

《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》解读

杨菲,韩冬梅,何伍

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 2022年5月,《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》对外发布,为免疫细胞治疗产品的药学研究和评价提供了指导性建议。本文结合指导原则的起草背景和免疫细胞治疗产品的特点,对该指导原则进行解读,以方便读者更好地理解相关技术要求。

[关键词] 免疫细胞治疗产品;药学研究与评价;指导原则

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)02-0123-05

Interpretation of guidance on CMC study and evaluation of immune cell therapy products

YANG Fei, HAN Dong-mei, HE Wu

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] A guidance on CMC study and evaluation of immune cell therapy products was issued by CDE, NMPA on May 2022 in order to illustrate criteria on CMC research and evaluation of such products. This paper provides a detailed interpretation of the guidance, combined with the guidance drafting background and characteristics of immune cell therapy products, to help readers better understand the content of the guidance.

[Key words] immune cell therapy products; CMC research and evaluation; guidance

近年来,按照药品进行研发并申报的免疫细胞治疗产品大量申报,截至2022年10月,国内外已有8个免疫细胞治疗产品获批上市,这些产品在B细胞急性淋巴细胞白血病、复发难治性骨髓瘤等多个适应证表现出了良好的临床效果,为复发难治性疾病提供了新的治疗手段,凸显了独特的临床优势,具有较大且未被满足的临床需求。

免疫细胞治疗产品创新性较强,研究与评价存在较大的挑战,但国内外尚未发布系统性的针对这类产品的药学研究与评价的技术指南。因此,免疫细胞治疗产品的药学研究与评价亟需针对性的药学

技术指导原则。

1 起草背景

在2019年4月,国家药品监督管理局启动了“中国药品监管科学行动计划”,药品审评中心(简称“药审中心”)负责实施的“细胞和基因治疗产品技术评价与监管体系研究”纳入了首批研究项目。其中,《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则》是构建细胞和基因治疗产品技术评价体系的重要内容。

在上述背景下,为了鼓励创新,提高免疫细胞治疗产品研发和申报的规范性,为按照药品管理规范进行的免疫细胞治疗产品研究和评价提供指导性的建议;同时,为了有助于构建细胞和基因治疗产品科学评价体系,最重要的是希望能促进免疫细胞治疗产品的临床可及性,药审中心起草了该指导原则。

2 起草过程

前期调研主要根据免疫细胞治疗产品的研发现

[作者简介] 杨菲,女,审评员,主要从事生物制品药学研究。联系电话:(010)85243076, E-mail: yangfei@cde.org.cn。共同第一作者:韩冬梅,女,审评员,主要从事生物制品药学研究。联系电话:(010)85243017, E-mail: handm@cde.org.cn。

[通讯作者] 何伍,男,博士,主任药师。联系电话:(010)85242658, E-mail: hew@cde.org.cn。

状及其技术原则需求,针对性地了解了国内、美国 FDA、欧洲 EMA 等与免疫细胞治疗相关的指导原则。经团队撰写与讨论修改、部门征求意见后,在 2020 年 9 月 30 日进行了广泛对外征求意见。第一轮专家咨询会对反馈意见的共性问题 and 指导原则全文进行了讨论和修改。根据第一轮专家会讨论内容和建议,进行了进一步的修改,并于 2021 年 9 月 28 日召开了专家定稿会。根据专家会讨论意见,对修订稿进行了进一步文字性修订和完善。经部门技术委员会通过后形成定稿,药审中心审核通过后上报国家药品监督管理局。2022 年 5 月正式对外发布。

3 起草思路

在遵守国家颁布的法律法规的前提下,基于当前的科学认知,立足于免疫细胞治疗产品的研发和审评现状,根据沟通交流和审评过程中存在的技术问题及其技术原则需求。参考借鉴了国外免疫细胞治疗产品相关的指南^[1-5]和药学技术要求,以保持该指导原则的总体技术要求与美国 FDA、欧洲 EMA 等机构一致。根据免疫细胞治疗产品的药学研究特点,本着具有科学性、灵活性、可操作性和前瞻性相结合的目标,基于风险识别和控制的评价原则,系统性针对性地阐述了与其特点相对应的细化的原则或建议。

4 主要内容

4.1 适用范围

该指导原则适用产品主要为免疫细胞治疗产品,如嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)、树突状细胞(dendritic cell, DC)等。免疫细胞治疗产品的起始来源细胞是多种多样的,如供者细胞、细胞系细胞、iPS 细胞,但起始细胞都是人体细胞,经过体外处理后制成了成品,成品中发挥主要功能活性的成分是免疫细胞。

胰岛细胞、软骨细胞等体细胞,细胞与非细胞成分的组合产品,以及细胞衍生产品如细胞外泌体、细胞裂解物、灭活细胞等产品,这几类产品中的细胞特性与免疫细胞治疗产品可能存在相似性,为了给这部分产品的药学研究和评价提供依据,根据修订过程中广泛的讨论,达成了一致意见:对于适用的部分,上述产品的药学研究可参考该指导原则。该指导原则主要适用于免疫细胞治疗产品,不适用于干细胞、输血或移植用的造血干细胞、生殖细胞以及由细胞组成的类组织、类器官产品等。干细胞的指导

原则目前正在起草过程中,输血或移植用的造血干细胞属于医疗技术的范围,生殖细胞在伦理方面存在较大的争议,由细胞组成的类组织、类器官产品的特性与免疫细胞治疗产品可能存在较大差异,因此,以上几类产品不适用于该指导原则。

另外,该指导原则适用阶段主要为上市阶段,适当地包含了临床阶段的技术建议。

4.2 风险评估和控制

该指导原则主要介绍了免疫细胞治疗产品的风险控制理念和策略,并列出了其常见的风险因素。免疫细胞治疗产品具有多样性、异质性、复杂性等特点,不同类型产品可能存在不同程度的风险,这类产品风险来源较多,如原材料、生产工艺、产品质控、稳定性、包材、临床应用过程等多方面。指导原则根据这类产品的特点和各种可能的风险来源,介绍了可能引入风险的主要常见因素,但可能不能包含各种免疫细胞治疗产品所有的风险因素,对于具体的品种,也不可能每一个风险因素都适用。这类产品的风险控制策略需要基于产品的特点,从原材料、生产工艺、产品质控、稳定性、临床应用过程等多方面因素,进行综合的风险评估和整体的风险控制,这是指导原则对风险控制的基本理念。在具体审评实践中,也需要基于申请人对各方面风险因素的控制结果进行评价。

4.3 原材料

由于原材料直接关系到产品的质量,所以对原材料的质量控制尤为重要。指导原则根据《中华人民共和国药典》相关要求提出了原材料质量控制的一般原则。指导原则中根据原材料是否对细胞特性和功能产生影响、预期用途和临床应用中对患者的安全性等方面的影响,尤其是可能产生病毒安全性和非预期免疫反应的因素,如生产用细胞、生产辅助细胞、动物源性材料、血清、蛋白质类添加物、异物材料等予以重点考虑,提出了一般性的质量控制要求,并建议通过对原材料供应商的审核同时结合申请人建立的质量内控,来进行整体的质量控制。由于药品研究具有阶段性,科学知识随着研究的深入积累不断完善,在申报临床的时候,审评主要关注安全性,同时功能或活性满足基本的适用要求。在商业化阶段,无论是自制的、委托生产或是外购的原材料,都应该经过充分的研究、进行完善的原材料质量控制。上市申请时,原材料的药学研究资料应能说明其来源、风险和质量可控。如果为自制原材料,申

请人可提供全套药学研究资料。对于购买的商业化原材料,由于申请人不具有全套的药学研究资料,一般可提供来源证明、检验报告书(COA)、说明书、无TSE/BSE声明等材料并结合申请人对供应商的审计结果、对原材料的内控结果,还可提供供应商的基本工艺流程及质量研究和控制结果,证明原材料来源清楚、风险和质量可控。

4.4 生产工艺

生产工艺方面,根据免疫细胞治疗产品的特点和用途,参考国内外相关法规和技术指南的内容,指导原则对工艺研究、过程控制、工艺验证等方面的原则和建议进行了阐述。其中,根据免疫细胞治疗产品的个体化治疗特点,描述了产能和批次定义。由于免疫细胞治疗产品生产工艺复杂、无病毒清除或终端灭菌步骤,且其供者受者严格对应、可能存在使用放行的情况,其对过程控制的要求较一般生物制品更高,故对其过程控制单独进行阐述。指导原则中建议在一般过程控制的基础上,特别关注混淆和交叉污染、关键工艺参数或关键质量属性、微生物及其代谢产物、全过程可追溯管理等方面的控制。免疫细胞治疗产品的工艺验证遵循生物制品工艺验证的一般原则,其工艺验证部分根据其突出特点,阐述了对样品的选择(健康供者或临床代表性样品)和扩大产能的考虑。

4.5 质量研究与控制

4.5.1 质量研究 质量研究部分,指导原则阐述了对研究用样品和研究内容的考虑。建议选择具有研究阶段代表性的样品,免疫细胞治疗产品的代表性样品可能为非临床研究批次、临床试验批次、商业化生产批次样品,或适当步骤的代表性样品如供者细胞或细胞系细胞、生产过程中间样品或成品。工艺研究和质量研究可相互结合进行,如对诱导或扩增前后的细胞进行研究,有助于了解是否达到预期的诱导或扩增的工艺目的,也利于了解细胞在诱导或扩增前后是否具有预期的质量特性。由于活细胞样品本就具有个体差异,与临床应用情景一致的患者样品的工艺或质量数据波动范围一般较健康供者更大,在符合伦理、细胞数量满足研究和需求的前提下,鼓励提供患者来源的细胞样品的研究数据,以更大限度反映工艺和质量范围。

根据免疫细胞治疗产品的特点和用途,指导原则综合考虑了各种免疫细胞治疗产品可能涉及的质量研究内容,并从安全性研究、纯度和杂质研究、功

能性研究和其他项目的研究等4个部分进行了阐述。每一个具体的产品并非均适用于指导原则中所有的质量研究内容,具体产品的具体研究还需结合具体产品的特点进行。为便于理解,本部分介绍以下关于安全性研究和功能性研究的考虑。

安全性研究主要考虑对可能引入安全性风险的内源、外源因素进行研究,以便进行质量控制。其中,产品本身可能会导致的安全性的相关研究,如细胞恶性转化、异常免疫反应等。关于细胞恶性转化研究,某些情况下,产品中的细胞有发生恶性转化(包括但不限于成瘤性、促/致瘤性等)的可能性,如起始细胞源自肿瘤组织的免疫细胞治疗产品,因此,建议对细胞发生恶性转化的可能性进行研究和评估。关于异常免疫反应研究,某些产品如异体来源的免疫细胞治疗产品可能会引起异常免疫反应,所以建议选择适用的方法进行免疫学反应检测。以上2项研究的举例仅为了便于理解,并非每项研究仅适合举例的情形。

功能性研究部分,需要根据细胞产品的性质、特点和预期用途(适应证),尤其是实现临床疗效的具体机制和指标,建立和验证合适的体内外功能性分析方法,开展功能性研究,如所研究的生物学活性检测方法应尽量反映体内预期的功能和作用机制,如通过表达产物的定性与定量研究可以了解产品是否能够正确表达发挥活性作用的分子及其表达水平,如对外源性刺激的应答研究可以了解树突状细胞(dendritic cells, DC)产品的抗原识别或递呈功能,如分化/发育潜能研究可以了解通过诱导分化制备的产品可行性,如诱导性多能干细胞(iPS)是否能够诱导分化为自然杀伤细胞(NK)等。

4.5.2 质量控制 质量控制方面,指导原则从质量标准、方法验证、标准品/对照品、其他情况及使用前的质量核准等方面阐述了免疫细胞治疗产品质量控制方面的考虑和建议。质量标准包括检验项目、检测方法和标准限度。标准限度的制定应提供合理的依据,建议重点依据临床试验批次的检测数据制定标准限度。质量标准中的自建方法应提供具体方法的原理、使用的试剂、检测的步骤以及结果的判定或计算的公式,如建议明确目的基因拷贝数是具体细胞群的拷贝数还是总细胞中的拷贝数。由于一些产品在不同的检测时间获得的检测结果可能不同,有些时间点的检测结果不能充分代表样品的质量,甚至不符合标准,建议明确各检测项目的检测时间点,

如有的产品标准中细胞数为冻存前检测而得,在标准中也未明确检测时间,在进行复苏后检测获得的结果可能和冻存前的检测结果存在差异。为保证数据的可靠性,自建方法还应经过全面的验证,对于有效期短或样本量小的产品,可考虑采用快速、微量的新型检测方法,但新型检测方法应进行充分的验证,并建议新型快速检测方法与药典检测方法进行比较和评估。细胞样品的标准品/对照品可在适用、可行的情况下建立,应能满足指示细胞生物活性的要求和提示检测系统中的偏移。

5 需要说明的内容

5.1 供者筛选

对于供者来源生产用细胞,需建立合理的供者筛选程序和标准,包括一般筛查、病原微生物筛查和其他考虑方面。由于自体 and 同种异体供者的风险存在差异,有关筛查的考虑有所不同。自体供者需要关注对生产过程中的样品、环境以及生产人员可能的污染风险;同种异体供者在病原微生物筛查更加严格且需要考虑窗口期。另外,考虑到可能存在 GvHD 等异常免疫反应,根据产品需求可能还需要评估相关免疫排异的风险,进行血型、人类白细胞抗原等的检测和评估。遗传病等疾病也是异体供者筛查需要考虑的方面。

5.2 生产用细胞

供者细胞/组织的筛选、获取和处理通常涉及医疗机构的参与,由于细胞/组织的采集过程(如采集使用的设备、设定的程序参数、采集的操作人员等)和采集后的处理可直接影响到采集细胞/组织的质量。指导原则起草过程中,综合考虑业界建议和现实情况,经专家会广泛激烈的讨论达成一致意见:为了保证供者细胞质量满足生产要求,需对负责细胞/组织采集的医疗机构进行评估和审核,建议选择具有相关资质的医疗机构作为供者细胞/组织获取的机构,建立合作医疗机构名单,并且需结合产品具体情况制定相应的细胞/组织采集操作规范,并鼓励签订相关质量协议,同时定期对医疗机构采集的供者细胞/组织和临床应用细胞终产品的质量情况进行回顾分析和评估。

5.3 生产辅助细胞

生产用辅助细胞部分,根据用途或功能,生产辅助细胞可能为病毒包装细胞、滋养细胞等。滋养细胞(feeder cells)可能额外引入较大的质量风险,所以不鼓励使用。如果需要使用滋养细胞,应对其进

行充分的安全性检测和评估,需要关注其种属特异性病毒检测和可能引入的安全性风险。如果涉及滋养细胞失活处理的工艺,如辐照或添加药物等,应对滋养细胞的失活工艺进行研究与验证,如给药或辐照的剂量、时间,失活处理后能否达到预期的功能,对滋养细胞的去除和残留进行研究和控制,以避免对产品质量产生不利的影响。

5.4 产能和批次定义

对工艺研究部分生产产能研究的相关要求进行阐述,包括产能的扩大研究、产能的研究与验证、批次定义等。在产能验证中,需关注同时同阶段最大产能的验证。对于免疫细胞治疗产品,尤其是自体免疫细胞治疗产品,每一个批次都是基于一个患者单独生产,其产能主要跟产品的批次数量有关。这类产品的批量需要考虑多批次生产时原辅料、人员、设施设备、生产环境、QC 检测能力、公共系统、生产监控追溯体系、整体运行能力等。在准备不充分的情况下,上述生产条件的运行可能会发生冲突,比如同时段生产时对于一些开放操作步骤、复杂并行操作步骤,可能具有较高的污染、混淆和交叉污染、整体运行能力不足等风险。因此,需要验证生产条件能够同时同阶段的生产运行情况,以证明可稳健支撑多人份的产品生产。验证研究建议考虑对最差条件的验证,这也与 GMP 的理念一致,如一个生产区多条生产线同时生产,或者是一个生产操作间内有多个设备同时生产,或者某一天排产多个批次等,以上列举均是考虑了最差的条件。

由于免疫细胞治疗产品类型众多,细胞来源多样,生产工艺复杂,生产模式差异、生产周期和批量等可能不同,且随着技术的发展可能出现更多种多样的产品类型和生产方式,批次定义需具有较高的包容性。综合考虑以上各种因素,结合《中华人民共和国药典》、美国 FDA《人体细胞治疗和基因治疗指南》中关于批的定义,经广泛征求意见和专家讨论,撰写了指导原则中的批次定义,该内容在兼顾批次定义基本要求和原则的基础上,提供了根据产品特点定义批次的灵活空间。申请人根据产品特点进行适用的批次定义时,同一批号的制品应来源一致、质量均一,按规定要求抽样检验后,能对整批制品质量作出评定。

5.5 使用放行

结合免疫细胞治疗产品的特点,指导原则在质量控制章节对使用放行和使用前的质量核准的有关

要求进行了阐述。使用放行是针对因时效短,使用前无法完成全部放行检测的情况,这是在风险可被充分研究评估并经过验证可控的前提下的决策,同时需要采取一定措施加强质量控制;指导原则强调了当后置的放行检测结果出现异常或不合格时应启动相关风险适用的紧急预案的要求。

由于免疫细胞治疗产品的复杂性和特殊性,使用前的质量核准内容可能更为具体和复杂。例如:免疫细胞治疗产品可能存在一些使用前细胞复苏、稀释等操作的情况,如适用,应进行细胞形态观察、活细胞数及比例测定、快速无菌检测等内容的核准。这些核准内容需要医疗机构具备一定的实验室检测能力和环境条件,检测过程中建议关注微生物污染和交叉污染的风险。由于可能引入较高的污染风险,不鼓励在医疗机构对临床给药样品进行开封检测或换液等操作,除非医疗机构具有经验证的环境条件和操作能力。

6 小结

该指导原则基于当前科学认知和风险控制理

念,对免疫细胞治疗产品的药学研究提出了一般性技术原则和指导性建议。具体产品和具体问题应结合产品的具体情况进行具体分析、灵活运用。随着技术的发展、认知的深入,将适时地修订和完善该指导原则。在实际研发与生产活动中,鼓励申请人就免疫细胞治疗产品的药学研究关键问题与药审中心进行沟通交流。

[参 考 文 献]

- [1] EMA. guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells [S]. 2019.
- [2] U. S. FDA. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs); Draft Guidance for Industry[S]. 2018.
- [3] Canada. GUIDANCE DOCUMENT: Preparation of Clinical Trial Applications for use of Cell Therapy Products in Humans, Health Products and Food Branch[S]. 2015.
- [4] 原国家食品药品监督管理总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)[S]. 2017.
- [5] 原卫生部. 卫医发[2000] 184号《临床输血技术规范》[S].

编辑:毕晓帆/接受日期:2023-01-02