

基于细胞的再生医学治疗药品药学技术要求及展望

韩冬梅,董 静,韦 薇*

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 随着人口老龄化和慢病负担的加重,再生医学研究发展迅速,细胞治疗药品经过长期发展和逐渐成熟,已经成为再生医学研究的重要分支。本文介绍了全球主要监管机构对再生医学治疗药品的监管框架,并基于多年的审评经验积累,对我国细胞治疗药品监管的药学技术要求进行重点说明,另外还提出了对其他基于细胞的再生医学治疗药品药学技术要求的思考和展望,旨在有效促进并加快此类药品的创新和高质量发展。

[关键词] 再生医学;细胞治疗药品;药学技术要求

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)24-2605-05

Pharmaceutical technical requirements and prospects for cell-based regenerative medicine therapeutic drugs

HAN Dong-mei, DONG Jing, WEI Wei*

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] With the aging of population and increasing burden of chronic diseases, the development of regenerative medicine research has accelerated. Cell therapy medicinal products (CTMP), after a long-term development and gradual maturation process, have become an important branch of regenerative medicine research. This article mainly introduces the regulatory frameworks for regenerative medicine therapeutic drugs in major regulatory agencies around the world, as well as the pharmaceutical technical requirements for CTMP in China. It also brings thoughts and prospects on the pharmaceutical technical requirements for other cell-based regenerative medicine therapeutic drugs, with the aim of effectively promoting and accelerating the innovative and high-quality development of such drugs.

[Key words] regenerative medicine; cell therapy medicinal products; pharmaceutical technical requirements

随着人口老龄化和慢病负担加重,再生医学研究发展加速,市场规模不断扩大^[1]。再生医学是一种功能性定义,旨在补充或者恢复受损细胞、组织和器官的功能,进而治疗或减轻疾病。这种功能的实现路径包括修复细胞功能、改善慢性炎症和纤维化等^[2]。从再生医学目的出发,其可以开发的产品类型丰富多样,创新程度较高。广义上来讲,细胞治疗

产品、外泌体产品、组织工程产品、类器官产品甚至某些基因治疗产品和异种移植产品都可以纳入再生医学的学术范畴。

为了应对日益增长的再生医学产品研发和监管的需求,同时改善和解决对再生产品安全性和有效性方面的担忧,主要监管机构均制定了清晰的监管框架和体系,以确保进入市场的再生医学治疗药品具备安全性和有效性^[3]。本文旨在梳理全球再生医学治疗药品的监管情况,解读我国细胞治疗药品相关的技术指南,并重点说明我国细胞治疗药品监管的药学技术要求,进而提出对其他基于细胞的再生医学治疗药品的研究挑战及未

[作者简介] 韩冬梅,女,审评员,主要从事生物制品药学审评工作。
联系电话:(010)80996148,E-mail:handm@cde.org.cn。

[通讯作者] *韦薇,女,博士,主任药师,主要从事生物制品药学审评工作。联系电话:(010)80996186,E-mail:weiw@cde.org.cn。

[DOI] 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.24.005

来展望。

1 全球再生医学治疗药品的监管情况

美国和日本较早针对再生医学立法,提出了一种全新的监管框架,可能实现面向未来的快速、灵活、系统规范^[4]。2016年,美国《21世纪治愈法案》将再生医学治疗药品定义为细胞和组织工程治疗产品或者任何采用这种疗法/产品生产的组合产品,而受《公共健康服务法》(Public Health Service Act, PHS Act)第361章监管的低风险产品除外。2014年日本颁布了《再生医学促进法案》,其后颁布了《再生医学安全法案》(Act on Safety of Regenerative Medicine, ASRM)和《药品、医疗器械及其他治疗产品法案》(Pharmaceutical and Medical Device Act, PMD Act),分别对医疗技术和医药产品进行双轨制

监管。PMD Act将再生医学治疗药品定义为经过处理(超过最小操作)的活的人体/动物细胞,用于重建、修复或形成人体结构/功能,从而治疗或预防人体疾病的药品,如基因治疗产品,但不包含预防感染的疫苗产品。

2025年6月,国家药品监督管理局药品审评中心官网发布的《先进治疗药品的范围、归类和释义(征求意见稿)》首次正式提出了有关再生医学的相关说明和监管考虑,说明再生医学与先进治疗药品的监管情形可能存在交叉。细胞治疗药品类型丰富多样,研发申报量大,作为再生医学治疗药品的重要版块,始终由国家药品监督管理局按治疗用生物制品进行监管。全球主要监管机构的再生医学治疗药品监管框架见表1。

表1 全球主要监管机构的再生医学治疗药品监管框架

国家	法律	监管主体和对象	产品类型	监管政策	主要科学技术指南
中国	《中华人民共和国药品管理法》	国家药品监督管理局药品审评中心	治疗用生物制品	创新药加快注册上市程序:突破性治疗认定、附条件批准上市、优先审评审批	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则(试行)》《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》《溶瘤病毒产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》《重组腺相关病毒载体类体内基因治疗产品临床试验申请药学研究与评价技术指导原则》《自体CAR-T细胞治疗产品药学变更研究问题与解答》《可复制性慢病毒检测共性问题与技术要求》《重组腺相关病毒载体类体内基因治疗产品申报上市药学共性问题与技术要求》
美国	《21世纪治愈法案》	美国FDA、生物制品评价与研究、治疗产品办公室	PHS 351 高风险产品	再生医学先进疗法认定(regenerative medicine advanced therapy, RMAT)	21 CFR Part 1, 271 (11) Manufacture of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/PS)
日本	《再生医学促进法案》《药品、医疗器械及其他治疗产品法案》	厚生劳动省、药品和医疗器械局、细胞与组织产品办公室	细胞和组织产品、基因治疗产品	SAKIGAKE 认定、有条件和时间限制的上市批准路径	Guideline for Comparability of Human Cell-Processed Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on Extracellular Vesicles

2 我国细胞治疗药品的药学技术要求

对于细胞治疗药品的开发,需要遵循质量源于设计(quality by design, QbD)的理念,对生产用物料和生产工艺进行充分研究、选择、确认、验证和控制,对药物活性成分进行全面、扩展的特性鉴定研究,并制定合理的质量标准进行控制。稳定性和包装方面,应关注开展全面、规范的研究,以支持药物的临床使用 and 商业化生产。

2.1 间充质细胞治疗药品的药学技术要求 组织

来源间充质细胞治疗药品直接发挥再生医学功能,成药性逐渐得到验证。安全性方面,由于此类药品起始于原代细胞分离培养,可能存在较高的引入外源因子污染风险,生产工艺中又缺乏除菌过滤和病毒去除/灭活工艺步骤,因此须特别关注此类药品外源因子的全流程风险控制,包括物料控制、过程控制、中间体控制和放行检测等方面。间充质细胞药物的批次生产通常从已建立的细胞库复苏培养开始,针对细胞库中间体应参考《中华人民共和国药

典》2025 年版要求进行全面、规范的检定,且商业化生产工艺验证应该纳入供者筛查、脐带采集运输及入厂在内的全流程验证。

在有效性方面,间充质细胞治疗药品的作用机制复杂。例如,已上市产品 Roncil 通过体外和体内多维度研究,明确了其通过免疫调节发挥体内活性。然而,免疫调节涉及对多种免疫细胞和免疫因子的相互作用,因此开展与预期疗效相关的体外生物学活性研究并进行相应控制比较具有很大的挑战,包括如何选择代表性质控项目、如何开发能代表作用机制的活性测定方法以及如何设定合理的效价标准限度。建议尽早开展体外生物学活性测定,在早期阶段,可以采用效价矩阵的方法筛选或者设计代表性质控项目,并研究确认分析方法的适用性。体外生物学活性测定应该采用定量分析方法,并逐步完善方法学性能和验证情况,关注准确度、精密度、线性和范围等指标。这不仅为临床研究期间实施的效价控制提供可持续的评价策略,也为产品上市质量标准 and 有效期的拟定提供支持依据。

2.2 人诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSCs)的药学研究技术要求 iPSCs 是由人体细胞经体外重编程获得的具有自我更新和三胚层分化潜能的一种干细胞,可以经体外诱导分化为多种细胞治疗药品,如 iPSCs 衍生心肌细胞治疗药品、神经细胞治疗药品等。临床上这些细胞治疗药品可以通过替代重建的方式实现再生医学治疗,因此 iPSCs 可以被视为再生医学治疗药品的重要来源和基础,具备伦理风险低、分化产品类型多样、可经基因修饰增强安全性和功能等优势,同时也面临重编程和诱导分化的效率及确定性有待改善、基因组遗传和表观遗传的突变累积以及较高的成瘤性和致瘤性风险等挑战^[5]。iPSCs 类再生医学治疗药品风险引入的 3 个主要阶段的药学研究技术要求基本代表此类药品的质量控制策略。

在基因修饰系统方面,作为重编程工具,其质量和安全性对于 iPSCs 和替代细胞治疗药品的安全性和有效性至关重要。建议基于产品设计和载体风险开展适应的重编程工具筛选和质量研究及控制,需要对递送的目的基因、调控元件及相关改构进行安全性风险评估,如涉及基因编辑工具的使用,还需要提供编辑序列筛选依据,评估经筛选建立的单克隆 iPSCs 细胞库在靶和脱靶风险。由于重编程用基因修饰系统通常为一次使用,且可经清洗换液等步骤

清除,其制备过程可参考良好生产规范(good manufacturing practice,GMP)的原则和要求^[6],但生产中如涉及建立菌种库、细胞库、病毒种子批等进行大规模制备的情形,相关检定均需要参照《中华人民共和国药典》2025 年版全面进行。同时关注不同基因修饰系统残留水平的检测和风险评估,必要时在合适阶段纳入标准进行控制。对于高风险杂质如可复制性病毒,应纳入标准进行控制。

iPSCs 细胞方面,为了保证后续细胞治疗药品生产的一致性,建议筛选单克隆 iPSCs 细胞株,并在 GMP 条件下进行建库管理。库的检定应符合《中华人民共和国药典》2025 年版和相关技术指导原则的要求。为了支持 iPSCs 细胞种子用于替代细胞治疗药品的生产,需要对 iPSCs 细胞库开展模拟实际生产工艺的传代稳定性研究,尤其关注传代过程中的遗传稳定性。可通过染色体核型、二代全基因组测序、全外显子测序等完善和表征遗传稳定性,综合其他分化表型方面传代稳定性研究的结果,合理制定 iPSCs 细胞库的体外限传代次。

iPSCs 类细胞替代治疗药品方面,其开发具备特殊性。细胞治疗药品难以实现完全的精确表征,对其关键质量属性的理解和认知仍在不断加深。另外,iPSCs 细胞基因多态性高,诱导分化的潜能存在显著差异,对其关键物料属性(critical material attribute,CMA)的认知相对有限。其生产工艺周期长且较为复杂,诱导分化等工艺步骤的关键参数和过程控制仍不完善。因此,这类细胞治疗药品的化学、生产和控制(chemistry,manufacturing,and controls,CMC)变更风险较高,可比性研究也更具挑战性。考虑到 iPSCs 类细胞治疗药品的复杂性和异质性,建议合理制定药品建库策略。对于 iPSCs 关键起始原材料重大变更,须关注对药品质量和安全有效性的影响。分析方法方面,建议采用多维正交的方法完善药品功能研究,鼓励采用灵敏、先进的技术手段完善产品纯度和杂质研究^[7]。

3 嵌合抗原受体 T 细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy,CAR-T)的药学技术要求

3.1 自体 CAR-T 细胞治疗药品 第一代自体 CAR-T 细胞治疗药品已经进入了药品全生命周期管理,针对个性化程度高、批次批量较小、有效期较短的自体细胞治疗药品,需要格外关注预防和控制混淆、差错、污染和交叉污染,工艺开发、工艺验证和工艺变更中如果遇到患者来源单采血较为有

限、细胞数量不足的情况,允许使用健康供者来源单采血进行研究和验证,但需要持续积累代表性确认的数据。

对于自体细胞治疗药品,上市申请时需要基于商业化需求和商业化整体运行能力拟定同时同阶段生产产能,并在商业化生产工艺验证中验证最大产能,验证时考虑评估复杂操作、时空交叉、共线生产等最差情况。药品上市后产能扩增的方式比较特殊,一般包括增加生产频次(scale out)和增加批生产量(scale up)2种方式,需要基于产能扩增方式、生产布局特点、工艺变更风险等拟定产能评估策略,并对扩增后的最大产能进行验证或确认。由于治疗患者及临床给药的特殊性,自体 CAR-T 细胞治疗药品通常存在无菌和支原体检测快速放行需求,在这种情况下,建议采用《中华人民共和国药典》2025 年版方法和快速方法并行策略进行放行检测,并视情况完善快速方法的方法学验证。

3.2 体内 CAR-T(*in vivo* CAR-T)细胞治疗药品

为了改善自体 CAR-T 生产周期长、流程复杂、成本高昂、非现货的限制,出于满足无须清淋、降低不良反应、可门诊、可重复治疗的临床需求,新一代 *in vivo* CAR-T 的开发进展迅速^[8]。*in vivo* CAR-T 治疗通过多种多样的递送系统将 CAR 的基因靶向递送至 T 细胞,实现体内转染和表达,进而杀伤肿瘤细胞,递送系统的精准性和表达效率、递送系统的脱靶风险和免疫原性是产品成功开发的关键^[9]。

目前研发阶段可见递送系统类型包括慢病毒载体、逆转录病毒载体、腺相关病毒载体和非病毒载体(mRNA-LNP)、核酸聚合物以及基因编辑工具(如 CRISPR-Cas9、转座子^[10]),应基于临床需求以及载体类型、复制和整合特性、表达水平、持续时间、转导效率和活性、靶向特性和脱靶风险等进行选择和设计/改造,并制定合理的风险控制策略。内外源因子污染、病毒安全性、免疫原性、剂量准确性等控制策略可参考各类递送载体的一般要求开展,并关注目的基因及侧翼序列的全序列确认,产品和工艺相关杂质水平(如载体残留)应不超出先验认知和药理毒理研究支持的安全限度。

与自体 CAR-T 细胞治疗药品和通用型 CAR-T 细胞治疗药品不同,*in vivo* CAR-T 疗法不涉及体外细胞操作和处理,无法对细胞治疗药品进行直接放行检测,这一特性可能导致药品活性成分进入体内后对旁观者细胞转导进而产生非预期影响以及目的

基因插入突变、整合至基因组、细胞特性改变、过度活化增殖、脱靶、致癌、同源或非同源重组等一系列潜在风险,如何验证复杂靶向结构在体内外的安全性、稳定性和效率具有极大挑战性。建议采用可代表临床适应证和患者人群的相关细胞样品进行体外安全性和效力检测以及稳定性研究,并探索其与非临床药效学和毒理学模型的相关性,必要时可开发动物体内效力活性测定方法,并选择适宜的分析方法进行效价标准控制,规范建立参比品^[11]。

4 其他基于细胞的再生医学治疗药品研究的挑战及展望

再生医学研究发展日新月异,其他基于细胞的可能具有再生医学功能的新型产品类型不断涌现,如细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)、类器官(organoids)和组织工程(tissue engineering)。通过细胞旁分泌获取的天然 EV,可能因携带相应的活性成分对组织修复和再生起到调节作用,但其开发面临异质性高、微观表征难、体内评价手段有限等特点^[12]。器官芯片和类器官在药物筛选和非临床评价中的应用日益广泛^[13],有研究发现,类器官通过三维结构和功能的实现,在脑^[14]、肠道、肺脏、肾脏、肝脏^[15]、骨骼等方面均已展现出较大的再生医学治疗潜力^[16-17]。但类器官治疗产品通常通过干细胞及其功能细胞的再生和延展性开发构建,除了需要满足前述细胞的研究要求外,还需要关注体外制备产品的功能成熟度以及与体内微环境的相互作用。组织工程产品涉及多种新型材料的使用,可实现更高阶的再生功能,在神经导管、血管、肝脏甚至心脏再生治疗中均探索了应用^[18]。但因具有药品属性的组织工程治疗产品涉及生物学、化学、力学等多学科的技术研发,如何实现细胞与其他各种成分的协同性和长期生物学相容性是需要长期关注和解决的问题^[19-20]。

基于细胞的再生医学产品快速开发涉及多种技术的融合,干细胞技术和基因编辑技术的发展使再生医学产品设计和迭代的复杂度显著提高。生产用原材料受供应链的影响,面临新生产设备和新耗材的不断变更。分布式生产、床旁生产、自动化平台等新生产工艺和生产模式持续探索,人工智能技术在研发、生产、放行等各阶段的迅速应用等均为研发和监管提出了紧迫要求。然而面对多学科的研究范畴、创新复杂的研究方式以及跨部门的监管属性等挑战,现有研究对这些问题的认知较为有限。在再

生医学产品成药性探索和评价中,基于我国在细胞治疗药品长期发展和逐渐成熟过程中积累的知识和经验以及现有的监管技术要求,需要学术界、工业界和监管界通力协作,分级分类细化相关技术要求,将有助于推动再生医学治疗药品的创新和高质量发展。

[参 考 文 献]

- [1] NILFOROUSHZADEH MA, SISAKHT MM, SEIFALIAN AM, *et al.* Regenerative medicine applications in wound care [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017, 12(8): 658–674.
- [2] LIU KZ, FANG XY, AAZMI A, *et al.* Organoids: principle, application and perspective [J]. *Innov Life*, 2024, 2(3): 100088.
- [3] BEETLER DJ, DI FLORIO DN, LAW EW, *et al.* The evolving regulatory landscape in regenerative medicine [J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 91: 101138.
- [4] YOON J, LEE S, KIM MJ, *et al.* Brief summary of the regulatory frameworks of regenerative medicine therapies [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1486812.
- [5] MARTINS F, RIBEIRO MHL. Quality and regulatory requirements for the manufacture of master cell banks of clinical grade iPSCs: the EU and USA perspectives [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2025, 21(3): 645–679.
- [6] CHEN SL, FENG HY, XU H, *et al.* Patterns of deterioration in moderate patients with COVID-19 from jan 2020 to mar 2020: a multi-center, retrospective cohort study in China [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 567296.
- [7] WATANABE T, SHU SL, RIO-ESPINOLA AD, *et al.* Evaluating teratoma formation risk of pluripotent stem cell-derived cell therapy products: a consensus recommendation from the Health and Environmental Sciences Institute's International Cell Therapy Committee [J]. *Cytotherapy*, 2025, 27(9): 1072–1084.
- [8] BUI TA, MEI HQ, SANG R, *et al.* Advancements and challenges in developing *in vivo* CAR T cell therapies for cancer treatment [J]. *EBioMedicine*, 2024, 106: 105266.
- [9] MICHELS A, HO N, BUCHHOLZ CJ. Precision medicine: *in vivo* CAR therapy as a showcase for receptor-targeted vector platforms [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(7): 2401–2415.
- [10] SHORT L, HOLT RA, CULLIS PR, *et al.* Direct *in vivo* CAR T cell engineering [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(5): 406–418.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2025年版. 三部. 北京:中国医药科技出版社, 2025.
- [12] WANG J, BARR MM, WEHMAN AM. Extracellular vesicles [J]. *Genetics*, 2024, 227(4): iyae088.
- [13] CLEVERS H. Modeling development and disease with organoids [J]. *Cell*, 2016, 165(7): 1586–1597.
- [14] QIAN XY, SONG HJ, MING GL. Brain organoids: advances, applications and challenges [J]. *Development*, 2019, 146(8): dev166074.
- [15] PRIOR N, INACIO P, HUCH M. Liver organoids: from basic research to therapeutic applications [J]. *Gut*, 2019, 68(12): 2228–2237.
- [16] FEI KY, ZHANG JZ, YUAN J, *et al.* Present application and perspectives of organoid imaging technology [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022, 9(3): 121.
- [17] VERSTEGEN MMA, COPPES RP, BEGHIN A, *et al.* Clinical applications of human organoids [J]. *Nat Med*, 2025, 31(2): 409–421.
- [18] BERTHIAUME F, MAGUIRE TJ, YARMUSH ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2011, 2: 403–430.
- [19] OH SY, KIM HY, JUNG SY, *et al.* Tissue engineering and regenerative medicine in the field of otorhinolaryngology [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2024, 21(7): 969–984.
- [20] WARD E. A review of tissue engineering for periodontal tissue regeneration [J]. *J Vet Dent*, 2022, 39(1): 49–62.

编辑:祁媛/接受日期:2025-10-27