



细胞治疗产品申报临床试验药学研究问题与解答（第一期）

发布日期：20191018

近年来，按照药品进行研发并申报临床试验的细胞治疗产品大量涌现。细胞治疗产品来源多样，生物学特性复杂，对生产过程要求高，其研究与评价体系仍处于不断发展阶段。国家药品监督管理局于2017年发布了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》及相关问题解读，在该指导原则问题解读的基础上，药品审评中心结合近期细胞治疗产品IND申报资料审评和沟通交流过程中出现的共性问题，提出以下建议供申请人参考。

由于细胞治疗产品技术发展迅速，随着相关领域技术的进步和审评认知的积累，对该类产品的技术要求也将会不断更新、充实和完善。

1、细胞治疗产品临床试验用样品的生产环境是什么要求？如何进行过程控制？

答复：人体临床试验用病毒、细胞均需在符合药品GMP条件下生产。生产中使用的质粒视具体情况具体分析，如果质粒是直接用于人体外基因编辑操作的载体，建议在GMP条件下生产。请申请人结合国内现行GMP的要求，同时可参考国外针对细胞治疗产品的GMP要求来进行过程的控制。细胞治疗产品无法耐受病毒灭活工艺的操作处置，也无法进行终端灭菌或除菌过滤，因此对于这类产品的生产过程控制尤为重要。生产中应在适当的生产环节，设立生产过程控制的检测项目和验收标准，以确保产品生产过程得到监控，并且保证不同批次间质量控制的一致性。另应结合生产工艺、生产设备、操作与管理规范等，制定防控不同批次产品的混淆、污染及交叉污染的措施，并确保生产全过程（包括从组织/细胞过程、生产、运输到临床应用整个过程）的可追溯性。

2、细胞治疗产品细胞培养过程中是否可以使用动物血清或人血清？

答复：细胞治疗产品生产过程中，应尽量避免使用动物和人来源的血清，如必须使用，申请人应提供充分的研究资料，说明在细胞培养过程血清的必要性。在确需使用血清的前体下，还需提供所使用的血清种类的选择依据、使用量的合理性、明确血清的来源和质量标准，建立质量控

系、对残留量进行检测并开展安全性风险评估。同时，技术审评过程也会结合产品临床应用的价值进行风险与获益的整体评估。建议参照《细胞产品研究与评价技术指导原则》解读文件中血清安全性验证的要求。鼓励申请人积极探索更加安全、成分更加明确的血清替代物用于后续的产品生产。

3、质粒生产用菌株、病毒包装用细胞应符合什么要求？

答复：应当采用历史培养情况清晰明确、来源合规、质量能够满足与研发阶段相适应、且可确保产品的质量安全性的菌株或细胞，建议申请人购买细胞的具体途径提供其溯源信息，包括但不限于证明性文件、培养过程、传代及检定信息等。建议在满足中国药典、ICH及相关指导原则的前提下，结合产品的实际情况建立菌种库、细胞库并进行全面的检定。

4、慢病毒包装系统目前常用第三代四质粒慢病毒包装系统，是否可以选用第二代三质粒慢病毒包装系统？

答复：CAR T细胞产品中，常使用慢病毒载体导入目的基因，慢病毒载体的回复突变、病毒基因在人体基因组中的插入情况是CAR T产品使用慢病毒的风险，在产品设计和质量控制时应设计考虑，且需要在后期的研究中长期监测。由于四质粒慢病毒包装系统进一步删除了病毒包装非必要元件，相关基因序列，将多基因分离于不同质粒表达等，进一步降低了慢病毒回复突变和同源重组的可能性。因此，现阶段，如果申请人拟采用慢病毒包装系统，鼓励使用安全性更高的质粒系统包装慢病毒以及含有末端自我失活（Self Inactivating, SIN）结构的病毒载体。如果采用风险较高的质粒系统，潜在的高风险进行评估，并说明采用高风险质粒系统的合理性，如果无法提供充分的依据，建议开展相应的安全性研究。

5、生产工艺的摸索和生产条件的建立能否放在临床试验期间进行？

答复：申报临床试验时，应确定与开展临床试验阶段相适应的细胞药物生产工艺的步骤、参数、以及生产过程控制措施等；生产工艺应经过工艺至人体临床试验用工艺的转化研究评价，支持工艺的合理性和稳健性，能够满足临床期间细胞药物的供应需求，保证产品的安全性和工艺、可控性。同时，还需要比较分析非临床动物研究和非注册临床试验（如适用）的生产工艺（广义的包括生产工艺、场地、原材料、规模等）和参与开展临床试验用细胞药物工艺和产品质量的异同。如果存在质量差异，应进行进一步的分析评估是否需要开展有关桥接研究或重新开展临床试验工艺的相关研究。如果临床试验期间需要进行生产工艺的变更，建议参考ICHQ5E等国内外有关变更相关技术指导原则开展充分研究，分析变更对产品安全性、有效性（视具体情况）和质量可控性等方面的可比性。若确需在关键性临床试验开始后改变关键生产工艺和参数，应进行充分的工艺后对比性研究和评估，必要时，还需开展动物或人体临床桥接试验。鼓励药物研发机构针对变更研究方案和药审中心开展沟通交流。

6、对于无菌、支原体、RCL等安全性指标的检测方法，能否用新的自建方法替代药典或通行指导原则收录的方法检测放行？

答复：基于细胞治疗药物的特点，申请人可以开发新型的无菌和支原体的检测方法进行放行检测，但是检测方法应经过充分验证。同时，需

的是，在未能充分验证新型方法可以完全替代药典传统检测方法时，建议在使用新型检测方法进行放行检测的同时，采用药典传统方法进行平行并在临床试验期间收集不同检测方法的数据，开展完整的方法学研究及验证，在后续申报中提供研究数据。另外，在平行使用新型检测方法和药方法的同时，申请人应针对两种方法检测结果不一致，细胞药物又必须尽快用于人体的特殊情况，提前制定应急补救措施。

基于RCL（慢病毒复制回复突变）作为一个重要安全性风险关注点，临床试验申报时，建议申请人按照通行指导原则采用经验证的指示细胞完成病毒（上清液、生产终末期细胞）的RCL检测。对于细胞终产品，可采用经方法学验证的快速方法进行RCL的检测放行，同时进行留样，必须指示细胞培养法进行回溯检测分析。此外，提请申请人在生产过程中对RCL进行监控。对于风险较高的产品（如基于质粒系统的选用），RCL的要求需适当提高。细胞培养法每批检测时需设置合理的阳性、阴性对照，检测方法的灵敏度和检测样本量需达到临床研究使用剂量的安全性需要，考虑病毒颗粒对RCL检测的抑制效果。

7、临床试验申请阶段细胞治疗药物的稳定性研究如何开展？

答复：建议参照ICH技术指导原则Q5C、《生物制品稳定性研究指导原则》、《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》及《细胞治疗产品临床试验药物研究和申报资料的考虑要点》合理设计稳定性研究方案，包括研究的批次情况、研究条件、检测项目和检测频率等。临床试验申报细胞制剂的稳定性研究应涵盖样品的保存、运输和使用的各个阶段，在满足临床应用基本要求的前提下，可于临床试验期间进一步补充和完善研究。细胞治疗产品的稳定性研究样品建议依据特定细胞的可获及性，对代表性样本开展研究，包括采集的组织/细胞样本、生产过程中间样品、终产品、临床使用过程中样品等，研究用样品的细胞密度和体积范围应可代表实际生产和使用条件。细胞治疗产品的稳定性研究还需要结合产品自点设计研究方案，例如，如果产品为液体剂型，需要在研究中关注振荡对细胞的影响；如果产品为冷冻剂型，需要在研究中关注冻存、复苏对细胞影响等。

8、细胞治疗产品直接接触及短暂接触产品的容器包材的安全性评估及相容性研究资料包括哪些？

答复：申请临床试验阶段，建议提供容器和包材的来源、质量标准、生物安全性研究数据等基本信息。建议申请人在申报临床试验前完成成品与包装容器（可采用小规格同材质包装）的相容性评估，确保临床使用的安全性，特别应关注细胞、辅料成分（如DMSO）与容器的相容性及安全性风险。在保证临床试验用样品安全性的前提下，供应商对包装材料进行的基本性能测试和生物评估，以及符合临床试验需要的初步稳定性结果可作为评估包材相容性的参考依据。临床试验期间需要根据细胞制剂组分和保存条件，按照相关指导原则规范开展完整的相容性研究。

Copyright © 国家药品监督管理局药品审评中心 All Right Reserved.

地址：中国 北京市朝阳区建国路128号 邮编：100022

总机：8610-68585566 传真：8610-68584189 备案序号：京ICP备09013725号