

# 细胞制品研究与评价技术指导原则

## (征求意见稿)

### 一、前言

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的思路和治疗方法。为规范和指导这类产品的开发与研究，撰写本指导原则。由于细胞治疗类产品技术发展迅速且产品特异性较强，本指导原则定位于一般性的基本原则，当个别条款或要求不适用时，应具体情况具体分析。

### 二、范围

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。本指导原则适用产品的特征应符合《药品管理办法》中对药品的定义，并符合以下一些要求：1. 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；2. 可能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。

### 三、风险控制与一般要求

细胞制剂所带来的风险很大程度上取决于细胞的来源、类型、性质、生产工艺、非细胞成分和具体治疗用途等。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。因此，为控制细胞制剂及其制备过程中的风险，应本着具体情况具体分析的原则制定风险控制方案。在细胞制剂研发初期，可根据现有的对该类型产品的认识及其预期用途进行初步风险分析。申请人应在整个产品生命周期内不断地收集和更新数据，进一步明确风险。

在评估产品的整体风险时，应考虑下列因素对产品风险的影响：细胞的来源；细胞操作程度；细胞的增殖、分化和迁移的能力以及活性持续时间；激活免疫应答的能力；使用方式以及对受者的预处理；暴露、培养的时间及细胞寿命；细胞和生物活性分子或结构材料组成的组合产品；类似产品的经验或相关临床数据的可用性。

在产品的整体研发中，应不断综合各种风险因素进行分析评估，特别是应将综合风险分析结果用于：确定与产品的质量 and 安全性相关的风险因素；确定在非临床和临床开发中所需数据的范围和重点；确定风险最小化措施的过程等。

细胞制品中的细胞来源和获取过程应当符合伦理。对于制备过程中不合格及临床试验剩余的细胞制品或捐赠物，必须进行合法、妥善并符合伦理的处理。

细胞制品的生产者应建立“知情与保密”管理体系，一方面让供者充分了解细胞的研究用途和使用情况，另一方面让供者的个人信息得到充分的保护。

细胞制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试者使用过程中的可追溯性。

考虑到细胞制剂的多样性，因此，鼓励申请人在项目开发过程中按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》等相关规定加强与药品审评中心的沟通交流。

## 四、药学研究

### （一）一般原则

细胞制品的研究与生产应符合生物制品的一般要求，生产全过程必须符合《药品生产质量管理规定（GMP）》的要求并严格执行，由于涉及活细胞的操作处置，应特别关注人员、环境、设备等与之相适应的要求。生产工艺过程应经过严格的工艺验证并建立清晰的关键控制点，应建立全过程控制体系，生产全过程要求无菌操作，并应严格控制生产用原材料和生产操作过程中可能引入的外源性污染或交叉污染。应建立生产隔离系统，保证不同批次产品或不同产品在培养箱、接种箱和冻存室内等重要环节与其他产品隔离开来。制定严格的批隔离、生产线清场和操作规范，严格防止受试者特异性制品批次间的混淆。

细胞来源的供者应符合伦理和国家相关的法律法规的要求，并根据产品自身的特点综合评估供者用于产品生产的合理性。一般情况下，采集前应对供者进行筛查，包括健康状况的全面检查（如一般信息、既往病史和家族性遗传病等）、

病原微生物的感染筛查和在危险疫区停留情况的调查等。

本原则主要是基于目前的认知，对于不同细胞制品的研制生产提出的安全、有效、质量可控的一般原则。由于细胞制品种类多、差异大、进展快，其风险程度不同、性质复杂多变、技术更新迅速，对于不同类型产品，可基于风险特征和专项控制措施，制订适合其产品的特有技术要求。

## （二）生产用材料

### 1. 生产用细胞

生产用细胞的获取、运输、分选、检验或保存等操作应经过研究和验证。生产用细胞的培养情况、代次、生长特性、保存状态、保存条件以及检验情况等应在研究和验证的基础上予以明确并制定规范。

对于可以培养、扩增或传代的细胞，应建立细胞库进行保存。细胞库的层级可根据细胞自身特性、生产情况和临床应用情况综合考虑。对于不适合建立细胞库原代细胞等，可选择合适的阶段对生产用细胞进行检验。

生产用细胞的检验应满足安全性、质量可控性或有效性的基本要求。应关注终末收获期细胞的检定情况，对研究生产用细胞传代过程中的稳定性、评估传代相关的安全性风险，并明确生产用细胞的限传代次。

### 2. 其他生产用材料

应建立良好、规范的生产用材料质量管理体系，包括使

用风险评估、对供应商的审计和制定质量放行检测机制等工作程序。应明确生产用材料的来源、组成、用途、用量和质量控制情况。选择生产用材料时应考虑其使用的必要性、安全性和对细胞可能产生的非预期影响，应开展安全性风险评估，必要时对其残留量进行放行检测。应尽量采用已经获得批准用于人体的或符合药典标准的生产用材料。应避免使用对细胞活性或分化程度/状态产生非预期影响、导致细胞突变，或存在致敏可能性（如 $\beta$ -内酰胺类抗生素等）的生产用材料。

细胞培养过程中，不得使用同种异体人血清或血浆，严禁使用疫病流行区来源的动物血清，应严格控制感染性病原微生物引入的风险。细胞培养过程中所用的培养基或生长因子、细胞因子和抗体等物质的来源应清楚，使用情况应明确，质量应经过验证，其组成成分应具有一定的纯度标准并符合无细菌、真菌、分枝杆菌、支原体、致病微生物及低内毒素的质量标准，残留物质应对使用者无不良影响（如免疫原性）。

生产用材料外源因子的检测应满足输血操作规范的要求以及技术发展对新型外源因子的认知。自体使用产品应严格防止可能存在的外源因子传播的风险。

对于需要经过基因修饰的产品，应明确基因修饰过程中采用的生产材料的来源、检测和质量控制情况，具体要求可参见《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》和其他

相关的技术指导文件。

应对辅料的使用、用量和质量情况加以研究和验证，证明其使用的必要性、安全性和合理性。宜优选经批准可用于人体的辅料，否则需要开展全面的研究与评估。对于新型的辅料应开展适当的临床前安全性研究。

### （三）制备工艺与过程控制

制备工艺指从供者获得目的细胞到细胞成品输入到受者体内的一系列体外操作的过程。研究者应进行工艺的研究与验证，证明工艺的稳健性和可行性，生产工艺中应避免细胞发生非预期的或异常的转化，并应能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。研究者应不断优化制备工艺，缩减物理、化学或生物学作用对细胞的特性产生非预期的影响，以及减少杂质的引入，如蛋白酶、核酸酶、选择性的抑制剂等。宜采用连续的制备工艺，如生产过程中有短暂的停顿，应对细胞的保持条件和时长进行验证。

应对生产工艺全过程进行监控，包括生产工艺参数的监测、过程控制指标的达成和废弃指标的制定等。申请人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，制定过程控制过程中关键的、敏感的步骤或限定参数，以避免工艺发生偏移。同时，还应该对中间体进行质量监控，例如，细胞在体外需要进行基因修饰或诱导分化，需要关注并研究

和验证基因物质设计的合理性和安全性、基因物质的转导效率、基因进入细胞后的整合情况、细胞的分化情况、细胞生长特性（如恶性转化等）、细胞的表型和基因型、目的基因的遗传稳定性情况，以及转导用基因物质或诱导物质的残留情况等方面，并开展安全性评估。

关于剂型和制品处方，应根据临床用药要求和产品自身的稳定性情况而定。有些细胞制品在给药前需经过制品成分物理状态的转变、容器的转变、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验证与研究，并进行严格的执行与操作。

#### **（四）质量研究与质量控制**

##### **1. 质量研究**

细胞制品的质量研究应选择有代表性的生产批次，应选择合适的生产阶段样品（如初始分离的细胞、中间体或成品）进行研究，以说明生产中样品与终产品的质量情况。质量研究应涵盖细胞特性分析、功能性分析、纯度分析和安全性等方面，并且根据制品的自身特性可再增加其他相关的研究项目。

细胞特性研究包括细胞鉴定（基因型、表型）、分化潜能研究、表面标志物的表达、生化活性、对外源性刺激的应答和表达产物的定性与定量的研究等方面。异体来源的细胞成分，可采用遗传多态性的鉴定方法。对于预期产品为多种

不同类型或不同基因型/表型细胞所组成的混合物时，应对细胞的混合特性进行鉴定研究和定量质控。

功能性分析，应针对细胞的性质、特点和预期用途等，建立功能性研究的方法，并用于研究与分析。研究中应考虑到产品的作用机制（细胞直接作用、细胞分泌因子作用或是其他），结合临床应用的适应症或其他可替代的指标建立合理、有效的效价检测的方法。

细胞纯度方面，应检测活细胞百分含量、亚细胞类别百分含量（如不同分化阶段细胞群体），如果进行了基因修饰或分化诱导，则应检测功能性细胞的百分含量。对于其他无关的细胞群体应进行定性和定量的研究与质量控制。

安全性相关的研究，应根据细胞来源和制备工艺过程的特点考虑，可选择针对外源性因子、细胞恶性转化的可能性、致瘤性和促瘤性、相关杂质、病毒载体回复突变等方面开展研究。相关杂质研究中应包括工艺中引入的杂质（如血清、蛋白酶、分化诱导试剂、病毒载体等）和产品相关的杂质（如细胞非预期表达的产物、死细胞残余和其他可能的生物降解产物等）。

## 2. 质量控制

应建立细胞制品放行检验机制。检定项目应当建立在产品质量研究以及对生产工艺和生产过程充分理解的基础之上，同时兼顾产品的特性和当下的科学认知与共识。一般应

包括鉴别、效价、纯度、杂质、活细胞数、细胞存活率和一般检测（如无菌、支原体、内毒素、外观、pH、渗透压、颗粒物控制）等。验收标准的制定应以临床前研究批次、临床研究批次和验证批次中检测获得的数据，以及其他相关数据（如经验、文献报道和稳定性研究等）确定。

细胞制品放行时，如不能完成所有的检验，可考虑加强工艺过程中的样品检验，将过程控制与放行检验相结合，通过过程控制简化放行检验，以上操作应经过研究与验证，并附有相应的操作规范。应在产品使用前完成全部放行检验，当有些放行检验结果可能后置时，应对可能出现的意外检测结果制定处置方案，必要时，留样备查。

一些细胞制品在给药前还需经过一系列操作步骤，在完成操作后建议对最终产品进行质量核准，如细胞形态、活细胞数、细胞存活率、颜色、浊度、颗粒物和可见异物等，以及操作步骤的复核和标签核对等。

放行检验用方法应经过研究与验证，特别是对于建立的新方法应进行全面的验证，对于药典中收录的方法应进行适用性的验证。对于效期短和样本量小的制品，可采用快速、微量的新型检测方法。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，应采用两种检验方法进行相互验证。

## （五）稳定性研究

细胞制品的生产应采用连续的工艺，对于生产过程中需要保存的样品和产品应进行稳定性研究，以支持其存储条件与有效期。细胞制品的稳定性研究可参照一般生物制品的稳定性研究要求，并根据产品自身的特点、临床用药的需求，以及保存、包装和运输的情况设计合理的研究方案。其中，需要特别关注细胞制品的运输稳定性研究和使用过程中的稳定性研究等，应开展研究证明在拟定的存储条件下，细胞制品的质量不会受到运输、使用中或其他外界条件的影响。应根据产品自身的特点和存储条件等方面，合理的设计稳定性考察的项目和检测指标，例如，冷冻储存的样品或产品一般应开展反复冻融的研究。考察项目中建议涵盖细胞效力、纯度、细胞特性、活细胞数、细胞存活率和安全性相关的内容等。

#### （六）容器和密闭系统

为避免由于存储而导致的产品质量发生非预期变化，细胞制品生产过程中的样品和成品需要保存于相应的包装容器和密闭系统中，研究者应对选择的包装容器和密闭系统进行安全性评估和相容性研究，以说明其使用的合理性，例如密封性研究、冷冻储存适应性研究等。

细胞制品生产过程中可能涉及到样品与容器短暂接触的环节，如采集的组织或细胞、中间体、成品回输等，研究者应对容器进行安全性评估或相容性研究。

对于运输用的次级包装容器或材料也应经过验证，如对其遮光性、密封性和抗击机械压力等方面进行研究和验证。

## 五、 药理毒理研究

### （一）非临床评价一般考虑

#### 1. 评价内容

由于细胞治疗产品的物质组成及机制与小分子药物、大分子生物药物和医疗器械不同，所以，传统、标准的临床前评价方法不一定适用于细胞治疗产品。决定细胞治疗产品非临床评价内容的核心是细胞类型及临床用途，也与细胞来源、种类、生产过程、修饰、处方中非细胞成份等密切相关；评价内容的选择还与研发计划及相应的临床试验方案有关；由于细胞治疗产品种类繁多，其治疗原理、体内生物学行为、临床应用的利弊存在巨大差别和不确定性，对每种产品的评价要求应遵循“具体情况具体分析”原则，并在后续的临床开发过程中开展必要的非临床试验。同时，生物技术药的非临床安全性评价指南（ICH S6）可为细胞治疗产品临床前评价提供参考。

当细胞治疗产品属于以下情况时，建议开展更多的临床前研究：

- 干细胞及多潜能细胞，包括诱导多能干细胞（iPS）；
- 基因修饰的细胞，关注导入基因的功能实现及安全性风险；

- 生产工艺复杂、处方组成复杂的产品；
- 长期、全身用药的细胞产品或长期存留于人体的细胞。
- 用于目前有治疗手段、非致死性疾病的治疗产品。

## 2. 受试物要求

非临床评价试验应尽量使用拟用于临床的细胞产品；用于支持注册申请的关键试验的受试物，其生产工艺及质量应与拟用于临床试验的产品相一致（如果不一致应给予说明，并评估其对预测人体反应的影响）。

如果由于相关动物选择的限制，可使用动物源性类似物进行非临床评价，动物源性类似物应该与细胞治疗产品具有尽可能相似的生产工艺及质量标准，并进行必要的比较以确认替代品的质量属性，可考虑如下对比参数：

- 组织或样本获取的程序
- 细胞识别、分离、扩增以及体外培养程序
- 细胞生长动力学参数（例如细胞倍增时间、细胞生长曲线、细胞增殖高峰时间）
- 表型和功能特性（比如生长因子和细胞因子的分泌，细胞群体特异性表型/基因型标志）
- 终产品配方/细胞支架种植方式（如果有）
- 最终产品的储存条件及细胞活力。

以上类似细胞治疗产品与人源细胞治疗产品的参数应尽量相近，从而可最大化提高动物试验所得数据的准确性。采

用动物源性类似物进行的非临床安全性数据外推至临床试验起始安全剂量时，需要对数据进行充分、科学地考虑。临床前样品和临床用样品的任何相似性和区别均应在新药申报时予以说明。

### 3. 动物种属选择

非临床评价应选择合适种属的动物进行试验，所选动物应对细胞治疗产品的生物反应与预期人体反应相似，动物模型选择需考虑以下几个方面：

- 生理学和解剖学与人类具有可比性，注射/移植处的解剖学部位；
- 对于基因治疗所用病毒载体或微生物载体感染和复制的容许度/敏感性；
- 对人类细胞制品或携带人类转基因的细胞制品的免疫耐受性；
- 临床给药系统/流程的可行性，转运特定剂量的细胞到治疗靶点的可行性；
- 免疫缺陷动物的可用性，可实现对产品进行长期安全性评估。

如果缺乏相关动物，可以选择体外实验、同源动物模型、基因敲除及转基因模型，人源化动物等开展试验，以研究细胞治疗产品某一方面或多方面的药理、毒理学特性。另外，可考虑采用疾病动物模型进行药理毒理学评价。由于细胞治

疗产品的特性（如产品效应持续时间延长、在体内持续存在、在细胞产品与疾病环境间复杂的作用机制、侵入性的给药途径），疾病动物模型可能更适合评价这些产品的活性与安全性。

#### 4. 给药方式（途径）

非临床评价中，细胞治疗产品的给药方式应能最大程度模拟临床拟用给药方式。如果在动物试验中无法模拟临床给药方式，临床前研究中需明确替代的给药方式/方法，并阐明其科学性和合理性。

当使用特殊的给药器械（装置）进行给药时，非临床试验采用的给药器械系统必须与临床一致，否则应说明实际使用的给药器械系统的理由。申请人应提供足够的证据，以判断给药器械系统的安全性，给药器械系统的评价可以单独评价，也可以与细胞治疗产品一并评价。

#### 5. 受试物分析

考虑到细胞特性分析方法的复杂性，在生产单位提供质量检测报告的基础上，至少应开展细胞计数、活细胞比例测定，与药学研究要求一致，其他细胞属性及制剂质量分析等根据具体情况由研究者决定。

#### （二）药效学研究

药效学研究应采用可靠的方法验证细胞治疗产品的基本治疗原理，研究细胞治疗产品的归巢能力和免疫调节功能，

观察特定细胞因子和/或特定基因表达情况，确定生物学效应标志物。试验设计应考虑细胞治疗产品作用机制、疾病的周期长短以及给药方式等因素，结合细胞治疗产品制品的特性和存活时间。

应采用多种动物模型完成细胞治疗产品的药效学评价，所选动物模型应接近于人类疾病病理生理过程的实验动物。当动物模型不能完全反映人类疾病的病理生理过程时，应考虑采用替代模型和体外实验；若无法找到替代模型，应考虑制备动物来源的类似细胞治疗产品来进行药效学评价。当临床上需要采用特殊给药方式在小动物试验中无法实现，以及采用临床相似用量时，小动物无法给药的，建议选用大动物进行。

### **（三）药代动力学研究**

药代动力学研究应能阐明细胞的体内过程以及伴随的生物学行为，传统的药代动力学研究方法可能不适用于细胞治疗产品的研究，应根据细胞的类别和特点选择合适的动物模型，一般考虑雌雄各半如选择单一性别动物需说明原因；根据研究目的及检测指标的临床价值建立合适的生物分析方法并进行必要的验证；进入动物体内的人源细胞可能由于其免疫原性而影响细胞测定，在检测方法建立及结果分析时应给予考虑。药代动力学研究内容包括但不限于如下方面：

#### **1. 生物分布**

分布是指细胞给予机体后最初的存在部位，包括血液及各种组织内的存在；初期的分布受血流影响较大，也与细胞的特异性相关；生物分布研究必须考虑取样的代表性和一致性，在实验周期内至少选择三个时间点进行研究。应采用一种或多种细胞追踪方法，并阐述方法的科学合理性。可选择的技术方法有影像技术、PCR 技术、免疫组化等。

## 2. 细胞迁移、定植（归巢）、分化

初期分布后，细胞会发生迁移、定植在某些组织或进一步分化成功能细胞发挥其治疗作用；细胞治疗产品的分布及持续存在时间（Persistence）是影响细胞治疗产品有效性和安全性的最重要因素，应进行与动态观察，必要时直至这些细胞的消失或功能丧失。

## 3. 细胞在体内的生物学行为

代谢研究还要关注细胞在体内的增殖、生物分子的分泌以及与宿主组织的相互作用，相互作用还包括细胞治疗产品的介质（辅料成份）及分泌的生物活性分子引起的周围组织反应。

## 4. 对于基因修饰细胞的特殊考虑

对于基因修饰的细胞，为证明基因修饰的治疗原理，需要进行目的基因的存在、表达、以及表达产物的生物学作用的研究。

### （四）安全性评价

## 1. GLP 遵从性要求

细胞治疗产品的安全性评价应遵从《药物非临床试验质量管理规范》(GLP)的要求。建议最大限度地遵循 GLP 规范,但由于细胞治疗产品的安全性评价存在着明显的技术复杂性,对于某些在非 GLP 状况下开展指标检测,应予说明并评估其对试验结果的可靠性和完整性的影响,进而评估其对细胞治疗产品总体安全性评价的影响。

## 2. 安全药理学试验

细胞在体内分泌的活性物质可能会对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统功能等产生影响;细胞本身分布或定植于生命器官,细胞产品的处方成份等也可能影响器官功能,因此对于细胞治疗产品应考虑进行安全药理试验。如果毒性试验发现有潜在风险,应补充开展有关安全药理试验以确认其非预期的药理学作用。

## 3. 单次给药毒性试验

拟用于人体的细胞治疗产品需要进行单次给药毒性试验。通过该试验可获得剂量与全身和/或局部毒性之间的剂量-反应关系,有助于了解其毒性靶器官,为重复给药毒性试验的剂量设计提供重要参考。单次给药的观察时间应长于常规的单次给药毒性试验,因为细胞在体内存活时间长,其生物学作用也会持续较长时间。

## 4. 重复给药毒性试验

试验设计应包含常规毒理学研究试验的基本要素，并结合细胞治疗的特殊性设计，以期获得尽可能多的安全性信息。

**动物种属选择：**通常应遵循具体问题具体分析的原则。对于可能因免疫原性导致细胞无法在动物体内存活的产品，可选择免疫缺陷的小鼠或大鼠进行试验。如果有足够的资料支持细胞产品不会因免疫原性导致细胞无法在动物体内存活，则可以选择合适的非免疫缺陷动物进行试验。如细胞治疗产品涉及支架或给药装置，且由于体型较小而无法在啮齿类动物进行给药的情况下，可考虑采用大动物进行试验。一般情况下应采用雌雄动物进行试验，如有特殊适应症可根据实际情况选择单一性别动物。若无相关动物，非相关动物试验对评价生产工艺过程、全处方的安全性及非靶效应也具有价值。

**剂量组设计：**参考重复给药毒性研究指导原则，但至少包含临床拟用剂量或药效剂量、以及高于这一剂量的组别，结合处方组成及生产工艺，设置合适的对照组。

**观察指标：**除常规观察指标外，结合产品特点，选择合适的观察指标，如：选择性组织，如给药部位及可能的增生性病变，以确定是否存在人源细胞；评价物种特异性原发肿瘤（啮齿或人类）。并应观察细胞治疗的特殊指标，如输入细胞的存在、生物活性分子的分泌、免疫反应、与宿主组织的相互作用等；如果结合开展其他试验，则应设置相应的指

标。

## 5. 免疫原性和免疫毒性试验

免疫原性受多种因素的影响，包括同源或非同源治疗、给药部位、细胞的成熟状态、给药次数、免疫性疾病以及免疫系统的衰老情况等，需要结合产品特点及临床应用设计免疫原性评价。在进行免疫原性评价时应充分考虑动物模型与临床患者的差异，需要尽量选择与人体对受试物反应接近的动物种属进行免疫原性评价。由于人源性的细胞治疗产品对于实验动物而言是外源异物，在动物中极易产生免疫原性反应，尽管此类免疫原性反应并不能预示在人体也同样会产生类似免疫原性反应，但可提示此类风险的存在。另外，除细胞治疗产品中细胞本身导致的免疫原性外，还需关注细胞治疗产品如诱导多能干细胞等的制备过程中所使用或产生的物质如培养基、强制表达的基因产物等，也可能产生的免疫原性反应。因此，有必要对细胞治疗产品中全新的组成成分进行分别的评价。

细胞治疗产品在治疗过程中除可诱导机体产生免疫原性反应外，还可通过作用于或调节免疫系统产生免疫毒性。对于主要通过作用于或通过调节免疫系统而起药效作用的细胞治疗产品，其细胞治疗诱导的免疫毒性尤应值得关注。以肿瘤的免疫治疗为例，细胞治疗产品诱导的免疫毒性风险主要包括 3 类：非肿瘤组织的靶向毒性、肿瘤组织的脱靶毒性以

及细胞因子释放综合征。由于不同疾病状态下的动物可能对细胞治疗产品的反应不同，可以选择正常动物和疾病模型动物分别进行免疫毒性的评价。

## 6. 致瘤性试验

细胞治疗产品的致瘤性风险取决于产品中不同细胞的分化状态、生产过程中采用的细胞培养方式引起生长动力学改变、基因修饰细胞的转基因表达（例如多种生长因子）、诱导或增强宿主体内形成肿瘤的可能性、以及目标患者人群等，需要根据以上特点进行综合考虑。

致瘤性试验必须使用临床拟用产品进行试验。由于免疫排斥，人源性细胞治疗产品的致瘤试验一般推荐使用免疫抑制的啮齿类动物进行试验。

## 7. 生殖毒性试验

细胞治疗产品的生殖和发育毒性评价主要是取决于产品的特性、临床适应症以及临床拟用人群，应根据具体情况具体分析。

## 8. 遗传毒性试验

对于人源的细胞治疗产品，除非该产品与 DNA 或其他染色体物质存在直接的相互作用，否则无需进行遗传毒性试验。

## 9. 特殊安全性试验

应对局部耐受性、组织兼容性及对所分泌物质的耐受性进行评估。

## 10. 其他毒性试验

对于采用基因修饰的细胞治疗产品，需关注有复制能力的病毒产生（Replication-competent Viruses, RCV）和插入突变，特别是致癌基因的活化。在其生产质量评估阶段可对 RCV 形成风险进行评估，并应对其导致的插入突变风险进行评价。

## 六、 临床研究

当细胞制剂进入临床试验阶段时，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安全性评价、药代动力学研究、药效学研究、剂量探索研究和确证性临床试验等。根据不同细胞制剂的产品性质，可酌情调整具体的试验设计。

鉴于细胞制剂特殊的生物学特性，在临床试验研究中，需要采取不同于其它药物的临床试验整体策略。为了获得预期治疗效果，细胞制剂可能需要通过特定的手术措施、给药方法或联合治疗策略来进行给药。因此，在临床试验方案设计中应一并考虑。

细胞制剂很多特有的性质也会影响其临床试验的设计，包括产品特性、生产特点以及临床前研究的结果等。

### （一）受试者的保护

受试者的选择需要考虑多方面的因素，选择宗旨是能使研究受试者的预期风险与潜在获益经过慎重评估，同时能实现研究的科学目的。

在早期临床试验阶段，所预期的获益或风险存在很大的不确定性。对于预期作用持久或永久以及侵入性给药等高风险特点的细胞制剂，在试验中不应采用健康志愿者。

选择患者作为受试者时，应充分考虑患者疾病的严重程度和疾病的不同阶段以及现有治疗手段，如果不能获得有效的治疗，特别是不可治愈性疾病重度致残和危及生命时，患者接受细胞治疗临床研究是合理的。同时应确定并减小受试者可能承担的风险。

在受试者的选择中，还应关注，如果患者将来需要通过细胞、组织或器官移植治疗其疾病，异体细胞制剂诱导产生的抗体可能会影响到移植的成功率。

受试者选择可能影响临床试验的风险和获益，应尽可能减少风险、扩大分析结果的能力，并提高对个体受试者和社会的获益。

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。

## （二）药效学

即使受试的细胞制剂的作用机制尚未被全面了解，但其主要的作用效果必须清楚。

在早期临床试验中，通常其主要目的是评价产品的安全性，常见的次要目的则是初步评估产品有效性，即药效学评价。评估指标为可能提示潜在有效性的短期效应或长期结局。

这些概念验证数据可以对后续的临床开发提供支持。在细胞制剂的活性评估中，可以包括基因表达、细胞植入、形态学变化和其他生物标志物等特殊指标，也可以包括免疫功能变化、肿瘤体积改变或各种类型的生理应答等更常见的指标以及因技术发展可以检测的指标。

如果使用细胞制剂的目的是纠正功能缺陷或受损的细胞或组织的生物学功能，则应进行细胞制剂功能学检测。如果细胞制剂的预期用途是修复/免疫调节/替换细胞/组织，并有望能够终生发挥功能，则相关的结构/组织学检测指标可作为潜在的药效学标志物而进行检测，包括镜检、组织学检测、成像技术或酶活性指标检测等。

当细胞制剂包含非细胞成分时，应对该产品进行生物相容性、体内降解速率和生物学功能等进行综合评估。

### （三）药代动力学

传统的药代动力学研究方法并不适合人的细胞制剂的药代动力学研究。应尽可能开展细胞制品的体内过程研究。临床试验中应对研究要求、可能采取的方法及可行性进行讨论，并注意在细胞治疗产品预期的活性过程中，重点检测细胞的活力、增殖与分化能力、体内的分布/迁移和相关的生物学功能。

如果需对细胞制剂进行多次（重复）给药，临床方案设

计时应考虑细胞制剂在体内的预期存活时间及相应的功能。

#### **（四）剂量探索**

早期临床试验的目的之一是确定细胞制剂的最小有效剂量或最佳有效剂量范围。如可能，还应确定最大耐受剂量。

应基于在产品的质量研究控制和临床前研究中所获得的结果来确定细胞制剂给药剂量，并充分考虑产品的生物学效力。

与小分子药物不同，细胞制剂的首次人体试验起始剂量一般难以从传统的临床前药代动力学和药效学中评估确定，但其既往临床使用经验（如有）可能有助于合理地确定临床起始剂量。很多细胞制剂会长期存在于受试者体内或作用时间持久，原则上首次人体试验大多采用单次给药或一次性给药方案，只有在初步了解产品的毒性和作用持续时间之后，重复给药的风险才可接受。

在细胞制剂的早期临床试验中，通常包括了以半个对数值为增幅的剂量递增方案（约为3倍）。给药剂量增幅的设定应该考虑到临床前数据中与剂量变化有关的风险和活性以及现有的任何临床数据。同时应充分考虑细胞制剂特有的安全性风险，设定足够的给药间隔和随访时间，以观察急性和亚急性不良事件。

尽管细胞制剂的给药剂量可能取决于患者的个体情况，然而早期临床试验所提供的剂量探索研究的证据仍然是确证

性临床试验中给药剂量确定的重要依据。

### （五）临床有效性

通常，确证性临床试验应在目标适应症人群开展有足够样本量、与标准治疗或安慰剂或历史疗效进行比较的有效性研究。临床有效性研究的目的应包括：

- 在目标患者人群中，采用具有临床意义的治疗终点来证明治疗的有效性；
- 提供可产生最佳治疗效果的临床给药方案；
- 评价所用产品治疗效果能够持续的时间；
- 提供针对目标人群，包含现有治疗方法在内的获益-风险评估。

针对特定适应症的确证性研究应符合现有的相关技术指导原则。在研究过程中，如果与上述原则有偏离应具有合理的解释。

在确定具有临床意义的治疗终点与治疗有效性的前提下，可以使用以往经过验证或普遍认可的替代终点。如果产品的有效性依赖于该产品需要长期维持生物学活性，则应提供长期的患者随访计划。

### （六）临床安全性

细胞制剂的安全性监测应贯穿于产品研发全过程。

应对临床前研究中出现的所有安全性问题进行分析并提出解决措施，尤其是在缺乏相应的动物模型进行安全性评估

或缺乏同源动物模型来预测人与动物在生理学存在差异的情况下的安全性评估。

在确定临床研究方案和患者目标人群时，应该将细胞治疗作为一个整体进行风险评估，如在实施细胞制剂所需的手术或免疫抑制治疗等过程中。

早期试验中，其主要目的是评价安全性，应该采用一般性检查和监测方法，确定预期和非预期的安全性问题。一般安全性监测通常包括症状记录和常规的临床检查，具体的监测项目取决于多种因素，如产品的性质和作用机制、研究人群、动物研究的结果和任何相关的临床经验。除了针对非预期安全性问题的一般性检查和监测外，还可以针对细胞制剂的特定预期安全性问题进行评估。如急性或迟发性输注反应、自身免疫性、移植物失功或细胞制剂失活、移植物抗宿主反应、伴发恶性疾病、供体传染性疾病的传播、病毒重新激活等。申请者应该收集临床试验中的所有不良事件。

在细胞制剂的确证性临床试验及上市后阶段，除一般的症状记录和常规的临床检查外，还应注意一些重要生物学过程的改变，包括免疫应答、免疫原性、感染以及恶性转化等。

由于细胞制剂的药理学活性可能起效缓慢或者延迟，因此，无论受试者是否接受了整个治疗方案，都应该持续监测安全性和药理学活性。对于预期具有长期活性的产品，应对患者进行随访以确定治疗产品的长期有效性及与产品相关的

安全性问题。

基于风险考虑，建议开展重复给药产品的临床安全性研究。确定最大安全剂量时应该考虑到重复给药的可能性。

在细胞制剂临床试验中，不良反应的频率或严重程度存在相当大的不确定性，因此，这些产品的大多数临床试验都应该制定研究停止标准，风险评估方案以及是否需要终止临床试验。

### （七）风险管理方案

在制定风险管理方案时，应阐述常规药物警戒及产品的可追溯性。同时应考虑细胞制剂在给药、个体化制备、特殊处理（如有效期短暂）或辅助治疗中可能带来的疗效和安全性差异。作为风险管理的一部分，应制定规范可行的标准操作规程。

细胞制剂可能需要特定的长期研究来监测特定的安全性问题，包括失效。应对长期安全性问题，如感染、免疫原性/免疫抑制和恶性转化以及相关医疗器械/生物材料成分的体内持久性进行评估。需要有足够的随访时间以评价其安全性。

根据细胞制剂的生物学特性，可能需要开展特定的流行病学研究。

在任何情况下（包括基于细胞系的产品）均需要列出供体-产品-受体链，或自体产品-受体链的可追溯性。