

## Международный опыт нормативно-правового регулирования препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека

Е. В. Мельникова, А. А. Горяев, М. В. Савкина, О. В. Меркулова, А. А. Чапленко\*, О. А. Рачинская, И. С. Семенова, Г. А. Трусов, В. А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Интенсивное развитие клеточных технологий обуславливает внедрение в мировую медицинскую практику препаратов на основе жизнеспособных клеток человека, которые в большинстве стран определяются как биологические лекарственные препараты. Авторами проведен сравнительный анализ нормативно-правовой базы разных стран мира и определены особенности регулирования препаратов для клеточной терапии (аналогов биомедицинских клеточных продуктов). В некоторых странах существуют механизмы приоритетного рассмотрения препаратов для клеточной терапии для вывода на рынок, например процедуры ускоренного рассмотрения, ускоренного утверждения, условной регистрации. Учитывая новизну нормативной базы и биологические особенности инновационных препаратов — биомедицинских клеточных продуктов, в Российской Федерации подобные механизмы в настоящее время отсутствуют. Биомедицинские клеточные продукты в России являются отдельным классом медицинских средств, отличным от биологических лекарственных препаратов, и регулируются Федеральным законом № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23 июня 2016 г. Основным отличием регулирования клеточных препаратов в России является принцип единых требований вывода на рынок аутологичных, аллогенных и комбинированных биомедицинских клеточных продуктов и отсутствие механизма «исключения для больничного производства» (hospital exemptions), действующего во многих странах и заключающегося в допущении применения персонализированного аутологичного препарата, произведенного в конкретной лаборатории при медицинской организации для определенного пациента по назначению конкретного врача.

**Ключевые слова:** биомедицинские клеточные продукты (БМКП); исключения для больничного производства; регулирующий орган; предмет регулирования; клеточная терапия

**Для цитирования:** Мельникова ЕВ, Горяев АА, Савкина МВ, Меркулова ОВ, Чапленко АА, Рачинская ОА, Семенова ИС, Трусов ГА, Меркулов ВА. Международный опыт нормативно-правового регулирования препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018;18(3):150–160. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-3-150-160>

**Контактное лицо:** Чапленко Александр Андреевич; chaplenko@expmed.ru

## International Approaches to Regulation of Medicinal Products Containing Viable Human Cells

E. V. Melnikova, A. A. Goryaev, M. V. Savkina, O. V. Merkulova, A. A. Chaplenko\*, O. A. Rachinskaya, I. S. Semenova, G. A. Trusov, V. A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

The intensive development of cellular technologies stipulates the introduction at the global level of medicinal products based on viable human cells, which in most countries are referred to as biomedical cell products. The authors conducted a comparative analysis of the regulatory framework in different countries and determined special aspects of regulation of cell therapy products (analogues of biomedical cell products). Some countries have mechanisms for priority review of cell therapy products for marketing authorization, such as accelerated assessment, accelerated approval, or conditional marketing authorisation. These mechanisms are currently absent in Russia, because of the novelty of the regulatory framework, and the biological properties of innovative cell products. Biomedical cell products are regarded as a separate class of medicinal products in Russia, they are not treated as biologicals and are regulated by the Federal Law No. 180-FZ «On Biomedical Cell Products» of June 23, 2016. The main difference in regulation of cell-based products in the Russian Federation is the principle of unified requirements for marketing authorisation of autologous, allogeneic, and combined biomedical cellular products, and the absence of the «hospital exemptions» mechanism that exists in many countries. This mechanism allows prescription and use of personalised autologous medicines produced in the laboratory of a medical institution for a particular patient.

**Key words:** biomedical cell products; hospital exemptions; regulatory agency; object of regulation; cell therapy

**For citation:** Melnikova EV, Goryaev AA, Savkina MV, Merkulova OV, Chaplenko AA, Rachinskaya OA, Semenova IS, Trusov GA, Merkulov VA. International approaches to regulation of medicinal products containing viable human cells. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2018;18(3):150–160. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-3-150-160>

**Corresponding author:** Alexander A. Chaplenko; chaplenko@expmed.ru

С 1 января 2017 г. в Российской Федерации вступил в силу Федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (далее 180-ФЗ), который позволяет разрабатывать, производить и использовать в России биомедицинские клеточные продукты (БМКП), содержащие жизнеспособные клетки человека и являющиеся отдельным классом медицинских средств, отличным от лекарственных препаратов, регулируемых Федеральным законом № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В настоящее время интенсивно происходит разработка и внедрение нормативно-правовых актов, обеспечивающих действие 180-ФЗ и регулирующих производство, доклинические (ДКИ), клинические исследования (КИ), порядок государственной регистрации. В соответствии с утвержденным Правительством Российской Федерации Планом мероприятий («дорожной картой») «Развитие биотехнологий и геномной инженерии» на 2018–2020 гг., уже в 2018 году должен быть создан производственный центр коллективного пользования, разработки и доклинических исследований (ДКИ) БМКП, а к 2020 году должно быть создано как минимум два подобных центра, имеющих лицензию на производство БМКП; для проведения клинических исследований (КИ) БМКП должно быть аккредитовано 5 медицинских организаций в 2018 году, 20 — в 2019 и 50 — к 2020 году [1]. Кроме того, приоритетность урегулирования вопросов ускоренного вывода на рынок разрабатываемых БМКП, включая этапы ДКИ, КИ и государственной регистрации, закреплена распоряжением Правительства Российской Федерации № 870-р от 5 мая 2018 г. [2].

Целью обзора является сравнительный анализ нормативно-правовой базы разных стран, регулирующей обращение в медицинской практике препаратов на основе клеток человека. В обзоре представлен опыт зарубежного правового регулирования новых для России продуктов регенеративной медицины.

До принятия 180-ФЗ на территории Российской Федерации государственная регистрация препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, не проводилась, а их применение проходило в большинстве случаев в рамках получения разрешений на применение новых медицинских технологий [3]. 180-ФЗ устанавливает определенные различия в определениях, классификации, механизмах применения и признания результатов ДКИ и КИ препаратов регуляторными органами от зарубежных руководств. Так, в законодательстве большинства стран — США, Канады, Южной Кореи, Сингапура, стран Европейского союза (ЕС) препараты на основе клеток и тканей человека регулируются как лекарственные препараты и относятся к биологическим («biologicals»).

В большинстве стран выделяют следующие виды препаратов на основе клеток и тканей человека:

- терапевтические, с использованием соматических клеток и предназначенные для профилактики, диагностики и лечения заболеваний;
- аллогенные (производимые из донорского материала и предназначенные для применения другим людям);
- аутологичные (персонифицированные, полученные из материала конкретного пациента и предназначенные для применения этому же пациенту);
- тканеинженерные, предназначенные для регенерации, восстановления, замены ткани человека;
- генотерапевтические, состоящие из генетически модифицированных клеток.

При этом в отношении аутологичных, персонифицированных, предназначенных для гомологичного использования или минимально манипулированных продуктов существует ряд серьезных отличий в плане вывода на рынок и их регистрации

(маркетинговой авторизации): во многих странах существует механизм «исключения для больничного производства» (hospital exemptions) или подобный (медицинская практика). Так, например, в директиве ЕС № 1394/2007 определены продукты на основе клеток, которые не попадают под его действие: «продукты для передовых медицинских технологий, которые производятся не на рутинной основе в пределах одной страны в соответствии с индивидуальными стандартами качества в одной больнице по персональному назначению и под профессиональную ответственность врача для одного пациента...» [4]. В США в п. 361 Code of Federal Regulations 21CFR1271.10 сформировано правовое поле для минимально манипулированных (ММ) и предназначенных для гомологичного использования продуктов [5]. Однако требования к производственной лаборатории, а также к правилам забора и транспортировки биоматериала определяются в соответствии с правилами надлежащей тканевой практики (Good Tissue Practice, GTP). К минимальным манипуляциям с клетками в законодательстве большинства стран относят: разделение и извлечение; выделение специфических клеток (за исключением выделения после биологической/химической обработки); обработку антибиотиками; промывку; стерилизацию гамма-лучами; замораживание/оттаивание и/или другие процедуры, в которых клетки не используются с целью получения различных структур и изменения их функций.

Лидером по применению продуктов на основе клеток человека в рамках механизма «исключений для больничного производства» на сегодняшний день является Германия. Для получения разрешения на применение необходимо только документальное подтверждение соответствия производственной лаборатории требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) и наличие стандартных операционных процедур у компании-разработчика клеточного продукта и у клиники (заказчика) [6].

Примером реализации продуктов на основе клеток человека в рамках «больничного производства» может также служить украинская Медицинская компания «Ілау», которая в 2014–2017 гг. в рамках социального проекта «Биотех-реабилитация раненых» провела лечение по восстановлению дефектов костей (при боевых переломах) 47 пациентам (к концу 2017 г. у 39 пациентов лечение завершено, у 8 — продолжалось) тканеинженерным эквивалентом кости (ТИЭК) с предварительно засеянными аутологичными эндотелиальными клетками-предшественниками, выделенными из костного мозга (КМ). Возраст раненых составлял от 21 года до 48 лет. До поступления в клинику раненым было выполнено от 2 до 27 операций. Раненые поступали через 2–22 мес. после ранения (в среднем через 10,1 мес.). Общая эффективность лечения дефектов костей конечностей, полученных в результате боевых ранений, с использованием ТИЭК составила 90,4 % [7]. Кроме того, данная компания проводит лечение грыж межпозвоночных дисков, контузионных повреждений спинного мозга, критических дефектов костей черепа аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) производного нервного гребня [8].

В законодательстве Российской Федерации на сегодняшний день отсутствует механизм применения препаратов на основе жизнеспособных клеток человека (БМКП), аналогичный «hospital exemptions», однако определен принцип единых требований вывода на рынок аутологичных, аллогенных и комбинированных БМКП. Основным признаком отнесения клеточного препарата к БМКП в соответствии с 180-ФЗ является накопление (культивирование) клеток человека, входящих в его состав, а также их модификация (статья 4 180-ФЗ, каса-

ющаяся приготовления клеточных линий, входящих в состав БМКП), т. е. генетические модификации или дифференцировка при использовании факторов роста. Также в российском законодательстве в настоящее время отсутствует и определение минимально манипулированных клеток.

Одним из первых руководств США, касающихся препаратов на основе клеток человека, было Руководство по терапии соматическими клетками и генной терапии (руководство для промышленности), утвержденное уже в 1998 г. [9]. В ЕС основное Руководство по лекарственным препаратам на основе клеток было принято в 2006 г. [10]. В США подобная группа препаратов называется «клетки и ткани человека, а также препараты, основанные на клетках и тканях» («Human cells, tissues, or cellular and tissue-based products», НСТ/Р) и входит в компетенцию Отдела по тканям и передовой терапии CBER (Center for Biological Evaluation and Research) — Центра оценки и изучения биологических препаратов. Помимо терапии стволовыми (СК) и соматическими клетками в компетенцию данного подразделения входят препараты для генной терапии, продукты для ксенотрансплантации, выделенные из природных источников, и рекомбинантные белки для гематологии, устройства для медицинского применения. Правовое поле для НСТ/Р сформировано в Code of Federal Regulations 21CFR1271.10 США — раздел «351 НСТ/Р» [5]. В США первоначально подается заявка на исследование применения нового препарата, результаты рассмотрения которой показывают клиническую значимость нового продукта, основанные на данных о качестве и ДКИ. Затем для вывода препарата на рынок необходимо лицензирование препарата (заявка рассматривается от 10 до 12 месяцев с момента подачи заявки).

В регуляторной практике США осуществляется ряд инициатив в поддержку развития генной и клеточной терапий [11, 12]. К ним относятся:

- назначение приоритетного рассмотрения заявки на лицензирование препаратов для лечения орфанных заболеваний (Priority Review designation, введено в 1997 г., предполагает сокращение процедуры с 12 до 6 месяцев);
- ускоренное утверждение (Accelerated Approval, введено в 1992 г.) препаратов для лечения жизнеугрожающих состояний, орфанных и онкологических заболеваний;
- присвоение статуса ускоренного рассмотрения (Fast Track designation, 1997 г.), статуса препарата прорывной терапии (Breakthrough Therapy designation, 2012 г.) или статуса передового препарата регенеративной медицины (Regenerative Medicine Advanced Therapy, RMAT, 2016 г.).

Необходимо отметить, что все препараты на основе клеток человека, особенно нацеленные на закрытие необеспеченных медицинских потребностей (unmet medical needs), лечение серьезных и жизнеугрожающих заболеваний, подвергаются ускоренному процессу рассмотрения (Fast Track designation).

Механизмом рассмотрения инновационных препаратов для регистрации регулирующим органом ЕС, направленным на восполнение необеспеченных медицинских потребностей, является механизм приоритетной медицины (PRIME), который действует с 2016 г. и заключается в ускоренной процедуре оценки представленных материалов в заявках на КИ и маркетинговой авторизации [13]. Подобный механизм SAKIGAKE действует также в Японии с 2016 года [14]. Кроме того, в странах ЕС препарат для клеточной терапии (КТ) может получить статус «условной регистрации» (Conditional marketing authorisation) при успешно завершении I/II фазы КИ [15].

На базе Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) создан Комитет по передовой терапии

(Committee for Advanced Therapies, CAT), в компетенцию которого входит оценка качества, безопасности и эффективности препаратов генной, клеточной терапии и тканевой инженерии. Препараты на основе клеток «Cell-based medicinal products» относятся к препаратам передовой терапии (Advanced-therapy medicinal products). Основным документом, регулирующим разработку, производство и обращение таких препаратов, является Директива ЕС № 1394/2007, в соответствии с которой все клеточные продукты для допуска на рынок стран ЕС должны получить одобрение ЕМА [4].

Учитывая отличия препаратов генной и клеточной терапии от классических биологических лекарственных средств, оценка заявок на маркетинговую авторизацию (Marketing Authorisation Applications, MAA) может проводиться с учетом риск-ориентированного подхода. В Европе разработан документ, в котором излагаются подходы к рассмотрению заявок на МAA генных и клеточных препаратов, где «риск-ориентированный подход» определяется как «стратегия, направленная на определение объема качественных, доклинических и клинических данных, подлежащих включению в МAA, в соответствии с научными руководящими принципами, касающимися качества, безопасности и эффективности лекарственных средств, и на обоснование любого отклонения от технических требований, определенных в части IV приложения I Директивы 2001/83/ЕС» [16].

В октябре 2017 г. Генеральный директорат Европейской комиссии по здравоохранению и безопасности пищевых продуктов (DG SANTE) и ЕМА опубликовали совместный план действий по содействию разработке препаратов и методов передовой терапии. Основная цель — упорядочить процедуры маркетинговой авторизации и решать конкретные вопросы разработчиков препаратов передовой терапии (ППТ). В соответствии с данным планом ожидается принятие:

- руководства по генной терапии и обзора руководства по генетически модифицированным клеткам (2018 г.), в которых будут представлены нормативные требования для разработчиков новых методов лечения ППТ [17]: уточнены требования к разработке, контролю качества, ДКИ и КИ генетически модифицированных клеток, а также рассмотрены новые технологии редактирования генома при создании ППТ, в частности, с использованием технологии CRISPR/Cas9; разработаны руководства по качеству, ДКИ и КИ препаратов на основе генетически модифицированных клеток для иммунотерапии рака, например, с использованием технологии CAR-T с учетом имеющегося опыта;
- адаптированных требований Руководства надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP) для ППТ в плане принятия регуляторным органом КИ и предоставления разрешения на проведение маркетинговых исследований в случаях, когда проведение ДКИ, соответствующих требованиям GLP, не представляется возможным;
- изменений в Руководство ЕМА по безопасности, эффективности и управлению рисками для ППТ (2018 г.) [18];
- специфических правил надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) для ППТ (2019 г.);
- пояснений о новых методах редактирования генома (2018 г.).

На рисунках 1–6 представлены особенности регулирования препаратов КТ в Канаде, Австралии, Японии, Южной Корее, Сингапуре и на Тайване. Несмотря на существующие в этих странах законодательства, происходит постоянное и активное их развитие, в том числе выражающееся в разработке новых нормативно-правовых актов, руководств и научных принципов оценки качества, безопасности и эффективности таких препаратов. Вместе с тем количество зарегистрированных (разрешенных

КАНАДА		
<b>Регулирующий орган:</b> Дирекция по биологической и генетической терапии (Biologics and Genetic Therapies Directorate, BGTD) [19]		
Закон о пищевых продуктах и лекарственных средствах (Food and Drugs Act (R.S.C., 1985, c. F-27)) [20]	«Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation Regulations (SOR/2007-118)» [21]	<b>Не регулируются</b>
<b>Предмет регулирования</b>		
Регулируются как биологические лекарственные средства: - препараты клеточной терапии, которые получены не по технологии ММ (в том числе аутологичные и для гомологичного применения); - ксеногенные, даже если использована технология ММ и предполагается гомологичное применение; - негомологичное использование, даже если применена технология ММ и препараты аутологичные; - применение предполагает системный эффект; - основная функция клеток зависит от их метаболической активности, даже если применена технология ММ и препараты аутологичные	Клеточные продукты, соответствующие следующим критериям: - клетки, ткани и органы, которые предназначены для гомологичного использования или для аллогенного применения; - не относятся к клапанам сердца и твердой мозговой оболочке; - не содержат ткани и клетки, обладающие системным эффектом и зависящие от их метаболической активности для первичной функции; - за исключением клеток островков Лангерганса и лимфогематopoэтических клеток, полученных из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови; - не являются медицинскими устройствами; - клетки, ткани и органы, которые не являются предметом клинических исследований; - не используются компоненты крови, продукты крови и цельная кровь, за исключением пуповинной крови и периферической крови при трансплантации лимфогематopoэтических клеток; - не содержат клетки и ткани, которые регулируются в соответствии с Актом о репродукции человека (Assisted Human Reproduction Act) или любым из его правил; - не содержат сперму (регулируется (Processing and Distribution of Semen for Assisted Conception Regulations)	Аутологичные клеточные продукты, если они: - подвергаются минимальной манипуляции; - выполняют одну и ту же основную функцию после трансплантации; - не обладают системным эффектом; - основная функция не зависит от метаболической активности клеток [19]

Рис. 1. Регулирование препаратов клеточной терапии в Канаде [19].  
Fig. 1. Regulation of cell therapy drugs in Canada [19].

АВСТРАЛИЯ		
<b>Регулирующий орган:</b> Управление по контролю товаров медицинского назначения (Therapeutic Goods Administration, TGA)		<b>Не регулируются</b>
Therapeutic Goods Act 1989; Therapeutic Goods Regulations 1990; Therapeutic Goods (Charges) Regulations 1990; Therapeutic Goods (Things that are not Biologicals) Determination No. 1 of 2011; Therapeutic Goods (Things that are Biologicals) Specification 2017 (No. 1); Therapeutic Goods (Manufacturing Principles) Determination No. 1 of 2013; Therapeutic Goods (Excluded Goods) Order No. 1 of 2011; Therapeutic Goods Orders (Product Standards for Biologicals)		Клетки для трансплантации костного мозга, ткани и клетки для трансплантации, репродуктивные клетки и клетки человека, которые: 1) собраны у пациента, который находится под клиническим наблюдением и лечением врача, зарегистрированного по закону государства или внутренней территории; 2) изготовлены врачом или лицом/лицами, находящимися под профессиональным наблюдением этого врача, для терапевтического применения при лечении одного показания и в одном курсе лечения пациента [22]
<b>Предмет регулирования</b>		
Под определением «Biological» понимается только клеточная и тканевая терапия и препараты, которые состоят из клеток человека (или тканей) или их содержат, предназначены для терапевтического применения, а также живые клетки животных, ткани и органы. Согласно возможному риску (тип манипуляций, гомологичность/негомологичность применения, изменение свойств) препараты клеточной терапии разделяют на 4 класса: <b>Класс 1</b> зарезервирован для наименее регулируемых продуктов и в настоящее время не содержит предлагаемых продуктов; <b>Класс 2</b> предназначен для продуктов, полученных с минимальными манипуляциями и предназначенных для гомологичного применения; <b>Класс 3</b> предназначен для продуктов, подвергшихся более чем минимальным манипуляциям и используемых для гомологичного и негомологичного применения, например дендритно-клеточные вакцины или аутологичные МСК для восстановления хряща; <b>Класс 4</b> представляет собой препараты с самым высоким риском применения и требует наибольшего надзора (к данному классу относятся продукты, клетки которых были изменены, например генетическая модификация)		

Рис. 2. Регулирование препаратов клеточной терапии в Австралии [23].  
Fig. 2. Regulation of cell therapy drugs in Australia [23].

ЯПОНИЯ	
<p>Продукты регенеративной медицины и технологии <b>определяются</b> как обработанные живые клетки человека/животных, которые предназначены для:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) реконструкции, восстановления или формирования структур или функций человеческого тела;</li> <li>2) лечения или профилактики болезней или для генной терапии</li> </ol>	<p><b>Не регулируется:</b>                      трансплантация органов, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и продуктов крови, даже если они состоят из живых клеток</p>
Закон о лекарственных средствах и медицинских устройствах (Pharmaceuticals and Medical Devices Act, PMD, № 84/2013) [24]	Закон о безопасности регенеративной медицины (Act on the Safety of Regenerative Medicine, ASRM, № 85/2011) [24]
Предмет регулирования	
<p>Согласно PMD, при заявлении производителем данных о безопасности и базовой эффективности на людях клеточного продукта, изготовленного по стандартам PMD, для данного продукта может быть получено условное маркетинговое одобрение сроком до семи лет. Данное условное разрешение может быть получено при демонстрации «гетерогенности» качества продукта, отражающего индивидуальные различия аутологичных продуктов небольшой популяции пациентов, или при клинической значимости предложенной терапии по сравнению с ранее существовавшими способами лечения. Также необходимым условием является использование продуктов регенеративной медицины врачами, обладающими достаточными знаниями и опытом в регенеративной медицине.</p> <p>В течение условного разрешения компании должны представить дополнительно сведения, подтверждающие эффективность и безопасность продукта. Если за этот период эффективность и безопасность продукта не будет подтверждена, маркетинговое одобрение продукта будет отменено. Хотя условное маркетинговое одобрение позволяет ускоренно утверждать продукты регенеративной медицины, следует отметить, что это является только опцией и распространяется не на все продукты клеточной терапии</p>	<p>ASRM регулирует регенеративную медицинскую практику (технологии), предоставляемую в клиниках и частной медицинской практике, и уточняет меры, необходимые для обеспечения безопасности пациентов. В рамках ASRM технологии клеточной терапии классифицируются по трем категориям, основанным на потенциальных рисках, зависящих от источника клеток (аутологичные, аллогенные, эмбриональные стволовые клетки / индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, соматические стволовые клетки, соматические клетки), типа и степени манипуляции, типа применения (гомологичное/негомологичное) и наличия других факторов. Выделяют три класса препаратов:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) высокий риск — стволовые клетки, iPS, генно-модифицированные, аллогенные или ксеногенные клетки;</li> <li>2) средний риск — клетки для восстановления, репарации или образования структуры человеческого тела;</li> <li>3) низкий риск — продукты для гомологичного применения.</li> </ol> <p>Согласно ASRM, любое медицинское учреждение, которое намерено применять технологию клеточной терапии, должно представить предварительный план в Специальный комитет по регенеративной медицине. В случае одобрения медицинское учреждение должно ежегодно уведомлять комитет о количестве пациентов, заболеваемости и инвалидности, связанных с применением клеточной терапии, давать общую оценку безопасности и научную приемлемость конкретной клеточной терапии. В дальнейшем ежегодные отчеты публикуются в сети Интернет. Необходимо отметить, что обработка человеческих клеток может проводиться за пределами медицинского учреждения, в таком случае данный объект должен проходить лицензионный контроль</p>

**Рис. 3.** Регулирование препаратов клеточной терапии в Японии [25].  
**Fig. 3.** Regulation of cell therapy drugs in Japan [25].

РЕСПУБЛИКА КОРЕЯ	
Регулирующий орган: Министерство безопасности пищевых продуктов и лекарств (Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)	
Закон о фармацевтической продукции (Pharmaceutical Affairs Act, PAA)	
<p>В соответствии с Положением о рассмотрении и авторизации биологических продуктов (Regulation on Review and Authorization of Biological Products) под продуктом клеточной терапии понимается лекарственный препарат, полученный путем физических, химических и/или биологических манипуляций, таких как <i>in vitro</i> культивирование аутологичных, аллогенных или ксеногенных клеток</p>	
Предмет регулирования	
<p>Продукты клеточной терапии (КТ), регулируемые PAA, включают соматические клетки, стволовые клетки и комбинированные продукты (скаффолд или другие устройства). Для регистрации продукта КТ необходимо получение документа на соответствие производства требованиям GMP, данные ДКИ в соответствии с GLP и KI по GCP.</p> <p>Многие продукты КТ регистрируются в рамках программы расширенного доступа, ускоренного одобрения или предварительного рассмотрения, поскольку эти продукты предназначены для пациентов с серьезными и опасными для жизни заболеваниями, для которых отсутствуют методы лечения. Программа расширенного доступа к исследуемым препаратам для лечения или использования в чрезвычайных ситуациях до получения разрешения на продажу может быть одобрена MFDS для лечения пациентов, не включенных в продолжающиеся KI. Данные о неблагоприятных событиях, эффективности и безопасности, наблюдаемых у этих пациентов, должны быть представлены в MFDS. Если исследуемый продукт на стадии KI удовлетворяет требованиям орфанных препаратов или предназначен для лечения онкологических заболеваний, то он может быть зарегистрирован MFDS до завершения всех необходимых KI с последующим представлением их данных.</p> <p>Система предварительного рассмотрения позволяет заявителям представить часть документов, касающихся качества, безопасности, эффективности, аспектов GMP и других вопросов в MFDS до подачи заявки на регистрацию с целью проведения консультаций.</p> <p>С 2013 г. в Республике Корея с целью повышения эффективности сбора информации о безопасности продукции клеточной терапии от держателей лицензии требуются сообщения обо всех случаях применения продукта КТ в течение первых 2 лет после регистрации</p>	<p>PAA <b>не регулирует</b> медицинскую практику применения клеточных продуктов, полученных с помощью минимальных манипуляций, не влияющих на безопасность аутологичных или аллогенных клеток, в медицинских центрах. Данная медицинская практика регулируется Законом о медицинском обслуживании (Medical Service Act). Но если минимально манипулируемые продукты клеточной терапии производились за пределами медицинского центра или комбинированы с каким-либо устройством, то тогда они должны будут утверждаться в соответствии с PAA</p>

**Рис. 4.** Регулирование препаратов клеточной терапии в Республике Корея [26].  
**Fig. 4.** Regulation of cell therapy drugs in Republic of Korea [26].

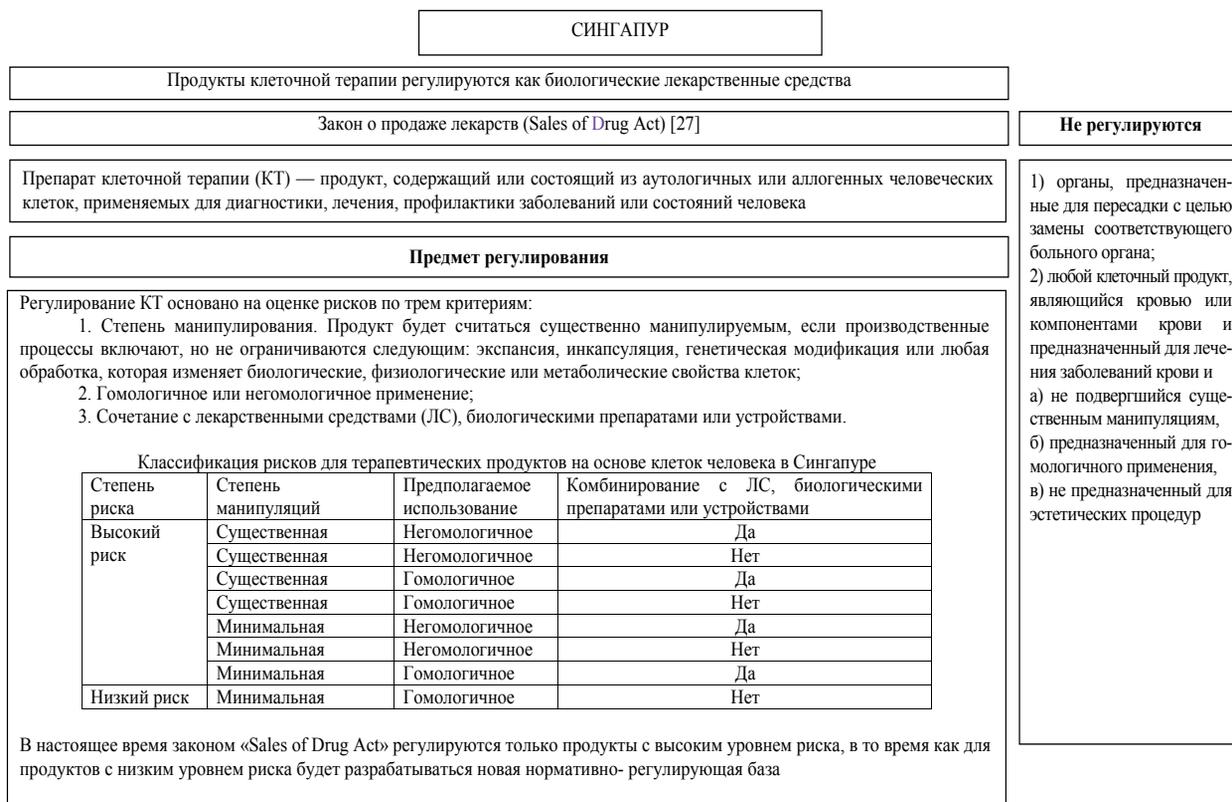


Рис. 5. Регулирование препаратов клеточной терапии в Сингапуре [25].  
Fig. 5. Regulation of cell therapy products in Singapore [25].

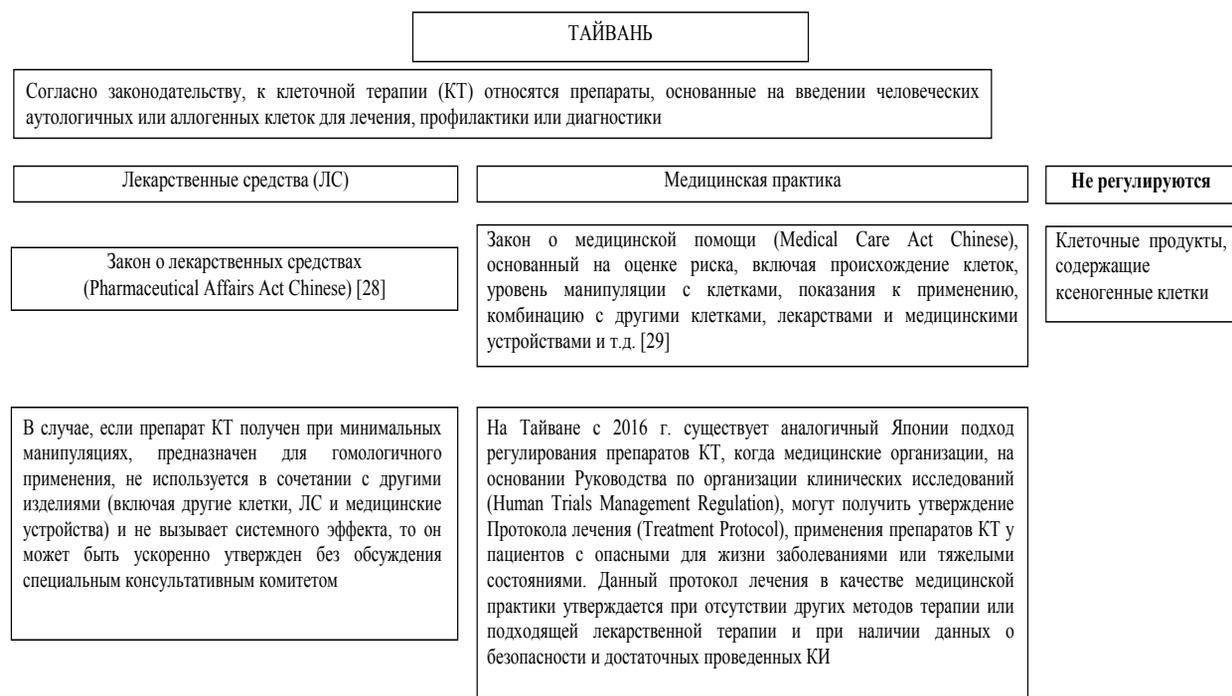


Рис. 6. Регулирование препаратов клеточной терапии на Тайване [30].  
Fig. 6. Regulation of cell therapy products in Taiwan [30].

**Таблица 1.** Зарегистрированные в мире препараты, содержащие клетки человека  
**Table 1.** Human cell-based products authorised for marketing in the world

№	Страна	Год регистрации	Наименование препарата	Производитель	Используемые клетки	Показания
АУТОЛОГИЧНЫЕ						
1.	США	2010	Provenge (sipuleucel-T)	Dendreon Corp.	CD54 <sup>+</sup> -клетки	Лечение метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы
2.		2011	Laviv (Axficel-T)	Fibrocell Technologies	Фибробласты	Улучшение внешнего вида взрослых с умеренной и тяжелой формой носогубных складок
3.		2012	MACI (Autologous Cultured Chondrocytes on a Porcine Collagen Membrane)	Vericel Corp.	Хондроциты	Восстановление дефектов коленного хряща
4.		2017	Kymriah (tisagenlecleucel)	Novartis Pharmaceuticals Corporation	Генетически модифицированные Т-лимфоциты, несущие химерный антигенный рецептор к CD19 <sup>+</sup>	Лечение острого лимфобластного лейкоза (до 25 лет), рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (взрослые)
5.		2017	Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma, Incorporated	Генетически модифицированные Т-лимфоциты, несущие химерный антигенный рецептор к CD19 <sup>+</sup>	Лечение рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы
6.	Европейский союз	2015	Holoclar	Holostem Therapie Avanzate S.R.L, Италия	Лимбальные стволовые клетки	Лечение умеренной и тяжелой форм недостаточности лимбальных стволовых клеток
7.		2016	Strimvelis	GSK, Италия	Генетически модифицированные CD34 <sup>+</sup> гемопоэтические клетки, экспрессирующие аденозиндеаминазу	Лечение тяжелого комбинированного иммунодефицита у детей, связанного с дефицитом аденозиндеаминазы (ADA-SCID)
8.		2017	Spherox	CO.DON AG, Германия	Хондроциты	Восстановление дефектов коленного хряща
9.	Япония	2007	JACE	Tissue Engineering Co. (J-TEC)	Кератиноциты человека и фибробласты мыши	Лечение ожогов, ран, рубцов, витилиго, невусов (родимых пятен), язв и других расстройств кожи
10.		2012	JACC	Tissue Engineering Co. (J-TEC)	Хондроциты и ателоколлаген	Восстановление дефектов коленного хряща
11.		2015	HeartSheet	Terumo Medical	Миобласты	Лечение тяжелой сердечной недостаточности, вызванной хронической ишемической болезнью сердца
12.	Республика Корея	2001	Chondron	Sewon Cellontech	Хондроциты	Восстановление дефектов хряща колена и лодыжки
13.		2002	Holoderm	Tego Science, Inc.	Кератиноциты	Лечение ожоговых ран
14.		2006	KeraHeal	Biosolution	Кератиноциты	Лечение ожоговых ран
15.		2007	Immuncell-LC	Green Cross Cell	Активированные Т-лимфоциты	Лечение рака печени
16.		2009	RMS ossron	Sewon Cellontech	Остеоциты	Локальная реконструкция костей
17.		2011	Cure-skin	S-biomedics	Фибробласты	Лечение гипертрофических рубцов

Продолжение таблицы 1

18.	Республика Корея	2011	Hearticellfram-AMI	Pharmicell	МСК	Лечение пациентов с инфарктом миокарда
19.		2012	Cupistem	Antrogen	МСК	Лечение анальной фистулы при болезни Крона
20.		2013	CreaVax-RCC*	JW CreaGene	Дендритные клетки	Лечение метастатической карциномы почек
21.		2014	Neuronata-R inj	Corestem	МСК	Лечение бокового амиотрофического склероза (болезнь Лу Герига)
22.	Австралия	2002	Cartogen	Mercy Tissue Engineering Pty Ltd	Хондроциты	Восстановление дефектов коленного хряща
23.	Сингапур	2002	Cartogen	Mercy Tissue Engineering Pty Ltd, Австралия	Хондроциты	Восстановление дефектов коленного хряща

АЛЛОГЕННЫЕ

1.	США	2012	Gintuit (Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen)	Organogenesis Inc.	Кератиноциты и фибробласты	Восстановление слизистой оболочки полости рта
2.	Европейский союз	2016	Zalmoxis	MolMed SpA, Италия	Генетически модифицированные Т-клетки, несущие усеченную форму рецептора фактора роста человека с низким сродством ( $\Delta$ LNGFR) и тимидинкиназы вируса простого герпеса I (HSV-TK Mut2)	Дополнительное лечение при гаплоидентичной трансплантации гематопозитических стволовых клеток взрослым пациентам с высокорисковыми гематологическими злокачественными новообразованиями для восстановления иммунной системы и снижения риска реакции «трансплантат против хозяина»
3.		2018	Alofisel	TiGenix, Бельгия	МСК	Лечение параректальных свищей у пациентов с болезнью Крона
4.	Япония	2015	Temcell HS injection	JCR Pharmaceuticals Co., Ltd.	МСК	Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина»
5.	Республика Корея	2005	Kaloderm	Tego Science, Inc.	Кератиноциты	Лечение диабетической язвы стопы и заживление глубоких ожогов
6.		2012	Cartistem	Medipost Co., Ltd.	МСК	Лечение дефектов коленного хряща в результате дегенеративного остеоартрита или повторной травмы
7.		2015	KeraHeal-Allo	Biosolution Co., Ltd.	Кератиноциты	Резпитализация глубоких ожогов кожи
8.	Канада, Новая Зеландия	2012	Prochymal	Osiris Therapeutics, Inc., США	МСК	Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина»

Примечание: МСК — мезенхимальные стволовые клетки.  
\*Только для экспорта.

к применению) препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека (табл. 1), составляет всего 31 наименование, из которых 23 — аутологичных и 8 — аллогенных.

Необходимо отметить и работу международных организаций в области регулирования препаратов КТ, в частности, Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В 2014 г. на Международной конференции уполномоченных органов в сфере

обращения лекарственных средств (International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)) была отмечена необходимость разработки международных руководящих принципов регулирования препаратов КТ. Согласно принятой итоговой резолюции ВОЗ, следует рассмотреть возможность разработки руководств по производству, доклиническим и клиническим аспектам КТ лекарственных средств, а также осуществления

сотрудничества между регулирующими органами различных стран [31]. Разработка руководств должна проводиться экспертным комитетом по биологической стандартизации ВОЗ, однако на сегодняшний день не разработано ни одного руководства или проекта.

В рамках Азиатско-Тихоокеанского экономического сотрудничества в 2009 г. был создан Руководящий комитет по гармонизации регулирования (Regulatory Harmonization Steering Committee, RHSC), одной из целей создания которого была гармонизация правил регулирования медицинских продуктов к 2020 году на основе подхода регуляторной конвергенции путем постепенной адаптации международных технических руководств и стандартов. И одним из приоритетных направлений деятельности RHSC является КТ. В рамках данного направления была разработана «дорожная карта», целью которой является применение стратегии стимулирования и продвижения перспективной регуляторной конвергенции и применения научных принципов для обеспечения и усиления безопасности, качества и эффективности продуктов клеточной и тканевой терапии.

В Республике Беларусь в 2014 г. принято Постановление № 1120 «О некоторых вопросах государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов», в соответствии с которым «биомедицинские клеточные продукты — пересаженный материал, полученный на основе клеток человека, за исключением эмбриональных, фетальных и гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных клеток человека». Не подлежат регистрации СК КМ, а также СК периферической крови и пуповины, способные образовывать клетки миелоидного ряда [32].

В настоящее время в Белорусском реестре БМКП зарегистрированы 3 препарата МКК: клетки мезенхимальные (БМКП-7.103083), клетки мезенхимальные стволовые костного мозга человека (БМКП-7.103084), клетки мезенхимальные стволовые жировой ткани человека (БМКП-7.103082).

## Заключение

Таким образом, за рубежом препараты, содержащие клеточные линии человека, характеризуются разными понятиями (препараты клеточной терапии, продукты на основе соматических клеток человека и др.), а также имеют разный юридический статус. Основным фактором, обеспечивающим рост числа зарегистрированных клеточных продуктов в США и ЕС, является введение нормативных актов, обеспечивающих ускоренное прохождение препаратами клеточной терапии административных барьеров на пути к пациенту. В России, однако, такие регуляторные акты отсутствуют и не предусматриваются принятым законом о биомедицинских клеточных продуктах, кроме того, в едином ключе рассматриваются как аутологичные, так и аллогенные клеточные продукты. Однако необходимо отметить, что в последнее время обсуждаются перспективы введения механизмов ускоренного рассмотрения препаратов или методов лечения патологии, для которой таковые отсутствуют.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590045-2).

**Acknowledgments.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590045-2).

## Информация об отсутствии конфликта интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Литература / Reference

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 февраля 2018 г. № 337-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Развитие биотехнологий и геномной инженерии» на 2018–2020 годы». [Resolution of the Government of the Russian Federation of February 28, 2018, No. 337-r «Action plan for development of biotechnology and genetic engineering (roadmap) for 2018–2020» (In Russ.)]
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 5 мая 2018 г. № 870-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») по совершенствованию законодательства и устранению административных барьеров в целях обеспечения реализации плана мероприятий («дорожной карты») Национальной технологической инициативы по направлению «Желснет» [Resolution of the Government of the Russian Federation of May 5, 2018, No. 870-r «Action plan for development and implementation of the «Healthnet» National technological initiative (roadmap)» (In Russ.)]
3. Перечень медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике на 30 декабря 2011 г. [List of medicinal technologies, authorized for medical practice for December 30, 2011 (In Russ.)] Available from: <http://www.roszdravnadzor.ru/archive/documents/12545>
4. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on Advanced Therapy Medicinal Products and Amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union*. 2007;50(L 324):121–37. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2007\\_1394/reg\\_2007\\_1394\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf)
5. Part 1271 Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (21CFR1271). Code of Federal Regulations Title 21. FDA; 2017.
6. Tiedemann G, Sethe S. Regulatory framework for cell and tissue based therapies in Europe. In: Steinhoff G, ed. *Regenerative medicine — from protocol to patient. 4. Regenerative therapies I*. 3rd ed. Switzerland: Springer; 2016. P. 21–33.
7. Zubov DA, Vasilyev PG, Oksimets VM, Rodnichenko AE, Zlatskaya AV, Gubar OS, Gordienko IM. Результаты применения ткане-инженерного эквивалента кости: трехлетний период наблюдений. Материалы III национального конгресса по регенеративной медицине. *Гены и Клетки*. 2017;XII(3):100–1. [Zubov DA, Vasilyev RG, Oksimets VM, Rodnichenko AE, Zlatskaya AV, Gubar OS, Gordienko IM. The results of the application of tissue-engineering equivalent of the bone: a three-year observation period. Materials of the 3rd national congress on regenerative medicine. *Genes and Cells*. 2017;XII(3):100–1 (In Russ.)]
8. Васильев РГ, Грицык ВФ, Литвинова ЛС, Родниченко АЕ, Губарь ОС, Шуплецова ВВ и др. Постнатальные мультипотентные стволовые/прогениторные клетки — производные нервного гребня: трансляция в клиническую практику. Материалы III национального конгресса по регенеративной медицине. *Гены и Клетки*. 2017;XII(3):59. [Vasilyev RG, Griytsyov VF, Litvinova LS, Rodnichenko AE, Gubar OS, Shupletsova VV, et al. Postnatal Multipotent stem/progenitor cells — derivatives of nerve crest: translation into clinical practice. Materials of the 3rd national congress on regenerative medicine. *Genes and Cells*. 2017;XII(3):59 (In Russ.)]
9. Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy. U.S. Department of health and human services. FDA. CBER; 1998.

10. Guideline on human cell-based medicinal products (EMA/CHMP/410869/2006). EMA; 2007.
11. 21st Century cures act. Public law 114–255. 114th Congress, December 13, 2016. Available from: <https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>
12. Expedited Programs for regenerative medicine therapies for serious conditions. U.S. Department of health and human services. FDA. CBER; 2017.
13. European Medicines Agency guidance for applicants seeking access to PRIME scheme (EMA/191104/2015). EMA; 2018.
14. Kasai M. Regulation of regenerative medicine in Japan. Advanced therapies workshop, centre of regulatory excellence, Duke-NUS Medical School, 17–19 July, 2017. Available from: [https://teamlead.duke-nus.edu.sg/vapfiles\\_ocs/core/core\\_apec\\_rhsc\\_coe\\_adv\\_therapies\\_wrkshp\\_regulate\\_regenerative\\_meds\\_japan/index5.html](https://teamlead.duke-nus.edu.sg/vapfiles_ocs/core/core_apec_rhsc_coe_adv_therapies_wrkshp_regulate_regenerative_meds_japan/index5.html)
15. Assessment Report. Zalmoxis (EMA/CHMP/589978/2016). EMA; 2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002801/WC500212588.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf)
16. Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/CPWP/686637/2011). EMA; 2013.
17. Concept paper on the revision of the guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells (EMA/CAT/424191/2017). EMA; 2017.
18. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products (EMA/149995/2008 rev. 1). EMA; 2018.
19. Ridgway AA. The regulation of cell therapy products in Canada. *Biologicals*. 2015;43(5):406–9. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2015.05.013>
20. Food and drugs act (R.S.C., 1985, с. F-27). Health Canada; 2018. Available from: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/F-27/index.html>
21. Safety of human cells, tissues and organs for transplantation regulations (SOR/2007-118). Health Canada; 2018. Available from: <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/SOR-2007-118/index.html>
22. Therapeutic goods (excluded goods) Order No. 1 of 2011. Australian Government. Department of health. Therapeutic goods administration; 2011. Available from: <https://www.tga.gov.au/therapeutic-goods-excluded-goods-order-no-1-2011>
23. Trickett AE, Wall DM. Regulation of cellular therapy in Australia. *Pathology*. 2011;43(6):627–34. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834b3cfa>
24. Pharmaceutical administration and regulations in Japan. Information on Japanese regulatory affairs. Regulatory information task force. Japan pharmaceutical manufacturers association; 2017. Available from: <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2017.pdf>
25. Galli MC, Serabian M, eds. *Regulatory aspects of gene therapy and cell therapy products: a global perspective. Advances in experimental medicine and biology 871*. Springer; 2015.
26. Han E, Shin W. Regulation of cell therapy products in Korea. *ISBT Science series*. 2015;10(S1):129–33. <https://doi.org/10.1111/voxs.12158>
27. Sale of drugs act (chapter 282). Revised edition. Singapore: statutes of the republic of Singapore; 1985. Available from: [http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Useful\\_Information\\_for\\_Applicants/Legislation/SALE%20OF%20DRUGS%20ACT.pdf](http://www.hsa.gov.sg/content/dam/HSA/HPRG/Useful_Information_for_Applicants/Legislation/SALE%20OF%20DRUGS%20ACT.pdf)
28. Pharmaceutical affairs act. Republic of China (Taiwan): Ministry of Health and Welfare; 2018. Available from: <http://law.moj.gov.tw/Eng/LawClass/LawAll.aspx?PCODE=L0030001>
29. Medical care act. Republic of China (Taiwan): Ministry of Health and Welfare; 2018. Available from: <http://law.moj.gov.tw/Eng/LawClass/LawAll.aspx?PCODE=L0020021>
30. Chen YC, Cheng HF, Yeh MK. Cell therapy regulation in Taiwan. *Cell Transplant*. 2017;26(3):483–92. <https://doi.org/10.3727/096368916X693293>
31. 16th ICDRA recommendations. *WHO Drug Information*. 2014;28(3):298–306. Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/icdra/16\\_ICDRA\\_Recommendations2014.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/16_ICDRA_Recommendations2014.pdf)
32. Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 28 ноября 2014 г. № 1120 «О некоторых вопросах государственной регистрации биомедицинских клеточных продуктов». [Resolution of the council of ministers of the republic of Belarus of November 28, 2014, No. 1120 «On some issues of State registration of biomedical cell products» (In Russ.)] Available from: [http://pravo.by/upload/docs/op/C21401120\\_1417554000.pdf](http://pravo.by/upload/docs/op/C21401120_1417554000.pdf)

## Об авторах

**Мельникова Екатерина Валерьевна**, канд. биол. наук, главный эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

**Горяев Артем Анатольевич**, канд. биол. наук, заместитель начальника управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-1620-6233>

**Савкина Мария Владимировна**, канд. биол. наук, эксперт 1 категории управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-8527-2157>

**Меркулова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, ведущий эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0001-7013-0394>

## Authors

**Ekaterina V. Melnikova**, Candidate of Biological Sciences, Chief Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

**Artem A. Goryaev**, Candidate of Biological Sciences, Deputy Head of the Division for Expert Evaluation of Antibacterial MIBPs of the Centre for Evaluation and Control of MIBPs' Quality of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0003-1620-6233>

**Maria V. Savkina**, Candidate of Biological Sciences, 1st Professional Category Expert of the Division for Expert Evaluation of Antibacterial MIBPs of the Centre for Evaluation and Control of MIBPs' Quality of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0002-8527-2157>

**Olga V. Merkulova**, Candidate of Medical Sciences, Leading Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID**: <http://orcid.org/0000-0001-7013-0394>

**Чапленко Александр Андреевич**, эксперт 2 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

**Рачинская Ольга Анатольевна**, канд. биол. наук, эксперт 1 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8377-9205>

**Семенова Ирина Семеновна**, канд. биол. наук, эксперт 1 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9026-0508>

**Трусов Георгий Александрович**, эксперт 2 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8922-6342>

**Меркулов Вадим Анатольевич**, д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Поступила 06.07.2018

Принята к публикации 09.08.2018

**Aleksandr A. Chaplenko**, 2nd Professional Category Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

**Olga A. Rachinskaya**, Candidate of Biological Sciences, 1st Professional Category Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8377-9205>

**Irina S. Semenova**, Candidate of Biological Sciences, 1st Professional Category Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9026-0508>

**Georgy A. Trusov**, 2nd Professional Category Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8922-6342>

**Vadim A. Merkulov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy General Director for Medicinal Products Evaluation of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Received 6 July 2018

Accepted 9 August 2018