

干细胞衍生胰岛细胞药物的质量风险管理及评价考虑

刘 丹¹, 卢加琪¹, 尹慧芳², 韦 薇^{1*}(1 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076; 2 国家药品监督管理局药品审评检查
长三角分中心, 上海 201210)

[摘要] 近年来,全球多款干细胞衍生胰岛细胞药物快速推进临床,在糖尿病治疗及功能性治愈方面展现出较大应用潜力。目前,在我国已获批开展注册临床研究的同类产品尚处于早期临床研究阶段。鉴于对该类药物的科学认知及人用经验有限,其关键质量属性与临床安全有效性的相关性尚未建立,药学研发及监管均面临较大挑战。此类药物在活性成分、结构、功能与作用机制等方面与其他细胞治疗药品存在一定差异,因此,在评价其安全性、有效性及质量可控性方面应特别关注。基于此类药物的特点及研发申报进展,参考细胞治疗药品相关指南以及胰岛移植技术质量控制规范,本文旨在重点阐述干细胞衍生胰岛细胞药物开发及申报中的质量风险管理策略及药学评价考虑,为此类药物的研发及审评提供参考。

[关键词] 糖尿病;干细胞衍生胰岛细胞药物;质量风险管理;药学评价

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)24-2598-07

Quality risk management and considerations on evaluation of stem cell-derived pancreatic islet cell medicinal products

LIU Dan¹, LU Jia-qi¹, YIN Hui-fang², WEI Wei^{1*}

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

2 Yangtze River Delta Center for Drug Evaluation and Inspection of National Medical Products
Administration, Shanghai 201210, China)

[Abstract] In recent years, multiple stem cell-derived pancreatic islet cell medicinal products globally have advanced rapidly into clinical trials, demonstrating great application potential in the treatment and functional cure of diabetes mellitus. Currently, the similar medicinal products that have been approved for registration clinical trials in China are still in the early clinical research stages. Given the limited scientific cognition and application experience in human beings, the correlation between critical quality attributes of such products and their clinical safety and efficacy has not been established. Both the pharmaceutical research and development as well as regulation face major challenges. In view of differences between such medicinal products and other cell therapy medicinal products in terms of active ingredients, structures, functions and mechanisms of action, particular attention should be given to the evaluation of safety, efficacy, and quality controllability. Based on the characteristics, the progress in research and development as well as application of such products, including relevant guidelines for cell therapy medicinal products and the quality control practices for pancreatic islet transplantation technology for reference, this article aims at focusing on the quality risk management strategies and pharmaceutical evaluation considerations during the development and application of stem cell-derived pancreatic islet cell medicinal products, providing references for the research and development, as well as evaluation of such products.

[作者简介] 刘丹,女,博士研究生,主要从事生物制品药学审评工作。联系电话:(010)80996147,E-mail: liudan@cde.org.cn。

[通讯作者] * 韦薇,女,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.1003-3734.2025.24.004

[Key words] diabetes mellitus; stem cell-derived pancreatic islet cell medicinal products; quality risk management; pharmaceutical evaluation

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一类因胰岛细胞缺陷或胰岛素(insulin,INS)利用缺陷导致的以高血糖为主要特征的代谢性疾病,根据发病机制主要分为1型糖尿病(diabetes mellitus type 1,T1DM)与2型糖尿病(diabetes mellitus type 2,T2DM)等。目前,我国糖尿病患者数量居世界第一,发病率呈逐年上升趋势,对疾病管理及治疗药物的需求也随之增加,糖尿病适应证已成为仅次于抗肿瘤药物的第二大药物市场^[1]。目前,口服降糖药、外源性补充INS仍为糖尿病的主要治疗方式。此外,胰高血糖素样肽-1受体激动剂类药物为糖尿病患者提供了新的选择。然而,对于部分T1DM患者,因存在代谢不稳定、糖尿病酮症酸中毒和严重低血糖风险,仍难以实现目标血糖控制,存在未被满足的临床需求。据《中国糖尿病防治指南(2024版)》,此类T1DM患者可采用胰腺(岛)移植治疗^[2]。原代胰腺(岛)移植技术为糖尿病治愈带来了新的希望。然而,由于供者不足且患者需要终身服用免疫抑制剂等因素,严重制约了胰腺(岛)移植技术的推广应用。近年来,随着干细胞等再生医学领域的快速发展,干细胞衍生胰岛细胞为糖尿病的胰岛替代疗法提供了新的解决方案。

截至目前,全球范围内仅有CellTrans公司开发的胰岛细胞疗法Lantidra(来源于已故捐赠者胰腺)在美国上市,用于治疗T1DM。尚无干细胞来源胰岛细胞药物获批上市,同类药物均处于临床试验阶段,包括Viacyte公司的VC-01和VC-02^[3],Vertex公司的VX-880和VX-264,ViaCyte公司与CRISPR Therapeutics公司合作开发的VCTX-210和VCTX-211^[4]以及日本京都大学医院联合Orizuru Therapeutics公司开发的诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSCs)衍生胰岛细胞薄片等^[5]。其中VX-880已最快进展至Ⅲ期临床研究阶段,且在T1DM治疗中展现良好的安全性和有效性^[6]。国内也有类似产品获批开展临床试验,包括RGB-5088胰岛细胞注射液及E-islet 01异体人再生胰岛注射液,均用于T1DM的治疗^[7-8]。

干细胞衍生胰岛细胞产品基于前沿创新技术,研发和监管均面临诸多挑战,包括规模化生产、质量一致性及安全性评价等方面。相比成体干细胞,此

类产品在活性组分、生产工艺及质量属性方面独具特点。其活性成分系干细胞诱导分化的再生胰岛结构,具有与原代胰岛相似的细胞组成及生物学功能,由不同类型内分泌细胞聚集形成类似胰岛小体的细胞球结构,经不同途径注射给药,定植在人体内,通过分泌不同肽类激素、相互作用、邻分泌效应协同发挥恢复血糖稳态的作用,且有望达到糖尿病功能性治愈的疗效。其活性组分与工艺的复杂性以及特殊剂型要求,增加了此类产品研发与评价的难度。目前,此类产品人体应用经验有限,对质量属性与安全性、有效性的相关性认知尚浅。本文结合干细胞衍生胰岛细胞产品研发、注册申报及审评沟通情况,重点提出现阶段对于此类药物质量研究与质量风险管理的药学评价考虑,以供交流探讨。除参照细胞治疗产品相关指南的一般要求以外,还应建立与产品特点相适应的全过程质量风险管理与评价体系,覆盖生产用物料、多能干细胞系/库、胰岛细胞放行控制及临床使用等各个环节。

1 生产用物料的质量控制

供者材料方面,对于异体或自体治疗产品,研究者可基于前期工艺开发及重编程策略选择合适的起始材料类型,供者细胞的来源和获取应符合国家相关法律法规及伦理要求。为防范其可能带来的病毒污染、染色质异常等遗传疾病及组织排异等风险,须参照细胞治疗产品相关指南规范^[9-10],进行供者筛查及质量控制^[11-12]。对于同种异体治疗产品,建议在供者筛查时收集人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)分型及血型信息。此外,关注不同来源供者细胞在重编程效率方面的差异以及对产品基因组稳定性及批间异质性的影响,为起始物料的选择及变更等提供支持依据。

除供者细胞外,生产还可能涉及重编程工具、细胞因子、小分子、培养基质、消化酶等其他生产用原材料。建议根据《中华人民共和国药典》2025年版要求,进行生产用原辅料的分级管理与质量控制,优先选用安全性级别较高的物料^[13]。对于人源或动物源性物料,建议提供使用的必要性依据,并对来源种属特异性病毒或非特定外源因子进行风险评估与检定控制,鼓励尽可能寻找替代物料或来源。重编程工具方面,不同类型重编程工具发生基因组插入

整合或同源重组的概率及风险不同^[14-15],如涉及使用整合型基因修饰工具,建议结合其上游设计构建、质量研究及残留检定数据,评估突变改造或插入整合对产品基因组稳定性的影响及临床应用风险,并在申报时提供相应研究资料。对于条件敏感型/可诱导失活的病毒载体工具,建议开展相应的质量研究(如复制能力、感染性等)并纳入物料控制标准。如涉及多次使用,建议关注重编程工具等关键物料的批间质量一致性。

2 多能干细胞系/库的质量控制

为保障胰岛细胞的工艺稳健性及质量一致性,研发者可选择构建多能干细胞系/库作为工艺起始点或中间产物。种子细胞的质量及稳定性直接影响后续胰岛细胞分化效率、质量及安全性。建议参照《中华人民共和国药典》2025年版、ICH Q5D等相关指南规范进行细胞系/库的全面检定控制^[16-19],一般包括细胞鉴别[形态、染色体核型、短串联重复序列(short tandem repeats, STR)鉴定、种属鉴别、表型(SSEA4, SSEA3, TRA-1-60及 TRA-1-81等)]、细胞活性(数量、活率、群体倍增时间、细胞周期等)、多能性和分化潜能(多能性标志物、畸胎瘤形成、拟胚体形成、三胚层诱导分化能力、碱性磷酸酶活性等)、遗传稳定性(染色体核型、端粒酶活性及全基因组测序等)、微生物安全指标(无菌、分枝杆菌、支原体、细菌内毒素、内/外源病毒因子检查、种属特异性病毒)等。对于使用基因修饰工具进行遗传修饰或改造(如敲除 HLA、免疫检查点分子等),须确证细胞系/库特性符合预期设计且安全可控,关注表观遗传及基因组水平变化;并对重编程因子、基因修饰工具(如病毒载体)等残留进行风险评估、检定与控制。

鉴于多能干细胞库/系构建及传代过程中可能出现的遗传不稳定性风险,研发者须结合实际生产工艺开展细胞系/库的传代稳定性研究,考察传代代次对细胞生长特性(形态、活率、群体倍增时间/细胞周期、表型等)、遗传稳定性及多能性的影响,关注高代次细胞染色体异常数量及发生已知致病/致癌突变的频率,合理拟定体外限传代次。此外,建议结合实际生产需要,开展必要的贮存稳定性研究,合理拟定保存效期。

3 胰岛细胞的质量研究与放行控制

干细胞衍生胰岛细胞产品的质量研究与控制,总体可参考已发布的细胞治疗产品相关指导原则的

一般要求^[9,20]。由于其工艺的阶段性特点、产品组成及功能的复杂性,以下重点阐述此类产品须特别关注的质量研究与控制考虑,包括细胞鉴别、分子标志物、纯度与组成、细胞含量与活性、生物学活性、杂质分析及生物学安全性研究与控制等。

3.1 质量研究方面

3.1.1 细胞鉴别

细胞鉴别是确保细胞产品来源正确、遗传学标记准确可追溯、识别无交叉污染的重要保障。考察指标一般包括 STR 鉴定、种属鉴别、形态、染色体核型分析、表型或细胞标志物等。对细胞库或胰岛细胞样品进行 STR 鉴别,应确保 STR 基因分型与供者细胞一致,无人源细胞交叉污染。

胰岛细胞产品的体内功能实现依赖于其独特的三维结构。形态方面,除镜检观察细胞形态以外,还需开展胰岛细胞球直径及分布研究,如采用胰岛计数仪法报告细胞球平均直径范围。细胞球直径大小与胰岛当量(islet equivalent quantity, IEQ)及剂量计算直接相关^[21-22],直径较大的细胞球 IEQ 也越大。然而,研究显示胰岛 β 细胞因其内源性活性氧水平较高且抗氧化酶表达较低,对氧化损伤敏感^[23],细胞球直径过大可能导致内部细胞缺氧坏死。鉴于细胞球的直径分布与剂量及细胞活性存在关联,且可能影响体内安全性、有效性,建议基于质量研究数据积累及其与临床数据的相关性分析,逐步加强工艺过程及制剂阶段胰岛直径范围与分布比例的控制。

3.1.2 分子标志物、纯度与组成

此类产品与原代人胰岛细胞组成类似,包括分泌 INS 及 C 肽(C-peptide)的 β 细胞、分泌胰高血糖素(glucagon, GCG)的 α 细胞、分泌生长抑素(somatostatin)的 δ 细胞及分泌胰多肽的胰腺前体/祖细胞等,其中以 β 、 α 细胞占比为主。此类产品分化工艺设计模拟体内胰腺发育信号途径,由于细胞命运调控的复杂性与可塑性,还可能诱导分化产生内分泌前体细胞、肠嗜铬细胞或非内分泌细胞等非预期分化细胞。一般可采用流式细胞术检测内分泌谱系特异性分子标志物表达比例,以指征细胞纯度及谱系组成,如胰腺谱系标志物胰腺十二指肠同源盒 1(pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX1)、内分泌前体细胞及分化细胞标志物嗜铬颗粒蛋白 A(chromogranin A, CHGA)、 β 细胞标志物[C 肽、INS、Nk6 转录因子相关 1(Nk6 homeobox factor 1, NKX6.1)]、 α 细胞标志物[GCG 和 α 细胞特异性转录因子(aristaless-related homeobox, ARX)]、 δ 细胞

标志物(生长抑素)等。建议结合工艺性能及批次数据初步拟定各类目的细胞比例控制范围。此外,鉴于此类产品为多细胞组成,进一步增加了产品的异质性及批次效应,鼓励采用单细胞测序、聚类分析等先进技术手段,进一步开展细胞组成及非目的细胞比例的分析,关注细胞亚群比例的批间差异,分析评估与临床安全性、有效性及体内续存时间等的相关性或影响。

3.1.3 细胞含量与活性 指标包括细胞数量、活率、细胞周期及群体倍增时间等。胰岛细胞数检测可参考原代胰岛移植计数方法,采用胰岛计数仪法,以 IEQ(1 个 IEQ 相当于 1 个直径 150 μm 的胰岛)为计量单位^[21,24]。按照不同胰岛直径分组计数,并通过标准化的换算指数转换为 IEQ 值,加和计算总 IEQ 作为制剂的细胞含量,为剂量计算提供依据。细胞活率方面,需关注细胞球消化前处理对检测结果准确度的影响。

3.1.4 生物学活性 此类产品具有与人原代胰岛相似的血糖调节功能及作用机制。建议结合产品潜在作用机制开展生物学功能研究,如 INS/C 肽分泌检查、GCG 分泌量检查、生长抑素分泌检查、葡萄糖刺激 INS/GCG 分泌试验(glucose-stimulated insulin/glucagon secretion, GSIS/GSGS)等。GSIS/GSGS 试验报告高糖与低糖刺激下 INS(或 C 肽)/GCG 分泌量的比值即为葡萄糖刺激指数,可用于评估胰岛细胞响应葡萄糖分泌 INS 或 GCG 的能力。INS 与 C 肽由共同的胰岛素原前体分解而来,鉴于 C 肽相对稳定,也可采用 C 肽指标替代 INS 指标进行表征研究。此外,考虑到体外与体内微环境的差异及代表性,结合非临床研究在糖尿病动物模型体内监测血清 C 肽/INS、血糖等指标,将有助于积累充分数据,进一步评估胰岛细胞的生物学活性。此外,建议关注生物学功能与细胞纯度及组成比例的相关性。

3.1.5 杂质分析 此类产品生产过程可能引入或产生多种杂质类型,包括重编程工具、细胞因子、消化酶、包被基质等工艺相关杂质以及非目的细胞、多能性细胞、细胞碎片等产品相关杂质。对于工艺相关杂质,建议结合工艺添加量、工艺对杂质的清除率、实际残留检定及毒理学安全剂量,进行持续监测及安全性评估,将具有潜在高风险的杂质类别(如重编程工具等)纳入标准进行控制。生产如涉及小分子物料,建议参照 ICH M7(R2)指南要求,结合添加量、结构式及毒理学关注阈值,采用高灵敏的检测

方法,分析并评估是否存在含警示结构的潜在遗传毒性/致突变杂质残留及其安全性风险;此外,建议参照 ICH Q3D 指南对元素杂质残留进行检测与评估,确保残留量不高于相应控制阈值或安全限度。

非目的细胞方面,非预期分化可能引入肝脏、小肠等内胚层相近谱系细胞或其他非内分泌细胞(如导管、内皮或肠上皮细胞)等。建议结合分子标志物或单细胞测序等细胞组成分析,进行非目的细胞比例的监控。此外,鼓励研发者通过进一步优化工艺设计,抑制非预期分化信号或采用特定胚层限定的干细胞作为工艺中间体,以提高细胞命运调控及定向分化的精准性,降低非目的细胞比例及非预期生物学效应。

多能性细胞残留方面,在细胞分化工艺终点,可能存在 iPSCs 或中间体干细胞、前体/祖细胞等残留,可能带来潜在的成瘤性风险,须采用经验证具有高灵敏度的定量或半定量检测方法(如数字聚合酶链式反应法)进行残留监测,并纳入标准控制。建议关注方法的专属性、准确度、检测限或定量限等验证,合理设置方法对照。鉴于不同重编程及分化工艺路线所产生多能性细胞在遗传背景上的可能差异,建议选择与上游构建干细胞库/系基因表达丰度相匹配的检测指标(如干性标志基因),并提供合理性依据。同时,结合成瘤/致瘤性研究,充分评估多能细胞残留的安全性风险。鼓励研发者优化工艺设计与控制,如考虑增加残留多能性细胞去除工序或进一步提高定向诱导分化效率,以降低残留风险。

原则上,临床试验用样品的杂质水平应不高于非临床毒理研究批次杂质水平。

3.1.6 生物学安全性指标 一般包括遗传稳定性、成瘤/致瘤性、微生物安全性(无菌、内毒素、支原体、分枝杆菌、病毒因子)、免疫原性等。

遗传稳定性方面,重编程及诱导分化培养可能影响胰岛细胞的遗传学和/或表观遗传学稳定性,从而引发致瘤性风险。除染色体核型检查以外,鼓励采用干细胞库传代稳定性研究样品(如高代次细胞)、中间体细胞(如适用)及制剂样品,开展全基因组/全外显子组测序及突变分析,包括单核苷酸多态性、变异、插入或缺失、拷贝数变异及结构变异分析等,考察是否存在遗传变异或已知致病/致癌突变,并关注不同供者材料及生产周期长短对产品基因组稳定性的影响。此外,端粒酶与细胞衰老及癌变密切相关。据文献报道,干细胞衍生胰岛细胞与发育

中的胰岛更为相似,可能存在一定比例细胞尚未完全分化,从而保留了部分端粒酶活性^[25-26]。鼓励研发者对干细胞库、工艺过程样品、制剂以及植入动物体内的胰岛细胞取样,并纳入合适的阳性及阴性对照细胞,监测端粒酶活性变化。结合质量研究数据及体内研究结果,充分评估临床应用的安全性风险。

成瘤/致瘤性是干细胞衍生产品安全性评价的重点指标。考虑到多能性细胞残留、基因组不稳定性、异常分化等影响因素,此外部分产品临床应用需合并使用免疫抑制剂,可能增加额外的风险,建议在临床前阶段开展成瘤/致瘤性研究。鉴于此类产品独特的细胞球结构,采用消化后单细胞样品进行体外软琼脂克隆形成试验的代表性有限,建议采用工艺代表性制剂样品,模拟临床给药途径,采用动物体内接种法开展成瘤/致瘤性考察。方法设计方面,可考虑设置掺入特定比例的多能干细胞作为对照。同时,综合多种不同指标与技术手段(如多能性细胞残留、遗传稳定性、诱变性杂质分析等),进行成瘤/致瘤性的安全性风险评估。此外,还须持续关注临床期间的成瘤性风险,加强临床受试者监测与长期随访,如发现相关不良事件,应及时报告监管部门。鼓励研发者通过工艺优化及制定整体质量风险管理措施,以有效控制潜在的成瘤/致瘤性风险。

免疫原性方面,免疫排斥或攻击是目前此类产品(包括同种异体或自体来源)临床应用面临的关键问题与挑战。降低胰岛细胞的免疫原性、减少免疫抑制剂的合并使用,对提高产品的安全性、有效性及耐受性至关重要。建议研发者关注胰岛细胞产品HLA、免疫共刺激分子等表达情况,结合非临床研究评估对外周血单个核细胞的免疫激活、细胞因子释放、血清中抗药抗体、异常免疫反应等免疫原性风险。基于风险控制的考虑,上游构建及工艺设计方面,尽可能选择HLA分型与受体相匹配的供者细胞,必要时进行受试者HLA配型;也可考虑采用基因工程技术构建低免疫原性的通用型iPSCs种子库^[5],以降低衍生胰岛细胞的免疫原性风险。此外,联合免疫调节细胞(T细胞、间充质基质细胞等)治疗,也有望成为一种替代性免疫抑制手段,为胰岛细胞产品提供免疫保护^[27]。

3.2 质量控制方面

干细胞衍生胰岛细胞生产涉及多个工艺环节,各阶段均存在影响产品质量的质控点分布。其活性成分为多细胞组分的新鲜细胞制剂,预期发挥分泌

INS、GCG及调节血糖等协同功能。因此,相比成体干细胞,此类产品的质量控制与评价体系更为复杂,现阶段尚未形成统一的标准或共识。总体而言,须结合产品特点,建立整体的质量控制策略及风险管理体系,覆盖从起始供者材料采集至临床使用的全过程。制剂放行阶段,尚须基于产品的质量研究,结合批放行数据及稳定性考察结果,初步设定此类产品的放行控制标准。在批次数据及先验知识有限的情况下,可参考代表性工艺生产非临床毒理研究或经研究证明/提示人用安全性的临床研究批次数据,初步拟定各质量属性的可接受标准限度,并确保临床试验用样品质量不劣于非临床毒理研究批次。随着药理学研究的不断深入及临床开发的推进,建议结合各质量属性对产品临床应用安全性及有效性的影响,逐步完善标准控制。

干细胞衍生胰岛细胞的放行质控项目一般建议包括理化性质(外观、渗透压摩尔浓度、pH)、鉴别(形态、胰岛直径/直径分布比例、STR鉴别、染色体核型分析、分子标志物)、活性(细胞活率、细胞数量/IEQ)、纯度(表型/分子标志物检查)、生物学活性(INS/C肽分泌、GCG分泌、GSIS/GSGS等)、微生物安全性(无菌、支原体、细菌内毒素、内外源病毒因子)、杂质(工艺及产品相关杂质,如多能性细胞残留、小分子残留等)及成瘤性等。受限于整体组织冻存技术尚不成熟,为保障细胞球结构的完整性及功能活性,目前该类产品多采用新鲜细胞制剂,进一步增加了放行控制、运输及临床使用环节的质量管理挑战。对于部分不能满足新鲜细胞制剂放行即时性需求的控制项目,通常需要对制剂进行条件或风险放行及并行检测,如外源因子检定;也可考虑结合生产情况,科学合理设置适宜的工艺过程或原液阶段取样点,对部分关键质控项目(如生物学活性检测)进行放行检验前置,并提供支持数据说明取样的代表性。

此类产品生产物料来源多样、工艺复杂、无病毒灭活及终端除菌步骤,须特别关注并加强外源因子污染的风险控制。如基于快速微生物检查法(呼吸法)或定量聚合酶链式反应法替代《中华人民共和国药典》2025年版直接接种法或培养法进行快速无菌或支原体放行检测的,应开展快速检测方法的全面验证,并确证与《中华人民共和国药典》2025年版的等效性,确保灵敏度不低于《中华人民共和国药典》2025年版方法。确认方法等效之前,建议

取样进行《中华人民共和国药典》2025 年版培养法等并行检测,并制定完善的微生物污染临床应急防治措施。同时应加强生产用物料、生产工艺及临床使用操作等全过程的微生物污染控制。内外源病毒因子方面,建议结合供者病原筛查、生物来源原辅料质控、细胞库检定、工艺过程控制等情况,充分评估可能引入的潜在病毒污染类型及风险,相应制定全面的病毒因子检定控制策略。鉴于制剂快速放行的时限要求,同时考虑病原检测窗口期及分析方法灵敏度的影响,建议加强工艺过程或原液阶段的外源病毒因子控制,可参照《中华人民共和国药典》2025 年版要求,开展种属特异性病毒因子的核酸检测等。如生产用物料存在引入非特定外源因子的风险,建议增加细胞内外源病毒因子(包括体外培养法、体内接种法等)的检定与控制,对于不常见动物来源物料,必要时可考虑采用二代测序等先进分析技术开展病毒因子的鉴别检查与控制。

4 临床使用前的质量风险管理

鉴于新鲜制剂有效期较短,且细胞球结构对机械应力、剪切力相对敏感,不当的储存和运输条件可能导致胰岛细胞活率下降、细胞球解离或聚集,从而影响体内安全性、有效性,因此,建议关注此类产品储存及运输条件的特殊要求。建议结合产品特性、处方开发、质量研究及临床使用方式等科学设计稳定性研究方案,纳入更多具有稳定性指示性的敏感指标(如活率、细胞形态/胰岛直径分布、IEQ、生物学活性等)。不同类型的胰岛内分泌细胞稳定性可能存在差异,建议关注不同类型细胞比例及活率随时间的变化情况以及对临床安全性、有效性的影响。对于含有生物材料或装置的组合产品,须关注与胰岛细胞所构成整体结构的稳定性。

使用稳定性方面,建议采用储存或运输稳定性样品序贯开展,选择规格与胰岛直径分布相匹配的给药系统,模拟临床给药方式,考察给药前后细胞形态、活率、IEQ 等指标,关注制剂与给药装置的相容性、配制及输注过程 IEQ 回收率、细胞球结构稳定性以及微生物安全性等指标变化,合理拟定临床使用规范,以确保临床使用前操作不会对产品质量及剂量准确性产生不良影响。基于产品稳定性考察结果,合理拟定新鲜细胞制剂的储存、运输条件及时限,并加强临床使用端的质量管理。

5 结语

近年来,干细胞衍生胰岛细胞药物在糖尿病治

疗及功能性治愈方面展现较大的应用潜力。然而,其生产工艺、活性组分结构与功能的复杂性,也给此类药物的质量风险管理及药学评价带来了较大挑战。国内此类产品临床研究起步相对较晚,目前已获批开展注册临床试验的药物尚处于早期研究阶段,更多的安全性、有效性数据尚待临床推进并进一步积累,针对此类产品的质量风险控制标准及评价体系尚未建立成熟。现阶段对该类药物安全性、有效性的认知有限,上述内容均基于当前研发进展及监管认知考虑,谨供业界交流学习及参考,鼓励研发者与监管机构沟通交流,共同探讨。随着产品研发的不断深入及监管经验积累,也将逐步建立和完善其质量控制标准与评价体系,助力该类药物的研发与临床应用转化,为糖尿病患者提供更多有效的治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] XU Y, LU JL, LI M, *et al.* Diabetes in China part 1: epidemiology and risk factors[J]. *Lancet Public Health*, 2024, 9(12): e1089 – e1097.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16 – 139.
- [3] RAMZY A, THOMPSON DM, WARD-HARTSTONGE KA, *et al.* Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12): 2047 – 2061. e5.
- [4] SHASTEEN H. CRISPR Therapeutics and ViaCyte dosed their first patient in Phase I clinical trial of a novel gene-edited cell replacement therapy to treat Type 1 Diabetes[EB/OL]. (2022) [2022 – 02 – 03]. <https://www.biospace.com/article/crispr-and-viacyte-announce-phase-i-clinical-trial-for-type-1-diabetes/>.
- [5] JAPAN Forward. iPS Cell Research Can Give Japan Lead in Regenerative Medicine[EB/OL]. (2025) [2025 – 05 – 05]. <https://worldstemcellsummit.com/2025/05/05/ips-cell-research-can-give-japan-lead-in-regenerative-medicine/>.
- [6] REICHMAN TW, MARKMANN JF, ODORICO J, *et al.* Stem cell-derived, fully differentiated islets for type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(9): 858 – 868.
- [7] WANG SS, DU YY, ZHANG BY, *et al.* Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient[J]. *Cell*, 2024, 187(22): 6152 – 6164. e18.
- [8] WU JY, LI T, GUO M, *et al.* Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 45.
- [9] 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) [2023 – 04 – 25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1dfa-caa7804aca84d648edb83b10c40b>.
- [10] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)[EB/OL]. (2022 – 10 – 31) [2022 – 10 – 31]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14938.html>.
- [11] Food and Drug Administration. Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products(HCT/PS)[EB/OL]. (2007 – 08). <https://www.fda.gov/media/73072/download>.
- [12] 刘丹, 贾东晨, 崔靖, 等. 细胞治疗产品供者筛查的风险控制与技术考虑[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(24): 2489 – 2494.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2025 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.
- [14] NATH SC, MENENDEZ L, FRIEDRICH BEN-NUN I. Overcoming the variability of iPSCs in the manufacturing of cell-based

- therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16929.
- [15] GUAN JY, WANG G, WANG JL, *et al*. Chemical reprogramming of human somatic cells to pluripotent stem cells[J]. *Nature*, 2022, 605(7909): 325–331.
- [16] International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Q5D Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products[EB/OL]. (1997) [2020-04-14]. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5D%20Guideline.pdf>.
- [17] International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Q5A(R1) Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin[EB/OL]. (2024) [2024-01-10]. <https://www.fda.gov/media/163115/download>.
- [18] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. GB/T 42466-2023 生物样本库多能干细胞管理技术规范[EB/OL]. (2023) [2023-09-07]. <https://openstd.samr.gov.cn/bzgk/gb/newGbInfo?hcno=95B64DDA86E855B938129BB67D24E17C&refer=outter>.
- [19] 中国细胞生物学学会. T/CSCB 0005-2021 人诱导多能干细胞[EB/OL]. (2021-01-09) [2021-01-09]. <https://www.ndls.org.cn/standard/detail/dab847ed7689a82ec55c7baa51d8dfdf#>.
- [20] 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)[EB/OL]. (2017) [2017-12-20]. [https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage_zdyzIdCODE=](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage_zdyzIdCODE=452c529b299638297210fe4a1294eb31)
- 452c529b299638297210fe4a1294eb31.
- [21] HUANG HH, HARRINGTON S, STEHNO-BITTEL L. The flaws and future of islet volume measurements[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(7): 1017–1026.
- [22] 中华医学会器官移植学分会, 王树森, 程颖, 等. 中国临床胰岛制备技术操作规范(2023版)[J]. *中华器官移植杂志*, 2023, 44(6): 321–326.
- [23] WANG JJ, WANG HJ. Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1930261.
- [24] 国家卫生健康委员会办公厅. G02 同种胰岛移植技术临床应用质量控制指标(2022年版)[EB/OL]. (2022-04-20) [2022-04-20]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/202204/2655831f6f444b00b3e50604e67531f5.shtml>.
- [25] HRVATIN S, O'DONNELL CW, DENG F, *et al*. Differentiated human stem cells resemble fetal, not adult, β cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(8): 3038–3043.
- [26] AUGSORNWORAWAT P, MAXWELL KG, VELAZCO-CRUZ L, *et al*. Single-cell transcriptome profiling reveals β cell maturation in stem cell-derived islets after transplantation[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(8): 108067.
- [27] BARRA JM, ROBINO RA, CASTRO-GUTIERREZ R, *et al*. Combinatorial genetic engineering strategy for immune protection of stem cell-derived beta cells by chimeric antigen receptor regulatory T cells[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(11): 114994.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025-10-24