

《基因转导与修饰系统药学研究与评价技术指导原则 (征求意见稿)》起草说明

一、起草背景

近年来，细胞治疗和基因编辑等基础理论、技术手段的发展速度不断加快，成为生物医药行业发展最为迅速的领域之一，我国细胞和基因治疗产品的研发和注册申报数量也逐年增加。目前申报的细胞治疗产品常涉及离体细胞的基因改造或修饰，所采用的工具为基因转导与修饰系统，该类系统种类多样，其设计和制备过程的差异可直接影响到细胞治疗产品的安全性和有效性。因此，这类产品所用的各类基因转导与修饰系统需经过完整的质量评价，并有必要进一步细化不同类型基因转导与修饰系统药学研究的技术要求。

为引导和规范该类产品的研发和申报，起草小组在前期调研的基础上，结合国内外相关技术要求，本着科学性、可操作性、前瞻性和先进性相结合原则，特此起草本指导原则，以期为申请人提供更具针对性的技术建议。

二、主要内容与说明

本指导原则所涉及基因转导与修饰系统，指拟在输入受试者或病人之前，直接对细胞的遗传物质进行修饰、改变基因表达方式或调节细胞生物特性所用的含有工程化基因构

建体的载体或递送系统，可能包括病毒载体、非病毒载体，以及特异性的基因编辑工具等。本指导原则介绍了基因转导与修饰系统的一般药学研究原则，包括风险控制、目的基因及调控元件、稳定性研究、内包材研究、环境和生物安全性等方面。另外，分别针对病毒载体类系统和核酸类系统的分子设计、生产用原材料、生产工艺、质量研究与质量控制等药学研究技术要求进行了阐述。

本指导原则基于现有认识，提出了对基因转导与修饰系统若干药学研究技术问题的建议，对重要的药学研究内容阐述了特定情景下的具体技术考虑，内容不具有强制性，随着研究和认识的深入，本指导原则内容将继续修订和完善。

三、需要说明的问题

（一）适用情形

本指导原则的适用情形，按照细胞治疗产品的生产工艺特点，暂时分为细胞基因转导或修饰后建立细胞库（低风险）和不建立细胞库（高风险）两类情形。由于两类细胞产品生产过程中应用基因转导与修饰系统的时间段及风险不同，对应的基因转导与修饰系统药学研究的要求存在差异。

（二）病毒载体类系统

病毒载体类系统常用于细胞的基因转导与修饰，目前已积累了一定经验。基于当前研发现状，本指导原则针对审评常见的逆转录病毒载体和慢病毒载体系统提出了细化的药

学技术要求，以便为申请人提供更具针对性的建议。随着相关技术更新和认知深入，相关要求将继续修订和完善。

（三）核酸载体类系统

核酸载体类系统方面，本指导原则主要介绍了DNA类核酸载体的药学研究技术要求，对RNA类核酸载体进行了概述。对于特异性基因编辑工具，相关基础研究和临床应用经验仍在不断积累中；本指导原则基于当前基因编辑工具的科学认识，结合专家意见，提出了分子设计等方面的药学考虑点，评估了脱靶效应的潜在安全性影响等，相关要求将随着新型基因编辑工具的技术发展持续更新。