

细胞产品质量控制与质量管理

马洁¹, 刘彩霞¹, 谭琴¹, 童春容², 吴迪², 昌晓红³, 程洪艳³, 王征旭⁴, 游嘉⁴, 武立华⁴, 程金莲⁵, 王少华⁶, 曹彩^{6*}

1. 北京医院生物治疗中心 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730
2. 高博医学(血液病)北京研究中心 北京博仁医院, 北京 100070
3. 北京大学人民医院, 北京 100044
4. 中国人民解放军总医院 第七医学中心, 北京 100700
5. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010
6. 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 北京 100101

摘要: 随着细胞治疗相关研究的不断推进, 部分细胞治疗产品已经应用于临床研究。然而, 我国相应的细胞治疗监管政策仍需进一步完善, 这有利于我国的细胞治疗产业发展, 同时保障患者利益。从不同类型的细胞治疗出发, 结合现有技术能力, 就目前细胞治疗可行的质量控制和管理方法做出论述, 以期起到抛砖引玉的作用, 引导社会各方制定更为科学规范的管理措施。

关键词: 细胞治疗; 质量控制; 质量管理; 免疫细胞; 干细胞; 基因修饰体细胞

中图分类号: R926 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 02-0273-20

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.005

Cell product quality control and quality management

MA Jie¹, LIU Caixia¹, TAN Qin¹, TONG Chunrong², WU Di², CHANG Xiaohong³, CHENG Hongyan³, WANG Zhengxu⁴, YOU Jia⁴, WU Lihua⁴, CHENG Jinlian⁵, WANG Shaohua⁶, CAO Cai⁶

1. Center of Biotherapy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
2. Beijing Boren Hospital, GoBroad Medical Institute of Hematology, GoBroad Healthcare Group, Beijing 100070, China
3. Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China
4. Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China
5. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China
6. Zhongguancun Jiutai Good Clinical Practice Union, Beijing 100101, China

Abstract: With the efficacy proofs of immune cell therapy research, part of cell products have been applied in clinical practice. However, the companion management regulations in China still need to be further improved, which is beneficial to the development of cell therapy in China and guarantee of treatment for patients. Based on different types of cell therapy, this report discusses the quality control and management of cell therapy in regard to the techniques available. To cast a brick and attract jade, we provide suggestions for the scientific standardization of cell therapy.

Key words: cell therapy; quality control; quality management; immune cells; stem cells; gene modified somatic cells

细胞产品的来源、操作和临床试验研究过程须符合伦理原则和药品管理相关法律法规要求, 实行全生命周期风险控制和质量管理。不同类型细胞

其质量控制与质量管理标准有相似之处, 但也因为细胞种类不同而有所差异, 本文从不同类型的细胞产品治疗出发, 结合现有技术能力, 就目前细胞治

收稿日期: 2021-01-08

基金项目: 国家科技重大专项课题——重大新药创制(2016ZX09101094); 北京市科委企业技术创新平台建设(Z181100000518028)

第一作者: 马洁, 教授/研究员, 博士生导师, 研究方向为医学免疫、肿瘤纳米药物。

*通信作者: 曹彩, 女主任药师, 教授, 硕士生导师, 研究方向为临床研究。E-mail: caocai2k@aliyun.com

疗可行的质量控制和管理方法进行论述。

1 免疫细胞治疗质量控制和质量管理标准

免疫细胞治疗指人自体或异体来源的免疫细胞经体外操作后输入(或植入)人体,用于疾病预防或治疗的临床研究和临床应用。这种体外操作包括细胞在体外的激活、诱导、扩增、传代和筛选,以及经药物或其他能改变细胞生物学功能的处理^[1]。

1.1 质量管理

(1)细胞产品必须有细胞实验室负责人完成质量控制检测并签字后方能用于临床治疗。医疗机构或企业应建立完整的细胞免疫治疗技术临床应用不良反应(事件)处理预案和紧急上报程序,并严格遵照执行。

(2)建立并配备专职人员严格管理细胞免疫治疗技术临床应用数据库。建立细胞样本存档的标准操作程序,样本和文本数据保存期限至少30年^[2]。

(3)严格遵守细胞免疫治疗技术操作规范和诊疗指南,根据患者病情、可选择的治疗方案、患者经济承受能力等因素综合判断治疗措施,因病施治,合理治疗,严格掌握临床应用适应证和禁忌证。

(4)分离、纯化细胞产品所需试剂和器械均必须经药品监督管理部门审批,具有临床应用的许可证。一次性耗材不能重复使用。使用经药品监督管理部门审批的医用物品和耗材,建立登记制度,保证来源可追溯。

(5)严格执行国家物价、财务政策,按照规定收费。

1.2 质量控制

1.2.1 免疫细胞制备工艺与过程控制 免疫细胞治疗制品的制备工艺指从自体外周血液到细胞成品输入到受者体内的一系列体外操作的过程。细胞制备机构或企业应进行工艺的研究与验证,证明工艺的可行性和稳定性。生产工艺的设计应避免细胞发生非预期的或异常的变化,并满足去除相关杂质的要求;需建立规范的工艺操作步骤、工艺控制参数、内控指标和废弃标准,对生产的全过程进行监控。

生产工艺全过程的监控,包括生产工艺参数的监测和过程控制指标的达成等。研究者应在对整体工艺的理解和对生产产品的累积经验的基础上,明确过程控制中关键的生产步骤、制订敏感参数的限定范围,以避免工艺发生偏移。必要时,还可以对制备过程中的细胞进行质量监控,过程中的质量

监控与细胞放行检测相互结合与互补,以达到对整体工艺和产品质量的控制。

产品的剂型、制剂处方和处方工艺,应根据临床用药要求和产品自身的稳定性情况而定。有些细胞治疗制品在给药前需经过制品成分物理状态的转变、容器的转换、过滤与清洗、与其他结构材料的联合,以及调整给药剂量等操作步骤,这些工艺步骤的确定也应该经过研究与验证,并在实际应用中严格执行^[3]。

1.2.2 细胞培养质量保证 具有体外操作过程的细胞培养成分和添加物(培养液、细胞因子、血清等)以及制备过程所用耗材的来源和质量认证,应鼓励采用无血清培养基、自体血清或者自体血浆。不允许使用异种血清或者血浆。

(1)细胞制备实验室应具备《药品生产质量管理规范》(GMP)级别,有细胞采集、加工、检定、保存和临床应用全过程的标准操作程序(SOP)和完整的质量管理记录。制定并遵循本实验室维护 SOP。

(2)遵循细胞产品质量控制标准(QC)并拥有与其配套的检测设备和检测方法。

(3)每批细胞来源的确认:应注明来源并加以标记或确定批号。

(4)必须按照所批准的细胞产品质量控制标准对每批次细胞产品进行严格检测,包括细菌、真菌、支原体和内毒素。

包括细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)、自然杀伤细胞(NK)、 $\gamma\delta$ -T细胞、树突状细胞(DC)-CIK、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)在内的免疫细胞质量管理节点和质量控制节点路线图见图1~6。

1.2.3 耗材质量保证 在细胞治疗中所使用的关键耗材会直接影响细胞纯度及细胞治疗疗效,因此应建立细胞治疗耗材供应与治疗保证的相关制度,以保证细胞治疗安全。关键耗材及试剂包括细胞培养瓶、细胞培养皿、移液管、离心管、细胞培养基、淋巴细胞分离液、细胞因子等。

(1)供货商协议:①供应商具备合格的资质与配送链;②产品由符合GMP要求厂商生产,明确标有生产厂商;③耗材和医疗采购合同、产品来源、生产条件、产品合格证及有效期;④每季度或每半年审核供应耗材物流合同。

(2)接收、检查及测试:①供应商的资质及来源;②重要耗材检测报告;③潜在污染防范;④供应链完整性;⑤供货周期;⑥应具有完整的使用说明及标注,外观、包装及合格证明完备。

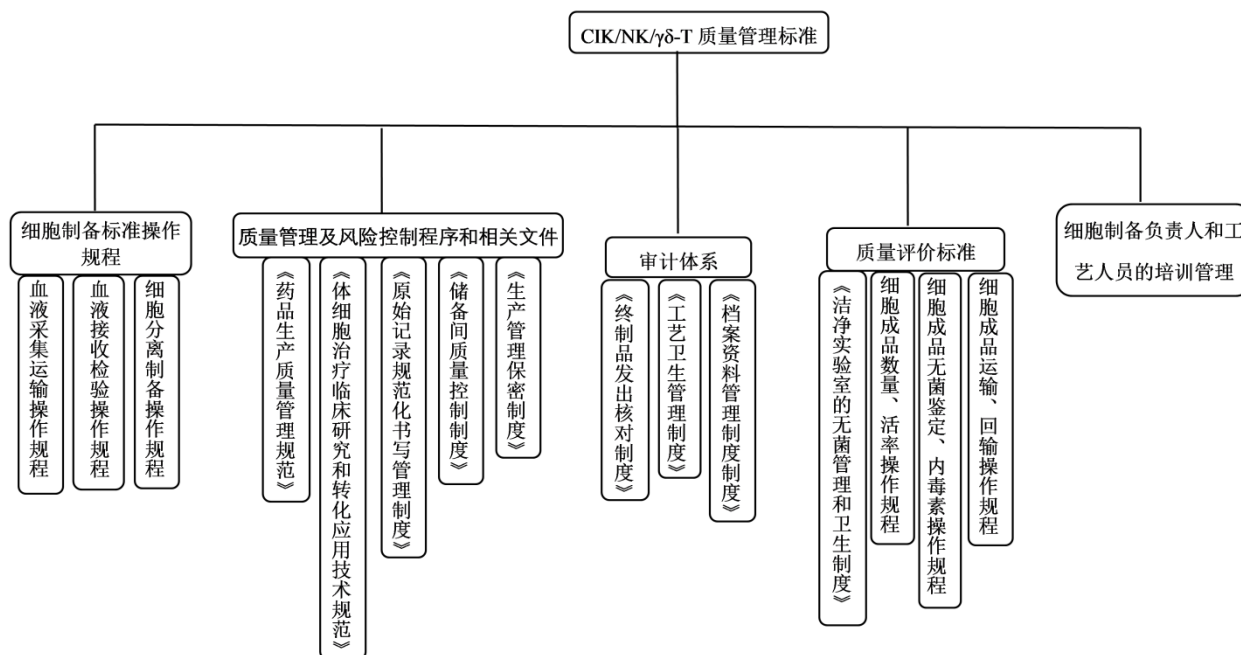


图1 CIK/NK/γδ-T细胞质量管理节点路线图

Fig. 1 CIK/NK/γδ-T cell quality management node roadmap

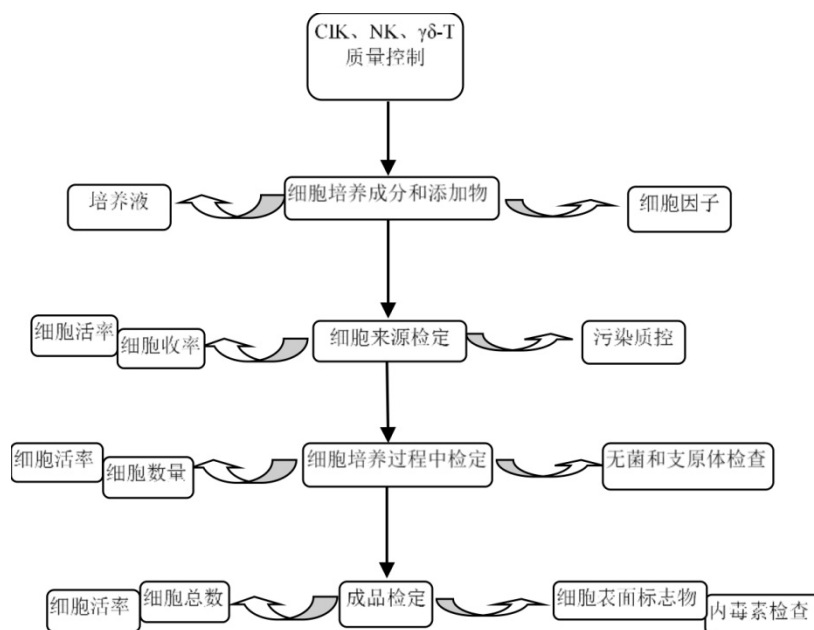


图2 CIK/NK/γδ-T细胞质量控制节点路线图

Fig. 2 CIK/NK/γδ-T cell quality control node roadmap

(3) 稽查 每季度或每半年定期检查耗材的储存及有效期是否符合要求,保证所用原料、试剂与耗材的安全有效。

2 干细胞制剂的质量控制和管理标准

用于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

内动物试验,到植入人体的临床研究及临床治疗的过程。整个过程的每一阶段,都须对所使用的干细胞制剂在细胞质量、安全性和生物学效应方面进行相关的研究和质量控制。根据我国《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》^[4],对干细胞制剂质量控制要求进行总结,干细胞质量管理标准见图7,质量控制节点路线图见图8。

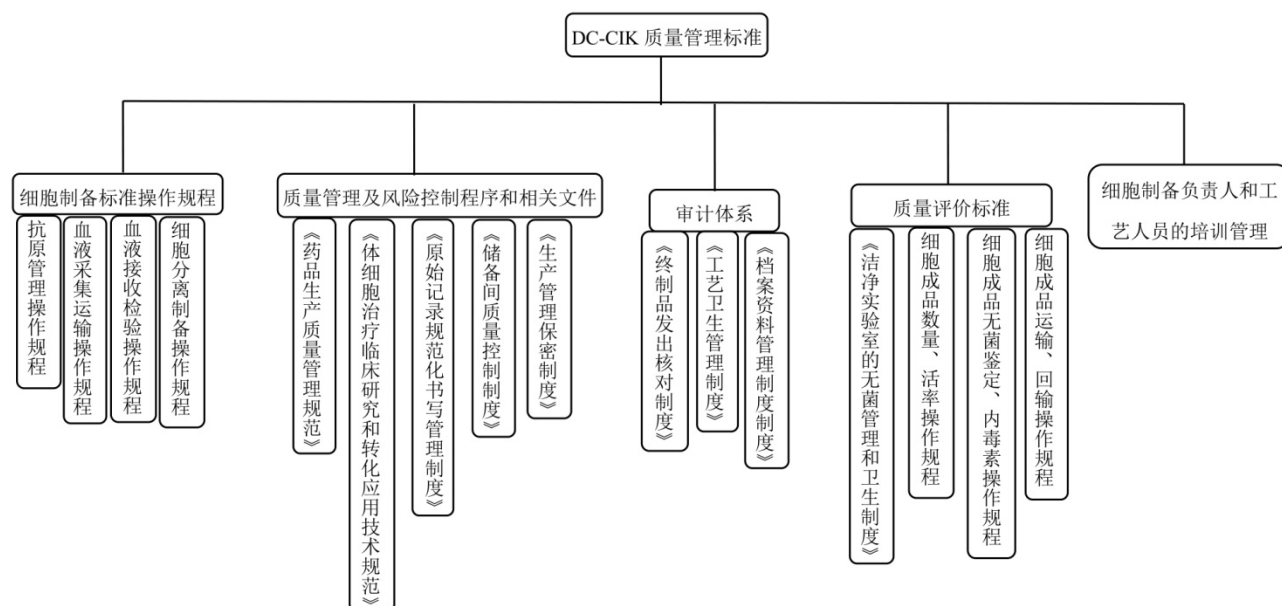


图3 DC-CIK细胞质量管理节点路线图

Fig. 3 DC-CIK cell quality management node roadmap

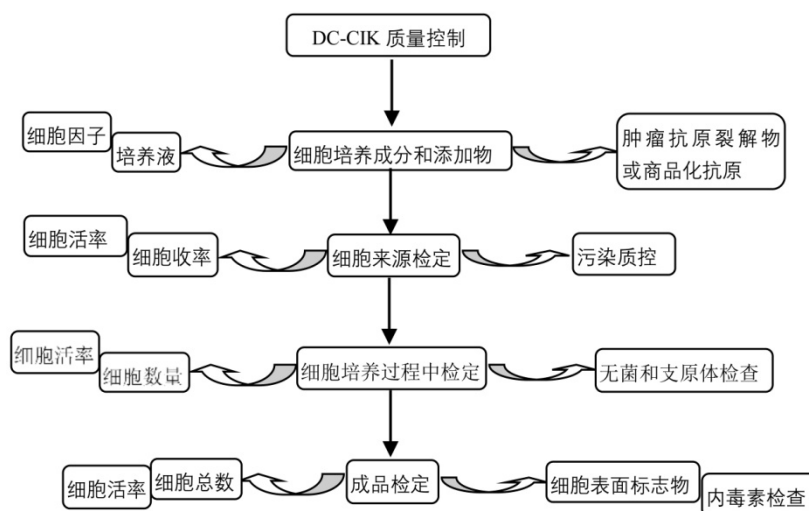


图4 DC-CIK细胞质量控制节点路线图

Fig. 4 DC-CIK cell quality control node roadmap

2.1 干细胞的采集、分离及干细胞(系)的建立

2.1.1 对干细胞供者的要求 每一干细胞制剂都必须具有包括供者信息在内的、明确的细胞制备及生物学性状信息。作为细胞制备信息中的重要内容之一,需提供干细胞的获取方式和途径以及相关的临床资料,包括供者的一般信息、既往病史、家族史等。既往病史和家族史要对遗传病(单基因和多基因疾病,包括心血管疾病和肿瘤等)相关信息进行详细采集。对于异体干细胞临床研究的供者,必须经过检验筛选证明无人源特定病毒,包括艾滋病病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人类嗜T细胞病毒(HTLV)、EB病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)等的感染,无梅毒螺

旋体感染。必要时需要收集供者的ABO血型、HLA-I和II类分型资料,以备追溯性查询。如使用体外授精术产生的多余胚胎作为建立人类胚胎细胞系的主要来源,须能追溯配子的供体,并接受筛选和检测。不得使用既往史中患有严重的传染性疾病、家族史中有明确遗传性疾病的供者作为异体干细胞来源。自体来源的干细胞供者,根据干细胞制剂的特性、来源的组织或器官,以及临床适应证,可对供体的质量要求和筛查标准及项目进行调整。

2.1.2 干细胞采集、分离及干细胞(系)建立阶段质量控制的基本要求 应制定干细胞采集、分离和干细胞(系)建立的标准操作及管理程序,并在符合GMP要求基础上严格执行。标准操作程序应包括

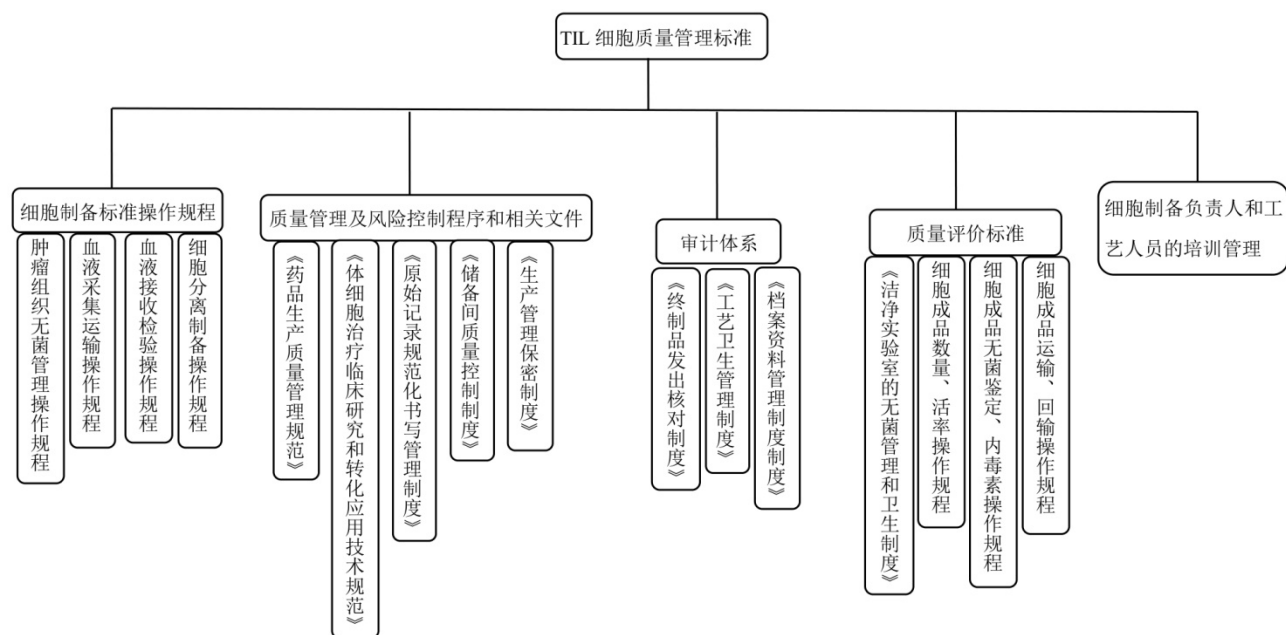


图5 TIL细胞质量管理节点路线图

Fig. 5 TIL cell quality management node roadmap

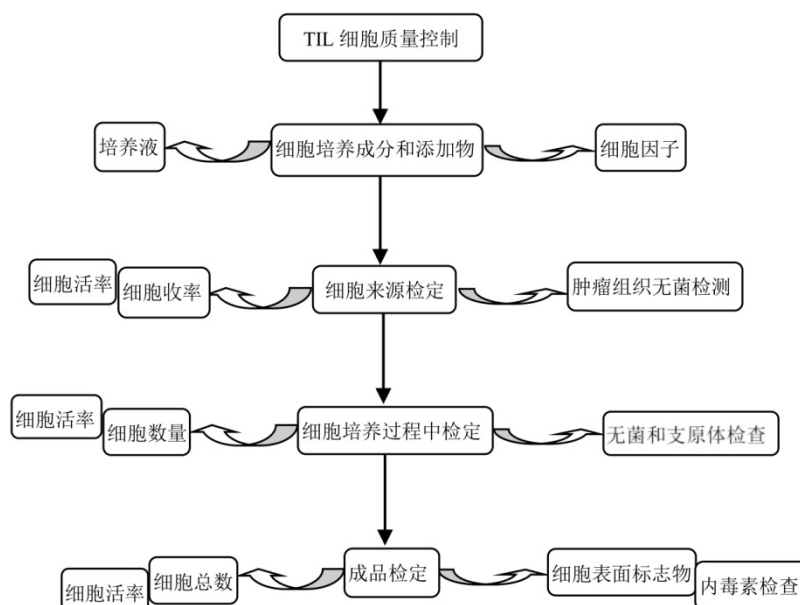


图6 TIL细胞质量控制节点路线图

Fig. 6 TIL cell quality control node roadmap

操作人员培训;材料、仪器、设备的使用和管理;干细胞的采集、分离、纯化、扩增和细胞(系)的建立;细胞保存、运输及相关保障措施,以及清洁环境的标准及常规维护和检测等。为尽量减少不同批次细胞在研究过程中的变异性,研究者在干细胞制剂的制备阶段应对来源丰富的同一批特定代次的细胞建立多级的细胞库,如主细胞库(master cell bank)和工作细胞库(working cell bank)。细胞库中细胞基本的质量要求,是需有明确的细胞鉴别特

征、外源微生物污染检测。在干细胞的采集、分离及干细胞(系)建立阶段,应当对自体来源的、未经体外复杂操作的干细胞,进行细胞鉴别、成活率及生长活性、外源致病微生物,以及基本的干细胞特性检测。而对异体来源的干细胞,或经过复杂的体外培养和操作后的自体来源的干细胞,以及直接用于临床前及临床研究的细胞库(如工作库)中的细胞,除进行上述检测外,还应当进行全面的内外源致病微生物、详细的干细胞特性检测,以及细胞纯

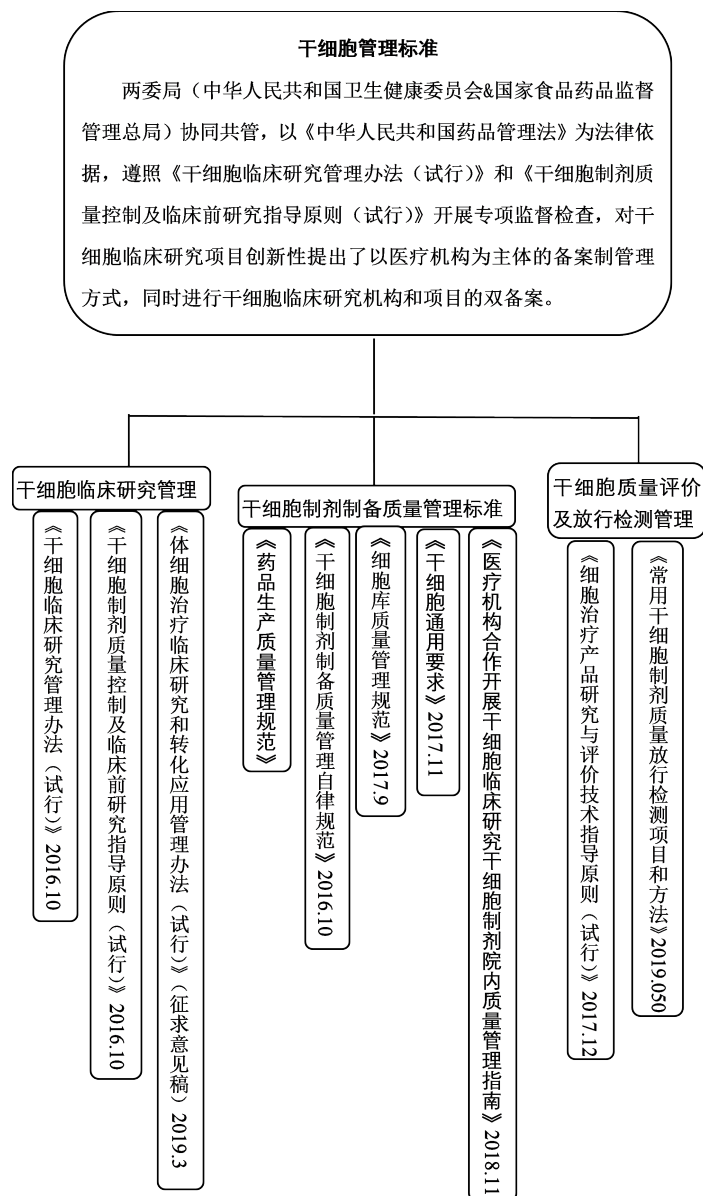


图7 干细胞质量管理标准

Fig. 7 Stem cell quality management standards

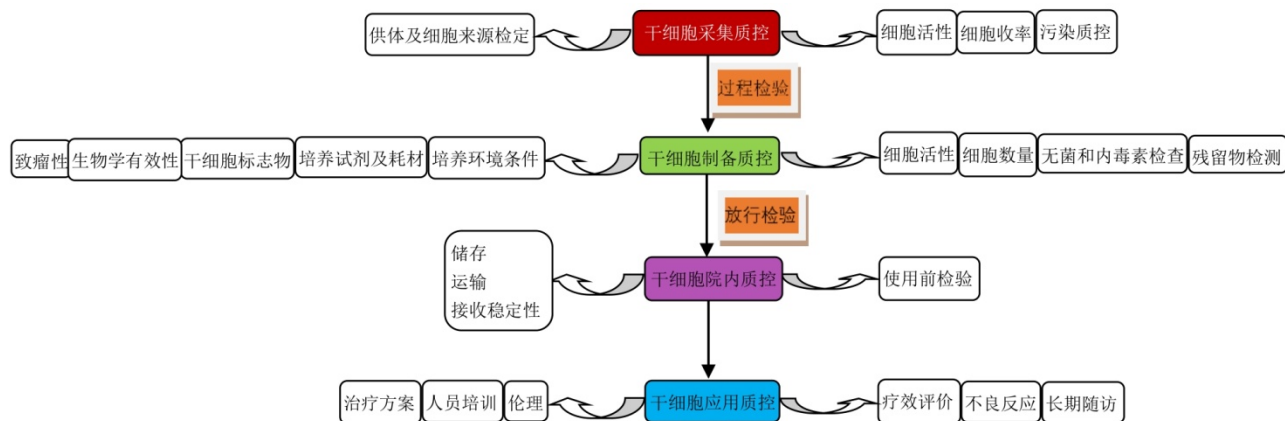


图8 干细胞质量控制节点路线图

Fig. 8 Stem cell quality control node roadmap

度分析。干细胞特性包括特定细胞表面标志物群、表达产物和分化潜能等。

2.2 干细胞制剂的制备

2.2.1 培养基 干细胞制剂制备所用的培养基成分应有足够的纯度并符合无菌、无致病微生物及内毒素的质量标准,残留的培养基对受者应无不良影响;在满足干细胞正常生长的情况下,不影响干细胞的生物学活性,即干细胞的“干性”及分化能力。在干细胞制剂制备过程中,应尽量避免使用抗生素。若使用商业来源培养基,应当选择有资质的生产商并由其提供培养基的组成成分及相关质量合格证明。必要时,应对每批培养基进行质量检验。除特殊情况外,应尽可能避免在干细胞培养过程中使用人源或动物源性血清,不得使用同种异体人血清或血浆。如必须使用动物血清,应确保其无特定动物源性病毒污染。严禁使用海绵体状脑病流行区来源的牛血清。若培养基中含有人血液成分,如白蛋白、转铁蛋白和各种细胞因子等,应明确其来源、批号、质量检定合格报告,并尽量采用国家已批准的可临床应用的产品。

2.2.2 滋养层细胞 用于体外培养和建立胚胎干细胞及诱导性多能干细胞(iPS)的人源或动物源的滋养层细胞,需根据外源性细胞在人体中使用所存在的相关风险因素,对细胞来源的供体、细胞建立过程引入外源致病微生物的风险等进行相关的检验和质量控制。建议建立滋养层细胞的细胞库,并按细胞库检验要求进行全面检验,特别是对人源或动物源特异病毒的检验。

2.2.3 干细胞制剂的制备工艺 应制定干细胞制剂制备工艺的SOP及每一过程的SOP,并定期审核和修订;干细胞制剂的制备工艺包括干细胞的采集、分离、纯化、扩增和传代,干细胞(系)的建立、向功能性细胞定向分化,培养基、辅料和包材的选择标准及使用,细胞冻存、复苏、分装和标记以及残余物去除等。从整个制剂的制备过程到输入(或植入)到受试者体内全过程,需要追踪观察并详细记录。对不合格并需要丢弃的干细胞制剂,需对丢弃过程进行规范管理和记录。对于剩余的干细胞制剂的处理必须合法合规并符合伦理要求,应制定相关的SOP并严格执行。干细胞制剂的相关资料需建档并长期保存。应对制剂制备的全过程,包括细胞收获、传代、操作、分装等,进行全面的工艺研究和验证,制定合适的工艺参数和质量标准,确保对每一过程的有效控制。

2.3 干细胞制剂的检验

2.3.1 干细胞制剂质量检验的基本要求 为确保干细胞治疗的安全性和有效性,每批干细胞制剂均须符合现有干细胞知识和技术条件下全面的质量要求。制剂的检验内容,须在本指导原则的基础上,参考国内外有关细胞基质和干细胞制剂的质量控制指导原则,进行全面的细胞质量、安全性和有效性的检验。同时,根据细胞来源及特点、体外处理程度和临床适应证等不同情况,对所需的检验内容做必要调整。另外,随着对干细胞知识和技术认识的不断增加,细胞检验内容也应随之不断更新。针对不同类型的干细胞制剂,根据对输入或植入人体前诱导分化的需求,须对未分化细胞和终末分化细胞分别进行必要的检验。对胚胎干细胞和iPS细胞制剂制备过程中所使用的滋养细胞,根据其细胞来源,也需进行针对相关风险因素的质量控制和检验。为确保制剂的质量及其可控性,干细胞制剂的检验可分为质量检验和放行检验。质量检验是为保证干细胞经特定体外处理后的安全性、有效性和质量可控性而进行的较全面质量检验。放行检验是在完成质量检验的基础上,对每一类型的每一批次干细胞制剂,在临床应用前所应进行的相对快速和简化的细胞检验。为确保制剂工艺和质量稳定性,须对多批次干细胞制剂进行质量检验;在制备工艺、场地或规模等发生变化时,需重新对多批次干细胞制剂进行质量检验。制剂的批次是指由同一供体、同一组织来源、同一时间、使用同一工艺采集和分离或建立的干细胞。对胚胎干细胞或iPS细胞制剂,应当视一次诱导分化所获得的可供移植的细胞为同一批次制剂。对需要由多个供体混合使用的干细胞制剂,混合前应视每一独立供体或组织来源在相同时间采集的细胞为同一批次细胞。对于由不同供体或组织来源的、需要混合使用的干细胞制剂,需对所有独立来源的细胞质量进行检验,以尽可能避免混合细胞制剂可能具有的危险因素。

2.3.2 细胞检验 (1)质量检验 ①细胞鉴别:应当通过细胞形态、遗传学、代谢酶亚型谱分析、表面标志物及特定基因表达产物等检测,对不同供体及不同类型的干细胞进行综合的细胞鉴别。②存活率及生长活性:采用不同的细胞生物学活性检测方法,如活细胞计数、细胞倍增时间、细胞周期、克隆形成率、端粒酶活性等,判断细胞活性及生长状况。③纯度和均一性:通过检测细胞表面标志物、遗传

多态性及特定生物学活性等,对制剂进行细胞纯度或均一性的检测。对胚胎干细胞及iPS细胞植入人体前的终末诱导分化产物,必须进行细胞纯度和/或分化均一性的检测。对于需要混合使用的干细胞制剂,需对各独立细胞来源之间细胞表面标志物、细胞活性、纯度和生物学活性均一性进行检验和控制。④无菌试验和支原体检测:应依据现行版《中国药典》中的生物制品无菌试验和支原体检测规程,对细菌、真菌及支原体污染进行检测。⑤细胞内外源致病因子的检测:应结合体内和体外方法,根据每一细胞制剂的特性进行人源及动物源性特定致病因子的检测。如使用牛血清,须进行牛源特定病毒的检测;如使用胰酶等猪源材料,应至少检测猪源细小病毒;如胚胎干细胞和iPS细胞在制备过程中使用动物源性滋养细胞,需进行细胞来源相关特定动物源性病毒的全面检测。另外还应检测逆转录病毒。⑥内毒素检测:应依据现行版《中国药典》中的内毒素检测规程,对内毒素进行检测。⑦异常免疫学反应:检测异体来源干细胞制剂对人总淋巴细胞增殖和对不同淋巴细胞亚群增殖能力的影响,或对相关细胞因子分泌的影响,以检测干细胞制剂可能引起的异常免疫反应。⑧致瘤性:对于异体来源的干细胞制剂或经体外复杂操作的自体干细胞制剂,须通过免疫缺陷动物体内致瘤试验,检验细胞的致瘤性。⑨生物学效力试验:可通过检测干细胞分化潜能、诱导分化细胞的结构和生理功能、对免疫细胞的调节能力、分泌特定细胞因子、表达特定基因和蛋白等功能,判断干细胞制剂与治疗相关的生物学有效性。对间充质干细胞,无论何种来源,应进行体外多种类型细胞(如成脂肪细胞、成软骨细胞、成骨细胞等)分化能力的检测,以判断其细胞分化的多能性(multipotency)。对未分化的胚胎干细胞和iPS细胞,须通过体外拟胚胎体形成能力,或在SCID鼠体内形成畸胎瘤的能力,检测其细胞分化的多能性(pluripotency)。除此以外,作为特定生物学效应试验,应进行与其治疗适应证相关的生物学效应检验。⑩培养基及其他添加成分残余量的检测:应对制剂制备过程中残余的、影响干细胞制剂质量和安全性的成分,如牛血清蛋白、抗生素、细胞因子等进行检测。(2)放行检验 项目申请者应根据上述质量检验各项目中所明确的检验内容及标准,针对每一类型干细胞制剂的特性,制定放行检验项目及标准。放行检验项目应能在相对短的时间内,反映细胞制剂的质量及安全

信息。(3)干细胞制剂的质量复核 由专业细胞检验机构/实验室进行干细胞制剂的质量复核检验,并出具检验报告。

2.4 干细胞制剂的质量研究

在满足“2.3”项干细胞制剂质量检验要求的基础上,建议在临床前和临床研究各阶段,利用不同的体外实验方法对干细胞制剂进行全面的安全性、有效性及稳定性研究。

2.4.1 干细胞制剂的质量及特性研究 ①生长活性和状态:生长因子依赖性的检测,在培养生长因子依赖性的干细胞时,需对细胞生长行为进行连续检测,以判断不同代次的细胞对生长因子的依赖性。若细胞在传代过程中,特别是在接近高代次时,失去对生长因子的依赖,则不能再继续将其视为合格的干细胞而继续培养和使用。②致瘤性和促瘤性:由于大多数间充质干细胞制剂具有相对的弱致瘤性,建议在动物致瘤性试验中,针对不同类型的干细胞,选择必要数量的细胞和必要长的观察期。在动物致瘤性试验不能有效判断致瘤性时,建议检测与致瘤性相关的生物学性状的改变,如细胞对生长因子依赖性的改变、基因组稳定性的改变、与致瘤性密切相关的蛋白(如癌变信号通路中的关键调控蛋白)表达水平或活性的改变、对凋亡诱导敏感性的改变等,以此来间接判断干细胞恶性转化的可能性。目前,普遍认为间充质干细胞“不致瘤”或具有“弱致瘤性”,但不排除其对已存在肿瘤的“促瘤性”作用。因此,建议根据相应的间充质干细胞制剂的组织来源和临床适应证的不同,设计相应的试验方法,以判断其制剂的“促瘤性”。③生物学效应:随着研究的进展,建议针对临床治疗的适应证,不断研究更新生物学效应检测方法。如研究介导临床治疗效应的关键基因或蛋白的表达,并以此为基础提出与预期的生物学效应相关的替代性生物标志物(surrogate biomarker)。

2.4.2 干细胞制剂稳定性研究及有效期的确定 应进行干细胞制剂在储存(液氮冻存和细胞植入前的临时存放)和运输过程中的稳定性研究。检测项目包括细胞活性、密度、纯度、无菌性等。根据干细胞制剂稳定性试验结果,确定其制剂的保存液成分与配方、保存及运输条件、有效期,同时确定与有效期相适应的运输容器和工具,以及合格的细胞冻存设施和条件。

2.4.3 快速检验方法的研发 应根据新的干细胞基础及实验技术研究成果,针对相应的干细胞制剂

的特性、特定的临床适应证,研发新的快速检验方法,用于干细胞制备过程各阶段的质量控制和制剂的放行检验。

3 基因修饰体细胞治疗质量控制与管理标准

3.1 基因修饰免疫细胞治疗质量控制与管理标准

过继免疫细胞疗法经历了里程碑式的突飞猛进的发展,尤其是以基因修饰的免疫细胞为代表的新型免疫治疗技术,因其在血液系统肿瘤的临床研究中展现出显著的疗效而成为国内外研究的热点。随着我国对新型免疫治疗技术研究的不断深入,以及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而发展。然而,目前国内关于基因修饰的免疫细胞临床研究中关于细胞产品应用的质量控制与管理缺乏统一的标准,一定程度上影响了细胞治疗临床研究结果的横向对比与后期发展。只有确立了安全、规范、稳定、可追溯的行业标准,才能在细胞治疗全过程保证其规范性、安全性和质量可控性。为了适应我国细胞治疗产业的需要,加强细胞治疗的管理,规范基因修饰免疫细胞临床研究的全过程质量控制与管理,保证细胞制品在临床应用的安全性,促进国际间同行的交流,有必要制定中国医药生物技术行业的基因修饰免疫细胞治疗质量控制与管理标准。

3.1.1 制定依据与适用范围

(1)为规范基因修饰的免疫细胞治疗质量控制与管理,参照《嵌合抗原受体修饰T细胞(细胞)制剂制备质量管理规范》^[5]、《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》^[6]、《生物医学新技术临床应用管理条例(征求意见稿)》^[7]等相关规定和指导原则,制定本标准。

(2)本标准规定了用于经体外基因导入后表达外源性特异序列的人源免疫细胞治疗以肿瘤为主的部分疾病的临床研究全过程各质控和管理范围。

(3)本标准适用于基因修饰的免疫细胞治疗研究的全过程质量控制和管理。

3.1.2 术语和定义 下列术语和定义适用于本文件。

(1)基因修饰的免疫细胞:是指经过基因工程修饰的,可表达被导入的外源性特异基因序列的免疫细胞,目前常见的有TCR-T、基因修饰的树突状细胞。

(2)载体:在基因工程重组技术中将片段(目的基因)转移至受体细胞中进行复制和表达的工具。常用的载体包括质粒、慢病毒、逆转录病毒等。

(3)转导:借助病毒等方法将外源性遗传物质导入细胞进行稳定表达的过程。

3.1.3 基本要求

(1)基本原则 基因修饰免疫细胞治疗包括供受体的选择、基因修饰免疫细胞的制备、细胞制备质量控制、冻存、运输、临床应用以及安全性和有效性评估等全过程。对细胞治疗各个环节以及环境和操作人员等都有严格的要求以确保细胞治疗实施符合标准。

(2)机构和人员的要求 ①开展基因修饰免疫细胞治疗的医疗机构(以下简称医疗机构)应按《干细胞临床研究管理办法(试行)》(国卫科教发[2015]48号)^[8]要求进行备案。医疗机构是细胞制剂和临床研究质量管理的责任主体。医疗机构应当对干细胞临床研究项目进行立项审查、登记备案和过程监管,并对细胞制备和临床研究全过程进行质量管理和风险管控。②细胞制备机构(包括医疗机构和合作制备机构)应符合GMP^[9]的基本原则和相关要求。在细胞制备前,医疗机构应全面考察制备机构的质量管理体系,并对其细胞制剂制备质量管理体系运行情况进行持续评估。③医疗机构开展TCR-T细胞治疗的人员应符合《干细胞临床研究管理办法(试行)》相应的资质要求,并定期进行细胞治疗临床研究培训,对培训效果进行监测。④细胞制备机构应配备与其规模相适应的专门的细胞制剂制备人员和质量检测人员,操作人员应具备基本的专业知识,并接受特定的专业技术培训后方可上岗。病毒构建和细胞制备技术人员身体健康无传染性疾病,能熟练掌握无菌操作技能,并具备病毒构建或人T细胞培养经验。

3.1.4 细胞群体的鉴定

(1)供体细胞收集 ①细胞类型:须明确细胞来源,是属于自体还是同种异体。同时必须提供上述细胞的组织来源及细胞类别的确证资料,其中包括形态、生化或表面标记等。②细胞供体的条件:须注明供体的年龄、性别。如有需要还应有供体健康状况、遗传背景等资料。③如细胞供体为同种异体,其供体必须符合输血供体的要求,并提供测试的方法及符合条件的依据。同时,供体必须经过检测证明HBV、HCV、HIV为阴性。用于肝炎或肝癌治疗的自体材料,需提供HBV、HCV存在状态的资料。④组织分型:若属同种异体供体,除血型外,必须作HLA I类和II类分型检查,并证明与受体(患者)相匹配,同时需提供检测方法和依据。⑤收集细胞

的步骤,包括所用的设备、材料、试剂等,必须加以说明。

(2)细胞培养的步骤 ①质量控制的步骤:包括所用试剂、材料、设备的规格、质量和实验室的质量控制。②培养液:必须说明培养液组分,包括血清和其他添加物(如生长因子、激素及其他组成)的质量及无害性的依据。须提供培养液包括添加物的来源和数量。应避免应用某些具有潜在引起过敏的物质如动物血清,某些抗菌素(如青霉素)、蛋白及血型物质。对生长因子、激素等类物质,应说明他的性质、纯度、活性以及在培养中的作用。③细胞培养中的有害因子:应提供细胞的操作、传代以及旨在减少有害因子污染的步骤及条件的资料。长期培养,细胞应定期检测污染情况,以保证细胞中不存在细菌、酵母、霉菌、支原体及外源病毒。关于有害因子的检测可参照“单克隆抗体”的检测标准。④细胞均一性:来自正常组织的短期培养,应说明“目的细胞”所占的比例。若属于来自肿瘤组织的白细胞,在应用的产物中应无肿瘤细胞的污染。⑤长期培养的细胞:应提供细胞群体的表型指标(如表面抗原、功能性质或生物学性状)和致瘤性资料,以及上述指标的稳定性。

(3)细胞库 基因治疗所用的细胞库,包括用于生产不同批重组载体的包装细胞、已导入外源基因细胞等,应提供以下资料:①细胞来源及历史。②步骤:包括冰冻、回收细胞的步骤,所用的试剂(如DMSO或甘油)的质量、浓度和去除其毒性的方法和操作,以及每个单一批号所有的管数和储存条件等。③融化后的细胞应重新作检测,包括细胞存活率、细胞特性和功能等。还须提供融化后活细胞的得率、与冰冻前细胞功能性质的比较材料,以及再次检测无菌的证明。④失效期:必须提供该细胞库在冰冻状态下的有效保存期限和保存条件。

(4)细胞体外生长和操作中所用材料,例如抗体、抗菌素、血清、蛋白A、毒素、固相微粒及其他化学试剂等均须注明其来源和性质。同时,须叙述最终产物中如何去除上述物质的步骤和有效性(包括测试的方法)以及最后残余浓度的极限。

3.1.5 基因修饰用构建物的分子遗传学特征 (1)基因构建物的特征:须提供插入载体的基因及其旁侧顺序的DNA序列,并说明其来源。详细说明用于制备最终制品的全部载体、辅助病毒、产病毒细胞株的来源、特征、生长条件及其材料与方法。构建物

中所用的调控顺序(如启动子、增强子等)必须加以说明。同时,应说明该构建物在实验阶段和临床应用前的稳定性,即指出是否出现重排、重组、错配、突变或形成变异体。为控制最终制品的安全性,每一种载体应视作制品的一部分,须对其特征及安全性作单独说明。(2)外源基因插入的方法:基因导入细胞后,须提供每个细胞插入外源基因的平均拷贝数以及基因存在的形式:染色体内或染色体外。(3)包装细胞株:须提供包装细胞的来源、历史、生物学性质。同时应提供该细胞包装病毒的稳定性及其安全性(释放复制型辅助病毒的情况),其母库须按IHC的要求说明,必须说明用于治疗用的产病毒(重组体)细胞从母库传代的次数和允许的传代数,并说明该产重组病毒细胞的上清液的转导(transduction)能力和其是否存在复制型辅助病毒。每个批号用于转导的上清液同样必须测试其转导能力,检查其是否存在复制型病毒。

3.1.6 临床前试验 (1)安全性评价:动物模型与体外试验相结合一般可以检测产物的安全性。进行安全试验所用的材料必须有不同的剂量范围,即包括相等和超过临床应用的剂量。

1)生长因子的依赖性:细胞培养若依赖于生长因子,其生长的行为必须予以监测。如果某细胞株出现失去控制的生长,尤其是失去原有的生长因子依赖性,这样的细胞不应再予使用;如果异种细胞应用于人体,其应用的可行性和安全试验务必作特殊说明并提供单独的资料。

2)致瘤性:如果操作过程可改变原有细胞的生长行为、改变细胞原癌基因、生长因子、生长因子受体或反式调控因子的表达与调控,导致细胞生长特性的改变,则用于临床试用前必须进行致瘤试验。同样,经过长期体外传代或经过基因工程处理的细胞也必须作致瘤试验。常用的致瘤试验是采用裸鼠或其他免疫抑制的动物模型。对于从肿瘤组织中分离出非肿瘤细胞(例如淋巴细胞)必须对制备物中的肿瘤细胞进行定量,并详细叙述去除肿瘤细胞的方法、步骤和效果,以保证输入人体的制备物中不再存在肿瘤细胞(1×10^7 淋巴细胞中应不能检出瘤细胞)。若应用基因工程处理的肿瘤细胞输入(或植入)人体,必须有资料证明,此瘤细胞已失去生长和繁殖的能力。

3)复制病毒的检测:凡应用逆转录病毒作为载体的制备物,必须检测是否存在复制性辅助病毒,测试的对象包括:①制备产病毒(含外源基因)的包

装细胞的上清液;②经病毒感染后的靶细胞(用于输入人体)的培养液。测试的方法必须充分证明它的敏感性,并详细叙述检测的步骤。

以逆转录病毒为例,最可靠的方法是:①检测的细胞及上清液,培养产病毒的细胞株数量要大于实际用于感染靶细胞的数量,收获其上清液。②NIH/3T3增殖法及 S^+/L^- 检测:取上述上清液总体积的5%,培养NIH/3T3细胞,然后用其培养液作 S^+/L^- 试验。③共培养法:取产病毒细胞的5%,与 S^+/L^- 的细胞共培养,然后作 S^+/L^- 检测。④提供对照材料,证明其检测的灵敏程度。若应用PCR技术,必须做到:①引物必须是针对该病毒的外壳蛋白(envelope)基因;②以3040A细胞或相应的细胞(含molony小鼠白血病病毒)作对照;③提供详细的步骤、方法和结果,证明申请者所作的PCR结果的灵敏度足以检测出每毫升中一个病毒。如果没有以上资料,所采用的PCR技术不足以证明该实验室能够排除复制型辅助病毒的存在。

4)基因的插入:①基因插入的稳定性 应检测插入的基因片段随细胞扩增后是否仍保持其完整性,排除重排、重组、错配和突变的发生。尤其对于长期传代后细胞中的基因片段,必须重复以上检测,并提供所用的检测的方法、步骤及结果。②插入基因的功能 导入基因的细胞必须具有适度的生物学功能,表达过低和过量均应考虑其应用价值及安全性,并须说明其表达的稳定性。③插入性突变(insertional mutagenesis) 外源DNA序列的整合,可引起细胞本身基因功能的改变,称为插入性突变。一般来说,插入性突变将从细胞的生物学性质反映出来。为此,导入基因后,若发生细胞形态学、生长特征或生物学功能改变,将考虑已发生“插入突变”,这种细胞不能使用。

5)体内安全性试验:①导入人体细胞所用的添加物(如胶原、颗粒或其他物质),必须作动物毒性试验。②逆转录病毒以外的病毒载体(如腺病毒、癌疹病毒、痘苗病毒),安全性试验原则上按《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》中IV-A 1-5相应条例进行。必须排除有致病性的复制型病毒的存在,并提供其体外和体内安全性实验的全部资料。

(2)有效性的评价:临床前研究应包括实验模型以证明有效性。虽然通常在临床试验前尚难提供直接的临床疗效的证据,但临床前研究将为临床试验的合理性提供依据。为此,应提供与有效性相关的下述资料:1)细胞表型:应提供最终细胞制品

的形态学、表面标记、功能和生长特征等资料。该细胞应具有预期的功能,例如可在体外试验中产生出某种产物(或因子)或呈现细胞毒效应或干细胞活性等;2)细胞的产物:若疗效要依赖于细胞产生的某种特殊因子,则必须说明其因子的类别、生物学活性,并提供合成该因子的速度、分泌状态和分泌的稳定性的资料,说明分泌量的安全性和达到生理学的有效程度。如果这种因子存在一种以上的不同的形式(如分泌型和膜结合型),须说明它们存在的量及比例;3)体外试验:应提供外源基因导入体细胞后基因表达的状态及持续的情况。若外源基因导入的体细胞能杀伤肿瘤细胞,应提供的有效性证明和详细的资料;4)体内试验:如果有可能以动物模型来进行临床前试验,应测定上述细胞在体内存活的时间及其生物学功能。若细胞需到达体内特定的部位才能显示预期效果,则应分析细胞进入体内后的分布状态。若有合适动物的病理模型,应在这种动物模型中分析其治疗的效果。若某种治疗方法,确实无法以动物体内实验来显示其有效性,应作特殊说明,并提供有效性的其他依据。

3.1.7 免疫学考虑要点 (1)若用异体细胞导入人体,必须提供免疫学的详细检测资料:包括供体与受体间的抗原性差异,组织相容性抗原的匹配性、过敏反应、或自体免疫及移植物对宿主的排斥反应等;(2)若采用的材料属DNA、DNA-脂质体或人工载体复合物(如DNA-糖蛋白),除一般的毒性试验外,必须通过动物模型提供过敏或自体免疫有关的资料。

3.1.8 不同批号制品的质控 (1)一个批号的生物制品是指在一个单一容器中充分混匀的一定量的制品。每一批细胞群、载体制备物或其他用于治疗的产品须进行必要项目的检测后才能发放(release),用于人体;(2)应把每一次从病人体内获取的经加工后用于人体的新制品作为一个批号。针对细胞制品的特殊性,应提出适合于其特点的批号质控标准,例如:1)细胞的性质鉴定:通过细胞形态、表型或生化分析、确证其细胞的特性以及是否存在异质性;2)活性:定量地证明该细胞的功能或合成某种产物的活性;3)细胞存活的定量数据以及能用于临床的最低极限;4)对细胞的各种检测,证明已排除有害因子(如细菌、霉菌、支原体、病毒等)的污染。5)内毒素的检测,若由于细胞的性质而不能进行通常的内毒素检测时,须予以说明;6)若属

于大批量生产的制品,每批均应进行安全试验;7)若制品经冰冻保存后继续用于患者,而且应用前需融化或再扩增时,则需按《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》中IIC细胞库的要求再次重复以上的批号检测,才能用于临床。

3.1.9 关于重组病毒的操作及设施 若申请材料涉及重组病毒的操作,必须提供所在单位具有进行重组病毒的设施(相当于PII级实验室),以保证工作人员的安全和防止对环境的污染。

3.1.10 临床研究的要点 基因修饰免疫细胞治疗临床应用较为复杂,如将制品包埋于组织、瘤内注射、大量的细胞输入或施行其他手术等。因此必须有实验室和临床专家的协同和密切配合,提出详细的临床使用方案以及在临床监测和其他治疗方面的具体措施。临床研究的方案除基本上参照《新药临床研究的指导原则》外,应包括以下几点:(1)伦理委员会(Institutional Review Board, IRB)的审查意见,包括对治疗方案的必要性、可行性、安全性、科学性、合规性与伦理性的审查,以及对参加研究的临床单位与人员的资料审查意见。(2)选用的病种、患者的年龄范围、性别、疾病的发展阶段(如恶性肿瘤的临床分期)、试用的病例数,应预先制定病例的入选、排除、剔除和暂停、中止标准。(3)给药的方式、剂量、时间和疗程,如需通过特殊的手术导入细胞制品,应提供详细的方案。(4)确定评估疗效和安全性的客观指标,包括临床指标和实验室检测项目。(5)基因治疗应尽可能提供其特有的指标,如导入细胞体内存活率、功能状态以及产生达到治疗目的的生物活性因子的状态、抗体形成等监测的指标。(6)若导入病毒或其他制品,应提供是否有病毒复制以及自体免疫和其他免疫等检测指标。对不同的制品应制订相应的监测方法。(7)对研究过程中发生的不良事件(AE)、严重不良事件(SAE)和严重的非预期疑似相关的药品不良反应(SUSAR)必须作详细记录、分析评价,并及时总结报告。(8)鉴于基因修饰免疫细胞治疗的特殊性,必须建立长期随访的计划及措施,以观察总结是否有远期的危害性(如致畸变等)。(9)对公共卫生和环境污染的考虑,鉴于基因修饰免疫细胞治疗是一类新的生物治疗技术方法,迄今为止,尚有许多未知的因素,本标准将根据发展情况予以修改和补充。

3.2 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)细胞技术产品的质量控

CAR-T细胞技术作为新兴技术产业,面临诸多

的制约。缺乏建造标准化生产厂房设施的经验;缺乏既掌握GMP又具备研发经验的复合型生产技术人员;缺乏针对指导CAR-T细胞技术产品研发生产的技术要求;尚未形成完整配套的产业链;生产控制自动化、信息化水平不高;缺乏标准化生产工艺;放行检测方法复杂、耗时、昂贵。

CAR-T细胞技术产品同传统药物也有很大的差别,如含有不同细胞类型的多种组成成分;自体治疗,一个病人即一个批次;产品在几小时之内稳定,但如果长期保存需超低温冷藏;因保质期限制,一般都进行区域化制备;除物料进行物理化学等方面的检验外,其分析方法主要是生物学实验。基于此,CAR-T细胞技术产品作为一个“有生命”的药物,其质量控制应贯彻从研发到临床应用的所有步骤^[10]。

3.2.1 风险管理 《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》(试行)提出: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^[11]。

评估细胞治疗技术产品的风险时,应考虑各种因素对产品的影响,包括类似产品的经验或相关临床数据的可用性等多方面因素,以及此影响对患者的危害程度,并利用各种概率和数理统计方法来计算某一风险的发生频率和预估损害程度^[12]。

细胞治疗产品应根据不同的风险制订相应的风险应对方案。在产品的设计研发阶段,应确定与产品的质量和安全性相关的风险因素;确定在非临床和临床应用中所需数据的范围和重点;确定风险最小化措施等。产品生产阶段,细胞来源、获取和操作过程应当符合伦理。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)的混淆等等。通过定期不定期的检查和评估,来完善整个风险管理体系,以保证细胞治疗产品的安全性、稳定性和有效性^[11-12]。

3.2.2 全过程控制 CAR-T细胞技术产品的研发和生产企业,应建立质量管理体系,对全过程进行控制,保证产品研发和生产的安全性和可追溯性。

CAR-T细胞技术产品质量控制要求必须多批次验证制备工艺的稳定性,强调按标准操作规程严格操作和过程质控。基于此,企业或机构应对人员培训、设备设施校准和验证、原辅料和包装材料的

管理、生产管理和质量保证、质量控制检验、放行和运输、标识和数据审计追踪等方面进行全过程控制。目前《GMP-细胞治疗产品附录》尚未发布,生产企业应参照GMP的生物制品附录及无菌附录,借鉴其生产管理经验。随着相关技术的发展,企业或机构可以借助全自动化生产技术将可追溯系统贯彻整个生产研发过程,借助信息技术使生产端、物流端、患者使用端快速、无缝衔接与整合^[13-14]。

CAR-T细胞技术产品应建立质量标准,控制产品的安全性、纯度、功能性、以及均一性,这些标准应贯穿CAR-T细胞技术产品生产的不同阶段。从FDA网站上公布的资料中^[15-16],可以看到产品的生产过程中涉及非常多的生物学实验。

生物学实验因为操作方法复杂、样本差异等因素会给检验结果带来较大的波动。同时,这些方法的标准和规范难以制定,以CAR-T转染率为例,同样的样本,不同的分析人员使用不同的流式细胞仪,其结果都可能会有很大的差异。另外因为CAR-T细胞技术产品的样本量小和有效期短的特殊性,其放行检验可能会受到时间限制,如基于药典的无菌检查法和支原体培养检查法。除了考虑加强工艺过程中的样品质量控制,将过程控制与放行检验相结合的方法外,还可以采用快速、微量的新型检测方法。建立的新型检测方法,应按照药典要求进行全面的验证,必要时在放行检验时可以采用两种检验方法进行相互验证^[13-14]。

3.2.3 全生命周期管理 新版《药品注册管理办法》引入了药品全生命周期管理的理念,并对各个环节做出相应的监管规定和要求。CAR-T细胞技术产品相关企业必须适应这一发展,对从研发、生产、上市到上市后管理整个过程,在战略、运营、管理制度等方面进行全面的审视,做出相应的调整和必要的补充,满足新的监管要求。

CAR-T细胞技术产品研发和生产企业从研发初始阶段,就应进行全面分析,明确产品预期用途,并在整个产品生命周期内不断地收集和更新数据,用于明确和防范风险^[11]。

3.3 基因修饰干细胞治疗质量控制与管理标准

干细胞治疗在生命科学、药物临床试验和疾病研究这3大领域中具有巨大研究和应用价值,现已广泛应用于医药再生细胞替代治疗和药物筛选等领域,成为世界关注和研究的焦点。目前干细胞技术主要由欧美等发达国家引领,美国、英国、加拿大、日本等国家优势突出,并已有治疗产品进入市

场;中国已进入全球干细胞治疗领域的第一梯队,印度等国家也快速跟上,国家间的差距逐步缩小。然而,目前国内关于基因修饰的干细胞临床研究中细胞产品应用的质量控制与管理缺乏统一的标准,一定程度上不利于细胞治疗临床研究结果的横向对比与后期发展。只有确立了安全、规范、稳定、可追溯的行业标准,才能在细胞治疗全过程保证其规范性和安全性。为了适应我国细胞治疗产业的需要,加强细胞治疗的管理,规范基因修饰干细胞临床研究的全过程质量控制与管理,保证细胞制品在临床应用的安全性,促进国际间同行的交流,有必要制定中国医药生物技术行业的基因修饰干细胞治疗质量控制与管理标准。

3.3.1 范围 (1)针对基因修饰的干细胞治疗质量控制与管理,参照《干细胞临床研究管理办法(试行)》《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》《生物医学新技术临床应用管理条例(征求意见稿)》等相关规定和指导原则,特制定本标准仅供参考。(2)本标准规定了用于经体外基因导入后表达外源性特异序列的人源干细胞治疗在临床研究全过程中的质控和管理范围。(3)本标准适用于基因修饰的干细胞治疗研究的全过程质量控制和管理。

3.3.2 基因修饰的干细胞定义 基因修饰的干细胞是指经过基因工程修饰的,可表达被导入的外源性特异基因序列的全能干细胞和多能干细胞以及祖细胞。

3.3.3 基本要求 (1)基本原则 基因修饰干细胞治疗包括供受体的选择、基因修饰干细胞的制备、细胞制备质量控制、冻存、运输、临床应用以及安全性和有效性评估等全过程。对细胞治疗各个环节以及环境和操作人员等都有严格的要求以确保细胞治疗实施符合标准。

(2)机构和人员的要求 1)开展基因修饰干细胞治疗的医疗机构(以下简称医疗机构)应按《干细胞临床研究管理办法(试行)》(国卫科教发[2015]48号)要求进行备案。医疗机构是细胞制剂和临床研究质量管理的责任主体。医疗机构应当对干细胞临床研究项目进行立项审查、登记备案和过程监管,并对细胞制剂制备和临床研究全过程进行质量管理和风险管控。

2)细胞制备机构(包括医疗机构和合作制备机构)应符合GMP的基本原则和相关要求。在细胞制备前,医疗机构应全面考察制备机构的质量管理体系,并对其细胞制剂制备质量管理体系运行情况进

行持续评估。

3) 医疗机构开展细胞治疗的人员应符合《干细胞临床研究管理办法(试行)》相应的资质要求,并定期进行细胞治疗临床研究培训,对培训效果进行检测。

4) 细胞制备机构应配备与其规模相适应的专门的细胞制剂制备人员和质量检测人员,操作人员应具备基本的专业知识,并接受特定的专业技术培训后方可上岗。病毒构建和细胞制备技术人员身体健康无传染性疾病,能熟练掌握无菌操作技能,并具备病毒构建或细胞培养经验。

3.3.4 细胞群体的鉴定 (1) 供体细胞收集 1) 细胞类型: 须明确细胞来源, 是属于自体还是同种异体。同时必须提供上述细胞的组织来源及细胞类别的确证资料, 其中包括形态、生化或表面标记等。2) 细胞供体的条件: 须注明供体的年龄、性别。如有需要还应有供体健康状况、遗传背景等资料。3) 如细胞供体为同种异体, 其供体必须符合输血供体的要求, 并提供测试的方法及符合条件的依据。同时, 供体必须经过检测证明 HBV、HCV、HIV 为阴性。用于肝炎或肝癌治疗的自体材料, 需提供 HBV、HCV 存在状态的资料。4) 组织分型: 若属同种异体供体, 除血型外, 必须作 HLA I 类和 II 类分型检查, 并证明与受体(患者)相匹配, 同时需提供检测方法和依据。5) 收集细胞的步骤, 包括所用的设备、材料、试剂等, 必须加以说明。

(2) 细胞培养的步骤 1) 质量控制的步骤: 包括所用试剂、材料、设备的规格、质量和实验室的质量控制。2) 培养液: 必须说明培养液组分, 包括血清和其他添加物(如生长因子、激素及其他组成)的质量及无害性的依据。须提供培养液包括添加物的来源和数量。应避免应用某些具有潜在引起过敏的物质如动物血清, 某些抗菌素(如青霉素)、蛋白及血型物质。对生长因子、激素等类物质, 应说明它的性质、纯度、活性以及在培养中的作用。3) 细胞培养中的有害因子: 应提供细胞的操作步骤、传代以及旨在减少有害因子污染的资料。长期培养的细胞应定期检测污染情况, 以保证细胞中不存在细菌、酵母、霉菌、支原体及外源病毒。关于有害因子的检测可参照《人用单克隆抗体质量控制技术指导原则》的检测标准。4) 细胞均一性: 来自正常组织的短期培养, 应说明“目的细胞”所占的比例。5) 长期培养的细胞: 应提供细胞群体的表型指标(如表面抗原、功能性质或生物学性状)和致瘤性

资料, 以及上述指标的稳定性。

(3) 细胞库: 基因治疗所用的细胞库, 包括用于生产不同批重组载体的包装细胞、已导入外源基因细胞等, 应提供以下资料: 1) 细胞来源及历史。2) 步骤: 包括冰冻、回收细胞的步骤, 所用的试剂(如 DMSO 或甘油)的质量、浓度和去除其毒性的方法和操作, 以及每个单一批号所有的管数和储存条件等。3) 融化后的细胞应重新检测, 包括细胞存活率、细胞特性和功能等。还须提供融化后活细胞的得率、与冰冻前细胞功能性质的比较材料, 以及再次检测无菌的证明。4) 失效期: 必须提供该细胞库在冰冻状态下的有效保存期限和保存条件。

(4) 细胞体外生长和操作中所用材料: 细胞体外生长操作过程中所用的材料, 例如抗体、抗菌素、血清、蛋白 A、毒素、固相微粒及其他化学试剂等均须注明其来源和性质。同时, 须叙述最终产物中如何去除上述物质的步骤和有效性(包括测试的方法)以及最后残余浓度的极限。

3.3.5 基因修饰用构建物的分子遗传学特征 (1) 基因构建物的特征: 须提供插入载体的基因及其旁侧顺序的 DNA 序列, 并说明其来源。详细说明用于制备最终制品的全部载体、辅助病毒、产病毒细胞株的来源、特征、生长条件及其材料与方法。构建物中所用的调控顺序(如启动子、增强子等)必须加以说明。同时, 应说明该构建物在实验阶段和临床应用前的稳定性, 即指出是否出现重排、重组、错配、突变或形成变异体。为控制最终制品的安全性, 每一种载体应视作制品的一部分, 须对其特征及安全性作单独说明。(2) 外源基因插入的方法: 基因导入细胞后, 须提供每个细胞插入外源基因的平均拷贝数以及基因存在的形式——染色体内或染色体外。(3) 包装细胞株: 须提供包装细胞的来源、历史、生物学性质。同时应提供该细胞包装病毒的稳定性及安全性(释放复制型辅助病毒的情况), 其母库须按 IIC 的要求说明。必须说明用于治疗用的产病毒(重组体)细胞从母库传代的次数和允许的传代数, 并说明该产重组病毒细胞的上清液的转导(transduction)能力和它是否存在复制型辅助病毒。每个批号用于转导的上清液同样必须测试其转导能力, 检查其是否存在复制型病毒。

3.3.6 临床前试验 (1) 安全性评价: 动物模型与体外试验相结合一般可以检测产物的安全性。进行安全试验所用的材料必须有不同的剂量范围; 即包括相等和超过临床应用的剂量。1) 生长因子的

依赖性:细胞培养若依赖于生长因子,其生长的行为必须予以监测。如果某细胞株出现失去控制的生长,尤其是失去原有的生长因子依赖性,这样的细胞不应再予使用;如果异种细胞应用于人体,其应用的可行性和安全试验务必作特殊说明并提供单独的资料。2)致瘤性:如果操作过程可改变原有细胞的生长行为、改变细胞原癌基因、生长因子、生长因子受体或反式调控因子的表达与调控,导致细胞生长特性的改变,则用于临床试用前必须进行致瘤试验。同样,经过长期体外传代或经过基因工程处理的细胞也必须作致瘤试验。3)复制病毒的检测:凡应用逆转录病毒作为载体的制备物,必须检测是否存在复制性辅助病毒,测试的对象包括:制备产病毒(含外源基因)的包装细胞的上清液。经病毒感染后的靶细胞(用于输入人体)的培养液。测试的方法必须充分证明它的敏感性,并详细叙述检测的步骤。以逆转录病毒为例,最可靠的方法是:①检测的细胞及上清液:培养产病毒的细胞株,其数量要大于实际用于感染靶细胞的数量,收获其上清液。②NIH/3T3增殖法及 S^+/L^- 检测:取上述上清液总体积的5%,培养NIH/3T3细胞,然后用其培养液作 S^+/L^- 试验。③共培养法:取产病毒细胞的5%,与 S^+/L^- 的细胞共培养,然后作 S^+/L^- 检测。④提供对照材料,证明其检测的灵敏程度。若应用PCR技术,必须做到:①引物必须是针对该病毒的外壳蛋白(envelope)基因;②以3040A细胞或相应的细胞(含molony小鼠白血病病毒)作对照;③提供详细的步骤、方法和结果,证明申请者所作的PCR结果的灵敏度足以检测出每毫升中1个病毒。如果没有以上资料,所采用的PCR技术不足以证明该实验室能够排除复制性辅助病毒的存在。4)基因的插入:①基因插入的稳定性,应检测插入的基因片段,随细胞扩增后是否仍保持其完整性,排除重排、重组、错配和突变的发生。尤其对于长期传代后细胞中的基因片段,必须重复以上检测,并提供所用的检测的方法、步骤及结果。②插入基因的功能,导入基因的细胞必须具有适度的生物学功能,表达过低和过量均应考虑其应用价值及安全性,并须说明其表达的稳定性。③插入性突变(insertional mutagenesis),外源DNA序列的整合,可引起细胞本身基因功能的改变,称为插入性突变。一般来说,插入性突变将从细胞的生物学性质反映出来。为此,导入基因后,若发生细胞形态学、生长特征或生物学功能改变,将考虑已发生“插入突变”,这种细

胞不能使用。5)体内安全性试验:①导入人体细胞所用的添加物(如胶原、颗粒或其他物质),必须作动物毒性试验。②逆转录病毒以外的病毒载体(如腺病毒、癌疹病毒、痘苗病毒),安全性试验原则上按《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》中IV-A 1-5相应条例进行。必须排除有致病性的复制型病毒的存在,并提供其体外和体内安全性实验的全部资料。

(2)有效性的评价:临床前研究应包括实验模型以证明有效性。虽然,通常在临床试验前尚难提供直接的临床疗效的证据,但临床前研究将为临床试验的合理性提供依据。为此,应提供与有效性相关的下述资料:1)细胞表型:应提供最终细胞制品的形态学、表面标记、功能和生长特征等资料。该细胞应具有预期的功能,例如可在体外试验中产生出某种产物(或因子)或呈现细胞毒效应或干细胞活性等。2)细胞的产物:若疗效要依赖于细胞产生的某种特殊因子,则必须说明其因子的类别、生物学活性,并提供合成该因子的速度,分泌状态和分泌的稳定性的资料,说明分泌量的安全性和达到生理学的有效程度。如果这种因子存在一种以上的不同的形式(如分泌型和膜结合型),须说明它们存在的量及比例。3)体外试验:应提供外源基因导入体细胞后基因表达的状态及持续的情况。若外源基因导入的体细胞能杀伤肿瘤细胞,应提供的有效性证明和详细的资料。4)体内试验:如果有可能以动物模型来进行临床前试验,应测定上述细胞在体内存活的时间及其生物学功能。若细胞需到达体内特定的部位才能显示预期效果,则应分析细胞进入体内后的分布状态。若有合适动物的病理模型,应在这种动物模型中分析其治疗的效果。若某种治疗方法,确实无法以动物体内实验来显示其有效性,应作特殊说明,并提供有效性的其他依据。

3.3.7 免疫学考虑要点 (1)若用异体细胞导入人体,必须提供免疫学的详细检测资料:包括供体与受体间的抗原性差异,组织相容性抗原的匹配性、过敏反应、或自体免疫及移植物对宿主的排斥反应等。(2)若采用的材料属DNA、DNA-脂质体或人工载体复合物(如DNA-糖蛋白),除一般的毒性试验外,必须通过动物模型提供过敏或自体免疫有关的资料。

3.3.8 不同批号制品的质控 (1)一个批号的生物制品是指在一个单一容器中充分混匀的一定量的制品。这个概念,同样适合于基因修饰的免疫细胞

治疗。每一批细胞群、载体制备物或其他用于治疗的产品须进行必要项目的检测后才能发放(release)用于人体。(2)应把每一次从病人体内获取的经加工后用于人体的新制品作为一个批号。针对细胞制品的特殊性,应提出适合于其特点的批号质控标准,例如:1)细胞的性质鉴定:通过细胞形态、表型或生化分析、确证其细胞的特性以及是否存在异质性。2)活性:定量地证明该细胞的功能或合成某种产物的活性。3)细胞存活的定量数据以及能用于临床的最低极限。4)对细胞的各种检测,证明已排除有害因子(如细菌、霉菌、支原体、病毒等)的污染。5)内毒素的检测,若由于细胞的性质而不能进行通常的内毒素检测时,须予以说明。6)若属于大批量生产的制品,每批均应进行安全试验。7)若制品经冰冻保存后继续用于患者,而且应用前需融化或再扩增时,则需按IIC细胞库的要求再次重复以上的批号检测,才能用于临床。

3.3.9 关于重组病毒的操作及设施 若申请材料涉及重组病毒的操作,必须提供所在单位具有进行重组病毒的设施(相当于PII级实验室),以保证工作人员的安全和防止对环境的污染。

3.3.10 临床研究的要点 基因修饰干细胞治疗临床应用较为复杂,如将制品包埋于组织、瘤内注射、大量的细胞输入或施行其他手术等。因此必须有实验室和临床专家的协同和密切配合。提出详细的临床使用方案以及在临床监测和其他治疗方面的具体措施。临床研究的方案除基本上参照《新药临床研究的指导原则》外,应包括以下几点:(1)IRB的审查意见,包括对治疗方案的必要性、可行性、安全性、科学性、合规性、伦理性审查,以及对参加研究的临床机构与人员的资质审查意见。(2)选用的病种、患者的年龄范围、性别、疾病的发展阶段(如恶性肿瘤的临床分期)、试用的病例数。应预先制定病例的筛选标准。(3)给药的方式、剂量、时间和疗程。如需通过特殊的手术导入细胞制品,应提供详细的方案。(4)确定评估疗效的客观指标,包括临床指标和实验室检测项目。(5)基因治疗应尽可能提供其特有的指标,如导入细胞体内存活率、功能状态以及产生达到治疗目的的生物活性因子的状态、抗体形成等监测的指标。(6)若导入病毒或其他制品,应提供是否有病毒复制以及自体免疫和AE其他免疫等检测指标。对不同的制品应制订相应的监测方法。(7)对产生的AE、SAE、SUSAR必须作详细记录并及时总结报告。(8)鉴于基因修饰干细

胞治疗的特殊性,必须建立长期随访的计划及措施,以观察总结是否有远期的危害性(如致畸变等)。(9)对公共卫生和环境污染的考虑。鉴于基因修饰干细胞治疗是一类新的生物技术治疗方法,迄今为止,尚有许多未知的因素,本标准将根据发展情况予以修改和补充。

包括基因修饰的免疫细胞、CAR-T细胞、干细胞在内的基因修饰体细胞质量控制与管理节点路线见图9。

4 细胞和基因治疗产品的监管历程

嵌合抗原受体修饰的免疫细胞具有细胞和基因治疗产品的特殊性,研发技术含量高、产品有效期短、质控严格、个体化程度高、成本高昂。因此,相对于传统药物,此类技术产品从科学技术到产品转化和临床应用对监管提出了更高要求。

4.1 国外细胞技术产品监管政策

目前国际上对于以CAR-T为代表的基因修饰的细胞治疗产品的监管政策分两种模式:一种以美国和欧盟为代表的单轨制,即药品监管模式;一种以日本和中国台湾为代表的双轨制,即药品和医疗技术两种监管模式^[17]。

美国FDA生物制品评价研究中心下的组织和先进疗法办公室,负责管理细胞和基因治疗产品。基于风险管理原则,基因修饰的细胞治疗产品属于高风险产品,遵循药品管理要求^[17]。美国对于此类产品已经形成相对完善的法律监管框架,包含一系列涵盖工艺、临床前期研究、针对特定疾病或特定细胞、有效性和安全性、新药临床试验(IND)申请以及注意事项等多部法规和指南(表1)^[17-19]。

欧盟药品管理局将细胞和基因治疗产品定义为先进医疗产品,按照药品申报,由其下设的先进疗法委员会进行审评。欧盟颁布了一系列指南,促进细胞和基因产品的开发和应用(表1)^[17-19]。

日本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。不同于其他国家,日本将细胞和基因治疗产品作为再生医疗制品列为第4类医疗产品,独立于药品、医疗器械和化妆品单独监管。2013,日本进行了再生医学产品的审批改革,建立专门审批制度,兼顾再生医学产品的科学性、安全性和临床需求。日本的再生医学产品实行双轨制管理,研究者发起的临床研究,医疗机构内部实施的细胞采集和治疗,依据《再生医学安全法》,由厚生劳动省监管;第三方企业对再生医学产品发起的IND申请和上市申请,依据《药事法》2014,由药品医疗器

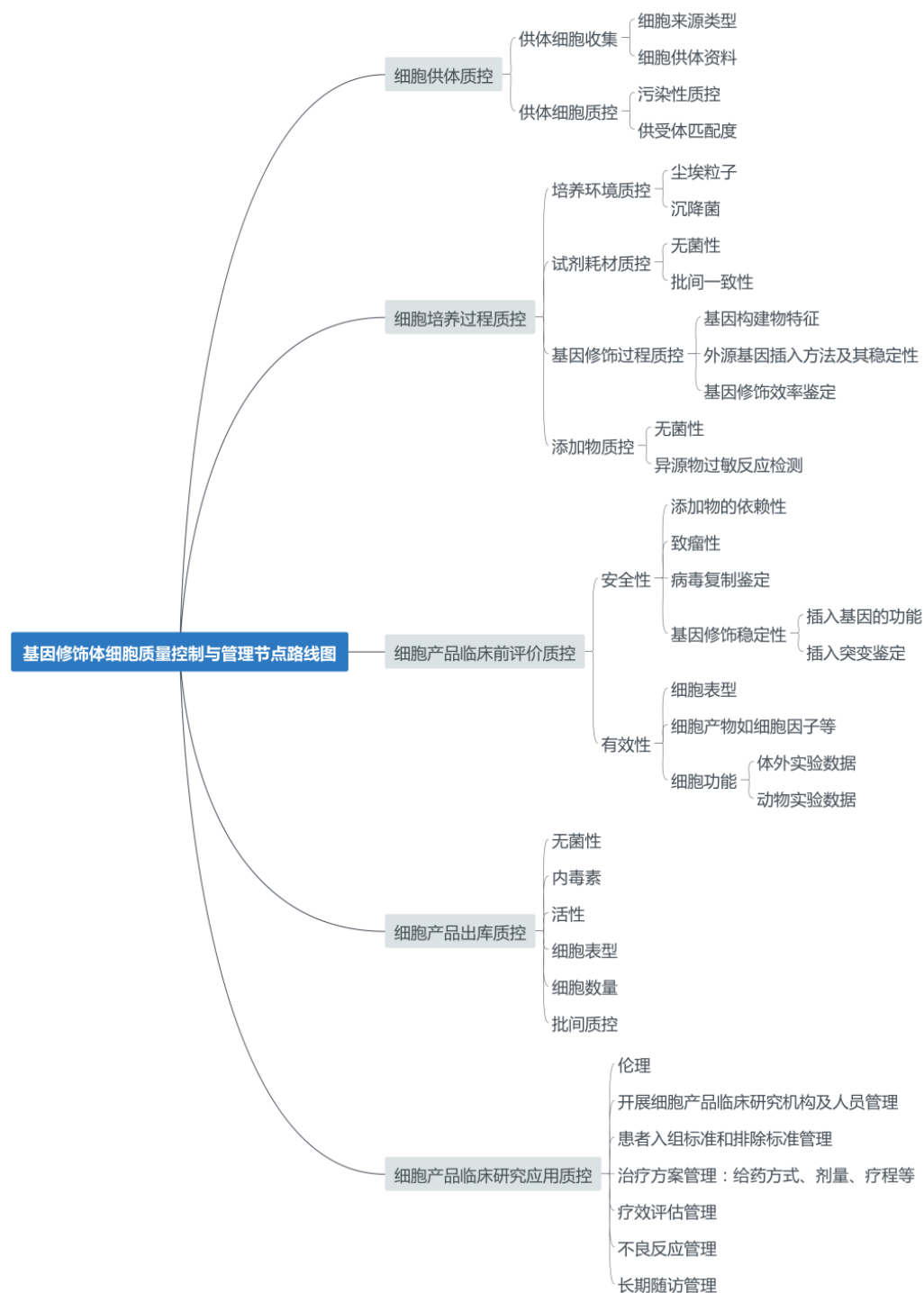


图9 基因修饰体细胞质量控制与管理节点路线图

Fig. 9 Genetically modified somatic cell quality control and management node roadmap

械综合机构监管。日本也出台了一系列研究指南和规范,但以干细胞为主(表1)^[17,19]。

4.2 中国细胞治疗产品和技术的监管现状

中国在细胞治疗产品的工艺研发和临床研究的水平与国际同步,并且随着近几年来免疫细胞和干细胞治疗技术的应用步入正轨,监管部门也出台

了一系列相应政策和法规(表2),加强了细胞治疗应用的引导和规范,完善了此类产品从早期研发到生产、从基础科研到临床研究阶段的各个环节的规定,并制订了相应的指导原则和基本要求^[18,20]。

同欧美国家相比,我国的技术指导原则、指南欠缺,并且缺乏相应的风险管理体系。因此,建立

表1 国外人体细胞与基因治疗法律法规指南

Table 1 Foreign laws, regulations and guidelines for cellular and gene therapy products

国家/ 区域	分类	有关文件
美国(单 轨制)	法律	《公共卫生服务法案》PHS Act Sec 361
		《美国食品药品和化妆品法案》
	法规	《美国联邦法规集》21CFR
		《人体细胞及组织产品的管理规定》21CFR1271
	指南/指 导原则	《加工人体细胞、组织及基于细胞、组织的产品设备指南》
		《细胞和基因治疗产品的有效性验证指南》
		《细胞和基因治疗产品的临床前研究调查评估指南》
		《细胞治疗与基因治疗产品的早期临床试验设计的考虑指南》
		《人体细胞治疗和基因治疗指南》
		《关于FDA评审及研制机构的指南人类体细胞治疗研究性新药的化学成分和审查、生产和控制(CMC)等方面的申请(IND)信息》
		《人类基因疗法新药申请(INDs)的化学、制造和控制(CMC)信息》
		《在产品生产、患者随访期间,测试基于逆转录病毒基因治疗产品的病毒复制能力》
		《人类基因治疗产品给药的长期随访》
		
欧盟(单 轨制)	法律	《医药产品法》2001/83/EC
		《医疗器械法》93/42/EEC
	法规	《先进技术治疗医学产品法规》2007
		《人类组织和细胞捐赠、获取、检测、处理、保存、储藏和配送的质量安全标准》2004
	指南/指 导原则	《人体组织细胞的捐赠、采集和检测技术规范》2006
		《人体细胞组织可溯源技术标准、副作用警告与处理、保藏、配送的技术要求》2006
		《植入人体组织与细胞质量与安全的等效性标准流程》2015
		《癌症细胞免疫治疗药物产品的有效性监测指南》2007
		《先进治疗产品安全性与有效性的监测评估指南》
		《基因修饰类细胞产品指南》
		
日本(双 轨制)	法律	《药物、医疗器械与其他产品法》2014
		《药事法》2014
		《再生医学促进法》2013
		《再生医学安全法》2014
	法规	《关于修订关于药品、医疗器械、再生细胞治疗产品、基因治疗产品和化妆品质量保证、功效和安全的技术法规草案》2016
		《细胞及组织产品使用的总体原则》2000
	指南/指 导原则	《人体异源的细胞和组织产品的安全和质量保证指南》2008
		《人体同源的细胞和组织产品的安全和质量保证指南》2008
		《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》
		

和完善细胞和基因治疗的监管政策体系迫在眉睫。

5 结语

在各种新技术不断颠覆人类认知的时代,期待生物治疗使医学领域发生翻天覆地的变化,而这种变化的弄潮儿,一定是体细胞治疗。纵观医学发展

史,基础医学是临床医学发展的奠基石,每当研究成果蓄积足够能量时,都会造就各种疾病优异治疗效果并喷涌。当下是体细胞治疗蓄积能量的时刻,在医学专家不断优化技术深入研究的同时,管理者也在探索中试水相应监管及规范条例。相

表2 中国人体细胞与基因治疗法律法规指南

Table 2 Chinese laws, regulations and guidelines for cellular and gene therapy products

分类	时间	有关文件	发布部门
总则	2019年12月	《中华人民共和国药品管理法》	人大常委会
	2020年7月	《药品注册管理办法》	国家市场监督管理总局
	2018年11月	《医疗技术临床应用管理办法》	国家卫生健康委员
	2011年3月	《药品生产质量管理规范(2010年修订)》	卫生部
	2020年7月	《药物临床试验质量管理规范》	NMPA
	2020年7月	《生物制品注册分类及申报资料要求》	NMPA
临床前阶段	2003年3月	《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》	国家药品监督管理局(SDA,现NMPA)
	2008年9月	《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》	CDE
	2009年6月	《自体免疫细胞(T细胞、NK细胞)治疗技术管理规范》(征求意见稿)	卫生部
	2017年12月	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》(试行)	食品药品监督管理总局(CFDA,现NMPA)
	2018年3月	《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报考虑要点》	CDE
	2018年6月	《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》	食品药品检定研究院
临床试验阶段	1993年5月	《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》	卫生部
	2019年3月	《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)	卫健委
	2019年11月	《GMP附录-细胞治疗产品》(征求意见稿)	食品药品审核查验中心(CFDI)
伦理规定	2003年3月	《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》	卫生部、科技部
	2010年11月	《药物临床试验伦理审查工作指导原则》	SFDA(现NMPA)
	2016年12月	《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》	卫计委

信在不远的将来,细胞治疗将成为各种疾病治疗的重要选项,由于其生物活性及所涉病种的广泛性,必将成为人类战胜疾病历史上的另一个里程碑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡泽斌,吴朝晖,任秀宝,等.我国免疫细胞治疗临床研究和应用的现状及管理对策[J].中国医药生物技术,2014,9(5):396-401.
Hu Z B, Wu Z H, Ren X B, et al. Current situation and management of clinical research and application of immune cell therapy in China [J]. Chin Med Biotech, 2014, 9(5): 396-401.
- [2] 林巧.干细胞治疗产品质量管理策略分析[J].药学进展,2019(6):404-411.
Lin Q. Analysis of quality management strategy of stem cell therapy products [J]. Prog Pharm Sci, 2019(6): 404-411.
- [3] 中国医药生物技术协会.免疫细胞制剂制备质量管理自律规范[S].2016.
China Medicinal Biotech Association. Self-regulatory Code for Quality Management of Immune Cell

Preparation [S]. 2016.

- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)[EB/OL].(2013-03-07)[2020-12-08].<http://www.nhc.gov.cn/wjw/zcjd/201304/adbec2ac0a8141609b6b87e78853e679.shtml>.
National Health Commission of the people's Republic of China. Guidelines for Quality Control and Preclinical Studies of Stem Cell Agents (Trial) [EB/OL]. (2013-03-07) [2020-12-08]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/zcjd/201304/adbec2ac0a8141609b6b87e78853e679.shtml>.
- [5] 中国医药生物技术协会.嵌合抗原受体修饰T细胞(CAR-T细胞)制剂制备质量管理规范[S].2018.
China Medicinal Biotech Association. Practice for quality management of preparation of chimeric antigen receptor modified T cells [S]. 2018.
- [6] 卫生部药政管理局.人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点[S].1993.
China Medicinal Biotech Association. Key points of quality control in clinical research of human somatic cell therapy and gene therapy [S]. 1993.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.生物医学新技术临床应用管理条例(征求意见稿)[EB/OL].(2019-02-26)[2020-12-08].<http://www.nhc.gov.cn/wjw/yjzj/>

- 201902/0f24ddc242c24212abc42aa8b539584d.shtml.
National Health Commission, PRC. Regulations on the Administration of Clinical Application of New Biomedical Technology (Draft for Comments) [EB/OL]. (2019-02-26) [2020-12-08]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/yjzj/201902/0f24ddc242c24212abc42aa8b539584d.shtml>.
- [8] 国家卫生和计划生育委员会,国家食品药品监督管理局. 干细胞临床研究管理办法(试行)(国卫科教发[2015]48号)[EB/OL]. (2015-07-20)[2020-12-08]. <http://wsjkw.gd.gov.cn/attachements/2019/01/24/006efcd346bd1b5b6fafdc50a93c625a.pdf>.
- National Health and Family Planning Commission, State Food and Drug Administration. Notice on the issuance of management measures for stem cell clinical research (trial) [EB/OL]. (2015-07-20)[2020-12-08]. <http://wsjkw.gd.gov.cn/attachements/2019/01/24/006efcd346bd1b5b6fafdc50a93c625a.pdf>.
- [9] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范[S]. 2020.
National Medical Products Administration (NMPA). Practice for quality control of pharmaceutical production [S]. 2020.
- [10] Papathanasiou M M, Stamatis C, Lakelin M, et al. Autologous CAR T-cell therapies supply chain: challenges and opportunities? [J]. Cancer Gene Ther, 2020, 27(10/11): 799-809.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 细胞制品研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2017-12-22) [2020-12-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxgggtg/ylqxzhdyz/20171222145101557.html>.
- NMPA. Technical Guidelines for Research and Evaluation of Cell Products (Trial) [EB/OL]. (2017-12-22) [2020-12-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxgggtg/ylqxzhdyz/20171222145101557.html>.
- [12] 贾丹. L生物公司成骨细胞项目风险管理研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
Jia D. Risk Management of osteoblast development in biological company "L" [D]. Wuhan: Huazhong University of Science & Technology, 2018.
- [13] Li Y H, Huo Y, Yu L, et al. Quality control and nonclinical research on CAR-T cell products: general principles and key issues [J]. Engineering, 2019, 5(1): 122-131.
- [14] 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[J]. 中国药事, 2018, 32(6): 829-852.
NIFDC. The key points quality control and non-clinical studies of CAR-T cell therapy products [J]. Chin Pharm Aff, 2018, 32(6): 829-852.
- [15] Kite Pharma, Incorporated. Summary Basis for Regulatory Action [EB/OL]. (2017-10-18) [2020-12-08]. <https://www.fda.gov/media/108788/download>.
- [16] Novartis Pharmaceuticals Corporation. Summary Basis for Regulatory Action [EB/OL]. (2017-08-30) [2020-12-08]. <https://www.fda.gov/media/107962/download>.
- [17] 虞淦军, 吴艳峰, 汪珂, 等. 国际细胞和基因治疗制品监管比较及对我国的启示[J]. 中国食品药品监管, 2019, 8: 4-19.
Yu G J, Wu Y F, Wang K, et al. Comparison of international regulation of cell and gene therapy products and its inspiration to China [J]. China Food Drug Adminst Magaz, 2019, 8: 4-19.
- [18] 王刚. 细胞和基因治疗产品监管政策的中美比较[J]. 中国食品药品监管, 2019, 8: 20-25.
Wang G. Comparison of regulatory policies for cell and gene therapy products between China and America[J]. Chin Food Drug Adminst Magaz, 2019, 8: 5-20.
- [19] 吴曙夏, 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.
Wu S X, Yang S J, Wu Z Z. Study on regulatory policy of cell therapy in USA, EU and Japan [J]. Chin Med Biotechnol, 2016, 11(6): 491-496.
- [20] 何露洋, 陈英耀, 魏艳, 等. 美国肿瘤免疫治疗技术管理经验对中国的启示[J]. 医学与社会, 2017, 12(30): 46-49.
He L Y, Chen Y Y, Wei Y, et al. Enlightenments to China of management experience of tumor immunotherapy technology in America [J]. Med Soc, 2017, 12(30): 46-49.

[责任编辑 兰新新]