

细胞治疗产品非临床致瘤性和成瘤性评价概况

庞丽丽, 石富江, 田永章, 秦昭恒, 尹纪业

细胞治疗产品 (cell therapy products, CTPs) 是指用于治疗人类疾病, 来源、操作和临床试验过程符合伦理要求, 按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的人体来源的活细胞产品^[1]; 是从实验室培养的干细胞、组织和器官中提取的, 被注射到患者体内的生物技术产品^[2]。CTPs 主要包括干细胞和体细胞两类, 其中干细胞分为胚胎干细胞 (embryonic stem cell, ESC)、间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 和诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 等, 是目前正在研究的用于制备细胞治疗产品的主要细胞类型^[3]。

由于细胞治疗产品采用个性化治疗, 其市场需求越来越大^[4], 对干细胞及相关产品的安全性、有效性、可控性方面的要求不断提高, 以临床应用为目标的干细胞基础与转化研究已经成为新的研究热点^[5]。近几年来, 细胞药物领域经历了前所未有的发展, 越来越多的 CTPs 进入临床, 用于治疗多种严重疾病^[6]。至 2019 年底, 全球共推出超过 27 种细胞和基因治疗产品, 已有多项细胞治疗产品获批上市。同时, 国内各大制药企业积极布局产业链的延伸, 不断深入对细胞治疗产品的开发。2016 年, 国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 发布了《细胞制品研究与评价技术指导原则》(征求意见稿), 首次明确将干细胞纳入药品管理。截至 2021 年 4 月, 全球有 2073 种在研细胞治疗药物, 比 2020 年增加了 572 种, 增长 38%。

CTPs 的临床前研究同样遵从 GLP 规范, 在非 GLP 状况下开展的研究或检测, 应予说明并评估非 GLP 条件对试验结果可靠性、完整性及对细胞治疗产品总体安全性评价的影响。申报时需要安全药理学试验、单次和重复给药毒性试验、免疫原性和免疫毒性试验、致瘤性和成瘤性试验以及非预期分化作用等研究数据。CTPs 的致瘤性和成瘤性评价周期长, 并受到细胞来源、细胞的处理程度、给药途径和部位等因素的影响。畸胎瘤发生风险高, 是远期毒性和临床前毒性评价中最具挑战性的试验项目, 也是该类药物开发中的最大障碍^[7]。

普遍认为, 未分化细胞因具有固有的多向分化和多能性, 在免疫缺陷动物中可形成畸胎瘤^[8-9]。CTPs 成瘤性风险主要与是否含有未分化细胞、非预期分化、多次传代或转化导致的基因突变和不稳定性^[10]以及病毒载体 (腺病毒载体、反转录病毒载体等) 的致瘤性风险等因素有关^[11-14]。根据细胞产品的类型不同, 一般认为 CAR-T 细胞的致瘤性和成瘤

性风险很低, 评价时需重点考查其 CAR 基因转导带来的致瘤性风险, 包括基因组插入的位点分析, 病毒载体的致瘤性等。

本文将从致瘤性和成瘤性的角度对 CTPs 临床前毒性评价内容进行综述, 以期为国内细胞治疗产品的临床前评价提供参考。

1 致瘤性和成瘤性

《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则 (试行)》中对致瘤性和成瘤性做了明确的定义。致瘤性 (oncogenicity): 系指细胞裂解物中的化学物质、病毒、病毒核酸或基因以及细胞成分接种动物后, 导致被接种动物的正常细胞形成肿瘤的能力, 即接种物 (细胞和/或裂解物) 促使正常细胞转变为肿瘤细胞的能力。成瘤性 (tumorigenicity): 系指细胞接种动物后在注射部分和 (或) 转移部位由接种细胞本身形成肿瘤的能力。对肿瘤细胞生长的促进作用被称为促瘤性。致癌性 (carcinogenicity) 通常用于药物采用的啮齿类动物的临床前致瘤性评价, 而不适用在 CTPs 临床前评价中。这里致瘤性评价与国际人用药品注册技术协调会 (ICH) 指南 S6 中使用的致癌性研究 (carcinogenicity study) 同义, 都是指临床前评价中药物引起的动物形成 (良性和恶性) 肿瘤的风险。因此, 习惯上将药物开展的 2 年期的啮齿类动物试验称为致癌性试验, 而 CTPs 的肿瘤风险评估常用致瘤性和成瘤性等术语。

目前认为, 对于 CTPs 肿瘤形成风险的评价, 2 年啮齿类动物致癌性试验不适用^[15]。临床前试验普遍采用的是基于啮齿类动物的体内试验和体外细胞学试验结合的办法。

2 细胞治疗产品的指导原则

包括欧洲药物管理局 (EMA)、美国食品和药物管理局 (FDA)、日本厚生劳动省 (MHLW) 等在内的全球监管机构已经提出了具体的法规和指南, 以支持开发 CTPs。FDA、MHLW 和世界卫生组织 (WHO) 等都相继颁布了细胞产品的相关指导原则, 为临床试验批准和上市批准所需的质量、安全和有效性方面提供了工作框架。

作者单位: 100850 北京, 军事医学研究院毒物药物研究所抗毒药物与毒理学国家重点实验室/国家北京药物安全评价研究中心

通信作者: 尹纪业, Email: yinjiye11@163.com

收稿日期: 2021-10-08

2.1 EMA 指导原则

2006年,EMA发布了细胞治疗产品的指导原则,指出如果细胞转化存在风险,需要对细胞的增殖能力和染色体完整性开展试验。2011年,EMA的先进疗法委员会发布了关于干细胞治疗产品的指导性文件,指出多能干细胞和成体干细胞虽有不同,但都存在形成肿瘤的固有风险,并且培养条件会影响基因组的不稳定性;还指出延长细胞培养时间可能对评价肿瘤发生性和染色体稳定性有帮助。EMA的一个工作组专门又对MSC治疗产品的成瘤性进行了专题讨论,并提出有些MSC比诱导的iPSC更容易发生染色体畸变^[16]。

2.2 FDA 指导原则

2008年,FDA在简报文件中讨论了人类胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)形成畸胎瘤的风险,应开展未分化ESCs杂质检测和不适当分化检测等。测试方法主要包括流式细胞术和qRT-PCR等。从FDA指南的角度来看,细胞移植的能力主要通过动物实验来评估。

2013年,FDA还发布了关于研究性细胞和基因治疗产品临床前评估的行业指南,细胞治疗产品涉及致瘤性和成瘤性问题,并指出细胞分化状态、细胞操作的程度、诱导现有宿主恶性细胞和目标患者群体肿瘤形成的潜力因素需要考虑。并且在进行致瘤性和成瘤性试验设计时,推荐选择预期的临床解剖部位给药,并指出保证足够的研究时间非常重要。

2.3 MHLW 指导原则

MHLW《成体干细胞指南》中明确指出,评价中应考虑细胞类型及其特征,讨论肿瘤形成的可能性。要求在合适的动物模型上进行研究,但没有提供关于评估动物模型适用性标准的说明;也可以采用体外细胞进行研究。

到目前为止,EMA和FDA公布的指南中还没有做后续的跟进(解释或修订),仍有一些问题尚未明确。比如,如果在检测(体内或体外方法)中结果显示为阳性,即出现肿瘤发生的证据,后续应采取什么样的步骤,以及是否应该限制对细胞的操作都无说明。Barkholt等^[17]研究认为,MSCs的成瘤性风险极低,只需进行体外核型鉴定即可;hiPSCs引起畸胎瘤的固有风险与存在的未分化的细胞、细胞操纵的程度和到达足够数量前的传代次数等因素有关。

2.4 中国 CTPs 法规和指导原则

2015年,卫生计生委和药监局颁布的《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》^[18]要求应当对高代次的或经过体外复杂处理和修饰的自体来源以及各种异体来源的干细胞制剂进行临床前研究阶段动物致瘤性和成瘤性评价。建议选择合适的动物模型,使用合适数量的干细胞、合理的植入途径和足够长的观察期,以达到对干细胞产品致瘤性和成瘤性的有效评价。

2017年,实施的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》中,对非临床研究中细胞治疗产品的致瘤性和成瘤性研究做了要求:考虑到细胞治疗产品中具体细胞种

类的不同、各细胞群/亚群分型的分化状态、生产过程对细胞的影响、基因修饰细胞中转导基因的表达(如各种生长因子)、细胞治疗产品诱导或增强宿主体内形成肿瘤的潜能、目标人群等因素,需要根据以上特点进行综合考虑并评价细胞治疗产品引起宿主细胞或细胞治疗产品本身发生肿瘤的风险^[1]。目前,就如何选择致瘤性/致癌性研究的动物模型尚未达成科学共识。

致瘤性试验应采用临床拟用产品进行试验,需确保细胞可在体内长期存活以考察是否有潜在肿瘤形成^[19]。试验设计需注意以下方面:合适的对照组(例如阳性对照、空白对照);每组需有足够的动物数量,使肿瘤发生率的分析满足统计学要求;需包含最大可行剂量;受试物应到达拟定的临床治疗部位;足够长的试验周期。由于免疫排斥反应,人源细胞治疗产品的致瘤性和成瘤性试验可考虑使用免疫缺陷的啮齿类动物模型进行。

3 临床前致瘤性和成瘤性评价策略

致瘤性和成瘤性试验开始前,需要了解细胞产品的基本信息和质控信息,根据实验目的选择合适的安全性评价指标或参数。致瘤性和成瘤性试验应与一般毒性试验、概念验证试验、生物分布等研究同期开展。

3.1 动物在体试验

动物在体致瘤性试验设计中需要考虑:细胞的生产(GMP或是实验室产品),细胞质控试验(检测细胞来源、细胞生长率、分化标志物的表达、基因表达和基因稳定性等),动物模型和给药途径(免疫缺陷动物类型、皮下或临床给药相同的途径),细胞移植方法,使用动物的性别和数量,细胞数量,阳性对照细胞的选择和肿瘤形成的定义,观察期,免疫组化监测的步骤,异位肿瘤形成的检测方法等^[20]。

3.2 细胞质量控制

临床前使用的细胞应与临床拟用细胞尽量一致,且最好按GMP标准生产。控制细胞产品质量的方法主要包括:基因芯片检测基因表达、qRT-PCR检测干细胞标志物或分化标志物^[21-22]、流式细胞术分析细胞表型。

基因不稳定是影响hCTPs成瘤性的潜在危险,其表现为基因突变、基因扩增、核型异常或染色体重排的积累,以上都可能增加最终产物细胞恶性转化的风险^[23-24]。影响遗传稳定性的因素可能因细胞类型和(或)培养方法不同^[25],因此建议在使用治疗前尽量缩短细胞培养时间和传代次数,并评估hCTPs的遗传稳定性。采用基因组杂交技术(CGH)进行无菌试验、支原体试验、外显子测序和染色体稳定性试验,通过G-带分析技术、多色荧光原位杂交显带技术(mBAND)或荧光原位杂交技术(FISH)进行染色体分析,可提供遗传稳定性的粗略指标^[26]。遗传稳定性测试可能有助于表征hCTPs的质量和安全性。然而,目前这种评估并不是强制性的,主要是为了获得申报资料而进行。

3.3 动物模型

现已有大量商品化的免疫缺陷动物模型,包括 SCID (C.B-17/Icr-scid/scid)、NOD-SCID (NOD/ShiJic-scid) 和 NOD-SCID/IL-2R γ KO (NOG) 等小鼠^[27], 它们都是 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞功能的严重缺陷模型, 在这些模型上细胞移植接种时可获得更高的成功率。在一些短期和长期毒理学研究中, 人源性细胞已经成功地移植到免疫缺陷大鼠中^[28]。有时不完全免疫缺陷(如无胸腺裸小鼠)模型或大型 SCID 猪也可选择^[29], 主要是从它们具有更大的体型能接受更多的细胞剂量的角度考虑。可见, 动物模型在选择时会考虑多个参数, 每个模型的优缺点都应考虑在内。细胞移植成功和存活的证据是试验设计中要考虑的首要因素, 在试验开始前最好进行皮下荷瘤的预试和模型筛选。通常选择 HeLa 细胞作阳性对照, 推荐连续观察 12 个月, TPD₅₀ (引起 50% 移植小鼠产生肿瘤的最低细胞数量) 是一个重要的参考标准。

3.4 给药途径和给药部位微环境的影响

临床前给药途径应与临床给药途径尽量一致, 可评价移植部位微环境对细胞治疗产品的影响。动物实验之前可在体外进行共培养预试验, 以评估宿主组织对肿瘤形成的影响。组织切片还可用免疫组化或 qRT-PCR 方法(如 LIN28) 进行确认, 其中 qRT-PCR 方法灵敏度极高。

有学者认为采用人源化的转基因小鼠可能对提高预测能力有帮助^[30], 人类肿瘤发生的微环境^[31]至少包括血小板衍生生长因子、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-12 和成纤维细胞生长因子-2 等^[32-35], 它们都具有人类特异性, 并与人类受体特异性结合。此外, hCTPs 应以实际患者接受的相同剂量或最大可行剂量施用, 如难以将相同数目的细胞种植到小动物模型的情况下, 可以将细胞数目缩小到最大可行剂量。或者, 当 CTPs 直接注入一个特定区域(例如, 特定的大脑区域、脊髓、心脏或眼睛等部位), 可根据移植细胞与移植部位的体积比值计算实际需要的细胞数量。

此外, 人源化细胞产品可通过人特异性抗体来识别移植部位的细胞存活和位置, Ki-67 可反映肿瘤形成细胞的增生潜力^[36]。动物实验每组动物至少 6 只。如果目标人群是单一性别, 临床前可采用相同的单一性别开展试验。

3.5 体外细胞评价

多种体外检测方法(如流式细胞术和 qRT-PCR) 可以确定未分化的 hPSCs 的残留数量, 这些检测方法证明是高度敏感和可靠的。为了检测非预期转化细胞的存在, 可以使用细胞增殖实验和数字软琼脂克隆形成实验^[36-37], 这两种方法都被证明可以有效地检测极少量中间产物转化细胞。传统的软琼脂克隆形成实验长期以来一直用于非接触依赖的细胞生长和恶性细胞转化的检测, 最近的研究表明, 数字软琼脂克隆形成实验对细胞转化检测更敏感^[38]。

这些体外细胞学检测新方法各有优缺点, 应根据每种产品以及目标患者人群进行相应的选择, 而不应作为强制的检

测清单来实施。与成瘤性相关的体外实验主要包括两个方面, 即未分化 hPSCs 或 hCTPs 转化细胞检测的体外方法, qRT-PCR 和高效培养方法可用于检测残留 hPSCs, 数字软琼脂克隆形成实验方法来检测转化细胞, 这些方法可能比目前使用严重免疫缺陷动物模型更敏感。体外实验还能尽可能减少动物的使用数量, 符合 3Rs 原则^[39]。

4 展望

与传统小分子药物相比, CTPs 因其固有的复杂性和异质性, 无论监管层面还是技术层面的审批都面临严峻的挑战。临床前需要结合动物在体试验和基于体外细胞培养的试验手段充分进行个性化研究。未来, 新兴技术将不断被开发并得到应用。在微流控芯片^[40-41](器官芯片技术) 上体外培养人体组织, 最终通过患者源性细胞和免疫细胞的结合, 可以产生更具代表性的类人微环境。尽管该项技术还处于早期阶段, 但人类细胞芯片上的癌症转移模型有望成为一种有广泛应用前景的替代方法。另外, 体外组织培养技术和离体器官培养技术可以为我们的试验提供更接近于机体内的真实环境^[42], 以此获得更加灵敏准确的数据。同时考虑进一步的试验中, 在现有动物实验伦理和实验条件允许的情况下, 选择更贴近于人类的灵长类动物进行试验验证, 以期获得更贴近于人类临床试验的数据。

总之, 细胞治疗产品作为一个新的制药方向, 需要各方共同努力, 在临床前提供基于科学的证据, 以增强对再生医学和细胞治疗安全性的信心。

参考文献

- [1] China Food and Drug Administration. Technical guidelines for research and evaluation of cell therapy products. 2017-12-22. (in Chinese)
国家食品药品监督管理总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则. 2017-12-22.
- [2] Liu CX, Yan FY, Cao C. Developing regulatory science for advancing normative development of cell therapy products and technologies. *Drug Eval Res*, 2019, 42(11):2125-2135. (in Chinese)
刘昌孝, 闫凤英, 曹彩. 发展监管科学, 促进细胞治疗产品和技术应用科学规范发展. *药物评价研究*, 2019, 42(11):2125-2135.
- [3] Wolmarans E, Mellet J, Ambele MA, et al. Heterogeneity of cell therapy products. *S Afr Med J*, 2019, 109(8b):24-28.
- [4] de Wilde S, Guchelaar HJ, Zandvliet ML, et al. Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2016, 3:16073.
- [5] Low LA, Mummery C, Berridge BR, et al. Organs-on-chips: into the next decade. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5):345-361.
- [6] Gao JC, Wei W, Zhang M, et al. Progress and prospect of regulatory science in cell and gene therapy products. *Chin J New Drugs*, 2022, 31(2):105-108. (in Chinese)
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. *中国新药杂志*, 2022, 31(2):105-108.
- [7] Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(4): 268-277.

- [8] Bouma MJ, van Iterson M, Janssen B, et al. Differentiation-defective human induced pluripotent stem cells reveal strengths and limitations of the teratoma assay and in vitro pluripotency assays. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(5):1340-1353.
- [9] Hentze H, Soong PL, Wang ST, et al. Teratoma formation by human embryonic stem cells: evaluation of essential parameters for future safety studies. *Stem Cell Res*, 2009, 2(3):198-210.
- [10] Andrews PW, Ben-David U, Benvenisty N, et al. Assessing the safety of human pluripotent stem cells and their derivatives for clinical applications. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(1):1-4.
- [11] Li Y, Huo Y, Yu L, et al. Quality control and nonclinical research on CAR-T cell products: general principles and key issues. *Engineering*, 2019, 5(1):122-131.
- [12] Kay MA. AAV vectors and tumorigenicity. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10):1111-1113.
- [13] Muñoz-Lorente MA, Martínez P, Tejera Á, et al. AAV9-mediated telomerase activation does not accelerate tumorigenesis in the context of oncogenic K-Ras-induced lung cancer. *PLoS Genet*, 2018, 14(8): e1007562.
- [14] Heinrich T, Rengstl B, Muik A, et al. Mature T-cell lymphomagenesis induced by retroviral insertional activation of Janus kinase 1. *Mol Ther*, 2013, 21(6):1160-1168.
- [15] Vahle JL, Finch GL, Heidel SM, et al. Carcinogenicity assessments of biotechnology-derived pharmaceuticals: a review of approved molecules and best practice recommendations. *Toxicol Pathol*, 2010, 38(4):522-553.
- [16] Kim T, Bershteyn M, Wynshaw-Boris A. Chromosome therapy. Correction of large chromosomal aberrations by inducing ring chromosomes in induced pluripotent stem cells (iPSCs). *Nucleus*, 2014, 5(5):391-395.
- [17] Barkholt L, Flory E, Jekerle V, et al. Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies--bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy*, 2013, 15(7): 753-759.
- [18] National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Guidelines for quality control of stem cell preparations and preclinical research (trial). 2015-07-31. (in Chinese) 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行). 2015-07-31.
- [19] Ito E, Miyagawa S, Fukushima S, et al. The establishment of tumorigenicity assay promise the safety in the cardiomyogenesis therapy using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for clinical application. *Circulation*, 2017, 136(Suppl 1):A19339.
- [20] Kawamata S, Kanemura H, Sakai N, et al. Design of a tumorigenicity test for induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived cell products. *J Clin Med*, 2015, 4(1):159-171.
- [21] Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3):200-216.
- [22] Zhao Y, Ye X, Shehata M, et al. The RNA quality control pathway nonsense-mediated mRNA decay targets cellular and viral RNAs to restrict KSHV. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3345.
- [23] Allahbakhshian-Farsani M, Abdian N, Ghasemi-Dehkordi P, et al. Cytogenetic analysis of human dermal fibroblasts (HDFs) in early and late passages using both karyotyping and comet assay techniques. *Cytotechnology*, 2014, 66(5):815-822.
- [24] Xu R, Li X, Boreland AJ, et al. Human iPSC-derived mature microglia retain their identity and functionally integrate in the chimeric mouse brain. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1577.
- [25] Patin E, Hasan M, Bergstedt J, et al. Natural variation in the parameters of innate immune cells is preferentially driven by genetic factors. *Nat Immunol*, 2018, 19(3):302-314.
- [26] Turinetto V, Orlando L, Giachino C. Induced pluripotent stem cells: advances in the quest for genetic stability during reprogramming process. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1952.
- [27] Zhou Q, Facciponte J, Jin M, et al. Humanized NOD-SCID IL2rg^{-/-} mice as a preclinical model for cancer research and its potential use for individualized cancer therapies. *Cancer Lett*, 2014, 344(1):13-19.
- [28] Lu P, Wang Y, Graham L. Long-distance growth and connectivity of neural stem cells after severe spinal cord injury. *Cell*, 2012, 150(6): 1264-1273.
- [29] Suzuki S, Iwamoto M, Saito Y, et al. Il2rg gene-targeted severe combined immunodeficiency pigs. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(6):753-758.
- [30] Wang M, Zhao J, Zhang L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer*, 2017, 8(5):761-773.
- [31] Xian W, McKeon F. Microenvironment meets lineage complexity in junctional tumorigenesis. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3829.
- [32] Xu HL, Chen SL, Rao K, et al. The relationship between fatty acid supplement and gut microbiota in patients with cancer. *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2018, 5(4):424-429. (in Chinese) 徐惠丽, 陈仕亮, 饶可, 等. 肿瘤患者脂肪酸营养与肠道微环境的关系. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2018, 5(4):424-429.
- [33] Zhang C, Wang XL, Li CH, et al. Research progress on the interaction between tumor and immune cells through exosomes. *J Chin Oncol*, 2020, 26(6):469-474. (in Chinese) 张超, 王晓林, 李晨辉, 等. 肿瘤与免疫细胞通过外泌体相互作用的研究进展. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(6):469-474.
- [34] Qin S, Jiang J, Lu Y, et al. Emerging role of tumor cell plasticity in modifying therapeutic response. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):228.
- [35] Sinha S, Singh SK, Jangde N, et al. p32 promotes melanoma progression and metastasis by targeting EMT markers, Akt/PKB pathway, and tumor microenvironment. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1012.
- [36] Brix N, Samaga D, Belka C, et al. Analysis of clonogenic growth in vitro. *Nat Protoc*, 2021, 16(11):4963-4991.
- [37] Kusakawa S, Yasuda S, Kuroda T, et al. Ultra-sensitive detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products by digital analysis of soft agar colony formation. *Sci Rep*, 2015, 5:17892.
- [38] Meng SF, Lin L, Li XL, et al. Test for tumorigenicity of cells by soft agar cloning method and inoculation in nude mice. *Chin J Biol*, 2006, 19(5):516-519. (in Chinese) 孟淑芳, 林林, 李修兰, 等. 琼脂克隆法与裸鼠体内接种法检测细胞致瘤性的比较. *中国生物制品学杂志*, 2006, 19(5):516-519.
- [39] U.S. Committee on Revision of 'Guide for the care and use of laboratory animals'. Guide for the care and use of laboratory animals. Wang JF, Zhou Y, Liu JH, et al, translation. 8th ed. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2012. (in Chinese) 美国《实验动物饲养管理和使用指南》修订委员会. 实验动物饲养管理和使用指南. 王建飞, 周艳, 刘吉宏, 等, 译. 8 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012.

- [40] Petreus T, Cadogan E, Hughes G, et al. Tumour-on-chip microfluidic platform for assessment of drug pharmacokinetics and treatment response. *Commun Biol*, 2021, 4(1):1001.
- [41] Subedi N, Van Eyndhoven LC, Hokke AM, et al. An automated real-time microfluidic platform to probe single NK cell heterogeneity and cytotoxicity on-chip. *Sci Rep*, 2021, 11(1):17084.
- [42] Hernandez JOR, Wang X, Vazquez-Segoviano M, et al. A tissue-bioengineering strategy for modeling rare human kidney diseases in vivo. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6496.

· 协会之窗 ·

协会参加《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》 医药行业学会协会座谈会

日前，《药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》医药行业学会协会座谈会以视频方式召开。国家药监局局长焦红，党组成员、副局长徐景和、陈时飞、赵军宁，药品安全总监李波出席会议。国家药监局政法司、药品注册司、药品监管司、中检院、药典委、药审中心、核查中心、高研院、健康传媒集团等单位负责同志及有关专家参加。

征求意见稿发布后，各医药行业学会协会立即响应，积极组织会员单位开展学习研讨、征集意见建议。大家一致认为，《药品管理法实施条例》的修订备受业界关注，是全面贯彻落实《药品管理法》《疫苗管理法》和“四个最严”要求的重要举措，集中体现了《药品管理法实施条例》实施近二十年来药品研发、生产、经营、使用等环节和药品全生命周期监管研究成果和实践经验的转化，也预示着近年来药品监管改革的诸多政策和措施将进一步以法规形式得以固化。

中国药学会、中国非处方药协会、中国医药创新促进会、中国医药保健品进出口商会、中国化学制药工业协会、中国中药协会、中国医药企业管理协会、中国医药商业协会、中国医药新闻信息协会、中国生化制药工业协会、中国医药生物技术协会、中国医药质量管理协会、中国医药设备工程协会、中国疫苗行业协会、中国医药包装协会、中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会（RDPAC）、国际药用辅料协会（中国）（IPEC China）和中国药品监督管理研究会共 18 家医药行业学会协会的领导作了交流发言。协会吴朝晖副理事长出席了会议。

各协会发言代表表示《条例征求意见稿》有诸多亮点，引发了业内的广泛关注。例如：全方位鼓励创新、给予市场独占期、首次提出允许分段委托生产等新的举措对制药行业发展来说是重大利好。同时，《药品管理法实施条例》修订对已经明确鼓励的事项，应当加大力度落实；需要加强监管的方面，需要具体细化、保证落地；对属国际惯例或通行做法，但基于我国药品行业发展水平和监管资源及能力所限暂时无法解决的问题，例如行业普遍关心的 MAH 制度和分段生产等，不要明确限制，应当允许不断探索改革，为后续发展留出一定空间。

行业学会协会的各位领导在发言中纷纷表示，感谢国家药监局对各医药行业学会协会的信任以及对所提意见建议的高度重视。衷心期待《药品管理法实施条例》早日修订出台。各学会协会将齐心协力，继续发挥政府与业界联系的桥梁和纽带作用，并借助社团组织的平台宣传解读好医药政策法规。