

· 重大新药创制专项巡礼 ·

国外药品前沿技术监管实践及启示 ——以美国药品监督管理实践为例

余明丽,夏文静,姜晓萌,温宝书
(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 美国 FDA 对于药品前沿技术的发展进行快速响应,致力于促进创新产品的快速上市,最大限度的满足公众健康需求。本文拟通过对美国 FDA 药品前沿技术监管领域的相关政策、行动计划、技术指南以及实施程序等进行分析总结,以期为我国前沿技术领域医药产品的科学监管提供借鉴。

[关键词] 药品;前沿技术;监管

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2024)03-0229-12

Regulatory practice and enlightenment of foreign drug frontier technology ——taking the practice of food and drug administration in the United States as an example

YU Ming-li, XIA Wen-jing, JIANG Xiao-meng, WEN Bao-shu
(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] The US FDA has responded quickly to the development of frontier pharmaceutical technologies, and is committed to promoting the rapid launch of innovative products to meet the needs of public health to the greatest extent. By analyzing and summarizing the relevant policies, action plans, guidelines and implementation procedures of the US FDA, this paper aims to provide reference for the scientific regulation for these classes of products in China.

[Key words] drugs; frontier technology; regulation

科学和技术的进步为开发创新医疗产品提供了非凡的机遇,这些产品的问世为患者带来更好的治疗体验、提高患者生存质量甚至挽救更多生命。为了应对技术进步的速度快于新产品风险-获益科学评价的发展速度,鼓励药品前沿技术的发展与应用,美国 FDA 时刻保持先进性和国际引领地位,开发了一系列创新的监管新工具、新方法和新标准,将更多的药品前沿技术推向市场,确保已上市药品的安全有效,持续保障和促进公众健康。本文主要介绍美

国 FDA 在先进制造(advanced manufacturing)、药物开发工具、再生医学先进疗法 3 个方面的监管实践经验,以期为我国相关前沿技术领域的监管提供参考。

1 先进制造

先进制造已成为全球趋势,引起许多国外监管机构的高度重视。美国 FDA 投入大量资金用于先进制造相关项目,持续与业界合作,促进先进制造技术的实施,让更多患者获益。

1.1 先进制造的含义

先进制造是提高药品质量、解决药品短缺问题并加快药品上市时间的新医疗产品制造技术的统称,这些技术整合新的技术方法,以创新的方式使用现有技术,或者在没有明确的最佳实践或经验的新领域应用生产方法。先进制造技术包括:①连续制造(continuous manufacturing, CM)。CM 提供了一种

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2017ZX0901001-001-002)

[作者简介] 余明丽,女,硕士,助理研究员,主要从事药品审评质量管理。E-mail:yuml@cde.org.cn。

[通讯作者] 温宝书,男,硕士,高级工程师,主要从事药品审评质量管理。E-mail:wensh@cde.org.cn。

更快、更可靠的制药方式。美国 FDA 正在促进这种方法广泛使用。CM 将传统的逐步制造流程集成到基于现代流程监控和控制的单一系统中。在 CM 过程中,产品是随着时间的推移而制造的,因此制药企业可以轻松控制生产的产品数量以满足需求。这些高效、集成的连续系统仅需要更小的占地面积即可运行。② 增材制造 (additive manufacturing, 常被简称 3D 打印, 即 3DP): 能够通过重复分层材料将数字 3D 模型制作成实体零件。这些方法可用于所有医疗产品。3DP 可以创建特定患者的医疗设备, 如植入物、手术指南或解剖学模型。同样, 3DP 的固体药物产品可以制成各种形状、规格以及活性和非活性成分的分布。同时正在研究组织工程的 3DP 构造物可以推进再生医学。这种方法提供可以生产出适合患者个人需求的医疗产品的独特机会。3DP 工艺的能力和便携性也使复杂和先进的医疗产品在偏远或艰苦条件下的分布式制造成为可能。

1.2 先进制造计划

根据美国 FDA 药物评价与研究中心 (CDER) 药品质量办公室 (OPQ) 2021 年度报告^[1], OPQ 正在努力通过 3 个关键举措实现建立先进制造技术。

1.2.1 新兴技术计划 (emerging technology program, ETP) 为了促进制造生产中新技术的使用, CDER 于 2013 年启动新兴技术团队 (ETT) 的建立^[2]。2014 年底, CDER 制定了 ETP, 制药企业代表可以在企业提交药品上市申请之前与美国 FDA 互动, 以讨论新型先进制造技术开发过程中的技术和监管问题。尽管该计划最初侧重于防止对新制造技术的审评延迟, 但制药商无需有已提交的注册申请即可参与该计划。ETP 不仅涵盖 CM, 还涵盖无菌技术、模块化制造、建模、人工智能/机器学习和智能制造等其他领域。为了满足业界申请的需求, 进一步加速新制药技术的采纳, CDER 正在为其新兴技术项目增加人员, 并逐步将新技术探索“毕业”推进到标准质量评价路径中。2021 年, 为进一步加强现有的流程和结构, CDER 将 ETP 升级至 ETP 2.0, 该计划包括 13 个优先领域: 毕业、知识管理和转移、管治、使用、参与、沟通、技术和工具、技能和培训、工作量、管理、策略以及意识^[3]。

在 ETP 中, 毕业部分将分 3 个步骤进行: 第 1 步, 行业在准备监管申报时申请对新兴技术的意见和反馈; 第 2 步, 新兴技术团队随后将与行业合作, 讨论、确定和解决与新技术开发和实施相关的技术

和监管问题; 第 3 步, 该技术将不再被视为“新兴”技术, 而是通过标准的质量评价路径审评, 称之为毕业。毕业提供了 3 个好处: ① 使美国 FDA 能够获得足够的技术经验, 并相信行业将提交成功的未来申请。② 有能力接受未来的新兴技术, 跟上行业创新的步伐。③ 能够在继续满足《处方药使用者付费法案》(PDUFA) 目标日期的同时审评更多申请。目前 ETP 2.0 已分阶段实施。美国 FDA 的数据显示, 虽然 CM 应用仍然是 ETP 最常见的申请类型, 但该计划越来越多地应用于新型无菌技术。

1.2.2 先进制造评估监管框架计划 (framework for regulatory advanced manufacturing evaluation, FRAME)

CDER 制定了 FRAME 计划, 以支持为患者带来获益的先进制造技术^[4]。FRAME 计划指的是 OPQ 资助美国国家科学、工程和医学研究院 (NAEM), 帮助收集制药企业对于未来 5~10 年先进制造技术的投入, 通过一系列研讨会, 汇集了行业、学术界和政府专家对于药品制造的未来发展共识, 形成相关报告, 明确了美国 FDA 未来可能接收的新技术申报, 这些技术包括: 端到端连续制造, 一种整合原料药和制剂的过程; 便携式和模块化分布式制造平台, 即所谓的按需药房 (pharmacy on demand)^[5]; 制造中的人工智能或高级建模方法。2021 年, 生物制品评价和研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 和 CDER 联合成立了内部药品和生物制药促进中心, 以进一步调整美国 FDA 与 FRAME 相关的思维和政策, 促进对使用先进制造技术的药品申请的审评^[6]。作为计划的一部分, CDER 计划通过讨论文件和研讨会征求利益相关者的意见, 制订或修订相关指南, 并计划协调国际指南。

1.2.3 质量管理成熟度 (quality management maturity, QMM) 评级 2022 年 4 月 5 日, OPQ 发布了《QMM 白皮书》^[7], 将 QMM 描述为“药品制造商拥有一致、可靠和稳健的业务流程以实现质量目标并促进持续改进所达到的状态”。白皮书指出产品质量高、供应链弹性低、药品持续短缺的现状, 提倡美国 FDA 与利益相关者建立 QMM 计划, 建立科学基金, 鼓励利益相关者参与。根据美国多机构联邦特别工作组报告显示, 许多药品短缺的根本原因是缺乏激励措施, 促进制造商在满足现行良好生产规范 (cGMP) 基础上, 具备努力开发成熟的质量管理体系的动力。因此, CDER 提出 QMM 评级系统, 帮助激励药品制造商在其设施中实现质量管理。在缺乏

QMM 评级透明度的情况下,价格竞争和成本最小化是市场驱动的关键因素,特别是对于仿制药,而积极投资以避免未来药物短缺的制药商却没有直接回报。成熟的质量管理是以绩效和以患者为中心的体系确定需要改进的领域并实施有效的变革。QMM 评级系统可以向监管机构和采购商通报药品生产设施的性能和稳健性,并增加患者对药品可获得性的信心。QMM 评级还可以提高制造商在批准后进行生产变更的灵活性,减少监管监督,激励持续改进。

美国 FDA 表示,要使这样的评级系统发挥作用,市场需要奖励制药设施 QMM 评分较高的产品,在采购决策中使用 QMM 评级应该激励长期的持续改进,但不会在短期内将制药商挤出市场或显著提高采购成本。

1.3 美国 FDA 发布/实施的相关技术指南

美国 FDA 与制药企业合作制定了一系列先进制造技术相关技术指南,阐明支持使用先进制造技术的产品所需的法规和数据要求,见表 1。

表 1 美国 FDA 药品先进制造相关技术指南

序号	指南名称	发布或实施时间 /年/月/日	内容简介
1	Q13:原料药和制剂的连续制造(Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products; Guidance for Industry)	2023/3/1	在现有 ICH 质量指南的基础上,阐明了 CM 的概念,描述了针对原料药和制剂 CM 的开发、实施、操作和生命周期管理的科学和监管考虑因素,通过连续生产实现简化制造过程的优势,比如减少纯化步骤、减少循环时间、减少杂质产生等,同时提出更清晰的连续生产的工艺验证路线
2	行业指南:群体药动学(Population Pharmacokinetics; Guidance for Industry)	2022/2/3	旨在指导新药上市、仿制药上市和临床试验申办者在人体药动学分析中的应用,指导药物开发,并为个体化治疗提供建议,如定制剂量等。该指南还包括美国 FDA 目前对数据和模型提交的考虑,如何将人体药动学分析信息纳入标签的考量,以及对提交给美国 FDA 的药动学报告的格式和内容考量
3	基于生理学的药动学分析的使用-用于口服药品开发、生产变更和控制的生物制药申请(The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses-Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls)	2020/9/29	该草案提供了对于新药临床试验申请(IND)、新药上市申请(NDA)、仿制药上市申请(ANDA)、补充申请等品种在开发、评估和使用基于生理药动学(PBPK)的一般性建议,用于口服药物产品开发、生产变更和控制
4	行业指南草案:连续生产质量考虑因素(Quality Considerations for Continuous Manufacturing;Draft Guidance for industry)	2019/6/10	该指南提供了 CDER 关于小分子固体口服制剂连续生产的质量考虑,包括连续生产中的工艺动态关注点,重点强调了物料的可追溯性。阐述了美国 FDA 目前对创新 CM 方法的思考,并帮助解决计划实施时遇到的潜在问题,例如使用新的 CM 技术可能会影响美国 FDA 评估新产品申请所需的时间以及从批次切换到现有产品的 CM 工艺
5	行业指南:基于生理的药动学分析-格式和内容(Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses Format and Content Guidance for Industry)	2018/9/4	该指南概述了申办者向美国 FDA 提交基于生理的药动学分析的推荐格式和内容,支持包括但不限于 IND, NDA 和 ANDA,为了保证高效一致的审评,美国 FDA 建议 PBPK 分析报告中包括执行摘要、介绍、材料和方法、结果、讨论及附录 6 个部分,该指南不涉及 PBPK 建模和模拟的方法学考虑因素和实践要求,也不涉及特定药物 PBPK 分析的考量
6	行业和监管指南:指南增材制造医疗器械的技术考虑(Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices; Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff)	2017/12/5	概述 3DP 工艺相关的技术考虑,以及对包含至少一个 3DP 组件或 3DP 步骤的设备进行测试和表征的建议。该指南大致分为 2 个主题领域:设计和制造考虑(第 V 部分)和设备测试考虑(第 VI 部分),为使用 3DP 的设备提供初步的技术考虑。该指南不适用于含有生物制品、细胞或人体组织的 3D 打印产品



续表 1

序号	指南名称	发布或实施时间 /年/月/日	内容简介
7	行业指南:推进用于医药创新和现代化的新兴技术应用 (Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization; Guidance for Industry)	2017/9/29	详细解读计划递交包含新兴技术的化学、制造和控制 (CMC) 信息的制药企业如何参与美国 FDA 新兴技术项目。新兴技术项目面向 IND, NDA, ANDA 或生物制品许可申请 (BLA), 或由 CDER 审查的与申请相关的药物主文件 (DMF) 中涉及新兴技术的制药企业, 同时指出美国 FDA 的新兴技术团队与合规办公室和监管事务办公室合作, 开展审评、现场评估, 并提出最终的质量建议
8	暴露-反应关系——研究设计、数据分析和监管应用 (Exposure-Response Relationships-Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications)	2003/5/5	为 IND, NDA, ANDA 或 BLA 的申办者提供药物开发 (包括治疗性生物制品) 中使用暴露-反应信息的建议, 可以与《ICH E4: 药品注册所需的量效关系信息》协同使用。该指南描述了: ① 暴露-反应研究在监管决策中的应用。② 暴露-反应研究设计中确保信息有效的重要考虑因素。③ 暴露-反应建模过程中的前瞻性规划和数据分析策略。④ 将暴露-反应关系评估整合到药物开发的所有阶段。⑤ 暴露-反应研究报告的格式和内容

2 药物开发工具 (drug development tools, DDTs)

2.1 DDT 的含义

DDT 是指促进药物开发的方法、材料或措施, 用于降低开发美国 FDA 监管产品的时间、复杂性或成本, 同时提高产品开发的可靠性和稳健性。DDT 包括新型生物标志物的开发、通过推进药效学 (PD) 生物标志物的使用来提高生物类似物开发和批准的效率、新技术用于提高非临床研究的可预测性, 并替代 (replacement)、减少 (reduction) 和改进 (refinement) 动物实验 (以下简称 3R)。目前美国 FDA 的药物开发工具认证计划有 CDER 生物标志物资格、临床结果评估资格、新药创新科学和技术方法 (ISTAND) 试点计划、设备和辐射卫生中心 (CDRH) 非临床评估模型等。

2.2 美国 FDA 药物开发工具的监管发展历程

2.2.1 关键路径计划 (critical path initiative, CPI)

2004 年, 美国 FDA 提出 CPI, 其中指出生物医学上诸多技术进步尚未显著助力药物和新疗法的研发, CPI 的一个重要作用是将先进的生物医学技术作为新工具运用在药物开发过程中, 加速安全、有效的新医药产品研发上市。

2.2.2 生物标志物资格认定计划 (biomarkers qualification program, BQP) 2009 年美国 FDA 建立了 BQP, 为行业建立生物标志物研发和认定平台, 给予生物标志物资格认定并公开提供支持信息, 促进获得资格认定的生物标志物资格的使用, 鼓励药物研发和监管决策中新的生物标志物的认定。一旦生物标志物获得资格认定, 发起人可将其用于符合特定

应用场景的药物研发计划, 而无须 CDER 重新审查相关支持性信息。

2.2.3 药物开发工具资格认定程序 (qualification process for drug development tools, QPDDT) 2010 年, 美国 FDA 发布《面向行业和 FDA 的药物开发工具资格认定程序指南草案》, 并于 2014 年正式发布^[8]。该指南由 CDER 生物标志物资格认定工作组制定。

2015 年, CDER 建立了 QPDDT, 通过该程序鼓励申办者公开获得认定的创新药物研发工具, 促进生物标志物临床结局评价工具 (biomarkers clinical outcome assessments)、动物模型 (animal models) 等创新性药物开发工具在药物研发中的推广使用, 减少新型开发工具的重复审评。生物标志物日益成为治疗特定疾病的医药产品研发的重要组成部分, 因此 QPDDT 中最重要的就是生物标志物资格认定项目, 医药产品研发中作为有效指标的生物标志物, 经该程序获美国 FDA 审评通过后即认定为合格的生物标志物。

2016 年《21 世纪治愈法案》促进国家精准医学行动的倡议的落实, 在对疾病的分子水平理解的基础上, 进一步推动疾病预防、诊断和治疗产品的研发。《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C) 新增第 507 节“药物开发工具资格”认定条款。2019 年 12 月《药物开发工具的资格认定程序指南草案》全面修订后再次同名发布。

2.2.4 Istand 试点计划 为了支持、简化可能加速药品开发的新技术, 美国 FDA 于 2020 年 11 月 30



日启动了 I STAND 试点计划,并于 2021 年继续实施该计划。该试点为尚无监管途径的新颖方法提供提交途径,旨在鼓励开发现有 DDT 资格认证计划范围外但对药物开发有益的 DDT,支持开发可行的新型药物开发方法。I STAND 由药品审评科学办公室 (Office of Drug Evaluation Sciences, ODES) 领导,鼓励开发和使用新的 DDTs,这些 DDTs 的特点是整合了科学和技术的最新进展,但目前没有明确路径以及 DDT 确认程序。申办者通过 I STAND 试点项目的提交程序提交相关申请,一旦合格,DDT 就可以在合格的使用范围内用于相关药物的开发。此外,合格的 DDT 一般可被纳入新药 IND, NDA 或 BLA 中,而不需要美国 FDA 重新考虑和确认其适用性。

同时,通过 I STAND 试点计划,对于不适合现有的 DDT 资格认证模式但仍对药物开发具有潜在价值的其他项目,美国 FDA 监管人员可以与申办者召开一系列会议,提出相关研究意见;举行公开会议,征求对新方法的意见;编写“白皮书”,提出实施新型 DDT 的考虑;制定指南,说明美国 FDA 在药物开发中使用该新工具的立场;或以其他方式向美国 FDA 提供意见和建议,以支持 DDT 的进一步发展。

2.2.5 新替代方法计划 2011 年,美国国立卫生研究院 (NIH)、美国 FDA 与美国国防高级研究计划局 (DARPA) 联合项目立项,推出了“微生理系统”计划 (MPS 计划),把器官芯片 (organs-on-chips, OoC) 技术的开发和应用上升到国家战略层面。2022 年 6 月,通过《食品和药品修正案》,将器官芯片和微生

理系统作为独立的药物非临床试验评估体系纳入法案。2022 年 6 月 14 日,美国 FDA 发布的《促进监管使用的替代方法》报告,阐述了美国 FDA 提议的新替代方法计划,包括美国 FDA 提议的新替代方法计划、各产品领域的具体考虑、新的替代方法应用研究和在监管受理案例 (心脏安全、发育和生殖毒性)、摘要和后续计划。2022 年 12 月,美国参众两院共同通过美国 FDA 现代化法案 2.0 (FDA Modernization Act 2.0),取消 FD&C 对新药和仿制药进行动物实验的强制要求,旨在未来几年里大幅减少动物实验的使用,推进包括器官芯片在内的多样化临床前测试模型,减少动物的使用;将非临床实验定义为细胞实验、器官芯片和微生理系统、计算机模型、其他非动物或人生物学方法和动物实验,提供了器官芯片和微生理系统在内的可作为药物注册支持性数据的一种可能。2023 财年,总统预算提议为实施跨机构的新替代方法计划提供资金,以鼓励采用新替代方法进行监管,以替代、减少和改进动物实验并提高非临床试验的可预测性,简化美国 FDA 监管产品的开发,更快、更高效地将产品带给美国公众和患者,确保产品安全、有效、可信赖。

2.3 美国 FDA 发布/实施的相关技术指南

美国 FDA 通过监管项目的实施,推动制定一系列技术指南,加速新的药物开发工具的应用与采纳,满足制药技术发展需要,为监管决策提供参考,包括美国 FDA 与利益相关者共同制定的技术指南以及监管接受的 ICH 指南,见表 2。

表 2 美国 FDA 药物开发工具相关技术指南

序号	指南名称	发布或实施时间 /年/月/日	内容简介
1	ICH E14/S7B: QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床和非临床评价指导原则 (ICH E14/S7B Q&A document: Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential)	2022/8/27	指出在临床全面 QT/QTc 研究不可行时采用结合药物浓度-QT/QTc (e-QT) 研究等不同的模型,包括计算机模型、体外模型、离体模型和体内模型,均有可能作为综合风险评估策略的一部分,用于评估延长 QT 的人用药物致心律失常风险。提出了替代设计的关注点,包括试验质量、模型确定及数据分析等。促进候选药物致心律失常风险的早期评估,减少不必要的实验动物或受试人群,缩短研发流程
2	ICH M10: 生物分析方法验证和研究样本分析 (ICH M10: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis)	2022/5/24	旨在为药物化学和生物药物定量的生物分析方法的验证及其在研究样品分析中的应用提供建议,各成员国贯彻共同标准,最终达到数据互认
3	ICH S5 (R3): 人用药物生殖与发育毒性检测 [ICH S5 (R3): Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for Human Pharmaceuticals]	2021/5/11	规定了支持 3R 的替代检测的新检测范式和监管要求,建议采用国际毒理学研究先进技术,如替代方法和基因工程动物模型等开展生殖毒性评估。描述可以使用合格的替代检测的情况,不推荐特定的检测方法,但包括基本的科学原则,以帮助监管用途的检测鉴定,包括用于评估替代检测的参考化合物列表

序号	指南名称	发布或实施时间 /年/月/日	内容简介
4	针对行业和美国 FDA 工作人员的 开发工具资格认定流程指南 (Quali- fication Process for Drug Development Tools Guidance for Industry and FDA Staff)	2020/11/24	美国 FDA 在 FD&C 中增加了新的第 507 条,即 DDTs 的资格。该指南代 表了 CDER 和 CBER 目前对实施 FD&C 法案第 507 节的监管考虑,描 述 DDT 申请的认定过程以及生物标志物和其他 DDTs 的分类方法。 该指南不涉及用于 DDTs 认定的证据标准或性能标准,也不涉及通过 CDRH 鉴定医疗器械开发工具 (MDDTs) 的问题
5	行业指南:抗肿瘤药物生殖毒性检验和 标签推荐行业指南 (Oncology Pharma- ceuticals; Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guid- ance for Industry)	2019/5/9	旨在协助申办者评估肿瘤药物的生殖毒性[主要是对胚胎-胎儿发育 (EFD)的影响],并为产品标签提供停止治疗后避孕的持续时间提供 建议,以尽量减少对发育中的胚胎或胎儿的潜在风险。促进抗肿瘤 药物的开发,同时避免不必要的动物使用,符合 3R 原则
6	针对行业及美国 FDA 人员生物标志物 认证的框架指南草案 (Biomarker Qualification; Evidentiary Framework; Draft Guidance for Industry and FDA Staff)	2018/12/12	规定了用于支持生物标志物资格的证据框架,确定了生物标志物开发 计划的建议组成部分,包括确定足以支持资格认证的证据类型和水 平,并讨论了这些组成部分如何相互关联以告知证据框架。这个证 据框架广泛适用于所有的生物标志物资格申请,无论生物标志物的 类型或特定应用场景 (COU)
7	ICH M7 (R1): 评估和控制药物中的 DNA 反应性(致突变)杂质以限制潜 在的致癌风险 [ICH M7 (R1): Assess- ment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceu- ticals To Limit Potential Carcinogenic Risk]	2018/3/1	适用于新原料药和新制剂临床研发和上市申请以及上市后原料药和制 剂(配方,辅料,组成、新生产工艺等)的变更申请,还有临床指征变更 或给药方案变更,导致可接受癌症风险水平受到重大影响,是以毒理 学为基础的杂质指南,旨在提供一个用于致突变杂质的鉴别、分类、 定性和控制的可行性框架方案,用于控制杂质潜在的致癌风险,意在 补充 ICHQ3A (R2)/Q3B (R2) 和 ICH M3 (R2)
8	ICH S10: 药物光安全评价 (ICH S10: Photocafety Evaluation of Pharmaceuti- cals)	2015/3/1	旨在支持药物临床试验或上市的安全性评估推荐国际标准,促进技术 要求的协调统一。其内容包括增加启动光安全评价的因素以及与 ICH M3 (R2) 第 14 部分光安全性试验结合考虑,通常适用于新的药 物活性成分 (APIs)、含新辅料的临床皮肤用制剂和光动力治疗产品
9	ICH E16: 药物或生物制品研发相关的生 物标记物:用于合格递交的文本、结构 和格式 (ICH E16: Biomarkers Related to Drug or Biotechnology Product Devel- opment; Context, Structure, and For- mat of Qualification Submissions)	2011/8/1	阐述了生物标志物资格认证资料提交的文本、结构和格式等方面的建 议
10	ICH E15: 基因标记物、药物基因组学、 药物遗传学、基因组数据和样本编码 分类的定义 (ICH E15: Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenom- ics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories)	2008/4/1	首次明确药物基因组学和药物遗传学中生物标志物等关键术语和定义
11	ICH S3A: 毒代动力学指导原则说明: 毒 性研究中的全身暴露量评价 (ICH S3A: Note for Guidance on Toxicokinet- ics: The Assessment of Systemic Expo- sure in Toxicity Studies)	1995/12/19	旨在理解药动学的意义和应用,指导毒代动力学的试验设计,强调毒性 试验与药动学相结合,有助于解释毒理学发现和制定合理的试验设 计

3 再生医学先进疗法 (regenerative medicine advanced therapies, RMAT)

3.1 RMAT 含义

美国于 2016 年 12 月发布《21 世纪治愈法案》中提出 RMAT,为有生命危险的患者提供接受尖端医疗的创新审批途径。通过 RMAT 认定的医疗产品,可以在临床试验早期更频繁地与美国 FDA 交流,获得优先审查和加速审批,能够更快更精简地获批,从而缩短产品上市时间。RMAT 认定需要满足以下 3 个条件:① 该药物是一种再生医学疗法,其定义为细胞疗法、治疗性组织工程产品、人体细胞和组织产品,或使用此类疗法或产品的任何组合产品,《公共卫生服务法》第 316 条 (PHSA 361) 和《联邦法规 21 章》第 1271 条 (21CFR Part 1271) 单独规定的除外。② 该药物在治疗、改变、逆转或治愈严重或危及生命的疾病或状况。③ 初步的临床证据表明,该药物有潜力解决此类疾病或状况未得到满足的医疗需求。

RMAT 资格认定申请必须与 IND 或 IND 的修正补充申请同时向 CBER 下属的治疗产品办公室 (Office of Therapeutic Products, OTP) 提交,包括:该药物是否符合 RMAT 的定义;药物如何达到预期治疗标准;药物有潜力解决此类疾病未满足的医疗需求的初步临床证据。

3.2 RMAT 产品的监管进展

3.2.1 RMAT 的特点 RMAT 产品提供了全新的治疗途径,对亟待解决的医疗需求作出贡献。RMAT

产品具备以下特征:① 原料细胞的质量参差不齐,难以评估。② 考虑到目标疾病的特点,可入组临床试验的患者数量有限。③ 如果涉及手术移植,在使用对照组进行比较实验时存在伦理问题。④ 可能需要长时间收集和评价数据,以确认有效性和安全性。因此,按照目前的常规药物开发规模,RMAT 产品的临床试验可行性显著降低,且需要很长一段时间才能将产品投入国际使用,研发和监管的难度较常规药物更大。

3.2.2 RMAT 的加速计划 近年来,再生医学领域得到迅速发展。RAMT 具有治疗严重疾病的潜力,特别是针对医疗需求未得到满足的患者。CBER 认识到再生医学疗法的重要性,为了帮助确保 RMAT 产品获得许可,2017 年 2 月发布了《针对严重疾病的再生医学疗法的加速审批程序》,基于 RMAT 的特点,针对再生医学疗法提出 5 种加速计划,包括快速通道认定、突破性疗法认定、RMAT 认定、优先审评认定和加速批准^[9]。本文结合《针对严重疾病的药物和生物制剂的加快审批程序》(2014 年 5 月)^[10],对比了 5 种加速程序在纳入标准、政策获益、申请提交时间以及美国 FDA 回复时间等,见表 3。其中,RMAT 与突破性疗法认定之间的关键区别是 RMAT 不要求申办者提交研究用药物与现有疗法相比的实质性改善相关资料。如果某些产品获得 RMAT 认定并通过加速审批,则可以优先满足某些上市后要求。

表 3 美国 FDA 的 5 种加速审批程序的比较

加速程序	纳入标准	政策获益	申请提交时间	美国 FDA 回复时间
快速通道认定	用于治疗严重疾病且非临床或临床数据表明其有解决未满足医疗需求的可能性	与美国 FDA 加强沟通 加速开发 可进行滚动审评	随 IND 提交或之后提交,但不晚于 pre-BLA/pre-NDA 会议	收到申请后 60 个 日历日内
突破性疗法认定	用于治疗严重疾病且与现有疗法相比,初步临床证据表明药物对于有临床意义的终点有实质性改善	包括快速通道的所有获益 美国 FDA 专门指定高级审评员 对高效的药物开发进行重点指导 其他措施来加快审评,如优先审评	随 IND 提交或之后提交,但不晚于 EOP2 会议	收到申请后 60 个 日历日内
RMAT 认定	该药物是一种再生医学疗法且拟用于治疗、缓解、逆转或治愈严重疾病,且初步临床证据表明,该药物有解决此类疾病或病症的未满足医疗需求的可能性	包括突破性疗法认定的所有获益 通过早期沟通讨论潜在的替代终点或中间终点 支持加速批准的可能方法	取决于初步数据的可用性	收到申请后 90 个 日历日内



续表 3

加速程序	纳入标准	政策获益	申请提交时间	美国 FDA 回复时间
加速批准	用于治疗严重疾病的药物,与现有治疗相比,通常可提供有意义的优势且证实对可合理预测临床获益的替代重点有影响,或可合理预测对“不可逆的发病或死亡”有影响的临床终点,或其他临床获益	审批是基于可合理预测药物临床获益的替代终点或中间临床终点允许较早提交申请或较早批准,通过上市后(确证性)研究来验证和描述对不可逆的发病或死亡的影响或其他临床获益	申办者在整个开发过程中与审评部门讨论加速审批的可能性,包括使用计划的重点作为审批的基础,并讨论确证性试验(在审批时正在进行)	未规定
优先审评认定	用于治疗严重疾病的药物初始申请或疗效补充申请且如果获批,与已上市产品相比,可显著改善安全性或有效性,或根据儿科研究报告进行说明书标签变更的补充申请,或符合资格的传染病产品申请,或使用优先审评券的任何申请或补充申请	缩短审评时间(与 10 个月的标准审评相比,优先审评时间为 6 个月,两者的初始审评期均为 60 d)首轮审批比标准程序的药品快	随初始 BLA/NDA 或疗效补充申请提交	收到初始 BLA/NDA 或疗效补充申请后 60 个日历日内

3.3 美国 FDA 发布/实施的相关技术指南

为了促进 RMAT 产品的研发和上市进程,美国 FDA 基于现有的监管认知,发布了一系列技术指南,提出有效、基于科学的指导原则,以支持该领域的研究。截至目前,已发布了 17 项技术指南,见表 4。

表 4 美国 FDA 再生医学先进疗法相关指南

序号	指南名称	发布或实施时间 /年/月/日	内容简介
1	药基因组学资料申报指南 (Pharmacogenomic Data Submissions)	2023/3/16	阐明哪些药物基因组学研究结果和数据必须包含 IND、NDA 和 BLA 的监管申报中,结合基因组生物标志物使用方式和潜在风险的不同向申办者提供相应的药物基因组数据申报报告格式和详细程序的建议,旨在促进药物开发期间药物基因组学数据的生成和使用
2	行业指南:细胞及基因治疗产品的多个版本在早期临床试验中的研究 (Studying Multiple Versions of a Cellular or Gene Therapy Product in an Early Phase Clinical Trial; Guidance for Industry)	2022/11/4	旨在为在单病种的早期临床试验中研究细胞或基因治疗产品的多个版本的申办者提供建议,收集安全性和活性的初步证据,其中包括如何组织和构建 IND、提交新信息以及报告不良反应
3	行业指南草案:再生医学疗法自愿性共识标准认可计划 (Voluntary Consensus Standards Recognition Program for Regenerative Medicine Therapies; Draft Guidance for Industry)	2022/6/15	对《201 治愈法案》第 3 章第 3036 节的回应,介绍了 CBER 的再生医学疗法标准认可计划 (SRP-RMT),旨在识别和认可自愿性共识标准 (VCS),以提高 RMT 产品的监管可预测性,促进 CBER 监管的 RMT 产品的开发和评估。VCS 是为医疗产品各方面的开发提供“共识方法”的一种手段,通过 VCS 促进符合监管标准的过程更有效和监管标准更规范。包括 2 个实质性部分的描述,即 VCS 项目的目的和评估 VCS 的程序
4	包含人类基因组编辑的人类基因治疗产品指南草案 (Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing)	2022/3/15	介绍了使用基因组编辑技术的人类基因疗法的监管建议,其中提到目前基因疗法存在的安全风险和监管建议,例如需要进行至少 15 年的长期随访等;相关产品安全性和质量的评估方法包括产品设计、制造、测试、临床前安全性评价和临床试验设计方面的信息



序号	指南名称	发布或实施时间 /年/月/日	内容简介
5	嵌合抗原受体(CAR) T 细胞治疗产品的研发考量(Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Products)	2022/3/15	提供了有关 CMC、药理学和毒理学以及临床研究设计方面的 CAR-T 细胞专门建议,提到了适用于自体或异体 CAR-T 细胞产品的建议,还为 CAR-T 细胞产品分析方法的可比性研究提供建议
6	新型冠状病毒肺炎(COVID-19)突发公共卫生事件期间许可和研究用细胞和基因治疗产品的生产考量行业指南(Manufacturing Considerations for Licensed and Investigational Cellular and Gene Therapy Products During COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry)	2021/1/19	为获得许可以及研究用细胞和基因治疗(CGT)产品的申办者提供基于风险的建议,以最大限度地减少新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的潜在传播。补充美国 FDA《药品和生物制品生产企业应对员工 COVID-19 感染的良好生产规范注意事项》中向药品和生物制品制造商提供的建议,该指南中的建议特别考虑了从供体回收的原材料(细胞和/或组织)以及细胞和基因治疗产品制造方法(例如培养中的细胞扩增、病毒减少步骤、配方)
7	人类基因治疗研究 IND 的 CMC 信息(CMC Information for Human Gene Therapy INDs)	2020/1/28	旨在指导申办者提交足够的 CMC 信息,以确保研究产品的安全性、均一性、质量、纯度和效力,适用于人类基因治疗产品和包含与药物或设备结合的人类基因治疗组合产品。该指南的组织遵循美国 FDA 通用技术文件(CTD)指南的结构
8	根据孤儿药法规解释基因治疗产品的相同性(Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations)	2020/1/28	该草案指出,根据 21CFR316.3(b)(14)(ii)条款,美国 FDA 对“相同性”的决定将考虑基因治疗产品的主要分子结构特征。该指南结合示例解释了美国 FDA 如何针对 2 种打算用于相同用途或适应证的基因治疗产品作出授权孤儿药专营权的决定。另外,美国 FDA 并不会仅基于 2 个基因治疗产品的转基因和/或载体之间的微小差异就将其视为不同的药,将考虑基因治疗药物的其他特征(例如调控元件、被转导的细胞类型)
9	血友病的人类基因治疗(Human Gene Therapy for Hemophilia)	2020/1/28	提供关于临床试验设计和临床前考虑因素的建议,以支持这些基因治疗产品的开发。除其他要素外,指南草案还提供了关于替代终点的建议,供加速批准用于治疗血友病的基因治疗产品使用。此外,定稿指南中还进一步解释了传统批准与加速批准的含义
10	罕见病的人类基因治疗(Human Gene Therapy for Rare Diseases)	2020/1/28	提供关于临床前、制造和临床试验设计的建议。该信息旨在帮助申办者设计临床开发计划,其中可能存在有限的研究人群规模潜在的可行性和安全性问题,以及解释有效性的问题。以及何时使用安慰剂对照的一些新细节(即如果一项研究有多个剂量水平队列,考虑将每个队列中的一些受试者随机分组以接收安慰剂)以及何时使用受试者内比较来避免受试者间控制发生的受试者间差异性问题。定稿指南中还讨论了识别相关生物标志物和伴随用药的问题
11	视网膜疾病的人类基因治疗(Human Gene Therapy for Retinal Disorders)	2020/1/28	目前在美国进行视网膜疾病临床试验的基因治疗产品通常是玻璃体内注射或视网膜下注射。在一些情况下,基因治疗产品被封装在要植入眼内的装置中。该指南重点关注视网膜疾病基因治疗的特殊问题,提供了产品开发、临床前测试和临床试验设计相关的建议
12	行业指南:在生产和患者随访过程中,基于逆转录病毒载体的人类基因治疗产品的逆转录病毒复制能力的检测(Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up; Guidance for Industry)	2020/1/28	向行业提供在制造基于逆转录病毒载体的基因治疗产品期间,以及在接受基于逆转录病毒载体的基因治疗产品的患者的随访监测期间,检测逆转录病毒复制能力(RCR)的更多建议。在接受逆转录病毒载体基因治疗产品的患者随访中建议包括待测材料的鉴定、数量以及一般测试方法。此外,还提供逆转录病毒载体基因治疗产品后监测患者逆转录病毒感染证据的建议



序号	指南名称	发布或实施时间 /年/月/日	内容简介
13	行业指南:人类基因治疗产品给药后的长期随访指导原则(Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products: Guidance for Industry)	2020/1/28	列举了不同基因治疗产品发生延迟性不良事件的潜在风险并给出评估风险的相关建议。该指南指出,长期随访的观察对于监测基因治疗产品的长期安全性非常重要。对于使用基因编辑技术、载体序列融合或人类基因组改变等给受试者带来长期风险的基因治疗产品,要求其临床试验过程中开展长期随访,以监测延迟的不良事件,申办者基于产品特性、给药途径以及体内存留时间等因素确定相关基因治疗产品长期随访持续时间
14	行业和美国 FDA 工作人员指南:人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品最小操作和同源使用的监管考虑(Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff)	2020/7/20	旨在提高利益相关者对 21CFR 1271.3(f) 中最小操作定义和 21CFR 1271.3(c) 中相应使用的理解,也有助于利益相关者理解 21CFR 1271.10(a)(1) 和 (2) 中的监管标准适用性。明确了“361 类”产品必须同时满足 4 项条件:包括最小限度的操作、同源性使用、不与其他药品或产品联合使用、没有系统性的作用和影响并且也不依赖活细胞的代谢活动发挥其主要功能。一切不符合 361 标准的产品均被视为“药品、器械或生物产品”,是风险相对较高的产品,受到 PHSA 351 的管制
15	行业指南:针对严重疾病的再生医学疗法的加快审批程序(Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Condition: Guidance for Industry)	2019/2/15	为从事针对严重或危及生命的疾病的再生医学疗法产品申办者提供关于加速开发和审查的监管考虑,包括 FD&C 法案第 506(g) 节所规定的内容以及《21 世纪治愈法案》第 3033 节所补充的内容,在符合某些标准的情况下,再生医学疗法可被指定为再生先进疗法。描述了可用于严重疾病的再生医学疗法的加速项目,包括由《21 世纪治愈法案》创建的新的 RMAT 指定、优先审查指定和加速批准。此外,该指南描述了可能有资格获得 RMAT 指定的再生医学疗法临床开发中的考虑因素以及此类产品申办者与美国 FDA 的沟通办法
16	再生医学产品综合政策框架(Framework for the Regulation of Regenerative Medicine Products)	2019/5/21	涵盖了加快再生医学产品开发的多种策略,其中包括 RMATs 认定。该框架由 4 份指导文件组成,是全面政策框架的一部分,以明确如何支持和加速再生医学产品的开发,包括人类细胞、组织和基于细胞和组织的产品(HCT/Ps)。指导文件建立在美国 FDA 基于风险的灵活监管框架之上,并强调了该机构帮助为患者带来新创新治疗方案的承诺

3.4 美国 RMAT 实施现状

RMAT 产品不仅要求具备创新性且能够符合未满足的临床治疗需求。根据美国 FDA 官网数据,截至 2022 年 12 月 31 日,美国 FDA 共接收了 203 个 RMAT 认定产品的申请,其中已同意 82 项(见表 5),覆盖用于儿童先天性心脏病、细胞淋巴瘤等疾病治疗领域^[11]。由该项数据可见,美国 FDA 推行的一系列鼓励政策和技术指南有效促进

了基因和细胞治疗产品的申报,但最终获得 RMAT 资格认定的产品仅 40%,认定的门槛较高。美国 FDA 目前仅批准了 3 款 RMAT 认定的产品,分别是 Mallinckrodt 制药公司的皮肤再生组织制品 Stratagraft(2017 年 7 月)、住友制药母公司旗下的 Enzyvant 集团公司的小儿先天性无胸腺症治疗药物 Rethymic 和百时美施贵宝的治疗大 B 细胞瘤产品 Breyanzi。

表 5 美国 FDA 2017—2022 财年接收的 RMAT 产品数量

财年	接收的申请数量	同意数量(财年申请 数量的占比/%)	拒绝数量(财年申请 数量的占比/%)	撤回数量(财年申请 数量的占比/%)
2017	31	11(35%)	18(58%)	2(6%)
2018	47	18(38%)	27(57%)	2(4%)



续表 5

财年	接收的申请数量	同意数量(财年申请数量的占比/%)	拒绝数量(财年申请数量的占比/%)	撤回数量(财年申请数量的占比/%)
2019	37	17(45%)	18(48%)	2(5%)
2020	34	13(38%)	21(61%)	0
2021	24	9(33%)	13(58%)	2(8%)
2022	30	14(40%)	15(43%)	1(3%)

数据来源于美国 FDA 官网,统计时间截至 2022 年 12 月 31 日

4 对我国的启示

4.1 完善法律法规和指南框架,鼓励和推进新工具、新方法、新标准的制定

总结美国监管实践可以看出,其支持前沿技术的创新落实在国家战略、立法层面以及指南框架的构建等各方面:① 为了支持药物研发工具的发展,美国将器官芯片和微生理系统作为独立的药物非临床试验评估体系纳入《食品和药品修正案》法案。② 美国参众两院联合通过美国 FDA 现代化法案 2.0,取消 FD&C 对新药和仿制药进行动物实验的强制要求,而我国目前尚无与《食品和药品修正案》和 FD&C 类似的对于替代方法的相关要求。③ 美国 FDA 围绕再生医学疗法制定了灵活的审评标准和技术要求,显著降低细胞和基因治疗产品的研发成本。建议我国参照美国 FDA 的实践经验,在国家战略层面形成长期工作计划,完善相关前沿技术法律法规依据和指南框架,引导前沿技术健康发展。

4.2 构建监管机构与产学研管组织更广泛的沟通协作平台

目前我国药品监管过程缺少产学研用平台的联合参与,虽在持续关注相关技术方法的研发进展,但研发和监管尚未形成良性沟通,研发和验证、具体应用脱节,不利于相关技术方法在具体药物研发中的转化落地。建议将产、学、研、管有机结合,建立良好的沟通机制,在沟通中形成共识,在共识中促进转化,强化医保、卫健、药监等政府部门、产业界、临床研究机构与前沿技术之间的互信互认,打通技术向应用实践转化的壁垒。

4.3 深度参与药品监管国际交流与合作

作为 ICH 成员国,我国应通过拓展双边、多边合作交流机制,积极参与全球药品监管研究,主动参与国际规则制定,及时掌握创新药物研发的新趋势、新问题^[12]。2023 年 6 月 ICH 温哥华会议正式通过了美国生物技术创新协会(BIO)提交的《关

于细胞和基因治疗产品监管国际协调战略路径的建议书》,标志着 RMAT 作为全球生物医药未来发展的重点方向,将是 ICH 等国际药品研发和监管标准协调的重点领域之一。我国已通过“中国药品监管科学行动计划”先后制定了 15 项细胞和基因治疗产品相关技术指导原则,基本与国际同步,应当把握当前的技术前沿优势。增强政策支持和资源配置,定期研究调整或增加“中国药品监管科学行动计划”研究项目和药品监管科学全国重点实验室任务清单,提高监管科学研究的针对性,提升国际话语权和前沿技术协调主动权。

5 结语

面对创新技术的迅速发展,药品监管机构的能力要求已经不是传统意义上的知识缓慢积累,而是爆炸式的知识涌入。为了弥补当前国家医药创新转化链条明显的短板,我国应集中优势资源,在“中国药品监管科学行动计划”取得积极成效的基础上,在“十四五”期间全面强化药品监管科学体系建设,为中国式现代化药品监管实践提供科技支撑和引领。依托药品监管科学全国重点实验室、监管科学行动计划等平台,集中优势力量,针对创新产品特性、行业问题、监管需求,研究制定各类前沿技术评价的新工具、新标准、新方法,在研发的全链条协助企业规避风险,实现顺畅转化,不断提高创新药物的成药性评价水平,最终带动整个产业的高质量发展,保障和促进公众健康。

[参 考 文 献]

- [1] FDA. OFFICE OF PHARMACEUTICAL QUALITY 2021 ANNUAL REPORT [EB/OL]. (2022-02). <https://www.fda.gov/media/156272/download>.
- [2] 李香玉,梅妮,陈桂良.美国食品药品监督管理局关于“新兴制药技术”的监管理念与实践[J].中国药事,2020,34(7):836-839.
- [3] FDA. News from ETP [EB/OL]. (2022-02-22). <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/news-etp>.

- [4] FDA. CDER's Framework for Regulatory Advanced Manufacturing Evaluation (FRAME) Initiative [EB/OL]. [2023-04-17]. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/cders-framework-regulatory-advanced-manufacturing-evaluation-frame-initiative>.
- [5] LEWIN JJ 3rd, CHOI EJ, LING G. Pharmacy on demand: New technologies to enable miniaturized and mobile drug manufacturing[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016,73(2):45-54.
- [6] FDA. FDA's Advanced Manufacturing Initiatives Helping to Provide Quality Human Drugs for Patients [EB/OL]. (2021-10-13) [2023-04-17]. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fdas-advanced-manufacturing-initiatives-helping-provide-quality-human-drugs-patients>.
- [7] FDA. Quality Management Maturity: Essential for Stable U.S. Supply Chains of Quality Pharmaceuticals [EB/OL]. (2022-04-05). <https://www.fda.gov/media/157432/download>.
- [8] FDA. Drug Development Tool (DDT) qualification process [EB/OL]. [2023-04-15]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-development-tool-ddt-qualification-programs/drug-development-tool-ddt-qualification-process#:~:text=The%20Drug%201%20Development%20Tool%20%28DDT%20%29%20qualification%20process,advance%20DDT%20development%20for%20both%20drugs%20and%20biologics>.
- [9] FDA. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions [EB/OL]. (2019-02). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-regenerative-medicine-therapies-serious-conditions>.
- [10] FDA. Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics [EB/OL]. (2014-05) [2023-04-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/expedited-programs-serious-conditions-drugs-and-biologics>.
- [11] FDA. Cumulative CBER Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) Designation Requests Received by Fiscal Year [EB/OL]. (2022-12-31). <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/cumulative-cber-regenerative-medicine-advanced-therapy-rmat-designation-requests-received-fiscal>.
- [12] 高建超, 韦薇, 张旻, 等. 细胞和基因治疗产品监管科学研究进展和展望[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(2): 105-108.

编辑: 刘卓越/接受日期: 2023-10-23