

造腫瘍性とは区別して理解する必要がある。しかしながら現実には前述のように、造腫瘍性試験のガイドラインは WHO TRS 878 しか存在しない。しかし前述のように、WHO TRS 878 の方法をそのまま細胞・組織加工製品に転用することには無理がある。この課題を考える前に、WHO TRS 878 の方法、すなわち「ヌードマウス等の動物に 10^7 個の細胞を投与」の根拠について触れる。

造腫瘍性の単位としては TPD₅₀ というものが使われる。これは“tumor producing dose at the 50% endpoint”の略で、動物に移植した際に 50% の確率で腫瘍を形成するのに必要な細胞数のことである。例えば Endo-CA (ヒト子宮内膜がん細胞由来)、A549 (ヒト肺がん細胞由来)、Hela (ヒト子宮頸がん細胞由来)、293 (ヒト胎児腎細胞由来) のヌードマウスでの TPD₅₀ 値はそれぞれ 10 , 3×10^3 , 3×10^4 , 3×10^6 程度と言われており、一言に「造腫瘍性」と言っても細胞株によってその強さは大きく異なる。WHO TRS 878 における「 10^7 個」の根拠は、293 細胞のようにヌードマウスにおける造腫瘍性が低い (=TPD₅₀ 値の高い) 連続継代性細胞株の場合には、少なくとも 10 匹中数匹のヌードマウスにおいて腫瘍形成を検出するには 10^7 程度は接種する必要があるということにある。なお、Hela 細胞程度の造腫瘍性細胞ならば、 10^7 個投与すればすべてのマウスで腫瘍を形成するはずで、広く使用されている株でもあるため、陽性対照として利用できることになる。

ヒト多能性幹細胞加工製品としてヒト多能性幹細胞由来分化細胞をヒトに投与する場合、最も少ない細胞数で治療可能と考えられている網膜疾患治療用の網膜色素上皮

細胞でも 1 回の移植に数万個は必要とされ、脊髄損傷治療に用いる神経細胞や心不全治療に用いる心筋細胞ではこれよりも何桁も多くの細胞数が必要だと言われている。例えばここで、ヒト細胞・組織加工製品の最終製品中の細胞の 1 万分の 1 が Hela 細胞並み、または 293 細胞並みの造腫瘍性を持っていると仮定し、上述の TPD₅₀ 値を考慮すれば、半数のヌードマウスで腫瘍を形成させるためには単純計算でそれぞれ 3×10^8 , 3×10^{10} 程度の細胞が必要とされることになる。つまり、WHO TRS 878 にある方法 (10^7 個接種) では、ヒト細胞・組織加工製品に僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない可能性が高い。言い換えれば、WHO TRS 878 にある既存の方法では、結果はすべて偽陰性になってしまう恐れがある。

C-3-5 重度免疫不全マウスの利用

ヒト細胞・組織加工製品中に僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出するためには、より高感度な動物を用いるという選択肢がある。その有力な候補としては、Rag2- γ C double-knockout (DKO) , NOD/SCID/ γ Cnull (NOG) , NOD/SCID/IL2rgKO (NSG) などの重度免疫不全マウス系統が挙げられる。これらのマウスは T 細胞、B 細胞および NK 細胞を欠失しており、ヌードマウスなどの従来の免疫不全マウスと比べてヒトの細胞や組織の生着性が高く、ヒトがん細胞を非常に高い効率で生着させることが可能と言われている。これらの重度免疫不全マウスを利用することにより、ヒト細胞・組織加工製品中に残留・混入する僅かな造腫瘍性細胞を検出することが可能となる可能性は高い。

ただし、現時点ではその方法は未確立であり、科学的リスク評価のためには細胞・組織加工製品の造腫瘍性の定量化の方策の検討と、その標準化が必要である。試験系開発における検討課題としては、①試験系の検出限界・感度・精度の分析学的検討、②陽性・陰性コントロールのあり方、③投与細胞数、④投与経路、⑤投与方法、⑥観察期間、⑦ヌードマウスとの比較などが挙げられる。そのために観察すべき事項としては、①腫瘍形成確率（10 匹中何匹か）、②腫瘍出現までの時間、③腫瘍のサイズ、④腫瘍形成に必要最低限の接種細胞数、⑤転移性腫瘍形成の有無、⑥腫瘍の自然発生率などが挙げられる。

C-3-6 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験

ヒト多能性幹細胞加工製品の最終製品中の細胞集団、すなわち「投与細胞」には、目的細胞に加え、混入する前駆細胞や残存多能性幹細胞およびその他の目的外細胞が含まれている可能性がある。また、最終製品の造腫瘍性試験における「造腫瘍性」には、ヒトでの生着部位での腫瘍形成能を考察する材料であることが要求される。

最終製品における造腫瘍性関連の懸念事項には、「どのくらいヒト多能性幹細胞（ES/iPS 細胞）が残存しているか」ということと「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということに加え、「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」ということが挙げられる。

最終製品の中に「どのくらいヒト多能性幹細胞（ES/iPS 細胞）が残存しているか」ということに関しては、C-3-3 項の中間製

品の場合と同様に、多能性幹細胞のマーカ―遺伝子／マーカ―タンパク質を利用した方法により評価することが可能である。手技としては定量性 RT-PCR やフローサイトメトリーなどが挙げられる。

最終製品の中に「目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が含まれているか」ということに関しても、C-3-3 項で中間製品について述べた際と同様に、細胞増殖特性の評価（不死化細胞の検出）や軟寒天コロニー形成試験（足場非依存性増殖細胞の検出）などで評価が可能である。

一方、「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」という懸念については、*in vivo* 造腫瘍性試験が必要となる。その場合に考慮すべき点としては、①試験系の検出限界、②投与細胞数、③投与部位、④例数、⑤観察期間、⑥陽性・陰性コントロールのあり方などが挙げられる。

C-3-6-1 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験～①試験系の検出限界～

最終製品中に含まれるごく少数の造腫瘍性細胞を検出するには、C-3-3～C-3-4 項での中間製品の場合と同様、WHO TRS 878 の造腫瘍性試験よりも低い検出限界が必要かもしれない。ここで「必要である」と断定しないことには理由がある。

T 細胞を持たないヌードマウス、T 細胞と B 細胞を持たない SCID マウスおよび T 細胞と B 細胞に加えて NK 細胞も持たず、なおかつ樹状細胞機能も低下した NOG マウスとで、Hela-S3 細胞を皮下投与した際の検出限界を検討した研究がある (Machda *et al.*, *J Toxicol Sci.* 2009;34:123-7)。この研究によれば、免疫不全の重症度に従って、

Hela-S3 細胞の検出限界が低くなっている。ただし、モデル動物の免疫系が抑制されているほど、通常の免疫力を備えたヒトに実験結果を外挿することが困難になると考えられる。例えば、最終製品中に残存する ES/iPS 細胞に由来する腫瘍が NOG マウスで検出されたとしても、特に自己由来製品や HLA 適合製品などの場合、残存 ES/iPS 細胞等は実際には患者の免疫機能により排除されるかもしれない。即ち、重度免疫不全マウスを使用した試験の結果からは「辛すぎる評価」を生む恐れがあることに注意が必要である。

C-3-6-2 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験～②投与細胞数～

「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」という懸念の検討材料としてモデル動物を用いて *in vivo* 造腫瘍性試験を実施する場合には、種差と個体差を考慮に入れて、可能ならばヒトでの投与量の 10～100 倍量の細胞数を投与する。Erdo ら (*J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:780-5) は、サイクロスポリン A で免疫を抑制したマウスないしラットにマウス ES 細胞を移植したところ、マウスでは 500 個の細胞移植で 75～100% の確率で腫瘍形成が認められたのに対し、ラットでは 80 万個の細胞移植でも腫瘍形成が認められなかったことを報告している。こうした報告から考えれば、ヒト由来の造腫瘍性細胞をマウスに移植した場合、同種由来の類似細胞の移植よりも拒絶が起りやすい可能性があると考えられる。即ち、マウスを用いてヒト細胞・組織加工製品の造腫瘍性を評価する場合には「甘すぎる評価」を生む懸念がある。従っ

て、可能ならばヒトでの投与量に安全係数 (10～100) を掛けた細胞数を投与することが望ましい。

C-3-6-3 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験～③投与部位～

「投与細胞が、生着する微小環境で腫瘍を形成するか」という懸念の検討材料としてモデル動物を用いて *in vivo* 造腫瘍性試験を実施する場合には、細胞を投与する部位は、可能ならばヒトでの投与部位に相当する部位にすべきである。また、当該投与部位における造腫瘍性細胞の検出限界、感度、精度等について分析的評価が必要となる。もしも、物理学的障害を生ずるなどの理由により当該部位に対する投与細胞数に限界がある場合には、可能であれば投与部位を変更するのではなく、動物とヒトとの間の当該投与部位の相対的スケール比に応じて投与細胞数を調節する。すなわち、生着する微小環境と投与細胞との相互作用による腫瘍形成の可能性を考察することを優先する。免疫特権、炎症、虚血など、特殊な投与環境における細胞の挙動は動物モデルにおける *in vivo* での評価でなければ、考察することが困難だからである。

生着部位の違いによる腫瘍形成の影響について、Przyborski は 2005 年の総説の中で、ヒト ES 細胞を免疫不全動物に移植したとしても移植部位の差によりテラトーマのタイプが異なると述べている (*Stem Cells.* 2005 Oct;23(9):1242-50)。また、Suzuki らは、休眠状態にある造腫瘍性細胞が生着部位の環境により活性化されることを示唆する結果を報告している (*Am J Pathol.* 2006 Aug;169(2):673-81)。これら

の報告からすれば、*in vivo* 造腫瘍性試験においてはヒトの生着部位に相当する部位に移植細胞が生着していない場合には、得られた結果のヒトへの外挿性が弱くなってしまふと考えられる。

C-3-6-4 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験～④例数～

Geron 社が脊髄損傷治療を目的とした製品 (GRNOPC1) の非臨床試験において膨大な数の動物を使用したと発表したことから、モデル動物を用いて *in vivo* 造腫瘍性試験を実施する場合、1 群あたり何例ずつの動物を試験すべきか、という問題が話題になることが多い。しかしこの点についての答えは明確であり、単純に統計学的に信頼性におけるデータを構成するだけの例数でよい。

例えばここに、最終製品中への ES/iPS 細胞の混入の検出限界が 10% の試験系 (すなわち総数 200 万個を動物に投与する場合、そのうち 20 万個以上が ES/iPS 細胞でなければ腫瘍形成が検出できない系) が存在したとする。その系を用いた場合、例数を増やせば、統計学の「大数の法則」により検出限界以上の測定値の信頼性は上昇する。しかし、例数を増やせば 10% 未満の ES/iPS 細胞の混入が検出できるかということ、そんなことはありえない。検出限界未満の極僅かな ES/iPS 細胞の混入は何度測定しても検出されることはない。極僅かな ES/iPS 細胞の混入を検出することを目的にいたずらに例数を増やすことはナンセンスである。従って、単純に統計学的に信頼性におけるデータを構成するだけの必要最低限の例数でよいということになる。

C-3-6-5 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験～⑤観察期間～

モデル動物を用いて *in vivo* 造腫瘍性試験を実施する場合のもう一つの大きな検討事項に観察期間の長さが挙げられる。

WHO TRS 878 では、ヌードマウスに Hela 細胞等の汎用連続継代性細胞株を投与した際の腫瘍形成の時間経過を観察し、TPD₅₀ がほぼ一定になるまでの時間という形で観察期間 (16 週間) が定められている。ヌードマウスよりも重度な免疫不全の動物モデルを使用してヒト多能性幹細胞加工製品 (の最終製品) の造腫瘍性を評価しようとする場合には、ヒト多能性幹細胞を用いて同様な検討を実施し、適切な観察期間を設定する必要がある。

C-3-6-6 最終製品の安全性評価のための造腫瘍性試験～⑥対照群～

最終製品の安全性評価のための *in vivo* 造腫瘍性試験における、陽性対照のあり方については以下のように考える。

ヒト多能性幹細胞加工製品の場合、造腫瘍性の原因としては、原材料の多能性幹細胞の残留と、加工による造腫瘍性細胞の出現が考えられる。ただし、後者については造腫瘍性細胞が出現していたとしてもその具体的表現型が予測できないことから陽性対照を設定することは不可能である。従って、ヒト多能性幹細胞加工製品の場合には、出発材料であるヒト多能性幹細胞を陽性対象とすることが原則と考えられる。

なお、例えば投与量に制限がある場合や出発材料に陽性が期待できない場合 (ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品のような場合)

においては、汎用される連続継代性細胞株などの適切な造腫瘍性細胞を使用する。

WHO TRS 878 ではヌードマウスにおける腫瘍の自然発症率は低く陰性対照群は必要ないとされているが、重度免疫不全動物を使用する際には、当該動物における腫瘍の自然発生率を予め調査し、発生率が著しく高い場合には、陰性対照群を設けてバックグラウンドとしての腫瘍形成率を評価する必要がある。

C-4 造腫瘍性関連 *in vitro* 試験

細胞集団の造腫瘍性、あるいは細胞集団中の造腫瘍性細胞を検出する系としていくつかの *in vitro* 試験系もあり、それぞれに長所と短所がある。それらを *in vivo* 試験法と併せて表 1 にまとめた。核型分析などの染色体異常を検出することを目的とする試験は技術的に確立されているものの、得られた結果と細胞の造腫瘍性との相関性が低いことが多く、造腫瘍性を評価するというよりも製品の遺伝的安定性を評価するという目的で実施されるべきものと言える。軟寒天コロニー形成試験は、がん細胞の多くが足場非依存的に増殖するのに対して接着性正常細胞は足場が存在しないとアポトーシス（アノイキス）を起こすという性質を生かした試験系で、細胞を分散して軟寒天に封入し、足場非依存的な細胞増殖を検出する試験である。ただし、ヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞はトリプシン処理などによる分散によってアポトーシスを起こす特異な性質を持つことが知られており、ヒト多能性幹細胞加工製品の場合、単純には軟寒天コロニー形成試験を適用できない。我々は、分散誘導性アポトーシスを抑制すると言わ

れる ROCK 阻害剤存在下にヒト iPS 細胞を分散、軟寒天中に播種した経験があるが、それでもコロニー形成は認められなかった（投稿中）。フローサイトメトリーや定量性 RT-PCR (qRT-PCR) は、特定のマーカータンパク質・マーカー遺伝子の発現を指標に未分化細胞または造腫瘍性細胞を短時間で検出する簡便な系で、フローサイトメトリーの場合は細胞を分離・回収出来る点、qRT-PCR はその高い感度が利点である。我々は、初代培養ヒト体細胞中にヒト iPS 細胞を添加して検討した結果、フローサイトメトリーでは 0.1%、qRT-PCR の場合には 0.01% の存在比のヒト iPS 細胞を有意に検出することができることを明らかにしている（投稿中）。不死化細胞を *in vitro* で検出する系としては、所定の培養期間を超えて細胞を培養し、その増殖特性を評価する試験がある。これらを組み合わせて未分化細胞および不死化細胞の存在を否定できれば、最終製品の造腫瘍性はかなり低いことが示唆されるが、臨床試験に進むことの妥当性は、投与細胞数、投与部位、リスクマネジメントプラン、あるいは *in vivo* 造腫瘍性試験データ等によって製品ごとに判断されるべきと考えられる。

C-5 ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品の造腫瘍性試験

C-3-1 項で述べたように、ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品の原材料の細胞には造腫瘍性がないと一般的に考えられている。従って、ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品の造腫瘍性に関しては、「最終製品中に目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が混入しているか」という懸念と「投与細胞が、

生着する微小環境において腫瘍を形成するか」という懸念についてのみ検討すればよいということになる。

特に、製品中の細胞がドナーでの基本機能と同様の基本機能を示す製品またはドナーでの場合と同様に患者で機能する製品を用いて患者の細胞の修復、再建、置換または補充をする場合（「相同的使用」(homologous use)という）には、「最終製品中に目的外細胞として造腫瘍性形質転換細胞が混入しているか」ということが適切な試験（細胞増殖特性解析等）により十分に否定できれば、造腫瘍性については移植医療と同レベルと考えられ、それ以上の造腫瘍性に関する検討は必要ないと考えられる。

表 2 に欧米において薬事承認済みのヒト細胞・組織加工製品（すべてヒト体細胞加工製品）を示すと同時に、各製品の審査概要に記載されている造腫瘍性関連試験の内容を示す。表 2 に示された製品の多くに関し、*in vivo* 造腫瘍性試験は要求されていないことが明らかである。ヌードマウスを用いた *in vivo* 造腫瘍性試験を実施している製品が 2 件あるが、C-3-4 項で述べた通り、これらの試験では、たとえ実際には僅かに造腫瘍性細胞が混入していたとしても結果はすべて偽陰性になってしまう可能性が高いと考えられる。

なお、ヒト体細胞・体性幹細胞加工製品は相同的使用、非相同的使用ともに、世界各地で臨床応用が進んでいるが、製品の投与を原因とする腫瘍形成の報告ほとんど存在せず、これまでに科学論文として報告されたものは 1 件しかない (Amariglio N *et al. PLoS Med.* 2009;6(2):e1000029)。即ちヒト体細胞・体性幹細胞が体外培養によっ

て悪性形質転換を起こすことは非常に稀であると考えられる。

D. 考察

ヒト多能性幹細胞加工製品を含む細胞・組織加工製品を対象にした造腫瘍性試験ガイドラインは今のところ存在しない。WHO TRS 878 の造腫瘍性試験は対象・目的が異なるため、細胞・組織加工製品の造腫瘍性評価にそのまま転用することには無理がある。解決策としては、重度免疫不全マウスの利用が考えられ、重度免疫不全マウスを用いた造腫瘍性の定量的評価法の開発と標準化が目下の課題である。造腫瘍性関連試験には *in vitro* の試験系もあり、各試験系の能力と限界を科学的に踏まえ、個別の製品で示すべき具体的な評価事項に適うかどうかで取捨選択する必要があると考えられる。

E. 結論

細胞・組織加工製品の中でも造腫瘍性に関して懸念の強い製品については、本稿で挙げたタイプの異なる試験を複数実施して総合的に判断すべきと考えられる。なお、個別の製品で示すべき具体的な評価事項は、原材料や製品の特性・対象疾患・リスクマネジメントプランなどを勘案して製品ごとに判断されるものである。適切な試験（を組み合わせた）結果・評価についても、ヒトでの結果を完全に保証するものではなく、各試験法の能力と限界を理解したうえで、リスク評価・リスクマネジメント立案およびインフォームド・コンセントの受領を行うことが重要と考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

G-1 論文発表

1. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S-I, Kawamata S, Sato Y. Highly sensitive *in vitro* methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One* (投稿中)
2. 安田智, 佐藤陽治 再生医療に対する規制・制度等について：欧米の動向 幹細胞技術の標準化—再生医療への期待（一般財団法人バイオインダストリー協会 堀友繁監修）2012（印刷中）
3. 草川森士, 佐藤陽治 再生医療における細胞・組織加工製品の治験とレギュレーション 実験医学増刊 2012（印刷中）
4. 佐藤陽治, 黒田拓也 ヒト多能性幹細胞を使った再生医療・細胞治療における造腫瘍性試験の現状 医学のあゆみ 2011; 239:1460-5.
5. Nishioka K, Nishida M, Ariyoshi M, Jian Z, Saiki S, Hirano M, Nakaya M, Sato Y, Kita S, Iwamoto T, Hirano K, Inoue R, Kurose H. Cilostazol Suppresses Angiotensin II-induced Vasoconstriction via Protein Kinase A-mediated phosphorylation of TRPC6 channel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:2278-86.
6. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント 再生医療 2011; 10:206-10.
7. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）—総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について— 再生医療 2011; 10:211-8.
8. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）—総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について— 再生医療 2011; 10:219-26.
9. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）—総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について— 再生医療 2011; 10:227-37.
10. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（案）—総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について— 再生医療 2011; 10:238-48.

11. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (案) — 総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について — 再生医療 2011; 10:249-60.

12. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (案) — ヒト体性幹細胞, iPS (様) 細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等 (ヒト幹細胞加工医薬品等) の最終製品の品質管理 — 再生医療 2011; 10:261-6.

13. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (案) — ヒト体性幹細胞, iPS (様) 細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等 (ヒト幹細胞加工医薬品等) の非臨床試験及び臨床試験について — 再生医療 2011; 10:267-72.

14. Yasuda S, Hasegawa T, Hosono T, Satoh M, Watanabe K, Ono K, Shimizu S, Hayakawa T, Yamaguchi T, Suzuki K, Sato Y. AW551984: a novel regulator of cardiomyogenesis from pluripotent embryonic cells. *Biochem J.* 2011;437:345-55.

15. Nishida M, Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, Sato Y, Kiyonaka S, Hoshijima M, Ikeda Y, Nakaya M, Ide T, Mori Y, Kurose H. TRPC3-mediated Ca^{2+} influx contributes to Rac1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse

hearts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;409:108-13.

G-2 学会発表

1. Kuramochi T, Satoh M, Atsuki H, Yasuda S, Hayakawa T, Suzuki K, Sato Y. Modes of action of genes facilitating ischemia-induced VEGF secretion in human mesenchymal stem cells. 第 85 回日本薬理学会年会, 京都 (2012 年 3 月 14-16 日)

2. 佐藤陽治 細胞治療・再生医療の規制の国際比較 第 12 回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム, 東京 (2012 年 2 月 4 日)

3. Sato Y. Update on the Regulation and Development of Cell/Tissue-Based Products in Japan. 2011 International Convention of the Pharmaceutical Society of Korea, 仁川, 韓国 (2011 年 11 月 8 日)

4. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human stem cells. World Conference on Regenerative Medicine, Leipzig, Germany (2011 年 11 月 2-4 日)

5. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human somatic stem cells. World Stem Cell Summit 2011, Pasadena, USA (2011 年 11 月 3-5 日)

6. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese draft guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human pluripotent stem cells. World Stem Cell

Summit 2011, Pasadena, USA (2011年11月3-5日)

7. 佐藤陽治 ヒト iPS (様) 細胞を加工して製造される分化細胞の品質 第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京 (2011年9月3日)

8. Sato Y, Atsuki H, Satoh M, Tanabe S, Yamaguchi T, Hayakawa T, Suzuki K. Identification of genes that regulate cardiomyogenesis in mouse embryonic cells. The 10th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011年6月15-18日)

9. Yasuda S, Hasegawa T, Hosono T, Satoh M, Yamaguchi T, Suzuki K, Sato Y.

Genes associated with ischemia-induced VEGF secretion of human bone marrow mesenchymal stem cells. The 10th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research, Tronto, Canada (2011年6月15-18日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

H-1. 特許取得 なし

H-2. 実用新案登録 なし

H-3. その他 特記事項なし

in vivo試験法

試験法	測定事項	評価事項	利点	欠点
ヌードマウスへの移植	腫瘍形成	造腫瘍性細胞の検出	● 定量化の方策が整備 (WHO TRS 878)	● 時間 (数週間～数カ月)・費用がかかる ● 膵がん、乳がん、グリア細胞腫、リンパ腫、白血病細胞に由来する細胞株は腫瘍を形成しない ● 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない
NOD-SCIDマウスへの移植			● ヌードマウスよりも高感度	● 時間 (数週間～数カ月)・費用がかかる ● 定量化の方策が未整備 ● 胸腺腫を自然発症
DKO/NOG/NSGマウスへの移植			● NOD-SCIDよりも高感度 (?) / 胸腺腫なし	● 時間(数週間～数カ月)・費用がかかる ● 定量化の方策が未整備

in vitro試験法

試験法	測定事項	評価事項	利点	欠点
細胞増殖特性解析 (所定培養期間を超えた培養)	細胞増殖速度	不死化細胞の検出	● 簡便・安価 ● 時にはヌードマウスよりも『高感度』 (不死化していても腫瘍形成のないケース)	● 僅かな不死化細胞の混入の検出には時間がかかる
フローサイトメトリー	細胞マーカー 蛋白質発現	造腫瘍性細胞・ 未分化細胞 の検出	● 短時間 (～1日)・簡便 ● 時には軟寒天コロニー試験よりも『高感度』 ● 細胞を識別・分離・回収できる	● 特定のマーカー発現細胞だけしか検出できない ● ゲートの掛け方で結果がばらつく
qRT-PCR	細胞マーカー 遺伝子発現		● 短時間 (～1日)・簡便 ● 時にはフローサイトメトリーよりも『高感度』	● 特定のマーカー発現細胞だけしか検出できない
軟寒天コロニー形成試験	コロニー形成	足場非依存的 増殖の検出	● <i>in vivo</i> 試験より短時間 (数週間～1カ月程度) ● 安価 ● 時にはヌードマウスよりも『高感度』	● 浮遊系細胞に使用できない ● 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない ● HiES/iPS細胞は検出不能 (分散誘導性細胞死)
核型分析	染色体の 数・サイズ・形	染色体異常 の検出	● 技術的に確立	● 相関性の問題 (染色体異常⇔造腫瘍性) ● 僅かに含まれる造腫瘍性細胞を検出できない
染色体CGH およびアレイCGH	ゲノムDNAの コピー数異常			
蛍光 <i>in situ</i> ハイブリ ダイゼーション(FISH)分析	特定遺伝子の 位置・コピー数			

表2 欧米で承認済みのヒト細胞・組織加工製品の造腫瘍性関連試験
(それぞれの審査概要から抽出・整理)

	製品名	細胞/足場材料	適用	造腫瘍性試験			核型分析	免疫不全動物を用いた他の試験動物)	備考
				in vivo 動物)	軟寒天コロニー形成試験	細胞増殖特性解析			
USA	Carticel	自己軟骨細胞	軟骨損傷						
	Provenge	自己樹状細胞 (PAP抗原提示)	転移性前立腺がん						自己由来製品なので非臨床安全性試験なし
	laViv (azfice-T)	自己線維芽細胞	ほうれい線解消美容整形)						ヒトでの経験が豊富なので非臨床試験なし、なお臨床試験中に腫瘍形成1例
	HemaCord (HPC-C)	同種臍帯血造血前駆細胞	造血幹細胞移植			○			Colony forming unit測定
	Epicel	自己角化細胞/マウス細胞層	熱傷	○ (ヌードマウス)	○		○	○ (ヌードマウス)	ヌードマウス・軟寒天とも陰性
	Apligraf (Graftskin)	同種角化細胞+同種線維芽細胞/ウシ由来コラーゲン	皮膚潰瘍				○	○ Ku-SCDマウス)	
	TransCyte Derm agraft-TC)	同種線維芽細胞/ナイロン基材	熱傷		○			○ (ヌードマウス)	軟寒天で陰性
	Derm agraft	同種線維芽細胞/ポリグラクチンメッシュ	皮膚潰瘍	○ (ヌードマウス)			○	○ (ヌードマウス)	ヌードマウスで陰性
	OrCel	同種角化細胞+同種線維芽細胞/ウシ由来コラーゲン	熱傷 表皮水疱症					○ SCDマウス, ヌードマウス)	
EU	ChondroCelect	自己軟骨細胞	軟骨損傷			○	○ (ヌードマウス)	既定期間を越えた培養で細胞老化確認	

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

「再生医療実用化加速に資する評価基準ミニマム・コンセンサス・パッケージ策定に関する研究」 分担研究報告書

ヒト細胞・組織加工製品（ヒト細胞調製品）の臨床研究と薬事開発に共通して必要な品質・安全性確保の技術要件およびケース別上乘せ評価方策の同定法に関する研究

研究分担者：佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部・第2室・室長

研究要旨

わが国では、再生医療に利用される細胞・組織加工製品の実用化には主に、治験を経て薬事承認を受けるルートと、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究」を経て先進医療・高度医療等に向かうルートがあるが、国民のアクセシビリティと産業化という面からは前者を採ることが必要になる。「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」では、研究に用いるヒト細胞・組織製品について、商品化を目指した製品の治験に準じる品質管理を求めており、今後は臨床研究で用いられる製品でも一定の品質・安全性が確保されていくと予想される。ただし、現状ではヒト細胞組織製品の臨床研究のデータが医薬品等の申請資料として利用できずに改めてデータを取得し直すケースがまだ多く、細胞・組織加工製品の実用化の上での大きな時間的・経済的な障害として問題となっている。そこで、本研究では、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の製造販売承認への切れ目のない展開を効果的・効率的・合理的にすすめることを目指し、臨床研究と薬事開発とが共通して参照可能な技術要件を関連ガイドラインから抽出することを試みるとともに、製品別の上乗せ評価方策の同定法のあり方を検討した。

A. 研究目的

再生医療を目的とした新規の細胞・組織加工製品の国内実用化には主に2つのルートがある。1つは治験を行った上で厚生労働省の製造販売承認を受けて保険適用医療として実現するルート、言い換えれば薬事法上の「業」としての実用化である。もう1つは、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に則った臨床研究（ヒト幹細胞臨床研究）の成果に基づく、

先進医療・高度医療評価制度による医療、もしくは保険適用外医療としての実用化であり、これらは医療法・医師法の下で「医療行為」として実施される。ただし先進医療・高度医療評価制度による医療の場合、実施可能な医療機関が限られると同時に製品の品質にばらつきが生じる可能性があり、また、開発に多くの投資を要する新規製品を用いた保険適用外医療は高額となりやすいため、いずれの場合も多くの国民が簡単

には享受できない恐れがある。従って、国民が広くアクセスできるという観点からすれば、治験を通じて薬事法上の承認を得る必要がある。また、ヒト幹細胞臨床研究は手続きや費用などの面で治験よりも実施が比較的容易であるものの、治験の国際ガイドライン（ICH-GCP）に沿った国内 GCP（Good Clinical Practice）ガイドライン（後述）の準拠が義務ではなく、得られたデータを製品の薬事承認申請資料としてそのまま使用できない場合が多い。つまり、新規の細胞・組織加工製品に関して、ヒト幹細胞臨床研究で有効性・安全性を確認してから産業化を目指して薬事承認を得ようとしても、多くの場合には、GCP に則った治験をやり直さなければならない。そこで、本研究では、ヒト幹細胞臨床研究の推進から薬事上の製造販売承認への切れ目のない展開を効果的・効率的・合理的にすすめることを目指し、臨床研究と薬事開発に共通して必要な、ヒト細胞・組織加工製品（ヒト細胞調製品）の品質・安全性確保のための技術要件について、関連ガイドラインを相互参照しながら同定・抽出することを試みた。これとともに、リスク・ベース・アプ

C. 研究結果

C-1 ヒト幹細胞臨床研究と薬事開発に共通して必要な品質・安全性確保の技術要件の抽出

これまで本研究課題では、ヒト幹細胞臨床研究とヒト細胞・組織加工製品の薬事開発に共通した品質・安全性確保に関する基本的考え方、すなわち汎用的な Good Tissue Practiceを整理・提示してきた。その結果は平成 22 年度の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の改正に反映されるに至っている。本年度は、ヒト幹細胞臨床研究とヒト細胞・組織加工製品の薬事開発とにおいて共通の、施設・製造工程・製品評価面での基本的技術要件を抽出する目的で、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号、以下「ヒト幹細胞臨床研究指針」）、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬

ローチを応用し、製品ごとのケース別上乘せ評価方策を同定する方法の開発を試みた。

B. 研究方法

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号、以下「ヒト幹細胞臨床研究指針」）、「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（平成 20 年 2 月 8 日：薬食発第 0208003 号、平成 20 年 9 月 12 日訂正、以下「自己製品指針」）、および「ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」（平成 20 年 9 月 12 日：薬食発第 0912006 号、以下「同種製品指針」）の 3 つの指針について、品質・安全性・有効性に関する事項の比較を行うと同時に、各事項に関連するリスクおよびリスクファクターの関連性に関する解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は動物・ヒト試料等を用いない調査型研究のため、国立医薬品食品衛生研究所の動物実験指針、研究倫理審査委員会規程等にある倫理面の審査・承認が必要とはならなかった。

品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(平成20年2月8日:薬食発第0208003号,平成20年9月12日訂正,以下「自己製品指針」),および「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(平成20年9月12日:薬食発第0912006号,以下「同種製品指針」)の3つの指針について,品質・安全性・有効性に関する26の項目に関する比較を行った。以下に各項目についての比較表を示す。

(なお,以下の表の左右カラムにある項目番号については,例えば「第1章 第2 3 (4) ⑤」項の場合,「1-2-3-4-5」と表記されている)

C-1-1 技術面におけるドナーの適格性

1. 技術面におけるドナーの適格性				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品GL)
4-1-3	3 原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞の受入れ 研究者等は,原材料となるヒト幹細胞又はヒト分化細胞を受け入れる際には,第3章第2の3(1)に掲げる記録により,必要な基準を満たした適切なものであることを確認しなければならない。	(2)ドナーの感染症に対する留意点 患者,製造従事者及び医療従事者の安全性を確保する観点等から,採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め,その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎(HBV),C型肝炎(HCV),ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症,成人T細胞白血病(HTLV)に留意すること。	(2)原材料となる細胞・組織の特性と適格性	2-1-1-2
			① 生物学的構造・機能の特徴と選択理由 原材料として用いられる細胞・組織について,その生物学的構造・機能の特徴を,例えば,形態学的特徴,増殖特性,生化学的指標,免疫学的指標,特徴的産生物質,HLA タイピング,その他適切な遺伝型又は表現型の指標から適宜選択して示し,当該細胞・組織を原料として選択した理由を説明すること。	2-1-1-2-1
3-2	第2 採取段階における安全対策等			
3-2-1	1 提供者の選択基準及び適			

	格性			
3-2-1 -1	<p>(1) 研究者等は、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては、提供者の適格性を確認するために、利用の目的に応じて既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うものとする。特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病及びパルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験、核酸増幅法等を含む。)により感染が否定されなければならない。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については、必要に応じて、検査により感染が否定されなければならない。</p> <p><細則> 自己由来のヒト幹細胞を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、調製工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点からHBV、HCV又はHIV等のウイルスに対する検査の実施を考慮すること。</p>		<p>② ドナーの選択基準、適格性 ドナーが倫理的に適切に選択されたことを示すこと。また、年齢、性別、民族学的特徴、病歴、健康状態、採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症に関する検査項目、免疫適合性等を考慮して、選択基準、適格性基準を定め、その妥当性を明らかにすること。</p> <p>特にB型肝炎(HBV)、C型肝炎(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、成人T細胞白血病(HTLV)、パルボウイルスB19感染症については、問診及び検査(血清学的試験や核酸増幅法等)により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EBウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。</p> <p>この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等からドナーとしての適格性を判断すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症 ・敗血症及びその疑い ・悪性腫瘍 ・重篤な代謝及び内分泌疾患 ・膠原病及び血液疾患 ・肝疾患 ・伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症 	2-1-1-2-2

3-2-1 -2	<p>(2) 研究者等は、次に掲げるものについては、既往歴の確認、診察、検査等に基づく診断を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断しなければならない。</p> <p>① 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症 ② 敗血症及びその疑い ③ 悪性腫瘍 ④ 重篤な代謝内分泌疾患 ⑤ 膠原病及び血液疾患 ⑥ 肝疾患 ⑦ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びに認知症</p>			
3-2-1 -3	<p>(3) 検査方法及び検査項目については、その時点で最も適切とされる方法及び項目を選定するものとする。なお、当該検査方法及び検査項目については、感染症等に関する新たな知見及び科学技術の進歩を踏まえ、随時見直しを行うものとする。</p>			
3-2-1 -4	<p>(4) 研究者等は、提供者のスクリーニングに当たっては、検査方法、検査項目等に応じて、ウインドウ・ピリオドを勘案し、可能な限り適切な時期に再検査を実施するものとする。</p>			

技術的側面におけるドナーの適格性に関しては、「ヒト幹細胞臨床研究指針」でも「自己／同種製品指針」でも感染性因子の検出と伝搬防止が最重要課題の位置づけとなっている。技術要件の内容については、ヒト幹細胞臨床研究指針と自己／同種指針とはほぼ同じものとなっている。従って、ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認へ展開する場合には、技術的側面におけるドナーの適格性に関する基本要件は、すなわち「ヒト幹細胞臨床研究指針」の当該個所の内容と解釈してよいと考えられる。

C-1-2 ドナーに関する記録, 診断・検査結果, 細胞の検査内容, インフォームド・コンセントの記録の作成, トレーサビリティ確保

2. ドナーに関する記録, 診断・検査結果, 細胞の検査内容, インフォームド・コンセントの記録の作成, トレーサビリティ確保				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
3-2-3	3 記録等			
3-2-3-1	(1) 研究者等は, 提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果, 採取作業の実施内容, 採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞の検査内容等についての記録を作成するものとする。 なお, 当該記録は, 採取を行った研究機関及び採取年月日が確認できるものでなければならない。		(3)ドナーに関する記録 原材料となる細胞・組織について, 安全性確保上必要な情報が確認できるよう, ドナーに関する記録が整備, 保管されていること。また, その具体的方策を示すこと。	2-1-1-3
3-2-3-2	(2) 当該記録には, ヒト幹細胞臨床研究に係る倫理審査委員会の議事録及びインフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書を添付しなければならない。			
3-2-3-3	(3) (1)に掲げる記録及び(2)に掲げる添付文書については, 総括報告書を提出した日から少なくとも10年間保存するものとする。			
3-2-3-4	(4) 研究責任者は, 必要に応じて, ヒト幹細胞又はヒト分化細胞提供後も, 提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保するものとする。 なお, ヒト幹細胞調製物の調製の成否の確認及び投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために, 採取したヒト幹細胞又はヒト分			

	化細胞の一部等の適当な試料について、適切な期間保存しなければならない。			
--	-------------------------------------	--	--	--

本項目に関しては、ヒト幹細胞臨床研究指針の方が詳細に記述されている。なお、薬事承認のトラックに関しては、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」では3年間の記録保存が求められているが、治験依頼者と治験実施者との協議の上で長期保存に努めるべきと考えられる。ヒト細胞・組織利用製品（ヒト細胞調製品）は、薬事法上の特定生物由来製品と位置付けられる可能性が高い。薬事承認後は、製造業者等での特定生物由来製品のドナー・製造記録の保存期間は、人由来成分についての vCJD 等の長期のリスクの可能性に備えた対応のため、30年と定められている。本項目に関する基本要件は、すなわち「ヒト幹細胞臨床研究指針」の当該箇所の内容と解釈してよいと考えられるが、薬事トラックにおいては資料の保存期間が異なることに注意を要する。

C-1-3 採取者、採取医療機関の技術要件

3. 採取者、採取医療機関の技術要件				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
2-1-7-1	(1) ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取を行う研究機関	① 採取者及び採取医療機関等の適格性 採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。	① 採取者及び採取医療機関等の適格性 採取者及び採取医療機関等に求めるべき技術的要件について、明らかにすること。	2-1-1-4-1
2-1-7-1-1	① ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取及び保存に必要な衛生上の管理がなされており、採取に関する十分な知識			

	及び技術を有する研究者を有していること.			
2-1-7-1-2	② 提供者の権利の保護のための措置が採られていること.			
2-1-7-1-3	③ 採取が侵襲性を有する場合には、医療機関であること.			
2-1-7-1-4	④ 倫理審査委員会が設置されていること.			

本項目に関しては、ヒト幹細胞臨床研究指針の方に詳細な記述があることから、ヒト幹細胞臨床研究から薬事上の製造販売承認へ展開する場合には、本項目に関する基本要件は、すなわち「ヒト幹細胞臨床研究指針」の当該箇所の内容と解釈してよいと考えられる。

C-1-4 採取部位, 採取方法の妥当性, 取り換え・クロスコンタミネーション

4. 採取部位, 採取方法の妥当性, 取り換え・クロスコンタミネーション				
	ヒト幹細胞臨床研究での有効性・安全性確保策	薬事トラックにおける品質・安全性確保のための基本的技術要件		
項(ヒト幹指針)	ヒト幹細胞臨床研究指針	自己製品指針	同種製品指針	項(自己/同種製品 GL)
3-2-2	2 採取作業の適切性の確保	② 採取部位及び採取方法の妥当性 細胞の採取部位の選定基準, 採取方法を示し, これらが科学的及び倫理的に適切に選定されたものであることを明らかにすること. 採取方法については, 用いられる器具, 微生物汚染防止, 取り換えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと.	② 採取部位及び採取方法の妥当性 細胞の採取部位の選定基準, 採取方法を示し, これらが科学的及び倫理的に適切に選択されたものであることを明らかにすること. 採取方法については, 用いられる器具, 微生物汚染防止, 取り換えやクロスコンタミネーション防止のための方策等を具体的に示すこと.	2-1-1-4-2
3-2-2-1	(1) 研究者等は, ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては, 採取の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じなければならない. また, 必要に応じて, 採取されたヒト幹細胞又はヒト分化細胞に対して微生物等の汚染及び存在に関する適切な検査を行い, 汚染及び存在を否定するものとする. 検査方法及び検査項目については, 感染症に関する新たな知見及び科学技術の進歩にかんがみ, 随時見直しを行うものとする.			
3-2-2-2	(2) 研究者等は, 提供者が死亡している場合の死体からのヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取に当たっては, 提供			