

干细胞治疗国内外监管现状概述及对我国监管体系完善的启示

黄瑛 侯田田 金紫怡 耿兴超

【摘要】 干细胞作为生物医学领域新质生产力的代表,具有巨大的发展潜力和广阔的应用前景。鉴于干细胞的特殊性和复杂性,各国政府和相关监管机构纷纷加大对干细胞治疗领域的监管力度,力求在确保患者安全的前提下,推动该领域的健康发展。在这一背景下,对干细胞治疗国内外监管政策与技术规范进行深入的研究和探讨,具有重要的理论意义和现实意义。本文通过对比不同国家和地区的监管模式,分析国内外相关指导原则,探讨我国干细胞监管面临的挑战,并提出对干细胞监管体系完善的启示,旨在为干细胞的安全、有效和合规应用提供有益的参考。

【关键词】 干细胞治疗; 监管; 技术规范

Overview of the international regulatory policies for stem cell therapy products and its implications for China's regulatory system development Huang Ying, Hou Tiantian, Jin Ziyi, Geng Xingchao. National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control; Beijing Key Laboratory of Quality control and Non-clinical Research and Evaluation for Cellular and Gene Therapy Medicinal Products, Beijing 100176, China
Corresponding author: Geng Xingchao, Email: gengxch@nifdc.org.cn

【Abstract】 Stem cell therapy, as representatives of new quality productive forces in the field of biomedical, have high development potential and broad application prospects. In view of the particularity and complexity of stem cell therapy, governments and regulatory authorities of various countries have strengthened their supervision over the field of stem cell therapy, striving to promote the healthy development of the field while ensuring patient safety. In this context, it is theoretical and practical significant to study and discuss the domestic and international regulatory policies and technical specifications for stem cell therapy. This article comprehensively reviews the current regulatory policies in major countries and regions worldwide, systematically analyze relevant guidelines, discusses the challenges faced in stem cell therapy regulation, and proposes recommendations for research on regulatory system. This paper aims to provide valuable references for the safe, effective and compliant application of stem cell therapy.

【Key words】 Stem cell therapy; Regulatory; Technical guidelines

随着全球科学技术的迅猛进步,干细胞及其临床应用逐渐成为医学研究和治疗的前沿阵地^[1-2]。这一领域不仅承载着无数患者对于重大难治性疾病治疗的希望,也深刻影响国家的生物安全。然而,干细胞技术的快速发展与广泛应用,

也伴随着一系列复杂的伦理、安全性和监管问题^[3-4]。与传统药物相比,干细胞产品的研发和质量控制难度大、要求高,无疑给该类产品的开发和监管带来更多新的问题和挑战。

为了促进细胞治疗行业的持续健康发展,世界各国和地区在干细胞治疗的监管上做出努力,正在不断完善政策体系,相关行业也在逐步规范。由于各国国情不同,卫生和药品监管体系的架构和职能也有所不同,对于干细胞治疗的监管模式主要分为两种:第一种是美国采用的单轨制,由药品监管部门监管,根据产品的风险等级进行分类管理;第二种是日本采用的双轨制,在医疗机构应用于临床的细胞治疗产品由医疗卫生管理部门审核批准,用于上市流通的产品则作为药品进行管理^[5]。在干细胞治疗的监管模式上,我国采取

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.02.008

基金项目: 国家重点研发计划课题“干细胞产品非临床有效性和安全性评价新技术及规范研究”(2021YFA1101602); 药品监管科学国家重点实验室课题(2023SKLDRS0125); 中国食品药品检定研究院关键技术研究基金(GJJS-2022-6-1)

作者单位: 100176 北京,中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心、细胞及基因治疗药物质量和非临床研究评价北京市重点实验室

通信作者: 耿兴超, Email: gengxch@nifdc.org.cn

与国际接轨的监管策略,同时结合国内实际情况进行创新。目前我国的监管模式主要由卫生行政部门和药品监管部门共同参与,形成具有中国特色的监管体系,主要分为两种形式:以上市为目的干细胞产品需按照药品管理相关法规进行研发和注册申报上市,非上市为目的干细胞技术可以通过国家卫生健康委员会双备案(干细胞临床研究机构备案和临床研究项目备案)的基础上,在医疗卫生机构内开展临床研究。本文将深入分析各国干细胞治疗的监管政策,探讨我国在干细胞治疗监管方面所面临的挑战,以期为我国干细胞治疗监管体系的建立和完善提供有价值的参考。

1 干细胞治疗国外监管现状

1.1 美国的干细胞产品监管模式和技术规范

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)将干细胞产品作为生物制品进行监管。具体由生物制品评价与研究中心(Center for Biologics Evaluation, CBER)专门设立组织和先进疗法办公室(Office of Tissues and Advanced Therapies, OTAT),负责对组织、细胞和基因治疗产品进行监管。2023年FDA生物制品评估和研究中心成立的第一个超级办公室(Office of Therapeutic Products, OTP)取代OTAT,并针对不同风险等级的干细胞产品,制定不同的监管要求^[5]。对于最小操作且处理过程不改变其相关生理活性的产品可无须上市批准,否则需要获得FDA的批准后才能进入临床试验或市场销售。

FDA在干细胞监管方面建立一套严格的“法律-法规-指导原则”三级监管体系,以确保干细胞产品的安全性和有效性。在法律法案层面,美国通过多个法案对干细胞研究和使用的规范,包括《食品、药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act)、《公共卫生服务法案》(Public Health Service Act, PHS Act)等,对干细胞产品的分类、注册、审批、生产过程控制和供者筛查等方面做出详细规定。在法规层面包括《联邦法规》(Code of Federal Regulations, CFR)第21部分,规定研究性新药申请要求的法规21CFR312、规定药品生产质量管理规范要求的法规21CFR210&211及提供细胞治疗审批主要依据的法规21CFR1271^[6-7]。

在指导原则层面, FDA发布一系列针对干细胞产品的指导原则,为业界提供详细的监管要求和指导(表1)。这些指导原则涵盖干细胞产品的临床前研究、生产企业资格认定、细胞提供者、使用和质量控制、使用后不良反应监测等方面,为开发创新、安全和有效的干细胞产品提供有力的支持。

为促进干细胞在内的再生医学疗法的研发,加快其上市速度,以满足严重疾病患者的医疗需求, FDA通过《21世纪治疗法案》为再生医学疗法制定专门的加快程序,即再生医学先进疗法(Regenerative Medicine Advanced Therapy,

RMAT)认定^[8]。RMAT认定是一种针对再生医学疗法的药品开发审评加速程序,它允许再生医学疗法开发公司在临床试验早期更频繁地与FDA相互交流,进入该路径的RMAT产品可以申请优先审查和加速审批。这一认定程序类似于传统药物及医疗器械的突破性资质审批,其初衷是让患有严重或威胁生命的疾病患者尽快用上安全有效的RMAT。

除了RMAT认定外, FDA还为治疗严重疾病的化学药品和生物制品制定其他几种加快注册政策,包括快速通道资格、突破性疗法资格、优先审评资格和加速批准^[9]。这些政策与RMAT认定并不冲突,临床试验期间,研发单位可以同时、单独申请一到多个认定。快速通道资格和突破性疗法资格主要用于临床试验过程中,在临床试验早期可获得监管机构的研发指导,以及提交部分申报材料用于审评。

综合来看,美国在干细胞监管方面已经建立一套相对成熟和完善的模式和法律法规体系。这些规定从质量标准、生产工艺、临床前研究和临床试验设计等多个角度出发,对干细胞研究、开发和应用进行严格监管,旨在确保干细胞产品的安全性和有效性,从而保护公众健康。此外,美国还实施多种加速程序,这些程序为再生医学疗法的研发和上市提供支持和便利,同时对全球干细胞治疗产业化起到一定的示范和引导作用。

1.2 欧盟的干细胞治疗监管模式和技术规范

欧盟将干细胞纳入先进治疗医学产品(advanced therapy medicinal products, ATMPs)作为医药产品加以监管,由欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)负责审批和管理,但也可以遵循医院“豁免条款”,由医疗机构根据各国法规决定对患者的应用,但只能在本国生产和使用。按照欧盟要求, ATMPs的产品上市许可可由EMA所属的人用医药产品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)和先进疗法委员会(Committee for Advanced Therapies, CAT)进行审评^[10]。CAT按照Regulation 1394/2007/EC的规定成立的科学委员会,主要负责评估ATMPs的质量、安全性和有效性,并跟踪该领域的科学发展,提供评估ATMPs所需的专业知识^[11-12]。在评估过程中, CAT就ATMPs的质量、安全性和有效性起草意见,并将此意见发送给CHMP, CHMP基于CAT的意见可能会作出建议,由欧盟委员会基于CHMP的意见作出最终决定。此外,在1394/2007/EC法规的第28条包含“医院豁免”条款,允许由各欧盟成员国根据各自国家的法规规定授权和监督,由主治医师使用的非工业化生产的ATMPs,但该豁免产品只能在国家内生产和使用^[13]。

干细胞研发遵循的主要法律框架包括《医疗器械法》和《医药产品法》。《医药产品法》是欧盟医药产品监管的主要法律依据,对药品的研发、生产、销售和使用等环节进行全面规范^[14]。干细胞治疗产品作为特殊类型的药品,同样需要

表1 FDA 关于干细胞治疗主要技术指南

名称	发布时间
Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing; Guidance for Industry 包含人类基因组编辑的基因治疗产品; 行业指南	2024年1月
Potency Assurance for Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry 细胞和基因治疗产品的效价保证; 行业指南草案	2023年12月
Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products; Draft Guidance for Industry 细胞和基因治疗产品的生产变更和可比性研究; 行业指南草案	2023年7月
Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early-Phase Clinical Trial; Guidance for Industry 在早期临床试验中研究细胞或基因治疗产品的多个版本	2022年11月
Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs); Guidance for Industry 基因治疗新药研究申请(IND)的化学、生产和控制(CMC)信息; 行业指南	2020年1月
Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products; Guidance for Industry 基因治疗产品用药后的长期随访; 行业指南	2020年1月
Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions; Guidance for Industry 针对严重疾病的再生医学疗法的快速审评计划; 行业指南	2019年2月
Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Updated 人体细胞、组织以及细胞组织产品的监管考虑因素: 最小化操作和同源使用; 更新的行业和FDA员工指南	2017年12月
Deviation Reporting for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products Regulated Solely Under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR Part 1271; Guidance for Industry 仅根据《公共卫生服务法》第361节和《美国联邦法规汇编》第21篇第1271部分进行监管的人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产 品的偏差报告; 行业指南	2017年9月
Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry 细胞和基因治疗产品早期临床试验设计注意事项; 行业指南	2015年6月
Guidance for Industry: BLA for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System 行业指南: 用于影响造血系统疾病患者造血和免疫重建的微操作、非亲缘异体胎盘/非脐带血BLA	2014年3月
IND Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System - Guidance for Industry and FDA Staff 针对患有影响造血系统疾病的患者进行造血和免疫重建的微操作、非亲缘异体胎盘/非脐带血IND申请--行业和FDA员工指南	2014年3月
Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products 行业指南: 细胞和基因治疗研究产品的临床前评估	2013年11月
Guidance for Industry: Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage 行业指南: 用于修复或替换膝关节软骨的产品IDE和IND的准备工作	2011年11月
Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products 行业指南: 细胞和基因治疗产品的效力测试	2011年1月
Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease 行业指南: 细胞疗法治疗心脏病	2010年1月
Guidance for Industry: Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products 行业指南: 异体胰岛细胞产品的注意事项	2009年9月
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) FDA评审员和申办者指南: 人体细胞疗法新药研究申请(IND)的化学、生产和控制(CMC)信息的内容和审查	2008年4月
Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Guidance for Industry 人体细胞、组织以及细胞和组织产品捐赠者的资格确定; 行业指南	2007年8月
Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy 行业指南: 人类体细胞疗法和基因疗法指南	1998年3月

遵循该法律的规定。《医疗器械法》对医疗器械的监管提供基本框架,虽然干细胞治疗产品通常被视为药品而非医疗器械,但这部法律对医疗器械的定义、分类和监管要求仍对干细胞产品的监管有一定影响。在法规层面,2007年EMA颁布《先进技术治疗医学产品法规》,该法规对先进技术治疗产品(包括干细胞治疗产品)的监管提出具体要求,旨在降低管理风险,促进先进技术治疗产品的安全和有效发展。

在规范和指南方面,欧盟还制定较为全面的与干细胞监管相关的研发和监管要求,主要的技术指南包括EMA于2004年发布的《关于人类组织和细胞捐赠、获取、筛查、处理、保存、贮藏及配送的安全与质量标准的指南》,为人体组织和细胞应用的每一个环节均设定详尽的安全与质量技术准则;2017年发布的针对ATMPs的GMP指南《新版先进治疗医学产品生产专用指南》;2019年发布的专门针对ATMPs的GCP指南《针对先进治疗医学产品的良好临床实践指南》;2020年修订的《含基因修饰细胞的医用产品的质量、非临床和临床研究指南》等,为干细胞治疗产品的研发、质量控制、临床前研究和临床应用提供详细的指导^[9]。

综上所述,欧盟对干细胞的监管模式以集中化审评管理为主,这种集中化管理模式有助于确保干细胞治疗在欧盟范围内监管的一致性。在集中化审评的基础上,针对亟需满足的临床需求且存在明确临床获益的情形时,可允许干细胞在未正式取得上市许可的情况下,按照各成员国的法规在医疗机构使用,即“医院豁免”条款。然而,该条款在实践应用过程中,可能因临床试验的规范性及透明度等存在不足,使公众和患者难以获得真实的疗效和潜在风险信息,对那些已严格遵循规范完成临床试验并成功上市的产品也会造成不公平竞争。

1.3 日本的干细胞治疗监管模式和技术规范

日本干细胞监管模式采用“医疗技术与新药”双轨制监管,其法律法规体系也相对完善。在医疗机构执行的临床研究和应用,被认定为医疗技术,由厚生劳动省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW)按照《再生医学安全法》进行监管。监管依照细胞来源、细胞处理方式和适用范围等将风险等级划为三级。第一级即高风险技术主要包括未在人体使用过的细胞,如诱导多能干细胞、胚胎干细胞和导入外源基因的自体或异体细胞等,第二级中风险技术主要指已经在人体使用过如自体间充质干细胞等,第三级低风险技术主要包括已积累一定临床经验的自体体细胞;中低风险的临床研究应用由再生医学委员会审核评估并递交MHLW进行审查(无需长期审批),高风险的临床研究和应用还需通过再生医学特别认证委员会审核和厚生劳动省的审批^[15-16],而非简单的备案。由企业开发、以取得上市销售许可为目的的干细胞新药,则须经日本药品医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)审查,按照《药品和医疗器械法》进行注册试验和上市审批。这些

产品经过小规模临床试验提示安全且可能有效后,可提出“有条件/期限上市许可”申请,在获得许可后进行市场化运作,并在一定期限内(最长7年)验证其安全性和有效性后,可申请最终上市^[17]。

在技术指南层面,日本制定细胞标准化制备指导文件,包括《干细胞临床研究指南》《人体自体细胞/组织产品质量控制与安全指南》《细胞组织操作原则》《再生医疗(人细胞制品)质量、非临床试验及临床试验相关技术指导原则》等,对再生医疗药品的全过程做出要求,推进细胞标准化制备,降低干细胞风险,为产业持续发展奠定基础^[17]。

此外,为使患者尽早获得创新药物、医疗器械和再生医学产品,促进这些创新型医疗产品的研究和开发,缩短创新型医疗产品的上市前审查期,日本自2016年开始,建立SAKIGAKE认证体系。要获得SAKIGAKE认证,产品必须满足以下标准:(1)展现出显著的有效性;(2)能够满足广泛的医疗需求;(3)具备技术创新;(4)原则上必须首先在日本进行开发并提交申请。创新型医疗产品在开发的早期就可申请SAKIGAKE认证,被授予SAKIGAKE认证的产品可获得优先咨询服务和优先审评权,审评时限将从常规的12个月缩短为6个月。

总的来说,日本的干细胞治疗监管模式采用双轨制管理,即将细胞治疗分为技术与产品两大类进行差异化监管。该模式的核心在于既保障技术创新的活力,又保障患者的权益。然而,这一监管模式也存在一些问题,日本厚生劳动省将临床研究审查授权给再生医学认证委员会,赋予较大的自由裁量权,这可能引起审批的主观性和不一致性。为解决这些问题,日本相关部门也在不断探索完善干细胞产品监管体系,促进干细胞疗法的可持续发展。

2 我国的干细胞产品监管模式

2.1 监管发展历程

我国对于细胞治疗产品的监管模式也经过多年的探索。早在1993年,原国家卫生部公布《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》首次将人的体细胞治疗及基因治疗纳入药品监管范围,并将其归类为生物制品^[18]。2002年,原国家药品监督管理局发布的《药品注册管理办法(试行)》将细胞治疗产品纳入治疗性生物制品3类进行管理。2009年,原卫生部将异体干细胞移植等作为第三类医疗技术进行管理,允许在临床中进行应用和收费。2015年,原国家卫生和计划生育委员会发布通知,取消造血干细胞和免疫细胞等第三类医疗技术临床应用准入审批的有关工作。细胞治疗应归属技术或是产品,其属性问题至今仍有争议。

2.2 卫生行政部门对干细胞临床研究的监管和技术规范

根据2015年《干细胞临床研究管理办法(试行)》^[19],开展干细胞临床研究的医疗机构(仅限于三级甲等医院并具备

干细胞研究质量管理和伦理审查能力)是干细胞制剂和临床研究质量管理的责任主体,负责审查、备案和监督。研究不得收费,需向国家卫生健康行政部门进行双备案,在机构备案方面,医疗机构需经国家卫生健康委员会审核后纳入国家干细胞临床研究机构名录;在项目备案方面,开展干细胞临床研究项目前,需提交国家卫生健康委员会审核,重点评估科学性和风险控制,获批后可开展临床研究。干细胞临床研究应遵循《药物临床试验质量管理规范》《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》,制备过程应符合《药物生产质量管理规范》的基本原则和相关要求^[20]。临床研究完成后,不能直接进入临床应用,若需进行干细胞产品转化,应按《药品注册管理办法》向国家药品监督管理局申报新药注册,已获得的临床研究结果可作为药品注册审批的依据。国家卫生健康委员会和国家药品监督管理局成立的专家委员会负责伦理问题研究、政策建议、项目审评、检查和伦理培训。

2.3 药品监管部门干细胞产品的监管和技术规范

《药品注册管理办法》(2020年版)规定,包括干细胞在内的细胞与基因治疗产品作为治疗用生物制品,需按新药要求进行临床试验和上市申报注册,由国务院药品监管机构审批^[21]。其受理、审评等工作由药品审评中心、食品药品审核查验中心、中国食品药品检定研究院和药品评价中心负责。药械组合产品属性界定由国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心负责,审评审批按联合审评机制进行。同时,随着细胞治疗技术的不断进步,我国监管机构也在不断优化和调整监管政策,以适应行业发展需求。例如,国家药品监督管理局于2020年7月发布三项审评工作程序,包括突破性治疗药物、附条件批准和优先审评审批。纳入该程序的产品将享有审评时限缩短、优先核查检验等政策支持^[22-23]。

为规范细胞治疗产品的研发与注册,原国家食品药品监督管理总局于2017年底发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,明确人体来源活细胞产品的技术要求^[24]。该指导原则强调细胞制品生产全过程必须符合《药品生产质量管理规定(GMP)》并严格执行,同时通过非临床和临床试验验证其有效性和安全性。随着国内多家企业申报间充质干细胞产品的注册临床试验,2023年4月,国家药品监督管理局药品审评中心制定《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》,为干细胞产品的药学研究提供针对性的技术建议^[25]。同年6月,国家药品监督管理局药品审评中心发布《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(试行)》,旨在规范干细胞相关产品的临床试验规划、设计、实施和数据分析,确保受试者安全和权益^[26]。2024年1月,药品审评中心发布《人源干细胞产品非临床研究技术指导原则》,该指导原则详细阐述非临床研究阶段对人源干细胞产品的药理药代动力学研究、安全性评价、免疫原性以及致瘤性风险评估等方面的具体要求,强

调在非临床研究中应采用科学合理的方法,确保研究结果的准确性和可靠性^[27]。至此我国已经建立涵盖药学、非临床和临床研究等关键环节的技术指南文件体系,对尽快满足临床急需发挥积极作用。

3 对完善干细胞监管体系的启示与思考

当前,国家卫生健康委员会与国家药品监督管理局分别颁布一系列监管政策,有效促进干细胞等新技术发展,加速其临床转化进程。然而,由于干细胞治疗兼具药品和医疗技术的特征,其技术复杂性、法规建设滞后、伦理争议以及国际协调难度较大等些因素的存在,增加监管的复杂性^[28-30]。因此,需在深入借鉴国外经验的基础上,构建和完善既符合国际标准又适应国内实际的监管体系。首先,应通过深入开展干细胞监管科学研究,明确技术分类标准,建立覆盖干细胞研发和转化全链条评价技术体系,为监管政策提供科学依据;其次,监管体系的完善需与监管模式创新相结合,构建基于风险分级的动态监管框架与全生命周期管理要求;在此基础上,加强干细胞监管的国际合作与交流,积极参与国际标准制定,推动临床试验数据互认,以此缩小国内外监管差异,促进技术跨境转化。三者形成“科学支撑体系、体系优化模式、合作反哺科学”的关系,最终实现监管能力提升与产业高质量发展的协同共进。

3.1 深入开展干细胞监管科学研究

为了有效应对干细胞监管面临的挑战,同时确保干细胞产品安全性和有效性,加强干细胞监管科学研究显得尤为必要且迫切^[31-32]。现阶段,干细胞监管科学研究应聚焦以下几个方面:一是完善干细胞产品的分类与界定。干细胞产品种类繁多,包括但不限于胚胎干细胞、成体干细胞和诱导多能干细胞等。这些产品在性质、功能和应用领域上存在显著差异,因此,对其进行科学、合理的分类与界定是制定有效监管政策的前提。通过深入研究各类干细胞产品的生物学特性、作用机制及潜在风险,可以为其监管提供科学依据。二是推进干细胞产品质量控制与标准化。干细胞产品的安全性和有效性在很大程度上取决于其质量控制水平。建立科学、完善的质量控制体系和标准化流程对于干细胞产品的监管至关重要,包括干细胞来源的追溯、分离与纯化的质量控制、生物学特性评估以及标准物质研究等方面。通过制定统一的质量标准和检测方法,可以确保干细胞产品的质量和一致性,从而保障其安全性和有效性。三是完善干细胞产品非临床评价技术体系。临床前有效性和安全性研究是推动干细胞产品由基础研究阶段向临床应用的关键环节。通过开发干细胞非临床评价新技术、新模型、深入开展有效性和安全性作用机制研究,建立干细胞非临床评价策略及技术体系,形成符合产品特征的非临床评价技术规范,从而提高非临床评价对临床安全有效的预测价值,有效指导干细胞产品

临床转化应用。四是加强干细胞产品的临床试验设计与监管。临床试验是评估干细胞产品安全性和有效性的关键手段。设计科学、合理的临床试验方案并加强对其监管是确保干细胞产品安全性和有效性的重要保障,包括临床试验的伦理审查、受试者保护和不良反应监测等方面。通过加强临床试验的监管力度,及时发现并解决潜在的安全问题,为干细胞产品的临床应用提供有力支持。

3.2 不断探索国外监管模式与我国国情的融合路径

在探索干细胞监管框架的国际化借鉴与本土化发展过程中, FDA 的监管模式可供借鉴,该模式强调临床试验的审查和产品上市前的全面评估。然而,考虑到我国的研发环境、医疗体系等与美国存在差异,应结合自身国情,如充分考虑企业的研发和生产能力、科研创新能力参差不齐等特点,制定适应产业发展和安全需要的监管政策。例如,可以借鉴欧盟和日本的分级监管体系,将干细胞产品按照风险程度进行分类管理和分类指导,对高风险产品实施更为严格的监管措施,而对低风险产品在确保质量和风险可控的前提下适当放宽,以促进干细胞技术的创新和应用。同时,加强顶层设计,加快制定和完善干细胞相关的法律法规和政策措施,明确其法律属性和监管要求,为干细胞技术的研发与规范应用提供有力的法律保障。

3.3 构建加速临床转化优先机制,加大政策支持

为了推动干细胞研究领域的快速发展,应建立加快和促进临床转化的优先程序。针对具有重大临床价值或创新性显著的产品和技术,设立快速通道,简化审批流程,缩短研发周期。同时,建立多部门协作机制,加强监管机构、医疗机构、科研机构 and 生产企业之间的沟通与合作,共同推动干细胞产品的临床转化进程。此外,还可以设立各级专项基金,支持干细胞领域的研发和创新,为临床转化提供充足的资金支持,进一步提高其研发效率和质量,加速其临床应用。

3.4 加强干细胞监管国际合作与交流

干细胞技术是全球性的前沿科技领域,各国在干细胞产品的监管上存在着一定的差异和互补性,通过加强国际合作与交流,共享监管经验和资源,共同应对干细胞产品监管中的挑战和问题,推动全球干细胞监管科学的发展进步。例如通过与国际领先的研究机构、学术组织和监管机构建立合作关系,借鉴国际先进的监管经验和技术手段,提升我国干细胞监管的科学性和国际化水平,共同推进干细胞监管科学的发展。同时,积极参与国际干细胞监管标准的制定和修订工作,提升我国在国际干细胞研究领域的影响力和话语权,为我国干细胞产品的国际化注册和临床应用创造有利条件。

4 结语

干细胞治疗作为一种极具创新性和颠覆性的治疗手段,

正处于迅猛发展的黄金时期。尽管干细胞的临床价值极为突出,但其个性化程度高、技术创新性强、专利壁垒较高、质量控制、有效性和安全性评价体系尚不完善,同时涉及人类遗传资源利用及伦理问题,这无疑对产品的监管提出更高要求^[33]。为实现我国细胞治疗行业从“并跑”到“领跑”的跨越式发展,提升我国在全球创新能力和前沿领域的国际影响力,亟需在我国现有的监管体系基础上,积极借鉴国际先进经验,吸收国际代表性国家或地区的监管理念、新技术和新方法,努力推进国际标准的协调与统一,同时不断优化和完善我国细胞治疗产品的监管体系,确保监管政策与创新技术的进步和突破保持同步,实现监管与创新的良性互动和协同发展。

参 考 文 献

- 1 Wang LL, Janes ME, Kumbhojkar N, et al. Cell therapies in the clinic[J]. *Bioeng Transl Med*, 2021, 6(2):e10214. doi: 10.1002/btm2.10214.
- 2 项楠,汪国生,厉小梅. 我国干细胞临床研究现状分析、政策回顾及展望[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10(5):303-309.
- 3 高建超,彭耀进,韦薇,等. 人胚胎来源细胞在生物医药领域的应用历史及研究和监管进展[J]. *中国科学院院刊*, 2024, 39(2):388-396.
- 4 周萍,李昂,李欣,等. 干细胞研究与临床应用的伦理规范与监管[J]. *上海预防医学*, 2022, 34(10):1053-1057.
- 5 朱凤昌,叶潇,崇小萌,等. 国际细胞治疗临床研究发展现状及监管政策研究[J]. *中国药物评价*, 2024, 41(4):257-264.
- 6 U.S. Food & Drug Administration. Cellular & Gene Therapy Guidances[EB/OL]. (2024-4-29) [2024-10-20]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-guidances/cellular-gene-therapy-guidances>.
- 7 U.S. Food and Drug Administration. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions[EB/OL]. (2017-11-17) [2024-10-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions>.
- 8 王晶,鲁爽. 美国和欧洲细胞和基因治疗产品加快审评审批政策概况及对我国的启示[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(24):2441-2446.
- 9 卢加琪,刘伯宁,罗建辉. 基于干细胞的再生医学产品研究进展与监管现状[J]. *中国科学:生命科学*, 2019, 49(1):18-27.
- 10 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)[EB/OL]. (2007-3-19) [2024-10-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>.
- 11 European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT)[EB/OL]. (2009-3-13) [2024-10-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>.
- 12 European Medicines Agency. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European parliament and of the council of 13 November 2007[EB/OL]. (2007-11-13) [2024-10-20]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32007R1394>.
- 13 王艺霏,谢金平,邵蓉. 欧盟先进疗法医药产品的医院豁免条款研究及对我国的启示[J]. *中国药房*, 2024, 35(11):1285-1290.

- 14 王晴晴,王冲,黄志红.中国、美国和欧盟的细胞治疗监管政策浅析[J].中国新药杂志,2019,28(11):1297-1302.
- 15 李玉,张晓.日本细胞治疗监管双轨制的经验及启示[J].中国生物工程杂志,2020,40(1):174-179.
- 16 聂永星,陈艳萍,赵凯,等.日本干细胞双轨制监管对中国的经验借鉴[J].云南大学学报(自然科学版),2020,42(S2):92-96.
- 17 吴曙霞,杨淑娇,吴祖泽.美国、欧盟、日本细胞治疗监管政策研究[J].中国医药生物技术,2016,11(6):491-496.
- 18 史海涛,谢正福,何本霞,等.细胞和基因治疗产品现状与我国监管政策研究[J].中国食品药品监管,2024,245(6):46-55.
- 19 国家卫生健康委,食品药品监管总局.关于印发干细胞临床研究管理办法(试行)的通知[EB/OL].(2015-07-20)[2024-10-20].<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfgwj/ypfgbmgzh/20150720120001607.html>.
- 20 国家卫生健康委,食品药品监管总局.干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)[EB/OL].(2015-07-31)[2024-10-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzgj/gzgjyp/20150731120001226.html>.
- 21 国家市场监督管理总局.药品注册管理办法(局令第27号)(2020)[EB/OL].(2020-7-1)[2024-10-20].https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnkr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- 22 国家药品监督管理局.突破性治疗药物审评工作程序(试行),药品附条件批准上市申请审评审批工作程序(试行),药品上市许可优先审评审批工作程序(试行)[EB/OL].(2020-07-08)[2024-10-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20200708151701834.html>.
- 23 国家药品监督管理局药品审评中心.关于发布《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》的通告(2020年第41号)[EB/OL].(2020-11-19)[2024-10-20].<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3ec9de4b4bfab46c8fc1cbc0211179bf>.
- 24 国家药品监督管理局药品审评中心.细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL].(2017-12-22)[2024-10-20].<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=452c529b299638297210fe4a1294eb31>.
- 25 国家药品监督管理局药品审评中心.人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL].(2023-04-27)[2024-10-20].<https://www.cde.org.cn/zdyz/fullsearchpage>.
- 26 国家药品监督管理局药品审评中心.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(试行)[EB/OL].(2023-06-21)[2024-10-20].<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f82a0fee1e625a1a3834a93cee3836c7>.
- 27 国家药品监督管理局药品审评中心.人源干细胞产品非临床研究技术指导原则[EB/OL].(2023-10-07)[2024-10-20].<https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9a3a634a178c4421e81c54bdc1d604a3>.
- 28 赵晓宇,苏岭,杨建红,等.药品监管科学研究之基因和细胞治疗产品II:我国监管体系的完善建议[J].中国药事,2021,35(5):516-522.
- 29 李佳璐,何斌,汤红明,等.全球干细胞临床研究现状与展望[J].海南医学,2024,35(7):1044-1049.
- 30 宋佳阳,武志昂,胡明.美国人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品的捐赠者资格监管研究[J].中国药师,2020,23(11):2238-2242.
- 31 高建超,韦薇,张旻,等.细胞和基因治疗产品监管科学研究进展和展望[J].中国新药杂志,2022,31(2):105-108.
- 32 刘昌孝,闫凤英,曹彩.发展监管科学,促进细胞治疗产品和技术应用科学规范发展[J].药物评价研究,2019,42(11):2125-2135.
- 33 王广基,王越,李洁,等.国外细胞治疗产品监管体系介绍及对我国的启示[J].中国食品药品监管,2023,(9):6-13.

(收稿日期: 2024-12-27)

(本文编辑: 陈媛媛)

黄璜,侯田田,金紫怡,等.干细胞治疗国内外监管现状概述及对我国监管体系完善的启示[J/OL].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2025,15(2):120-126.

中藥醫學會