

# 医薬品情報

—SELIMICから—

## 33. 改正薬事法と再生医療の関係

—改正薬事法の「生物由来医薬品」関係法規は、細胞（再生）医療を支援出来るか—

日本薬科大学薬学部・教授

柴田 徹一

### はじめに

「オペラ座の怪人」(The Phantom of the opera) は、昨年、日本で2つの劇団が上演し、今年は映画も公開され、何れも超満員である。約20年前(1986年)、ロンドンで、1988年ニューヨーク(ブロードウェイ)と東京(劇団四季)で公演した時は、何れも大ヒットした。原作者ルー(G. Leroux)は、ナイトの称号を得たし、米国公演(ロイド・ウエーバー作曲、ヘラルド・プリンス演出)は、ミュージカル最高賞のトニー賞を得た。何故この様に人々の賞賛を得る作品になるのだろうか?と、筆者も昨年、宝塚のショー(Phantom)と、今年の英国映画を見て考えた。

怪人(Phantom:おばけ)は、日本の「おばけ」とは異なり「足」があった。勿論、「怪しい人」とは何故怪しいか?の答えは、簡単だった。即ち、右顔の半分以上の「痣」(birthmark:生まれつきのあざ)を隠すために「仮面」(Mask)を被っている青年だったのだ。

痣(あざ:nervus, 一般には母斑)は古来忌み嫌われてきた。現在の医療では、切除やドライアイス凍結そしてレーザー除去法など「痣取り技術」はある。しかし、術後「感染」は抗生物質で予防出来るが、必ず瘢痕が残る。この問題が手術を躊躇させている。従って、特に大きな母斑の手術適用は困難を伴う。

しかし、近年、外科除去後の「欠損傷」に対する、創傷治癒の機構解明が進み「幹細胞の再生医療」が長足に進歩した。特に、自家細胞(auto:患者自身の細胞)を骨髓液採取後に分離、増殖した「間質性幹細胞」を利用する「自然治癒類似機構」で、「瘢痕」の抑制が可能になる見通しが立ってきた。また、一昨年、再生医療の「骨髓細胞移植による血管新生療法」が、3つの私大病院に「高度先進医療」として認可され、「特定医療費化」で「混合診療」が出来るようになった。

一方、一昨年(2003年)7月に「改正薬事法」が3年計画で施行された。製薬企業が専用工場を持たなくても、新製品の発売が出来る、など画期的改正が盛り込まれた。他にも、「採血及び供血幹旋業取締法」の製品中、全血と血液細胞が「薬事法」の「生物由来製品」と「特定生物由来製品」に組み入れられ、上記の「再生医療」に用いる「多様な幹細胞」の受け入れ準備は整った。

以下の本文で、①まず、薬事法の変遷と今回大きく改正された薬事法の内容と、②「生物由来製品」と「特定生物由来製品」に関する、法律内容、施行規則、大臣告知、局長通知や課長通知の概要を説明する。③その次に、臓器別の再生医療研究の現状と実用化研究(臨床研究)を解説する。

本稿では、再生医療の基礎研究と実用研究の現状とこれら細胞移植に用いる幹細胞の「医薬品」としての「位置付け」が、今回の「改正薬事法」にどのように織り込まれたかを解説する。もちろん、細胞処理技術の内情やこれを企業化する場合の「ビジネスモデル」が再生医療の実用化に不可欠であるが、紙面の都合で次回に譲ることにした。

# 医薬品情報

—SELIMICから—

## 1. 今回の「改正薬事法」までの歴史と内容の変遷

### (1) 薬事法以前の医薬品関係法規（表-1）

明治維新直後の明治7年に「贗薬販売取締規則」が明治政府から出された。明治政府は、疫病、特に天然痘や結核に苦慮していた。各国で薬の円滑な流通施策は、軍隊を含め大切な問題であった。さらに、「贗薬」の横行にも手を焼いた。

続いて「薬品販売」規制を2年後（明治9年）に、消費者まで薬が届く様に販売や薬の規格も決める為に10年後に「日本薬局方」を制定している。

### (2) 政府の医薬行政の中心になる「薬事法」制定（表-2）

明治年間には、「医律」に対応する「薬律」を、総合的法規として立ち上げた。

大正年間に「薬剤師法」を作り、医薬品の担当者たる薬剤師免許制度を確立させた。待望の「薬事法」は、薬品関係法として昭和9年に制定され、その後、昭和18年軍事体制下と、戦後の昭和23年にGHQの指導とで夫々改定した。昭和35年には、翌年（昭和36年）の「国民皆保険体制」を睨んで改正している。

平成年間に入り「ほぼ毎年改正」してきた。しかし、平成14年7月の「改正薬事法」は、「その規模」と「新しい概念」とで歴史的改正と言える。筆者は、「21世紀の英智」と評価している。

分子量（ダルトン単位）500以下の合成医薬品になれた医療人は、「遺伝子組み換え技術」の恩恵を受け分子量約1万ダルトンの「サイトカイン」が登場し、その後、分子量約14万ダルトン以上の「抗体医薬品」が登場した時は驚いた。

ポストゲノムに動き出した「バイオ技術」は、1998年11月ヴィスコンシン州立大のJ.Thomsonが、ES細胞を樹立し、その後骨髄由来の間質性幹細胞（MSC）が加わって「自家幹細胞の利用」が本格的に登場した。21世紀になってからの急速な技術進歩に驚く。しかしその将来を見通すと、空恐ろしい。

### (3) 「改正薬事法」上の生物由来製品と特定生物由来製品（表-3）

①定義：生物由来製品と特定生物由来製品は、

「医薬品」ではなく「製品」の文字が入っている。その定義は、第2条に示されている。その具体的品名は、次に示す「平成16年1月29日厚生労働省告示第17号」の別表第一と別表第二に示している。

別表第一（生物由来製品）には、113製品中でヒト細胞は、解凍人赤血球（22）、白血球除去人赤血球浮遊液（106）、人血小板濃厚液（110）、人赤血球濃縮液（114）、人全血液（115）の5点である。また、別表第二（特定生物由来製品）は、別表第一から51製品が選ばれている。含まれるヒト細胞は同じく5製品である。無核の赤血球を除くと、現在のところ3製品である。

今回の「改正薬事法」は、薬事法の医薬品の範囲を拡大した。即ち、「血液法（採血及び供血幹旋業取締法）」に含まれるヒト全血液と血液成分（血球類や血液蛋白など）を、生物由来製品（初期は「医薬品」としていたが、法律文では「製品」とした）と命名して薬事法に取り込んだ。従って、蛋白類と同様に各種細胞類を、薬事法は取り込む事が出来た。上述の「ヒト骨髄間質性幹細胞」や「BS細胞」などを用いる治療に「医薬品」または「医療器具」として登録出来る。今後、ヒト由来幹細胞が続々リストに加わる事が期待される。

②特例：生物由来製品の特例として指定、製造・販売、表示、使用者への説明と感染症定期報告、記録と保存、などが強調されている。

③添付文書の記載事項：予め定めた特性と容器・被包に記載する。④特定医療関係者とその義務、⑤製造承認取得者、⑥販売と貸借業者、⑦感染症報告、などについても法律で決められている。

### (4) 「施行規則」上の項目（表-4）

①人血液と血液由来の有効成分とする生物由来製品と、これらを原材料とする特定生物由来製品には、「採血国と献血の有無の表示をする」としている。

②特定生物由来製品には、「原材料の感染症を除去出来ない旨を記載する」としている。

### (5) 大臣、局長、課長の通知など（表-6）

①平成14年7月に「改正薬事法」が出て12月に局長通知が出ている。

②これらの前には、平成13年3月の厚生省から省令と告示出された。

③平成15年は、厚労省の大臣、局長、課長が夫々通知類を多く出して規制を強めた。

## 2. 臓器別の再生医療研究とその実用化研究

### (1) 細胞医療の発端「創傷治癒」

16世紀のフランスの外科医、アムブロワ・パレは、「我包帯し、神癒す」と箴言を残した。包帯しても感染で死ぬ時代では、「生死は、神の思し召しのまま」であった。20世紀半ばに、抗生物質が次々に発見され、術後感染症が大幅に改善された。

しかし、冒頭に挙げた「大きな母斑切除術」では、瘢痕化は逃れられない。即ち、外科学に於ける創傷治癒過程の研究がいまだに瘢痕生成を抑制していない。筆者も瘢痕（ナルベ）には悩まされた。傷口の多核白血球（pmn）や線維芽細胞（fibroblast）の浸潤パターンから、これらの細胞が治癒促進因子を分泌する様だ<sup>1)</sup>が、瘢痕化の抑制には手が届かなかった。

筆者は2002年に、自家骨髄間葉系幹細胞（MSCs）による「組織再生の臨床例」をまとめてみたが、ECM（細胞外マトリックス）が足場（scaffold）となり、分化誘導と増殖を促進させている臨床例に圧倒された<sup>2)</sup>。創傷治癒研究から、自然治癒機構が治癒細胞の分化と増殖で進行する事を学び、間葉系幹細胞の役割の重要性を認識した。これは次回に述べる。

### (2) 臓器別の再生医療の現状（表-5、表中に文献添付）

①皮膚の再生：皮膚の再生医療は、基礎研究も盛んだが、実用化研究も、既に日本でも大規模に行われ、患者が実際に恩恵を受けている。米国では、資金難から一昨年「皮膚ベンチャー」の2社が倒産した。

②心筋の再生：牧野-福田の慶應大学グループが、初めて5-アザシチジンでマウスの間葉系幹細胞を心筋細胞に分化誘導させた。その後、国立循環器病センターで、ヒトの臨床試験に成功した。清水らの「細胞シート」は、日本独自の技術である。企業もこれに参入してきた。

③肝臓の再生：肝臓は、再生能力が高いのと、

既にHGF（肝細胞増殖因子）を投与効果も確認されている。産総研の中空糸を用いる装置試作で実用化に近い。

④腎臓の再生：腎の再生は、ネフロン、尿細管、血管など再生段階の分化誘導が難しい。近年、腎細胞のSP（side population）が注目されている。透析からの脱離願望を実現できないだろうか？従来の腎移植でのドナー不足を補う実用化研究は、未だ無い。

⑤膵臓の再生：糖尿病患者の腎症に対し、ベータ細胞の移植又はベータ細胞への分化誘導が必要であるが、今のところ同種も異種も実用化には距離がある。

⑥骨・軟骨の再生：BMP（骨再生蛋白）などの応用が注目されている。大企業が、参入している分野で、人工骨の市場が既に出来上がっている。

⑦血液の再生：骨髄液中の造血幹細胞の応用で、白血病などの治療法に進展が見られた。キリンビールの臍帯血幹細胞の応用研究がある。

⑧網膜・角膜の再生：大学病院での実用化研究が成功に導いている。角膜シートや（口腔粘膜）細胞シートで角膜再生の実用化研究に期待したい。

⑨骨格筋の再生：肉離れは、容易に短時間で、回復傾向になる、などこの分野は、スポーツ医学に寄与する。

⑩中枢神経の再生：神経幹細胞は、ニューロンやグリア細胞にも分化可能なので、脳の組織修復に希望を与える。

⑪食道の再生：食道癌切除後の再生に用いる技術として、粘膜とコラーゲンスポンジで巻いて好成绩を得ている。

⑫歯の再生：「歯根膜」の再生は、再生歯の固定には画期的とされている。

⑬血管の再生：上述の様に、大学病院によっては高度先進医療が許可されているので、「特定医療費化」が出来た。従って、今後、保険診療にも採用される見通しが立った。

## おわりに

再生医療の流れは、今後治療方法に大きな変化を与えるであろうが、実用化研究のベンチャーに

# 医薬品情報

—SELIMICから—

資金供給が足りない。また、資金回収するには、特許庁の「特許許可」や厚生労働省の「承認申請」が必要になる。即ち、現状では資金回収可能な「ビジネスモデル」が描けない状態と言える。

日本では、再生医療研究の大部分が政府資金で研究されている現状では、民間企業の育成は心もとない。何とか、ベンチャーが元気になる方策が必要である。

## 参考文献

- 1) Prockop DJ. *Science* 1997; 276 (4): 71-74.
- 2) a) 柴田徹一. *ヒューマンサイエンス* 2002; 13 (3): 22-26.  
b) 柴田徹一. 21世紀の展望②再生医療の最先端—幹細胞移植の実施と薬事法改正の先にある医療. *MR Times* 2002; 1 (6): 14-19.

# 医薬品情報

—SELIMICから—

表-1 薬事法の歴史

年	薬事法関連の法律とその名称
1874年 (M7年)	「贗薬販売取締規則」
1874年 (M7年)	「不良薬品の禁令」施行
1876年 (M9年)	「薬品販売」規制
1877年 (M10年)	「売薬規則」太政官布告
1886年 (M19年)	「日本薬局方」制定
1887年 (M20年)	「毒物劇物取締規則」発布
1889年 (M22年)	「薬品営業並薬品取扱規則 (薬律)」, (医制, 薬品取扱規則と日本薬局方を統合)
1914年 (T3年)	「売薬法」公布
1925年 (T14年)	「薬剤師法」公布
1934年 (S9年)	「薬事法」(薬剤師法, 薬品営業並薬品取扱規則と売薬法を統合)
1943年 (S18年)	「薬事法」[旧旧薬事法] (薬律, 売薬法, 薬剤師法の3法を一本化)
1948年 (S23年)	「薬事法」改正 (旧薬事法), 「医薬部外品取締法」と「有害避妊用具取締法」など
1956年 (S31年)	「医薬分業法」の制定, (薬事法の一部改正)
1960年 (S35年)	「薬事法」改正 (現薬事法)制定, 「薬剤師法」他に「毒物及び劇物取締法」麻薬及び向精神薬取締法と「覚醒剤取締法」を薬事法の特別法とした。
1961年 (S36年)	「国民皆保険体制」
1963年 (S38年)	「薬事法改正」(薬局の適正配置規制) (但し, 最高裁判所は, 1970年 (S50年) 憲法第22条違反で無効と判定)
1979年 (S54年)	「薬事法改正」(医薬品再審査, 再評価, 治験制度, 医薬品情報収集体制確立)
1987年 (S62年)	「薬事法改正」(希少疾病用医薬品研究促進と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構法改正)
1993年 (H5年)	「医薬品副作用報告・救済基金」
以降毎年	「薬事法改正」が毎年行われてきた。

表-2 平成14年の「薬事法」の大幅改正

年	大幅改正の内容
2002年 (H14年) 7月	<p>「改正薬事法」: 薬事制度の国際的な整合性導入と社会経済的变化に対応。</p> <p>①「医療機器」への名称変更とその安全対策の根本的な見直し。                  ②「バイオ・ゲノムの世紀」へ対応する安全対策。                  ③「市販後安全対策」の充実と承認許可制度の見直し。</p> <p>これらの施行は, 公布の日から, 1年から3年までに, 政令で定めたH15年7月31日から2回に分けて施行する。</p>
同年 12月	<p>「薬事法改正」: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法 (機構法) の制定に伴う改正。</p> <p>①医薬品の審査の業務, ②安全対策業務の一部が「機構法」で規制される事になり, 機構の業務とされた。</p>

# 医薬品情報

—SELIMICから—

表-3 薬事法上の生物由来製品と特定生物由来製品

## 1. 生物由来製品の定義（法第2条第5項）

「生物由来製品」とは、人その他の生物（植物を除く）に由来するものを原料又は材料として製造（小分けを含む）される医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう。

## 2. 特定生物由来製品の定義（法第2条第6項）

「特定生物由来製品」とは、生物由来製品のうち、販売し、賃貸し又は授与した後において当該生物由来製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する為の措置を講ずることが必要なものであって、厚生労働大臣が、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう。

## 3. 生物由来製品の別条項

- ①生物由来製品の指定（法第2条第5項と第6項）
- ②製造販売等に関する規定（法第68条と第68条の6）
- ③表示に関する規定（法第68条の3）
- ④使用対象者への説明及び感染症定期報告に関する規定（法第68条の7と8）
- ⑤生物由来製品に係る記録及び保存に関する規定（法第68条の9）

## 4. 生物由来製品の製造と記載（法第68条の2と3）

- ①生物由来製品の製造業者は、厚生労働大臣の承認と自らその製造を管理する。また、製造所毎に厚生労働大臣の承認を受けて、医師、細菌学的知識を有する者その他の技術者を置く。（法第68条の2）
- ②直接の容器などへの記載事項（法第68条の3）
  - i) 生物由来製品（特定生物由来製品を除く）は、生物由来製品である事を示す、厚生労働省令で定める表示を付す。
  - ii) 特定生物由来製品には、特定生物由来製品を示す厚生労働省令で定める表示を付す。
  - iii) 生物由来製品には、直接の容器又は被包にその基準を記載する。（法第68条の5に準用する法第42条第1項）
  - iv) 他に、厚生労働省令で定める事項。
- ③添付文書の記載事項：直接の容器又は被包に掲げる。（法第68条の4）
  - i) 生物由来製品の特性は、厚生労働省令で定める事項。
  - ii) 生物由来製品は、添付文書又は容器又は被包に記載。
  - iii) その他、厚生労働省令で定める事項。

## 5. 特定生物由来製品を取り扱う「特定医療関係者」（①法第68条の7と②法第68条の9の3）

- ①特定医療関係者とは、特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者である。この特定医療関係者は、特定生物由来製品の有効性と安全性そしてこれらの適正使用のための必要事項について、使用対象者に対し、適切な説明と理解を得るように努める。
- ②特定医療関係者は、担当した特定生物由来製品の使用の対象者の氏名、住所その他、省令で定めた事項を記録する義務がある。

## 6. 「特定生物由来製品の製造承認取得者」の定義とその機能（法第68条の4）

「薬局管理者」と「病院・診療所管理者」は、特定生物由来製品の使用者記録を保存し、製造業者、国内管理者や輸入・委託業者（これらを、「特定生物由来製品の製造承認取得者」などという）からの要請で当該製品の使用対象者の利益が認められる場合に限って前項の「記録」を製造承認取得業者に提供できる。

## 7. 特定生物由来製品の販売業者や賃貸業者の義務（法第68条の5）

特定生物由来製品の販売業者や賃貸業者は、前項の記録や保存の事務を円滑にするために「特定医療関係者」、「薬局の管理者、」そして病院・診療所の管理者に対する説明その他、必要な協力を行う義務がある。

## 8. 生物由来製品の感染症定期報告（法第68条の8）

生物由来製品の製造業者や輸入販売業者等は、省令に従い、製造や輸入そして承認済みの生物由来製品や原料・材料による「感染症」に関する情報（論文などの知見）に基づき「生物由来製品の評価・成果」を厚生労働大臣に「定期的」に報告義務がある。当該大臣は、毎年報告を「薬事・食品衛生審議会」に報告する。そして、審議会の意見を聴いて、当該生物由来製品の使用の危害の発生や拡大の防止措置をとる。

# 医薬品情報

—SELIMICから—

表-4 薬事法「施行規則」上の生物由来製品などの条項

1. 人の血液を有効成分とする「生物由来製品」と「特定生物由来製品」の表示（規則第62条の6）  
人の血液と血液由来物を有効成分とする「生物由来製品」及び、これら以外の人の血液を原材料（製造原料や材料と製造工程の材料）として製造される「特定生物由来製品」には、原材料の血液採取の国名と献血か非献血の別を表示する。
2. 「生物由来製品」と「特定生物由来製品」の添付文書の記載事項（規則第62条の7）
  - ①生物由来製品の添付文書と容器や被包の記載事項
    - i) 遺伝子組み換え技術で製造した場合
    - ii) 生物由来製品の原料や材料のうち、人その他の生物（植物を除く）に由来する成分の名称。
    - iii) 生物由来製品の原材料である人その他の生物の部位などの名称。
    - iv) その他生物由来製品を適正に使用するために必要な事項。
  - ②特定生物由来製品には、生物由来製品の記載事項のほかに、特定生物由来製品に添付する文書やその容器や被包に、「原材料に由来する感染症」を「完全に排除する事が出来ない旨」を記載する必要がある。（規則第62条の7の2）

表一5 (1) 臓器別の再生医療の現状一1

再生組織名	再生組織名	文献	実用化研究
1. 皮膚の再生	<p><b>研究</b></p> <p>(1) グリーン教授 (MIT) の表皮移植法：①患者の非病変部皮膚から正常皮膚を取り出し、②これを組織培養で増殖させ、③病変部にシート状に並べて移植。本法は、患者の上皮細胞とマウス3T3の線維芽細胞を混ぜて短時間で培養し、コロニー化させ、重層化させた。</p> <p>(2) バル型皮膚：表皮も真皮もある「完全型」皮膚。</p> <p>(3) ヤナス型：吸収性の良い繊維と繊維芽細胞で作った結合組織。</p> <p>(4) 日本では、培養皮膚が1980年代から吉里勝利教授 (広島大) が培養皮膚研究に入り、現在奈良県立医大や聖マリアナ大、名古屋大などの研究が続いている。</p> <p>(5) 黒柳ら (北里大) は、ヒアルロン酸とアテロコラーゲンの2層構造のスポンジをマトリックスとする「同種培養真皮」を開発した。</p>	<p>(1)</p> <p>(2)</p>	<p><b>実用化研究</b></p> <p>①J-TEC (1999年発足) やBCSでは、自家移植の臨床試験始めた。(J-TECの事業化は2004年内、BCSは、後数年後)。培養皮膚の発達は、1996年奈良県で1才5ヶ月の女児 (62%体表面積) 熱傷を米国CITI社 (日本BCS社) の培養皮膚で救命した (NHK-TV)。</p> <p>②猪口貞樹助教授 (東海大) フィブリン基質に表皮と真皮の複合型培養皮膚を作製した (2002年特許, 2003年臨床試験, 2004年商品化)。</p> <p>③科研製薬のフィブリンスプレーは、2001年に承認され市販中。</p>
2. 心筋の再生	<p><b>研究</b></p> <p>(1) 福田恵一講師 (慶應大) らは、マウスの間葉系幹細胞に5-アザシチジンを追加して、心筋細胞への分化促進に成功した。5-アザシチジンは元来「脱メチル化誘導薬」であったが、間葉系幹細胞から「自己拍動する細胞」が出現した。Beltrami らは、心臓の心筋に分化する「前駆細胞」を報告した。</p> <p>(2) 国立循環器病センターでは、①患者の骨髄液から「間葉系幹細胞」を抽出、②心筋梗塞患者の疾患部位に注入 (移植)、③心筋組織化する臨床試験。</p> <p>(3) 大阪大学は、①大腿から「筋芽細胞」を採取し、②骨髄細胞と一緒に心臓に移植する方法を試みた。</p> <p>(4) 米国では、「心筋再生の臨床試験」が始まったが、「移植した細胞が不整脈を起こす」との危険性を指摘した。</p> <p>(5) 清水らは、ポリ (N-インプロピルアクリルアミド) を電子線でグラフト化 [温度応答性培養皿] を37℃では細胞接着性が、32℃では細胞非接着性になり、下面のECMと共に剥がれて、「細胞シート」を作製した。</p>	<p>(3)</p> <p>(4)</p> <p>(5)</p>	<p><b>実用化研究</b></p> <p>①テルモは米国ベンチャー「ダイヤクリン」と提携して、足の筋肉細胞から心筋細胞を作って、患者に移植する研究を2002年より開始。即ち、患者自身の大腿部の筋肉から「骨格筋芽細胞」を分離し、供与された「培養技術」で2~3週間増殖後、心臓の幹部に注入移植する。</p> <p>②カルデアイオ (吉田耕治社長) は、沢芳樹助教授 (阪大) の指導で、患者の足の「骨格筋芽細胞」を採取、培養・増殖し、シート状細胞をカテーテル又は開胸して貼付している。</p>
3. 肝臓の再生	<p><b>研究</b></p> <p>骨髄から「肝幹細胞」の採取が可能で、これを肝再生研究に用いる。ヒトでは、肝の2/3切除でも数週間で、残った肝が肥大して体積も機能も元に戻る「再生機能」研究。HGF (肝細胞増殖因子) の投与で、肝臓再生促進が可能。同様にTGF-β やアクチビンは、逆に肝再生を抑制する。谷口らは、c-Kit<sup>+</sup>CD49<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup>TER119<sup>-</sup>細胞分画は、肝細胞と胆管細胞の2種類の違う細胞に分化出来、多分化能をもっていた。</p>	<p>(6)</p>	<p><b>実用化研究</b></p> <p>産総研・ティッシュエンジニアリング研究センターと岡山大学の共同で、ヒト肝細胞 (10億個) 用い、中空糸 (500本) と不織布でロール状巻き中空糸に血液を流し、肝臓機能をさせる。サルでは成功。</p>
4. 腎臓の再生	<p><b>研究</b></p> <p>ネフロンの再生はないが、「尿管」自体は再生能力がある。Fiorettoらは、糖尿病性腎症が、腎臓細胞移植で組織レベル [腎生検] で改善すると報告した。尿管前駆細胞に類似で、転写因子「Pax2」を発現する間葉系細胞、これが「尿管上皮細胞」(腎臓の幹細胞) とみられていて、将来ネフロン再生も可能かも知れない。何故なら、腎障害患者では、再生への刺激で骨髄の細胞 (間葉系幹細胞) が利用されている。菱川らは、近交系マウスの腎不全モデルに、腎臓SP (side population) 細胞を経静脈的に投与して、腎機能は、有意に改善し、SP細胞が間質に集積していた。</p>	<p>(7)</p> <p>(8)</p>	<p><b>実用化研究</b></p> <p>現状は人工腎臓で血液透析と腎移植だが、前者は費用負担、後者はドナー不足など各々問題を抱え、改良研究が進んでいる。細胞医療は未だ無い。</p>

表一5 (2) 臓器別の再生医療の現状一2

再生組織名	再生組織名	文献	実用化研究
5. 臓腑の再生	<p><b>研究</b> 患者自身の間葉系幹細胞由来) を採取し、可塑性を生かしてβ細胞に分化させる。</p>		<p><b>実用化研究</b> ブタのラウ鳥細胞を集め、「免疫隔離膜」で包み込み、移植する。効果が薄れたら、袋毎に新品に換える方法をとった〔京都大はじめ臓腑再生研究が進んでいる〕。</p>
6. 骨・軟骨の再生	<p><b>研究</b> BMP (骨形成蛋白) など骨の分化・増殖因子の研究が進み、①Scaffold (足場) の上で細胞の分化・増殖が制御出来る事、②再生軟骨が柔軟性のある「硝子軟骨の状態」で維持出来る事、などが課題である。骨形成：①生体適合性が良く、生体吸収性も高い材質の担体を多孔質に加工して、②これに自家骨髄間葉系細胞を根付けさせ、③骨形成蛋白 (BMP) など分化・増殖因子を投与して「骨形成」させる。吉川らは、多孔性ハイドロキシアパタイト上で、間葉系幹細胞 (MSC) を培養した。大串らは、同様にアパタイト上でBMP存在下にMSCを培養した。上田らは、TCP (セラミック) 上でMSCを培養した。3者ともin vitroで「培養骨」を良好な成績を報告した。山本らは、DDSでTGF、bFGF、BMPをハイドロジェル徐放製剤で骨誘導に成功した。 軟骨形成：軟骨前駆細胞 [軟骨芽細胞] が、関節でも骨髄間葉系細胞にも存在する事が分かった。この軟骨前駆細胞は、細胞数が少なく、増殖機能も弱いのが「軟骨の再生機能」の弱い原因とも考えられる。</p>	<p>(9)</p> <p>(10)</p> <p>(11)</p> <p>(12)</p>	<p><b>実用化研究</b> ①ファイブセラムミラミックセクターは、生体適合性の良い「人工骨材」を開発し、京都大と「動物レベル」で安全性を確認後、臨床応用をめざした。この骨材は、ポリエチレンと酸化チタンセラミックの混合素材で、代替骨として適している。 ②オステオジェネシス [ベンチャー] は、上田実教授 (名古屋大) と歯周病で衰退した「歯槽骨の再生」を研究している。 ③オリンパスは、病気や怪我で損傷した骨の修復を、セラミックス (β-TCP) を素材に、患者の幹細胞から分化・増殖し、培養骨を形成させた。臨床例60例、1995年製造承認、販売 (1999年)。 ④武田薬品と東京大は、ハーバード大の研究者を招き、骨と軟骨の再生機構を「遺伝子レベル」で解明し、医薬品の開発を始めた。 ⑤MMT (真崎修社長) は、吉川秀樹教授 (阪大) 指導で人工骨 (ネオポーン) をヒト臨床試験 (66例) で、2003年6月厚生省認可、2003年10月販売。</p>
7. 血液の再生	<p><b>研究</b> G-CSF (顆粒球コロニー促進因子) を投与して、好中球の分化増殖を促す。例えば、感染初期の免疫細胞である「好中球」が、制がん薬や殺菌剤で減少するのをG-CSFで防ぐ事が可能になった。このG-CSFは、血中の幹細胞を増加させる作用が見出され、末梢血の「造血幹細胞」を採取する事で、造血細胞を移植する時代となった。骨髄細胞提供者の採取方法が、骨髄採取から末梢血採取となり、提供者の負担が軽減した。 一方、白血病患者は、放射線で骨髄細胞を損傷するが、照射前に骨髄液を採取して、がん細胞を除去して、照射後この骨髄液をもどすと、損傷を防ぐ事が可能になる。最近、ヒト成人骨髄に新多分化脳細胞 (MAPC) の存在が見出され、ES細胞並みの事である。</p>	<p>(13)</p> <p>(14)</p> <p>(15)</p> <p>(16)</p>	<p><b>実用化研究</b> キリンビールと京都大は、造血幹細胞を豊富に含む脾の結 (脾帯血) から幹細胞を分離・増殖して白血病に用いる共同研究を進めている。</p>
8. 網膜・角膜の再生	<p><b>研究</b> ①高橋政代助教授 (京都大) らのグループは、幼弱マウスの神経幹細胞を硝子体に移植して、これを視神経に分化・増殖させた。また、眼の虹彩細胞に遺伝子導入して、視神経の培養に成功した。 ②木下茂教授 (京都府医大) や坪田教授ら (東大) は、ヒトの羊膜 (胎児周囲の膜) 上にウサギの角膜上皮幹細胞を移植して、角膜上皮シートを作製した。これを倫理委員会の承認を得てこの「ヒト培養角膜シート」の移植を始めた。また、患者自身の「口腔粘膜上皮」を用いて角膜シートを作っている。 ③坪田は、両眼性病変へ輪部のアロ移植で角膜上皮の再構築 (50%) に成功した。 ④羊膜上に上皮細胞をin vitroで培養して角膜上皮移植し、動物とSJ症候群の急性期に応用した。</p>	<p>(17)</p> <p>(18)</p> <p>(19)</p> <p>(20)</p>	<p><b>実用化研究</b> ①木下教授 (京都府医大) とベンチャー企業 (アムニオテック) は、羊膜や口腔粘膜から角膜シート作製の実用化 (2007年)。 ②セルシード (長谷川幸雄社長) は、女子医大の「細胞シート」工学を角膜再生に応用した。患者の角膜や口腔粘膜を一部採取・培養して患者に角膜移植した (1mm角から2週間培養で150人分)。2005年治療開始、2007年発売予定。</p>

表一5 (3) 臓器別の再生医療の現状一3

再生組織名	再生組織名	文献	実用化研究
9. 骨格筋の再生	<p><b>研究</b> スポーツでの肉離れは、容易に短時間で回復する。回復機序は筋肉の損傷後、「筋サテライト細胞」が「筋芽細胞」になって筋繊維が再生される。筋サテライト細胞は、生後直後は30%存在する。しかし、大人では約4%に現象するので加齢によって肉離れなどの治りが遅くなる。また、骨髄中の幹細胞が、骨格筋への分化は確認されているので、血流に乗って筋損傷部に到って筋肉が形成される。</p>		<b>実用化研究</b>
10. 中枢神経の再生	<p><b>研究</b> 中枢神経系に神経幹細胞が存在し、①自己複製、②ニューロンに分化、そして③グリア細胞にも分化する。マウスの神経幹細胞は、培養皿で培養可能で多能性を保持したまま増幅できる。ヒトやサルでも増殖するニューロンが確認された。 虚血性脳疾患や外傷性脊椎損傷へ幹細胞移植して「組織修復」の可能性が報告された。 東京大で試験管内培養系で、成人ラット脊髄内の神経前駆細胞を中心管周辺と実質外側部に多数存在する事を報告した。その後、大脳皮質実質でも多機能前駆細胞を検出。</p>	(21) (22) (23)	<b>実用化研究</b> ジービーエスは、免疫強化蛋白や樹状細胞を患者から採取して、培養後に脊髄損傷部に移植して、再生事業を立ち上げた。
11. 食道の再生	<p><b>研究</b> 1993年京都大は、豚コラーゲンスポンジとシリコンステンンドで、犬の頸部食道(5cm)の再生に成功した。粘膜上皮や筋組織も再生して1年後でも狭窄は出なかった。 京都大と筑波大の共同で、食道閉鎖症モデルの子豚(生後3~6週)の食道筋層を除去し、粘膜のみの食道にコラーゲンスポンジを巻き2ヶ月後に剖検した。食道の太さは、成長と共に2倍になって、狭窄や膨隆も見られなかった。</p>	(24) (25)	<b>実用化研究</b>
12. 歯の再生	<p><b>研究</b> ①歯の元になる「歯胚」で再生歯(第3の歯)を作る研究は、患者の親知らず付近に存在する「幹細胞」を採取して、大量に培養して「歯胚」を作り、型にはめて「歯の形まで育成」。これを抜けた歯の孔に埋め込む。 ②抜けた歯は人工歯根開発を想定するが、「歯根膜」や「歯の神経再生」には至らない。「歯根膜」の再建をMSCで成功している。</p>		<b>実用化研究</b> 日立メデイコは、上田実教授(名古屋大)と「歯胚」再生の培養研究を行っている。

表一5 (4) 臓器別の再生医療の現状一4

再生組織名	再生組織名	実用化研究
<p>13. 血管の再生</p> <p><b>研究</b> 1997年タフツ大学 (米国) で当時の浅原孝之助教授のグループが、血管を再生する「血管内皮細胞前駆細胞」を血液中や骨髄に存在する事を見出した。この先駆細胞は、造血幹細胞や血液系の細胞が分泌する「因子」により、分化、増殖そして血管新生も行う。 手法：①骨髄中又は流血中の血管内皮前駆細胞を採取、②体外で培養・分化・増殖させる、③虚血部に注入する。 体内または培養中にサイトカインを投与して増殖を活性化する (例エリスロポエチン、VEGF、エフリン、アンジオポエチン等)。 応用疾患：血管狭窄で臓器・組織機能の障害を来たした疾病の治療手段として、「血流回復」を計る為の「血管再生」。 心臓：冠動脈の硬化で閉塞が起き、その結果心筋が壊死して「心筋梗塞」を招く。 下肢動脈：下肢動脈が細くなり、歩行中に血流不足を来す。その結果、「足の痛みから皮膚潰瘍」に進展する。「閉塞性動脈硬化症」 症例：(1) 自家骨髄細胞法による「慢性閉塞性動脈症」患者 (久留米大学) ①患者腸骨から骨髄細胞を採取、②骨髄単核球細胞を分離、③患者下肢狭窄部 (虚血下腿屈側骨格筋部) に移植、④移植部に血管新生と血管系の増加が見られ、血流回復を確認。 (2) 自家骨髄細胞法による「狭心症」治療 (関西医科大学) ①自家骨髄細胞を患者の大腿部の血管カニューレで心臓に注入、②胸部の切開をせず (患者への侵襲軽減)、③年間約20人の患者実施可能、としている。 別の治療法：アンジオスMGの「HGF (肝細胞増殖因子) による血管再生効果」 ①HGFを「末梢性血管疾患」患者に投与、②ゴルフプレイができるまで回復した。</p>	<p><b>実用化研究</b></p>	<p><b>実用化研究</b></p>
<p>&lt;表一5中の文献&gt;</p>	<p>(1) 黒柳能光, 他. 同種培養真皮の製造と供給システム (厚生科学再生医療ミレニアムプロジェクト). 熱傷 2003 ; 29 : 28-38. (2) Kuroyanagi Y, et al. Establishment of banking system for allogeneic cultured dermal substitute. Artif Organs 2004 ; 28 (1) : 13-21. (3) Makino S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. J Clin Invest. 1999 ; 103 (5) : 697-705. (4) Beltrami AP, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 2003 ; 114 (6) : 763-76. (5) Shimizu T, et al. Cell sheet engineering for myocardial tissue reconstruction. Biomaterials 2003 ; 24 (13) : 2309-16. (6) Suzuki A, et al. Flow-cytometric separation and enrichment of hepatic progenitor cells in the developing mouse liver. Hepatology 2000 ; 32 (6) : 1230-1239. (7) Fioretto P, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998 ; 339 (2) : 69-75. (8) 菱川慶一 (立石哲也, 田中順三編著). 腎臓の再生. 図解再生医療工学. 東京: 工学調査会; 2004. p.176-182. (9) Yoshikawa T, et al. Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. J Biomed Mater Res 1996 ; 32 (3) : 481-92. (10) Noshi T, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 potentiates the in vivo osteogenic ability of marrow/hydroxyapatite composites. Artif Organs 2001 ; 25 (3) : 201-8. (11) Boo JS, et al. Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. J Craniofac Surg 2002 ; 13 (2) : 231-9; discussion 240-3. (12) Yamamoto M, et al. Controlled release by biodegradable hydrogels enhances the ectopic bone formation of bone morphogenetic protein. Biomaterials 2003 ; 24 (24) : 4375-83. (13) Lieber-JG, et al. The in vitro production and characterization of neutrophils from embryonic stem cells. Blood 2004 ; 103 (3) : 852-9. (14) Jiang Y, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature 2002 ; 418 (6893) : 41-9. (15) Jiang Y, et al. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. Exp Hematol 2002 ; 30 (8) : 896-904. (16) Reyes M, et al. Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells. Blood 2001 ; 98 (9) : 2615-25. (17) Koizumi N, et al. Amniotic membrane as a substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits. Cornea 2000 ; 19 (1) : 65-71. (18) Koizumi N, et al. Cultivated corneal epithelial transplantation for ocular surface reconstruction in acute phase of Stevens-Johnson syndrome. Arch Ophthalmol 2001 ; 119 (2) : 298-300. (19) Tsubota K, et al. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. N Engl J Med 1999 ; 340 (22) : 1697-703. (20) Shimura S, et al. Antifibrotic effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. Cornea 2001 ; 20 (4) : 408-13. (21) Bjorklund A, et al. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. Nat Neurosci 2000 ; 3 (6) : 537-44. (22) Homer PJ, et al. Regenerating the damaged central nervous system. Nature 2000 ; 407 (6807) : 963-70. (23) Yamamoto S, et al. Proliferation of parenchymal neural progenitors in response to injury in the adult rat spinal cord. Exp Neurol 2001 ; 172 (1) : 115-27. (24) Takimoto Y, et al. Long-term follow-up of the experimental replacement of the esophagus with a collagen-silicone composite tube. ASAIO J 1993 ; 39 (3) : M736-9. (25) Komuro H, et al. Application of collagen sponge scaffold to muscular defects of the esophagus : an experimental study in piglets. J Pediatr Surg 2002 ; 37 (10) : 1409-13.</p>	

# 医薬品情報

—SELIMICから—

表-6 薬事法「大臣告示、局長通知、課長通知」上の生物由来製品などの項目

1. 2002年（H14年）7月：「改正薬事法」の基本方針  
薬事制度の国際的な整合性導入と社会経済的变化に対応（生物由来製品の新設）。  
①「医療機器」への名称変更とその安全対策の根本的な見直し。〔新しい医療機器分類と承認制度〕  
②「バイオ・ゲノムの世紀」へ対応する安全対策（細胞・組織の医療機器として細胞培養など生物由来製品への感染防止策）。  
これらの施行は、公布の日から、1年から3年までに、政令で定めたH15年7月31日から2回に分けて施行する。
2. 2002年（H14年）12月26日：「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保」  
〔医薬安全局長通知：医薬初第1314号〕これに、次の2本の別添が文書で出された。  
別添-1：「細胞組織利用医薬品などの取り扱い及び使用に関する基本的考え方」  
別添-2：「ヒト由来細胞・組織加工医薬品などの品質および安全性の確保に関する指針」  
別添-1の基本は、ヒトと動物からの細胞や組織で構成される医薬品及び医療機器について、品質や安全性の確保。さらに、細胞・組織の取り扱いに関する科学的と倫理的妥当性を確保する方策を提示した。  
別添-2の指針は、別添-1の基本に則って、ヒトの細胞や組織の培養処理など「加工」を施して製造する医薬品や医療機器の品質と安全性を確保するための「基本的技術要件を定めている。この種の治験で、厚生労働省へ提出する「品質と安全性の確認申請」の時に、必要な添付書類の内容を示した。
3. これより前に公布された、省令や告示を次に示す。  
2001年（H13年）3月28日：「薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行（細胞組織医薬品及び細胞組織医療器具に関する取り扱いについて）」（医薬発266号と厚生省告示第101号）省令と告示の公布で、4月1日より施行された。
4. 2003年（H15年）：厚生労働大臣告示210号「生物由来基準を定める件」  
2003年（H15年）5月20日：医薬発第0520001号、生物由来製品と特定生物由来製品の指定と生物由来原料基準の制定等の基準（細胞・組織を原料や材料とした医薬品や医療用具の基準）  
①必要な衛生管理と人員を持つ施設で採取されている事。  
②ドナースクリーニングが適切に行われている事が確認できる事。  
③採取作業が適切に行われている事が確認できる事。  
④必要な記録を確認できる事。
5. 2003年（H15年）：厚生省告示第209号「厚生大臣が指定する生物由来製品と特定生物由来薬品を定める件」。  
これら製品の感染リスクを考慮して、科学的評価を基礎にして、「生物由来製品約700製品と特定生物由来製品約280製品を指定して、公表した。
6. 2003年（H15年）5月15日：医薬発第0515005号、医薬局長通知「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」  
2003年（H15年）5月20日：医薬安発第0520004号、医薬安全対策課長通知「生物由来製品の添付文書の記載要領」  
これらの通知で添付文書の記載事項と要領が示されている。
7. 2003年（H15年）5月15日：医薬発第0515008号医薬局長通知「生物由来製品に関する感染症定期報告制度について」  
2003年（H15年）10月24日：薬食安発第1024006号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「生物由来製品の感染症定期報告に係る調査内容及び記載方法について」  
これらの通知で、研究報告、調査方針、種類別発生状況報告、調査対象外成分、調査対象文献などが示されている。
8. 生物由来製品管理者を生物由来製品の製造業者を設置する。その有資格者は、医師・医学士、歯科医師の細菌専攻者、細菌学専攻の修士修了者、大学の微生物〔講義・実習〕習得後、3年以上生物由来製品などの保健衛生上の経験者。
9. 2003年（H15年）5月15日：医薬発第0515014号、医薬局長通知「医療機関などから医薬品又は医療用具について副作用、感染症および不具合報告の法制化に伴う実施要領の制定について」製造業者と医療機関の報告事項が規定された。