

附件

# 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则

(试行)

## 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基础理论、技术手段和临床医疗探索研究的不断发展,细胞治疗产品为一些严重及难治性疾病提供了新的治疗思路与方法。为规范和指导这类产品按照药品管理规范进行研究、开发与评价,制定本指导原则。由于细胞治疗类产品技术发展迅速且产品差异性较大,本原则主要是基于目前的认知,提出涉及细胞治疗产品安全、有效、质量可控的一般技术要求。随着技术的发展、认知的提升和经验的积累,将逐步完善、细化与修订不同细胞类别产品的具体技术要求。由于本指导原则涵盖多种细胞类型的产品,技术要求的适用性还应当采用具体问题具体分析的原则。

## 二、范围

本指导原则所述的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。本指导原则不适用于输血用的血液成分,已有规定的、未经体外处理的造血干细胞移植,生殖相关细胞,以及由细胞组成的组织、器官类产品等。

### 三、风险控制

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，采用适合其产品的特有技术。

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。

在评估产品的整体风险时，应考虑各种因素对产品风险的影响，比如细胞的来源，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，物理性及化学性处理或基因修饰/改造对细胞特性的改变程度，细胞和生物活性分子或结构材料组成的组合产品，激活免疫应答的能力，免疫识别的交叉反应，使用方式以及对受者的预处理，类似产品的经验或相关临床数据的可用性等多方面因素。

在细胞治疗产品的研发中，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应用中所需数据

的范围和重点；确定风险最小化措施的过程等。

细胞治疗产品中的细胞来源、获取和操作过程应当符合伦理。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。对于制备过程中不合格及临床试验剩余的细胞治疗产品或供体细胞，必须采用妥善、合法并符合伦理和生物环境安全性相关要求的处理方式。

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。

#### 四、药学研究

##### （一）一般原则

由于细胞本身具备体内生存、自主增殖或/和分化的能力，其药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品质量管理的一般要求，临床用样品的生产全过程应当符合《药品生产质量管理规范》的基本原则和相关要求。生产过程中应特别关注人员、环境、设备等要求。细胞治疗产品的生产应建立全过程控制体系，生产工艺应经过严格的工艺验证并建立清晰的关键控制点；应严格控制生产用材料的质量并建立生产线清场的操作规范，避免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；应制订有效的隔离措施，防止不同供者来源制品或不同批次产品的混淆。

研究者需根据产品自身的特点综合评估供者细胞应用的合理性。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。

## （二）生产用材料

生产用材料是指用于制备细胞治疗产品的物质或材料，包括细胞、培养基、细胞因子、各种添加成分、冻存液、基因修饰/改造用物质和辅料等。生产用材料直接关系到产品的质量，因此研究者应建立良好、规范的生产用材料的质量管理体系，包括使用风险的评估、对关键生产用材料的供应商的审计和制订质量放行检测机制等工作程序。

### 1. 细胞

#### 1.1 供者细胞

供者细胞来源应符合国家相关的法律法规和伦理的要求，供者细胞的获取、运输、分选、检验或保存等操作步骤应经过研究和验证，并在此基础上制订明确的规范和要求，比如供者细胞的特征、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。原则上，对于适合于建立细胞库的供者细胞应建立细胞库进行保存和生产。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；并应建立细胞库的检验标准，检验应满足安全性、质量可控性和/或有效性的基本要求。

#### 1.2 生产过程细胞

生产过程细胞，如生产病毒用细胞，原则上应该符合来源和

历史培养情况清楚、安全性风险可控、符合生产技术的需要和建立细胞库管理的基本原则。

## 2.其他生产用材料

### 2.1 原材料

生产用原材料的来源、组成、用途、用量和质量控制等情况应明确并合理。选择原材料时应考虑其使用的必要性、合理性和安全性,比如可能导致细胞突变或存在致敏可能性的非预期影响等,并应开展工艺去除效果验证和安全性风险评估,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原材料。生物来源的原材料,应进行全面的外源因子检测,并应考虑到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。

细胞治疗产品生产过程中使用的筛查试剂盒、分选试剂或材料、细胞分离或活化用抗体或磁珠、培养基、培养过程的添加物 and 与产品或中间样品接触的生产设备或材料等应经过严格的筛选和适用性的评估,应关注感染性病原微生物和免疫原性等安全性风险,建议尽量使用经监管当局批准的产品,否则建议使用适合产品的高质量级别的产品。细胞培养过程中,应尽量避免使用动物或人来源的物质,比如应尽量避免血清的使用,若必须使用血清,需要提供相关的研究资料说明使用的必要性和合理性;严禁使用疫病流行区来源的动物血清;不得使用未经过安全性验证的血清。

对于需要经过基因修饰/改造的产品,应明确基因修饰/改造

过程中采用的基因物质材料的来源、组成和质量控制情况，具体要求可参考相关的技术指导原则和/或文件。由于基因修饰/改造用物质可作为终产品的物质组成，因此应符合药品的生产质量管理规范。

## 2.2 辅料

细胞治疗产品中辅料的使用、用量和质量情况应加以研究和验证，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非临床安全性研究。

### （三）制备工艺与过程控制

细胞治疗产品的制备工艺指从供者获得供者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，证明工艺的可行性和稳健性。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。研究者应不断优化制备工艺，减少物理、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，比如蛋白酶、核酸酶、选择性的抑制剂的使用等。建议尽量采用连续的制备工艺，如果生产过程中有不连续生产的情况时，应对细胞的保存条件和时长进行研究与验证。建议尽量采用封闭的或半封闭的制备工艺，以减少污染和交叉污染的风险。

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。例如，细胞在体外需要进行基因修饰/改造时，需要关注基因物质的转导效率、基因进入细胞后的整合情况、细胞的表型和基因型、目的基因的遗传稳定性、转导用基因物质的残留量，以及病毒复制能力回复突变等；细胞在体外进行诱导分化时，需要关注细胞的分化情况、细胞生长特性（如恶性转化等）、细胞的表型和/或基因型、诱导物质的残留情况等。

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。有些细胞治疗产品在给药前需经过产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。

#### （四）质量研究与质量控制

##### 1. 质量研究

细胞治疗产品的质量研究应选择有代表性的生产批次和合适的生产阶段样品（如初始分离的细胞、制备过程中细胞或成品等）进行研究。质量研究应涵盖细胞特性分析、功能性分析、纯度分析和安全性分析等方面，并且根据产品的自身特性可再增加其他相关的研究项目。

细胞特性研究应根据不同类型细胞的特征进行研究,如细胞鉴定(基因型、表型等)、分化潜能研究、表面标志物的表达、生物学活性、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。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,建议对细胞的混合特性进行鉴定研究和定量质控。

功能性分析方面,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(比如细胞直接作用、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、有效的生物学效力检测的方法。

细胞纯度方面,建议检测活细胞百分含量、亚细胞类别百分含量等;如果细胞进行了基因修饰/改造或分化诱导,建议检测功能性细胞的比率。建议根据临床应用的风险情况考虑对其他非目的细胞群体进行定性和定量的研究与/或质量控制。

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、成瘤性和致瘤性、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(如蛋白酶、分化诱导试剂、病毒载体、微珠等)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

研究者需建立细胞治疗产品的质量控制策略。建议采用中间

样品的质量检验和终产品放行检验相结合的机制。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。随着研究的不断深入（如从临床前阶段进行至临床阶段），工艺相关信息应逐渐获得累积，检验方法应逐步完善，以适应各阶段的质量控制要求，建议确证性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、杂质、细胞数量（活细胞数、功能细胞数等）和一般检测（如无菌、支原体、内毒素、外观、除细胞之外的其他外源性异物等）等。验收标准的制订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。

当放行检验受到时间限制时，可考虑加强工艺过程中的样品质量监控，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。建议尽量在产品临床应用前完成全部放行检验，当有些放行检验结果可能后置时，应对可能出现的非预期检验结果制订处置方案。为对产品进行回顾性分析或进一步分析，建议研究者根据产品自身特点，并参照《药品生产管理规范》中的要求进行留样备查。

一些细胞治疗产品在给药前还需经过一系列操作步骤，研究开发时应开展模拟给药过程的相关研究。如果该操作在医疗机构开展，产品生产应明确操作步骤和注意事项，以指导临床医护

工作者正确操作使用。建议在给药前完成操作后对最终产品进行质量核准，如细胞形态、活细胞数及比率、颜色、除细胞之外的其他外源性异物等，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。对于有效期短和样本量小的产品，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，在产品放行检验时可以采用两种检验方法进行相互验证。

#### （五）稳定性研究

细胞治疗产品的生产建议采用连续的工艺，对于生产过程中需要临时保存的样品应进行稳定性研究，以支持其保存条件与存放期。细胞治疗产品稳定性研究的基本原则可参照一般生物制品稳定性研究的要求，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。应采用具有代表性的细胞样本和存储条件开展研究。其中，需要特别关注细胞治疗产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，细胞治疗产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，合理地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模拟使用情形（如细胞复苏过程）开展必要的冻融研究。考察项目建议涵盖生物学效力、细胞纯度、细胞特性、活细胞数及比率、功能细胞数和安全性相关

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，研究者应对细胞治疗产品生产过程中的样品和/或成品保存用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。

细胞治疗产品生产过程中可能涉及样品与容器短暂直接接触的步骤，如采集的组织或细胞、制备过程中的细胞、成品回输等步骤，研究者应对使用的容器进行安全性评估或接触的相容性研究等。

对于运输用的次级包装容器（非直接接触细胞）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、非临床研究

#### （一）一般原则

##### 1. 研究评价内容

由于细胞治疗产品的物质组成及作用机制与小分子药物、大分子生物药物不同，所以传统、标准的非临床研究评价方法可能不完全适用于细胞治疗产品。细胞治疗产品的非临床研究评价内容取决于细胞类型及临床用途，与细胞来源、种类、生产过程、基因修饰/改造、处方中非细胞成分等因素密切相关，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，不同产品其治疗原理、体内生物学行为、临床应用存在差别和不

确定性，因此，对不同产品的研究评价应遵循“具体情况具体分析”的原则；同时，人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）颁布的《生物技术药品的非临床安全性评价指南》（S6）可为细胞治疗产品的非临床研究评价提供参考。

## 2. 受试物要求

非临床研究评价试验应尽可能使用拟用于临床试验的细胞治疗产品；用于进行非临床试验的受试物，其生产工艺及质量控制应与拟用于临床试验的受试物一致（如果不一致应给予说明，并评估其对预测人体反应的影响）。

（1）人源的细胞治疗受试物参考本指导原则的药学要求；

（2）如果由于相关动物选择的限制，可考虑使用动物源

替代品进行非临床研究评价；动物源替代品应与人源的细胞治疗受试物的生产工艺及质量标准尽可能相似，并提供必要的比较数据以确认替代品的质量属性。可考虑如下对比：

①组织或样本获取的程序；

②细胞识别、分离、扩增以及体外培养程序；

③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）；

④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）；

⑤终产品配方/细胞支架种植方式（如果有）；

⑥终产品的储存条件及细胞活力；

⑦动物替代细胞作用方式与终产品细胞作用方式的异同。

非临床试验受试物和临床用样品的异同均应在新药申报时予以说明。

### 3.动物种属选择

非临床研究评价应选择合适种属的动物进行试验,所选动物对细胞治疗产品的生物反应与预期人体反应接近或相似。动物模型选择需考虑以下几个方面:

- (1) 生理学和解剖学与人类具有可比性;
- (2) 对人体细胞产品或携带人类转基因的细胞产品的免疫耐受性;
- (3) 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;
- (4) 免疫缺陷动物的适用性,对产品进行长期安全性评估的可行性。

免疫功能正常的动物给予人源细胞时可能出现免疫应答反应,此种情况下,可考虑采用以下模型开展非临床研究:

- ①给予免疫抑制剂于具有免疫能力的动物;
- ②遗传性免疫缺陷动物;
- ③人源化动物;
- ④在免疫豁免部位给药;
- ⑤或者以上形式的组合。

某些情况下,也可采用动物源替代品进行评价。

鉴于细胞治疗产品的特性,如产品效应持续时间长、在体内持续存在、在细胞治疗产品与疾病环境间复杂的作用机制、侵入

性的给药途径等，也可考虑采用疾病动物模型进行非临床研究。

#### 4. 给药方式（途径）

非临床研究评价中，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。

当使用特殊的给药装置给药时，非临床试验采用的给药装置系统应与临床一致。

#### 5. 受试物分析

应提供受试物分析数据。

细胞治疗产品在给药前可能还需经过一系列操作步骤，在完成操作后需对受试物进行质量检测，检测指标包括细胞形态、总活细胞数、细胞存活率、颜色、除细胞之外的其他外源性异物等。

### （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机理，确定生物学效应标志物。试验设计应考虑细胞治疗产品的作用机制、疾病周期长短以及给药方式等因素，结合细胞治疗产品的特性和存活时间。建议采用相关的体外和体内模型完成细胞治疗产品的药效学研究。

### （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，应根据细胞治疗产品类型和特点选择合适的动物模型，一般考虑雌雄各半。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对方法进行必要的验证。药代动力学研究要关注目标细胞在体内的增殖、生物分子的表达和/或分泌，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非细胞成分(辅料成分)及分泌的生物活性分子引起的相关组织反应。药代动力学研究内容包括但不限于以下方面：

### 1.细胞的分布、迁移、归巢

应采用一种或多种合适的细胞追踪方法评价细胞产品的分布、迁移、归巢及其存续和消亡特性，并阐述方法的科学性。细胞治疗产品的分布及存续时间是影响细胞治疗产品有效性和安全性的最重要因素，应进行动态观察，必要时观察直至这些细胞的消失或功能丧失。可选择的技术方法有影像技术、PCR 技术、免疫组化技术等，试验设计需要考虑技术方法的适用性和优缺点。

### 2.细胞分化

细胞在分布、迁移和归巢后进一步分化为功能细胞发挥其治疗作用或功能衰退；对于细胞产品分化的程度及其后果（功能化或去功能化、安全参数），可应用体外方法和动物体内方法进行定量或定性评价研究。

### 3.对于经基因修饰/改造操作的人源细胞的特殊考虑

对于基因修饰/改造的细胞，除上述要求外，还需对目的基因的存在、表达、以及表达产物的生物学作用进行必要的研究，以体现基因修饰/改造的体内生物学效应。

#### (四) 安全性研究评价

##### 1. GLP 遵从性要求

细胞治疗产品的安全性研究评价应遵从《药物非临床试验质量管理规范》(GLP)。对于某些在非 GLP 状况下开展的研究或检测, 应予说明并评估非 GLP 对试验结果可靠性、完整性及对细胞治疗产品总体安全性评价的影响。

##### 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、呼吸系统的功能等产生影响; 细胞本身分布或植入于重要器官, 细胞治疗产品的处方成分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学试验。如果在毒性试验中发现有潜在风险, 应补充开展有关安全药理学试验。

##### 3. 单次给药毒性试验

单次给药毒性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, 也可为重复给药毒性试验的剂量设计提供一定的参考。由于细胞治疗产品能够长时间地发挥功能或诱导长期效应, 因此单次给药的观察时间应考虑细胞或者细胞效应的存续时间, 一般应长于单次给药毒性试验常规的观察时间。

##### 4. 重复给药毒性试验

试验设计应包含常规毒理学试验研究的基本要素, 并结合细胞治疗产品的特殊性来设计, 以期获得尽可能多的安全性信息。

动物种属选择: 根据产品的不同特性, 采用能够对细胞治疗

产品产生生物学活性的动物种属进行重复给药毒性研究。一般情况下应采用雌雄动物进行试验。如无相关种属可开展非临床研究时，非相关种属的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可能具有价值。

剂量组设计：参考“《药物重复给药毒性研究技术指导原则》”，需设计多个剂量水平、包含临床拟用剂量范围和最大可行剂量，并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，需结合产品特点，选择合适的观察指标，尽可能包括形态学与功能学的评价指标，如行为学检测、神经功能测试、心功能评价、眼科检查、异常/异位增生性病变（如增生、肿瘤）、生物标志物、生物活性分子的分泌、免疫反应以及与宿主组织的相互作用等。

#### 5.免疫原性和免疫毒性试验

细胞治疗产品或细胞分泌产物需要研究其潜在的免疫原性，免疫原性研究可参考最新版技术研究指导原则；此外，还需关注细胞治疗产品诱导产生的免疫毒性。

#### 6.致瘤性/致癌性试验

细胞治疗产品的致瘤性/致癌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的生长动力学改变、基因修饰/改造细胞的转基因表达（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。

目前，如何选择致瘤性/致癌性研究的动物模型尚未达成科

学共识。致瘤性/致癌性试验应采用临床拟用产品进行试验。致瘤性/致癌性试验需确保细胞可在体内长期存活以考察是否有潜在肿瘤形成。试验设计需注意以下方面：（1）合适的对照组（例如阳性对照、空白对照）；（2）每组需有足够的动物数量，使肿瘤发生率的分析满足统计学要求；（3）需包含最大可行剂量；（4）受试物应到达拟定的临床治疗部位；（5）足够长的试验周期。

由于免疫排斥反应，人源细胞治疗产品的致瘤性/致癌性试验可考虑使用免疫缺陷的啮齿类动物模型进行。

#### 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，如果该产品与 DNA 或其他遗传物质存在直接的相互作用，需进行遗传毒性试验。

#### 9.特殊安全性试验

根据细胞治疗产品的特点与临床应用情况，应考虑对局部耐受性、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/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。具体要求可参见相关的技术指导文件。

## 六、临床研究

当细胞治疗产品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。根据不同细胞治疗产品的产品性质，可酌情调整具体的试验设计。

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。为了获得预期治疗效果，细胞治疗产品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。

细胞治疗产品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治疗产品，在试验中应选择预期治疗可能获益的患者。

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该或其他疾病, 异体细胞治疗产品诱导产生的抗体可能会影响到移植的成功率。

受试者选择可能会影响临床试验的风险和获益, 应尽可能减少风险、提高分析结果的能力, 并增加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

即使受试的细胞治疗产品的作用机制尚不清晰, 但对其主要的作用应有所了解。

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。在细胞治疗产品的活性评估中, 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。

如果使用细胞治疗产品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, 则应进行细胞治疗产品功能学检测。如

果细胞治疗产品的预期用途是修复/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。

当细胞治疗产品包含非细胞成分时，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治疗产品的药代动力学研究。应尽可能开展细胞治疗产品的体内过程研究。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。

如果需对细胞治疗产品进行多次（重复）给药，临床方案设计时应考虑细胞治疗产品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探索细胞治疗产品的有效剂量范围。如可能，还应确定最大耐受剂量。

应基于在产品的质量研究和控制研究和临床前研究中所获得的结果来确定细胞治疗产品给药剂量，并充分考虑产品的生物学效力。

与小分子药物不同，细胞治疗产品的首次人体试验起始剂量一般难以从传统的非临床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。

很多细胞治疗产品会长期存在于受试者体内或作用时间持久, 所以首次人体试验应采用单次给药方案, 只有在初步了解产品的毒性和作用持续时间之后, 才可考虑重复给药。

细胞治疗产品通常采用半对数递增 ( $10^{0.5}$  倍) 的方法来制定剂量递增方案。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治疗产品特有的安全性风险, 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。

尽管细胞治疗产品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, 临床有效性的确证性试验应在目标适应症人群中开展, 应有足够样本量、合理的对照并选择具有临床意义的终点指标。同时, 该临床试验应能够提供可产生预期治疗效果的临床给药方案、治疗效果的持续时间以及在目标人群中的获益与风险。

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提供合理的解释。

可以使用以往经过验证或普遍认可的指标作为替代终点, 该替代终点应具有临床意义并与治疗有效性相关。如果产品的有效性依赖于该产品需要长期维持输入细胞的生物学活性, 临床试验观察时间应按照该产品的预期生物学活性设计, 并提供长期的患者随访计划。

## （六）临床安全性

细胞治疗产品的安全性监测应贯穿于产品研发全过程。

应对非临床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，如在实施细胞治疗产品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。基于风险考虑，应在首例受试者安全性尽可能充分暴露后再逐例入组其他受试者。安全性评价的一般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。除了针对预期和非预期安全性问题的一般性项目检查和监测外，还可以针对细胞治疗产品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、细胞因子释放综合征、自身免疫反应、移植物失功或细胞治疗产品失活、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。

在细胞治疗产品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。

由于细胞治疗产品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充分暴露产品相关的安全性问题。随访持续时间应能提供初步的有效性证据和该产品的活性持续时间，并应考虑该产品是否引起迟发型安全性问题等因素。

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。

在细胞治疗产品临床试验中，不良反应的频率或严重程度存在相当大的不确定性，因此，临床试验方案应该包括停止标准，风险评估方案，并成立独立的数据和安全监察委员会。

#### （七）风险管理方案

在制订风险管理方案时，应阐述常规药物警戒及产品的可追溯性。同时应考虑细胞治疗产品在给药、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。

细胞治疗产品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进行评估。需要有足够的随访时间以评价其安全性。

在现阶段，对高风险的细胞治疗产品，患者的随访时间应足够长，甚至终身随访。随着对细胞治疗产品认识的增加，可延长

或缩短随访问隔时间。

根据细胞治疗产品的生物学特性,可能需要开展特定的流行病学研究。

## 七、名词解释

原材料 (Raw materials): 指生产过程中使用的所有生物材料和化学材料, 不包括辅料。

生产过程细胞 (Ancillary cells): 系指用于制备病毒载体等, 起到包装辅助作用而不回输给受者的细胞。

细胞批次 (Cell batch): 系指取自个体的一次采集的细胞, 经生产全过程制成的终末细胞培养物或收获物。

成瘤性 (Tumorigenicity): 系指细胞接种动物后在注射部分和 (或) 转移部位由接种细胞本身形成肿瘤的能力。即接种的细胞自身形成肿瘤的能力。

致瘤性 (Oncogenicity): 系指细胞裂解物中的化学物质、病毒、病毒核酸或基因以及细胞成分接种动物后, 导致被接种动物的正常细胞形成肿瘤的能力。即接种物 (细胞和/或裂解物) 促使正常细胞转变为肿瘤细胞的能力。