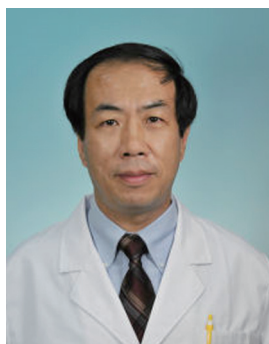


DOI: 10.13376/j.cbbls/2016128

文章编号: 1004-0374(2016)08-0949-09



袁宝珠, 医学及哲学博士。北京市“海聚工程”人才/政府特聘专家, 国家药监局“全球引进人才”。自1990年起, 长期从事或组织肿瘤细胞分子生物学基础理论及转化医学研究。自2011年10月起, 开始担任中国食品药品检定研究院细胞资源储藏及研究中心主任(研究员、博导), 并主要负责: (1) 细胞产品的质量控制, 包括对细胞制剂的质量检定和质量复核; (2) 细胞质量控制研究, 包括干细胞监管科学研究; (3) 起草或修订与细胞质量相关的指导原则, 包括负责起草和修订了2015年8月出台的《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》。

干细胞的“法规-监管-指导原则”体系

袁宝珠

(中国食品药品检定研究院细胞资源保藏及研究中心, 北京 100050)

摘要: 干细胞是现代再生医学的重要组成部分。就临床转化而言, 作为“药品”或“医疗技术”的干细胞, 其整个研发路径充满各类挑战。在“法规-监管-指导原则”监管体系中, 这些挑战可分别归纳到“法规”、“监管”或“指导原则”三个层次。我国以往的法规监管体系发展相对滞后, 导致整个监管体系的各个层面均存在不同程度的问题, 加之整个社会法规意识淡薄, 与研发相关的监管问题在我国表现的尤为突出。本文主要从学术探讨方面, 以讨论生物医药的“法规-监管-指导原则”体系为基础, 试图理清我国干细胞研发中的各种问题与该体系不同层面的对应性, 目的是帮助在干细胞研发及监管中建立有效的法规监管思维, 进而建立相关监管措施或监管体系。

关键词: 干细胞; 法规; 监管; 指导原则; 监管体系

中图分类号: DF469; D035.4; Q813 **文献标志码:** A

The Law-Regulation-Guidance regulatory system for stem cell-based medicinal products

YUAN Bao-Zhu

(Cell Collection and Research Center, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: Stem cells represent a very important part of modern regenerative medicine. From perspectives of clinical translation, the pathway of the development of stem cells in forms of either “medicine” or “clinical technology” is full of various challenges. All these challenges, in terms of the “Law-Regulation-Guidance” regulatory system, can be associated with different layers of the system, which are the layers of Law, Regulation or Guidance. Since the buildup of the “Law-Regulation-Guidance” system for biomedical products has been generally lagged behind in China, various challenges in all three layers of the system remain to be urgently addressed. It is thus understandable

收稿日期: 2016-04-29

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81172101), 中国科学院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项(XDA-01030508)

通信作者: E-mail: yuanbaozhu@nifdc.org.cn

that no current regulatory system can be directly fit into the need of stem cell development in China. In addition, the general lack of the sense of observing the law in the entire society makes the situation even more difficult. Through engaging in an academic discussion on the “Law-Regulation-Guidance” system for biomedical products in general, this paper attempts to clarify the regulatory features of the existing problems encountered in clinical development of stem cells according to the three-layer regulatory system with a hope of helping build up the regulation-driven thinking during the product development and the associated regulation, and moreover, establish the regulatory system dedicated to the regulation of stem cell products in China.

Key words: stem cells; law; regulation; guidelines; regulatory system

近年来,世界范围的干细胞基础及临床应用研究,特别是非传统造血干细胞移植的干细胞研究发展迅猛,为许多传统医学难以解决的重大临床问题带来了新希望。干细胞是一类具有不同程度的增殖、自我更新 (self-renewal) 和分化潜能的细胞总称。根据分化潜能和来源不同,可将干细胞大致分为成体干细胞 (somatic stem cells, SSCs, 或 adult stem cells, ASCs)、胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 和诱导性多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs)。SSCs (或 ASCs) 是指已发育的胚胎或成体组织 (包括伴随出生的附件组织,如脐带、胎盘) 中的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)、造血干细胞和各种组织中的前体细胞,如神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 等。

干细胞或由干细胞诱导分化的细胞可作为独立的治疗成分,或与其他类型细胞 (包括其他类型的干细胞) 一起,作为干细胞产品 (stem cell-based medicinal products) 用于干细胞治疗 (stem cell-based therapy, SCT)。干细胞也可与组织工程支架材料一起形成新型组织工程产品,用于修复 (repair)、替代 (replace) 或恢复 (restore) 因各种病因所致的组织细胞损伤。从学科性质而言,干细胞相关产品和治疗技术属于再生医学领域,但它对包括传统再生医学在内的现代医学各主要分支均产生重大影响,也是近年来再生医学领域中发展最为迅速、极具特色的部分^[1]。

从其生物学特性而言,干细胞产品具有较以往所有医药产品更为显著的多样性、复杂性和变异性。从监管属性而言,干细胞产品代表着人类医药发展史上最为复杂的产品,它们具有药品、生物技术产品、组织细胞产品及组织工程产品的监管属性,因此,无论对研发者或是监管者均构成了巨大的挑战^[1-3]。

对于研发者,如何在产品研发各个阶段确保产品的质量、安全性和有效性,包括有效控制产品的

复杂性、多样性和变异性对临床应用的安全性和有效性可能产生的不良影响,是干细胞产品研发成功与否的关键所在。为支持产品研发,监管者应制定与产品特性相应的监管要求和监管措施,而研发者需要充分认识和积极服从监管的需要和措施,只有两方面相互配合共同努力,才能确保产品研发和产业发展有序进行。然而,由于干细胞产品代表着快速发展的新兴科学技术产品,现阶段绝大多数从事干细胞产品的研发者,多来源于干细胞基础研究领域,或是单纯的临床工作者,而非传统制药行业的从业者,他们往往对监管要求和监管意识缺乏基本认识,对医药技术产品研发各阶段需符合相关产品基本监管要求的意识并不强烈。而世界范围内,对于许多监管者,由于对干细胞产品相关的专业知识不够熟悉,对该学科快速发展的特性认识不足,因此,不能及时有效地组织和建立指导产品研发各阶段所需的监管措施,更谈不上构建相关的监管体系^[3-4]。

然而,不可否认的是,监管体系对大多数研发者甚至是监管者,都是一个非常复杂的概念。本质上,监管体系是个多层次的内容,但大致上可分为“法规”、“监管”和“指导原则”三个层次,世界各国无论以何种具体形式,其监管体系都可用“法规-监管-指导原则”进行概括。体系中的“法规”、“监管”和“指导原则”不仅代表三个不同层次和不同职能,也代表着体系执行的方向性,即从法规到指导原则的方向性。由于许多研发者或监管者对这种体系概念的淡薄,因此,也就缺乏基于这种监管体系的思维能力,和表现为对干细胞研发过程中存在的各种问题缺乏相应监管属性和监管本质的判断。本文以讨论与生物医药的“法规-监管-指导原则”的本质为基础,试图理清我国干细胞研发中在该体系各个层面所存在的问题,进而通过完善体系建设解决影响我国干细胞产品研发和产业的各种关键问题。

需要强调的是, 本文内容完全属于学术探讨范畴, 鼓励干细胞行业各利益相关者 (stakeholder) 对其进行思考和讨论, 其中涉及的观点只代表作者本人的认识水平, 并不代表任何组织的意见或导向。

1 干细胞临床研究及产业发展现状

目前, 国际上干细胞临床研究无论从绝对数量, 或从早期 (I 期) 到中后期 (II 期以后) 研究的数量均呈显著增加的趋势, 其中绝大多数是基于 MSCs 的研究。截至 2015 年底, 在美国 NIH 临床试验网站 (www.clinicaltrials.gov) 上登记的 MSC 临床研究项目已超过 500 例, 而其他类型的干细胞 (如 ESC、iPSC 和 NSC) 临床研究进展则缓慢, 其总数在 20 例以内。有关 iPSC, 目前主要是利用其建立各种罕见病细胞模型和作为相关药物筛选平台。另外, 日本和美国批准了用 iPSCs 分化诱导的细胞治疗退行性眼病和心功能衰竭的临床试验^[5]。目前, 国际上共有 7 个干细胞产品由相关国家药监机构批准上市, 其中 6 个为 MSC 产品。6 个 MSCs 产品中, 1 个由加拿大/新西兰/日本 (即 Prochymal 或 TemCell), 4 个由韩国, 1 个由澳大利亚批准上市, 分别用于治疗儿童急性激素抗性的 GVHD (异体骨髓来源)、急性心肌梗死 (自体骨髓来源)、退行性关节炎 (异体脐带来源) 和克隆氏病引起的肠漏 (自体脂肪来源)、骨关节损伤 (自体骨髓) 和脊髓侧索硬化 (自体骨髓)^[5]。

我国过去 10 年里也进行了大量的干细胞临床研究, 绝大多数使用 MSCs。其中在美国 NIH 临床研究网站登记的已近 200 项 (绝大多数为 MSC 研究), 包括数个进入 III 期临床研究的项目, 分别用于治疗 GVHD、溃疡性肠炎、糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮、缺血性心脏病、脊髓损伤和肝硬化等^[11-2]。然而, 以往 SFDA 只批准过 5 项干细胞临床研究, 其余的均非 SFDA 所批准。自 2012 年初国家开始治理“干细胞乱象”以来, 我国药监机构再未批准任何干细胞临床研究或临床试验, 目前也未批准一项干细胞产品上市^[5-6]。

干细胞产业作为再生医学的一个独特和重要分支, 已成为一种新兴的健康医药产业, 并对包括传统再生医学在内的多种不同医学专科及应用技术产生重要影响^[1]。截至 2014 年底, 从公司总数、在研产品数、临床试验数量及产业融资的总数上看, 干细胞治疗在现代再生医学领域中所占比例最高, 发展速度最快。2015 年以来, 这种趋势似乎减弱,

主要是由于各种原因导致的临床有效性问题有待确证。尽管如此, 人们对以干细胞为代表的再生医学未来发展仍持极大的乐观态度, 并预计未来数年干细胞市场年增长率应为 20% 以上, 将远高于各国 GDP 的增长水平。就干细胞产业发展而言, 美国被认为是世界上当之无愧的干细胞第一大国 (约占世界总份额的 65%), 其次是欧盟 (占 20%)、加拿大、韩国和日本等国。美国有从事不同类型干细胞研发和服务的公司超过 100 家。另外, 部分传统制药行业巨头也开始从事干细胞产品的研发, 例如 Pfizer 早已启动以 MSC 和 ESCs 为主的干细胞产品的研发, 而且最近由 Pfizer 支持的用 ESCs 诱导分化的视网膜色素上皮细胞 (RPE) 在治疗黄斑退行性变 II 期临床试验方面取得了安全性及有效性的预期结果^[6]。美国 FDA 为适应不断增长的干细胞临床研究审批需要, 也制定了相关的监管及技术性指导原则, 以引导干细胞产业的发展 (见后述)。

相比之下, 我国近年来干细胞产业的发展也很迅速, 全国范围内已形成了数十家不同规模的干细胞研发和 (或) 销售公司, 从事干细胞产品开发、干细胞库的建立、细胞储藏 (主要是脐带血干细胞和不同组织来源的成体干细胞)、产品研发和相关附属产品的销售。然而, 由于干细胞监管政策出台相对迟缓, 干细胞相关产业多集中在上游阶段 (包括细胞库的建立和细胞储存), 而中游的产品研发机构很少。另外, 我国大多数研发公司在产品研发和质量控制方面的能力并不强, 并且对产品研发各阶段相关的质量要求和监管理念并不清楚, 只有少数公司有能力或有计划开展符合现阶段国家监管要求的干细胞综合质量控制工作^[6]。

2 干细胞监管体系发展现状

与所有快速发展的新兴产业相类似, 有效“监管体系”的建立往往滞后于相关产业发展。现阶段世界范围内尚未完成服务于干细胞产品研发的监管体系, 包括相关法规、监管、技术性指导原则等。相比之下, 由于我国以往缺乏法规-监管体系的系统性建设, 导致已有的体系中缺乏建立应对新兴医药技术产品发展的机制, 因此在干细胞产品研发及产业发展上问题更加显著。

2.1 干细胞监管理念及临床研究概况

总体上, 国际干细胞临床研究发展较快的国家 (特别是美国) 在监管体系建设方面表现的较为积极, 这主要是基于其基本的监管体系、理念和在产

品质量属性及监管属性上所形成的关键共识。首先,干细胞产品应被视为人类历史上最复杂的医药产品,应被作为新兴先进技术产品看待,并应具备严格全面的质量要求;细胞体外扩增或处理过程应被看作是产品制备过程;即使自体来源的干细胞,其临床应用也不应简单地视为新技术创新 (medical innovation) 而绕开严格的监管;无论自体或异体来源的细胞,凡经过“复杂处理”和(或)“非同源使用”(“复杂处理”和“非同源使用”均有明确定义)的细胞产品,必须严格遵循从临床前到临床各阶段的研发过程。其次,国家监管机构(如美国FDA等)对自体 and 异体来源的干细胞产品研发及临床应用均具有绝对的监管权威。

在严格监管的同时,各国药监机构也在积极审批和鼓励各类干细胞临床研究申请。到2014年底,已有超过100个干细胞治疗项目获批进入不同阶段的临床试验(其中II期为69项,III期为11项),另有约180项处于临床准入审批阶段。这些近300项的干细胞临床研究多数由美国FDA审批和监管,所有这些基本反映了干细胞强国在加强监管的同时,促进干细胞发展的基本态度和具体措施^[3]。

相比之下,我国前卫生部和前SFDA于2011年底,暂停了各项未经批准的干细胞临床研究,并严令终止任何非法的、以商业利益为目的的干细胞临床应用(即“干细胞乱象”)。自此以后,国家药监机构再未批准任何新的干细胞临床研究项目。此外,由于有效的监管机制一直没能真正建立(包括职责定位一直不清)和新的监管措施迟迟没有正式出台,导致以往的各种“干细胞乱象”并未得到有效治理,甚至在一定程度上变得愈加严重,而符合严格监管要求的干细胞临床研究一直无法开展。我国近期出台的《干细胞临床研究管理办法(试行)》(简称《干细胞管理办法》)和与之配套的《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》(简称《干细胞指导原则》)将有助于改善这一现状(后述)^[7-8]。

2.2 生物医药的“法规-监管-指导原则”体系

“法规(Laws/Acts)-监管(Regulations)-指导原则(Guidance)”模式应该说是各国监管机构所采取的共同监管模式,各国间所不同的是在建立和执行这一模式过程中是否是基于有意识的或主动的方式,各组成部分是否完整、是否体现鲜明的理念和各部分间内在逻辑性。完善的“法规-监管-指导原则”模式应能反映监管要求的提出、建立到执行的全过

程,和充分体现“科学、严谨、效率”等特性,以及“自下而上”反映社会需求(立法)和“自上而下”适应或引导社会需求(执法)的职能。需要强调的是,在医药产品监管方面,美国应该说是有意主动建立和运用这一模式的典范。美国的“法规-监管-指导原则”体系中,“法规”的形成是“自下而上”的,是由社会大众和科技发展需求所决定的,并经个人、专业组织或机构,也可通过特定事件等不同形式,上传至国家立法机构(美国参众两院),国家立法机构中的相关议题委员会再根据情况对特定需要进行立案(Bill),立案经议会讨论通过后形成法规(Act),经总统签字通过后形成具有执行力的法规(Law)或作为补充的方式整合到已有的法规中,作为政府监管的法律依据。政府再进一步责令具体的执行机构(如FDA)根据法规的精神,制定具体的“监管”要求和措施(regulation),而针对每一主要监管领域的所有监管要求和措施,都对对应一特定数字编码(title number, code of federal regulation, CFR),由国家法规管理机构(Federal Regulation Registry)统一管理。例如,与食品、药品、化妆品及医疗器械相关的绝大多数监管要求和措施由FDA制定,并设置在21 CFR (Title 21 of CFR)中。法规执行机构还有义务对监管要求和措施中容易发生混淆的内容提供必要的“原则性”解读,并形成“指导原则”,以规范和指导研发者和监管者的行为。这种从法规、监管到指导原则的形成过程反映了“自上而下”的监管执行过程^[3-6]。

2.2.1 国际干细胞监管现状

现阶段各国监管机构在积极研究制定或正在逐渐出台有效干细胞监管措施的同时,也在利用以往的“法规-监管-指导原则”体系中与干细胞产品相关的内容,对干细胞研究及临床应用进行监管。例如,在监管属性上,美国FDA将干细胞产品分为治疗性产品(therapeutic products,需按药品监管,包括严格的上市前审批)和组织细胞产品(human tissue and cell products, HCT/PS,依据产品特性判断其是否需要上市前严格审批),并利用已有的“法规-监管-指导原则”监管体系中,在药品、生物制品、细胞产品或医疗器械部分,适合干细胞的内容,用于对干细胞的监管^[3-4]。

美国与干细胞直接相关的法规主要是第361公共健康服务法案(PHS Act 361,适于自体来源、未经体外“复杂处理”、同源使用的组织细胞产品),和第351公共健康服务法案(PHA Act 351,适于异体

来源、经过复杂处理、非同源使用的细胞产品)。与法规相对应的干细胞监管主要是由美国 FDA 制定的 21 CFR 第 1271 章节 (21 CFR 1271) 所规定。21CFR1271.10 的部分对应于 PHS Act361 中将自体(干)细胞作为 HCT/Ps 产品, 而 21CFR1271 的其余部分对应于 PHS Act 351 中, 作为生物制品的治疗性细胞产品。此外, 由于治疗性(干)细胞产品在很大程度上具有药品和生物制品的监管属性, 因此, 21CFR210/211 (涉及药品的 GMP 内容)、21CFR312 (涉及药品临床研究申报) 和 21CFR600 (涉及生物制品) 中的监管要求也在一定程度上适用于干细胞产品的监管。

总体上, 美国 FDA 所制定的用于药品/生物制品管理的 21CFR, 组织有序、理念充分、系统性强, 已建立的体系对所有具有相同或相似属性的监管问题, 均具有指导作用。这些特性为新兴产品的监管提供了非常好的基础, 在针对新兴产品提出新的监管要求时, 只需针对新产品的特殊性问题, 从而可以避免监管体系的重复建设, 因此, 在新监管机制建立方面具有很强的扩展性和高效率^[9-12]。

美国 FDA 为便于监管和指导产品研发, 对上述法规和监管内容进行了大量的原则性技术解读, 并因此形成了大量的针对不同问题的“指导原则”。在直接用于指导干细胞产品研发方面, 美国 FDA 已出台了 20 多个技术性指导原则, 包括人体细胞及基因治疗产品指导原则 (1998)、细胞产品临床试验审批所需 CMC (chemistry, manufacturing and control) 及一般安全性文件的指导原则 (2008 年)、细胞产品效应试验的指导原则 (2011 年)、细胞产品在组织细胞收集、体外扩增、冻存等规范操作步骤 (good tissue practice, GTP)(2011), 以及细胞产品临床前研究指导原则 (2012) 和早期临床试验设计方面的指导原则 (2013) 草案。上述列举的各方面指导原则是针对所有(干)细胞产品共性内容所制定的。除共性指导原则外, 美国 FDA 还出台了针对特定疾病或解决具体问题的指导原则, 如心脏疾病治疗用细胞产品指导原则 (2010)、如何区分是否为同一手术步骤的指导原则 (2014) 和如何界定以美容为目的的脂肪来源间充质干细胞的监管问题 (2014)^[13-22]。除与(干)细胞产品直接相关的指导原则外, FDA 所制定的有关生物制品生产用细胞基质 (cell substrates) 安全性指导原则 (2010) 适用于解决干细胞产品生物学及微生物学安全性问题^[23-24]。可以说, 上述所列举的技术性指导原则, 涵盖了细胞产品从制备到早

期临床研究相关的大部分技术问题。其指导原则建立过程体现出鲜明的逻辑性, 并表现为从整体到局部, 从粗到细, 从共性到特殊性的发展次序。

需要强调的是, 美国 FDA 对自体来源细胞是否需要进行上市前临床评价的监管规定非常细致, 并明确了除对少数自体细胞(如自体使用、同源使用、未经复杂体外处理和其治疗效果不对机体系统代谢产生影响的细胞)不要求进行临床试验评价外, 对绝大多数的自体细胞和所有异体来源的细胞均要求通过严格的临床试验, 对其安全性和有效性进行评估。其具体内容体现在 21CFR1271.10 和上述列举部分指导原则中。例如, 在解决美容用脂肪来源间充质干细胞监管问题的指导原则中明确指出, 脂肪组织来源的间充质干细胞由于其提取分离和纯化过程超过了单纯的切碎、清洗和简单保存等机械过程, 因此, 其制备过程应被视为复杂操作, 所获得的细胞在获批上市前, 必须通过临床前研究和临床试验对其安全性和有效性进行严格评估^[9,14]。

欧盟在“法规-监管-指导原则”监管体系方面与美国情况类似。例如, 欧盟也有相应的针对包括细胞产品在内的先进治疗性产品 (advanced therapeutic products) 的法规、监管内容, 并于 2011 年草拟出了具有指导原则性质的干细胞产品质量考虑性文件 (reflection paper on stem cell-based medicinal products)^[21-22]。但总体上, 美国 FDA 的“法规-监管-指导原则”体系更加合理和完善。

2.2.2 我国的情况

在对干细胞产品属性认知上, 我国干细胞行业及管理部门一直以来都忽略了干细胞产品应被视为人类医药史上最为复杂的“医药产品”的基本认识。在法规层面上, 我国以往并未严格清晰明确干细胞作为新的治疗性产品应具有的质量属性和监管属性, 因此, 无法正确指导相应监管体系的建立。在此大背景下, 整个行业对只应占极小比例的“医学技术创新”(medical innovation)(我国以往称之为“三类医疗技术”)的认识模糊不清, 客观地造成了对“三类医疗技术”内涵扩大化的倾向, 以至于许多干细胞产品研发者不知或不愿遵循干细胞产品研发必须在严格监管下从临床前到临床研究各阶段的“研发过程”, 而更愿意无原则地将所有干细胞产品统统视为“三类医疗技术”。另外, 研发者和公众对监管意识的淡漠伴随部分媒体或干细胞应用机构不负责任的“宣传”, 极大地鼓动了整个社会对干细胞治疗非理性的“期待”。所有这些在很大程度上助长

了“干细胞乱象”，而“干细胞乱象”除严重损害患者利益外，也很大程度上阻碍了我国干细胞产业有序健康发展。所幸的是，我国近期出台的《干细胞管理办法》已明确了“三类医疗技术”不再作为干细胞治疗及相关技术的监管机制^[3-5]。

我国近几年在治理“干细胞乱象”方面采取了一些措施。其中最为重要的措施，是在2011年底由前卫生部和国家药监局共同努力，暂停了各类形式的非造血类干细胞产品的临床应用，并要求所有相关机构自查自纠，同时组织制定干细胞临床研究的《干细胞管理办法》和与之相配套的《干细胞指导原则》。《干细胞管理办法》提出了多个原则性要求，包括知情同意书原则、不收费原则、不搞商业操作原则和制剂的生产符合GMP要求原则等。从字面上看，《干细胞管理办法》管理的对象是“临床研究”(clinical study, 没有明确的I、II、III等研究分期的划分)而非“临床试验”(clinical trial, 须有明确的临床研究分期的划分)，而且强调“临床研究”的结果不能直接用于其产品申报，但可能对产品申报起参考作用。另外，《干细胞管理办法》提出了地方和国家级专家委员会(学术委员会和伦理委员会)在干细胞临床研究管理中的作用。虽然两个级别的专家委员会职责有所不同，但一个共同点都是要按照《干细胞指导原则》的要求，对干细胞制剂的质量管理、评价标准和相应的设施设备管理情况进行审查。《干细胞管理办法》还指出，临床医疗机构是干细胞制剂质量管理责任主体，负责研究项目的立项审查、登记备案、过程监管、全过程质量管理和风险管控。需要指出的是，在整个监管体系不完善的情况下，现行的《干细胞管理办法》存在许多“可操作性”问题，未来将期待与之相关的辅助性管理文件或更加细致的指导原则，以提高其可操作性。但可以说，《干细胞管理办法》是我国第一个干细胞临床应用相关的管理性文件，具有重要的历史意义。另一个重要意义是，它结合《干细胞指导原则》强调了干细胞质量控制的重要性。

《干细胞指导原则》的制定是在充分考虑干细胞产品具有药品、生物技术产品、组织细胞产品和治疗性细胞产品的属性和与之对应的质量要求基础上，结合我国现阶段干细胞产品的研发能力、研发者对干细胞产品监管的基本认知，以及国内外干细胞质量控制技术发展现状而起草和制定的^[3-4,24-25]。《干细胞指导原则》指出，所有干细胞制剂都应具

有质量、纯度、安全性、生物学有效性和稳定性的总体质量要求。为确保相关产品符合这些质量要求，干细胞从制备到使用的整个过程需由严格的质量管理体系(包括cGMP内容)和质量评价体系(由评价技术体系和评价规范组成，评价规范包括“质量检验”、“放行检验”和“复核检验”等)进行质量保障。其中的“复核检验”是指应由专业性细胞质量控制和检定机构作为独立的第三方对“质量检验”和“放行检验”进行“质量复核”^[7-8]。

干细胞制剂的“质量检验”，是对产品生产工艺质量和所检产品质量的一种质量检验规范，它要求对每一产品的数个批次(每个批次由独立的供者在同一时间、同一地点，从同一组织，经同一技术方式获得的细胞)进行总体质量(一般细胞生物学属性、微生物学安全性、生物学安全性及生物学有效性)的全面评估，即对总体质量中的每一主要内容中所有关键质量属性进行全面评价。现阶段全面的“质量检验”内容包括细胞鉴别、细胞活性、内外源微生物及内毒素检测、异常免疫学反应、致瘤性、生物学效应试验和残留物质检测等。“放行检验”是对细胞库的中间细胞产品和终末细胞制剂的检验规范，是在“质量检验”基础上，对每一批次细胞所进行的具有代表性、简化快速的检验规范。理论上，“质量检验”结合“放行检验”应能够基本涵盖细胞产品所有的质量问题^[3-4,7-8]。

新的指导原则有别于2003年版体细胞指导原则之处，在于其强调了干细胞产品生物学有效性(biological effectiveness)的质量要求^[26]，而对生物学有效性的评价是现阶段关乎干细胞临床研究是否成功最为重要的因素^[6,8]。此外，在考虑生物学有效性时还需要认识到，除所有治疗性产品都应具有的生物学有效性外，干细胞产品由于是以活细胞形式进入人体，它们不同于传统药物的药代动力学特征，可能长时间存在于人体，其安全性和有效性必然具有动态的相关性，当不具备有效性或有效性降低时，与其相关的安全性风险则可能升高。例如，当进入人体的细胞不能在所需的部位发挥功能，则可能发生异位迁移或异常分化，并因此可能转化成肿瘤细胞^[1-2]。

2.2.3 我国整个监管体系在支撑干细胞临床研究方面的不足

与美国情况相比，我国在“法规-监管-指导原则”的体系建设方面起步较晚，整个体系中所有层面在支持干细胞等现代再生医学产品研发和产业

发展方面均存在极其显著的不足。近期出台的《干细胞管理办法》和《干细胞指导原则》可以说是在整个监管体系存在明显不足的情况下，为应对“干细胞乱象”的紧迫需求提出的。它们虽然在短期内具有一定的实效性，但其产生过程并不符合“监管体系”建立的自然规律，而且未来在可操作性和可扩展性方面也存在许多问题。

在法规层面，我国现有的医药产品法规中只有《中华人民共和国药品管理法》(2015年4月修订)与干细胞产品有较为牵强的相关性^[27]。其中在药品的定义上，对新型再生医学产品涵盖性并不强，并未提及包括治疗性细胞产品的任何现代再生医药产品。除此以外，我国目前尚无任何其他针对现代再生医学产品的法规。因此，严格意义上说，我国目前并没有在法规层面明确界定或强化治疗性细胞产品的生物学复杂性和监管属性。

在“监管”层面，与美国监管体系相比较，《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)应属于我国药品、生物制品的“监管”(regulation)内容。此外，《生物制品管理制度》也在一定程度上体现了“监管”职能。但这些“监管”文件中并无治疗性细胞产品内容，《中国药典》中只有生产用细胞基质而非治疗性细胞产品的内容^[25]。近期出台的《干细胞管理办法》在一定程度上可算是我国第一个涉及现代再生医学产品的“监管”性文件，但它的内容相对庞杂，各条款在法规、监管、指导原则、行政管理措施等的多项成分间的界定并不清晰，而每一内容又不够像“监管”性文件那样具体。此外，《干细胞管理办法》虽提出了临床管理、产品研发、质量控制等多个因素，但各因素间的关联性并不太强，并且每个因素与已有的法规及监管体系缺乏对应性和明确的逻辑关系。最为重要的是，《干细胞管理办法》对临床研究预期的多个关键性问题(如形成产品或技术；发展路径如何)界定并不清楚，对参与其中的管理部门职能的划分也不够清晰，因此只能说《干细胞管理办法》是在“监管”体系建设方面一个初步尝试，而且由于它只是试行版，因此未来还有待不断完善。

在“指导原则”层面上，我国只有2003版的《体细胞指导原则》和新近出台的《干细胞指导原则》具有治疗性细胞产品“指导原则”的性质，而且因为是概括性的、多聚焦相关产品初级和共性的问题，因此，只应算是“指导原则”发展路径中的“初级指导原则”。后续为支持和推动干细胞产品研发和

产业发展，国家应积极制定出更加细化、更具可操作性、解决产品发展方方面面具体问题的指导原则，包括与CMC、效应试验、临床前研究和临床研究相关内容的指导原则，以及针对不同类型产品的指导原则，如针对通用型或适应症特定的间充质干细胞临床应用指导原则。

3 建立我国干细胞“法规-监管-指导原则”的监管体系

整体而言，“法规-监管-指导原则”模式的监管体系具有符合逻辑、效率和适应变化等内在因素。这一模式的优点之一是它的可扩展性，即在建立过程中不断将相关类型产品的共性内容逐步纳入其体系中，使针对共性的监管体系不断完善，因此能够随时应对创新产品研发中的特殊性问题。

我国以往主观意识上缺乏清晰的“法规-监管-指导原则”理念，虽然无意识地建立了许多监管措施和要求，并在一定程度上与此模式有对应性，但整体上，我国所建立的监管体系各层次有不同程度的缺陷，各层次间也缺乏逻辑性和相关性。未来我国应强化“法规-监管-指导原则”理念，理清所有监管中存在的问题在整个体系中的定位，有意识地针对三个层面不同需要建立有利于监管机制创新的监管模式。同时，建立具有创新机制的监管模式，包括首先从法规建设开始，在法规层面上明确干细胞产品是一种有史以来最为复杂的生物技术产品，绝大多数(干)细胞产品研发必须在严格监管下经过全面综合的科学评价(即严格的临床前及临床研究各阶段的评价)作为其发展的基本路径。在法规建设基础上，我国需要在“监管”层面建立适合(干)细胞产品的，全面而又具体的监管要求和措施，包括适用于所有生物技术产品和组织细胞产品的共性内容，以及针对干细胞产品特殊性内容的监管要求和措施。同时，根据对监管具体要求中容易产生混淆的部分，不间断地制定针对不同内容的指导原则。

一个健全的监管体系，首先应明确所监管内容的属性(对于医药产品，应是质量属性和监管属性的总和)，明确与监管内容相应的“监管者”和其职责。就干细胞而言，干细胞应被定义为“先进治疗性生物技术产品”(advanced therapeutic biologics)，而与之相应的法规监管体系应具备所有生物技术产品共性的监管要求和措施，同时体现干细胞产品特殊性的要求和措施。因此，在与干细胞产品相关的“法规”层面建设方面，应首先明确定义干细胞产

品属性和 CFDA 作为其产品从早期研发到市场准入全过程的监管职能部门和权威,并且明确要求绝大多数干细胞产品必需在严格监管下,通过严格的临床前及临床研究确保其产品的质量、安全性和有效性等要求。所有这些要求国家药监机构、公共卫生机构、立法和执法机构、科研团体及产业联盟等合作,共同努力在中国法制体系中纳入或强化干细胞监管内容。

在“法规”建设的同时,国家药监机构可考虑不断建立和完善符合其法规要求并涵盖产品早期研发、生产、质量控制、临床前研究和临床研究各阶段中明确的监管要求和措施。监管要求应涉及研发者及其产品的注册备案要求,干细胞产品生产和质量控制要求,规范的临床前研究和产品质量评价,规范的临床研究申请、审批、研究结果评价等内容。

为辅助法规、监管措施的建设和完善,应不断推出用于指导不同类型干细胞产品从生产、质量控制、临床前研究及临床研究各方面细化的指导原则。例如,现阶段针对不同供者不同组织来源的人间充质干细胞质量控制研究已形成了许多相对成熟的研究成果,并具备了提出“通用型人间充质干细胞质量控制指导原则”的知识和技术基础^[6,28]。

同时,国家药监部门也需组织制定指导临床研究准入审批和临床研究评价的细化的指导原则。其内容包括从细胞获得、制备到临床前研究各阶段的指导原则,特别应包括针对不同产品的不同监管方式(如自体或异体细胞来源;是否需要严格的临床试验等)、细胞产品 IND 申请所需 CMC 信息、临床前研究内容、特殊关键质量属性(如生物学效应)的指导原则,以及临床试验设计、GCP 要求及临床研究评价的指导原则等。

然而,不可否认的是,“法规-监管-指导原则”体系建设是个长期积累的过程,也是一个需要顶层设计、周密规划并且任重道远的巨大工程。其中,理清各类监管问题与该体系的对应性就是个巨大问题,因此,我们首先需要在思想意识上对该体系和相关理念有充分认识,并强化主动性或意识性。其次,在对国际上现有体系充分认识的基础上,还需创造性地建立适合我国国情的监管体系。但无论未来适应我国国情的监管体系如何发展,应在体系中构筑逻辑性、关联性、可扩展性和创新性等必要元素,以使我国监管机制具备不断应对科学技术发展的能力。

总之,未来我国应创造性地建立和完善适合我

国国情的“法规-监管-指导原则”体系。具体地,应在法规层面上,明确干细胞等治疗性细胞产品的质量属性及监管属性,并在监管层面上明确和细化涵盖产品全方位的监管要求和措施。同时,应不断适应新的监管需求和新产品的特点,制定指导解决产品研发方方面面的指导原则。相关监管体系建设的最终目的是在确保干细胞产品临床应用的安全性及有效性基础上,有效推动我国干细胞产品研发和产业健康发展。

[参 考 文 献]

- [1] ISSCR Guidelines for clinical translation of stem cells [Z]. 2008
- [2] 袁宝珠. 治疗性干细胞产品的风险因素. 中国生物制品学杂志, 2013, 26: 736-9
- [3] Yuan BZ, Wang JZ. The regulatory sciences for stem cell-based medicinal products. *Front Med*, 2014, 8:190-200
- [4] Yuan BZ. Establishing A quality control system for stem cell-based medicinal products in China. *Tissue Eng (Part A)*, 2015, 21: 2783-90
- [5] 袁宝珠. 干细胞研究-产业发展及监管科学现状. 中国药事, 2014, 28: 1380-4
- [6] 袁宝珠. 《干细胞临床研究管理办法(试行)》中的‘质量检验’[C]. 深圳: 中国生物制品学年会, 2015
- [7] 药监总局/卫计委. 干细胞临床研究管理办法(试行)[Z]. 2015
- [8] 药监总局/卫计委. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行) [Z]. 2015
- [9] US FDA. US 21CFR1271—human cells, tissues, and cellular and tissue-based products [Z]. 2013
- [10] US FDA. US 21CFR610—general biological products standards [Z]. 2013
- [11] US FDA. US 21CFR312—investigational new drug application [Z]. 2013
- [12] US FDA. US 21CFR211—current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals [Z]. 2013
- [13] FDA Guidance for Industry. Minimal manipulation of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (draft) [Z]. 2014
- [14] FDA Guidance for Industry. Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (hct/ps) from adipose tissue: regulatory considerations [Z]. 2014
- [15] FDA Draft Guidance—preclinical assessment of investigational cellular and gene therapy products [Z]. 2012
- [16] FDA Guidance—Potency Tests for Cellular and Gene Therapy [Z]. 2011
- [17] 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) [Z]. 2008
- [18] FDA Guidance for human somatic cell therapy and gene therapy [Z]. 1998
- [19] FDA Guidance for Industry—current good tissue practice

- (cftp) and additional requirements for manufactures of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps) [Z]. 2009
- [20] FDA Draft Guidance for Industry-considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products [Z]. 2013
- [21] EMA. Reflection paper on stem cell-based medicinal products [Z]. 2011
- [22] EMA. Guideline on human cell-based medicinal products [Z]. 2007
- [23] FDA Guidance for Industry: Cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications [Z]. 2010
- [24] WHO-Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks [Z]. 2010
- [25] 中国药典. 生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程. 2010版, 第三部
- [26] 中国药监局(SFDA). 体细胞临床应用及质量控制指导原则[Z]. 2003
- [27] 《中华人民共和国药品管理法》[Z]. 2015
- [28] De Miguel MP, Fuentes-Julián S, Blázquez-Martínez A, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. *Curr Mol Med*, 2012, 12: 574-91