

CAR-TNK 监管靴子落地 — 解读《体细胞临床研究工作指引要点(试行)》

作者：顾泱 | 尤鹏飞 | 郑社之韵 | 于逢祺¹

2023年8月18日，中国医药生物技术协会（CMBA）受国家卫生健康委（“国家卫健委”）科教司委托发布了《体细胞临床研究工作指引（试行）》（“《工作指引》”）。此前，2023年5月9日，国家卫健委科教司发布了《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，《征求意见稿》的发布受到了众多从事 CAR-T 细胞疗法、TCR-T 细胞疗法、自然杀伤细胞（NK）疗法等体细胞疗法临床研究（“体细胞 IIT”）活动的从业主体和行业的广泛关注。经过为期约半个月的意见征求期，国家卫健委收集了来自行业专家学者、医疗单位从业者和众多企业代表等各类主体的意见与建议，经过研究，最终形成了本次发布的《工作指引》。汉坤律师事务所在本次《工作指引》的形成过程中也参与了中国细胞生物学学会细胞治疗研究与应用分会对《征求意见稿》的讨论与意见征集整理工作。

与《征求意见稿》相比，本次发布的《工作指引》正式稿整体变化不大，本文将仅就其中受到较多关注的主要问题和修改进行简明扼要的解读。其他与《征求意见稿》无实质差异的内容，请见我们对《征求意见稿》的解读：[汉坤·观点 | 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](#)。

一、适用范围

《工作指引》就体细胞临床研究进行了定义，即利用人自体或异体的成熟/功能分化细胞，经可能改变体细胞特性的体外操作后，作为研究性干预措施回输入人体用于疾病治疗的临床研究。《工作指引》及《征求意见稿》均强调了人自体或异体的“成熟/功能分化细胞”以作为体细胞的定义。相比《征求意见稿》，《工作指引》强调了对于该等细胞的体外操作“可能改变体细胞特性”，并细化了体外操作的形式。

我们理解，尽管对于“成熟细胞”的定义较为宽泛，但是鉴于干细胞属于分化水平较低的细胞类型，业内普遍不会将干细胞分类为“功能分化细胞”，因此我们理解此处体细胞治疗的定义已经体现出国家卫健委希望将“体细胞”与“干细胞”的疗法在定义上进行区分的倾向。

此外，针对体细胞临床研究的一大关注问题在于，诸如诱导性多能干细胞（iPSCs）技术下由体细胞经诱导为干细胞后再分化为功能细胞的细胞治疗技术，是否仍然属于本《工作指引》的适用范围。仅就《工作指引》的文本而言，“诱导为干细胞后分化”的体外操作未在本指引下作为体外操作类型明确列举，但可能构成对体细胞进行的具有“可能改变体细胞特性”特点的体外操作，因此从文本上 iPSCs 技术的细胞治

¹ 实习生王乐怡、孙舒闻对本文的写作亦有贡献。

疗产品未被排除出本《工作指引》的范围。iPSCs 技术中，前期涉及对体细胞的一系列操作，且后续回输入体的细胞治疗产品一般为 iPSCs 分化衍生的**功能细胞而非干细胞**，因此我们理解 iPSC 技术下的细胞治疗技术被认定为**体细胞治疗**的范畴的可能性较高。尽管如此，iPSCs 技术下的细胞治疗产品是否应当适用《工作指引》在行业内仍然存在一定争议，故理解这一问题将仍有待后续观察和主管部门的进一步解释。

针对体细胞临床研究的另一大关注点在于同类产品的适用问题，《工作指引》明确**同类产品**如果已经获得药物**临床试验许可**可开展或正在开展药物临床试验的体细胞制剂**不适用**《工作指引》，其中“同类产品”在《工作指引》中明确为“针对**同一适应症、同一个靶点的同一类型**细胞制剂”，较《征求意见稿》而言进一步将其范围缩小到了“同一类型细胞制剂”。我们了解到有从业者反映此种通过“先来后到”作为依据的方式，可能导致更新的有效性和安全性更好的体细胞制剂的临床研究陷入“无规可依”的情况，反而不利于同类产品的后续进一步迭代更新。“同类产品”在不适用《工作指引》后应当遵守何种规定也仍有待实践中进一步观察。

二、监管主体

此次《工作指引》的发文主体是中国医药生物技术协会，根据发文通知中的表述，中国医药生物技术协会是受国家卫健委科教司委托发文，并将承担体细胞临床研究审核和日常管理工作。我们理解，国家卫健委作为我国对于医疗技术的临床研究活动的监管主体，依然是对体细胞临床研究进行监管的主管部门；而中国医药生物技术协会则将接受国家卫健委的委托，负责部分具体监管工作的开展。根据《工作指引》的表述，我们理解协会未来可能在体细胞临床研究的备案审查环节、技术核查环节、行业自律管理等环节具有审核和管理的职能。

三、规范体系

本次发布的《工作指引》是国家卫健委监管条线下的指引性文件。在《工作指引》颁布之前，国家卫健委及其前身的卫生部门监管条线下已经发布的重要文件还包括 2015 年发布的《干细胞临床研究管理办法（试行）》和 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）》（“**《2021 试点规定》**”）等。

关于本《工作指引》与《2021 试点规定》的关系。相较于《征求意见稿》，《工作指引》在序言部分明确了本指引是依照《**中华人民共和国药品管理法**》和《医疗机构管理条例》等法律法规的精神，根据**《2021 试点规定》**，参照干细胞临床研究的管理程序和技术要求，结合体细胞临床研究特点而制定的。其中，鉴于《2021 试点规定》所监管的是包括但不限于体细胞治疗临床研究在内的所有临床研究活动，我们理解《工作指引》明确了《2021 试点规定》和《工作指引》相当于一般法和特别法的关系。

关于本《工作指引》与《干细胞临床研究管理办法（试行）》的关系。我们理解《工作指引》作为国家卫健委制定的规范性文件，与《干细胞临床研究管理办法（试行）》等规范性文件处于同一位阶。根据《工作指引》和《干细胞临床研究管理办法（试行）》规定的适用范围和监管要求，我们理解就体细胞 IIT 的管理，应遵守《工作指引》的管理规定，并在临床研究项目备案管理程序、研究报告制度、技术核查要求等方面参照适用《干细胞临床研究管理办法（试行）》的规定。

四、监管要求

《工作指引》吸收业界建议，对体细胞临床研究项目的若干具体监管要求作了修改完善。例如，《征求意见稿》要求研究项目中出现严重不良事件（SAE）时，应当**立即暂停研究**。考虑到 SAE 的发生并不必然

与研究药物相关，结合《2021 试点规定》等规定，我们在此前意见征集阶段，也曾结合从业者意见建议在研究项目发生 SAE 时应当立即评估决定并上报伦理委员会决定是否暂停临床研究。新出台的《工作指引》修改明确，研究项目中出现严重不良事件（SAE）时，**仅在必要时需暂停研究**，我们相信这一修改将作为更加科学的处理 SAE 的方式，并且将利好体细胞临床研究项目的科学开展。考虑到细胞治疗的特殊性，这一规定也在一定程度上尊重了其他受试者的治疗利益。

然而，整体而言，《工作指引》延续了《征求意见稿》对体细胞临床研究提出的严格监管要求，通过大篇幅规定细化了医疗机构资质、体细胞制剂、临床前研究、研究方案、伦理合规等方面的监管要求。事实上，尽管业界存在对于现实和操作性上的疑虑，《工作指引》**仍然保留了体细胞制剂的制备主体（包括医疗机构）应当符合 GMP 的相关基本原则和要求**，明确医疗机构应当按照 GMP 的要求建立完整的体细胞制剂制备质量管理体系，配备相应的设施设备和人员，确保研究用的体细胞制剂符合质量标准。同时，《工作指引》也保留了**开展体细胞 IIT 的主体也应当遵循 GCP 的原则和要求**。鉴于 GMP 和 GCP 对主体严格的监管要求，我们建议涉及体细胞制剂制备和从事临床研究的医疗机构和受托企业等应当审慎对待该新要求。特别是，医疗机构应当按照 GMP 的要求建立完整的体细胞制剂制备质量管理体系，配备相应的设施设备和人员，确保研究用的体细胞制剂符合质量标准。

五、技术核查

就技术核查而言，相较于《征求意见稿》，正式出台的《工作指引》未对体细胞临床研究的技术核查要求作详细部署，而是径直规定监管部门**参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》开展**。我们理解《干细胞临床研究管理办法（试行）》项下对临床研究项目的技术核查和机构整改的规定已然比较完善。虽然《工作指引》删除了《征求意见稿》中对于监管部门可以对提供体细胞制剂的制备机构进行延伸检查的明确规定，但是我们理解《干细胞临床研究管理办法（试行）》中规定了主管部门有权“对机构干细胞制剂和临床研究质量以及风险管控情况进行检查”，监管部门在检查制剂质量时通常都会需要检查制剂的制备工艺，因此未来第三方合作机构依然有可能直接面临监管部门的技术核查。不过，尽管第三方合作机构的制剂制备活动应当符合 GMP 的要求且有可能受到监管部门的核查，但对于制剂制备的直接责任主体依然是医疗机构。此外，中国医药生物技术协会在技术核查工作中将发挥怎样的作用和职能也有待实践观察。

六、利益冲突管理

近期，医药领域反腐败集中整治行动引起了医药行业的广泛关注（关于本次反腐行动中的若干热点问题的解读，请见我们的分析文章：[汉坤·观点 | 重磅：2023 年医药反腐热点“十问十答”](#)），在反腐败执法力度不断加强的监管背景下，临床研究项目，特别是体细胞临床研究项目中的利益冲突管理和反腐败、反贿赂问题值得引起业界的重视。事实上，从《2022 年纠正医药购销领域和医疗服务中不正之风工作要点》强调应当逐步完善医疗机构与医药企业合作形式的管理规范、持续规范医疗机构临床科研等业务活动，到 2023 年广东省纪委监委发文《以医药反腐风暴净化行业风气》明确剑指部分医药企业以赞助科研经费等名义隐蔽地进行不法利益输送，**临床研究领域的反腐败、反贿赂问题已然引起监管的重视**。

如我们在《[汉坤·观点 | 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](#)》一文中分享，《征求意见稿》首次在细胞治疗规则中引入了“利益冲突管理”的规则，创新性地详细界定了利益冲突的定义并规定了必要的管理程序。这些规定延续到了《工作指引》当中未做改动。重点而言，体细胞临床研究开展过程中应建立**项目利益冲突审查机制、利益冲突人员回避机制和利益冲突信息披露机制**，审查利益冲突主体范围包括研究机构、研究者、细胞制剂提供方，乃至研究者的配偶、子女、父母和兄弟姐妹等直系亲属；审查利益冲突涉及经济或非经济利益范围包括技术专利权属、细胞制剂机构股权或任

职、报酬或研究资助等各种形式。在新监管背景下，体细胞临床研究中，**应当谨慎规避细胞和资金提供方采用经济或变相经济手段不当干预研究者与研究项目等情况。**

七、结语

从五月发布《征求意见稿》，到八月《工作指引》正式出台，国家卫健委积极探索体细胞治疗产业的监管模式，并就 CAR-T/NK 等体细胞治疗技术的临床研究项目监管要求作出了重要的补充和完善，为支持业界不断探索和发展细胞治疗技术提供了规范基础和合规指引。不过，《工作指引》对体细胞临床研究项目的监管要求整体更为严格，持续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。《工作指引》出台后，细胞治疗行业的医药公司和相关医疗机构需要高度重视《工作指引》提出的各项监管要求，贯彻落实到参与体细胞临床研究项目的开展工作中。同时，随着对细胞的认识、医疗和工艺技术手段的发展，我们理解监管方式也需要进行动态更新。从保护受试者利益和促进行业良性发展的角度，我们建议未来的监管执法也需适应科技创新的动态需要，既注重从质量管理层面把控细胞制剂的安全性，也不能因为高门槛的技术要求和过度执法而抑制细胞治疗行业的发展。

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