

DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2019.04.001

# 关于我国细胞治疗产业发展现状和监管思路的浅见（下）

高建超

## 5 其他国家细胞治疗监管政策对产业发展的影响

由于细胞治疗产品在研究应用方面的特殊性和复杂性，对传统药品监管体系提出了新的挑战。美国、欧盟、日本等国家和地区都基于自身的研究基础和发展理念，制定了相应的监管政策以促进细胞治疗行业的发展。各国的监管政策在不同程度上推动了细胞治疗产业的研究热情，但在实施过程中也面临较大的挑战。如何在提高细胞治疗研究科学规范性的同时，加快临床转化应用的速度，是各国在建立和完善监管要求时考虑的重要问题。

### 5.1 美国对免疫细胞和基因治疗的监管成绩卓著，对干细胞治疗监管存在不确定性

美国在联邦法案《公共卫生服务法》(PHS Act)中，根据风险将人体细胞及组织产品(HCT/P)中同时满足干预最小化、仅限同源使用、制备过程不使用特殊试剂或材料、不具有全身作用且不依赖细胞的代谢活性等条件的视为低风险并纳入 PHS 361 产品范畴；其他不符合上述要求的细胞产品视为高风险并纳入 PHS 351 产品范畴，对两类产品采用了不同的审批要求<sup>[1]</sup>，此外，美国将 CAR-T、TCR-T 等通过人工方法改变细胞遗传学特性的细胞疗法均归为基因治疗范畴<sup>[2]</sup>。目前大多数干细胞和免疫细胞治疗产品都纳入 PHS 351 类管理，要求其研发生产符合 GMP 规范，在上市前开展规范的临床前研究和临床试验，并由美国 FDA 生物制品评估与研究中心(CBER)负责审评。

对于大多数免疫细胞及基因治疗产品，美国监管机构、学术界和社会公众对其高风险性的认识较为统一，相关从业者普遍认可其属于 PHS 351 产品范畴，并按照 FDA 的相关要求开展研究和上市转化。美国 FDA 发布了若干技术指南以规范细胞及基因治疗产品的研发，明确了对相关产品概念验证、质量标准、生产工艺、检查检验、临床前研究、临床试验设计、疗效和安全性评价等方面的技术要求<sup>[3]</sup>。基于诺华和 Kite 的 CAR-T 产品 Kymriah

和 Yescarta 在治疗 B 细胞白血病及淋巴瘤患者中取得的高缓解率和持续疗效，FDA 给予了两款产品突破性疗法认证并在 2017 年批准上市，对全球细胞和基因治疗的产业转化起到了积极的示范和引导作用，随后上述产品在欧洲、加拿大、澳大利亚和日本等国家和地区获批上市。此外，治疗多发性骨髓瘤及实体瘤的 CAR-T、双特异性 CAR-T、通用型 CAR-T、TCR-T 等更多类型的免疫细胞疗法正在开展临床试验<sup>[4]</sup>，预计未来有更多免疫细胞和基因疗法获得批准。

相对于基因治疗产品，美国社会对于干细胞治疗的监管存在一定争议。尽管美国联邦法规第 21 篇(21 CFR)中明确了 PHS 351 和 PHS 361 类产品的分类标准，但出于对分类标准的不同理解，很多干细胞治疗从业者坚持认为干细胞疗法属于“医疗操作”或 PHS 361 类 HCT/P，不属于 PHS 351 类生物制品，临床转化应用前无需向 FDA 提交临床试验数据及上市申请<sup>[5]</sup>。截止 2016 年，美国有 570 余家诊所给予患者未经 FDA 批准的干细胞治疗，适应症包括美容、抗衰老、神经系统疾病、免疫系统疾病、心血管系统疾病、泌尿系统疾病、甚至增强性功能等<sup>[6]</sup>，并出现大量致盲、瘫痪甚至死亡的报道<sup>[7]</sup>。为整顿干细胞的临床研究，FDA 向多家未经许可开展干细胞治疗并造成严重后果的公司或诊所发出警告信或提起法律诉讼，并在各级联邦法院的支持下取缔了相关治疗<sup>[8-9]</sup>。但另一方面，很多患者组织、企业和议员批评 FDA 的评价体系过于保守，阻碍患者接受干细胞治疗<sup>[6, 10]</sup>。为了回应外界对完善干细胞等再生医学产品评价体系的呼声，FDA 先后发布了四份关于再生医学疗法的指导文件<sup>[11]</sup>，进一步阐明了最小操作和同源使用的定义、例外范围等，并提供了快速通道、突破性疗法以及再生医学先进疗法认定(RMAT)等加

作者单位：100022 北京，国家药品监督管理局药品审评中心，Email: gaojch@cde.org.cn  
收稿日期：2019-04-01

快细胞治疗产品研发和审评审批的通道。对于上述广泛开展的干细胞治疗, FDA 承诺将重点检查高风险治疗, 并给予所有干细胞治疗 3 年的过渡期以达到 FDA 的相关要求<sup>[12]</sup>。

2014 年以来, 美国超过 40 个州及国会立法通过了“尝试权法案”(Right to Try Act), 允许绝症患者接受尚未获得 FDA 上市许可的试验药物治疗, 该法案可能对 FDA 主导的药品审评体系, 特别是监管体系尚不成熟的再生医学领域产生较大冲击<sup>[13-14]</sup>, 目前德克萨斯、北卡罗来纳等州已将干细胞治疗纳入尝试权法案<sup>[15-16]</sup>, 美国监管法律体系的复杂性对干细胞治疗等再生医学疗法的影响需要进一步观察。

## 5.2 欧盟实施集中化审评与医院豁免的双轨制监管, 面临效率和公平难以平衡的挑战

2008 年, 欧洲议会和欧盟理事会通过了关于先进治疗医学产品(ATMP)的法规(EC) No 1394/2007, 将组织工程、细胞治疗、基因治疗等产品纳入 ATMP, 由欧洲药品管理局(EMA)成立先进技术疗法委员会(CAT)对 ATMP 产品进行集中化审评<sup>[17]</sup>, 并针对细胞或基因治疗产品的原材料、生产质控、非临床研究、临床试验设计、统计分析以及风险控制等制定了一系列的科学指导原则。从 2009 年至 2017 年, 欧洲开展的 ATMP 临床试验超过 500 项, 其中细胞和基因治疗产品约各占一半<sup>[18]</sup>。截至 2018 年底已有 12 个 ATMP 产品通过集中审评途径获得批准, 其中 4 个因商业原因撤市, 目前仍在上市的包括 3 个基因治疗产品、3 个细胞治疗产品以及 2 个 CAR-T 产品, 预计 2020 年至少还有 6 个 ATMP 产品通过 CAT 集中审评途径上市<sup>[17]</sup>。

尽管 EMA 努力在各成员国之间制订一致的临床试验规范, 但由于大多数 ATMP 的临床研究由中小企业、医院和研究机构主导<sup>[19]</sup>, 很多细胞治疗主要针对罕见疾病, 受试者数量少, 临床研究难以满足集中审评途径对 ATMP 产品的高标准要求。此外, 欧洲各国在文化传统、语言、伦理要求、法律法规方面的差异导致再生医学疗法的跨国多中心临床试验难以顺利进行, 降低了再生医学的临床研究效率<sup>[18, 20]</sup>, 法规(EC) No 1394/2007 实施六年后只有 13 个 ATMP 产品提出集中审评的上市申请<sup>[21]</sup>, 在一定程度上降低了 ATMP 产品的可及性。因此, 除 CAT 的集中审评程序外, 欧盟还为不以上市为目的的 ATMP 产品设定了“医

院豁免”条款。允许在各成员国监管机构批准后, 在本国医疗机构内使用基于非常规质量标准(non-routine basis)、通过非工业化生产(non-industrial manner)的个体化定制(custom made) ATMP 产品。该途径无须经过 CAT 的集中审评, 简化了审评程序, 加快了 ATMP 产品的临床应用, 截止 2018 年, 欧盟有 8 个国家通过“医院豁免”途径批准了若干免疫细胞和干细胞产品的临床应用<sup>[17]</sup>; 但另一方面, 由于该途径在研究信息的收集和公开、临床试验规范性和透明性等方面存在不足, 出现了很多医疗欺诈和丑闻<sup>[20, 22]</sup>, 对完成了规范的临床试验、经集中审评程序上市的细胞治疗产品形成了不公平的竞争环境, 近年来受到很多批评<sup>[23-24]</sup>。目前, 欧盟各成员国正在就“医院豁免”条款进行磋商<sup>[25]</sup>。

## 5.3 日本的激进改革加速了细胞治疗的临床应用, 但乱象初步显现

近年来, 日本为缓解人口老龄化对医疗健康的迫切需求, 同时发挥在诱导多潜能干细胞(iPS)方面的研究优势, 确立了加快再生医学发展的国家战略。2013 年, 日本国会通过了再生医学促进法, 要求政府加快再生医学的发展。基于该法案, 日本在 2014 年底实施了《药品和医疗器械法案》(PMD Act)和《再生医学安全法案》(ASRM), 对再生医学监管体系进行了改革<sup>[26]</sup>。PMD Act 代替了原药事法(PAL)并在原药品分类基础上新增了一类再生医学产品, 并与 ASRM 分别对再生医学临床研究的不同阶段实施监管: 以上市为目的再生医学产品的临床试验(clinical trial)需按照 PMD Act 的相关要求开展, 由日本药品与医疗器械管理局(PMDA)负责监管; 对于不以上市为目的再生医学临床研究(clinical research), 则按照 ASRM 的要求进行, 由厚生劳动省(MHLW)负责监管<sup>[27]</sup>。

PMD Act 将再生医学产品的有效性评价从上市前转移到了上市后, 大幅降低了 PMDA 在上市审评中对再生医学产品有效性的要求, 经过小规模临床试验提示安全且可能有效的再生医学产品, 可以获得“有条件限时上市许可”, 并要求在限时上市期间证明其有效性及安全性<sup>[27]</sup>。这一改革明显提高了国际上从事再生疗法的企业在日本进行临床研究和转化的积极性<sup>[28]</sup>, 但也引发了对日本激进的审评制度能否为患者提供有效的再生医学产品的担忧<sup>[29]</sup>。此外, PMD Act 法案中将有效性尚不明确的再生医学产品的治疗费用纳入日本医疗保险支

付范围,也为再生医学产品创造了相对于其他治疗产品不公平的竞争优势<sup>[30]</sup>。

ASRM 依据风险分级将再生医学分为三类,由 MHLW 按照风险级别进行审查或备案。与欧盟的“医院豁免”类似,ASRM 允许再生医学疗法在医疗机构内进行临床治疗,但与 PMD Act 不同,医保系统不会支付经 ASRM 途径转化应用的治疗费用。由于 ASRM 对细胞生产质控以及临床研究规范性的要求较低,研究者通过该途径开展临床研究的热情很高,该法案实施后,仅两年多的时间内提交的临床研究或应用就有 3700 多项<sup>[31]</sup>,而同期经 PMDA 批准的再生医学产品仅有 3 个<sup>[32]</sup>。厚生劳动省在实际操作中,将临床研究的审查过程授权给多个再生医学认证委员会,由这些委员会来审查再生疗法的风险分级以及是否批准开展研究和应用。由于认证委员会的自由裁量权较大,委员多来自研究所、医疗机构或研发企业,很多认证委员同时也是研究者,所以引起了对审查过程能否有效监督再生医学临床研究的质疑<sup>[33]</sup>。如外界所担忧的,3700 多项研究和应用申请中,没有任何一项疗法按照第一类申请临床应用,97% 的临床研究或应用被认定为风险等级最低的第三类,其中包括大量不属于再生医学范畴、且安全性风险很高的肿瘤免疫细胞疗法<sup>[31]</sup>。由于这些临床研究或应用的风险分类受到广泛质疑,而且出现治疗费用过高以及导致患者死亡等投诉,迫使 MHLW 强化了对再生医学临床应用的监管,例如要求从事再生医学治疗的机构公开联系方式、治疗步骤以及相应的认证委员会审查人员名单等<sup>[34]</sup>。

## 6 国外细胞治疗监管经验对我国的启示

由于细胞治疗产业的快速发展、细胞产品的生产制备、运输、使用等与传统药物有明显区别,对传统的药品监管体系提出了较大挑战,各国都基于自身产业的发展特点和监管理念制定了不同的监管制度。美、欧、日的监管经验对我国细胞治疗产业的发展有几点启示:首先,加快细胞治疗的临床研究已成为各国共识。各国监管部门都感受到患者对细胞治疗等新疗法的迫切临床需求,认识到加快发展细胞治疗这一战略性新兴产业的紧迫性,并制定了多种政策加快细胞治疗的临床研究,以巩固自身的竞争优势。其次,监管政策决定行业的资源导向。目前,各国都存在类似于医疗操作和药品的转化路径,在多种转化路径并存的情况下,大多数行

业资源会被导向标准要求低、转化速度快的路径,以实现临床上的快速转化应用。第三,完善的评价体系对于实现政策预期发挥关键影响。细胞治疗产品的分类非常复杂,对监管机构的组织管理、政策解读、技术评价都有很高要求,完善的技术评价体系对于确保监管政策不走样、不走形,实现预期效果有关键影响。

## 7 对完善我国细胞治疗监管制度的几点浅见

目前,我国对于细胞治疗产品的监管路径仍然存在一定争议,无论是按照医疗技术还是药品进行监管,都应以满足患者对质量稳定、安全可控、疗效确切的细胞产品的迫切需求作为最重要的评价原则,此外,还应有助于行业的持续健康发展并降低社会和患者的经济负担。

### 7.1 建立基于风险的分级管理和评价体系,加强沟通协调

由于细胞治疗产品的分类复杂,不同类型细胞疗法的体外操作过程差异很大,临床应用的风险也不尽相同。例如,干细胞治疗中间充质干细胞与 iPSC 或胚胎干细胞,免疫细胞治疗中的 CIK 或 TIL 与 CAR-T 或 TCR-T 相比,在体外操作的复杂性、对细胞生物学特性的改变程度、细胞在体内的分化潜能和成瘤风险、不良反应的发生率和严重性等方面都有明显差异。国际上普遍采用基于风险的分级管理方式,对不同风险的细胞疗法制定针对性的技术要求,一方面加快低风险产品的临床研究和转化应用;另一方面可以降低高风险细胞疗法对患者的安全性风险。此外,细胞治疗的监管涉及卫健委、药监局、科技部、发改委、海关总署等多个部门,加强各相关部门的沟通协调有助于明确产业方向,加快细胞治疗的临床研究和转化应用。

### 7.2 建立标准一致的临床疗效评价体系

在临床应用阶段,患者的临床获益是评估新治疗手段是否成功的唯一标准,从这个角度来说,通过不同途径转化应用的细胞治疗产品在临床疗效和安全性评价方面应当采用一致的评价标准。以免疫细胞治疗为例,由于我国与美国靶向 CD19 的 CAR-T 治疗在复发率、长期疗效等方面存在的显著差距,造成该疗法在我国主要定位于造血干细胞移植前的过渡性治疗。而诺华和 Kite 的两个 CAR-T 细胞产品的长期持续疗效都显示出临床治愈淋巴瘤造血系统恶性肿瘤的潜力,国外在确定长期疗效的基础上,正在逐步推进 CAR-T 细胞作为二

线甚至更早线治疗的临床试验。如果通过不同途径转化应用时缺乏一致的疗效和安全性评价标准,可能导致不同途径的同一类细胞疗法或产品在疗效和安全性方面存在差距,出现“同名不同效”的问题,进而损害患者的利益。

### 7.3 降低细胞治疗的社会总成本,避免增加患者经济负担

对于生产工艺复杂、体外操作对细胞生物学特性影响很大的细胞治疗产品,为了提高质量及临床疗效,前期需要较大的研发投入,生产环境与设备的日常维护和运转也有较高的人力和资金需求。通过提高产业集中度,大规模标准化生产可以摊薄单位产品的生产成本。以 CAR-T 细胞为例,国内企业的平均设计年产能约数千份,当医疗机构作为生产主体开展细胞治疗的院内转化应用时,每家都需要建立一套符合 GMP 规范的生产体系,相对于工业化生产模式,需要国家和社会投入数十倍的成本才能覆盖同一规模的患者群体,可能造成医疗成本的浪费和生产成本的大幅增加,不利于提高患者的经济和健康利益。

### 7.4 促进产业的持续健康发展,吸引社会资源的支持

细胞治疗是典型的技术密集型产业,细胞产品的研发涉及概念探索、质量研究、工艺验证、临床试验等多个环节,需要集合基础研究、生产质控、临床医学等多方面人才,同时要对各种原材料和生产环境进行严格的审核验证,以保证细胞质量和疗效的稳定性。细胞产品在上市前的研发投入高达数亿元,仅依靠国家科研投入难以支撑产业化的资金需求,社会资源的投入对于加快细胞治疗的产业化有不可替代的作用。

针对不同途径转化应用的同一种细胞疗法,监管政策应创造公平的竞争环境,采用一致的疗效和安全性评价标准,避免造成“劣币驱逐良币”的后果。否则,社会资源可能因缺乏合理回报而撤离,造成细胞治疗产业化过程中的资源投入仅依靠国家科研经费支撑的局面,进而延缓细胞治疗产业的持续健康发展。

## 8 结束语

全世界细胞治疗行业目前正处于快速发展期,在多个疾病领域显示出巨大的应用潜力,世界主要国家均将细胞和基因治疗作为医药领域重点支持和发展的方向,美国、欧盟、日本等都建立或完善

了相关的监管体系。深入分析国内外细胞治疗的临床研究现状、我国细胞治疗产业的主要矛盾和存在的主要问题以及各国监管制度对产业发展的影响,有助于掌握我国各种类型细胞疗法在国际上的竞争地位和比较优势。理解国外成功的监管经验并总结教训,也有利于建立既满足患者对新疗法的迫切需求,又适合我国国情并促进产业持续健康发展的监管体系。

注:本文仅代表作者个人观点,不代表供职单位立场

### 参考文献

- [1] Wu SX, Yang SJ, Wu ZZ. Study on supervision policy of cell therapy in the United States, European Union, Japan. *Chin Med Biotechnol*, 2016, 11(6):491-496. (in Chinese)  
吴曙霞, 杨淑娇, 吴祖泽. 美国、欧盟、日本细胞治疗监管政策研究. *中国医药生物技术*, 2016, 11(6):491-496.
- [2] U.S. Food and Drug Administration. What is Gene Therapy? (2018-07-25) [2019-06-05]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>.
- [3] U.S. Food and Drug Administration. Cellular & gene therapy guidances. (2019-05-06) [2019-06-05]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances>.
- [4] Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: an update. *J Gene Med*, 2018, 20(5):e3015.
- [5] Lysaght T, Campbell AV. Regulating autologous adult stem cells: the FDA steps up. *Cell Stem Cell*, 2012, 9(5):393-396.
- [6] Turner L, Knoepfler P. Selling stem cells in the USA: assessing the direct-to-consumer industry. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(2):154-157.
- [7] Berger AC, Beachy SH, Olson S, et al. Stem cell therapies: opportunities for ensuring the quality and safety of clinical offerings: summary of a joint workshop by the institute of medicine, the national academy of sciences, and the intern. Washington, DC: National Academies Press, 2014.
- [8] U.S. Food and Drug Administration. Statement by FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., and Biologics Center Director Peter Marks, M.D., Ph.D. on FDA's continued efforts to stop stem cell clinics and manufacturers from marketing unapproved products that put patients at risk, while progressing the agency's commitment to help advance le. (2019-04-03) [2019-06-05]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-and-biologics-center-director-peter-marks-md-phd-fdas>.
- [9] U.S. Food and Drug Administration. FDA seeks permanent injunctions against two stem cell clinics. (2018-05-10) [2019-06-05]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-seeks-permanent-injunctions-against-two-stem-cell-clinics>.
- [10] FDA should stand firm on stem-cell treatments. *Nature*, 2016, 535(7610):7-8.
- [11] U.S. Food and Drug Administration. Framework for the regulation of regenerative medicine products. (2019-05-21) [2019-06-05]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/framework-regulation-regenerative-medicine-products>.
- [12] Marks P, Gottlieb S. Balancing safety and innovation for cell-based regenerative medicine. *N Engl J Med*, 2018, 378(10):954-959.

- [13] Hogle LF, Das A. The social production of evidence: regenerative medicine and the 21st Century Cures Act. *Regen Med*, 2017, 12(6): 581-586.
- [14] Bateman-House A, Kimberly L, Redman B, et al. Right-to-try laws: hope, hype, and unintended consequences. *Ann Intern Med*, 2015, 163(10):796-797.
- [15] Matthews K, Kunisetty B, Sprung K. Texas H.B. 810: increased access to stem cell interventions or an increase in unproven treatments? *Stem Cells Dev*, 2018, 27(21):1463-1465.
- [16] Blackwell H. HB 934 – Adult stem cell treatment. (2019-04-16) [2019-06-05]. <http://www.ncmedsoc.org/hb-934-adult-stem-cell-treatment/>.
- [17] Eder C, Wild C. Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval or clinical application via hospital exemption. *J Mark Access Health Policy*, 2019, 7(1):1600939.
- [18] ten Ham RMT, Hoekman J, Hövels AM, et al. challenges in advanced therapy medicinal product development: a survey among companies in europe. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 11:121-130.
- [19] Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, et al. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Mol Ther*, 2012, 20(3):479-482.
- [20] Hauskeller C. Can harmonized regulation overcome intra-European differences? Insights from a European Phase III stem cell trial. *Regen Med*, 2017, 12(6):599-609.
- [21] Schnitger A. The Hospital Exemption, a regulatory option for unauthorised advanced therapy medicinal products. (2014-08-29). [2019-06-05]. [https://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master\\_schnitger\\_a.pdf](https://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_schnitger_a.pdf).
- [22] Sipp D. The unregulated commercialization of stem cell treatments: a global perspective. *Front Med*, 2011, 5(4):348-355.
- [23] European Biopharmaceutical Enterprises, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Hospital Exemption for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs): greater transparency needed in order to improve patient safety and access to ATMPs. (2017-10-10) [2019-06-05]. <https://www.ebe-biopharma.eu/wp-content/uploads/2017/10/2017-10-10-EBE-EFPIA-Position-Paper-on-HE-FINAL.pdf>.
- [24] European Biopharmaceutical Enterprises, European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EBE and EFPIA support ARM initiative on hospital exemptions and call for increased transparency on all advanced cell, gene and tissue therapies. (2017-02-16) [2019-06-05]. <https://www.ebe-biopharma.eu/mediaroom/ebe-and-efpia-support-arm-initiative-on-hospital-exemptions-and-call-for-increased-transparency-on-all-advanced-cell-gene-and-tissue-therapies/>.
- [25] European Medicines Agency. European Commission-DG health and food safety and European Medicines Agency action plan on ATMPs. (2017-10-20) [2019-06-05]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-commission-dg-health-food-safety-european-medicine-s-agency-action-plan-advanced-therapy\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-commission-dg-health-food-safety-european-medicine-s-agency-action-plan-advanced-therapy_en-0.pdf).
- [26] Maeda D, Yamaguchi T, Ishizuka T, et al. Regulatory frameworks for gene and cell therapies in Japan. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 871: 147-162.
- [27] Azuma K. Regulatory landscape of regenerative medicine in Japan. *Curr Stem Cell Rep*, 2015, 1(2):118-128.
- [28] Harvard Business Review. How Japan is creating new opportunities in the field of regenerative medicine. *Harvard Business Review*. (2018-02-26) [2019-06-05]. [https://hbr.org/sponsored/2018/02/how-japan-is-creating-new-opportunities-in-the-field-of-regenerative-medicine-2?utm\\_campaign=hbr&utm\\_source=facebook&utm\\_medium=social](https://hbr.org/sponsored/2018/02/how-japan-is-creating-new-opportunities-in-the-field-of-regenerative-medicine-2?utm_campaign=hbr&utm_source=facebook&utm_medium=social).
- [29] Japan should put the brakes on stem-cell sales. *Nature*, 2019, 565:535-536.
- [30] Sipp D. Conditional approval: Japan lowers the bar for regenerative medicine products. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4):353-356.
- [31] Sipp D, Okano H. Japan strengthens regenerative medicine oversight. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2):153-156.
- [32] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. List of approved regenerative medical products. (2019-04-01) [2019-06-05]. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/0002.html>.
- [33] Lysaght T, Sugii S. Uncertain oversight of regenerative medicines in Japan under the ASRM. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(4):438-439.
- [34] Ministry of Health, Labor and Welfare, Health Science Council, Evaluation Committee on Regenerative Medicine. Reinforcement of surveillance system for regenerative medicine planned to be implemented next April with a transitional period of 1 year. (2018-11-06) [2019-06-05]. <http://www.morita-tax.or.jp/report/2018-11-06%E3%80%80no-548/>.