

異種臓器移植の臨床応用に向けた準備状況

愛知医科大学医学部外科学講座(腎移植外科)

小林 孝彰

Takaaki KOBAYASHI



1. はじめに

2021年秋に米国で、遺伝子組換えブタから脳死者への腎臓移植が2施設から報告され^{1),2)}, 2022年初めにはMarylandで末期心不全の生体患者への心臓移植が行われた³⁾。日本では、これらの移植がメディア(テレビ, 新聞, インターネット)で大きく報道され, 一般の人々の大きな関心を集めた。国際学会においても, シンポジウム, 特別講演が企画され, 移植医療関係者の間でも話題となっている。米国をはじめとして海外では, 異種臓器移植の準備が進められているが, 日本ではどのような状態にあるのだろうか。現在, 日本では異種臓器移植に関する法・規制は存在しない。一方, 豚島などの異種細胞移植は, 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」で規定されている⁴⁾。

2022年2月には, 厚生労働省と日本異種移植研究会の間で, 米国での臨床試験に関する情報提供と, 日本における異種臓器移植における法・規制の必要性を検討するためのバーチャル会議(非公式)が開催された。その後, 厚生労働省研究班が組織され, 異種臓器移植に特化した規制の策定に関する審議が始まった。

本稿では, 米国および日本での異種臓器移植の臨床応用の準備状況について, 規制, 倫理の面を中心に概説する。遺伝子組換えブタ, 異種臓器移植(心, 腎など), 前臨床試験としての霊長類実験などの最先端情報, 感染症リスク, 日本における臨床用ブタ開発など施設の準備状況については, 他稿で詳述されるので参照していただきたい。

■ 著者連絡先

愛知医科大学医学部外科学講座(腎移植外科)
(〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1)
E-mail. takaaki.kobayashi@aichi-med-u.ac.jp

2. 研究から臨床へ

異種移植は, ドナー不足の問題から臨床応用の研究が行われてきた。ドナー動物としては, ①臓器の大きさ, ②解剖学的, 生理学的, 血液生化学的にヒトに類似している, ③多産系で繁殖力が強く妊娠期間が短い, 比較的狭いスペースで飼育でき, 病原性微生物フリーの状態での管理が可能であるなどの理由で, ブタが最適であると考えられている⁵⁾。また, 最近の遺伝子組換え技術を用いて, 霊長類とは異なり動物愛護的な問題が少ない点でも有利である。

臨床応用のためには, 免疫学的問題(拒絶反応), 生理学的適合性, 感染症リスクなどを解決しなければならない。一番ハードルの高い拒絶反応については, 異種抗原の同定と抹消(ノックアウト), 補体制御, 凝固制御, 炎症制御という観点から, メカニズムの解明とその対策のための開発など, 数々のブレークスルーを含む歴史がある。これに大きく貢献したのは, 初めてヒトへの移植を考慮してヒト補体制御因子(hDAF)を導入したトランスジェニックブタの作出(1994年)⁶⁾と, 体細胞クローン技術を用いて, 主要異種抗原である α Gal(galactose alfa-1,3-galactose)抗原をノックアウトしたブタの作出(2003年)^{7),8)}である。そして, 臨床応用の動きを加速させたのは, 最近のゲノム編集技術により多くの遺伝子改変を一気に行うことが可能になったこと, さらに, 移植免疫制御で重要とされるcostimulatory signal(特にCD40-CD154)をブロックする薬剤が開発されたことである⁹⁾。現在においては, 遺伝子組換えブタから霊長類への移植実験で, 異所性心移植が945日¹⁰⁾, 同所性心移植が264日¹¹⁾, 241日¹²⁾, 195日¹³⁾, 腎移植では758日^{14),15)}, 4年^{16),17)}と報告されている。

このような霊長類への移植成績の向上は, 臨床応用への

動きをさらに加速させた。Marylandで行われたヒトへの心移植では、10の遺伝子を改変したブタが使われた³⁾。すなわち、異種抗原(Gal抗原、N-グリコシルノイラミン酸(NeuGc)抗原、Sda抗原)をノックアウトした、triple knockout (TKO)ブタに、補体制御因子(hCD46, hCD55)、凝固制御因子(hTBM, hEPCR)、抗炎症因子(HO-1, CD47)を導入し、成長を制御するためにgrowth hormone receptorをノックアウトしたGHRKOであり、これにCD40-CD154をブロックする抗CD40抗体が使われた¹⁸⁾。霊長類を用いた前臨床試験では、臨床とは異なり、管理が困難であること(意思疎通が不可、薬剤投与のための血管ルートの維持が困難)、免疫抑制薬の効果が不十分であること(多くはヒト用の抗体であり、霊長類に対しての作用、効果は低下する可能性がある)の問題があり、長期に移植臓器が機能するか、感染症のリスク評価も含めて、長期成績を評価することの限界が指摘されている。

3. グローバルな規制の必要性

世界保健機関(WHO)と国際異種移植学会(International Xenotransplantation Association, IXA)は、2008年11月に中国の長沙でglobal consultation on regulatory requirements for xenotransplantation clinical trials(異種移植臨床試験の規制要件に関する国際会議)を合同で開催し、Changsha Communiqué(長沙共同声明)が発表された¹⁹⁾。当時の世界では、国による法や規制などの取り組みが不十分であり、施設が国の管理下でない(承認のない)ところで異種移植が実施されていた²⁰⁾。異種移植による動物由来感染症が世界に広がるパンデミックの危険性もあり、国際的な規制が必要と考えられていた。共同声明には、WHO加盟国に向けて以下のような勧告が出された。未承認の異種移植は禁止し、規制を遵守させるように、法的拘束力を持つ規制を整備すべきである。効果、安全性については、IXAの勧告・基準に従い、評価する。ベネフィットの根拠として厳格な前臨床試験を必要とする。生涯にわたり患者(近親者を含む)のフォローアップ、記録・検体の保存を行うドナー動物の追跡調査が可能なデータベースに登録する、感染症では各国の協力体制を整備したグローバルシステムが必要であり、国の規制、ガイドラインに沿って、移植前と移植後の検体および記録の保管を30~50年間行う。

2011年10月にスイスのジュネーブで開催された第2回会議²¹⁾では、感染症に関する国際協力の必要性が話し合われた。WHOは協力施設(ネットワーク)を構成し、検体をいつでも検査できる体制を整え、監督機関(行政)と異種移植の専門家との交流を促進することが示された。また、各

表1 異種移植に関するトピックス

- | |
|---------------------------|
| ①臨床試験への移行を裏付ける前臨床試験のエビデンス |
| ②ブタの腎機能 |
| ③倫理的側面 |
| ④初期臨床試験のデザイン |
| ⑤感染症の問題 |
| ⑥産業界の視点 |
| ⑦規制当局の監督 |

国の法整備についての報告が行われた。日本の厚生労働省は、WHOの勧告(Changsha Communiqué)を受けても、日本では異種移植申請のない状況を鑑みれば、法的拘束力のある法規制を設ける必要はないとの見解であった。当時の世界では、遺伝子組換えブタを用いた前臨床試験で十分な結果が得られておらず、免疫反応や感染症の制御の問題が解決において不十分であったため、ニュージーランドでのアルギン酸カプセル化ブタ臍島腹腔内異種移植²²⁾を除き、臨床試験の申請はなされていなかった。その後、ゲノム編集技術の進歩により、多くの遺伝子改変が可能となり、霊長類を用いた臓器移植の前臨床成績が向上したことから、第3回の会議が2018年12月に長沙で行われ、当初の長沙コミュニケの更新が議論された²³⁾。これらは、各国の法・規制、ガイドライン作成の基本原則(理念)として役割を果たしている。

4. 米国での議論(規制, 管理)

2022年6月、米国食品医薬品局(FDA)の生物製剤評価研究センター(CBER)は、細胞・組織・遺伝子治療諮問委員会(Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee)の第73回会議を開催し、異種移植製品(product)に対する公開討論を行った。異種移植に関する米国移植外科学会(ASTS)と米国移植学会(AST)の合同委員会のメンバーは、委員会が重要と考える7つのトピックス(表1)に焦点を当て、会議の要約をまとめている¹⁷⁾。

FDAは、ヒトへの異種移植臨床試験を検討する際に、同じ遺伝子組換えブタ、免疫抑制療法を使用した前臨床試験(霊長類への移植実験)で安全性と有効性を評価する必要があることを明確にした。また、重要なこととして、霊長類(旧世界サル)では、標準となっている遺伝子組換えブタ(TKO)では、NeuGc抗原のノックアウトが新たな抗原を発現し、免疫応答を惹起しやすいことがヒトと異なる点であることも指摘された。

霊長類への移植実験での成績〔異所性心移植：約3年、同所性心移植：6~9ヶ月(3施設)、腎移植：1年以上(2施設)

設、最長では4年))が報告され、CD40-CD154のブロックが長期成績には必須であること、肺・肝移植ではさらなる遺伝子組換えが必要であるが、心・腎移植ではわずかな遺伝子組換えの追加、修正で成功するであろうことが示された。

倫理には、社会的・科学的な価値、科学的な正当性、公正な患者選択、期待しうるリスク・ベネフィット比、独立した機関〔国家レベルではFDA、施設レベルでは治験審査委員会 (Institutional review board)〕による調査・監督、インフォームドコンセントが含まれる。臨床試験のリスクは、拒絶反応、(動物原性)感染症、日和見感染による臓器不全、または死亡である。被験者および臨床試験の実施者はブタ由来の感染症が被験者の近親者(一緒に生活する人)や社会に広がることを理解すべきであり、通常の臨床試験ではいつでも参加の撤回が可能とされるが、この異種移植臨床試験では、感染症の長期モニタリングが必要であり、終生のフォローアップに同意する必要がある点をFDAは強調した。

感染症については、porcine cytomegalovirus (PCMV)、porcine circovirus 3 (PCV-3)、porcine endogenous retrovirus (PERV)、hepatitis E virus (HEV)、swine influenzaが指摘され、それぞれにおいて利用できるアッセイ、問題点、対処方法が議論された^{17), 24)}。ヒトへの心移植臨床試験において感染が判明したPCMVは、供給段階ではブタで陰性と判定されたが、移植後にヒトで検出され、保存サンプル(ブタ脾臓)から定量PCR (quantitative PCR)で陽性であることが判明した。ブタには潜伏感染が存在することから、複数の検査方法で、経時的にスクリーニングすることが重要である²⁴⁾。治験審査委員会は、今までのデータから、異種移植でレシピエントや一般市民へ感染が広がるリスクは管理できること、臨床試験は十分な注意と微生物学的なモニタリング実施により安全に行うことができることを報告した。

5. 日本での法整備(異種豚島)

「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」は2009年のIXAで「コンセンサス・ステートメント」が報告され、2013年の第12回IXA(大阪)での準備、2014年の第2回臨床異種豚島移植国際会議(International Conference on Clinical Islet Xenotransplantation, ICCIX)(サンフランシスコ)での議論を経て、2016年に改訂された²⁵⁾。2014年1月および2015年6月には、厚生労働省(健康政策局研究開発課)と日本異種移植研究会との重要な会合が開催された。糖尿病治療としてのブタ豚島移植の確立に向け

た規制の枠組みづくりが提言された後、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に異種豚島移植の承認申請が盛り込まれたことで可能となった²⁶⁾。第一種再生医療として臨床研究を実施することに問題がないことも確認された。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器の製造販売、安全対策、製造販売業の適正化などの基本的な規制を定める法律で、企業の参入を認める改正が行われた²⁶⁾。

これらの法律では異種細胞を対象としているが、臓器を対象とした異種移植については規定していない。感染症問題については、「異種移植における公衆衛生上の感染症問題に関するガイドライン」(平成13年版)が厚生労働省特別研究事業で検討され、2016年5月に報告されている²⁷⁾。

6. 厚生労働省研究班での議論

2022年2月、厚生労働省(医政局研究開発振興課、大臣官房厚生科学課、医薬・生活衛生局医療機器審査管理課、監視指導・麻薬対策課、健康局難病対策課)と日本異種移植研究会の間で、米国での臨床実験に関する情報提供や、臓器異種移植に関する日本の規制整備の必要性を検討するための非公式なバーチャル会議が開催された。

同会議では、異種臓器移植の前臨床実験と、米国における最近の臨床研究を含む臨床異種移植の最新情報、日本における現状、豚島異種移植に関する法的整備について情報共有を行い、異種臓器移植に関する規制について話し合われた。異種臓器を再生医療の範疇に入れるためには、遺伝子改変ブタを含めて新たな議論が必要であること、臓器移植の臨床試験・治験を申請・審議する場がないことが再確認された。

その後、厚生労働省は日本の状況を詳しく調査し、法制化の方向性を決めるために、厚生労働行政推進調査事業「遺伝子改変を行った異種臓器の移植に関する課題や論点等の整理のための調査研究」班を組織し²⁸⁾、2022年10月に第1回会合が開催された。この研究班では、安全性確保対策を講じるためのリスク要因における課題抽出と整理を行い、異種臓器移植の実用化に向けて必要なレギュラトリーパスについて、議論を行っている(表2)。

特に、遺伝子組換えブタの管理とモニタリングには限界があり、指定病原体除去(designated pathogen free, DPF)であることが規定されているものの、種の壁を越える感染症リスクが潜在的にあり、2022年に行われた米国のヒトへの心移植ではPCMV感染が認められ、ブタそのものをウイ

表2 異種臓器移植の課題

- ・人獣共通感染症(ウイルス, それ以外)のリスク
- ・安全対策, 異種移植指針の改訂の必要性
- ・ヒト体内に移植された異種臓器の機能維持のリスク評価
- ・移植臓器(ブタ)が産生する因子, 生理活性物質のヒトとの相互作用に伴うリスク
- ・免疫抑制薬の使用とそれに伴うリスク
- ・遺伝子改変操作に伴うリスク
- ・遺伝子組換えブタ作出および純系統維持の困難性, 技術要因
- ・倫理面での課題(ヒト:患者および近親者, ブタ:動物愛護, 福祉)

ルスフリーにする必要性や, 供給前のウイルス検出が困難であることが指摘された。患者だけでなく, 近親者, 医療従事者に対する, 長期モニタリングの実行可能性についても話し合われた。免疫抑制薬の使用に関するリスク要因として, 臨床の同種移植で承認されている(将来承認される)薬剤には, cytomegalovirus (CMV) や Epstein Barr virus (EBV) などによる日和見感染の蔓延化, がん発生のリスク増大も考慮しなければならない。

遺伝子改変に付随するリスクの評価には, オフターゲットの解析が重要である。ゲノム改変に伴う有害事象発生の可能性を長期間モニタリングする必要がある, その評価方法や期間をどうするかを検討課題が残されている。

研究倫理においては, 遺伝子組換えブタの作出, ヒトへの移植, 移植後, それぞれの段階で考える必要がある。厚生労働省の同研究班では, 研究倫理について以下の事項が話し合われ, 2023年以降も審議が継続されている。

- ・動物愛護, 動物福祉の面から実験における3Rの原則(Replacement, Refinement, Reduction)の原則, そして, 5つの自由(①飢えと渇きからの自由, ②不快からの自由, ③痛み・傷害・病気からの自由, ④恐怖や抑圧からの自由, ⑤正常な行動を表現する自由)が保障されれば, 倫理的な問題はクリアされること
- ・ブタやウシのインスリン, 異種生体弁が臨床応用されてきた歴史があり, 異種移植を否定するものではないこと
- ・臓器移植そのものが倫理的に利他的であることから, 動物もあらゆる種を助けるために存在しうると考えてもよいこと
- ・次の点について, 権限のある機関に, 情報が適切に保存され, 定期的確認される必要があること。臓器の配分ルールの決定, 記録の保存, レシピエント(近親者を含む)に対してのインフォームドコンセント, 公衆衛生上コミュニティに対しても適切な説明, 個人情報保護を含めた長期にわたる医学的公衆衛生的フォローアップ

7. 研究会での議論

2023年2月に開催された第25回日本異種移植研究会²⁹⁾においても, 厚生労働省の参加のもとで, 法整備の必要性, リスクとベネフィットの観点から治験を開始する条件が議論された。豚島を含む異種細胞移植が「再生医療推進法」の枠組みで規定されているが²⁶⁾, この法律の範囲を臓器の異種移植にまで拡大することの是非については, 厚生労働行政推進調査事業の意見が重要となる。感染症問題については, 遺伝子組換えブタの作出の進歩に伴い, 2016年に改訂された「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」²⁷⁾のさらなる修正が必要である。

現在のところ, TKOを含む標準的な遺伝子組換えブタは日本で生産されていない。遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)により, このような遺伝子組換えブタの国を越えての移動は困難であるが, 遺伝子組換えブタ由来細胞を海外から輸入し, 日本で核移植によるクローンブタを作出することは可能である。臨床試験開始にあたり, 前述のChangsha Communiquéでは, 遺伝子組換えブタの有効性, 安全性を確認するために, 霊長類を用いた前臨床試験(移植実験)による十分な成果が必要とされている。霊長類実験において既に証明されている場合, ブタの同一性が担保されていれば, 前臨床試験を行う必要がないかについても議論が必要である。ブタと同じくNeuGc抗原を発現する霊長類にとって, TKOよりdouble KO(NeuGc抗原を残し, α Gal抗原, Sda抗原をノックアウト)の方が成績は良好であるが, FDAは霊長類への移植実験において, ヒトへの臨床試験を想定して同じTKOブタを用いて, 移植臓器の12ヶ月の生着を要求している。ただし, 厚生労働省の見解では, 必ずしもFDAに従う必要はなく, 日本独自の基準を設けることも可能であるとした。2023年10月には, 米国のサンディエゴでIPITA-IXA-CTRMS(International Pancreas and Islet Transplant Association-IXA-Cell Transplant and Regenerative Medicine Society) Joint Congress(国際豚・豚島移植学会, IXA, 細胞移植再生医療学会の合同学術集会)が開催され, 異種臓器移植の臨床応用について, さらに進んだ議論が行われる予定である。

8. おわりに

同じような異種移植の臨床応用の動きは20年近く前にもあった。当時は, PERV感染症の潜在的リスクが未解決のまま, 免疫学的問題(拒絶反応)の克服も不十分であり, 臨床試験の開始には至らなかった。それにより, それ

まで資金投入してきた企業の関心が低下し、撤退することになった。そして、人々の期待は再生医療に移り、研究費の獲得が困難な異種移植研究の規模は縮小した。このことは、IXAのニューズレター「異種移植の暗黒時代についての考察」³⁰⁾に記載されている。今回、臨床応用が進まなければ、人々や企業の関心は薄れ、再び「暗黒の日々」に包まれるかもしれない。

日本における臨床の臓器移植数は、海外に比べて、まだ発展途上にある。脳死下もしくは心停止後の提供者数は人口100万人当たり1人未満であり、欧米などの先進国に比べて20~50分の1である³¹⁾。このような状況下でも、米国でのブタからヒトへの移植の報道は、一時的であるにせよ日本でも話題になった。日本には有効な遺伝子組換えブタも、DPFブタを用いた臨床研究を実施できるクリーンな施設も存在しないが、移植を必要とする患者がいる限り、異種臓器移植の可能性を議論し、必要な環境の整備を行うべきである。

今、日本では、産官学が臨床試験開始に向けて、前向きに議論を進めている。そして、さらに重要なことは、一般の人々の意見である。パブリックコメントを求める(パブリックコンサルテーション)など、社会的認知の向上が臨床試験開始には必要な課題である。日本では、臓器提供が少ないことから、異種移植がより必要とも考えられるが、移植そのものの市民権を獲得するために脳死移植を増やす努力は必要である。そして、異種移植は予定手術で行われるため、ドナーの感染症チェックを十分に行うことができ、患者や医療者のストレスを軽減できるということを異種移植が、現在の緊急で行われる脳死移植を上回るメリットとして示すことができれば、標準治療として普及するであろう。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al: Results of Two Cases of Pig-to-Human Kidney Xenotransplantation. *N Engl J Med* **386**: 1889-98, 2022
- 2) Porrett PM, Orandi BJ, Kumar V, et al: First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model. *Am J Transplant* **22**: 1037-53, 2022
- 3) Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, et al: Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med* **387**: 35-44, 2022
- 4) Shimoda M, Matsumoto S: Update regarding xenotransplantation in Japan. *Xenotransplantation* **26**: e12491, 2019
- 5) Cooper DK: A brief history of cross-species organ transplantation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* **25**: 49-57, 2012
- 6) Cozzi E, White DJ: The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nat Med* **1**: 964-6, 1995
- 7) Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, et al: Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science* **299**: 411-4, 2003
- 8) Kolber-Simonds D, Lai L, Watt SR, et al: Production of alpha-1,3-galactosyltransferase null pigs by means of nuclear transfer with fibroblasts bearing loss of heterozygosity mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 7335-40, 2004
- 9) Cooper DKC, Pierson RN 3rd: Milestones on the path to clinical pig organ xenotransplantation. *Am J Transplant* **23**: 326-35, 2023
- 10) Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, et al: Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. *Nat Commun* **7**: 11138, 2016
- 11) Goerlich CE, Griffith B, Hanna P, et al: The growth of xenotransplanted hearts can be reduced with growth hormone receptor knockout pig donors. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2**: e69-e81, 2023
- 12) Cleveland DC, Jagdale A, Carlo WF, et al: The Genetically Engineered Heart as a Bridge to Allograft in Infants Just Around the Corner?. *Ann Thorac Surg* **114**: 536-44, 2022
- 13) Längin M, Mayr T, Reichart B, et al: Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature* **564**: 430-3, 2018
- 14) Hirose T, Karadagi A, Tomosugi T, et al: Genetically Modified Porcine Kidneys Expressing Human Transgenes Support >2-Year Survival in Pig to Cynomolgus Macaque Xenotransplantation. *Am J Transplant* **23**(suppl 1): S558-9, 2023
- 15) Anand RP, Layer JV, Heja D, et al: Design and testing of a humanized porcine donor for xenotransplantation. *Nature* **622**: 393-401, 2023
- 16) Kim SC, Mathews DV, Breeden CP, et al: Long-term survival of pig-to-rhesus macaque renal xenografts is dependent on CD4 T cell depletion. *Am J Transplant* **8**: 2174-85, 2019
- 17) Adams A, Cendales LC, Cooper DKC, et al: American Society of Transplant Surgeons-American Society of Transplantation report of FDA meeting on regulatory expectations for xenotransplantation products. *Am J Transplant* **23**: 1290-9, 2023
- 18) Mohiuddin MM, Singh AK, Scobie L, et al: Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report. *Lancet* **402**: 397-410, 2023
- 19) First WHO Global Consultation on Regulatory Requirements for Xenotransplantation Clinical Trials: Changsha, China, 19-21 November 2008. *The Changsha Communiqué. Xenotransplantation* **16**: 61-3, 2009
- 20) Human Xenotransplant Registry. <https://humanxenotransplant.org/> Accessed Aug 2023
- 21) Second WHO global consultation on regulatory requirements for xenotransplantation clinical trials, October 17-19 2011, WHO, Geneva, Switzerland. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341817> Accessed Aug 2023
- 22) Garkavenko O, Durbin K, Tan P, et al: Islet transplantation: New Zealand experience. *Xenotransplantation* **18**: 60, 2011
- 23) Hawthorne WJ, Cowan PJ, Bühler LH, et al: Third WHO

- Global Consultation on Regulatory Requirements for Xenotransplantation Clinical Trials, Changsha, Hunan, China December 12-14, 2018: "The 2018 Changsha Communiqué" The 10-Year Anniversary of The International Consultation on Xenotransplantation. *Xenotransplantation* **26**: e12513, 2019
- 24) Mehta SA, Saharia KK, Nellore A, et al: Infection and clinical xenotransplantation: Guidance from the Infectious Disease Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Am J Transplant* **23**: 309-15, 2023
- 25) Hering BJ, Cozzi E, Spizzo T, et al: First update of the International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes—Executive summary. *Xenotransplantation* **23**: 3-13, 2016
- 26) Regenerative Medicine Promotion Act [Legislation by Diet members]. <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/medical-care/dl/150407-01.pdf> Accessed 15 Aug 2023
- 27) 第10回厚生科学審議会 再生医療等評価部会 資料. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000125766.html> Accessed 15 Aug 2023
- 28) 厚生労働行政推進調査費補助金 総括・分担研究報告 <https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001100467.pdf> Accessed 15 Aug 2023
- 29) 第25回日本異種移植研究会. <https://square.umin.ac.jp/rtx> Accessed 15 Aug 2023
- 30) IXA Newsletter- August 2020. A reflection on the dark days of xenotransplantation. <https://tts.org/ixa-news/759-ixa-update-august-2020> Accessed 15 Aug 2023
- 31) International registry in organ donation and transplantation. <https://www.irodat.org> Accessed 15 Aug 2023