に加え倫理委員会（構成員を含む）の体制を含めた機能強化を図るとともに、ヒト幹指針等に関する啓発・教育を行うこととし、具体的に次の方針を策定しこれに基づいて対応を実施していく。

ア 倫理委員会への指針の周知体制の見直し

(ア) 厚生労働省から指針の通知、改正通知等があった場合、従前は倫理委員会担当事務から全ての研究者に対してメーリングリストによって通知するのみであった。今後は研究者宛てのメーリングリストによる個々の研究者への送付に加え、倫理委員会委員に対しても通知することとした。

(イ) また、研究者個人は、自分の研究に関連していない指針であった場合には連絡があったとしても十分に理解を深める機会が提供されていなかったことから、今後、研修（指針に関連する講演会への参加、録画視聴、学外の適切な講演会出席を含む。）の受講を研究者に義務づけ、研修を受講していない研究者に対しては、研究計画の倫理審査への申請を受理しないこととした。

イ 啓発・教育活動

(ア) 定期的に厚生労働省から担当官を招聘し、講演会を開催する。

(イ) 年1回以上は、ヒト幹細胞等に詳しい外部講師による講演会を実施する。講演会に参加できなかった研究者に対しては、講演の録画により視聴できる機会を提供してヒト幹細胞等の理解を深める機会を提供することによって、研究者の遵法精神（コンプライアンス）の醸成を図る。

ウ 倫理委員会等及び研究事務担当等における防止体制の構築

(ア) 各委員会においては、判断に必要な適切な人材への委員委嘱を行い、安全で安心して受けられる診療研究の体制の構築を行う。

(イ) 事務部門と各委員会間の情報の共有を推進し事故発生の防止対策を構築する。

(ウ) 事務部門においては、倫理委員会及び厚労科研事務担当と申請者等との連携を密にし、申請書等のチェック、報告を行う体制構築を行い適切な確認を行う。

5. 終わりに

今後、長崎大学とその構成員は、ヒト幹指針等の臨床研究に関する指針の理解を更に深め、先端医学・医療に求められる遵法精神（コンプライアンス）の確保に努めるとともに、高度先端医療の研究開発、人間性豊かな優れた医療人の育成、信頼される良質な医療の提供を行い、地域の基幹大学として地域の医療機関と密に連携し、患者（国民）及び社会に開かれた病院として貢献して参る所存である。

平成 24 年 1 月 18 日

医歯薬学総合研究科長

小暮武彰 

医学部長

松山俊文 

病院長

河野 茂 

医歯薬学総合研究科（医学系）倫理委員会委員長

澄川 耕二 

病院臨床研究倫理委員会委員長

高橋 晴雄 

長崎大学における臨床研究の審査体制

申請窓口 (担当事務)		医歯薬学総合研究科学術協力課学事係		病院治験管理センター	
審査委員会	病院総務課	医歯薬学総合研究科学術協力課学事係		事務局研究国際部 研究企画課	病院治験管理センター
	病院臨床研究倫理委員会 (年間約 200 件)	医歯薬学総合研究科倫理委員会 医歯薬学総合研究科(医学系)倫理委員会 (年間約 64 件)	医歯薬学総合研究科(歯学系)倫理委員会 (年間約 6 件)	ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会 (年間約 20 件)	長崎大学病院治験審査委員会 (年間約 25 件)
研究の対象	右記以外の臨床研究	医学部保健学科・医歯薬学総合研究科保健学専攻倫理委員会 (年間約 47 件)	歯学の研究	長崎大学において実施するヒトゲノム・遺伝子解析研究	長崎大学病院における医薬品の臨床試験
		<ul style="list-style-type: none"> ・ 臓器移植等の侵襲性が大きな研究 ・ HIV 患者を対象とした研究等 個人情報秘守が非常に重要な研究 ・ 正常人 (Volunteer) を対象とするもの ・ 生命倫理の専門家の審議を必要とするもの (ヒト幹細胞臨床研究を含む) 	薬学の研究		
適用指針等	臨床研究に関する倫理指針	臨床研究に関する倫理指針 疫学研究に関する倫理指針 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針		ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	薬事法・GCP

平成 24 年 1 月 19 日
長 崎 大 学 病 院

ヒト幹細胞を用いた臨床研究指針手続違反の概要及び経過

概 要

長崎大学病院（以下「本院」という。）において、脂肪細胞を使った再生医療研究で、厚生労働省が定める「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成 18 年 7 月 3 日制定、平成 22 年 11 月 1 日全部改正）（以下「ヒト幹指針」という）」に定める手続き（厚生労働大臣への意見照会）を行わずに臨床研究を実施していた事例が判明いたしました。

研究課題名「自家細胞より抽出した幹細胞を用いた組織再生臨床研究（以下、研究①）」及び「自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた放射線消化管障害及びクローン病瘻孔治療臨床研究（後に潰瘍性大腸炎、ベーチェット病を追加）（以下、研究②）」において、長崎大学医学系倫理委員会（以下、倫理委員会）で審査・承認を受けた上で、同意を得た 17 名の患者に対して脂肪組織を吸引・収集し、これから幹細胞を含む細胞を抽出して体に戻すという研究的な治療が行われました。当初はこれらの研究ではヒト幹指針で定められた厚生労働大臣への意見照会が必要な研究にあたらないと解釈していましたが、他大学の報道を受け調査した結果、不備に気づき、直ちに研究を中止するとともに、今後の対応を検討しました。

これらの研究については一旦中止することとしました。研究及び研究支援体制を再検討した上で指針に沿った倫理審査を行うと共に、ヒト幹指針に定められた厚生労働大臣への意見照会を行うなど、適切な手順を踏んだ上で実施することとしました。また倫理委員会の見直し、適切な臨床研究のための助言組織の設置、職員に対する臨床研究と倫理指針に関する教育の徹底などの再発防止策を実施しました。

今回の事例を真摯に受け止め、安全な臨床研究の実施体制を強化するため、更に審査・実施体制等を見直していきます。

なお、これまでに行われた研究によって治療を受けた 17 名では、副作用など有害な事象の発生は見られていないことを申し添えます。

I. 研究の概要

① 自家細胞より抽出した幹細胞を用いた組織再生臨床研究

全身疾患に伴う難治性潰瘍や HIV 薬によって生じた脂肪組織の萎縮 (Lipodystrophy) に対して、本人の腹部などの皮下脂肪を採取して脂肪の幹細胞を抽出・濃縮し再生予定部位に移植注入することにより、幹細胞が脂肪細胞に分化・増殖することで潰瘍や萎縮部位を再生させようとする治療の研究

② 自家脂肪より抽出した幹細胞を用いた放射線消化管障害及びクローン病瘻孔治療臨床研究(後に潰瘍性大腸炎、ベーチェット病を追加)

全身疾患や放射線治療に伴う痔瘻や瘻孔(本来交通していない腸管や気管、皮膚などとの間に病的な孔ができること)、難治性潰瘍に対して、本人の腹部などの皮下脂肪を採取して脂肪の幹細胞を抽出・濃縮し再生予定部位に移植注入することにより、幹細胞が脂肪細胞に分化・増殖することで瘻孔の閉鎖や潰瘍部位を再生させようとする治療の研究

II. 経緯

平成 20 年 7 月 22 日	研究①を倫理委員会で承認
平成 21 年 8 月 10 日	研究②を倫理委員会で承認
平成 22 年 10 月 12 日	研究②の中の追加部分を倫理委員会で承認
平成 23 年 8 月 1 日	上記①、②の臨床研究が、ヒト幹指針に定める厚生労働大臣への意見照会を行っていないことが判明。直ちに当該研究を中止
8 月 3 日	病院長から医歯薬学総合研究科宛てにヒト幹指針の要件を満たす倫理委員会を設置するよう要請
8 月 9 日	ヒト幹指針の要件を満たす倫理委員会を組織
8 月 18 日	倫理委員会で、当該 2 件の臨床研究を再審査し、了承
8 月下旬	研究①の一部について、平成 23 年 8 月 29 日付で厚生労働大臣宛てに意見照会
9 月 15 日	厚生労働省から、ヒト幹指針の手続きを経ずに研究を開始している原因を究明するよう指示。病院長、事務方を中心に研究者から事情を聴取
10 月 19 日	調査委員会を開催
10 月 31 日	再発防止策の一環として、厚生労働省から講師を招聘し、ヒト幹指針に関する講演会を実施

Ⅲ. 原因

① 研究担当者

「ヒト幹指針」に対する認識と理解不足。申請段階では厚労大臣への意見照会が必要な研究にあたらないと判断していた。

② 倫理委員会

倫理委員会委員に「ヒト幹指針」が定める再生医療の専門家等が含まれておらず、組織としての「ヒト幹指針」の認識及び理解不足があった。

③ 研究事務担当

研究助成及び研究費申請等を所掌する係と倫理委員会を所掌する係が別々の係となっており、この係間及び研究者間並びに関係委員会との情報共有が十分に行われていなかった。

Ⅳ. 再発防止のための対応

- ① 倫理委員会内にヒト幹指針の要件を満たす委員会を設置し、機能を強化
- ② 年1回の外部講師による講演会の開催
- ③ 講演会を受講していない者は倫理委員会への申請不可
- ④ 平成23年10月31日に厚生労働省から講師を招いて勉強会を開催
- ⑤ 倫理委員会に助言できる「臨床研究倫理指針等助言委員会」を設置
- ⑥ 臨床指針等の通知、改正等の内容は、研究者のみならず倫理委員会委員へも周知

長崎大学病院によるヒト幹指針に基づかない臨床研究実施の経緯

平成24年1月19日

1. 臨床研究の実施

平成20～23年にヒト幹細胞を用いた臨床研究計画2件が、長崎大学医学系倫理委員会での承認を経て、実施された（総計17症例、病態疾患内訳：難治性皮膚潰瘍9症例（放射線障害8症例、バージャー病1症例）、脂肪組織萎縮症5症例（HIV関連5症例）、痔瘻3症例（クローン病2症例、潰瘍性大腸炎1症例））。

2. ヒト幹指針に基づかない臨床研究実施の疑義

長崎大学病院では、金沢大学での「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成22年厚生労働省告示第380号）」（以下「ヒト幹指針」という。）に基づかない臨床研究実施の報道（平成23年7月）があったため病院内を調査したところ、平成23年8月に臨床研究2件がヒト幹指針に基づかずに（厚生労働大臣への意見照会を行わずに）実施されていた疑いがあることが判明した。

3. 厚生労働省の対応

- ① 平成23年9月、長崎大学病院より研究実施計画の申請を受け、ヒト幹指針に基づかずにヒト幹細胞を用いた臨床研究が実施された疑いがあるため、長崎大学病院に事実関係を確認し、原因究明を求めた。
- ② その後、厚生労働省より改善策、再発の防止策等について継続的に指導を行った。
- ③ 指針違反の原因、今後の改善策等をまとめた最終報告書（平成24年1月18日付）を収受した。

4. 長崎大学病院の対応

- ① ヒト幹指針の要件を満たした委員会を設置するなど倫理審査体制の見直し
- ② ヒト幹指針への理解を深めるための啓発・教育活動の実施
- ③ 研究実施計画の取り下げ

平成24年1月12日にさらに審査・実施体制の見直しを進めるため、計画を取り下げた。

④ 最終報告書の提出

最終報告書において、指針に基づかない臨床研究実施の原因として、学内研究者及び倫理審査委員会におけるヒト幹指針の理解不足があったこと、また研究事務担当や研究者、委員会間で情報共有が不十分であったことを認めた上、今後の改善策を明記した。

⑤ 平成24年1月19日、記者会見を開催

5. 厚生労働省の今後の対応

平成24年1月20日、ヒト幹指針の再周知を目的とした、研究開発振興課長通知を発出する。1月25日、厚生科学審議会科学技術部会で経緯を報告する。

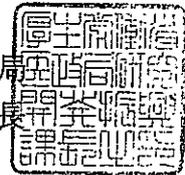
（研究開発振興課作成）



医政研発 0120 第 1 号
平成 24 年 1 月 20 日

都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局
研究開発振興課長



「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の周知徹底依頼

平成 22 年 11 月 1 日に施行した「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号）」（以下「ヒト幹指針」という。）について、別添の厚生労働省医政局長通知により、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に携わる者に対する周知徹底をお願いしたところです。

昨今、複数の機関において、ヒト幹指針に定めた手続きを経ずにヒト幹細胞を用いた臨床研究が実施されていたことが判明しました。

つきましては、患者の安全性の確保と再生医療の適正な実用化のために、必ずヒト幹指針を遵守するよう、貴職管内の医療機関、研究機関等に対して、再度ヒト幹指針の周知及び遵守の要請をお願い致します。