

第75回 科学技術部会	資料 2-2
平成24年12月12日	

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について

### 【意見書・概要・申請書・計画書】

#### ○ 慶應義塾大学医学部

角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植

平成 24 年 12 月 12 日

**慶應義塾大学医学部から申請のあった  
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について**

ヒト幹細胞臨床研究に関する  
審査委員会

委員長 永井良三

慶應義塾大学医学部から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. 角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植  
申請者：慶應義塾大学医学部 医学部長 末松誠  
申請日：平成 24 年 9 月 11 日

## 1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植
申請年月日	平成24年9月11日
実施施設及び研究責任者	実施施設：慶應義塾大学医学部 研究責任者：坪田 一男
対象疾患	スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷/熱傷、先天性無虹彩症
ヒト幹細胞の種類	角膜上皮幹細胞
実施期間及び対象症例数	意見発出日から2年間、5症例
治療研究の概要	同種角膜輪部上皮細胞（海外ドナー由来）を採取。同種骨髄間葉系幹細胞をフィーダー細胞として、フィブリンコートウェル上で培養し、シート化したものを移植する。今回はさらに改良培地を用いる。
その他（外国での状況等）	ヒト幹細胞臨床研究として、大阪大学・東北大学にて「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験」及び京都府立医科大学・先端医療センターにて「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植に関する臨床試験」が施行されている。
新規性について	本研究は角膜上皮シート移植としては、フィーダーとして異種細胞であるマウス 3T3 細胞を用いない等で新規性が認められていた。

## 2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要 (○) と主な変更内容 (●)

### 0) 審査回数

1回 (平成24年9月)

### 1) 第1回審議

①開催日時： 平成24年9月19日 (水) 10:00~12:00

(第22回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

### ②議事概要

平成24年9月11日付けで慶應義塾大学医学部から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画 (対象疾患：角膜上皮幹細胞疲弊症) について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

### 2. 品質・安全性について

○ 非常に多様な薬剤が用いられております。Y-27632、KGF などの安全性について最終製品への残存性を含めて説明してください。

- 「培地変更と洗浄操作により培養用培地のみに含まれるウシ血清アルブミン濃度が1000~2000倍希釈されることを確認しております。」との返答を得た。

○ 採取した細胞量と最終製品までの増幅量を説明してください。

- 「予備実験では、増幅量は最低でも約6倍を見込んでおります。」との返答を得た。

### 3. 同意説明文書について

○ 臨床研究の保険を再検討してください。

- 「臨床研究損害保険に加入する事を明記しました。」との返答を得た。

## 2) 第2回審議

### ①委員会の開催はなし

### ②議事概要

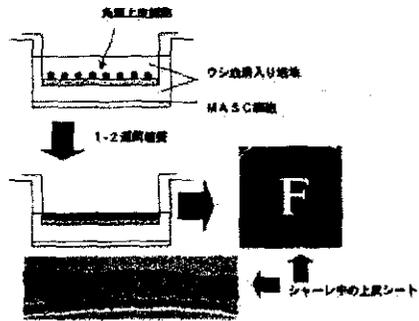
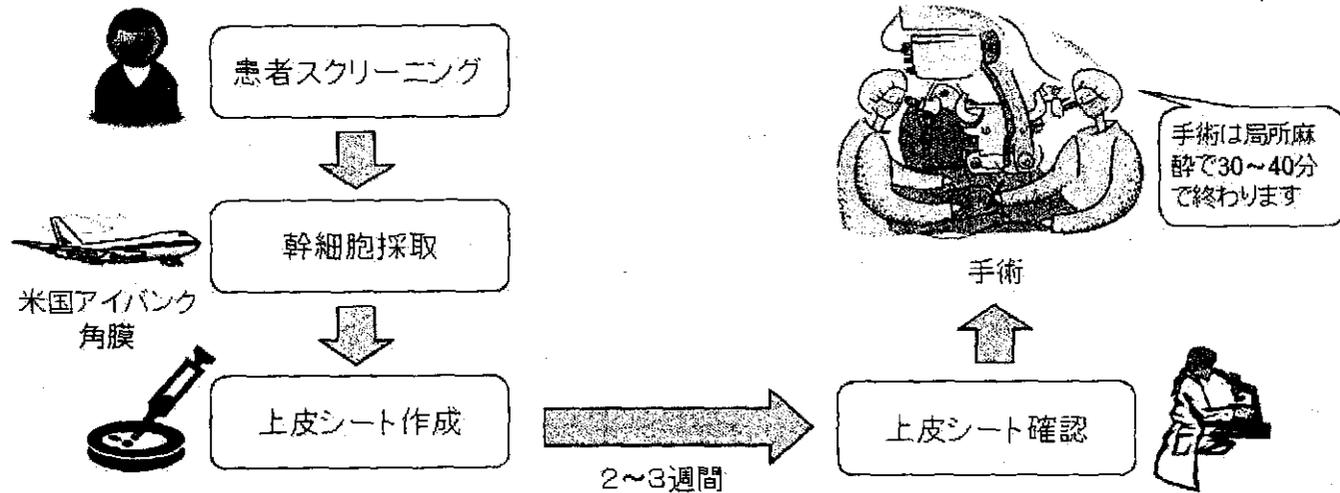
前回の審議における本審査委員会からの疑義に対し、慶應義塾大学医学部の資料が適切に提出されたことを受けて、疑義を提出していただいていた委員との間で審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。

## 3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

慶應義塾大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：角膜上皮幹細胞疲弊症）に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

# 角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植 —臨床研究の流れ—



・まずは検査によって臨床研究の対象となるかを詳しく調べます。  
 ・適応ありと判断がされた場合は、次に用いる幹細胞を①健康の眼、あるいは両眼に病気がある場合には②米国アイバンク角膜から採取します。  
 ・約4週間をかけて移植用の上皮シートを作成します。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 9 月 11 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒160-8582 東京都新宿区信濃町35	
	名称	慶應義塾大学医学部	
	研究機関の長 役職名・氏名	慶應義塾大学医学部長	末松 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植	眼科学教室・教授・坪田一男

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	角膜上皮幹細胞不全症に対する培養上皮細胞シート移植		
研究機関			
名称	慶應義塾大学医学部		
所在地	〒160-8582 東京都新宿区信濃町35		
電話番号	03-3353-1211 (内) 62402		
FAX 番号	03-3358-5962		
研究機関の長			
役職	慶應義塾大学医学部長		
氏名	末松誠		
研究責任者			
所属	眼科学教室		
役職	教授		
氏名	坪田一男		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 03-3353-1211 (内) 62402 / Fax: 03-3358-5962	
	E-mail	tsubota@z3.keio.jp	
最終学歴	慶應義塾大学医学部		
専攻科目	眼科		
その他の研究者	別紙1参照		
共同研究機関 (該当する場合のみ記載してください)			
名称	該当なし		
所在地	〒		
電話番号			
FAX 番号			
共同研究機関の長 (該当する場合のみ記載してください)			
役職	該当なし		
氏名			

臨床研究の目的・意義	角膜上皮幹細胞不全を伴う重症眼表面疾患において、新規に開発した手法による培養角膜上皮シート移植の治療効果及び安全性を検討する。本研究の意義は、幹細胞不全による失明者の社会復帰を実現するために、従来の培養上皮シートで必要とされていた異種細胞や羊膜を用いない、より安全な再生技術を確立することである。
臨床研究の対象疾患	
名称	スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、角膜化学傷/熱傷、先天性無虹彩症
選定理由	角膜上皮幹細胞不全に伴う角膜の異常上皮化を認めるため、幹細胞を含まない通常の角膜移植では治療できない。また、角膜実質の障害が少ない症例では、上皮シート移植によって視力の向上が期待できる。
被験者等の選定基準	<p>1. 選択基準</p> <p>次の選択条件をすべて満たす患者を研究被験者として選択する。</p> <p>(1) 次の各疾患による角膜上皮幹細胞不全症と診断されていること。</p> <p>a) スティーブンス・ジョンソン症候群</p> <p>b) 眼類天疱瘡</p> <p>c) 角膜化学傷/熱傷</p> <p>d) 先天性無虹彩症</p> <p>(2) 年齢20歳以上。</p> <p>(3) 涙液機能がシルマー試験にて5ミリ以上残存、かつ眼瞼構造が正常。</p> <p>(4) 患者本人による署名および日付の記載入りの同意文書を得ていること。</p> <p>2. 除外基準</p> <p>次のいずれかの条件に該当する者は除外する。</p> <p>(1) 原因不明の角結膜疾患。</p> <p>(2) 活動性の角膜感染症（細菌・真菌・ウイルスなど）を有する症例。手術前4週間以内に、眼表面から細菌あるいは真菌が検出された症例。</p> <p>(3) 眼圧が亢進している症例。（ただし緑内障治療薬で眼圧がコントロールされている症例は除外基準とはしない。）</p> <p>(4) 血糖コントロール不良な糖尿病症例。</p> <p>(5) 既往にシクロスポリンおよびステロイド剤に対する過敏症を有する症例。</p> <p>(6) 研究期間中に内眼手術を受ける予定の症例。</p> <p>(7) 妊婦および妊娠の可能性のある婦人。</p> <p>(8) その他、合併症等のため本研究を実施するのに不相当と考えられる症例</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	角膜上皮幹細胞
由来	自己・ <u>非自己</u> ・株化細胞      生体由来・ <u>死体由来</u>

採取、調製、移植又は投与の方法	海外アイバンクのドナー角膜より角膜輪部上皮細胞を分散後、CPC 内で上皮シートになるまで培養し、瘢痕組織等を除去した眼表面に移植する。 詳細は本計画書の臨床研究の実施計画、製品標準書 (別紙 10)、及び標準手順書 (別紙 11~23、別紙 26~31) を参照
調製 (加工) 工程	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無 動物種 (ウシ、ヒト、大腸菌)
複数機関での実施	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有・ <input checked="" type="checkbox"/> 無
安全性についての評価	培養角膜シート移植手術の臨床研究期間中における、副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の 4 段階で判定する。 (1) 安全である (副作用なし、臨床検査値異常変動なし) (2) ほぼ安全である (使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動) (3) 安全性に問題あり (使用中止すべき程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動) (4) 安全でない (他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動) ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれによるかが不明な場合は、移植手術によるものとみなして判定する。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	H14 年より東京歯科大学で施行してきた培養上皮シート移植の臨床経験を元に、対象症例を選択することで良好な結果が得られると判断をした。また、異種細胞をフィーダーとして用いなくても、ヒト骨髓幹細胞由来フィーダー細胞を用いても同等以上の質をもつ培養シート作成法も基礎研究にて確認済みである (別紙 5、Omoto, M. et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 May;50(5):2109-15)。くわえて、我々は EGF に替えて ROCK 阻害剤と KGF を添加した培地を用いることで、より良好な角膜上皮シートを得られることを確認している (別紙 6: 投稿準備中)

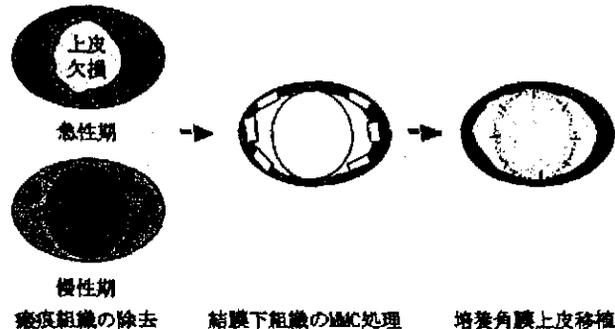
臨床研究の実  
施計画

本臨床研究計画は、2004年から2006年にかけて行われた多施設研究で京都府立医科大学眼科学教室が作成した研究プロトコールに基づくものである。

1 研究実施計画の経緯（背景）

角膜上皮移植術の対象となる疾患は、その目的により二つに大別される。一つは、健康な角膜上皮の供給による視力改善およびocular surfaceの安定を目的として行うもので、これに該当する疾患群はStevens-Johnson症候群（SJS）、眼類天疱瘡（OCP）、化学・熱による角膜腐食（角膜腐食）などの瘢痕性角結膜疾患、および膠様滴状角膜ジストロフィ（GDLD）、Salzmann角膜変性（SCD）などの上皮変性疾患である。もう一つは、原疾患の治療を目的として行うものであり、蚕食性角膜潰瘍を代表とする周辺部角膜潰瘍（周辺部潰瘍）、角結膜上皮腫瘍（腫瘍）、再発翼状片などである。

角膜上皮移植術には角膜上皮形成術（keratoepithelioplasty）、輪部移植（limbal transplantation）、および本研究において実施する培養上皮移植術の3術式があり、それぞれ適する対象疾患が異なる。角膜上皮形成術は、transient amplifying cell（TA cell）および分化細胞を角膜表層実質とともに移植する術式であり、また輪部移植は、角膜上皮幹細胞を含む輪部組織を移植する術式である。一方、培養上皮移植術は、角膜上皮幹細胞を含む角膜上皮細胞を角膜輪部組織より採取し、生体外で培養して上皮シートを作成させた後、これを眼表面に移植する術式である。



(図1) 培養角膜上皮移植術の概要

一般に、急性期の重症眼表面疾患、例えばStevens-Johnson症候群や重症角膜化学外傷などにおいては、全角膜上皮欠損とともに著しい炎症が生じ、しばしば遷延性上皮欠損の状態となる。強い炎症を伴う遷延性上皮欠損は、角膜融解から角膜穿孔、あるいは角膜感染症といった重篤な状態に至りやすく、臨床的に非常に危険であるため、本来は早期の角膜上皮移植による治療が望ましい。しかし従来の角膜上皮移植術である角膜上皮形成術や輪部移植では、角膜全体の上皮化を得るまでに術後1-2週間を要し、また急性期の遷延性上皮欠損に対して施行しても、上皮化が得られない、移植片が生着しにくい、拒絶反応が生じやすいといった問題がある。このためこれらの疾患の急性期は上皮移植術の適応外とされているが、保存的治療のみでは結膜上皮が結合組織を伴って侵入

し、瞼球癒着も進行するため、視力予後は著しく不良となる。

これに対して培養上皮移植術は、従来外科的治療の対象となり得なかった急性期のこれら重症眼表面疾患に対し、新しい外科的アプローチを提供する。具体的に、実際の培養上皮移植術は以下の手順で行われる。(1) まず角膜上を覆う癒痕、肉芽組織とともに結膜上の異常粘膜組織を除去し、(2) 次に結膜下組織の増殖を抑える目的で MMC 処理を行ない、(3) 最後に培養した角膜上皮シートを移植する。すなわち培養上皮移植術は、遷延性上皮欠損眼に対して幹細胞を含む上皮シートを一期的に患部全体へ供給する術式であり、移植後ごく早期の上皮化と上皮幹細胞の再供給を得ることができる。またこの特徴から、上皮幹細胞が疲弊し上皮細胞の供給が減少している慢性期においても、培養上皮移植術は有効であると考えられる。培養上皮シートの調製方法としては福田恵一(慶應義塾大学医学部教授)らが開発したキャリアを用いないフィブリンシートを用いる。

福田らは、心筋細胞をフィブリンシート上に培養し、層状にこれを重ねることで心筋組織の作成に成功した。この研究成果を基に、坪田一男(慶應義塾大学医学部眼科教授)、榎村重人(慶應義塾大学医学部眼科準教授)らは、ウサギ輪部角膜上皮を、フィブリンシート上でマウス 3T3 細胞によるフィーダー層と共培養し、さらに air-lift することによって、上皮シートの作成に成功した。この手法による上皮シートは、生体の角膜上皮と同様に重層化しており、輪部上皮をドナーとした場合、免疫組織化学的検討において角膜上皮特異的ケラチン(K3/K12)陽性であった。加えてこれらの上皮シートは、コロニー形成能を有する未分化細胞を含んでいた。さらに、これらの上皮シートを外科的処理あるいは薬剤処理(n-heptanol)による角膜上皮障害モデルウサギに移植したところ、縫合を行うことなく眼表面に生着し、長期にわたって角膜上皮を再構築することができた。これらの結果は、フィブリン上で作成した上皮シートが輪部幹細胞不全の治療に有効であることを強く示唆している。

実地医療にこの術式を応用するにあたり、坪田、榎村らはさらに安全性を考慮し、フィーダー細胞としてマウス 3T3 細胞の代わりにヒト骨髄間葉系幹細胞(MASC 細胞)を用いて上皮細胞シートを作成する技術を確立した。マウス由来の 3T3 細胞をフィーダー層として用いた培養上皮移植はすでにヒト角膜に対して行われているが、3T3 細胞由来と考えられる異種感染症発生の報告は全くないため、培養時の異種細胞併用に起因する感染症のリスクは一般に低いものと考えられる。しかし、ヒト由来 MASC 細胞を用いることで、研究被験者がマウス細胞由来の未知の感染症にさらされるリスクは完全に排除することができる。今回、米国において安全性が保証されているヒト MASC 細胞の使用が可能となったため(GMP 対応細胞:別紙 25 参照)、本研究では MASC 細胞をフィーダーとして用いる。さらに、上皮細胞シート作成時に用いるウシ胎児血清については、狂牛病の発症していない地域(オーストラリア、ニュージーランド)産の血清を用いることでプリオン感染リスクを極力抑える。

また申請者が前回申請したヒト幹細胞臨床研究と、今回の申請との相違点は、培地に EGF に替えて KGF と ROCK 阻害剤 Y-27632 を添加する点である(別紙 5 および別紙

	<p>7 参照)。</p> <p>2 本研究において実施する試験治療の内容</p> <p>(1) 同種 (ドナー) 角膜輪部からの上皮幹細胞採取</p> <p>(2) 培養角膜上皮シート作成</p> <p>(3) 角膜上皮シート移植術</p> <p>3 研究方法</p> <p>3.1 研究デザイン</p> <p>単群無対照オープン試験</p> <p>3.2 登録の手順</p> <p>3.2.1 研究被験者の適格性確認</p> <p>登録に先立って、試験実施担当医師は研究被験者候補について選択基準・除外基準の各項目を確認し、適格性を文書に記録する。</p> <p>3.2.2 研究被験者の登録</p> <p>同意を得た適格者の組み入れは、個人管理責任者の指導のもとにコーディネーターが行う。</p> <p>3.3 試験治療の実施</p> <p>3.3.1 上皮細胞の採取</p> <p>同種 (ドナー) 輪部上皮細胞を採取し、培養用試料とする。なお、手術時期と幹細胞の鮮度を考慮して、一人のドナーから患者一人分の上皮シートを作成する。</p> <p>3.3.2 培養上皮細胞シートの作成</p> <p>作業手順書 (別紙 10~23, 26~32) に従って無菌的に組織を酵素処理し、上皮細胞を分散、ヒト由来フィーダー細胞と共培養を行う。共培養時に上皮細胞はフィーダー細胞とは接触せず、液性因子のみで相互作用する。なお、作業は GMP 準拠の細胞培養施設 (Cell Processing Center) である慶應義塾大学医学部 Keio Vector Processing Center (慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟 9 階) において実施。移植に用いる上皮シートの品質保証試験項目は下記の項目を確認する。なお、項目 3、4、5 については同一ロットの上皮シートを用いて破壊的に検査する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 上皮の integrity (欠損がないか)</li> <li>2. 上皮細胞密度 (基準値以上の細胞密度があるか)</li> <li>3. 上皮の重層の有無</li> <li>4. ケラチン 12、ケラチン 15 の発現の有無</li> <li>5. 生細胞率</li> </ol> <p>3.3.3 角膜上皮移植術</p>
--	---

培養上皮シート移植術は慶應義塾大学病院中央手術部内手術室において実施する。本研究において、培養角膜シート移植術と中央表層角膜移植術との同時手術は認める。これは表層移植が術中の状態により全層移植に変更される場合を含むものとする。なお表層・全層角膜移植術を実施した場合、その理由と実施内容を症例報告書に記載する。

角膜上に侵入している瘢痕組織を角膜輪部より 2~3 ミリ外側にて切開し、患者角膜上を覆う病的角結膜をグレーフェ刃（ビーバーNo.52）等を用いて輪部部分も含めて完全除去して、健常な角膜と強膜を露出する。さらに全周の周辺結膜下を剥離したのち、テノン嚢を除去する。次に、周辺部の結膜下組織の増殖抑制を目的としてマイトマイシンC（MMC）処理を行う。具体的には 0.04%MMC をしみ込ませたマイクロスポンジを全周の結膜下に 5 分間留置し、ついで生理食塩水 300cc にて術野の洗浄を行う。この後、角膜表面に培養角膜上皮シートを密着させる。上皮シート周辺部は結膜にて被覆し、結膜を 8-0 シルク縫合糸にて固定する。術後には、上皮細胞の脱落を抑制するために治療用コンタクトレンズを装用する。

培養角膜上皮シート移植術の方法（手術時間、麻酔方法、術式、移植部位、縫合の方法、粘弾性物質の種類と使用量）、培養角膜シートの状態（ドナーの年齢、性別、全身既往および死因、死亡から眼球摘出までの時間、移植角膜片の保存方法）、術中合併症の有無を症例報告書に記載する。

### 3.4 併用治療

#### 3.4.1 併用療法

移植後の標準補助療法として、下記に定める拒絶反応予防、感染症予防および治療用コンタクトレンズ装用を行う。術後 12 週間までは原則として下記の内容を全て実施するものとし、変更を要する特別な事情が生じた場合のみ、その理由を症例報告書に記載した上で変更を認める。術後 13 週以降は、各症例の状況に応じて補助療法の変更は自由とするが、変更理由を明確に症例報告書に記載する。施行した補助療法の内容は全て症例報告書に記載する。

##### 3.4.1.1 拒絶反応予防

拒絶反応の予防を目的として副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤を局所および全身に投与する。

具体的には、術後 1 日よりベタメサゾン（リンデロン®）2mg 点滴を 3 日間、続いて内服 1mg を 4 週間を目安に投与する。また術当日および術後 2 日にメチルプレドニゾン（ソルメドロール®）125mg の静脈内投与を行う。眼局所には 0.1%ベタメサゾン点眼あるいは 0.1%デキサメサゾン点眼を術後 12 週間行い、その後は適宜、低濃度ステロイド点眼（フルオロメトロン®など）に変更してもよい。

上記に加え、各疾患別の標準拒絶反応予防措置を以下に記す。

##### 1) Stevens-Johnson 症候群、熱・化学腐食、急性炎症を伴う遷延性上皮欠損症例

術後 1 週にメチルプレドニゾン（ソルメドロール®）125mg の静脈内投与を行う。さらに術後 1 日よりシクロスポリン（ネオーラル®）内服を体重 1kg あたり 2~3mg/日

で行い、血中濃度モニタリングを臨床検査によりトラフレベル（内服前血中濃度）を70～100ng/mlに維持する。

## 2) 眼類天疱瘡

術後1日よりシクロスポリン（ネオーラル®）内服を体重1kgあたり2～3mg/日で行い、トラフレベル（内服前血中濃度）を70～100ng/mlに維持する。さらに術後1日よりシクロホスファミド（エンドキサン®）（50mg）1錠/日内服を行う。

### 3.4.1.2 感染症予防

術後の免疫抑制療法により易感染状態となるため、感染症の発症に注意する。特にStevens-Johnson症候群および眼類天疱瘡は、原疾患が易感染性を生じる上、さらに術後強力な免疫抑制を行うため、感染症を生じやすく、耐性菌の検出に至る症例が少なからずあると予想される。

このため、補助療法として手術翌日より抗菌薬（クラビット点眼®4回/日、ベストロン点眼®4回/日）の点眼を行う。静注または内服による抗菌薬の全身使用については特に規定しない。感染を疑う眼所見を認めた場合は、定められたスケジュール外でも結膜囊培養および治療用コンタクトレンズの培養を随時実施し、起因菌に対し薬剤感受性を考慮した適切な抗菌剤へ変更する。この場合、変更の理由と処方量、使用期間を症例報告書に記載する。

### 3.4.1.3 治療用コンタクトレンズ装用

移植シートからの上皮再生を促しシート上の角膜上皮の脱落を防ぐため、また涙液中の炎症細胞が眼表面に浸潤するのを遮断し拒絶反応を防止するため、治療用ソフトコンタクトレンズ（治療用CL）を手術終了時より装着させる。約2～4週間毎に交換し、最低3ヵ月、可能であれば6ヵ月以上装着させる。ただし移植された上皮の状態を確認するため、術後2日にCLをはずしフルオレセイン染色にて観察する。治療用ソフトコンタクトレンズの種類および装用した期間を症例報告書に記載する。

## 併用療法まとめ

		op	1-2D	3D	1-4W	5-12W	13-24W
Systemic	メチルプレドニゾン	静注	125mg				
	ベタメタゾン	点滴		2mg			
	ベタメタゾン	内服			1mg		
	プレドニゾン	内服				10-20mg	
	ミコフェノール酸モフェチ内服			1000mg			
	(シクロスポリン)	内服		2-3mg/kg			
(シクロホスファミド)	内服		50mg				
Topical	0.1%ベタメタゾン	点眼					
	0.05%シクロスポリン	点眼					
	抗菌薬	点眼					

### 3.4.2 併用禁止薬

- 1) 非ステロイド系抗炎症点眼薬
- 2) 抗がん剤

3) 抗緑内障薬のうち上皮毒性の強い以下の点眼薬：マレイン酸チモロール (0.25 ないし 0.5%チモプトール®点眼液)、塩酸ベタキソロール (0.5%ベトプティック®)、イソプロピルウノストロン (レスキュラ®)

4) 防腐剤を含む人工涙液

### 3.4.3 併用可能薬

1) 眼圧上昇時につぎの順に投薬追加を可能とする

- ① 2%ミケラン点眼液を追加する。
- ② それでも眼圧が高値の場合には、炭酸脱水素酵素阻害剤を内服する。
- ③ キサラタン®点眼液を追加する。
- ④ 2%ピロカルピン®点眼液を追加する。

2) 疼痛時、感冒に対する内服薬は主治医の判断で使用可能

## 4 観察・検査・評価項目およびスケジュール

### 4.1 観察・検査・評価項目

#### 4.1.1 研究被験者背景

性別、生年月日、診断名、現病歴、合併症、既往歴、薬物アレルギーの有無、併用薬、妊娠の有無

#### 4.1.2 自覚症状

	症 状	スコア
対 象 眼	異物感・痛み	0. なし 1. 軽度 2. 中程度 3. 重度
	乾燥感	0. なし 1. 軽度 2. 中程度 3. 重度
	眩しさ	0. なし 1. 軽度 2. 中程度 3. 重度
	目の疲れ	0. なし 1. 軽度 2. 中程度 3. 重度

#### 手術による日常生活の改善

生活状態術前との比較	
室外行動(単独外出)	0. 著しく改善 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 著しく悪化
家事・入浴・着替え	0. 著しく改善 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 著しく悪化
視力を要する娯楽(読書など)	0. 著しく改善 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 著しく悪化
人の姿や顔の判別	0. 著しく改善 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 著しく悪化

#### 4.1.3 他覚的所見

1) 基本検査 A、B

① 基本検査 A

術前1週以内、術後1週、2週、4週、8週、12週、16週、20週、24週に視力検査を実施する。

視力検査： 5メートル視力（裸眼、矯正、ピンホール）を測定する。

② 基本検査 B

術前1週以内、術後1週、4週、12週、24週に視力検査、眼圧検査、眼表面の細菌培養検査を実施する。

視力検査： 近見視力（裸眼、矯正、ピンホール）を測定する。

眼圧測定：非接触型眼圧計を用いて測定し、治療用 CL 装用下の測定でも代用可とする（その場合は、治療用 CL 装用下測定であることを調査票に記録する）。

細菌培養検査：術前には下眼瞼結膜を綿棒で擦過し好気性培養を行う。術後は治療用 CL を培養検査に供する。

2) 眼科所見 A, B, C

眼科所見 A

① 結膜所見

項目	スコア
結膜充血	0. なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度 9. 検査不能
毛様充血	0. なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度 9. 検査不能
角化	0. なし 1. あり 9. 検査不能
瞼球癒着	0. なし 1. 結膜嚢短縮または Strand 形成 2. 角膜への癒着1/2未満 3. 角膜1/2以上 9. 検査不能

② 角膜所見

項目	スコア
上皮欠損	0. なし 1. 1/4未満 2. 1/4以上1/2未満 3. 1/2以上 9. 検査不能
臨床的結膜進入	0. なし 1. 角膜1/4未満 2. 角膜1/4以上1/2未満 3. 角膜1/2以上 9. 検査不能
角膜内血管侵入	0. なし 1. 軽度(周辺のみ) 2. 瞳孔縁にかかる 3. 瞳孔を覆う 9. 検査不能
角膜混濁	0. なし 1. 軽度(瞳孔・水晶体が見える) 2. 中程度(瞳孔見えるが水晶体の詳細不明) 9. 検査不能
角化	0. なしまたは結膜嚢のみ 1. 角膜1/4未満 2. 角膜1/4以上1/2未満 3. 角膜1/2以上 9. 検査不能
フルオレセイン染色	A( ) D( )

眼科所見 B (異常があればコメントに記入)

項目	スコア
眼瞼所見:睫毛乱性	0. なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 重度 9. 検査不能
涙液所見:涙液検査 (シルマーテスト)	mm
涙液所見:涙点閉鎖	0. なし 1. あり(上下の片方) 2. あり(上下の両方) 3. プラグまたは縫合後 9. 検査不能

眼科所見 C

項目	スコア
前房所見	0. 炎症なし 1. 軽度炎症あり 2. 中程度から高度炎症あり 3. 角膜混濁のため観察不可
虹彩所見	0. 異常なし 1. 虹彩前癒着あるいは後癒着あり(半周以下) 2. 虹彩前癒着あるいは後癒着あり(半周をこえる) 3. 角膜混濁のため視野検査不可
白内障	0. なしまたは軽度 1. 中程度軽度 2. 重度 3. 角膜混濁のため観察不可 4. 検査不能
緑内障	0. なしまたは視野狭窄なし 1. 中心視野残存で視野狭窄あり 2. 中心視野欠損 3. 角膜混濁のため視野検査不可
網膜疾患	0. なしまたは視力へ影響乏しい 1. 網膜疾患が視力への影響 50% 未満 2. 網膜疾患が視力への影響 50% 以上 3. 角膜混濁のため眼底の詳細不明

4.1.4 臨床検査

1) 血液学的検査

赤血球数\*、白血球数\*、ヘモグロビン量\*、ヘマトクリット値\*、血小板数\*、白血球分画\*

2) 血液生化学的検査

血糖\*、総コレステロール\*、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、A/G、尿素窒素\*、尿酸\*、クレアチニン\*、総ビリルビン\*、GOT\*、GPT\*、GTP、LDH\*、ALP\*、LAP、CPK、アミラーゼ\*、Na\*、K\*、Cl\*、Mg\*

3) 尿検査

比重、pH、定性(糖\*、蛋白\*、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン\*)

4.1.5 その他の評価項目

- 1) 抜糸の日時と所見
- 2) 拒絶反応発症時には、所見、日時、どのような処置を行ったかについて記載する。
- 3) 眼圧上昇を生じた場合には、視野検査を行い所見とどのような処置を行ったか、その後の経緯について記載する。
- 4) 細菌あるいは真菌検出時には、どの部位から検出したか、検出時期、どのような処置を行ったかについて記載する。

#### 4.2 実施スケジュール

	移植前	術2日	1W	2W	4W	8W	12W	16W	20W	24W
基本検査 A	●		●	●	●	●	●	●	●	●
基本検査 B	●		●		●		●			●
眼科所見 A	●	●	(●)	●	●	●	●	●	●	●
眼科所見 B	●				●					●
眼科所見 C	●		(●)		(●)		(●)			●
自覚症状	●		●		●		●			●
生活の改善	●				●		●			●
臨床検査	●				●	(●)	●	(●)	(●)	●
薬剤使用状況	●	●	(●)	●	●	●	●	●	●	●
CL 使用状況		●	(●)	●	●	●	●	●	●	●
前眼部写真	●	●	(●)	●	●	●	●	●	●	●
培養	●				●		●			●

#### 5 評価内容および方法

##### 5.1 主要評価項目および評価指標

主要評価項目： 視力の回復の判定を有効性の主要評価項目とし、視力の術前、臨床研究終了時の差を記録。有効性については、以上の主要な解析の他に、眼科的検査 A および B の各項目、および自覚症状の集計・解析を行う。安全性については、副作用、合併症、臨床検査値の異常変動などによって評価する。

主たる評価指標： 視力

副次的評価指標： 眼科的検査 A および B の各項目、および自覚症状

##### 5.2 副次評価項目

前眼部写真による角膜の透明性、角膜上皮表現系の維持。

##### 5.3 安全性の評価

培養角膜シート移植手術の臨床研究期間中における副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の4段階で判定する。

(1) 安全である (副作用なし、臨床検査値異常変動なし)

- (2) ほぼ安全である（使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）
- (3) 安全性に問題あり（使用中止すべき程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）
- (4) 安全でない（他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）

ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれによるかが不明な場合は移植手術によるものとみなして判定する。

## 6 試験の安全性確保

### 6.1 試験治療の安全性を確保するための事項

#### 6.1.1 上皮幹細胞

ドナー由来上皮細胞はアメリカアイバンク協会(EBAA)の安全基準に準拠した、感染症検査陰性（HBV, HCV, HIV）細胞のみを用いる（別紙 16）。

#### 6.1.2 上皮細胞シート作成に用いる培養用血清

BSE 非発症国産ウシ血清を用いる。また、出荷時はウシ血清非添加培地で洗浄、包装される（別紙 18）。なお、出荷時の残存ウシ血清量は ELISA 法によって測定、記録される。

#### 6.1.3 上皮細胞シート作成に用いるフィーダー細胞

GMP 対応した米国製の同種骨髄間葉系幹細胞（MASC 細胞、SanBio 社製）、別紙 8、9 参照）を用いる。

#### 6.1.4 上皮細胞シート作成中の安全性試験

培養開始時のドナー保存液、培養 1 週目の培養上清、出荷時の培養上清に対して、好気性菌、嫌気性菌、真菌の培養検査、エンドトキシン検査、PCR 法によるマイコプラズマ、HCV, HBV, HIV, 及びヒトパルボウイルス B19 検査、および WB 法による HTLV 検査を行う（別紙 19）。陽性（エンドトキシンの場合は 25EU/mL 以上）の場合は移植を中止する。

#### 6.1.5 作業時の無菌区画内における浮遊菌、付着菌モニター

作業の無菌性を確認するため、無菌区画内での浮遊菌、付着菌数が測定される（別紙 2 1）。無菌区画である安全キャビネットでの作業中に安全キャビネット内の浮遊菌が測定され、安全キャビネットでの作業終了後に作業者手指への付着菌が測定される。

### 6.2 研究被験者の安全性を確保するための事項

実施担当医師等は、研究被験者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い、研究被験者の安全性確保に留意する。有害事象の発現に際しては、必要に応じて適切な処置を施し、研究被験者の安全性確保に留意しつつ、その原因究明に努める。試験実施計画書を遵守できない場合は本試験治療を終了するが、原則として可能な限り原因の追跡調査を実施する。

### 6.3 研究実施計画書からの逸脱

#### 6.3.1 緊急の事情による逸脱

試験責任医師および分担医師は、研究被験者の緊急の危険を回避するため、またはその他の医療上やむを得ない理由により研究実施計画書に従わなかった場合には、全てその事実を記録し、その旨およびその理由を記載した文書を直ちに倫理審査委員会および実施医療機関の長に提出する。

### 6.3.2 その他の事情による逸脱

試験責任医師および分担医師は、試験責任医師が事前に倫理審査委員会の審査に基づく文書による承認を得ることなく、研究実施計画書からの逸脱又は変更を行わない。但し、試験の事務的事項のみに関する変更である場合は、この限りではない。

## 7 試験治療の中止基準とその手順

### 7.1 試験治療中止の基準

以下の場合には試験治療を中止し、可能な範囲で必要な観察・検査・評価を実施した上、症例報告書に中止の事実とその理由、経過説明を記載して終了とする。

- (1) 上皮細胞シート作成用の十分な上皮細胞が入手できない場合。
- (2) 何らかの理由により、移植に適切と考えられる上皮細胞シートが作成できない場合。
- (3) 副作用、合併症が発現し、研究継続が困難と判断した場合
- (4) 重度の拒絶反応が発現し、研究継続が困難と判断した場合
- (5) 研究被験者が協力の中止を希望した場合。

### 7.2 試験治療中止の手順

#### 7.2.1 個々の研究被験者に対する試験治療の中止

##### 7.2.1.1 試験治療の中止手順

臨床研究を中止した場合には、中止した時点で原則として終了時に予定されている検査を行い、この時点で可能な限りの評価を行う。また、中止時期、中止理由を症例報告書に記入する。なお、重篤な副作用が発現した場合、臨床研究担当医師は当該施設の病院長、倫理審査委員会、臨床研究の総括医師に報告する。

##### 7.2.1.2 試験治療中止に至った研究被験者へのフォローアップ

研究協力の中止を希望した研究被験者、有害事象の発生が疑われた研究被験者、その他何らかの理由により試験治療を中止した研究被験者に対しては、研究実施計画に定めた治療・検査・評価を行わず、医学的状況に応じて通常の適切な診療を行う。

##### 7.2.2 研究計画全体における試験治療中止の手順

海外を含め、本研究実施計画に関連して内容の妥当性が否定された場合、妥当性に強い疑問が生じた場合、予期せぬ有害事象が認められた場合など、試験の実施が医学的または倫理的に不可能と判断された場合、研究実施責任者は速やかに適切な医学専門家と協議し、試験中止の事実およびその理由を実施医療機関の長、試験責任医師および分担医師に文書で報告する。

また試験責任医師、試験分担医師または実施医療機関が本研究実施計画書に定めた事

	<p>項に違反することにより、適正な研究実施が担保され得ない状況を生じた場合、倫理審査委員会は本研究の中止を決定し、研究被験者へ通知するとともにその健康被害を最小限とするための措置を速やかに講じるものとする。</p> <p>8 統計解析関連事項 本研究では統計学的解析を実施しない。</p> <p>9 試験実施期間 厚生労働大臣からの意見発出から2年間</p>
--	--

被験者等に関するインフォームド・コンセント

<p>手続き</p>	<p>実施責任医師または実施分担医師は、研究被験者に試験の目的、方法などを口頭および文書で説明し、文書に研究参加への同意を得る。（「説明文書」と「同意文書」の内容は添付資料参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「同意文書」および「説明文書」の作成 「同意文書」と「説明文書」は、研究実施責任者が作成し、医学部倫理委員会の承認を得る。</li> <li>2. 同意取得の時期と方法 研究被験者の同意を得るにあたり、実施責任医師または実施分担医師は、まず研究被験者に「説明文書」を手渡し、試験の目的・方法等についてわかりやすく説明する。次に、研究被験者から試験についての質疑を受け、試験内容について十分に理解したことを確認する。最後に、本研究への参加について、研究被験者の自由な判断に基づく同意の意思を確認し、これを研究被験者による「同意文書」への日付・氏名の記載、および捺印または署名によって記録する。</li> <li>3. 「同意文書」の取得と保管 「同意文書」には、説明を行った実施責任医師または実施分担医師、および研究被験者が、各自日付を記入した上、記名捺印または署名を行い、原本を研究分担医師が、またその写しを個人情報管理者が保管する。同意取得後、研究分担医師は研究被験者が研究に参加する前に、日付が記載され記名捺印または署名を得た同意説明文書の写しを研究被験者に交付し、交付日を記録する。</li> <li>4. 同意取得日の記録 実施責任医師または実施分担医師は、研究被験者からの同意取得日を症例報告書に記入する。</li> <li>5. 同意の再取得 実施責任医師および実施分担医師は、本研究への参加継続について研究被験者の意思決定に影響を与える可能性のある情報を得た場合、当該情報を直ちに研究被験者に伝え、</li> </ol>
------------	---

	<p>研究被験者が参加を継続するか否かの意思を確認する。その際、実施責任医師および実施分担医師は、研究被験者の意思を再確認した事実、伝えた内容、および研究被験者の自由な判断に基づく参加継続への同意の意思を、日付とともに記録する。</p> <p>6. 「同意文書」および「説明文書」の改訂  実施責任医師は、「説明文書」および「同意文書」を改訂する必要があると認める情報を得た場合、速やかに当該情報およびそれに基づく適切な「説明文書」および「同意文書」の改訂案を、医学部倫理委員会へ提出し承認を得る。</p> <p>7. 「同意文書」および「説明文書」の改訂に伴う同意の再取得  「説明文書」および「同意文書」に改訂が生じた場合、実施責任医師および実施分担医師は、既に研究に参加している研究被験者に対しても、改訂後の「説明文書」および「同意文書」を用い、再度文書による研究への参加継続に対する同意を取得する。</p>
説明事項	<p>平文で記された説明文書にて下記を説明</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 培養上皮シート移植について  対象となる疾患  合併症とリスク  補償の有無</li> <li>2) 研究協力の任意性と撤回の自由</li> <li>3) 当該研究の目的</li> <li>4) 当該研究の方法</li> <li>5) 研究計画書の開示について</li> <li>6) 個人情報の保護</li> <li>7) 研究結果の公表について</li> <li>8) 研究結果の開示</li> <li>9) 研究から生じる知的財産権の帰属</li> <li>10) 費用負担に関する事項</li> </ol>
単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合	
研究が必要 不可欠である理由	該当なし
代諾者の選 定理由	該当なし
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 有害事象 <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 重篤な有害事象の定義</li> </ol> </li> </ol> <p>以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 薬物副作用</li> <li>(2) 網膜剥離など、治療を要する眼合併症</li> </ol>

(3) その他の重大な医学的事象

1.2 一般有害事象の定義

1.1の項目に該当しない有害事象を一般有害事象と定義する。

1.3 有害事象の調査

入院時および外来受診時の診察および問診により有害事象を調査する。

1.4 有害事象の評価および基準

1.4.1 発現日

有害事象が認められた日とする。ただし無症候性の合併症ないし偶発症については、診断が確定した日（診断のための諸検査を実施した日）とする。

1.4.2 重篤度（3分類）

重篤度については次のように分類する。

軽微：

症状が軽く容易に治癒するもの

軽微でない（中等度）：

重篤でなく、軽微でないもの

重篤：

1.1に定義された「重篤な有害事象」に該当する場合

1.4.3 転帰

有害事象の経過については次のように分類する。

回復

症状・所見の消失あるいは回復、検査値の正常化、または投与前値への回復

軽快

症状・所見の程度が1段階以上軽減したもの、あるいは軽度の症状・所見がほぼ消失、ないし検査値が投与前値付近へ回復したもの。

未回復

症状、所見や検査値に変化がない

観察できた期間の最後の日の追跡データが発現時の程度より悪化した場合

不可逆性の先天異常

死亡例で、当該有害事象が直接の死亡原因でない場合で、当該有害事象が未回復のまま死亡した場合

回復したが後遺症あり

症状、所見の一部が回復したが、症状、所見の一部が後遺症として認められた。

死亡

死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められる場合。

なお、「直接の関連性が認められる」とは、当該有害事象が死亡の原因になった、又は

当該有害事象が明らかに死亡に寄与したことを指す。同一症例でみられた、直接の死亡原因でないと判定（判断、推定）される有害事象の転帰については、「死亡」とはしない。

不明

転院、転居等により、試験薬投与中又は投与終了直後の試験実施計画書に記載されている追跡が不可能となったもの。

#### 1.4.4 転帰日

試験治療実施中または終了後に、回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、あるいは死亡した日を記載する。また、転帰日が正確に記載できない場合には、転帰の内容を確認・判定した日を記載する。

#### 1.4.5 試験治療との因果関係

試験治療との関連性を下記の4分類で判定する。

明らかに関連あり

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過を含む）があり、かつ下記のいずれかに該当する場合

- ・ 偶然の再実施により、同様の所見を認める場合
- ・ 関連性について確定的な根拠を認める場合。

多分関連あり

時間的に明白な相関関係（中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など当該試験治療以外の要因がほぼ除外される場合

関連あるかもしれない

時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因も推定されるが、当該試験治療による可能性\*も除外できない場合  
\*：例えば、類似試験を含めて過去に同様の報告があるもの。治療の作用から推定されるもの

関連なし

時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬及び併用処置など他の要因によると考えられる場合

試験治療との因果関係が（1）、（2）または（3）と判定された有害事象、および評価材料不足の場合、これらを副作用とする。

#### 1.5 有害事象発現時の処置

有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、研究被験者の安全確保に留意し、必要に応じ専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。また研究被験者の試験参加中およびその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対し、十分な医療措置を講じる。

	<p>1.6 有害事象の報告</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合には、臨床研究との関連性の有無に関わらず、速やかに研究責任者、医学部長、倫理審査委員会へ報告する。また、医学部倫理委員会より厚生労働大臣への報告を行う。</p> <p>1.7 症例報告書への記載</p> <p>試験期間中に新たな有害事象が発生した場合には、症例報告書の有害事象記入欄にその内容、程度、発現日、処置（試験治療の中止・継続・終了・一時休止、および有害事象に対する治療内容）、転帰（回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡、不明）、転帰日を記入するとともに、試験薬との因果関係を前項の規定に従って判定して記載する。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	定期的に来来で診察を行い、⑩4.1.3 に記載してある基本検査と画像を保存する。被験者観察期間は最低1年間、本人の同意が得られれば5年間とする。最終調整物に問題が生じた場合は、試験期間中の有害事象として扱う。フィブリン接着剤を用いるため、法令に従い記録は30年間保管する。
臨床研究に伴う補償	
補償の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有・無
補償が有る場合、その内容	<p>本臨床試験については、被験者に生じた、本臨床試験と因果関係を否定できない健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入する。この保険は、臨床試験に起因して被験者に健康被害（死亡または医薬品副作用被害救済制度基準の後遺障害1級または2級の重篤な身体障害）が生じた場合に、研究責任医師等が負担する補償責任、または本臨床試験に起因して被験者に身体障害が生じた場合に法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものである。</p> <p>また、研究責任医師および研究分担医師は、医療行為に起因する賠償責任に備えて医師賠償責任保険に加入する。</p>
個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	登録時に交付する研究被験者識別コードを用いて行う。
その他	<p>研究被験者のプライバシー保護について、下記事項を遵守する。</p> <p>1) 研究への参加後、研究に関連して取得する情報に関する研究被験者の特定は、登録時に交付する研究被験者識別コードを用いて行う。</p> <p>2) 観察・検査・評価結果や症例報告書の作成・保管など取り扱いにおいては、研究被験者のプライバシー保護に最善の努力を行う。</p> <p>3) その他の事項に関しては「慶應義塾の個人情報保護基本方針」および「慶應義塾大学病院における個人情報について」の規定に従い、研究被験者のプライバシー保護</p>

	に留意する。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	① 当該研究に係る研究資金の調達方法 本研究の費用・経費は、慶應義塾大学医学部眼科学教室研究費、および厚生労働科学研究費補助金 再生医療実用化研究事業 ヒト幹細胞を用いた臨床研究のエビデンス創出から高度医療制度による実用化を目指した研究 (H22-再生-一般-002) を使用する。
	② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して 新規性が認められる事項
	本研究は角膜上皮シート移植としては、フィーダーとして異種細胞である3T3細胞を用いない点、羊膜を用いない点、ROCK 阻害剤およびKGF 添加によって上皮シートの質を高めた点で新規性が認められる。

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格 A4 とすること。

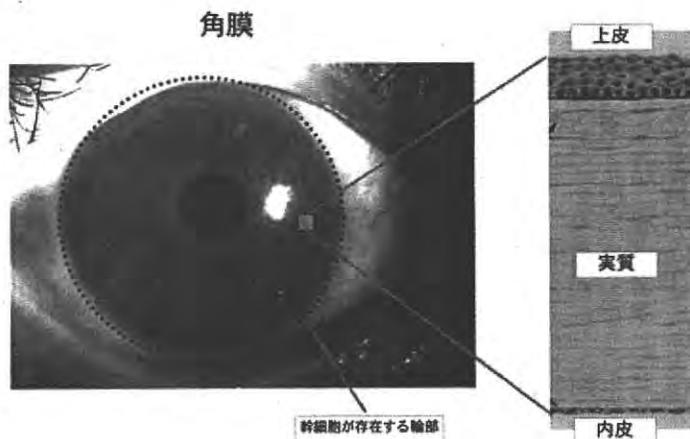
備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類 (添付した書類にチェックを入れること)

- 研究者の略歴及び研究業績 (別紙 1)
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 (別紙 32、別紙 36)
- 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果 (別紙 6~7)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 (別紙 5)
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 (別紙 8)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式 (別紙 2~4)
- その他 (資料内容: 倫理委員会審査結果、内規、および委員名簿 別紙 33~35)
- その他 (資料内容: 品質マニュアル 別紙 9)
- その他 (資料内容: 角膜上皮シート 製品標準書 別紙 10)
- その他 (資料内容: 角膜上皮シート作成 標準手順書 別紙 11~23、別紙 26~31)
- その他 (資料内容: MASC 細胞特性解析データおよび GMP certificate 別紙 24~25)

## 平易用語要旨

本臨床研究では、ヒト幹細胞を用いて眼球の最表面を再生することを目的としている。眼球表面は角膜と呼ばれる、厚さが0.5ミリメートルほどの無色透明な組織で構築されており、正面から見たときに「黒目」に相当する。角膜の表面は5、6層の角膜上皮細胞という、透明性を維持する上で欠かせない細胞によって覆われている。角膜上皮細胞は常に眼表面から脱落しており、新しい細胞を供給し続けないと視力低下を来してしまう。新しい角膜上皮細胞を供給するのは、角膜周辺部に存在する角膜上皮幹細胞であり、疾患などによって障害されない限りは一生に渡って機能し続ける。しかし、熱傷や疾病などによって幹細胞が全て障害されてしまうと、角膜の表面は混濁した表皮細胞によって覆われてしまう。



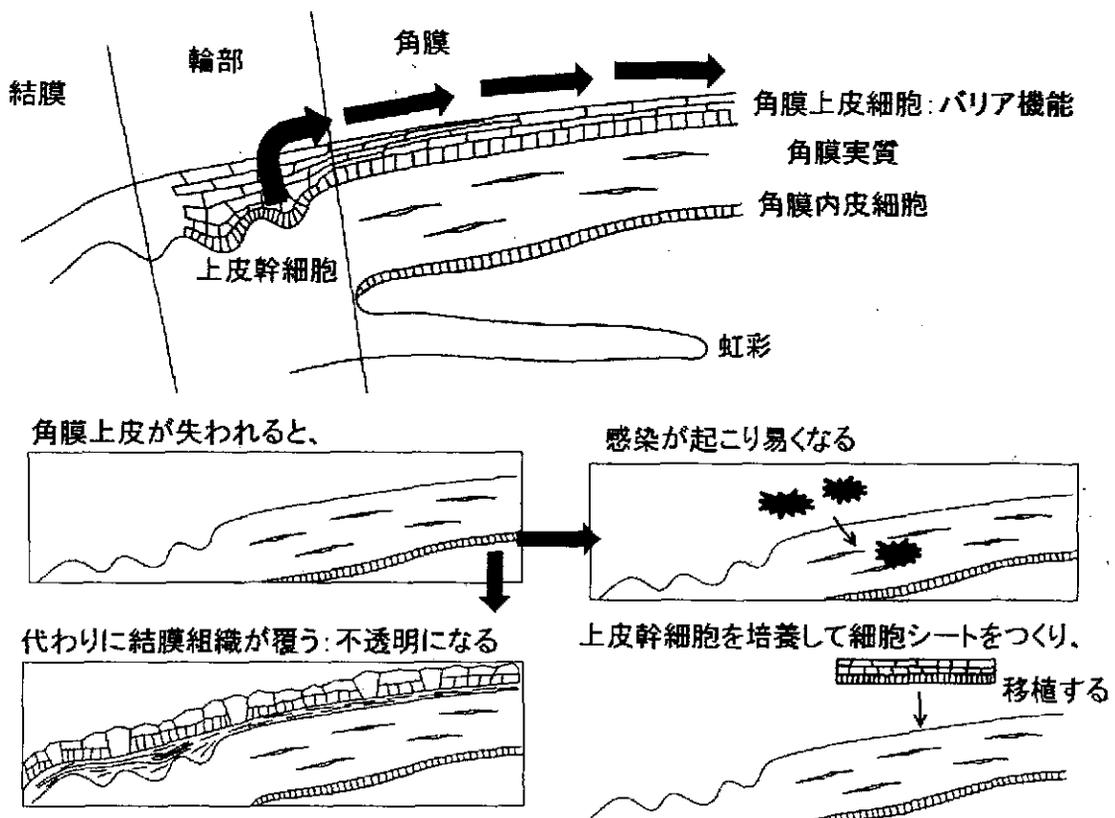
角膜上皮の幹細胞が存在する部位は角膜輪部と呼ばれ、角膜全周に渡って幹細胞が存在するとされている。海外ドナー角膜からこの輪部組織を移植することで、幹細胞を移植する技術はすでに10年ほど前より行われている。しかし、角膜全面に上皮が増えるには時間を要し、感染や炎症などのリスクがある。今回の臨床研究では、輪部に存在する角膜上皮幹細胞を予め培養して面積を大きくし、角膜全面を覆うことができる上皮シート移植技術を開発する。従来の輪部移植と比べて、最初から角膜全面が上皮で覆われるため、創傷治癒による炎症や感染が未然に防ぐことが可能となり、より安全であると考えられる。また前回との相違点は、培養法の改良による上皮シート内の幹細胞数の増加とシートの丈夫さの向上である。

## 培養角膜上皮移植の臨床研究に対するご協力をお願い

### 1. 研究目的

この文書は、培養上皮移植の臨床研究に参加される患者さんに、臨床研究および手術の内容をご理解いただくために作ったものです。本臨床研究は、重症眼表面疾患を治療する手段の一つとして、慶応義塾大学医学部倫理委員会の承認および厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の承認を経て計画されているものです。下記説明を読まれた後に、臨床研究に参加されるのは自由ですし、途中で協力を撤回されるのも自由です。

培養上皮シート移植について



### 培養上皮移植とは？

角膜・結膜の表面は、「上皮細胞」とよばれる細胞で覆われ、外界からの異物や細菌などの侵入を防いでいます。この上皮の欠損が長く続くと、感染を起こしたり、角膜が融けてしまうなどの合併症が起こりやすくなります。手術の際に角結膜上皮を切除した部分は、従来の方法

ですと周辺の細胞が増殖して修復されましたが、重症ドライアイや瘢痕性角結膜症などの場合、この修復がうまくいかないことが見られました。培養上皮移植とは上皮細胞を培養して、シート状になったものを移植する方法です。培養する細胞は、角膜と結膜の境界にある「輪部組織」を用いることが大半です。培養上皮移植は、これまで上皮の修復に問題があった方の治療に役立つだけでなく、より早く上皮が修復されるため、炎症の軽減にも役に立つと期待されています。

### どういう病気のとときに行われるのですか？

眼に火傷をおったり(角結膜熱傷)、薬品などの化学物質が入ったり(化学傷)して角結膜上皮細胞が傷害を受けた場合、あるいは皮膚・粘膜に対する重症のアレルギー(スティーブンス・ジョンソン症候群など)や自己免疫疾患(眼類天疱瘡など)などに続発する瘢痕性角結膜症の治療に用いられます。また、先天性無虹彩症や膠様滴状角膜変性症のような変性症も適応となります。そのほか、何回も角膜疾患を繰り返したり、角膜手術後に上皮が張りにくくなった状態(遷延性角膜上皮欠損)、結膜組織が角膜上に侵入を繰り返す再発性翼状片や偽翼状片などの治療にも用いられます。

### 他の治療法について

ここに述べた培養上皮移植は、これまで行われてきた羊膜移植、輪部移植の発展型として生まれたものであり、培養上皮移植の代わりにこれらの手術法を受けることも可能です。また、病状によっては手術を行わない治療法が可能な場合もあります。角膜輪部移植など他の治療法を選択された場合も、上記に示された副作用の可能性はあります。また、培養上皮シート移植とはことなり、眼表面が上皮化するまで約2～3週間を要することが予想され、その間の感染などのリスクもあります。

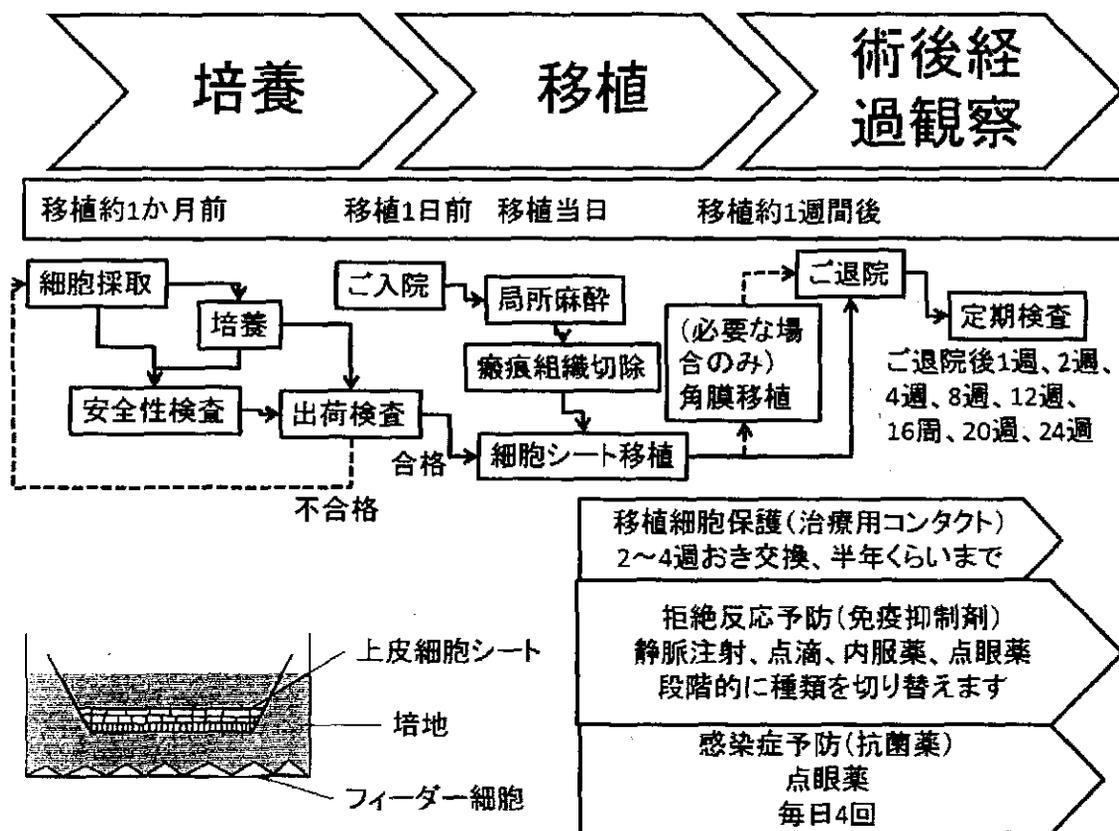


## 2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究への協力の同意はあなたの自由意志で決めて下さい。強制いたしません。また同意しなくてもあなたの不利益になるようなことはありません。本研究に参加された後に意志を撤回することもできます。その場合は角膜輪部移植など従来の方法で治療することになります。ただし同意を取り消した時、すでに成果が論文などで公表されていた場合などのように、解析結果が廃棄することができないことがあります。個人を同定できるような情報は一切公表されません。

## 3 研究方法・研究協力事項

培養上皮移植は、以下の3段階のステップを経て行われます。



### 1) 培養

培養シートに使われる細胞は、米国アイバンクに提供された献眼から採取します。細胞は専用のクリーンルームで採取し、培養で増やして細胞シートにします。細胞シートができあがるまでは、通常4週間かかります。この間に、献眼保存液と、培養1週間目の細胞の培養液に、細菌やウイルス、エンドトキシン(発熱性物質)などが含まれていなかったか検査します。また移植前日に、培養シートの詳しい品質検査を行います。もしこれらの検査に合格できない場合は、再び米国から献眼を取り寄せて培養シートをつくります。

## 2) 手術

できた培養シートを眼に移植します。通常、癒痕組織の切除と同時に行います。角膜移植などの処置を同時に行なう場合もあります。術後は、移植した細胞が生着したことを確認するまで入院していただくのが原則です。

## 3) 術後経過観察

手術実施後約一週間で退院となります。退院後は、原則として1週後、2週後、4週後、8週後、12週後、16週後、20週後と24週後(半年)の通院をお願いします。

本研究で用いる培養方法や手術については厚生労働省のヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会で承認されております。

## 4 研究協力者にもたらされる利益および不利益

利益	リスク	リスク軽減策
<ul style="list-style-type: none"><li>視力回復(個人差あり)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>感染症</li><li>動物またはヒト由来の材料による未知の感染症リスク</li><li>炎症および拒絶反応</li><li>抗菌薬によるアレルギー</li><li>角膜移植術併用の場合、角膜移植術の合併症</li><li>免疫抑制剤ステロイド剤の副作用</li><li>免疫抑制剤サイクロスポリンによる腎臓機能障害</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>移植前の菌・ウイルス検査</li><li>ヒト由来細胞の使用、非狂牛病国のウシ材料の使用</li><li>免疫抑制剤の使用</li><li>抗菌薬アレルギーの方の回避</li><li>なし(角膜移植術と同一リスクのため)</li><li>全身投与期間は必要最低限</li><li>血液検査による腎臓機能監視</li></ul>

研究協力者にもたらされる最大の利益は、一定の視力回復です。回復の程度には個人差があります。

培養上皮移植は、従来困難であった疾患の治療を可能にした新しい手術法です。しかしながら、

思いがけない合併症を起こす可能性もないわけではありません。考えうる合併症としては、

1) 感染症 : 上記のように十分検査・処置を行っていますが、培養の際に付着する細菌やウイルスなどにより、手術の後に感染症を起こすことはあり得ます。また、「プリオン」とよばれるタンパクが、狂牛病やクロイツフェルト・ヤコブ病などの中枢神経疾患を引き起こすことがあり得ることがイギリスなどで報告されており、この病原体の有無を正確に調べる方法は今のところ無いため、あらゆる組織を移植する際にこの感染が起こる可能性は皆無ではありません。培養上皮シートを作成する上で、補助となる細胞が必要となります。「フィーダー細胞」と呼ばれるこの細胞には従来マウス由来の3T3という細胞を増殖しないように処理したものが使われていました。直接移植する細胞と接することはないので問題となったことはないですが、今回はこの細胞を用いずにヒト由来の骨髄細胞(MASC細胞)を使う計画となっています。

MASC細胞は米国のドナーから提供された細胞で、感染症などの検査は知る限りのものについては確認が取れています。実際に骨髄移植に使われる細胞と同じ安全性が確保されています。また、上皮シートを培養するときにはウシ血清を用いる必要があります。狂牛病が発症していない国(ニュージーランド、オーストラリア)の安全な血清を用いておりますが、未知の感染症が潜んでいる可能性は否定できません。ウシの血清を使うことでより質の良い上皮シートが作ることが可能となります。上皮シートの質によって術後の成績が左右されるため、最良の条件で上皮シートを作成するにはウシ血清が必要と考えます。同様に、上皮シートを作成する際には市販の外科用フィブリン糊という血液製剤を用いる予定です。移植する上皮シートにはフィブリンは残らないですが、この操作によって未知の感染症が発症する可能性は否定できません。

2) 炎症および拒絶反応: 培養上皮移植は、体質や病状によっては、炎症反応を引き起こす可能性もあります。また、ドナー由来の細胞を用いた場合には拒絶反応を起こす場合があります。拒絶反応は、ステロイドなどの免疫抑制剤を使用して治療する場合がありますが、上皮の障害が強い場合は再移植が必要となる場合があります。培養にはペニシリンとストレプトマイシンという抗菌剤を使用します。これらの抗菌剤にアレルギーがある方は本試験に参加されないほうが安全です。

3) その他のリスク: 培養上皮移植と同時に、角膜移植を行う場合には、それに伴う、拒絶反応、上皮障害、緑内障などの合併症を生じる場合があります。これらの合併症は、培養上皮移植を同時に行うことでその頻度が増えることはないと考えられています。また、ドナー由来の細胞を用いるため手術後に免疫抑制剤を使用します。免疫抑制剤にはステロイド剤の他に、サイクロスポリンを併用する予定です。ステロイド剤の副作用として、高血糖、胃潰瘍、大腿骨頭壊死、顔面浮腫などを認める場合があります。しかし、本試験では全身投与期間が短いため、重篤な副作用の危険性は少ないと予想します。

一方で、サイクロスポリンには腎臓機能障害があることが知られており、投与期間中は定期的

に血液検査などを施行する予定です。副作用の兆候が認められた時にはやむを得ず投与を中止する場合があります。有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、研究被験者の安全確保に留意し、必要に応じ専門医師による診断を受けることにより原因究明に努めます。また研究被験者の試験参加中およびその後を通じて、臨床上問題となる試験に関連した重篤な有害事象に対し、十分な医療措置を講じます。

### **補償について**

本臨床試験については、患者さんに生じた、本臨床試験と因果関係を否定できない健康被害の補償に備えて、研究責任医師等本研究に携わるすべての者を被保険者として臨床研究保険に加入します。この保険は、臨床試験に起因して患者さんに健康被害(死亡または医薬品副作用被害救済制度基準の後遺障害1級または2級の重篤な身体障害)が生じた場合に、研究責任医師等が負担する補償責任、または本臨床試験に起因して患者さんに身体障害が生じた場合に法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に対し保険金を支払うものです。

また、研究責任医師および研究分担医師は、医療行為に起因する賠償責任に備えて医師賠償責任保険に加入します。

### **5 個人情報保護**

個人情報を守るとは法律で義務づけられているものであり、あなたの診療情報は慶應義塾大学医学部眼科学教室にて厳重に管理します。

### **6 研究計画書の開示**

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会によって審議された研究計画書に基づいて進められます。あなたの希望があれば、本研究計画書はいつでも開示致します。

### **7 協力者への結果の開示**

あなたの希望があれば、学会、学術雑誌で公表された研究結果を見ることができます。

### **8 研究成果の公表**

あなたの協力によって得られた研究の成果は提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないよういたうえで、学会発表、学術雑誌、データベース上などで公に公表されることがあります。希望があればこの研究の研究計画の内容を見ることができます。

### **9 研究から生じる知的財産権の帰属**

本研究の一部は公的研究費を用いて遂行されたものであり、新技術に関する知的財産権は研

究者らに帰属します。

#### 10 研究終了後の試料扱いの方針

研究終了後に上皮シートの一部および上皮シートの培養上清は、安全性試験用の予備検体として凍結保存されます。研究協力者から得られた試料は残りません。

#### 11 費用負担に関する事項

本臨床研究には厚労省の研究費が用いられるため、負担はありません

#### 12 問い合わせ

研究実施機関名および責任者:慶應義塾大学医学部眼科学教室:坪田一男

お問い合わせ先:〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部眼科学教室 榛村重人

tel: 03-5363-3821(直通)

## ヒト幹細胞臨床研究に関する実施施設からの報告について

【諮問・付議】	.....	P. 1
【変更報告書】		
○ 東京女子医科大学		
自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建		P. 5
【重大事態等報告書】		
○ 大阪大学医学部附属病院		
重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発		P. 21



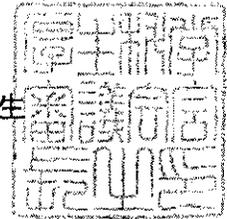
厚 科 審 第 55 号  
平成 24 年 11 月 22 日

科学技術部会部会長

永 井 良 三 殿

厚生科学審議会会長

垣 添 忠 生



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について（付議）

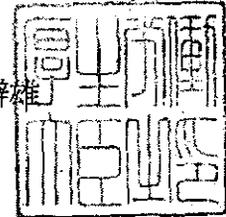
標記について、平成 24 年 11 月 21 日付け厚生労働省発医政 1121 第 5 号を  
もって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第 3 条  
の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。



厚生労働省発医政 1121 第 5 号  
平成 24 年 11 月 21 日

厚生科学審議会会長  
垣添 忠生 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及び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）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成24年11月9日に東京女子医科大学、学長から提出された「自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建」変更計画

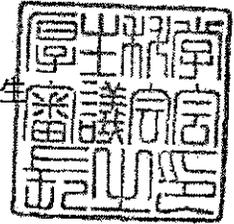
厚科審第56号  
平成24年12月10日

科学技術部会部会長

永井良三 殿

厚生科学審議会会長

垣添 忠



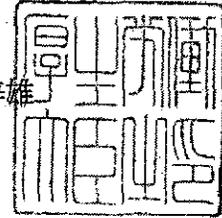
ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る重大な事態の報告について（付議）

標記について、平成24年12月6日付け厚生労働省発医政1206第1号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

厚生労働省発医政 1206 第 1 号  
平成 24 年 12 月 6 日

厚生科学審議会会長  
垣 添 忠 生 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



諮 問 書

下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、その重大な事態の報告に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項イ及び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）第2章第1の4（8）①の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

記

1. 平成24年11月28日に大阪大学医学部附属病院、病院長から提出された「重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」計画

ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

平成 24 年 11 月 9 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 TEL 03-3353-8111 FAX 03-5269-2367
	名称	東京女子医科大学
	研究機関の長 役職名・氏名	東京女子医科大学 学長 宮崎 俊一



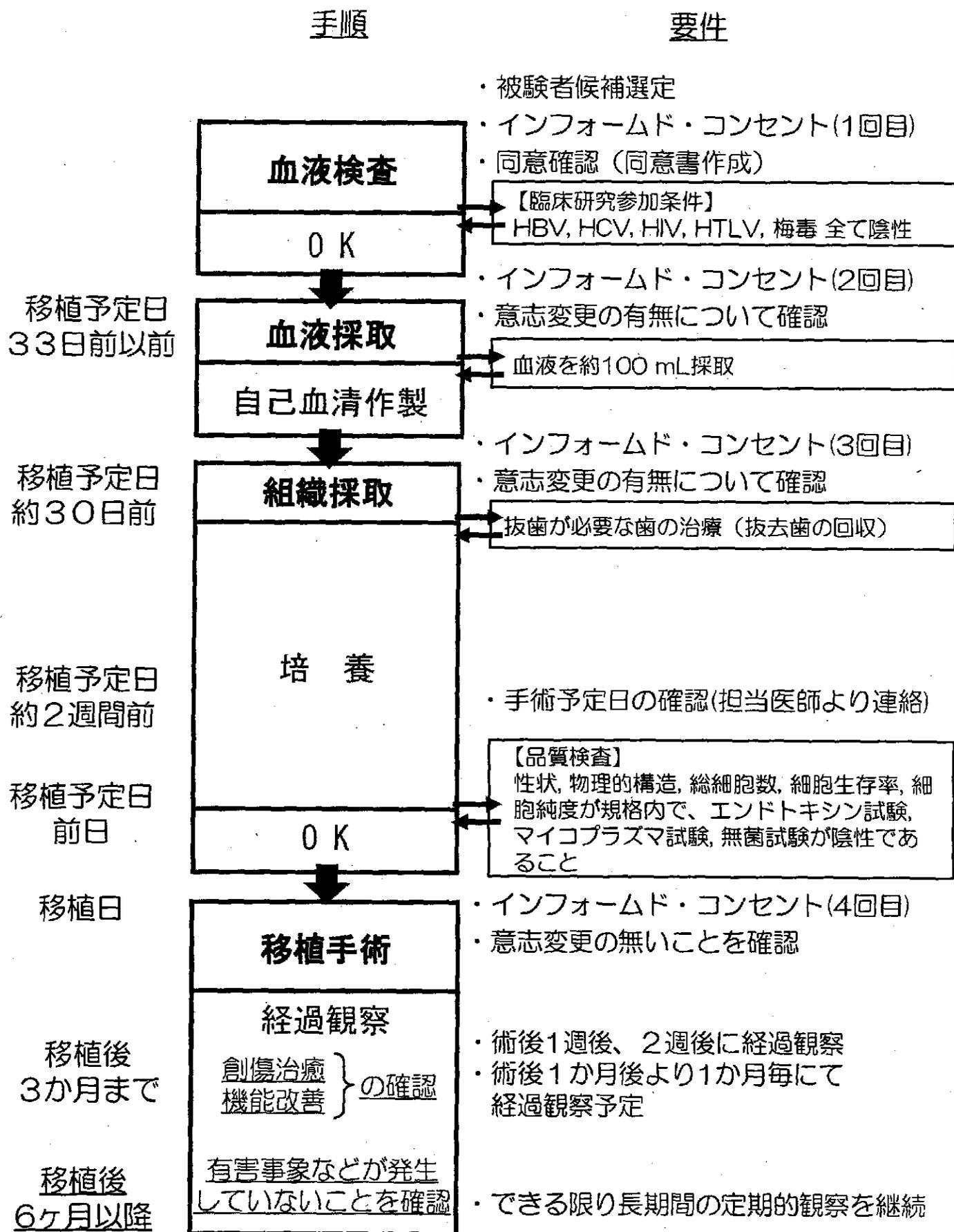
下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり計画を変更いたします。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建	歯科口腔外科学 主任教授 安藤 智博

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建
申請年月日	平成22年9月27日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：東京女子医科大学 宮崎 俊一
対象疾患	中等度の歯周欠損（歯周ポケット4～9 mm）を有する 歯周病
ヒト幹細胞の種類	自己歯根膜組織由来細胞
実施期間及び 対象症例数	大臣意見発出から2年間、10名
治療研究の概要	本研究では、歯周病によって引き起こされた歯周組織の欠損に対して、自己培養歯根膜細胞シート移植法による、歯周組織再建技術の治療効果及び安全性を検討する。 自己培養歯根膜細胞シートは、被験者の血清及び組織由来細胞を用いて作製し、また、温度応答性培養皿を用いて培養することで、広範な欠損に対して、より短期間の創傷治癒を期待する。術後最低6ヶ月間の観察を行い、自覚症状、各種歯周組織検査にて有効性を判定する。
その他（外国での状況等）	本研究機関では、歯根膜組織から分離した歯根膜細胞を培養増殖してシート化し、硬組織誘導した培養歯根膜細胞シートを用いることにより、より短期間で歯周組織を再建できることをラット移植モデルで確認した。さらに、イヌを用いた自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織再生モデルについても検討を行い、良好な結果を得ている。
新規性について	温度応答性培養皿上で作製された自己培養細胞シートを用いた本研究は、歯周分野初の試みで、新規治療法として期待される。また、今まで困難とされてきたセメント質様組織を誘導し、より強固な靭帯様組織を再建する。



# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

臨床研究の名称	自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建
研究機関	
名称	東京女子医科大学
所在地	(〒162-8666) 東京都新宿区河田町8-1
連絡先 Tel/Fax	Tel: 03 - 3353 - 8111 /Fax: 03 - 5269 - 2367
研究責任者	
役職	主任教授
氏名	安藤 智博 
連絡先 Tel/Fax	Tel: 03 - 3353 - 8111 内線 (32423) /Fax: - -
E-mail	tando @ oms.twmu.ac.jp
変更時期	平成25年1月
変更内容	
実施計画書における事項	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 試験実施期間</li> <li>2. 研究分担者</li> <li>3. 被験者の健康被害に対する補償</li> <li>4. 患者説明文書・同意文書</li> </ol>
変更前	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 厚生労働大臣からの意見発出から2年間</li> <li>2. 役職名(変更前): 石川 烈 東京女子医科大学 先端生命研究所(兼)歯科口腔外科 招待教授</li> <li>3. 本研究への参加に伴う有害事象発現に対し金銭的な補償は行わないが、明らかな過失についてはこの限りではない。</li> </ol>
変更後	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 厚生労働大臣からの意見発出から4年間</li> <li>2. <ul style="list-style-type: none"> <li>・役職名(変更後)</li> <li>石川 烈 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所(兼)歯科口腔外科 顧問</li> <li>・追加した研究分担者</li> <li>大脇 敏之 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 講師</li> <li>黒田 ほづえ 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 研究技師</li> <li>高原 友美 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 研究技師</li> </ul> </li> <li>3. 健康被害に対する補償は、臨床研究倫理指針に従って行う。すなわち、死亡および重度障害(一級および二級)に対し、損害保険会社による保険の設定し、補償金を準備する。これ以外の健康被害に対しては、被験者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行う。</li> </ol>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画変更報告書

	<p>4. 「臨床研究に関する倫理指針」に準拠して同意説明文書に「健康被害が発生した場合の対応と補償について」の項を設け、有害事象等発生時の対応を明記、臨床賠償責任保険に加入した旨を記載した。また同意書取得方法が不明瞭であったので、最初の試験参加の同意書を設定し、その各ステップにて同意書を個別化した。</p>
<p>変更理由</p>	<p>1. 2011.3.11の東日本大震災後に政府からの夏季節電要請対応のため、セルプロセッシングセンター(CPC)の運営が長期間不可能であった影響により、期間内に10症例終了させることが困難であるため。</p> <p>2. 役職名の変更、研究分担者の増員があったため。</p> <p>3. 臨床研究倫理指針の改訂に伴い、臨床研究賠償責任保険に加入したため、補償の項について実験計画書、同意説明文書に追補した。</p> <p>4. 同意書の取得方法が不明瞭であったため、同意書の改訂を行った。</p>

## ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己培養歯根膜細胞シートを用いた歯周組織の再建
研究機関	
名称	東京女子医科大学
所在地	〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1
電話番号	03-3353-8111
FAX 番号	03-5269-2367
研究機関の長	
氏名	宮崎俊一
役職	学長
研究責任者	
氏名	安藤智博
役職	歯科口腔外科学主任教授
最終学歴	東京歯科大学歯学部
専攻科目	口腔顎顔面外科学
その他の研究者とその役割	別紙 1 参照
臨床研究の目的・意義	<p>本研究では、歯周病によって引き起こされた歯周組織（歯肉・歯槽骨・歯根膜・セメント質）の欠損に対して、新規に開発した自己培養歯根膜細胞シート移植法による、低侵襲な歯周組織再建技術の治療効果及び安全性を検討する。特に本研究では有効性について診査する。</p> <p>自己培養歯根膜細胞シートは、ウシ血清や異種細胞を使用せず、被験者自身の組織由来細胞及び自己血清を用いて作製することにより安全性が高い。また、温度応答性培養皿を用いて培養することで、従来の方法と比較し、より広範な欠損の、より短期間での創傷治癒が期待できる。日本国民の罹患率の高い歯周病において、このような新しい再生技術の確立は、大きな意義があると考えられる。</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	中等度の歯周欠損（歯周ポケット 4～9 mm）を有する歯周病
選定理由	中等度の歯周組織欠損は骨欠損を伴うため、従来行われているフラップ手術だけでは上皮性の付着を誘導してしまい再発することが知られている。現在臨床においては上皮細胞の深部への侵入を防ぐために遮断膜を用いる方法（Guided Tissue Regeneration法：GTR法）が保険適応されているが、術後に感染が起きやすい、膜を除去する 2 次手術が必要な場合がある、技術的に困難である、

	組織学的には真の再生が起こらない、など問題点が多く指摘されている。そこで、自己培養歯根膜細胞シートならば、同様の再建が安全かつ短期間に実現することが可能であると考えたため上記疾患を対象とした。
被験者等の選定基準	<p><b>【選択基準】</b>  次の選択条件をすべて満たす患者を被験者として選択する。  (1) 初診診断にて歯周炎と診断され、初期治療終了後に4~9 mmの歯周ポケットを有し、X線写真上において歯槽骨欠損が確認されている  (2) 年齢 20 歳以上  (3) 患者本人による署名および日付が記入された同意文書を得ていること  (4) 咬合に参画せずかつ健全な歯根膜組織を有する歯（例えば、第3臼歯またはそれに準ずる歯）が存在し、機能的侵襲を伴わず自己歯根膜組織の入手が可能であること</p> <p><b>【除外基準】</b>  次のいずれかの条件に該当する者は除外する  (1) 歯周外科手術時および従来 of 報告において歯周組織の再生に障害をきたすことが示されている医学的要因を有するもの（例えば、コントロールされていない高血圧症、心疾患、免疫機能低下、糖尿病）  (2) 妊婦および妊娠の可能性のある女性  (3) 重度の喫煙習慣（例えば、11 本以上/日）を有する者  (4) その他、何らかの理由により本研究を実施するのに不適当と考えられる症例</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	自己歯根膜組織由来細胞
採取、調製、移植又は投与の方法	<p><b>【採取方法】</b>  抜歯部位及びその周辺をヒビテンおよびポビドンヨードにて洗浄除菌し、局所麻酔下で挺子及び鉗子、その他必要器具を用いて抜歯し、輸送液の入った密封容器に入れセルプロセッシングセンターに移送する。</p> <p><b>【調製方法】</b>  抜去歯を洗浄し菌等の不活化を行い、#15メス等にて歯根中央部に付着している軟組織を採取する。抜去歯から採取した軟組織を、ろ過滅菌済のコラゲナーゼとディスパーゼの混合液へ浸漬し37℃で一定時間処理後に組織塊を除去し、得られた歯根膜細胞懸濁液を培養フラスコに播種する。歯根膜細胞を必要細胞数まで培養増</p>

	<p>殖させた後、温度応答性培養皿に播種し、硬組織誘導を行いながら約14日間かけて自己培養歯根膜細胞シートを作製する。作製に要する期間は、培養増殖による個体差を含め、27～32日間である。</p> <p><b>【移植方法】</b></p> <p>手術開始前に写真を撮影し、歯周組織検査を実施する。ヒビテン綿球で術野を消毒後、局所麻酔下において患部周囲の歯周ポケット近傍を切開する。全層弁で剥離し、不良肉芽を含む軟組織を除去した後、歯周ポケットにさらされていた歯根面のスケーリング・ルートプレーニングを行う。歯周欠損のサイズを計測後、自己培養歯根膜細胞シートを生理食塩水にて洗浄し、転写支持膜上で3層に積層したのち、移植部位の欠損サイズに合わせてトリミングする。トリミングした自己培養歯根膜細胞シートを写支持膜とともに根面に移植した後、欠損の程度に応じて必要ならば、骨欠損部分にβ-トリリン酸カルシウム（オスフェリオン：オリンパス社）を充填し、歯肉弁を復位縫合する。</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>自己培養歯根膜細胞シート移植手術の臨床研究期間中における副作用の発現および臨床検査値の異常変動を考慮して、安全度を次の4段階で判定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 安全である（副作用なし、臨床検査値異常変動なし）</li> <li>(2) ほぼ安全である（使用継続できる程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）</li> <li>(3) 安全性に問題あり（使用中止すべき程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）</li> <li>(4) 安全でない（他医療行為による治療を要する程度の副作用あるいは臨床検査値異常変動）</li> </ol> <p>ただし、副作用や臨床検査値異常変動が移植手術と併用薬剤のいずれによるかが不明な場合は移植手術によるものとみなして判定する。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>我々は、歯根膜組織から分離した歯根膜細胞を培養増殖してシート化、硬組織誘導をかけた培養歯根膜細胞シートを用いることにより、より短時間で歯周組織を再建できることをラット移植モデルで確認した。（<i>Flores et al. J Clin Periodontol. 2008; 35:1066-72</i>）さらに、イヌを用いた自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織再生モデルについて検討を行い、良好な結果を得ることができた。（<i>Iwata et al. Biomaterials. 2009; 30:2716-23</i>）</p> <p>温度応答性培養皿にて作製された自己組織由来培養細胞シートの安全性は、大阪大学医学部眼科学教室における角膜上皮幹細胞疲弊症治療の臨床研究、大阪大学外科学講座における拡張性心筋</p>

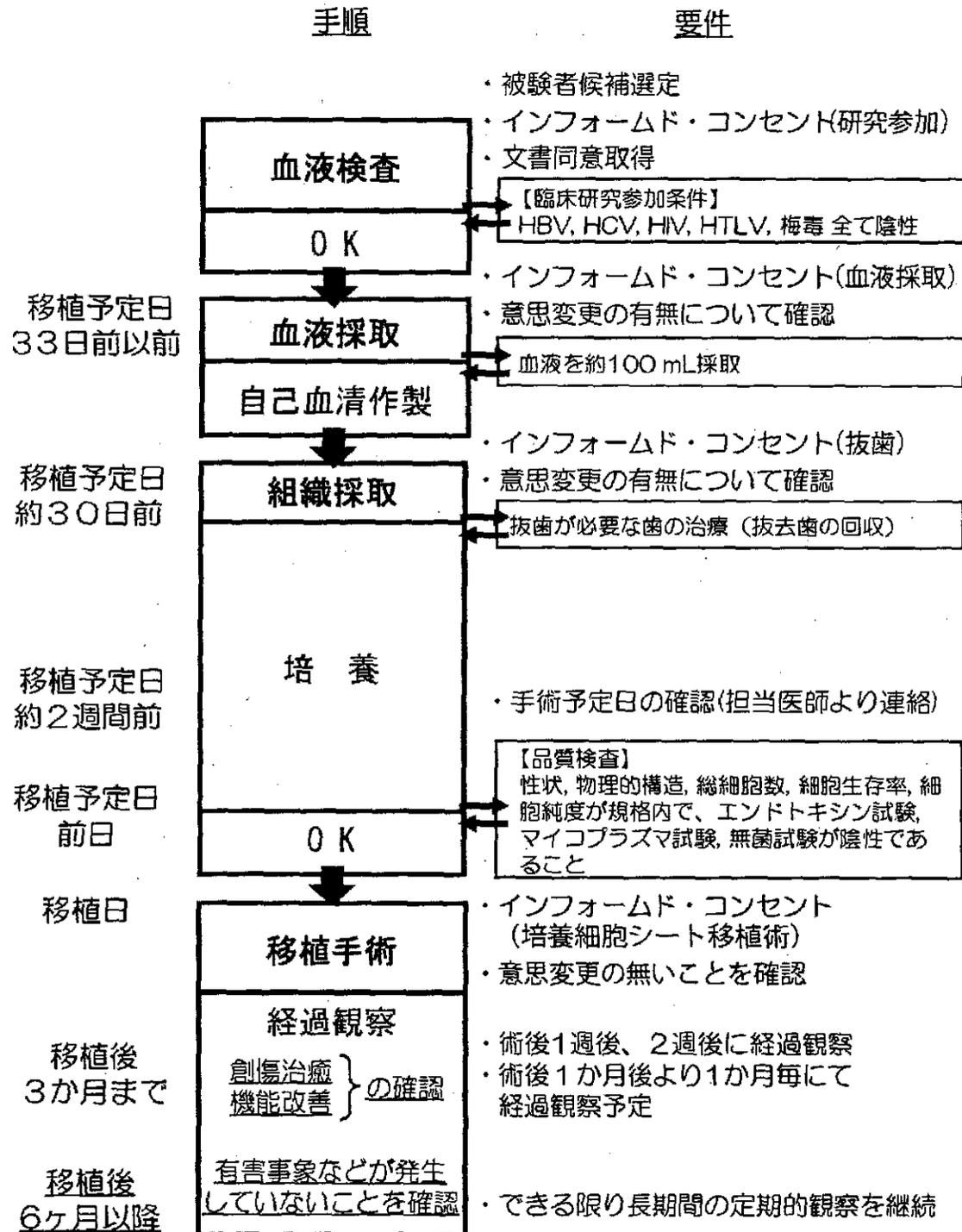
	<p>症治療の臨床研究、及び、本学消化器外科における内視鏡的粘膜切除術(EMR)にともなう人工食道潰瘍の再生医療的治療の臨床研究より、既に確立されていると考える。</p> <p>我々は、自己培養歯根膜細胞シートをセルプロセッシングセンターにて、ウシ胎児血清を使用しない培養条件で作製し、一定の品質と安全性を確保できることを確認した。(Washio <i>et al.</i> Cell Tissue Res. 2010; 341:397-404) また、作製した自己培養歯根膜細胞シートを象牙質片とともに移植した免疫不全マウス埋植モデルにて4週後にセメント質様組織が再生することを確認し、従来の歯周組織再生法よりも短期間で創傷治癒と歯周組織の再生が期待でき、本臨床研究にて被験者のQOLが向上すると考察した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>本臨床試験は単群無対照オープン試験として、下記内容の試験治療について実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 被験者の登録 (スクリーニング検査)</li> <li>(2) 被験者からの血液採取および自己血清の調製</li> <li>(3) 被験者からの歯根膜組織採取 (抜歯)</li> <li>(4) 歯根膜細胞の単離及び自己培養歯根膜細胞シート作製</li> <li>(5) 自己培養歯根膜細胞シート移植</li> </ol> <p>試験期間は、厚生労働大臣からの意見発出から2年間。詳細は臨床研究実施計画書本文参照。</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>(1) 遵守すべき諸規則</p> <p>本研究は、ヘルシンキ宣言(東京、ベニス、香港、サマーセット・ウエスト、エジンバラ改訂)の精神を遵守し、また「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 厚生労働省告示 第425号)を遵守して実施する。また、試験を安全に実施するために必要と判断される場合は、研究実施計画書の改訂を行う。</p> <p>(2) 同意取得に関する基本手順</p> <p>研究責任者または担当医師は、被験者に試験の目的、方法などを口頭および文書で説明し、文書にて研究参加への同意を得る。「同意書」と「説明文書」は、研究責任者が倫理委員会の承認を得る。(「同意書」と「説明文書」の内容は別紙資料参照)</p> <p>被験者の同意を得るにあたり、研究責任者または担当医師は、まず被験者に「説明文書」を手渡し、試験の目的・方法等についてわかりやすく説明する。次に、被験者から試験についての質疑を受け、試験内容について十分に理解したことを確認する。最後に、本研究への参加について、被験者の自由な判断に基づく同意の意思を確認し、これを被験者による「同意書」への日付・氏名の記載、および捺印または署名によって記録する。</p> <p>「同意書」には、説明を行った研究責任者または担当医師、および被験者が、各自日付を記入したうえ、記名捺印または署名を</p>

	<p>行い、原本を担当医師がカルテに添付する。同意取得後、担当医師は、被験者が研究に参加する前に、日付が記載され記名捺印または署名を得た同意説明文書の写しを被験者に交付し、交付日を記録する。</p> <p>研究責任者または担当医師は、被験者からの同意取得日を症例報告書に記入する。</p> <p>研究責任者および担当医師は、本研究への参加継続について被験者の意思決定に影響を与える可能性のある情報を得た場合、当該情報を直ちに被験者に伝え、被験者が参加を継続するか否かの意思を確認する。その際、研究責任者および担当医師は、被験者の意思を再確認した事実、伝えた内容、および被験者の自由な判断に基づく参加継続への同意の意思を、日付とともに記録する。</p> <p>研究責任者は、「同意書」および「説明文書」を改訂する必要があると認められる情報を得た場合、速やかに当該情報およびそれに基づく適切な「同意書」および「説明文書」の改訂案を、倫理委員会へ提出し承認を得る。「同意書」および「説明文書」に改訂が生じた場合、研究責任者および担当医師は、既に研究に参加している被験者に対しても、改訂後の「同意書」および「説明文書」を用い、再度研究への参加継続に対する同意を文書にて取得する。</p>
<p>説明事項 (被験者の受ける利益と不利益を含む。)</p>	<p>以下の内容を「説明文書」において説明し、「同意書」にて確認を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・研究の意義と目的、および方法について</li> <li>・臨床研究を実施する機関名について</li> <li>・研究への参加に伴う利益および不利益について（予期される効果及び危険）</li> <li>・研究に参加する期間について</li> <li>・研究への参加の自由と同意撤回の自由について（研究への参加は任意であり、参加しないことで不利益な対応を受けないこと。また、いつでも同意を撤回でき、撤回しても何ら不利益を受けないことについて）</li> <li>・個人情報の取り扱いについて</li> <li>・研究終了後の対応・研究成果の公表について</li> <li>・研究のための費用について</li> <li>・研究にかかわる必要な事項（術前における血液検査、血液採取、歯根膜組織採取のご協力、及び、予期される危険について）</li> <li>・問い合わせ先・苦情等の連絡先</li> </ul>
<p>単独でインフォームド・コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合</p>	
<p>研究が必要不可欠である理由</p>	<p>本研究では想定していない。</p>



<p>その他必要な事項 (細部を確認して下さい)</p>	<p>① 当該研究に係わる研究資金の調達方法</p>
	<p>本研究の移植に関する項目（スクリーニング検査、血液採取および歯根膜組織採取、自己培養歯根膜細胞シートの作製、及び移植）ならびに術後観察に係る薬剤・検査費用は、本学先端生命医科学研究所の研究費を使用する。</p>
	<p>② 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項</p> <p>自己培養細胞シートを用いた本臨床研究は、新規治療法として期待されるのみならず、これまで実施されたヒト幹細胞臨床研究では、歯周分野初の試みである。</p> <p>温度応答性培養皿上で作製された自己培養歯根膜細胞シートは、培養の間に沈着した細胞外マトリックスを底面に保持したまま回収できるので、ディスパーゼ、トリプシンなどの酵素を用いた従来法で回収された細胞シートと比べ、移植創への短時間かつ良好な生着が確認されている。また、硬組織誘導培地にて細胞に分化誘導をかけることにより、今まで困難とされてきたセメント質様組織を誘導することが動物実験より証明されており、より強固な靭帯様組織を歯根周囲に再建することが期待される。</p>

臨床研究の概略フロー



添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- 研究者の略歴及び研究業績（別紙1）
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意書様式（別紙2）
- 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨・臨床研究の概略フロー（別紙3）
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況、参考文献（別紙4）
- その他（臨床研究用製品の品質確認報告書（別紙5））
- その他（細胞・組織利用医療機器等の製造施設及び設備（別紙6））
- その他（資料内容： CPCバリデーション基準書（別紙7））
- その他（資料内容： CPC環境菌（浮遊、付着菌）測定手順書（別紙8））
- その他（資料内容： CPC週清掃、サニテーション依頼手順書（別紙9））
- その他（資料内容： 自己培養口腔粘膜上皮細胞シート製品標準書（別紙10））
- その他（資料内容： 重要資材規格一覧表・購入試薬規格一覧表（別紙11））
- その他（資料内容： 品質証明書（Certificate of Analysis）サンプルコピー（別紙12））
- その他（資料内容： 逸脱管理手順書（別紙13））
- 東京女子医科大学倫理委員会規定・委員名簿・審査結果（別紙14））

〈臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨〉

本研究は、歯周病によって引き起こされた歯周組織（歯ぐき、歯そう骨、セメント質）の欠損に対して、安全かつこれまでの治療法よりも短時間で元に戻すことが可能な、新しい治療法の開発を目的とします。

歯は歯ぐきとぴったりつながっているかのように見えますが、実は歯と歯ぐきの間にはわずかな隙間があります。この歯と歯ぐきの境目の溝を歯周ポケットといいます。歯周ポケットは、2 mm以下の浅い溝ならよいのですが、深い溝になると口の中の汚れが溜まりやすくなり、放っておくと歯周病となってしまいます。歯周病が進行してしまうと、いずれは歯を支える骨（歯そう骨）がなくなって、歯は自然と抜け落ちてしまいます。あるいは、そうなる前に、歯周ポケットの深いところに炎症を起こして腫れあがってしまいます。

一般的な歯周病の治療は、この歯周ポケット内にある汚れ（歯垢や歯石）を取り除き、歯ぐきの炎症を抑えて引き締め、これ以上歯そう骨が溶けてなくなるのをくい止める治療であり、歯周病が完治しても歯周組織は元の形には戻らず、歯そう骨のなくなった歯ぐきはやせてしまい歯の表面が以前と比べ多く露出します。これに対して、GTR法とエムドゲイン法という再生療法があります。GTR法は、歯の周りに特殊な膜を張り、歯そう骨が吸収されてしまった部分に歯肉が入り込むのを阻止し、歯周組織の再生を待つ治療法です。エムドゲイン法は、歯そう骨が吸収されてしまった部分に直接、歯周組織の再生を促すような薬剤を充填する治療法です。これら2つの方法は、いずれも失った歯そう骨を再生し、歯周組織をもとに戻してくれますが、手術が難しい、手術後に感染が起きやすい、再手術が必要である（GTR法）、薬剤に動物（ブタ）由来の原材料を使用している（エムドゲイン法）、歯周組織（歯そう骨）の再生までに時間がかかる、などといった問題があります。

これらに対して、我々は、再生医療による新たな治療法として、患者様ご自身の歯に付着した組織から歯周組織を再生できる細胞を取り出し、培養してシート状にしたもの（培養細胞シート）を移植することで、安全かつより短期間に歯周組織を再建できる方法を開発しました。本研究では、温度応答性培養皿という特別な機能を持つ培養皿を使用して培養細胞シートを作ります。一般の培養皿を用いた従来の方法では、タンパク質を溶かす溶液で培養皿と細胞間の接着を切り離してシート状の細胞を回収していたため、細胞は表面が溶かされ、ダメージを受けていました。ところが、温度応答性培養皿を用いると、細胞表面のタンパク質を溶かすことなく温度の変化のみで培養皿からシート状の粘膜を回収することができるので、細胞はダメージが無い元気な状態で移植できます。さらにこの細胞には、培養皿と接着していた「のり」が付着したままであるため、培養細胞シートを傷の部分に貼り付けると、非常に短い時間で移植部と一体化し、速やかに歯と歯ぐきをつなぐ組織（セメント質等）を再生することが分かっています。したがって、これまでの方法よりも早く治ることが期待できます。

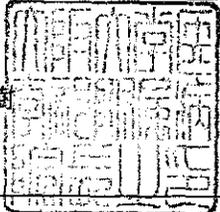
治療の具体的な手順は次のとおりです。まず、治療の対象となる患者様から約100 mLの血液を採血します。血液を遠心により血球と血清に分離したのち、得られた血清を、細胞を培養する時の栄養物質として用います。次に、患者様の健全な歯周組織を保持し、かつ咬合に参画しない別の歯を抜歯し、歯に付着する歯根膜組織から細胞を分離し、温度応答性培養皿を用いて培養細胞シートを作製いたします。約30日間の培養が必要ですが、培養はセルプロセッシングセンターという無菌性を保った特殊な施設で行われ、手術日に無菌性を保ったまま病院内に持ち込み、移植を行います。

この治療法では、治癒までの期間が短くなるため、患者様にとって大きな利益をもたらすものになると期待されます。また、患者様ご自身の細胞を使用しているため安全性も高いと考えております。

ヒト幹細胞臨床研究重大事態等報告書

平成 24 年 11 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15	
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX 番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	吉川 秀樹 

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり重大な事態報告書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発	大阪大学大学院医学系研究科 外科系臨床研究医学専攻 外科学講座 心臓血管外科学 教授 澤 芳樹

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発
申請年月日	平成20年12月25日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学医学部附属病院 研究責任者：澤 芳樹
対象疾患	重症心筋症（拡張型心筋症および虚血性心筋症）
ヒト幹細胞の種類	骨格筋筋芽細胞
実施期間及び対象症例数	登録期間 2年間 目標症例数：DCM 症例 8 例及び ICM 症例 8 例
治療研究の概要	LVAS 装着を必要とする前段階、または年齢などにより心移植適応とならない重症心筋症患者に対し、自己の骨格筋から単離した筋芽細胞を、温度応答性培養皿を用いてシート化し、心臓外壁に移植する。
その他（外国での状況等）	注射針によって直接心臓に筋芽細胞を移植する方法は既にいくつかの海外施設で臨床試験が開始され、報告されている（米国 CAuAMIC Trial 23 症例、欧州 MAGIC Trial 67 症例など）。しかし、筋芽細胞をシート化して移植する方法についての報告はない。申請者により、LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植の臨床研究が、指針施行以前より開始され、現在進行中。
新規性について	本研究は、指針施行後でははじめて筋芽細胞シートによる臨床研究である。また、対象を「LVAS 装着を必要とする前段階、または年齢などにより心移植適応とならない重症心筋症患者」としている点で新規性がある。

### 骨格筋採取



麻酔下に内側広筋から骨格筋を3g以上採取

### 細胞培養・単離



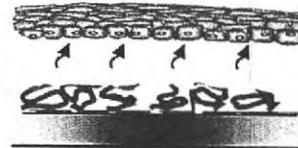
Cell Processing Centerにて筋芽細胞を単離・培養

### 筋芽細胞シート作成

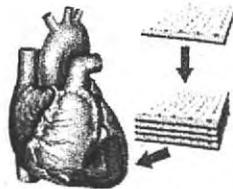
温度応答性培養皿への細胞播種



筋芽細胞シート化



### シート移植術



全身麻酔下、側開胸で心表面に筋芽細胞シートを移植

# ヒト幹細胞臨床研究 重大な事態報告書

平成24年11月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関の長 大阪大学医学部附属病院

職名・氏名 病院長 吉川 秀樹

研究責任者

所属 大阪大学大学院医学系研究科  
心臓血管外科

職名・氏名 教授 澤 芳樹



臨床研究の名称	重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発		
被験者識別コード	※	■■■■■■■■■■	年齢 ※
性別	※	♂・女	診療区分 ※ (入院) ・ 外来

※ 臨床研究計画そのものと関連する場合は記載不要

重大な事態と判断した理由	<input type="checkbox"/> 死亡 <input checked="" type="checkbox"/> 死亡につながるおそれがある <input checked="" type="checkbox"/> 入院または入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害につながるおそれがある <input type="checkbox"/> 後世代における先天性の疾病又は異常 <input type="checkbox"/> ヒト幹細胞臨床研究の実施に影響を及ぼすおそれがある <input type="checkbox"/> その他( )
--------------	--

## 重大な事態の概要

年月日	状況・症状・処置・場所などの具体的な経過や、関連する治療歴・検査データ等
	患者背景: 2009年6月1日から2011年2月11日まで、心不全治療及び心移植登録の目的にて当院入院。2009年7月6日両室ペースメーカー機能付き植込み型除細動器(CRT-D)植込み術実施。2009年7月13日心移植登録完了。■■■■■■■■■■に帰郷。
2010/4/14	本臨床研究参加の同意取得。
2010/4/16	骨格筋採取
2010/5/21	筋芽細胞シート移植。
2010/11/24	本臨床研究参加期間終了。以後、外来にて追跡調査継続中であり、■■■■■■■■■■大学医学部附属病院でも、
2012/7/24	当院外来受診。CRT-Dチェック。洞性頻脈の検知あるが心室頻拍、心室細動なし。
2012/10/15	10月13日、救急車にて緊急入院。 搬送時、ショック状態にて気管内挿管、心肺蘇生(胸骨圧迫)開始。経皮的心肺補助装置(PCPS)、大動脈内バルーンポンピング(IABP)挿入を行い循環動態を維持した。離脱手程度の意識回復は認められる。 同時に低体温療法開始、PCPS回路交換(回路不調のため)実施。 採血にて、クレアチニン(3.8mg/dL)、CPK(18260U/L)上昇認め、尿量乏しいため持続的血液濾過透析法(CHDF)開始。ショック状態遷延、多臓器不全出現にて、体外式補助人工心臓装着、僧帽弁縫縮術の予定となる。 (9月25日の■■■■■■■■■■大学医学部附属病院の心臓エコーにて、僧帽弁閉鎖不全の増悪、BNP:1592pg/mlと上昇認めていた) 明確な原因は不明であるが、搬送前日までに連日の飲酒、及び睡眠不足であった。今夏、海水浴に行き、全身軽度熱傷となり外来受診しており、自己管理の油断が生じていたと考えられる。
2012/10/16	補助人工心臓装着術(ニプロ)、僧帽弁輪形成術実施。以後、カテコラミン投与下で管理。血圧50-60/30-40mmHg前後。術後は、血液ガス検査にて、著明な代謝性アシドーシス(BE-10mEq/L)を認めたが、徐々に補正。無尿が持続するため、CHDF再開。 胸部X-PIにて肺うっ血軽度認め、依然として肝腎不全状態が持続(ビリルビン上昇傾向)

2012/10/25	補助人工心臓ポンプ、回路をニプロからジャイロ遠心ポンプに変更。無尿状態持続。炎症所見の上昇あり(WBC20000以上、CRP20以上)。血液培養検査実施にて、グラム陰性菌検出。抗生剤(メロペン、レボフロキサシ、バンコマイシン)投与を行っている。今後、長期呼吸管理のため、気管切開行い、鎮静剤を中止し意識レベルの確認を行うとの情報あり。
------------	---

倫理審査委員会 (研究機関内)の意見	<p>・患者コンプライアンス管理の徹底をし、他の被験者についても再度教育を検討すること。</p> <p>・また、予測される有害事象に心不全の悪化を追記すべきかと考えられるので検討をすること。</p> <p>エントリー再開については可能との判断がなされた。</p>
原因の分析	<p>当初は日常生活や仕事への配慮も十分されていて、コンプライアンス良好であった。しかし様々なきっかけにより、徐々に自己管理が悪化していった。心不全が増悪し搬送される前の日常生活を検討すると、飲酒・睡眠不足をはじめとした日常生活における自己管理が悪化していた。</p> <p>本来、筋芽細胞シート移植は心不全を治療するものというより、心移植や人工補助心臓までの期間を出来るだけ先へ延ばす、心不全の悪化を遅らせるといった側面が強い。しかし、心不全症状の改善により、活動の可能性が大きく広がる場合がある。そのような場合、どうしても無理したり自己管理が甘くなってしまうことがある。</p> <p>本例でも、そのように日常生活での負荷が原因となり心不全が悪化したものと考えられる。</p>
研究機関長の指示	<p><input type="checkbox"/> 臨床研究を中止を命じた</p> <p><input type="checkbox"/> 臨床研究の休止を命じた</p> <p><input type="checkbox"/> その他の必要な措置を講じた</p> <p>( )</p>

備考1 各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2 本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙〇参照」と記載すること。

添付書類(添付した書類にチェックを入れること)

- 実施計画書の写し(別紙1)
- 研究責任者から研究機関の長への報告書の写し(別紙2)
- 研究機関の長から研究機関における倫理審査委員会への諮問の写し(別紙3)
- 研究機関における倫理審査委員会から研究機関の長への意見の写し(別紙4)
- インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式(様式自由)
- その他(資料内容:臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨(別紙5))
- その他(資料内容:ポンチ絵による説明(別紙6))
- その他(資料内容:ヒト幹細胞臨床研究審査委員会規程・手順書(別紙7~9))
- その他(資料内容:ヒト幹細胞臨床研究審査委員名簿(別紙10))
- その他(資料内容:ヒト幹細胞臨床研究審査委員会議事要旨(案)(別紙11))

## 要 約

項 目	内 容
研究課題	重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発
総括責任者	澤 芳樹
対象疾患	拡張型心筋症, 虚血性心筋症
ヒト幹細胞の種類	骨格筋筋芽細胞
実施期間および対象症例数	症例登録期間を3年間とし, 最終登録症例追跡完了までとする. 目標症例数は, 拡張型心筋症8例, 虚血性心筋症8例とする.
治療研究の概要	本研究の目的は, 左室補助人工心臓(LVAS)装着を必要とする前段階または年齢などの条件で心移植適応とならない重症心筋症患者(上記参照)に対して, 患者自身の骨格筋より単離した自己筋芽細胞を用いて作製した筋芽細胞シートを不全心に移植する治療法の安全性, 効果及び実施可能性を評価することである. 本研究の意義は, LVASの装着や心移植を回避できる再生技術を確立し, 重症心筋症患者の生活の質の向上および早期の社会復帰を実現することである.
その他(外国での状況や新規性について)	<p>注射針による筋芽細胞移植は, これまでにいくつかの海外施設で臨床試験が開始されているが, 筋芽細胞をシート化して心臓に移植した報告はない.</p> <p>海外での注射針による筋芽細胞移植の臨床試験状況は, 以下のとおり.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 米国第 I 相臨床試験: CAuSMIC Trial で 23 症例実施. 2007 年 11 月 American Heart Association (AHA) で報告.</li> <li>・ 欧州第 I 相臨床試験: MAGIC trial で 67 例実施. 2008 年 Circulation で報告.</li> </ul> <p>当院においては, LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植の臨床研究が, 現在進行中である.</p>

<p>観察検査項目およびスケジュールの概要</p>	<p>臨床症状の観察，血液検査・尿検査，十二誘導心電図，心臓超音波検査，胸部レントゲンについては移植前，移植直後，移植後 2，4，12，24 週に，ホルター心電図，心臓カテーテルについては移植後 4，12，24 週に評価を行う。</p>
<p>主要評価項目および副次的評価項目</p>	<p>主要評価項目は有害事象の有無，種類，重症度，安全度，発現頻度及び発現期間，副次評価項目は左室壁運動の経時変化，心拡大の経時変化，自己由来筋芽細胞シート移植術の実施及び完遂の可否とする。</p>

## **臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨**

### **<本研究の概要>**

左室補助人工心臓(LVAS)装着を必要とする前段階または年齢などの条件で心移植適応とならない重症心筋症患者に対して、患者自身の骨格筋より単離した自己筋芽細胞を用いて作製した筋芽細胞シートを不全心に移植する治療法の安全性を評価することである。本研究の意義は、LVASの装着や心移植を回避できる再生技術を確立し、重症心筋症患者の生活の質の向上および早期の社会復帰を実現することである。

### **<本研究の背景>**

LVAS 装着患者に対する筋芽細胞シート移植術の臨床研究を大阪大学医学部附属病院において実施したが、前臨床段階の研究において筋芽細胞シート移植術の効果は、いわゆるサイトカイン療法による効果が中心であると考えられ、残存している生存心筋細胞が多いほど、より高い効果を発揮する可能性が示唆されている。

### **<本研究の目的・意義>**

本研究は、すでに実施した LVAS 患者に対する筋芽細胞シート移植術の臨床研究よりも心筋細胞の viability(生存度)の高い患者を対象とするため、より高い効果を発揮することが期待される。そこで、本研究では、LVAS 装着が必要となる前の段階の、あるいは心臓移植が適応とならない重症心筋症(拡張型心筋症及び虚血性心筋症)を対象とした新たな治療法として、自己由来細胞シート移植術による再生的治療法を実施し、その安全性、効果及び実施可能性を評価することを目的とした。

### **<対象疾患・目標症例数>**

拡張型心筋症 8 例, 虚血性心筋症 8 例

### **<主要評価項目>**

有害事象の有無, 種類, 重症度, 安全度, 発現頻度及び発現期間

### **<副次的評価項目>**

左室壁運動の経時的変化, 心拡大の経時変化, 自己由来筋芽細胞シート移植術の実施及び完遂の可否

### **<観察検査項目およびスケジュールの概要>**

臨床症状の観察, 血液検査・尿検査, 十二誘導心電図, 心臓超音波検査, 胸部レントゲンについては移植前, 移植直後, 移植後 2, 4, 12, 24 週に, ホルター心電図, 心臓カテーテルについては移植後 4, 12, 24 週に評価を行う。

# 国立保健医療科学院の評価報告等について

- 機関評価報告書 . . . . . P. 1
- 機関評価に対する対処方針 . . . . . P. 31

平成24年10月24日

国立保健医療科学院  
院長 松谷 有希雄 殿

国立保健医療科学院評価委員会  
委員長 久 道



平成22年度国立保健医療科学院研究評価の報告について

貴院における平成22年度研究評価については、別添のとおり取りまとめたので報告する。

# 評 価 報 告 書

(平成20～22年度)

平成24年10月24日

国立保健医療科学院

# 評価報告書

国立保健医療科学院評価委員会は、「国立保健医療科学院機関評価・研究者評価実施要領」（平成19年6月25日決定。以下「実施要領」という。）に基づき、平成20年度から22年度を対象期間とする国立保健医療科学院（以下「科学院」という。）の機関評価を実施した。

なお、今回の機関評価にあたっては、平成21年11月に行われた行政刷新会議による事業仕分けにより科学院の組織見直しが求められ、このため本委員会に置いて科学院の組織再編の検討を行ったところであり、この検討結果の報告（平成22年9月「国立保健医療科学院のあり方について」）内容等を踏まえて取りまとめを行った。

また、各研究部からの運営・活動状況に対する評価については、平成23年3月に各研究部からのヒアリングを実施したが、東日本大震災の発生により一部の研究部については中断せざるを得なかった。加えて、昨年4月より本委員会の組織再編の報告を受けて、これまでであった研究部の再編が行われたため、再編前の各研究部からのヒアリングについては、実施した一部の研究部に対する評価にとどめ報告することとした。

## 評価委員会

委員長	久道 茂	財団法人宮城県対がん協会 会長
委員	相澤 好治	学校法人北里研究所 常任理事（学事担当）
	小島 茂	公益財団法人連合総合生活開発研究所 主幹研究員
	紀伊國 献三	公益財団法人笹川記念保健協力財団 理事長
	岸 玲子	北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授 副センター長
	小澤 邦寿	群馬県衛生環境研究所 所長
	澁谷 いづみ	愛知県豊川保健所 所長
	高野 健人	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科健康推進医学分野 教授

## 1 養成訓練

### 1-1 養成訓練の状況と成果

前回（平成20年1月）の評価報告書で指摘した「地域のニーズ等に留意しつつ各コースの定員の見直しや課程の統廃合等を検討する必要がある。」等を踏まえ、平成20年3月に国立保健医療科学院訓練規程(訓令)を改正し、従前の「長期課程（研究課程、専門課程、専攻課程）、短期研修（特別課程、特定研修）、病院管理研修、遠隔研修、国際保健研修という5区分から、「研究課程、専門課程、短期研修、国際協力研修」の4区分からなる新たな体系に再構築し、各課程の定員の変更等を行っている。

平成21年11月の事業仕分けにおいて「研修事業の抜本的見直しによる経費の削減をしてもらいたい。」との判断を受け、重複研修の統合等様々な視点からより効率的・効果的な研修の実施について検討を行い、平成22年度において平成21年度の62コースから42コースへと研修数を3割減少させ再編等を行っている。

### 1-2 養成訓練の分野・課程等の選定

公衆衛生を担う人材の育成・研修は科学院の役割の根幹である。科学院内には、研修の企画等を行うことを目的として「教務会議」が設置されている。現在、「教務会議」が、企画・調整機能を発揮し、人材育成・研修に科学院の研究者全てが応分に参加するシステムが構築されている点は大いに評価できる。このため、人材育成・研修については、現システムを踏襲することが適当であると考えられる。

ただし、科学院で実施される人材育成・研修は、科学院でなければ実施できないものに特化する努力が必要である。公衆衛生の幅広い専門領域を網羅した研究成果が直接反映している研修内容であるか、公衆衛生を実行する厚生労働行政について、国民に直接説明責任や結果責任などを有する厚生労働省の一員としての立場で構成した研修内容であるか等に、注視することが求められる。

これらを踏まえて、「教務会議」を中心として、わが国全体の研修実施状況やニーズを精緻に把握し、科学院自らがその研修について、特化する努力を常に行うことを求めたい。

## 2 調査研究

### 2-1 調査研究の状況と成果

科学院は、保健・医療・福祉・生活環境といった公衆衛生分野全体に関わる調査研究が活発に行われているが、健康問題を担当する国立等の他の研究機関との重複を排除しつつも、公衆衛生に関係する幅広い専門領域の研究者を擁し、保健・医療・福祉・生活環境の各分野の研究が偏ることなく実施され、その成果が蓄積された科学院の強みを生かすことが重要であると強調したい。

なお、平成21年4月から、「研究委員会」を設置し、調査研究活動の総合的な企画・調整を行い、組織横断的な研究や研究の方向性について検討していることは大いに評価できる。

### 2-2 調査研究の分野・課題の選定

保健医療福祉に関する研究・教育を行う大学をはじめ、厚生労働省の研究機関として国立社会保障・人口問題研究所、国立感染症研究所、国立医薬品食品衛生研究所、あるいは、独立行政法人としての国立健康・栄養研究所、医薬基盤研究所、労働安全衛生総合研究所の他にも環境省所管の独立行政法人国立環境研究所など、様々な研究機関が健康に関連する多様な活動を展開している。これらの研究機関は、例えば、栄養問題や感染症等公衆衛生上の特定の課題について特化し、深化した研究を行うことを特徴としている。それらの研究機関の担っている役割と比較して、科学院への社会的要請は、むしろわが国の公衆衛生の全体像を捉えたいうえて、情報を発信する機能が求められていると総括できる。すなわち、公衆衛生上の問題の所在を幅広く客観的に把握しつつ、生活

や健康についての横断的な課題を取り扱うことであり、研究を含めて、公衆衛生従事者のみならず広く国民に対して解決すべき事項の優先順位を示すことと考える。

以上を踏まえて、科学院は、現時点としては、わが国の現在の公衆衛生上の課題として集約した「少子・高齢社会の進展に対応した健康確保」と「健康に関する安全・安心の確保」の2大課題に幅広い専門分野からなる人材を網羅し、今まで築き上げた研究手法や蓄積した情報などの研究資源を集中し、取り組むべきである。そして、2大課題解決への進捗状況やそのなかで優先して取り組む必要がある事項を示すこと、すなわちこのことは、公衆衛生上の問題の所在を幅広く客観的に把握し、示すことであり、広く国民に発信することが求められる。

以上の役割を科学院がより良く果たすためには、国民の保健医療福祉に関するニーズを敏感に把握し、斬新的な手法で自ら改善、改革を心がけ、社会の要請に応じていくことが肝要であり、そのためにも科学院の研究者の不断の意識改革が欠かせないと考える。

### 2-3 研究資金等の研究開発資源の配分

科学院における競争的研究費の獲得状況を見ると、平成20年度から21年度にかけては増加しているが、22年度においては前年度に比べて減少している。

また、科学院に予算計上される基盤的研究費及び重点研究費は、予算計上に際して研究部及び調査研究課題が限定され、かつ、計上される予算額の減少傾向が依然として続いている。これらの経費は、競争的研究費等の外部資金の獲得状況に関わりなく、国の試験研究機関が持続的に担うべき基盤的課題や緊急課題等の調査研究に必要な不可欠な経費として、これらの予算の確保・充実に努めていくことが必要である。

### 3 組織

平成22年度現在、科学院の研究組織は、15研究部1センターで構成され、その下に50研究室が設置されている。平成22年4月現在の研究者の定員が82名であるため、結果として1名の研究者で構成される研究室も多く見受けられる。現在の複雑・高度な健康問題を扱う場合、多面的な観点からの取り組みが求められる課題が多く、複数の研究者が共同して研究にあたることで結果的に質の高い成果をより効率的にもたらすことが期待される。既に、科学院では複数の部の研究者が参加したプロジェクト研究が実施されているところであり、現在過度に細分化された体制は意義ある研究をさらに強化する観点からすれば障害になっていることは否めない。

また、前回（平成20年1月）、本委員会が評価報告において指摘した「公衆衛生政策部と公衆衛生看護部や生涯保健部との関係、人材育成部、疫学部や研修企画部と他の研究部との関係、経営科学部と福祉サービス部との関係など、各研究部の業務の内容に重複が見られる」問題については、未だ解消にいたっていない。このことは、内部組織の上位に位置する研究部等が16に分かれ、独立性が強いために相互の調整や連携が円滑に行えないという組織構造上の問題にも起因している。

研修活動については、従来から科学院内に組織された「教務会議」を中心として、各研究部が参加し、科学院全体で取り組んでいる。こうした組織活動形態をとっているために、人材育成部と研修企画部については、所掌業務と実際の活動が齟齬を来している。

組織の再編は、「少子・高齢社会の進展に対応した健康確保」と「健康に関する安全・安心の確保」の2大課題に研究資源を集中する体制を構築することを主眼として行うべきである。

そこで本委員会は、科学院が具体的にどのように、この2大課題に取り組むべきかという観点から検討をおこなった。2大課題には、研究として取り組むべき問題が多数含まれており、幅広い専門分野の研究者が参加し、多面的に取り組む必要がある。このため、問題の進捗状況にあわせて、適材の研究者を

貼り付けたり、進行管理を行うなどの研究のマネジメントが重要となる。一方、公衆衛生研究は、幅広い専門分野を包含しているため、研究手法に関しても、心理・社会学的手法を用いたり、化学的分析手法を実施したり、求められる手法・技能が大きく異なることがある。これらの点を考慮して、保持する研究手法が類似した研究者を適切な人数で束ねて、研究マネジメントが効果的・円滑に実施されることが重要である。

以上から、現在の科学院の研究者の専門分野の構成や数、研究手法の類似性を検討し、対人保健サービスなどの研究を含む「疾病予防・健康増進に関する分野」、医療管理や制度の研究を含む「医療・福祉サービスに関する分野」、有害物質の分析研究などを含む「生活を取り囲む環境因子への対策に関する分野」の3つの研究領域に大別して組織を置き、総合的に2大課題に取り組むことが適当であると考ええる。

他方、科学院が現在まで果たし、今後さらに重要となる機能であり、かつ前記の研究領域を超えた対応が必要な機能がある。一つは、科学院が厚生労働省の機関としてその政策について主に科学的観点から評価を行う「政策・施策の評価に関する機能」である。さらに、近年特に喫緊の課題であり、多面的・総合的取組が必要な「健康危機の管理に関する研究機能」、公衆衛生に関する研究成果を蓄積・発信し、わが国全体の公衆衛生研究を促進する「研究情報支援・研究に関する機能」、途上国の公衆衛生を担う人材の育成などの「国際協力に関する研究機能」である。この観点から、科学院に研究領域を横断するこの4つの機能を導入することが適当であり、これを担う組織を設ける必要があると考ええる。

#### 4 倫理規定の整備等研究支援体制

研究費の不正使用等の防止や、研究上のいわゆるFFP（捏造Fabrication、改ざん・粉飾Falsification、盗用Plagiarism）に関する注意を喚起するため、総合科学技術会議、日本学術会議や大学のガイドライン等を参考にして、いわゆる「研究者行動規範」、「研究者の作法」等を、独自に作ることを検討すべきである。

また、Conflict of Interestsについて、厚生労働省における検討状況を踏まえつつ、関連する学会や他機関と協力するなどして、必要なガイドラインを作成することについても検討して欲しい。

## 5 共同研究、国際協力等の状況

科学院では保健医療、政策、マネジメントを重視した国際集団研修JICAやWHOからの研修生の受け入れ、WHO西太平洋地域事務局(WPRO)や諸外国の公衆衛生機関等との協定を締結し、国際協力を積極的に行っている。

現在、わが国は、国際社会に貢献する立場であり、わが国が得た研究及び人材育成の成果を国際社会に還元する責務がある。諸外国の研修生がそれぞれの国に帰ってそれぞれの地域で中心となって研修・教育をすることができるリーダーを育てるtraining for trainersあるいはtop-up trainingなどの概念による実施を検討することを提言する。

## 6 研究者の養成及び確保並びに流動性の促進

科学院における最近の研究者の採用状況を見ると、原則として任期付で、かつ全てが公募により採用を行っており、研究職員の流動化は図られている。しかし、流動化を進めることで欠員ポストが生じ易くなっており、欠員ポストについては、早急に優秀な人材を採用し、補充するよう努めるべきである。

## 7 社会への貢献～科学院に期待される新たな取り組み～

本委員会の議論の中で、ただ単に組織や機能をスリム化・重点化するだけでいいのだろうか、という意見も出された。それは、人口構造、疾病構造、社会経済状況、医学医療問題、環境問題など様々な変化に迅速に対応する仕組みがわが国には欠けているのではないかという疑問である。最近の事例で言えば、

インフルエンザ・パンデミックが現実のものとなり、社会予防医学の戦略とその実践体系整備が具体的に問われる状況になっている。感染症のみならず、公衆衛生に関する様々な健康医療情報を、学術的な見地から整理選択統合して国民に発信し、行政施策に反映させる機能が必要である。例えば、先進諸国では、US CDC(Center for Disease Control and Prevention, 疾病予防情報センター)、EU CDCなど、中国、韓国でも類似機関の活動を中心としてすでに大きな業績を上げているが、現在日本には、そのような機能を有する組織は存在していない。

このように、本委員会は、わが国の公衆衛生の状況を概観した結果、疾病情報などの客観的情報に基づいて公衆衛生上の課題の全体像を把握する機能がわが国では脆弱であることを認識した。そのため、本委員会の中で、日本学術会議基礎医学委員会・健康・生活科学委員会合同パブリックヘルス科学分科会が、平成20年8月28日に行った提言と認識を共有することで一致し、さらに、US CDCが行っている慢性疾患や公衆衛生の疫学情報を収集する等の機能を有するJapan CDCを創設し、米国National Death Indexのような仕組みを加えれば、疾病と原因、予防対策の効果評価が可能になり、国民により有益な健康情報を提供できると考えられるのではないかとの意見が出された。

その事業を行う役割を、「科学院」に付加することこそ「New Public Health」を展開しようとする科学院に期待する「新たな取り組み」と考えてもいいのではないか、日本学術会議の提言を実現するための主要な実行組織として科学院が適当なのではないかなどの意見が出された。本委員会では、今後検討する価値があるものと考えている。

## 8 その他

現在、科学院において行われている厚生労働科学研究費補助金の交付業務(Funding Agency)については、それまでの「健康安全・危機管理対策総合研究事業」に加え、平成22年度からは新たに「難治性疾患克服研究事業」も実施することとなり、その交付額も大きくなってきた。

保健医療福祉分野の専門機関としての立場から、各研究費の調査研究方針の企画や応募課題の評価・選定等に主導的に関わっていくための体制を整えるため、「国立保健医療科学院競争的研究費管理・運営に関する規程」を定め、研究職員の中から研究事業企画調整官（プログラムディレクター）、研究事業推進官（プログラムオフィサー）を指名しているが、今後、当業務が本格実施に向け順次移管されてくることを念頭に、必要な体制のあり方について検討を進めていく必要がある。

## 別添1 各研究部の運営・活動状況に対するコメント

### 人材育成部

#### 1. 教育研修

健康・保健指導に関する研修は、効果ある生活習慣病対策の実施のための重要な研修である。同制度は開始から3年が経過しており、浮かび上がった問題点を踏まえたうえ、他分野との一層の連携により、研修内容、研修手法のさらなる充実が大いに期待できる。

また、人材育成の観点から時代のニーズに合致した新たな研修ニーズを開拓し、社会の要請にこたえる研修の企画や人材育成の手法を開発する役割も期待したい。

教育研修は科学院全体の役割であり、人材育成部が特に何を担っているのかがわかりにくい。研修には複数の部が関わるのが標準のようであるが、各部の役割を整理する必要がある。

#### 2. 調査研究

生活習慣病対策、難病対策、保健医療の質の評価、介護予防と重要な研究課題に取り組んでいる。評価に関する研究は、人材育成との接点があるが、さらに人材育成の視点からの研究に重点を置く必要があると思われる。

国際的な共同研究、外国人の受入などの国際保健活動協力に関する研究は他機関ではあまり行われていないので、積極的に研究が発展することを期待したい。

### 疫学部

#### 1. 教育研修

疫学、統計の理論と分析手法の習得は、エビデンスに基づく保健医療事業の基礎となる技術であり、地域保健、保健医療事業従事者を対象とするためカリキュラムが工夫されており評価できる。疫学、統計の方法論は研修の対象者である多くの保健医療従事者が比較的苦手とする分野でもあるため、対象者の知識、技術向上にもたらした成果を評価しながら実施することが望ましい。

## 2. 調査研究

がん対策など特定のものに集中せず、広くテーマを求め健康格差社会の対策に寄与できる分野の疫学研究を期待する。

事業評価において疫学研究手法を応用した研究に重点的に取り組んでいることは評価できる。今後、政策科学部、経営科学部、公衆衛生政策部といった院内の他部やほかの国立研究機関の疫学部の研究との連携による組織的研究企画を期待したい。

## 公衆衛生看護部

### 1. 教育研修

公衆衛生看護に関わるテーマを時代のニーズに合わせ幅広く包括的に充実した研修を行っており高く評価できる。今後、他職種との連携、新領域での公衆衛生看護の貢献など、新たな研修課題の開発を期待する。

### 2. 調査研究

母子保健および保健師に関する研究分野は国の研究テーマとして高く評価できる。また、幅研究が多岐にわたって、幅広いテーマの研究に取り組んで実践的な研究成果がみられることは高く評価できるが、その活動が保健活動に反映されるレベルにまで到達しているのか、全体を整理して普遍化するための分析が期待される。

なお、理論的に成果を発表することについて工夫が必要である。

### 3. その他の活動

全国に研修、講演、調査・研究のマネジメントに部員が出向いて積極的に始動しており、その活動は高く評価できる。

## 生涯保健部

### 1. 教育研修

母子保健研修において遠隔研修に実績があり、その実績が新たな分野に遠隔研修の開発にも生かされることが期待される。

一方、人の一生涯にわたっての健康づくりに資するための研修を行うという理念はよいが、実際には母子保健に偏りすぎているのではないか。

また、生活習慣病対策や介護予防などにおいて栄養分野への期待が大きい割に、公衆栄養研修が廃止されるなど、研修面が不十分な印象がある。

今後、保健所管理栄養士の系統的な行政研修を行う機関の確保が望まれる。

## 2. 調査研究

母子保健の観察疫学研究、介入研究、実践研究など母子保健分野のテーマが多く行われ、その内容も政策評価・立案に役立つ研究という点で高く評価できるが、他のライフステージに関する研究が乏しいように思われる。

## 3. その他の活動

国の乳幼児身体発育調査や「エコチル」調査などの研究は重要かつ国立保健医療科学院でしか担えない役割があり高く評価できる。

## 福祉サービス部

### 1. 教育研修

福祉サービスの充実喫緊の課題であり、時宜を得た研修を数多く行っているところであり、科学院の研修受講者数の約4割の受講者に研修を行っていることは大いに評価できるが、業務過多とならないよう専門的な分野の研修、指導者研修の企画や評価に関する研修、調査研究指導など、科学院が行うべき研修の領域を絞り込んでもよいと思われる。

なお、福祉事業個別の視点より社会保障の大局的な視点での教育研修の必要性についても検討願いたい。

### 2. 調査研究

社会的ニーズが高く、行政施策・社会への貢献度の大きい研究をお粉手いることは評価できる。研究機関の途中のものが多いため、業績がまだ十分に上がっていないところであるが、今後の成果のとりまとめに期待できる。

なお、福祉サービスと医療サービスの効果や機能を別々に評価するのではなく、同じプラットフォームで評価するような、医療と福祉の連続性、相互補完性を考慮した研究にも取り組んでもらいたい。

## 口腔保健部

### 1. 教育研修

口腔保健分野の長期研修・短期研修を主催しているほか、歯科医師臨床研修制度のもとで制度の運営に貢献する研修を適宜実施するなど、他の機関のモデルになる研修を実施していることは評価できる。また、国際的な視点があることも評価できる。今後も時代の要請にあった研修のさらなる充実を期待する。

### 2. 調査研究

口腔保健と全身の健康、生活習慣病、介護予防などの包括的な視点からの研究を行っており、詳細な評価に基づく確かなエビデンスを蓄積していることは評価できる。

また、論文数も多く、研究活動は活発に実施されているが、大学で出来ない、国研ならではの研究を行うべきであり、国の政策にどう活かすかという視点を常に入れることを期待する。

## 研修企画部

### 1. 教育研修

研修の調整だけでなく、新規の教育研修の開発、保健医療の複数分野の境界領域、保健医療以外の分野との境界領域と連携して行う教育研修など期待される役割は大きく、専門性の高い研修を企画しており評価できる。

また、特に国際協力の視点でも高く評価でき、国内外の研究教育機関との連携による拡充を期待する。

### 2. 調査研究

様々な研究課題に取り組んでいることは評価できる。食品分野は国の研究機関として期待される役割を十分に果たしており評価できるが、全体に政策提言に結びつけることを期待する。また成果を広く公表することに取り組む必要がある。

### 3. その他の活動

国の統計活用は高く評価することができる。また、国際協力の充実を今後も引き続き実施されたい。

## 研究課題別評価

## 人材育成部

課題名(1)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
生活習慣病対策としての特定健診・保健指導の進め方に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	施策の推進に有益と評価する。個別の指導の効果の数量的評価に加え、特定健診・保健指導の効果を総合的に評価する研究は、施策のシステム化の観点から、大変高く評価できる。さらに、研究成果を事業の企画運営評価にあたる人材の研修に活かしており、研究手法の普及の観点から社会的な貢献度が高い。単に保健指導の効果を定量的に評価しただけでなく、②の全体像を俯瞰する視点は他の研究にはなく、国研の研究として高く評価できる。しかし理論的な詰めがまだ甘いようである。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	5	
			総合評価	4	
課題名(2)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
国内外における保健医療の質の評価に関する研究	H20 ～ H21	競争	①進捗度	3	国の研究として今後の政策に活用が期待される。原著論文を待望する。医療の質に関する国際的に比較可能なデータは有用であり、研究の発展が期待される。患者視点からの医療の質評価は、貴重な行政資料になると期待される。OECDとの国際協力による研究発展にも期待したい。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	
課題名(3)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
有効な介護予防のための保健事業の開発、実施、評価支援に関する調査研究	H20 ～ H22	重点	①進捗度	2	国のマニュアル改訂関与は評価できる。介護予防分野の事業評価、人材育成の基礎研究として重要な研究である。実態調査は貴重な行政資料となるはずだが進捗がやや遅い。22年度中に研究結果がまとまることを期待したい。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	3	
			総合評価	3	

## 人材育成部

課題名(4)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
難病対策に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	<p>国の研究として継続的な対応が今後も必要な分野である。            総合的、包括的な研究で、行政施策、社会への貢献度が大きい。            幅広く取り組んでおり行政への貢献も大きいですが、部の所掌事務との関連が不明確。</p>
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

## 疫学部

課題名(1)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
特定保健指導プログラムの成果を最大化及び最適化する保健指導介入方法に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	5	人材育成部の関連テーマと連携、意見交換を。 特定保健指導の大規模データを詳細に分析しており、介入効果の評価、関連要因に関する知見は、行政施策への反映が大いに期待される。 特定保健指導の大規模なデータを用いて、その効果の評価、関連要因を明らかにした点は高く評価でき、詳細な分析を期待したい。科学院の他の部（公衆衛生看護部など）とも協力した方がよいのではないかと。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	5	
			総合評価	4	

課題名(2)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
多角的階層化における疾病管理ナビゲーションシステムの開発	H19 ～ H21	競争	①進捗度	3	階層化の意義が不明、国の研究としてどの様に役立つか今ひとつわかりにくい。 遺伝素因・健康心理要因が階層的にもたらす健康影響の解明は、疾患管理の新たな手法に活用が期待される。 遺伝素因・健康心理要因が階層化にどのような役割を果たすのか、またそれが妥当なのか不明確である。少なくとも添付された2編の論文には全く記述されていない。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	2	
			総合評価	3	

課題名(3)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
都道府県がん対策推進計画におけるアクションプランの実施プロセス評価および体制に関する研究	H21 ～ H23	競争	①進捗度	3	・ヒアリング自治体選択のバイアスはないのだろうか。 ・研修会等での活用が期待できる。 都道府県の健康施策を評価し、推進条件を明らかにして、施策の推進をサポートする研究は、行政施策の推進、社会への貢献の観点から重要な研究である。事業推進にあたっての財政上の課題も、プロセス評価のひとつと位置付けて分析した結果も得られるとよいのではないかと。 都道府県の健康施策を国レベルで一定の基準で評価しサポートしていこうとする取り組みは前例が少なく高く評価できる。今後、評価だけで終わることなく、科学院の研修等を通じて全国自治体へのサポートに発展することを期待したい。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

## 疫学部

課題名(4)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
自治体におけるがん対策の現状分析とマネジメントシステムの構築支援に関する研究	H18 ～ H20	競争	①進捗度	4	研修等への活用を期待する。 研究成果を自治体に適切にフィードバックできるとよいのではないかと。 国立がん研究センターとの役割分担がどうなっているのか不明。レビューのみで終わることなく、課題3とともに科学院の研修等を通して都道府県の支援につなげていくことを期待したい。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	3	
			総合評価	3	

課題名(5)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
グローバル社会に対応した健康危機サーベイランスシステム：情報分析・モデリング手法の開発と評価	H19 ～ H20	競争	①進捗度	3	一定の成果はあったと考えるが、活用の周知をすることが必要ではないか。 研究成果を様々な手法で、行政および医療機関その他で実践的に活用できるようになることを期待する。 重要な課題ではあるが、論文等による研究成果の普及が十分になされていないようである。H-Crisisへの掲載のみならず、広く行政で活用されるような工夫が必要と思われる。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	3	
			総合評価	3	

公衆衛生看護部

課題名(1)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
保健活動のシステム開発に向けた理論開発と政策形成	H19 ～ H23	競争	①進捗度	3	成果を順次論文にすることが望まれる。保健活動システム構築の理論化が期待される。幅広い取り組みは評価できる。すでに結果の得られている研究は、早く論文化して公表して欲しい。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	3	

課題名(2)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
地域健康危機管理(保健活動)に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	有意義なテーマである。研究果実の周知をお願いしたい。地域健康危機における保健師の活動の具体的な指針、そのための平時の教育訓練の組織化という観点から、実践的な研究成果があり、評価できる。報告書・学会発表が多い割に、原著論文が少ない。重要な知見は広く論文として公表してほしい。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

課題名(3)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
地域母子保健活動及び施策に関する研究	H19 ～ H22	競争	①進捗度	3	国の研究として教育プログラムにまで開発できれば大変意義深い。地域母子保健活動の実践に活用できる研究効果があり、評価できる。生涯保健部と協力して研究を進めた方がよいのではないのでしょうか。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

## 公衆衛生看護部

課題名(4)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
保健活動の方法の開発と評価に関する研究	H21 ～ H23	競争	①進捗度	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・他部と連携して進めるとよいと考えられるテーマが多い。</li> <li>・実践活動が基盤にあり評価できる。</li> </ul> 人材育成、組織的活動の評価の実践に役立つ研究成果が期待されます。 幅広い活動を行っているようですが、個々の研究実施状況がわかりにくいです。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

生涯保健部

課題名(1)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
妊娠中のBMI変化と胎児発育過剰及び帝王切開分娩に対する影響 胎児期から乳幼児期を通じた発育・食生活支援プログラムの開発と応用に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	新知見は少ないように思われる。プログラム開発に期待する。 学術的に高い水準のエビデンスに基づき、教育研修や行政支援を行うことは重要である。国内外への質の高い情報発信は、意義が高い。 原著論文がin pressなので十分に吟味できませんが、価値のある研究とされます。このような場合には、もう少し詳細に説明を書いていただきたいです。国立成育医療研究センターとの役割の重複はないのか、説明が欲しい。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

課題名(2)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
災害・重大健康危機の発生時・発生後の対応体制及び健康被害抑止策に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	4	研究組織は院内にも必要ではないか。 災害時の栄養支援について、具体的なガイドラインやガイドラインを使いこなす人材育成などの施策に活かせる成果が期待されます。 「栄養・食」に関する内容だとわかる課題名にした方がよいです。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	3	

課題名(3)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
SBSの予防に関する研究	H21 ～ H22	競争	①進捗度	4	生涯保健部のテーマとしての意義は母子健康手帳への反映か。 優れた研究で、行政施策、社会への貢献度が高い。 優れた研究であり行政施策・社会への貢献度も高い。国立成育医療研究センターとの役割の重複はないのか、説明が欲しい。
			②学術的水準	5	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

## 生涯保健部

課題名(4)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
発達障害早期発見支援に関する研究	H18 ～ H20	競争	①進捗度	3	今後のチェックリストなどの作成と検証に期待する。 行政施策に反映できる研究成果が継続的に期待されます。 研究成果がその後、どのように普及啓発され、行政施策にどの程度活かされているのか、検証する必要があると思います。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	3	
			総合評価	3	

課題名(5)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
葉酸サプリメント摂取と胎児発育に関する研究 胎児期から乳幼児期を通じた発育・食生活支援プログラムの開発と応用に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	症例数が少なく評価は待ちたい。 研究課題についての基礎データとして有意義である。十分な数の対象者で行う研究の成果が期待される。 観察研究であることから、解釈は慎重に行うべきである。原著論文として十分に吟味したうえで公表していただきたい。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	3	
			総合評価	3	

福祉サービス部

課題名(1)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
在宅および施設における要介護・要支援高齢者に必要な介護サービス量を推定するモデルの開発に関する研究	H19 ～ H21	競争	①進捗度	3	政策に貢献しており評価する。 介護保険制度における要介護評価、介護給付、予後への影響に関する基礎的な研究であり、具体的なエビデンスを行政施策に反映させることによる社会貢献度が高い。 介護保険制度に寄与する基礎的で重要な研究であり、行政施策・社会への貢献度は大きい。研究方法⑦は介護サービスの効果を考慮したものであり極めて重要と思われるのでさらに発展させて欲しい。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	5	
			総合評価	4	
課題名(2)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
要保護児童における被虐待による問題や障害等の類型化された状態像とケアの必要量の相互関連に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	成果の公表に期待する。 児童福祉サービスにおける数量評価、基礎的データベースの構築は重要な研究である。多様なニーズとケアの適合度を評価し、効果的な児童福祉サービス提供の基礎となる研究成果が期待される。 児童福祉政策に科学的エビデンスを提供するものであり、政策への貢献は大きい。そのためにも論文化を早く進めて欲しい。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	5	
			総合評価	4	
課題名(3)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
地域包括ケアシステムの構築にむけた支援・コーディネート機能の実態に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	地域づくりの視点があるのがよい。実態から普遍化に向けた検討を期待する。 地域単位の連携事例の質の評価研究の意義が高い。地域特性、社会資源特性により多様な連携モデルが想定される。地域事例の蓄積により、連携の複数のモデルを示したうえでのガイドライン化が期待される。 様々な地域特性があると思いますが、A地区の取り組みは他の地域にも導入できるものなのでしょうか。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	5	
			総合評価	4	

## 福祉サービス部

課題名(4)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
在宅医療先進地域における実情把握・比較による地域包括医療ケアシステム構築のための用件に関する研究	H21 ～ H22	競争	①進捗度	3	これまでの研究が今後の研究計画とどの様に関連継続していくのか不明。用件抽出とシステム構築について不明。今後に期待。地域包括医療ケアシステムの専心事例の分析においては、実用化されているツールの分析やその効果とともに、先進地域で実践できている背景要因の分析を行い、普遍化の要件が明らかにされることが期待される。地域医療包括ケアシステム構築のための基礎的研究であり、行政への寄与は大きい。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	3	

課題名(5)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
低所得者に対する相談援助機能の強化に関する研究	H21 ～ H22	競争	①進捗度	2	目的に沿った業務支援ツールの作成が達成できたのか不明。→発表にて確認。社会情勢の変化に応じて、低所得者のニーズが刻々と変化しており、実態把握の手法を確立し、さらに数量評価により全国の状況を分析することは、重要な研究であり、早急な成果が期待される。年次の記述が不明確で、最近の研究実施状況がよくわかりません。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	3	

口腔保健部

課題別評価(1)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
口腔保健とQOLの向上に関する総合的研究	H22 ～ H24	競争	①進捗度	3	対象地域だけでなく施策への貢献をデザインしてほしい。期待する。確かな研究成果が得られている。成果を取り入れた口腔保健サービスの普及の観点から、研究成果を活かす視点が期待される。本研究で得られた知見を、対象地域だけでなく国の政策にどのように活かすのかという視点がもっと欲しい。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	3	
			総合評価	4	

課題名(2)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
口腔機能に応じた保健指導と肥満抑制やメタボリックシンドローム改善との関係についての研究	H21 ～ H23	競争	①進捗度	3	今日的なテーマであり、指導マニュアルの作成に期待したい。メタボリックシンドローム予防対策の介入手法のひとつとして期待される分野であり、確かなエビデンスを示す研究デザインによる結果が待たれます。予備的介入で効果が示唆されたとのことですが、社会的影響の大きなテーマなのでRCTによるしっかりとしたエビデンスを作っていただきたいと思います。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	3	

課題名(3)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
高齢者の咀嚼能力の向上による全身の健康状態改善・医療費抑制効果についての介入研究	H22 ～ H24	競争	①進捗度	3	学術的には興味深い。成果に期待したい。医療費抑制効果までを視野に入れた包括的な評価の視点が評価できる。地域全体への効果には、社会経済的条件を含め多くのファクターが関係するため、慎重な分析が必要ではないか。介入方法に関する説明が欲しいです。地域介入研究のようなので、個人だけでなく集団へのアプローチが必要でしょう。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	3	

## 口腔保健部

課題名(4)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
高齢者の口腔機能の評価方及び維持・向上法に関する研究	H22 ～ H24	競争	①進捗度	3	プログラム開発に期待したい。 基礎的研究として評価できる。機能改善にむすびつく介入方法、関係する要因を 解明できるとよいのではないか。 口腔機能の評価法を開発した点は評価できますが、口腔機能向上プログラム開発 はどのような予定なのでしょうか。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

課題名(5)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
介護・福祉施設における口腔ケアシステムの構築	H21 ～ H23	競争	①進捗度	3	現場で活用できる成果を期待する。 口腔ケアの効果を総合的に評価して、よりよいシステム構築を検討する研究であり、 成果が期待される。 良い標準化口腔ケアシステムができることを期待しています。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

研修企画部

課題名(1)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
特定疾患の疫学に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	4	国の貴重なデータであり貢献度は高く評価する。行政施策への貢献が大きく、学術的水準においてもすぐれた研究成果をあげている。学術的に優れた研究であり政策への貢献も大きく、技術評価部で開発した手法を応用した院内協力という点でも高く評価できるが、部の所掌事務との関連が不明。
			②学術的水準	4	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

課題名(2)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
コンピテンシーの向上を目指した国際保健人材のための海外研修プログラムのあり方に関する研究	H20 ～ H21	競争	①進捗度	4	ぜひ論文化をお願いしたい。国際的に活用可能な英文での成果のとりまとめが必要である。報告書だけでなく論文として広く公表して欲しい。また、科学院の研修の改善にどのように役だったのかについても自己評価して欲しい。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	4	

課題名(3)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
食品衛生監視員による食品衛生監視手法の高度化に関する研究	H21 ～ H23	競争	①進捗度	3	社会的な意義が大きい研究と評価する。実例に基づき、実践的なプロトコル開発、マニュアル、研修カリキュラムに反映されることが期待される。科学院の研修カリキュラムに活用されることを期待したい。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	4	
			④行政施策・社会への貢献	4	
			総合評価	3	

## 研修企画部

課題名(4)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
輸入食品中の放射性核種に関する調査研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	論文化をお願いしたい。政策提言の視点が必要。基礎データの系統的な蓄積が重要であり、より多くのデータ蓄積と成果の公表が期待されます。せめて報告書程度にまとまったものがないと、科学的妥当性等の評価は困難です。
			②学術的水準	2	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	3	
			総合評価	3	

課題名(5)	期間	資金区分	評価の視点・総合的評価	評点	コメント
国際保健分野の人材育成のあり方と国際会議における「効果的インターベンション」のあり方に関する研究	H20 ～ H22	競争	①進捗度	3	最終提言に期待したい。社会的な意義を強調されたい。国際的に活用可能な英文での成果のとりまとめが必要である。日本で育った人材について、国外から見た評価を取り入れないと、国際的なニーズに沿っているかどうかの評価や、日本人の人材の長所の評価がむずかしいのではないかと。研究の進捗状況をもっと具体的に詳しく書いて欲しいです。
			②学術的水準	3	
			③科学的妥当性	3	
			④行政施策・社会への貢献	3	
			総合評価	3	

平成22年度国立保健医療科学院機関評価（対象期間：平成20年度～平成22年度）  
に係る対処方針

国立保健医療科学院  
院長 松谷 有希雄

平成24年10月24日付けをもって、国立保健医療科学院評価委員会委員長から提出された「評価報告書」（平成20年度～平成22年度）において、当院の運営に関してご意見、ご指摘をいただいた事項について、下記の方針により対処することとする。

1-1 養成訓練の状況と成果  
（意見等）

- 前回（平成20年1月）の評価報告書で指摘した「地域ニーズ等に留意しつつ各コースの定員の見直しや課程の統廃合等を検討する必要がある。」等を踏まえ、平成20年3月に、従前の5区分から、「研究課程、専門課程、短期研修、国際協力研修」の4区分からなる新たな体系に再構築し、各定員の変更等を行っている。
- 平成21年11月の「事業仕分け」の結果を踏まえ、重複研修の統合等、より効率的・効果的な研修の実施について検討を行い、平成22年度において平成21年度の62コースから42コースへと研修数を3割減少させ再編等を行っている。

【対処方針】

引き続き4区分からなる研修体制を堅持し、円滑な運営に努めてまいりたい。研修の改廃についても、応募状況や研修生の意見、自治体や厚生労働省の要望等を総合的に検討し、組織的に決定していく。また、前年度、前々年度の派遣元の自治体、修了生に対し、受講した研修の有用性等についてフォローアップ調査を実施し、その結果を研修の充実に生かしてまいりたい。

1-2 養成訓練の分野・課程等の選定  
（意見等）

- 科学院内に研修の企画等を行うために設置されている「教務会議」が、企画・調整機能を発揮し、人材育成・研修に科学院の研究者全てが応分に参加するシステムが構築されている点は多いに評価できる。このため、現システムを踏襲することが適当であると考えられる。
- 科学院で実施される人材育成・研修は、科学院でなければ実施できないものに特化する努力が必要である。公衆衛生の幅広い専門領域を網羅した研究成果が直接反映している研修内容であるか、厚生労働省の一員としての立場で構成した研修内容であるか等に注視し、わが国全体の研修実施状況等の把握を行い、自らがその研修について、特化する努力を常に求めたい。

【対処方針】

養成訓練は、科学院のミッションの柱であり、引き続き、教務会議を中心に、その下に設置されている研究課程委員会、専門課程委員会、短期研修委員会等の各委員会において、研修の企画・運営・評価の各段階において調整機能を発揮していくこととしている。このサイクルの中で、科学院として実施すべき、あるいは科学院でしかできない研修であるかどうかを注意深く検討し、研修の存続に関する判断や研修内容の改訂につなげていくこととしている。また、新たに開始する研修については、その立案段階で対象となる自治体等に必要に応じ意見聴取を行い、現場のニーズと研修が適合するよう努めてまいりたい。

## 2-1 調査研究の状況と成果

(意見等)

- 健康問題を担当する国立等の他の研究機関との重複を排除しつつも、公衆衛生に関係する幅広い専門領域の研究者を擁し、保健・医療・福祉・生活環境の各分野の研究が偏ることなく実施され、その成果が蓄積された科学院の強みを生かすことが重要である。
- 平成21年4月から、「研究委員会」を設置し、調査研究活動の総合的な企画・調整を行い、組織横断的な研究や研究の方向性について検討していることは評価できる。

### 【対処方針】

幅広い専門分野の研究者を擁する科学院の強みを十分に発揮していくために、平成21年4月に設置した研究委員会を中心に、社会や行政のニーズを恒常的に意識しつつ、調査研究活動を推進してまいりたい。

さらに、研究委員会は院内の関連する諸委員会と連携を図りながら、蓄積された研究成果が国・自治体等における保健医療活動の合理的かつ科学的根拠となるように適切な公表方法や情報発信の方法について継続的に検討を進めてまいりたい。

## 2-2 調査研究の分野・課題の選定

(意見等)

- 科学院への社会的要請は、わが国の公衆衛生の全体像を捉えたうえで、情報を発信する機能が求められている。公衆衛生上の問題の所在を幅広く客観的に把握しつつ、生活や健康についての横断的な課題を取り扱うことであり、広く国民に対して解決すべき事項の優先順位を示すことと考える。
- 現在の公衆衛生上の課題として集約した「少子・高齢社会の進展に対応した健康確保」と「健康に関する安全・安心の確保」に幅広い専門分野からなる人材を網羅し、蓄積した情報等の研究資源を集中し、取り組むべきである。そして、2大課題解決への進捗状況やその中で優先して取り組む必要がある事項を示すこと、広く国民に発信することが求められている。

### 【対処方針】

調査研究の分野・課題の選定にあたっては、科学院の各研究者が積極的に社会のニーズを把握しそれに対して科学的に対応していくことを心掛けていくとともに、研究委員会を中心に重点的に取り組むべき調査研究課題を合理的に選定し、研究資源の効果的な活用を図っていくことといたしたい。

また、健康問題に関して解決すべき事項の優先順位を示していくために、科学的情報を単に網羅的に発信してだけでなく、それらの内容を公衆衛生的観点から大局的に概観し、評価・分析・解釈したうえで、当院で発行している学術誌「保健医療科学」の発刊回数を平成23年度から増（年4回⇒6回）としたのをはじめ、広く国民に公表できるような体制づくりを進めていくことといたしたい。

## 3. 組織

(意見等)

- 平成22年度現在、科学院の研究組織は、15研究部1センターで構成され、その下に50研究室が設置されている。研究者の定員が82名であるため、結果として1名の研究者で構成される研究室も多く見受けられる。科学院では複数の部の研究者が参加したプロジェクト研究が実施されているところであるが、過度に細分化された体制は意義ある研究をさらに強化する観点からみれば障害になっていることは否めない。

- 組織の再編は、「少子・高齢社会の進展に対応した健康確保」と「健康に関する安全・安心の確保」の2大課題に研究資源を集中する体制を構築することを主眼として行うべきである。
- この2大課題に取り組むには、問題の進捗状況にあわせて、適材の研究者を貼り付けたり、進行管理を行うなどの研究のマネジメントが重要となる。保持する研究手法が類似した研究者を適切な人数で束ねて、研究マネジメントが効果的・円滑に実施されることが重要である。
- 以上から、対人保健サービスなどの研究を含む「疾病予防・健康増進に関する分野」、医療管理や制度の研究を含む「医療・福祉サービスに関する分野」、有害物質の分析研究などを含む「生活を取り囲む環境因子への対策に関する分野」の3つの研究領域に大別して組織を置き、総合的に2大課題に取り組むことが適当であると考えられる。
- 科学院が現在まで果たし、今後さらに重要となる機能であり、かつ、前述の研究領域を越えた対応が必要な機能がある。厚生労働省の機関としてその政策について主に科学的観点から評価を行う「政策・施策の評価に関する機能」、近年特に喫緊の課題であり、多面的・総合的取組が必要な「健康危機の管理に関する研究機能」、公衆衛生に関する研究成果を蓄積・発信し、国全体の公衆衛生研究を促進する「研究情報支援・研究に関する機能」、途上国の公衆衛生を担う人材の育成などの「国際協力に関する研究機能」である。研究領域を横断するこの4つの機能を導入することが適当であり、これを担う組織を設ける必要がある。

#### 【対処方針】

研究部の組織については、平成23年4月に、それまでの「15研究部、1センター」を「6研究部、1センター」とするとともに、業務を細分化していた室を廃止する、大幅な再編を行った。部については、上記指摘の3つの研究領域の研究を推進する3研究部、並びにこれら研究領域を横断する健康危機等上記指摘の4つの機能を有する組織として3研究部1センターを設置した。また、調査・研究に関する専門的事項を総括する統括研究官を設置し、弾力的、機動的な研究活動の促進を図ることとした。

今後は、これら組織機能が最大限発揮できるよう、適材適所の人材の確保・配置に努め、社会状況、政策の動向等踏まえた研究を推進する等、院の運営を図ってまいりたい。

#### 4. 倫理規定の整備等研究支援体制

(意見等)

- 研究費の不正防止や、研究上のいわゆるFFP（捏造Fabrication、改ざん・粉飾Falsification、盗用Plagiarism）に関する注意を喚起するため、「研究者行動規範」、「研究者の作法」等を、独自に作ることを検討すべきである。また、Conflict of Interestsについて、必要なガイドラインを作成することについても検討して欲しい。

#### 【対処方針】

国立保健医療科学院の研究者が、社会からの信頼を得つつ、研究・研修活動を通じて科学院の使命を達成するため、関係法令、規程等を遵守し、研究者個々の自律性に基づく責任ある行動を確保するための行動の拠り所となるよう、院内の研究委員会を中心に議論を進め、平成24年2月に「国立保健医療科学院研究者行動規範」を制定し、科学院のホームページにも掲載したところであり、各研究者が規範を十分に認識し、科学院の使命達成への貢献、研究の実施と質の向上、専門家としての責任と自己の研鑽等、研究者としての基本的使命を果たしていききたい。

Conflict of Interestsに関しては、上記の研究者行動規範の中で各研究者に対して利益相反に関する質疑が生じないように求めるとともに、引き続き「国立保健医療科学院利益相反管理規定」の遵守を徹底していくこととしたい。

## 5. 共同研究、国際協力等の状況

(意見等)

- 国際集団研修、JICA等からの研修生受け入れ、WPROや諸外国の公衆衛生機関等との協定を締結し、国際協力を積極的に行っている。
- 諸外国の研修生がそれぞれの国に帰ってそれぞれの地域で中心となって研修・教育をすることができるリーダーを育てるtraining for trainers、あるいはtop-up trainingなどの概念による実施を検討することを提言する。

### 【対処方針】

引き続き、途上国の保健行政の現場のリーダー並びに途上国の局長級の政策決定の立場にある者に対して、わが国の経験を生かした研修を実施していくことといたしたい。科学院はWHO研究協力センターとして「保健医療施設計画と医療供給」、「地域への水の供給と衛生」の2分野が指定されており、西太平洋地域における研究拠点としての役割を果たしてまいりたい。

また、平成17年から毎年WHO西太平洋地域事務局と共同で生活習慣病対策に関する研修を実施しており、今後も本分野における西太平洋地域の研修において中心的な役割を果たすよう努めてまいりたい。

## 6. 研究者の養成及び確保並びに流動性の促進

(意見等)

- 原則として任期付で、かつ全てが公募により採用を行っており、研究職員の流動化は図られている。しかし、流動化を進めることで欠員ポストが生じ易くなっており、欠員ポストについては、早急に補充するよう努めるべきである。

### 【対処方針】

科学院は、研究者の流動化の観点から任期付研究者の採用に努めてきたところであるが、任期終了等により欠員ポストが生じた際には、研究プロジェクトの状況を踏まえ、その補充に努めてまいりたい。

その際、例年大幅な定員削減があり、また、一昨年からは新規採用の抑制が課せられていることが、流動化を図る上で障害となっているため、その改善について、関係者の理解を求めてまいりたい。

## 7. その他

(意見等)

- 厚生労働科学研究費補助金の交付事務（Funding Agency）については、それまでの「健康安全・危機管理対策総合研究事業」に加え、平成22年度からは新たに「難治性疾患克服研究事業」も実施することとなり、その交付額も大きくなってきた。今後、研究事業が順次移管されてくることを念頭に、必要な体制のあり方について検討を進めていく必要がある。

### 【対処方針】

「Funding Agency」に必要な事務処理体制及び研究事業企画調整官（プログラムディレクター）、研究事業調整官（プログラムオフィサー）の確保・配置について、本省とも調整・協議を図りながら、必要な体制整備を図ってまいりたい。