

中国台湾地区细胞治疗产品临床试验监管及对大陆地区的启示

敖唯一, 梁毅^{*}(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

摘要: 目的 提高大陆地区细胞治疗产品临床试验管理水平, 加快产品转化, 完善产品监管体系。方法 对中国台湾地区细胞治疗产品临床试验相关法律、法规等进行系统回顾, 结合有关文献, 分别从临床试验监管、细胞治疗产品制备过程的质量控制以及临床应用 3 个方面进行分析, 总结中国台湾地区细胞治疗产品临床试验监管对大陆地区的启示。结果 大陆地区应尽快建立系统的法律与监管框架, 实施细胞治疗产品分类管理, 与此同时, 还应加强细胞治疗产品制备过程的质量控制。结论 细胞治疗产品作为一种前沿的医疗技术, 其临床应用范围十分广泛, 但由于其复杂的产品特性, 使得细胞治疗产品在临床应用时仍存在较高的风险性。建议建立科学的监管体系, 完善临床试验管理, 确保细胞治疗产品安全有效。

关键词: 细胞治疗产品; 临床试验; 临床应用; 质量控制; 建议

中图分类号: R954

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)19-2409-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.020

引用本文: 敖唯一, 梁毅. 中国台湾地区细胞治疗产品临床试验监管及对大陆地区的启示[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2409-2413.

Clinical Trials Supervision of Human Cell Therapy Product in Taiwan Province of China and the Implications for Mainland China

AO Weiyi, LIANG Yi^{*}(School of International Pharmaceutical Business of China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the management level of clinical trials for human cell therapy product, speed up the transformation of human cell therapy product, and perfect human cell therapy product supervision system in mainland China. **METHODS** Relevant laws and regulations regarding clinical trials was reviewed in Taiwan province of China. Then, clinical trial supervision, quality control of human cell therapy product preparation and clinical application were analyzed respectively. Finally, the enlightenment of clinical trial supervision of human cell therapy products in Taiwan province of China was summarized to mainland China. **RESULTS** Mainland China should accelerate the process of building a systemic regulatory framework, execute the categorized management on human cell therapy product, and reinforce the process of quality control during human cell therapy product manufacture. **CONCLUSION** Human cell therapy product act as one of the latest medical technology, and have broad application in clinical applications. However, due to complex product features of human cell therapy product, its utilization in clinical applications is still at risk. It is suggested that ensure the safety and effectiveness of human cell therapy product and benefit mankind, establish a scientific supervision system and continuously improve the management on clinical trials.

KEYWORDS: human cell therapy product; clinical trials; applying clinical; quality control; approaches

作为目前国际医学前沿重点发展领域, 细胞治疗技术给许多人类疑难疾病的治疗带来了希望, 在肿瘤、糖尿病、骨关节病、心脑血管病等诸多复杂疾病领域已开展临床研究^[1]。细胞治疗技术作为一种新型的治疗手段, 其临床试验一直是国内外研究的重点课题。

大陆地区在细胞治疗领域起步较早, 尤其在干细胞临床研究中进展迅速。相较于临床研究的迅猛发展, 大陆地区在细胞产品临床试验监管方

面相对滞后。2015 年 7 月 20 日, 原国家卫生和计划生育委员会与原国家食品药品监管总局共同制定并颁布《干细胞临床应用管理办法(试行)》(国卫科教发[2015] 48 号), 这是我国首个针对干细胞临床研究进行管理的规范性文件。2019 年 3 月 29 日, 国家卫生健康委员会起草并发布《体细胞治疗研究与转化应用管理办法(试行)》(征求意见稿), 该办法允许临床研究证明安全有效的体细胞治疗项目经备案后进入转化应用, 同时对临床试验将

作者简介: 敖唯一, 女, 硕士生
E-mail: ly606@sohu.com

Tel: 13260866918

E-mail: awy0421@163.com

*通信作者: 梁毅, 男, 博士, 教授

Tel: 18061656088

实行更加严格的监管政策。

中国台湾地区在细胞治疗产品的临床试验监管及应用方面发展良好,原因是中国台湾地区于2008年通过了《生技新药奖励发展条例》,该条例在税收、发行股票、资本市场募集等方面对生物技术新药公司提供了较强力度的支持^[2],鼓励细胞治疗产品进入临床试验,极大促进了中国台湾地区细胞治疗产品的产业化。本研究通过研究中国台湾地区细胞治疗产品临床试验管理及应用情况,旨在借鉴中国台湾地区细胞治疗产品临床试验监管经验,为完善大陆地区细胞治疗产品临床试验监管提出相应的建议。

1 中国台湾地区人类细胞治疗产品临床试验监管基本情况

人类细胞治疗产品系指取自人类自体细胞或同种异体细胞,经加工或体外培养程序,再将整个细胞引进患者体内,用以预防、治疗或诊断人类疾病为目的的产品(包括细胞治疗技术)。在中国台湾地区现行药事法及医疗法规中,细胞治疗属于临床试验新药管理范畴^[3],见表1。中国台湾地区在2014年9月17日正式颁布了《人类细胞治疗产品临床申请作业与审查基准》(以下简称《基准》),并于2019年1月发布其修订版,为中国台湾地区细胞治疗产品管理奠定了基础。《基准》与美日管理审查标准同步,不仅作为临床试验的参考依据,还促进了细胞研发公司与医疗机构的合作,缩短了细胞治疗产品从研发到上市的时间。本研究分别从申请资格、申请程序、细胞产品风险评估3方面介绍中国台湾地区细胞治疗产品临床试验申请的基本情况。

表1 中国台湾地区细胞治疗产品主要监管法律法规与指南规范

Tab. 1 List of laws, regulations and guidance for human cell therapy product in Taiwan province of China

分类	名称
法律	医疗法(人体试验)
	药事法(临床试验/查验登记)
	再生医疗产品管理条例
法规	药品查验登记审查准则
	人体试验管理办法
	药品优良临床试验准则
	药物优良制造准则之西药药品优良制造规范
行业指南	人类细胞治疗产品临床试验申请作业与审查基准
	人类细胞治疗产品查验登记基准
	人类细胞治疗产品捐赠者合适性判断基准
	人体细胞组织优良操作规范

1.1 申请资格

在临床试验的申请资格上,中国台湾地区规定:细胞治疗产品临床试验的申请机构必须为中国台湾卫生福利部会同教育部评价合格的教学医院或医药企业。试验机构执行临床试验的负责人又称试验主持人必须符合以下要求:①持有执业医师,并从事临床医疗>5年的医师、牙医师或中医师;②近6年接受人体试验相关训练>35h;③近6年研习医学伦理相关课程>9h;④曾受医师惩戒处分,或因违反人体试验相关规定,受停业>1个月或废止执业执照处分者,不得担任试验主持人。

1.2 申请程序

为促进人类细胞治疗产品研发,中国台湾地区于2017年1月对人类细胞治疗产品的临床试验申请程序进行了修订,修订后的临床试验申请将实行双轨制,见图1。双轨制下,申请人可选择在递交临床试验计划前,先向财团法人医药品查验中心申请咨询,确认其所附资料的完整性后,再向中国台湾卫生福利部食品药物管理署(TFDA)提出申请;也可不经咨询直接向TFDA提出临床试验计划申请。申请人对其送审资料的质量负责。

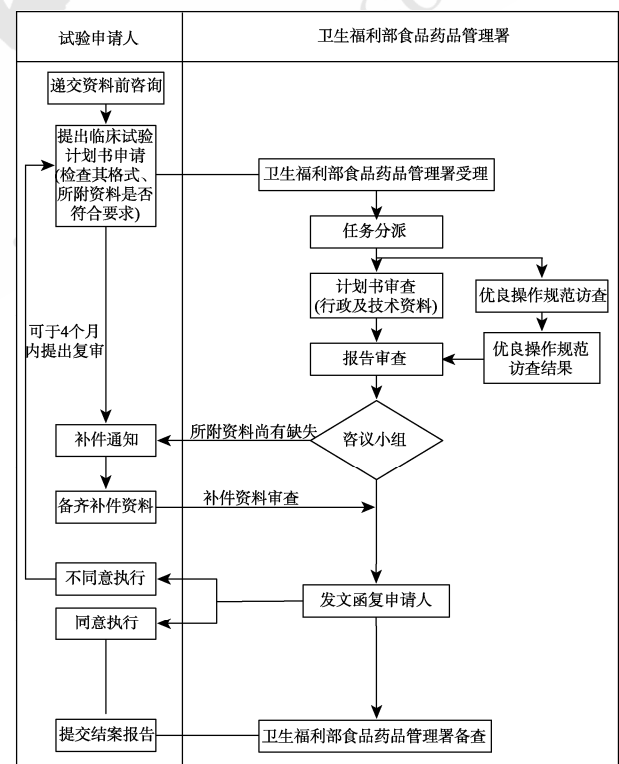


图1 中国台湾地区人类细胞治疗产品临床试验申请及审查流程图

Fig. 1 Flowchart of human cell therapy product clinical trials application and review in Taiwan province of China

试验申请人在递交临床试验计划及相关附件资料后,由 TFDA 对其进行受理并对审查工作进行分派,首先对提交的临床试验计划申请书及相关行政、技术性资料进行审查,审查重点是优良操作规范(good tissue practice, GTP)。GTP 访查的主要目的是事先审查人体试验计划执行过程,确保受试者细胞组织未含有传染病病原,见表 2,在制备过程中未受污染,且不致因制备过程不当影响受试者细胞组织物的有效性和完整性。根据 GTP 访查结果,TFDA 出具审查报告并召开小组会议对临床试验的风险等级进行评估,最后发文回复申请人是否同意执行其申请,如同意,由申请人递交结案报告并报 TFDA 备案。

表 2 人体细胞组织捐赠者传染病筛检与检验程序

Tab. 2 Screening and testing procedures for infectious diseases of human tissue donors

项目	自体保存	同种异体 (非活性)	同种异体 (活性)
人类免疫缺陷病毒(HIV)	R	X	X
B 型肝炎病毒	R	X	X
C 型肝炎病毒	R	X	X
人类 T 细胞白血病病毒	R(干细胞)	X	X
巨细胞病毒		X	X
梅毒螺旋菌		X	X
披衣菌			X(生殖细胞)
淋病球菌			X(生殖细胞)
HIV 与肝炎高危率	R	X	X
克雅氏病筛检		X	X
肺结核筛检		X	X

注: X—必须检验; R—推荐检验。

Note: X—required inspection; R—recommend inspection.

1.3 细胞产品风险评估

由于细胞来源、生产制备过程、非细胞部分的组成物、治疗目的等因素的差异,导致不同类型细胞治疗产品的风险等级不同。TFDA 规定在执行临床试验前,应对细胞治疗产品进行风险评估。目前的风险评估策略将细胞治疗产品的风险划分为高、中、低 3 个等级,同时每个等级对应判定标准及控制措施见表 3。试验申请机构需根据自身所开发产品的特性,不断完善风险评估策略。

2 临床试验审查对细胞治疗产品制备过程的要求

细胞药物与传统的生物药物相比具有细胞来源的复杂性、细胞群体的多样性以及外源污染高风险性等特点^[4]。为保证治疗效果,临床试验审查将细胞治疗产品制备过程的质量控制视为审查的重点,审查内容涉及制备原料、制备过程控制、产品放行测试(含最终产品)、批分析结果以及产品

稳定性 5 个方面。本研究重点关注制备原料、制备过程控制、产品放行测试 3 个方面的审查要求。

表 3 细胞治疗产品风险等级判定标准

Tab. 3 Risk level decision table for human cell therapy product

风险等级	判定标准	控制措施
低	使用的细胞种类具备充足的临床前安全性研究资料或人体使用经验;使用的细胞种类适应证、给药途径、剂型、给药部位与所引用的临床前安全性资料完全相同	将资料中细胞产品生产制备过程与所使用细胞特性进行比较,若两者具有相似性,则判断所使用的细胞产品临床起始剂量安全性具备安全性资料支持
中	使用的细胞种类具备充足的临床前安全性研究资料或人体使用经验;使用的细胞种类适应证、给药途径、剂型、给药部位与所引用的临床前安全性资料完全不同	①开发新适应证;②改变给药途径或部位;③改为缓释剂型
高	使用的细胞种类不具备充足的临床前安全性研究资料或人体使用经验	执行完整的临床前安全性及有效性试验

2.1 制备原料

2.1.1 细胞 对于制备细胞产品所使用的细胞应详述其来源,包括组织和细胞类型;说明细胞是否在捐赠者体内驱动或活化;描述细胞收集的程序和方法,包括细胞收集的机构名称和地点;若细胞须运送至其他机构进行处理,还应应对运输条件进行描述。当细胞的来源为同种异体细胞或组织物时,应记录捐赠者的血清类型、诊断及临床病史、应对捐赠者实施特定病原的筛选与检验。当需要建立细胞库时,则应提供建立细胞库系统的细胞来源及历史、培养过程、特性鉴定及外来污染物的测试结果。

2.1.2 试剂 应列出制备细胞产品时使用的所有试剂,包括加入培养基内的试剂,并提供以下资料,包括:成分的最终浓度、供应商、来源、试剂级别以及检验报告书;应对最终产品的试剂残留量检验程序进行描述,若这些试剂已知或可能具有毒性,应评估是否应提供确效研究的数据,以证明这些试剂在开始进行临床试验前,已从最终产品中移除。为避免受试者产生过敏反应,在制备细胞产品时,通常避免使用青霉素或 β -内酰胺类抗菌药物。

2.1.3 赋形剂 赋形剂是指最终产品活性成分以外的非活性成分,如人类血清白蛋白等。申请细胞产品临床试验时,应列出所有在最终产品内非活性成分与最终浓度,并提供检验报告书。如无人使用经验、则须提供完整的化学、质量控制、

非临床试验资料以支持其质量和安全性。

2.1.4 仪器设备 应列出制备细胞产品所使用的仪器设备,例如细胞分离仪器等。若仪器设备经 TFDA 核准上市,可采用此仪器设备制备细胞产品。若采用未经核准上市的仪器设备,应在制备过程中执行设备确认,以确保制备细胞的质量。

2.2 制备过程控制

细胞产品制备的质量直接关系到细胞治疗的效果^[5]。在申请临床试验时,应详细描述细胞治疗产品在制备过程中的各种程序,试验主持人应提供制备过程流程图,并在图中标注生产与纯化过程以及最终产品测试。在细胞收集与处理过程中,应说明收集捐赠者器官或组织检体的数量或组织大小,并描述处理步骤及使用的各类细胞选择或分离仪器;在细胞的培养过程中,应提供培养条件和批次大小,如细胞培养的温度、时间、及最大继代数,并证明细胞培养程序的一致性和重复性。当细胞培养过程添加生长因子时,应特别关注次细胞族群是否因此获得生长优势;当需要对细胞进行物理性及化学性处理或基因修饰时,应提供其处理方法,并在制备过程中监测细胞特性的改变程度。

2.3 产品放行测试

临床试验主持人应对细胞产品制备过程实施

过程控制、制定放行标准、执行放行测试,并据此评估各批次产品的质量一致性。人类细胞治疗产品放行测试包括但不限于下列 5 项,分别是:

①确保细胞治疗产品安全性的微生物测试;②确保产品特性的鉴别测试;③效价;④存活率;⑤细胞数量和剂量。《人类细胞质量产品临床试验申请作业及审查基准》详细介绍了微生物测试中无菌试验的检测方法、检测时机以及检测结果。申请人在申请临床试验时,应提供细胞制备过程中的中间体与最终产品的检验规格及检验结果。在产品用于患者前,应先取得最终产品的放行测试的结果;若细胞治疗产品在放行前无法取得完整放行测试结果,则试验申请人应提供无法取得测试结果的测试项目的方案,例如采用其他替代方法检测最终产品。

3 中国台湾地区细胞治疗产品临床应用介绍

中国台湾卫生福利部于 2018 年 9 月颁布最新修订的《特定医疗技术检查检验医疗仪器施行或使用管理办法》(以下简称《特管办法》),《特管办法》开放了中国台湾目前应用于临床的 6 项细胞治疗技术及其适应证,中国台湾卫生福利部目前开放的细胞治疗,是已在海外作为常规治疗、安全性高、风险低,且已被证实具有预期疗效的细胞技术,见表 4。

表 4 中国台湾地区已开放的细胞治疗技术及其适应证介绍

Tab. 4 Introduction of cell therapy techniques and indications in Taiwan province of China

项目名称	适应证介绍
自体 CD34 selection/CD45RA depletion 周边血干细胞移植	该类技术适用于血液恶性肿瘤包括:白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤;慢性缺血性脑中风、严重下肢缺血症。例如,白血球生长激素(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)作为一种造血干细胞生长因子,能刺激骨髓产生粒细胞和干细胞并将其释放至血液中。G-CSF 主要用于在某些癌症化疗后,通过促使骨髓产生白细胞从而降低患者感染的风险。目前, G-CSF 因其安全性高和收集过程简单已被多数发达国家如美国、英国等卫生主管部门核准使用
自体免疫细胞治疗(包括 CIK、NK、DC、DC-CIK、adaptive T 等)	该类技术适用于实质癌第 IV 期患者的治疗。自体免疫细胞治疗技术是指从患者自身外周血等中分离单个核细胞,经过专项实验室进行细胞的活化与增殖后,回输入患者体内,直接杀伤或诱导免疫效应细胞杀伤肿瘤细胞,同时起到调节和增强机体免疫功能的作用。目前免疫细胞治疗在国际上的应用以自然杀伤细胞疗法、T 细胞疗法、树突细胞疗法、自体免疫疾病疗法为主要的发展项目
自体脂肪干细胞移植	该类技术适用于慢性或愈合困难伤口(满 6 周未愈合伤口);大面积烧伤或皮肤创伤受损(占体表面积>20%)、皮下软组织缺损。作为细胞疗法中的核心成分及理想的种子细胞,自体脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)已在再生医学和美容医学领域中广泛使用,并在一系列初步的临床试验中取得成效。目前, ADSCs 的研究与应用正在从临床研究逐步向临床应用阶段过渡。截至 2015 年 12 月,在美国国立卫生研究院官方网站上已注册的 ADSCs 临床试验项目就已达 178 项,世界范围内登记注册成体干细胞临床研究方案则已达数百项
自体纤维母细胞移植	自体纤维母细胞移植适用于皮肤缺陷,如皱纹、凹洞及疤痕的填补及修复、皮下及软组织缺损、其他表面性微创技术的合并或辅助疗法。自体纤维母细胞疗法的优势在于:①带动自体皮肤纤维母细胞植入技术;②可对患者的皮肤缺陷达到抚平伤疤、皱纹与伤口迅速修复的功效;③简单、安全、不良反应低且效用持久。此项技术已被美国、瑞士等国家卫生主管部门核准使用
自体间质干细胞移植	自体间质干细胞移植除了可以应用于皮肤缺陷,例如皱纹、凹洞以及疤痕、伤口的填补与修复之外,还可用于治疗退化性关节炎及膝关节软骨缺损、脑中风、脊髓损伤等疾病,也可作为某些表面微创手术的辅助疗法。人类间质干细胞具有取样便利、遗传性稳定、植入体内无免疫排斥反应及多能分化潜能等特性,因而常被研究应用在治疗组织修复上
自体软骨细胞移植	自体软骨细胞移植主要适用于退化性关节炎以及膝关节软骨缺损。目前自体软骨细胞移植技术已发展到第 3 代,相较于第 1, 2 代技术,第 3 代具有手术方法简单、微创、手术失败率低、组织修复结果好、术后并发症少和可快速康复等优点。由于自体软骨细胞是最好的软骨组织工程细胞来源,可以避免免疫排斥反应

4 启示

4.1 建立系统的法律监管框架

为促进细胞治疗产业健康、有序、规范发展,大陆地区应尽快完善从上位法律、法规到行业指南的三层法律与监管体系^[6]。现阶段大陆地区针对细胞治疗产品所建立的监管体系在各层面上均有缺陷。在法律层面,大陆地区尚无对细胞治疗产品属性进行明确界定。《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订)对药品的定义中并未清晰涵盖包括细胞治疗产品在内的新型再生医学产品。此外再无其他法规将新型再生医学产品纳入管理范畴^[7]。在法规层面,自2015年起,政府相继出台多个针对干细胞监管的法规,然而这些法规侧重监管而忽视对细胞治疗产品特殊性的认识。在行业指南层面,各类指导原则可操作性差,有待进一步细化。大陆地区应首先明确定义细胞治疗产品属性,制定并完善与细胞治疗相关的法律法规,同时借鉴美国、日本、欧洲最新技术标准与指导原则,结合大陆地区自身细胞治疗产业发展特点,制定满足科学性与可操作性的行业指南。

4.2 实施细胞治疗产品分类管理

细胞治疗产品的类别不同,其临床应用的风险性也有显著差异^[8]。大陆地区细胞治疗产品在监管时可借鉴中国台湾地区的监管策略,制定细胞治疗产品风险等级判定标准(例如GTP等),根据风险等级对细胞治疗产品进行分类管理。对于风险较低的细胞治疗产品,应适当降低其临床准入条件,简化其审查程序;对于风险较高的细胞治疗产品,其临床试验需要实行更严格的监管,提供充分的临床前及临床安全性依据,设置更严格的临床准入条件^[7]。

4.3 加强细胞治疗产品制备过程的质量控制

细胞治疗产品的制备过程是影响临床试验设计、试验流程以及试验风险评估的重要因素。因此,细胞治疗产品应制定严格的制备工艺操作规范以及建立完善的过程控制体系^[4]。确保细胞采集、分离提取、培养扩增和保存期间等各个生产工艺步骤均有明确的控制标准。实施严格的质量控制,制定放行标准,并对每批最终产品实施放行测试。为确保产品质量同一性和稳定性,应验证不同批次间细胞治疗产品的一致性,开展稳定性测试。

REFERENCES

- [1] XU B J, XUAN Y X. Advance in application and safety of stem cell therapy [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2015, 24(5): 509-512, 544.
- [2] 李光申. 台湾地区干细胞治疗的研究方向及新进展[J]. 转化医学杂志, 2014, 3(4): 207-208.
- [3] 何健志. 细胞治疗法规松绑或更严厉管制?—评论台湾 2017年“细胞及基因治疗产品管理法草案”[J]. 法律与生命科学, 2017: 1-20.
- [4] WEI W, CHANG W H. Some considerations on quality research and quality control of cell preparation products [J]. Chin J Cancer Biother(中国肿瘤生物治疗杂志), 2016, 23(5): 609-612.
- [5] WANG D L. The preparation technology of cell drug [J]. China Biotechnol(中国生物工程杂志), 2016, 36(7): 127-133.
- [6] CHEN Y, ZHOU Y X, ZHANG X H, et al. The approval and supervision of stem cell drugs in South Korea and Japan and their implications for China [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(3): 267-272.
- [7] SUN Y, ZHANG B, CHEN H. Development status and prospects of cell therapy industry in China [J]. Chin J Cancer Biother(中国肿瘤生物治疗杂志), 2018, 25(6): 549-554.
- [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.

收稿日期: 2019-08-27

(本文责编: 沈倩)