

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.004

· 专家论坛 ·

## 关于细胞制剂产品质量研究与质量控制的一些思考

韦薇<sup>1</sup>, 常卫红<sup>2</sup>(1. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038; 2. 国家食品药品监督管理总局, 北京 100053)

[摘要] 近年来,细胞治疗成为研究热点,为肿瘤等重大和难治性疾病提供了新的治疗手段。本文针对细胞制剂产品的特点,提出细胞制剂产品质量研究和质量控制的一些思路和原则,包括生产质量管理规范、细胞制剂产品生产用原材料、制备工艺与过程控制、质量研究和质量控制等,希望通过不断完善的质量管理推进细胞制剂产品研发的健康发展。

[关键词] 细胞制剂;质量研究;质量控制;指导原则

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)05-0609-04

## Principles on quality analysis and quality control in research and development of cell therapy product

WEI Wei, CHANG Weihong (1. Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China; 2. China Food and Drug Administration, Beijing 100053, China)

[Abstract] Cell therapy has become a hotspot, which provides a novel therapeutic method for some refractory diseases. Based on the characteristics of cell products, we propose some thoughts and principles on quality analysis and control, including GMP, materials for preparation, preparation process and process control, quality analysis and quality control. We hope to promote the development of cell products through continuous improvement of quality control.

[Key words] cell therapy products, quality research, quality control, guidance

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(5): 609-612. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.05.004]

近年来,随着干细胞治疗、免疫细胞治疗和基因编辑等理论技术和临床应用研究的发展和日益完善,细胞治疗领域已成为研究热点,为一些重大及难治性疾病提供了新的思路和治疗方法。目前,美国、欧盟、加拿大、新西兰、日本和韩国已批准了多种细胞制剂上市,包括一些干细胞制品、上皮细胞制品、软骨细胞制品和免疫细胞制品等,用于肿瘤等难治性疾病的治疗<sup>[1]</sup>。

目前,多个国家或地区制定了细胞制品的相关法律法规和指导原则。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在1998年发布行业指南《人体细胞治疗和基因治疗指导原则》,2008年发布《人类体细胞治疗的生产和质控(chemistry manufacturing and control, CMC)的审查员和行业指南》,2011年发布《细胞和基因治疗产品的效价检测指南》,2014年发布《人体细胞、组织以及细胞和组织产品的最小化操作的审查员和行业指南》,2015年发布《同源性使用人细胞、组织以及细胞和

组织为基础产品的审查员和行业指南》,以及多个基因治疗药物方面的指导原则。欧洲EMA(European Medicines Agency)在2008年发布了《人细胞制剂指导原则》,2009年发布了《异种细胞制剂指导原则》;2011年发布了《干细胞制品质量意见书》。另外,日本、韩国等国家和我国台湾地区也相继发布了细胞制剂相关的指导原则。在我国,2003年国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)发布了《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》,2015年国家卫生计生委联合CFDA发布了《干细胞临床研究管理办法(试行)》、

[作者简介] 韦薇(1981-),女,黑龙江鸡西人,博士,副主任药师,从事生物制品审评工作,E-mail: weiw@cde.org.cn

[通信作者] 常卫红(CHANG Weihong, corresponding author)(1968-),女,河北唐山人,调研员,从事生物制品注册管理工作;E-mail: loujiatao@126.com

[优先发表]

《干细胞制剂质量控制和临床前研究指导原则(试行)》。目前,CFDA药品审评中心正在组织起草有关细胞制剂产品研究与评价的技术指导原则,期望其能够为该领域的技术研究与发展提供指导与支持。

细胞制剂产品的研发涉及到科学技术、法律法规、伦理和社会问题等诸多方面。由于技术较新、经验积累和认识有限,细胞制剂产品的研发需要在充分了解其特点的基础上,建立多领域研究者合作机制,以确保产品的安全、有效和质量可控。由于细胞制剂与传统生物制品不同的特点,在生产工艺、质量研究、质量控制、放行检测和稳定性研究等方面均具有特殊之处。其中,质量研究和质量控制难度更大,对检测方法的时效性和样本量要求更加苛刻。本文参考国内外相关文献,根据细胞制剂产品的特点,提出细胞制剂质量研究和质量控制方面的一些认识和思考,供业内人士讨论与交流。

## 1 细胞制剂产品的特点

细胞制剂产品相较于传统生物制品,具有五个方面的特点。

### 1.1 体内生物活性变化的动态性

一般多肽或蛋白质类物质在体内经过吸收、代谢等生理过程完成使命,而细胞制剂是活的细胞,在输入用药者体内后仍维持细胞活性,其体内过程和药效发挥不遵循经典的药效学和药代动力学规律,如在体内增殖、分泌细胞因子等,细胞制剂在体内的分布、增殖、分化、效能发挥和清除情况复杂且具有不可预知的风险。

### 1.2 细胞来源的复杂性

用于细胞治疗的细胞可来源于自体、同种异体或者异种细胞<sup>[2]</sup>;细胞种类方面,细胞制剂产品可以来自干细胞(胚胎干细胞、成体干细胞和诱导多能干细胞)、免疫细胞和成纤维细胞等。由于年龄、性别和种族等差异,不同供体来源的细胞和不同种类的细胞在细胞特性和细胞表型等方面均存在差异。

### 1.3 细胞群体的多样性或组成复杂

在细胞样本获取、体外培养或诱导分化、基因修饰操作过程中,获取细胞本身的不均一性、细胞接受细胞因子刺激的差异、转染效率的高低、细胞自身的生长特征与状态等的影响而产生了不同基因型或表型的细胞群体,这为细胞制剂生产工艺的设计与验证、质量研究和放行检验等方面提出了新的挑战和要求。此外,一些细胞制剂产品为细胞与非细胞成

分的组合型产品,除细胞外,还包含非细胞成分(如基质、支架等)。

### 1.4 外源污染风险性高

细胞制剂产品无法进行终端灭菌、无菌过滤或病毒的去除/灭活操作,因此生产过程中需要建立严格的质量管理体系,并需强化全过程监控。生产用原材料方面,需严格控制外源因子的污染。

### 1.5 生产、储存和运输中的特殊要求

细胞制剂产品可以提供一对一的个性化治疗,也可以进行多人份生产,其生产规模差异较大。细胞制剂的储存和运输中,活细胞的活性对外界条件比较敏感,因此需要全面的研究和验证细胞制剂的储存条件、限制因素、包装容器、监测设置和操作规范等。

## 2 细胞制品生产质量管理规范

细胞制剂产品的全生产过程应符合GMP的基本原则和相关要求<sup>[3]</sup>。目前,我国尚没有与细胞制剂产品相配套的GMP管理规范细则,因此建议在遵照GMP基本原则的基础上,建立全面的质量管理体系,并应重点关注以下几个方面:对生产人员的培训(如无菌操作);对生产环境和设备的严格要求,如专用性、有效隔离性等;文档管理系统的建立和运行;生产用材料供应商的审计,以及患者专属性产品的管理等。

## 3 细胞制品生产用原材料

### 3.1 生产用细胞

来源应符合伦理和国家相关法律法规的要求<sup>[4]</sup>,并根据产品自身的特点综合评估细胞用于生产的合理性。供者应经过相关的检查(尤其是人源特定病毒的检查)以满足后续操作和临床使用的要求。生产用细胞经获取、分选、初步检定后,可以考虑建立细胞库进行保存;有些种类的细胞限于细胞数量或治疗特点不适合建立细胞库时,应在适当阶段进行全面的检定。细胞在体外培养时,尤其在长期培养或特定条件下,可能产生非整倍体或出现DNA重排、缺失等从而可能引起癌症等严重疾病的情况,因此生产用细胞的质量控制应关注细胞的传代稳定性<sup>[2]</sup>。需要关注生产用细胞是否有外源因子的污染,评估是否存在病原体传播风险提高的可能性<sup>[5]</sup>。

### 3.2 其他原材料

生产中使用的原材料包括细胞培养液、细胞因子、消化酶、生物材料和基因修饰材料等<sup>[3]</sup>,其被添

加到生产体系中,可能残留于终产品,因此应严格控制生产用原材料的来源、质量和用量等<sup>[6]</sup>。应尽量避免使用人或动物来源的成分,如确有必要使用,应对外源性微生物进行全面的检定和安全性评估。对于一些目前认为具有较大潜在安全性风险的原材料,如同种异体人血清或血浆,不允许用于细胞制剂产品的生产<sup>[6]</sup>。对于有可能对细胞活性或分化程度产生非预期影响(如导致细胞突变、有可能致敏)的生产用原材料应避免使用。外源性微生物的检定方面,建议参考输血操作规范,并应考虑随着科学技术的发展所认知的新型外源性微生物的检定与控制。一些细胞制剂产品中含有非细胞成分,如支架、基质等,在使用前应对非细胞成分的结构和功能进行研究,并评估其是否符合预期用途<sup>[7]</sup>。生物可降解材料应考虑其降解后对生物微环境的影响,同时还需要考虑并验证其生物相容性问题和免疫应答情况,评估其对细胞营养物质的吸收和代谢废物的排出等潜在影响。如果某些非细胞成分通过了安全性评估并获得了药监局的相关认证,该类材料可以作为产品审评的参考,但还需结合产品的整体情况进行评估。对于需要进行基因修饰的细胞制剂产品,基因修饰的生产用材料也应进行质量控制。辅料成分的使用应经过评估、验证与研究,建议优选经批准可以用于人体的辅料,否则需要开展全面的研究与评估。对于新型的辅料应开展适当的临床前安全性研究。

#### 4 制备工艺与过程控制

细胞制剂产品应制定严格的制备工艺操作规范和建立完善的过程控制体系。细胞制剂产品制备工艺是指从供者体内获得生产用细胞到细胞制剂产品输入到使用者体内的一系列体外操作的过程,包括细胞的采集、分离、纯化、培养、诱导、基因转导操作、制剂处方配置、分装、冻存、复苏、标记、储藏、运输和回输等。制备过程中各个生产工艺步骤、生产工艺参数和过程控制指标的设置均应经过研究与验证,并在多个批次的生产验证中证明工艺的稳定性及可行性。制备工艺应满足可持续生产质量一致的细胞产品、具有有效的杂质或外源物质的去除能力、且应尽量减少或降低生产过程对细胞产生非预期的影响等。

过程控制对于细胞制剂产品非常重要。首先是因为细胞制剂产品的生产全程可能伴随着细胞自身特性的改变。其次是为了满足放行检验的需要,过程控制中应设立过程控制指标和废弃指标,以避免

工艺发生偏移。同时,还应对中间体进行检定或质量监控,如对基因修饰的细胞或细胞因子诱导分化的细胞进行外源基因的转导效率或细胞分化情况、细胞表型和基因型的检定等。

#### 5 质量研究与质量控制

细胞制剂产品的质量研究与质量控制的基本原则与一般生物制品的要求基本一致,但应根据细胞制剂产品的自身特点,具体问题具体分析开展研究。细胞制剂产品质量研究的对象不仅限于最终产品,还应包括初始分离的细胞、中间体和制剂成品等,质量研究的内容应涵盖细胞纯度分析、鉴别试验、功能性分析和安全性等方面。

##### 5.1 纯度研究

包含产品相关的杂质(如非目的细胞)和工艺相关的杂质(如培养添加物的残留)。杂质可能有活性(如细胞因子),也可能有免疫原性(如聚集物、动物来源成分等)。杂质的评估应结合临床给药量进行综合的评估<sup>[2]</sup>。

##### 5.2 鉴别试验

鉴别试验的设计或复杂性取决于细胞制剂产品生产的复杂性,一对一的个性化细胞制品和可以批量生产的细胞制品在鉴别试验的设计差别较大,要考虑严格的鉴别试验和避免交叉污染的措施。

##### 5.3 功能性分析

应充分考虑产品的作用机制和方法的可行性,生物学活性检测的变异性通常较大,在制定质量标准时应考虑到方法的稳定性和变异范围,另外在放行检测中的生物学活性分析还应满足时效性和操作简易性。在一些情况下可以采用替代性的方法,前提是替代性的方法与直接的功能性分析方法之间具备良好的相关性<sup>[2]</sup>。

##### 5.4 安全性相关的质量研究

应涵盖外源性因子的检测、细胞恶性转化的可能性、致瘤性和促瘤性、异常免疫反应性、相关杂质、病毒载体回复突变等<sup>[8]</sup>。生产过程中与细胞接触的容器或包装材料应进行安全性评估。由于细胞制剂中的细胞为终产品,应关注生产和贮存过程中与其直接接触的容器或材料的相容性。

##### 5.5 细胞制剂应建立放行检验标准

由于细胞制品的特殊性,为保证制品在有效期内回输患者,一般需建立适用的放行标准以减少检验的时间,比如传统的无菌检测需要至少14 d,支原体培养法检测需要至少28 d,而有些细胞制剂产品的有效期仅有几个小时至几天。对于这类产品,首

先可以通过加强过程控制和中间体的检测来简化放行检测,其次可以采用新型的放行检测方法辅助传统检测方法。细胞制剂放行检定一般应包括活细胞数、细胞存活率、纯度、鉴别、效力和一般检测(如无菌、支原体、内毒素、外观)等,标准的制定应比较准确地反映制品的质量和安全性。在研发阶段,放行检验的同时需考虑按照药典、相关质量控制原则及产品自身的特点进行制品全面的检定,如全面检定和放行检定中出现不一样的结果判定,需对制品的工艺和放行检定的方法进行回顾性的分析,并不断的完善放行检定标准。同时研究者应对检测结果后置可能出现的结果异常的情况制定处置方案,还可以考虑留样备查。一些细胞制剂产品在运输到医院后需要进行再操作,包括容器的转换、物理状态的转变、与其他结构材料的联合、过滤与清洗等。在再操作后,需要进行再次的质量核准以满足用于人体的需要。

## 6 其他

细胞制剂的稳定性研究中应特别关注运输和使用中的稳定性研究<sup>[2]</sup>。由于活细胞对外界环境非常敏感,包括温度、机械力、光照、保存液的组成等,因此在运输过程中,应充分考虑到各种情况或条件,进行相应的验证及加强相应的防范措施。如运输过程中温度的设置(干冰或液氮)、温度和湿度的监控,包装容器的避光性、密封性和抗击机械力等方面均应该考虑在内。在输入人体前,细胞制剂在医院的处理时间和存放的条件也应该进行验证并做明确的规定<sup>[7]</sup>。

## 7 结语

细胞制剂产品的研发技术日新月异,产品种类不断更新,细胞体外操作的复杂程度不断提升,适用的领域不断拓宽,基于现有的认知水平和人体应用经验,很难提出全面的、具体的、具有先见性的技术管理规范和要求,仍需遵循具体情况具体分析的原

则进行质量研究和质量控制。基于细胞制剂产品的细胞来源、体外操作、临床应用等方面的不同而赋予产品不同的临床应用风险程度,在技术审评过程中,应该坚持基于风险等级的评价理念,减少不必要的冗余要求,减轻不必要的研究与检验负担,同时监管部门也应与研究单位通力合作,建立并不断完善、优化和更新相应的管理制度和技术指南及标准,推进细胞制剂产业的健康发展。

## [参考文献]

- [1] JOAQUIM V, GLORIA C. Guide to cell therapy gxp quality standards in the development of cell-based medicines in non-pharmaceutical environments [M]. New York: Academic Press, 2015.
- [2] FDA. Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy [J]. Hum Gene Ther, 1998, 9(10): 1513-1524. DOI: 10.1089/hum.1998.9.10-1513.
- [3] 韩倩倩,王春仁. 基因治疗产品、细胞治疗产品和组织工程产品在欧盟的监管[J]. 组织工程与重建外科, 2014, 10(5): 244-246. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2014.05.002.
- [4] 黄清华. 解密欧盟细胞疗法之监管体系[J]. 中国医院院长, 2014(19):74-76.
- [5] FDA. Guidance for FDA reviewers and sponsors: content and review of chemistry, manufacturing and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs) [EB/OL]. (2008-04-20)[2016-08-20]. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Xenotransplantation/ucm074131.htm>.
- [6] SFDA. 人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则 [EB/OL]. (2003-03-20)[2016-08-20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0237/15709.html>.
- [7] FDA, HHS. Revisions to exceptions applicable to certain human cells, tissues, and cellular and tissue-based products [J]. Fed Regist, 2016, 81(120):40512-40518.
- [8] EMA. Guideline on human cell-based medicinal products [EB/OL]. (2008-05-21)[2016-08-20]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document\\_detail.jsp?webContentId=WC500003894&mid=WC0b01ac058009a3dc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500003894&mid=WC0b01ac058009a3dc).

[收稿日期] 2016-08-25

[修回日期] 2016-09-05

[本文编辑] 党瑞山

欢迎订阅《中国肿瘤生物治疗杂志》