

美国细胞及基因治疗产品的注册认证简介

A Brief Introduction to the Registration and Certification for Cell and Gene Therapy Products in USA

深圳市标准技术研究院 姜婷 向雪

摘要

细胞及基因治疗产品是生物医药制品中的两类重要的产品。本文简述了细胞及基因治疗产品的定义，以及FDA对这两类产品的注册认证要求，以期为相关企业提供有益参考。

关键词

FDA; 细胞产品; 基因治疗产品; 注册; 认证

Abstract

The cell and gene therapy products are two kinds of important products. This article introduces the definition of cell and gene therapy products, as well as the requirements of registration and certification of FDA, which hope to provide reference to the enterprises.

Key words

FDA; Cell Products; Gene Therapy Products; Registration; Certification

细胞及基因治疗产品是用于治疗癌症、艾滋病等疾病的一类生物医药制品。细胞产品的出现源于上世纪70年代的造血移植，基因治疗最初被应用于单基因缺陷的遗传病。与其他的生物治疗产品的监管类似，这两类产品仍然由美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）监管。然而，由于这两类产品不同于传统的生物医药制品，因此FDA在监管法律法规、注册认证上与传统的生物医药制品略有不同。

1. 细胞及基因治疗产品的概念和范畴

1.1 细胞产品的概念和范畴

细胞产品是指应用细胞生物学和分子生物学的方法，在细胞水平或细胞器水平上，按照人们的意愿来改变细胞内的遗传物质，从而获得新型生物或特种的细胞产品或产物。美国联邦法规21 C.F.R. 1271中对细胞产品的范围做出了明确的定义：在人体细胞，组织或以细胞组织为基础的产品（HCT/Ps）是指“含有人体细胞或组织，或由人体细胞或组织构成的物品，这些物品

用于植入、移植、注入或转移至人体”。HCT/Ps的例子包括（但不限于）：骨、韧带、皮肤、硬脑膜物质、心脏瓣膜、眼角膜、来自于外周血与脐血的造血干细胞、同源的软骨细胞、基于合成母体的上皮细胞、精液或其他生殖组织。而异种皮移植（xenografts）、体外诊断产品（in vitro diagnostic products）、分泌提取产品（secreted or extracted products）、血管化的整个器官（vascularized whole organs）、骨髓移植（bone marrow）等产品均不列入HCT/Ps产品的范围。

在监管中，美国依据细胞产品的风险性的高低予以不同的监管：

第一类是低风险的细胞产品（即《公共健康与服务法》第361条所规管的细胞产品），符合以下条件的细胞产品即被列入此类：①不会对受体的身体产生系统性的作用（自体或生殖用途的细胞，或细胞源于近亲的则无此限制）；②只经过最小程度的体外处理，而不改变原有的生物特性；③实行与内源功能相似的作用；④未与其他药品或医药成分并用。

第二类是高风险的细胞产品（即《公共健康与服务法》第351条所规管的细胞产品），第一类细胞产品外的细胞产品均被划分为此类产品。

1.2 基因治疗产品的概念和范畴

基因治疗的原理是将外源正常基因导入靶细胞，以纠正或补偿因基因缺陷和异常引起的疾病，以达到治疗的目的。依据FDA的定义，基因治疗产品是指：核酸、病毒或基因工程微生物类的物质，并且经由基因转移材料的转录或翻译或集成基因组。基因治疗产品的例子包括：质体表达成酶（plasmid expressing an enzyme）、AAV表达为凝血因子（AAV expressing a coagulation factor）、逆转录酶病毒修正的T细胞表达为新的受体（T cell modified with a retrovirus to express a novel receptor）等。

目前主要的治疗方式有两种，一种是体细胞的基因治疗（somatic cell gene therapy），另一种是生殖细胞的基因治疗（germ cell gene therapy），而后者因能引起遗传改变而受到限制。此外，由于基因治疗的临床发生过多起事故，因此FDA对基因药物的监管非常审慎，至今都没有批准一例人类基因治疗产品上市销售。

2. 美国细胞及基因治疗产品的市场准入要求

2.1 监管机构

在美国，细胞及基因治疗产品的监管由美国食品药品监督管理局（FDA）的下属机构生物制品评审与研究（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）具体负责。CBER对于细胞、组织和基因治疗产品专门设立了细胞、组织和基因治疗产品办公室（Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies, OCTGT），以审查和评估提交的细胞、组织和基因治疗产品的安全、效力等方面的信息。具体而言，OCTGT又设有三个部门：细胞和基因治疗部（DCGT）、临床评估和药理/毒理部（DCEPT）、人体组织部（DHT），使FDA更为有效地监管此类生物制药产品。OCTGT监管的产品包括了细胞治疗产品（cellular therapy products）、基因治疗产品（gene therapy products）、治疗性疫苗（therapeutic vaccines）、异基因产品（xenogeneic products）、组织/组织为基础产品（tissues/tissue-based products）和某些医疗器械（如细胞选择器械等）。

2.2 法律基础以及颁布的相关标准和技术法规

由于过去的细胞及基因治疗类的产品数量不多，因此该类产品最初是以个案的方式进行审核的，并未有专门的法律法规，然而，由于上世纪90年代出现的数起实验室感染而导致受实验者死亡，促使了美国针对此类产品进行专门的立法。在法案层面，细胞及基因治疗产品的监管涵盖在联邦食品、药物和化妆品法（The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act）和《公共健康服务法案》（Public Health Service Act）中。依据两法案的授权，FDA于2005年在21CFR第1271中规定了人体细胞、组织、细胞核组织为基础的产品（HCT/Ps）需要进行注册和认证。具体到法规层面，主要涵盖了以下的条例：

- 21 CFR 312（涉及IND）；
- 21 CFR 50和21 CFR 56（涉及IRB和批准条例）；
- 21 CFR 58（良好实验室规程）；
- 21 CFR 1271（人体细胞、组织、细胞核组织为基础的产品）。

此外，FDA于1991出版了《人体细胞治疗和基因治疗的考量》（point to consider in human somatic cell therapy and gene therapy）等指南供业界参考。

2.3 注册认证规定

2.3.1 注册规定

细胞产品中的低风险的细胞产品监管模式与高风险细胞产品的监管模式不同，前者不采用生物医药产品的监管模式。针对此类产品不论是否进入跨州的市场，都应将其细胞产品向FDA的CBER进行注册（21CFR1271subpart B）并提交清单，遵循21 CFR 1271的相关规定确保细胞产品不传播病原体或传染性的疾病。此外，若申请者发现传染病等不良反应等，也有义务向FDA报告。同时，申请者还负有清楚标示标签的义务以及接受FDA在任何合理时间针对制造地点的核查。针对此类产品，FDA还要求在进口时或进口前，申请者通知FDA在各地的主管机构，一旦FDA发现有合理的理由认为制造商有任何违反相关规定，即可发出命令实施召回、销毁或者停止销售等。

此外，依据21 CFR 1271.21的要求，机构需要在每年的十二月更新其提交的注册，并且在HCT/P清单修改的六个月内提交更改。依据21 CFR 1271.26的要求，若机构的所有人或地址变更，则需要在变更的5日内提交更改。申请者可藉由FDA 3356进行注册和提交/更新HCT/P清单。FDA将赋予申请机构一个固定的注册号。

2.3.2 认证审批规定

2.3.2.1 细胞产品的认证审批规定

细胞产品中的低风险的细胞产品（即PHS第361条所规管的细胞产品）监管模式不同于高风险细胞产品（即PHS第351条所规管的细胞产品），不采用生物医药产品的监管模式，只需在FDA对其细胞产品机构进行注册和产品登记即可。而高风险细胞产品被视为生物医药类产品，除需进行机构注册和产品登记外，还遵循IND到临床实验，到BLA/NDA的模式。申请者在进行BLA/NDA之前需要依据21 CFR 1271 Subpart B进行注册及提交HCT/P登记清单。此外，申请者亦需要确定捐赠者的合适性，即需要对捐赠者提供的细胞进行遗传病和疾病的筛查，而干细胞或使用了胚胎干细胞的情况下，还需要卵细胞和精液捐赠者的身份确认。同时，也需要遵循通用的良好操作规则（cGTP）的要求。在未获得FDA批准用于治疗之前，制造商必须标明此类产品仅为研究用，禁止进行宣传和推广。在经过IND阶段之后，必须在符合伦理学的原则上，进行第I、II和III期的临床实验以确定细胞产品的疗效和安全性。在审核合格后，即可提交BLA/NDA的申请。

与所有其他的生物药品制剂注册认证流程类似，细胞及基因产品获取FDA的审批认证也需要经历研究性新药申请（IND），临床实验，以及生物制剂许可申请（BLA）几个阶段。细胞及基因产品的FDA认证除需满足一般的生物医药制品的认证外，还有以下几点在进行BLA申请时需要注意：

(1) 在BLA阶段，由细胞、组织和基因治疗顾问委员会（Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee）参与其中的讨论。

(2) 在提交IND之前，需要首先完成临床前期的CMC（chemistry, manufacturing, and control）。CMC的目的在于确定产品的类别、品质、纯度和效能。针对所有的HCT/Ps都应包括以下几部分的内容：细胞来源、收集方法、制造方法、附加的物质、配方组成、检测方法、产品放行条件、存储/运送条件、稳定性、预防污染的隔离步骤、容器的标识等。

(3) 由于细胞和基因治疗产品的特殊性，因此有别于其他生物制药产品的是，一般的生物制药产品在提交IND时需要同时提交效能实验（potency tests）的数据，但是由于细胞和基因治疗产品的特殊性和复杂性，因此其在IND申请时，FDA接受渐进的效能实验的模式，即FDA接受效能实验的数据在后续实验过程中逐步

形成并有所改变。这意味着申请者可在IND阶段只需要提出一个接受范围的效能实验即可进入下一阶段的临床实验。此外，在效能实验中，FDA还提出了复合式检验的矩阵方法。

(4) 2004年11月，FDA宣布了HCT/P产品的“良好组织规范”（Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement, GTP），该规范要求生产商在再生、加工、储存（store）、标记、包装和经销HCT/P时，防止引入、传播或者散布传染性疾病。

2.3.2.2 基因治疗产品的注册及信息提交要求

基因治疗产品的认证审批的具体流程（如图1、2所示）和规定，除了需要满足生物医药制品的通用要求外，还有以下几点需要注意：

(1) IND提交的内容应符合21CFR 312.23规定的要求。

基因治疗产品需要确定细胞类型（21 CFR 610.14）、效能（21 CFR 610.10）、可行性、不确定试剂的测定、纯度（21 CFR 610.13）、常规安全测试等。具体而言，IND应描述基因治疗产品的生产过程和产品的组分/材料，以使FDA能判断产品的纯度和效力等。IND阶段提交的内容至少应涵盖以下部分，其中的大部分信息可在FDA 1571中填写：

● 产品制造的信息——组分和材料（21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b)）：

——载体：包括基因治疗产品的载体的构成、载体图谱、序列分析；

——异源基因和/或同源基因细胞组分（包括细胞来源、搜集和重组方法、捐赠者筛查和测试）、细胞库系统；

——产品制造所用的所有试剂（包括其浓度和来源）；

——辅料；

——其他信息；

● 产品制造的信息——过程，应包括基因治疗产品的收集、制造和纯化过程的所有描述：

——载体的制造/纯化；

——用于体外基因治疗的自源或同源细胞修正的准备；

——过程时间和中间的存储；

——最终产品的表达；

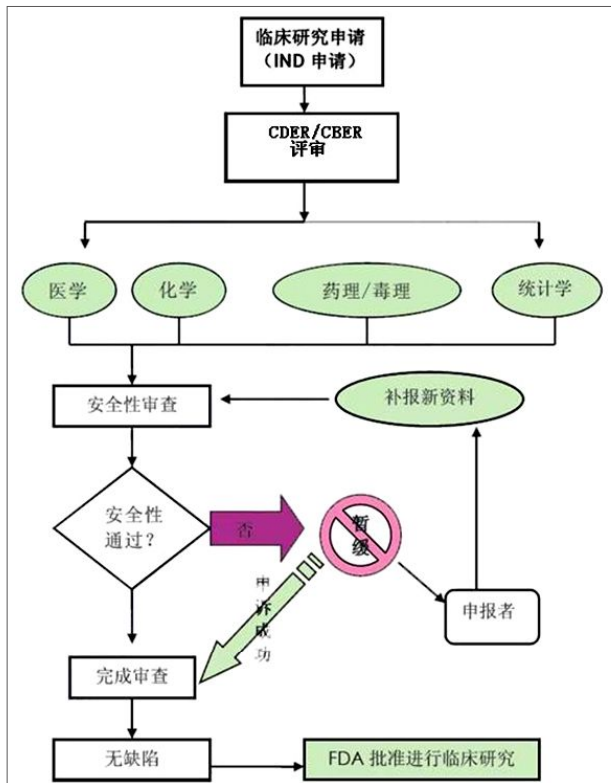


图1 细胞及基因治疗产品的IND申请流程

- 相关测试信息，FDA建议基因治疗产品的测试信息包括（并不限于）：微生物学测试、身份（Identity）测试、效能测试、纯度测试、其他相关测试（如通用的安全测试）；

- 最终产品释放标准测试（final product release criteria testing）；

- 产品稳定性测试；

- 其他要求：

- 针对所有的基因治疗产品均需要建立产品追踪和隔离系统，以保证能追踪到从捐赠者到最终受体；

- 描述产品的标签。FDA建议标签中涵盖产品制造商、存储条件、产品名称、过期日期（若有）等；

- 描述产品使用的容器，应确定产品与容器的兼容性；

- 环境影响；

- 生物统计学；

- 预临床研究信息，包括研究的理念描述；

- 临床研究信息，包括临床实验者的性别、年龄等信息，监管路线，剂量，遗传、生化和免疫测试。

(2) 对基因治疗产品的追踪

基因修正临床研究信息系统（http://www.gemcris.od.nih.gov/Contents/GC_HOME.asp）可供科学家、业界、利益相关方和FAD核查机构等对基因治疗产品进行追踪。

2.4 FDA对细胞产品的特殊监管规定

21 CFR 1271对细胞产品做出了明确的规定，但21 CFR 1271对这两类产品的适用性又有所不同。

(1) 21 CFR 1271适用于361 HCT/Ps的部分为：

- 21 CFR 1271的Subpart A到C适用于所有HCT/Ps；

- 21 CFR 1271的Subpart D只适用于非生殖性的361 HCT/Ps，21 CFR 1271.150c和21 CFR 1271.55例外，这两项适用于所有361 HCT/Ps；

- 21 CFR 1271的Subpart E只适用于非生殖性的361 HCT/Ps；

- 21 CFR 1271的Subpart F适用于所有的361 HCT/Ps。

(2) 21 CFR 1271适用于351 HCT/Ps的部分为：

- 21 CFR 1271的Subpart A到D适用于所有HCT/Ps；

- 21 CFR 1271的Subpart E和F不使用。

2.5 上市后监管

与其他药品类似，在细胞及基因治疗产品经历新药申请审评程序并被批准上市后，FDA还需对药品的安全性进行持续的监察和监管。制造商必须审查并向FDA报告它所掌握的每一起药物不良反应事件。十分严重和致命的药物不良反应事件必须在15日内上报；其他事件则按季度上报。此外，制造商被要求进行新药临床试验IV期。在某些情况下，美国食品药品监督管理局所要求的药品风险管理可能包括其他种类的研究、约束或安全性观察措施。

3. 美国细胞及基因治疗产品的注册认证壁垒分析

3.1 美国细胞及基因治疗产品注册认证的特点及趋势

细胞和基因治疗药物由于涉及到伦理道德，因此FDA在批准其上市的态度上，趋于审慎。截至到目前为止，美国仅有两项细胞治疗产品获得了批准（分别为

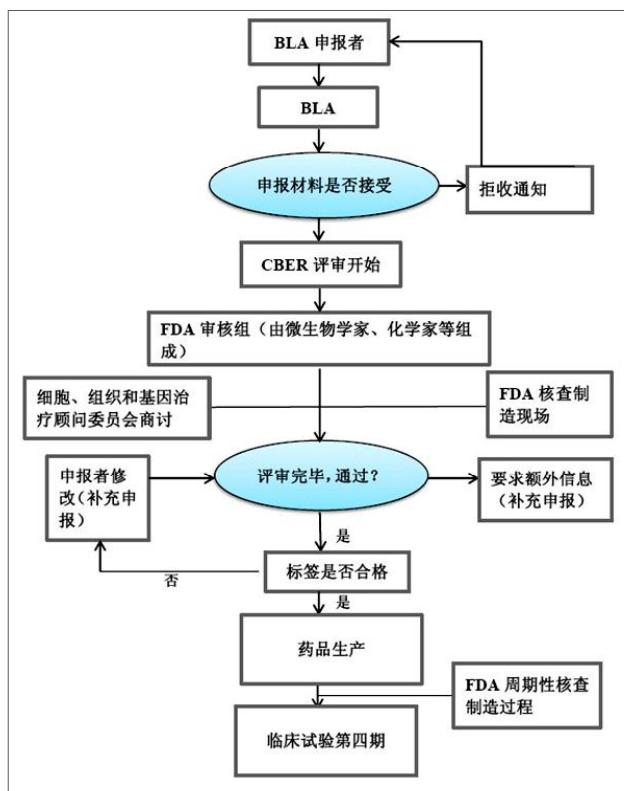


图2 细胞及基因治疗产品的BLA申请流程

azficel-T和sipuleucel-T)，而基因治疗产品则无一获得FDA的认证。目前，FDA对细胞产品的监管采取风险分层的模式，确保了细胞产品的安全性和有效性，同时由于对低风险的产品豁免了认证而直接采取了注册的模式，避免了不必要的资源浪费，节省低风险细胞产品上市的时间。

3.2 中美细胞及基因治疗产品市场准入的差异及应对

(1) 中国对细胞产品的监管

在监管体制方面，我国的药品由国家食品药品监督管理局（SFDA）负责进行行政监督和技术监督。目前，中国已建成了中央政府统一领导、省以下垂直管理的药品监管行政机构。

在我国，细胞和基因治疗产品与其他常规药品一样，其注册审批和监管由SFDA负责，SFDA的直属单位药品评审中心（CDE）负责注册技术评审，中国食品药品检定研究院（即原中国药品生物制品检定所）负责注册检验。此类药物的监管依据也同其他常规药物一样，为《药品注册管理办法》。1993年5月下发了《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》。2003年修

订并颁布了《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》。另外，还颁布了一些技术指南，如《预防用以病毒为载体的活疫苗制剂的技术指导原则》。

2004年，重组人P 53腺病毒注射液（国药准字 S20040004）获上市许可，该药也是世界上第一个被批准上市的基因治疗产品。2005年，SFDA又批准了重组人5型腺病毒注射液（国药准字 S20060027）上市。目前，SFDA尚未收到此两类药品的严重不良反应报告。

(2) 中美细胞及基因治疗产品市场准入要求的比对分析

首先，在药品监管的体制方面，FDA 属中央集权药品监管管理体系，我国属省级地方分权的药品监管管理体系，两种体制各有利弊。

其次，在药品监管的机制方面，中美两国都实行了严格的许可制度和认证制度，但两国的监管依然有所不同。FDA 将药品监管工作的重心放在事前控制上，起到了良好的预防效果；而我国药品监管的定位、衡量药品监管的标准还未能完全摆脱计划经济管理模式的影响，在药品监管实践中也未能完全脱离重市场抽验和事后被动监管的传统监管模式。

最后，就准入程序方面，中国新药上市申请的流程线路拉得比较长，而美国的相对比较短比较集中。美国的良好制造规范（good manufacturing practice, GMP）是一种动态的认证，是对药品生产过程的控制，更侧重于现场；我国的GMP 的目的是确认核定生产工艺的可行性，属静态认证，无法囊括每一个产品，这也正是为什么有一些大企业虽然通过GMP 认证仍可能发生严重的药品质量事故。

(3) 美国细胞及基因治疗产品注册认证的壁垒及对企业的影响及应对

FDA素有美国人健康守护神之称，它的信誉和专业水准深得很多专家和民众的信赖。其针对细胞制品设置的注册认证壁垒，及严格的检测和评估在提供良好保障的同时也在客观上设置了进出口贸易壁垒，对不少进出口企业产生影响。

为此，相关企业若要突破FDA的细胞及基因治疗产品注册认证的壁垒，一方面需要了解细胞及基因治疗产品注册认证的要求及需要提交的数据，跟进其最新变化；另一方面，应该加快研发的速度，争取缩短新药上市的时间，及早抢占市场。^[7]