



SSKU

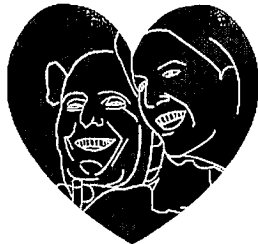
特定非営利活動法人

Japan Spinal Cord Foundation

日本せきずい基金ニュース No.27

参加者募集中

Tribute to the Memory of Mr. Christopher Reeve



クリストファー・リーブ追悼・第1回脊髄損傷者支援イベント

Walk Again

2005-2007

主催：NPO法人日本せきずい基金
協賛：(社)日本損害保険協会
後援：厚生労働省（予定）、東京都、目黒区

2005年10月8日(土)

13:00-16:00

めぐろパーシモンホール (小ホール)

東京都目黒区八雲1-1-1 目黒区民キャンパス内

2004年10月10日、映画「スーパーマン」主演、そして落馬事故後の活動で著名な米国人俳優、クリストファー・リーブ氏が逝去されました。

重度の頸髄損傷で、呼吸器での生活でありながら、精神的に神経再生研究の促進のための、活動の先頭に立ってきた氏のあり方に、私達は大変勇気づけられ、そして、彼を支え続けたダナ・リーブ夫人の愛に、感銘を受けてきました。

リーブ氏の追悼と、脊髄損傷者へ「諦めない」という力強いメッセージを引き継ぐために、日本せきずい基金では本年から3カ年、追悼・支援イベント「Walk Again」を開催します。

本イベントは、(社)日本損害保険協会の助成を得て実施するもので、同協会では自賠責の運用益を自動車事故予防やリハビリテーションの充実などに拠出しています。

第1回となる本年では、第1部で神経再生研究の現状と課題を広く論議していきます。そして第2部では開催趣旨に賛同していただいた、メジャーなミュージシャンに出演を依頼しています。本年度は、爽やか+軽妙なトークで人気の若手実力派アカベラ・グループの「ラグフェア」が出演します。生声で作上げるハーモニーと爆笑トークを聞きながら、「再び歩く」という願いを共有できたら、と思います。当日は、彼らのミュージシャン仲間の一人で、学生時代に親友が脊髄損傷となり、身近に車イスでの生活を見てきたスペシャル・ゲストが来てくれるかもしれません。

世代や受傷後年数を超えて当事者、ご家族、さらには広く脊髄損傷に関わる皆さまの多数のご応募を、主催者一同お待ちしております。

◎定員200名 入場無料
(参加者は当事者・家族、医療福祉関係に限定)

★ 参加希望者は同封のチラシに記入の上、事務局までFAXまたはメールでお申込み下さい。
応募多数の場合は抽選の上、チケットを郵送いたします。 【申込締切】 **2005年9月20日**

夢の実現を願う時間を私達と共有しませんか？

- 【プログラム】
- 13:00 開場
 - 13:20 開演
 - 追悼ビデオ「クリストファー・リーブを偲んで」の上映（2004年11月、リーブ財団製作）
 - 13:30 **第1部 神経再生研究の現状と課題**
 - 岡野 栄之（慶応大学医学部教授）
 - 位田 隆一（京都大学法科大学院教授）
 - 青木 拓磨（元、オートバイ世界GPライダー）
 - 高橋真理子（朝日新聞科学医療部次長、司会）
 - + 交通事故当事者家族
 - 厚生労働省（予定）
 - <14:50-15:00 休憩>
 - 15:00 **第2部 追悼ライブ**
 - 出演：RAG FAIR（ラグ・フェア）
 - 15:50 閉会に当たって
 - 16:00 終演

● 会場には駐車場が殆どありませんので、電車で会場下さい。東急東横線「都立大学駅」より徒歩7分。

【目次】

WALK AGAINを開催	1
神経再生の臨床試験に関する懇談会報告	2
各地に脊損センターの設置を	3
平成16年度収支計算書	4
再生医療とリハビリテーション	5
新薬の研究開発について	6
受傷後の回復をめくって	9
韓国・生命倫理及び安全に関する法律	11
幹細胞研究に関するソウル・シンポジウム	12

〔臨床試験計画〕

神経再生の臨床試験に関する 懇談会報告

7月8日午後、東京都港区の東京都障害者福祉会館において、関西医科大学における骨髄間質細胞移植に関する懇談会が開催された。これは、同大倫理委員会が7月1日にこの臨床試験計画を承認したことから急遽、3度目となる懇談会を開催したものである。

井出千東・藍野大学教授（京都大学名誉教授）、

鈴木義久・京都大学形成外科助教授、

中谷寿男・関西医科大学救急科教授、

福島雅典・京都大学病院探索医療センター教授、

河野 修・総合せき損センター整形外科副部長、

が出席し、それぞれの観点から報告をされた。

鈴木先生からは事前に、非公開を条件にインフォームド・コンセント文書の貸与を受け、それをもとに質問事項を作成した。

報告のポイントは以下の通り――

（河野先生の報告は次ページ以降に別掲）

井出先生：

† 本人の細胞を培養し、損傷部ではなく脳脊髄液に注入するので、その安全性は高い。

† 今回の臨床試験によって脊髄損傷に対する積極的治療が初めて開始されるが、次の段階としてリハビリテーションの問題が大きくなっていく。患者と共に「脊損センター」の設立活動をぜひ進めていきたい。

鈴木先生：

† 今回は第Ⅰ-Ⅱ相の臨床試験ということで、安全性と有効性について評価する試験である。

† 15歳～60歳の脊髄損傷者（ASIAレベルのA～C）で、72時間以内に脊椎固定のための腸骨採取が可能な患者で、所定の要件を満たした患者に移植を行う。

† 効果測定は受傷後6ヶ月の時点で評価するが、被験者についてはその後もフォローしていく。

† 2年間で23例を実施するが、この必要例数となるまで試験期間が延長されることもある。

† インフォームド・コンセントは腸骨採取時と細胞注入時に実施する。説明同意文書は患者に渡し、そこに基金のホームページアドレスも記載しておく。

† 患者が同意した場合は、臨床試験後に基金からのコンタクトを認める。

† プロトコルは患者が希望すれば開示する。

† 動物実験では「何らかの液性因子」が効果をもたらしたと考えているが、その本態は解析中である。

† 重傷のラットで効果が現れなかった問題は、損傷ラットの評価尺度であるBBBスケールが重傷ラットの指標でないことによる、という想定も出来る。

† 安全性試験は健康なサルで長期観察したが問題は見られなかった。損傷サルにおける効果確認は動物愛護の観点から実施できなかった。

† 注入した細胞が腫瘍化、石灰化する可能性はこれまでの動物実験の結果から見て殆ど考えられない。

中谷先生：

† 脊髄損傷の急性期の治療薬として長年用いられてきたメチルプレドニゾロンの効果については、現在様々な論争が起きている。使用に関してはオプションだが、臨床試験は投与した患者のみを対象とする。

† 脊髄損傷の治療と救命救急センターの社会的使命には相容れないところがあり、脊髄損傷の一貫した治療が出来る施設をぜひ行政が作ってほしい。

福島先生：

† 1例ずつ症例を積み重ねたり、5例くらいにパイロット的に投与する臨床試験はありえない。

† 研究論文作成に必要なエネルギーを1とすると、製品化には1万倍のエネルギーが必要である。

† 基礎から臨床への橋渡しをする研究がトランスレーショナル・リサーチであり、その成功確立を高めるために本当に効いているかどうか（「薬効・薬理の実証」）を評価する方法をFDA（米国食品医薬品局）では「クリニカルパス・リサーチ」と呼んでいる。その重要性が日本ではよく理解されていない。

† トランスレーショナル・リサーチは診断、治療、予後の改善・向上をゴールとする臨床開発であり、それは研究ではなく1つの事業である。

† トランスレーショナル・リサーチの成功確率を高めるには、日常診療レベル：治療成績公開、State of the Art（最高水準）であること、倫理審査レベルが高いこと：共通倫理審査指針→ICH-CCP（日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション・臨床試験実施基準）。

† トランスレーショナル・リサーチのコンセプトを実証する上で3つのハードルがある。それは①知財（特許化）、②製剤、③臨床試験である。これが日本では正直に言えばボロボロである。臨床試験にはたくさんの方がいることが必要で、総合せき損センターで出来ればベストですが、それができない。近畿圏では京大も阪大もできず、関西医大でしかできない。

† 臨床試験の原則〔1〕

臨床試験は医療の1形態であり、難治性疾患に対する最終的選択肢として妥当なものでなければならぬ。その時点での最高水準が前提となり、単に研究で行うものではない。

試験物の安全性と臨床効果について、確実に一定のデータを得なければならぬ。そのためには精度の高い統計的デザインが必要である。

† 臨床試験の原則〔2〕

- 1) 再現性・客観性・普遍性が保証される方法で行われなければならない。→科学の基盤が不可欠。
- 2) 社会的に公式に認められていなければならない。→高い水準の倫理審査が不可欠
- 3) 被験者の同意があり、安全性が確保されなければならない。→万全の医療体制が不可欠。

† 日常診療レベルの脊損治療の量・数・質が世界の最高水準になれば、新しい治療法の開発は不可能である。もし日本が脊髄再生医療に取り組むということであれば、「脊損治療センター」がなければまったく成功の見込みがない。総合せき損センターのノウハウを伝えていくことがもっとも重要な課題。

各地に脊損センターの設置を

神経再生医療の促進のために

2005年7月8日の懇談会では、わが国において脊髄再生の臨床研究を進めるバックグラウンドが極めて脆弱なことである。

事故直後の患者が関西医科大学救命救急センターに運ばれた場合、条件を満たした対象患者に骨髄間質細胞移植が行われる。しかしそこが3次救急という常に次の患者のためにベッドを空けておかなければならない施設であるために、移植患者は転院を迫られることになる。

現実には、脊髄損傷のリハビリテーションに経験を積んだ医療機関は極めて限られ、患者が移植後にどのようなリハビリテーションを受けることができるかは定かではない。再生医療の効果を十分に挙げるためには集中的なリハビリテーションを実施することが必要だと言われており、転院先によっては、患者はみすみす回復の可能性を奪われることにもなりかねない。

以下の7月8日の懇談会での総合せき損センター整形外科副部長の河野修医師の報告は、脊髄損傷専門医療センターの必要性を如実に示している（事務局）。

河野 福岡県飯塚市にある「労働者健康福祉機構・総合せき損センター」に入院する脊髄損傷患者は年間80名くらいで、その6割が頸髄損傷です。

患者内訳（1979年6月～2003年12月）

総数：1745例 頸髄損傷：1098例（63%）

胸腰髄損傷：647例（37%）

患者の半数以上が受傷後2日以内、52%が48時間以内です。センターでのヘリコプター搬入数は、2003年には30例で、今は約半数がヘリ搬送となっています。

患者が搬送された時点で、主治医とリハビリ担当が最初からチームを組んで対処していきます。神経学的所見を取るときでもかならずOT、PTが同席しています。画像を検討して治療方針を決定します。

前方脱臼や椎体骨折などの骨傷例に対しては、入院当日の手術による整復と内固定。頸椎カラーで2日目から起座開始。非骨傷性脊髄損傷に対しては、入院当日から頸椎カラーで起座開始。いずれも入院当日からリハビリを開始します。

後療法としては、手術翌日には座位を開始し、1～2週間で車いす乗車。脱臼をしていますと内固定して、外固定は簡単なカラーで、ということです。

C4高位完全麻痺の方でも、2週間後には下あご（チン）コントロールの電動車いすの練習を開始しています。

受傷後6ヶ月以内のせき損センターにおける死亡率は586例中10例（1.7%）です。全例が頸髄損傷で、これは全世界的に見ても極めて低い死亡率です。

ナースも対応には大変慣れていきますので、どんどん体位変換をしていきます。3時間ごとに体位変換によ



せき損センターのヘリポートにて

る体位ドレナージ（排痰）をする。排痰介助としては胸郭圧迫による呼吸介助や気管切開部からの吸引を行います。

頸髄損傷の循環器系合併症としては、急性期には徐脈、急性期以降には立ちくらみなどの起立性低血圧が起きます。我々は早くから起立訓練をやっておりまして、起立台がOT室に2台設置され、1台で4人が利用できるので孤立感も解消できます。受傷後1週間くらいで、スタッフがみんなで支えて起立台に立つ起立訓練をはじめます。

消化器系合併症としては、消化管潰瘍、出血、麻痺性イレウス、胃腸反射があります。褥瘡はいったん発生すると臥床時間が延長され、体力低下、新たな合併症、リハビリプログラムの延長、入院期間の延長、社会復帰の遷延につながります。

米国の脊髄損傷データベースのNational Spinal Cord Injury System (NSCIS)のデータでは、3,006例の33%に褥瘡が発生しています。しかし総合せき損センターでは過去10年間、Shea分類*Ⅱ度〔全層皮膚損傷〕以上の褥瘡は0例。3時間ごとの体位交換と節目の皮膚点検で褥瘡を予防することが出来る。褥瘡ができるとリハビリがストップしてしまいます。

*注：褥瘡の深さの分類。グレードⅠ～Ⅳ（最重度）

車いすの平均駆動は2～3週間で開始しています。最終段階が床から車いすへの垂直方向の移乗という最難関の訓練となります。OT室には訓練用の乗用車が常設されていて、移乗や運転操作の練習を行っています。

頸髄損傷344例の麻痺推移（総合せき損センター 1999）

受傷後2週間以内に入院し6ヶ月以上経過観察できた例

		退院時				
		A	B	C	D	E
入院時	A 126例	76	8	37	5	0
	B 45例	1	6	19	19	0
	C 126例	0	0	22	104	0
	D 47例	0	0	0	40	7

A：完全麻痺 B：不全麻痺で知覚は少し残っている

C：運動不全 D：歩行可能 E：回復

Aの方で6ヵ月後に歩けるようになった方（D）が5名。Cでは半年たつと104名の方が歩けるようになった。このように麻痺は刻々と変わります。もちろん重度のAの方では、まったく回復しない例が多いのですが、CやDにもこれだけ推移している。不全麻痺は

かなり改善する。

〔決算報告〕

頸髄損傷344例の麻痺推移（6ヵ月後）

A	→	A	60%
A	→	D	4%
B	→	D	42%
C	→	D	83%
A, B, C	→	D	43%
D	→	D, E	100%

Aでも4%くらいはある程度歩けるようになる。足
の感覚が全くなく触った感覚がある程度わかるという
Bでは42%がDまで回復しており、何らかの装具を用
いれば歩ける。

■ 自宅への退院率

（総合せき損センター 2000年急患94例）

頸 損：69例のうち、自宅81%、転院・施設19%
胸腰損：25例のうち、自宅76%、転院・施設24%

■ 入院日数（総合せき損センター、2000年急患94例）

頸損 A, B, C（29例）：333日
頸損 D, E（40例）：165日
胸腰損 A, B, C（8例）：156日
胸腰損 D, E（17例）：85日

せき損センターには常時70-80名の脊損者が入院し
ています。同じようなレベルの人が時期を違えて、入
院間もない人から退院の近い人まで一緒にリハビリを
していますので、頑張ればあそこまでなれるんだとい
う、自分の将来を見ることが出来ます。

〔結語〕 1年後を見据えた急性期治療が必要である。

◎ 総合せき損センターの特徴

- * 急性期治療～リハビリ～慢性期治療～社会復帰まで
転院することなく、同一施設でチームを組んで、
一貫した方針で、責任を持って治療を行うことが出来
る。
- * 急性期の生死に関わるような状況から社会復帰の喜びま
でを、患者や家族と医療従事者が共有できる。
- * 麻痺の経時的な変化を知り、
急性期から慢性期にかけての全身状態の変化を見られる
ために、脊髄損傷の麻痺を正しく理解できる。
- * 同程度の麻痺を持った先輩患者が身近にいるため
目標が出来て、自らのゴールを見ることが出来る。

◎ 今後の脊損医療に関する要望

- * 全国に脊髄専門治療施設を展開し、
病態に精通した医師や医療従事者を養成することで、
脊髄損傷者に対するよりよい治療が普及すること。
- * 脊損を熟知した医師と基礎研究者が協力して、
脊損者に有意義な脊髄再生の研究を進めていくこと。

平成16年度収支計算書

（自平成16年4月1日 至平成17年3月31日）

特定非営利活動法人 日本せきずい基金

【収入の部】	（単位：円）
1) 助成金・補助金* ¹	5,130,000
2) 募金・寄付金* ²	34,309,228
3) 雑収入	51,400
4) 受取利息	80
当期収入合計（A）	39,490,708
前期繰越収支差額	17,025,573
収入合計（B）	56,516,281

【支出の部】	
1) 事業費	[8,162,476]
脊髄再生促進事業	656,447
自己管理マニュアル刊行事業	4,791,640
オークション事業	60,000
疼痛調査事業	654,389
2) 管理費	[8,631,128]
印刷製本費* ³	3,279,669
給料手当	586,560
福利厚生費	5,000
通信費	578,815
荷造運賃	293,839
水道光熱費	158,777
旅費交通費	153,700
会議費	124,380
事務用消耗品費	159,771
備品消耗品費	379,257
新聞図書費	192,180
交流費	3,360
地代・家賃	1,980,000
保険料	154,560
租税公課	114,580
諸会費	162,640
支払手数料	297,265
雑損失	6,775
当期支出合計（C）	14,793,604
当期収支差額（A）－（C）	24,697,104
次期繰越収支差額（B）－（C）	41,722,677

注記

- * 1：16年度は福祉医療機構より508万円の助成を得
て、『脊損ヘルスケア・基礎編』を無償配布。
- * 2：脊髄損傷者より1件2,684万円の遺贈を受けた。
- * 3：会報は4号（各号13,000部）発行し無償配布。

◎ 16年度までの各年度の財産目録、貸借対照表、
収支計算書は基金ホームページにて公開中。

[学会報告]

再生医療とリハビリテーション

岡野栄之慶応大学教授の講演より

2005年6月16日、金沢市で第42回日本リハビリテーション学会が開催された。参加した基金スタッフにより、以下に岡野教授の講演要旨を紹介する。

〔抄録から〕 損傷を受けた中枢神経の再生の戦略としては、神経栄養因子およびその関連遺伝子導入による神経保護、神経軸索伸長阻害因子の機能抑制による軸索再生、内在性神経幹細胞の活性化、神経幹細胞あるいは胚性幹細胞由来の細胞移植、骨髄間質細胞等の非神経系細胞の分化転換の利用等多岐に渡っている。

これらの中枢神経系の再生医学的介入<介入>は、発想的には、中枢神経系の発生の初期過程を人為的に再現させることに他ならないが、リハビリ医学を組み合わせることで、神経活動に依存した後期過程を再現することが可能になり、機能再生を含む真の意味での中枢神経系の再生医療が実現されるであろう。

幹細胞システムを用いた再生戦略〔講演要旨〕

1. 内在性神経細胞の活性化

- (1) 神経幹細胞の活性化
- (2) 中間の前駆細胞の分裂と移動
- (3) 新生ニューロンの成熟

2. 細胞移植療法：移植をするタイミングがもっとも大切である。

急性期：炎症反応（フリーラジカル等）が非常に盛んで、幹細胞を移植しても定着せず意味がない。

慢性期：マウスに移植してもグリアにしかならずニューロンにはならない。空洞拡大し瘢痕組織が著名。神経幹細胞が生着しても有効に働かない。

亜急性期：再生しようとする動きがある。血管再生も見られ、移植の至適期の存在がわかった。しかし、内在性の幹細胞組織が少なく、あってもほとんどがグリアになってしまい、内在性の幹細胞での修復は非常に難しい。この時期に外から幹細胞の移植を行えば利くのではないかと考えラットに実験を行った結果、有効な機能の回復が見られた。

3. 霊長類への移植：ラットの胎児組織の脊髄損傷ラットへの移植は、そこそこの有効性が得られている。しかし人間に関しては、胎児細胞の量的・倫理的問題があり現在は実験ができない。そこで行った実験として、試験管で増やした神経幹細胞を脊髄損傷のラットに移植した結果、有効な回復が得られた。

↓（臨床応用）

ラットと霊長類では、脊髄の構造と機能が相当違うため、ラットのモデルが実際に霊長類に機能するか不明。このためやはり霊長類での試験が必要となる。

↓（霊長類への移植）

頸髄損傷したサルに人間の神経幹細胞を移植した。

タイミングよく（亜急性期）移植することによって、運動機能に有意な回復が見られた。

↓（今後）

この実験を臨床の場に持っていくためには、細胞を非常にクリーンな状態（GMPレベル：医薬品優良製造基準）で培養することが要求される。また、供給システムを確立するために、慶応義塾大学・国立病院機構大阪医療センター・産業技術総合研究所の3カ所共同研究を進めている。研究例としては、

- (1) 100日で神経幹細胞を100万倍に培養。
- (2) 移植できる環境下での細胞ストックの準備、等。

↓（展望）

慢性期の脊髄損傷患者では10%～15%の軸索再生を行うことができれば、リハビリと組み合わせることによりかなりの機能回復が期待できる。

慢性期の脊髄損傷患者に対しては、グリア瘢痕など神経軸索伸長阻害因子の抑制、損傷脊髄の移植できる環境調整が必要。

急性期においては抗IL〔インターロイキン〕-6の投与が有効だが、慢性期の患者では神経軸索伸長阻害因子（グリア瘢痕等）への方策が必要がある。そこで

1) 阻害因子（グリア瘢痕）を破壊する酵素（コンドロイチナーゼABC）*を加えると、みごとにグリア瘢痕が壊された。瘢痕組織などのバリアのない状態で神経幹細胞を移植することによって、相乗的に効果がある。

*：椎間円板内の髄核に含まれるコンドロイチン硫酸を特異的に分解して脊髄に対する圧迫を減弱させる酵素。

2) 軸索再生を阻害するセマフォリン3A（軸索伸長阻害因子）の対策としてsm-216289（住友製薬）が効果あった。そこでラットの完全損傷モデルに投与したところ、軸索が瘢痕組織を横切って再生することがわかった。フルスコアではないが回復があった。神経幹細胞を組み合わせることで、軸索再生をより誘導させるために、住友製薬と共同で今後も研究を重ねる。

まとめ

- ・ 急性期に関しては、抗IL-6の投与が有効。
- ・ 亜急性期に関してはタイミング良く神経幹細胞の移植をすることによって、ニューロへの分化が誘導できる。
- ・ 慢性期に関しては、軸索再生を誘導させるsm-216289・コンドロイチナーゼABCを投与することにより、グリア性瘢痕をクリアにし神経幹細胞を移植する。その後、なんらかの形でリハビリテーションを行っていくことが重要になる。

↓（どのようなリハビリテーションが必要か）

神経幹細胞を移植した条件下でのリハビリテーションが、よりシナプスに対して影響を与えるのではないかと研究をしている。具体的には、トレッドミル・トレーニングが有効である。

現段階では、ラットの脊髄損傷モデルを作り、上体を起こし上げて二足歩行状態にして、どのようなリハビリテーションが有効か研究中である。そこに神経幹細胞を移植した後どのような相乗的効果が得られるのか、再生医療とリハビリテーションの併用療法を科学的に検証するための動物実験が今後より重要になる。

〔新薬開発〕

新薬の研究開発について

ファイザー・医療制度勉強会報告

ファイザー側のヘルスケア団体を対象とする医療制度勉強会が6月23日、同社会議室で開催された。

第1回は「薬の研究開発・承認・薬価収載」をテーマに、日本大学薬学部薬事管理学研究室の白神誠教授が講演された。その概要を参加した基金スタッフが紹介する。

薬の承認について

例「コンビニで薬を売ることをどう考えるか」

行政の考え：すべての消費者が医薬品を安全かつ有効に使用するには専門家の関与が必要。

規制緩和を求める人の主張：

- ・ 実際には専門家から消費者へ説明がなされるケースは稀である。
- ・ 普通の消費者なら（説明書きを読む等して）自分で判断できる。

* 行政の言う「すべての消費者」と規制緩和を求める人の言う「普通の消費者」という認識の対立から意見が噛み合わない。

新薬を提供するには厚生労働大臣の許可が必要となる。

- 一般の人には製薬企業のいう有効性や安全性の真偽を判断できない。
- 使ってみても良し悪しがわからない。
（一般的な有効率は50%位と言われる）
- 人によって薬の効き方や危険性が違う
（効果や副作用）

審査する側（厚生労働省）に求められることは：

- 公平・公正であること → 倫理規定の遵守
- 高い専門性を持っていること
→ 専門的知識を持った者によるチーム審査
→ 第一線の専門家のアドバイス

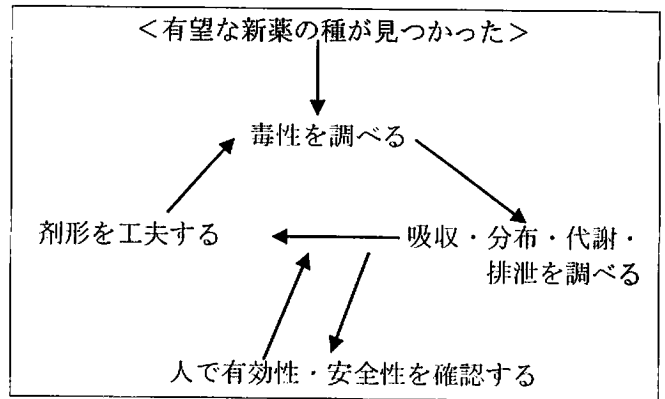
新薬を提供するには3つの許可が必要である：

1. 製造販売承認：その薬の有効性・安全性の確認
2. 製造許可：常に一定品質の製品を製造できることの確認
3. 製造販売許可：市販後の安全な使用を確保するための体制があることの確認

新薬の有効性や安全性を確認するには

有望な新薬の種が見つかった（理論的な研究やモデル動物で確認できた）場合、その毒性を調べ、吸収・分布・代謝・排泄を調べる。

さらに、人間で有効性・安全性を確認し、剤形を工夫していく。



新薬の審査：製薬企業から提出された資料の書類審査で行う

提出資料の信頼性をどう担保するか

↓
治験を実施する基準を定めて、それが守られているかどうかを査察する。その基準は――

- ・ GLP (Good Laboratory Practice：動物を用いた毒性実験の基準)
- ・ GCP (Good Clinical Practice：臨床試験の基準)
- ・ 信頼性の基準

提出された資料は生データを正確に反映していること

都合の悪い資料を隠していないこと

生データを保存していること（3～5年）

（失敗データも保存義務有り）

治験審査委員会の設置

- ・ 文書によるインフォームド・コンセント
- ・ 医療機関への治験協力者の配置
- ・ 毒性試験などが終了していること
- ・ 治験の有効性・安全性に関する情報の提供
- ・ 治験薬による副作用の厚生労働大臣への報告
- ・ 被験者に生じた健康被害の補償のための手立て

データの信頼性の確保

- ・ モニタリングの実施
- ・ 監査の実施
- ・ 各種手順書や試験計画書の作成とその遵守
- ・ 記録の保存

治験審査委員会（IRB：Institutional Review Board）

- ・ 原則として治験を行う各医療機関に設置
- ・ 治験実施や継続の適否を判断
- ・ 説明文書の吟味
- ・ 治験審査委員会の構成
5人以上で構成。1人は専門家以外の人物。
またその1人は医療機関と利害関係のない者

インフォームド・コンセント

文書による説明と文書による同意

説明文書はできるだけやさしい表現

※ 説明文書に書かなければならない主な内容

- ・ 予測される治験薬の効果や被験者に対する不利益

- ・ 他の治療法に関すること
- ・ 治験の参加をいつでも取りやめることができること
- ・ 治験に参加しないことや参加を取りやめることにより、被験者が不利な取り扱いを受けることはないこと
- ・ 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニターや治験審査委員会にカルテなどを見せること
- ・ 健康被害の補償に関すること

※ 治験は実施前に厚生労働大臣への届け出が必要

- ・ 同じ薬でも試験ごとに何度も提出
- ・ 治験届けには、毒性試験などの資料と治験の実施計画書や患者への説明文書の案を添付
- ・ 初めての提出の時は30日待ってから治験を開始（その間に厚生労働省で治験実施の適否を判断）

※ 正しい評価をするための臨床試験の進め方
動物実験の結果が人で反映されるかどうかの確認



- ・ 健康な成人で血中濃度や代謝物を調べて動物と比較（第Ⅰ相臨床試験）
- ・ 少数の患者で有効性の確認（前期第Ⅱ相臨床試験）
- ・ 多数の患者で最適な投与量の決定（後期第Ⅱ相臨床試験）

その薬の位置付けの確認



- ・ 多数の患者で標準的な治療薬やプラセボ効果との比較（第Ⅲ相臨床試験）
- 注）プラセボ効果：薬を使用したという思い込みから効果が出てしまうこと。

※ 新薬開発に要する期間

- 合成（抽出） 2～3年
- 前臨床試験開始 3～5年
- 臨床試験開始 3～7年
- 承認申請 1～2年 →承認取得

というプロセスを踏むので、トータルでは15～17年かかる。

その期間にはさらなる技術進歩は充分に考えられるし、ロジックも相応に変化することも考えられるはずであるが、依然として上記のような期間がかかってしまう。

現在「新薬」とされるモノは、10年以上前の発案の薬と言える。

※ 医療保険での新薬の使用

- ・ 薬価基準に記載されていない医薬品は使用できない
- ・ 1つでも薬価基準に記載されていない医薬品を使用すると——
診察代を含めて全てが自費（混合診察禁止の原則）
- ・ 薬価基準に記載されていないと販売できない

（国民皆保険）

- ・ 薬価基準に記載される医薬品の価格は厚生労働大臣が決める

※ 薬価基準に記載されるには

- ・ 薬事法により「医療用薬品」の承認を受けていること
- ・ 承認取得者の希望により収載
- ・ 予防薬、生活改善薬は収載されない
- ・ 価格が折り合わず申請者が収載を希望しないこともある

※ 新薬の薬価の決め方

- ・ すでに薬価基準に記載されている医薬品の中から最も類似しているものを選ぶ
- ・ 1日の薬剤費がその類似薬と同じになるように薬価を決める
- ・ 類似薬に比べて優れた点があれば加算する
- ・ 外国で同じものが売られてる時は、その価格と比較して大きく離れてる場合には調整する

※ 薬価の決め方

新規収載品の1日薬価＝比較薬の1日薬価
同じ効果を出すのに、薬によって用いる数や量が異なる場合が多いので、1錠や1包で価格設定するのではなく、1日トータルでの使用分で価格で設定する。

健康食品と医薬品を比較：

	医薬品	健康食品
有効性の裏付け	理論的な研究 モデル動物	試験管でも モデル実験
安全性	動物での毒性実験	天然成分だから 安全との前提
臨床試験	厳密な比較試験	少数例の経験 (体験談)
製造	GMPによる 厳重な管理	不明 (業者まかせ)
販売後の安全管理	義務あり	義務なし

【略語解説】

GCP：Good Clinical Practice 医薬品の臨床試験の実施基準。被験者の人権と安全性の確保、臨床試験のデータの信頼性の確保をはかり、適正な臨床試験が実施されること。すなわち臨床試験が、「倫理的」な配慮のもとに「科学的」に実施されることを目的として定められた。

GLP：Good Laboratory Practice 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準。非臨床試験の動物における安全性試験データの質の信頼性を確保するため、動物実験などの作業の標準化、記録、監査体制、機械、施設などを規定したものの。

GMP：Good Manufacturing Practice 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準。医薬品の製造工程の各段階で品質管理を確保し、各種の汚染を防いで良質な医薬品を製造するために、医薬品の製造業者が遵守すべき規則。

<治験ナビより>

〔再生研究〕

受傷後の回復をめぐる ICCPガイドライン草案から

世界脊髄再生研究の促進を目指す世界6カ国、9団体からなるICCP (Int. Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis) では、2004年から脊髄再生に関する臨床試験ガイドラインの作成作業を進めている。

その中から、受傷後の自然治癒率に関する文献学的まとめをドラフトとして公開したので、その要旨を紹介する。全訳は基金ホームページに掲載しており、原文もダウンロードできる（翻訳は赤十字語学奉仕団：坂本剛、渡辺理恵子さんによる）。

治験計画上の問題

脊損後の回復の概略については、よく知られている。脊髄損傷直後に重度の初期マヒをきたした患者の大部分は、神経学的に部分的あるいはほぼ完全に回復する。損傷後の時間が経過するほど、より確定的な最終的アウトカム（帰結）を予測することができ、このことは神経学的に完全マヒの脊損患者において特に当てはまることである。

したがって、損傷後24時間以内に適用される治験では多くの被験者の参加を求めなければならないが、一方、損傷後の回復期に適用される治験では、損傷後、一定期間経過後に介入することで、より正確にアウトカムを予測することができるため、被験者はより少なくて済むことになる。

既に始まっているか、近く開始される治験は、脊髄における軸索再生と可塑性の双方またはその一方を促進させる治療法を主として用いるものである。損傷レベルより1つ下の髄節で、こうした治療の主要な効果が発現すると思われる。したがって、このような髄節での回復パターンに関するデータ、および回復と損傷レベルからの距離との関係についてのデータが特に重要となる。

用語の定義: 損傷の記述に使われる専門用語から、自然回復の事柄に若干の混乱がある。

「ASIA分類で定義される）「神経学的損傷レベル」とは、体の両側で正常の機能を有する最も下の部分である（ASIA：アメリカ脊髄損傷協会の略で、同協会がまとめた脊髄損傷の評価尺度の略語も意味している）。

「運動レベル」とは、筋力が3以上の最も下の部分と、そのレベルより上で筋力が5以上の部分である。

知覚レベルとは、ライトタッチ及びピンクリップで両側に正常の知覚を有する最も下の部分である。

一部残存の領域とは、検知可能な運動・知覚機能が残っている最も下の損傷学的レベルの最も下の部分を含む。

ASIA分類は損傷の完全さについて述べている。

ASIA - A：仙髄節S-4～S-5に運動・知覚機能がまったくないもの。

ASIA - B：S-4～S-5を含む神経学的損傷レベルより

下に何らかの知覚機能を残しているが、運動機能がないもの。

ASIA - C：神経学的損傷レベルより下位に何らかの運動機能は残っているものの、主要筋群の半分以上が筋力3未満であるもの。

ASIA - D：神経学的損傷レベルより下に何らかの運動機能を残しており、主要筋群の半分以上が筋力3以上のもの。

ASIA - E：運動・知覚機能共に正常なもの。

回復率に関する主なデータ

1. 全米急性期脊髄損傷研究 (NASCIS: National Acute SCI Study) の3件の治験：メチルプレドニゾロン、ナロキソン、tirilazad mesalate の効果測定。
2. Sygen社(GM-1 ganglioside) の治験：自然回復に関する大規模調査 (760人; Geisler ら2001) と合わせて実施された。
3. モデルシステム研究 (Marino ら1999)：数ヶ所の脊損センターの入所者4365人を調査。
4. Waters ら (1993 Arch Phys Med Rehabil 74)：C4-C7の完全マヒ者61名のアウトカム。
5. メチルアスパルテート (NMDA) 受容体ブロッカーについてのフランスの治験：大規模治験で、現在刊行準備中。

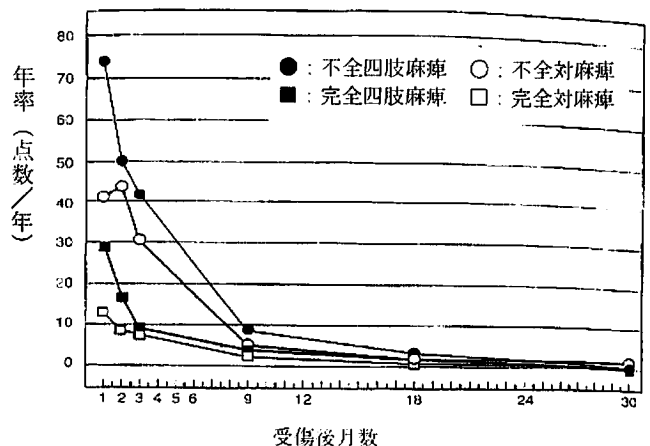
発表されたデータのほとんどは、患者の神経学的状態及びASIA分類における回復率について述べている。

対象研究のほとんどにおいて、機能の一部残存区域に回復が限定されているか、または一部残存区域より下部で回復が起こったかを判断することはできない。

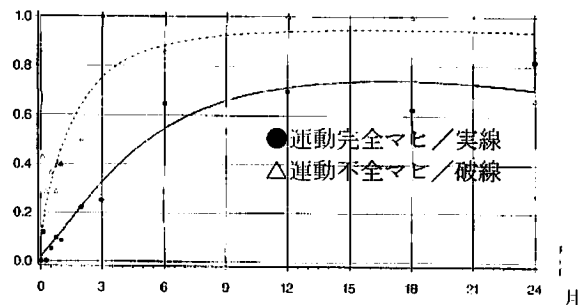
自律神経の機能回復を詳細に測定した研究はない。中心性脊髄損傷に関する研究では、ASIAスコアの筋肉の機能回復を予測するものとして、膀胱機能の有無が利用されている。

回復率

機能の回復率及び回復期間についてすべての研究でかなり一貫したデータを認めることができる。受傷後3ヶ月間は急速な回復がみられ、その後、回復は9ヶ月でほぼ完了する。完全損傷者に比べ、不全損傷者のほうが回復率及び回復の程度が高い。BurnsとDitunno (2001年)による図は標準的な回復像を示す。



受傷タイプ別の回復度 (Burns & Ditunno 2001)



運動レベルC4分類される患者の右上腕二頭筋の回復 (%)
 受傷後経時的に上腕二頭筋が等級3/5まで回復した患者の百分率。曲線はGEE分析による回復モデルを示す。

また、神経学的損傷レベルより下の脊髄レベルにおける筋肉について、回復率を調べた研究（Ditunnoら、2000年）もある。このグラフを転載する。

対象患者は運動完全マヒ27名と運動不全マヒ13名である。このデータからは、回復は進行性であり、最初の3ヶ月で最も急速に回復し、受傷後に大部分（90%以上）の患者で、運動機能が有用な程度まで回復していることが分かる。

受傷後24、48、72時間時検査の予後の価値

治験計画にとって、いつ治療を開始するべきかは重要な問題である。72時間時点での検査は、予後を予測する上で価値が認められ一般的に受け入れられている。Brownらは特にこの問題について調査した（1991、Arch Phys Med Rehabil 72 546-548）。24時間と72時間の間で、47%の患者に選択した筋肉で等級3から等級1または2に下がる筋力低下がみられた。72時間時点では、等級3の全患者に等級4または5まで上がる筋力回復がみられたが、一方、等級1または2の患者では等級3以上に回復したのは27%のみであった。

結論として、運動完全マヒ患者（ASIA - A及びB）に対して、72時間時点の検査を行うことにより、かなり優れた予後予測が可能になるが、24時間時点の検査は十分に信頼できる結果を得ることができない。

損傷レベル以下の機能および距離における変化

バンクーバー・スタディ（Fisher CGら2005）では、ASIA基準により神経学的レベルを求め、このレベル以下の隣接遠位レベルにおける運動機能の回復について研究した。バンクーバー脊損ユニットの入院患者のフォローアップで注目すべきことは、運動機能の回復はほとんどが、ASIA基準の運動レベルより、1つ下のレベルで起こっていることであり、3つ下やそれより下の脊髄レベルではほとんど起こらないことである。

運動レベル 以下	運動等級 パーセント	回復あり	回復なし
第1レベル 27名	0 1-2	9 11	7 0
第2レベル 30名	0 1-2	4 1	21 4
第3レベル 27名	0 1-2	1 0	26 0

Watersらによる1993年の観察は脊髄損傷後30日以内に行った評価に基づいているが、この観察によると、88症例のうち57%が受傷後1年で、当初隣接レベルにおいてゼロと評価された筋力が1/5に改善し、27%が3/5以上の評価まで改善した。

損傷レベルより2つ下の隣接レベルでは、何らかの測定可能な改善を示したのは4%の患者しかいなかった。また、筋力が3/5まで回復したのは1%（1名）のみであった。

モデルシステム化した別の研究によると、知覚レベルが入院時と比べて変化したという患者はごく一部しかおらず、神経学的運動レベルのほうが神経学的知覚レベルよりも変化が起こりやすいと結論付けた。

■作業グループからのコメント

ほぼ全患者で、最初にASIA基準で評価した損傷レベルより下で何らかの機能回復がみられる。完全運動マヒ患者では、機能回復の多くは部分的残存機能のある区域で起きる。したがって、損傷後の早期にある程度の機能を有する筋肉は有用な機能まで回復する可能性が高い。回復は、特に知覚が残存する神経筋単位で起きると思われる。回復はほとんどの場合、最初の3ヶ月で起き、なかには少数であるが、最長1年にわたり回復が続く場合もある。

完全損傷者の場合は運動機能の回復についてはかなり予測することができ、不全損傷患者の場合は、回復はさまざまである。したがって完全損傷者の場合は、比較的小規模の治験が可能であるが、不全損傷患者の場合は、多数の患者を対象とした治験にする必要がある。

今回の分析では胸髄損傷や腰髄損傷における受傷後の回復を扱っていない。また、性差があることが知られているが（Sipskiら、2004）*、性差についても取り上げていない。

注：Sipskiらは、米国のモデル脊髄損傷システムに登録された14,433人の機能回復における性差を評価した。女性は男性より自然な神経学的回復の可能性があるが、男性のほうがリハビリを上手に機能的にする傾向があることを指摘。

今後の治験計画に必要なデータについては、神経学的レベルを正確に示し、このレベル以下の髄節という観点から患者のデータを提供することが不可欠となる。各患者において、部分的に機能が残存している区域を明確に求め、これとMRI画像による損傷レベルと相互に関連付けてみることも重要であろう。

上述のデータの多くは統計学的分析が添えられていない。統計学的分析の情報がなければ、これらのデータを統計学的数値を求める計算に用いることはできない。

治療後、損傷レベルの直近下で集中的に機能回復が起きるといった観点から、既存の治験データを発表する方法として、神経学的損傷レベルとそのレベル以下の距離とを関連づけて、機能回復を示すようなフォーマットを用いるのが有用だろう。

〔参考資料〕

韓国・生命倫理及び安全に関する法律

2004年1月、韓国において「生命倫理及び安全に関する法律」が制定された（施行：2005年1月）。ヒト胚に関しては難病治療のための研究を容認している。2004年末までには、ヒト胚を離床した研究を許可する難病として、脳卒中、アルツハイマー病、脊髄麻痺などを定めた施行規則を決定すると報じられている。

以下に、国立国会図書館編「外国の立法」2005年2月号から、その概要を紹介する。

■第1章 総則

【目的】 生命科学技術に関する生命倫理及び安全を確保し、生命科学技術を疾病治療等のために利用するための条件整備により、健康と生活の質を高めることを目的とする（第1条）。

【定義】 「生命科学技術」「体細胞核移植行為」「クローン胚」「遺伝子検査」等の用語の定義を定める（第2条）。

■第2章 国家生命倫理審議委員会

及び、機関生命倫理審議委員会

【国家生命倫理審議委員会】 今回新設される委員会の機能、構成及び運営について定める。同委員会は、余剰胚を利用できる研究や体細胞核移植（クローン）を行うことができる研究の種類、対象、範囲等について審議するもので、研究許可の実質的な権限を有する（第6条）。

委員会は正副委員長各1名を含む16名以上21名以下の委員により構成され、科学技術省長官、保健福祉省長官を含む関係6名、生命科学研究界若しくは産業界を代表する7名以内の者、宗教、哲学、倫理、社会科学、法曹、市民団体等を代表する7名以内の者で構成される（第7条）。

【機関生命倫理審議委員会】 ヒト胚等研究機関、遺伝子銀行、遺伝子治療機関等は、委員会を当該機関内に設置し、研究計画の倫理的科学的妥当性などを審議する（第9条）。

機関委員会は5名以上9名以下の委員で構成し、該当機関に従事しない者1名が含まなければならない（第10条）。

■第3章 胚芽等の生成及び研究

第1節 クローン人間等の禁止

人クローン胚を子宮に着床させ、又は出産する行為及びその誘引又は斡旋を禁じる（第11条）。

ヒト胚を動物の子宮に着床させ、又は動物の胚を人間の子宮に着床させる等の行為を禁じる（第12条）。

第2節 人工授精胚芽

【胚芽の生成】 妊娠以外の目的での胚芽の生成を禁止する。妊娠を目的とする場合であっても、特定性

の選択を目的とし、又は死亡した者若しくは未成年者を対象とする場合は、禁止する。精子又は卵子を売買の目的で提供する行為は、禁止する（第13条）。

【胚芽生成医療機関】 人工授精を行おうとする医療機関は、胚芽生成医療機関として指定を受け、省令に定める施設及び人材を備えなければならない（第14条）。

【胚芽の生成等に関する同意】 胚芽の保存期間及び廃棄、余剰胚を妊娠以外の目的で使用すること等については、精子及び卵子提供者の書面による同意を必要とする（第15条）。

【胚芽の保存期間及び廃棄】 胚芽の保存期間は5年以内とする。廃棄に関する事項は記録し、保管しなければならない（第16条）。

【余剰胚の研究】 余剰胚は、発生学的に原始線が現れる時〔受精後約14日〕までに限り、不妊治療若しくは避妊技術の開発、筋萎縮症その他大統領令が定める難病治療のための研究に利用することが可能である。ただし利用については、改めて同意権者の同意を受けなければならない（第17条）。

余剰胚を研究しようとする機関は、予め「胚芽研究機関」として登録しなければならない（第18条）。

第17条の規定に基づき研究を行おうとする胚芽研究機関は、研究計画書を提出し承認を得なければならない（第19条）。

胚芽生成医療機関が研究のため胚芽研究機関に対して提供する余剰胚は、無償とする。両機関は、余剰胚の保管及び提供等に関する事項について、保健福祉省長官に報告しなければならない（第20条）。

胚芽生成医療機関及び胚芽研究機関は、余剰胚の保管、取扱い及び廃棄等の管理を徹底しなければならない（第21条）。

第3節 クローン胚

【体細胞核移植】 体細胞核移植によるクローン胚の生成を禁ずる。ただし、余剰胚研究の場合と同様、例外的に第17条に定める難病治療のための研究においてのみ、生成を認める。体細胞核移植を行うことのできる研究の種類、対象及び範囲は、国家生命倫理審議委員会の審議を経て大統領令で定める（第22条）。

クローン胚を生成し、研究を行おうとする機関は予め登録しなければならない。体細胞核移植に関しては、第19条から第21条までの規定が準用される。この場合、「余剰胚」を「クローン胚」とみなす（第23条）。

■第4章 遺伝子検査（第24条から第30条）

遺伝子検査機関及びその遵守事項、遺伝子検査の制限及び同意、検査対象物の提供及び廃棄について定める。

遺伝子検査を行い、又は面接検査対象物を採取し、遺伝子に関する研究を行おうとする者は、子め保健福祉省長官に届け出た上で登録しなければならない（第24条）。

科学的立証が不確実な身体的概観や性格に関する遺伝子検査は、禁止される。胚芽又は胎児を対象とする

遺伝子検査は、筋萎縮症その他の遺伝疾患を診断するための目的以外には行ってはならない(第25条)。

遺伝子検査を行う場合には、検査対象者から同意を得なくてはならない(第26条)。

■第5章 遺伝情報等の保護及び利用（第31条～第35条）

遺伝情報をもとに教育、雇用、昇進等において人を差別すること、遺伝子検査の強制や検査結果の提出を強制することは禁じられる(第31条)。

遺伝子銀行を設立するものは、保健福祉省長官の許可を受けなければならない。施設、設備基準等については大統領令で定める(第32条)。

遺伝子銀行の遺伝情報を利用しようとする者は、遺伝子銀行の長に利用計画書を提出しなければならない。遺伝子銀行の長は、機関生命倫理審議委員会の審議を経て遺伝情報の提供の可否を決定し、その結果については保健福祉省長官にも報告する(第33条)。

提供する遺伝情報には個人情報を含めてはならない。その提供は、保健福祉省が定める必要経費を除き、無償とする(第34条)。

遺伝子銀行の長又は従事者は、職務上知り得た遺伝情報等を正当な理由なく他人に提供してはならない(第35条)。

■第6章 遺伝子治療（第36条及び第37条）

遺伝子治療は、遺伝疾患、癌、後天性免疫欠乏症その他生命に深刻な障害を招く疾病で現在利用可能な治療法がなく、又は遺伝子治療の効果が顕著であるものに限られる。ただし、精子、卵子、胚芽又は胎児に対し、遺伝子治療を行ってはならない(第36条)。

遺伝子治療機関は予め登録しなくてはならず、治療の目的や副作用等について予め患者に説明し、同意を得なくてはならない(第37条)。

■第7章 監督（第38条から第44条）

胚芽生成医療機関、胚芽研究機関、遺伝子検査機関、遺伝子銀行及び遺伝子治療機関に対し保健福祉省が有する監督権限について定める。具体的には、報告又は資料の提出、胚芽や遺伝子検査のための採取物等の廃棄命令、改善命令、許可の取消や業務の停止等について定めている。

■第8章 補則（第45条から第48条）

国家による生体幹細胞研究の支援、研究事業等に対する国庫補助、秘密漏洩の禁止等を定める。

■第9章 罰則（第49条から第55条）

人クローン胚を子宮に着床させ出産させた者は、10年以下の懲役に処する(第49条)。

法人又は個人の業務に関して従事者が違反行為をしたときは、法人又は個人に対しても罰金刑を科する(第54条)。

〔海外研究動向〕 -----

幹細胞研究に関する

第3回ソウル国際シンポジウム

韓国におけるES細胞研究が*Nature*や*Science*で報じられ、バイオテクノロジー研究のレベルの高さが注目される中で、2005年8月25日～26日、韓国・ソウルの延世大学において、韓国ばかりでなく日米欧の研究者を交えた「第3回幹細胞研究に関するソウル・シンポジウム」が開催される（韓国科学技術省後援）。

セッションは、1：胚性（ES）幹細胞、2：幹細胞の分化、3：神経幹細胞、4：幹細胞研究における倫理と規制、5：成体幹細胞、6：組織再生、7：幹細胞の臨床局面。全体講演は以下を予定。

1. ヒト幹細胞の分化誘導

Alan Trounson (Monash Univ. オーストラリア)

2. 造血幹細胞と前駆細胞の動員と誘導

Hal Broxmeyer (Indiana Univ. 米国)

※ 法制度も含め幹細胞研究を推進するバックグラウンドを把握し、研究の最前線をウオッチするために、基金役員がこのシンポジウムに参加します。

(次号にて報告予定)

『ACCESSIBLE TOKYO 2005』



当基金の翻訳作業をしていただいている「赤十字語学奉仕団」が、障害者（車いす）のための英語・日本語の2ヶ国語からなる首都圏のアクセスガイドブックを刊行しました（A5版196頁）。希望者は事務局まで連絡を（無償配布）。なお、以下のアドレスで京都・鎌倉版も含め閲覧できます。

<http://accessible.jp/org/>

基金の活動はカンパで支えられています

- ▼振込先（口座名は「日本せきずい基金」）
郵便振替 No.00140-2-63307
銀行振込 みずほ銀行 多摩支店
普通口座 No.1197435

▼イーバンク銀行への振込：みずほ銀行集中第1支店（普）No.9160533 受取人：イーバンクギンコウ（カ）

★ 同封の振替用紙は、カンパやこの機関紙購読料の支払いを求めるものではありません。

発行人 障害者団体定期刊行物協会
東京都世田谷区砧6-26-21

編集人 特定非営利活動法人 日本せきずい基金・事務局
〒183-0034 東京都府中市住吉町4-17-16
TEL. 042-366-5153 FAX 042-314-2753
E-mail jscf@jscf.org または jscf2@ybb.ne.jp
URL <http://www.jscf.org/jscf/>

* この会報はせきずい基金のホームページからもダウンロードできます。 頒価 100円