

ングと管理は、適切な担当者が直接操作すること、もしくは、権限を持つ人物しか訂正できないビル管理システムに入っている特別なソフトウェアで、勝ち得ることが可能である。環境条件は、要員がいない状態で設備が機能している「休止中」状態時と、特定数の要員が活動し、設備が完全に装備され、機能している「動作中」状態とで、特定されるであろう。

2. 表面の細菌モニタリング。もし定期的に行われるならば、このようなモニタリングは、床、壁、活動面、設備（遠心分離機、培養機器）の表面の汚染のレベルを推定することができるであろう。

3. ヒトと動物の病原菌試験。ヒト胚性幹細胞の治療応用はいくつかの重要なリスク要因から、限定されている。そのひとつが、細胞を試験管内で作成し、増殖する際に動物由来の物質に曝されていることである。特に、ヒト胚性幹細胞の未分化を維持するために動物由来のフィーダー細胞を使うことである。これは、治療に使用される細胞とフィーダー細胞が近接すること、マイクロ組織や生物学的活性を持つ分子が最終治療製品に入り込む可能性を持つことを意味する。また、動物由来のフィーダー細胞の使用は、研究室のメンバーに重篤な感染をもたらすウイルスを含むであろうことも留意せねばならない。しかし、2007年11月にシンガポールで、医療グレードのヒト胚性幹細胞が、動物材料を使わずに作成されている。動物のフィーダー細胞を使わずに、ヒトのフィーダー細胞を使ってヒト胚性幹細胞株を作ろうとする多大な努力がはらわれている。しかし、ヒト由来のフィーダー細胞を使った場合も、ドナーのヒト病原体による感染リスクは、あり、それは、究極的には患者に移る可能性がある。それゆえ、容認可能な行動として、幹細胞保管機関は、重大なヒトと動物の病原菌に関し、全ての作成済み細胞のスクリーニングを行い、貯蔵を含む全工程で汚染が無いことを確認することである。病原菌は、他の作成した組織と細胞、スタッフと受領者にとって危険である。

4. 抗生物質感受性試験 いくつかのケースでは、抗生物質感受性試験を行う必要がある。例.消毒剤への抵抗が見られた場合。

5. 要員のモニタリング 幹細胞バンクに雇用されている全てのスタッフ（清掃と管理スタッフも）が、個人衛生に関し、定期的トレーニングを受け、研究質の汚染源に関して情報を持つ。また、衛生的な治療用製品の取り扱いのために、環境試験工程を行うに必要な基本的な微生物学の訓練を受けることがじゅうようである。感染の兆候を示したスタッフやある種の病気で病欠から戻ったスタッフは細胞培養作業の直接リスクとなり、このリスクは細胞培養を始める前に、モニターされ、評価されねばならない。スタッフの教育と訓練 全てのスタッフに対する関連する適切な教育と訓練は、非常に高品質の作業と安全性を求めるのに大切である。研究室で義務を遂行できるスタッフの能力が中核事項であり、それがあってこそ、科学的、法律的、安全上の要求事項に満たす組織標準の基づく

作業が遂行される。実践的技術を改良させ、向上させるべく、また能力を維持すべく、業績と訓練のモニタリングが要求される。

7. 培養用培地の適合性チェック 使用される培養用培地は、適切な細胞製品である推奨を受けているべきある。もし、代替培地や補完培地がある種の微生物の \forall の成長を維持するようなら、確証試験がその培地が適切かを判断するために行われる。

8. 菌発見記録の保存 隔離された微生物の数とタイプを含む情報をもつことで、よし、状況を早めに察知することができる。例として、共通の種類が異なる場所で繰り返し隔離された場合や、同じ場所で一種類が繰り返し隔離される場合。微生物の発見は、感染源の推定と管理方法の決定に役立つ。

9. データの収集と解析は、環境モニタリング・プログラムの統合的な部分であり、警告と行動の限度を設定することは重要である。統計学的手法がデータの流れをモニターするためと環境モニタリングデータを理解するために使用される。環境モニタリングは、強固で、流れの解析に答えられ、費用効果の高いものでなければならない。しかし、それが、スタッフの重荷になってはならない。厳格すぎるとスタッフの作業への過剰な介入で、細胞培養を中断させ、最終製品の品質を貶めることになる。

行動と警告の限度の枠組み レベルは、標準作業手順に定義しなければならない。各医療用細胞バンキングセンターは、独自の警告レベルを（通常、歴史的データベースで、決められた限度は超えているが、工程は管理している汚染のレベル）と重要プロセス領域での行動限度を設定せねばならない。もし、警告レベルを超過した場合、異常結果の原因は、調査されねばならない。

安全性試験 汚染リスクは、細胞株が培養用培地で長期間維持した場合、バクテリアと菌の増殖が進むので、増加する。微生物の成長を止める通常的手段は、細胞に対しても抑性効果がある。研究室環境からの汚染は、日常的なスクリーニングにより、モニターされる。スクリーニング対象は、バクテリア、菌、公衆、マイコプラズマ、ウイルス、欧州薬局方による無菌と外来性物質である。このスクリーニングは、プレマスターバンク、マスターバンク、配布バンクに対する定期的品質管理として用いられねばならない。マウスもしくはヒトのフィーダー細胞で作成された胚性幹細胞は、患者に感染する微生物をうつす可能性（例 重篤な病気を引き起こすウイルス）がある。そのため、医療グレードの細胞用に、外来物に対する多くの試験がケースバイケースで試験の結果が審査しながら、危機管理に基づいて行われる。

品質管理試験は、バンクでの培養が、元々寄託された細胞であること、バンキングの工程で細胞が変わっていないことを証明するために必要である。品質管理は、次に述べる試験（これに限定されないが）に構成される。

1. 活性と機能評価試験 これは、凍結前の細胞と凍結融解後の細胞に対し、細胞の復活率とプロトコルの良好な管理を確認するために行われる。（この試験は、プレマスターバンク、マスターバンク、配布バンクに対して行われる。

2. 細胞株の発現形プロファイル これは、18種類の抗体パネルを使い、マーカーの幅で、胚性幹細胞株の未分化と分化の程度を把握するもの
3. 培養中の幹細胞株の安定性評価 これは、幹細胞バンクの他のバンク（プレマスター、マスター等）に保管されている細胞株と比較をなすことによる。
4. 幹細胞培養工程の堅牢性の検証 標準化を進めるため。というのは、それぞれの株が独自の育成と保存の工程を思われるからである。
5. 病原菌、マイコプラズマ、特定種類の微生物による汚染試験
これは、提供される細胞株が汚染源による汚染が無いことを確認するために行われる。しかし、細胞培養を汚染しうる多くの微生物があり、それに特定の隔離方法が未発見である。その微生物を隔離するためには、検知用に異なる培養と条件が試され、科学者がこの型の稀少な汚染の可能性を認識せねばならない。
6. 出所確認試験 細胞株が唯一のものであることを示すため。（例 他の細胞株とクロス汚染していないこと）
7. 無菌試験 生体由来物のない培養で、バクテリアと菌の汚染が無いことを証明する。
8. マイコプラズマとバクテリアに対する試験 細胞培養を汚染するが、バクテリアと菌に対する標準無菌試験方法で検知されないものに対する試験
9. ウイルス性病原菌と他の汚染源に対する試験 個別の環境、培地の提供、ドナーグループに起こる場合である。この試験は、細胞株が、内在性ウイルスを含む、外来性ウイルスに汚染された、ウイルス粒子を隠し持つ、ウイルス抗体を表面に発現する場合に必要である。
10. 追跡可能性の確保 特にヒトの治療目的用細胞に対し。再製造と情報をもとに使用可能な応用が可能な細胞株のソースに戻れない限り、特定の細胞株情報は、限定的な価値しかない。情報と細胞が正確な追跡可能性のための信頼できる仕組みで、結びつけられることができ初めて、細胞株は、研究と治療用の価値ある生物化学的資源となる。
11. スタッフ教育の確認 高品質の作業、安全性、正しい施設と設備の機能を推進するため。

データ保護も、幹細胞バンク、特に幹細胞登録機関において、重要な安全性の課題である。幹細胞バンクと幹細胞登録機関は、いかなる個人情報も、幹細胞株と関連製品の追跡可能性に必要となるので、EU 指針 95/46/EC の要請に基づき、適切に保護されていることを確認せねばならない。

実行される作業の統一性、有効性、再現性の維持も、幹細胞バンキングの安全性に貢献する。維持は、全ての材料と方法の品質、同様に使用と応用を確認することで勝ちうる事ができる。試験管での細胞、組織に対する作業の継続性、追跡可能性、再現性を確認することが必要である。それゆえ、各研究室は、品質確認を監視する要員を置く必要がある。確認するのは、例えば、細胞、佐敷、培養用培地、その他全ての材料、同様に 方法、プ

ロトコル、記録方法、使用する装置である。使用されるシステムと従うべき手順の明確な文書も、追跡可能性再現性、また、実行された作業の残善性を確認するのに重要である。

その文書は、再現可能で、下記を含む。

作業目的。手続き、材料、使用設備の選択の合理性。細胞、組織の起源と特性。研究室の記録（含む結果、素データ、品質管理記録）。細胞と彩色の保管と貯蔵手順。使用されたプロトコルと作成された細胞株。

European Legal Provisions and Ethical Guidelines Relevant to Stem Cell Banking

幹細胞バンキングに関わる欧州の法的規制と倫理ガイドライン

欧州では、国際的並びに国内レベルの双方で、幹細胞バンキング活動に直接関わる法的並びに倫理的文書がいくつかある。それゆえ、使命と活動に関し議論する前に、幹細胞バンクを運営する法的根拠を俯瞰することが重要である。本章では、欧州レベルでの法的文書をおおまかに調査する。

EU 組織並びに細胞指令 2004/23/EC は、2006 年 4 月に施行された。それは、血液幹細胞、臍帯血由来幹細胞、骨髄由来幹細胞、生殖細胞（卵、精子）、胎児の組織と細胞をカバーするが、器官、試験管上の研究、動物モデルを使用した研究には適用されない。それは、組織と細胞のドネーション、調達、試験、培養、保存、貯蔵、配布を規制し、人体向け応用目的の研究にのみ適用される。指針の目的は、高いレベルのヒトの健康保護を確保するために品質基準を保つことにある。また、指針の主な原則は、ドナーから患者にわたるヒト組織と細胞の追跡可能性、逆の言い方では、品質と安全性基準の法令順守を確証することを求めている。研究者は、凍結保存された幹細胞から、初代培養細胞と提供されたヒト組織が追跡出来ることを確認し、追跡可能性のために匿名化された繋がりがあることを確認しなければならない。また、指針は、それぞれの細胞株、唯一の認識番号を付けることを要求している。その番号が、ドナーの匿名性が担保し、それは、全ての工程と公式発表に使用される。

2006 年 2 月の委員会指令 2006/17/EC は、指令 2004/23/EC を実施するもので、ヒト組織と細胞の調達に関する信用、指示、承認、ライセンスに対する要求事項、組織と細胞の生存もしくは死亡しているドナーの選択基準を定め、生殖細胞とその他の細胞の生存もしくは死亡しているドナーに対する研究室での試験について記述している。指針は、細胞と組織のドネーションと調達手続き、組織機関での受け取りを規制している。また、特定の組織と細胞を患者に直接配布することに関する要求事項も定めている。それに加えて、また、指針は、ヒト細胞と組織を扱うスタッフが適切に訓練され、承認された機関が適切な設備を持つこと、施設が汚染を防ぐように維持されていること、無菌の器材が、組織と細胞の調達に使用されていること、標準作業手順が、ドネーション工程、試験工程、輸送期間と組織機関での受け取り時にも守られていることを要求している。指針は、また、ド

ナーとすべての無償提供された材料の追跡可能性を確認するために、唯一の認識コードがドナーと無償提供された細胞と組織に割り振られていることを要求している。

2006年10月24日の委員会指令2006/86/ECは、指令2004/23/ECを実施するもので、指令2004/23/ECに一定の条件を付けている。それは、信用、指示、承認、細胞機関からライセンスングと、組織と細胞の準備工程に、要求事項を設定している。それは、また、重大な副作用や反対事象の通知規則を定め、管轄官庁との情報伝達について記述している。指令は、組織機関が、受領し、配布した組織並びに細胞を特定し、ラベル付けする有効で正確なシステムを持つこと、追跡可能性に必要な特定データを30年間保存することを要求している。欧州で一つの認識コードが全ての無償提供された材料に割り当てられることを要求している。それにより、ドナーと無償提供された材料の追跡可能性が適切に認識されること、組織と細胞の主たる特質と状態の情報が提供されることが確認される。しかし、欧州ESCREgは、いまだに、彼ら内部で細胞株に付けたコードを使用している。

EUデータ保護指令94/46/ECは、要注意データを含む個人データの使用に関する個人情報保護を要求している。同時に、それらのデータを自由に動かすことを可能にしている。指令の規則は、また、ヒト組織サンプルからの情報を抽出することに適用され、これを個人情報の収集とみなしている。指令は、自動的手法で個人情報の全体または一部を使用すること、自動的手法によらなくても、個人データを使い、ファイリングシステムを作る、もしくは作ろうとすることに対して、適用される。指針は、他の事項の中でも、個人データが正当に法律に基づき使用されていること、特定で、明確で、合法的な目的で収集され、目的に合わない形でそれ以上使用されないこと、データが認識されている目的以外には使用されないという形態で保存されていることをメンバー国が確認することを要求している。指令は、さらにメンバー国が、民族的、倫理的の起源を表す個人情報や、健康や性生活に関わる個人情報の使用を禁止することを要求している。但し、明確な同意が得られている、または、法律で別途定められているという例外を除かれる。指令は、データ使用の安全性を規制し、メンバー国が、事故や非合法的な破壊や突発的な損失、改ざん、許可されていない公開や利用、特に、ネットワークを通じたデータの伝送を含む場合、他の非合法的な利用形態に対して、個人情報を保護する適切な技術的組織的対策を取ることを要求している。

まして、方策が、もたらされるリスクと保護されるデータの性質に対して、適切なレベルの安全性であることを確認することを求められている。指令は、データ対象者に収集された個人情報を知る権利を認めている。とはいうものの、メンバー国は、データ対象者のデータに対する知る権利を特定条件下に限定するであろう。

2006年7月24日に欧州議会によって制定されたEU第7枠組みプログラムにあるヒト胚性幹細胞研究に対する資金付けへのEGEの意見は、特定条件下で、ヒト胚性幹細胞研究を認可している。たとえば、全てのメンバー国で禁止されている活動は、研究助成対象にならない。そして、研究プロジェクトには、それが合法であるメンバー国からの助成のみが想定される。欧州科学と新技術に関わる倫理検討グループ(EGE)は、責任ある研究を

推進する必要を認識している。その研究は、透明性を持ち、公的利益に合致し、メンバー国の自治を尊重し、公的信頼を持ち、国際協力を推進し、研究活動に倫理を入れ込むことを要求するものである。グループは、EU 第7枠組みプログラムが資金提供するヒト胚性幹細胞研究には、次の事項が勘案すべきだと示唆している。

1. ヒト胚性幹細胞株は、未使用の人工授精胚から作成されねばならない。
2. 欧州登録機関に登録されている幹細胞株が、可能な限り使用されねばならない。
3. 胚由来幹細胞と同等の科学的可能性がある代替物がある場合、その使用を最大限にすべきである。
4. ドナーの権利（健康、インフォームド・コンセント、データ保護、ドネーションの自由の点で）がキチンと保護されねばならない。
5. この研究領域に関する公開議論を EU レベルで活発化する行動が必要とされる。

ECE の意見は、EU 指令を単にまとめた文書ではなく、欧州憲章における研究応用の評価手順に対し、影響を与えようとしている。

Stem Cell Banks in Europe

欧州の幹細胞バンク

現時点、欧州には、二つの国立幹細胞バンクがある。

1. 英国幹細胞バンク 2003 年設立。国立生物化学標準並びに管理機関（英国政府の科学機関で、医療用途の生物化学製品の標準化と管理を通じて、国民健康を確保している）に属する。2004 年 6 月に医療用細胞を供給する細胞バンクとして認定されている。
2. スペインの国立細胞株バンク。2004 年設立。非営利のネットワークの形態で、管理本部は、マドリッドにある。スペイン科学イノベーション省に属するカルロス三世保健機構の細胞治療/再生医療部の中にある。国立細胞株バンクは、細胞株を作成、貯蔵、管理する。安全面と政治的決定から、3つの独立した支部として活動している。
 - ・アンダルシア支部。本部
 - ・バルセロナ支部
 - ・バレンシア支部

本章では、それぞれの幹細胞バンクの詳細について述べ、使命、目的。活動、組織について概観する。

英国幹細胞バンク

英国幹細胞バンクは、欧州における先駆的なバンクである。バンクがよって立つべき基盤と、冷凍保存や細胞の特定を含む幹細胞のバンキングを改良する研究プログラムを示してきている。英国幹細胞バンクは、幹細胞株の国立バンクである。研究とヒト治療の双方の用途で、成人、胎児、胚由来のヒト幹細胞株の品質保証済みストックを提供するために医療と研究のコミュニティと密接に協力することを続けている。このバンクは、細胞バンクの課題に対し支援するだけでなく、会社が新製品を作る際の品質と安全性の課題について助言する。英国医学研究評議会とバイオテクノロジーと生物化学研究評議会からの資金を受けている。国立幹細胞バンクの設立は、幹細胞作成に使用される胚の数を最小限にすると考えられた。というのは、科学的にも費用的にも縛りなしに、科学者のコミュニティが利用できる幹細胞の高品質のバンクがあるからである。英国のヒト胚性幹細胞株を作成している研究室は、正式なライセンス許諾要請の形で、株を寄託することを要求されている。しかし、このバンクが幹細胞作成に使われる胚の数にどんな影響を与えているかをいうのには、早すぎる。

英国幹細胞バンクは、幹細胞ステアリング委員会により、監視されている。バンクへの寄託を受ける前に、完全なインフォームド・コンセントの形で倫理的にソースされていること、バイオメディカルの研究コミュニティにとって価値ある資源であることを満足させねばならない。ステアリング委員会は、英国以外で作成されたヒト胚性幹細胞株、英国もしくは海外で作成された体性幹細胞株を、インフォームド・コンセントの判断基準を満たし、研究コミュニティに価値がある限り、英国幹細胞バンクに寄託することを勧めている。ステアリング委員会は、ヒト胚性幹細胞株は、次に記述する要求を満たす正当化でき、価値のある目的にのみ使用可能だと考えている。

1. 胚の成長に関する知識を増やす研究もしくは長期的に、重篤な疾患とその治療法に関する知識を増やすことを助ける研究
2. 上記目的を補強する基礎研究
3. 重篤なヒトの疾患に対する細胞治療の治験を準備すること

ステアリング委員会が英国幹細胞バンクを幹細胞株の優先的なソースと考えているにも関わらず、株がバンクから独占的に利用されるという要求はない。そのため、研究者が、ヒト胚性幹細胞株を他のソースから入手するケースはあり得る。しかし、ヒト胚性幹細胞株（それが、バンク、英国または海外の他のソースから入手するもの）を使おうとする全ての研究者は、ステアリング委員会にヒト胚性幹細胞が、完全なドナーの自由意思によるインフォームド・コンセントに基づき倫理的に作成されたものであることを伝えなければならない。

細胞の寄託。ステアリング委員会は、バンクに細胞を寄託しようとする全ての申し込みを

審査する。それは、完全なインフォームド・コンセントに基づき倫理的に作成されたこと、その細胞株がバイオ医学のコミュニティにとって価値あるものであることを確認するためである。

目的 バンクは次の目的を持つ。

1. 研究者が、幹細胞生物科学研究のために、成人、胎児、胚由来のソースから作られた細胞株を入手できること、関連する研究開発を行うことを可能にするため。
2. 治療応用開発に取り組んでいる研究者に 医療グレードの細胞バンクから幹細胞株を提供するため。
3. 受領者が、その研究室で幹細胞培養を再現するために、バンクは、細胞株が培養され、保存され、特定された工程と条件を把握し、文書化するために、細胞株の寄託者と密接にはたらく。

活動 バンクは、色々な面で活動している。

1. よく特定され、信頼できる胚、胎児、成人由来の幹細胞バンクの確立。それは、英国とそれ以外の研究者が入手可能である。
2. 医療用途に適した原材料としての細胞バンクの準備
3. 研究と医療グレードの細胞に合わせた適切な安全性試験の確認
4. 英国幹細胞バンクが準備した細胞バンクが、寄託者が認識している細胞株の特性を合致していることを示すこと
5. 目的用途に合った能力を維持していることを確認するために、培養期間が延長され、継代を重ねた細胞株の状態を評価すること。
6. 細胞株に関するデータと、培養、安全性試験、機能特定、保存に関するベスト・プラクティスを広めること
7. 寄託者の知的財産が守られる一方、抑制のない研究を可能にするに必要な規則を運用されていることの確認
8. 幹細胞の培養、保存、機能特定の訓練に関わる支援

製造 バンクは、研究グレードの幹細胞株（研究目的で使用される株）と医療グレードの幹細胞株（将来、治験と治療の材料として供給するもの）の双方を製造する。EU 組織と細胞指令 2004/23/EC は、医療用に使用されるヒト胚性幹細胞は、指令そのものに対してだけでなく、その技術的附則にも対応することを求めている。英国幹細胞バンクでは、医療グレードの幹細胞に適用されている基準が、研究用グレードの幹細胞にも適用されている。違いは、以下の 2 点である。医療用グレードに適用される厳格な安全性試験と、バンクが細胞株を医療用途に配布する際に EU 組織並びに細胞指令で求められている医療用途のための適切なレベルのドナー情報の要求である。

管理 バンクは、ステアリング委員会により、経営される。ステアリング委員会は、上院の勧告により、英国医学研究評議会によって設立された。構成メンバーは、医療とヘルスケア製品規制庁、ヒト人工授精監督庁、国立血液サービス等さまざまな規制官庁の高官と、主たる研究グループ、倫理学者、法的アドバイザー・グループ、ドナー、患者である。ステアリング委員会は、バンクが従わなければならないヒト幹細胞使用に関わる行動規範を定めている。この規範は、実際の行動に合わせて改良し、変えていく暫定的なものであり、2006年4月1日に施行されたヒト組織法2004とEU組織並びに細胞指令に基づくものである。治療用細胞作成に将来関わるものとして、バンクは、現行のヘルス・デパートメントの英国組織バンク用ガイドラインにも適合しなければならない。

利益相反への対応 英国幹細胞バンクの雇用者は、独立して、いかなる利益相反にも関わらないことが求められる。それゆえ、営利的な製品開発や幹細胞生物科学の基礎研究に関わることを禁止される。

科学的協調 英国幹細胞バンクは、冷凍保存と細胞の特定を含む幹細胞のバンクを改善する研究プログラムを立ち上げることに尽力する。

コミュニケーション、訓練、教育 英国幹細胞バンクは、英国と海外双方の科学的コミュニティの多くの協力者と密接な関係を持ち、使用者と寄託者の双方のニーズに対応せんとする。バンクは、国内並びに国際的な幹細胞研究ネットワークと同様に世界の専門センターとの繋がりを確立しようとしている。そして、バンクのメンバーは、その努力と目的を伝えるプログラムを活発に行っている。

スペイン国立細胞株バンク

細胞株バンクの構造は、図2に示す通りである。

スペイン国立細胞株バンクにおいて、ヒト胚性幹細胞とフィーダー細胞を含むいくつかの株が、貯蔵され、科学的コミュニティに対し、準備されている。2008年9月時点、バンクは、10株のヒト胚性幹細胞株を保有している。バンクの主たる目的は、医療応用のために治療グレードのヒト胚性幹細胞株を作成し、増殖させることである。バンクは、ヒト胚性幹細胞株に関し、次のことを行っている。

1. 作成（例 遺伝的異常を持つ胚から新しい幹細胞株を作成し、それを関連する病理モデルとして使用する）
2. 維持
3. 特定（例 試験管培養から生まれた生物科学的研究成果を確認する可能性がある生体

での幹細胞分化状態の特定)

4. 保存

胚由来もしくは成人由来のヒト幹細胞株は、バイオ医学的審査のためにスペイン国立細胞株バンクに寄託される。国内で作成された全ての胚性株は、法律により、バンクに寄託することが要求される。その研究プロジェクトが、国立幹細胞バンクのステアリング委員会によって良好と評価されていても、いかなる審査官（公的もしくは私的機関、国内外を問わず）はそれを評価することができる。国立幹細胞バンクの3つの支部は、協力し合っている。プレジデント（現在はアウグスト・シルバ教授）とディレクター（現在は、アンダルシア支部のディレクター、パブロ・メネンデス博士）は共通である。貯蔵のみで、胚性幹細胞の作成を行わないアンダルシア支部を除く、他の二つの支部は、治療グレードのヒト胚性幹細胞の作成と貯蔵を行っている。加えて、各支部が研究センターを運営し、独自の研究プロジェクトを行っている。たとえば、バルセロナとバレンシアの支部は、動物由来製品を使用しない条件でのヒト胚性幹細胞の研究開発に焦点を当てているし、作成された幹細胞製品が、医療用途に使えるように、幹細胞作成技術を動物由来成分を含まないシステムにしようとしている。バレンシア支部では、研究者は、胚を壊さずにヒト胚性幹細胞株を作成すること、幹細胞の特長を得るシグナル経路を研究すること、未分化状態でのヒト胚性幹細胞の増殖と成長を狙った研究を試みている。

現在、本部であるアンダルシア支部は、アンダルシア分子生物学・再生医療センターの後援で、2003年に設立された。それは、この形（特に幹細胞研究）では、スペインで最初の公的団体であった。この支部は、2004年1月下旬にグラナダに開かれ、自身の研究プロジェクトだけでなく、他者に研究開発プロジェクトのために、法的に確認済みにヒト胚性幹細胞を集め、選別し、培養し、貯蔵している。例えば、アンダルシア支部は、胚性幹細胞と成人幹細胞の増殖と分化を制御する細胞並びに分子メカニズムの知見を深める研究プロジェクトを立てている。他の研究の興味は、胚の成長モデルとして、また、異なる型の疾患の病因研究のモデルとして、これらの細胞を使うことにある。この支部は、三つの研究の主領域に絞っている。それは、胚性幹細胞、間葉系幹細胞、血液幹細胞と分子細胞遺伝学である。2007年8月から、アンダルシア幹細胞バンクは、グラナダ大学バイオ医学研究センターの中に設置されている。この新しい施設は、特別に幹細胞バンクを運営し、科学的作業が厳重な品質とバイオセキュリティの条件下で行われることを保証する設計になっている。

"The Legal Context of Stem Cell Banking in the UK and Spain—Home of the Two Stem Cell Banks Operating in Europe"

欧州での二つの幹細胞バンク運営国、英国とスペインでの幹細胞バンキングの法的状況

法的情勢は、直接的に、幹細胞バンキングに影響するため、本章では、現行の二つの幹細胞バンクの運営国である英国とスペインの法的状況とその幹細胞バンキングにおける意味について述べる。

英国

ヒト細胞法 2004（以下、本法）は、2006年4月1日に施行され、生者もしくは死者からのヒト組織（ヒト細胞を構成するか、含むもの）の収集と貯蔵を規制している。例外は、生者の毛髪と爪である。配偶子と胚は、ヒト人工授精法 1990 で別途規制されている。確立された細胞株、人体から作られたヒト関連材料、タンパク質等の細胞内材料は、本法の対象外である。しかし、48時間以上貯蔵された幹細胞（細胞株ではない）は、本法の対象である。本法は、インフォームド・コンセントを、生者もしくは死者からの人体の部分、器官、組織の法に適合した貯蔵並びに使用の基本的原則としている。しかし、コンセントについては、遡及適用はされない。もし、2006年9月1日より前のものであれば、コンセントなしで、組織サンプルを保管し、使用することは適法である。本法は、ヒト組織の保存、輸入組織を含んで、色々の活動のライセンスを要求している。研究と他の研究者に対する配布を主たる目的として、組織を移送し、貯蔵するために、ライセンスが必要であるが、貯蔵される材料が、人体外で作られる場合は、ライセンスを必要としない。例として、細胞株や細胞培養がある。そこでは、元々の細胞は存在しないし、その材料は、非細胞性とする工程を経ている。研究者が細胞と患者を結び付けられない倫理的承認を得ている特別な研究プロジェクトでは、ライセンスを要求されない。しかし、サンプルが恒久的に、非可逆的に連結不能になったことを意味しない。連結は、材料の匿名化を行い、それを研究者に渡した第三者に通じて、作ることができる。本法は、また、入手もしくは他者に渡した全ての組織と器官に対する適切な記録と文書が管理されることを要求している。それは、どこで、その材料が人体からとられたかの記録から始まる。本法は、ライセンス無しに、ライセンス対象の活動をするを違反とみなす。ヒト人工授精法 1990 は、英国でのヒト胚の研究を規制し、法律に謳われたライセンス無しに研究を行った場合、違法とみなす。ライセンスは、胚の使用が、提案された研究プロジェクトに必要であり、研究自身が次のような目的に合致する場合のみ、許される。

1. 不妊治療の先進化を進めるため
2. 先天的病気の原因に関する知見を増やすため
3. 流産の原因に関する知見を増やすため
4. より有効な避妊技術を開発するため
5. 移植前に遺伝子もしくは染色体の異常を予測する手法を開発するため
6. 規則に特定される他の目的を遂行するため

英国で作成された全てのヒト胚性幹細胞のサンプルを英国幹細胞バンクに寄託することは、ライセンス条件である。ライセンスを受けたものは、英国幹細胞バンクのステアリング委員会の許可なしに、胚性幹細胞に関わる二次的研究プロジェクトを行うこと、胚性幹細胞を第三者に渡すことを許されていない。胚から作られた幹細胞は、上記のライセンスに関わる条件を満たすことを除き、この法律の対象とならない。

ヒト人工授精（研究目的）規則は、2001年に施行され、研究が以下の述べる目的を叶えるために必要とするならば、再生以外の目的に胚を作成することが可能に範囲を広げている。

1. 胚の発達に関わる知見を増やすため
2. 重篤な疾患に対する知見を増やすため
3. その知見を重篤な疾患治療を開発することにするため

ヒト人工授精（品質と安全性）規則 2007 は、ヒト人工授精法 1990 を改正し、ヒト患者に使用される配偶子と胚に関し、指令 2004/23/EC、指令 2006/17/EC、指令 2006/86/EC を、技術的要求事項に関し、指令 2004/23/EC を取りこんでいる。これらの規則は、ヒトに応用されるヒト組織と細胞に関し、安全性と品質の要求事項を設定している。それには、人体外で育てられた幹細胞と細胞株は含まれ、生殖細胞、人体外の胚、器官、血液は除外される。

現在、改訂中のヒト幹細胞株使用に関する行動規範は、幹細胞株に取り扱っていくためのベスト・プラクティスのガイダンスを提供し、ヒト胚性幹細胞株を含む研究の監視メカニズムを特定している。他の多くの規則に加えて、この規範は、英国幹細胞バンクの幹細胞株を入手するためのステップについて概説している。また、自由意思によるインフォームド・コンセントを要求し、幹細胞研究のために胚の無償提供の際に、人工授精クリニックにおいて情報リーフレットとコンセント様式として説明されるべき判断基準リストを示している。ヒト胚性幹細胞を使用する研究プロジェクトは科学的審査を受けてきたが、ヒト組織の研究と全ての幹細胞由来治療製品の治験に関しては、研究倫理委員会の承認を要求している。しかし、その承認は、既に確立したヒト胚性幹細胞株を含む研究には要求していない。規範は、バンクが育てた幹細胞株が持つ知的財産の所有権は株を最初に作ったオリジネーターにあること、寄託者と受領者の間の材料使用ライセンスが開発の権利と使用者が行った研究から生まれる知的財産の所有を決めた場合のみ、バンクの手から離れることを示している。規範は、また、幹細胞株に関わる活動が医学研究評議会のグッド・リサーチ・プラクティス 2000 の一般原則に従うことを要求している。

この行動規範は、進化していく暫定的な文書とみなされ、ヒト組織法と EU 組織指令から来る要求に沿って改訂され、アップデートされるものだとしても、人工授精庁と幹細胞バンクとその下部組織の間の法的連携に関し批判的なコメントが、出ている。それは、2007年の「リーガル・スタディ」の記事で、モーガン、トムソン、ブラウンズワード、ハリデ

イ、グラップが筆者である。

スペイン

2004年10月29日の王令 2132/2004で、2003年11月の法律 45/2003の施行に先立って、凍結された過剰未成熟胚に関わる規定が出された。特定条件下で、研究目的に使用することを決定している。条件には、未成熟胚を研究目的に使用することに関する提供者のコンセント用ひな形、国立センターのヒト細胞と組織の無償提供並びに使用に関するモニタリング・管理委員会により、研究開始前に適切な報告書が提出されることがある。コンセントは、詳細化したプロジェクトに対して得られるべきであり、目的のために無償提供される胚の数を特定して示す。王令は、また、国立細胞株バンクのための組織のネットワーク・モデルを規定している。

最近では、2006年2月8日の王令 1301/2006が、国立細胞株バンクの組織と活動を規定し、同様に、ヒト胚性幹細胞の輸出入を規制している。さらに、2006年4月18日の王令 1245/2006は、2004年2月27日の健康審査機関に関わる王令 339/2004を進歩させ、アンダルシア支部を国立幹細胞株バンクの本部とすることを決めた。

2006年5月26日のヒト人工授精方法に関わる法律 14/2006は、2003年11月21日の法律 45/2003を改訂したもので、他の領域の中で、冷凍保存された配偶子と未成熟胚の使用と保存について規定している。これは、研究とヒト胚性幹細胞の作成と増殖に関わる法律 45/2003の施行前である。法律 14/2006は、未成熟胚を受精から14日までの期間に卵の成長している部分から取られた細胞群で作られた試験管内の胚と明確に定義している、また、適切な未成熟胚保護を確認する仕組みを定め、医療上の判断を唯一の限定条件とするために法律 45/2003に規定された受胎サイクルに沿った卵母細胞の作成に関する限定条件を取り払った。加えて、人工授精に関する国立委員会の目的、構成、機能を規定している。また、ヒト細胞と組織の無償提供並びに使用に関するモニタリング・管理国立委員会に研究プロジェクトにおけるヒト胚性幹細胞と未成熟胚の使用状況に関する方向を義務付けている。サイン済みインフォームド・コンセントが得られた前提で、法律は、余剰胚と5年以上冷凍保存された長期冷凍保存胚を、ヒト胚性幹細胞作成を含む研究に使用することを許可している。

もっとも最近の法律は、2007年7月3日付けのバイオ医学に関わる法律である。これは、胚性細胞の調達を規制している。実験目的だけのヒト未成熟胚と胚の作成を禁止しているが、治療や研究目的でヒト幹細胞を作るための技術を使用することを許可している。この目的のために、未成熟胚や胚を作成する必要がないのなら、研究目的の中には、核移植による卵母細胞の活性化が含まれる。

Registries for Stem Cell Lines

幹細胞株の登録機関

集約化された幹細胞登録機関の使命は、さまざまな機関が持っているヒト幹細胞株に関わる活きのよい情報を提供することである。その透明性が、ヒト胚性幹細胞株の使用と共有を進める。幹細胞バンクと違い、登録機関は、ヒト胚性幹細胞株を維持し、加工し、配布するという複雑な後方業務を管理しない。細胞株の登録機関の品質は、示すデータの確認、異なる利用者からの利用しやすさ、データと物理的細胞の在庫を連結する能力に依存する。例えば、ウェブベースのデータ・システムは、異なる利用者のニーズを表すことを要するし、異なるグループに対して、適切な検索の仕組みを提供出来る。幹細胞株登録機関の目的は下記である。

1. 国際協力と情報共有を進めることで、幹細胞研究の科学的進歩を加速し、世界での活動を改善すること
2. 情報公開を進め、ヒト胚性幹細胞株の作成と取り扱いに関するベンチマークの標準化を進めること
3. 科学者のコミュニティに、幹細胞研究に適用される多様な標準を伝えること
4. 同じ細胞株を使用している異なる研究室のデータが、同等で、再現性があり、矛盾がないことを確認することを助けること
5. 研究者の訓練に貢献すること

欧州で運営されている幹細胞株登録機関はいくつかある。本章では、それらについて概説する。

欧州ヒト胚性幹細胞登録機関

出資者と参加者 2000年には、EGEは、幹細胞バンクは欧州レベルで規制すべきだと提言していた。欧州委員会の研究と技術開発に関わる第6枠組みプログラムの生命科学、遺伝学、バイオテクノロジーに対する特別支援行動として、出資を受けた。公的には、2008年1月に設立された。3年間の計画期間を持ち、継続的に大きくしていくことが計画されている。EU諸国、ベルギー、チェコ、デンマーク、フィンランド、英国、と非EU諸国、イスラエル、スイス、トルコ、米国が参画している。EUが出資しているヒト胚性幹細胞登録機関は、欧州の研究室で作成された細胞株を手始めに、増え続ける入手可能な幹細胞株とそれに関連するデータの洪水を秩序だてようとしている。ウェブベースの登録機関は、細胞株の起源と特長に関する情報源を提供しようとしている。加えて、国際的な株を含める前に、欧州での研究に使用されている株を登録しようとしている。欧州での研究に的確な全ての国際的株を含めるには、更なる努力がいる。

科学者のコミュニティに対する利益 この登録機関ができるまでは、ヒト胚性幹細胞を使う、もしくは使うことに興味を持つ科学者は、これだけ多くの胚性幹細胞株について、これだけ多くの情報を入手できる一か所を持っていなかった。また、提供者の連絡先情報とその細胞が使用されている現在進行中のプロジェクトのリストを提供している。ころは、科学者にとって共同研究を試みるのに有用であろう。また、科学者は、インフォームド・コンセントと機関内審査組織の承認といった細胞株が作成された条件の情報を登録できる。基本情報に加えて、広範囲の付加情報も提供されている。プロジェクト管理は、この情報を分類し、評価し、確実に行われている。分類の一例は、データベースに細胞株に関連する免疫学関連データを取り込むことです。登録機関は、特定の株に対する情報の範囲と質を示すためのシステムを構築中です。それは、例えば、幹細胞であることを特定する特長を示すためにどのような試験を行ったかと提示するレーティング・システムの形となる可能性があります。レーティング・システムの詳細については、まだ議論の段階です。

使命 簡単に言うと、登録機関のアイデアは、持てる限りの出来るだけ多くの細胞株に関し、出来るだけ多くの情報を提供すること、それをオンラインで入手し、検索できることです。細胞株の特殊な特性の詳細だけでなく、特定の株の出所と作成並びに維持に使われている方法に関する情報も持っている。それゆえ、登録機関の使命は下記である。

1. 欧州におけるヒト胚性幹細胞研究の現状に関する普遍的情報を広く一般並びに政府、規制当局に対して、提供する（現存するヒト胚性幹細胞株、その作成、分子特性、使用、品質の情報を含む）
2. 協調と協力のプラットフォームとして働く
3. 他の登録機関、細胞バンク、規制官庁、特定の研究プロジェクトと連結することで、ヒト幹細胞研究の透明性を高める
4. 同等の品質標準を確認し、研究成果の確認を進めることで、ヒト幹細胞研究を標準化する。
5. 現存する幹細胞株を有効的に使用することを進め、不必要な新しい株を作成されるのを防ぐ

目的 登録機関は、次の目的を勝ち得ようとする。

1. 登録機関にヒト胚性幹細胞をリストアップする際の適格基準を定義し、実行する。
2. 現存する他の登録機関、バンク、ネットワーク、研究推進母体からの入力登録内容を高めるように働く仕組みを作る
3. 登録基準と、ヒト胚性幹細胞の提供者と使用者に対する登録、入手、品質管理の仕組

みを確立し、広める

4. 登録の技術的枠組みを開発し、登録リストにある細胞株に関し、インターネット・ベースの情報入手モードをデザインし、実行する。
5. 登録機関を研究並びに応用のために登録されたヒト胚性幹細胞の知識サービス・ツールにする。
6. 定期的な連絡、意思伝達、登録されている内容を変更する仕組みを提供する。

接続可能性 登録機関は、研究コミュニティ、政府、規制者、広く一般から自由に接続可能である。欧州、その他で作成された 175 種類以上のヒト胚性幹細胞株の情報をカバーしている。これらの株の提供者とそれを使用する研究者は、無料で、登録を許され、細胞株の詳細な特性や研究に関する情報、細胞株の倫理的出所情報を提供する。

管理 登録機関は、下記機関により共同で運営されている。

1. スペインのバルセロナの再生医療センター（科学的協調）
2. ベルリンの再生治療ベルリン・ブランデンブルグ・センター（技術的協調）
3. 英国幹細胞バンク（筆頭パートナーとして）

この領域の専門家からなる科学助言会議が、提供される情報も最高品質を保証するために、ヒト胚性幹細胞株リストの適格基準を定義し、実行し、モニターしている。また、ステアリング委員会は、参加国の国別のヒト胚性幹細胞研究コミュニティの間の連携を形作り、科学的進歩と新しい細胞株の最新の情報を登録手段に提供する。

将来の計画 将来、登録機関は、現状の EU といくつかの非 EU 諸国にとどまらず、世界中に、ヒト胚性幹細胞株を広めようとしている。登録機関の科学的助言会議とステアリング委員会は、iPS 細胞のような他の胚性でない幹細胞についての情報も含めるかについて議論している。

欧州を含む他の幹細胞登録機関

国際幹細胞フォーラムの世界幹細胞登録機関は、20 の研究室が作成した約 60 種のヒト胚性幹細胞株のデータを持つ世界幹細胞登録機関である。国際的科学家コミュニティにより、細胞株の詳細が記録され、オンラインで素早く便利に参照できるようにされている。できるだけ多くの隔離されたヒト胚性幹細胞を特定するという目的を持つ。

国際幹細胞フォーラムは、2003 年 1 月に設立された。ヒト幹細胞株の作成、特定、維持に関する合意済みの世界基準を作るため、世界レベルのグッド・プラクティスを進めるため、国際協調と幹細胞研究に対する研究助成を活気づけ、この研究領域の進歩を加速するためである。これらの目的を達成するために、フォーラムは、世界中の研究グループを招

き、研究室から幹細胞株を寄託してもらい、それをまとめて大規模の特定プロジェクトを行った。

国際幹細胞フォーラムは、国際幹細胞推進プロジェクトを運営している。それは、ヒト胚性幹細胞を特定する国際的な標準を確立することをもくろんでいる。登録機関は、特定化プロジェクトのデータを含むことになるので、そのプロジェクトが完了に近くなれば、乗り出してくるであろう。

国際幹細胞研究学会も、また、胚性幹細胞の出所情報の登録機関を作ろうとしている。データベースが普遍的で相互連結するために、欧州ヒト胚性細胞登録機関との協調を希望している。

英国医学研究協会登録機関のステアリング委員会は、幹細胞株を承認していた。この登録機関のリストには、英国幹細胞バンクの株だけでなく、英国の輸入し、使用する許可をステアリング委員会から受けた全てのヒト胚性幹細胞株が含まれている。

Conclusions

結論

幹細胞株保管の中央集約型バンキングの利点は、全ての細胞が同じシステムの品質管理、安全性試験を受けることにある。また、治療目的で、細胞のストックを作ろうとしている研究者に対し、適切な品質基準の専門技術を使って、中央集約された資源を提供出来る。このような中央集約された資源は、国際的な細胞入手を可能にし、個別研究室が独自の株を作る必要を減らすことにより、提供される胚の不必要な使用を回避することに貢献する。中央集約された保管機関は、また規制情報の中心点を提供し、細胞が輸送された国での倫理的並びに法的な要求事項の違反を防ぐことを助けることにより、より効率的な国際的細胞の輸送を可能にする。中央集約されたバンキング・データ登録機関（例 欧州 ESCReg）は、研究推進に対し、重要な世界的資源を追加する。

しかし、ヒト幹細胞の中央集約バンクは、複雑なものになる。なぜなら、科学が、異質な法律、ガイドライン、倫理基準という環境の中で、急速に進歩しているからである。世界中の研究室が幹細胞株を科学コミュニティに対して提供するため、配布者間の行動の調和には、まとまった基準が必要である。国際的に活動するそれぞれの組織バンクは適合する国別規制に合わせて設立されることが重要である。しかし、同時に、異なる規制システムの法令も遵守することになる。というのは、ドナー細胞組織が国境を跨いで交換されることが、新しい幹細胞治療にとって重要になるであろうし、またそれが、治療目的で使用されるに適切でなければならないからである。国際幹細胞フォーラムは、調和作りに貢献するであろう。幹細胞研究が活発な国々で倫理政策と知的財産権に関わる調査を進めたため、幹細胞株の作成、特定、維持に関わる標準化された判断基準を作るため、幹細胞バンクの世界ネットワークを構築するためのワーキンググループを作っている。

しかし、国別規制の調和は、困難で時間のかかる仕事である。それゆえ、重要なのは、規制当局の間で、相互運用政策協定を進めること、胚の作成、受理からライセンス、特許、他の幹細胞株並びに細胞製品の使用に関わる知的財産ルールまで広がる共通の政策について合意することである。同様に重要なのは、世界レベルのコード付け情報システムに対し、合意することである。このシステムで、研究者の受ける利益を最大化し、相違の透明性を持つことが出来る。

もし、調和に関わる困難を克服することが出来たなら、幹細胞バンクの創設は、次のような現実的な目標を達成するだろう。

1. 個々の研究チームが個別の幹細胞株を作ろうとする必要を減らし、プロジェクトのために使用される組織や胚の数を減らすこと。
2. 異なるヒト胚性幹細胞株と異なる研究室をまたがるヒト胚性幹細胞の特定方法の標準化
3. 幹細胞の作成と培養に関する標準化
4. 汚染した場合、再度トライできる本来の細胞の長期保存
5. 共通の品質管理で、同じ資源から作られた体性細胞とヒト胚性幹細胞の比較

幹細胞バンキングは、また、次の倫理的必須要件に適合しなければならない。

1. HLA 型をより多く持つことで、幹細胞治療で利益をえるグループのアンメット・ニーズに出来るだけ対応できるようにすること。
2. 研究者に既にバンクされている胚性幹細胞入手を提供することで、ヒト胚の使用を最小限または回避すること。
3. 徹底した安全性試験と品質管理により、細胞ソースと患者の間での病気の感染リスクを最小限にすること。

References

1. Nieto, A., Cobo, F., Barroso-delJesús, A., et al. (2006). Embryonic Stem Cell Bank: A Work Proposal. *Stem cells Review*, 2, 117–126.
2. Healy, L., Hunt, C., Young, L., & Stacey, G. (2005). The UK Stem Cell Bank: Its role as a public research resource centre providing access to well-characterised seed stocks of human stem cell lines. *Advanced drug delivery reviews*, 57, 1981–1988. doi:10.1016/j.addr.2005.07.019.
3. The International Society for Stem Cell Research. (2006). Guidelines for the Conduct of Human Embryonic Stem Cell Research, 21 December 2006 [cited 2008 May 9]; Available from: URL: <http://www.isscr.org/guidelines/ISSCRhESCguidelines2006.pdf>.
4. O'Rourke, P. P., Abelman, M., & Heffernan, K. G. (2008). Centralized Banks for Human Embryonic Stem Cells: A Worthwhile Challenge. *Cell Stem Cell*, 2, 307–312.

doi:10.1016/j.stem.2008.03.018.

5. The European Human Embryonic Stem Cell Registry official website [cited 2008 May 7]; Available from: URL: <http://www.hescereg.eu>.

6. Coecke, S., Balls, M., Bowe, G., et al. (2005). Guidance on Good Cell Culture Practice. A Report of the Second ECVAM Task Force on Good Cell Culture Practice. *Altern Lab Anim*, 33, 261–287. *Stem Cell Rev and Rep* (2009) 5:18–357. The US National Research Council and Institute of Medicine of the National Academies. Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research [cited 2008 December 18]; Available from: URL: <http://www.pre.ethics.gc.ca/english/pdf/NASGuidelines2005.pdf>.

8. Daley, G. Q., Richter, L. A., Auerbach, J. M., et al. (2007). The ISSCR Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research. *Science*, 315, 603–604.
doi:10.1126/science.1139337.

9. Healy, L. E., Ludwig, T. E., & Choo, A. (2008). International Banking: Checks, Deposits, and Withdrawals. *Cell Stem Cell*, 2, 305–306. doi:10.1016/j.stem.2008.03.007.

10. Stacey, G. N. (2000). Cell contamination leads to inaccurate data: we must take action now. *Nature*, 403, 356. doi:10.1038/35000394.

11. The UK Stem Cell Bank official website [cited 2008 May 7]; Available from: URL: www.ukstemcellbank.org.uk.

12. Hunt, C. (2007). The Banking and Cryopreservation of Human Embryonic Stem Cells. *Transfusion medicine Hemother*, 34, 293–304.
doi:10.1159/000104458.

13. Position statement on regulating human embryonic stem cell lines for human application. Joint statement from the Human Tissue Authority (HTA), Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) and Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). 3 May 2007 (updated May 2008) [cited 2008 August 6]; Available from:
URL: http://www.hta.gov.uk/search.cfm?FaArea1=CustomWidgets.content_view_1&cit_id=419&useCache=false.

14. European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Draft Annex 2: Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use. [cited 2008 May 9]; Available from: URL:
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2007/2007_09/gmp_annex_2_consultation_2007_09_03.pdf.

15. European Union Directive 2004/23/EC of the European Parliament and the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation,

- procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. [cited 2008 May 14]; Available from: URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:EN:PDF>.
16. Cobo, F., Stacey, G. N., Cortés, J. L., & Concha, Á. (2006). Environmental monitoring in stem cell banks. *Applied microbiology and biotechnology*, 70, 651–662. doi:10.1007/s00253-006-0326-5.
17. Stacey, G. N., Cobo, F., Nieto, A., Talavera, P., Healy, L., & Concha, Á. (2006). The development of “feeder” cells for the preparation of clinical grade hES cell lines: Challenges and solutions. *Journal of biotechnology*, 125, 583–588. doi:10.1016/j.jbiotec.2006.03.011.
18. Fernando, C. F., Talavera, P., & Concha, A. (2006). Diagnostic approaches for viruses and prions in stem cell banks. *Virology*, 347, 1–10. doi:10.1016/j.virol.2005.11.026.
19. Crook, J. M., Peura, T. T., Kravets, L., Bosman, A. G., Buzzard, J. J., Horne, R., et al. (2007). The Generation of Six Clinical-Grade Human Embryonic Stem Cell Lines. *Cell Stem Cell*, 1, 490–494. doi:10.1016/j.stem.2007.10.004.
20. European Pharmacopoeia. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme, PE 009-1, 1 September 2003. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products [cited 2008 May 28]; Available from: URL: http://www.21cfrpart11.com/files/library/reg_guid_docs/pics_guid.pdf.
21. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia section 2.6.1 (Sterility), Maisonneuve SA, Sainte Ruffine 2004 [cited 2008 May 28]; Available from: URL: http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/02_methods_of_analysis/2.6.__biological_tests/2.6.1.%20Sterility.pdf.
22. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia section 2.6.7 (Mycoplasma), Maisonneuve SA, Sainte Ruffine 2004 [cited 2008 May 28]; Available from: URL: http://lib.njutcm.edu.cn/yaodian/ep/EP5.0/02_methods_of_analysis/2.6.__biological_tests/2.6.1.%20Sterility.pdf.
23. Cobo, F., Stacey, G. N., Hunt, C., et al. (2005). Microbiological control in stem cell banks: approaches to standardisation. *Applied microbiology and biotechnology*, 68, 456–466. doi:10.1007/s00253-005-0062-2.
24. European Medicines Evaluation Agency. (1997), ICH Consensus guideline on quality of biotechnology products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin, publication n CPMP/ICH/295/95, European Medicines Evaluation Agency, Canary Wharf, London. [cited 2008 May 12]; Available from: URL: <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ich/029595en.pdf>.