

## CAR-T/NK 监管路在何方 — 体细胞临床研究工作指引（征求意见稿）要点解读

作者：顾泱 | 于逢祺 | 尤鹏飞 | 郑杜之韵<sup>1</sup>

2023年5月9日，国家卫健委科教司发布《体细胞临床研究工作指引（征求意见稿）》（“《征求意见稿》”），并面向社会公开征求意见。体细胞治疗属于细胞治疗，是一种具有特殊性质的疾病治疗方法，其行业实践和监管长期存在“双轨制”的模式。如果法规落地，包括CAR-T细胞疗法、TCR-T细胞疗法、自然杀伤细胞（NK）疗法、肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）疗法、淋巴因子激活杀伤细胞（LAK）疗法、细胞因子诱导杀伤细胞（CIK）疗法在内的体细胞疗法的临床研究都可能受到影响。本次公布的《征求意见稿》受到业界的关注，普遍认为反映出目前体细胞治疗领域监管趋势动向，本文将就《征求意见稿》的若干要点作简单梳理和分析，供业界参考讨论。

### 一、出台背景

目前体细胞治疗根据其开展方式，受到药品监督管理局（“药监局”）和卫生健康委员会（“卫健委”）双轨制监管。我国医药监管体制下，对药品和医疗技术的临床研究活动的监管主要分别由药监局和卫健委负责。鉴于体细胞治疗的应用处于药品产品和医疗技术的交汇地带，因此以产品上市为目的的体细胞治疗产品应作为治疗用生物制品被药监局监管；不以产品上市为目的的体细胞治疗技术由卫健委主要监管。其中，自2015年《干细胞临床研究管理办法（试行）》规定干细胞治疗不再按照第三类医疗技术管理，并且2018年《医疗技术临床应用管理办法》中明确细胞治疗技术的监督管理不适用该规定，不以产品上市为目的的体细胞治疗技术已经明确被禁止直接进行临床应用，同时对利用体细胞治疗技术开展的研究者发起的临床研究（“IIT”）按照临床研究进行备案管理。如果该IIT涉及的技术未来希望作为产品（药品）进行商业化，则仍然需要在药监局的监管下进行药品注册及相关的临床试验。

研究者发起的体细胞临床研究的火热，源于体细胞治疗技术与产品在开发与应用中的一些特别需求。与其他技术与产品不同，体细胞治疗的开展往往需要“经体外操作后回输（或植入）人体”，<sup>2</sup>产品的开发往往需要更早的临床参与。因此，在IND之前相比仅就产品进行临床前研究，行业内更多企业仍希望通过与医院合作进行IIT收集数据并对细胞治疗产品进行早期确证。鉴于这种需求，体细胞临床研究突破了传统IIT仅针对已上市产品的限定，在早期验证阶段即引入以促进技术发展；但也意味着不合规的IIT过程对于

<sup>1</sup> 实习生孙舒闻对本文的写作亦有贡献。

<sup>2</sup> 《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）第二条；《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》。

受试者的风险会更大。

在上述背景下，本次发布《征求意见稿》补充了现有卫健委监管条线下的体细胞 IIT 的监管规定。首先，国内目前尚未有现行有效的全国范围的体细胞临床研究规定，2021 年国家卫健委发布的《医疗卫生机构开展研究者发起临床研究管理办法（试行）》（“《2021 试点规定》”）仅适用于 12 个试点省份，需要一份在国内通行有效的规定；第二，尽管《2021 试点规定》明确规定非产品研制体细胞临床研究参照 2015 年的《干细胞临床研究管理办法（试行）》，但是该规定发布于 8 年前，其中的部分规定是否仍然符合目前 IIT 的行业实践仍有待考察，同时一份专门针对体细胞临床研究的文件也更有助于依照体细胞 IIT 的实践对现有规范进行扩展、释明和调整；第三，上述规范大多属于框架性的规定，需要一份细则性质的规定填充具体要求和标准。而本次《征求意见稿》补充和修改的要点请见我们以下的列举和分析。

## 二、与其他相关规范的适用关系

本次发布的《征求意见稿》是卫健委监管条线下的指引性文件，如果落地应属于规范性文件。在此之前卫健委及其前身的卫生部门监管条线下已经发布的文件包括：

- 2014 年发布的《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》；
- 2015 年发布的《干细胞临床研究管理办法（试行）》；
- 2019 年发布的《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（征求意见稿）》；以及
- 2021 年发布的《医疗卫生机构开展研究者发起临床研究管理办法（试行）》。

其中，针对体细胞 IIT 的直接规定是 2019 年的《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（征求意见稿）》，然而鉴于该规定中部分有关“转化应用”和收费的规定曾引发社会争议。在本次《征求意见稿》中没有转化应用的相关规定，而是明确不得向受试者收取（或变相收取）研究费用，可见目前卫健委更倾向于禁止体细胞治疗技术在作为药品上市之前向患者/受试者收取费用。

目前关于体细胞 IIT 主要参照适用《干细胞临床研究管理办法（试行）》的有关规定，该规定也在本次《征求意见稿》中得到了确认。从发布主体看，《征求意见稿》和《干细胞临床研究管理办法（试行）》均为国家卫健委科教司发布的文件，并且《征求意见稿》在《规定》中明确其“根据有关规定”、“参照干细胞临床研究的管理程序和技术要求”，可见如果《征求意见稿》正式落地后该文件的效力与《干细胞临床研究管理办法（试行）》一致，且与《干细胞临床研究管理办法（试行）》并行适用。

而对于《2021 试点规定》，其所监管的是不限于细胞治疗的所有 IIT 活动。其在全国推行后的效力并未确认，但是根据我们目前在公开渠道上的查询，卫健委尚未将《2021 试点规定》列为部门规章，因此目前其位阶仍然属于规范性文件，与《征求意见稿》和《干细胞临床研究管理办法（试行）》属于同一位阶。因此从法理的角度上，如果落地后的《征求意见稿》与《2021 试点规定》存在冲突时，位阶等同的两份规定依据新法优于旧法、特别法优于一般法的原则，应当优先适用落地后的《征求意见稿》。但是在合规实践的角度，就《2021 试点规定》、落地后的《征求意见稿》和《干细胞临床研究管理办法（试行）》中具体规则的适用关系，仍然有待卫健委进行明确，以免医院、企业在理解时出现偏差。

## 三、适用范围

### （一）体细胞治疗的定义与范围

《征求意见稿》继续沿用了《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（征求意见稿）》和 2008 年《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》中对于体细胞治疗的概念，即“应用人的自体、同种异体或异种（非人体）的体细胞，经体外操作后回输（或植入）人体的治疗方法”。体细胞治疗目前尚未在现行有效的法规层面形成确准的定义，这导致了目前对于“干细胞治疗”和“体细胞治疗”之间的关系探讨。尽管部分文章提到，干细胞本身就应属于体细胞的外延之内，而技术指导原则中同时也将造血干细胞列举作为细胞治疗中的体细胞的一种。但是同时我们注意到，《2021 试点规定》中将“干细胞治疗”和“体细胞治疗”进行了分别的规定，可见在规则层面目前倾向于将干细胞治疗和体细胞治疗进行分开监管，我们也建议在文件中明确“干细胞”和“体细胞”之间的定义外延以明确二者的适用关系。

### （二）体细胞 IIT 不得替代药品临床试验

本次《征求意见稿》明确了体细胞 IIT 数据的地位。文件中明确了体细胞 IIT 不能代替药物临床试验管理，同时仅将体细胞 IIT 作为“科学支持”。其虽然表面上体现出禁止将体细胞 IIT 成果用于药品注册的可能性，但是我们认为《征求意见稿》的规定与《干细胞临床研究管理办法（试行）》的口径仍没有直接冲突，虽然重申了此类产品的注册性临床试验不能由 IIT 替代，但是 IIT 的数据和成果仍然可以作为药品评价和注册的支持性证据，故我们并不认为《征求意见稿》完全禁止了 IIT 成果在药品注册中的提交。即使《征求意见稿》的监管倾向为 IIT 成果不得用于药品注册，药品注册中的要求应属于药监局的监管条线，其是否会得到药监局方面的认可也应有待进一步观察。

干细胞临床研究管理办法 (试行)	体细胞治疗临床研究和转化应用 管理办法（征求意见稿）	征求意见稿
依据本办法开展干细胞临床研究后，如申请药品注册临床试验，可将已获得的临床研究结果 <b>作为技术性申报资料提交并用于药品评价</b> 。	对符合药品注册有关技术要求、药物非临床研究质量管理规范以及临床试验质量规范等相关规定的，可按药品管理的有关程序申请临床试验， <b>已获得的研究数据可以提交用于药品评价</b> 。	虽然体细胞临床研究的成果有可能对进一步的体细胞治疗产品和技术开发 <b>提供科学支持</b> ，但体细胞临床研究管理不是， <b>也不能代替药物临床试验管理</b> 。

### （三）适用范围的排除情形

本次《征求意见稿》规定的排除范围的规定也值得关注。《征求意见稿》规定以上市为目的、有同类产品已获批开展临床试验的体细胞制剂、已按药品申报和纳入药品管理的体细胞制剂的临床试验以及已进入临床应用的体细胞制剂不适用该规定，且同类产品即“同一适应症的同一点”。这一同类产品的定义较为广泛，其原因可能在于体细胞临床研究本身作为 IIT 的特例，监管机关希望尽量限缩风险更大、更具有不确定性的体细胞临床研究，而将临床资源更多倾斜给进入药品注册阶段的获得验证的细胞治疗产品，在保护医疗卫生机构的同时也更有利于控制受试者的风险。但是我们理解细胞治疗前期验证工作有一定的特殊需求，如此规定可能会限制靶点适应症前期开发的自由度；并且，目前市场对于同靶点适应症的产品类型需求更加多样化，也存在产品迭代更新的需求，该规定同时也会限制这些衍生的及更新的体细胞产品面世。因此，我们认为针对“同一适应症的同一点”的排除范围仍然较为宽泛和粗放，可以增加其他的技术指标以避免对于如迭代更新等情况限制的同时鉴于《征求意见稿》尚在社会公众征求意见，未来该规定落地时是否会沿用或修改仍有待后续观察。

## 四、体细胞临床研究的管理程序

《征求意见稿》规定，体细胞临床研究应当按要求在国家医学研究登记备案信息系统提交并上传信息，具体参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》的规定执行。此外，《征求意见稿》第四节进一步规定了在信息系统提交上传材料的具体要求，包括体细胞临床研究机构和体细胞临床研究相关材料。可以看到，《征求意见稿》对体细胞临床研究管理程序的规定比较简单，监管程序要求并不清晰。

就管理范围而言，在现行监管体制下，按照《2021 试点规定》，开展一般临床研究项目时，仅研究项目实行备案制管理，不涉及对医疗机构的特别备案要求。在开展干细胞临床研究项目时，按照《干细胞临床研究管理办法（试行）》的要求，开展干细胞临床研究的医疗机构和干细胞临床研究项目均实行备案制管理。虽然《征求意见稿》对管理程序的规定比较简单，结合参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》规定的要求和提交临床研究机构与临床研究项目资料的要求，我们理解《征求意见稿》下体细胞临床研究很可能同样将适用医疗机构和研究项目的双重备案管理要求。

就备案管理程序而言，《干细胞临床研究管理办法（试行）》规定的备案流程相对复杂。根据规定要求，医疗机构提交备案资料后，将由省级卫健委会同药监局审核后向国家卫健委与药监局备案，国家和省级干细胞临床研究伦理专家委员会将对已备案的干细胞临床研究项目进行审评和检查。值得注意的是，《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）》曾规定了区别于前述监管要求的由卫健委主导的备案审核评估程序。鉴于《征求意见稿》尚处在早期征求意见阶段，未来体细胞临床研究的备案管理程序的要求很可能进一步细化或发生变化。不过，从监管对体细胞治疗技术/产品的重视态度来看，体细胞临床研究的备案管理很可能同样受到监管部门/专家委员会的实质审查评估监管。

## 五、体细胞临床研究的技术要求

对体细胞临床研究提出的技术要求，是本次《征求意见稿》的篇幅重点，也体现出监管部门通过强化监管要求来提高体细胞治疗技术/产品质量的决心。在医疗机构应当具备的技术条件方面，《征求意见稿》与《干细胞临床研究管理办法（试行）》等规定的要求比较接近，主要规定了以下方面的技术要求：

- 三甲医院、相应诊疗科目与临床试验机构资质
- 全国重点实验室、国家重大科技基础设施建设单位或具备相应的细胞药物临床试验经验
- 质量控制、质量授权人制度与审计体系
- 人员资质与培训要求
- 学术委员会和伦理委员会
- 风险管理和不良反应处理机制

而在临床研究须达到的技术要求方面，《征求意见稿》从基本要求、体细胞制剂、临床前研究、研究方案和伦理合规五个方面出发，提出了非常细致、严格的技术管理要求。特别是在体细胞制剂方面，《征求意见稿》明确强调了临床研究使用体细胞制剂的制备应当符合《药品生产质量管理规范》（GMP）的基本原则和相关要求，要求体细胞制剂提供方建立符合 GMP 基本原则的体细胞制备质量保证体系。从《征求意见稿》规定看，对体细胞临床研究和制剂制备的监管思路正明显地向 IND 以及 GCP、GMP 的高质量监管标准靠近。

如上文所述，《征求意见稿》提出的质量保证要求采用了类似药品生产质量监管体系的规定模式，而建

立运行完备的药品生产质量监管体系一般而言是药品上市许可持有人/药品生产企业才具有的能力。不论是《征求意见稿》规定下自制制剂的医疗机构应当建立起完整的质量管理体系的要求，或是在合作机构制备制剂的情况下医疗机构应当监督其质量管理体系实施的要求，对于医疗机构而言可能都存在着制度、人员、设施标准等方面的现实难度。例如，受限于三甲医院事业编制等内部外部管理要求，医疗机构在扩充、招募人才以配备质量管理体系所需人员队伍时可能存在现实阻力。在此情况下，有资质的医疗机构也可能必须面临或者放弃体细胞临床研究，或者不能合规开展的两难境地。诚然，我们深刻理解提升体细胞临床研究质量水平的必要性，但从我国医疗体制与行业发展实际情况出发，可能需要适当放宽相应的监管要求，并进行制度创新。例如在合作机构制备制剂的情况下，适当允许医疗机构委托有资质有能力的独立第三方负责对合作机构质量管理体系的监管监督，避免“因噎废食”，更好地促进体细胞临床研究工作的良性发展。

## 六、体细胞临床研究责任主体和核查要求

《征求意见稿》明确强调，开展体细胞临床研究的医疗机构是体细胞制剂和临床研究质量管理的责任主体，对体细胞临床研究负全面责任。就体细胞制剂而言，正如上文所提到，从《征求意见稿》对体细胞制剂向 GMP 靠近的质量监管要求看，医疗机构自身很难满足相关高标准监管要求同时存在客观的合规改进阻力，因此除医疗机构自行制备制剂外，由合作机构制备研究用体细胞制剂很可能成为体细胞临床研究中比较常见的安排。对此，《征求意见稿》明确规定了在自行制备和由合作机构制备试剂这两种情况下，医疗机构作为全面责任人应当负有的质量管理责任，相关规定带有一定的要求由上市持有人负全生命周期责任主体责任的监管思路色彩，体现出对患者/受试者更为负责的态度。

在规定严格的技术要求和明确的责任主体外，《征求意见稿》同时规定了开展技术核查工作的监管要求，通过补充执法监管力量为确保体细胞临床研究工作的合规开展提供了更多的保障。根据《征求意见稿》，国家和省级卫健委将对体细胞临床研究机构和研究进行抽查、专项检查或有因检查，必要时对提供体细胞制剂的制备机构进行延伸检查。相比于《干细胞临床研究管理办法（试行）》，《征求意见稿》额外规定了监管部门可以对第三方合作机构进行延伸检查，体现了责任追溯的广泛性。在相关工作指引的要求下，监管部门很可能以更充足的执法人员和更强的执法力量，对体细胞临床研究工作开展更为频繁和严格的执法活动。

## 七、利益冲突管理

本次《征求意见稿》不得不说的还有其首次在细胞治疗规则中引入了“利益冲突管理”的规则，相比起《干细胞临床研究管理办法（试行）》和《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（征求意见稿）》，本次规定更详细地界定了利益冲突的定义并规定了必要的管理程序。

首先，文件细化了利益冲突的定义和范围。利益冲突的涉及主体明确为研究机构、研究者和细胞制剂提供方，并特别就研究者的经济利益冲突进行了说明，如研究者持有细胞技术的专利、持有制剂机构股票或担任职务、领取报酬或曾经获得过较大的研究资助等，均可能构成经济利益冲突，但是不包含使用研究成果撰写论文。此外，文件还特别提到研究者的配偶、子女、父母和兄弟姐妹等直系亲属也应纳入利益冲突管理。

其次，文件明确研究机构应当建立利益冲突的审查机制和回避制度的程序要求，规定利益冲突人员原则上不得作为负责人或主要研究人员，无法回避的需要配备无利益冲突研究人员共同实施研究，并聘请独立的临床研究监查员。此外，研究人员在申报、结题和论文发表时也应当进行利益冲突披露，披露信息会被审核人员、管理部门和同行对研究科学性和可靠性做出判断。

我们理解，该规定旨在进一步细化和明确合规要求，虽然没有从实质上提高合规的要求，但是通过程序要求促使药企和从事 IIT 的研究的交往互动更加审慎，尽量避免利益冲突。值得提示的是，除了上述合规要

求以外，药企和研究机构、研究者等临床研究涉及方之间仍然需要遵守《药品管理法》《反不正当竞争法》，甚至是《刑法》中有关反贿赂和反腐败的规定。

## 八、结语

细胞治疗作为当前生物医药领域备受瞩目的研究方向，为医药技术的创新发展和人类复杂难治疾病的诊治带来了前所未有的希望。目前，我国许多企业和医院正在这个领域积极投入、探索创新，陆续取得以 CAR-T 技术为代表的部分备受国际认可的技术成果，推动了该领域的快速发展。在我国细胞治疗产业快速发展的同时，药监部门和卫健部门正通过积极发布和修改细胞治疗产业监管政策，来指导和规范我国细胞治疗产业的发展，本次《征求意见稿》的出台同样是我国医药卫生体制探索完善细胞治疗产业监管工作的重要探索步伐。

而正如前文所述，《征求意见稿》从备案管理、机构与产品技术要求、责任主体和核查要求与利益规避等方面出发，提出了接近于 GCP 和 GMP 标准的严格监管要求，虽然体现出监管部门整治体细胞产品/技术质量和行业绿色发展问题的决心，但同样存在着监管要求过高进而抑制体细胞临床研究项目开展的潜在弊端。我们也呼吁监管部门审慎监管，充分考虑医疗机构和临床研究项目的实际情况，从尊重行业的发展规律和促进行业良性发展的角度出发，为体细胞临床研究工作提供更合理的监管环境。

对于细胞治疗行业的公司和临床研究相关医疗机构而言，虽然目前工作指引尚处于征求意见稿的阶段，但相关监管要求仍然应当引起相关企业和医疗机构的高度重视，充分考虑到监管趋势发展和要求变化，提前在制剂质量和临床研究管理等方面做好准备，以满足未来更加严格的监管要求。

## 特别声明

汉坤律师事务所编写《汉坤法律评述》的目的仅为帮助客户及时了解中国或其他相关司法管辖区法律及实务的最新动态和发展，仅供参考，不应被视为任何意义上的法律意见或法律依据。

如您对本期《汉坤法律评述》内容有任何问题或建议，请与汉坤律师事务所以下人员联系：

### 顾泱

电话： +86 21 6080 0505

Email: [aaron.gu@hankunlaw.com](mailto:aaron.gu@hankunlaw.com)