

国际细胞治疗临床研究发展现状及监管政策研究

朱凤昌¹, 叶潇², 崇小萌^{2*}, 江翊国^{3*}

(1. 中国药学会, 北京 100050;

2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050;

3. 南京医科大学附属苏州科技城医院, 江苏 苏州 215153)

[摘要] 细胞治疗作为生物医学领域的前沿热点,其快速的创新发展不仅关乎公众健康,更深刻影响国家的生物安全。欧美、日本等发达国家已将此提升至国家战略高度,并构建了完善的药品监管体系以巩固其在细胞治疗领域的领先地位。本文通过统计分析与研究,全面梳理了全球主要国家及地区和我国的细胞治疗临床研究现状,追踪各国监管体系的演变,并系统整理了关键的规范指南。基于此,初步提出了针对我国细胞治疗产品与技术双轨制监管体系的建议,旨在为相关机构、企业及从业人员提供有价值的参考。

[关键词] 细胞治疗;临床研究;药品监管科学;技术创新

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-3593(2024)04-0257-08

Study on the International Development of Clinical Research and Regulatory Policies on Cell Therapy

ZHU Feng-chang¹, YE Xiao², CHONG Xiao-meng^{2*}, JIANG Yi-guo^{3*}

(1. Chinese Pharmaceutical Association, Beijing 100050, China;

2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China;

3. The Affiliated Suzhou Science and Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215153, China)

[Abstract] Cell therapy, as a cutting-edge hotspot in the biomedical field, its rapid pace of innovation and development not only bears significance for public health but also profoundly impacts national biosafety. Developed countries such as Europe, the United States, and Japan have elevated this to the level of national strategy and established comprehensive drug regulatory systems to consolidate their leading positions in the field of cell therapy. Through rigorous statistical analysis and research, this article comprehensively reviews the current status of cell therapy clinical research in major countries and regions worldwide, tracks the evolution of regulatory systems in Europe, the United States, Japan, and China, and systematically compiles key normative guidelines. Based on these findings, preliminary suggestions for a dual-track regulatory system for cell therapy products and technologies in China are proposed, aiming to provide valuable references for relevant agencies, enterprises, and practitioners.

[Key Words] Cell therapy; Clinical research; Drug regulatory science; Technological innovation

创新是驱动生物医药产业迈向新质生产力发展的核心引擎。细胞和基因治疗领域,不仅是技术进步的显著标志,更是医药领域的一场深刻变革。作为创

新医疗技术的典范——细胞治疗产品及技术,自1990年Thomas医生因骨髓移植研究荣获诺贝尔奖以来,已逐步从实验室步入临床应用阶段,为患者带来治疗的新希望。尽管全球范围内对细胞治疗的定义尚未统一,但这并不妨碍它的迅猛发展,其定义因涉及的治疗类型、目标疾病以及应用技术的多样性而呈现差异。我国监管部门将细胞治疗产品定义为用于治疗人的疾病,来源、操作和临床试验过程符合伦理要求,按照药品管理相关法规进行研发和注册申报

[基金项目] 苏州市科技发展项目(SLT2021002);中国食品药品检定研究院关键技术研究基金(GJJS 2022-9-1)

[作者简介] 朱凤昌,男,博士,副研究员,研究方向:药品监管科学及微生物与生化药学。

***[通讯作者]** 江翊国,男,副主任药师。研究方向:临床试验管理。共同通讯作者:崇小萌,女,主任药师,药物分析与药物质量控制研究。

的人体来源的活细胞产品^[1]。

细胞治疗的种类繁多,根据细胞来源可划分为干细胞治疗和免疫细胞治疗等类别,根据供体来源不同分为自体、同种异体和异种细胞等。作为生命科学前沿应用技术,细胞治疗在恶性肿瘤、遗传性疾病及慢性退行性疾病等领域显示出巨大的治疗潜力。多款细胞治疗产品已成功上市,并显示出卓越疗效,其中干细胞疗法以其较长的应用历史和活跃的研究态势显得尤为突出。骨髓/造血干细胞疗法是最早的干细胞疗法,主要用于骨髓/造血干细胞移植,以治疗白血病等血液系统恶性肿瘤。人源性干细胞及其衍生治疗产品作为重要的再生医学产品,在细胞替代、组织修复、疾病治疗等方面具有巨大潜力。免疫细胞疗法,是利用免疫细胞进行疾病治疗的一种方法,最早主要应用于治疗恶性肿瘤。1986年,美国科学家 Ronsenberg 发明的淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞,是最早具有广泛临床应用价值的免疫细胞疗法。根据免疫细胞治疗的特异性,通常可分为特异性免疫细胞治疗和非特异性免疫细胞治疗。特异性免疫细胞治疗包括嵌合抗原受体 T 细胞治疗(CAR-T)、T 细胞受体嵌合 T 细胞治疗(TCR-T)、嵌合抗原受体自然杀伤细胞治疗(CAR-NK)、树突状细胞与细胞因子诱导的杀伤细胞联合治疗(DC-CIK);非特异性免疫细胞治疗主要包括淋巴因子激活的杀伤细胞治疗(LAK)及细胞因子诱导的杀伤细胞治疗(CIK)。此外,细胞外囊泡作为细胞衍生物,具有比活细胞更容易表征、储存、包装和运输的非生命性质优势,其研究已呈现爆发式增长。细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)是细胞释放到细胞外空间的脂质双层膜性小泡的总称,其直径范围为 50~2 000 纳米。其中外泌体(exosomes)为直径为 30~150 纳米的细胞外囊泡。目前,FDA 至少已批准 8 个外泌体产品进入临床 II 期/III 期试验。其中,Direct Biologics 公司研制的 ExoFlo(骨髓间充质干细胞来源 EV)已经进入临床 III 期试验。

对于一种新兴的技术或者产业来说,其发展在技术层面往往领先于产业监管。创新型细胞治疗产品的迅速发展,在引领医疗创新的同时,也对现有医疗及药品监管技术与制度体系提出了挑战。监管机构有必要在战略与技术等方面持续创新。目前,相关国家陆续制定符合本国实际情况的监管政策及技术评价体系,不同国家法规界定的细胞治疗类型与应用有所差异。本文将统计研究介绍近年来细胞治疗临床

研究情况,分析各国细胞治疗等相关监管政策,为我国监管部门及业界提供参考。

1 细胞治疗临床研究现状

由于慢性病发病率上升、老年人口增加以及该领域的技术进步,全球细胞疗法市场预计将大幅增长。根据 Technavio 预计,2023~2027 年全球细胞治疗市场份额将增加到 310.4 亿美元,复合年增长率为 57.06%^[2]。2015 年以来,随着细胞治疗药物的陆续获批上市,大量资本进入细胞治疗研发领域成为细胞治疗行业加速发展的推动力。其中,2023 年我国细胞治疗研发融资事件数量为 47 件,在所有药物研发融资事件数量中居于首位^[3]。

本研究统计了过去 20 多年间全球细胞治疗临床研究数量增长趋势。截至 2023 年底,全球在美国临床试验注册库 clinicaltrials.gov 平台上登记的细胞治疗相关临床研究项目已超过 45 000 项,其中 2021 年新增总量已经超过 3 000 项,2022 年及 2023 年受疫情影响,项目数量略有下降,但仍年均超过了 28 00 项,见图 1。

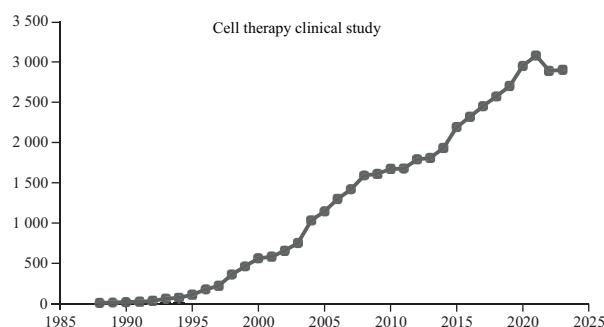


图 1 全球细胞治疗临床研究数量统计

全球细胞治疗研发集地域主要为北美(主要是美国)、东亚以及西欧。对美国、中国、法国、德国、英国、澳大利亚、以色列、日本、巴西、印度等国家或地区开展的各类细胞治疗临床研究进行了统计,美国和中国在全球细胞治疗研发方面占据主导地位,适应证主要集中在肿瘤领域,并逐步向非肿瘤领域扩展。其中,美国开展细胞治疗临床研究约占全球 1/2,超过 22 300 项,中国接近全球 1/7,全球排名第二,约 6 000 项。见图 2。

随着我国生物医药健康产业提升成为国家战略,细胞治疗临床研究数量不断上升,已经跻身全球第一梯队。2023 年度全球细胞治疗临床研究 2 900 余项,我国细胞治疗临床研究超过 800 项,约占全球数量 30%,与美国(980 余项)接近,见图 3。干

细胞临床研究与全部细胞临床研究情况类似,2023年度全球干细胞治疗临床研究约560项,我国细胞治疗临床研究超过130项,美国为约160项。申报的适应证以肿瘤、心血管疾病、骨骼肌肉类疾病等慢性病为主。

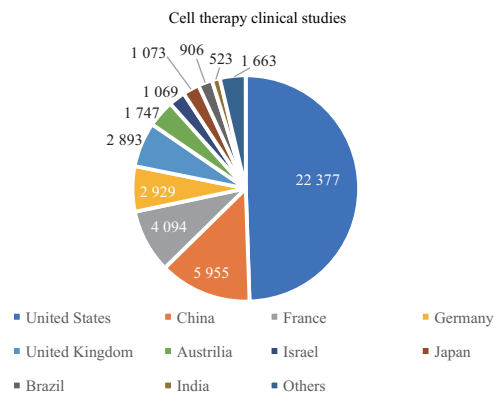


图2 主要相关国家开展细胞治疗临床研究数量

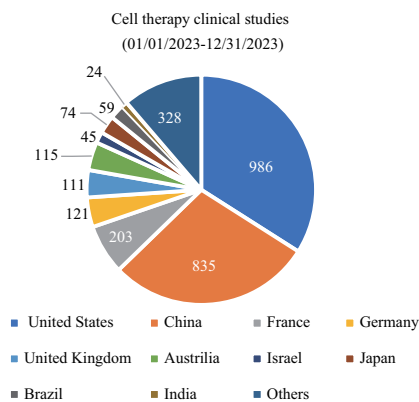


图3 2023年度主要相关国家开展细胞治疗临床研究数量

在具体领域技术方面,我国细胞治疗研发水平与发达国家相比基本处于并驾齐驱阶段,甚至在某些领域已经跃居国际前沿。我国在新兴的TCR-T及TIL等免疫细胞治疗临床研究数量方面已经持平或超过美国。2023年度,全球TCR-T临床研究共15项,我国有11项,美国为4项;全球TIL临床研究共74项,我国有20项,美国22项。这些数据充分展示了我国在细胞治疗领域,特别是免疫细胞治疗方面的强劲发展势头和显著成就。

2 国际细胞治疗审批监管体系及策略

细胞治疗产品通常被视为一种先进疗法医学产品(advanced therapy medicinal product, ATMPs),在不同国家和地区的定义和监管机制有所不同,但总体对细胞治疗的监管和审批可分为两类。第一类是严格遵循药物产品审批的流程,以药物或医疗

器械产品由药品监管部门监管审批,进行临床准入与应用,即单轨制管理。美国将细胞、组织或基于细胞、组织的产品(HCT/PS)归类监管,欧盟以先进技术治疗医学产品归类监管。第二类是按新药和医疗技术分类注册,由药品监督管理部门和卫生健康管理部门分开监管,形成双轨制监管体系,如日本。其中美国以给药方式进行界定;欧盟侧重于临床应用范围,可用于疾病的预防、诊断或治疗,并且强调了被处理和生物学特性;日本则强调了细胞的来源为自体或同源,对细胞进行的人工基因操作技术和主要用于治疗与再生修复。

2.1 美国细胞治疗监管体系介绍及相关指南梳理

2023年,美国白宫发布报告《美国生物技术和生物制造的明确目标》,将细胞和基因疗法提升到国家战略高度,并提出了改善细胞和基因疗法及基因编辑技术等领域的具体目标。FDA推出新举措提升细胞和基因疗法监管的效率和安全性,修订监管模式,提升专业性及精准性。FDA将细胞和基因治疗作为生物制品进行监管,最初由生物制品评价和研究中心(CBER)下属的细胞、组织和基因治疗办公室(OCT-GT)进行审批和管理。2016年将细胞治疗产品具体管理部门调整为组织和先进疗法办公室(OTAT)。2023年FDA生物制品评估和研究中心(CBER)成立的第一个超级办公室(OTP),取代OTAT,并根据风险等级和类别采用分级分类管理模式,以确保细胞产品的安全性和有效性,同时简化了审评流程,提高了工作效率。

美国在细胞治疗领域形成了由法案、法规及指南等三层组成其法律法规体系及监管框架。在法律法规层面,主要包括细胞治疗相关法律依据《美国食品、药品和化妆品法案》(FD&C Act)和《公共卫生服务法案》(PHS Act)等两个国会法案。在法规层面,主要包括提供细胞治疗法规基础的《美国联邦条例》(CFR)、提供究性新药申请要求的法规21CFR312、提供药品生产质量管理规范要求的法规21CFR210&211及提供细胞治疗审批主要依据的法规CFR1271^[5,6]。在规范和指南层面,FDA研究形成了一系列有关细胞治疗产品制造、临床试验、注册审批等方面的指南规范。FDA从1998年开始发布系列指南规范,既有针对具体疾病的细胞治疗指南,也有行业共同指导原则,不但规范和完善了细胞治疗审评审批体系,而且进一步激发了产业利益相关方对关键技术的创新研究。见表1。

表 1 FDA 关于细胞治疗主要规范指南

序号	规范及指南名称	时间(年)
1	行业指南:开发嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞产品的注意事项(Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products; Guidance for Industry)	2024
2	行业指南草案:细胞和基因治疗产品的效力保证(Potency Assurance for Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry)	2023
3	行业指南草案:细胞和基因治疗产品的生产变更和可比性研究(Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry)	2023
4	行业指南:在早期临床试验中研究细胞或基因治疗产品的多个版本(Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early-Phase Clinical Trial; Guidance for Industry)	2022
5	行业指南:基因疗法治疗神经退行性疾病(Human Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases; Guidance for Industry)	2022
6	行业指南:根据《孤儿药条例》解释基因治疗产品的相同性(Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations; Guidance for Industry)	2021
7	行业指南:COVID-19 公共卫生紧急事件期间许可和研究性细胞与基因治疗产品的生产注意事项(Manufacturing Considerations for Licensed and Investigational Cellular and Gene Therapy Products During COVID-19 Public Health Emergency; Guidance for Industry)	2021
8	行业指南:基因治疗新药研究申请(IND)的化学、生产和控制(CMC)信息[Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs); Guidance for Industry]	2020
9	行业指南:基因治疗产品用药后的长期随访(Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products; Guidance for Industry)	2020
10	行业指南:在产品生产和患者随访期间,检测基于逆转录病毒载体的基因治疗产品的病毒复制能力(Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up; Guidance for Industry)	2020
11	行业指南:血友病基因疗法(Human Gene Therapy for Hemophilia; Guidance for Industry)	2020
12	行业指南:罕见疾病的基因疗法(Human Gene Therapy for Rare Diseases; Guidance for Industry)	2020
13	行业指南:基因疗法治疗视网膜疾病(Human Gene Therapy for Retinal Disorders; Guidance for Industry)	2020
14	行业指南:基于再生医学先进疗法的医疗器械评估(Evaluation of Devices Used with Regenerative Medicine Advanced Therapies; Guidance for Industry)	2019
15	行业指南:针对严重疾病的再生医学疗法的快速审评计划(Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions; Guidance for Industry)	2019
16	行业及 FDA 工作人员指南更新:人体细胞、组织以及细胞组织产品的监管考虑因素:最小化操作和同源使用(Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Minimal Manipulation and Homologous Use; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Updated)	2017
17	行业指南:21 CFR 1271.15(b)规定的同一手术程序例外:关于例外范围的问答(Same Surgical Procedure Exception under 21 CFR 1271.15(b); Questions and Answers Regarding the Scope of the Exception; Guidance for Industry)	2017
18	行业指南:仅根据《公共卫生服务法》第 361 节和《美国联邦法规汇编》第 21 篇第 1271 部分进行监管的人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品的偏差报告(Deviation Reporting for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products Regulated Solely Under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR Part 1271; Guidance for Industry)	2017
19	行业指南:关于用于基因治疗的微生物载体的建议(Recommendations for Microbial Vectors Used for Gene Therapy; Guidance for Industry)	2016
20	行业指南:基于病毒或细菌的基因治疗和溶瘤产品的脱落研究设计与分析(Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products; Guidance for Industry)	2015
21	行业指南:细胞和基因治疗产品早期临床试验设计注意事项(Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry)	2015
22	行业指南:确定基因治疗、载体类疫苗和相关重组病毒或微生物产品环境评估的必要性和内容(Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products; Guidance for Industry)	2015
23	申请生物制品许可行业指南:针对造血系统疾病患者造血和免疫功能重建微创(不涉及同种异体胎盘/脐带血)的生物制品许可申请(BLA Guidance for Industry: BLA for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System)	2014
24	行业及 FDA 工作人员指南:针对造血系统疾病患者造血和免疫重建微创(不涉及同种异体胎盘/脐带血)的 IND 申请(IND Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System-Guidance for Industry and FDA Staff)	2014
25	行业指南:细胞和基因治疗产品临床前评估(Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products)	2013
26	行业指南:膝关节软骨修复或替换产品的 IDE 和 IND 准备工作(Guidance for Industry: Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage)	2011
27	现行良好组织规范(CGTP)及针对人体细胞、组织及细胞和组织基产品(HCT/Ps)制造商的附加要求[Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)]	2011
28	行业指南:治疗性癌症疫苗临床注意事项(Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines)	2011
29	行业指南:细胞和基因治疗产品效力测试(Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products)	2011

续表 1

序号	规范及指南名称	时间(年)
30	行业指南:心脏疾病细胞疗法治疗(Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease)	2010
31	行业指南:同种异体胰岛细胞产品注意事项(Guidance for Industry: Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products)	2009
32	FDA 审评员和申办者指南:人体细胞治疗新药研究申请(IND)的化学、生产和控制(CMC)信息内容和审查[Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)]	2008
33	行业指南:人体细胞、组织以及细胞和组织产品捐赠者资格确定(Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Guidance for Industry)	2007
34	行业指南:人类体细胞疗法和基因疗法指南(Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy)	1998

2.2 欧洲细胞治疗监管体系介绍及相关指南梳理

欧洲药品管理局(EMA)将细胞治疗产品归类为先进疗法医学产品(ATMPs)进行监管,产品包括体细胞治疗药物、基因治疗药物、组织工程产品及联合ATMPs等四类。按照欧盟要求,ATMPs进行分级监管。ATMPs的临床试验申请是由各国相关机构负责审批,但产品上市许可由EMA所属的人用医药产品委员会(CHMP)和先进疗法委员会(CAT)进行审评及批准验证,最后通过欧盟委员会(EC)研究,决定产品是否批准上市^[7,8]。先进疗法委员会(The Committee for Advanced Therapies, CAT)是EMA根据ATMPs的先进性和特殊性,依据ATMPs相关的(EC)1394/2007号条例,召集欧洲精通ATMPs高级专家成立的多学科委员会,主要负责评估ATMPs的质量、安全性和有效性,持续跟踪该领域科学发展^[9]。评估意见被提交至人用药品委员会(CHMP),由CHMP做出批准上市许可的建议;然后由欧盟委员会(EC)做出最终对所有成员国均具有约束力的决定。

此外,鉴于ATMPs的特殊性及技术发展的快速性,为使部分未满足医疗需求但急需ATMPs进行治疗的特殊需求患者从临床研究中受益,欧盟通过“医院豁免(hospital exemption)”条款,规定部分ATMPs可以在未获得上市许可的情况下在医疗机构使用。但EMA从审慎角度强调不推荐“医院豁免”作为ATMP供应市场的首选途径。欧盟对先进疗法医学产品形成体系化的监管。在法律层面,通过《医药产品法》与《医疗器械法》为临床前研究、临床研究、制造与销售等全产业链提供法律监管框架^[10]。在法规层面,欧盟2007年颁布了《先进疗法医学产品法规》(Regulation (EC) No. 1397/2007 on Advanced Therapy Medicinal Product)。在规范和指南层面,欧盟根据ATMP研发和监管要求,针对性制定了较为完整的全链条监管规范指南,见表2。

2.3 日本细胞治疗监管体系介绍

日本将细胞治疗、基因治疗和组织工程产品等作独立于药品、医疗器械及化妆品之外进行监管,以是否上市为目的将其分成技术和产品,进行双轨制管理。技术仅指临床研究,不能作为产品进行上市许可,可在获得资质的医疗机构开展研究。产品是以申请产品上市许可为目的的注册试验,上市后成为再生医学产品。临床研究为以医疗机构对患者开展医疗研究作为目的的新技术或新疗法的科学和伦理方面研究。

日本已逐步建立由法律、法规和指南构成的三级监管体系。在法律层面,2013年颁布的《再生医学促进法》,确立了再生医疗相关法律的基础和方向。2014年日本重新修订了《药事法》,并将其更名为《医药品、医疗器械等品质、功效及安全性保证等有关法律》,同年颁布《再生医学安全法》,对再生医学监管体系进行了改革。《医药品、医疗器械等品质、功效及安全性保证等有关法律》规范了上市申请、生产、流通、使用及上市后监测等多环节监管,《再生医学安全法》对医疗机构开展临床研究提出了要求。注册试验和临床研究均有明确的监管流程。其中,注册试验的申请人一般为制药企业,根据《药物和医疗器械法案》,由厚生劳动省(MHLW)的下级机构医药医疗器械综合机构(PMDA)负责对申请人提交的临床试验申请进行监管,具体审批由PMDA药品评估中心下设的细胞组织加工制品专门委员会负责^[11]。临床研究为以医疗机构对患者开展医疗研究作为目的的新技术或新疗法的科学和伦理方面研究,需向临床试验机构评审委员会提出申请,由MHLW按照《再生医学安全法》(ASRM)进行监管^[12-14]。《再生医学安全法》的颁布对日本基于细胞的介入措施状况产生了特定影响。细胞介入措施分为三个风险类别:I级、II级和III级。I级介入措施涉及高风险细胞,包括胚胎干细胞、诱导性多能干细胞或同种异体干细胞

等,必须经过卫生科学委员会(HSC)和认证再生医学专家委员会(CSCRM)评估;Ⅱ级介入措施涉及风险较低的细胞,包括成体干细胞、经培养的成体细胞或非同源细胞使用等,需要 CSCRM 的批准;而Ⅲ级介入措施涉及最小的处理,不涉及细胞培养或非同

源细胞使用,只需要认证再生医学委员会(CCRM)的批准。此外,日本出台了一系列研究指南规范,包括《干细胞临床研究指南》、《人体自体细胞/组织产品质量控制与安全指南》、《细胞组织操作原则》等^[15,16]。

表 2 EMA 关于细胞治疗主要规范指南

序号	规范及指南名称	时间(年)
1	先进治疗药物临床试验指南草案—对产品质量、非临床和临床等方面相关要求,第二版(Draft guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials-Second version)	2023
2	关于生物来源材料用于转基因材料的先进治疗医学产品 GMP 原则问答[Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs (EMA/246400/2021)]	2021
3	修订版《含基因修饰细胞的医用产品的质量、非临床和临床研究指南》(Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells)	2020
4	含基因修饰细胞的医用产品的质量、非临床和临床研究指南(Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials)	2019
5	针对先进治疗医学产品的良好临床实践指南(Guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal Products)	2019
6	先进疗法药物可比性考虑问答[Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP)]	2019
7	先进治疗药物临床试验指南草案—对产品质量、非临床和临床等方面相关要求,第一版[Draft guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials-First version(EMA/CAT/852602/2018)]	2018
8	新版先进治疗医学产品生产专用指南(New Guidelines on Good Manufacturing Practice Specific to Advanced Therapy Medicinal Products)	2017
9	含基因修饰细胞药品的质量、非临床和临床研究指南[Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects(of gene therapy medicinal products(EMA/CAT/80183/2014)]	2014
10	先进治疗医学产品认证的最低质量和非临床数据指南(Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products)	2010
11	异种细胞药物指南[Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products(EMA/CHMP/CPWP/83508/2009)]	2009
12	关于干细胞医用产品的思考[Reflection paper on stem cell-based medicinal products(EMA/CAT/571134/2009)]	2009
13	人体细胞药物产品指南[(Guideline on Human Cell-based Medicinal Products(EMA/CHMP/410869/2006)]	2006
14	由基因修饰生物组成或含有基因修饰生物的医用产品环境风险评估指南[Guideline on Environmental Risk Assessments For Medicinal Products Consisting of, or Containing, Genetically Modified Organisms(GMOs)(EMA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr)]	2006
15	执行欧洲议会和理事会关于人体组织和细胞捐赠、采购和测试的某些技术要求的第 2004/23/EC 号指令[implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells (Directive 2006/17/EC) Directive 2006/86/EC]	2006
16	小群体临床试验指南[Guideline on clinical trials in small populations (CHMP/EWP/83561/2005)]	2005
17	捐赠人体组织和细胞的质量安全标准[Quality and Safety Standards for Donated Human Tissues and Cells(Directive 2004/23/EC)]	2004

2.4 我国细胞治疗监管现状及相关指南梳理

我国细胞治疗在管理上采用双轨制,一是根据《药品注册管理办法》,细胞治疗产品由国家药监局进行监管,企业是责任主体,向国家药品监管部门提交注册,适用于由企业主导研发的体细胞治疗产品。二是根据卫健委 2019 年发布的《生物医学新技术临床应用管理条例(征求意见稿)》,由卫健委进行管理,医疗机构是责任主体,适用于由医疗机构研发、制备并在本医疗机构内开展体细胞治疗临床研究和转化应用。其中,中低风险生物医学新技术的临床研究由省级卫生主管部门管理,高风险生物医学新技术的临床研究由国家卫健委管理^[4,17]。

在政产学研用等各方共同努力下,我国的细胞治

疗研发及监管水平基本与国际同步。特别是 2017 年以来,国家药监局药审中心(CDE)陆续发布 30 多项细胞及基因治疗相关技术指南,初步形成了从研发、注册、生产到上市后全生命周期的监管体系,为我国细胞治疗成果转化及产业规范发展提供了监管政策保障,见表 3。2023 年 8 月国务院在“关于进一步优化外商投资环境加大吸引外商投资力度的意见”中专门提出促进细胞及基因治疗产品研发和注册申报的政策。

3 分析与建议

细胞和基因治疗及其技术的发展与公众健康息息相关,更对国家生物安全构成了深远影响。在欧美日等发达国家,特别是美国,该领域已经被提升至国

家战略高度,其发展及监管策略被纳入国家发展的长远规划。这些国家通过优化监管机构设置、及时更新法规政策及规范指南,构建并持续优化药品监管体系,确保在细胞治疗这一创新领域的领先优势。相比

之下,我国在细胞治疗产品等先进疗法的法律层面尚存空白,建议在国家层面通过完善相关法律进一步规范 and 促进细胞治疗产品及技术的快速发展,从而在全球科技竞争中占据有利位置。

表3 中国关于细胞治疗主要规范指南

序号	发布机构	规范指南名称	时间(年)
1	国家药监局药品审评中心	细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则(征求意见稿)	2024
2	国家药监局药品审评中心	间充质干细胞防治移植物抗宿主病临床试验技术指导原则(试行)	2024
3	国家药监局药品审评中心	人源干细胞产品非临床研究技术指导原则	2024
4	国家药监局药品审评中心	细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则	2023
5	国家药监局药品审评中心	人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)	2023
6	国家药监局药品审评中心	人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)	2023
7	国家药监局药品审评中心	免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)	2022
8	国家药监局	药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录(征求意见稿)	2022
9	国家药监局药品审评中心	嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)产品申报上市临床风险管理计划技术指导原则(征求意见稿)	2021
10	国家药监局药品审评中心	免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)	2021
11	国家药监局药品审评中心	人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)	2021
12	国家药典委员会	细胞类制品微生物检查法通则草案	2021
13	国家药监局药品审评中心	基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则(试行)	2021
14	国家药监局药品审评中心	基因治疗产品非临床研究与评价技术指导原则(试行)	2021
15	国家药监局药品审评中心	基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)	2021
16	国家药典委员会	基于基因修饰细胞系的生物检定法指导原则草案	2021
17	国家药监局药品审评中心	人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则(征求意见稿)	2020
18	国家药监局药品审评中心	基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)	2020
19	国家药监局药品审评中心	免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)	2020
20	国家药监局药品审评中心	基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)	2020
21	国家药典委员会	《中国药典》三部——人用基因治疗制品总论	2020
22	中国食品药品检定研究院	CAR-T细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点	2018
23	国家药监局药品审评中心	细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)	2017
24	国家药监局、国家卫健委	干细胞临床研究管理办法(试行)	2015
25	国家药监局、国家卫健委	干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)	2015
26	国家药监局药品审评中心	人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则	2003
27	国家药监局药品审评中心	人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则	2003
28	国家卫健委	体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)(征求意见稿)	2019
29	国家卫健委	造血干细胞移植技术管理规范(2017年版)	2017
30	国家卫健委	脐带血造血干细胞治疗技术管理规范(试行)	2009

当前,我国实施细胞治疗产品双轨制管理模式在初期有效地促进了技术探索,但随之也显露出同一或类似产品在双重监管体系下,质量标准与监管要求不一致的问题。为解决此问题,一方面,国家药监局已经发布了一系列规范指南,初步构建立起与国际接轨的监管框架和标准。然而,在产品分类和风险划分等方面仍需进一步细化和完善。另一方面,建议国家卫生健康委员会亦需制定更为明确、详尽的管理规范和标

准,并确保双轨制下的产品质量一致性。鉴于细胞治疗领域技术革新迅速,新理念、新技术、新方法、新标准发展迅猛,加强人才队伍建设与知识储备显得尤为重要,以有效应对产业发展与监管实践中的新挑战。

本文聚焦于欧美日等主要国家和地区的细胞治疗临床研究动态,系统梳理了其监管架构及主要规范指南,并针对我国双轨制体系下的细胞治疗产品与技术监管提出初步建议,旨在为监管机构、产业界及相

关从业者提供有价值的参考信息。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药物审评中心. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2017-12-22). <https://www.cde.org.cn/zdlyz/domesticinfopage?zlyzIdCODE=452e529b299638297210fe4a1294eb31>.
- [2] Technavio. Cell Therapy Market-North America, Europe, EMEA, APAC; US, Canada, China, Germany, UK-Forecast 2023-2027[EB/OL]. (2023-10-01). <https://www.technavio.com/report/global-cell-therapy-market>.
- [3] 2023 年中国创新药领域发展五大看点[M]. 中国医药报,第 005 版;1-4.
- [4] 王晶,鲁爽. 美国和欧洲细胞和基因治疗产品加快审评审批政策概况及对我国的启示[J]. 中国新药杂志, 2023,32(24):2441-2446.
- [5] U.S. Code of Federal Regulation Title 21[EB/OL]. (2024-03-06). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>.
- [6] U.S. Food and Drug Administration. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions[EB/OL]. (2024-03-06). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions>.
- [7] European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT)[EB/OL]. (2024-02-23). <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>.
- [8] European Medicines Agency. Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007[EB/OL]. (2024-02-26). https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-adviceevaluation-advanced-therapy-medicinal-product-accordance-article-8-regulation-ec/2007_en.pdf.
- [9] Committee for Advanced Therapies (CAT)[EB/OL]. (2023-08-11). https://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general.
- [10] Salmikangas P, Schuessler-Lenz M, Ruiz S, et al. Marketing regulatory oversight of advanced therapy medicinal products (ATMPs) in Europe: the EMA/CAT perspective[J]. Adv Exp Med Biol, 2015,871:103-130.
- [11] 雕钰惟,梁毅. 日本细胞治疗产品管理及对我国的启示[J]. 药学进展, 2019,43(12):908-913.
- [12] Fujita Y, Kawamoto A. Regenerative medicine legislation in Japan for fast provision of cell therapy products. Clinical Pharmacology&Therapeutics,2016,99(1):26-29.
- [13] Maeda D, Teruhide Y, Takami I, et al. Regulatory Frameworks for Gene and Cell Therapies in Japan [J]. Adv Exp Med Biol, 2015(871): 147-162.
- [14] Azuma K. Regulatory Landscape of Regenerative Medicine in Japan [J]. Current Stem Cell Reports, 2015: 118-128.
- [15] 李昕,宋晓亭. 日本再生医疗法律制度述评[J]. 国外社会科学,2017(3):125-135.
- [16] 李玉,张晓. 日本细胞治疗监管双轨制的经验及启示[J]. 中国生物工程杂志,2020,40(1/2):174-179.
- [17] 王广基,王越,李洁,等. 国外细胞治疗产品监管体系介绍及对我国的启示[J]. 中国食品药品监管, 2023,9:6-13.

(收稿日期:2024-07-16)

· 警戒与通报 ·

欧盟就 CAR-T 细胞疗法的继发性 T 细胞恶性肿瘤风险发布致医务人员函

欧洲药品管理局(EMA)近期就靶向 CD19 或 BCMA 的 CAR-T 细胞疗法(商品名分别为:Abecma、Breyanzi、Carvykti、Kymriah、Tecartus、Yescarta)的继发性 T 细胞恶性肿瘤风险发布致医务人员函(direct healthcare professional communications, DHPC)。目前获批的靶向 CD19 或 BCMA 的 CAR-T 细胞疗法涵盖包括 B 细胞急性白血病、特定亚型的 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤在内的一系列适应证。

在使用靶向 BCMA 或 CD19 的 CAR-T 细胞疗法治疗血液系统恶性肿瘤后的数周至数年内曾出现继发性 T 细胞恶性肿瘤的报告,包括嵌合抗原受体(CAR)阳性恶性肿瘤。

应终身监测患者是否出现继发性恶性肿瘤。

截至 2024 年 4 月,全球约有 42 500 名患者接受了这些医药产品的治疗。EMA 对截至 2024 年 4 月的 38 例接受 CAR-T 细胞疗法治疗后发生 T 细胞恶性肿瘤的病例进行了评估。这些病例涉及不同类型的 T 细胞淋巴瘤和 T 淋巴细胞白血病,在接受治疗后数周至数年内出现,其中有死亡病例。

在本次审查的 T 细胞恶性肿瘤病例报告中,不到一半的病例对继发性恶性肿瘤中是否存在 CAR 结构开展了进一步检测。在 7 个病例中检测到了 CAR 结构。这表明疾病进展涉及到 CAR-T 细胞药物,并且可能发生了插入突变。同时也可能存在其他机制,仍需进一步调查以更好地了解和确定潜在机制和诱因。因此,对患者的 T 细胞恶性肿瘤组织样本进行检测是开展此类研究的重要步骤之一。

自获批以来,产品信息已提示接受这些产品治疗的患者可能会出现继发性恶性肿瘤。产品信息将进行更新,以纳入有关继发性 T 细胞恶性肿瘤的新信息。接受 CAR-T 细胞产品治疗的患者应终身监测继发性恶性肿瘤。

(来源:欧盟 EMA 网站)