

## · 监督管理 ·

# 基于免疫细胞治疗产品生产技术探讨监管检查关注要点

董雪姣, 郭林丰, 郑天雷, 张来俊\* (北京市药品监督管理局第三分局, 北京 100176)

**摘要** 目的: 梳理免疫细胞治疗产品的开发以及监管检查文件依据, 为此类产品的生产监管提供参考。方法: 针对免疫细胞治疗产品的生产特点进行整理分析, 介绍国内相关监管法规及指导意见, 并对此类产品的生产现场检查面临的关键问题进行汇总分析, 提出相关建议。结果与结论: 细胞作为药品上市与传统药品相比具有多种独特的特性, 因此在生产管理、质量控制、共线生产导致的系统污染风险等方面均存在挑战, 本文从省级监管部门监管角度结合免疫细胞治疗产品的生产工艺, 针对此类产品提出免疫细胞治疗产品现场检查关注重点及风险研判的建议, 希望进一步完善免疫细胞治疗产品的上市后监管制度。

**关键词:** 免疫细胞治疗产品; 生产监管; 技术; 法规; 现场检查要点

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)03-0245-005

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.03.001

## The Discussion of Regulatory Inspection Key Points Based on the Production Technology of Immune Cell Therapy Products

Dong Xuejiao, Guo Linfeng, Zheng Tianlei, Zhang Laijun\* (The Third Branch of Beijing Municipal Medical Products Administration, Beijing 100176, China)

**Abstract Objective:** To review and summarize the development and regulatory inspection documents of immune cell therapy products, and provide reference for the production and supervision of such products. **Methods:** The production characteristics of immune cell therapy products were organized and analyzed, and regulatory guidelines and reference documents in China were introduced, some key points that need to be taken into account by on-site inspections for this type of products were also summarized. **Results and Conclusion:** Compared with traditional drugs, cells as drug have multiple unique characteristics. Therefore, there are challenges in production management, quality control, and systemic contamination risks caused by different products to be produced on the same line. This article proposes suggestions for on-site inspection and risk assessment of immune cell therapy products from the perspective of provincial regulatory authorities, combined with the production process of immune cell therapy products. We hope to further improve the post-marketing supervision system of immune cell therapy products.

**Keywords:** immune cell therapy products; production supervision; technology; regulations; on-site inspection key points

近几年,随着国家的大力支持,我国的生物医药产业有了长足的发展,细胞与基因治疗产品研究水平与国际同步,这是在国家政策大力支持下我国广大科研工作者、医务工作者、企业家和政府各部门多年来合作努力共同结果。本文通过整理我国免疫细胞治疗方面监管政策以及相关文献,基于免疫细胞治疗产品生产技术和分析免疫细胞治疗产品监管现场检查关注点,提出监管问题和建议,希望能够为我国细胞与基因治疗产品生产监管体系的进一步完善提供参考。

## 1 免疫细胞治疗产品的监管概况

### 1.1 产品定义

在学术界通常认为免疫细胞治疗是在体外对细胞进行改造、激活并扩增之后返回到体内发挥功能的一种治疗方式<sup>[1]</sup>。细胞治疗产品与小分子和生物制品药物显著不同之处在于,细胞本身既是载体又是药物,能够感受多种信号,进入体内特定部位并且执行复杂的反应等,被誉为制药产业中新兴的第三支柱产业<sup>[2]</sup>。2022年,国家药品监督管理局食品药品审核查验中心发布的《细胞治疗产品质量管理指南(试行)》<sup>[3]</sup>中也明确定义了细胞治疗产品的界限,即按药品批准上市的、经过适当体外操作而制备的人源活细胞产品,但是不包括输血用的血液成分、已有规定的移植用造血干细胞、生殖相关细胞以及由细胞组成的组织、器官类产品等。综合免疫细胞治疗产品的各方定义以及产品特定分析,该产品的质量关键因素是细胞采集、体外细胞操作和人体回输,也是上市后省级监管部门的监管重点。

### 1.2 国内法规与指导意见

国家药品监督管理局支持和鼓励免疫细胞治疗产品按照创新药品进行新药注册,不仅为细胞治疗产品的研发转化制定了多个框架性的指导原则,还为其转化阶段提供了详实的实施规范和审查要点,为高质量的免疫细胞治疗产品转化提供计划和执行参考。2021年起已经陆续有免疫细胞治疗类产品获批上市,为患者提供了新的治疗选择<sup>[4]</sup>。

目前,我国对细胞治疗分别按照医疗技术和药品注册进行“类双轨制”监管。细胞治疗产品按药品注册,在临床前研究期间需要遵守《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)<sup>[5-6]</sup>开展安全评价,临床试验需要遵守《药物临床试验质量管理规

范》(GCP)<sup>[7]</sup>收集数据,向国家药品监督管理局申请,最终可按照《药品注册管理办法》<sup>[8]</sup>注册上市;按医疗技术开展临床研究被称为研究者发起的临床试验(IIT),由卫生健康主管部门监管<sup>[9-10]</sup>,最终经备案通过后进行临床研究获得数据。尽管很多临床研究项目正在积极探索转化应用,但目前依然存在监管主体和 workflow 不明确、质量评估指标缺失和科学性要求不足等问题<sup>[11]</sup>。相比之下,新药临床试验(IND)监管体系相对完善,且国内已有相应的免疫细胞治疗产品获批上市,因此,本文重点探讨免疫细胞治疗产品作为药品的生产监管。

## 2 免疫细胞治疗产品生产和检验现场重点关注

免疫细胞治疗产品生产分基因修饰的细胞治疗产品和无基因修饰的细胞产品2种类型<sup>[2]</sup>。其中,基因修饰的免疫细胞治疗产品一般包括病毒包装质粒库的建立和检定、感染病毒库的建立和检定、细胞采集、细胞冻存与复苏(如适用)、基因修饰的免疫细胞治疗产品生产和检定、制剂包装、制剂冻存;无基因修饰的免疫细胞治疗产品一般分为细胞采集、细胞冻存与复苏(如适用)、细胞治疗产品生产和检定、制剂包装、制剂冻存。与传统的生物制品(如抗体和疫苗)不同的是,免疫细胞治疗产品的原液生产和制剂生产是连续的,绝大多数生产企业也未对免疫细胞治疗产品的原液和制剂进行严格区分,因此本文不开展此类产品的原液和制剂区分讨论。

### 2.1 细胞采集现场重点关注

免疫细胞治疗的生产起始细胞是在医疗机构由专业人员完成采集的人体组织或细胞,这一点与传统的药物起始物料有非常明显的区别,因此是现场检查的重点。虽然人体组织和细胞采集是一项成熟的医疗技术,但实施此项医疗技术的主体是处于强势地位的医疗机构而不是处于弱势地位的企业,所以要求企业能够将医疗机构采集细胞的全过程纳入到企业的质量控制体系管控中,以保证细胞质量以及供者的自身利益。免疫细胞有多种采集方式,大致可以分为血液采集和组织采集<sup>[12]</sup>:血液细胞采集有2种技术,一种是通过单采技术采集目的细胞,另一种是通过全血分离技术获取目的细胞;组织细胞采集则通过手术技术采集组织,然后通过直接破碎消化处理提取纯化目的细胞。现场检查应重

点关注医疗机构是否配置了抢救设施和细胞采集、供者防感染、组织与细胞存储和运输等设施设备,在管理措施中应重点关注物料(包括组织和细胞)防污染和防混淆措施、采集人员资质和培训、企业对医疗机构的质量控制能力、医疗废弃物的处理措施等。如果人体细胞或者组织需要在医疗机构进行前处理才能运输到企业进行处理操作,则还应重点关注医疗机构是否有对人体细胞或者组织进行前处理的能力,包括人员能力和环境、设施设备配置等。

## 2.2 质粒生产现场重点关注点

目前国内尚无指导原则要求质粒生产必须满足《药品生产质量管理规范》(GMP)<sup>[13]</sup>要求,企业是否自主生产质粒以及如何按照适用GMP原则进行质粒生产需要给予重点关注。一般的质粒发酵过程是将质粒与感受态大肠杆菌在低温中进行孵育,经过特定温度的热激之后,将质粒转导到大肠杆菌中;之后,对大肠杆菌进行发酵,得到大量带有目的质粒的大肠杆菌;最后,需要将大肠杆菌破碎,提取出大肠杆菌中的目的质粒,然后对目的质粒进行纯化、分包装、冷冻保存。考虑到质粒的生产流程,监管部门需要在后续检查中对质粒的质量风险点进行关注,例如:大肠杆菌发酵设备和质粒纯化设备的清洁验证、质粒的纯度控制、质粒内毒素含量的控制、质粒的保存条件、质粒的保存时效等。另外,考虑到DNA片段容易形成气溶胶造成修饰载体交叉污染,现场检查还应关注企业是否有独立的质粒生产区域以及独立的空调净化系统,如果不同质粒的发酵存在共用生产车间的情况,则应重点关注企业是否有能够彻底清除质粒气溶胶的清洁管控措施。

从目前国内企业现状来看<sup>[14]</sup>,多数企业会选择委托生产质粒,但目前这种委托生产行为属于原料供应范畴,不在药监部门直接管辖范围内。如果企业进行质粒委托生产,监管部门在检查现场时应重点关注企业的委托生产质量协议中责任风险的划分,以及企业质量保证人员对质粒质量标准的起草与审核、实验室检验结果偏差的调查和判断能力。

## 2.3 病毒包装生产现场重点关注点

带有修饰基因的病毒需要按照满足GMP要求进行生产,应当作为免疫细胞治疗产品的重要原料进行管控<sup>[15]</sup>。一般病毒包装的生产步骤是将带有不

同功能的多个质粒瞬时转染到生产辅助细胞中,利用生产辅助细胞将不同质粒的功能元件组合到一起,制备包装病毒。包装病毒生产除了要满足《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》<sup>[16]</sup>的相关要求,在现场检查的过程中还需要对以下几点重点关注:生产过程应在符合条件的实验室操作,建议应在P2级别的负压实验室进行生产;生物安全柜排风不可循环利用,同时关注气流流向验证;生产过程与细胞接触的器具、产生的废液和耗材垃圾等应进行灭活病毒处理;灭菌方法中杀灭病毒的有效性验证;应采用单独的空调系统且排风不可循环利用;纯化过滤系统的清洁验证;病毒保存条件和时效等。

## 2.4 免疫细胞治疗产品的生产现场检查关注点

免疫细胞治疗产品的生产步骤被定义为该产品的生产工艺,一般分为细胞(组织)采集、细胞纯化或提取(如适用)、细胞冻存和复苏(如适用)、细胞(诱导)扩增培养、病毒感染、细胞纯化(如适用)、细胞产品冻存(如适用)。生产现场检查可以参考GMP(2010年修订)、GMP《附件:生物制品》<sup>[17]</sup>、GMP《附录1:无菌药品》<sup>[18]</sup>、《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》<sup>[3]</sup>、《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》<sup>[15]</sup>等相关要求。除此之外还应重点关注以下几点:

1) 免疫细胞纯化或提取过程中,产生与企业产品无关的副产物例如组织、细胞、血液、血清等,应当严格按照医疗废弃物进行处理,严防流入其他途径。

2) 免疫细胞培养过程贯穿细胞(诱导)扩增和病毒感染等多个步骤,对细胞治疗产品质量保证十分重要,因此现场检查还应关注细胞培养设备温度、CO<sub>2</sub>浓度发生异常时是否有报警系统,以及此类设备发生异常时应当进行风险评估并且采取有效应急措施。细胞培养过程中需要添加的成分例如培养基、重组蛋白及相关生长因子、血清替代物、磁珠、促转导/转染试剂、刺激剂等,通常有药用级别和研究级别之分且多数需要低温保存,每份试剂可能对应多批免疫细胞治疗产品的生产,因此现场检查时还应关注此类产品的级别、保存条件以及防污染和防混淆的措施。

3) 免疫细胞治疗产品冻存应设专用的设备

和区域,建立产品追溯措施以及防污染和防混淆措施。

### 2.5 免疫细胞治疗产品检验现场检查关注点

根据《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》<sup>[15]</sup>中的规定,免疫细胞治疗产品的检测项目包括鉴别、生物学活性、纯度、杂质、转基因拷贝数(如适用)、细胞数量(活细胞数、功能细胞数/比例等)和一般检测(例如pH、渗透压、无菌、支原体、细菌内毒素、外观、明显可见异物等)。免疫细胞治疗产品生产工艺及产品特点通常具有批量小、个体差异大、技术迭代快速以及时效性要求高等特点,因此,检验现场检查建议重点关注检验仪器设备的安装、运行、性能确认以及检验方法学的验证。此外,生物学检验试剂通常也有诊断级别和研究级别之分,因此,检验现场检查也应关注试剂的级别,以及相应的方法学验证是否符合要求。

## 3 免疫细胞治疗产品日常监管挑战与建议

### 3.1 产品质量的风险研判挑战与建议

免疫细胞治疗产品生产周期长、环节多,且存在风险放行项目,建议省级药品监管部门在产品上市后的监管中按照风险级别分别对待。出现关乎安全性的高风险级别问题时,省级药品监管部门应及时介入,甚至终止回输环节。

省级药品监管部门在此类产品的生产监督过程中应能够准确地进行风险研判。建议省级药品监管部门在风险评判过程中从以下几个角度进行考虑:一是产品的创新程度越高,其风险性也越大。我们认为细胞和基因治疗产品的创新程度可以由产品工艺复杂性和面临的伦理和安全性挑战多少来定义,这一点区别于学术界对细胞与基因治疗创新的定义,依自体体细胞、异体体细胞、体细胞基因修饰、干细胞基因修饰细胞的风险高低依次递增。二是生产时变更和偏差发生距离产品线越近,风险性越大,细胞获取、复苏、扩增培养、修饰、纯化、包装、运输、病人回输阶段的风险依次递增;省级药品监管部门在日常监督过程中,应将偏差和变更与产品本身的创新程度进行结合,综合判定风险。

省级药品监管部门在此类产品的生产监督过程中应能够及时地进行风险研判。一方面要求企业能够就变更和潜在的风险及时与监管部门进行沟通,另一方面也要求监管部门能够主动发现风险。

建议省级药品监管部门应针对细胞治疗产品生产企业每年至少开展1次GMP符合性检查,并且针对细胞治疗产品生产企业的产品特点制定日常监督检查标准,在日常监督中做到每年至少开展1次全项现场监督检查。

### 3.2 产品生产过程监督检查的挑战与建议

受益于药品上市许可持有人制度的不断完善<sup>[19-20]</sup>,我国也陆续出现免疫细胞治疗产品的委托生产企业和受托生产企业,因此,针对此类产品的上市后监管需要监管部门开展多项延伸监督检查。除此之外,由于免疫细胞治疗产品的检验项目繁多且复杂,多数免疫细胞治疗生产企业无法独立完成全部检验项目,需要对部分检验项目进行委托检验,并且此类检验大多数是安全性检验项目,直接关乎病人的回输使用安全。鉴于安全性因素是药品最重要属性,对于受托检验机构的管理也应受到监管部门的关注与重视。

免疫细胞治疗产品的起始物料是病人的体细胞,起始细胞的采集过程具有风险性且其质量对于终产品的质量具有决定性作用。企业是我国免疫细胞治疗产品的研发主体<sup>[21]</sup>,但是在与医疗机构进行沟通交流的过程中企业处于弱势地位,因此,此类产品上市后需要药品监管部门协同卫生健康主管部门共同对起始细胞的采集做好质量和风险管控。与此同时,建议药品监管部门作为牵头管理单位起草相关检查监督细则以及协调做好部门间的监管责任划分工作。

免疫细胞治疗产品是高度个性化的治疗产品且产品效期短<sup>[22]</sup>,因此针对此类产品的生产过程检查,监管部门需要更多地配合企业的生产计划安排检查。此外,对企业而言,起始生产细胞弥足珍贵,在产品上市后会尽量回避甚至隐瞒触发动态批生产验证的变更。因此,建议监管部门应重点关注企业的产能变化和其他容易触发动态生产的生产检查的变更,甚至在产品上市初期,安排检查人员全程跟踪免疫细胞治疗产品的生产,及时掌握企业动态。

### 参考文献:

- [1] Guedan S, Ruella M, June CH. Emerging Cellular Therapies for Cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 145-171.
- [2] Fischbach MA, Bluestone JA, Lim WA. Cell-based

- Therapeutics: the Next Pillar of Medicine[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (179): 179ps7.
- [3] 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) [2023-06-07]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14938.html>.
- [4] 国家药品监督管理局. 2021年度药品审评报告[EB/OL]. (2022-06-01) [2023-10-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwd/gzwdjyp/20220601110541120.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范[EB/OL]. (2003-08-06) [2023-06-07]. [https://www.gov.cn/bumenfuwu/2012-11/05/content\\_2600190.htm](https://www.gov.cn/bumenfuwu/2012-11/05/content_2600190.htm).
- [6] 国家药品监督管理局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)相关问题解读[EB/OL]. (2017-12-22) [2023-06-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhejd/zhejdyp/20171222145901282.html>.
- [7] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-23) [2023-06-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcgblf/ypzhcgblfzhe/wj/20200426162401243.html>.
- [8] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-01-22) [2023-06-18]. [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art\\_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html).
- [9] 国家卫生健康委. 体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)(征求意见稿)[EB/OL]. (2019-03-29) [2023-06-18]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/yjzj/201903/01134dee9c5a4661a0b5351bd8a04822.shtml>.
- [10] 国家卫生健康委. 体细胞治疗临床研究工作指引(征求意见稿)[EB/OL]. (2023-05-09) [2023-06-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-principles-gmp-manufacturing-starting-materials-biological-origin-used-transfer\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-principles-gmp-manufacturing-starting-materials-biological-origin-used-transfer_en.pdf).
- [11] 李奕萱, 谢丽, 钱碧云. 研究者发起的临床研究项目监管体系: 现状与进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39 (3): 146-150.
- [12] Finck AV, Blanchard T, Roselle CP, et al. Engineered Cellular Immunotherapies in Cancer and Beyond[J]. *Nat Med*, 2022, 28 (4): 678-689.
- [13] 国家卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17) [2023-06-18]. [https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/bgt/art/2023/art\\_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00.html](https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgnr/bgt/art/2023/art_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00.html).
- [14] 谭建新, 于玲莉, 王冲. 嵌合抗原受体T细胞治疗产品及企业GMP实施现状[J]. *上海医药*, 2020, 41 (15): 64-70.
- [15] European Medicines Agency. Questions and Answers on the Principles of GMP for the Manufacturing of Starting Materials of Biological Origin Used to Transfer Genetic Material for the Manufacturing of ATMPs. [EB/OL]. (2021-02-24) [2023-06-18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-principles-gmp-manufacturing-starting-materials-biological-origin-used-transfer\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-principles-gmp-manufacturing-starting-materials-biological-origin-used-transfer_en.pdf).
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-05-31) [2023-06-19]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfo?page?zdzyIdCODE=adac7701a40bf0ad8691c409324a004c>.
- [17] 国家药品监督管理局. 附件: 生物制品[EB/OL]. (2020-04-23) [2023-06-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20200426172601351.html>.
- [18] 国家食品药品监督管理局. 附录1: 无菌药品[EB/OL]. (2011-02-24) [2023-06-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20110224164501312.html>.
- [19] 国家药品监督管理局. 药品委托生产质量协议指南(2020年版)[EB/OL]. (2020-09-27) [2023-10-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqggtg/20201009174033199.html>.
- [20] 国家药品监督管理局. 药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定[EB/OL]. (2022-12-29) [2023-10-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20221229195805180.html>.
- [21] 范月蕾, 张博文, 陈琪, 等. 2022年免疫细胞治疗发展态势[J]. *生命科学*, 2023, 35 (1): 88-94.
- [22] 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.

(收稿日期 2023年7月4日 编辑 郑丽娥)