医学情報誌

あいみっく

INTERNATIONAL MEDICAL INFORMATION CENTER

Vol. 26 No. 1
2005

超高齢社会における健康政策

脳卒中診療の流れ
―医療機関の機能分化と連携―

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―

（財）国際医学情報センター

CONTENTS

EDITORIAL◇中国医療への関心を高めよう
北川　定謙　3

論　文

超高齢社会における健康政策　神ノ田　昌博　4

連　載● 脳卒中新時代
第3回　脳卒中診療の流れ
—医療機関の機能分化と連携—　中山　博文　10

連　載● 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—　柴田　徹一　15

IMICだより
Online Information 2004に参加して……27
新着資料紹介 ……33
編集後記 ……34

中国医療への関心を高めよう

財団法人日本公衆衛生協会　理事長
北川　定謙

筆者は，昭和の終わりから平成のはじめにかけて，JICAの無償協力事業による長春のベチューン医科大学（当時；現在は吉林大学医学部）の病院整備調査にかかわり，それ以来現地の教授の皆さんと交友関係が続いている．また，最近では北京の中国病院管理研究所のプログラムで，日本の医療制度や今日的諸問題について，中国各地からの病院長が集まった研修会で講義をしたことから，関係者との交友が深まる中で，中国の医療問題に関心を高めるに至っている．

中国の医療に関する統計などの資料については，まだ十分な情報があるとはいえないところがある．これは多分に当方の情報収集努力がこれからということも考えられる．

ところで，中国は経済的に急速な発展を遂げているが，医療の分野でもその発展は目ざましいものがある．例えば，中国の医師数は1980年71万人であったのが，2003年には148万人となっている．一方，看護師は1980年46万人が，2003年は127万人であるが，医師の数よりは少ないのである．

次に医療機関の状況であるが，いわゆる医院（日本の病院）は，1980年に約9千9百施設であったものが，2003年には約1万7千7百，そのうち総合医院といわれるものが約7千9百から1万2千6百へと増加している．また，医院の病床数は1980年120万床が2003年には227万床になっている．

中国の医院は1級（甲・乙・丙）～3級（甲・乙・丙）までランク付けされており，各医院はより高位のランクに格付けされることを求めて，厳しい競争をしているところである．

当時（1989年ころ）の資料によれば，その評価項目は①病床数，②診療科数，③病床利用率，④診療設備，⑤医師等スタッフの水準などで，極めて具体的詳細に規定されている．

例えば，3級甲レベル（最高位）病院の臨床科設置基準は，以下のようである（総計100点）．

①1級臨床科（内科・外科・婦人科・小児科などの基本診療科）が最低12以上ある（30点）．

②2級臨床科（内科には呼吸・消化・循環器科等5つ以上の2級科がある）が16以上ある（30点）．

③重点科が3つ以上ある（30点）．

④ICUあるいはCCU病室が必ずあること（10点）などである．

何らかの科や機能が欠けている場合には減点して，格付けをするという方式がとられている．

ともあれ，広大な国土に12億を超える人口を抱え，都市部と農村部あるいは沿岸地域と山間地域など，社会の発展段階に大きな差異がある社会構造の中で，それなりの発展を遂げている姿には，目をみはるものがあり，また，敬意を表すべきものがある．

わが日本は，これまで欧米諸国を基準として，自国内の発展に努めてきて今日の水準に達していることは，自負すべきものではあるが，21世紀に入って，保健医療の分野においても，近隣諸国の情報にも通暁する努力をする必要を最近強く感じているところである．

特に，私は中国の医療に多少ともかかわってきた立場から，もう少し努力する必要があると自問しているところである．最近は，中国の病院関係者で日本の医療事情の勉強のために来日する人が増えている．改革政策の一環として，従来の社会主義方式の公営医療から，民活指向への方向が示され，日本の民間医療機関のエネルギーが何であるかを求めて，日本の制度を研究しようとしているという流れがある．これらの人々の要請に応える努力をすることも両国の友好を深める上で重要なことであると考えるものである．

EDITORIAL

超高齢社会における健康政策

神ノ田　昌博

1．はじめに

我が国は，戦後の生活環境や公衆衛生の改善，質の高い医療提供体制の確立等を背景に，世界最高レベルの健康水準を実現するに至っており，世界保健機関（WHO）のWorld Health Report 2000においても，我が国の保健医療システムは世界で最も優れているとの総合評価がなされている．

しかしながら，戦後生まれのいわゆる「団塊の世代」が順次65歳以上となる今後10年間に，我が国は高齢化の最も急な登りの部分を経験することになり，国民一人ひとりが生涯にわたって元気に活動的に生活できる社会基盤の構築が急務となっている．

これまで，高齢者保健福祉対策としては，昭和38年の老人福祉法の制定に始まり，老人医療費の無料化，老人保健法の制定，福祉八法の改正，介護保険法の制定など，時代の要請に応える形で種々の見直しが図られてきたが，今後10年間の急速な高齢化を乗り切るためには，更なる改革が求められている．

このような中，平成12年度に施行された介護保険法の5年目の見直しや，老人保健法に基づく医療等以外の保健事業（以下「老人保健事業」という．）の第四次計画（平成12～16年度）後の見直し等，高齢者保健福祉対策をめぐっては大きな見直しの動きがある．本稿では，急速な高齢化社会へ対応するための健康政策について，最近の動きをまとめた．

2．老人保健事業の見直し

老人保健事業は，老人保健法が施行された昭和58年2月以来，四次の計画に基づき，20年以上もの長期にわたり各種の事業（サービス）を展開してきた．平成16年度が保健事業第四次計画の最終年度に当たること，介護保険制度の見直しが検討されていること等を踏まえて，今後の老人保健事業の在り方を検討するため，平成16年7月に「老人保健事業の見直しに関する検討会」が設置され，10月に中間報告が取りまとめられた[1)]．そのポイントは次のとおりである．

2-1．老人保健事業の新たな目標

これまでの老人保健事業は，生活習慣病を予防することにより，いわば「健康な65歳」を作ることを目標としてきたが，超高齢社会においては可能な限り健康寿命の延伸を目指すことが必要であり，「活動的な85歳」を新たな目標とすべきとの提案がなされた．ここで「活動的な」の意味するところは，病気を持ちながらも，なお活動的で生きがいに満ちた自己実現ができるような新しい高齢者像であると説明している．その上で，このような高齢者像の実現に向けて，生活機能の低下の予防，維持・向上に着目し，介護予防の取組を強化していく方針が示された．

Masahiro　Kaminota
厚生労働省老健局老人保健課課長補佐

2-2．介護予防の一次予防，二次予防，三次予防（図表1）

生活習慣病予防対策については，一次予防として健康づくり・疾病予防，二次予防として疾病の早期発見・早期治療，三次予防として疾病の治療・重度化予防を行うという整理がなされてきた．中間報告では，介護予防についても，一次予防として生活機能の維持・向上，二次予防として生活機能低下の早期発見・早期対応，三次予防として要介護状態の改善・重度化の予防を実施することとし，一次から三次までの予防概念の整理が図られた．

これにより，要介護状態の者に対する三次予防の取組は介護保険制度見直しで検討されている新予防給付により実施し，地域支援事業は主として一次予防と二次予防を担うという，制度的な役割分担についても明確化された．

2-3．老人保健事業の展開に向けた基本的考え方

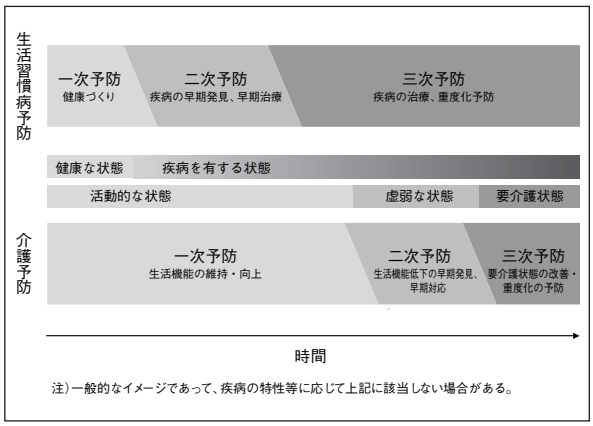
2-3-1．ライフステージに応じた多様な事業（サービス）の展開

中間報告では，個人のライフステージごとに適切な事業（サービス）を提供するため，次のとおりライフステージごとに目指す方向性を示した．

・39歳まで：人生の「折り返し」時までに，健康な生活習慣の確立を目指す．

・40歳～64歳：健康な65歳を目指して，健康な生活習慣の維持を図る．

・65歳以上：引き続き，前期高齢期での健康な生活習慣の維持を図るとともに，活動的な85歳を目指して，生活機能の維持・向上に対する取組を強化する．



図表1　生活習慣病予防及び介護予防の「予防」の段階

特に，介護予防を目的として，前期高齢期以降の者が利用する事業（サービス）については，「介護予防・地域支え合い事業」や介護保険における「新予防給付」との有機的な連携が図られるよう，その制度的な位置付けについて見直しを行う必要があるとしている．

2-3-2．根拠に基づく事業（サービス）の立案と評価

老人保健事業においては，事業（サービス）の実施回数，参加人数等の資源投入量・事業量を中心に評価が行われてきたが，根拠に基づく事業（サービス）の立案と評価のためには，最新の知見に基づき老人保健事業を実施するとともに，健康アウトカム指標上の改善効果を明らかにする必要があると指摘している．

2-3-3．ケアマネジメントの手法の導入を始めとする個別対応の重視

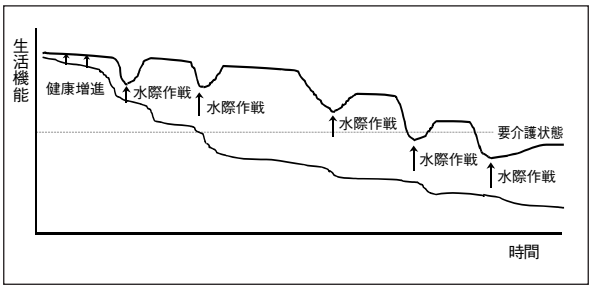
高齢者の生活機能や心身の状態，価値観等は様々であり，利用者一人ひとりの状況に応じたきめ細かな事業（サービス）の利用を進めることが重要であり，そのための具体策として介護保険制度におけるケアマネジメントの手法を老人保健事業にも導入することを提案している．

2-3-4．様々な事業者の参入と質の確保

利用者の状態等に応じた多様な事業（サービス）の開発と普及を進めるためには，民間事業者を含めた様々な事業者の参入が必要であると指摘している．その際には，一定水準以上の事業（サービス）の質を確保するため，事業者の実施体制や提供される事業（サービス）の内容について精査する必要があるとしている．

2-4．生活習慣病予防

生活習慣病予防については，対象者のライフステージや性差等に応じた特徴的な健康課題を明確化するとともに，事業（サービス）の実施に当たっては，個々人の疾病管理や危険因子の組合せについても考慮すべきと指摘している．また，40歳未満からの取組が重要であり，疾病や危険因子と関連する生活習慣をより望ましい方向に定着させるための体系的な取組が行われるべきとしている．



図表2　生活機能低下の早期発見・早期対応のための水際作戦（イメージ）

2-5. 介護予防

介護予防対策については，どのように暮らしていきたいかという本人の希望を尊重し，本人の自己実現を支援する視点が重要であると指摘している．つまり，筋力向上や栄養改善といった介護予防の取組はあくまでも手段であって，それ自体が目的ではないという指摘である．

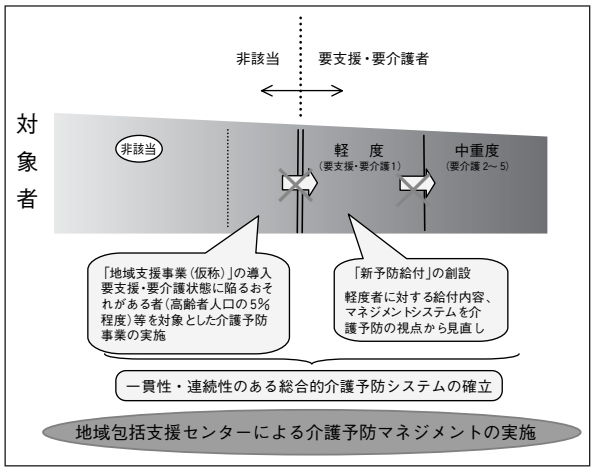
地域支援事業が担うことになる介護予防における二次予防については，生活機能が低下した際に，早期に発見し，集中的な対応（水際作戦）ができるようにすることが重要であり，生活機能を早期に把握するための体制整備のため，保健・医療・福祉の関係者・団体や地域住民等による連携体制を構築するとともに，住民に身近な市町村に生活機能に関する相談窓口を設置すべきであると指摘している（図表2）．

さらに生活機能については，①体の動きや精神の働きである「心身機能」，②ADL（日常生活動作）・家事・職業能力や屋外歩行といった生活行為全般である「活動」，③家庭や社会参加で役割を果たすことである「参加」という要素を基本にし，生活機能低下をもたらす廃用症候群は，いわば「生活不活発病」であるとの認識を専門職や地域住民が共有することが重要であると指摘している．

このほか，①認知症（痴呆）及びうつ対策，②口腔機能低下予防への対策，③栄養改善への対策，④運動器の機能向上への対策，⑤閉じこもり予防への対策について，介護予防の観点からの対策強化を求めている．

2-6. 老人保健事業の見直し後のイメージ

老人保健事業の事業（サービス）の構成としては，いわゆる6事業（健康手帳の交付，健康教育，健康相談，健康診査，機能訓練，訪問指導）によってほぼ網羅されていると考えられ，事業（サービス）の展開に当たっては，相互に有機的な連携が図られるよう配慮すべきとしている．



図表3　介護予防の全体像

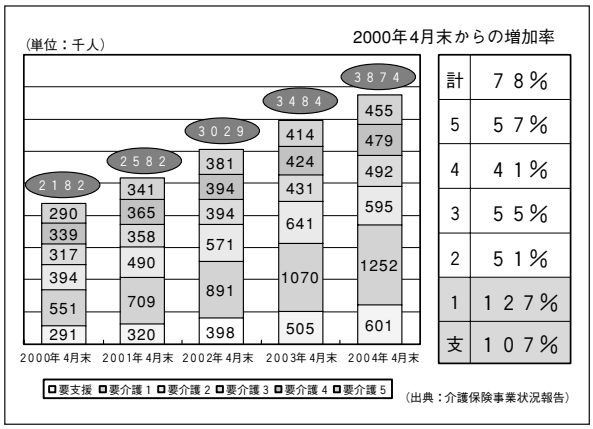
社会保障審議会介護保険部会が平成16年7月に取りまとめた「介護保険制度の見直しに関する意見」[2]では，老人保健事業及び介護予防・地域支え合い事業を介護予防に効果的なものに切り替えるとともに，介護保険制度と有機的な連携を保ちながら積極的に事業展開することが可能となるようなものへ一元化する必要があると指摘している．このような介護保険部会報告書の考えに基づき，老人保健事業のうち65歳以上の高齢者を対象とする取組については，「介護予防・地域支え合い事業」と再編・一元化し，「地域支援事業（仮称）」として介護保険法に位置付け，主として介護予防の一次及び二次予防に取り組むこととしている．これにより，三次予防を担う「新予防給付」とともに総合的な介護予防システムを構築していく予定である（図表3）．

3. 介護保険制度の見直しにおける総合的な介護予防システムの構築

3-1. 予防重視型システムへの転換

介護保険部会の報告書では，制度全体を「予防重視型システム」へと構造的に転換していくことが重要であるとし，統一的な介護予防マネジメントの確立，「老人保健事業」や「介護予防・地域支え合い事業」といった市町村事業の見直し，「新予防給付」の創設等を提言している．

その背景には，要支援，要介護 1といった軽度者



図表4　要支援者・要介護者の推移

が大幅に増加している中で，現行の介護保険サービスが十分な効果を上げていないとの指摘がある．図表4のように，介護保険制度の発足後4年で要介護認定を受けた人は約169万人増加し（78%増），中でも要支援（107%増），要介護1（127%増）といった軽度者が大幅に増加している．これら軽度者の状態の改善・悪化防止が求められる中で，図表5のように，要支援者の2年後の状態を調べると，48.9%が重度化し，8.8%が死亡しているなど，現在，要支援の者に対して提供されている予防給付サービスが必ずしも効果を上げていない状況にある．

3-2．廃用症候群への対応

これらの軽度者については，廃用（使わないこと，生活の不活発，安静）により徐々に全身の心身機能が低下してしまう，いわゆる「廃用症候群（生活不活発病）」への対応が求められている．廃用症候群は，特に後期高齢者に多く，一旦生じると改善のためには質の高いリハビリテーションが必要であると言われている．高齢者の場合，これまで「年だから仕方がない」として見逃されていた場合が多く，医療の現場においても必要以上の安静指導により廃用症候群を生じる可能性が指摘されている．介護の現場においても，調理などの家事を行う能力があるのにもかかわらず，訪問介護による家事代行を利用することにより，能力が次第に低下して，家事不能に陥ってしまう「作られた家事不能」や，高齢者の状態像に合わない車いすの使用などによる「作られた歩行不能」が問題視されており，厚生労働省老健局が設置した「高齢者リハビリテーション研究会」の中間報告書[3]においても，「廃用症候群の危険性について，予防・医療・介護の関係者はもとより，高齢者自身やその家族は十分に認識する必要がある．」と指摘されている．

3-3．新予防給付の創設

新予防給付の対象者の選定方法やサービス内容等については，平成16年8月に立ち上げた「介護予防サービス評価研究委員会」の下に「介護予防ス

2002.10 / 2000.10	認定あり						認定なし	
	要支援（439）	要介護1（1,316）	要介護2（1,010）	要介護3（855）	要介護4（957）	要介護5（1,151）	小計（2,150）	死亡（再掲）（1,830）
要支援（961）	32.4%	34.8%	8.4%	2.9%	1.7%	1.1%	18.7%	8.8%
要介護1（1,967）	5.9%	39.8%	18.5%	8.4%	5.5%	2.4%	19.5%	14.8%
要介護2（1,366）	0.5%	11.6%	31.8%	17.9%	10.2%	4.1%	23.9%	20.4%
要介護3（1,157）	0.3%	2.6%	9.8%	27.8%	22.9%	10.3%	26.4%	23.9%
要介護4（1,219）	0.1%	0.7%	1.4%	7.1%	29.9%	25.6%	35.3%	32.7%
要介護5（1,208）	0.0%	0.1%	0.2%	0.8%	5.2%	50.2%	43.5%	41.4%
縦計（7,878）	5.6%	16.7%	12.8%	10.9%	12.1%	14.6%	27.3%	23.2%

注1：（　　）内はN数　　注2：構成割合は，2000年10月時点の要介護度別認定者に対するもの．
出典：日医総研　川越雅弘主任研究員の調査研究．松江広域，出雲市，瑞穂町の被保険者の分析．

図表5　2年後の認定状況の変化

クリーニング手法検討小委員会」,「介護予防サービス開発小委員会」及び「市町村モデル事業支援小委員会」を設置し，検討が進められてきたところであるが，平成16年12月に開催された第2回介護予防サービス評価研究委員会において，各小委員会の検討状況が報告された．

3-3-1．介護予防スクリーニング手法の検討

介護予防スクリーニング手法検討小委員会では中間取りまとめにおいて，原則として要支援及び要介護 1と判定された者を新予防給付の対象者とした上で，①疾病や外傷等により，心身の状態が安定していない状態，②認知機能や思考・感情等の障害により，十分な説明を行ってもなお，新予防給付の利用に係る適切な理解が困難である状態，③その他，心身の状態は安定しているが，新予防給付の利用が困難な身体の状況にある状態の者を除外する手法により，対象者の選定を行うことが提言されている．また，これに併せて，認定調査票及び主治医意見書の記載方法並びに様式について，介護予防の観点も踏まえた内容にする方向で見直しを行う必要があり，具体的な内容については別途検討することとしている．

3-3-2．介護予防ケアマネジメントの徹底

介護予防サービス開発小委員会では，①適切な介護予防ケアマネジメントの実施，②既存サービスの見直し（介護保険法に基づく既存の居宅サービスを再評価・再編成し，新予防給付に組み入れる），③新たな介護予防サービスの開発（一部の市町村において実施されている筋力向上，栄養改善等の取組のうち，介護予防の有効性が認められるものを新予防給付に組み入れる）の3つの課題について検討をし，中間取りまとめを行った．

介護予防ケアマネジメントについては，利用者とサービス提供者による生活機能向上の目標の共有，利用者の主体的なサービス利用の推進，将来の改善の見込みに基づいたアセスメント，明確な目標設定を持ったプランづくりなどのポイントを示した上で，適切な実施の徹底を求めている．今後は，介護予防ケアマネジメントの各過程に標準様式の項目の追加や新たな内容の追加を検討し，介護予防を重視した標準的なアセスメントツールの開発やガイドライン等を策定することとしている．

3-3-3．既存サービスの見直し

サービス開発の検討は，①介護保険法に基づく既存の居宅サービスを再評価・再編成し，新予防給付に組み入れる，②市町村モデル事業において実施されている筋力向上，栄養改善等の取組のうち，介護予防の有効性が認められるものを新予防給付に組み入れる，という2つのアプローチにより進められている．

既存サービスの見直しについては，訪問介護，通所サービスについて，提供されるサービス要素に分解し，利用者の状態像とサービス提供の目的との関係を標準化していくべきとし，予防訪問介護（仮称），予防通所介護（仮称），予防通所リハビリテーション（仮称）として新たに位置付けることを提言している．また，福祉用具・住宅改修については，不適切な利用による生活機能低下の危険性も大きいことを十分に認識し，既に通知[4]で示されている福祉用具の選定の判断基準による適正使用の促進を徹底すべきとしている．そのほか，訪問看護，訪問リハビリテーション及び居宅療養管理指導については，医学的必要性の観点からサービスを提供することを求めるなど，既存サービスの見直しの方針が示された．

3-3-4．新たな介護予防サービスの開発

新たな介護予防サービスの開発については，介護予防の有効性に係る科学的根拠について，国内外の文献を評価・検討した結果，新予防給付への導入が適当であると認められるものは,「運動器の機能向上」,「栄養改善」,「口腔機能の向上」であるとし，認知症（痴呆），うつ，閉じこもり等の予防については，地域支援事業において実施することが適当であるとしている．また，サービスプログラムの開発や個別サービスごとの利用者のスクリーニング方法，サービスの評価方法等については，引き続き検討していくこととしている．

なお，市町村モデル事業小委員会については，現在も，市町村モデル事業の実施中であり，事業結果については，まとまり次第，介護予防サービス評価研究委員会に報告される予定である．

3-4．地域支援事業の創設

総合的な介護予防システムの確立のためには，要支援・要介護状態になる前からの介護予防が重

要であることから，現行の老人保健事業及び介護予防・地域支え合い事業を再編・一元化し，地域支援事業として介護保険法に位置付けることとしている．

地域支援事業においては，市町村を実施主体とし，すべての高齢者を対象に，生活習慣病予防・介護予防健診や健康教育等のサービスを実施するとともに，要支援，要介護状態になるおそれのある高齢者（高齢者人口の5%程度）を対象として，IADL訓練，筋力向上，栄養改善等の機能訓練的なサービスを実施することとしている．市町村を実施主体として実施することしている．総事業費規模は，被保険者の権利擁護等の介護予防以外の取組も含め，給付費の3%（平成18年度事業費ベースでは約2,000億円程度）を予定している．

なお，地域支援事業の具体的な事業内容等については，今後検討することとしている．

4．おわりに

本稿では，老人保健事業，介護保険制度の見直しの方向性について，平成16年12月末時点の状況を記述した．いずれも大幅な制度の見直しが予定されており，その検討の進展に応じて，日々，情報が更新されているので注意願いたい．

新予防給付については，一部に「軽度者のサービスを切り捨て，介護保険の給付額を抑制しようとしているのではないか.」との批判がある．本稿でも解説したとおり，廃用症候群の原因になり得る不適切な介護サービスについて是正を図るものであり，軽度者のサービスを切り捨てるものではない．あくまでも高齢者の生きがいや自己実現を支援する視点での見直しであることを強調しておきたい．

なお，本文中において意見に及ぶ記述については，個人としての見解である．

文献

1）厚生労働省老健局．老人保健事業の見直しに関する検討会中間報告「生活習慣病予防と介護予防の新たな展開に向けて」．東京：2004.
2）厚生労働省社会保障審議会介護保険部会．介護保険制度の見直しに関する意見．東京：2004.
3）厚生労働省老健局．高齢者リハビリテーション研究会中間報告「高齢者リハビリテーションのあるべき方向」．東京：2004.
4）厚生労働省老健局．介護保険における福祉用具の選定の判断基準について（平成16年6月17日老振発第0617001号厚生労働省老健局振興課長通知）．東京：2004.

脳卒中新時代

第3回　脳卒中診療の流れ
―医療機関の機能分化と連携―

中山　博文

1．脳卒中診療の流れ

最近，脳卒中診療を担う医療機関の機能分化が進み，発症後数週間の急性期治療のみを行う急性期型病院，急性期治療終了後（回復期）のリハビリテーション（以下リハ）を行うリハ病院，急性期治療とそれに続くリハの両方を行う病院，そして，機能回復がプラトーに達した後（維持期）の長期的療養を担う病院，に分かれてきている（図1）．急性期治療のみの病院に入院した患者さんは，発症2～4週間後の時点で更にリハが必要であればリハ病院に転院することを迫られる（図1A）．主治医からの転院の申し出を受けて不安に陥る方がしばしばあり，日本脳卒中協会の電話相談の中にこのような相談が時々ある．

このような病院機能分化の背景には，1）脳循環の改善・脳保護・全身管理を中心に行う急性期治療，2）脳循環・全身状態が安定し，機能回復訓練を中心に行う回復期治療，3）機能回復が頭打ちになり，社会復帰と機能維持に重点を置く維持期治療，と発症からの時間経過に伴う治療内容の変化がある．通常，急性期治療は発症1～2週間であるが，軽症の方であれば数日，重症であれば数週間に及ぶ．回復期も重症度によってその期間は変化し，軽症であれば数週間，重症であれば半年にも及ぶ．

患者さんやご家族の立場からは，できるだけ転院することなく最後まで診てもらえることができれば，最も不安が少ないと思われる．しかし，たまたま入院した病院が急性期型病院であった場合は，理学療法士，作業療法士，言語聴覚士，ソーシャルワーカー等のマンパワーが整っているリハ病院にできるだけ早く転院する方が集中的に回復期リハを受けられ，メリットが大きい．このように急性期型の病院から近隣のリハ病院に転院して回復期治療を受ける方法は地域完結型（図1A）と呼ばれ，1つの病院の中で続けて急性期と回復期の治療を受ける方法は病院完結型（図1B）と呼ばれている．本稿では，急性期，回復期，維持期に分けて問題点を整理し，最近の脳卒中診療の流れの全体像を描きたい．

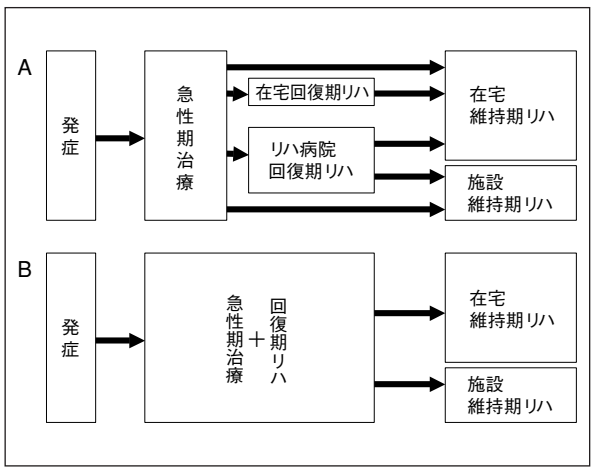


図1　脳卒中診療の流れ

A：回復期リハを急性期と別の病院あるいは在宅で受ける場合

B：回復期リハを急性期と同じ病院で受ける場合

Hirofumi Nakayama
中山クリニック　院長

2．急性期治療

脳卒中専門病棟（stroke unit）での治療と組織プラスミノーゲンアクチベーター（t-PA）による血栓溶解療法の有効性については第2回に既に概説した．これらの治療と平行して行われる急性期のリハビリテーションに関しては，その開始時期について以前から論争がある．

発症直後は脳循環が不安定で,患者の座位訓練や立位訓練を行うと血圧が低下し，脳血流が減少し，脳梗塞が悪化する，というリスクを重視すると，座位・立位訓練の開始時期は遅くなる．他方，安静臥床している期間が長くなればなるほど安静による機能低下（廃用症候群：関節が動きにくくなり，筋力・呼吸機能などが低下し，自律神経機能の低下によって立ちくらみがおこりやすくなる，など）を招き，機能回復の妨げになるという観点からは，座位・立位訓練開始時期は早いほど良い．

実際のところは，いずれの観点に立つかによって急性期リハの開始状況は異なってくる．「脳卒中急性期におけるリハビリテーションの実態，適応及び評価に関する研究班」（主任研究者：長谷川泰弘）が平成12年に全国752施設を対象として行ったアンケート調査によると，入院後数日以内にリハスタッフが患者評価を開始する施設は30％に留まっており，主治医からの依頼があってはじめて患者評価を始める施設が2／3を占めていた[1]．

座位・立位訓練の早期開始については，「主幹動脈病変（註：脳の太い動脈や頚動脈の狭窄）例で危険性が高い」「急性期には脳循環自動調節能（註：血圧が変動してもある程度までは脳血流を一定に保つように調節する働き）が障害されており，主幹動脈閉塞症例にかかわらず，すべての脳卒中は慎重にリハを進めるべき」と答えた慎重派の施設が66％を占めていた．回答者の専門診療科によって大きな違いがあり，早期リハ開始慎重論は内科医に多く，積極論はリハ科医に多かった．

上記研究班ではアンケート調査に加えて，10施設に発症3日以内に入院したすべての脳卒中患者（くも膜下出血を除く）1134例を登録し，実際に生じた急性期の再発や増悪についても調べている．脳梗塞の病型によって相違があり，ラクナ梗塞（脳の細い動脈が詰まるタイプ）では増悪の9割は入院3日以内に生じ，アテローム血栓性脳梗塞（主幹動脈病変）の場合は，再発の7割，増悪の9割が入院10日以内に起こっていた．心原性脳塞栓症（心房細動や心筋梗塞などによって心臓内に血栓ができ，それが流れ出して脳動脈に詰まる脳梗塞）の場合は，心疾患の治療・管理技術がリハ中の増悪を左右していた．脳出血の増悪はほとんど入院10日以内に生じていた．これらの結果から，脳卒中のタイプと発症からの期間によって，早期座位・立位訓練のリスクが異なることが分かる．従って，脳卒中の病型診断に基づいてリスクを評価し，慎重かつできるだけ早い時期に座位・立位訓練を開始することが求められる．もちろん，ベッドサイドで行う良肢位保持（適切な四肢の位置を保つこと）や関節可動域訓練（関節が固くならないように他動的に動かす訓練）にはリスクがほとんどないので，これらのリハは入院当日から開始できるはずである．

3．回復期治療

回復期治療はリハによる機能回復が中心になる．主たる機能回復は脳卒中発症後数ヶ月から半年の間に生じ，重症であるほど回復の速度は遅い[2, 3]．筆者らがデンマーク国コペンハーゲン市で行ったCopenhagen Stroke Studyでは，95％の脳卒中患者（くも膜下出血は除く）は発症後13週間以内に日常生活動作能力（activities of daily living：食事，着替え，入浴など，以下ADLと略す）回復がプラトーに達していた．ADL回復がプラトーに達する時期は，軽症の患者では発症後9週間以内，中等症では13週間以内，重症では17週間以内，最重症では20週間以内であり，遅くても発症後5ヶ月以内に主たるADL回復はプラトーに達すると考えられる．

回復期に積極的にリハを行うと機能回復が促進される．Kwakkelらのメタ分析によると，発症6ヶ月以内にリハの時間をある程度以上長くするとADL回復が良くなる[4, 5]．この効果は，園田らが藤田保健衛生大学七栗サナトリウムにおいて導入した強化リハプログラムであるFull-Time Integrated Treatmentプログラム（FIT）によって具体的に示されている[6]．FIT導入によって訓練実施日数を週5日から7日に増やし（1日当たりの理学療法，作業療法の時間は同じ），日中できるだけ患者さんがベッドから離れて過ごすように促したところ，FIT導入

前に比べて機能回復が良くなり，入院期間が短縮された．FIT導入前後で入院時の重症度に差はないので，これらはFITの効果と考えられる．

前回の原稿で言及したように，わが国の急性期リハに関する全国調査によると，年末年始のリハビリテーション実施日の少ない期間（この調査に参加した病院では土日祝祭日，年末年始の休日にリハビリテーションは行われていない）に入院した脳卒中患者の死亡率が高く，退院時の日常生活における自立度が低く，自宅退院率も低いことが指摘されている．従って，急性期も回復期も週7日休みなしにリハをすることが推奨される．残念ながら，わが国のほとんどの医療機関ではリハは週5日しか行われていない．これを改善するには，交代勤務を組めるように，医療機関におけるリハスタッフの増員が必要である．

わが国では回復期の集中的リハビリテーションを普及するために，平成12年度から一定の基準を満たす回復期リハ病棟が診療報酬において評価されるようになった．回復期リハ病棟は，ADLの向上，寝たきりの防止，家庭復帰を目的としており，病棟専従のリハ科医師，理学療法士，作業療法士が配置され，入院期間は180日以内と規定されている．全国回復期リハ病棟連絡協議会の調査によると，平成16年11月の時点で全国に623病棟が設置されているが，人口10万人当りの病床数でみると，最多の高知県の89床から最少の千葉県の9床まで地域格差が大きく，今後の課題である[7]．

4．維持期治療

機能回復がプラトーに達した後は維持期と呼ばれ，この時期には獲得した機能が低下しないように維持することと，自宅に戻って社会生活を取り戻すことが重要である．自分が生活している地域におけるリハは地域リハと呼ばれ，広義には「障害を持つ人々が住み慣れたところで，そこに住む人々とともに，一生安全にいきいきとした生活が送れるように，医療や保健・福祉および生活に関わるあらゆる人々が行うすべての活動のことを言う」（地域リハビリテーション白書，1993年）と定義されている．具体的には，病院や診療所の外来での通院リハ，自宅での理学療法士や作業療法士による訪問リハなどがある．

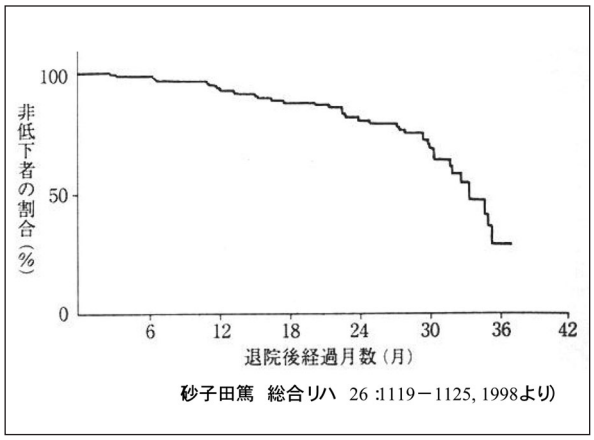


図2　維持期における機能低下

維持期の機能低下は侮れない．砂子田らが東北大学医学部附属病院鳴子分院にリハ治療のために入院した脳卒中患者158名を対象に行った調査によると，退院26ヶ月後に25％の方において，33ヶ月後には50％の方においてADL能力が低下していた[8]．

地域リハはこの機能低下防止に有効である．発症後1年以内の在宅脳卒中患者に対する理学療法士／作業療法士による自宅／病院外来におけるリハの効果を調べたメタ分析[9]によると，リハを受けている在宅脳卒中患者のADL能力が悪化／死亡するリスクは対照群に比べて28％低く，生存患者のADLスコアは，リハ群で有意に改善していた．更にこの効果は身の回りのことに限らず，より広いADL能力においても認められた．

5．連携

急性期，回復期，維持期治療各々の有効性と問題点について述べてきたが，これらのスムーズな連携も重要である．

5-1．急性期型病院から自宅への退院

急性期治療終了時の障害が軽度である場合，回復期リハ病院に転院せずに直接自宅退院となることが多い．この場合，退院までに，必要な住宅改造や福祉機器の導入，ヘルパーの手配などを済ませておく必要がある．ADL障害がある方の場合，病院から自宅に戻った瞬間から介助が必要であり，病院から自宅への環境変化への適応をサポートしなければならない．現行の介護保険制度では，利用者本人か家族が申請してから要介護認定が済むまで約1ヶ月の時間がかかっており，これでは退院

直後からのサポートに間に合わないので，今後改善が必要である．

また，急性期病院の主治医は，必要に応じて退院後の訪問リハや外来リハの手配をしなければならない．これには，2つの場合がある．1）急性期型病院から機能回復途上で退院となり，在宅で回復期リハを続ける場合，2）すでに機能回復がプラトーに達しており，在宅で維持期リハを行う場合，である．

前者は早期支援退院（early supported discharge，以下ESD）と呼ばれ，海外の研究では，入院期間が短縮されるにもかかわらず死亡率や機能回復には影響を与えず，コストを節約できることが報告されている[10]．更に，脳卒中専門病棟での治療を受けた後にESDとなった患者は，脳卒中病棟で通常の治療を受けた患者に比べて，発症約1年後の自立獲得の可能性が1.6倍高いことが報告されている[11]．

後者については，病院や診療所に通院して外来リハを受ける場合は医療保険を，訪問リハを受ける場合は基本的に介護保険を利用することになる．

いずれの場合もリハ資源が不足しており，東京都リハビリテーション実態調査報告書（H13年4月）によると，リハを実施している医療機関（病院・有床診療所433施設）のうち訪問リハを実施しているのは13％のみで，訪問リハに取り組めない理由として，時間的余裕がない（66％），人材確保が困難（29％），採算性が見込めない（23％）が挙げられていた．

5-2．急性期型病院から回復期リハ病院のへ転院

急性期型病院から回復期リハ病院への転院に関しては，転院待ち時間の短縮が患者さんにとっても病院にとっても重要である．患者さんは速やかな転院によって早く集中的リハを開始でき，急性期型病院はベッドを空けることによって新たな患者さんの受け入れが可能になる．急性期型病院にとって，新たに発症した脳卒中患者さんを24時間365日受け入れることは重要な使命であり，その実現には，回復期リハ病院へのスムーズな転院が不可欠である．

急性期型病院が転院待ち期間短縮のためにできることは，研究会などを通じて日頃からリハ病院の医師と交流する機会を作り，連携を構築することである．

5-3．回復期リハから維持期へ

回復期リハ病院が急性期型病院から短い待ち時間で患者さんを受け入れるには，リハ病院から順調に患者さんが退院し，ベッドに空きができなければならない．回復期リハ病院からの退院先は，自宅，老人保健施設，特別養護老人ホーム，療養型病院である．自宅への退院支援については，5-1で既に触れた．老人保健施設や特別養護老人ホームに入所するには，そこに空きがなければならず，現状では空き待ちの期間が長い．この点を改善しなければ，いずれ急性期から維持期までの診療の流れに滞りが生じる．

おわりに

本稿では，リハを中心に発症から維持期までの一連の脳卒中診療の流れとその問題点について述べた．この流れのどこかで停滞が生じると，全体が動かなくなる．既に第1回で紹介した鈴木一夫秋田県立脳血管研究センター疫学部長の推計では，脳卒中発症者数は2025年まで増加が続いて約30万人／年に達する．この増加していく脳卒中診療の流れが滞ったり，どこかで溢れ出たりしないように，急性期，回復期，維持期すべてを整備し，シームレスな連携を構築していかねばならない．本稿がその理解の一助となれば幸いである．

参考文献

1）長谷川泰弘．急性期リハビリテーションとStroke Unit：脳卒中の新たな治療戦略．循環器病研究の進歩　2003；XXIV（1）：28-33.

2）Joergensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I：Outcome. The Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil　1995；76（5）：399-405.

3）Joergensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Stoier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part Ⅱ：Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil　1995；76（5）：406-412.

4）Kwakkel G, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke：a meta-analysis. Stroke.　2004；35（11）：2529-2539.

5）Kwakkel G, Wagenaar RC, Koelman TW, Lankhorst GJ, Koetsier JC. Effects of intensity of rehabilitation after stroke. A research synthesis. Stroke　1997；28（6）：1550-1556.

6）Sonoda S, Saitoh E, Nagai S, Kawakita M, Kanada Y. Full-time integrated treatment program, a new system for stroke

rehabilitation in Japan：comparison with conventional rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil　2004；83(2)：88-93.
7）石川誠．急性期病院から診療所・リハ専門病院へ：回復期リハビリテーション病棟の役割．治療　2005；87(1)：133-138.
8）砂子田篤．機能的状態の予後予測．総合リハ　1998；26(12)：1119-1125.
9）Legg L, Langhorne P；Outpatient Service Trialists. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home：systematic review of randomized trials. Lancet　2004；363(9406)：352-356.
10）Anderson C, Ni Mhurchu C, Brown PM, Carter K. Stroke rehabilitation services to accelerate hospital discharge and provide home-based care：an overview and cost analysis. Pharmacoeconomics　2002；20(8)：537-552.
11）Fjaertoft H, Indredavik B, Lydersen S. Stroke unit care combined with early supported discharge：long-term follow-up of a randomized controlled trial. Stroke　2003；34(11)：2687-2692.

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？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：nurvus，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）を骨髄液採取後に分離，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「骨髄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，「採血及び供血斡旋業取締法」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先ず，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「贋薬販売取締規則」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，「贋薬」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」の文字で入っている．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（採血及び供血斡旋業取締法）」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[1]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[2]．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が近い．

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績を得ている．

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

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）	「贋薬販売取締規則」
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	「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変化に対応. 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. 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.
同年　12月	「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. 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.

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窓は，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，毎年の報告を「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－5（1） 臓器別の再生医療の現状－1

再生組織名	再生組織名	文献	実用化研究
1. 皮膚の再生	研究 （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． （2）ベル型皮膚：表皮も真皮もある「完全型」皮膚． （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． （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ンナ大，名古屋大などの研究が続いている． （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．	（1） （2） 	実用化研究 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)．培養皮膚の発端は，1996年奈良県で1才5ヶ月の女児（62％体表面積）熱傷を米国CTI社（日本BCS社）の培養皮膚で救命した（NHK-TV)． 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)． 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．
2. 心筋の再生	研究 （1）福田恵一講師（慶應大）らは，マウスの間葉系幹細胞に5-アザシチジンを添加して，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． （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． （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． （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． （5）清水らは，ポリ（N-イソ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．	（3） （4） （5）	実用化研究 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． ②カルディオ（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．
3. 肝臓の再生	研究 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$^-$CD49f$^+$CD29$^+$CD45$^-$TER119$^-$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．	（6）	実用化研究 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．
4. 腎臓の再生	研究 ネフロンの再生はないが，「尿細管」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．尿細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「尿細管上皮細胞」(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．	（7） （8）	実用化研究 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．

表—5（2） 臓器別の再生医療の現状—2

再生組織名	再生組織名	文献	実用化研究
5. 膵臓の再生	研究 患者自身の膵幹細胞（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．		実用化研究 ブタのラ島細胞を集め，「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〔京都大はじめ膵再生研究が進んでいる〕．
6. 骨・軟骨の再生	研究 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（セラミックス）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，関節腔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．	（9） （10） （11） （12）	実用化研究 ①ファインセラミックセンターは，生体適応性の良い「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スの混合素材で，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月厚労省認可，2003年10月販売．
7. 血液の再生	研究 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細胞並みとの事である．	（13） （14） （15） （16）	実用化研究 キリンビールと京都大は，造血幹細胞を豊富に含む臍の緒（臍帯血）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．
8. 網膜・角膜の再生	研究 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（東歯大）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．	（17） （18） （19） （20）	実用化研究 ①木下教授（京府医大）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年治験開始，2007年発売予定．

表－5（3） 臓器別の再生医療の現状－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	研究 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．		実用化研究
10. 中枢神経の再生	研究 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．	(21) (22) (23)	実用化研究 ジーピーエスは，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	研究 1993年京都大は，豚コラーゲンスポンジとシリコンステンドで，犬の頚部食道（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．	(24) (25)	実用化研究
12. 歯の再生	研究 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．		実用化研究 日立メディコは，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－5（4） 臓器別の再生医療の現状－4

再生組織名	再生組織名	文献	実用化研究
13. 血管の再生	研究 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発見した．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：血管狭塞で臓器・組織機能の障害を来たした疾病の治癒手段として，「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：アンジェス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．		実用化研究

＜表－5中の文献＞

（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．Antiinflammatory 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） Horner 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.

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変化に対応（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．