

【专论】

发展监管科学,促进细胞治疗产品和技术应用科学规范发展

刘昌孝^{1,2}, 闫凤英^{1,2}, 曹彩³

1. 天津药物研究院新药评价研究中心, 天津 300193

2. 天津滨海食品药品监管科学研究中心, 天津 300301

3. 北京中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 北京 100700

摘要: 细胞治疗(包括干细胞)是目前生物医药领域发展最快、最前沿的领域之一。细胞治疗产品是从实验室培养的干细胞、组织和器官中提取的,被注射到病人体内的生物技术产品。在分析国外情况的基础上,认为加强细胞产品制备和临床应用规范管理是势在必行的大事。提出细胞治疗产品和技术监管科学的5大要素,据此分析了我国发展的3大短板。最后,为加强法规、政策与科学监管体系建设,促进细胞治疗产业和技术发展,提出发展细胞产品和技术应用的监管科学3点建议:一是发展细胞治疗监管科学的顶层设计的设想;二是在发展政策指导下,细胞产品研发体系和质量标准的原则是产业发展的基础和迫在眉睫的任务的问题;三是降低研发风险,明确细胞产品和治疗技术的主体责任。

关键词: 细胞治疗; 细胞产品; 研发风险; 监管科学; 设计思路; 技术指南; 主体责任

中图分类号: R926 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)11-2125-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.001

Developing regulatory science for advancing normative development of cell therapy products and technologies

LIU Changxiao^{1,2}, YAN Fengying^{1,2}, CAO Cai³

1. Tianjin Research Center of New Drug Evaluation, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

2. Tianjin Binhai Research Center of Food and Drug Regulatory Science, Tianjin 300301, China

3. Beijing Jiutai GCP Union, Beijing 100700, China

Abstract: Cell therapy (including stem cell therapy) is one of the fastest developing and most advanced fields in biomedicine. Cell therapy products are biotech products that are derived from stem cells, tissues and organs grown in the lab and injected into patients. Based on the analysis of the situation abroad, it is necessary to strengthen the preparation and clinical application of cell products. This paper puts forward five key elements of the regulatory science of cell therapy products and technologies, and analyzes the three shortcomings of China's development. Finally, in order to strengthen the construction of laws and regulations, policies and scientific supervision system for promoting the development of cell therapy industry and technology, authors put forward three scientific suggestions on the development of cell products and technology applications. First, develop the top-level design idea of cell therapy regulatory science; second, under the guidance of development policies, the principle of cell product research and development system and quality standards is the foundation of industrial development and an urgent task; and third, to reduce the risk of research and development and define the main responsibility of cell products and therapeutic technologies.

Key words: cell therapy; cell products; research-development risks; regulatory science; design ideas; technical guide; the main responsibility

细胞治疗产品是指用于治疗人的疾病,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的人体来源的活细

胞产品。由于细胞本身具备体内生存、自主增殖和(或)分化的能力,其生物学研究和质量控制应充分考虑以上基本特征,同时细胞治疗产品应符合药

收稿日期: 2019-08-06

第一作者: 刘昌孝, 中国工程院院士, 国家药品监督管理局中药监管科学研究中心专家委员会主任。E-mail: liuchangxiao@163.com

品质量管理的一般要求。生命科学在国内外发展使得干细胞、免疫细胞的作用也广为人知,它们的应用将在临床治疗中发挥作用,特别干细胞是在生物医药领域发展最快、最前沿的领域之一。细胞治疗产品是从实验室培养的干细胞、组织和器官中提取的,被注射到患者体内的生物技术产品。越来越多的临床试验、政府和商业投资,越来越多的公司间合作伙伴关系,正在推动全球细胞治疗市场的增长。市场上可用的细胞治疗产品是基于自体 and 异体细胞。细胞治疗的需求越来越大,这是因为细胞治疗产品可以用于个性化治疗。在“全球细胞治疗市场2017—2021”(Global Cell Therapy Market 2017—2021)^[1]中指出,在2017—2021年间,全球细胞治疗市场预计以23.27%的复合年增长率增长。随着中国对细胞治疗技术的研究不断深入,国内企业的积极布局和产业链的延伸,我国的细胞治疗技术也在紧随国际趋势的发展。随着生命科学领域的技术进步和人们健康意识的觉醒,越来越多的人对干细胞技术寄予厚望。细胞生物治疗已成为继药物治疗和手术治疗后的另一种疾病治疗途径,是未来医学的发展方向之一。随着社会的发展,特别是人类对干细胞及相关产品的安全性、有效性、可控性方面的需求日益迫切,以临床应用为目标的干细胞基础与转化研究已经成为新的研究热点。以特异性过继免疫细胞疗法及免疫检查点抗体疗法为代表的新型免疫治疗技术在临床研究中取得的显著疗效而成为学术界和产业界共同关注的焦点。其中CAR-T疗法因其在白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的治疗中展现出显著的疗效而成为国内外研究的热点^[2]。

2018年5月习近平主席在全国两院院士大会上提出,未来中国医药领域将聚焦4大技术突破:合成生物学、基因编辑、脑科学和再生医学。2019年4月26日习主席在世界第二届“一带一路”会议上讲话指出:中国将继续实施共建“一带一路”科技创新行动计划,大力推进科技人文交流、联合共建、科技合作、技术转移的发展。国内细胞生物治疗领域的著名专家将担当历史重托,推进我国细胞生物治疗临床试验研究规范发展、促进细胞生物治疗研究的临床应用转化,造福人类。把握我国生物医药产业发展的契机,占领新的制高点,从行业规范和团体标准入手,推动细胞治疗产业和技术应用快速走向成熟。科学发展细胞治疗,促进肿瘤治疗和其他疾病治疗水平不断提升,使健康中国战略得到科技创新

的有力支撑。

1 国外细胞治疗研究和医疗临床研究应用的发展

1.1 美国细胞治疗研究和医疗临床研究应用现状

美国细胞治疗研究和医疗临床研究应用的发展领域有着巨大的前景,美国近几十年对待干细胞治疗的政策可分为联邦政府和地方政府两种。联邦政府自2009年3月,美国总统奥巴马宣布解禁联邦政府资助干细胞研究后^[3],对待干细胞的态度开始回温。尽管形势利好,但是少不了波折。2010年8月23日美国哥伦比亚特区地方法院在一项涉及干细胞研究的诉讼判决中,以破坏人类胚胎为由发布临时禁令,禁止联邦资金资助人类胚胎干细胞研究^[4]。仅允许美国国家卫生研究院(NIH)在上诉法院做出最终裁决前继续资助人类胚胎干细胞研究。

在监管方面,美国食品药品监督管理局(FDA)设有专门的评估中心和管理办公室,根据风险的等级和类别采用分级分类管理模式,以确保细胞产品(包括干细胞产品)的安全性和有效性。十多年来,相关的干细胞治疗产品在未获得FDA批准用于治疗前,必须对产品标注为研究用,并且不能有任何的产品宣传。同时,要在符合伦理学的基础上由干细胞领域资深研究人员组织可行的I、II及III期临床试验,以确保用于细胞治疗产品的安全和疗效。而要作为生物制品或者药物进入医疗市场,审批过程就更为严格。

相关的干细胞治疗产品在经过严格的I、II及III期临床试验,并且在结果可靠的前提下还必须向FDA提交生物制品许可证申请(BLA)或新药申请(NDA),获得审批后才可进入市场。根据新药研究申请(IND)临床试验相关规定,若在实验期间发生严重的不良反应甚至死亡事件时必须及时报告给FDA,FDA有权命令任何一项存在安全隐患的临床试验暂缓进行;并且要求所有临床试验每年都必须向FDA提交报告,以便进行监察和审计。违反相关规定的个人或者单位会受到严格的民事或者刑事处罚。

在2016年,数名参加临床试者出现安全问题,据FDA发布的信息,12名患者在接受Genetech产品治疗时,往往是将干细胞注射到膝盖、肩膀、脊椎,来治疗关节炎等疼痛性疾病。这些人随后被发现血液或关节受到感染,所有人都住院治疗。此后监管部门变得格外谨慎和放缓细胞治疗的审批速度^[5]。2017年FDA发布《关于人类细胞、组织以及基于细胞和组织的产品监管指南》中提到申请人未

提交IND和未获得许可的、试验患者面临风险的、监管部门持零容忍态度,明确患者安全是申办方和研究者的首要任务、违规必须承担风险^[6]。2019年4月3日FDA公告,针对美国干细胞治疗的乱象,再次重申“细胞治疗法需接受FDA监管”的原则,以整顿美国干细胞治疗市场,要求在维护患者权益的前提下,研发安全有效的新型再生医学产品。此外,FDA对位于佛罗里达州的Cord for Life公司发出警告信,因其制造未经批准的脐带血产品,违反了《现行药品生产质量管理规范》(current good manufacturing practice, cGMP)要求,包括未能验证防止细菌污染的过程,从而引发潜在的重大安全问题,使患者面临风险。FDA表示将继续大力度整顿干细胞治疗市场^[7]。

1.2 日本细胞治疗产品的监管

日本重视发展以再生医疗为代表的创新医疗科技发展,是世界上最早通过立法建立完备的再生医疗监管体系的国家之一。在再生医疗高新技术产业的带动下刺激医药经济发展也是“安倍经济学”的政策之一。根据风险高低对临床再生医疗技术加以分类审批,不同于世界其他任何国家,日本率先将再生医疗制品单列为第四类医疗产品,细胞治疗、基因治疗和组织工程产品作独立于药品、医疗器械及化妆品之外进行监管^[8]。根据产品自身生物特性建立专门审批制度,兼顾科学性、安全性和临床需要。

1.3 韩国细胞治疗产品的监管

干细胞产品由韩国食品药品监督管理局(KFDA)进行监管,以确保产品的安全性和有效性。为了培育生命科学和生命技术,韩国颁布了生物伦理和生物安全法,对干细胞产品进行集中监管。其监管允许胚胎干细胞的研究,尤其支持成体干细胞的研究,同时也允许治疗性克隆,但禁止生殖性克隆和不同种族间精胚的转移。韩国国家生命伦理委员会对干细胞产品的类型、对象以及使用胚胎或人类胚胎干细胞的来源进行监管,国家卫生部部长提出具体审批意见。

韩国政府还推出了关于推进干细胞产业投资发展的政策,通过立法来简化干细胞治疗产品授权的过程,减少干细胞产业化发展的障碍。2016年7月29日由KFDA旗下的食品医药安全评价院(National Institute of Food and Drug Safety Evaluation)颁布了修改的细胞治疗剂条件许可运营方针^[9]。针对产品目录许可审查规定作出了“对安

全性和治疗效果得到确认的细胞治疗剂将扩大条件许可对象”的决定和提出了相关方针内容。

1.4 欧盟细胞治疗产品的监管

欧盟颁布了3个欧洲联盟组织和细胞指令(The European Union Tissue and Cells Directives, EUTCD),对包括“干细胞治疗”在内的人体组织细胞研究和应用行为实施科学监管:欧洲议会(European Parliament)或欧盟理事会(European Council)2004年颁布有关人体组织和细胞研究、应用的母指令(the Parent Directive),通常称为“the first Directive”,为成员国相关的立法提供了一个制度框架。2006年,又先后颁布两个技术指令(technical directives),通常称为“the second Directive”和“the third Directive”,为成员国有关执行母指令的立法和执法提供了详细的技术基准^[10-13]。EUTCD开始建立一个协调的方法来管理整个欧洲的组织 and 细胞。这些指令为执行任何涉及人体组织和细胞的活动(病人治疗)时必须满足的标准设定了基准。这些指令还要求建立系统,以确保在人体应用中使用的所有组织和细胞都可以从供体追溯到受体。EUTCD在英国的主管部门是人体的组织机构(HTA),负责调节人体应用的组织和细胞(配子和胚胎除外)。人类受精与胚胎管理局(HFEA)是英国的另一个主管部门,负责监管人类应用的配子和胚胎。为了保障公共健康,尽量减少移植疗法可能的感染风险,制定人体组织和细胞质量标准以确保有关物质的质量和安全,是必不可少的。此外,欧盟成员国之间的人体组织和细胞及其产品的贸易,客观上需要建立统一的人体组织和细胞质量标准及监管框架。

2 中国细胞治疗产品和技术的现状与监管

2.1 中国细胞治疗研究和临床研究应用现状

中国在细胞研究方面的水平大体与国际同步,这是我国广大科研人员、医务工作者和政府各部门多年来共同努力的成果,但是真正实现细胞治疗产业化还面临诸多难题。目前国内关于细胞治疗的质量控制和管理缺乏统一的标准,各制备机构或应用机构之间无法进行正常的评估和交流,一定程度上限制了细胞治疗产业的专业化发展。只有确立了安全、规范、稳定、可追溯的行业规范,才能从源头保证整个细胞治疗产业的规范性和安全性。

2.2 中国细胞治疗研究和临床研究应用监管

回顾中国细胞治疗技术监管之路,笔者梳理了近25年国家相关政府部门发布的相关政策和法

规^[14-28],认为有10个时间节点值得记忆:(1)1993年5月卫生部公布《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》^[14]。(2)1999年,国家食品药品监督管理局发布了《人基因治疗申报临床试验指导原则》,其中涵盖了各种体细胞治疗内容,也包括了干细胞制剂^[15]。(3)为保证药物临床试验过程规范,结果科学可靠,2003年国家食品药品监督管理局通过并发布了《药物临床试验质量管理规范》,将其定为药物临床试验全过程的标准规定^[16]。2003年国家食品药品监督管理局发布了《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》^[17],要求每个方案的整个操作过程和最终制品必须制定并严格执行标准操作程序,以确保体细胞治疗的安全、有效。(4)2009年3月卫生部制定印发《医疗技术临床应用管理办法》^[18],其中干细胞治疗技术因涉及伦理问题,安全性、有效性尚需规范而被列入第三类医疗技术,由卫生部负责技术审定和临床应用管理,研究机构证实动物试验和临床试验有效,提交申请给卫生部,经卫生部审定批准后再用于临床治疗,整个过程大约需要经历12个月。(5)2009年6月卫生部就“变性手术等17个医疗技术管理规范征求意见稿”^[19],其中为规范自体免疫细胞(T细胞、NK细胞)治疗技术临床应用,保证医疗质量和医疗安全,制定了《自体免疫细胞(T细胞、NK细胞)治疗技术管理规范》。(6)2010年10月19日,经卫生部部务会议审议通过了《药品生产质量管理规范(2010年修订)》^[20],自2011年3月1日起施行,新规范吸收了国际先进经验,结合我国国情,按照“软件硬件并重”的原则,贯彻质量风险管理和药品生产全过程管理的理念,更加注重科学性,强调指导性和可操作性,达到了与世界卫生组织药品GMP的一致性。(7)在2016年《“十三五”国家战略性新兴产业发展规划》中,将生物医药列为国家八大战略性新兴产业予以重点建设和扶持^[21]。(8)国家食品药品监督管理局先后出台了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》^[22]《生物制品批签发管理办法》^[23]等,对产业健康规范发展起到了积极助推作用。(9)2019年国家卫生健康委员会又出台了《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法》及其解读的文件(征求意见稿)^[24-25],还引起英国《自然》杂志的关注和热议,被认为是2016年魏则西事件后“体细胞治疗有关政策的“突破”^[26]。从这些国家政策可看到其管理发展的历程,看到了对推动细胞治疗产业发展所起的作用。(10)2015年国家卫生健康委员会和食品药品监

督管理局联合印发《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》^[27],2019年还联合发布了《关于做好2019年干细胞临床研究监督管理工作的通知》^[28]。

细胞治疗行业的产品质量控制标准,伦理规范、研发技术要求、管理规范、临床试验规范和上市管理规范是细胞治疗产业化前进道路上的关键点和难点,目前这些内容细则的制定相对于产业发展滞后。虽然国内外已经推出一系列的指导原则,但是在标准规范的细节上还有较多缺失,这些都影响到细胞治疗产品通过人用药物临床试验的可能性,这就要求细胞治疗产业各环节如生产企业、冷链物流、临床试验或研究机构、基础科研院所和行业组织都联合起来,共同加快细胞治疗质量控制标准、规范的建立、实践和完善,从而推动细胞治疗产业化的升级换代。为了适应我国细胞治疗产业的需要,加强细胞治疗的管理,保证细胞治疗技术和细胞治疗制品在临床应用的安全性,促进国际间同行的交流,有必要建立中国医药生物技术行业的细胞治疗质量管理规范体系和标准体系,帮助企业产业落地,填补国内相关领域的空白。

2.3 对现有双轨制技术指南的认识

近年来,随着干细胞治疗、免疫细胞治疗和基因编辑等理论技术和临床医疗探索研究的发展和日益完善,细胞治疗拟作为药品的研发已成为热点,为一些重大及难治性疾病提供了新产品和新治疗技术。

按照国家药品监督管理局的规定细胞制品是指来源于符合伦理学要求的细胞,按照药品的管理规范,经过体外适宜的培养和操作而制成的活细胞产品。其产品特征应符合《药品管理办法》中的药品定义,并符合来源于人的自体或是异体活细胞,但不包括生殖细胞及其相关干细胞产品;也可能是与辅助材料结合或经过体外诱导分化或进行基因改造操作的人源细胞产品。使用这些细胞制剂的风险很大程度上与细胞的来源、类型、性质、生产工艺、非细胞成分和具体治疗用途有关。也就是说不同的细胞制剂及其制备过程可能会给患者、医务人员或一般人群带来不同程度的风险。

按照1993年卫生部公布的《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》,认为细胞治疗的临床前及临床应用进展涌现了许多新的技术方法,应用范围进一步扩大。细胞治疗是指应用人的自体、同种异体或异种的体细胞,经体外操作后回输(或植入)人体的治疗方法。这种体外操作包括细胞在

体外的传代、扩增、筛选以及药物或其他能改变细胞生物学行为的处理。经过体外操作后的体细胞可用于疾病的治疗,也可用于疾病的诊断或预防^[14]。说明当时(1993年)的细胞治疗还处在初级阶段。直到2015年国家卫生计生委和国家食品药品监督管理总局共同发布《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》^[27]。明确干细胞治疗在用于疾病治疗的过程中,体外操作包括干细胞的分离、纯化、扩增、修饰的建立、诱导分化、冻存和冻存后的复苏等过程。在临床研究应用过程中,涉及多种干细胞类型及多种疾病类型。主要疾病类型包括骨关节疾病、肝硬化、移植物宿主排斥反应、脊髓损伤及退行性神经系统疾病和糖尿病等。其干细胞治疗的细胞制备技术和治疗方案,具有多样性、复杂性和特殊性。但作为一种新型的生物治疗产品,所有干细胞制剂都可遵循一个共同的研发过程,即从干细胞制剂的制备、体外试验、体内试验,到人体的临床研究及临床治疗的过程。

2017年“细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)”中提出风险控制问题^[16],认为由于细胞治疗产品种类多、差异大、性质复杂多变、研究进展快、技术更新迅速、风险程度不同。因此,对不同产品可基于风险特征和专项控制措施和采用特有技术。在评估整体风险时,应考虑各种因素对产品风险的影响,考虑类似产品的经验或相关临床数据的可用性等多方面因素。

2019年3月国家卫生健康委发布《关于征求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)》^[24],提出本办法适用于由医疗机构研发、制备并在本医疗机构内开展的体细胞治疗临床研究和转化应用。用于由国家卫生健康委制定并进行动态管理的体细胞治疗转化应用项目。要求建立体细胞治疗质量管理及风险控制制度体系,具有与所开展体细胞治疗相适应的风险管理和承担能力。要求在临床研究取得体细胞治疗安全性、有效性等证据的基础上,总结形成针对某种疾病(适应证)的治疗方案和技术标准,包括细胞治疗的种类或途径、治疗剂量或次数和疗程等。笔者注意到解读该文件的文件^[25],认为是对原国家卫生计生委会同原国家食品药品监督管理总局于2015年出台的《干细胞临床研究管理办法(试行)》的补充,有效和规范推动我国干细胞治疗临床研究工作^[28]。而且本办法只适用于由医疗机构研发、制备并在本医疗机构内开展的体细胞治疗临床研究和转化应用,

与产业化前景明显的细胞治疗产品错位发展。由企业主导研发的体细胞治疗产品应当按照药品管理有关规定向国家药品监管部门申报注册上市。

此征求意见稿表明具备一定条件的医疗机构在备案后可以研发制备并在本医疗机构内开展研究和转化应用,其责任主体是医疗机构,但是如何有效监管?谁对患者安全负责?定价是否合理?这一系列问题可能会是各界关注的焦点。虽然在解读文件中提到有产业化前景的产品“由企业主导研发的体细胞治疗产品应当按照药品管理有关规定向国家药品监管部门申报注册上市”的说法,但是会存在“未经审评审批的”的产品和疗法在临床上长期使用,药监部门和企业如何理解卫健委此文件所产生的影响,这也可能是双轨制留下的有待研究的问题。

3 加强细胞产品制备和临床应用规范管理势在必行

3.1 质量及其稳定控制原则

细胞治疗产品的质量及其稳定控制原则是细胞产品质量研究策略,也包括细胞代次质量检验和终产品放行检验相结合的更为严厉的质量管理机制。要求建立在产品质量研究与生产工艺和过程控制的基础之上,并需兼顾产品的特性和科学认知与共识。而且随着从临床前阶段进行至临床阶段,逐渐获得累积工艺信息、检验方法完善质量控制要求,确证临床试验用样品的质量控制与商业化生产时的质控要求保持一致。质量控制一般应考虑鉴别、生物学效力、纯度与杂质、活细胞数和功能细胞数量,以及一般检测(无菌、支原体、内毒素、外观、除细胞之外的其他外源性异物)等与制订的临床前研究、临床研究中产品检测数据以及其他相关数据的确定。因此,需要将过程控制与放行检验相结合进行质量和质量的稳定性控制。

对一些细胞治疗产品,研究开发时应开展模拟给药过程的相关研究。如果其操作过程在医疗机构进行,必须指导临床医护人员正确操作和使用,在给药前完成操作后对最终产品进行质量核准以及操作步骤的复核等。特别对于药典中收录的方法进行适用性验证时,研究者应对新型检验方法与传统检测方法进行比较和评估,必要时可以采用两种检验方法进行相互验证。

3.2 非临床研究的GLP和临床研究GCP遵从性原则

细胞治疗产品的安全性研究评价应遵从药物

非临床研究质量管理规范(GLP)原则。对于某些在非GLP状况下的研究或检测,应经评估其试验结果可靠性、完整性及对细胞治疗产品总体安全性评价的影响后方可采纳。遵从GLP原则的试验包括安全药理学试验、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、免疫原性和免疫毒性试验、致瘤性或致癌性等毒性试验。对于采用基因修饰或改造的细胞治疗产品,需关注有复制能力的病毒的产生和插入突变,特别是致癌基因的活化等特性带来的安全性风险。

细胞治疗产品的临床试验应遵循药物临床试验质量管理规范(GCP)的要求。临床试验的研究内容原则上应包括临床剂量探索、安全性和有效性评价以及确证性临床试验等。根据不同细胞治疗产品的适应症,设计临床试验方案。

鉴于细胞治疗产品特殊的生物学特性,在临床试验研究中需要采取不同于其他药物的临床试验整体策略。在早期临床试验中,主要目的是评价产品的安全性和初步评估产品有效性。由于细胞治疗产品很多特有的性质也会影响其临床试验的设计,因此需要对产品特性、生产特点有关临床前研究的结果等认真学习和思考。有些评估指标为可能提示潜在有效性的短期效应或长期结局。因此,所获得预期治疗效果,在临床试验方案设计中尽可能考虑在其中。

3.3 伦理规范是保证患者安全和利益的首要任务

细胞产品和治疗技术是当前活跃的医疗新领域,其疗法甚至可以给患者获得治愈疾病的机会,也可以使企业和医疗机构获得巨大的社会和经济效益。国内外出现的多起医疗事故,可能与技术或产品不成熟,监管或审批不严,或使用违规等多种原因有关,给患者带来直接或间接风险。作为直接使用这类产品或技术的医疗机构是责任主体。医疗机构自制的细胞产品开展临床研究,在治疗样本量有限的情况下,如何保证治疗安全和有效是不可回避的原则问题。按照国际惯例,在特殊情况下,使用未经过审批的细胞疗法,必须征得医学伦理委员会批准和患者知情同意,而且不得向患者收费。按照医疗技术管理的细胞产品,经过国家物价部门审批,可以收费。

任何一期临床试验均需将受试者的保护放在重要位置。受试者的选择需要考虑多方面的因素,选择宗旨是能使受试者的潜在获益大于预期风险,这些需要经过慎重评估,同时能实现研究的科学目

的。早期临床试验所预期的获益或风险存在很多不确定性,在试验中应选择预期治疗获益大于风险,同时应确定并降低受试者可能承担的风险。如果不能获得有效的治疗、或致残和危及生命时,应终止试验。异体细胞治疗产品诱导产生的抗体可能会影响治疗的成功率。对受试者可能带来的风险和获益应在知情同意书中给予充分表述。

3.4 关于细胞产品的研发和治疗风险控制

细胞治疗产品种类多、差异大、性质复杂、研究难、技术更新快、风险大,对于不同类型产品,可基于风险特征和专项控制措施,采用适合产品的特有技术。从风险控制来看,不同产品研发和应用有不同的风险承担的主体。

3.4.1 生产制备风险 细胞治疗产品的风险很大程度上取决于细胞的来源、类型、性质、功能、生产工艺、非细胞成分、非目的细胞群体、全生产过程中的污染和(或)交叉污染的防控,以及具体治疗途径及用途等。不同细胞治疗产品的制备及使用过程可能会给患者带来不同程度的风险。细胞治疗产品应根据不同的风险制订相应的风险控制方案。从细胞治疗产品研发初始,应根据已有认识及其预期用途进行全面分析,并应在整个产品生命周期内不断地收集和更新数据,明确和防范风险。

3.4.2 研发过程风险 在研发中,必须不断综合研发过程的各种风险因素进行分析评估,特别注意将综合风险分析结果用于:确定产品的质量和安全性相关的风险分析中,确定在非临床和临床应用中所需数据的范围和重点的风险降低到最小。同样在细胞治疗产品研发所用细胞来源、获取和操作过程应当符合伦理要求,必须采用符合伦理和生物安全性相关要求进行处理。

3.4.3 评价和审评审批风险 考虑产品的整体风险时,应评价各种因素对产品风险的影响,包括细胞的来源,细胞的操作程度,细胞的增殖、分化、迁移能力,细胞体外暴露于特定培养物质的时间、细胞培养时间、细胞存活情况和细胞代次,非细胞成分的毒性作用,用生物学效应和毒理学研究的有效性和安全性、免疫应答的能力、免疫识别反应等与细胞特性的关系,与类似产品的经验或相关临床数据的可用性等多方面因素进行科学分析。

3.4.4 临床应用风险 细胞治疗产品的生产者应建立产品可追溯的管理体系,以确保产品从供者到受者全过程的可追溯性。需列出供者-产品-受者链,或自体产品-受者链,需规范和监控生产操

作过程,严格防控不同供者样品(或不同批次样品)的混淆。

4 细胞治疗产品和技术的监管科学的5大要素

以细胞治疗为代表的生物治疗虽然还不是临床疾病救助的主流,但从各国的发展来看,细胞治疗已经成为药物与医疗技术的重要组成部分,各国政府、科技和企业界高度关注和大力投入,越来越多的治疗产品进入产业化,细胞产品研发和治疗应用正在由无序走向有序发展^[29-37]。从欧、美、日的经验来看,细胞治疗领域有必要建立从法律、法规到行业指南不同层次的监管与政策框架,分级分类管理,促进细胞治疗的医疗技术临床转化等监管科学的顶层设计做大量基础和应用工作。

由于各国监管的把握度的差异,临床治疗在医院进行,其临床治疗产品的监管和准入,从国际惯例来看主要是由药品监督部门负责,医疗主管部门主要承担对医师、临床研究医疗技术应用的监管。欧盟、日本出台的再生医学与细胞治疗产品的相关法案、指南、规范,指导产品研发和质量控制,以保障和提升相关技术与产业的领先性^[29-37]。分析这些国家的情况,在监管科学的顶层设计中不外是超频概念界定、监管法律法规、研究指南和规范、审评和审批框架发展的挑战等5大科学问题。

4.1 产品概念界定

美国将细胞、组织或基于细胞、组织的3类产品(HCT/Ps)进行分类监管^[29],欧盟以先进技术治疗医学产品(ATMP)归类监管^[30],日本则按照再生医学产品管理^[31]。美、欧、日细胞治疗产品的概念界定的侧重点各有不同,美国注重界定给药方式;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。因此可以归纳出,细胞治疗的产品界定可从细胞的来源、细胞人工操作的技术范围、给药的方式、临床适用的范围进行约束。

4.2 法律法规

从法律层面,美国细胞治疗管理的法律依据来自于两个国会法案,即《美国食品、药品和化妆品法案》及《公共卫生服务法案》。《美国联邦条例》是FDA管理要求的构建基础,最适用于干细胞的法规是对提交研究性新药申请要求做出的规定以及关于现行药品生产质量管理规范的法规。cGMP中的原则适用于干细胞产品,包括制造产品设备的物理

特征及在某种设备中制造细胞产品的过程和步骤。如将人体细胞组织包括骨、韧带、皮肤、硬脑膜、心脏瓣膜、角膜、外周血干细胞、脐带血来源前体细胞、经过改造的自体软骨细胞、人工合成基质上的表皮细胞、生殖细胞和组织等分类监管,制定不同细胞治疗审批的法规依据。

从法律层面,欧盟细胞治疗管理的法律依据为欧盟《医药产品法》与《医疗器械法》,对医药产品的临床前研究、临床研究、制造与销售进行全产业链的系统提供法律监管框架^[27]。

随着生物治疗的飞速发展,欧盟加强了对细胞治疗产品的监管,2007年欧盟颁布了《先进技术治疗医学产品法规》^[37],将基因治疗产品、体细胞治疗产品和组织工程产品定义为先进技术治疗医学产品,其中细胞治疗产品指含有经过处理的被改变了生物学特性的细胞或者组织,可以用于疾病的治疗、诊断或者预防。按照欧盟申报要求,先进技术治疗医学委员会审批。该法规中提出了医院豁免条款,对某一医生为患者个体进行的治疗应用行为进行豁免,允许欧洲医院临床中心在经过基础研究、临床研究验证有效性与安全性之后,生产小规模细胞的自体细胞产品治疗用于特定的患者。

4.3 指南与规范

FDA还与其他细胞治疗领域管理部门、企业、研究机构相互沟通、相互影响,由此形成了一些有关大多数种类生物产品的制造和临床试验的指南规范^[32]。在这些共同制定的大量指导性文件中,界定的原则适用于细胞疗法的评估。FDA和NIH之间通过签署正式的谅解备忘录协议促进干细胞管理建议的形成。欧盟针对基因治疗和细胞治疗产品还制定了一系列科学指导原则。这些指导原则提出了对ATMP的研发和监管要求,如基于风险的产品开发途径和评价理念、对于细胞和结构组分之间相互作用的特殊要求、对于临床或非临床的灵活性考虑、对于GCP的特殊要求,以及关于上市后安全有效性跟踪和风险管理的特殊考虑等。

4.4 审评与审批监管框架

FDA生物制品评估研究中心下设细胞、组织与基因治疗办公室,该办公室由人类组织管理、临床评估与药理、细胞与基因治疗3个部门组成,其中细胞与基因治疗部负责接收细胞治疗产品的审批与准入,快速审批程序时间为6~10个月,目前美国已有多种细胞治疗产品上市。PHS类细胞治疗产品无需向FDA提出IND申请,不属于HCT/Ps分类监

管的产品,包括全血、血液成分或血液衍生产品,如白细胞、血小板、凝血因子等(由血液制品相关规定监管)动物来源的细胞、组织或器官干预最小化、作为同源性应用的骨髓等。PHS产品需要同时满足以下条件:制备过程符合干预最小化,仅同源性使用,未添加水、晶体液或杀菌、保存、存储剂之外的其他任何试剂。并且不产生全身反应,且不依赖活体细胞的代谢过程发挥作用;若产生全身反应或依赖活体细胞的代谢过程发挥作用,则必须是符合作用同源性且用于1、2级亲属的异基因移植或作为生殖应用。其中产品最小化干预是指在细胞的处理过程中不能改变相关的生理特性。

在审评程序方面,欧盟规定必须执行集中化审评程序,并成立了先进技术疗法委员会,专门负责新技术疗法产品的技术审评,对每一份提交至管理部门的审评意见,该意见将被提交至人用医药产品委员会,由此委员会做出采纳批准、变更、暂停或取消上市许可的建议,然后将建议发送至欧盟委员会做决定。一旦产品在欧盟被批准上市,管理部门将对其安全性和有效性进行进一步评价。同时,为鼓励研究和开发,欧盟执行了一些特殊的支持鼓励政策,如减免申请人向管理部门支付的部分费用、申请人可从欧盟获得更多的科学支持和帮助等。欧盟细胞治疗的监管实行两条路径进行监管:(1)先进技术治疗医学产品进行临床研究与申报,由欧洲药品管理局负责审批和管理,(2)遵循医院豁免条款,由医院决定对患者的治疗应用。

4.5 细胞治疗监管发展的世界挑战

细胞治疗产业的快速发展势必改变全球生物医药产业格局,是医药产业升级发展的重大战略机遇。对于奠定在未来全球医学领域的战略地位,引领医药科技发展、保障国民健康至关重要。许多国家近几年在相关领域科研经费加大投入,用于基础研究、关键技术和资源平台建设。但在细胞治疗领域所存在的转化瓶颈,不仅需要科研机构、医药产业、医疗机构与政府监管的合力,还需要专业生物医药智库和细胞库的支撑,以使不同阶段的政策框架与发展路线的更加符合科学监管原则,推动细胞治疗领域健康有序发展。

5 我国细胞治疗产品与治疗技术发展的挑战

细胞研究中干细胞研究是世界热点,但是总体来说大多数干细胞治疗处于早期研究阶段,尚未通过严格设计的临床研究被临床所证实。体细胞研究历史悠久,随着CAR-T等免疫细胞治疗的出现日

渐呈现快速增长的局面。

天津药物研究院新药评价研究中心自20世纪90年代开始注意发展生物技术产品研究和评价研究。2000年以前,对近20个生物技术产品(包括干细胞产品)及其PEG化长效产品的药效、药动学 and 安全性评价进行了研究。2003年“非典”期间曾获得新型干扰素制剂的新药证书。在近些年研究中注意到细胞产品与传统药物的评价思路和技术有明显不同。在细胞稳定性研究方面应注重实验品质质量稳定性。在生物评价中应重点关注生物分布、细胞分化、迁移、增殖问题,还有免疫原性有关免疫毒性。因此,在实践中体会到细胞产品和治疗技术存在多方面的挑战。

我国干细胞和体细胞研究的规模火热增长速度仅次于美国。但是总体水平与先进国家相比还有明显差距。其发展挑战反映在以下4方面:

5.1 基础研究 - 临床研究 - 产业研发短板——上、中、下游的产业链薄弱

细胞治疗产品和治疗技术开发是一个系统工程,上、中、下游的产业链是一个复杂的传递系统。上游缺乏组织采集、转运和报关机构;中游缺乏GMP制备管理条件和合格的人员;下游缺乏产品质量保障系统、临床使用的伦理体系和疗效保障体系,特别是国内医疗机构研发的细胞产品在小规模条件下的质量保障主体责任难以落实。在产业界,行业建设中希望致力于制定并推广临床研究行业指南和标准,希望营造并优化创新药物、创新技术的产业环境和临床研究环境,推动产业和行业规范发展。2019年5月在北京成立的临床试验技术创新联盟制定发布的《药物临床试验技术创新联盟团体标准管理办法(试行)》有可能成为“全国团体标准信息平台”,重点关注和发展细胞治疗及其质量控制与管理标准平台建设,促进临床研究相关行业指南和团体标准,以期桥接研发企业、临床试验机构、政府相关管理部门,以期践行多学科联动、跨界融合、合和共生、互利共赢。

5.2 评价的短板——难以成果转化

细胞产品不同于一般药品,不能以一般药品评价的思路和方法来评价细胞类产品。由于细胞产品来源复杂、分类复杂、细胞功能复杂、分化潜能多样性、体内作用所形成的生物效应不能用现有的药效学、药理学、药动学和毒理学方法制定技术指南,因为细胞是一种“活物”,剂量-效应关系不可能用一般的量-效关系模式予以描述,也不可能用药物

学方程来表达其在体内的消除过程。目前国家药品监督管理局公布的技术指南的评价项目基本是用研究化学药物和中药有效成分的药效学、药理学、毒理学和药动学来评价细胞产品,显然是不适宜的。必要时要对已经发布的文件认真分析和修订。因此,如何针对细胞产品的特点,缺乏评价质量、评价生物学效应、评价安全性的技术指南,此短板难以在其转化过程中起到指导作用。加之由于行业发展整体思路的问题,会阻碍该产业的健康发展和技术能力的提高。

5.3 监管的短板——难以应对风险

由于我国细胞治疗处于“双轨制”指导下的“时松时紧”的政策状态下发展的局面。产业界和医疗界在不同管理上级指导下有着不同的研究使用思路。如何管理具备条件的医疗机构从研发-制备-应用等多能研发的监管,在“保证质量、保证疗效、保证安全”中发挥国家监管部门的执行力。虽然国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局联合印发了推进2019年细胞治疗产品的管理文件,但是这种“双重属性的监管”体系建设也带来了挑战。由于细胞产品分类较一般药品复杂,建立分类管理应对风险大小也存在难度。在目前缺乏分类产品的研究指南和技术要求的情况下,对于风险小的产品,再松的监管,受益会较大;而对风险大的产品,再严的监管也难免无监管风险。

6 加强法规、政策与科学监管体系建设,促进细胞治疗产业和技术发展

6.1 发展细胞产品与治疗监管科学的顶层设计

从发展监管科学的层面上做好顶层设计是关键,我国药监与卫生部门已着手出台相关政策法规,重视双轨制监管到联合监管发展的变化。目前在细胞治疗领域遵循的法规政策与审批路径欠清

晰,难以覆盖从基础研究、产品研发、临床应用的全流程。虽然我国某些细胞治疗领域的基础研究能力已经达到与发达国家“并跑”的水平,但监管与审批还存在发展的瓶颈,制约了产业化和应用发展。

为适应和完善细胞治疗产品和治疗技术,在国家总体医疗产品法规指导下,提出其监管科学顶层设计的框图(图1)。即建立和完善相关法规体系,在产品概念界定的前提下,明确监管路径。设立专门负责细胞产品的受理、咨询和审评部门,建立细胞药品的申报审批路径,制定相关技术指南与技术规范,为完善审评标准,加快创新药品的审批。制定审评和审批监管框架以及相关细胞医疗技术分类分级审批流程和监管措施等,明确临床转化的路径和标准。重视科学进步和新方法新技术的应用,来迎接细胞治疗发展的监管挑战。

对于成熟的自体免疫细胞治疗技术和已经经过临床研究证明安全性好、疗效确切且传统治疗不可替代的自体干细胞医疗技术,经立项与评审后,可择优在经批准的临床研究基地或医院应用于临床救治。

6.2 在发展政策指导下,迫在眉睫的任务是细胞产品研发体系建设和质量标准原则的制定

前几年,我国大力整顿了细胞产业和技术应用市场。虽然国内有较多干细胞治疗基地,但由于缺乏核心技术和质量标准,临床前评价和临床转化的质量标准化和疗效评价的标准化,其结果难以让国人和世界认可。国家对干细胞研究投入大量资金,但由于标准、法规和技术指南的不完善,成果转化效益十分有限。跟风研究造成不良影响,美国哈佛的“心肌干细胞”造假地震引起中国科研界大海啸^[38],目前据美国著名生命科学网站 STAT、Retraction Watch(《撤稿观察》)网站2018年10月14

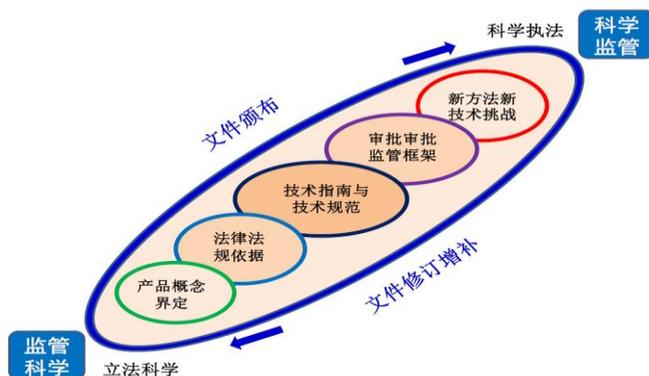


图1 细胞治疗产品与治疗技术监管科学建设框架

Fig. 1 Regulatory science framework for cell therapy products and therapeutic technologies

日报道, Piero Anversa 的 31 篇论文已经从医学期刊上撤回, 瑞士、英国、澳大利亚、德国等学术监察部门严密关切相关动态, 同时在全球各地都有继续撤稿^[39]。中国在心脏干细胞研究领域有大量的投入, 包括国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划、国家高技术研究发展计划。我国科研人员发表的干细胞科技论文数量在全球的占比已经从 2006 年的不到 3% 跃升至 2017 年的 20%, 仅次于美国, 位居全国第二。欧美论文高产国家的研究影响力高于亚洲高产国家, 中国干细胞研究的整体水平还与其他高产国家有较大差距。因此, 急需组织专家研究国外的相关标准和技术指南, 尽快出台一些急需的技术文件, 保证产业科学发展, 有利于技术转化地发展。

6.3 明确细胞产品和治疗技术应用的主体责任

近 10 年, 国内外以干细胞为主的细胞治疗研究发展迅速, 前景广阔。但作为新型的治疗性产品, 在治疗的安全性和有效性方面存在风险。临床研究常用的干细胞种类和特性、治疗性干细胞产品存在的内在和外在外在风险因素。

(1) 基于目前的认知以及药物非临床研究评价的通则, 所提出细胞治疗产品非临床研究评价技术规范虽然涵盖了细胞治疗产品的非临床研究中可能涉及的研究内容, 但是充分考虑产品特征、拟定临床适应症以及已获得安全性有效性数据, 采用科学合理的评价结果转化到临床应用还有不确定因素会带来研发风险。因此, 从风险控制来看, 不同产品研发和应用有不同的风险承担主体。

(2) 从监管政策和监管科学的角度来看, 还有一些风险因素未能得到纠正。细胞治疗发展的快速性和重要性引起了更多关注。但是这一新兴领域受到了全球发达国家政府的战略重视和投入, 也成为风险投资热点。尤其是希望在难治性疾病领域获得突破, 必然会给投资者、研发者、医疗者和患者带来难以预测的风险。在风险分担的前提下优势主体地位有时是难以分辨的。但从监管者角度认为应该坚持保护患者安全和利益、严控产品质量、对违法行为零容忍。针对研发和应用乱象, 强调协调沟通, 促进和鼓励创新, 降低监管者、研发者的风险, 有利于制止药品制造者和医疗机构使用未经批准的细胞产品和技术。

参考文献

[1] Global Cell Therapy Market2017—2021 [EB/OL]. (2017-02-28) [2019-08-01]. <https://www.marketresearch.com/>

Infiniti-Research-Limited-v2680/Global-Cell-Therapy-11122605/.

- [2] American Cancer Society. CAR T-Cell Therapy to Treat Cancer: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy [EB/OL]. (2017-09-31)[2019-08-01]. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/car-t-cell1.html>.
- [3] 江世亮, 方陵生. 开禁干细胞研究会带来什么? [J]. 世界科学, 2009(4): 14-16.
- [4] 陈涛, 吴学辉, 江海燕, 等. 美国干细胞研究政策分析 [J]. 中国基础研究, 2010(6): 49-53.
- [5] Safety concerns blight promising cancer therapy [J]. Nature News, 538(7624): 150-151.
- [6] FDA. Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use [EB/OL]. (2018-08-09) [2019-08-08]. <http://www.ourglocal.com/url/?url=https%3A%2F%2Fwww.complianceonline.com%2Ffda-regulation-of-human-cells-tissues-cellular-and-tissue-based-pro>.
- [7] 钱家华. 美国FDA发文整顿美国干细胞治疗市场 [EB/OL]. (2019-04-03)[2019-08-01]. <https://new.qq.com/omn/20190410/20190410A0A1WT.html>.
- [8] 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 [J]. 中国医药生物技术, 2016, 11(6): 491-496.
- [9] 陈云, 邹宜谊, 张晓慧, 等. 韩国与日本干细胞药品审批、监管及对我国的启示 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(3): 267-272.
- [10] European Directive2004/23/EC (Parent Directive) (pdf) [EB/OL]. (2018-03-29) [2019-08-01]. <https://www.hta.gov.uk/policies/eu-tissue-and-cells-directives>.
- [11] European Directive2006/17/EC (First technical directive) (pdf) [EB/OL]. (2018-03-29) [2019-08-01]. <https://www.hta.gov.uk/policies/eu-tissue-and-cells-directives>.
- [12] European Directive2006-86-EC (Second technical directive) (pdf) [EB/OL]. (2018-03-29) [2019-08-01]. <https://www.hta.gov.uk/policies/eu-tissue-and-cells-directives>.
- [13] European Directive2012/39/EU (Third technical directive) (pdf) [EB/OL]. (2018-03-29) [2019-08-01]. <https://www.hta.gov.uk/policies/eu-tissue-and-cells-directives>.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点 [S]. 1993.
- [15] 国家食品药品监督管理局. 人基因治疗申报临床试验指导原则 [S]. 1999.
- [16] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [S]. 2003.

- [17] 国家食品药品监督管理局. 人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则 [S]. 2003.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 医疗技术临床应用管理办法 [S]. 2009.
- [19] 中华人民共和国卫生部. 变性手术等17个医疗技术管理规范征求意见稿 [S]. 2009-06-16.
- [20] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订) [S]. 2010-10-19.
- [21] 中华人民共和国国务院. "十三五"国家战略性新兴产业发展规划 [S]. 2016-11-29.
- [22] 国家国家食品药品监督管理局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行) [S]. 2017-12-18.
- [23] 国家国家食品药品监督管理局. 生物制品批签发管理办法 [S]. 2017-12-20.
- [24] 国家卫生健康委. 关于征求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) [S]. 2019-03-29.
- [25] 国家卫生健康委. 关于征求体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)(征求意见稿解读) [S]. 2019-03-29.
- [26] Levine B. Chinese hospitals set to sell experimental cell therapies [EB/OL]. (2019-05-02) [2019-08-01]. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-01161-2>.
- [27] 国家卫生计生委、国家食品药品监管总局. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则 [S]. 2015-07-31.
- [28] 国家卫生健康委, 国家食品药品监管总局. 关于做好2019年干细胞临床研究监督管理工作的通知 [S]. 2019-04-16.
- [29] U.S. Food & Drug Administration. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products, 21CFR1271 [S/OL]. [2019-08-01]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart%2F1271>.
- [30] The European Parliament and of the Council. On advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [S/OL]. (2007-11-13) [2019-08-01]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394_cons_2012-07/reg_2007_1394_cons_2012-07_en.pdf.
- [31] Konishi A, Sakushima K, Isobe S, et al. First approval of regenerative medical products under the PMD act in Japan [J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(4): 434-435.
- [32] U. S. Food & Drug Administration. Cellular & gene therapy guidances [S/OL]. [2019-08-01]. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/default.htm>.
- [33] 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.
- [34] Maeda D, Yamaguchi T, Ishizuka T, et al. Regulatory frameworks for gene and cell therapies in Japan [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 871: 147-162.
- [35] Okada K, Kazuhisa Koike K, Sawa Y. Consideration of and expectations for the pharmaceuticals, medical devices and other therapeutic products act in Japan [J]. Regen Ther, 2015, 1(6): 80-83.
- [36] Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, et al. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive [J]. Mol Ther, 2012, 20(3): 479-482.
- [37] Regulation (EC) No. 1397/2007 on Advanced Therapy Medicinal Product [S].
- [38] New York Times. Harvard calls for retraction of dozens of studies by Noted cardiac researcher [EB/OL]. (2018-10-16) [2019-08-01]. <https://www.staradvertiser.com/2018/10/16/news/harvard-calls-for-retraction-of-dozens-of-studies-by-noted-cardiologist/>.
- [39] 哈佛学术大牛造假怎么处理?[EB/OL]. (2018-10-15) [2019-08-01]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1614392422041031935&wfr=spider&for=pc>.