

多能干细胞治疗产品的生产

致谢

我们衷心感谢 Pluristyx 公司的 Benjamin Fryer 博士为这篇合作论文所作出的贡献。

概要

首先，本文综述了获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的异体多能干细胞治疗的策略。本文探讨的重点是，在开发一种细胞治疗产品时，关键是要考虑到十年之后该如何通过生物制品许可申请 (BLA) 获得 FDA 的批准虽然本文探讨的重点是 FDA 对细胞治疗的批准，但在全球范围内（尤其在欧洲和亚洲）存在大量的细胞治疗临床研究工作和相对应的监管要求。由于目前已经有许多关于细胞生产的优秀综述^[1-6]，我们特别关注在整个产品开发过程中，将高质量原材料和辅助材料融入多能干细胞治疗产品生产过程的“方式和原因”。这种考虑对于多能干细胞治疗尤其重要，因为与许多其他专用于个体患者并依赖小批量生产的细胞治疗产品在形式上有很大不同，生产多能干细胞治疗产品的第一步就是建立主细胞库，使其必须能够维持产品的生命周期。因此，从开发过程的一开始，原材料的质量就至关重要。从具有支持细胞治疗开发（从生产到配送）经验的供应商那里获得高质量的原材料可以增大治疗产品成功的可能性，避免代价高昂的意外。如果产品出现意外，等待多能干细胞治疗方案的候选患者却可能因此过早死亡。

简介

1998 年，James Thomson 对人胚胎多能干细胞的分离和培养^[7]，以及 2006 年^[8] Shinya Yamanaka 关于如何将体细胞转化为诱导多能干细胞 (iPSC) 的发现，为新型转化疗法提供了令人向往的前景。这些发现表明，iPSC 如同基石和蓝图一般，几乎能够生成或再生任何人体细胞或组织。在这些发现的基础上，人们发展出了运用细胞和组织替代技术的再生医学概念，与药品、生物制品并称医疗保健技术中的“第三支柱”。现在，我们期待运用基于多能干细胞分离的 (PSC-derived) 疗法取得初步临床试验结果，以验证这一设想^[9-13]。

小分子和生物制品的治疗产品开发由合同生产组织 (contract manufacturing organizations, CMO) 和生物制品公司推动，多能干细胞治疗领域主要由独立研究申请者来推动。截至 2020 年，学者或临床医生发起了超过 130 个涉及多能干细胞的临床试验^[14]这些先驱研究者们推动了这个领域的发展，加快了创新的步伐，向人们证明了基于多能干细胞的疗法确实可行。然而，细胞治疗产品的生产是一项严格的工艺驱动工作（例如，“工艺即产品”），而这些早期雏形的生产工艺开发在成本效益、过程可靠性、可扩展性或未来的监管审查方面往往并没有做相应的优化，因此这些因素将对临床试验的监管批准和后续产品上市的许可产生深刻影响。所以，细胞治疗领域在生产经验上的不足，轻则可能会延缓进展，重则可能会对公司和有望被治愈的候选患者造成致命的影响^[15]。

The world leader in serving science

gibco

建立一个主细胞库需要进行昂贵的安全性检测，通常要花费几十万美元。如果研究者使用不符合《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practices, GMP) 的试剂来建立主细胞库（其重要性将在“药品生产质量管理规范和供应商质量管理体系”一节中进一步论述），他们在开始新药临床试验申请 (investigational new drug, IND) 时，有可能不得不回头去“修改”或弥补这种未达标的试剂。这种临床开发的延迟，不仅浪费了金钱和时间上的相关成本，还很可能导致项目的失败，并且损失掉可能有效的细胞治疗管线。

本文从 FDA 法规、工艺开发、主细胞库建立、放行检测、产品生命周期规划和供应商作用等角度，综述了可能影响多能干细胞治疗的成本、速度、安全性和有效性的多个因

素。考虑到这些影响因素的情况下，开发此类疗法的公司和学术中心需要及早且谨慎地规划这些影响因素，才可以避免代价高昂的错误，增加获得监管批准和商业成功的概率。

FDA 关于细胞治疗的法规：概述

细胞治疗的成分或材料供应链，对于开发可重现的稳定生产工艺至关重要。在细胞治疗产品开发的早期，从生产专用细胞治疗产品产品的可靠供应商那里合理采购材料，可以缩短开发时间、大大降低成本并提高获得监管当局批准的可能性。在这篇简述中，我们重点关注美国 FDA 的法规。然而，同样的总则也适用于针对其他司法管辖区的产品（表 1），材料的质量标准和建立主细胞库的方法也同样适用。

表 1.一些非美国司法管辖区的多能干细胞生产法规的相关信息公示

公示	要点和节选
澳大利亚	• 澳大利亚药物管理局 (Therapeutic Goods Administration ,TGA) 负责监管血液、组织和生物制品的生产 • 在澳大利亚《现行良好生产规范》(cGMP) 中概述了法规 • 2013 年扩大了适用范围，包括细胞治疗和正式的风险管理方法
正在提高标准：修改了澳大利亚《现行良好生产规范》(Code of Good Manufacturing Practice ,cGMP) 关于人体血液与血液组分、人体组织和人体细胞治疗产品方面的内容 ^[16]	
加拿大	• “...CTP 是药品，除特定的样本检测和保留要求外，必须按照GMP 要求进行生产”，和“细胞治疗从临床试验的早期发展到后期，将受到越来越严格的生产控制。” • “监管部门负责评估细胞治疗临床试验产品是否违背 GMP 原则，通常由临床试验申请审核员负责评估临床试验开发的各个阶段。由生物制品与遗传疗法管理局上市前评审小组完成相关评估过程，他们经过专项培训，有权根据需要执行现场监查。但这通常不包括加拿大卫生部机构许可小组。”（此过程不同于美国食品药品监督管理局 (US FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) ） • “在加拿大，任何声称按照 GMP 进行生产的授权临床试验申请者...都必须满足 GMP 第 2 项的所有原则，制造适用于第 5 项（即临床试验申请）规定的材料；然而，这些机构仅可获得无异议书形式的 GMP 的监管
中国	• “目前，中国的临床研究有两种形式：临床研究和临床试验。” • “2015年，国家卫生计生委（NHFPC）和国家食品药品监督管理总局（CFDA）联合发布了《干细胞临床研究管理办法（试行）》（AMSC 2015）。AMSC 2015规定，临床干细胞研究必须在获得国家卫计委和国家食品药品监督管理总局的联合批准后，才能在指定的医院进行。” • “AMSC 2015 不适用于获得市场授权的干细胞临床试验，但适用于其在医疗机构进行的临床研究。” • “2017年底，国家药品监督管理局（NMPA）发布了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》，对作为生物制品监管的细胞治疗获得NMPA的上市许可提出了明确的技术要求。” • “技术要求参考 2017 年指导原则，该指导原则阐明了药物研究、非临床和临床试验的一般考虑和基本要求。” • 译者注：在2017年指导原则的基础上，国家药监局药审中心于2020年8月发布了《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》，于2021年9月发布了《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》。旨在进一步更有针对性地规范和引导干细胞临床试验的开展与干
中国临床干细胞研究新规预期影响和实施挑战 ^[18]	
中国细胞治疗的监管：政府在患者	

表 1.一些非美国司法管辖区的多能干细胞生产法规的相关信息公示（续）

公示	要点和节选
欧洲 细胞和基因治疗欧洲对“转化”中的挑战以及如何应对这些挑战的看法 [21]	• “在欧盟，先进治疗医药产品 (Advanced therapy medicinal products, ATMP) 包括细胞治疗型医药产品、基因治疗型医药产品和组织工程产品，都作为医药产品受到单行法规 (EC) No 1394/2007 的监管。” • “欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 高级治疗产品委员会 (The Committee for Advanced Therapies, CAT) 的成立是为了确保在监管决策中提供相关的专业知识来支持和评价这些产品。” • “建议先进治疗医药产品的临床前调查从...基于风险的方法 (RBA) 开始，[以便规划相关的实验来确定]安全性和有效性，包括首次人体试验、上市许可和上市后追踪。”
日本 日本对基因治疗和细胞治疗产品的临床研究和上市许可的新监管框架 [21] 英国脱欧对英国基因和细胞治疗的影响：继续支持泛欧合作的必要性 [22]	• 《药品医疗器械法》(Pharmaceutical and Medical Devices Law) 和《再生医学安全法》(Act on the Safety of Regenerative Medicine) 都在 2014 年颁布。 • “‘SAKIGAKE’（日语中意思是先锋或先驱）指定系统在 2015 年启用。” • “厚生劳动省 (MHLW) 启动了‘加强创新药、医疗器械和再生医学产品的实际应用计划’，以促进医药品医疗器械综合机构 (the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 和学术界在创新医学产品评价指导原则编写方面的人才交流与合作。” • “10 多年来，基因和细胞治疗的开发和应用一直是欧盟资助议程上的重点。研究这些人类健康方法的联盟从欧盟获得的资助已经在专业期刊上得到了充分的证明。在这些联盟中，有许多设在英国的研究实验室，它们为英国和欧盟成员国创造了巨大利益。在一定程度上，该领域的发展可以归功于这种联盟，它们提供了广泛的临床前研究，以证明新方法的安全性、有效性和可译性。” • “欧洲基因和细胞治疗协会 (European Society of Gene and Cell Therapy)、英国基因和细胞治疗协会 (British Society for Gene and Cell Therapy) 以及许多其他个别成员国的协会必须发挥积极作用，以确保整个欧洲地区的科学合作和流动性构成的支柱得到维持，甚至得到加强。” • “即将举行的谈判对基因和细胞治疗的发展至关重要。对英国和欧盟而言，任何资助、科学和临床交流、联合监管制度上的缩减都会对这些创新药的开发产生不利影响。因此，在英国脱欧后，整个欧洲的科学家

对于美国市场，开发临床级产品并获得美国 FDA 的许可和批准，分销和销售产品涉及多个阶段（图 1）。首先，通过动物模型的体外和体内研究来论证概念的临床前证明，从而获得对预期临床产品的信心。下一阶段，开始与 FDA 协商提交 IND 申请，如果获得批准，申请者将能在小规模 I 期临床试验中测试产品的安全性和限定有效性。在临床前阶段，会采用动物模型的毒理实验和其他实验去测试产品是否具有潜在的疗效，以及是否能安全地用于人体。最后是临床试验阶段，通过前面三个逐步升级的阶段后，最终测试产品是否在大范围的受试者中安全有效，最好是在随机双盲的实验条件下测试。最后一项临床试验被认为是注册试验或关键试验。

对于像细胞治疗或基因治疗这样复杂的方法，与 FDA 及早协商讨论至关重要。临床级细胞治疗产品的批准流程如图 1 所示。首先需要跟 FDA 组织和隶属于生物制品评价和研究中心 (Center for Biologics, Evaluation, and Research, CBER) 的先进疗法办公室 (Office of Tissues and Advanced Therapies, OTAT, 原为细胞、组织和基因治疗办公室(OCTGT Learn)) 及早协商和沟通。这种协商讨论被称为 INTERACT (Initial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER Products) 会议，用于帮助创新者更有效地符合 FDA 基于科学的要求，帮助申请者避免无用的临床前研究或其他预试验，并规划初步临床发展策略。在 INTERACT 会议后和开始毒理研究或 IND 授权研究前，FDA 会提议召开 Pre-IND 会议，以便申请者和监管部门可以在获得 IND 批准和开始临床试验所需的初步研究方面达成一致。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/387132001053006135>