

## 细胞和基因疗法产品开发的临床前注意事项

### 幻灯片 1

细胞、组织和基因疗法办公室（即 OCTGT）的药理学和毒理学科（通常称为 PharmTox 科）对细胞和基因疗法产品的临床前研究进行审评。

本演示文稿将讨论细胞和基因疗法产品开发的临床前注意事项。

### 幻灯片 2

本演示文稿将讨论：第一，在临床前研究的监管审评中应采用的原则；第二，说明 OCTGT 所监管产品的某些类别以及这些产品可能的安全性问题；第三，进行细胞或基因疗法产品临床前评价时需要考虑的问题，尤其是相关动物物种和模型的使用以及药理毒理的研究设计。

### 幻灯片 3

OCTGT 监管的许多研究性产品都来自基础研究项目。因此，从研究项目到在临床试验中使用特定产品这一过渡过程反映在特定制剂的整体产品开发项目中。OCTGT 为这些研究性产品的临床前项目提供监管和科学意见，尤其是在 IND 的前前期阶段和前期阶段。

此外，作为直接的监管意见，FDA 和国际人用药品注册技术协调会（ICH）发布了包含基本科学原则的各种指南性文件，可用于支持提交 IND 的临床前信息，从而支持进行初始阶段的早期临床试验。随着产品开发途径的发展，应提供适当的药理毒理数据，以允许继续进行后续的后期阶段临床试验，以支持提交生物制品许可申请并最终获得许可或上市批准的目标。

### 幻灯片 4

根据《美国联邦法规》（即 CFR）第 21 篇第 312.22a 部分的规定，在研究性产品临床研究的所有阶段，安全性始终是首要目标。

### 幻灯片 5

FDA 审评是基于产品的。临床前研究旨在支持使用特定产品治疗特定的临床适应症。临床试验设计是由生产数据和临床前数据支持的。OCTGT 审评人员根据研究性产品的科学数据，并按照法规规定作出决定和结论。

### 幻灯片 6

一个常见问题是：如何将动物研究并入拟议的临床计划？根据 CFR 第 21 篇第 312.23 部分，从药理毒理研究获得充足的信息对于支持在临床研究中安全使用研究性产品十分必要。动物研究或其他临床前检测的类型会有所不同，取决于预期临床研究的范围和持续时间。此次讨论我们将对此进行详细说明。

### 幻灯片 7

此幻灯片提供各种细胞疗法产品的示例，并且提醒您注意 OCTGT 所监管的细胞疗法产品的多样性。

### 幻灯片 8

细胞疗法产品可能的安全性问题包括：第一，通过多种途径输送并且使用许多不同的输送装置（比如导管）之后的细胞存活状态；第二，细胞迁移或运输到非靶向位点；第三，细胞分化为不希望有的细胞类型；第四，对细胞产生免疫反应；第五，增殖失控或致瘤性。

您还必须注意宿主对细胞疗法的生理和解剖学反应以及使用免疫抑制剂的安全性问题。

### **幻灯片 9**

免疫疗法产品的示例包括：第一，表达免疫原性分子的基因载体；第二，体外修饰的细胞，比如抗原呈递细胞、T 细胞、B 细胞和灭活的肿瘤细胞。这一产品类别还包括治疗性疫苗，比如用于治疗癌症或阿尔茨海默病的疫苗。

### **幻灯片 10**

此幻灯片列出了一些基因疗法产品的示例。基因疗法产品的多样性源于使用多种类型的复制缺陷型病毒载体和非病毒载体，以及这些载体输送的各类转基因。

### **幻灯片 11**

溶瘤病毒，也称为病毒疗法，增加了基因疗法产品的多样性。此类病毒具有复制能力或减毒性，可以自然发生或经基因修饰。表达转基因的溶瘤病毒被定义为基因疗法产品。

### **幻灯片 12**

基因疗法和病毒疗法产品潜在的安全性问题取决于要施用的载体或病毒的类型，以及研究性产品的施用途径。普遍关心的问题包括：第一，到非靶向组织的生物分布以及这些组织中病毒复制的水平和持续性；第二，可能在宿主中引发不适当的免疫反应；第三，插入突变和/或致瘤性的可能性。

此外，表达的转基因可能产生不希望有的作用。

### **幻灯片 13**

早期临床试验的科学基础和原理源于药理学研究。这些研究的数据应：第一，确定药理有效剂量；第二，优化给药途径和给药方案；第三，为选择动物种类和动物模型进行进一步的临床前检测提供理论依据。

### **幻灯片 14**

重要的是，需要临床前数据来支持人体可能的安全起始剂量水平和剂量递增方案。临床前研究的数据还应提供关于潜在靶向组织毒性和活性的信息。这些临床前数据应有助于选择可在临床试验中监测的各种参数，并有助于确定患者合格标准。

### **幻灯片 15**

毒理学研究应在生物学相关的动物物种身上开展。这些动物可以是健康模型，也可以是有疾病或有损伤的模型。接下来的几张幻灯片将进一步讨论这个概念。在某些情况下，也可以使用混合药理毒理研究设计。在这些研究中，可以在药理学研究环境中收集毒理学终点。

例如，一项使用荷瘤动物的研究可以同时收集活性和安全性信息。然而，在这种情况下，荷瘤动物的寿命通常很短。因此，可能有必要使用正常动物获得长期安全性信息。

### **幻灯片 16**

临床前研究中相关动物物种的选择需要有科学数据的支持。使用非人类灵长动物和多种动物物种并不是每个细胞和基因疗法产品的默认要求。

一个很重要的考虑是在临床前研究设计中，对于整体动物使用还应遵循“3R”原则（即减少、精炼和替换）。

### **幻灯片 17**

使用相关动物物种和疾病动物模型的主要原则是动物模型与目标人群的生理学和病理生理学的相似性。

此原则适用于健康的啮齿和非啮齿类动物。此类模型可以包括：第一，基因修饰动物，比如转基因动物；第二，自发性疾病模型；第三，非自发性疾病模型，比如化学诱导的疾病或损伤模型。只要提供足够的信息支持疾病状况或发病机制与目标患者群体的相似性，任何此类动物模型均可用于临床前检测。

### **幻灯片 18**

毒理学研究设计应始终包括适当的控制措施。

此外，研究应尽可能地模仿临床场景，尤其是在以下方面：第一，预期临床产品的施用；第二，临床产品的配方；第三，拟议的临床给药途径；第四，计划的临床给药方案。研究设计应包括合理的研究组大小，以便对数据进行充分的分析或解释，并且研究应持续足够长的时间，以涵盖到任何潜在毒性的范围以及这些毒性的恢复。

研究应包括多个剂量水平，以确定无明显损害作用剂量水平。

### **幻灯片 19**

此幻灯片包含标准毒理学终点列表，通常用于评价潜在的局部和全身毒性。包括：第一，死亡率；第二，临床观察；第三，体重；第四，血液学；第五，血清化学；第六，大体和显微病理学。

在某些情况下，也可能包括免疫组织化学染色。

### **幻灯片 20**

在开始临床试验之前，应对新型基因疗法和病毒疗法产品进行生物分布研究。对于跟之前在人体中使用的载体相似的基因治疗载体，可以参考来自现有数据库或 IND 的信息，代替生物分布研究。在这种情况下，生物分布研究将与临床试验同时进行。在提交 BLA 之前，需要提供预期临床产品的生物分布数据。

### **幻灯片 21**

用动物中施用的剂量水平推断患者施用的剂量水平涉及几组信息。概念验证或药理学数据将有助于确定最低有效剂量水平。这一信息与安全性数据（比如无明显损害作用剂量水平）结合，将有助于确定临床试验的剂量水平选择。

利用动物剂量水平推断临床剂量水平可以有以下几种计算方法：第一，基于固定剂量水平，即人体绝对剂量水平；第二，基于体重，前提是研究性产品为全身输送或导致全身暴露；第三，基于器官的质量或体积，前提是产品为局部输送至靶向组织或器官。

### **幻灯片 22**

如果使用一种器械输送研究性产品，则重要的是确定此器械是否已被批准用于拟定用途。如果尚未批准此器械输送材料至所需的解剖位置，并且已将主文件提交至 FDA 医疗器械和辐射健康中心（CDRH），则提交 IND 时必须提供对该主文件的交互参照信函，以允许 IND 审评人员访问该文件的内容。如果主文件尚未提交至 CDRH，则 OCTGT 将与 CDRH 协商确定提交 IND 所需的数据。

如有可能，使用预期的临床输送装置进行一些临床前研究也很重要。

### **幻灯片 23**

关于“细胞和基因疗法产品开发的临床前注意事项”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。  
谢谢！