

细胞疗法产品

幻灯片 1

本次发言将讨论有关细胞疗法的监管。

幻灯片 2

细胞、组织和基因疗法办公室的细胞和基因治疗处对细胞治疗的生产进行审评。本张幻灯片显示了细胞和基因治疗处的组织结构图。该处由两个产品审评部门组成，分别为基因治疗和细胞治疗。

该处另外还设有三个部门，进行实验室研究及产品审评，分别为：基因转移和免疫原性科、肿瘤疫苗和生物技术科以及细胞和组织疗法科。

幻灯片 3

体细胞疗法根据《公共卫生服务法》第 351 部分作为生物制品进行监管，而人体组织则根据《公共卫生服务法》第 361 部分进行监管，该部分的主要安全问题是传染病的传播。

如果符合以下任一标准，则将人体细胞作为生物制品进行监管：超过最小程度的操控，与保鲜剂以外的其他物品相结合，使用方式异于其正常功能，或具有系统性影响并依赖于活细胞的代谢活动来发挥其主要功能。

这些标准有时被称为启动因子，这意味着满足这些标准中任何一项的人体细胞都需要有美国食品药品监督管理局（FDA）监管的研究型新药（IND）的临床开发，以及上市前审批。

幻灯片 4

上一张幻灯片中的启动因子与 FDA 1993 年首次发布的对体细胞疗法的定义相一致。根据该定义，体细胞疗法是任何自体的、同种异体的或异种基因的细胞，这些细胞经体外繁殖、扩增、挑选、药理处理或改变生物学特性后，被施用于人体，用于疾病或损伤的预防、治疗、治愈、诊断或缓解。

幻灯片 5

一些细胞疗法产品的例子包括干细胞和干细胞衍生品，如来自造血、间充质、胚胎和脐带血、癌症疫苗和免疫疗法，如树突状细胞疫苗、活化 T 或 B 淋巴细胞、单核细胞以及修饰或未修饰的癌细胞、同种异体胰岛细胞、软骨修复用软骨细胞、角质细胞、成纤维细胞和肝细胞。

幻灯片 6

异种移植产品也由细胞疗法科进行监管。

此张幻灯片介绍了 FDA 对异种移植的定义。请注意，该定义不仅仅包括细胞，它还包括整个器官的异种移植，以及与活的非人类动物细胞、组织或器官有过体外接触的产品。

因此，如果胚胎干细胞是在小鼠饲养层培养的，那么从定义上来说，该产品将被认定为是异种移植。

人们应用异种移植产品的最新关注在于利用猪胰岛治疗糖尿病，用猪肝细胞治疗急性肝衰竭。最近已有大量的动物研究，且已有了一些已发表的在国外开展的临床试验。

因此，预计在不久的将来，这一领域的活动可能会有所增加。

幻灯片 7

以下是美国政府为管理异种移植相关的公共健康风险而发布的指导原则和指南文件。

幻灯片 8

前面的幻灯片介绍了什么是细胞疗法。

现在，让我们来看看如何监管细胞疗法。

针对细胞疗法的监管都有哪些规定？此张幻灯片上显示的《美国联邦法规》（CFR）第 21 篇中的法规都适用于细胞疗法产品。如第 1271 部分中针对组织的规定，第 600 和 610 部分中概述的对生物制品的要求，第 312 部分中研究型新药的要求，以及第 211 和 212 部分中药品生产的要求。因此，FDA 用现有的药品和生物制品的法规来监管细胞疗法。此种做法既有优势也有挑战，因为产品本身具有非常独特的不同于药物的特性。

幻灯片 9

有一些问题是细胞产品所特有的。

首先是生产批次的规格。一个批次可能只是用于治疗一个病人的单次剂量或多次剂量。挑战在于，用于批次放行检测的材料数量有限。患者特异性批次则是另外一项挑战，即确保特定的患者收到正确批次的细胞。

第二个问题是生产、检测和施用的时间安排。许多细胞产品不能低温保存，必须在接收后尽快使用。在这些情况下，必须加快检测、运输和施用流程，以确保细胞疗法产品的质量和完整性。

幻灯片 10

其它挑战包括产品批次的可重复性和一致性。由于用于生产的原始材料来自不同的病人或供体，因此原始材料存在固有的可变性。每个病人或供体的活检、单采或其他细胞原始材料的情况都会略有不同。用以描述这些细胞的生物测定中也可能存在大量可变性。

另一个挑战是无菌性；细胞疗法产品不能进行终端灭菌。需要无菌工艺以保持无菌性。

建议尽可能使用封闭的生产系统。

幻灯片 11

在质量控制方面，生产过程中有多个阶段可以进行过程控制，以确保产品质量，包括送来的细胞或组织，以及辅助材料。此外，还应制定合格程序，以确保生产中使用的试剂等级和质量达到要求，以保证产品的一致性。还应进行过程中检测，以监控生产过程的控制。

适当的最终产品检测和稳定性检测对于确保细胞的一致性和保质期至关重要。

幻灯片 12

正如对人体组织供体的要求一样，FDA 规定同种异体产品的细胞供体也应符合供体资格要求。

幻灯片 13

尽管细胞疗法产品的细胞库不同于用于生产生物制品的细胞库，但需要进行相同的检测。细胞库可能来自于细胞培养中生长的细胞，这些细胞在最终制剂之前已经生长了几代。而且，如果由于使用的是用于治疗多个病人的原代细胞而导致细胞库数量有限，那么在任何治疗所要求的全主细胞库检测和最低要求的供体资格检测之间可以有一定的灵活性，即找到一个平衡点。

幻灯片 14

法规中并未规定过程中检测的检测方法，但推荐使用 21 CFR 610 中概述的方法。要求进行最终产品的检测，而且法规也规定了检测结果的形式。然而，鉴于细胞疗法产品的性质，FDA 允许申办者提出适合他们产品的检测方法。

申办者需要证明这些检测方法与 21 CFR 610 中所述的检测测试方法等同，以得到 FDA 的批准。

幻灯片 15

本张幻灯片介绍了生物制品所需的检测。本次将着重讲效力、无菌、纯度和鉴别检测。细胞疗法产品可免于进行一般的安全性检测。如果细胞培养的时间较长，则可能需要支原体检测。而未经培养或培养时间较短的细胞可免于进行支原体检测。

幻灯片 16

无菌检测需要 14 天的培养周期。然而，除非处于冷冻状态，否则，大多数细胞疗法产品无法储存 14 天以获得 14 天无菌检测的结果。可以有一定的灵活性，允许基于过程中无菌检测结果对细胞疗法产品进行放行。例如，你可以在最终采收并给患者施用的前 3 天对培养中的细胞进行取样。在放行产品及给病人施用细胞之前，你应该检查采收前检测的无菌结果，以确保其检测结果呈阴性。

另一个选择是快速检测的方法，如革兰氏染色法。这不是一个非常灵敏的检测方法，但其速度快，并且可以检测到总的污染。革兰氏染色法通常用于无法在给病人施用前取得 14 天无菌检测结果的情况。

针对上述情况，申办者必须有一份关于在给患者施用后又获得阳性无菌检测结果的行动计划。行动计划应包括通知医生阳性结果、有关如何治疗和评估病人的计划，以及评估生产过程以防止未来再次出现阳性无菌检测结果的调查计划。

FDA 鼓励申办者使用本文提到的指南文件中所述的快速无菌检测。

幻灯片 17

纯度是指最终产品中来自生产过程的杂质。所有生物制品都需要进行内毒素检测。

其它杂质可能包括残留溶剂、抗生素或动物产品，这些杂质可能被作为组织培养基添加剂使用，且不应是最终产品中的成分，这些杂质可能引起过敏反应或其他副作用。对于这些类型的杂质，FDA 或 要求产品杂质去除的验证，或要求最终产品的检测，以确保这些残留物的含量在可接受的范围内。

在某些情况下，申办者需要制定并验证用于检测残留物的检测方法。

谈到杂质，最终产品的细胞组成，包括污染细胞的类型，也是一个关注点。例如，如果产品是 T 细胞疗法，FDA 会要求申办者检测最终产品中的淋巴细胞亚群。非预期的细胞类型可能会影响产品的安全性或临床结果。

幻灯片 18

必须进行鉴别检测，法规规定鉴别检测是为了区分同一设施中生产的不同产品。这对细胞疗法产品来说是一个挑战，因为鉴别检测可能无法区分患者特异性批次。对于这些产品，需要建立追踪、标记和分离系统，以避免患者特异性产品之间的混淆。

幻灯片 19

效力是指产品影响给定结果的特定能力。效力检测应包括体外或体内检测，或两者兼有，这些检测是专门为每种产品设计来证明其效力的。细胞疗法的效力测定是非常有挑战性的，所以 FDA 在细胞疗法的效力界定方面一直比较灵活。体外测定的细胞生物活性和功能可能并不代表细胞在体内的活性。

幻灯片 20

效力可通过直接测定生物活性的方法来测定。例如，你可以用混合淋巴细胞反应来看 T 细胞是否对目标细胞有活性，或者通过测量 *sigh-toe-kine* 分泌来评估生物活性。FDA 也允许使用间接测定方法将细胞表型与功能进行关联。

例如，树突状细胞可能在活化过程中上调 CD86 等共刺激分子的表达，而 CD86 的高表达可以是测定树突状细胞活化和效力的一种间接方法。

FDA 也允许使用所谓的矩阵方法进行效力检测，通过这种方法对许多不同的特性进行观察，这些不同的特性共同界定细胞的效力。例如，FDA 通常要求批次发行要进行细胞活力检测，细胞存活能力可显示效力。然而，FDA 通常不接受细胞活力作为单独的效力判定方法。

幻灯片 21

理想情况下，在给患者使用产品之前，可以获得产品放行的效力检测结果。效价测定应经过充分验证，且应显示产品的活性，并具有定量读数。它应该表明其稳定性并提供产品一致性的判定。

本张幻灯片底部引用了 2006 年咨询委员会关于稳定性检测的会议记录。

幻灯片 22

由于细胞在检测结果得出之前便会死亡，申办者通常可能会告知 FDA 其无法检测最终产品。FDA 将设法灵活处理，考虑检测最终产品的所有选择。

但是，一般来说，需要对最终产品进行要求的放行检测，有时这意味着检测结果在产品放行之前并没有得到，正如无菌检测中所述。

有时，FDA 会要求保留细胞产品直到检测完成，这又可能会对细胞产生影响。

例如，FDA 要求革兰氏染色法结果出来之前，细胞产品不能给药。FDA 通常也要求内毒素检测结果出来后再放行产品。这项检测可能需要两个小时才出结果。然而，在如何以及何时进行检测方面也有一定的灵活性。生产过程中在关键时间点的过程中检测可以提供有价值的信息，有助于确定如何应用批次放行检测。

幻灯片 23

所以，本演示文稿中最后要讨论的部分是产品的其他特性。你可以对任何细胞产品进行无限的特性描述。FDA 希望尽可能全面地了解一个细胞疗法产品。

因此，我们鼓励申办者不仅仅关注简单的批次放行检测，还应包括其他检测，如表型分析的一整组标记。我们也鼓励申办者使用强有力的检测分析来观察基因和蛋白质的表达，比如数组，它将提供大量的数据。FDA 还鼓励申办者关注其他关于纯度和活性的参数。

为了确保申办者真正了解其产品，建议申办者使用上述其他分析来进行稳定性和可比性检测，以确保他们

真正确定其产品是稳定的，且产品在工艺变更前后特性不变。

通常情况下，最低要求的批次放行检测并不足以涵盖需要了解的有关产品的所有信息。

幻灯片 24

此张幻灯片介绍了与细胞疗法产品审评相关的两个指南文件。

幻灯片 25

有关“细胞疗法产品”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！